

# 16.



## ULUSAL AFEREZ KONGRESİ

24-26 Aralık 2021 / SANAL KONGRE

## SUNUM ÖZETLERİ KİTABI



[www.aferez.org](http://www.aferez.org)  
[www.aferezkongre.org](http://www.aferezkongre.org)  
[www.aferezdijital.org](http://www.aferezdijital.org)

## AFEREZ KONGRESİ ANA BİLİMSEL PROGRAMI

<b>ÇOCUKLARDA PLAZMAFEREZ ENDİKASYONLARI</b> Arzu AKÇAY.....	1
<b>GRAFT VERSUS HOST HASTALIĞINDA EKTRAKORPOREAL FOTOFEREZ UYGULAMALARI</b> Aynur UĞUR BİLGİN.....	5
<b>TERAPÖTİK AFEREZ KOMPLİKASYONLARI VE YÖNETİMİ</b> Burak DEVECİ.....	8
<b>CAR NK HÜCRELER</b> Erden ATILLA.....	10
<b>KEMİK İLİĞİ NAKLİ SONRASI İKİNCİL MALİGNİTELER</b> Hüseyin Saffet BEKÖZ.....	11
<b>ÇOCUK HASTALARDA TERAPÖTİK PLAZMAFEREZ UYGULAMALARI VE KOMPLİKASYONLARI</b> İkbal OK BOZKAYA.....	12
<b>ENDOTEL FİZYOLOJİSİ VE GVHD PATOGENEZİNDE ENDOTELİN ROLÜ</b> İlknur KOZANOĞLU.....	15
<b>KAN BİLEŞENLERİNİN TRANSFÜZYON DIŞI KULLANIMI</b> Nil Banu PELİT.....	21
<b>İNFEKSİYÖZ KOMPLİKASYONLAR CMV</b> Nur SOYER.....	24
<b>ALLOJENİK NAKİL SONRASI RELAPS ALL'DE TEDAVİ STRATEJİLERİ</b> Özlem TÜFEKÇİ.....	28

## HEKİM ve HEKİM DIŞI AFEREZ PERSONELİNE YÖNELİK TEMEL EĞİTİM KURS PROGRAMI

<b>KÖK HÜCRE DONDURMA SAKLAMA VE İNFÜZYON</b> Canan CANSUN.....	31
<b>AFEREZDE FATURALANDIRMA</b> Cem PERDECİLER.....	36
<b>TERAPÖTİK ERİTROSİT DEĞİŞİMİ VE DEPLESYONU</b> Duygu Nurdan AVCI.....	39
<b>TERAPÖTİK AFEREZDE ACİL İŞLEMLER</b> Emine ALTUNKAYA.....	40
<b>KANIN YAPISI VE FİZYOLOJİSİ</b> Funda PEPEDİL TANRIKULU.....	43
<b>TERAPÖTİKLÖKOFEREZ, GRANÜLOSİTTOPLAMA</b> Güneş YiğİT.....	45
<b>AFEREZ TEKNİK PERSONEL EĞİTİMİ VE YASAL SORUMLULUKLAR</b> Meltem KARADAMAR.....	49
<b>ASFA REHBERİ</b> Münire TÜRKYILMAZ.....	52
<b>HASTA VE DONÖR BAZLI TROMBOSİT AFEREZİ</b> Nizamettin BEKTAŐ.....	56
<b>AFEREZDEJACIE STANDARTLARI</b> Songül TEPEBAŞI.....	60
<b>AFEREZ İŞLEMLERİNDE KULLANILAN ANTİKOAGÜLANLAR VE YAN ETKİLERİ</b> Süheyla ERTAŐ.....	62
<b>FOTOFEREZ</b> Yasin KÖKSAL.....	66

## 5. HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE NAKLİ HEMŞİRELİĞİ EĞİTİM PROGRAMI

<b>PEDİATRİK TRANSPLANT HASTASININ MERKEZE ÖZGÜ AĞIZ BAKIM PROTOKOLÜ</b> Aylin YÜKSEL.....	68
<b>ÇOCUKLUK ÇAĞI AKUT LÖSEMİLERİNDE KÖK HÜCRE NAKLİ ENDİKASYONLARI</b> Ayşe Ceyda ÖREN.....	71
<b>İMMÜNSÜPRESİF İLAÇLARVE YÖNETİMİNDEKİZORLUKLAR</b> Esra BAYRAK.....	75
<b>APLASTİK ANEMİLER</b> Özlem ARMAN BİLİR.....	79
<b>EBMT HEMŞİRELİK EĞİTİMİ FARKLILIKLAR / BENZERLİKLER</b> Seçkin ERDAL.....	83
<b>TALASEMİLER</b> Sibel AKPINAR TEKGÜNDÜZ.....	87
<b>PEDİATRİK KÖK HÜCRE NAKLİNDE BESLENME VE DESTEK ÜRÜNLER</b> Yasin KARAKUŞ.....	91

The background of the page features a microscopic view of blood cells, including several red blood cells (erythrocytes) and white blood cells (leukocytes), scattered across the frame. The cells are rendered in a realistic, slightly blurred style, with some showing their characteristic biconcave shape. The background is white with several diagonal, semi-transparent bands in shades of light blue, red, and grey, creating a modern, scientific aesthetic.

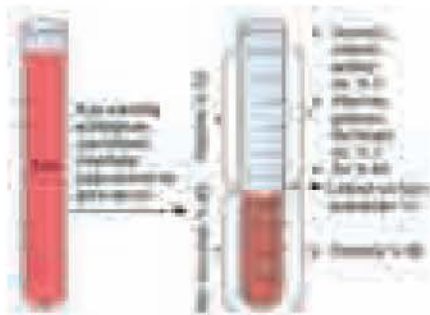
# AFEREZ KONGRESİ ANA BİLİMSEL PROGRAMI



## Çocuklarda Plazmaferez Endikasyonları

Dr Arzu Akçay  
Acibadem Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Acibadem Altunizade Hastanesi Pediyatrik Kök Hücre Nakli Ünitesi

### Terapotik Aferez



#### • Sitaferез

Lökoferez  
Eritrosit değişimi  
Trombositaferez

#### • Terapötik Plazmaferez

Terapötik Plazma Değişimi (TPD)  
Selektif Plazma Değişimi (SPD)  
Kaskad Filtrasyon (KF)  
Duble Filtrasyon Plazmaferez (DFPP)  
Reoferez  
Immünadsorbsiyon (IA) (IgG Aferezi)  
Viral Eradikasyon/Uzaklaştırma  
Adsorbsiyon (AA)  
Lipid Aferezi

#### • Ekstrakorporeal Fotoferез (ECP)

#### • Adsorbantif Sitaferез



## Plazma Değişiminin Etkin Bir Seçenek Olabilmesi için:

**Uzaklaştırılması istenen madde:**

- Yeterince büyük olmalıdır.
- Yarılanma ömrü uzun olmalıdır.
- Akut olarak toksik olmalı ve konvansiyonel tedaviye dirençli olmalıdır .

### Uzaklaştırılacak molekülün:

- Sentez ve katabolizma hızı
- Dağılım hacmi
- Vücut komponentleri arasındaki denge hızı



Vücuttaki IgG'nin %30'u intravasküler alandadır. Geri kalanı dokularda ve intestinal alandadır. İşlem sonrası hızlıca tekrar birikir. Bu nedenle çok sayıda seans gerekir.

## ASFA Kategori Tanımları

- **KATEGORİ-1:** Aferez yönteminin tek başına veya bir başka tedavi modeliyle birlikte, ilk basamak tedavi olarak kabul edildiği hastalıklar.
- **KATEGORİ-2:** Aferez yönteminin tek başına veya bir başka tedavi modeliyle birlikte, ikinci basamak tedavi olarak kabul edildiği hastalıklar
- **KATEGORİ-3:** Aferez tedavisinin optimum rolü ortaya konmamıştır.
- **KATEGORİ-4:** Yayınlarda aferezin etkisiz veya zararlı olduğunu gösteren hastalıklar (Bu durumlarda aferez tedavisi uygulanacaksa, kurumsal inceleme heyetinin onayı alınması tavsiye edilir).



## Sonuç

- Plazma değişimi çocuk hastalarda, deneyimli merkezlerde, bir çok hastalıkta kolay ve başarılı bir şekilde uygulanabilen bir tedavi şeklidir.
- Deneyimlerin literatüre kazandırılması sonucunda «**çocuk hastalara özel endikasyon listeleri**» hazırlanmalıdır.



## GRAFT VERSUS HOST HASTALIĞINDA EKTRAKORPOREAL FOTOFEREZ UYGULAMALARI

AYNUR UĞUR BİLGİN

KORU ANKARA HASTANESİ 2021

### EKSTRAKORPOREAL FOTOFEREZ (ECP)

Dolaşım sistemindeki beyaz kan hücrelerinin aferez işlemi ile toplanması, ışıkla aktive olan 8-MOP varlığında bu hücrelerin uzun dalga boyundaki ultraviyole ışığa maruz bırakılması ve bu hücrelerin hastaya geri verilmesinden oluşur.

ECP İLK KEZ KUTANÖZ T HÜCRELİ LENFOMA (CTCL) TANILI HASTALARDA KULLANILMIŞTIR

# EKSTRAKORPEREAL FOTOFEREZ (ECP)

Fotokemoterapinin çok eski bir tarihi vardır Eski Mısır ve Hindistan'da vitiligo hastalarının, doğal psöralen içeren bitki ekstraları (AMMI MAJUS) kullandıktan SONRA güneş ışığı ALTINDA YATTIKLARINDA DÜZELME GÖRÜLMESİ ÜZERİNE



1974: Parish ve ark 8-MO ve UVA yı kullanarak PUVA terimini tanımlamışlardır Fototerapi yi günümüzde ilk uygulayan kişi fototerapiyi karbon ışınlaması ile beraber kullanan Danimarkalı bilim adamı Niels Finsen 1903 yılında Nobel ödülü almıştır

8-Methoxypsoralen (8-MOP) is a natural product of the plant Ammi majus. It is a photosensitizer, meaning it absorbs light and transfers energy to oxygen, which then reacts with DNA to form cross-links. This process is used in the treatment of vitiligo and psoriasis. The treatment involves the use of 8-MOP and UVA light. The treatment is usually done in a hospital or clinic. The treatment is usually done in a hospital or clinic. The treatment is usually done in a hospital or clinic.

- 8-MOP'in DNA bazları arasında geçici bağlanmış yapılar ya DNA ile kovalent bağlanma
- Hücrede meoz oluşumunu Apoptosis
- T hücrelerinde antijenik değişim
- Lökositlerle beraber işlenen monositlerden TNF- $\alpha$  salınımı
- Dendritik hücre modifikasyonu

### • Orjinal form ECP:

- 8-methoxypsoralen (8-MOP) oral alınır
- Lökoferez
- UVA ışınlaması (Lökoferez UVA ışınlaması)
- UVA ışınlaması

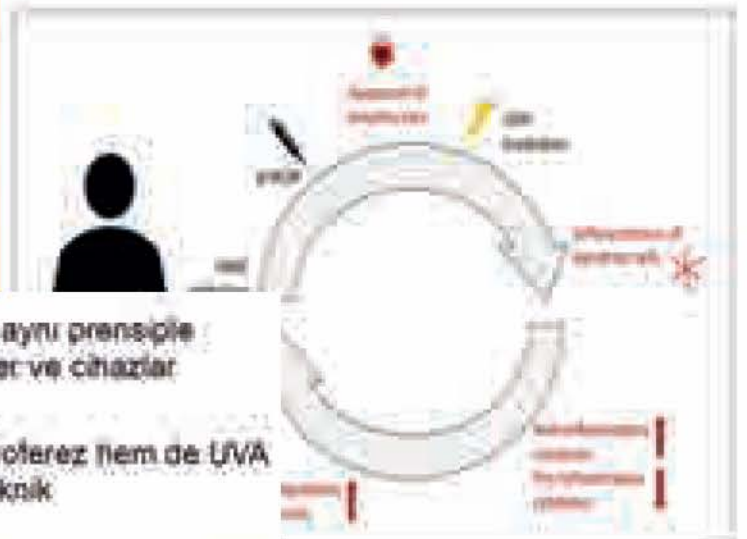
### • Modern form ECP:

- Lökoferez
- Urine 8-MOP
- UVA ışınlaması
- Urine lökoferez

• İlk tedaviden bugüne prosedür aynı prensiple uygulanmaktadır, ancak teknikler ve cihazlar arasında farklılıklar vardır.

• Aynı sistem içerisinde hem lökoferez hem de UVA ışınlaması yapılması on-line teknik (THERAKOS XTS)

• Lökoferez ve ışınlama işlemlerinin ayrı cihazlarda uygulanması off-line teknik olarak adlandırılır (UVA-PIT VE MACHOPHARMA)



The procedure can be performed in a hospital or clinic. The treatment is usually done in a hospital or clinic. The treatment is usually done in a hospital or clinic. The treatment is usually done in a hospital or clinic.



## EKSTRAKORPOREAL FOTOFEREZ (ECP)

### YAYGIN KULLANILDIĞI HASTALIKLAR::

CTHL-MUKOZİS FUNGOİDES-PSORİAZİS

OTOİMMUN HASTALIKLAR

SOLİD ORGAN NAKİLLERİNDE //ORGAN REDDİ (KALP—AC—BB)

GVHD



**Sonuçlar olumlu**

**ANCAK GVHD Yİ ÖNLEMEDE ECP NİN RUTİN  
KULLANIMI İÇİN HALEN YETERLİ KANIT  
YOK!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!**

### Terapötik Aferez Komplikasyonları ve Yönetimi

**Dr. Burak Deveci**

Terapötik Aferez, hastalığa neden olan veya hastalık sonucu oluşan kandaki patolojik maddelerin (hücre veya plazma/plazma komponenti) uzaklaştırıldığı ekstrakorporeal tedavi yöntemidir. Terapötik aferez, terapötik plazma exchange (plazmaferez veya plazma değişimi de denilebilir) ve sitaferez (hücre aferezi) olmak üzere iki şekilde yapılabilir. Terapötik plazma değişimi ile plazmanın veya plazma fraksiyonlarının bir kısmı uzaklaştırılırken sitaferez ile anormal sayıda ve/veya yapıdaki hücreler ayrıştırılarak kandan uzaklaştırılır. İşlemden uzaklaştırılan ürünün yerine ismine "replasman sıvısı" denilen sıvı replasmanı yapılmaktadır. Bu sıvı ya plazma veya eritrosit gibi bir kan komponenti ya da albümin gibi bir kolloidal solüsyondur. Ayrıca özellikle sitrat; kalsiyumu bağlayarak gösterdiği antiagregan etkisi nedeniyle işlem sırasında kullanılan bir başka üründür.

Her tedavi edici tıbbi işlemde olduğu gibi terapötik aferez de bir takım komplikasyon risklerini beraberinde getirmektedir. Bu komplikasyonların görülme olasılığı çeşitli nedenlere bağlı olarak değişebilmektedir. Bu nedenler arasında özellikle; hastanın genel durumu, arka arkaya yapılan işlem sayısı, kullanılan replasman sıvısı (albümin veya plazma gibi) ve venöz erişim yolu sayılabilir. Genel olarak komplikasyonlar sınıflandırılacak olursa, replasman sıvısının türünden bağımsız görülebilen komplikasyonlar: sitrat ilişkili hipokalsemi, sitrat ilişkili metabolik alkaloz, terapötik ajanların uzaklaştırılması ve vasküler kateter komplikasyonları şeklinde sayılabilir. Plazma dışı replasman sıvılarıyla yapılan işlemlerde görülebilen komplikasyonlar; hipokalemi, hipokalsemi, koagülasyon faktör depresyonu, immünglobulin depresyonu ve ACE inhibitörü kullanımı ile ilişkili komplikasyonlardır. Son grupta ise plazma veya eritrosit maruziyetine bağlı komplikasyonlar yer almaktadır ki bunlar da anafilaktik reaksiyonlar, döküntü/ürtiker, TRALI (transfüzyon ilişkili akut akciğer hasarı) ve plazma ve/veya eritrosit infüzyonu ile ilişkili enfeksiyon riskidir.

Bu komplikasyonlara daha ayrıntılı bakacak olursak;

**Sitrat İlişkili Hipokalsemi:** Sitrat iyonize kalsiyumu bağlayarak çözünebilir kalsiyum sitrata dönüştürür böylece iyonize ve total kalsiyumu düşürerek hipokalsemiye neden olur. Karaciğer fonksiyonları normal olan kişilerde sitrat 1.5 saatte metabolize olur. İşlemin süresinin uzun olması hipokalsemi gelişme olasılığını artırır. Semptomlar: Perioral veya distal ekstremitelerde parestezi ve uyuşma. Ciddi semptomlar; tetani, QT uzaması, aritmi, hipotansiyon. Bu hastalarda monitörizasyon ve uzun işlemlerde iyonize kalsiyum ölçümleri faydalı olabilir. Profilaksi ve tedavi için ise; exchange hızının azaltılması bir yaklaşım olabilir. Ayrıca başarılı bir profilaksi veya tedavi için 10 mL %10 Kalsiyum Klorür işlemin başlamasından 15 dakika sonra 15-30 dakikada IV infüze edilir. İşlemin 1 saatten daha uzun sürdüğü durumlarda kalsiyum infüzyonu tekrarlanabilir. Bu yöntemle semptomatik hipokalsemi oranı %9.1 den %1 e düşmüştür. Bir başka tedavi stratejisi de 5-10 cc Kalsiyum Glukonatın 10-15 dakikada IV infüzyonudur. Ancak hıza dikkat edilmelidir zira infüzyon hızlı olursa kas krampları olabilir. Alternatif olarak sitrat toksisitesinden korunmak için 10 mL %10 kalsiyum glukonat 1000 mL sıvı içinde devamlı infüze edilir.

**Sitrat İlişkili Metabolik Alkaloz:** Sıklıkla böbrek yetmezliği olanlarda (Anti GBM antikorlu gibi) görülür. Yüksek miktarda sitratın metabolize olması sonucu bikarbonat oluşur. Böbrek yetmezliği nedeniyle bikarbonatın ekskresyonu azalacağı için bu grupta alkaloz eğilimi artar. Tedavi için diyaliz gerekebilir.



**İlaçların Uzaklaştırılması:** Plazma proteinlerine kuvvetli bağlanan, dağılım hacmi düşük olan ilaçlar ile terapötik antikorların TPE ile uzaklaştırılma olasılığı daha yüksektir.

**Hipokalemi:** Dilüsyona bağlı olarak plazma dışı replasman sıvıları plazma K konsantrasyonunu %25 e kadar azaltabilir. Hipokalemi şüphesi var ise mutlaka işlem sonrası K düzeyi ölçülmelidir.

**Koagulasyon faktör depleasyonu:** Albumin ve diğer plazma dışı replasman sıvıları koagulasyon faktörlerinde kanamaya eğilim oluşturabilecek kadar azalmaya neden olabilir. 1 hacim plazma işlendikten hemen sonra protrombin zamanı %30 uzarken aPTT iki kat uzar. Sık işlem yapılması işleme bağlı kanama diyatezi gelişme riskini artırır (haftada 3 veya daha fazla).

**İmmunglobulin Depleasyonu:** Plazma dışı replasman sıvıları ile tekrarlayan TPE işlemlerinde immunglobulinler uzaklaştırılarak IgG düzeyleri düşebilir. IgG düzeyi monitörizasyonunu etkileyen faktörler; işlem sıklığı, işlemde kaç kan volümü işlendiği, hastanın immün durumu ve Ig üretme yeteneğidir. İmmunglobulin ve kompleman uzaklaştırılması hastada immün yetmezlik durumu oluşturup enfeksiyonlara duyarlı hale getirir. Ardışık işlem yapılan ve/veya işlem başına 2 veya 3 kan volümü işlenen hastalar IgG düzeyleri ile takip edilmelidir.

**ACE- İnhibitörü ilişkili komplikasyonlar:** Nadiren ACE inhibitörü kullanan ve replasman sıvısı olarak albumin kullanılan hastalarda flushing, hipotansiyon, abdominal kramp gibi GIS semptomlarının eşlik ettiği rapor edilmiştir. Mekanizma kesin bilinmemekle birlikte kininin sorumlu olabileceği düşünülmektedir. Kullanan hastalarda işlemden 24 saat önce ilacın kesilmesi önerilir.

**Mortalite:** 3-5/10.000 işlemde bir olarak görülmektedir.1989'dan beri gerçekleşen 50'den fazla ölüm incelenmiş. En sık neden kardiyak ve/veya solunumsal. Sıklıkla kardiyak aritmi saptanmış. İyonize kalsiyum düşmesi olduğu düşünülüyor ancak neden-sonuç ilişkisi kanıtlanmış değil. Solunumsal nedenlerle ölümlerde, ölümden hemen önce akut respiratuvar distress ve non kardiyojenik pulmoner ödem semptomları gözlenmiş. Bu vakaların çoğunda replasman sıvısı olarak plazma kullanılmış.

Sonuç olarak komplikasyon açısından dikkatli olunmalı, işlem boyunca sık kan basıncı ölçümü yapılmalıdır. Semptomatik hastada (hipotansiyon, solunum sıkıntısı, göğüs ağrısı vb.) derhal hasta değerlendirilmelidir.



### CAR NK HÜCRELER

Dr Erden Atilla

16. Ulusal Aferez Kongresi

NK hücreleri (Doğal öldürücü hücre) doğal immünite elemanı olan lenfosit hücreleridir. Sitotoksik T hücrelerine işlevsel olarak benzerler fakat somatik olarak yeniden düzenlenmiş ve antijene özgü bir TCR'dan yoksundurlar. NK hücre sitotoksitesi aktive ve inhibe edici reseptörlerin regülasyonu ile ilişkilidir. NK hücreleri aynı zamanda CD16 ile antikör ilişkili hücre sitotoksitesi de gösterirler. NK Hücrelerinin alt tiplerinden kanda en sık oranda bulunana CD56<sup>dim</sup> CD16<sup>+</sup> NK hücrelerdir. NKp30, NKp44, NKp46 ve NKG2D reseptörleri üzerinden enfeksiyona hızlı yanıt verirler. T hücrelerden farklı olarak CD8 $\alpha$  ve CD28 içermezler. Nakil sonrası graft versus lösemide NK hücrelerin etkileri  $\alpha$ <sub>T</sub> hücre depleksyonu yapılmış haploidentik nakillerde gösterilmiştir. Son dönemde hafıza yanıtlarının olduğu da tanımlanmıştır (Wang ve ark, Oncogene, 2021).

Birçok hematolojik malignitenin patogeneğinde rol oynayan NK hücreleri periferik kan, kordon kanı, indüklenmiş pluripotent hücre veya hücre serisinden (NK-92) elde edilerek adoptif olarak uygulandıklarında NK hücrelerin çoğaltma yöntemi, hazırlama rejimine, hastalığa bağlı olarak yanıt oranlarının değişken olduğu ve uzun süreli yanıtın gözlenmediği gösterilmiştir (Atilla ve ark, Biomedicines, 2021).

