

DONÖR LENFOSİT İNFÜZYONU(DLI)



Hülya Baraklıoğlu
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Terapötik Aferez Merkezi





KÖK HÜCRE NAKLİ

❖ Kök hücre nedir?

Çoğalma, kendini yenileyebilme , farklılaşmış dokulara özgü hücreleri üretebilme ve hasarlı dokuyu tamir etme özelliğine sahip hücrelerdir.

❖ Kök hücre nakli nedir?

Hastanın kemik iliğinin tamamen veya kısmen boşaltılması sonrası doku grubu uyumlu ve tamamen sağlıklı bir kişiden alınan kök hücrelerin veya hastanın kendinden alınan kök hücrelerin transplantasyonudur.

❖ Bu hücreler kemik iliğine yerleşmesi, çoğalması ve sonuçta habis ve selim birçok hastalığın ortadan kaldırılması işlemlerinin tümüne denilir.

❖ Nakil amacıyla kullanılan kök hücreler kemik iliğinden, kandan veya göbek kordonundan elde edilebilir.



KÖK HÜCRE NAKLİ ÇEŞİTLERİ

- ❖ OTOLOG KÖK HÜCRE NAKLİ: Kişinin kendi kök hücrelerinin toplanıp dondurulurak saklanması, yüksek doz kemoterapi uyguladıktan sonra kişiye geri verilmesi işlemidir.
- ❖ ALLOJENEİK KÖK HÜCRE NAKLİ: Hastanın genellikle kardeşinden eğer kardeş verici yoksa akrabalarından yine bulunamazsa akraba dışı bir vericiden 'kemik iliği' veya 'çevre kanı' kök hücre alması işlemine allojeneik (aynı tür farklı bireyden) kök hücre nakli denilmektedir.

Lenfosit Nedir?

- + Lenfositler bir çeşit kan hücresidir.
- + Lenfositlerin bir alt tipi olan T hücreler sıklıkla DLİ için kullanılır.
- + T hücreler enfeksiyonlar ve kanser ile savaşta önemli fonksiyon görürler.



DONÖR LENFOSİT İNFÜZYONU(DLI)

- ❖ Bir başka deyişle "buffy coat transfüzyonu" veya " adoptif immunoterapi" nakil sonrası nüks olan hastalarda diğer tedavi ve nakil tekrarı yaklaşımlarına göre daha az risk ve komplikasyonu olan bir tedavi yöntemidir.
- ❖ İlk olarak 1957 Barnes ve Loutit'in kemik iliği ve periferik kanda bulunan immun-kompetan hücrelerin antitümör etkisini gösterilmesiyle (BarnesDWH,Loutit JF. Br J Haematol 1957;3:241-252) başlayan çalışmalar bir çok çalışmaya ışık tutmuştur.
- Mathe G et al.Cancer Res 1965;25:1525-1531
- Schwarzenberg L, et al. Lancet 1966; 2: 365-368
- Bortin MM et al.Science 1973;179:811-813)



İlk DLİ hastası:

- ❖ ALL nedeni ile KİT olmuş bir erkek çocukta kemoterapi ve sitokin tedavisine dirençli olması nedeni ile vericisi olan kız kardeşinden çok sayıda lenfosit infüzyonuyla kalıcı tam yanıt elde edilen olgudur. (*Slavin S et al. Exp Hematol 1995; 23: 1553-1562*)
- ❖ Sonrasında Kolb ve ark. ları transplantasyon sonrası nüks KML hastalarının (n=3) İFN-alfa ve DLİ ile tam yanıt verdiğini bildirmişlerdir. (*Kolb HJ, et al. Blood 1995; 86: 2041-2050*)



DLİ Neden Kullanılır?

- ❖ Nüks KML hastalarında DLİ ile kür olduğu kesin kanıtlanması sonrası
- ❖ Amerika Ulusal Kanser Cemiyeti 2014 yılındaki kılavuzuna KML için allojeneik hematopoetik hücre nakli sonrası nüks eden hastaların tedavisinde DLİ'nin etkin olduğunu belirtmişlerdir.
- ❖ Allojeneik transplantasyonda AML hastalığında graft versus lösemi etkisi kanıtı sonrası da DLİ tedavi amaçlı kullanılmıştır.
- ❖ DLİ diğer hematolojik malignitelerde etkinliği sınırlı olmasına rağmen, allojeneik KİT olmuş ALL, MM, Lenfoma vb hastalıklarda nüksü önlemek veya nüks tedavilerinde kullanılmaktadır.



