

# SSK İzmir Tepecik Eğitim Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği Kemik İliği Nakli Ünitesi

Hazırlayan: Dr. Haldun Öniz

*Halen SSK bünyesindeki ilk ve tek Sağlık Bakanlığı bünyesindeki Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesinden sonra üniversiteler dışın-da kurulmuş ikinci "Kemik İliği Nakli Merkezi" olan Hastanemiz Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği "Kemik İliği Nakli Ünitesi", ülkemizde çocuk hastalara kan yapıcı (hematopoetik) kök hücre aktarımı yapılan 6 merkezden biridir (Tablo 1).*

*Kök hücre aktarımı, kemik iliği hasarlanan ya da kusurlu işlev gören hastalara, ilik işlevlerini düzeltmek amacıyla sağlıklı kan yapıcı (hematopoetik) öncül hücrelerin damar yolu ile verilmesidir. 1960'larda Mathe, McFarland ve Donnall Thomas gibi araştırmacıların öncü bireysel çalışmaları ile başlayan kök hücre aktarımı son yirmi yılda dünya çapında pek çok merkez tarafından çeşitli hematolojik ve solid tümörlerde, immünyetmezlik sendromlarında ve doğumsal (konjenital) hastalıklarda tedavi yaklaşımı olarak sıklıkla kullanılmaya başlanmıştır.*

*Türkiye'de kan yapıcı (hematopoetik) kök hücre aktarımı 1978 yılından beri yapılmakla birlikte asıl gelişme 1990'ların başlarında olmuştur. Henüz ülkemizde çok az sayıda merkezin bulunduğu bu dönemde, tıp dünyasındaki gelişmeleri iyi değerlendiren Klinik şefi Doç. Dr. Suat Çağlayan'ın çabalarıyla, Prematüre Servisi içinde özel olarak hazırlanan bir bölümde hastanemizdeki ilk kan yapıcı kök hücre aktarımı, 28.02.1991 tarihinde, aplastik anemili bir hastada gerçekleştirildi. Dr. Çağlayan, ekibinde bulunan Dr. Savaş Kansoy ve Dr. Haldun Öniz ile birlikte aynı bölümde toplam üç kök hücre aktarımı uyguladı. Çocuk*

*Hastanesi binasının onarımı nedeniyle bir süre ara verilen kök hücre aktarımı çalışmalarına 1994 yılından itibaren bugün bulunduğu binada, Dr. Çağlayan'ın olağanüstü çabaları sonucu kurulan Çocuk Onkoloji Kliniği içinde oluşturulan özel bölümde devam edildi. Yine Dr. Çağlayan'ın çabaları ile Hastanemiz "Kemik İliği Nakli Ünitesi"nin çalışmaları, SSK Genel Müdürlüğü, Sağlık Daire Başkanlığının 27.02.1995 tarih ve 13-157 sayılı ek genelgesi ile onaylandı ve tüm SSK Hastanelerine bildirildi.*

*Dr. Çağlayan'ın Kurumumuz'dan ayrılmasından sonra merkezimizde kök hücre aktarım çalışmaları Doç. Dr. Savaş Kansoy ve Dr. Haldun Öniz tarafından sürdürüldü. Bu dönemde çalışmalara Dr. Sezin Aşık ve Dr. Funda Özgenç katkıda*

**Tablo 1.** Türkiye'de Kemik iliği nakli yapılan merkezler (2003 Kasım itibariyle).

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Antalya  
Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Adana  
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Ankara  
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Ankara  
İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Hastanesi, İstanbul  
İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Hastanesi, İstanbul  
Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, İstanbul  
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, İzmir  
Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, İzmir  
Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Kayseri  
Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Eskişehir  
Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Trabzon  
Gülhane Askeri Tıp Akademisi Komutanlığı, Ankara  
SSK Tepecik Eğitim Hastanesi, İzmir  
Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara

Kaynak: <http://www.saglik.gov.tr/default.asp?sayfa=detay&id=532>

bulundu. 1996 Temmuz ayından itibaren Çocuk Onkoloji yandal ihtisasını tamamlayan Dr. Serap Aksoylar da ekibe katıldı. 1998'de Dr. Kansoy'un, 2000'de Dr. Aksoylar'ın, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi bünyesinde kurulmakta olan "Kemik İliği Transplantasyon Onkolojik Araştırmalar ve Tedavi Merkezi"ne katılmak üzere aramızdan ayrılmasından sonra kök hücre aktarımı çalışmalarına Dr. Öniz tarafından devam edildi.

