



Hematopoietik Kök Hücre Nakil Süreci

The Process of Hematopoietic Stem Cell Transplantation

Murat Avcı¹, Mehmet Erol Kocahan², Pınar Etiz³

¹Çukurova Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Biyoteknoloji Anabilim Dalı, Adana, Turkey

²Sağlık Bilimleri Üniversitesi Adana Tıp Fakültesi, Adana, Turkey

³Çukurova Üniversitesi Abdi Sütçü Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Tıbbi Hizmetler ve Teknikler Tıbbi Laboratuvar Teknikleri. Adana, Turkey

ABSTRACT

Today is the information age and one of the most important features of the information age is the importance given to people and human health. Humans, by nature, want to be long-lived and healthy. Being healthy is due to the fact that tissues and organs renew and repair themselves when necessary in order to continue their routine work. There are various diseases that occur for many different reasons and cause tissue or organ damage in our body. Our immune system, which fights diseases, needs support in some disease states. Stem cells are among the main actors that provide this support. Stem cells, which have the feature of differentiation and can divide for a long time thanks to telomerase enzymes, are special cells that take part in the regeneration and repair of tissues and organs. Stem cells collected from donors are used for the treatment of some diseases and for scientific studies. As a source for the collection of stem cells; bone marrow, cord blood, peripheral blood are used. After mobilization, peripheral blood taken from donors is transferred to the apheresis device and the stem cells contained in the blood are collected. The resulting stem cells can be used for therapeutic purposes or stored in stem cell banks. For the transplantation of stem cells to be used for treatment, determining the type of transplantation and applying the appropriate procedure steps are important for the success of the treatment. Stem cell transplantation is divided into two main groups as autologous and allogeneic transplantation. Syngenic (identical twin), haploidentical (non-sibling relative), inter-sibling and non-myeloablative transplants are included in the allogeneic group. Human leukocyte antigen compatibility is important in allogeneic transplants. However, some negativities, such as Graft Versus Host Disease, overshadow the success of transplants. The purpose of this review study is to bring together the basic information about the collection methods and transplantation types of stem cells and transfer them to the literature and present them to the use of researchers.

Keywords: Allogeneic, Collection of stem cells, Mobilization, Non-myeloablative, Autologous transplant.

ÖZET

Günümüz bilgi çağıdır ve bilgi çağının en önemli özelliklerinden biride insana ve insan sağlığına verilen önemdir. İnsan, doğası gereği uzun ömürlü ve sağlıklı olmak ister. Sağlıklı olmak ise doku ve organların rutin çalışmalarına devam edebilmesi için gerektiğinde kendilerini yenilemeleri ve onarmaları sayesinde olmaktadır. Birçok farklı sebepten dolayı ortaya çıkan ve vücudumuzda doku veya organ hasarına neden olan çeşitli hastalıklar bulunmaktadır. Hastalıklarla mücadele eden bağışıklık sistemimiz bazı hastalık durumlarında desteğe ihtiyaç duymaktadır. Kök hücreler bu desteği sağlayan başlıca aktörler arasında yer alır. Farklılaşma özelliği olan ve telomerez enzimleri sayesinde uzun süre bölünebilen kök hücreler, doku ve organların yenilenmesi ve onarılması işlemlerinde görev alan özel hücrelerdir. Bazı hastalıkların tedavisi ve bilimsel çalışmalar için donörlerden toplanan kök hücreler kullanılmaktadır. Kök hücrelerin toplanmasında kaynak olarak; kemik iliği, kordon kanı, periferik kan kullanılır. Mobilizasyon sonrası donörlerden alınan periferik kan aferez cihazına aktarılarak kan içerisinde bulunan kök hücreler toplanır. Elde edilen kök hücreler tedavi amaçlı kullanılabilir veya kök hücre bankalarında saklanabilir. Tedavi amaçlı kullanılacak kök hücrelerin hastalara nakli için nakil tipinin belirlenmesi ve buna uygun işlem basamaklarının uygulanması tedavinin başarısı açısından önemlidir. Kök hücre nakli, olog ve allojenik nakil olarak iki ana gruba ayrılır. Sinjenik (tek yumurta ikizi), haploidentik (kardeş olmayan akraba), kardeşler arası ve miyeloablative olmayan nakiller allojenik grup içerisinde bulunur. Allojenik nakillerde, insan lökosit antijen uyumu önemlidir. Ancak Graft Versus Host Hastalığı gibi bazı olumsuzluklar nakillerin başarısını gölgelemektedir. Bu derleme çalışmasındaki amaç kök hücrelerin toplama yöntemleri ve nakil tipleri ile ilgili temel bilgileri bir araya getirip literatüre aktarmak suretiyle araştırmacıların kullanımına sunmaktır.

Anahtar kelimeler: Allojenik, Kök hücrelerin toplanması, Mobilizasyon, Miyeloablative olmayan, Olog nakil



Giriş

Bir insanın yaşam kalitesi; fiziksel, duygusal, sosyal yönleri olan dinamik ve çok yönlü bir kavramdır. İş hayatı ve ekonomik durum gibi birçok faktörün yanı sıra çeşitli hastalıklar insanın yaşam kalitesini olumsuz etkilemektedir. Kendini yenileme ve çoğalma özellikleri ile birlikte diğer hücre ve doku tiplerine farklılaşma gibi özelliklere sahip olan kök hücreler, bir hastanın hayatını kurtarmak veya yaşam kalitesini arttırmak için talasemi majör, multiple miyelom, akut lösemiler gibi çeşitli hastalıkların tedavisi için kullanılır. Tedavi amaçlı gerçekleştirilen kök hücre nakilleri; önemli akut komplikasyonlar, Greft Versus Host Hastalığı (GVHH), organ toksisitesi, osteoporoz, çeşitli enfeksiyonlar, katarakt, sekonder kanserler ve kısırılık gibi riskleri taşımaktadır. Bu risklerin oluşturacağı komplikasyonların minimum düzeye indirilmesi için hasta ve donör uyumunun üst seviyelerde olması gerekmektedir¹⁻³.