Kimerik antijen reseptörleri (CAR), hücre yüzeyinde T hücre aktivasyonunu taklit etmek üzere düzenlenmiş antijen tanıma, mentese, transmembran ve hücre içi yardımcı uyarıcı bölge içeren sentetik yapılardır (Caldwell ve ark, Front.Immunol, 2021). CAR NK hücreleri, CAR T hücrelerden farklı olarak DAP10/12 gibi farklı intrasellüler yolaklar üzerinden de sitotoksitesi gösterebilirler. Literatürde prelinik CAR NK hücre çalışmalarında farklı mentese ve transmembran yapıları kullanılmıştır. Lökoferez, yıkama ve CD3 depleksyonu/CD56 zenginleştirme/CD34 seleksiyonuyla NK hücreler elde edilir. CAR yapıları NK hücrelere viral ve viral olmayan yöntemlerle aktarılır. Klinik uygulamada kullanılacak CAR NK hücre üretiminde birçok kalite kontrol basamağı bulunmaktadır (Gong ve ark, J Hematol Oncol, 2021). CAR çalışmalarında NK hücrelerin T hücrelere göre allojeneik kullanım imkanı ve yan etkilerin daha az olması gibi avantajları vardır. Fakat NK hücrelerinin sayıları T hücrelere göre az olması, kriyopreservasyona duyarlı olmaları, ekspansyonlarının zor ve uzun olması, kalıcı olmamaları ve etkilerinin T hücrelere göre az olması gibi dezavantajları mevcuttur (Fernandez ve ark, Cancers, 2021).

Farklı hematolojik maligniteler üzerinde yapılmış prelinik CAR NK çalışmalarında etkinliklerinin sınırlı ve geçici olduğu gösterilmiştir (Bachiller ve ark, JTC 2021). Relaps refrakter AML'deki faz 1 çalışmada NK-92 hücre serisi kaynaklı CD33 CAR NK hücrelerinin tedavide etkisiz olduğu belirtilmiştir (Tang ve ark, Am J Cancer Res 2018). CAR NK hücrelerinin etkinliğini arttırmak için farklı stratejiler geliştirilmiştir: CAR yapısının spesifitesinin artırılması, çoklu infüzyon, sitokinler ile kalıcılığın artırılması, CD16 ile antikör ilişkili sitotoksitenin artırılması. Kordon kanı kaynaklı NK hücrelerin kullanıldığı ve IL15 ile kalıcılığın artırıldığı B hücreli malignitelere yönelik CD19 CAR NK çalışmasında hastaların %73'ünde anlamlı yanıt gözlenirken, yan etki saptanmamıştır (Liu ve ark, NEJM, 2020). Fakat çalışmada çok farklı tanıların dahil edilmesi, bazı hastalara konsolidasyon tedavisi uygulanması, yanıtı hastalarda CAR NK hücrelerin kalıcılığının bir yıldan uzun sürdüğünün gösterilmesi gibi tartışmalı konular mevcuttur. Relaps refrakter B hücreli lenfoma hastalarının alındığı indüklenmiş pluripotent hücre kökenli CD19 CAR NK çalışmasında etkinlik CD16 ve IL15 füzyon reseptörü ile artırılmış ve yüksek dozlarda %72 hastada yanıt sağlanırken, uygulama yan etkiler açısından güvenli bulunmuştur (ASH 2021 abstract #823). CD70 antijeninin hedeflenmesi, Logic Gated CAR NK hücreleri, CAR benzeri NK hücre immünoterapisi gibi yaklaşımların gelecekte önem kazanması beklenmektedir.

Sonuç olarak CAR NK uygulamaları bugün halen gelişme sürecindedir. CAR NK için KIR aracılı alloreaktivite varlığı bir avantajdır ve allojeneik off-the-shelf uygulamayı cazip kılar. CAR yapılarının NK için optimizasyonu ve üretim sürecindeki teknik yeniliklerin güvenilirliği sağlandıktan sonra CAR NK uygulamalarının gerçek potansiyeli verilere yansıtacaktır. Mevcut sınırlı klinik verilerle CAR NK uygulamaları ilişkili kesin kanıya varmak mümkün değildir.



### **Kemik iliği nakli sonrası İkincil maligniteler**

**Hüseyin Saffet Beköz, Medipol Üniversitesi Tıp fakültesi, Erişkin Hematoloji ve KİT**

Hematopoetik kök hücre nakli (HKHN) uzun zamandan beri, sıklığı giderek artarak, malignitelerin ve malign olmayan hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır. Her tedavide olduğu gibi erken ve geç ortaya çıkan yan etkileri mevcuttur. Geç yan etkilerinden biri de ikincil malignitelerdir.

İkincil kanserlerin gelişimi ile ilişkili risk faktörleri çalışmalar ile ortaya konmuştur. Bun faktörler; Yaş, Cinsiyet, Yaşam Tarzı (sigara...), Altta yatan malignite, Kemoterapi ve radyasyona maruz kalma, Transplantasyon tipi (otolog / allo), Hematopoietik hücrelerin kaynağı (PBSC vs BM), Miyeloablasyon için TBI ve Yüksek doz KT, HLA uyumsuzluğu, HKHN sonrası GvHD profilaksisi ve tedavisi için immunsupresif ilaç kullanımının artırdığı immun supresyon, Virüslerle enfeksiyon (EBV, HBV, HCV, HPV gibi) sayılabilir.

HSCT'den sonra ikinci kanser riskinin büyüklüğü, genel popülasyonun 4 ila 11 katı arasında değişmektedir. İkincil malignitelerin rapor edilen kümülatif insidansı: Allojenik Sonrası HKHN 10 yılda %2,2 - %6,1 Lenfoma için otolog HKHN sonrası 10 yılda %6,79 Miyelom için otolog HKHN sonrası 10 yılda %11,2 olduğu çalışmalar ile gösterilmiştir.

HSCT sonrası ikincil neoplazi türleri: Transplant sonrası lenfoproliferatif hastalıklar (PTLD'ler), Tedaviye bağlı miyeloid neoplazmalar (t-MDS, t-AML), İkincil solid neoplaziler, Donör hücre lösemisi (DCL)

En yaygın ikinci kanserler için riskin nispi büyüklüğü ve sıklığı zamanla değişir. HKHN'den sonraki BLPD riski ilk 2 yıl ile sınırlı iken tedaviye bağlı lösemi riski, HSCT'den sonraki ilk 10 yıl ile sınırlıdır. Solid tümör riski, uzun süreli takip süreleri boyunca yüksek kalmaya devam etmektedir.

Özetlemek gerekirse: HKHN, hematolojik ve hematolojik olmayan hastalıklar için kabul edilen bir tedavi yaklaşımıdır. Bu prosedürün güvenliği zamanla iyileştirildi ve HKHN alıcısının daha uzun süre hayatta kalmasına katkı sağladı. Bu durum, HKHN'den sonra yüksek ikincil malignitelerin tanımlanmasına yol açmıştır. HKHN alıcılarına bakan klinisyenler bu yüksek riskin farkında olmalıdır. Bu hasta popülasyonlarında yaşam boyu sürveyansı sürdürmeleri esastır. Pre-neoplastik ve kanserli lezyonların Erken Teşhisi ve agresif tedavisi, sonuçların iyileştirilmesi için temel taşı olmaya devam etmektedir.



### Çocuk Hastalarda Terapötik Plazmaferez Uygulamaları ve Komplikasyonları

İkbal Ok Bozkaya <sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>: Ankara Şehir Hastanesi Çocuk Hastanesi Aferez Merkezi Sorumlusu

<sup>2</sup>: Ankara Şehir Hastanesi Çocuk Hematoloji Onkoloji Kliniği

Terapotik plazmaferez, 31 Temmuz 2019 tarihli 30848 sayı ile resmi gazetede yayınlanan Terapotik Aferez Merkezleri ve Üniteleri Hakkında Yönetmelikte şu şekilde tanımlanmıştır: Hastanın kan plazmasının, kanın tıbbi bir cihazdan geçirilmek sureti ile diğer kan bileşenlerinden ayrıldığı; plazmanın uzaklaştırıldığı veya işlenmek sureti ile içerisinden bir takım bileşenlerin uzaklaştırıldığı ve hastaya geri verildiği; gerektiğinde yerine kolloid solüsyonu albumin ve/veya plazma gibi değişim sıvısı ya da kristalloid/kolloid solüsyonu birleşiminin verildiği afereze dayalı bütün işlemler.

Amerikan Aferez Cemiyeti (American Society for Apheresis, ASFA) plazmaferez ile tedavi edilen durumları dört kategoriye ayırmıştır. Kategori I: Terapötik aferezin standart, kabul edilebilir ve diğer tedavilere ek olarak birinci basamak tedavi yöntemi olduğu hastalıklar. Kategori II: Terapötik aferezin genellikle destekleyici rolü olduğu kabul edilen hastalıklar. Kategori III: Terapötik aferezin net olarak etkinliğinin gösterilemediği, çelişkili sonuçların olduğu veya risk-fayda oranının dokümente edilemediği hastalıklar. Kategori IV: Terapötik aferezin etkinliğinin olmadığı gösterildiği veya plazmaferezin zararlı olduğu hastalıklar.

Çocukluk yaş grubundaki hastalarda uygulanan terapötik plazmaferez değişim (TPD) işlemleri erişkinlerle benzerlik gösterse de kendine özgü zorlukları bulunmaktadır. Çocuklardaki TPD uygulamaları erişkinden elde edilen verilere göre planlansa da çocukluk yaş grubunda aynı yanıtlar görülmeyebilir. Çocukluk dönemindeki hastalıklar için randomize kontrollü çalışmalardan ziyade olgu sunumları ve retrospektif veriler olduğu için çocukluk döneminde yapılan TPD uygulamalarının çoğu ASFA kategori III sınıfındadır.

Aferez cihazları yetişkinlere göre yapıldığı için çocuk hastalarda gerekli teknik düzenlemelerin yapılması gerekmektedir. İşlemi gerçekleştirebilmek için uygun damar yolu ve belirli hızda kan akımının sağlanması gerekir. Bunun için çoğunlukla santral katater takılmaktadır. Hemodinamik olarak stabil olan kişilerde total kan hacminin (TKH) %15'inden fazla olmayan kayıplar sıkıntıya yol açmayabilir. Hastanın intravasküler hacmindeki azalma



aferez sisteminin tuttuğu vücut dışı kan hacmine (ekstrakorporeal hacim) bağlıdır. Kullanılan cihazın ekstrakorporeal hacminin hastanın TKH'nin ne kadarı olduğu hesaplanmalı ve işlem öncesi sistemin kolloid veya hematokriti ayarlanmış eritrosit süspansiyonuyla mı doldurulacağına kararın verilmesi gereklidir. Total kan hacmini, term yenidoğan: 82–86 mL/kg, preterm yenidoğan: 89–105 mL/kg, yenidoğan sonrası 73–82 mL/kg olarak hesaplanmalıdır. Vücut ağırlığı 30 kg'dan fazla olan çocuklarda işlem erişkinlere benzer şekilde yürütülür. Daha küçük hastalarda güvenilir ve etkin bir TPD için modifikasyonlar yapmak gerekir. Güvenli TPD için yeterli intravasküler hacmin ve eritrosit kitlesinin işlem boyunca sağlanabilir olması gerekir.

Terapotik plazma değişimi esnasında sitrata bağlı hipokalsemi, pıhtılaşma anormallikleri, enfeksiyon, protein içeren yedek sıvılara (TDP, saflaştırılmış protein fraksiyonu, albumin) reaksiyonlar, elektrolit anormallikleri, vitamini uzaklaştırma, hipotansiyon, ilaçların uzaklaştırılması gibi komplikasyonlar görülebilmektedir. Lu J. ve arkadaşlarının 435 çocukta TPD incelediklerinde 1201 işlemin %12.7'sinde komplikasyon gözlenmiş olup en sık replasman sıvısına bağlı kaşıntı ve ürtiker bildirilmiştir. Yaş gruplarına göre analiz ettiklerinde en sık 6-15 yaş aralığında komplikasyon gözlendiği bildirilmiştir. Kara A. ve arkadaşları tarafından 44 TPD dahil olduğu 50 terapotik işlemde ikisi ürtiker olmak üzere 4 işlemde komplikasyon gözlenmiştir. Sirignano R.M. ve arkadaşlarının 298 hastada 1198 TPD işleminde 21 ekipman ilişkili, hipokalsemi, hipotansiyon, nöbet, pnömotoraks, hemorajik şok ve ölüm gibi 29 hasta ilişkili komplikasyon bildirmişlerdir.

Sonuç olarak; çocuk hastalarda gerekli endikasyonlarda deneyimli aferez ekibi ile doğru planlamalar yapılarak başarılı işlemler yapılabilmektedir.

Anahtar Kelimeler: Terapotik plazmaferez, Çocuk, Komplikasyon

Kaynaklar:

- 1) Lu J, Zhang L, Xia C, Tao Y. Complications of therapeutic plasma exchange: a retrospective study of 1201 procedures in 435 children. *Medicine*. 2019 Dec;98(50).
- 2) Kara A, Turgut S, Cagli A, Sahin F, Oran E, Tunc B. P-37 Complication experiences of therapeutic apheresis in children. *Transfusion and Apheresis Science*. 2012 Sep 1;47(1):3.



- 3) Sirignano RM, Paden ML, Fasano R, Meyer EK. Epidemiology of therapeutic apheresis with a multidisciplinary approach at a high volume pediatric center. Journal of clinical apheresis. 2018 Jun;33(3):297-302.



Endotel fizyolojisi ve GvHD patogeneğinde endotelin rolü  
Dr. İlknur Kozanoğlu  
Başkent Üniversitesi Adana Erişkin Kemik İliği Nakil Merkezi

Endotel, damar duvarının iç yüzeyini kaplayan ve damar sisteminin normal çalışması için gerekli olan hücre tabakasıdır. Dolaşımdaki eritrositler, sıvı kan bileşenleri ve doku metabolik ürünleri arasında fiziksel ve fonksiyonel bir filtre görevi görür [1,2] Vasküler sistemin gelişimi sırasında, vaskülogenez ve anjiyogenezi sürdürmenin yanı sıra hücresel yapışmayı ve damar duvarı oluşumunu düzenler [3].

Endotel hücreleri (EC), eksojen uyarılara heterojen olarak yanıt verir ve vasküler sistemin homeostazını düzenlemede önemli bir rol oynar [4]. EC'ler genellikle ergenlik boyunca sessiz kalır; bununla birlikte, yaralanma veya patolojik koşullara yanıt olarak yeni damar oluşumunu hızla başlatma kapasitesini de korurlar [5]. Endotel kaynaklı vazodilatör ve vazokonstriktör faktörler, hücre adezyon molekülleri, sitokinler ve kemokinler gibi çeşitli araçların düzenlenmesi yoluyla vasküler tonusu, geçirgenliği, pıhtılaşmayı ve iltihabı düzenleyebilir. Vasküler tonus ve pıhtılaşmaya ek olarak, lökosit trafiğini, besin ve elektrolit alımını ve hipoksik dokunun neovaskülarizasyonunu düzenler [6]. Endotel hücreleri tarafından hemostazın sağlanması için belirli mediatörler salgılanır. Bunlar vazodilatasyon sağlayan nitrik oksit (NO), endotelin-1 (ET-1), prostasiklin ile vazokonstriksiyona neden olan trombosit aktivasyon faktörü (PAF) ve anjiyotensin II'dir [6-12].

Vasküler endotel, ateroskleroz ve kardiyovasküler hastalığın başlangıcında patojenik anahtar bir rol oynar ve tersine anjiyoplasti, stentleme, diyabet, hipertansiyon ve immünolojik hasar gibi durumlardan kaynaklanan vasküler yaralanmalar da endotel disfonksiyonuna ve endotel hasarına yol açabilir [7-12]. Bu yazı, endotel fizyolojisini anlamayı ve sağlıklılarda endotelin homeostazdaki rolünü açıklamayı ve hematopoetik kök hücre transplantasyonunda (HSCT) oluşan endotel hasarına bağlı komplikasyonları açıklamayı amaçlamaktadır.

### Endotelin Fizyolojik Fonksiyonları

#### *Bariyer Olarak Endotel;*

Endotelin diğer işlevleri gibi, damar geçirgenliğindeki rolü de damarın tipine ve konumuna bağlıdır. Kılcal damarlar ve kılcal damar sonrası venüller, dolaşımın değişim kapları olarak işlev görür. Lipofilik ve düşük moleküler ağırlıklı hidrofilik maddeler, kan ve dokular arasında engellenmeden hareket edebilir. Ancak damarlar, makromoleküller için seçici olarak geçirgen olabilir. Bu yarı seçici bariyer, intravasküler ve ekstravasküler sıvı dengesini korumak için gereklidir. Enflamasyon, immün yanıt ve yara iyileşmesi gibi olayların başlaması ve sürdürülmesi için antikorların, hormonların, sitokin moleküllerinin interstisyel boşluğa geçişi gereklidir [13-15].

Enflamasyon sırasında nötrofillerin endotel hücrelerine bağlanması endotel hücrelerinde hasara ve oksidan oluşumuna neden olarak geçirgenliğin artmasına neden olur [16]. Son zamanlarda, nötrofillerin endotel hücrelerine bağlanmasının, lökosit CD18'in aracılık ettiği sinyal mekanizmasını tetikleyerek nötrofil katyonik proteini serbest bıraktığı gösterilmiştir. Diğer bir inflamatuvar mediatör trombin, endotel hücreleri üzerindeki reseptörleri aktive ederek çeşitli mekanizmalar (transselüler veziküler geçirgenlik,



paraselüler geçirgenlikte artış, glikokaliks negatif yükünde değişiklik vb.) yoluyla endotel geçirgenliğini artırabilir [17]. Akut inflamasyonda artan geçirgenlik için varsayılan mekanizmalardan biri perisit kontraktilitesi ile ilgilidir [18].

### *Vasküler tonusun kontrolü;*

Endotel hücreleri tüm damarların intimasında yer alır ancak damar tipine göre farklı yapılar ve fenotipler gösterirler [19]. Vasküler tonusun kontrolü esas olarak NO, PGI<sub>2</sub> ve endotel kaynaklı hiperpolarize edici faktör (EDHF) gibi endotel tarafından üretilen vazodilatörlere dayanır ve vazokonstriktörler-endotelin-1 ile süperoksit arasındaki denge önemlidir [20]. Trombosit agregasyonunun inhibisyonunun yanı sıra NO ve PGI<sub>2</sub> ayrıca vazodilatör olarak da işlev görür. Vasküler tonusu düzenleyen bir diğer önemli faktör de süperoksit iyonlarıdır. Bu serbest radikallerin kaynağı, endotel veya iltihaplı bölgede hasar gören veya toplanan iltihaplı hücreler gibi. Süperoksit radikalleri ile NO arasındaki etkileşim, peroksi-nitrit oluşumuna ve NO konsantrasyonunda azalmaya neden olur [21]. Peroksi-nitrit, düşük yoğunluklu lipoproteinlerin oksidasyonuna ve diğer proteinlerin ters modifikasyonuna neden olarak endotel disfonksiyonuna neden olur. Artan süperoksit oluşumu, PGI<sub>2</sub> sentezini inhibe eder, ancak TxA<sub>2</sub> sentezini etkilemez. NO'ya ek olarak, endotel fonksiyonu, çoğu etkileşime giren diğer biyoaktif maddeler tarafından düzenlenir [22].

endotelin (ET), vücutta ET-1, ET-2 ve ET-3 olmak üzere üç izoformda ifade edilen bir vazokonstriktördür [23]. Endotel hücreleri sadece ET-1 salgılar. ET-1 üretiminin düzenlenmesi ve serbest bırakılması, interlökinler gibi inflamatuvar hücreler tarafından uyarılır.

Endotel reseptörlerinin aktivasyonu ve ardından Ca<sup>2+</sup> seviyelerindeki artış, hücre tarafından K<sup>+</sup> çıkışına neden olur. Düz kas hücresi, hücre dışı K<sup>+</sup> seviyelerindeki değişikliklere yanıt verir ve düz kas hücresinden K<sup>+</sup> salarak hiperpolarizasyona neden olur. Düz kas hücresinin membran potansiyelindeki değişiklik, hücre içi Ca<sup>2+</sup> düzeylerini azaltarak gevşemeye neden olur [25-26].

### *Pıhtılaşmayı Önleyici Yüzey Olarak Endotel;*

Endotel hücreleri hemostaz ve tromboz mekanizmasında önemli bir yere sahiptir (Şekil 1). Fizyolojik koşullar altında endotel, trombosit agregasyonunun inhibisyonu, pıhtılaşma aktivasyonunun inhibisyonu ve fibrinoliz fonksiyonları ile antikoagülan bir yüzey oluşturur. Tersine, endotel hasar gördüğünde veya inflamatuvar koşullar altında prokoagülan hale gelir [27].

Prostasiklin, arasıdonik asit metabolizmasının bir ürünü olarak vasküler endotelial ve düz kas hücreleri tarafından sentezlenir. Prostasiklin, trombosit aktivasyonunu, salgılanmasını ve agregasyonunu ve ayrıca monositlerin endotel ile etkileşimini inhibe eder. NO benzer şekilde trombosit adezyonunu, aktivasyonunu ve agregasyonunu inhibe eder. Endotel hücresinden salınan NO'nun önemli bir kısmı endotel altındaki düz kas üzerine etki ederek vazodilatasyona neden olur. Bir miktar NO lümeneye geçer ve trombositleri etkiler [28].

**Endotel hücreleri tarafından pıhtılaşmanın inhibisyonunda dört mekanizma rol oynar:**



## AFEREZ KONGRESİ ANA BİLİMSEL PROGRAMI SUNUM ÖZETLERİ

1) Endotel hücrelerinin yüzeyindeki trombomodulin, trombinin pıhtılaştırıcı özelliğini inhibe eder ve protein C'ye olan afinitesini artırır ve protein C'yi aktive eder [29,30].

2) Endotelial hücreler tarafından sentezlendiği düşünülen Protein S, protein C'nin bir kofaktörü olarak görev yapar. Ayrıca aktive protein C olmaksızın antikoagülan özelliklere sahiptir ve doğrudan faktörler Va ve VIIIa ile etkileşime girer [30].

3) Heparan sülfat proteoglikanlar, endotelin luminal yüzeyine ve subendotelial bölgelerine salgılır. Heparan sülfat, antitrombine bağlanır ve onu aktive eder. Böylece bir prokoagülan olan trombin, aktivasyon faktörü Xa ve faktör IXa'yı hızlandırır [31,32].

4) Doku faktörü yolu inhibitörünün (TFPI) endotel hücrelerinin apikal granüllerinde bulunduğu ve bunlardan salgılandığı gösterilmiştir. TFPI tarafından inhibe edilen doku faktörü-faktör VIIa-faktör-Xa kompleksi [33].

Ek olarak, pıhtılaşma ve trombosit fonksiyonu için gerekli olan von Willebrand faktörü (vWF) endotelden elde edilir [34].

