

KÖK HÜCRE NAKLİ

Doç. Dr. Mustafa ÖZTÜRK
GATA Tıbbi Onkoloji BD.

Tıbbi Onkoloji Kongresi- 2014



Kök hücre nedir?

- Bazı dokularda bulunan ve gereksinim halinde pek çok hücreyi oluşturarak yaşamın devamını sağlayan, farklı dokulara dönüşebilme potansiyeli olan hücrelere **kök hücre** denir.
- Son yıllarda çeşitli kök hücre tipleri olduğu gösterilmiştir ve üzerinde en çok çalışmalar yapılanı "**hematopoetik kök hücre**"dir. Bu hücreden kan hücreleri oluşur.



Kök hücrelerin ana özellikleri nelerdir?

- Kendini yenileyebilen (Self-Renewal)
- Farklı hücrelere yönlenebilen (Differentiation)
- Çoğalma (Proliferation)
- Farklı hücrelere dönüşebilme (Plastisite)



Kök hücrenin farklılaşma potansiyeli

- **Totipotent kök hücreler:** Embriyonik ya da ekstraembriyonik hücre tiplerine farklılaşabilen kök hücrelerdir. Bu hücreler yaşayan bir organizmayı oluşturabilirler. Zigotun ilk birkaç bölünmesiyle meydana gelen hücreler totipotenttir.
- **Pluripotent kök hücreler:** Totipotent hücrelerden daha az oranda farklılaşma kabiliyetine sahiptir, ancak üç germ tabakasından meydana gelen neredeyse tüm hücrelere farklılaşabilirler.
- **Multipotent kök hücreler:** Özelleşmiş hücre grupları oluşturulabilen kök hücrelerdir.
- **Oligopotent kök hücreler:** Lenfoid ya da miyeloid kök hücreler gibi sadece birkaç hücre tipine farklılaşabilirler.
- **Unipotent hücreler:** Sadece bir hücre tipini üretebilirler.



Transplant tipi

- Otolog
- Allojeneik
 - İkiz
 - Akraba dışı donör
 - Anne baba, diğer akrabalar
 - Umbilikal kord



Kök hücre kaynakları

- Kemik iliği
- Periferik kan kök hücresi
- Umblikal kord



Allojeneik kan/kemik iliği donör kaynağında başarı şansı.

- Hastaların ancak %25'i akrabalarından tam uyumlu donör bulabiliyorlar
 - Kardeşlerden tam uyumlu donör bulma şansı

$$(1-(3/4)^n)$$

- 1 kardeşi olan $(1-(3/4)^1)=\%25$
- 2 kardeşi olan $(1-(3/4)^2)=\%44$
- 3 kardeşi olan $(1-(3/4)^3)=\%56$
- 4 kardeşi olan $(1-(3/4)^4)=\%69$



Tam uyumlu donör bulma stratejileri

- Uluslar arası kök hücre bankaraları:
Milyonlarca gönüllü donör
 - Hastaların yaklaşık %70 ine tam uyumlu veya 1 antijen mismatch donör bulmak mümkün
- Umbilikal kord
- Haploidentik kök hücre nakli: ebeveynlerden birisi



Kemik iliği

- 30 yıldan daha fazla süreyle kullanılan kök hücre kaynağı.
 - T hücre oranı daha az olduğu için kronik GVHD daha az oranda görülebiliyor.
 - Donöre GCSF vermek zorunda kalınmıyor
 - Mobilizasyon sorunu olan donörlerde kullanılabiliyor.
 - Daha zahmetli ve daha az oranda CD34+ hücre çekilebiliyor.

Periferik kan kök hücre çekimi

- Otolog nakillerin çoğunda artık bu yöntem kullanılıyor:
 - Daha kolay kök hücre çekimi
 - Hızlı kök hücre engraftmanı
 - Düşük maliyet



Umbilikal kord

- Nadir rastlanan HLA doku gruplarında
- Donörü olmayan olgularda
- Çocuklarda
- HLA uyumsuzluğu daha kolay tolere edilir
- Hücre sayısı çoğu zaman en önemli engeldir.





