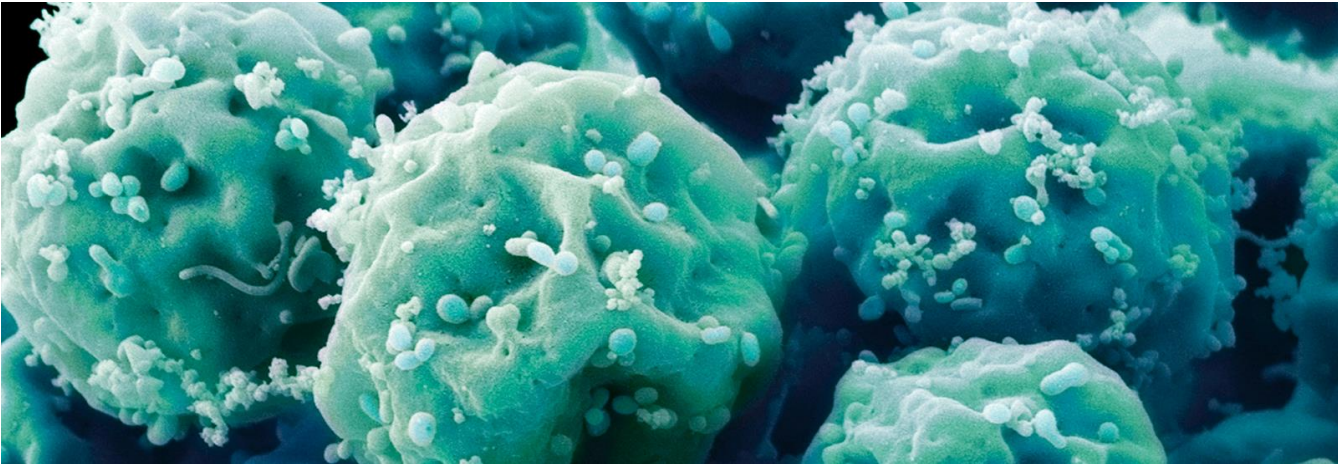




KÖK HÜCRE NAKLİ DÜNÜ, BUGÜNÜ VE YARINI

Prof.Dr.Atila Tanyeli

Pediyatrik Hematolog-Onkolog

Pediyatrik Kök Hücre Nakli Merkezi Başkanı

Şişli Memorial Hastanesi



GİRİŞ

- Günümüzde Kök Hücre Nakli (KHN) birçok hastalıkta hayat kurtarıcı çok önemli bir tedavi şeklidir.
- 1940'lı yıllardan günümüze kadar birçok gelişmeler sağlanmış ve gün geçtikçe bir çok hastalık için tek tedavi seçeneği olmuştur.



- Başlangıçta kök hücre kaynağı olarak sadece kemik iliği kök hücreleri kullanılması nedeni ile bu tedavi şekline “**Kemik İliği Transplantasyonu (KİT)**” denmekte idi.
- 1990 yılından sonra periferik kan kök hücreleri ve daha sonrada kordon kanı kök hücreleri kullanılmaya başlanması nedeni ile KİT yerine, “**kök hücre nakli**” ismi kullanılmıştır.

HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE

- Hematopoetik kök hücre nakli malign ve malign olmayan birçok hastalık için etkili bir tedavi şeklidir.
- Kök hücre kaynağı olarak, kemik iliği ve periferik kan, geleneksel olarak kullanılmaktadır.
- HLA uygunluğu olan kardeşler arasında yapılan transplantasyonlardan sonra bile GVHD gelişme riski ve HLA uygun donör bulmada (kardeş ve aile içi %30) yaşanan problemler araştırmacıları yeni hematopoetik kök hücre (HKH) kaynağı aramaya zorlamıştır.
- Ve Kordon kanından da Kök hücre olduğu tespit edilmiştir.