### *Hematopoetik kök hücre transplantasyonunda endotel disfonksiyonu ile ilgili klinik durumlar*

HSCT yapılan hastalarda endotel hasarına neden olabilecek birçok faktör vardır. Ek olarak miyelom, lenfoma ve lösemnin kendisi transplantasyondan bağımsız olarak ED'ye neden olabilir [46, 47]. Transplantasyon sırasında kondisyonlama rejimi için kullanılan kemoterapötik ilaçlar, endotel hücrelerini ve inflamatuvar süreçleri aktive eder [48]. Toplam vücut ışınlaması (TBI) ayrıca endotelial hücre apoptozunu indükler ve ICAM seviyelerini yükseltir [49]. Birçok çalışma, kondisyonlama rejiminin yoğunluğu, transplant tipi ve endotel hasarı arasında bir ilişki olduğunu göstermektedir [50]. Engraftasyon sırasında, hasarlı dokulardan salgılanan sitokinler, endotelial hasarı abarttı [51]. Ek olarak, enfeksiyonlar ve immünosupresif ajanlar, endotelial hasarı güçlendirir [52, 53]. Kök hücre transplantasyonundan sonra yüksek doz takrolimus ile endotel hasarına bağlı komplikasyonlarda artış arasında bir korelasyon bulundu [53].

Literatür gözden geçirildiğinde HKHT sonrası endotel disfonksiyonuna bağlı komplikasyonlar için birçok risk faktöründen söz edilmektedir. Kondisyonlama rejimi, TBI kullanımı, nakil tipi ve sayısı, düşük performans, ileri yaş, HLA uyumsuzluğunun derecesi, nakil öncesi komorbiditelerin varlığı, donör tipi en çok tanımlanan risk faktörleridir [45,47].

Literatürde endotel disfonksiyonu ile ilişkili birçok klinik bozukluk rapor edilmiştir: graft-versus-host hastalığı, posterior geri dönüşümlü ensefalopati sendromu, erken sıvı retansiyonu, erken bilirubinemi, hepatik veno-tıkaçıcı hastalık, transplantla ilişkili trombotik mikroanjiyopati ve yaygın alveolar kanama [45], 47, 54, 55, 56]. Bunlar arasında aşağıda ayrıntılı olarak açıklanan dört önemli klinik durum, graft-versus-host hastalığı, hepatik veno-tıkaçıcı hastalık, transplantla ilişkili trombotik mikroanjiyopati ve idiyopatik pnömoni sendromu/yaygın alveolar kanamadır.

### *Graft-versus-host hastalığı*



Graft-versus-host hastalığı (GvHD), donör T lenfositlerinin alıcının dokularına immün saldırısından kaynaklanan bir hastalıktır [57]. Allojenik HSCT'yi takiben akut GvHD insidansı %30-50 civarındadır ve genel mortalite aralığı GvHD derecesine göre değişen %16 ile %92 arasındadır [57, 58].

Transplantasyon sırasında, kondisyonlamadan sonra alıcının dokusuna verilen hasar, proinflamatuvar sitokin salınımına neden olur ve konakçının antijen sunan hücrelerini aktive eder. Konak antijenleri donör T lenfositlerine sunulur ve daha fazla doku ile sonuçlanan alloreaktivite gelişir.

### **Gelecek için çıkarımlar**

Endotel, kardiyovasküler sistemde yer alan ve damarların iç duvarlarını çevreleyen mezodermden köken alır. Bir yetişkin insan, vücut kütlelerinin yaklaşık %1,5'ini oluşturan yaklaşık on milyar EC'ye sahiptir. Tek katlı yassı epitel hücrelerinden oluşur ve bu hücreler tarafından çeşitli faktörlerle sentezlenir. Doku, damar tomusunun düzenlenmesinde, hücre yapışmasında, iltihaplanmada, damar geçirgenliğinde ve pıhtılaşma kontrolünde önemli bir rol oynar.

Sağlam endotelin fizyolojisini ve endotelin akut inflamasyondaki rollerini anlamaya yönelik çalışmalar arttıkça, birçok hastalığın patogenezi hakkındaki bilgilerimiz de artmıştır. Bununla birlikte, transplant sonuçlarını etkileyen faktörlerin daha iyi tanımlanması ve düşük yoğunluklu şartlandırma rejimlerinin yaygın olarak kullanılması nedeniyle allojenik kök hücre transplantasyonu uygulanan hasta ve hastalık sayısı artmaktadır. Bununla birlikte, nakil sonrası komplikasyonlar hala yüksek bir morbidite ve mortalite oranına sahiptir. Bu olayların patofizyolojisinde endotelin ortak rolü, EC'leri kök hücre transplantasyonu komplikasyonları için terapötik müdahale için umut verici bir hedef haline getirir.

### **Kaynaklar**

- [1] Godo S, Shimokawa H. Endothelial Functions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2017;37(9):e108-e114.
- [2] Durand MJ, Gutterman DD. Diversity in mechanisms of endothelium-dependent vasodilation in health and disease. *Microcirculation* 2013;20(3):239-47.
- [3] Michiels C. Endothelial cell functions. *J Cell Physiol* 2003;196(3):430-43.
- [4] Cines DB, Pollak ES, Buck CA, et al. Endothelial cells in physiology and in the pathophysiology of vascular disorders. *Blood* 1998;91(10):3527-61.
- [5] Naito H, Iba T, Takakura N. Mechanisms of new blood-vessel formation and proliferative heterogeneity of endothelial cells. *Int Immunol* 2020;32(5):295-305.
- [6] Rajendran P, Rengarajan T, Thangavel J, et al. The vascular endothelium and human diseases. *Int J Biol Sci* 2013;9(10):1057-69.
- [7] Yang X, Chang Y, Wei W. Endothelial Dysfunction and Inflammation: Immunity in Rheumatoid Arthritis. *Mediators Inflamm* 2016;2016:6813016.
- [8] Konukoglu D, Uzun H. Endothelial Dysfunction and Hypertension. *Adv Exp Med Biol* 2017;956:511-540.
- [9] Shi Y, Vanhoutte PM. Macro- and microvascular endothelial dysfunction in diabetes. *J Diabetes* 2017;9(5):434-449.
- [10] Otsuka F, Finn AV, Yazdani SK, Nakano M, Kolodgie FD, Virmani R. The importance of the endothelium in atherothrombosis and coronary stenting. *Nat Rev Cardiol* 2012;9(8):439-53.
- [11] Gimbrone MA Jr, Garcia-Cardena G. Endothelial Cell Dysfunction and the Pathobiology of Atherosclerosis. *Circ Res* 2016;118(4):620-36.
- [12] Vanhoutte PM, Shimokawa H, Feletou M, Tang EH. Endothelial dysfunction and vascular disease 30th anniversary update. *Acta Physiol (Oxf)* 2017;219(1):22-96.



- [13] Bazzoni G, Dejana E. **Endothelial cell-to-cell junctions: molecular organization and role in vascular homeostasis.** *Physiol Rev* 2004;84(3):869-901.
- [14] Del Vecchio PJ, Siflinger-Birnboim A, Shepard JM, Bizios R, Cooper JA, Malik AB. **Endothelial monolayer permeability to macromolecules.** *Fed Proc* 1987;46(8):2511-5.
- [15] Park-Windhol C, D'Amore PA. **Disorders of Vascular Permeability.** *Annu Rev Pathol* 2016;11:251-81.
- [16] DiStasi MR, Ley K. **Opening the flood-gates: how neutrophil-endothelial interactions regulate permeability.** *Trends Immunol* 2009;30(11):547-56.
- [17] Garcia JG, Verin AD, Schaphorst KL. **Regulation of thrombin-mediated endothelial cell contraction and permeability.** *Semin Thromb Hemost* 1996;22(4):309-15.
- [18] Edelman DA, Jiang Y, Tyburski J, Wilson RF, Steffes C. **Pericytes and their role in microvasculature homeostasis.** *J Surg Res* 2006;135(2):305-11.
- [19] Krüger-Genge A, Blocki A, Franke RP, Jung F. **Vascular Endothelial Cell Biology: An Update.** *Int J Mol Sci* 2019;20(18):4411.
- [20] Lüscher TF. **Endothelium-derived vasoactive factors and regulation of vascular tone in human blood vessels.** *Lung* 1990;168 Suppl:27-34.
- [21] Boegehold MA, Drenjancevic I, Lombard JH. **Salt, Angiotensin II, Superoxide, and Endothelial Function.** *Compr Physiol* 2015;6(1):215-54.
- [22] Fortuño A, San José G, Moreno MU, Díez J, Zalba G. **Oxidative stress and vascular remodelling.** *Exp Physiol*. 2005 Jul;90(4):457-62. doi:10.1113/expphysiol.2005.030098
- [23] Yanagisawa M, Kurihara H, Kimura S, et al. **A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells.** *Nature* 1988;332(6163):411-5.
- [24] Kedzierski RM, Yanagisawa M. **Endothelin system: the double-edged sword in health and disease.** *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2001;41:851-76.
- [25] Féléto M. **Calcium-activated potassium channels and endothelial dysfunction: therapeutic options?** *Br J Pharmacol* 2009;156(4):545-62.
- [26] Féléto M. **The Endothelium: Part 2: EDHF-Mediated Responses "The Classical Pathway"**. San Rafael (CA): Morgan & Claypool Life Sciences Publisher; 2011.
- [27] van Hinsbergh VW. **Endothelium--role in regulation of coagulation and inflammation.** *Semin Immunopathol* 2012;34(1):93-106.
- [28] Mitchell JA, Ali F, Bailey L, Moreno L, Harrington LS. **Role of nitric oxide and prostacyclin as vasoactive hormones released by the endothelium.** *Exp Physiol* 2008;93(1):141-7.
- [29] Martín FA, Murphy RP, Cummins PM. **Thrombomodulin and the vascular endothelium: insights into functional, regulatory, and therapeutic aspects.** *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2013;304(12):H1585-97.
- [30] Cadroy Y, Diquélou A, Dupouy D, et al. **The thrombomodulin/protein C/protein S anticoagulant pathway modulates the thrombogenic properties of the normal resting and stimulated endothelium.** *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997;17(3):520-7.
- [31] Becker BF, Jacob M, Leipert S, Salmon AH, Chappell D. **Degradation of the endothelial glycocalyx in clinical settings: searching for the sheddases.** *Br J Clin Pharmacol* 2015;80(3):389-402.
- [32] Stringer SE, Gallagher JT. **Heparan sulphate.** *Int J Biochem Cell Biol* 1997;29(5):709-14.
- [33] Osterud B, Bjorklid E. **Tissue factor in blood cells and endothelial cells.** *Front Biosci (Elite Ed)* 2012;4:289-99.
- [34] Giblin JP, Hewlett LJ, Hannah MJ. **Basal secretion of von Willebrand factor from human endothelial cells.** *Blood* 2008;112(4):957-64
- [35] Pober JS, Sessa WC. **Evolving functions of endothelial cells in inflammation.** *Nat Rev Immunol* 2007;7(10):803-15.
- [36] Walzog B, Gaetgens P. **Adhesion Molecules: The Path to a New Understanding of Acute Inflammation.** *News Physiol Sci* 2000;15:107-113.
- [37] Zhong L, Simard MJ, Huot J. **Endothelial microRNAs regulating the NF- $\kappa$ B pathway and cell adhesion molecules during inflammation.** *FASEB J* 2018;32(8):4070-4084.
- [38] Furie B, Furie BC. **The molecular basis of platelet and endothelial cell interaction with neutrophils and monocytes:role of P-selectin and the P-selectin ligand, PSGL-1.** *Thromb Haemost* 1995;74(1):224-7.





- [39] Harrington EO, Stefanec T, Newton J, Rounds S. Release of soluble E-selectin from activated endothelial cells upon apoptosis. *Lung* 2006;184(5):259-66.
- [40] Endemann DH, Schiffrin EL. Endothelial dysfunction. *J Am Soc Nephrol* 2004;15(8):1983-92.
- [41] Brevetti G, Schiano V, Chiariello M. Endothelial dysfunction: a key to the pathophysiology and natural history of peripheral arterial disease? *Atherosclerosis* 2008;197(1):1-11.
- [42] Peyter AC, Armengaud JB, Guillot E and Zydorczyk C. Endothelial Progenitor Cells Dysfunctions and Cardiometabolic Disorders: From Mechanisms to Therapeutic Approaches. *Int J Mol Sci.* 2021 Jul; 22(13): 6667. doi: 10.3390/ijms22136667
- [43] Calles-Escandon J, Cipolla M. Diabetes and endothelial dysfunction: a clinical perspective. *Endocr Rev* 2001;22(1):36-52.
- [44] Bazinet A, Popradi G. A general practitioner's guide to hematopoietic stem-cell transplantation. *Curr Oncol* 2019;26(3):187-191
- [45] Luft T, Dreger P, Radujkovic A. Endothelial cell dysfunction: a key determinant for the outcome of allogeneic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2021;56(10):2326-2335.
- [46] Cooke KR, Jannin A, Ho V. The contribution of endothelial activation and injury to end-organ toxicity following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2008;14(1 Suppl 1):23-32.
- [47] Hildebrandt GC, Chao N. Endothelial cell function and endothelial-related disorders following haematopoietic cell transplantation. *Br J Haematol* 2020;190(4):508-519.
- [48] Eissner G, Multhoff G, Gerbitz A, et al. Fludarabine induces apoptosis, activation, and allogenicity in human endothelial and epithelial cells: protective effect of defibrotide. *Blood* 2002;100(1):334-40. <https://doi.org/10.1182/blood.v100.1.334>.
- [49] Langley RE, Bump EA, Quartuccio SG, Medeiros D, Brauhut SJ. Radiation-induced apoptosis in microvascular endothelial cells. *Br J Cancer* 1997;75(5):666-72.
- [50] Palomo M, Diaz-Ricart M, Carbo C, et al. Endothelial dysfunction after hematopoietic stem cell transplantation: role of the conditioning regimen and the type of transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2010;16(7):985-93.
- [51] Palomo M, Diaz-Ricart M, Carbo C, et al. The release of soluble factors contributing to endothelial activation and damage after hematopoietic stem cell transplantation is not limited to the allogeneic setting and involves several pathogenic mechanisms. *Biol Blood Marrow Transplant* 2009;15(5):537-46.
- [52] Eissner G, Lindner H, Behrends U, et al. Influence of bacterial endotoxin on radiation-induced activation of human endothelial cells in vitro and in vivo: protective role of IL-10. *Transplantation* 1996;62(6):819-27.
- [53] Morishita T, Okabe M, Kawaguchi Y, et al. Higher Peak Tacrolimus Concentrations after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation Increase the Risk of Endothelial Cell Damage Complications. *Biol Blood Marrow Transplant* 2018;24(12):2509-2516.
- [54] Biedermann BC, Sahnner S, Gregor M, et al. Endothelial injury mediated by cytotoxic T lymphocytes and loss of microvessels in chronic graft versus host disease. *Lancet* 2002;359(9323):2078-83.
- [55] Varma A, Rondon G, Srour SA, et al. Endothelial Activation and Stress Index (EASIX) at Admission Predicts Fluid Overload in Recipients of Allogeneic Stem Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2020;26(5):1013-1020.
- [56] Dai H, Penack O, Radujkovic A, et al. Early bilirubinemia after allogeneic stem cell transplantation-an endothelial complication. *Bone Marrow Transplant* 2021;56(7):1573-1583.
- [57] Aladağ E, Kelkitli E, Göker H. Acute Graft-Versus-Host Disease: A Brief Review. *Turk J Haematol* 2020;37(1):1-4.
- [58] Yu J, Parasuraman S, Shah A, Weisdorf D. Mortality, length of stay and costs associated with acute graft-versus-host disease during hospitalization for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Curr Med Res Opin* 2019;35(6):983-988.



### Kan Bileşenlerinin Transfüzyon Dışı Kullanımı

Uz. Dr Nil Banu PELİT

Kan bileşenlerinin her birinin transfüzyon endikasyonu farklıdır. En basit tanımlama ile dokuların oksijen ihtiyacının karşılanması amacıyla eritrosit süspansiyonu, trombosit eksikliği ya da fonksiyon bozukluğuna bağlı kanamanın önlenmesi veya durdurulması için trombosit süspansiyonu, faktör eksikliği sebebiyle bozulan pıhtılaşmanın sağlanması için ise plazma ve/veya kriyopresipitat kullanılacağı bilinir. Bunların dışında; transfüze/infüze edilmeden, ilk kez II.Dünya Savaşı sırasında kuru plazmalar yaralara toz halde kullanılmıştır. Bu konuda 1970'den beri adından en çok söz edilen ve halen güncelliğini koruyan bileşen ise PRP'dir (platelet rich plasma – trombositten zengin plazma-). İlk başlarda büyük ve pahalı cihazların kullanımını gerektirmesi, 450 cc kan alınması, ameliyathane şartlarında işlem yapılması gibi sebepler yoğun kullanımını etkilemiştir. 1990'ların başından beri özellikle GFs (growth factors – büyüme faktörleri -) maksillofasiyal dental, periodontal cerrahi, dermatoloji, kozmetik cerrahi ve deri greftleri konularında yara iyileşmesinde elde ettiği dramatik başarısı ile yayınlarda yerini almıştır. 2000'lerin başında ise kemik greftlerinin ve kırıkların iyileşmesindeki önemi ile ortopedi alanına girmiştir. Ardından spor hekimliğinde bağ doku onarımında kullanımı kronik tendon hastalıklarına bir çözüm sunmuştur. Böylece PRP, bir trombosit kaynağı olarak kan merkezlerinin raflarından çıkmış güçlü bir adheziv ve hemostatik ajan, zengin GF kaynağı olarak kullanılan bir hücresel tedavi ürünü haline gelmiştir. Kullanımın artmasıyla daha küçük, taşınabilir, çok sayıda cihaz ortaya çıkmıştır. Pek çok firma küçük hacimlerde, belli süre ve konsantrasyonda PRP hazırlayacak kitler yapmış, maliyeti düşürmek amacıyla bazı merkezler ürünlerini kendi kan merkezlerinde hazırlatmaya başlamıştır. Tüm bu ürünlerin ortak noktası, standart bir ürünün tanımlı olmamasıdır ve ürünlerin hepsinin avantaj/dezavantajları bulunmaktadır.

Trombositlerin GF kaynağı olarak kullanılmaya başlamasındaki temel etken; aktive olan trombositin degranülasyonu ile açığa çıkan çok sayıda protein molekülüdür. Hemostaz ve yara iyileşmesinde 30'un üzerinde bioaktif protein rol oynarken fibrin, fibronektin ve vitronektin doku adezyon molekülleri olarak görev yaparlar. Bu GF'lerin başlıcaları; PDGF (platelet



derived GF), TGF (transforming GF), VEGF (vascular endothelial GF), EGF (epidermal GF), FGF (fibroblast GF), CTGF (connective tissue GF), IGF'dir (insülin like GF). Kimisi sadece trombositlerden salınırken kimisi indirekt olarak başka hücrelerden de salınır. Dohan Ehrenfest ve ark., 2009 yılında PRP'yi hücre (özellikle lökosit) ve fibrin içeriğine göre 4 gruba ayırmıştır: 1) P-PRP: Saf veya lökositiz PRP, aktivasyon sonrası düşük dansiteli fibrin ağı 2) L-PRP: Lökositli bol PRP, aktivasyon sonrası düşük dansiteli fibrin ağı (ticari ve deneysel sistemlerin çoğu bu gruptadır) 3) P-PRF: Lökositten fakir, aktivasyon sonrası yüksek dansiteli fibrin ağı (jel formasyonu, enjekte edilmez, fibrin glue gibi kullanılmaz) 4) L-PRF: Lökositten zengin, aktivasyon sonrası yüksek dansiteli fibrin ağı (II. Jenerasyon kitler). Bu sınıflamaya yakın zamanda Mishra ve ark. da lökosit içeriği, aktivasyon durumu, trombosit konsantrasyonuna göre bir sınıflama yapmıştır.

Otolog PRP'ler hazırlanış şekline göre üç grupta incelenebilir: a) hasta kanının antikoagülanlı bir tüpe alınıp herhangi bir santrifüjde çevrilmesiyle hazırlanan PRP b) hasta kanının antikoagülanlı özel bir tüpe (medical devices) alınıp herhangi bir santrifüjde çevrilmesiyle hazırlanan PRP c) hasta kanının antikoagülanlı özel bir tüpe (medical devices) alındıktan sonra bu işe özel imal edilen cihazda santrifüj edilmek üzere sekonder tüpe aktararak hazırlanan PRP. Farklı şekillerde hazırlanan bu ürünlerle ilgili pek çok karşılaştırmalı çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmalarda; trombosit konsantrasyonu, lökosit içeriği, GF miktarı, santrifüj hızı/süresi, kullanılan antikoagülan cinsi, ürünün aktivasyon gerektirme durumu, gibi pek çok parametre karşılaştırılmıştır. Ancak halen standart ürün tanımı ve ürün hazırlama yöntemi belirlenememiştir. Klinik çalışmalarda ürün etkinliğinden bahsedilmekle birlikte farklı ürünlerin karşılaştırmalı klinik çalışması ve etkin bulunan ürünlerin içerikleriyle ilgili çalışmalar bulunmamaktadır.

Hazırlanması ve uygulaması basit, ucuz bir ürün olmasına rağmen PRP etkinliğinin, karşılaştırmalı çalışmalarla ortaya konması önemlidir. Bu amaçla otolog yerine allojenik ürünlerin içerik tanımları yapılarak kullanılması, tedavi sırasında zaman kazandırıcı, standart, etkin ve düşük riskli olacaktır.



### KAYNAKLAR:

1. Hosny N, Goubran F, Hasan BB, et al. Assesment of vascular endothelial growth factor in fresh versus frozen platelet rich plasma. Journal of Blood Transfusion; Vol. 2015, Article ID 706903, p. 1-5
2. Kieb M, Sander F, Prinz C, et al. Platelet-Rich Plasma Powder: A New Preparation Method for the Standardization of Growth Factor Concentrations, The American Journal of Sports Medicine; Nov 30, 2016, p 1-6
3. Nakatani Y, Agata H, Sumita Y, et al. Efficacy of freeze-dried platelet-rich plasma in bone engineering, Archives of Oral Biology 73 (2017) 172-178.
4. Fitzpatrick J, Bulsara MK, McCrory PR, et al. Analysis of Platelet-Rich Plasma Extraction, Variations in platelet and blood components between 4 common commercial kits. The Orthopaedic Journal of Sports Medicine, 5(1), 2325967116675272, 2017.
5. Alves R, Grimalt R. A Review of Platelet-Rich Plasma: History, Biology, Mechanism of Action, and Classification, Skin Appendage Disord 2018; 4:18-24.
6. Dhurat R, Sukesh MS. Principles and Methods of Preparation of Platelet-Rich Plasma: a Review and Author's Perspective. Journal of Cutaneous and Aesthetic Surgery. Oct-Dec 2014, Volume 7, issue 4.
7. Anitua E, Pino A., Martinez N. The effect of plasma rich in growth factors on pattern hair loss: a pilot study. The American Society for Dermatologic Surgery, 2017; 0: 1-13.