Kök hücre nakli kullanım alanları- Otolog

- Relaps Hodgkin hastalığı
- Relaps Non Hodgkin lenfoma
- Multiple myeloma
- AML
- Refrakter Testis kanseri
- Evre IV Nöroblastoma
- Relaps Ewing Sarkomu
- Araştırma kapsamında
 - Metastatik Ewing Sarcomu
 - Medulloblastoma, diğer beyin tümörleri
 - Otoimmün hastalıklar



Kök hücre nakli kullanım alanları- Allogeneik

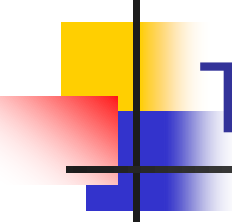
Malign hastalıklar

- AML CR1 – Matched Sibling
- Yüksek riskli ALL CR1 (Ph+ ALL)
- Relaps veya refrakter AML veya ALL
- KML
- MM
- Juvenile myelomonocytic lösemi
- MDS



Kök hücre nakli kullanım alanları- Allogeneik, kanser dışı nedenler

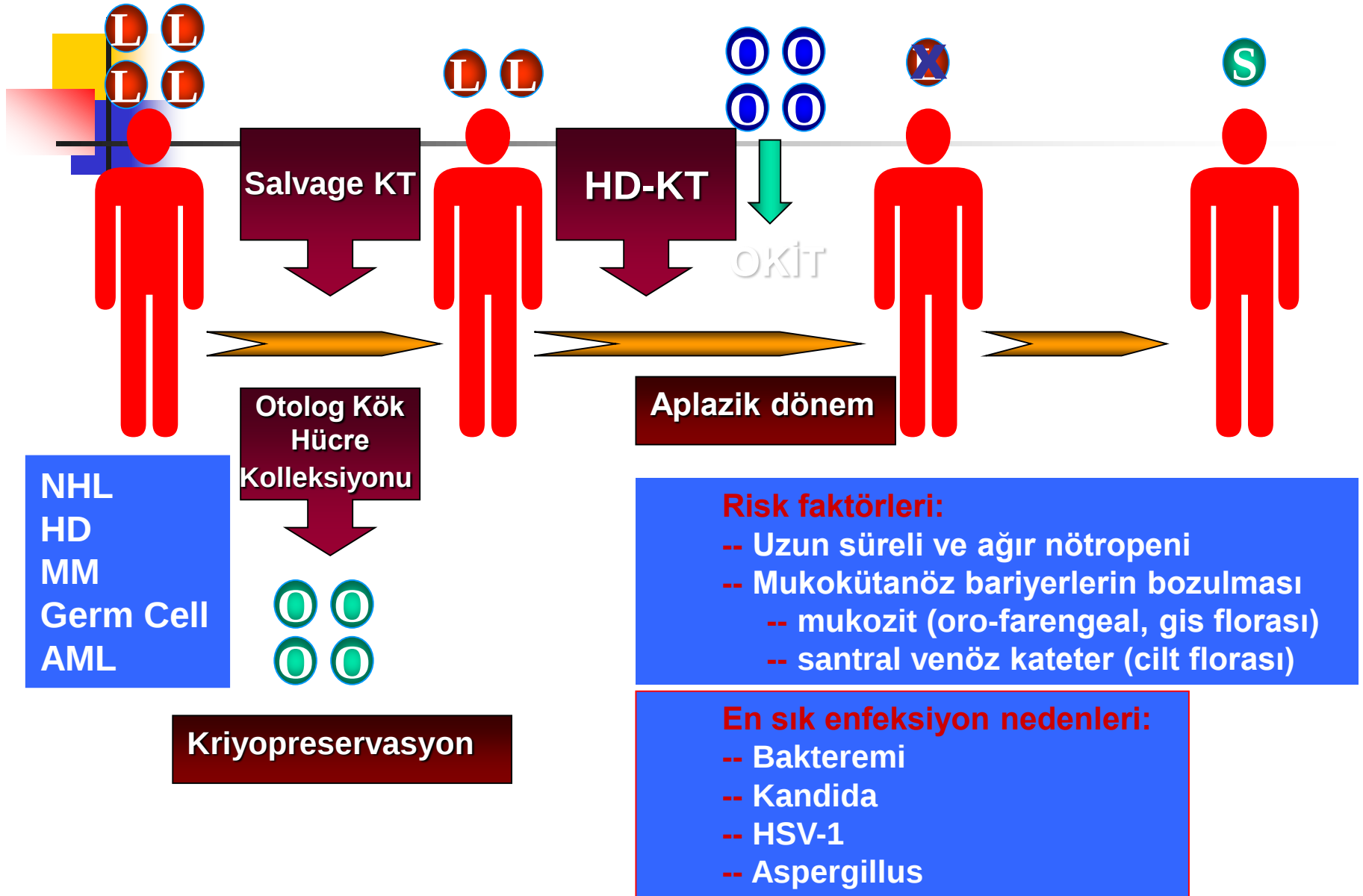
- **Edinsel metabolik hastalıklar** - Adrenolökodistrofi, Hurler sendromu, metakromatik lökodistrofi, osteopetrozis
- **Edinsel immün hastalıklar** – Ciddi kombine immün yetmezlikler, Wiskott-Aldrich sendromu, diğerleri
- **Edinsel hematolojik hastalıklar** – Pür red cell aplazi, sickle cell hastalığı, beta-talassemi,
- **Kemik iliği yetmezliği ile giden durumlar** – Ciddi aplastik anemi, Fanconi anemisi



