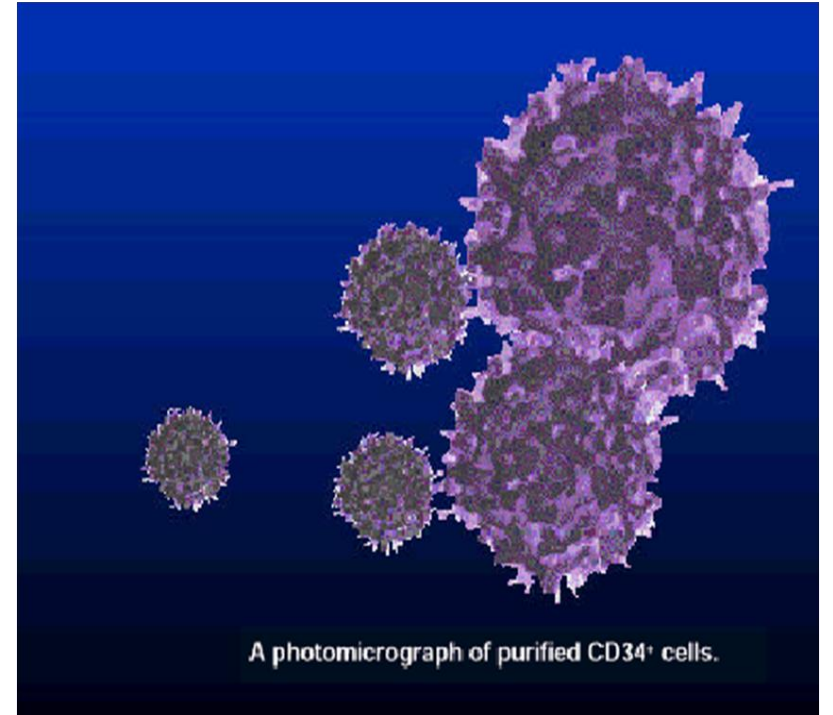




PERİFERİK KÖK HÜCRE AFEREZİNİN OLMAZSA OLMAZLARI

HAZIRLAYAN:
SÜHEYLA ERTAŞ
HACETTEPE
ÜNİVERSİTESİ ERİŞKİN
HASTANESİ TERAPÖTİK
AFEREZ MERKEZİ
4 KASIM 2016





KÖK HÜCRE (PROGENITOR)

- Bulunduğu dokuya özgü farklılaşarak yeni hücreleri üretebilirler.
- Değişik dokulara dönüşebilirler.
- Bireyin yaşamı boyunca kemik iliği fonksiyonunu sürdürmeden sorumludur.
- Kendini yenileme yeteneği vardır.
- Herhangi kan hücre elamanını oluşturabilir:
RBC, Platelet, Granülosit, Lenfosit



KÖK HÜCRE



- Kök Hücreler Elde Edildikleri Kaynaklara göre isimlendirilir:
 - Erişkin Kök Hücresi (Periferik, Kemik İliği Kaynaklı vb.),
 - Kordon Kanı Kök Hücresi
- Mononükleer hücrelerdir.
- “Lökosit” tabakası içinde bulunurlar.



HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE KAYNAKLARI

○

- Kemik iliği
- Periferik kan
- Kordon kanı



- Kemik iliği (Kİ) kaynaklı hemapoetik hücreler, hem allojenik hem de otolog kök hücre naklinde son yıllara kadar öncelikli kullanılmıştır.
- Ancak, Kİ graftındaki düşük hematopoetik kapasite ve nakil sonrası engrafmanın uzaması alternatif kök hücre kaynaklarına yöneltmiştir.



- IBMTR (Uluslararası Kemik İliği Nakli Kaydı) verilerine göre günümüzde 20 yaş üstü grupta kök hücre kaynağı olarak PKH kullanımı allojenik nakillerin %80'ini otolog nakillerin %99'unu oluşturmaktadır.



PERİFERİK KÖK HÜCRE AVANTAJLARI

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



PERİFERİK KÖK HÜCRE DEZAVANTAJLARI

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



PERİFERİK KÖK HÜCRE NAKLİNİN OLMAZSA OLMAZLARI

○

1- KÖK HÜCRE NAKLİ ENDİKASYONLARI VE ZAMANLAMASI



- Hematolojik onkoloji hastasına tanı konar konmaz KHN (kök hücre nakli) adayı olup olmadığı belirlenmelidir.
- KHN adayı ise buna göre indüksiyon tedavisi, kür sayısı ve mobilizasyon zamanlaması en baştan planlanır.



