



HEMATOPOİETİK KÖK HÜCRE MOBİLİZASYONU

Hemş.Gülseren YILDIZ

Erciyes Üniversitesi

Ş.D.Kemik İliği ve Kök Hücre Tedavi Merkezi

KİT-1 Sorumlu Hemşiresi

gulcer23@hotmail.com

Sunum planı

2

- Kök hücre nedir?
- Mobilizasyon nedir?
- Mobilizasyon öncesi hasta donör değerlendirme kriterleri nelerdir?
- Kök hücre mobilizasyon metodları
- Allojeneik mobilizasyon
- Otolog mobilizasyon
- **Kök hücre kaynakları;**
 - ✓ Periferik kök hücre
 - ✓ Kemik iliği kaynaklı kök hücre
 - ✓ Kord kanı



Kök Hücre Nedir?

3

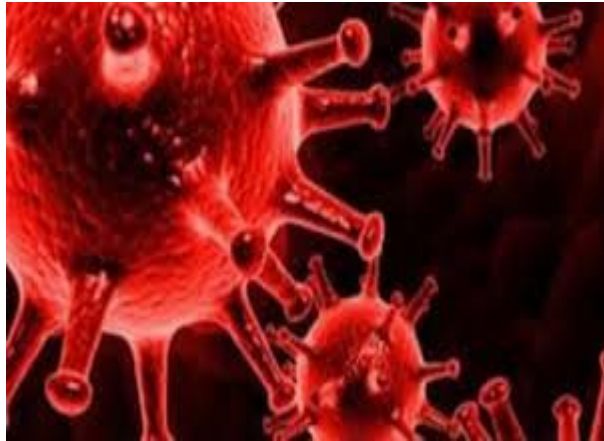
- Kendini yenileyebilen (Self-Renewal)
- Farklı hücrelere dönüşebilen (Differentiation), bulunduğu dokuya özgü farklılaşarak yeni hücreleri üretebilme özelliğine sahip
- Yamalanma yapabilen (Engraftment)
- Klonal hücrelerdir.



Kök Hücre Mobilizasyonu

4

- Kemik iliğinde bulunan hematopoetik kök hücrelerin çevre kanına geçişini sağlayan metottur.
- Periferik kanda CD34+ hücrelerin bazal seviyesi mobilizasyon metodu ile yaklaşık **16-22** misli artmaktadır.



Optimal Mobilizasyon

5

Hematopoietik yeniden yapılanmanın desteklenmesi ve transplant sonrası iyileşmenin hızlı olması için az sayıda aferez işlemi ile yeterli kök hücre toplanmasına imkân sağlamalıdır.



Başarılı bir engrafmanın sağlanabilmesi için yeterli sayıda canlı kök hücrenin infüze edilmesi gerekir.

Otolog KHT>
 2×10^6 CD34+
hücre/kg

Allojeneik KHT>
 5×10^6 CD34+
hücre/kg

Kord Kanı KHT>
 2×10^6 CD34+
hücre/kg



Kök Hücre Mobilizasyon Metotları

7

Kemoterapi (CY, Etoposid, ICE, DHAP, ESHAP vb.) periferik kanda kök hücre konsantrasyonunu **20-25 kat** artır.

Sitokin : (G-CSF) Filgrastim - Lenograstim

Kombinasyon (Kemoterapi + sitokin): Periferik kanda kök hücre konsantrasyonunu **100-160 kat** arttırır.



Kök Hücre Kaynakları

8

PERİFERİK
KAN

KEMİK İLİĞİ

KORD KANI



Kök Hücre Nasıl Tespit Edilir?

9

- Kök hücreler yüzeyinde belirli protein eksprese ederler.
 - CD 34+ hücreler kök hücre belirteci olarak kullanılmaktadır.
 - Akım sitometri kullanılarak ölçülebilir.

CD34 + kök hücrelerin sayısı

Tüm çekirdekli hücre sayısı

kemik iliğinde % 3- % 5

periferik kanda % 0.03- % 0.05



Periferik Kök Hücre Toplama

10

- Aferez cihazlarının çekiş hızı genellikle erişkinde **60-150 ml/dakikadır.** (Çekirdekli hücrelerin %0.03-0.05)
- Bu nedenle yüksek debili akıma izin veren, sürekliliği olan damar yoluna ihtiyaç vardır.