## İnfeksiyöz Komplikasyonlar CMV

Dr. Nur Soyer

26/12/2021

### Sitomegalovirüs (CMV)

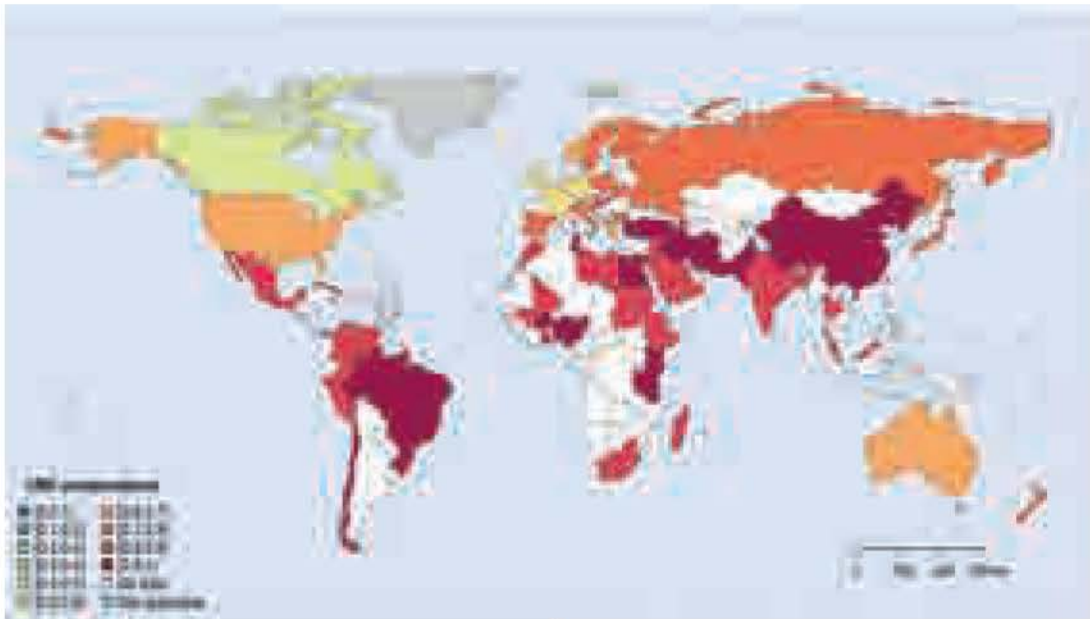
- CMV, herpes virüs ailesinden DNA virüsü
- Asemptomatik → hayatı tehdit eden hastalık
- Primer infeksiyon sonrası genelde lökositlerde latent kalır (monosit, lenfosit, CD34+ hücre, dendritik hücre)

## Sitomegalovirüs (CMV)

- İmmünyüpresyonda reaktif olur
- Allo nakilde CMV reaktivasyonu:
- Sağ kalımda azalma
- Bakteriyel ve fungal infeksiyonda artış
- GVHH'da artış
- NRM'de artış ile ilişkili

Cur Treat Options Infect Dis. 2021;1-18.

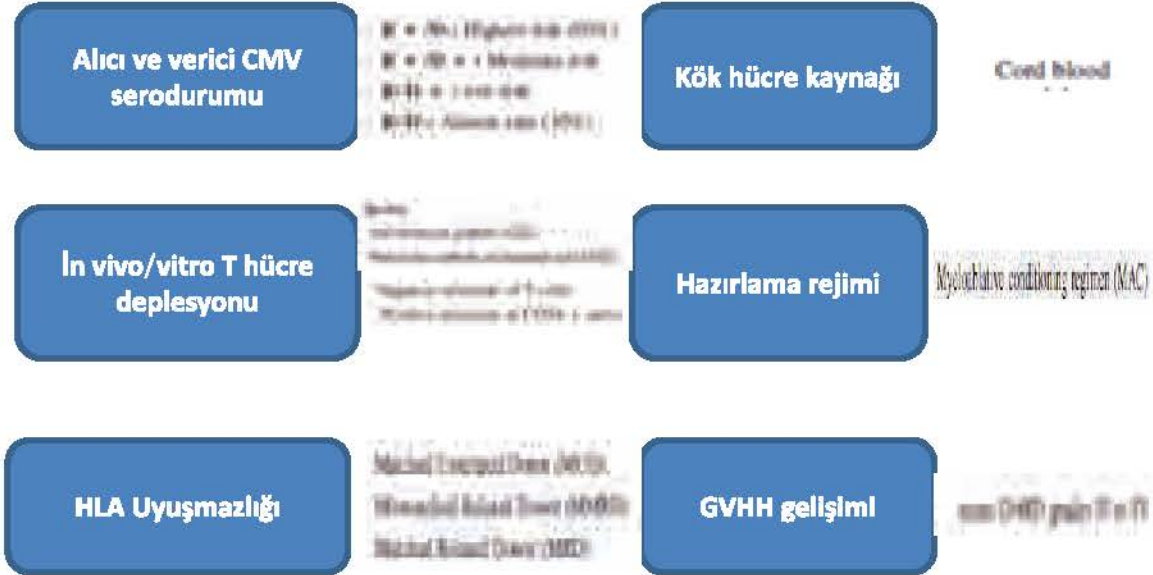
## CMV seropozitifliği



Genel populasyonda % 83, donörlerde % 86  
Türkiye'de % 90, Avrupa'da % 66

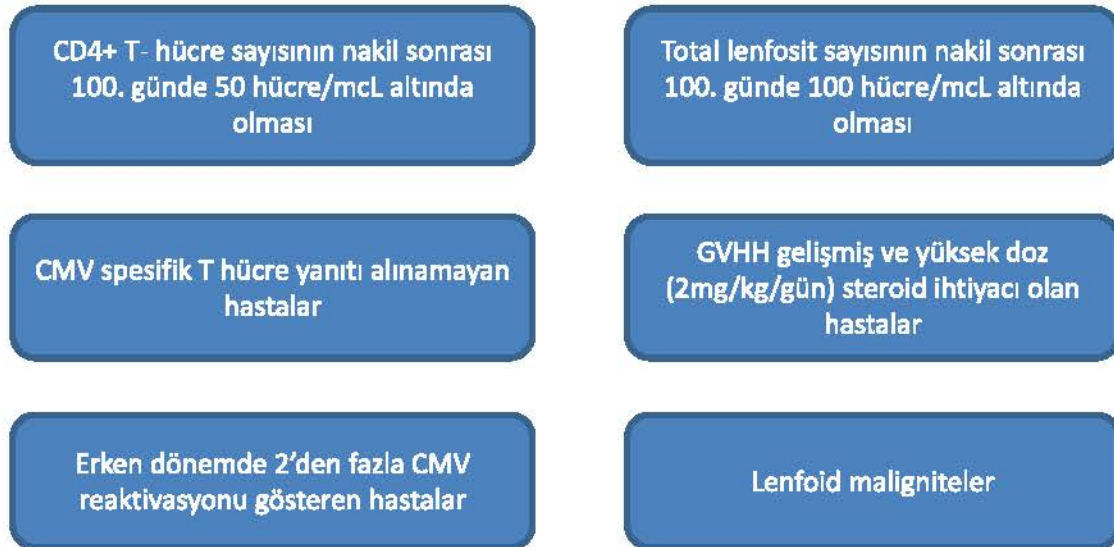
Rev Med Virol. 2019;29:e2034.

### Erken Dönemde Riskli Hastalar



VirusDis. 2021; 32(3):422-434  
Sitomegalovirüs Tanı, Tedavi Uzağı Raporu EKMUD 2021

### Geç Dönemde Riskli Hastalar



VirusDis. 2021; 32(3):422-434  
Sitomegalovirüs Tanı, Tedavi Uzağı Raporu EKMUD 2021



## Son Sözler

- Pre-emptif tedavi standart
- Gansiklovir ve valgansiklovir 1.sıra tedavi
- Letermovir profilaksisi umut verici
- Hücresel tedavilerde donör ilişkili virüs spesifik T hücreleri, multispesifik virüs T hücreleri, CMV spesifik işlenmiş T hücreleri
- Aşı henüz erken..

## ALLOJENİK NAKİL SONRASI RELAPS ALL'DE TEDAVİ STRATEJİLERİ

Dr. Özlem Tüfekçi

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji BD

### I. SIKLIK VE PROGNOZ



- ALL tedavisi konvansiyonel KT ile çocuklarda çok başarılı ( 5yıl OS: %87-90)
- Allo-HKHN çocuklarda çok yüksek risk ALL'de standart tedavi
- HLA-tam uyumlu donörden nakil yapılan hastalarda %70-75 sağ kalım (CR1/CR2)
- Relaps dışı mortaliteyi en uygun donör seçim ve destek tedavileri stratejileri ile azaltma çabaları
- Buna rağmen allo-nakil sonrası lösemik relapslar tedavi yanıtızlığının en önemli nedeni (kümülatif risk:%20-25)
- Nakil öncesi hastalık ve remisyon durumu önemli

Peters et al, Journal of Clinical Oncology, 2015

Peters et al, Journal of Clinical Oncology, 2015  
Schrauder et al, Journal of Clinical Oncology, 2015

### I. SIKLIK VE PROGNOZ



- Erişkinlerde ALL tedavi yanıtı çocuklara göre çok daha düşük
- CR oranları %85
- 3 yıl genel sağ kalım ve hastaliksız sağ kalım: < %45
- Erişkinlerde allo-HKHN ~%50 hastada ilk tedavi seçeneği

DeAngelo Dj, et al, ASCO Education at Book, 2020

16. Ulusal Aferaz Kongresi

### II. RELAPS GELİŞİMİNDE ÖNEMLİ RİSK FAKTÖRLERİ

- HKHN öncesi ve sonrası hastalık durumu..  
**Minimal kalıntı hastalık!!!**
- Graft versus host hastalığı à Graft versus lösemi etkisi!!!
- İlk tanıda SSS pozitifliği
- Performans skoru
- Hazırlık rejimi
- Sitogenetik
- Remisyon süresi
- Nakil zamanı
- Lösemi tıpl...



Barret Aj, al, Expert Rev Hematol, 2010

16. Ulusal Aferaz Kongresi

### III. TEDAVİ STRATEJİLERİ

1. Immünyosupresyonun kesilmesi
2. Donör lenfosit infüzyonu
3. İmmünoterapi
4. Hedeflenmiş tedaviler
5. Yeni kemoterapötik ajanlar
6. İkinci allojeneik kök hücre nakli
7. ...

- **Sitotoksik tedavi için hematopoetik rezerv kalmaması**
- **Performansın düşük olması**
- **Komorbid hastalıklar**
- **Dirençli hastalık**
- **Yeni tedavilere ulaşımında zorluk**
- **Sosyal/ekonomik zorluklar**



16. Ulusal Aferaz Kongresi

### SONUÇ

#### Allo-HKHN sonrası relaps gelişen hastalar...

- Genel olarak kötü prognoz
- Kişiyeye ve ülke koşullarına göre farklı tedavi yaklaşımları
- Devam eden bir çok klinik çalışma
- Nakil öncesi ve sonrası MRD takibi önemli
- Terapötik DLI başarı oranı düşük ama preemtif/profilaktik DLI başarı oranı daha yüksek
- İmmünoterapi (CAR-T hücre, monoklonal antikor) ilk tedavi seçeneği olabilir
- İmmünoterapi sonrası relaps/refrakter olgularda 2.allo-HKHN



16. Ulusal Aferaz Kongresi

The background of the page features a microscopic view of blood cells, including several red blood cells (erythrocytes) and a few white blood cells (leukocytes). The cells are scattered across the frame, with some appearing in sharp focus and others blurred. The background is white with diagonal stripes in shades of light blue and grey. A teal-colored banner is positioned horizontally across the middle of the page, containing the title text in white, uppercase letters.

**HEKİM ve HEKİM DIŞI AFEREZ PERSONELİNE  
YÖNELİK TEMEL EĞİTİM KURS PROGRAMI**



## KÖK HÜCRE DONDURMA SAKLAMA VE İNFÜZYON

Bio. Canan CANSUN

Başkent Üniversitesi Adana Hastanesi, Dr. Turgut Noyan Uygulama ve  
Arş. Merkezi

Adana Erişkin Kemik İliğı Nakil Merkezi  
ARALIK/2021



## SICAKLIK VE HÜCRELERİN SAKLANMASI

- ❖ 0°C' nin üzerinde hücrelerin saklanması sınırlıdır (72-96 saat).
- ❖ 0-20°C 'de Na-K pompası bozulur ve hücreler şişer.  
Enzim aktiveleri bozulur  
pH değişir
- ❖ Hızla soğutmada termal şok etkisi
- ❖ -79 °C' ye kadar hücrenin metabolik saati durmaz.

**VIABİLİTE**



## ÖNEMLİ NOKTALAR

### Dondurma

- ❖ Solüsyon etkileri
- ❖ Termal şok
- ❖ Faz geçiş zamanı etkileri
- ❖ Donma sonrası soğutma hızı
- ❖ Saklama-depolama

### Çözme

- ❖ Rekristalizasyon
- ❖ Dilüsyon şoku
- ❖ Torbaların patlaması

## NASIL YAPILMALI?

- ❖ Su molekülerini bağlayarak, su kristalizasyonunu yavaşlatmak ve solütlerle eş zamanlı donmasını sağlamak
- ❖ Bu amaçla gliserol veya DMSO gibi kolligatif ajanlar kullanmak
- ❖ Penetran bir kryoprotektif ajan, donma işlemi esnasında hücre içine geçerek internal kristalizasyonun önüne geçer.

## DİKKAT EDİLMESİ GEREKEN NOKTALAR

- ❖ Tek başına kullanıldığında en ideal ajan DMSO.
- ❖ %5-10 oranında DMSO etkin koruma sağlamaktadır.  
(Galmes A. Et al. Transfusion 1996:36:794-7.)
- ❖ DMSO toksitesinin azaltılması için, DMSO direk hücre süspansiyonu üzerine konmamalı.
- ❖ Ayrıca buz kalıbı veya masa üstü soğutucu kullanılmalı.

## SAKLAMA-DEPOLAMA

- ❖ Bu döneme kadar ürün kayıpsız hazırlanmış ise bundan sonra hücresel bir hasar oluşması  $-80^{\circ}\text{C}$ ' nin üzerinde beklenmez.
- ❖ Kritik değer olan  $-79^{\circ}\text{C}$ ' nin altında saklanması halinde 5 sene kadar ürünün saklanabileceği rapor edilmiştir. (Valeri CR, Pivacek LE: Transfusion 36:303-308:1996 ve Galme A et al; Transfusion 36:794-797:1996. )



## Saklama - Depolama

- ❖ Eğer ürün azot tankında saklanması söz konusu ise koruyucu kılıfının da bulunması faydalıdır.
- ❖ Azot tankında teorik olarak ürünün sonsuza kadar saklanabileceği kabul edilir.

## DONDURULMUŐ HÜCRELERİN ÇÖZÜLMESİ

Hücreler çözülürken 3 önemli sorun;

- ❖ 1. Isınma sırasında hücre içinde kristal oluşumu yeniden başlar ve hücrede mekanik hasara yol açar.
- ❖ 2. Donma sırasında gelişen olayların tam tersinin çözülme sırasında gerçekleşerek ekstrasellüler alanın hipotonik karakter kazanmasıdır.
- ❖ 3. Isınma sırasında dondurma öncesi hazırlık döneminde cryobag de kalmıő olan havanın genişleyerek torbayı patlatması.





## NASIL YAPILMALI?

- ❖ Eritmenin, dondurmanın aksine çok hızlı yapılması.  
(Kubota S. Et al: Cryobiology: 13:455:1976. )
- ❖ Hücreleri çözünme sırasındaki ozmotik şoktan (Dilüsyon şoku) koruyabilmenin bir diğer yolu; hücre diőı osmolaritenin korunabilmesi için nonpenetran (HES gibi) kryoprotektanların, penetran kryoprotektanlarla beraber kullanılmasıdır.





## 2021 16.ULUSAL AFEREZ KONGRESİ AFEREZDE FATURALANDIRMA



**AFYONKARAHİSAR SAĞLIK BİLİMLERİ  
ÜNİVERSİTESİ SAĞLIK UYGULAMA VE  
ARAŞTIRMA MERKEZİ HASTANESİ**

TERAPÖTİK AFEREZ MERKEZİ

Biyolog CEM PERDECİER

### **SAĞLIKLİ İŞLEM NASIL GERÇEKLEŐİR ?**

1-HASTAYA UYGUN TEŞHİS

2-HASTAYA UYGUN AFEREZ İŞLEMİ

3-YAPILAN İŞLEME UYGUN FATURALANDIRMA



## FATURALANDIRMA NASIL YAPILIR?

Maliye Bakanlığınca 01/07/2016 tarihli çıkarılan 8 sıra no' lu Uygulama Tebliğine göre;

1. Hizmet BaŐı deme
2. Vaka BaŐı deme
3. Tanıya Dayalı deme

Şeklinde gerçekleŐmektedir.

## FATURALADIRDA FİYATLAR HANGİ KURUM BELİRLER?

- Sağlık kuruluŐlarında (**Sağlık Bakanlığına bağlı Hastaneler, niversite Hastaneleri, Vakıf Hastaneleri ve zel Sağlık Kuruluşları** ) yapılan hizmetin, ilacın, malzemenin nasıl fiyatlandıracağı, kime nasıl ödeme yapılacağı Maliye Bakanlığı tarafından yayınlanan bütçe uygulama talimatına veya tebliğine göre yapılır.

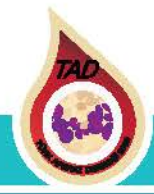


## AFEREZE FATURALANDIRILAN TIBBİ MALZEMELER

SUT Hematoloji– Onkoloji BranŐına Ait Tıbbi Malzemeler Ek 3/O da Aferez işlemlerinde kullanılan

- Antikogulan **Solüsyonları ( ACD ,HEPARİN )**
- İĞne ( FİSTÜL İĞNESİ )
- Transfer Torbası

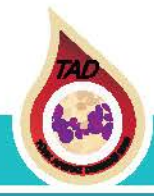
FATURA EDİLEMEZ.



## Terapotik Eritrosit Değişimi ve Deplesyonu

Duygu Nurdan AVCI

Anormal/hastalıklı eritrositlerin bir aferez cihazı yardımıyla uzaklaştırılması, yerine sağlıklı donörlerden alınmış eritrositlerin verilmesi içeren bir *sitaferez* işlemidir. En yaygın olarak *orak hücreli anemide* (SCA) kullanılır. Ülkemizde hemoglobinopatiler ile ilgili ilk çalışmalar, M. Azsoy tarafından 1950'li yıllarda Çukurova bölgesinde, Eti Türklerinde yapılmıştır. SCA ile ilgili yapılan diğer tarama çalışmaları, bu genetik hastalığın bazı bölgelerde yüksek oranlarda olduğunu göstermektedir. Özellikle Adana, Mersin ve Hatay gibi güney illerimizde SCA hastası ve taşıyıcısı sayısı yüksektir. Babesiosis, Malarya, Eritropoetik protoporfiri, Eritrosit alloimmünisasyonu, Karbonmonoksit (CO) zehirlenmesi, Methemoglobinemi diğer endikasyonlar arasında yer almaktadır. Eritrosit değişim işleminde temel amaç oraklaşmış eritrositleri bir aferez cihazı yardımıyla uzaklaŐtırmak ve yerine sağlıklı vericilerden hazırlanmış olan eritrosit süspansiyonlarını hastaya infüze etmektir. Bu tedavi şekli akut komplikasyonların yönetilmesinde ve gerekse kronik komplikasyonların azaltılmasında hastaya önemli faydalarsağlamaktadır. Günümüzde tedavi edici eritrosit değişim işlemi yeni nesil aferez cihazları yardımı ile güvenli bir şekilde yapılabilmektedir. Ancak aferez işlemleri ve kan değişimi konusunda deneyimli personel gerekliliği ve işlemlerin çoğu zaman santral venöz kateter aracılığı ile yapılmak zorunda olması ve kan ürünü kullanımına bağlı komplikasyonların gelişimi önemli dezavantajlarıdır.



## TERAPÖTİK AFEREZDE ACIL İŞLEMLER

EMİNE ALTUNKAYA

A.Ü.T.F. TERAPÖTİK AFEREZ MERKEZİ

23.12.2021

### ACIL TERAPÖTİK AFEREZ UYGULAMALARI

SİTAFEREZ

PLAZMAFEREZ

FOTOFEREZ





## SİTAFEREZ

Kanın hücresel elemanlarının ayrılıp, kalanının hastaya veya donöre geri verilmesi işlemidir.

Dolaşımda bulunan aşırı miktardaki veya anormal yapıya sahip hücresel elemanların azaltılması amacıyla kullanılır.

Terapötik sitaferez endikasyonunda genellikle anormal hücrelerin hızlı bir şekilde azaltılması gerekmektedir.

## PLAZMAFEREZ

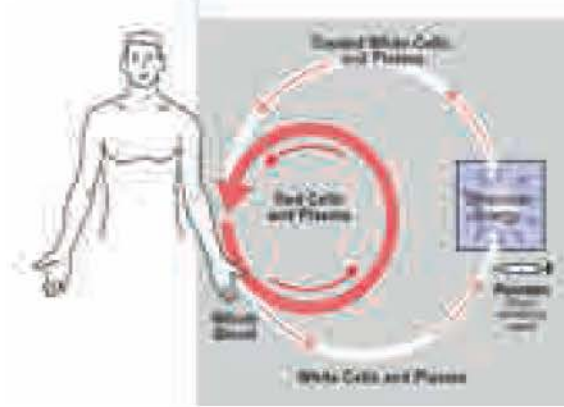
Plazmaferezi hasta kanındaki plazmayı, diğer kan bileşenlerinden ayırmak için, tıbbi bir cihazdan geçirildiği terapötik prosedür olarak tanımlayabiliriz.

Bu prosedür, her zaman çıkartılan plazmanın değiştirilmesini gerektirmez!!!

*Plazmaferez terimi, pratikte genel bir tabir olarak kullanılsa da klinik olarak iki farklı UYGULAMAYI içermektedir.*

## EKSTRAKORPOREAL FOTOFEREZ

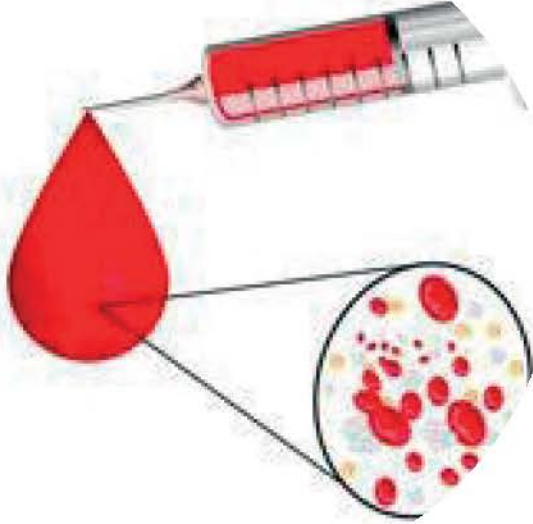
Psöralen ile etkileşime girmiş periferik kan mononükleer hücrelerinin ultraviyole-A (UVA) ile ışınılandıktan sonra hastaya geri verilmesi işlemidir.



### Sonuç olarak;

Terapötik Aferez sürekli gelişen dinamik yapısıyla hastalara umut ışığı olmaktadır. Doğru endikasyonlarda, doğru zaman, doğru yöntem ve eğitilmiş, deneyimli uygulayıcılar ile istenilen verimli sonuçlara ulaşmak mümkün görünmektedir.