NAKİL ÇEŞİTLERİ

Otolog Nakil

- Myelom
- Lenfoma
- Testis CA

Allojenik Nakil

KML

ALL

AML

Aplastik anemi

MDS

Lenfoma



PERİFERİK KÖK HÜCRE NAKLİNİN OLMAZSA OLMAZLARI

○

2- KÖK HÜCRE ÜRÜN YETERLİLİĞİ



PKHT ÜRÜN YETERLİLİĞİ

- Optimal bir mobilizasyon rejimi yeniden yapılanmanın desteklenmesi, nakil sonrası iyileşmenin hızlı ve süregen olması için en az sayıda aferez işlemi ile yeterli miktarda kök hücre toplanmasına imkan sağlamadır.
- Klinik uygulamada hematopoetik kök hücre belirleyicisi olarak en sık CD34 kullanılmaktadır.



KÖK HÜCRE TESPİTİ: CD34

- Kök hücreler kendi hücrelerinin yüzeyinde belli bir protein eksprese etmektedirler.
- Bu CD34 antijeni olarak isimlendirilir.
- CD34+ hücreler bir akım sitometri kullanılarak ölçülebilir.
- Akım sitometri : Bu yöntem birkaç saat içinde kök hücre tespiti için kullanılan indirekt bir tekniktir.



HEDEF CD34 DOZU

➤ Otolog Kök Hücre Nakli:

> 2×10^6 CD34+ hücre/kg

➤ Allojenik Kök Hücre Nakli:

> 5×10^6 CD34+ hücre/kg



PERİFERİK KÖK HÜCRE NAKLİNİN OLMAZSA OLMAZLARI

○

3- TOPLANAN ÜRÜNÜN İÇERİĞİ



- Otolog PKH ürünün hücresel eleman içeriği önem taşımaktadır. Aferez ürününde fazla trombosit varlığı hastadaki trombositopeniyi daha ağır hale getirebilir.
- Ayrıca otolog kök hücre dondurulup eritilirken üründeki trombositler agregre olarak kök hücre kaybına yol açarlar.



- Allojenik PKH ürün içerisindeki eritrositler potansiyel böbrek hasarı riski taşımaktadır.
- Bu nedenle aferez ürünü hemotokriti $<5\%$ ve eritrosit kontaminasyonu <20 cc olmalıdır.



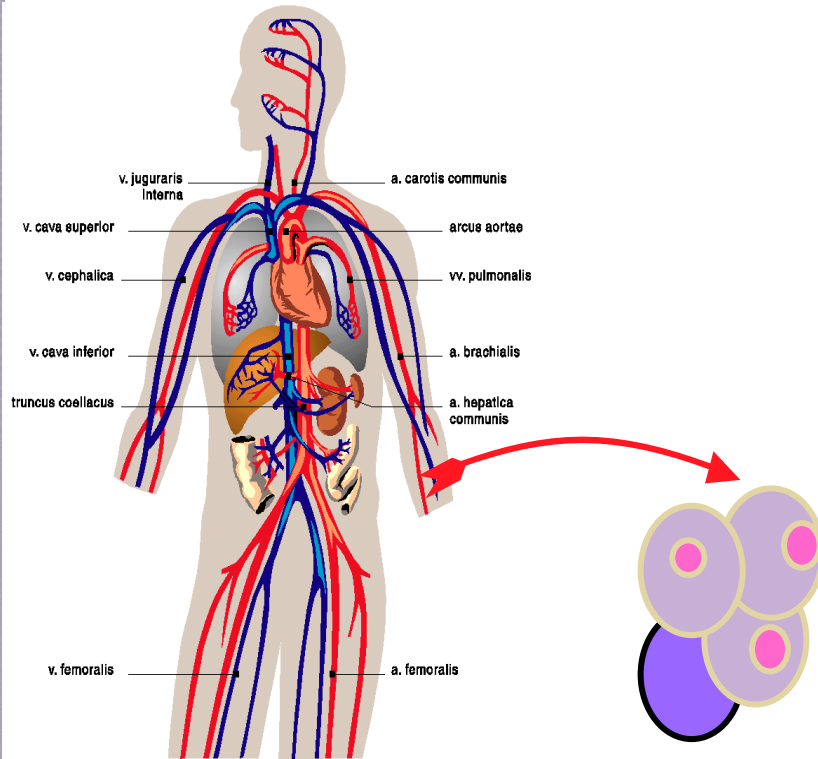
PERİFERİK KÖK HÜCRE NAKLİNİN OLMAZSA OLMAZLARI

○

4- MOBİLİZASYON



ÇEVRE KANI (PERİFERİK KAN) KAYNAKLI KÖK HÜCRELER



Periferik Kan kök hücre içeriği kemik iliği kavitesinden daha azdır:

- Kemik İliğinde hücrelerin %3-5'i CD34 eksprese eder.
- Periferik Kan'da ise sadece hücrelerin %0.03-%0.05 CD34 eksprese eder.