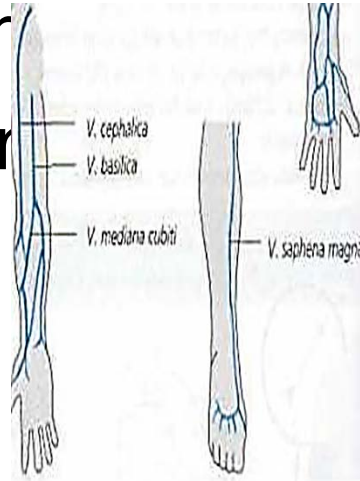


Damar Yolu Değerlendirilmeli!!

11

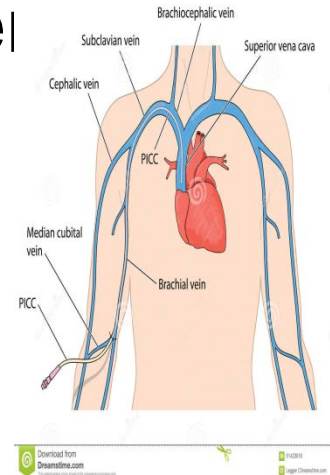
PERİFERİK VEN

- ❑ Medyan kübital ven
- ❑ Medyan sefalik ven
- ❑ Basilik ven
- ❑ Sefalik ven



SANTRAL VEN

- ❑ Subklavyan ven
- ❑ İnternal juguler ven
- ❑ Femoral ven



Periferik Kök Hücre Avantajları

12

- Uygulama kolaylıkları;
 - Genel anestezi gerektirmemesi
 - Hastaneye yatırılmadan, ayaktan yapılabilmesi
 - Daha az travmatik olması
 - Daha ağrısız olması
- Aferez öncesi transfüzyon gereksiniminin daha az olması
- Nakil sonrası engraftmanın daha hızlı gerçekleşmesi
- Trombosit süspansiyonu gereksiniminin daha az olması
- Hastanede kalış süresinin daha kısa olması
- Morbidite ve mortalite oranının daha düşük olması

Altuntas F, et al. Peripheral Blood Progenitor Cell Collection. Transfus Apher Sci. 2007;36(2):159-167



