

# Mezenkimal Kök Hücre İnfüzyonu

Elif Begüm Şimşek  
Acıbadem Altunizade Hastanesi  
Kemik İliği Transplantasyonu Ünitesi Hemşiresi

# İçerik Planı

1. Mezenkimal Kök Hücre (MKH) nedir?
2. Mezenkimal Kök Hücre hangi dokulardan üretilir?
3. Mezenkimal Kök Hücreler nasıl elde edilir?
4. Mezenkimal Kök Hücrelerin Özellikleri ve Klinik Uygulamalar
5. Mezenkimal Kök Hücre çeşitleri nelerdir?
6. Mezenkimal Kök Hücre kullanım alanları nelerdir?
7. Mezenkimal Kök Hücre Komplikasyonları
8. Mezenkimal Kök Hücre laboratuvar sürecinde nasıl hazırlanır?
9. Klinikte uygulanmadan önce nasıl hazırlanır ?
10. Mezenkimal Kök Hücre İnfüzyonu Özellikleri



# Mezenkimal Kök Hücre (MKH) Nedir?

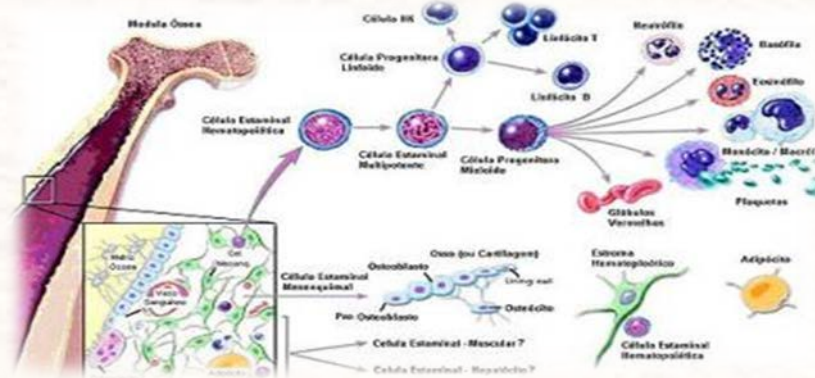
- İlk kez Friedenstein ve ark. tarafından 1974'de izole edilen ve başlıca kemik iliğinde bulunan pluripotent bir hücre topluluğudur.
- Mezenkimal kök hücre; hücrelerin bağ dokularında bulunan erişkin haldeki kök hücre tipidir. Dokuların destek bölümü olan 'stromal hücre' sinin de temelini oluşturmaktadırlar. Bulunduğu dokudan hasarlı dokuya geçebilmektedir.
- Mezenkimal kök hücreler yüksek çoğalma kapasitesine sahiptirler ve 40 kez ikiye katlanabilirler.



# MKH Fonksiyonları

*Bu hücrelerin üç temel fonksiyonu vardır:*

1. **Matrix yapımı:** Ekstraselüler matriks proteinlerini sentezleme yeteneği
2. **Sitokin desteği:** Sitokinlerle hematopoetik hücreleri desteklerler.
3. **İmmünosupressif karakterleri :** Başta T hücreler olmak üzere dendritik hücre ve diğer immün sistem hücreleri üzerine immünomodülatör etkileri mevcuttur.





*Hematopoietik kök hücre belirteci CD34 tür ancak Mezenkimal Kök Hücreleri kesin tanımlayabilen bir hücre belirteci yoktur.*

Kemik iliği,

Yağ dokusu,

Tendonlar,

Sinovyal sıvı,

Karaciğer,

Plasenta,

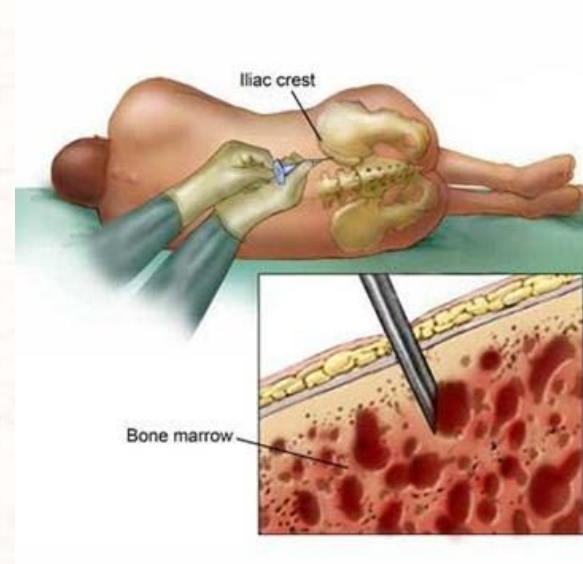
Kordon kanı,

Diş vb. dokulardan "exvivo" olarak kolaylıkla çoğaltılabilir.