PERİFERİK KAN KÖK HÜCRE MOBİLİZASYON YÖNTEMLERİ

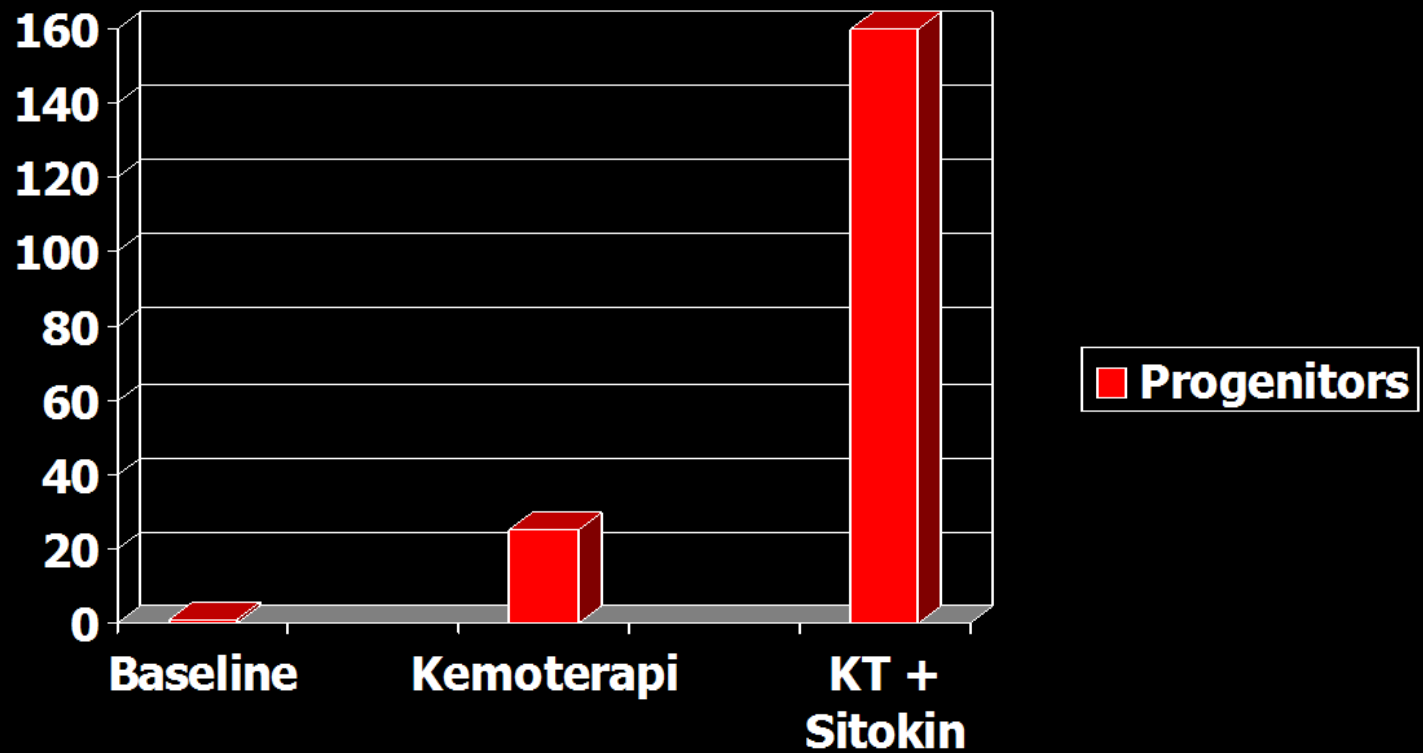
○

Mobilizasyon periferik kandaki kök hücre içeriğini artırmak için kullanılan metodu tarifler:

- Sitokin =G-CSF(filgrastim/lenograstim)
- Kombinasyon (Kemoterapi + sitokin):
Periferik kanda progenitor hücre konsantrasyonu 100-160 kat artar.
- G-CSF+Plerixafor(mozobil)