Periferik Kök Hücre Dezavantajları

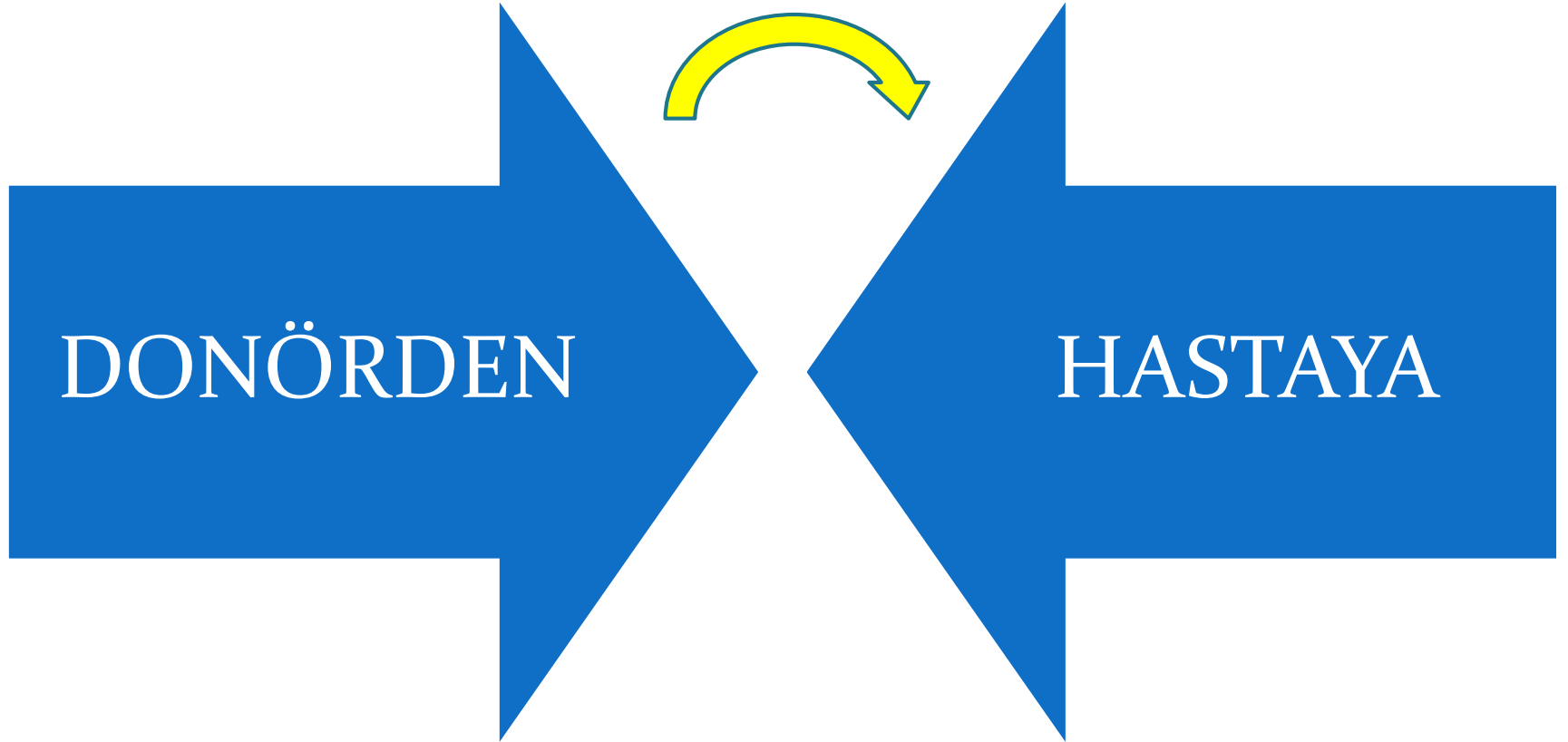
13

- Vasküler giriş yolu gerektirmesi
- Mobilizasyon protokolüne gereksinim duyulması
- Toplama işleminin birkaç gün (seans) sürebilmesi
- Sitokinlere veya aferez işlemine bağlı görülebilecek komplikasyonlar
- Dondurulmuş ürünün infüzyonu sırasında görülebilecek yan etkiler;
 - PKH içeriğinin KI'ne göre **yaklaşık 10 kat daha fazla** T-lenfosit içermesi GVHH riskini arttırabilir. Akut GVHH gelişimine etkisi yoktur.
 - Kronik GVHH insidansını arttırabilir.



Allojeneik Kök Hücre Mobilizasyonu

14



AKHN Donörleri İçin Periferik Kök Hücre Mobilizasyonu-1

15

1-Mobilizasyon programına giriş (kayıt)

2-Katılım kriterleri (Donör seçim kriterlerinin sorgulanması)

- Aday donör aşağıda belirtilen immünolojik özelliklere sahip olmalıdır:
 - HLA uyumlu aile içi donör
 - HLA uyumsuz aile içi donör
 - Yaş > 18
 - 18 yaşından küçükler için ebeveynleri ya da yasal varislerinden onay alınarak çocuk hastalıkları uzmanı incelemesi sonrası uygunluk belirlenir.
 - 6 yaşından küçük ve 20 kg'ın altındaki donörler yetişkinler için verici olarak kabul edilmezler.
 - Yaş < 65
 - Kilo > 50 kg (Erişkin için)



Mobilizasyon Programına Dışlanma Kriterleri

16

- Yaş > 75
- Performans durumu (Karnofsky) <%60
- Yaşam beklentisi <3 ay
- Şiddetli psikiyatrik sendrom
- Hamilelik
- Şiddetli ek hastalık
- Kardiyak fonksiyon (EF< %50)
- Akut hepatit varlığı
- **ÖNEMLİ NOT:** HBsAg, HCV veya HIV pozitif durumunda yalnızca Etik Kurul tarafından onaylı program uygulanır.



AKHN Donörleri İçin Periferik Kök Hücre Mobilizasyonu-2

17

3-Bilgilendirilmiş olur alma ve donör kaydı

Donöre;

- Toplama prosedürüne ilişkin risk ve hasta için yararları anlatılmalı
- Alternatif toplama metotları hakkında bilgi verilmeli
- Periferden toplanamadığı durumlarda kemik iliği alınabileceği vurgulanmalı
- Donörün ve alıcının sağlığını korumak için yapılan test ve prosedürler hakkında bilgi verilmeli
- Test sonuçlarını inceleme hakkı verilmeli
- Bilgilendirme ve yapılan işlemler sırasında soru sorma hakkı tanınmalıdır.