Deneysel Çalışmalar



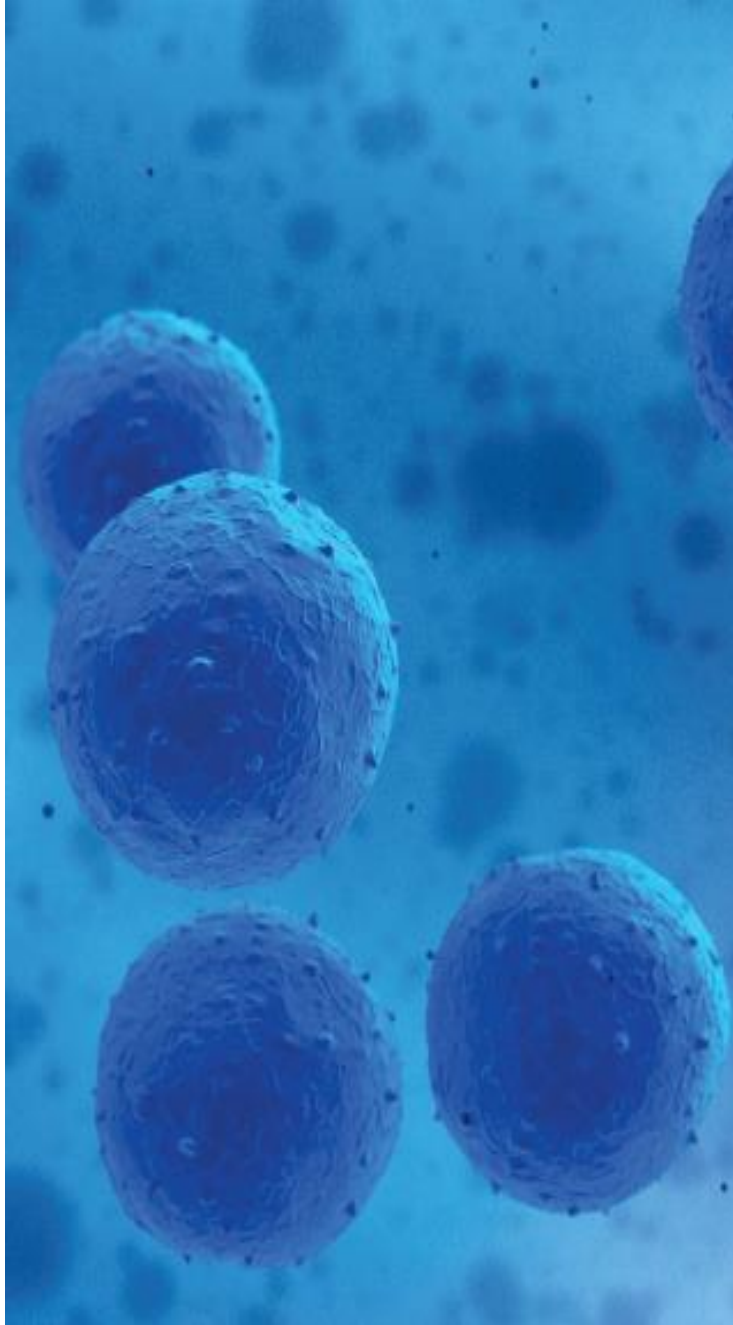
- İlk kayıtlı insan kemik iliği nakli deneyimi 1939 yılında altına bağlı aplazisi olan hastaya, aynı kan grubundan olan erkek kardeşinden yapılmıştır.
- II.Dünya savaşına kadar başka bir nakil yapılmamıştır.
- İlk ümit verici çalışmalar 1949 yılında Jacopson ve arkadaşları tarafından yayınlanmıştır.
- Dalağı radyasyondan korunan farelerin yaşayabildiği gösterilmiştir.
- Dalaktan elde ettikleri hücreleri intraperitoneal olarak enjekte etmişler ve aynı etkiyi sağlandıklarını belirtmişlerdir



- Donald Thomas, önce farelerde daha sonrada köpeklerde Kemik İliği nakli yapmıştır.
- Danold Thomas bu çalışmaları ile 1990 da Nobel Ödülü almıştır.
- İlk dokümente edilen başarılı kemik iliği nakli, 1965 yılında bir ALL hastaya RT ve KT takiben kardeşinden yapılmıştır.