DLİ Neden kullanılır?

- ❖ Kök hücre transplantasyonu yapılan hastalarda kullanılır.
- ❖ Kök hücre transplantasyonundan farkı ise:
 - ❖ Hazırlık rejimi gerekmemesi
 - ❖ Yalnızca lenfositlerin kullanılması



DLİ Neden Kullanılır?

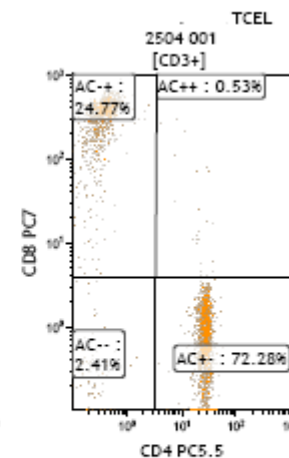
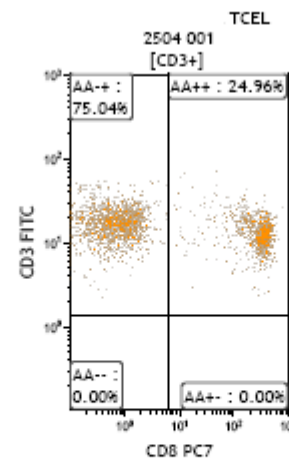
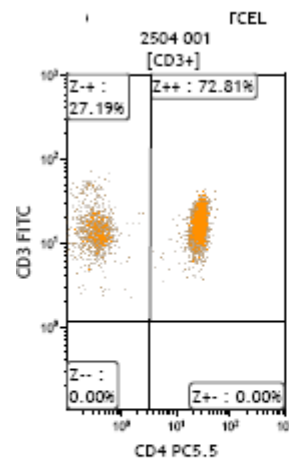
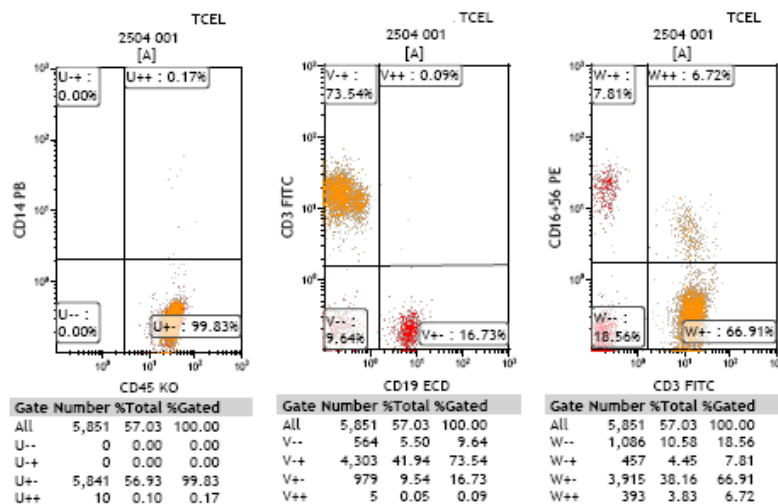
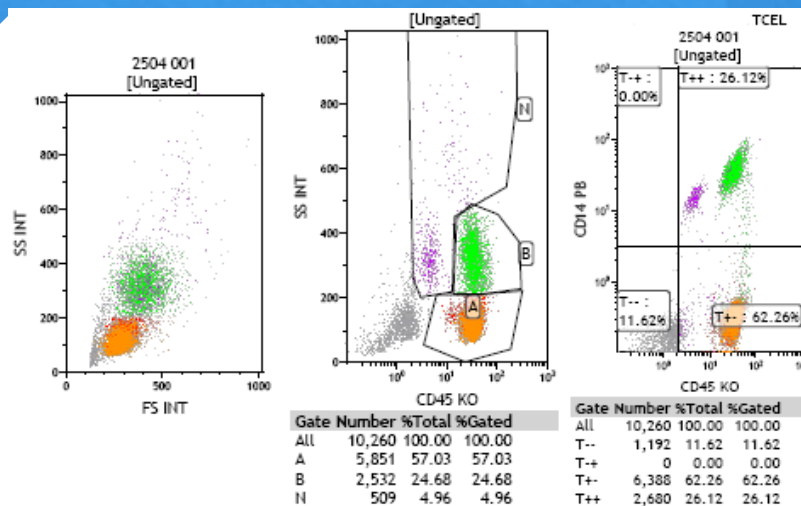
- ❖ Minimal kalıntı hastalığın tedavisi:
 - ❖ Lösemi, lenfoma ve myeloma gibi kanserlerin ortadan tamamen kaldırılması için DLİ yapılır.
 - ❖ Primer myelofibrozisde ilik fibrozunu azaltmada
- ❖ Mikst kimerizmi olanlarda tam kimerizm sağlamak:
 - ❖ Mini-transplantasyonda genelde hasta ve verici hücreleri birlikte bulunur. Bu durumda karma (mikst) kimerizm olduğu için altta yatan hastalık nüks edebilir.
 - ❖ Bu nedenle tam kimerizmi sağlamak için DLİ yapılır.