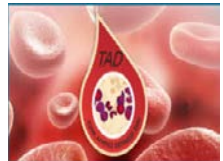


AKHN Donörleri İçin Periferik Kök Hücre Mobilizasyonu-3

18

4-Mobilizasyon öncesi laboratuvar testleri

- Seçilen donör adayının sorgulaması yapıldıktan sonra eksiksiz bir klinik muayenesi yapılır.
- Buna ilave olarak da *kan sayımı, biyokimyasal tetkikler, infeksiyon tarama testleri yapılmalı (HBsAg, Anti-HCV, anti-HIV, sifiliz serolojisi, CMV serolojisi) ve gerekli görülürse cihazlı tetkiklerden (EKG, EKO,) geçmelidir.*
- Gerekli ise başka birimlerden konsültasyon istenebilir.



AKHN Donörleri İçin Periferik Kök Hücre Mobilizasyonu-4

19

MOBİLİZASYON

Filgrastim veya lenograstim enjeksiyonundan oluşmaktadır.

HLA-özdeş veya bir antijen uyumsuz donörlerde doz
10-16 mikrogram / kg / gündür.

İlaç, 5 gün süreyle her 12 saatte bir ikiye bölünmüş günlük dozlar halinde deri altına uygulanır ve bu işlem klinikte veya evde gerçekleştirilebilir.

G-CSF uygulamasının dördüncü ve beşinci günlerinde, sabah G-CSF dozları verildikten sonra 2 CBC tüpü içinde örnekleme gerçekleştirilir.



AKHN Donörleri İçin Periferik Kök Hücre Mobilizasyonu-5

20

4. gün örneği tam kan sayımı için hematoloji laboratuvarına, 5. gün örnekleri hem tam kan sayımı için hematoloji laboratuvarına hem de CD34 + sayımı için akım sitometri laboratuvarına gönderilir.

Sayım sonucuna göre donörün izlenmesi kısmında belirtilen tedbirler alınır.

Beşinci gün sabah dozu çift veya tek (toplama ünitesi direktörü talimatına göre) doz olarak uygulanır ve hücre toplama işlemi bu uygulamadan 2-3 saat sonra başlatılır.



AKHN Donörleri İçin Periferik Kök Hücre Mobilizasyonu-6

21

5-Donörün izlenmesi

- 5 günlük uygulama sırasında, komplikasyonların gözlenmesi açısından donör doğrudan doğruya veya eğer tedavi evde uygulanıyorsa, telefon bağlantısı yoluyla izlenir.
- Donör günlük olarak mesai saatleri içerisinde aferez doktorunu telefonla arayıp durumu hakkında bilgi verir.
- Minör yan etkiler olması durumunda parasetamol kullanılabilir.
- En yaygın yan etkiler: ateş, baş ağrısı, kas ve kemik ağrısı, bitkinlik, bulantı, kusma, ishal, değişik vücut bölgelerinde uyuşmalar, kabızlık, allerjiler, uykusuzluk, iştahsızlıktır.



Ciddi yan etkilerin oluşması durumunda tedaviyi azaltın veya durdurun:

Tedavinin durdurulması:

Analjeziklerle azalmayan şiddetli baş ağrısı, parasetamol ile düşmeyen ve 24 saat devam eden 39°C ve üzeri ateş, boğazda şişme veya anafilaktik şok gibi ciddi alerjik reaksiyonlar, lökosit $> 70,000/\mu\text{l}$ olması.