Hastalıkların tedavisinde kök hücre kullanılmasıyla başarılı sonuçların elde edilmesi, kök hücre nakli ile tedavi olmayı bekleyen birçok hasta için umut ışığı olmaya devam etmektedir. Bu nedenle kök hücrelerin toplanması ve nakil süreci ile ilgili yapılan çalışmalar hastalıkların tedavisinde başarılı sonuçların elde edilmesi açısından daha fazla önem taşımaktadır. Bu derleme çalışmasındaki amaç kök hücrelerin toplanma yöntemleri ve nakil tipleri ile ilgili temel bilgileri bir araya getirip literatüre aktarmak suretiyle araştırmacıların kullanımına sunmaktır. Bu amaç doğrultusunda DergiPark, Google Scholar, PubMed, Yükseköğretim Kurulu Ulusal Tez Merkezi veri tabanlarında “aferez/apheresis”, “allojenik kök hücre nakli/allogeneic stem cell transplantation”, “kordon kanı/cord blood”, “kemik iliği/bone marrow”, “kök hücre/stem cell”, “kök hücre nakilleri/stem cell transplants”, “kök hücre toplanması/stem cell collection”, “mobilizasyon/mobilization”, “miyeloablative olmayan nakiller/non-myeloablative transplants”, “otolog nakiller/autologous transplants” anahtar kelimeleri ile tarama yapılmış ve ulaşılan literatür doğrultusunda bu derleme yazılmıştır.

Kök Hücrelerin Toplanma Yöntemleri

Kök hücrelerin toplanması sürecindeki yöntemler, kök hücrenin toplanacağı kaynaklar arasında farklılıklar göstermektedir. Kök hücrelerin toplanma süreçlerine ilişkin avantaj veya dezavantajlar bulunmaktadır. Kök hücre toplanması sürecinde, kaynağa uygun prosedürlerin uygulanmasında meydana gelebilecek hatalar toplanan kök hücre miktarının yetersiz olmasına neden olmaktadır ve bu durum tedavideki başarı oranlarını olumsuz yönde etkilemektedir. Nakillerde kullanılacak olan hematopoietik kök hücreler; kemik iliği, kordon kanı, periferik kan olmak üzere üç kaynaktan toplanabilmektedir.

1. Kemik İliği Kök Hücrelerin Toplanması

Kök hücre vericisi bireylerden kemik iliğinin alınarak bazı işlemlerden geçirildikten sonra damar yolu ile hastaya verilmesine kemik iliği nakli denilmektedir. Kemik iliği naklinde asıl amaç donördeki kemik iliğinde bulunan kan yapıcı kök hücrelerin toplanarak hastaya verilmesidir.

Kemik iliğinden kök hücrelerin toplanması uzun sürebilen ve ağrılı bir işlem olabildiği için, anestezi uzmanı ile yapılan değerlendirmeden sonra donör tarafından bölgesel anestezi seçilmediyse tüm donör yaş gruplarında rutin olarak genel anestezi uygulaması ile kemik iliğinden kök hücre toplama işlemi gerçekleştirilmektedir⁴.

Kemik iliği genellikle, donörün posterior iliak krestinden toplanmaktadır. Toplama işlemine posterior superior iliak bölgeden başlanır. Toplama işlemi için kullanılan iğne kemik korteksini geçtiğinde, heparinize şırıngalar kullanılarak, güçlü bir çekim ile kemik iliği aspirasyonu yapılır. Aspirasyon ürünü antikoagülan çözeltiliye aktarılır⁵. Toplanmış olan ürün içerisinde kemik parçaları ve yağ bulunabilir. Bunların ayrıştırılması amacıyla çeşitli filtreler kullanılır. Filtrasyon sonrasında elde edilen son ürün içinde kök hücreler bulunmaktadır⁶. Bu kök hücreler daha sonra kullanılacaksa çeşitli işlemlerden geçirilip özel koşullarda dondurularak saklanır.

Bu yöntemin avantajları; teknik olarak işlemin tek seansta ve kolay gerçekleştirilmesidir. Dezavantajları ise işlemin anestezi uygulaması ve cerrahi operasyonla yapılması, işlem uygulanan bölgede kanama ve enfeksiyon riskinin olması ayrıca operasyon sonrası bel ağrısı, baş ağrısı, bulantı ve kusma gibi şikâyetlerin olmasıdır⁴⁻⁶.

2. Kordon Kanı Kök Hücrelerin Toplanması

Bebek, göbek kordonu sayesinde annedeki plasentaya bağlanıp anneden besin ve oksijen almaktadır. Doğumdan sonra göbek kordonu ve plasentanın içinde kalan kana kordon kanı denir⁷. Kordon kanı kök hücreler, göbek kordonu kanından ve Wharton jelinden elde edilmektedir⁸.

Kordon kanındaki hematopoietik kök hücreler kanın alındığı bebeğin kendisi, kardeşleri ve diğer akrabaları için ayrıca aile dışı bireyler için de kullanılabilir. Fakat bebeğin kardeş veya akrabalarında genetik hastalık bulunuyorsa toplanan kordon kanında da bu hastalıkla ilgili genleri taşıyan hücreler bulunabileceği için kordon kanının saklanması gereksiz görülmektedir⁷.