## TEŐEKKÜRLER



## Kanın Yapısı ve Fizyolojisi

Uzm. Dr. Funda Pepedil Tanrıkulu

### Kanın görevleri nelerdir?



#### Gazlar, besinler ve atıkları taşır:

- Akciğerden solunan O<sub>2</sub> ve gastrointestinal kanaldan emilen besinler dokulara taşınır.
- Dokulardan aldığı CO<sub>2</sub>'i akciğere götürür, metabolizmanın vücuttan atılması gereken ürünlerini böbreklere götürür.

#### Bir organda üretilip diğerk organlara ulaşması gereken maddeleri taşır:

- Hücre işlevlerini düzenleyen hormonları, enzimleri ve diğerk ajanları vücuda dağıtır.



Vücut ısısı,

asit-baz dengesi ve

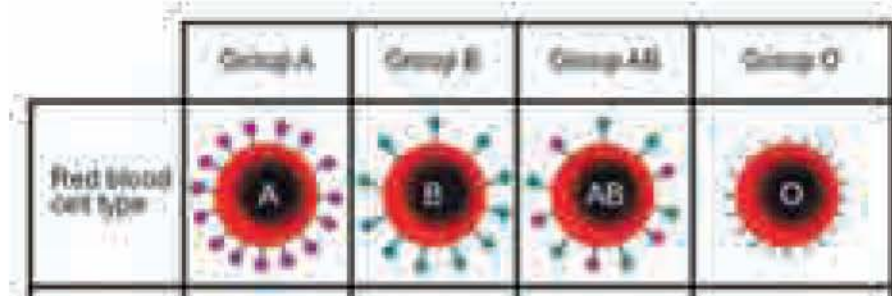
ozmotik dengenin düzenlenmesinde görev alır:

- Kanın bileşimi ve fiziksel özellikleri iç ortamı ve iç ortamdaki değişiklikleri yansıtır. Kandan iç ortamda değişiklik olduğuna dair bir mesaj alındığında sinir sistemi ve endokrin sistem devreye girerek durumu düzeltecek organlara gerekli emirleri gönderir.

Hemostaz ve

bağışıklık sistemlerinin çalışması kan ve bileşenleri tarafından yönetilir.

## Kan grupları



- Eritrosit membranı

kan grubu antijenlerini içerir: aglutinojen

- En önemli ve en iyi bilinen antijenler A ve B antijenleri
- Tip A bireyler A antijeni, tip B bireyler B antijeni, tip AB bireyler ise her iki antijeni taşırlar.
- O kan grubu bireylerde ise hiçbir antijen bulunmaz.



## Terapötik Lökoferez, Granülosit Toplama Güneş YIĞIT

Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Terapötik Aferez Merkezi

## Lökosit Aferezi

Hastanın ya da gönüllü vericinin **kanının tıbbi bir cihazdan geçirilmek sureti ile kanındaki beyaz kan hücrelerinin** (örn. lösemik blastlar veya granülositler) **ayrıldığı; seçilmiş hücrelerin toplanarak** kolloid ve/veya kristalloid solüsyon **gibi değişim sıvısı eklenerek ya da eklenmeden tekrar dolaşıma döndürüldüğü bir işlemdir.** Bu işlem terapötik olarak ya da kan bileşenleri hazırlamada kullanılabilir.

- Terapötik Lökoferez (Lökosit Deplesyonu)
- Granülosit aferezi



## Terapötik Lökoferez (Lökosit Deplesyonu)

Akut hiperlökositozda, lökositler **olguşma** ve **farklılaşma** olmadan kontrolsüz **bir şekilde çoğalması** sonucunda **iki tip problemle karşılaşılır**;

- Lökostaz
- Tümör lizis sendromu

## Lökoferez prosedürü

### Lökoferezde zamanlama önemli!!!!

Optimal terapötik lökoferez prosedürünün **etkinliği** genellikle prosedürün **endikasyonları**, **hastanın bireysel özellikleri**, **çkarılacak hücre tipleri** ve hücre ayırıcının teknik özellikleri nedeniyle oldukça **değişkendir**

- **Terapötik lökoferez için hedef 1,5- 2 kan hacminin işlenmesidir**
- **Hayati tablo devam ediyorsa günde iki kez uygulanabilir.**
- **Replasman sıvısı olarak Serum fizyolojik, Albumin, TDP kullanılabilir**

## Granülositler

Granülosit hücrelerinin fagositoz **yeteneği** mevcuttur. Mikroorganizmaları fagosite ederek veziküllerin içine oksidan maddeler, enzimler, **katyonik** proteinler salgılayarak yok eder. **Kandaki ömrü 4-8 saat ,dokularda 4-5 gündür.**

- Nötrofillerin **birincil** fonksiyonu **başta bakteri** olmak üzere primer defans oluşturur.
- Ezofofiller antikor –antijen birliklerini tanır. Parazit ve alerjik durumlarda artar.
- Bazofillerin granüllerinde heparin, histamin **benzeri** maddeler **bulunur**. Bu hücreler IgE ile **ilişkili** tıpteki hipersensitivite **reaksiyonlarında** görev alır. Alerjik reaksiyonlarda ,**diyabet** ve lösemide **sayısı** artar.

## Granülosit Aferezi Prosedürü

Granülosit aferezi için, **bağışçı** sorgulaması ve izlenebilirlik **diğer bağışçılarla aynı uygulamaya tabî olup kan hizmet biriminde gerçekleştirilir.**

Hazırlama sürecinin özellikleri nedeniyle **bağışçının** aferez işlemine uygunluğunun değerlendirilmesi ve işlem için hazırlanması bileşeni talep eden klinisyen tarafından yapılır. Bu amaçla ilaç kullanımına başlamadan, **bağışçının** bilgilendirilmesi ve onayının alınması zorunludur.

Granülosit konsantresi bileşeninin **hazırlanması ise işlem standartlarına uygun olarak Terapötik Aferez Merkezinde yapılır.** Hazırlanan bileşen özellikleri itibari ile Kan Hizmet Birimleri için Ulusal Standartlar Rehberinde yer alan esasları karşılamalıdır.



## Granülosit aferezinde temel noktalar

- Genellikle **alıcı** ve verici **arasında** ABO ve Rh **uygunluğu** aranmaktadır.
- Granülosit Süspansiyonu **çalkalanmamalı**
- CMV Enfeksiyonu **geçiş** olabilir, CMV seronegatif alıcılar için **CMV seronegatif ürünler** tercih edilmelidir.
- Transfüzyon reaksiyonu riski yüksek olduğundan **öncesinde premedikasyon**
- Transfüzyon **sırasında** por **büyüküğü** 170 mikron olan filtreleri içeren standart kan setleri **kullanılmalı, lökosit filtreleri asla kullanılmamalıdır.**
- 30 kg altı çocuklarda **10-20 ml/kg** dozunda olmalıdır
- Ürün **2 saatiçinde transfüze** edilmelidir
- Transfüzyon reaksiyonu **gelişirse** infüzyon hemen **durdurulmalıdır**
- Ürün hemen imha edilmemeli, kan **bankasına bilgi** verilmelidir
- **Imha kararı** mutlaka hekim **kararı** olmalıdır.



## AFEREZ TEKNİK PERSONEL EĞİTİMİ VE YASAL SORUMLULUKLAR

Tek. Sorumlu MELTEM KARADAMAR

Ç.Ü. Balçalı Hastanesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi

16. ULUSAL AFEREZ KONGRESİ (ONLİNE)

### TEKNİK PERSONEL EĞİTİMİ

10 Mart 2010 ÇARŞAMBA

Resmî Gazete

YÖNETMELİK

Sağlık Bakanlığından:

TERAPÖTİK AFEREZ MERKEZLERİ HAKKINDA YÖNETMELİK

BİRİNCİ BÖLÜM

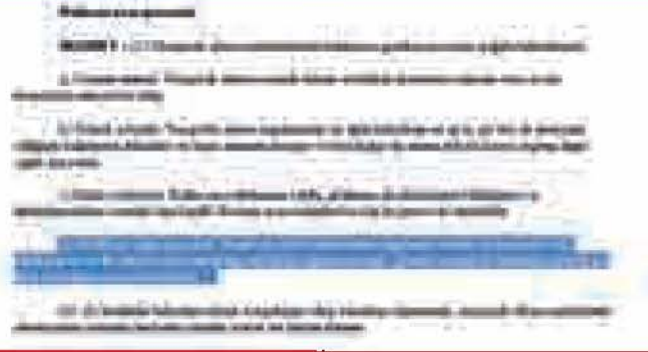
Amaç, Kapsam, Dayanak ve Tanımlar

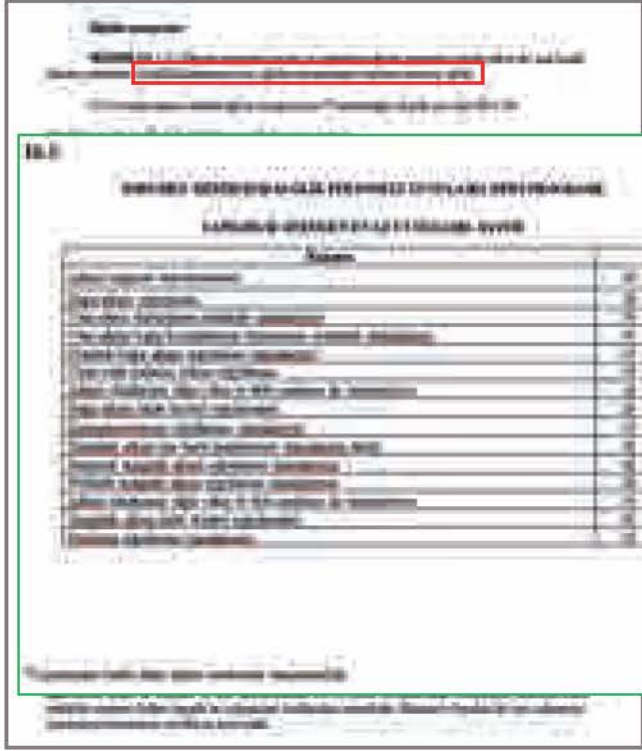
**Amaç**

**MADDE 1 – (1)** Bu Yönetmeliğin amacı; terapötik aferez uygun açılmalarına, faaliyetlerine, denetlenmelerine, bu merkezlerde çalışacak sağlık personelinin eğitim ve sertifikalandırılmalarına ilişkin usul ve esasları belirlemektir.

**Kapsam**

**MADDE 2 – (1)** Bu Yönetmelik; terapötik aferez merkezi açacak kamu kurum ve kuruluşları ile gerçek kişiler ve özel hukuk tüzel kişilerini ve terapötik aferez hizmeti ile ilgili faaliyetleri kapsar.

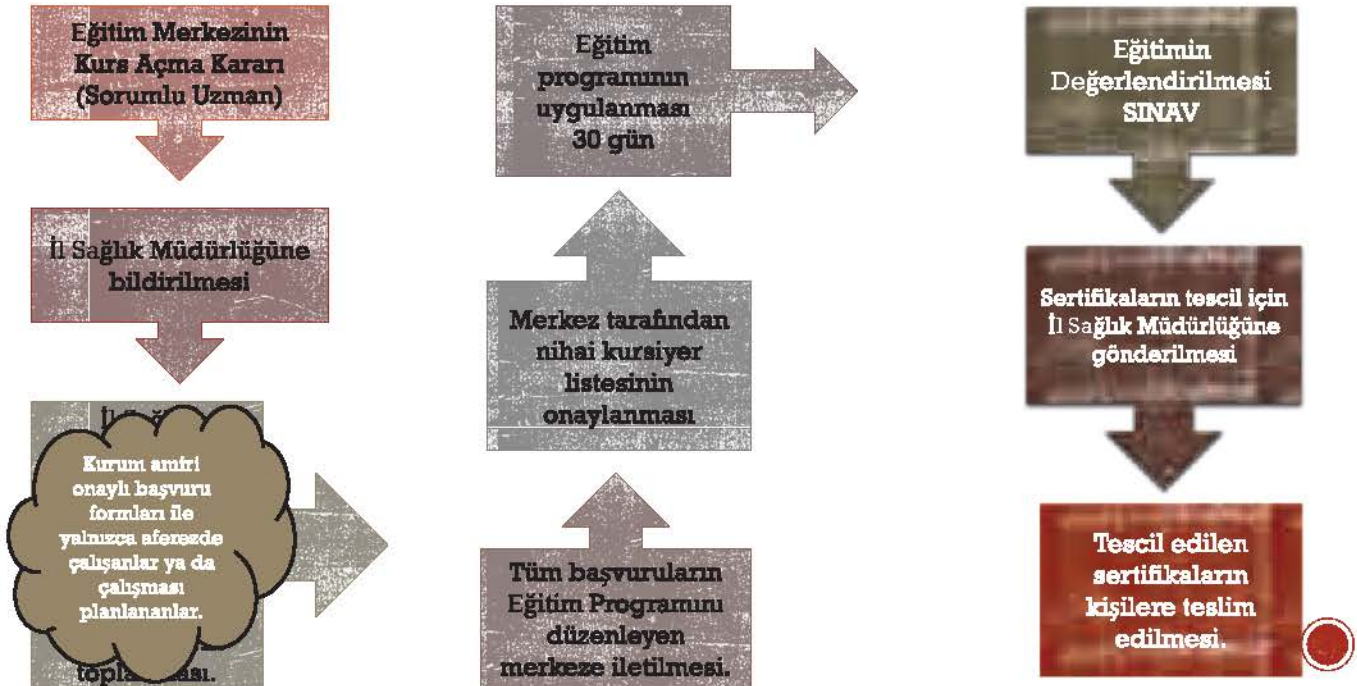




38 saat teorik  
300 saat pratik




## TEKNİK PERSONEL EĞİTİMİ



**Lisans mezunu**  
- Hemşireler ve hemşirelik yetkisine sahip  
- Ebeler  
- Sağlık Memurları

(4) Sertifikalı sağlık personeli, hasta takip ve tedavisinde sorumlu uzman ve teknik sorumlunun verdiği görevleri kendi mevzuatlarındaki görev ve yetkileri dâhilinde yerine getirmekle yükümlüdür.



**Lisans mezunu**  
- Hemşireler ve hemşirelik yetkisine sahip  
- Ebeler  
- Sağlık Memurları





## ASFA REHBERİ

MÜNİRE TÜRKYILMAZ

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi

Terapötik Aferez Ünitesi Teknik Sorumlusu

### \* ASFA TANIM

American Society for  
Apheresis

# ASFA



\* ASFA'nın, amacı hastalar, bağışçılar ve uygulayıcılar için; eğitim, kanıta dayalı uygulama, araştırma ve savunuculuk yoluyla aferez tıbbını ilerletmektir

\* ASFA, donör aferezi, transplantasyonda aferez ve terapötik aferez ile ilgili geniş bir profesyonel yelpazesini temsil eder.

## \*Terapötik Aferez Kategorileri

Terapötik Aferez Kategorileri	
<b>Kategori 1</b> Aferezin birincil bağımsız tedavi olarak veya diğer tedavi modlarıyla birlikte birinci basamak tedavi olarak kabul edildiği bozukluklar.	<b>Kategori 2</b> Aferezin bağımsız bir tedavi olarak veya diğer tedavi yöntemleriyle birlikte ikinci basamak tedavi olarak kabul edildiği bozukluklar
<b>Kategori 3</b> Aferez tedavisinin optimal rolü belirlenmemiştir. Karar verme bireyselleştirilmelidir.	<b>Kategori 4</b> Yayınlanmış kanıtların aferezin etkisiz veya zararlı olduğunu gösterdiği veya önerdiği bozukluklar. Bu durumlarda aferez tedavisi yapılması istenirse, Kurumsal İnceleme Kurulu (IRB) onayı istenir.

Tablo-1 Derecelendirme Önerileri, Kanıtın Gücü ve Kalitesi

ÖNERİ	AÇIKLAMA	DESTEKLEYİCİ KANITLARIN METODOLOJİK KALİTESİ	ETKİLERİ
1 A SINIFI	Güçlü tavsiye yüksek kaliteli kanıt	Önemli sınırlamaları olmayan veya gözlemsel çalışmalardan elde edilen çok güçlü kanıtlar RKÇ'ler	Güçlü öneri, çoğu durumda çekincesiz çoğu hasta için geçerli olabilir
1 B SINIFI	Güçlü öneri, orta kalitede kanıt	Önemli sınırlamaları olan (tutarsız sonuçlar, metodolojik kusurlar, dolaylı veya kesin olmayan) RKÇ'ler veya gözlemsel çalışmalardan olağanıüstü güçlü kanıtlar	Güçlü öneri, çoğu durumda çekincesiz çoğu hasta için geçerli olabilir
1 C SINIFI	Güçlü öneri, düşük kaliteli veya çok düşük kaliteli kanıt	Gözlemsel çalışmalar veya vaka serileri	Güçlü öneri, ancak daha yüksek kalitede kanıtlar elde edildiğinde değişebilir



ÖNERİ	AÇIKLAMA	DESTEKLEYİCİ KANITLARIN METODOLOJİK KALİTESİ	ETKİLERİ
Sınıf 2A	Zayıf öneri, <b>yüksek kaliteli kanıt</b>	<b>Önemli sınırlamaları olmayan veya</b> gözlemsel çalışmalardan elde edilen çok güçlü kanıtlar RKÇ'ler	Zayıf öneri, en iyi eylem, koşullara veya hastaların, toplumsal değerlerine bağlı olarak <b>değişebilir</b>
2B Sınıfı	Zayıf öneri, <b>orta kalitede kanıt</b>	Önemli sınırlamaları olan (tutarlı sonuçlar, metodolojik kusurlar, dolaylı veya kesin olmayan) RKÇ'ler veya <b>gözlemsel çalışmalardan olağanüstü güçlü kanıtlar</b>	Zayıf öneri, en iyi eylem, koşullara veya hastaların toplumsal değerlerine bağlı olarak <b>değişebilir</b>
Sınıf 2C	Zayıf öneri, <b>düşük kaliteli veya çok düşük kaliteli kanıt</b>	Gözlemsel çalışmalar veya vaka serileri	Çok zayıf öneriler, <b>diğer alternatifler eşit derecede makul olabilir</b>

## \* Amerikan Aferez Derneği'nin 2019 yönergeleri: Yeni ne var?

Apheresis (ASFA), 30 yılı aşkın bir süredir Journal of Clinical Apheresis (JCA) Özel Sayısında terapötik aferez kullanımına ilişkin uygulama kılavuzları yayınlamaktadır.

\* Bu kılavuzlarda yeni endikasyonların eklenmesi, bazı eski endikasyonların kullanımdan kaldırılması ve yeni yayınlanmış literatüre dayalı olarak mevcut endikasyonların güncellenmesi yapılmıştır.

\* Kanıta dayalı ASFA kategorilerinin bu en son yinelemesi, güncel literatürün sıkı bir incelemesine, kanıt kalitesinin analizine ve bu kanıttan elde edilen önerinin gücüne dayanmaktadır.





## HASTA VE DONÖR BAZLI TROMBOSİT AFEREZİ

NİZAMETTİN BEKTAŐ  
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ  
AFEREZ MERKEZİ

### AFEREZ TROMBOSİTTE DONÖR

Kimler trombosit aferezi **bağışçısı** olabilir

**KAN BAĐIŐINDA BULUNABİLECEK HERKES AFEREZ  
BAĐIŐÇISI OLABİLİR.**

- Damar yapısı uygun olan
- Son 5 gün içinde aspirin veya türevi bir ilaç ve 48 saat içinde Non-steroid anti inflamatuvar bir ilaç (bazı ağrı kesici ve ateş düşürücü ilaçlar) kullanmayan

## Ulusal Rehber Temel Kriterler

### Nabız:

Düzenli Ve 50-100/Dk Arasında Olmalıdır.

### Vücut Sıcaklığı:

37,5 C'nin Üzerinde Olmamalıdır.

### Ağırlık:

En Az 50 Kg Olmalıdır.

### Tansiyon:

Sistolik Basınç, 90-180 mmHg'yi

Diastolik Basınç, 60-100 mmHg'yi Aşmamalıdır.



### Hemoglobin:

Erkekler: En Az 13,5 g/dL, En Çok 18,0 g/dL

Kadınlar: En Az 12,5 g/dL, En Çok 16,5 g/dL



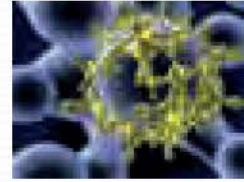
## Ulusal Rehber Temel Kriterler

- Bağışçılar aç olmamalı, tercihen kan bağışından iki-üç saat önce tam bir öğün yemiş olmalıdır.
- Kan alma bölgesinde lokalize egzama gibi herhangi bir lezyon olmamalıdır.
- 12 saat öncesine kadar alkol alınmamalıdır.
- Kas içi veya damar içi kullanılan yasadışı uyuşturucu aldığına dair kuvvetli şüphe uyandıranlar, sorgulamada mental yönden tam kooperasyon sağlayamayanlar kalıcı olarak reddedilmelidir.



## TARAMA TESTLERİ

- Tam kan bağışında olduğu gibi yapılması zorunlu olan testler (CBC, HBsAg, HCV, HIV ve Sifilis) aferez bağışlarında da sağlanmalıdır
- Tarama testlerinin, sık bağış yapan donörlerde 10 gün (AABB) veya 30 gün (FDA) aralıklarla tekrarlanabileceği ifade edilmektedir
- Ulusal Rehber'e göre ise her bağışta tekrarlamak gerekmektedir..



## AFEREZ TROMBOSİT

İşlem süresi kullanılan cihaza göre değişmekte birlikte ortalama 45dk ile 1,5 saat arasındadır

**Her ünite ortalama 250-300 ml'dir**

**Her ünite ortalama  $3 \times 10^{11}$  trombosit içerir**

## SAKLAMA

- Oda sıcaklığında, 20-24 o C'de 5 gün saklanabilir.
- Shaker cihazlarında 30/dk sallama hızında bekletilir.