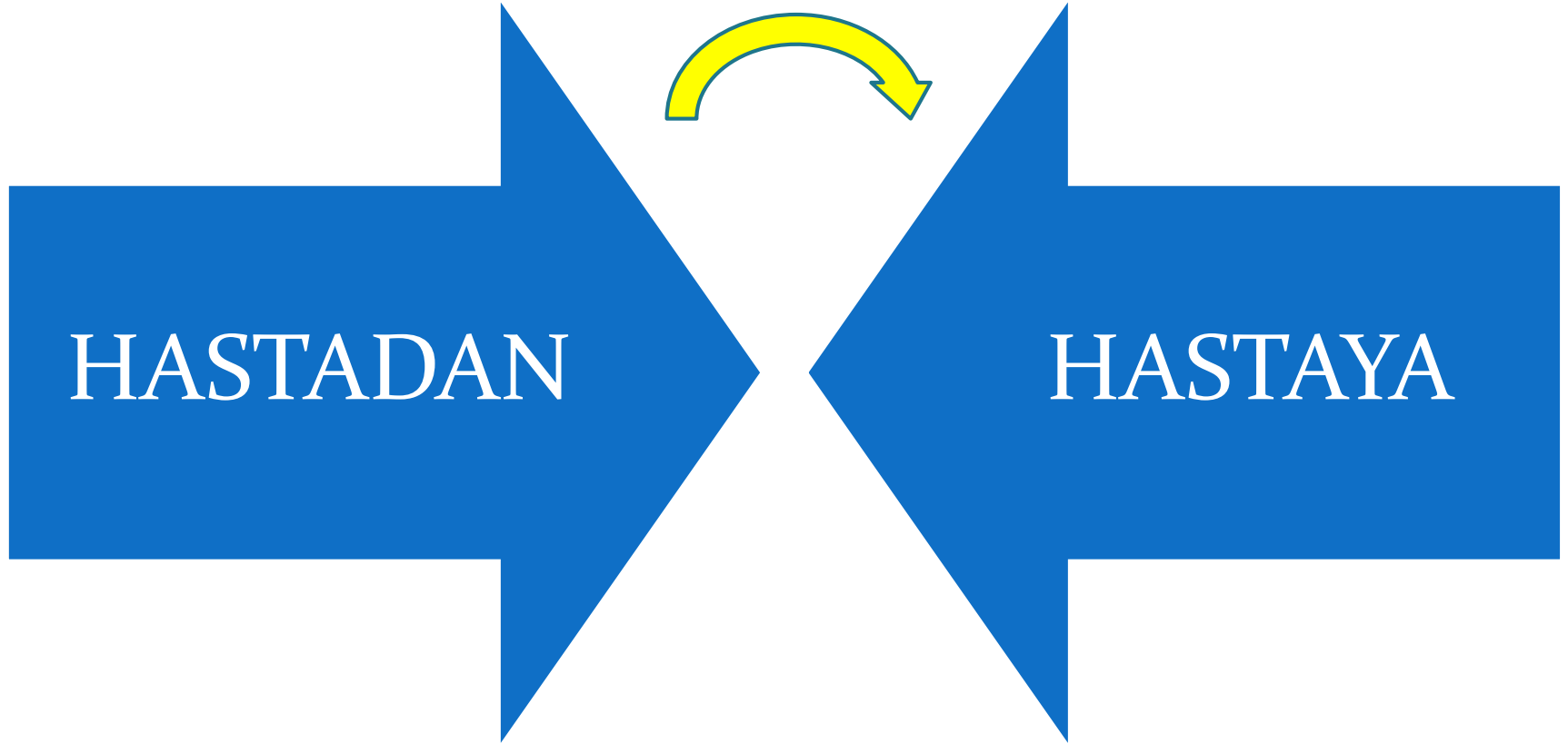
Dozun % 50 azaltılması:

Lökosit sayısının $50,000/\mu\text{l}$ 'den yüksek olması ve/veya platelet sayısının $100,000/\mu\text{l}$ 'den düşük olması



Otolog Kök Hücre Mobilizasyonu

23



Kök Hücre Mobilizasyon İsteğinin Yapılması

24

- Mobilizasyon gününde dahil olmak üzere toplama hedefleri
 - İlaç
 - Uygulama günleri
 - Doz
 - G-CSF başlama tarihi
 - Tahmini toplama tarihi ve
 - Hedef CD34 + dozu
 - Hasta ve donöre ait kimlik bilgileri, kan grubu, yaş, boy, kilo vb. bilgiler forma klinik doktoru tarafından doldurularak aferez ünitesine bildirilir.



Otolog Kök Hücre Mobilizasyonu

25

Mobilizasyon işlemi başladığında hasta remisyon evresindedir. Bu nedenle tümör kontaminasyonu söz konusu değildir.