Aile dışı nakillerde olduğu gibi kardeş veya aile içi bireylere yapılacak nakiller içinde insan lökosit antijen [human leucocyte antigen (HLA)] uyumunun olması gerekmektedir. Ancak, son yıllarda yapılan çalışmalara göre kök hücre nakillerindeki başarının en önemli belirleyicisi HLA uyumundan ziyade greft içinde bulunan kök hücre sayısıdır. Kordon kanından elde edilen kök hücre sayısı sınırlı düzeydedir ve genelde vücut ağırlığı başına (hücre/kg) yetersiz gelmektedir. Bu sebepten kordon kanı kök hücre nakillerinde HLA uyumu daha az sınırlayıcı etkiye sahiptir ve en az 4/6 HLA uyumunun olması başarılı nakil sınırları içinde kabul edilmektedir. Kordon kanı nakillerindeki HLA uyumsuzluğunun etkisi, periferik ve kemik iliği kan nakillerinden daha az şiddetli olduğu için daha fazla sayıdaki uyumsuz bağışçının hayatını kurtarmak amacıyla kordon kanı kök hücreler kullanılabilir^{1,9,10}.

Doğum sonrası kordon kanı toplanması için “in utero” ve “ex utero” olmak üzere iki ayrı yöntem bulunmaktadır. “In utero” tekniğinde bebeğin doğumunu takiben, plasenta henüz uterus içerisinde iken kordon kanı toplama işlemine başlanır. “Ex utero” tekniğinde ise plasenta uterusdan tamamen ayrıldıktan sonra kan toplama işlemine başlanır¹¹.

Doğumdan hemen sonra göbek bağı klemplenir ve yenidoğana en yakın noktadan kesilir. Göbek bağı antiseptik solüsyon ile silinir ve göbek bağının plasenta tarafında kalan bölümünden kan alınır. Kan torbaları, kanın antikoagülan ile iyice karışması için hareket halinde tutulur. Kordon kanı içeren torbalar oda ısısında saklanır. Laboratuvarında test işlemlerinden geçirilen kanın uygun olduğu belirlenirse kriyoprotektan ilave edilerek kademeli dondurucuda dondurulup -196 °C’de sıvı azot tanklarında saklanır. Kriyoprotektan bu işlem için kullanılan özel koruyucu maddeler olup kök hücrelerin düşük sıcaklıklarda canlı kalabilmesini sağlar. Dondurma işlemine ise kriyoprezervasyon denilmektedir¹²⁻¹⁴.

Kordon kanının toplanması sürecinde donöre zarar verilmemesi, genel anlamda kök hücrelerin kolay elde edilmesi, “in utero” tekniğinin doğumhanede doğum ünitesi personeli tarafından uygulanabilmesi, mobilizasyon gibi süreçlere ihtiyaç duyulmaması bu yöntemin avantajlarıdır. Dezavantajları ise toplanan kanda sınırlı sayıda kök hücrelerin bulunması, kök hücre toplanması işleminin bir defa yapılabilmesi ve “ex utero” tekniği için ek eğitimli personele ihtiyaç duyulmasıdır¹⁵.

3. Periferik Kan Kök Hücrelerin Toplanması

Periferik kandaki kök hücrelerin toplanması, progenitör hücrelerin periferik kandan ayrılması ve toplanması aşamalarına sahip bir uygulamadır. Periferik kandan fazla miktarda kök hücre toplanması aferez cihazlarının gelişmesi sayesinde olmuştur¹⁶.

Periferik kan kök hücre toplanması işleminde, donörün bir kolundan damar yolu ile alınan kandan periferik kök hücre toplandığı için genelde herhangi bir sedasyona gereksinim duyulmamaktadır. Donörden alınan periferik kan, aferez cihazı sayesinde hücrelerine ayrılır ve bu sayede kök hücreler toplanır. Ancak bundan önce mobilizasyon işlemi yapılmalıdır^{5,17}.

Bu yöntemin avantajları; hastane yatışına, anestezi uygulamasına ve cerrahi operasyona ihtiyaç duyulmaması, yonteme bağlı ağrı miktarının az olmasıdır. Dezavantajları ise mobilizasyon rejimlerine ve aferez sürecine ihtiyaç duyulması, periferik veya santral venöz hat gereksiniminin olması ve kök hücre toplama işleminin birkaç gün sürebilmesidir⁵.

3.1.Mobilizasyon ve Aferez Süreci, Dondurma İşlemi

Kemoterapi ve/veya sitokinlerle tedaviyi takiben kemik iliğinden periferik kana hematopoietik kök/progenitör hücrelerin alınması, mobilizasyon olarak adlandırılır¹⁸. Mobilizasyonun amacı kemik iliğini uyarıp daha fazla kök hücre üretilmesini ve bu kök hücrelerin periferik kana verilmesini sağlamaktır. Mobilizasyon için hastane yatışına gerek yoktur¹⁷.