Transplantın aşamaları (5 basamak)

- (1) Yüksek doz kemoterapi dönemi
- (2) Kök hücre infüzyonu,
- (3) Nötropenik dönem,
- (4) Engraftman dönemi
- (5) Engraftman sonrası dönem

Otolog Kök Hücre Nakli



Kök hücrelerin toplanma işlemi

Kemik iliği



Periferik kan



Kordon kanı





Yüksek doz kemoterapi dönemi

- Genellikle 7-10 gün sürer.
- Amaç
 - Maligniteyi ortadan kaldırmak
 - Kemik iliğinde yeni kök hücreler için yer açmak



Kök hücrelerin işlenmesi ve reinfüzyonu

- Reinfüzyon ortalama 30 dk sürüyor. Kök hücre volümü, torba sayısı.
- Reinfüzyon öncesi processing, T hücre depleksyonu gibi..
- Premedikasyon (asetaminofen, difenhidramin)



Aferez işlemi



DMSO ile

Aferez ürününün kriyoprezervasyon işlemi



Sıvı azot tankında ürünün saklanma işlemi



-196° C de Dondurma işlemi

Kök hücrelerin işlenmesi ve reinfüzyonu

- Kan ürünü gibi infüzyonu yapılır.
- **Anaflaksi, volüm yüklenmesi.**
- Dondurulmuş üründe %5 oranında Dimetil sulfoksit (DMSO) bulunur. Renal yetmezliğe neden olabilir.
- DMSO'ya bağlı koku, kuru öksürük, infüzyon hızına dikkat





Nötropenik dönem

- Genelde 2-4 haftalık bir dönemdir. Hastanın immün sistemi baskılanmıştır.
- Enfeksiyonlara açık bir dönem.
- Destek tedavileri ampirik antibiyotik/antifungal tedavi önemli.
- Mukozit, nötropenik ateş, GI semptomlar, akciğer komplikasyonları, genitoüriner komplikasyonlar

Self-reported experience of mucositis in cancer patients who underwent conditioning regimen and stem cell transplantation

Mustafa Ozturk • Seref Komurcu • Selim Kilic •
Ahmet Ozet • Fikret Arpacı • Bekir Ozturk •
Okan Kuzhan • Selmin Ataergin