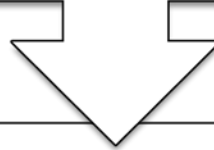
Son kemoterapi ile mobilizasyon tedavisi arasındaki süre, ilave spesifik faktörlerin hesaba katılması gerekmediği sürece yaklaşık dört haftadır.



Otolog Kök Hücre Mobilizasyonu

26

Monoklonal antikorlar (protokollere dayalı olarak) ve toksisiteden kaçınma amaçlı kemoterapi uygulamasından sonra, hastadan gün aşırı, kan sayımı ve rutin biyokimya değerleri gönderilmeli ve takip edilmelidir.



Nötropeniye girip lökositleri yükselen hastalarda lökosit sayısı 1000/mikrolitreyi aştığında periferik kanda CD34 + hücre piki görülür.

Nötropeniye girmeyen hastalarda lökosit sayısı en düşük düzeyden yükselmeye başladığında periferik kandan CD34 + hücre sayımı yapılır. **Hücre sayısı >20/mikrolitre olduğunda toplama işlemi başlanır.**



Otolog Kök Hücre Mobilizasyonu

27

- *Hastanın Takibi Ve Uygulama Sonrası Bakım*
- Toplama işlemi sona erdikten sonra hasta klinikte yatıyorsa kliniğe gönderilir.
- Klinik yatışı yoksa iki saat toplama ünitesinde takip edilen hastanın kliniğinde değişiklik yoksa ilgili doktor tavsiyeleri ile taburcu edilir.



Kök Hücre Toplanamayan Hastalarda Yapılacak Uygulamalar

28

- $\leq 2 \times 10^6$ / kg CD34 + hücre toplanan hastalar failer olarak değerlendirilir .

Bu hastalarda izlenebilecek yollar aşağıdaki gibidir:

- Kemik iliğinden hücre toplanması
- 5 μ g / kg / gün x 2 G-CSF ile stimülasyon ve beşinci günde toplama
- Günlük olarak G-CSF 5 μ g / kg x 2 ile stimülasyon ve kemik iliğinin üçüncü günde alınması



Kök Hücre Toplanamayan Hastalarda Yapılacak Uygulamalar

29

- 4 gün süreyle 10-15 μ g/kg gün G-CSF deri altına uygulama yapılır.
- 4. Gün akşam işlemiden 11 saat öncesinde 0.24 μ g/kg pleriksefor derialtına uygulanır. Ertesi gün hücre sayımı yapılır.
- Mikrolitrede 20 veya üzeri hücre sayısına ulaşıldığında hücre toplanır.
- Yeterli hücre sağlanamazsa G-CSF ve pleriksefor aynı dozlarda devam edilir.
- Maksimum 3 gün süreyle ilaçlar birlikte uygulanır