Mobilizasyon rejimi, kök hücre üretimi için kemik iliğini uyarmak amacıyla kullanılan ajan ve yöntemleri ifade etmektedir. Mobilizasyon rejimleri (protokolleri); kemoterapi, sitokin, kombinasyon olmak üzere üç şekildedir. Kemoterapi uygulaması; siklofosamid veya etoposid veya siklofosamid artı etoposid kullanımı ile olmaktadır. Kemoterapi uygulaması ile periferik kandaki kök hücre konsantrasyonu 20-25 kat arttırılır. Sitokin uygulaması; granülosit koloni uyarıcı faktör [granulocyte colony stimulating factor (G-CSF)] veya filgrastim veya lenograstim kullanımı ile olmaktadır. Sitokin uygulaması ile periferik kandaki kök hücre konsantrasyonu 60-100 kat arttırılır. Kombinasyon uygulamasında kemoterapi ve sitokin birlikte uygulanır. Kombinasyon uygulaması ile periferik kandaki kök hücre konsantrasyonu 100-160 kat arttırılır¹⁹. Kemoterapi ve G-CSF uygulaması ile yeterli mobilizasyonun sağlanamadığı bazı kanser hastalarında mobilizasyon için ayrıca plerixafor gibi ajanlar kullanılır. Plerixafor, G-CSF ile kombine olarak uygulanmaktadır²⁰.

Mobilizasyon sürecinde donör durumuna göre farklı işlemler uygulanabilmektedir. Bazı onkoloji hastalarında otolog nakiller için hastanın altta yatan kanser hastalığına uygun kemoterapi rejimi ile mobilizasyon gerçekleştirilirken, allojenik nakiller için sağlıklı donörlerde kemoterapi verilmeden sitokinlerin tek başına kullanımı mobilizasyon için yeterli olmaktadır^{17,20}.

Granülosit koloni uyarıcı faktör, kök hücre nakli için en yaygın kullanılan mobilize edici ajandır ve tek başına veya kemoterapiyi takiben kullanılabilir. G-CSF, nötrofil proliferasyonunu ve proteaz salınmasını sağlar. Kök hücrelerin kemik iliğinde tutundukları proteinlerin proteaz ile parçalanması sonucu kök hücreler kana geçer. Kemoterapi uygulanmadan, G-CSF'nin dört-altı günlük düzenli kullanımı sonucu kandaki kök hücre sayısının maksimuma ulaştığı bilinmektedir^{20,21}. Kök hücrelerin periferik kana en fazla geçtiği günü tespit etmek aferez işlemine başlamak için önemlidir¹³. Periferik kan CD 34+ hücre sayısı 5/µl değerinin altındaki hastalarda, yeterli kök hücre elde edilemeyeceği için toplama işlemi yapılmaz⁵. Kök hücre miktarı uygun seviyelere ulaştığında aferez işlemine geçilir.

Kök hücre toplamak için kullanılan aferez cihazları farklı çeşitte olabilir ancak tüm cihazlar, antikoagüle edilen kanın; filtrasyon, santrifüj ya da ikisinin birlikte kullanılması sayesinde kan hücrelerini ayırabilmektedirler. Filtrasyonda partikül büyüklüğüne göre, santrifüjde ise dansite farklılığından faydalanarak kan plazması ve hücresel elemanların ayrımı sağlanır. Aferez işlemi sırasında kanın pıhtılaşmasını önlemek için Asit-Sitrat-Dekstroz (ACD) ve sodyum sitrat gibi antikoagülanlar veya heparin kullanılır^{5,14,22}.

Aferez işleminde; donör veya hastanın bir kolundan damar yolu ile damar yolu uygun olmayan hastalarda ise kateterden aferez cihazına aktarılan tam kan, antikoagülasyon işlemine tabi tutulduktan sonra santrifüj bölümüne geçer. Santrifüj edilen tam kanda, hücrelerin yer çekiminin etkisiyle çökmesi sağlanır ve yukarıdan aşağıya doğru; plazma, kan pulcukları, lökosit, alyuvar içeren farklı katmanlar oluşur. Kök / progenitör hücreler lenfositlere benzediği için, lökosit tabakasının ayrı bir torbaya alınması ile kök hücreler toplanmış olur. Kanın kalan kısmı donöre geri verilir. Elde edilen ürünün bulunduğu torba etiketlenip kriyoprotektan ilave edilir^{5,13,14,23}. Toplama işleminden sonra laboratuvara gönderilen kordon kanındaki plazma ve eritrositlerin büyük bir kısmı ayrıştırılır, geriye kalan kordon kanı hastaya nakil edilinceye kadar saklanmak üzere kademeli dondurucuda soğutulur²⁴.

Kriyoprezervasyon için kriyoprotektan madde olarak; dimetilsülfoksit (DMSO), gliserol, polivinilpirolidon, hidroksietil starch (HES) kullanılmaktadır. Kriyoprotektan karışımı DMSO'nun yanı sıra insan serum albümini içerir^{13,23}. Kriyoprotektan ilave edilmiş olan kemik iliği/periferik kan kök hücreleri, mekanik dondurucuda (-135 °C'de) veya buhar tanklarında (-156 °C'de) veya nitrojen tanklarında (-196 °C'de) bekletilerek daha sonra kullanılmak üzere saklanır⁸. Ayrıca, kriyoprotektan eklenmeden ve ilave bir işlem

yapılmaksızın, +4 °C'de ve beş güne kadar saklanan periferik hematopoitik kök hücrelerin etkin olduğu birçok uygulamada gösterilmiştir²⁵.

Kök Hücre Nakilleri

Hastanın kendisinden veya HLA uyumlu donörden alınan kök hücrelerin hastaya verilmesi işlemine kök hücre nakli denir². Kemik iliği haricinde, periferik kan ve kordon kanının da kök hücre eldesi için kaynak olarak kullanılması sebebiyle “kemik iliği nakli” yerine “hematopoitik kök hücre nakli” terimi kullanılmaktadır¹⁰.