- Hiroşima ve Nagazaki’de radyasyona maruz kalan hastalarda görülen hematolojik yan etkiler, kemik iliği kök hücrelerinin radyoprotektif etkileri hakkındaki araştırmaları başlatmıştır.
- 1954 yılında Barnes ve Loutit sinjeneik kemik iliği verilmesi ile 100 güne kadar fareleri yaşatmayı başarmışlardır.



- 1957'de Thomas ve Ferrebe, RT ile tedavi edilmiş 6 hematolojik malign hastaya kemik iliğinin İV infüzyonunu gerçekleştirmişlerdir.
- 1959 yılında Mathe' reaktör kazası sonucu radrasyon alan ve aplastik anemi gelişen hastalara İV kemik iliği infüzyonu yapmıştır.

Kök Hücre Naklinin Amacı

- Klinisyenler, konjenital ve akkiz kemik iliği yetmezliği sendromlarını ve malign hastalığı tedavi etmek için kullanılan kemoterapi ve radyasyonun ölümcül myeloablatif etkilerinden hastaları kurtarmak için kemik iliği transplantasyonunun faydalarını görmüşlerdir.
- Bunun üzerine **Kemik İliği Nakli** bir çok hastalıkta kullanılmaya başlanmıştır.

Türkiyede KHN Tarihcesi

- **İlk Pediatrik KHN:** Gülhane Askeri Tıp Akademisi'nde 18 Ocak 1988 tarihinde Prof. Dr. Şakir Tanındı tarafından 2 yaşında talasemi majorlü bir hastaya yapılmıştır
 - **İlk Pediatrik KHN Merkezi:** İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde BLÇV Pediatrik KHN Ünitesi (1989-2003). Prof.Dr. Gündüz Gedikoğlu ve Prof.Dr.Sema Anak: 5 yaşında AML hastası Allojenik KHN.
- İlk otolog KHN :** Prof.Dr.Atila Tanyeli tarafından Multirölaps Hodgkin Hast (1992), Çukurova üniversitesi.

KHN MRKZ	KURULUŞ	KHN MRKZ	KURULUŞ
1. BLÇV*	1989*	22. Gazi Osman Paşa Üni.	2015
2. Çukurova Üni.	1992	23. Kocaeli Üni.	2015
3. Tepecik EH	1992	24. Uludağ Üni.	2016
4. Hacettepe Üni.	1994	25. Memorial Ankara	2016
5. Ankara Üni.	1996	26. Memorial Şişli	2017
6. Akdeniz Üni.	1998	27. Malatya Üni.	2017
7. Ege Üni.	1998	28. Löşante H.	2017
8. Gülhane EH	2001	29. BEHÇET Uz EH	2018
9. İstanbul Üni.*	2004*	30. Yeditepe Üni.	2018
10. Gazi Üni.	2005	31. Gaziantep Üni.	2018
11. Dokuz Eylül Üni.	2006	32. Ümraniye EH	2019
12. Erciyes Üni.	2008	33. Memorial Bahçelievler	2019
13. Ondokuz Mayıs Üni.	2009	34.Marmara Üni.	2019
14. Ankara ÇHOH*	2010	35. Ankara Şehir Hast.	2019
15. MP Antalya H.	2011	36.Afyon SB Üni.	2020
16. MP Göztepe H.	2011	37. Medistate Hast.	2020
17. MP Bahçelievler	2011	38. Çam Sakura Hast.	2021
18. MP Samsun H.	2012	39. Karadeniz Teknik Ü.	2021
19. Acıbadem Adana H.	2013	40. Eskişehir Osman Gazi Ün.	2021
20. Medipol Üni.	2014	41. EMSEY H.	2021
21. Acıbadem Ü. Altunizade	2014	42. Anadolu Sağlık Merkezi Hast.	2022