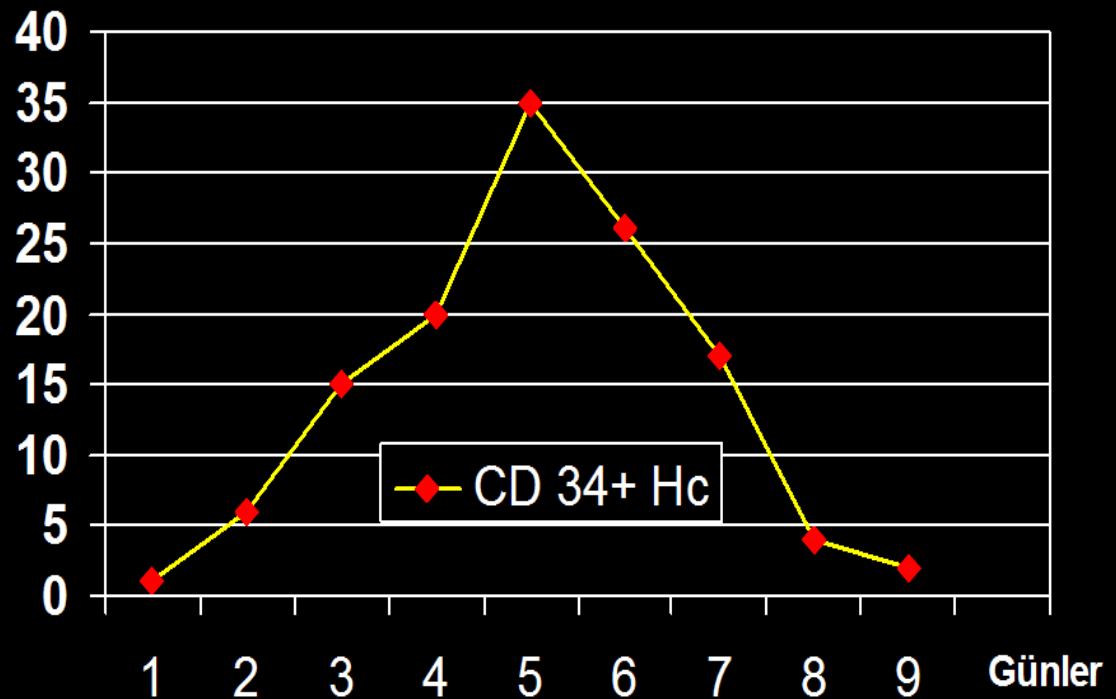
FARKLI YÖNTEMLER İLE PROGENİTOR HÜCRELERİN MOBİLİZASYONU





G-CSF İLE PERİFERİK CD34+ HÜCRE ARTIŞI:

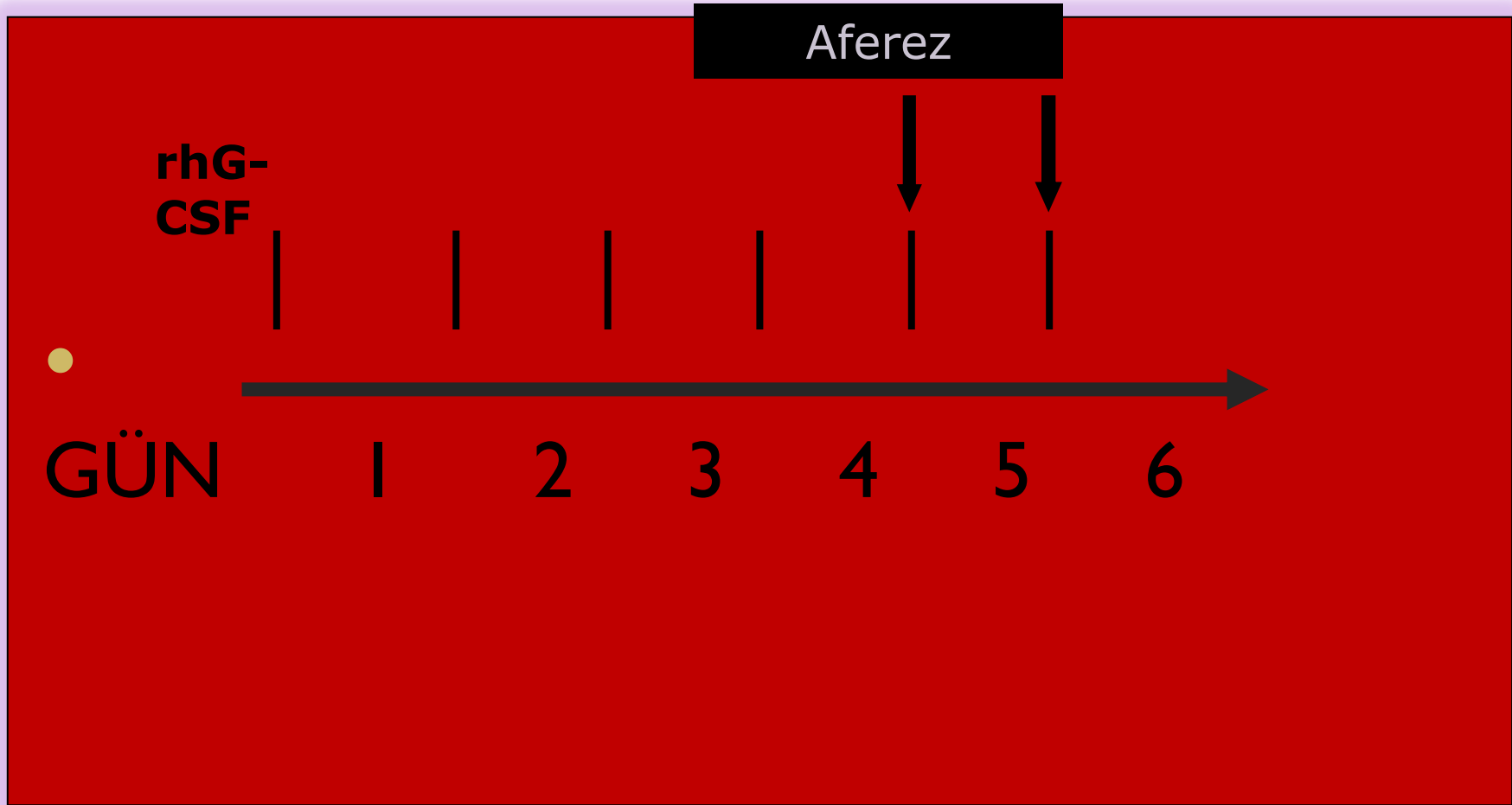
G-CSF takiben periferel CD 34+ kök hücre değışimi



Bishop MR, et al. Allogeneic-blood stem-cell collection following mobilization with low-dose granulocyte colony-stimulating factor. Clin Oncol 1997; 15: 1601-1607



ALLOJENİK: AFEREZE BAŞLAMA ZAMANI?