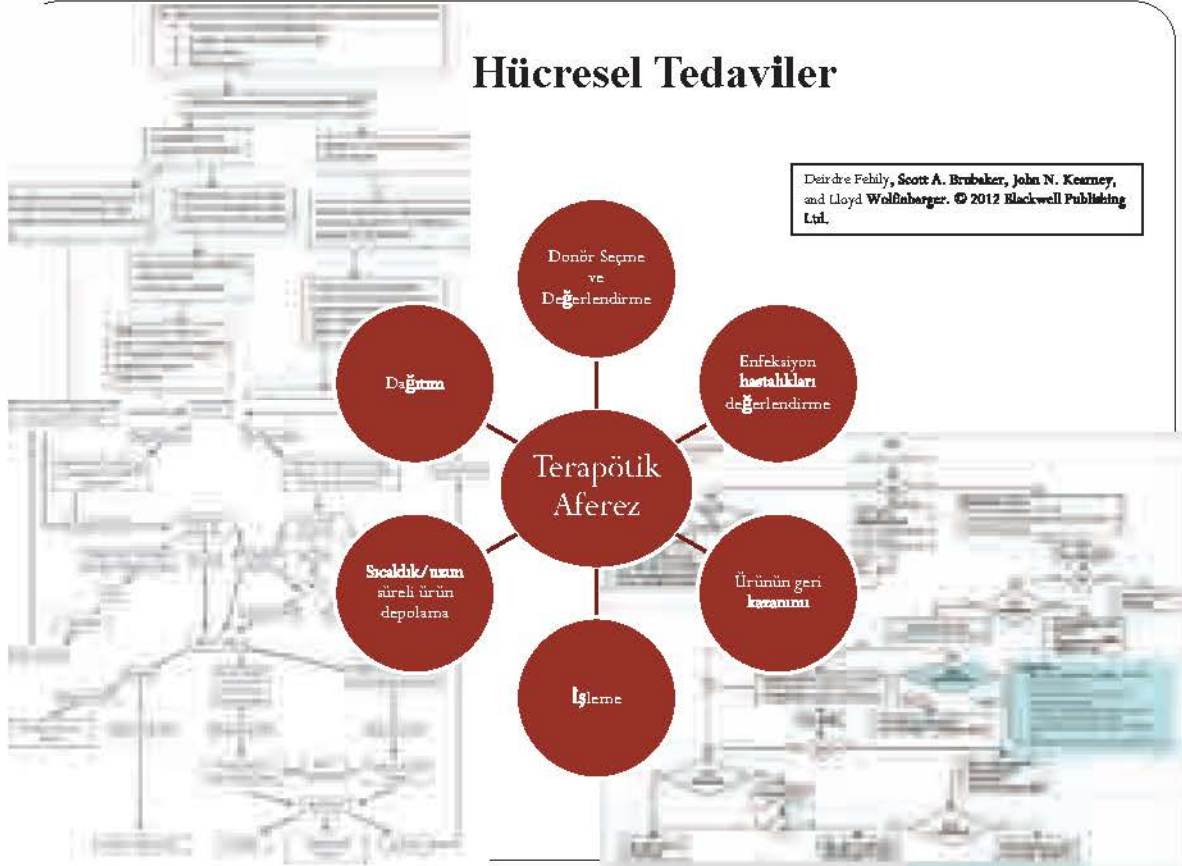


## Aferezde JACIE Standartları

**Songül TEPEBAŞI**  
Başkent Üniversitesi, Adana

16. Ulusal Aferez Kongresi  
Hekim Ve Hekim Dışı Aferez Personeline Yönelik Temel Eğitim Kursu Programı  
24 Aralık 2021

## Hücreyel Tedaviler





Klinik	Kemik İliği Toplama	Periferik Kök Hücre Toplama	Kök Hücre İşleme
B1 Genel	CM1 Genel	C1 Genel	D1 Genel
B2 Klinik Ünite	CM2 kemik iliği Toplama Ünitesi	C2 Kök Hücre Toplama Ünitesi	D2 İşleme Ünitesi
B3 Personel	CM3 Personel	C3 Personel	D3 Personel
B4 Kalite Yönetimi	CM4 Kalite Yönetimi	C4 Kalite Yönetimi	D4 Kalite Yönetimi
B5 Politika ve Prosedürler	CM5 Politika ve Prosedürler	C5 Politika ve Prosedürler	D5 Politika ve Prosedürler
B6 Donör seçimi, Değerlendirme ve Yönetimi	CM6 Allojenik ve Otolog donör değerlendirme ve yönetimi	C6 Allojenik ve Otolog donör değerlendirme ve yönetimi	D6 İşlem Kontrolleri
B7 Tedavi Uygulama	CM7 Hücresel ürünün kodlanması ve etiketleme	C7 Hücresel ürünün kodlanması ve etiketleme	D7 Hücresel ürünün kodlanması ve etiketleme
B8 Klinik Araştırmalar	CM8 İşlem Kontrolleri	C8 CM8 İşlem Kontrolleri	D8 Dağıtım
B9 Veri Yönetimi	CM9 Hücresel Tedavi Ürünün Saklanması	C9 Hücresel Tedavi Ürünün Saklanması	D9 Saklama
	CM10 Hücresel Tedavi Ürününün transport edilmesi ve gönderilmesi	C10 Hücresel Tedavi Ürününün transport edilmesi ve gönderilmesi	D10 Transportation, Shipping, and Receipt
			D11 İmha
B10 Kayıtlar	CM11 Kayıtlar	C11 Kayıtlar	D12 Kayıtlar
	CM12 Klinik Programa Direkt Dağıtım	C12 Klinik Programa Direkt Dağıtım	

## YOL HARİTASI

- Standartları İncele
- Merkeze Özgü işleyişi Yansıtan Kalite Yönetim Planı Oluşturma
- Öncelik sırası belirle
- Direktörlerle fikir alış veriş yap
- Ünitelerden sürece aktif destek verecek personelleri belirle
- Kalite Yönetimi Planın Eğitimleri Düzenle
- Aksaklıkları gözle, düzelt



## AFEREZ İŞLEMLERİNDE KULLANILAN ANTİKOAGÜLANLAR ve YAN ETKİLERİ

Hacettepe Üniversitesi Erişkin  
Hastanesi Terapötik Aferez Merkezi  
Hemşire Sühayla ERTAŐ  
23 Aralık 2021



## AFEREZ İŞLEMLERİNDE ANTİKOAGÜLAN TEDAVİ

- Ekstrakorporeal dolaşımda bulunan kanın pıhtılaŐmasını engellemek ve hücrelerin birbiri üzerine kümelenmesini önlemek amacıyla sisteme antikoagülan eklenir.



## AFEREZ İŞLEMLERİNDE ANTİKOAGÜLAN TEDAVİ

- SİTRAT
- HEPARİN (immünoadsorbsiyon, lipoprotein aferezi, double filtrasyon, sitrata reaksiyonlarda ve çocuklarda)
- Sitrat-Heparin kombinasyonu

İŞlem öncesi  
Hemogram, PT, a-PTT  
İyonize Ca(çocuklarda )



## ANTİKOAGÜLANLAR

### ACD (Asit Sitrat Dekstroz)

#### **Artıları:**

- Karaciğer tarafından hızlı bir şekilde bikarbonata metabolize olur ve sistemik etkisi azdır.
- Yarılanma ömrü 18-36 dk'dır

#### **Eksileri:**

- Geçici sistemik hipokalsemiye neden olabilir (sitrat toksisitesi)
- Peri-oral karıncalanma
- Tetani
- Kramp, uyuşma
- EKG değişiklikleri

### Heparin

#### **Artıları :**

- Sitrat dozunu azaltmak
- Hipokalsemiyi önlemek
- Kısa süreli sistemik antikoagülasyon

#### **Eksileri:**

- Heparin ilişkili Trombositopeni riski
- Yaklaşık 90 dk. yarılanma ömrü ile heparin daha geç metabolize olur.



## SONUÇ

- Sitrat, aferez işlemlerinde tercih edilen bir antikoagülandır. Sitrat toksisitesinin semptomları genellikle semptomatik hipokalsemiye bağlıdır. Hipokalsemi iyonize kalsiyumun düzeyi ve hasta semptomlarının izlenmesi yoluyla önlenabilir.



## SONUÇ

- Profilaktik oral kalsiyum takviyesi veya IV kalsiyumun sürekli infüzyonu, yüksek riskli prosedürler sırasında sitratın neden olduğu semptomların görülme sıklığını azaltmada etkili olabilir.
- Heparin, yüksek kan akışı gerektiren prosedürler için (membran bazlı plazma değişimi veya LDL aferezi) veya sitrat toksisitesi semptomlarını en aza indirmek için sitrat ile birlikte kullanılabilir.



Ve ...

- Sonuç olarak her aferez ekip üyesi her aferez işleminde hasta veya dönörü holistik olarak ele alır.
- Aferez işlemi sırasında ve sonrasında oluşabilecek bütün riskleri hesaba katarak işlemi güvenli bir şekilde tamamlar.



## ANKARA ŞEHİR HASTANESİ



# FOTOFEREZ

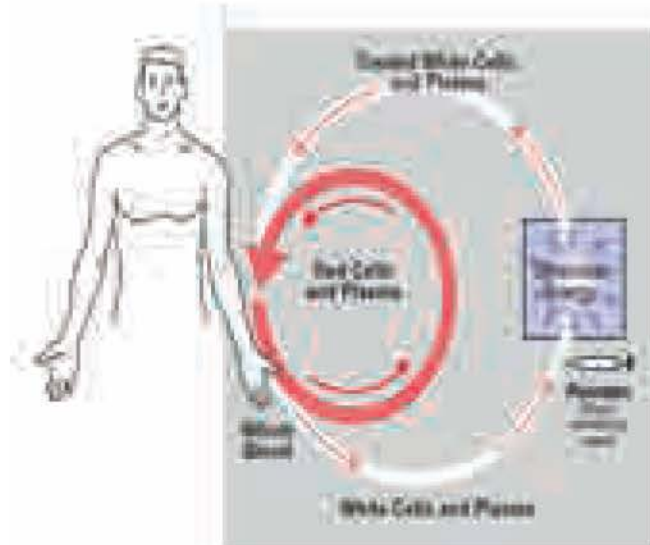
UZM. BİYOLOG YASİN KÖKSAL  
KÖK HÜCRE LABORATUVARI  
ANKARA ŞEHİR HASTANESİ

20.11.2021

Ankara Şehir Hastanesi Kök Hücre Laboratuvarı

## Fotoferez

**Psöralen** ile etkileşime girmiş periferik kan mononükleer hücrelerinin ultraviyole-A (UVA) ile ışınlanmasıdır.



Ankara Şehir Hastanesi Kök Hücre Laboratuvarı

## BAŞARI İÇİN DİKKAT EDİLECEK 4 ÖNEMLİ NOKTA

- Yok edilmek veya proliferasyonu durdurulmak istenen **hedef hücreler**
- Işıkla aktive olan ve hücrelere penetre özelliğine sahip ilaç (**MOP**)
- Ultraviyole kaynağı (**UVA**)
- Güvenli **reinfüzyon**

3

## SONUÇ

- Fotoferez etkinliğini klinik gözlemlerin yanı sıra laboratuvar verileri olarak da belirlemek mümkündür.
- Bu yapılan çalışmalar etkili bir tedavi yöntemi olan fotoferezin en doğru ve hatasız yapılmasını sağlayacağı gibi aynı zamanda
  - Kime ?
  - Ne zaman ?
  - Hangi süreyle ? Vs...

Sorularına cevap da arayacaktır.

4

The background of the page features a microscopic view of various blood cells, including red blood cells (erythrocytes) and white blood cells (leukocytes), scattered across the frame. The cells are rendered in shades of red, purple, and pink, with some showing detailed surface structures. The background is composed of several diagonal, overlapping bands in light gray, light blue, and red, creating a modern, geometric aesthetic.

## 5. HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE NAKLİ HEMŞİRELİĞİ EĞİTİM PROGRAMI



## EGE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ PEDIATRİK KÖK HÜCRE NAKİL MERKEZİ

PEDIATRİK TRANSPLANT HASTASININ MERKEZE ÖZGÜ AĞIZ  
BAKIM PROTOKOLÜ  
HEMŞ. AYLİN YÜKSEL

### İÇERİK

- ☒ Oral Mukozit Nedir?
- ☒ Oral Mukozit Değerlendirmesi
- ☒ Oral Mukozitte Derecelendirme
- ☒ Oral Mukozitte Merkeze Özgü Hemşirelik Bakımı



## ORAL MUKOZİTTEN KORUNMA

### Mukozitten Korunmada En Önemli Basamaklar

Destekleyici Bakım

Ağız Hijyeninin Sağlanması

Ağız Sağlığının Periyodik Kontrolü

Hasta Eğitimi



• Dağdemir, A. (Edt. İlhan İ, Kutluk T.) Ağız Bakımı. Pediyatrik Onkoloji El Kitabı, Birinci Baskı, Güneş Tıp Kitabevleri, Ankara, 2009:59-68.

## Temel Ağız Bakımı

Ağız bakımında amaç

• Oral mikrobiyal floranın etkisini azaltmak

Tedavi süresince hastaların ağız içi mukozası ve dudaklar mukozit belirtileri yönünden hergün değerlendirilmelidir.

**Bu yüzden,**

- Sıvı-elektrolit dengesinin sağlanması
- Yeterli ve dengeli beslenme,
- Hidrasyon,
- Tedavi öncesinde periodental değerlendirmenin ve tedavinin yapılması sa

## ÇOCUKLUK ÇAĞI AKUT LÖSEMİLERİNDE KÖK HÜCRE NAKLİ ENDİKASYONLARI

Dr. Ayşe Ceyda Ören

Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatrik Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı

Çocukluk çağında kanserlerin yaklaşık %35' ini lösemiler oluşturmaktadır. Akut lösemiler, Türkiye' de yılda yaklaşık 1.000 çocuğu etkilemektedir. Akut lösemiler tüm çocukluk çağı lösemilerinin %97' sini oluştururlar. Akut lösemilerin (AL) %80' ini akut lenfoblastik lösemiler (ALL), akut lenfoblastik lösemilerin de %85' ini B hücreli %15' ini ise T hücreli ALL' ler oluşturmakta olup AL' lerin geri kalan %15' lik kısmını akut myeloblastik lösemiler (AML, diğer bir deyişle akut non-lenfoblastik lösemiler: ANLL) ve %2 oranında ambiguus yani belirsiz kökenli lösemiler meydana getirmektedir. Kronik lösemiler tüm çocukluk çağı lösemilerinin %3' ünü oluştururlar. Çocukluk çağında görülen kronik lösemilerin denilince ise akla Philadelphia kromozomu pozitif olan myeloid lösemiler ve juvenil myelomonositer lösemiler gelmektedir.

### Akut Lenfoblastik Lösemiler:

İnsidansı 3-4/100.000 olup ABD' de 2.500-3.000 olgu/yıl bildirilmiştir. Hastalık 2-5 yaşlar arası pik yapar ve çocukluk çağı kanserlerinin yaklaşık %25-30' unu oluşturur. Kliniği kemik iliğinin işgaline bağlı her üç seride de azalmaya bağlı olarak kanama, enfeksiyon ve halsizlik şeklinde karşımıza çıkabilir.

Akut lenfoblastik lösemiler ve ambiguus kökenli lösemiler Dünya Sağlık Örgütü tarafından köken aldığı hücre tipi ve farklılaşma derecelerine göre sınıflandırılmışlardır (Tablo-1).

Tablo- 1

Dünya Sağlık Örgütü' nün ALL ve Ambiguus Kökenli AL' ler sınıflaması

B- hücreli ALL (B hücreli lösemiler)
B- hücreli ALL (B hücreli lösemiler) NOD
B- hücreli ALL (B hücreli lösemiler) Hiperdiploji genetik anomaliler eşliğinde
B- hücreli ALL (B hücreli lösemiler) t(12;21)(q13;q22) BCR-ABL1 eşliğinde
B- hücreli ALL (B hücreli lösemiler) t(11;22)(q23;q11) MLL rekombinasyonu eşliğinde
B- hücreli ALL (B hücreli lösemiler) t(12;21)(q13;q22) TEL-AML1 (ETPv-BL2v21) eşliğinde
B- hücreli ALL (B hücreli lösemiler) İmpariteriyel eşliğinde
B- hücreli ALL (B hücreli lösemiler) İmpariteriyel eşliğinde
B- hücreli ALL (B hücreli lösemiler) t(14;22)(q11;q24) TEL-IGH eşliğinde
B- hücreli ALL (B hücreli lösemiler) t(17;19)(q22;q11) TCR-PRK1 eşliğinde
B- hücreli ALL (B hücreli lösemiler) BCR-ABL1 transiti eşliğinde
B- hücreli ALL (B hücreli lösemiler) UMP1 eşliğinde
T- hücreli ALL (T hücreli lösemiler)
T hücreli ALL (T hücreli lösemiler) sıklıkla B hücreli lösemiler
T hücreli ALL (T hücreli lösemiler) sıklıkla B hücreli lösemiler
Ambiguus Kökenli Akut Lösemiler
AML (B hücreli lösemiler) sıklıkla B hücreli lösemiler
AML (T hücreli lösemiler) sıklıkla T hücreli lösemiler
AML (B hücreli lösemiler) sıklıkla B hücreli lösemiler
AML (T hücreli lösemiler) sıklıkla T hücreli lösemiler



## 5. HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE NAKLİ HEMŞİRELİĞİ EĞİTİM PROGRAMI SUNUM ÖZETLERİ

Tedavisinde ABD (St. Jude protokolü ve çocuk onkoloji grubu- COG protokolü) ve Avrupa (Berlin-Frankfurt-Münster protokolü) kökenli çeşitli protokoller kullanılmakla birlikte merkezimizde de ülkemizde yaygın olarak Berlin-Frankfurt-Münster protokolü tercih edilmektedir. Genel olarak bu protokollerde tedavi risk sınıflaması esasına dayanmakta ve hastalarda tam beyaz küre sayısı, tutulum yeri, hücre alt tipi, mevcut translokasyon pozitifliği ve kromozom sayısı gibi genetik statüsü ile kemik iliği aspirasyonundan elde edilen örneklerden bakılan minimal rezidüel hastalık (MRD) ve morfolojik değerlendirme sonucunda yapılan tedavi cevabına göre risk derecelendirmeleri yapılmakta tedavi gidişine göre allojenik hematopoetik kök hücre transplantasyonu (HKHN) kararı verilmektedir.

Akut lenfoblastik lösemide hastalar HKHN' e, ilk tedavide MRD ile tedavi cevabı ve ilk relapsta relapsın zamanı ve yerine göre önerilmekle birlikte ikinci relaps durumunda tüm hastalarda allojenik HKHN yapılması gerekliliği ortaya çıkmaktadır.

Avrupa Kemik İliği Nakli (EBMT)' nin 2019 önerilerine göre;

- Sadece çok yüksek veya yüksek relaps riski taşıyan çocuklar ve ergenler allo-HKHN için birer aday olmalıdır. Relaps riskinin açıklaması, lösemik fenotipe; kemoterapiye cevap ve eğer uygunsa relapsın zaman ve yerine göre değişir.
- Kemoterapi sırasında ama bir de HKHN öncesi ve sonrası MRD tespiti, HKHN sonrası sonuçlar için güçlü birer prediktördür.
- Bazı özel durumlar dışında hazırlama rejimi öncesi morfolojik olarak remisyona girmemiş hastalar allojenik HKHN' e verilmemelidir.
- Miyeloablatif hazırlama rejimi ALL' li çocuklara önerilir. ALL' de tüm vücut ışınlama (TVI) ilk seçenek, kemoterapi ile kıyaslandığında ALL özelinde daha iyi, AML de TVI' lı rejim kullanılmamaktadır.

**Akut miyeloblastik lösemi:**

ABD' de 500 olgu/yıl bildirilmiş olup yenidoğan ve adolesan döneminde pik yapar ve çocukluk çağı akut lösemilerinin yaklaşık %20' sini oluşturur.

Akut miyeloid lösemiler ve miyeloid neoplazmlar Dünya Sağlık Örgütü tarafından mevcut translokasyon, displazi, eşlik eden trizomi 21 ve farklılaşma derecelerine göre sınıflandırılmışlardır. (Tablo-2).

Avrupa Kemik İliği Nakli (EBMT)' nin 2019 önerilerine göre;

- Sadece çok yüksek veya yüksek relaps riski taşıyan çocuklar ve ergenler allo-HKHN için birer aday olmalıdır. Relaps riskinin açıklaması, lösemik fenotipe; kemoterapiye cevap ve eğer uygunsa relapsın zaman ve yerine göre değişir.
- Kemoterapi sırasında ama bir de HKHN öncesi ve sonrası MRD tespiti, HKHN sonrası sonuçlar için güçlü birer prediktördür.
- Bazı özel durumlar dışında hazırlama rejimi öncesi morfolojik olarak remisyona girmemiş hastalar allojenik HKHN' e verilmemelidir.
- Miyeloablatif hazırlama rejimi ALL' li çocuklara önerilir. ALL' de TVI ilk seçenek, KT ile kıyaslandığında ALL özelinde daha iyi, AML de TVI' lı rejim kullanılmamaktadır.