DLİ Toplanması

- ❖ Verici kan değerleri ve viral testlerinde sorun yoksa genellikle vericiye ilaç vermeksizin toplanır.
- ❖ Aferez cihazı mononüklear hücre toplama programına ayarlanır.
- ❖ Yaklaşık 2-3 saatlik aferez işlemi sonrası lenfositler toplanır.
- ❖ Toplanan üründe tam kan sayımı ile toplanan lökosit ve mononüklear hücre miktarı hesaplanır.
- ❖ Ardından akan hücre yöntemi ile T hücre alt grupları belirlenir ve CD3+ hücre miktarı hesaplanır.







Ürün Miktarı (ml):150

MNC (x10⁸/kg):

TNC (x10⁸/kg): 1,78

T Lenfosit (CD3+ x10⁸/kg):0,6

T Lenfosit (CD3+/4+ x10⁸/kg): 0,62

T Lenfosit (CD3+/8+ x10⁸/kg): 0,31

CD34 (x10⁶/kg):

TLC (x10⁸/kg) :0,98

NK Hücreler (CD3-/16-56+ x10⁸/kg):0,17

B Lenfosit (CD19+ x10⁸/kg):0,14

Kültür sayımı (x10⁴/kg VA):

Aferez No	VERİLEN	BACK UP	3	4	TOPLAM	ORTALAM
Volüm	125	25			150	
WBC x10E6/ml	73,80	73,80			147,6	73,8
MNC %					0	#SAYI/0!
Sulandırma 1/n	1,00	1,00			2	
Alıcı VA	62,00	62,00			124	
CD34 %					0	#SAYI/0!
NC x10E8/kg	1,49	0,30			1,785484	0,89
MNC x10E8/kg	0,00	0,00			0	0,00
CD34 x10E6/kg						
Lenfosit %	55,00	55,00				55,00
TLC x10E6/kg	81,83	16,37			98,20161	49,10
CD3 %	62,00	62,00				62,00
CD3-16+56+ %	18,00	18,00				18,00
CD3+4+ %	64,00	64,00				64,00
CD3+8+ %	32,00	32,00				32,00
CD19+ %	15,00	15,00				15,00
CD3x10E6/kg	50,74	10,15			60,885	30,44
CD3-16-56x10E6/kg	14,73	2,95			17,67629	8,84
CD3-4x10E6/kg	52,37	10,47			62,84903	31,42
CD3-8x10E6/kg	26,19	5,24			31,42452	15,71
CD19x10E6/kg	12,28	2,46			14,73024	7,37



DLİ toplanması

- ❖ Transplant hekimine sonuç bildirilerek porsiyonlara ayrılarak dondurulur.
- ❖ Bazende transplant için toplanan kök hücre miktarı fazla ise, transplantasyon için infüze edilmeyecek ürün CD3+ hücre miktarına göre porsiyonlara ayrılarak dondurulur.



DLİ verilimi

- ❖ Genelde periferik damardan verilir.
- ❖ Öncesinde pre-medikasyon olarak anti-histaminik verilir.
- ❖ DLİ ürünü 10-30 dakika içinde infüze edilir.
- ❖ DMSO içinde olan ürün veriliyorsa öncesinde eritildikten sonra infüze edilir.
- ❖ Sonrasında torba ve damar yoluna serum fizyolojik solusyon infüze edilir.
- ❖ DLİ hekim gözetiminde yapılmalıdır.
- ❖ DLİ sonrası hasta yaklaşık 1 saat kadar gözetimde kalmalıdır.