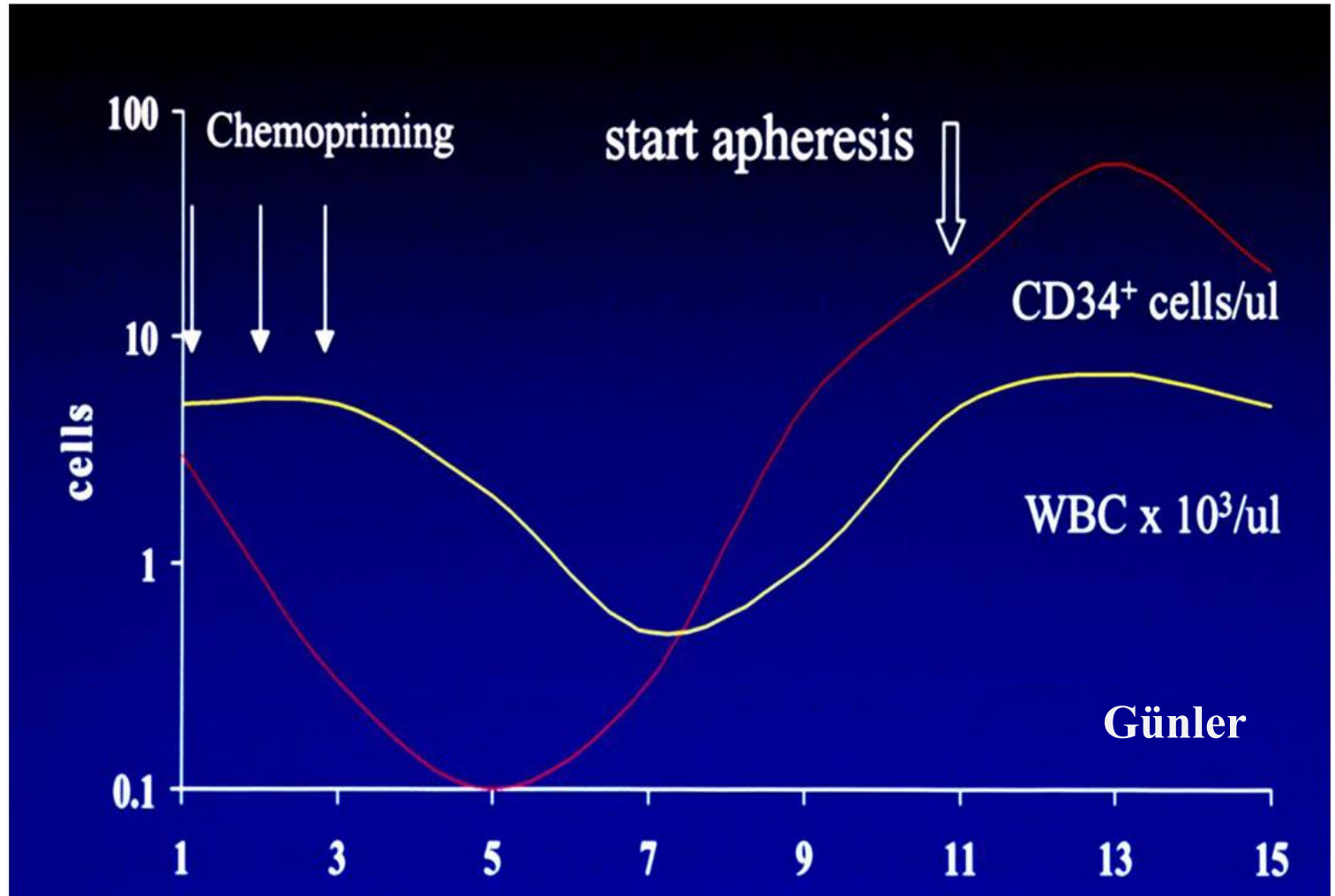
OTOLOG: AFEREZE BAŞLAMA ZAMANI NEDİR?

○

- KT ile Mobilizasyona başlanmasından sonra yaklaşık 8-13. (10-18.) günler arasında.
- Periferik kan CD34+ hücre düzeyleri $>20/\mu\text{l}$ olduğu zaman optimal ürün elde edilebileceği bildirilmektedir.



OTOLOG: AFEREZE BAŞLAMA ZAMANI ?





MOBİLİZASYON BAŞARISIZLIĞI NEDİR?

- Otolog için 10mg/kg/gün G-CSF kullanımına rağmen 4-5 aferez işleminde $<2 \times 10^6$ CD34+hücre/kg
- Allojenik için ;10mg/kg/gün G-CSF kullanımına rağmen 2 aferez işleminde $<3 \times 10^6$ CD34+hücre/kg toplanması



PERİFERİK KÖK HÜCRE NAKLİNİN OLMAZSA OLMAZLARI

○

5- PKH TOPLANMASINDA DAMAR YOLU VE KATATER SEÇİMİ



- Periferik venler bu işlem için genellikle uygun değildir. Bu nedenle kan akımı debisinin daha yüksek olduğu santral venlerin kullanılması gerekir.



- Allojenik kök hücre grubunda sağlıklı vericilerden PKHT sırasında damar yolu iyi olan kişilerde sıklıkla santral venöz katater (SVK) gerekli olmamaktadır.
- Ancak damar yapısı ince olan veya tekrarlayan aferez işlemleri gibi nedenlerden dolayı vericilere geçici aferez kataterleri takılabilmektedir.



DİĞER KATATERLER ...

- HICKMAN katater tipi; aferez cihazında olduğu gibi damardan güçlü bir şekilde kan çekip makinaya iterken kollabe olur.
- PORT katater tipi; düşük hacimli sık olmayan tedavilere uygundur. Ancak belli bir sürede fazla infüzyon ve birden fazla lümen gereksinimi olduğu için aferezde tercih edilmez.



- SVK'nın çeşitli tipleri vardır. Sıklıkla subklavian ven, daha sonra vena jugülaris interna daha nadir olarak femoral venler seçilir.



KATATER KULLANIMI:

- Erişkinler için 11.5-12 F çift lümenli santral venöz katater seçilir.
- Katater kullanım öncesi 5-10 ml kan çekilip atılır. Ardından 10-20 ml SF ile yıkanıp açıklığı kontrol edilir.
- Her kullanım bitiminde mililitrede 100 ünite heparin içeren 5 ml SF ile yıkanarak kapatılır.