Kök hücre nakli yaşam süresini uzatma ve yaşam kalitesini artırma ayrıca hastalıktan kurtulma beklentisi gibi nedenlerden dolayı tedavi amaçlı tercih edilen yöntemler arasındadır¹⁵. Nakil tekniklerindeki ve destekleyici bakım stratejilerindeki ilerlemeler, hayatta kalma oranlarında önemli gelişmelere olanak sağlamıştır²⁶. Kanseler (örneğin lösemi ve lenfoma), kalp yetmezliği, sinir bozuklukları, otoimmün hastalıklar, metabolizma hastalıkları (örneğin diabetes mellitus, obezite ve osteoporoz) veya genetik bozukluklar (örneğin lizozomal depo hastalığı, peroksizomal hastalıklar ve mitokondriyal hastalıklar) gibi çeşitli hastalıkları tedavi etmek için kök hücre nakli gerçekleştirilmektedir^{27,28}.

Kök hücre nakil çeşitleri; kök hücre kaynağına göre (kemik iliği kök hücre nakli, periferik kan kök hücre nakli ve kordon kanı kök hücre nakli) veya donör tipine göre (otolog kök hücre nakli ve allojenik kök hücre nakli) veya hazırlama rejimine göre (miyeloablatif kök hücre nakli ve miyeloablatif olmayan kök hücre nakli) sınıflandırılabilir^{5,29}.

1. Otolog Kök Hücre Nakli

Otolog kök hücre nakli; bir bireyde hastalık tedavisine başlamadan önce, kök hücrelerin mobilizasyon işlemi sonrasında toplanıp dondurularak saklanması ve saklanmış olan bu kök hücrelerin, yüksek doz kemoterapi ve/veya radyoterapi sonrasında önemli ölçüde tükenmiş veya ablasyona uğramış bir iliğin hızlı bir şekilde yeniden oluşturulmasını kolaylaştırmak amacıyla aynı bireye nakledilmesidir³⁰.

Otolog kök hücre nakilleri genellikle solid tümörler (örneğin nöroblastom ve germ hücreli tümörler), akut lösemi, bazı lenfoma türleri, multipl miyeloma gibi bazı hastalıkların tedavisi için uygulanan bir yöntemdir³¹.

Otolog nakillerin başlıca avantajları; bir kök hücre ürününün hazır bulunması ve GVHH riskinin olmaması, immüsupresyona ihtiyaç duyulmaması, HLA uyumlu donör ihtiyacının olmaması, fırsatçı enfeksiyon riskinin daha düşük olmasıdır. Dezavantajları ise otogreft içinde tümör hücresi kontaminasyonu potansiyelinin olması ve hastalığın daha yüksek nüks etme riski ile greft-tümör etkisinin olmaması şeklinde sıralanabilir³²⁻³⁴.

2. Allojenik Kök Hücre Nakli

Allojenik kök hücre nakilleri; hasta ile akraba olan ya da olmayan bir donörden alınan kök hücrelerin hastaya verildiği nakil tipidir. Bu tip nakillerde donörün doku uygunluğunu tespit etmek için HLA testi yapılır¹⁷. HLA, glikoprotein yapısındadır ve insanda 6. kromozomun kısa kolu üzerinde bulunan majör doku uyum kompleksi [majör histocompatibility complex (MHC)] gen bölgesinden elde edilir³⁵.

Allojenik nakillerde en uygun verici, HLA uyumu yüksek olan kardeş veya ailedeki diğer bireylerden biridir. Ancak aile içinde doku uyumu yüksek vericinin bulunma ihtimali düşüktür. Bu nedenle allojenik nakillerin çoğunluğunda aileden olmayan gönüllü donör adayları içerisinde HLA uyumu yüksek olan donörün bulunması gerekmektedir³⁶.

Allojenik nakiller; akut ve kronik lösemi, lenfoma, multipl miyeloma, aplastik anemi ve fanconi anemisi, talasemi, orak hücreli anemi, şiddetli kombine immün yetersizliği gibi bazı hastalıkların tedavisi için kullanılmaktadır²¹.

Allojenik nakillerin avantajları; greftin kontamine tümör hücreleri içermemesi, greftin donörden türetilen immünokompetan hücrelerini içermesi, hastalığın tekrarlama riskinin genellikle daha düşük olmasıdır³⁴. Dezavantajları arasında ise kök hücreler farklı donörlerden alındığı için hastada immün reaksiyonların

görülmesi ve doku reddi, GVHH, osteoporoz, çeşitli enfeksiyonlar, katarakt, sekonder kanserler ve kısırlık gibi riskler sıralanabilir^{3,37}.

Allojenik nakillerde donör kaynakları; sinjenik donör, doku uyumu olan akraba donör [tek yumurta ikizi olmayan kardeşler veya en az %50 uyumlu akrabalar (haploidentik)] veya doku uyumlu akraba olmayan donörlerdir⁵.

3. Sinjenik Kök Hücre Nakli

Bir hastanın, tek yumurta ikizi olan kardeşinden elde edilen kök hücrelerin hastaya verilmesine sinjenik kök hücre nakli denir. Bu tip nakillerde hastanın tek yumurta ikizinden alınan kök hücreler kullanıldığı için kök hücrelerin kabul olmaması gibi bir sorun yoktur. Bu sebeple greft reddi sinjenik nakil ile ilişkili değildir ve GVHH için immüsupresyona gereksinim duyulmaz. Bu tip nakiller tek yumurta ikizi olan kardeşten yani akraba donörden alınan kök hücrelerin kullanılması ile yapıldığı için allojenik kök hücre nakli grubundadır, ancak tedavi uygulama aşamaları otolog kök hücre naklinde yapıldığı gibidir^{2,17,33}.