**1991 den bu tarafa 132 hastaya toplam 210 Donör Lenfosit
İnfüzyonu işlemi yapılmıştır.**

2011 Aktivite



T.C.
ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
Hematoloji Bilim Dalı, Terapötik Aferez Merkezi



A.Ü.T.F HEMATOLOJİ BD TERAPÖTİK AFEREZ MERKEZİ 2011 AKTİVİTESİ

KÖK HÜCRE AFEREZİ

İŞLEM TİPİ	ADEDİ
Otolog perifereik kök hücre	171
Allojeneik periferik kök hücre	49
Donör granülositaferesi	61
Donör lenfosit infüzyonu	4
Ameliyathanede genel anestezi altında allojeneik kemik iliği	1
TOPLAM	286

2012 Aktivite



T.C.
ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
Hematoloji Bilim Dalı, Terapötik Aferaz Merkezi



A.Ü.T.F HEMATOLOJİ BD TERAPÖTİK AFEREZ MERKEZİ 2012 AKTİVİTESİ

KÖK HÜCRE AFEREZİ

İŞLEM TİPİ	ADEDİ
Otolog perifereik kök hücre	162
Allojeneik periferik kök hücre	43
Donör granülositaferazi	31
Donör lenfosit infüzyonu	16
Ameliyathanede genel anestezi altında allojeneik kemik iliği	3
TOPLAM	255

2013 Aktivite



T.C.
ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
Hematoloji Bilim Dalı, Terapötik Aferez Merkezi



**A.Ü.T.F HEMATOLOJİ BD
TERAPÖTİK AFEREZ MERKEZİ 2013 AKTİVİTESİ**

KÖK HÜCRE AFEREZİ	
İŞLEM TİPİ	ADEDİ
Otolog perifereik kök hücre	149
Allojeneik periferik kök hücre	28
Donör granülositaferesi	31
Donör lenfosit infüzyonu	2
Ameliyathanede genel anestezi altında allojeneik kemik iliği	12
TOPLAM	222

2014 Aktivite



T.C.
ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
Hematoloji Bilim Dalı, Terapötik Aferez Merkezi



A.Ü.T.F HEMATOLOJİ BD TERAPÖTİK AFEREZ MERKEZİ 2014 AKTİVİTESİ

KÖK HÜCRE AFEREZİ

İŞLEM TİPİ	ADEDİ
Otolog perifereik kök hücre	131
Allojeneik periferik kök hücre	35
Donör granülositaferezi	21
Donör lenfosit infüzyonu	5
Ameliyathanede genel anestezi altında allojeneik kemik iliği	5
TOPLAM	197

2015 Aktivite



T.C.
ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
Hematoloji Bilim Dalı, Terapötik Aferez Merkezi



A.Ü.T.F HEMATOLOJİ BD TERAPÖTİK AFEREZ MERKEZİ 2015 AKTİVİTESİ

KÖK HÜCRE AFEREZİ

İŞLEM TİPİ	ADEĐİ
Otolog perifereik kök hücre	101
Allojeneik periferik kök hücre	26
Donör granülositaferezi	25
Donör lenfosit infüzyonu	2
Ameliyathanede genel anestezi altında allojeneik kemik iliği	
TOPLAM	154



DLİ Yan Etkileri

- ❖ **Graft versus host hastalığı:** Verici hücrelerinin hastanın doku ve organlarına saldırması
- ❖ **Miyelosupresyon (kemik iliğinin baskılanması):** Nadir. Genellikle geçicidir. Ancak düzelmezse kök hücre transplantasyonu gerekebilir.



DLİ Sonrası Takip

- ❖ Genelde ilk DLİ dan sonrası ilk 3-4 ay 2-4 haftada bir hasta takiplenmelidir.



Yeniden DLİ Verilimi

- ❖ İlk DLİ dan tam yarar sağlanamadı ise genelde 8 hafta sonra DLİ yeniden yapılır.
- ❖ DLİ dozları genelde CD_3^+ miktarı artırılarak yapılır.
- ❖ Buna eskale (artan) dozlu DLİ denir.
- ❖ İstenen miktar üç doz nakil için;
 1. Doz $1 \times 10^7/\text{kg } CD_3$
 2. Doz $5 \times 10^7/\text{kg } CD_3$
 3. Doz $10 \times 10^7/\text{kg } CD_3$ (veya $1 \times 10^8/\text{kg}$) olacak şekildedir.
- ❖ Ancak her zaman üç doza yetecek kadar hücre toplanamayabilir, bu durumda transplant hekimine danışılarak nakil için istediği şekilde porsiyonlanarak saklama yapılır.





TEŞEKKÜRLER