PERİFERİK KÖK HÜCRE NAKLİNİN OLMAZSA OLMAZLARI

○

6- AFEREZ İŞLEMİ ESNASINDA
KOMPLİKASYON OLMAMASI, OLUŞAN
KOMPLİKASYONLARIN HIZLA KONTROL
ALTINA ALINMASI



- PKH toplanması genellikle güvenli bir işlem olarak kabul edilir ancak diğer aferez işlemlerine benzer yan etki potansiyeline sahiptir.
- En yaygın olanları hipotansif ataklar, vazovagal reaksiyon, sitratla antikoagülasyona bağlı hipokalsemi, trombositopenidir.



HİPOTANSİYON VE VAZOVAGAL REAKSİYON

- Ciddi hipotansiyon son zamanlarda kullanılan cihazların düşük ekstakorperal volüm (225-300 ml) çekmelerine bağlı nadir görülür.
- Vazovagal reaksiyonlar daha sık görülür. Güçsüzlük, solukluk, terleme, bradikardi ve ağır durumlarda konvülsiyon gelişebilir.



HİPOTANSİYON VE VAZOVAGAL REAKSİYON

- En sık işlemin yol açtığı psikolojik etkilenme, nadir olarak da belli miktarda kanın uzaklaşıp kan basıncının düşmesiyle ortaya çıkan reaksiyondur.



ANJİOTENSİN-KOVERTİNG ENZİM (ACE) İNHİBİTÖRÜ ALAN HASTALARDA

- Aferez işlemi öncesi ilacın 24-48 saat öncesinde kesilmesi gerekir. ACE inhibitörü alan hastalarda hipotansiyon, vazodilatasyon, bradikardi gelişebilir.



KAN HÜCRELERİNDE AZALMA

- Kan hacminin 2 katı kadar işleminden geçirilmesi ile yapılan aferez sonrası trombosit sayısında %25 kadar azalma olmaktadır.



KAN HÜCRELERİNDE AZALMA

- Sağlıklı vericilerde;
İlk ölçümde Hb değerinin $>11\text{gr/dl}$,
trombosit sayısının $150.000/\text{mm}^3$
üzerinde, aferez işlemi öncesi ise en az
 $120.000/\text{mm}^3$ olmalı
Ard arda işlem yapılmış vericide Hb
değeri en az 10gr/dl trombosit ise
 $70.000/\text{mm}^3$ olmalı
- Hastalarda ise; kök hücre aferezi öncesi
trombosit $>50.000/\text{mm}^3$ olmalı



SİTRAT TOKSİSİTESİ

- Aferez işlemi sırasında ekstrakorporeal hacimde pıhtılaşmayı ve hücrelerin birbiri üzerine kümelenmesini önlemek amacıyla antikuagülanlar eklenir.
- Bunun için en sık SİTRAT kullanılır.
- En büyük riski iyonize kalsiyum seviyesinin düşmesi ile karakterize sitrat toksisitesidir.



SİTRAT TOKSİSİTESİ

- Periferal kan kök hücre aferezi sırasında iyonize kalsiyum seviyesi aferez sonrası işlenen kan miktarı ve sitrat konsantrasyonu ile ilgili olarak %13.3 ile %35 oranında düşme gösterebilir.
- Hastaların yaklaşık %20'sinde belirti oluşturan hipokalsemi gözlenmektedir.



SİTRAT TOKSİSİTESİ

- Kan kalsiyum düzeyi bir miktar düştüğünde parmak uçlarında başlayan parastezi, kas krampları, tremor, anksiyete, üşüme hissi, baş dönmesi gibi belirtiler oluşur.



SİTRAT TOKSİSİTESİ

- Fizik muayenede Chevostec (fasial sinirin zigomatik dalı üzerine vurulmasıyla yüzün perküsyon yapılan noktaya doğru seyirmesi) ve trousseau (parmaklarda ebe eli dediğimiz parmak spazmı oluşması) belirtileri pozitiftir.
- Daha ağır vakalarda epileptik nöbetler, tetani, ve ciddi kardiyak aritmiler gelişir.



HAVA EMBOLİSİ

- Modern aferez cihazlarında hava algılayıcıları mevcuttur. Ancak hava algılayıcısı olmayan yardımcı pompaların kullanılması veya operatörün güvenlik mekanizmalarının dikkate alınmaması durumunda oluşabilir.