# Mezenkimal Kök Hücre Elde Edilmesi

- Periferik kandan üretilecekse G-CSF (büyüme faktörü) sonrası aferez yöntemi tercih edilir.
- Kordon kanı ve Kemik iliğinden üretilecekse direk alım yöntemi kullanılır.



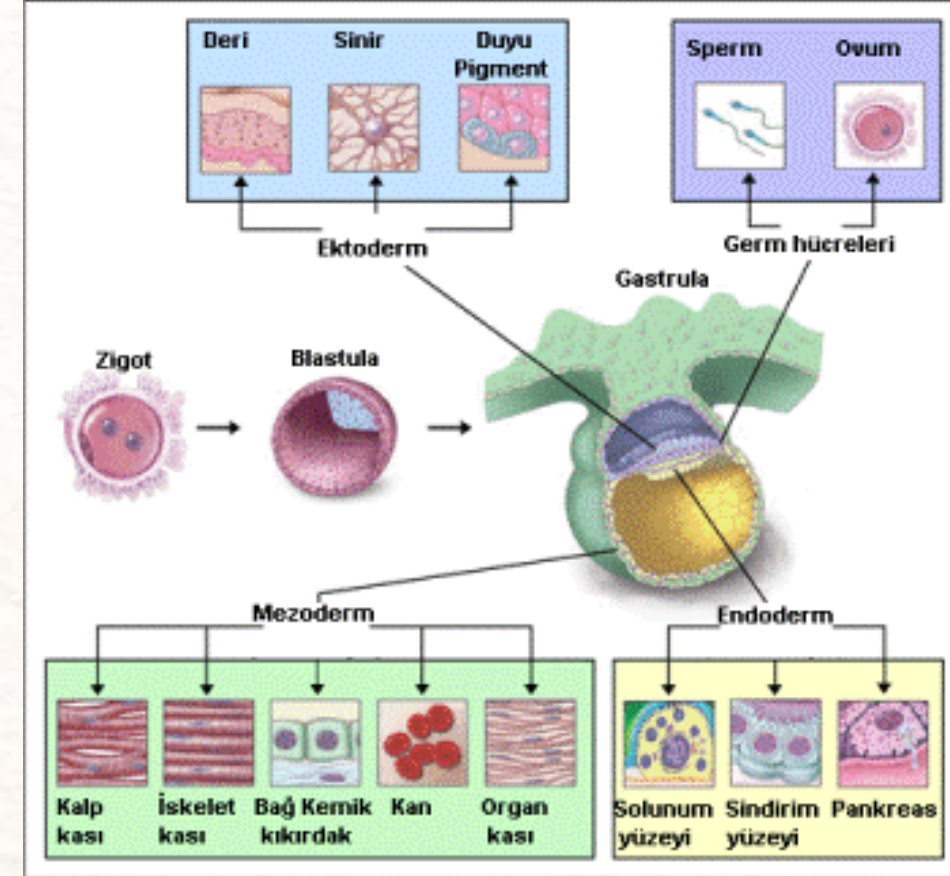


# Mezenkimal Kök Hücrelerin Özellikleri ve Klinik Uygulamalar

## Kendilerini yenileme ve farklılaşma özellikleri vardır.

Mezodermal kaynaklı osteoblastlar, adipositler, kondrositler ve myoblastların yanısıra ektodermal kaynaklı (örn. Nöronlar) ve endodermal kaynaklı(örn. Hepatositler) dokulara da farklılaşabilmektedirler.

Mezenkimal kök hücrelerin farklı hücrelere dönüşebilmeleri (plastisite) son yıllarda yapılan bir çok çalışmada gösterilmiştir.



# Mezenkimal Kök Hücrelerin Özellikleri ve Klinik Uygulamalar

**Mezenkimal kök hücreler hematopoezi uyarmaktadır.**

Allojenik ve otolog kemik iliği nakillerinde MKH infüzyonu nötrofil ve trombosit engraftmanını hızlandırmaktadır.