Genetik ikiz kardeşten alınan kök hücreler kullanıldığı için kan hücresi iyileşmesinin ve bağışıklık sistemi işleyişinin geri dönüşünün hızlı olması sinjenik nakillerin avantajları arasındadır. Sinjenik nakillerin dezavantajları ise tümör nüksetmesini azaltmaya yardımcı olan greft-tümör etkisinin olmaması, çok nadirinde olsa GVHH ve nefrotik sendrom görülmesi, engreftment sendromu görülme riski ve az sayıda hasta için uygulanabilir olmasıdır^{36,38,39}.

4. Kordon Kanı Kök Hücre Nakli

İnsan lökosit antijen doku uyumu olan kardeşten veya akraba olmayan donörlerden toplanan kök hücreler kullanılarak yapıldığı için allojenik kök hücre nakli çeşitlerindedir. Tedavi uygulama aşamaları allojenik kök hücre naklinde yapıldığı gibidir².

Kordon kanı, önemli bir komplikasyon olmaksızın kolaylıkla toplanabilmektedir. Toplama işleminden sonra özel koşullarda saklanan kordon kanı, kan alınan çocuğun ileriki yaşamında ortaya çıkabilecek; kök hücre ile bağlantılı hastalıklar, lösemi gibi genetik hastalıklar, hemoglobinopatiler gibi bazı hastalıkların görülmesi durumunda çocuğun kendisi için kullanılmaz⁴⁰.

Kordon kanının saklanması amacıyla kurulmuş olan kordon kanı bankaları otolog ve allojenik bankalar olmak üzere ikiye ayrılır. Otolog kordon kanı bankaları; özel kuruluşlar olup belli bir ücret karşılığında saklama işlemini gerçekleştirir ve buradaki kordon kanları, kanın alındığı bebeğin kendisine veya ailesine verilmek üzere saklanır. Allojenik kordon kanı bankaları ise resmi sağlık kurumları tarafından kurulmuş olup bağışçılardan alınan kanları, kök hücre nakli olması gereken hastalar için herhangi bir ücret almadan saklarlar⁴¹.

Kordon kanı kök hücre nakli, bebek lösemisi, akut lenfoblastik lösemi, fanconi anemisi ve metabolik depo hastalıkları gibi bazı hastalıkları tedavi etmek amacıyla kullanılmaktadır⁹.

Kordon kanı kök hücre naklinin avantajları; tam HLA uyumlu donörü olmayan ve/veya durumu kritik olan hastalar için makul bir seçenek olması, donör havuzunun geniş olması, erişimin kolay olması, vericiye yönelik işlem gerektirmemesi ve kök hücre elde edilirken anne ve/veya bebek için risk olmaması, istisna durumlar hariç viral patojen içermemesi, GVHH olma riskinin düşük olması şeklinde sıralanabilir^{9,24}. Dezavantajları ise elde edilen kök hücre sayısının düşük olması (özellikle yetişkinler için yetersiz olmaktadır) ve buna bağlı olarak kaynaşmanın yetersiz veya yavaş olması, altta yatan hastalığın nüksetmesi ve HLA uyumsuzluğudur^{5,42}.

5. Miyeloablatif Olmayan Kök Hücre Nakli

Konvansiyonel miyeloablatif nakillerde, hastaya kök hücre nakli yapılmadan önce yüksek doz kemoterapi ve/veya radyoterapi uygulanır. Ancak, hasta yaşının ilerlemiş olması, hazırlık rejimine bağlı toksisite gibi durumlar bu tedaviyi yüksek riskli hale getirmektedir. Geleneksel miyeloablatif nakiller olarak da bilinen bu nakillere alternatif olarak miyeloablatif olmayan kök hücre nakli ortaya çıkmıştır. Hastalara yüksek doz kemoterapi ve/veya radyoterapi yerine düşük doz kemoterapi ve/veya radyoterapi verilerek gerçekleştirilen

nakillere miyeloablatif olmayan nakiller denir. Miyeloablatif olmayan hazırlama rejimleri, geleneksel yüksek doz kemoradyoterapi tedavisi ile ilişkili morbidite ve mortaliteyi azaltmada umut vaat etmektedir²⁹.

Mini nakiller olarak da bilinen miyeloblatif olmayan nakiller hem hematolojik malignitelerin hem de katı tümörlerin tedavisinde allojenik kök hücre nakilleri için hızla genişleyen bir tedavi stratejisidir ve lenfoma, lösemi ve miyelom gibi kanser türlerinin tedavisinde kullanılmaktadır. Düşük doz kemoterapi ve/veya radyoterapi sonrasında donöre ait kök hücreler alıcıya aktarıldığında, donör bağışıklık sistemi hücreleri alıcıda kalan kanser hücrelerini fark ederek onları yok etmeye başlar. Ototolog veya allojenik nakillerde kullanılabilir olan miyeloablatif olmayan kök hücre nakli sayesinde rejim yoğunluğuna bağlı toksisite azaltılır⁴³⁻⁴⁶.

Miyeloablatif olmayan nakillerin avantajları; kemoterapi ve radyasyon tedavisi dozunun daha az olması sayesinde rejime bağlı toksisiteyi azaltması ayrıca yaşlı olan veya komorbiditeler nedeniyle geleneksel kök hücre nakil rejimleri uygulanamayan hastalar ile tıbbi açıdan yetersiz organ fonksiyonu olan hastalarda nakillerin gerçekleşmesine olanak sağlamasıdır. Dezavantajları ise geleneksel allojenik nakillerde görülen GVHH ve rejime bağlı toksisite gibi risklerin çoğuna sahip olmasıdır⁴⁶.