01.06.2000 tarih 24066 sayılı Resmi Gazetede yayımlanarak yürürlüğe giren "Organ ve Doku Nakli Hizmetleri Yönetmeliği"nin geçici 1. maddesindeki "Bu Yönetmeliğin yürürlüğe girdiği tarihten önce faaliyete geçmiş bulunan kamu kurum ve kuruluşlarına ait Organ ve Doku Nakli Merkezleri, yönetmeliğin yayınından itibaren en geç 3 ay içerisinde yaptıkları organ nakli türlerini ve bu nakil türlerinin sorumlularını Bakanlığa bildirmek zorundadırlar" maddesine uygun olarak Sağlık Bakanlığınca başvuru yapıldı ve Sağlık Bakanlığı Tedavi Hizmetleri Genel Müdürlüğü'nün 01.09.2004 tarih ve 6450 sayılı yazısı ile de hastanemiz "**Kemik İliği Nakli Ünitesi**"nin Dr. Haldun Öniz sorumluluğunda **35.04.4-13P** ruhsat numarası ile ruhsatlandırıldığı bildirildi.

Kök hücre kaynağı olarak, kök hücrelerin toplandığı yere göre kemik iliği, granülosit koloni uyarıcı faktör (G-CSF) ile kök hücre yönünden zenginleştirilmiş dolaşan (periferik) kan ya da göbek kordonu kanı kullanılmaktadır. Kök hücreleri aktarma işlemi, hücreler tek yumurta ikizinden alınmış ise sinjenik, doku grubu (HLA) uyumlu kardeş ya da kişilerden alınmış ise allojenik ya da kişinin kendisinden daha önce alınıp saklanmış ise otolog kök hücre aktarımı olarak adlandırılır. Bugün için "doku grupları tam uyumlu olan kardeşler" en uygun verici olarak kabul edilmektedir. Uyma şansı yüzde 25'tir ve başarı şansı yüksektir. Kardeş dışında eğer doku grupları uyumlu ise anne veya baba da verici olabilir. Aile dışı bir yabancı uyma şansı son derece azdır. %99 uyma şansı 2-3 milyonda bir, %80 uyma şansı 300.000'de birdir. Ayrıca aile dışında bulunacak bir vericinin doku uygunluk antijenleri hastanın ki ile tam uygunluk gösterse de, bugünkü tekniklerle belirlenemeyen bazı minör antijenik yapıların farklılıklar taşıyabilmesi ve bu durumun kök hücre aktarımı sonrası yaşanabilecek ve başarıyı olumsuz etkileyebilecek bir çok sıkıntıya yol açması nedeniyle tam uygun bir kardeş verici kadar başa-

rılı sonuç vermemekte ve aile dışı vericilerden yapılan kök hücre aktarımlarında başarı şansı yarı yarıya azalmaktadır. Verici olan kişiye kök hücre toplama işlemin herhangi bir yan etkisi yoktur.

Bugüne kadar ünitemizde yapılan kök hücre aktarımları Tablo 2 ve Şekil 1'de görülmektedir. Aslında hastanemiz "Kemik İliği Nakli Ünitesi" Çocuk Onkoloji Kliniği ile iç içe ve bir bütün olarak çalışmaktadır. Bu yazının konusu olmadığından Çocuk Onkoloji Kliniğimizin çalışmalarından bahsedilmemiştir. Ancak bu durum gözönüne alındığında ve Tablo 3'de özetlenen Çocuk Onkoloji Kliniğinin çalışmalarına bakıldığında, 2000 yılından sonraki kök hücre aktarım sayısının azlığının nedeni kolaylıkla anlaşılabilir.