Yapılan çalışmalar yüksek riskli AML'li hastalara haploidentik kök hücre nakli ile beraber MKH verildiğinde graft versus host hastalığı gelişmeden erken nötrofil ve trombosit yamanması olduğu bildirilmiştir.



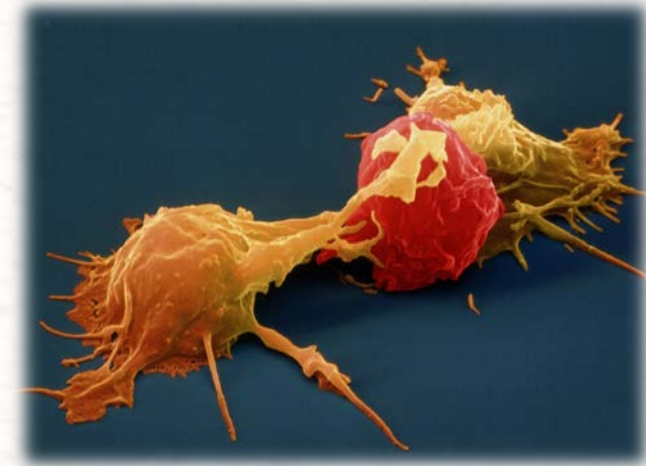


# Mezenkimal Kök Hücrelerin Özellikleri ve Klinik Uygulamalar

**Mezenkimal kök hücreler immünsüpressif etkiye sahiptir.**

T hücreleri başta olmak üzere dendritik hücreler, NK hücreleri, B lenfositleri üzerine immünomodulator etkileri bulunmaktadır.

Allojenik kök hücre nakillerinden sonra gelişen akut graft versus host hastalığı (aGVHH) profilaksi ve tedavisinde kullanılmaktadır.



# Mezenkimal Kök Hücrelerin Özellikleri ve Klinik Uygulamalar

**Mezenkimal kök hücrelerin sistemik ve lokal antibakteriyel etkileri vardır.**

Bakteriyel klirensi artırdığı, doğrudan patojen ajanların çoğalmasını inhibe ettiği ve sepsiste etkinliği gösterilmiştir.





# Mezenkimal Kök Hücre Çeşitleri 1

## 1) Fetal Mezenkimal Kök Hücreler :

- İntravenöz verildiğinde kan beyin bariyerini geçebilirler.

## 2) Kordon kanı mezenkimal kök hücreleri:

- Otoimmün hastalıkların tedavisinde henüz klinikte kullanılmasa da diğer mezenkimal hücrelerle aynı etkinlikte olması beklenen hücre grubudur.
- En çok spinal kord hasarlarında etkinliği gösterilmiştir.



# Mezenkimal Kök Hücre Çeşitleri 2

## 3) Wharton Jeli Mezenkimal Kök Hücreleri:

- Bu grup hücrelerin en önemli özelliği embriyonik kök hücrelere benzer telomer enzim aktivitesi taşımalarıdır.

## 4) Amniyotik sıvı mezenkimal kök hücreleri:

- Heterojen bir popülasyon olup fetal, cilt, respiratuar, üriner, gastrointestinal ve plasental hücreleri içermektedir.





# Mezenkimal Kök Hücre Çeşitleri 3

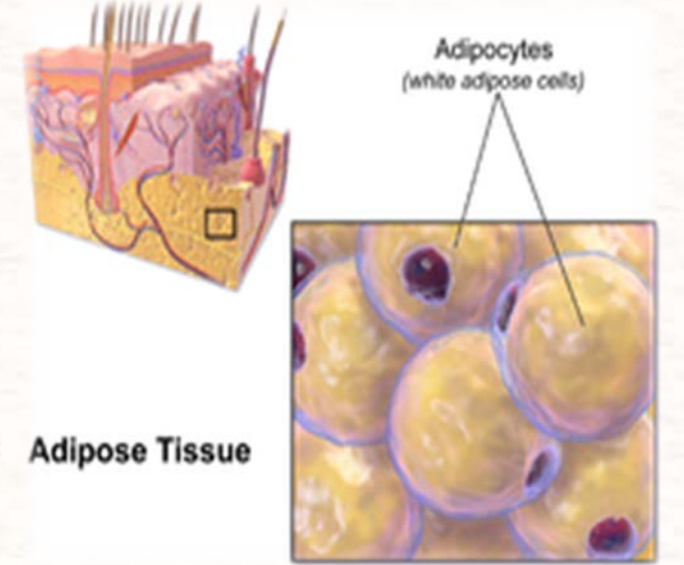
## 5) Yağ dokusu mezenkimal kök hücreleri:

Daha kolay ve çok üretilebiliyor olmalarına karşılık graft versus host hastalığı tedavisinde kemik iliği kaynaklı mezenkimal kök hücrelerle eşdeğer etkinliğe sahip oldukları görülmektedir.

## 6) Kemik iliği Mezenkimal Kök Hücreleri:

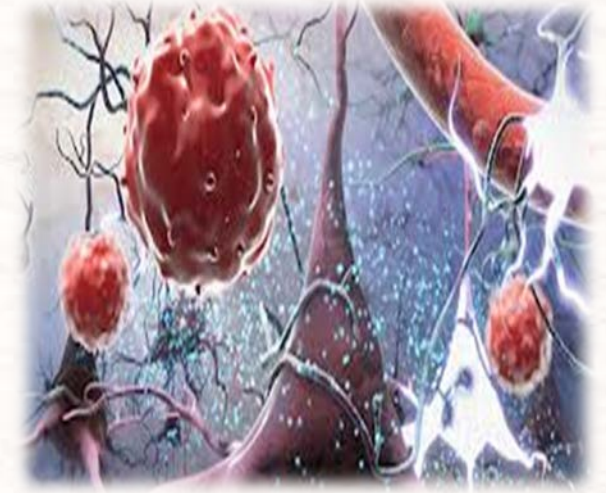
Bu alanda klinikte en çok çalışılan hücre grubundan biridir.

Özellikle bu hücrelerin self reaktiviteyi engelleyici özellikleri nedeniyle trasplant immünolojisinde gelecek için kullanım alanları geniş görünmektedir.



# Kök Hücrelerin Etken Olmasının Altında Yatan Mekanizmalar

- Kan kök hücreleri nakledildikten sonra ortalama 9-15 gün içerisinde tüm kan hücrelerini yeniden yapılandırabilmektedir.
- Allojenik kan kök hücreleri vücuda verildiklerinde tümöre karşı aktif bir savaş içine girebilmekte ( Graft versus tümör etkisi) bu da kanserin iyileştirilmesinde önemli rol oynamaktadır.
- *Mezenkimal kök hücreler ise doku onarıcı etkileriyle kök hücre naklinin yan etkilerini azaltırken allojenik kök hücrelerin daha kolay alıcıda yerleşmesini sağlar.*





# MKH kullanım alanları nelerdir?

## *1. Hematolojik patolojilerde MKH:*

- Bu güne kadar yapılan çalışmalar MKH'lerin engraftmanı desteklediği, başta graft versus host (GVHD) hastalığı olmak üzere allojeneik transplant yan etkilerini de azalttığı gösterilmiştir.





# MKH kullanım alanları nelerdir?

## 2. Kalp Hastalıklarında MKH :

Bugün kalp hastalıklarında değişik hücresel tedavi ürünleri enfarktüs sonrası 30 dan fazla çalışmada uygulanmış, etkili ve güvenli oldukları rapor edilmiştir.

## 3. Vasküler hastalıklarda MKH :

Vasküler hastalıklarda ise kardiyak hastalıklardakine benzer bulgular rapor edilmiş ve uygulamaların emniyetli, etkili olduğu gösterilmiştir.







# MKH kullanım alanları nelerdir?

## 4. Nörolojik hastalıklarda MKH:

ALS, Hurler, Otozomal Lökodistrofi, Parkinson , Alzheimer, Motor nöron hastalıkları, Stroke, Spinal kord paralizi gibi.

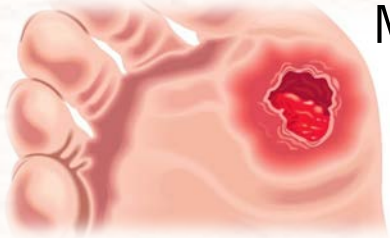
## 5. Otoimmün hastalıklarda MKH:

Crohn Hastalığı , MS gibi.