Sonuç ve Öneriler

Sonuç olarak kök hücre nakillerinde; uygun donör seçiminin, mobilizasyon ve aferez sürecinin, nakiller sonrası komplikasyonların ve hasta takibi ile görev alan personel deneyimlerinin tedavilerdeki başarı oranlarını etkileyen önemli faktörler olduğu unutulmamalıdır. Personel deneyimlerinin literatüre kazandırılması, mobilizasyon ve aferez süreci ile ilgili araştırma ve geliştirme çalışmalarının artırılması, nakil sonrası komplikasyon nedenlerine ve bu nedenlere karşı alınabilecek tedbirlere ait daha fazla araştırma yapılması kök hücre ile tedavilerdeki başarı oranlarını arttıracaktır.

Kaynaklar

1. Dessie G, Derbew Molla M, Shibabaw T, Ayeleign B. Role of Stem-Cell Transplantation in Leukemia Treatment. *Stem Cells Cloning Adv Appl.* 2020;13:67-77.
2. Kapucu SS, Karaca Y. Kök Hücre Naklinde Hasta Değerlendirmesi ve Bakım. *Cumhuriyet Üniversitesi Hemşire Derg.* 2008;12:8.
3. Pidalá J, Anasetti C, Jim H. Quality of life after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Blood.* 2009;114:7-19.
4. Machaczka M, Kalaitzakis E, Eleborg L, Ljungman P, Hägglund H. Comparison of general vs regional anaesthesia for BM harvesting: a retrospective study of anaesthesia-related complications. *Bone Marrow Transplant.* 2010;45:53-61.
5. Kılıçoğlu G. Kök Hücre Toplama Yöntemleri. 14.Ulusal Aferez Kongresi. İstanbul. 2019.
6. Yıldırım G, Şahin NH. Kök Hücre Nakli ve Hemşirelik Yaklaşımı. *Florence Nightingale J Nurs.* 2014;15:188-194.
7. Timurağaoğlu A. Kordon Kanı Bankası: Ya İflas Ederse? IV. Hematoloji İlk Basamak Kursu, Hemşirelik Oturumu. Antalya. 2004.
8. Cannazık O, Polat B. Kök Hücre ve Veteriner Hekimlikte Uygulama Alanları. *Atatürk Üniversitesi Vet Bilim Derg.* 2014;9:198-205.
9. Smith AR, Wagner JE. Alternative haematopoietic stem cell sources for transplantation: place of umbilical cord blood. *Br J Haematol.* 2009;147:246-261.
10. Yeşilipek MA. Hematopoietic stem cell transplantation in children. *Turk Arch Pediatr Pediatr Arş.* 2014;49:91-98.
11. Örgül G, Beksaç MS. Göbek Kordon Kanı Toplanması: Yöntemler ve Etkileyen Faktörler. *Hematol Derleme Dergisi.* 2016;6:9-17.
12. Djuwantono T, Wirakusumah FF, Achmad TH, Sandra F, Halim D, Faried A. A comparison of cryopreservation methods: Slow-cooling vs. rapid-cooling based on cell viability, oxidative stress, apoptosis, and CD34+ enumeration of human umbilical cord blood mononucleated cells. *BMC Res Notes.* 2011;4:371.
13. Yılmaz A. Ototolog Periferik Kök Hücre Toplanmasında Bakteri Kontaminasyon Riski ve Aşamasının Saptanması (Yüksek Lisans Tezi). Ankara, Ankara Üniversitesi, 2009.
14. Küstü A. Allogeneik Periferik Kök Hücre Transplantasyonunda Vericilere (Donör) Eşit Dozda Uygulanan İki Farklı Rekombinant Büyüme Faktörünün (RHuG-CSF) Karşılaştırılması Çalışması (Yüksek Lisans Tezi). Adana, Çukurova Üniversitesi, 2008.
15. Armson BA, Allan DS, Casper RF. Umbilical Cord Blood: Counselling, Collection, and Banking. *J Obstet Gynaecol Can.* 2015;37:832-844.
16. Reddy RL. Mobilization and collection of peripheral blood progenitor cells for transplantation. *Transfus Apher Sci Off J World Apher Assoc Off J Eur Soc Haemapheresis.* 2005;32:63-72.
17. Yılmaz MÇ. Pediatrik Hastalarda Periferik Kök Hücre Nakli Uygulamaları ve Hemşirelik Bakımı. *Anadolu Hemşire Ve Sağlık Bilim Derg.* 2010;8:133-139.
18. Lemoli RM, D'Addio A. Hematopoietic stem cell mobilization. *Haematologica.* 2008;93:321-324.
19. Eser B. Kök Hücre Naklinde G-CSF Kullanımı. 10.Ulusal Aferez Kongresi. İstanbul. 2015.
20. Kazancı EG, Bayhan T. Peripheric Stem Cell Collection Practices At Childhood. *J Dr Behcet Uz Child Hosp.* 2018;8:151-156.