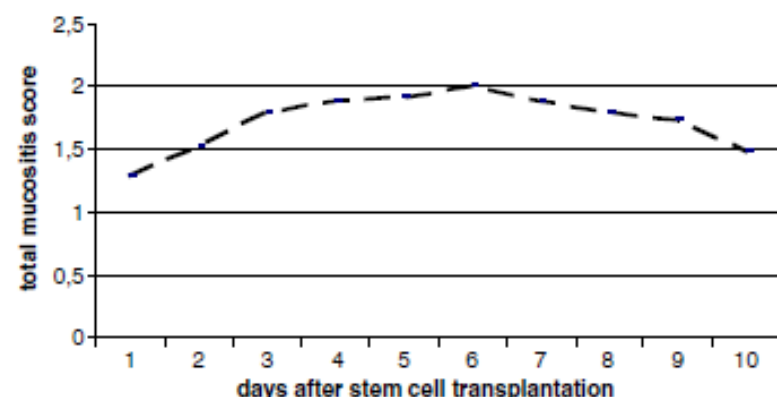


Fig. 1 Mean TMS (total mucositis score) profile in 10 days after transplantation

Support Care Cancer (2009) 17:1295–1299

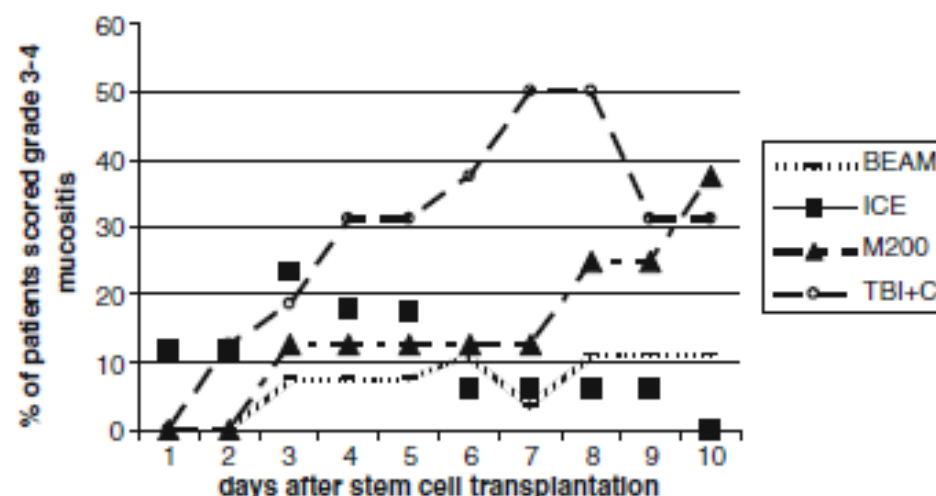


Fig. 2 Comparison of grade 3–4 mucositis in 10 days after stem cell transplantation according to conditioning regimens. *BEAM* BCNU, etoposide, cytarabine, and melphalan, *ICE* ifosfamide, carboplatin, and etoposide, *M200* melphalan 200 mg/m², *TBI+C* total body irradiation and high-dose cyclophosphamide