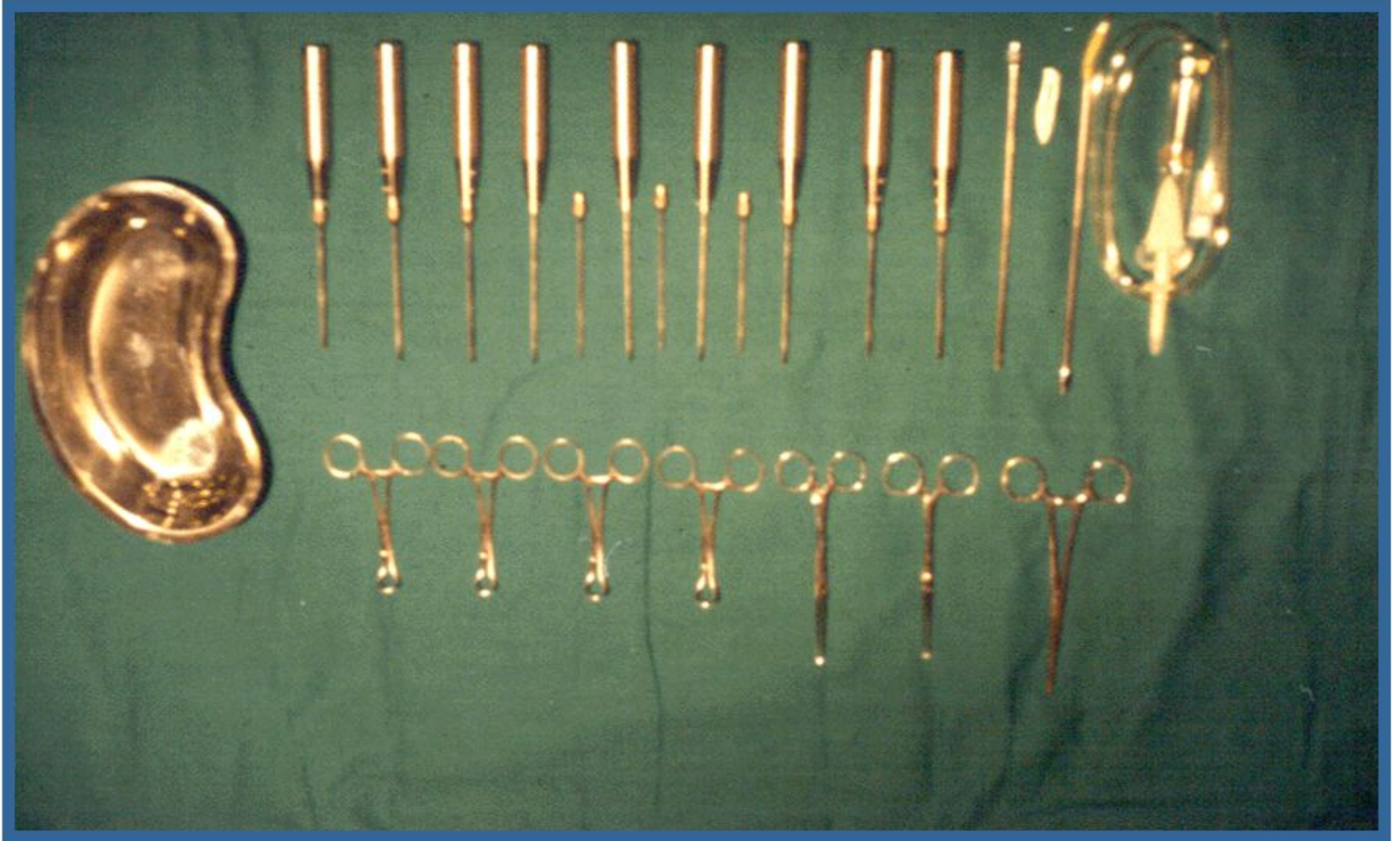
Kemik İliği Kaynaklı Kök Hücre Toplama

30

Alıcının kilogramı
başına ~10-20 ml
ilik materyali alınır.



KEMİK İLİĞİ ASPIRASYON SETİ (Thomas İğneleri)





VERİCİDEN AMELİYATHANEDE KEMİK İLİĞİ TOPLANMASI



Kord Kanı

34

Yetişkin kemik
iliğine göre
daha immatür
hücreler

Sitokin yanıtı
düşük
lenfositlerin
alloreaktif oranı
daha az

GvHH olasılığı
düşük
mismatch nakil
yapılabilir
Çekirdekli
hücrelerin %
0.3



Kordon Kanından Kök Hücre Toplama

35

- Bilgilendirilmiş onam formu alınması
- Kord Kanı toplanmadan önce annenin infeksiyöz ve genetik hastalıklar açısından sorgulanması
- Gerekli testlerin yapılması gerekir.
- Kordon kanı plasenta uterusda iken veya doğumdan sonra elde edilir.
- Bebek doğduktan sonra kord klemplenir.
- Umbilikal kord antiseptik solüsyon ile silinir.
- Plasenta ve umbilikal kortta kalan 40-100 ml kan alınır.
- Toplama işlemi 2-4 dakika sürmektedir.



Kordon Kanından Kök Hücre Toplama

36

- Toplanan kord kanından kültür için örnek alınır.
Anne kanından:
- HIV, HBV, HCV, CMV, sifiliz, toksoplazma ve diğer prevalansı yüksek hastalık testleri çalışılır.
- Kordon kanından:
 - Genetik testler ve HLA doku grupları



Kordon Kanı Nerede, Ne kadar Süre Saklanabilir?

37

- Bilgisayarlı kademeli dondurucuda dondurulup -196°C de sıvı azot tankına aktarılır.
- Kordon kanındaki hücre canlılığı 10 yıllık sürede yeterli düzeyde korunabilmekte
- En uzun 10 yıllık kord kanı başarılı bir şekilde nakilde kullanılmış.



TEŞEKKÜRLER