TX1-4 Sayıları <30.11.2021 n=10110

KHT Ünite	n=		KHT Ünite	n=
1. Akdeniz Üni.	835		17.Malatya Üni.	36
2. Ege Üni.	709		18. Medipol Üni.	304
3. Ankara Üni.	571		19. MP Göztepe	1035
4. Hacettepe Üni.	523		20. MP Antalya	1024
5. BLÇV	199		21. MP Samsun	104
6. Gülhane ATA/EAH	254		22. AB Atakent /Altunizade	672
7. Tepecik EAH	150		23. AB Adana	448
8. Ankara ÇOH EH/Şehir Hst.	272		24.Altınbaş Ü. MP Bahçelievler	546
9. 19 Mayıs Üni.	208		25.Gazi Osman Paşa Üni.	382
10. İstanbul Üni.	83		26.Memorial Şişli	135
11. Erciyes Üni.	469		27.Yeditepe Üni.	30
12. Çukurova Üni.	367		28. Memorial Ankara	43
13. Gazi Üni.	194		29.LÖSANTE	112
14. Dokuz Eylül Üni.	82		30.Gaziantep Ü.	56
15.Kocaeli Üni.	41		31.Ümraniye EAH	48
16. Uludağ Üni.	43		32.Marmara Ü.	21

<u>Non-malign group</u> %54.6	<u>n=4712</u>
Hemoglobinopathies T.Major 1668 + Sickle Cell 62	1730
Immunodeficiencies yetmezlikler (SCID 592, KGH 114, WAS 79, LAD 45, CHS 28, Griscelli 44, Kostman 37, Dock8 70, MHC II 40, Omenn 29, K.nötropeni 44, diğ.imm.yet 202)	1324
Metabolic diseases (OP 131, ALD 89, , MLD 31, MPS 66, diğer 22)	339
Aplastic Anemias (SAA 435 + FAA 517 + DBA 79, PNH 10)	1041
HLH	250
Amega.trombocytopenia	28

<u>malign group</u> %45.4	<u>n=3907</u>
Leukemias	2904
AML	945
ALL	1654
KML	120
MDS	183
JMML	128
Neuroblastoma	464
NHL	148
HODGKIN L.	216
Rabdomyosarcoma	29
Ewing Ca	99
Germ cell Tm.	14
other solid Tm's.	33

Hangi Hastalıklara KİN Yapılır

Hematolojik Maliyn Hastalıklar

- Akut myeloid lösemi (AML)
- Akut lenfoblastik lösemi (ALL)
- Kronik myeloid lösemi (KML)
- Juvenil miyelomonositik lösemi (JMML)
- Myelodisplastik sendrom (MDS)
- Hodgkin Lenfoma (HH)
- Nonhodgkin Lenfoma (NHL)
- Hemofagositik lenfohistiositoz
- Langerhans Hücreli Histiositoz



➤ **Solid Tumors**

- Neuroblastoma
- Wilms tumors
- Ewings sarcoma
- Osteosarcoma
- Rhabdomyosarcoma
- Brain tumors
- Germ cell Tumors
- Retinoblastoma

➤ **Anemiler**

- Thalasemi major
- Orak hücre anemisi
- Fanconi aplastik anemisi
- Akkiz aplastik anemiler
- Yapısal aplastik anemiler