HAVA EMBOLİSİ

- Hasta sol yana ve baş aşağı yatırılır, oksijen verilir ve damar yolu açık tutulur. Göğüs röntgeni çektiirmek tanıya yardımcı olur.



PERİFERİK KÖK HÜCRE NAKLİNİN OLMAZSA OLMAZLARI

○

7- ALANINDA UZMAN VE YETERLİLİĞE
SAHİP EKİP



- PKHT için üniteye gelen ister otolog ister allojenik hasta veya donörün işlemin bilinmeyen yönleri ile ilgili ortak kaygı ve anksiyetesi mevcuttur.
- Bu kaygılarını göz önüne alarak hasta veya donöre holistik olarak yaklaşan ekip işlem hakkında anlayabilecekleri bir dilde yeterli miktarda ön bilgi verir.



- Bu ön bilgi sayesinde pek çok komplikasyonun oluşmaması veya erken müdahalesi sağlanır.
- Empatiyle yaklaşan ekip kişinin anksiyetesini hafifletilip kafasındaki soru işaretlerini giderir.



- Otonomi yeteneği kullanılarak komplikasyonların oluşması önlenir; oluştuğunda ise etkin bir şekilde soruna yönelik çözüm yaklaşımı devreye sokulur.



AFEREZ ÜNİTESİNİN FİZİKSEL KOŞULLARI

- Aferez için gelen hasta veya donörün yatacağı ayarlanabilir yatak
- Hasta başı monitör
- Acil durumlarda kullanılmak üzere acil arabası
- Defibrilatör
- Yataklar arasında mahremiyeti sağlamak için perde veya paravan
- Aspirasyon aleti
- Yatak başı oksijen sistemi



AFEREZ ÜNİTESİNE PKHT İÇİN GELEN DONÖR VEYA HASTANIN;

- Uygun fiziksel koşulları olan bir üniteye işlem öncesi o günün CBC, kan gazı, giriş CD34 değeri ölçülür.
- Hasta veya donör monitörize edilip vital bulguları ölçülür.
- İşlem hakkında yeterli miktarda ön bilgi verilir, onam formları okutulup imzalatılır.



- İşlem için kullanılacak cihaz sterilite koşullarına uygun olarak setlenir.
- Donör veya hastanın işlem için kullanılacak SVK veya damar yolu hazırlanır.
- Hasta ve işlem bilgileri cihaza girilerek işleme başlanır.
- İşlem boyunca belli aralıklarla vital bulgu ve iyonize kalsiyum ölçümü yapılır.



- İşlem sırasında oral veya IV kalsiyum tedavisi başlanır.
- Toplama işlemi sırasında doğru spillover ve buffy-coat ayarları yapılarak minimum eritrosit ve trombosit, maksimum CD34 içeren bir ürün toplanır.



- İşlem ortasında toplanan ürünün yeterliliği, aferez işleminin süresi, toplanacak ürün miktarı, aferez sayısı gibi işlemin başarılı olmasını sağlayacak belirteçler için üründen CBC ve CD34 sayımı için örnek alınır.



- Çıkan CBC ve CD34 sonuçlarına göre kiloya düşen mononükleer hücre ve CD34 miktarları hesaplanır.



- Hesaplama sonuçlarına göre işlem sonlandırılır.
- Toplanan ürünün uygun koşullarda transferi sağlanır.



SONUÇ OLARAK;

- Periferik kana KH mobilizasyonunu artıran,
- Aferez başlama günü doğru tespit edilen
- En az sayıda aferez işlemiyle yeterli KH toplanmasını sağlayan
- Başarısızlık oranı düşük
- Olası tümör kontaminasyonu düşük
- Hızlı ve süregen engrafmanı sağlayan bir aferez işlemi hedeftir.



BU HEDEFE ULAŞMADA;

Deneyimli bir aferez ekibi, uygulanacak yöntemleri ve bu yöntemlere bağlı yan etkileri iyi bilmelidir. Yan etkiler konusunda hasta ve vericilerin bilgilendirilmesi, yapılacak işlemin kalitesi ve etkinliği açısından büyük önem taşır.



EKİM 2015 – EKİM 2016

	CD-34 ($\times 10^6/\text{kg}$)		
	1-3	3-5	>5
Allojenik 31 Hasta, 34 İşlem	---	3	28
Otolog 37 Hasta, 68 İşlem	6	11	20



TEŞEKKÜRLER