## 6. Diğer alanlar:

MKH'lerin klinikte kullanıldığı bir başka uygulama alanı da kronik iyileşmeyen yara, diyabetik ülserlerde yapılan çalışmalardır. Ortopedide kırıkta, kemik ve tendon onarımlarında yapılan çalışmalar mevcuttur.



# Mezenkimal Kök Hücre Komplikasyonları

## 1. Enfeksiyöz riskler:

Mezenkimal hücre kültürlerinde genellikle %10-20 fetal calf serumu kullanılmaktadır. Prionlar ve tanımlanmamış zoonozlar ile bulaş riski oluşturmaktadır.

## 2. İmmun yanıt oluşturabilir.

## 3. Transformasyon (dönüşüm) riski:

Kültür ortamında çoğaltılan mezenkimal kök hücrelerin dönüşüm göstermesi mümkündür. Farelerde MKH'nın kromozom anormalliklerini biriktirdiği ve buna bağlı malign (sarkoma) dönüşüm gösterebildiği bildirilmiş ancak insanlarda görülmemiştir.



# Mezenkimal Kök Hücre Komplikasyonları

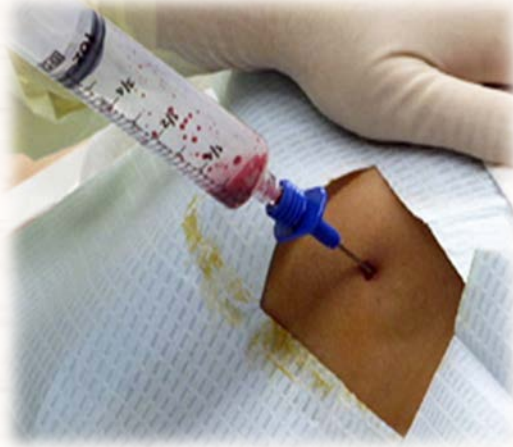
## 4. Latent tümörlerin büyümesi:

Kolon, over kanseri, kaposi sarkomu ve melanom gibi tümörlerin hayvan modellerinde MKH'lerin tümör stromasına yerleştiği, nekroz ve anjiogenezi arttırmak sureti ile tümörün büyümesine yol açtığı gösterilmiştir bu da Mkh'ın var olan bir latent tümörün büyümesine yol açabileceği kaygısına neden olmuştur.

Bahsedilen bu riskler, MKH'in iyi üretim uygulamaları (GMP) koşullarında üretilmesi ve hastalara verilmesinden önce fenotipik fonksiyonel, mikrobiyolojik ve genetik özelliklerinin kontrol edilmesi zorunluluğunu doğurmaktadır

# MKH laboratuvar sürecinde nasıl hazırlanır?

**Temel teknik plastiğe yapışma** özelliği gösteren Kemik iliği mononüklear hücrelerinin 5-7 günde yaptıkları kolonilerin 14. gün toplanarak yeniden pasajlanmasıdır.