Allojeneik Kök Hücre Nakli

AML
MDS
KML
ALL
KLL
MPD
SAA
NHL
HD
MM
Solid Tm
Hereditör

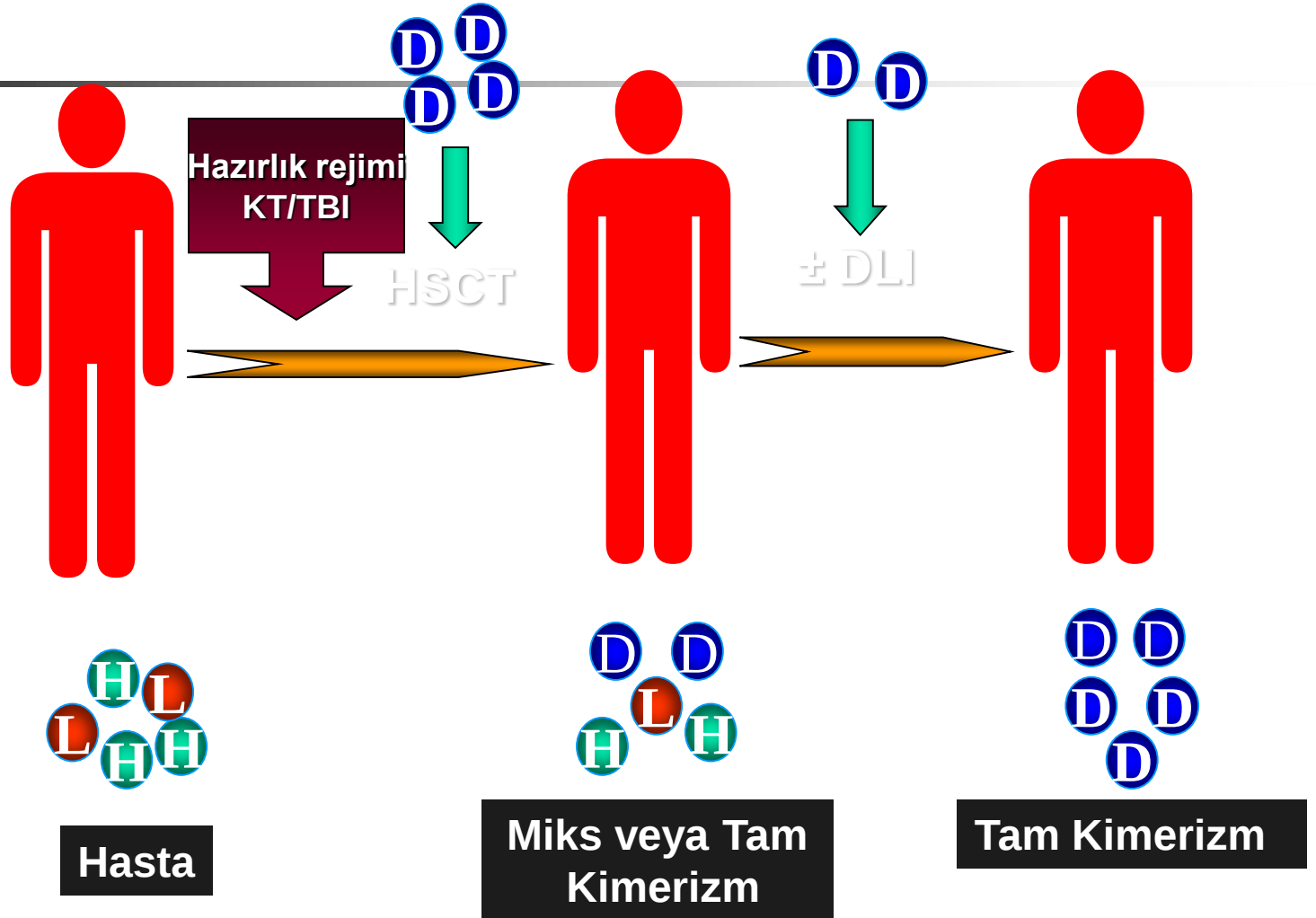
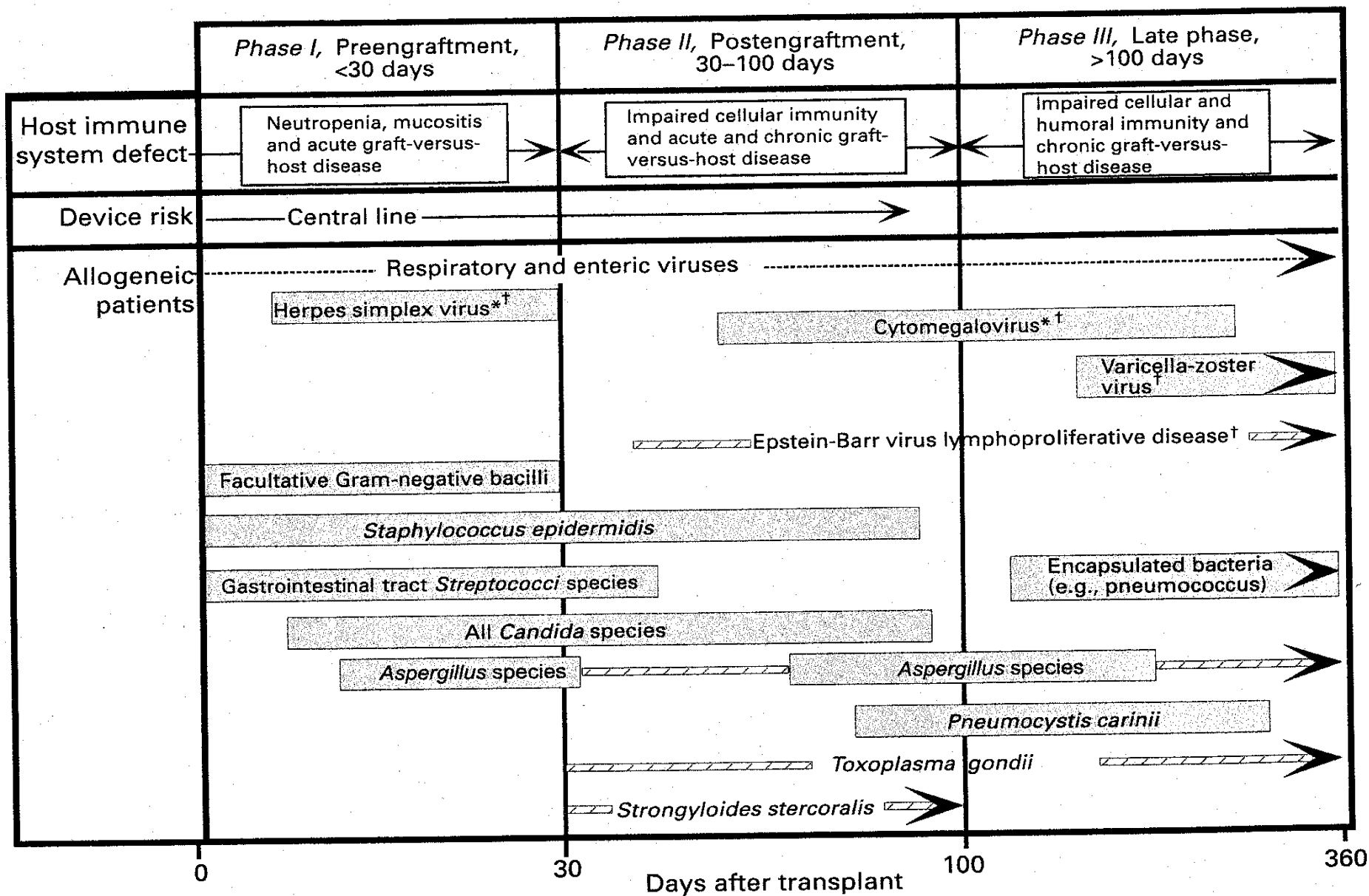