Kök hücre aktarımı yapılan hastalarda sağkalım oranları günümüzde belirgin düzelme göstermekle birlikte hazırlama rejimi sırasında, aktarımın yapıldığı sırada ve aylar ya da yıllar sonrasında önemli oranda rahatsızlık (morbidite) ve ölüme (mortaliteye) neden olan çeşitli sorunlar nisbeten yüksek oranda görülmeye devam etmektedir. Çalışılan hasta gruplarındaki büyük farklılıklar nedeniyle merkezlere göre değişiklik göstermekle birlikte genellikle allojenik kök hücre aktarımı sonrasında %20-30, otolog kök hücre aktarımından sonra ise %10-20 oranında erken ölüm görüldüğü bildirilmektedir. Ağır, uzun süreli kemik iliği baskılanmasına ek olarak görülen bu komplikasyonların çoğunun temelindeki başlıca faktör bağışıklık sisteminin işlev bozukluğu ve yeniden oluşması sürecidir. Bu komplikasyonları 4 genel grupta toplamak mümkündür:

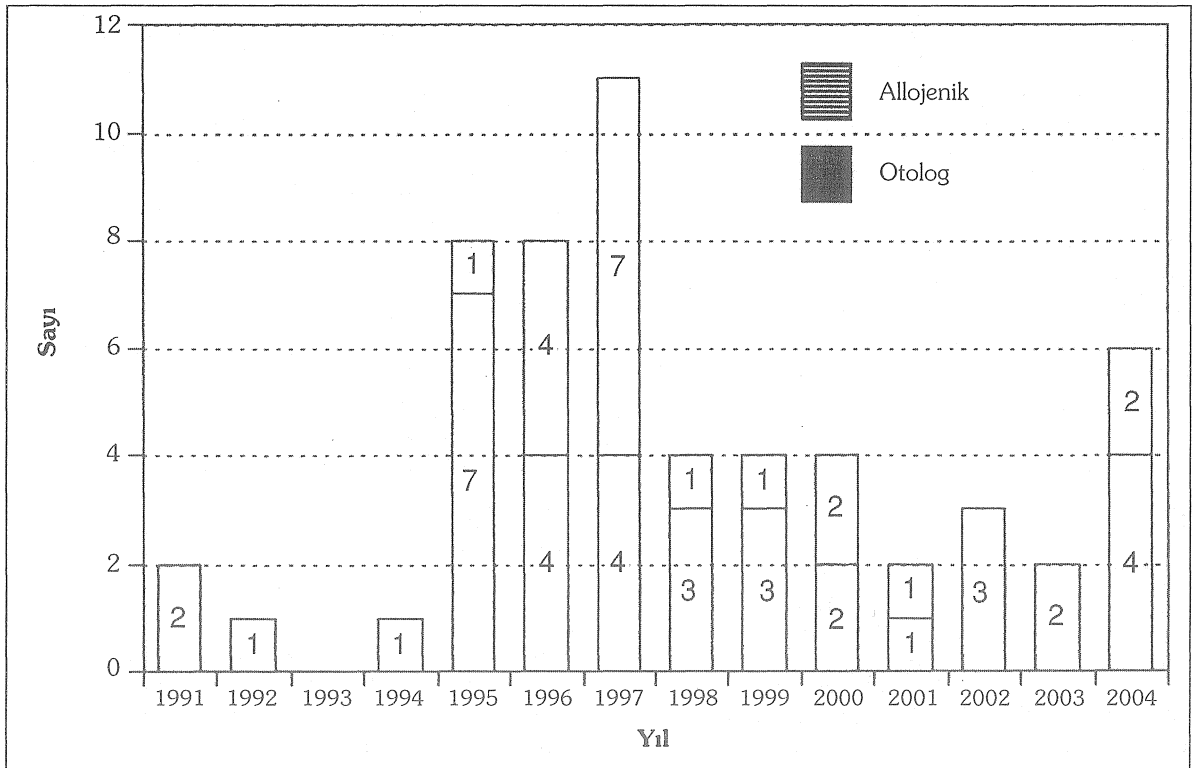
- 1- Kök hücre aktarımının kendisine özgü sorunlar (immünohematolojik komplikasyonlar ve aktarılan hücrelerin alıcılığı reddi hastalığı -Graft versus host disease- GuHD gibi),
- 2- Kök hücre aktarımından önceki kemoterapi ve radyoterapi gibi hazırlama tedavisine bağlı değişiklikler,
- 3- Radyokemoterapiye bağlı immünyetmezlik sonucu ya da tam kemik iliği düzelmesi öncesinde gelişen enfeksiyonlar ve
- 4- Altta yatan patolojinin tekrarlaması.