Kan kök hücrelerinden ham ürün örneği alınması



# MKH laboratuvar sürecinde nasıl hazırlanır?



1-Ham ürün GMP  
Laboratuvarına giriş



2-ham ürün işleme için  
GMP B sınıfı üretim  
alanına giriş

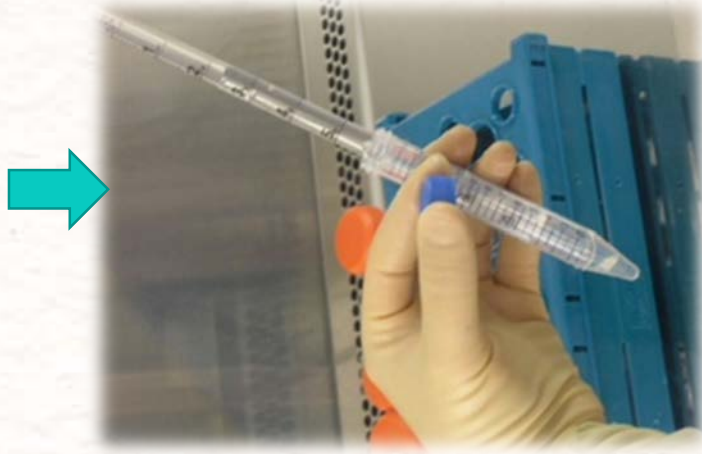


3-Mekanik diseksiyon



üretim işlemlerinin  
yapıldığı A sınıfı  
laminar  
akışlı kabin

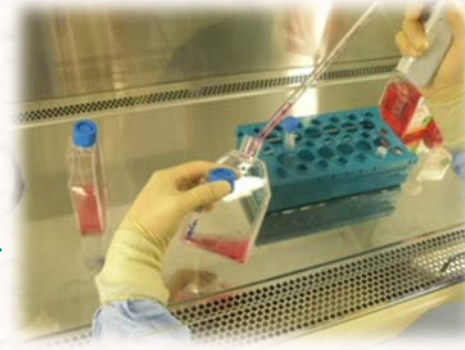
# MKH laboratuvar sürecinde nasıl hazırlanır?



5-ham ürün yıkanması



6-enzimatik diseksiyon



8-izole edilmiş  
hücrelerinin ekimi

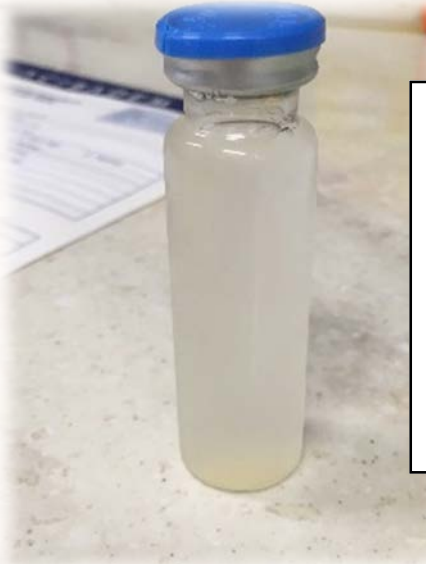
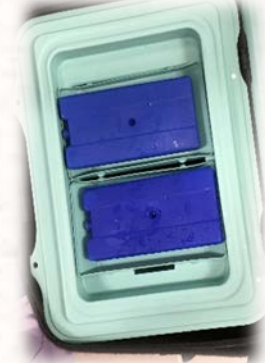


9- Üretimi  
tamamlanmış  
MKH



# Klinikte uygulanmadan önce nasıl hazırlanır ?

1. Soğuk zincir korunarak laboratuvarından nakil ünitesine transferi sağlanır.
2. Uygulama öncesi, öncelikle flakon dıştan gözle kontrol edilmelidir. Flakon içerisinde sıvıda saydam-bulut rengi normal görüntüdür.
3. Önce yumuşak hareketlerle ters - düz edilerek dibe çöken hücrelerin homojen olarak dağılması sağlanır.



# Klinikte uygulanmadan önce nasıl hazırlanır ?

4. 10ml enjektör ve pembe iğne ucu ile hazır gelen flakondan çekilir.
5. 100ml serum fizyolojik içeren torba (medifleks) içine koyulur.
6. Boş flakon serum fizyolojik ile yıkanır. (10ml)
7. Kan verme seti ile setlenerek max. 10 dakika içerisinde infüzyonu sağlanır.





# Mezenkimal Kök Hücre İnfüzyonu Özellikleri

- Öncesinde premedikasyon uygulanmaz.
- İnfüzyon süresince hasta monitörize takip edilir. Uygulamanın ilk 10 dakikasında hasta gözlem altında olmalıdır. İlk 1 saatte ise gözleme devam edilmelidir.
- Acil durum halinde kullanılmak üzere adrenalin , steroid, antihistaminik gibi ilaçlar hazır bulundurulmalıdır.
- Hazırlanan MKH solüsyonu bittikten sonra medifleksin içi ve kan seti serum fizyolojik ile yeniden yıkanır. (MKH'lerin plastiğe yapışma özelliğinden dolayı)

# Mezenkimal Kök Hücre İnfüzyonu Özellikleri

- Takip eden ilk 24 saatte ise ( hiç rapor bulunmamasına rağmen) **emboli ve enfeksiyon açısından izlenmelidir.**
- Her hücre naklinde olduğu gibi nadirde olsa **alerjik, anafilaktik reaksiyona** neden olabilir !
  - İlaçlarla bilinen herhangi bir yan etkisi yoktur.











Teşekkür Ederim