Tablo- 2

**Tablo-2: AML ve Hematopoietik Kök Hücre Nakli**

AML Türü	Hematopoietik Kök Hücre Nakli
AML-M2	1. AML-M2 (t(8;21) (q22;q22) taşıyıcı)
AML-M3	2. AML-M3 (t(15;17) (q24;q31) taşıyıcı)
AML-M4	3. AML-M4 (t(11;19) (q23;p13) taşıyıcı)
AML-M5	4. AML-M5 (t(16;16) (p11;p11) taşıyıcı)
AML-M6	5. AML-M6 (t(16;16) (p11;p11) taşıyıcı)
AML-M7	6. AML-M7 (t(9;11) (p22;p11) taşıyıcı)
AML-M8	7. AML-M8 (t(16;16) (p11;p11) taşıyıcı)
AML-M9	8. AML-M9 (t(16;16) (p11;p11) taşıyıcı)
AML-M10	9. AML-M10 (t(16;16) (p11;p11) taşıyıcı)
AML-M11	10. AML-M11 (t(16;16) (p11;p11) taşıyıcı)
AML-M12	11. AML-M12 (t(16;16) (p11;p11) taşıyıcı)
AML-M13	12. AML-M13 (t(16;16) (p11;p11) taşıyıcı)
AML-M14	13. AML-M14 (t(16;16) (p11;p11) taşıyıcı)
AML-M15	14. AML-M15 (t(16;16) (p11;p11) taşıyıcı)
AML-M16	15. AML-M16 (t(16;16) (p11;p11) taşıyıcı)
AML-M17	16. AML-M17 (t(16;16) (p11;p11) taşıyıcı)
AML-M18	17. AML-M18 (t(16;16) (p11;p11) taşıyıcı)
AML-M19	18. AML-M19 (t(16;16) (p11;p11) taşıyıcı)
AML-M20	19. AML-M20 (t(16;16) (p11;p11) taşıyıcı)
AML-M21	20. AML-M21 (t(16;16) (p11;p11) taşıyıcı)
AML-M22	21. AML-M22 (t(16;16) (p11;p11) taşıyıcı)
AML-M23	22. AML-M23 (t(16;16) (p11;p11) taşıyıcı)
AML-M24	23. AML-M24 (t(16;16) (p11;p11) taşıyıcı)
AML-M25	24. AML-M25 (t(16;16) (p11;p11) taşıyıcı)
AML-M26	25. AML-M26 (t(16;16) (p11;p11) taşıyıcı)
AML-M27	26. AML-M27 (t(16;16) (p11;p11) taşıyıcı)
AML-M28	27. AML-M28 (t(16;16) (p11;p11) taşıyıcı)
AML-M29	28. AML-M29 (t(16;16) (p11;p11) taşıyıcı)
AML-M30	29. AML-M30 (t(16;16) (p11;p11) taşıyıcı)
AML-M31	30. AML-M31 (t(16;16) (p11;p11) taşıyıcı)
AML-M32	31. AML-M32 (t(16;16) (p11;p11) taşıyıcı)
AML-M33	32. AML-M33 (t(16;16) (p11;p11) taşıyıcı)
AML-M34	33. AML-M34 (t(16;16) (p11;p11) taşıyıcı)
AML-M35	34. AML-M35 (t(16;16) (p11;p11) taşıyıcı)
AML-M36	35. AML-M36 (t(16;16) (p11;p11) taşıyıcı)
AML-M37	36. AML-M37 (t(16;16) (p11;p11) taşıyıcı)
AML-M38	37. AML-M38 (t(16;16) (p11;p11) taşıyıcı)
AML-M39	38. AML-M39 (t(16;16) (p11;p11) taşıyıcı)
AML-M40	39. AML-M40 (t(16;16) (p11;p11) taşıyıcı)
AML-M41	40. AML-M41 (t(16;16) (p11;p11) taşıyıcı)
AML-M42	41. AML-M42 (t(16;16) (p11;p11) taşıyıcı)
AML-M43	42. AML-M43 (t(16;16) (p11;p11) taşıyıcı)
AML-M44	43. AML-M44 (t(16;16) (p11;p11) taşıyıcı)
AML-M45	44. AML-M45 (t(16;16) (p11;p11) taşıyıcı)
AML-M46	45. AML-M46 (t(16;16) (p11;p11) taşıyıcı)
AML-M47	46. AML-M47 (t(16;16) (p11;p11) taşıyıcı)
AML-M48	47. AML-M48 (t(16;16) (p11;p11) taşıyıcı)
AML-M49	48. AML-M49 (t(16;16) (p11;p11) taşıyıcı)
AML-M50	49. AML-M50 (t(16;16) (p11;p11) taşıyıcı)
AML-M51	50. AML-M51 (t(16;16) (p11;p11) taşıyıcı)
AML-M52	51. AML-M52 (t(16;16) (p11;p11) taşıyıcı)
AML-M53	52. AML-M53 (t(16;16) (p11;p11) taşıyıcı)
AML-M54	53. AML-M54 (t(16;16) (p11;p11) taşıyıcı)
AML-M55	54. AML-M55 (t(16;16) (p11;p11) taşıyıcı)
AML-M56	55. AML-M56 (t(16;16) (p11;p11) taşıyıcı)
AML-M57	56. AML-M57 (t(16;16) (p11;p11) taşıyıcı)
AML-M58	57. AML-M58 (t(16;16) (p11;p11) taşıyıcı)
AML-M59	58. AML-M59 (t(16;16) (p11;p11) taşıyıcı)
AML-M60	59. AML-M60 (t(16;16) (p11;p11) taşıyıcı)
AML-M61	60. AML-M61 (t(16;16) (p11;p11) taşıyıcı)
AML-M62	61. AML-M62 (t(16;16) (p11;p11) taşıyıcı)
AML-M63	62. AML-M63 (t(16;16) (p11;p11) taşıyıcı)
AML-M64	63. AML-M64 (t(16;16) (p11;p11) taşıyıcı)
AML-M65	64. AML-M65 (t(16;16) (p11;p11) taşıyıcı)
AML-M66	65. AML-M66 (t(16;16) (p11;p11) taşıyıcı)
AML-M67	66. AML-M67 (t(16;16) (p11;p11) taşıyıcı)
AML-M68	67. AML-M68 (t(16;16) (p11;p11) taşıyıcı)
AML-M69	68. AML-M69 (t(16;16) (p11;p11) taşıyıcı)
AML-M70	69. AML-M70 (t(16;16) (p11;p11) taşıyıcı)
AML-M71	70. AML-M71 (t(16;16) (p11;p11) taşıyıcı)
AML-M72	71. AML-M72 (t(16;16) (p11;p11) taşıyıcı)
AML-M73	72. AML-M73 (t(16;16) (p11;p11) taşıyıcı)
AML-M74	73. AML-M74 (t(16;16) (p11;p11) taşıyıcı)
AML-M75	74. AML-M75 (t(16;16) (p11;p11) taşıyıcı)
AML-M76	75. AML-M76 (t(16;16) (p11;p11) taşıyıcı)
AML-M77	76. AML-M77 (t(16;16) (p11;p11) taşıyıcı)
AML-M78	77. AML-M78 (t(16;16) (p11;p11) taşıyıcı)
AML-M79	78. AML-M79 (t(16;16) (p11;p11) taşıyıcı)
AML-M80	79. AML-M80 (t(16;16) (p11;p11) taşıyıcı)
AML-M81	80. AML-M81 (t(16;16) (p11;p11) taşıyıcı)
AML-M82	81. AML-M82 (t(16;16) (p11;p11) taşıyıcı)
AML-M83	82. AML-M83 (t(16;16) (p11;p11) taşıyıcı)
AML-M84	83. AML-M84 (t(16;16) (p11;p11) taşıyıcı)
AML-M85	84. AML-M85 (t(16;16) (p11;p11) taşıyıcı)
AML-M86	85. AML-M86 (t(16;16) (p11;p11) taşıyıcı)
AML-M87	86. AML-M87 (t(16;16) (p11;p11) taşıyıcı)
AML-M88	87. AML-M88 (t(16;16) (p11;p11) taşıyıcı)
AML-M89	88. AML-M89 (t(16;16) (p11;p11) taşıyıcı)
AML-M90	89. AML-M90 (t(16;16) (p11;p11) taşıyıcı)
AML-M91	90. AML-M91 (t(16;16) (p11;p11) taşıyıcı)
AML-M92	91. AML-M92 (t(16;16) (p11;p11) taşıyıcı)
AML-M93	92. AML-M93 (t(16;16) (p11;p11) taşıyıcı)
AML-M94	93. AML-M94 (t(16;16) (p11;p11) taşıyıcı)
AML-M95	94. AML-M95 (t(16;16) (p11;p11) taşıyıcı)
AML-M96	95. AML-M96 (t(16;16) (p11;p11) taşıyıcı)
AML-M97	96. AML-M97 (t(16;16) (p11;p11) taşıyıcı)
AML-M98	97. AML-M98 (t(16;16) (p11;p11) taşıyıcı)
AML-M99	98. AML-M99 (t(16;16) (p11;p11) taşıyıcı)
AML-M100	99. AML-M100 (t(16;16) (p11;p11) taşıyıcı)

Tedavisinde ABD (çocuk onkoloji grubu- COG protokolü) ve Avrupa (Berlin-Frankfurt-Münster protokolü, Medical Research Council Working Parties on Leukemia in Adults and Children AML trial 15) kökenli çeşitli protokoller kullanılmakla birlikte merkezimizde ALL tedavisindeki gibi yaygın olarak Berlin-Frankfurt-Münster protokolü tercih edilmektedir. Bu protokolün yeni versiyonlarında genetik baz alınarak risk sınıflamasına gidilmekte olup standart ve yüksek riske ek olarak orta risk grubu belirlenmekte morfolojik değerlendirmenin yanı sıra tedavi cevabında MRD önemli bir rol oynamaktadır. Hastaların yüksek risk grubunda kategorize edilenlerin tamamı birinci remisyonu takiben allojenik HKHN' e yönlendirilmekle birlikte birinci ve sonraki relaplarda allojenik HKHN tek tedavi seçeneği olarak karşımıza çıkmaktadır. Bunun yanında rehberlerde erişkinden farklı olarak otolog HKHN çocukluk çağı AML olgularında genellikle önerilmemektedir.

### Sonuç:

Literatürde, çocukluk çağı lösemilerindeki HKHN' nin rolünü tartışılmakta olup nakil endikasyonları analiz çalışmaları mevcut olup hazırlama rejimlerinin iyileştirilmesi ve MRD takibine göre müdahaleler yapılması nakil sonuçlarını iyileştirmede son dönem en umut vaad edici stratejilerdir.

### Kaynakça:

- 1) Apak H. Çocukluk çağı lösemileri. Türk Pediatri Arşivi 2006; 41: 189- 196.
- 2) Algeri M, Merli P, Locatelli F, Pagliara D. The Role of Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Pediatric Leukemia. J. Clin. Med. 2021, 10, 3790.



## 5. HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE NAKLI HEMŞİRELİĞİ EĞİTİM PROGRAMI SUNUM ÖZETLERİ

- 3) Duarte RF, Labopin M, Bader P, et al. Indications for haematopoietic stem cell transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe, 2019. Bone Marrow Transplantation (2019) 54: 1525-1552.
- 4) Elli M, Anak S. Pediatrik akut miyeloblastik lösemide hematopoietik kök hücre nakli. **Çocuklarda Kök Hücre Nakli. 1. Baskı.** Ankara: Türkiye Klinikleri; 2020; 73-81.
- 5) Gibson BES, Sauer MG, and Amrolia P. Acute Myeloid Leukemia in Children. The EBMT Handbook Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies, 2019; 523-530.
- 6) Luiza de Melo Rodrigues A, Bonfim C, Seber A, et al. Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Children and Adolescents with Acute Myeloid Leukemia in Brazil: A Multicentric Retrospective Study. Cell Transplantation 2020, 29: 1–10.
- 7) **Öztürk G, Atay D, Akçay A. Akut lenfoblastik lösemi. Çocuklarda Kök Hücre Nakli. 1. Baskı.** Ankara: Türkiye Klinikleri; 2020; 64-72.
- 8) Peters C, Locatelli F, and Bader P. Acute Lymphoblastic Leukemia in Children and Adolescents. The EBMT Handbook Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies, 2019; 539-546.
- 9) Pillai PM, Carroll WL. Acute lymphoblastic leukemia. Lanzkowsky' s Manual of Pediatric Hematology and Oncology 7th edition: 413-437.
- 10) Redner A, Kessel R. Acute myeloid leukemia. Lanzkowsky' s Manual of Pediatric Hematology and Oncology 7th edition: 439-457.
- 11) **TC Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü. Türkiye Kanser İstatistikleri, 2017; 24-26.**



## İMMÜNSÜPRESİF İLAÇLAR VE YÖNETİMİNDEKİ ZORLUKLAR

Esra BAYRAK

### Hematopoetik Kök Hücre Naklinde İmmünosupresif Tedavinin Yeri

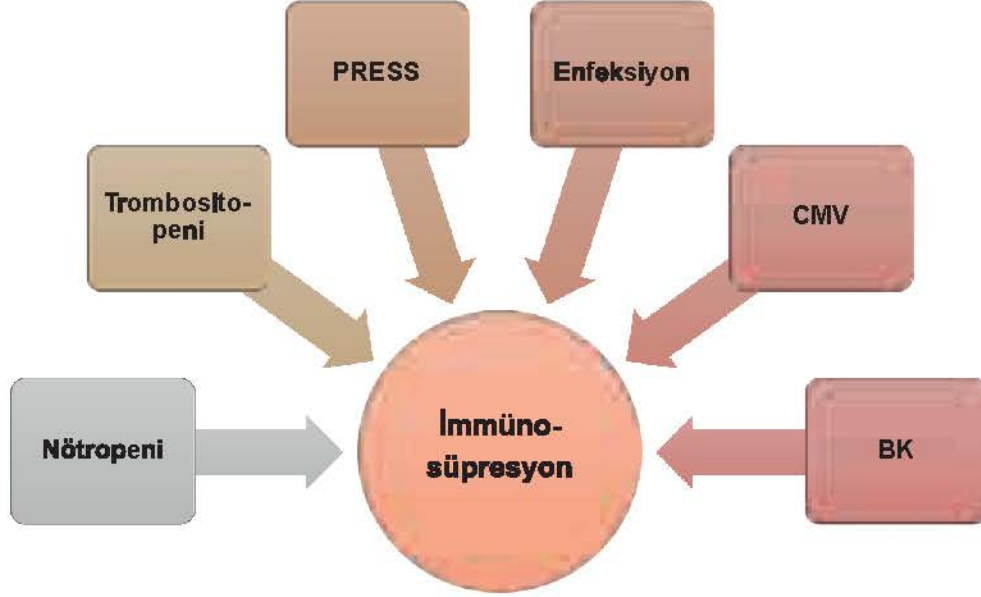
Hematolojik kanserlerde hematopoetik kök hücre nakli (HKHN) hastanın sağkalımını uzatmada önemli bir tedavi yaklaşımıdır. Bu tedavi sürecinde; indüksiyon, idame ve kurtarma tedavisi dahil olmak üzere transplant alıcısının donör organ veya dokusuna karşı immün yanıtını modüle etmek için immünosupresif ilaçlar verilir.



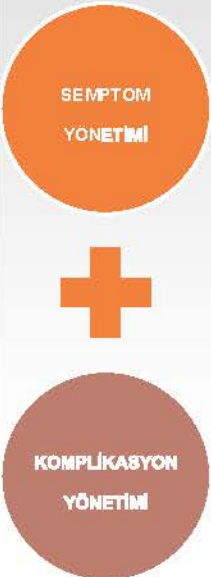
Allison, T. L. (2016). Immunosuppressive therapy in transplantation. *Nursing Clinics*, 51(1), 107-120.



## İmmünoşüpresif Tedavi Komplikasyonları



## Sonuç Olarak...



İmmünoşüpresyon

=

Graft reddini önler,  
Sağ kalım süresini uzatır,  
Enfeksiyon riski azalır,  
Başarılı nakil

## İmmünosüpresif Tedavide Nelere Dikkat Edilmeli

- ü İlaç düzeyinin takibi ve önemi hakkında hasta ve yakını detaylı bilgilendirilmelidir,
- ✓ İlacın her gün aynı saatlerde alınması gerektiği ve düzenli ilaç kullanımı konusunda bilgilendirilmeli ve hastanın zamanında ilacı aldığından emin olunmalı,
- ü Düzenli kan basıncı kontrolleri yapılmalıdır, gerekirse uygun antihipertansif tedavi başlanmalıdır,
- ü Uzun süreli ilaç kullanan hastaların enfeksiyona yatkınlığı arttığı için düzenli enfeksiyon belirtileri hakkında hasta bilgilendirilmeli ve profilaktik tedaviler kullanılmalıdır,
- ü Düzenli kan lipid düzeyleri takip edilmelidir, uygun diyet düzenlenmesi yapılmalıdır,
- ü Magnezyum düzeyi takip edilmelidir, hipomagnezemide nörolojik semptom/belirtiler için yakın takip edilmelidir. Gerekirse magnezyum takviyesi yapılır,

## İmmünosüpresif Tedavide Nelere Dikkat Edilmeli

- ü Böbrek fonksiyon bozukluğu açısından hastalar yakın takip edilmeli, gerekli hidrasyon sağlanmalıdır,
- ü Genel hijyen konusunda hasta bilgilendirilmeli, diş ve diş eti enfeksiyonu açısından düzenli bakım ve kontrolleri yaptırılmalıdır,
- ü İlaç-ilaç, ilaç-besin etkileşimlerine dikkat edilmeli,
- ü Hemogram ve biyokimya tetkiklerinin belirli periyotlarda yapılması
- ü Kanda siklosporin ve takrolimus düzeylerinin düzenli takibinin yapılarak, ilaç dozlarının düzenlenmesi,
- ü Kan örnekleri alınırken; İmmünosüpresif tedavilerin iv uygulandığı lümenlerin dışınları kateter lümenleri kullanılmalı



## APLASTİK ANEMİLER

Özlem Arman Bilir<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Sağlık Bakanlığı Ankara Şehir Hastanesi, Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Kliniği

**Aplastik anemi (AA), hipoplastik veya aplastik kemik iliği ve üç ana hücre serisinden en az ikisinde (eritrosit, lökosit ve/veya trombositler) değişken derecede yetersizliğin kombinasyonu için kullanılan tanımlayıcı bir terimdir. Kemik iliğinde hematopoetik kök hücre sayısı azalır, her 3 hücre serisinde belirgin azalma ve yağ dokusunda artış görülür.**

### Epidemiyoloji

**Aplastik aneminin tahmini insidans oranı yılda 2-2,3 vaka/milyondur. Asya'daki insidans iki ila üç kat daha yüksektir ve yılda 7.4 vaka/milyona ulaşır. Hemen hemen tüm popülasyona dayalı çalışmalarda cinsiyet oranı 1:1'e yakındır. Genç yetişkinlerde (20-25 yaş) ve yaşlılarda sıklığında artış görülmektedir. Çocuklar ve ergenler arasında medyan tanı yaşı 8-9'dur.**

### Patofizyoloji

**Aplastik anemi gelişiminden sorumlu tutulan üç ana mekanizma vardır:**

**1-Doğrudan hasar: Kemik iliği hasarı, kemoterapi ve radyoterapide olduğu gibi iyatrojenik ve ilaçlara bağlı olabilir ve bu da, hematopoezin baskılanmasıyla sonuçlanır. Hepatit ile ilişkili AA, genellikle akut hepatit epizodundan 2-3 ay sonra gelişir, sıklıkla seronegatifdir ve tüm AA vakalarının %10'unu oluşturur.**

**2- İmmün aracılı: Çoğu AA vakasının açık bir nedeni yoktur ve idiyopatik olarak ifade edilir. Sitotoksik T hücrelerinin, ya doğrudan (Fas/FasL yolu aracılığıyla apoptoz aktivasyonu) ya da dolaylı olarak (artan INF-y, TNF- $\alpha$  üretimi) hematopietik kök hücreleri yok ederek immüendisregülasyonun merkezinde yer aldığı görülmektedir. Reglatuvar T-hücreleri idiyopatik AA'lı hastalarda azalır ve etkili tedavi ile artar. Bu da immün araçlı mekanizmayı destekleyen bir durumdur.**

**3-Kalıtsal kemik iliği yetmezliği sendromları: Aplastik anemi ve klonal miyeloid displaziye ilerleme riskinin artmasıyla ilişkili olan kalıtsal durumlardır. Bu tür durumlara örnek olarak, Fankoni Anemisindeki DNA onarımındaki defekt ve diskeratozis konjenitadaki telomer onarım defektine neden olan germ line loss of function mutasyonlarıdır.**

**Aplastik anemiye yol açan edinsel nedenler aşağıda sıralanmıştır.**

- **İdiyopatik**
- **Sitotoksik ilaçlar ve radyasyon**



- Kanser tedavisi
- **İlaçlar**
  - Antiepileptik ilaçlar: Karbamezepin, Fenitoin...
  - Antibiyotikler: Kloramfenikol, Sülfonamidler
  - Nonsteroid anti inflamatuvar ilaçlar: Fenilbutazon, indometazin
  - Antitiroid ilaçlar: Metimazol, propiltiourasil
  - **Altın**
  - Arsenik
- **Toksik Kimyasallar**
  - Benzen, solvent
- **Viral Enfeksiyonlar**
  - EBV
  - Hepatitler
  - HIV
  - Diğer Herpes virüsler
- **İmmün Hastalıklar**
  - Eozinofilik Fasiit
  - SLE
  - GVHH

### Klinik Bulgular ve Tanı

Hastalar tipik olarak halsizlik, yorgunluk, solukluk ve anemi ile birlikte baş ağrısı gibi sitopeniden kaynaklanan spesifik olmayan semptomlarla başvururlar; trombositopeni ile ilişkili mukozal kanama, ekimoz/peteşi, menoraji ve nötropeni ile ilişkili spesifik enfeksiyon kanıtı olan veya olmayan ateş görülür.

Ayrıntılı öykü ve fizik muayene, olası bir çevresel veya genetik nedenin saptanmasında özellikle önemlidir. Ailede açıklanamayan fetal ölümler, gelişme geriliği ve fenotipik anormallikler (yani başparmak yokluğu, anormal tırnaklar) klinisyeni bir kalıtsal kemik iliği yetmezliği sendromu olasılığına karşı uyarmalıdır.

Hem kemik iliği aspirasyonu hem de kemik iliği biyopsisi yapılması tanıyı koymak için zorunludur. Hipoplastik veya aplastik kemik iliği, AA tanısını destekler ancak kalıtsal kemik iliği yetmezliği sendromu veya hipoplastik MDS'den ayırt etmekte yeterli olmayabilir. Floresan in situ hibridizasyonu (FISH) içeren sitogenetik çalışmalar, tanıyı aydınlatmaya yardımcı olabilir. Yeni nesil dizileme (NGS) panelleri, tanı koymada giderek daha önemli hale gelmiştir. Viral enfeksiyon, otoimmün hastalık, vitamin eksiklikleri ve malign hastalık gibi sitopeninin alternatif nedenlerini dışlamaya yönelik periferik kan tetkikleri de yapılmalıdır. Lenfosit alt grupları ve immünoglobulin seviyeleri, primer immün yetmezlikleri dışlamak için gereklidir. Paroksizmal nokturnal hemoglobinüri klonları, akış sitometrisi ile kolayca tespit edilebilir. Fanconi anemili hastalarda artmış kromozomal kırıkları diepoksibütan (DEB) testi yapılarak



## 5. HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE NAKLİ HEMŞİRELİĞİ EĞİTİM PROGRAMI SUNUM ÖZETLERİ

saptanabilir. Telomer uzunluğu çalışmaları, diskeratoz konjenitanın bir özelliği olan kısa telomerlerin tespiti için sınırlı sayıda merkezde yapılmaktadır.

### Tedavi

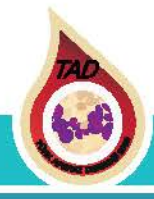
Aplastik anemiye neden olan bir ajan saptanabildiyse öncelikle şüpheli nedenin (ilaç, kimyasal madde) **uzaklaştırılması** gerekmektedir. Allojenik hematopoietik kök hücre transplantasyonu **kalıtsal kemik iliği yetmezliği sendromlu** hastalar ve miyelodisplastik sendromlu hastalar için tek tedavi seçeneğidir. Ağır idiyopatik AA, kemik iliği fonksiyonunu yeniden kazandırmayı amaçlayan hızlı tedavi gerektirir. Ağır olmayan AA hastaların üçte ikisi ağır AA'ya ilerleyeceğinden düzenli ve uzun süreli takip gerektirir. Hematopoetik stem cell transplantasyonu (HSCT) ve immünsüpresif tedavi (İST) idiyopatik AA (iAA) için ana tedavi seçenekleridir. Başlangıçta İST ile tedavi edilen hastaların %15'inde ortaya çıkan MDS ve AML gibi geç klonal bozuklukları göz önünde bulundurulduğunda iAA'lı hastalar için tercih edilen tedavi seçeneği HSCT'dir. HLA uyumlu kardeş donörden yapılan nakillerde düşük graft versus host hastalığı riski ve küçük çocuklarda %90'ın üzerinde, adolesanlarda %80'lerde mükemmel sağkalım oranları elde edilmektedir. Akraba içi uyumlu donörü olmayan çocuk hastalarda tam uyumlu akraba dışı donörden nakiller de başarılı bir şekilde yapılmaktadır.

Transplant hazırlık rejimlerindeki ilerlemeler ve T hücre depleksyonu gibi donör hücre manipülasyonlarındaki son gelişmelerle haploidentik donörler kemik iliği transplantasyonu için potansiyel bir kaynak haline getirmiştir. Sağkalım oranları cesaret verici olsa da GVHH oranı ve olası geç yan etki potansiyeli hala yüksektir. Haploidentik nakiller, yalnızca en az bir İST kürü başarısız olan ve uygun uyumlu akraba dışı veya kordon kanı donörleri olmayan hastalarda düşünülmelidir.

Uygun kemik iliği donörü olmayan hastalarda at anti-timosit globülini ve siklosporin A'dan oluşan immünsüpresif tedavi, iAA için ilk tedavi seçeneği olmaya devam etmektedir.

### Referanslar

1. Young NS, Calado RT, Scheinberg P. Current concepts in the pathophysiology and treatment of aplastic anemia. Blood 2006; 108: 2509–19.
2. Kordasti S, Costantini B, Seidl T et al. Deep phenotyping of Tregs identifies an immune signature for idiopathic aplastic anemia and predicts response to treatment. Blood 2016; 128: 1193–205.