Pratikte bu görülmesi olası komplikasyonların bilinmesi ve beklenmesi, gelişen sorunların hemen saptanması ve mümkün olduğunca gecikmeksizin ortadan kaldırılması başarı oranını arttırmaktadır.

**Tablo 2.** Ünitimizde yapılan kök hücre aktarımları.

Hastalık	Allojenik	Otolog	Toplam
<b>Beniyin</b>			
Talasemi major†	18		18
Aplastik anemi	2		2
Fankoni aplastik anemisi	1		1
Osteopetrozis*	3		3
Adrenolökodistrofi	1		1
Amegakaryositik trombositopeni	1		1
Toplam	26		26
<b>Maliyn</b>			
ALL	1	2	3
AML	5	4	9
KML	2		2
Hodgkin hastalığı*		3	3
NHL		1	1
Nazofarinks Ca.		1	1
Rabdomyosarkom		1	1
Nöroblastom		5	5
Ewing sarkomu		1	1
Glioblastome multiforme		1	1
Bilateral retinoblastom		1	1
Bilateral retinoblastom + Sekonder AML	1		1
Hemofagositik lenfhistiositoz	1		1
Toplam	10	20	30
<b>Toplam</b>	<b>36</b>	<b>20</b>	<b>56</b>

\* 1 adet çift aktarım, † 4 adet çift aktarım



**Şekil 1.** Ünitimizde gerçekleştirilen kök hücre aktarımlarının yıllara ve türlerine göre dağılımı.

**Tablo 3.** Çocuk Onkoloji ve Kemik İliği Nakli Ünitesi'nin son yedi yıllık çalışma durumu.

	1998	1999	2000*	2001*	2002*	2003*	2004
Yeni tanı konulan hasta sayısı	52	66	59	76	75	67	77
Poliklinik sayısı	4322	4651	4712	4243	3973	4613	4199
Yatan hasta sayısı	583	724	615	576	597	602	920
Kök hücre aktarımı sayısı	4	4	4	2	3	2	6

Asistan, 1-2; Hemşire, 10; Hizmetli personel, 3; \*Uzman hekim, 1.

**Tablo 4.** Pediatrik kök hücre aktarım endikasyonları.

Hastalık	Tipi ve evresi	Allojenik-uygun kardeş	Allojenik-diğer vericiler	Otolog
AML	TR1-Düşük risk	0	0	0
	TR1-Yüksek risk	1	0	2
	TR2	1	0	2
ALL	TR1-Düşük risk	0	0	0
	TR1-Yüksek risk	2	0	0
	TR2	1	2	0
KML	Kronik faz	1	2	0
	İleri evre	1	2	0
MDS	RA ve RARS	1	0	0
	RAEB/t	1	2	0
	JMML	1	2	0
Hodgkin hastalığı	TR1	0	0	0
	Dirençli olgular	0	0	2
	Erken relaps	2	0	1
	Geç relaps-TR2	0	0	0
	Geç relaps-PR	0	0	2
	Relaps > 1	0	0	2
Hodgkin dışı lenfoma	TR1	0	0	0
	Dirençli olgular			
	Kİ (+)	1	0	0
	Kİ (-)	2	0	1
	TR2-Kİ (+)	1	0	0
	TR2-Kİ (-)	2	0	1
Solid tümörler	Nöroblastom	0	0	1
	Wilms tümörü	0	0	2
	Ewing sarkomu	0	0	2
	Germ hücreli tm	0	0	2
	Rabdomyosarkom	0	0	2
	Beyin tümörleri	0	0	2
Talasemi major		1	0	0
Orak hücreli anemi	Düşük risk	0	0	0
	Yüksek risk	1	0	0
Aplastik anemiler	Kazanılmış	1	2	0
	Fankoni	1	2	0

Kısaltmalar: AML, akut myeloblastik lösemi; ALL, akut lenfoblastik lösemi; KML, kronik myelositik lösemi; MDS, myelodisplastik sendrom; RA, refrakter anemi; RARS, Ring sideroblastlı RA; RAEB/t, transformasyon gösteren aşırı blastlı RA; JMML, juvenil myelomonositik lösemi; TR1, 1. tam remisyon; TR2, 2. tam remisyon.