21. Kurt R. Kan Kök Hücre Nakli Alıcılarında Engrafman Sonrası Gelişen İnfeksiyon Tipi, Sıklığı ve Seyri (Uzmanlık Tezi). İstanbul, İstanbul Üniversitesi, 2008.
22. Hasbal NB. Ototog Kök Hücre Nakli Yapılan Lenfoma ve Multiple Miyelom Olgularında Kök Hücre Mobilizasyon Etkinliği ve Hücre Dozu-Engrafman İlişkisi (Uzmanlık Tezi). İstanbul, İstanbul Bilim Üniversitesi, 2013.
23. Atay B. Ototog periferik kök hücre transplantında nakil günü çalışılan ürün kan kültürlerinin retrospektif değerlendirilmesi (Uzmanlık Tezi). Bursa, Uludağ Üniversitesi, 2019.
24. Keklik-Karadağ F, Yurdakul P, Beksaç M. Kordon Kanı Bankacılığı ve Nakli. Türk Hematol Derneği Hematol. 2019;236-245.
25. Dönmez A, Çağırğan S, Vural F, Pehlivan M, Tombuloğlu M. Kısa Süreli +4 C de Saklanan Periferik Hematopoetik Kök Hücrelerin Etkinliği. Ege Tıp Derg. 2003;42:81-83.
26. Sun CL, Francisco L, Baker KS, Weisdorf DJ, Forman SJ, Bhatia S. Adverse psychological outcomes in long-term survivors of hematopoietic cell transplantation: a report from the Bone Marrow Transplant Survivor Study (BMTSS). Blood. 2011;118:4723-31.
27. Chivu-Economescu M, Rubach M. Hematopoietic Stem Cells Therapies. Curr Stem Cell Res Ther. 2017;12:124-133.
28. Ricci S, Caciagli P. Stem Cell Research Tools in Human Metabolic Disorders: An Overview. Cells. 2021;10:2681.
29. Shelburne N, Bevans M. Non-Myeloablative Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. Semin Oncol Nurs. 2009;25:120-128.
30. Galgano L, Hutt D. HSCT: How Does It Work? In: Kenyon M, Babic A, eds. The European Blood and Marrow Transplantation Textbook for Nurses. 2018:23-36.
31. Arat M. Hematopoetik kök hücrelerin klinik kullanımı. Demiroğlu Bilim Üniversitesi Florence Nightingale Transplant Derg. 2016;1:010-018.
32. Muscaritoli M, Grieco G, Capria S, Iori AP, Rossi Fanelli F. Nutritional and metabolic support in patients undergoing bone marrow transplantation. Am J Clin Nutr. 2002;75:183-190.
33. Tavil B. Allojenik Hematopoietik Kök Hücre Transplantasyonunda Hazırlık Rejimleri. Arşiv Kaynak Tarama Derg. 2014;23:32-41.
34. Champlin R. Selection of Autologous or Allogeneic Transplantation. Holl-Frei Cancer Med 6th Ed. Published online 2003.
35. Etiz P. Bölgenizde HLA (Human Lökosit Antijenleri) Dağılımı (Yüksek Lisans Tezi). Adana, Çukurova Üniversitesi, 2009.
36. Ertem M. Kordon kanı: Umut mu?. XXX. Ulusal Hematoloji Kongresi Mezuniyet Sonrası Eğitim Kursu. 2003.
37. Okşak N, Kuruca DS. Hematopoietik Kök Hücre İzolasyonunda Güncel Yöntemler. J Istanbul Fac Med. 2021;3-4.
38. Bai MC, Wu JJ, Miao KR, Zhu JF, Mao HJ. Nephrotic syndrome in syngeneic hematopoietic stem cell transplantation recipients: A case report. World J Clin Cases. 2021;9:614-622.
39. Koreth J, Biernacki M, Aldridge J, et al. Syngeneic Donor Hematopoietic Stem Cell Transplantation Is Associated with High Rates of Engraftment Syndrome. Biol Blood Marrow Transplant. 2011;17:421-428.
40. Elmas SA, Çetinkaya DU. Kordon Kanı Transplantasyonu. TTB Sürekli Tıp Eğitimi Derg. 2005;14:4-5.
41. Sir G, Tekeli S, Kürekçi ŞY, Naghavi EA, Çavuşoğlu T, Uyanıklı Y. Kordon kanı kök hücreleri ve klinik kullanımı. İstanbul Bilim Üniversitesi Florence Nightingale Transplant Derg. 2016;1:53-58.
42. Baron F, Ruggeri A, Nagler A. Methods of ex vivo expansion of human cord blood cells: challenges, successes and clinical implications. Expert Rev Hematol. 2016;9:297-314.
43. Raymaakers K. Non-Myeloablative Stem Cell Transplant Uses and Effects. 2020. Available from: <https://www.verywellhealth.com/what-is-a-non-myeloablative-stem-cell-transplant-2252536> Accessed 22 July 2022.
44. Cheong SK, Eow GI, Leong CF. Non-myeloablative conditioning for hemopoietic stem cell transplantation--does it work? Malays J Pathol. 2002;24:1-8.
45. Burt RK, Verda L, Oyama Y, Statkute L, Slavin S. Non-myeloablative stem cell transplantation for autoimmune diseases. Springer Semin Immunopathol. 2004;26:57-69.
46. Storb RF, Champlin R, Riddell SR, Murata M, Bryant S, Warren EH. Non-myeloablative transplants for malignant disease. Hematol Am Soc Hematol Educ Program. Published online 2001:375-391.

Correspondence Address / Yazışma Adresi

Murat Avcı
 Çukurova Üniversitesi
 Fen Bilimleri Enstitüsü
 Biyoteknoloji Anabilim Dalı
 Adana, Turkey
 e-mail: muratavci0246@gmail.com

Geliş tarihi/ Received: 02.06.2022

Kabul tarihi/Accepted: 12.09.2022