## 5. HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE NAKLİ HEMŞİRELİĞİ EĞİTİM PROGRAMI SUNUM ÖZETLERİ

3. Baumann I, Fuhrer M, Behrendt S et al. Morphological differentiation of severe aplastic anaemia from hypocellular refractory cytopenia of childhood: Reproducibility of histopathological diagnostic criteria. *Histopathology* 2012; 61: 10–7.
4. Niemeyer CM, Baumann I. Classification of childhood aplastic anemia and myelodysplastic syndrome. *Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program* 2011; 2011: 84–9.
5. Howard SC, Naidu PE, Hu XJ et al. Natural history of moderate aplastic anemia in children. *Pediatr. Blood Cancer* 2004; 43: 545–51.
6. Tichelli A, Schrezenmeier H, Socie G et al. A randomized controlled study in patients with newly diagnosed severe aplastic anemia receiving antithymocyte globulin (ATG), cyclosporine, with or without G-CSF: A study of the SAA working party of the European group for blood and marrow transplantation. *Blood* 2011; 117: 4434–41.
7. Scheinberg P, Wu CO, Nunez O, Young NS. Long-term outcome of pediatric patients with severe aplastic anemia treated with antithymocyte globulin and cyclosporine. *J. Pediatr.* 2008; 153: 814–9.
8. Furlong E, Carter T. Aplastic anaemia: Current concepts in diagnosis and management. *J Paediatr Child Health.* 2020 Jul;56(7):1023-1028. doi: 10.1111/jpc.14996.

## EBMT Hemşirelik Eğitimi Farklılıklar / Benzerlikler

Seçkin ERDAL



Aralık 2021, İstanbul

Uzmanlık alanlarına göre ünvanları; yaşlılık hastalıkları bilimi, aile, yenidoğan, çocuk, kadın sağlığı, toplum sağlığı, ruh sağlığı klinikte ayakta bakım, evde hasta bakımı hizmetleri vb.

### Hemşirelerin Genişletilmiş Kariyer Rollerini

- **Pratisyen Hemşire (NP: Nurse Practitioner):** Yüksek lisansın ardından Ph.D / DNP eğitimi almıştır
- bireylerin sağlık anamnezlerini alır,
- fizik muayene yapar,
- birçok akut ve kronik sorunu teşhis ve tedavi de rol alır, laboratuvar sonuçlarını ve radyolojik sonuçları yorumlar,
- ilaçları ve diğer tedavileri reçeteler ve yönetir,
- hastalıkların önlenmesini sağlar ve
- sağlık eğitimi yapar
- destekleyici danışmanlık sağlar
- gerektiğinde bireyleri diğer sağlık profesyonellerine yönlendirir

Bir birimde, sistemde veya bölgede doktor ve diğer sağlık ekibi ile birlikte çalışarak tüm hastaların ve ailelerinin en yüksek bakım kalitesine ulaşmalarına yardımcı olur

İleri düzey uygulama hemşiresinin klinisyen hemşire rolü Avustralya'da Klinik Danışman Hemşire ve İngiltere'de İleri düzey Pratisyen rolü ile aynıdır



## Hemşirelerin Genişletilmiş Kariyer Rollerini

**Klinik Uzman Hemşire (CNS: Clinical Nurse Specialist):** belirli bir klinik alanda ek uzmanlık bilgisi ve yeteneği olan yüksek lisans derecesine sahip profesyonel bir hemşiredir.

- İleri derecede uzmanlığa sahiptir
- fizyolojik ve psikolojik gereksinimleri karşılama,
- danışmanlık,
- rehberlik,
- yorumlama,
- değerlendirme,
- araştırma,
- kanıta dayalı uygulama,
- eğitim,
- profesyonel liderlik, iş birliği
- etik karar alma yöntemlerini etkili kullanır

Sağlığın korunması, geliştirilmesi tanılama farmakolojik nonfarmakolojik uygulamalar ilaç reçeteleme hasta sorunlarının yönetimini uygun şekilde yürütebilmektedir.



## Hemşirelerin Genişletilmiş Kariyer Rollerini

**İleri düzey Uygulama Hemşiresi (APN: Advance Practice Nurse):** eğitim ve uygulama yoluyla hemşirelik rollerinin genişletilmesini tanımlamak için kullanılır ve rolleri

- hemşire pratisyeni (NP),
- klinik uzman hemşireyi (CNS),
- sertifikalı hemşire ebeyi (CNM),
- sertifikalı anestezi uzman hemşireyi (CRNA) kapsayan genişletilmiş rol olarak tanımlanmaktadır



## Karşılaştırma

**Eğitimde fark;  
ülkemizdeki hemşire  
rol ve sorumlulukları  
yurt dışındaki hemşireler  
kadar  
genişletilmiş ve yeterli  
değildir.**



Hem yurt dışında hem ülkemizde hemşirelik eğitimi, sertifika, ön lisans ve lisans programları olarak bir kaç kategoriye ayrılmıştır. Farklı seviyelerden mezun olan hemşireler farklı roller üstlenmektedir.

Yurt dışında özellikle ileri düzey uygulama hemşireliği alanında doktora eğitimini tamamlayan hemşireler **kliniğe** hem bakımda kaliteyi arttırmış hem de mesleğin gelişimine katkı sağlamıştır.

Ülkemizdeki lisans ve lisansüstü hemşirelik eğitim müfredatları yurt dışındaki eğitim modellerinden türetilmiştir.



## Bilimsel Çalışmalar

### Bakıma özel konular

Bakıcının Bakımı (Sağlık Ekibi ve Bakıcı)	Tamamlayıcı Terapi	Donör Bakımı
Etik Konu	Yeni Tedavilerin Hasta Bakımına Etkisi	Eğitim ve Öğretim
Yönetim	Ayakta Tedavi Gelişmeleri ve Ayakta Bakım	Palyatif ve Yaşam Sonu Bakım
Hasta Güvenliği ve Bakım Standartları	Psiko-sosyal Sorunlar	Aşılama, Enfeksiyon Kontrolü ve Önlenmesi

- Yaşam Kalitesi, Geç Etkiler, Hayatta Kalma Bakımı ve Sağlığı Geliştirme
- Semptom Yönetimi
- CAR-T veya Bağımsızlık Etkileyici Hücre
- Kalite Yönetimi ve JACIE
- CAR-T Koordinasyon ve Takibi
- İleri Düzey Hemşirelik Uygulamaları
- Nakil ve CAR-T'de Hemşirelik Araştırma ve Denetimi
- HKHN Hemşireliğinde Dijital Çözüm
- Pediyatrik Bakım
- Sosyal Yardım Programı



## Özetle;

**1- Genel ;**  
hemşirelik eğitiminde müfredat benzer ancak ülkemizdeki hemşire rol ve sorumlulukları yurt dışındaki hemşireler kadar genişletilmiş ve yeterli değildir.

**2- Alana özel;**  
KIT hemşire rol ve sorumlulukları yurt dışındaki hemşireler kadar alt gruplara ayrılmış değildir.

**3- Bilimsel çalışmalar;**  
Yurt dışında ve ülkemizde bilimsel çalışma başlıkları bakıma özel konular benzerdir ancak ülkemizde kaliteye yönelik çalışmalara rastlanmamaktadır.



## TALASEMİLER

Dr. Sibel Akpınar Tekgündüz

Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi – Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Kliniği

Talasemi hastalığının kliniği ilk kez 1925 yılında ABD’de, hayatlarının ilk yıllarında derin anemi ve splenomegalisi olan bebekleri tanımlayan pediatrist Thomas Cooley tarafından tarif edilmiştir. Nobel ödüllü patoloğ George Whipple ve pediatri profesörü WL Bradford bu hastaların Yunan veya İtalyan kökenli olmaları nedeniyle ilk kez Talasemi veya Akdeniz anemisi ismini kullanmıştır (Eski Yunanca Thalassa = Deniz Thalassemia=Deniz anemisi )

Hemoglobinde alfa ( $\alpha$ ), beta ( $\beta$ ), gama ( $\gamma$ ), delta ( $\delta$ ) olarak tanımlanan globin zincirinin veya zincirlerinin az sayıda yapımı veya hiç yapılamaması ile gelişir. Alfa zincir yapımı azlığı  $\alpha$  talasemiye,  $\beta$  zincir yapım azlığı ise  $\beta$  talasemiye neden olmaktadır. Beta zincir yapımı hiç yoksa  $\beta 0$  ,  $\beta$  zinciri az da olsa yapılıyorsa  $\beta+$  talasemi adı verilen formları görülmektedir. Otozomal resesif geçişlidir. Alfa globin genleri 16. Kromozomda, diğer globulin genleri 11. Kromozomdadır.

Embriyonal dönemde: Gower I (  $\zeta 2 \epsilon 2$  ), GowerII (  $\alpha 2 \zeta 2$  ), Portland (  $\zeta 2 \gamma 2$  )

Fetal dönemde: Hb F (  $\alpha 2 \gamma A 2$  )

Erişkin dönemde: HbA (  $\alpha 2 \beta 2$  ) %96-98 , HbF (  $\alpha 2 \gamma 2$  ) %0,5-2 , HbA2 (  $\alpha 2 \delta 2$  ) %1,5-3,5 oranında bulunmaktadır

Talasemi Akdeniz kıyılarından, Arap ülkeleri, Türkiye, İran, Hindistan ve Tayland, Kamboçya ve Güney Çin’i içeren Güney Asya da sık görülür. Bu bölgelerde talasemi taşıyıcılığı prevalansı % 2.5-15 aralığında yer almaktadır. Türkiye’de talasemi taşıyıcılığı %2,1’dir. Yaklaşık 4500 talasemi vakası vardır. 1 Kasım 2018 ‘den itibaren tüm illerimizde ‘Evlilik Öncesi Hemoglobinopati Tarama Programı’ uygulanmaktadır.

### Klinik

#### $\alpha$ Talasemi Klinik

-Sessiz taşıyıcı:  $\alpha - / \alpha \alpha$

Anemi yok; mikrositoz yok; genetik olarak tespit edilebilir

- $\alpha$  talasemi taşıyıcı :  $\alpha - / \alpha -$

Mikrositoz, hipokromi, hafif anemi

-Hemoglobin H hastalığı:  $\alpha - / - -$

Mikrositoz, hipokromi, transfüzyon ihtiyacı olabilir

-Hidrops fetalis : - - / - - , Hb Barts ( $\gamma 4$ )

İn utero yada doğum sonrası kısa sürede ex

#### $\beta$ Talasemi Klinik

- Sessiz taşıyıcı:

Hematolojik olarak normaldir. HbA2 düzeyleri ve periferik yaymaları normal.Yükselmiş ortalama kırmızı hücre sayısı ile birlikte MCV hafif düşük olabilir.

-Talasemi minör (taşıyıcı, heterozigot)

Hafif hipokrom mikrositer anemi vardır. Beta talasemi taşıyıcılığında;



1. Yüksek HbA2 düzeyi ile olan  $\beta$  talasemi taşıyıcılığı: En fazla görülen tiptir, HbA2=%3,5-8 arasında, HbF=%1-5 arasındadır.

2. Normal HbA2 düzeyi ile olan  $\beta$  talasemi taşıyıcılığı: Sessiz taşıyıcılardan farkı, hipokrom mikrositer aneminin oluşudur, HbA2 seviyesi normal ya da sınırda saptanır.

İzlemde herhangi bir tedavi vermeye gerek yoktur. Ancak genetik danışmanlık mutlaka verilmelidir. Hastanın anne, baba ve kardeşleri taşıyıcılık yönünden taranmalıdır.

### -Talasemi intermedia (hasta, homozigot):

Homozigot talasemidir, ancak klinik bulgular beta talasemi majör kadar ağır değildir. Enfeksiyon, cerrahi durumlarda Hb=6-10 g/dL düzeyindedir. İzlemde hastanın büyüme-gelişmesi, kemik değişiklikleri ve splenomegali gelişimi takip edilir. Transfüzyon kararı hastaya göre verilir. İlerleyen yaşla birlikte kemik iliğindeki genişlemeye bağlı kemik değişiklikleri görülür. Ekstramedüller hematopoeze bağlı bulgular saptanabilir. Artan demir emilimi sonucu demir birikimi bulguları görülebilir. Hemogloblin elektroforezinde; HbA düşük (%10-20 arasında), HbF %70-80 arasında ve HbA2 düzeyi artmış bulunur. Moleküler (DNA-PCR) yöntemlerle anne ve babada beta talasemi taşıyıcılığının gösterilmesi tanıya yardımcıdır.

### -Talasemi majör (hasta, homozigot):

Transfüzyona bağımlıdırlar. Klinik bulgular genellikle altı ay-iki yaş arasında ortaya çıkar, ilk dört-altı ayda anemi ve anemiye bağlı bulgular görülür. Hasta soluktur, büyüme geriliği ve hepatosplenomegaliye bağlı karında şişlik mevcuttur. Hafif sarılık göze çarpar. Kısa boy, büyüyen kafa kemikleri, inspeksiyonda belirginleşmiş abdomen saptanır. Maksiller hipertrofi ve hiperplazi, dental deformite, frontal ve zigomatik kemiklerde hipertrofi, uzun kemiklerde patolojik kırıklar, cilt renginde demir birikimine bağlı değişiklik hastalarda görülen iskelet bozukluklarıdır. Laboratuvar bulguları genelde beta talasemi intermedia ile aynıdır. Ancak hemogloblin elektroforezinde genellikle HbA sentezinin daha az ve HbF total hemogloblinin %80'inden fazlası olduğu tespit edilir.

### Tedavi

Talaseminin küratif tedavisi hematopoetik kök hücre nakli olmakla birlikte, uygun vericisi olmayan hastalar için kan transfüzyon uygulamaları yaşamsal öneme sahiptir

Uygun yapılmış kan transfüzyonları, inefektif eritropoezin baskılanmasını sağlar. İnefektif eritropoezin etkin şekilde baskılanması progresif splenomegaliyi, yüz kemiklerindeki değişiklikleri, gastrointestinal sistemden demir emilimini, kemik fraktürlerini, osteopeniyi, safra taşı oluşumunu ve tromboz gibi ekstramedüller hematopoez komplikasyonlarını engeller. Çocuk hastalar için ise erişkin hastalardan farklı olarak normal büyüme ve gelişmeyi sağlayabilmek de bir diğer önemli hedeftir

Talasemi tanısı kesinleştirildikten sonra ilk transfüzyon kararını verirken, hastanın laboratuvar ve klinik özellikleri dikkate alınmalıdır. Eğer transfüzyon kararı Hb değerine göre verilecekse ve enfeksiyon gibi diğer etkenler dışlandıktan sonra Hb değeri 7 g/dL'nin altında en az iki kez transfüze edilenler düzenli kan transfüzyon programı başlatılmalıdır. Ancak transfüzyon kararını vermek için Hb değeri tek başına yeterli olmayabilir. Hastanın Hb değeri 7



g/dL'nin üzerinde olmasına rağmen yüz değişiklikleri (burun kökü basıklığı, frontal belirginleşme, maksiller genişleme, kule kafa), büyüme geriliği, kırıklar, inefektif eritropoez bulguları ve progresif splenomegali bulguları varsa düzenli transfüzyon programı başlatılmalıdır.

Talasemili çocuklarda eşlik eden başka bir hastalık yoksa büyüme-gelişme ve kemik gelişimi tamamlanana kadar transfüzyon öncesi Hb değerinin 9-10,5 g/dL arasında tutulması ve ortalama Hb düzeyinin 12 g/dL (maksimum 14 g/dL) olması sağlanmalıdır. Transfüzyon aralıkları belirlenirken Hb seviyesindeki düşüş, hastanın klinik bulguları ve sağlık merkezine ulaşım durumu gibi sosyal koşulları da gözetilmelidir. Her transfüzyonda 15-20 mL/kg eritrosit süspansiyonu verilebilir. Tolere edilmesi durumunda, aynı gün içinde 3 ünite eritrosit süspansiyonu transfüze edilebilir. Transfüzyona bağlı oluşabilecek komplikasyonları (enfeksiyon, alloimmünizasyon gibi) azaltabilmek için mümkün olduğunca tam ünite ile transfüzyon tercih edilmelidir. Hastalar en fazla 14 günlük ve lökosit azaltılmış eritrosit süspansiyonu ile transfüze edilmelidir. Hastalar alloimmünizasyonu önlemek için fenotip uygun ABO, Rh (C, c, E, e), Kell antijen uygun eritrosit süspansiyonu ile transfüze edilmelidir. Mümkünse genişletilmiş fenotip uygun (D, C, c, E, e, K + duffy, kidd, lewis, MNS) eritrositler ile transfüze edilmelidir.

Demir birikimi genel olarak kalp, karaciğer, pankreas, tiroid ve merkezi sinir sistemini etkiler. Vücutta etkin demir atılımı olmadığı için talasemi hastalarında demir düzeyi güvenli aralıkta tutulmalıdır. Serum ferritin 1000 µg/L ulaştığında şelasyon tedavisine başlanmalıdır ve ferritin değerini 500-1000 µg/L arasında tutacak şekilde şelasyona devam edilmelidir.

Kullanımda olan üç şelatör ajan vardır;

- Deferoksamin
- Deferiprone
- Deferasirox

### Talasemide Kök Hücre Nakli

Tek kesin tedavi yöntemi allojenik hematopoietik kök hücre transplantasyonu (HKHT)dir. Talasemi majör hastalarında allojenik HKHT uygulamalarının amacı, transfüzyon ihtiyacını sonlandırarak hastalığın doğal seyrinde kaçınılmaz olan geri dönüşsüz organ hasarlarını önleyebilmektir. Türkiye'de, bugüne kadar 1.605 talasemi majörlü hastaya HKHT yapılmıştır. Geçmiş dönem deneyimlerine göre öncelikli tercih, tam uyumlu kardeş vericidir. Tam uyumlu kardeş vericisi olmayan ailelere preimplantasyon genetik tanı (PGT) yöntemi ile hem sağlıklı hem de donör olabilecek yeni bir gebelik önerilebilir. Ülkemizde başarı ile uygulanan bu yöntemle birçok talasemi majörlü hastamıza HKHT şansı verilmiştir. Ülkemizde Türkök kayıtlarında da hızlı artış sağlanması, akraba dışı verici bulma şansı artırmıştır. Haploidentik nakillerde de başarılı sonuçlar bildirilmektedir. Ancak henüz rutin uygulama söz konusu değildir.

HKHT için tercih edilen kök hücre kaynağı kemik iliğidir. Alternatif kök hücre kaynağı olarak akraba dışı kordon kanı kullanımı ile de başarılı sonuçlar yayımlanmıştır. Ancak engraftman gecikmesi ve greft yetmezliği riskinin yüksek olması en önemli kısıtlayıcı faktörlerdir. Allojenik greftin engraftmanı için gerekli



hücre sayısına ulaşamama olasılığı nedeni ile talasemi majörlü hastalarda akraba dışı kordon kanı kullanılması önerilmemektedir.

Beta talasemi majörlü olgularda, nakil öncesi dönemde çok sayıda transfüzyon aldıkları ve kemik iliğinin hiperplazik olduğu göz önünde tutularak hazırlık rejimi olarak miyeloablatif rejimler tercih edilmelidir.

Kalıcı mikst kimerizm gelişen olgularda greft rejeksiyonu gelişme olasılığı çok düşüktür. Bu hastalar transfüzyon ihtiyacı olmaksızın yaşamını sürdürebilir.

Demir yükü fazla olan ve HKHT sonrası genellikle şelatörler birinci yıldan sonra başlanmaktadır

#### Kaynaklar

- 1) In Guidelines for the management of transfusion dependent Thalassaemia (TDT), rd ,et al Editors.2014:Nicosia
- 2) Taher AT et al. Optimsal management of beta thalassaemia intermedia. Br J Haematol. 2011;152(5):512-23
- 3) Aydınok Y. Iron chelat,on therapy as modality of management Hematol Oncol Clin Nort Am.2018;32(2) :261-75
- 4) Taher A, et al. Guidelines fort he management of non transfusion dependent Thalssaemia. (NDTD). Weatheral ,ED.2013
- 5) Mohamed SY . Thalassaemia majör: transplantation or trasfusion and chelation. Hematol Oncol Stem Cell Ther.2017 ;10(4):290-8
- 6) Yeşilipek MA, et al. HLA -matched family hematopoetic stem cell transplantation in children with beta thalassaemia majör:the experience of the Turkish Pediatric Bone Marrow Transplantation Group. Pediatr Transplant . 2012;16(8):846-51

## PEDİATRİK KÖK HÜCRE NAKLİNDE BESLENME VE DESTEK ÜRÜNLER



YENİ YÜZYIL ÜNİVERSİTESİ ÖZEL GAZI OSMANPAŞA HASTANESİ

PEDİATRİK KÖK HÜCRE NAKİL ÜNİTESİ

SORUMLU HEMŞİRESİ YASİN KARAKUŞ



### HKNH BESLENME

- Hematopoetik kök hücre nakli (HKHN) beslenme ihtiyaçların arttıran ve desteklenmesi gereken bir süreçtir.
- Özellikle allogeneik kök hücre transplantasyonunda ve daha az olmak üzere de otolog nakil yapılan hastalarda uzun ya da kısa bir dönem beslenmenin desteklenmesi gerekmektedir.





## BESLENME DESTEĞİNİN ÖNEMİ

Kök hücre nakli öncesinde beslenme durumu bozulmuş olması nakil sonrası olumsuz prognostik faktör olup, beslenme durumu iyi olan hastalarda engraftman süresi daha kısadır.

EBMT Handbook/2012



## Nakil Sürecinde Destekler



**Protein: Oral beslenme, Enteral ve Parenteral besin desteği**



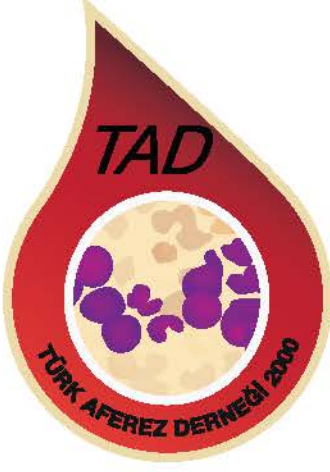
**Mineraller: Idame sıvı içerisinde, Besin içerisinde, Enteral ve Parenteral sıvı içerisinde, Oral destekler**



**Vitaminler: Evicap, Avicap, K vit, Devit , TPN içerisinde (Mulvitaminler)**



**Karbonhidratlar: Oral gıdalar ve Enteral destekler**



## DÜZENLEME KURULU

**Başkan**

Prof. Dr. Hasan Atilla ÖZKAN

**Başkan Yardımcısı**

Prof. Dr. Fahir ÖZKALEMKAŞ

**Genel Sekreter**

Prof. Dr. İlknur KOZANOĞLU

**Araştırma Sekreteri**

Doç. Dr. Ali Hakan KAYA

**Sayman**

Doç. Dr. Erman ÖZTÜRK

**Yönetim Kurulu Üyesi**

Dr. Hülya BİLGEN

**Yönetim Kurulu Üyesi**

Yasin YILDIRIM



[www.aferez.org](http://www.aferez.org)  
[www.aferezkongre.org](http://www.aferezkongre.org)  
[www.aferezdijital.org](http://www.aferezdijital.org)