Endikasyon dereceleri: 1, rutin veya standart tedavi yaklaşımı olarak önerilir; 2, rutin olarak değil fakat ikinci bir tedavi seçeneği olarak önerilir; 0, genellikle önerilmez.

Kaynak: <http://www.tpog.org.tr/kit.php>

**Tablo 5.** İmmün yetmezlikler ve bazı metabolik hastalıklarda KİT endikasyonları.

Hastalık	Allojenik-uygun kardeş	Allojenik-1-2 antijen uygunsuz aile içi verici	Allojenik-tam uygun aile dışı verici	Allojenik-Haploidentik aile içi verici
SCID	1	1	1	1
WAS	1	2	2	2
HLA-Sınıf II eksikliği	1	2	2	2
Hiper IgM send.	1	1	1	2
CGD	2	0	0	0
LAD	1	2	2	2
Chediak Higashi	1	1	2	0
Griscelli hast.	1	1	2	0
Hemofagositik s.	1	1	2	2
Osteopetrozis	1	1	2	0
Hurler sendromu	1	2	2	0
MLD	1	0	0	0
Adrenolökodistrofi	1	2	2	0

Kısaltmalar: SCID, Ağır Kombine İmmünyetmezlik; WAS, Wiskott-Aldrich Sendromu; CGD, Kronik Granülomatöz Hastalık; LAD, Lökosit Adezyon Defekti; MLD, Metakromatik Lökodistrofi.

Endikasyon dereceleri: 1, rutin veya standart tedavi yaklaşımı olarak önerilir; 2, rutin olarak değil fakat ikinci bir tedavi seçeneği olarak önerilir; 0, genellikle önerilmez.

Kaynak: <http://www.tpog.org.tr/kit.php>

Kök hücre aktarımı mutlak başarı demek değildir. Çeşitli tip hastalıklarda bazen ilaç tedavisi ve izlem, daha başarılı olmaktadır. Bu şekilde kesin çözüm olarak yansıtılan bu işlem, bazı hastalarda uygulanan akılcı tedavi yöntemlerinin alternafi olamamaktadır. Herhangi bir hastalık için kök hücre aktarımı endikasyonu belirlenirken bu tedavi yönteminin bilinen diğer alternatif tedavi yöntemlerine göre avantajları ve dezavantajları çok iyi değerlendirilmelidir.

Merkezimizde başlangıçta terminal dönemde olan hastalara kök hücre aktarımı yapılmakta idi. Tüm dünyada deneyimin artması ile tedaviye dirençli hastalıklarda kök hücre aktarımından vazgeçilmiştir. Günümüzde merkezimizde, hastaların tedavi standardının yükseltilmesi ve merkezler arası ilişkinin daha iyi sağlanabilmesi amacı ile Pediatrik Hematoloji Derneği'nin "Pediatrik Kemik İliği Transplantasyon" alt komitesi tarafından ulusal ve uluslararası verileri göz önüne alınarak belirlenen "Ulusal Pediatrik Kemik İliği Transplantasyon (KİT) Endikasyonları"na (Tablo 4 ve 5) göre kök hücre aktarımı yapılmaktadır.

Genel olarak kurumların sürekliliği açısından işlerin bir sisteme göre yürütülmesi, gerektiğinde sorumlu kişilerin yerine geçici ya da sürekli ola-

rak geçebilecek kişilerin yetiştirilmesi için bilinçli bir düzen kurulması gereklidir. Görev başında yetişmiş bir kadronun bulunması hem kurum, hem de sorumlu kişiler için büyük bir güvencedir. Ancak Türkiye'de pek çok kurumda işler bir sistemin yerleşmiş olmasından çok bireylerin kişisel çabaları ile yürümekte, yapılan olumlu işler kişisel çabayla ve çalışanların özverisiyle gerçekleşmektedir. Aslında kök hücre aktarımı, hematolog, onkolog ve immünoğün yanısıra pek çok disiplinin birarada, işbirliği ile çalışmasını gerektirir. "Aklımla kötümserim, irademle iyimser" diyen A. Gramsci gibi, zor şartları çalışanların iradesi ile aşarak bugünlere gelen merkezimizde kök hücre aktarımı, başta hemşireler olmak üzere, tüm sağlık çalışanlarının özverisiyle yapılabilmektedir ve yapılmaya devam edilmektedir. Umarım önümüzdeki günlerde de devam edilebilir.