FIGURE. Phases of opportunistic infections among allogeneic HSCT recipients



*Without standard prophylaxis

† Primarily among persons who are seropositive before transplant

High incidence (≥10%)
 Low incidence (<10%)
 Episodic and endemic
 Continuous risk



Graft versus Host hastalığı (GVHD)

- Donör hücrelerinin host hücrelerine saldırması sonucu oluşur.
- Cilt, bağırsak ve karaciğer en çok etkilenen alanlar.
 - Akut < 100 gün
 - Kronik > 100 gün



GVHD riski hangi durumda artar?

- HLA match / mismatch
- Graft içindeki lenfosit sayısı
- Yetersiz immün süpresyon
- Diğer sebepler

Akut Graft versus Host hastalığı



FIGURE 2. These photographs show a patient with severe acute graft-versus-host disease of the skin.

Couriel et al, Cancer 2004.

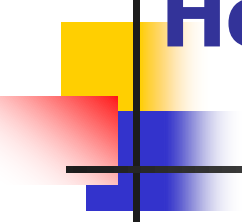


Graft versus Host hastalığı cilt: Grade IV



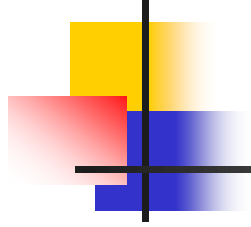
Diğer problemler

- Hemorajik sistit
- VOD (venookluzif hastalık)
- Organ Toksisiteleri (akciğer, kalp, böbrek)



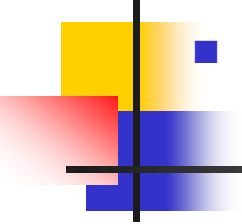
Hemşirenin kök hücre nakli sürecinde değişik aşamalarda görevleri

- **Hasta kabulü ve hastanın hazırlanması:**
 - Kök hücre nakline alınan **hastanın bilgilendirilmesi**, psikolojik olarak rahatlatılması ve hastanın hazırlanmasıyla ilgili eksikliklerin giderilmesi konusunda doktora yardımcı olur.
 - Allogeneik kök hücre nakli uygulanacak olan ve kök hücre kaynağı olarak kemik iliği kullanılacak olan durumlarda **ameliyat ekibinde** nakil hemşiresinin mutlaka olması gerekir.



■ **Hazırlama rejiminin uygulanması:**

- Hazırlama rejimi genellikle normal bir kemoterapinin 3 katı dozunda uygulanan bir kemoterapi şeklidir.
- Bu dönemdeki hastaların yan etkilerinin gözlenmesi ve hekimin haberdar edilmesi son derece önemlidir.

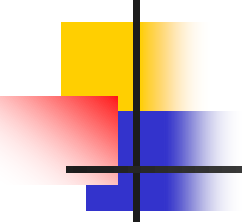


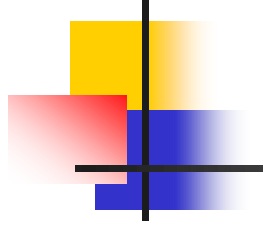
■ Kök hücre reinfüzyonu:

- Toplanan kök hücrelerin nitrojen tankında saklandıktan sonra hastaya tekrar geri verilmesi son derece dikkat ve hızlı davranmayı gerektiren bir durumdur.
- Bu dönmede kök hücrelerin kristalizasyonunu engelleyen ve normal oda sıcaklığında hücre ölümüne sebep olan DMSO'ya dikkat etmek gerekir.
- Isıtılan kök hücre ürünü bekletilmeden 10 dk kadar bir süre içinde hastaya verilmeli ve **DMSO'nun hücreler üzerindeki olumsuz etkisinden** kaçınılmalıdır.
- Kök hücre reinfüzyonu esnasında gelişebilecek herhangi bir **acil durum konusunda hazırlıklı olmalı** ve laboratuvar ekibi ile irtibatı sağlayarak hastaya ait kök hücre torbalarının eritilmesini zamanında durdurmalı, gerektiğinde tekrar başlatmalıdır.

- **Engrafmana kadar geçen nötropenik dönemde her türlü sorun yönetimi:**

- Sorunsuz bir nakilde otolog nakil hastaları genellikle 10. günde, allogeneik kök hücre nakli uygulananlar ise 15. günde nötropenik dönemden çıkarlar

- 
-
- **Taburculuk ve gerektiğinde evde bakım hizmetlerinin verilmesi:**
 - Taburcusu planlanan hastanın GCSF desteği olmadan en az 3 gün süreyle toplam beyaz küre sayımının 3.000/mm³ trombosit değerlerinin 20.000/ mm³ üzerinde olması istenir.
 - hijyen kuralları,
 - beslenme önerileri,
 - aşılama ve takip programı konusunda bilgilendirilmeli.



**Dikkatiniz için
teşekkür ederim**