Diskeratosis konjenita

Diamond Scwachman sendromu

Amegakaryositik trombositopeni

- Blackfan Diamond anemisi

➤ **Primer immün yetersizlikler**

- Şiddetli kombine immün yetersizlik (SCID)
- Kostman sendromu
- Adenozin deaminaz (ADA) eksikliği
- Pürin nükleotid fosforilaz (PNP) eksikliği
- MHC Class II eksikliği
- Omenn sendromu
- DOCK 8 eksikliği
- Otoimmün Lenfoproliferatif sendrom (ALPS)
- Wiscott-Aldrich Sendromu
- Hiper IgM Send(CD40-L eksik)
- Kronik Granülamatöz Hast
- Lökosit Adezyon Defekti
- Chediak Higashi
- Griscelli Hast

➤ **Metabolik Hastalıklar**

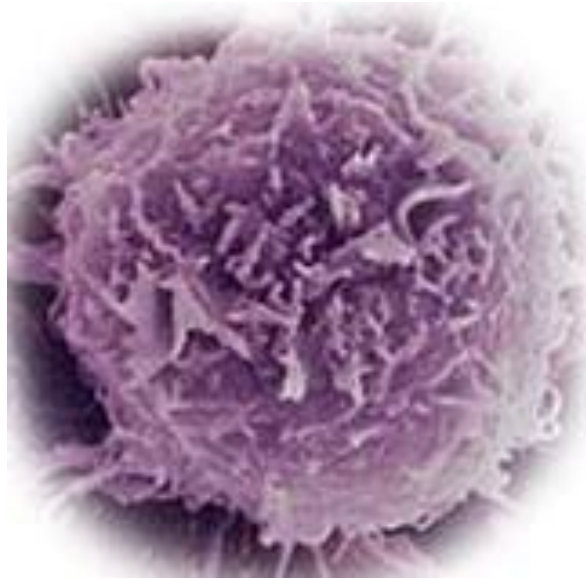
- Mukopolisakkaridozlar (Tip 1,6,7)
- Lökodistrofiler (Adrenolökodistrofi, Metakromatik lökodistrofi, Krabbe hastalığı)
- Osteopetrosis
- Wolman hastalığı
- Mannosidoz

➤ **Otoimmün Hastalıklar**

- Evans Sendromu
- Crohn Hastalığı
- Sistemik Lupus Eritematozis (SLE)
- Romatoid Artrit
- İmmün trombositopenik purpura (ITP)
- Otoimmün Hemolitik anemi

KÖK HÜCRE KAYNAKLARINA GÖRE KÖK HÜCRE TARİHÇESİ VE NAKLİ

Kök hücre kaynakları



- 1. Kemik İliği kök hücre
- 2. Periferik Kan kök hücre
- 3. Kordon kanı kök hücre

Kök Hücre Kaynakları

Kök Hücre Kaynağı	Otolog N: 349	Allojenik N: 1781	Toplam N: 2129
Kemik İliğı	74 (% 21)	1079 (% 60)	1152 (% 54)
Periferik Kan	275 (% 79)	602 (% 34)	877 (% 41)
Kordon Kanı	0	100 (% 6)	100 (% 5)

Kök Hücre Nakli Tipleri

- 1. Allojenik KHN
 - 1.a. HLA uygun kardeş ve yakın akraba (MR)
 - 1.b. HLA uygun akraba dışı (MUD)
 - 1.c. Haploidentikal (HLA kısmi uyumsuz akraba verici)
- 2. Otolog KHN
- 3. Sinjeneik KHN

Allojenik Kök Hücre Nakli

- Başlangıçta ilk denemeler allojenik kök hücre nakli (KHN) ile gerçekleşmiştir..
- Allojenik transplantasyondaki en önemli sorun; hem donör iliğinin alıcı tarafından reddi, hem de alıcının dokularına karşı donör T lenfositler tarafından gelişen immünolojik bir reaksiyon olan **graft versus host hastalığının (GVHH)** dır.
- 1960'ların ortalarında **HLA (human leukocyte antigen)** sisteminin bulunması, klinisyenlere kardeş donör/alıcı çiftleri arasında birbirini tutan (matched) başarılı allojenik KHN yapmalarını sağlamıştır.

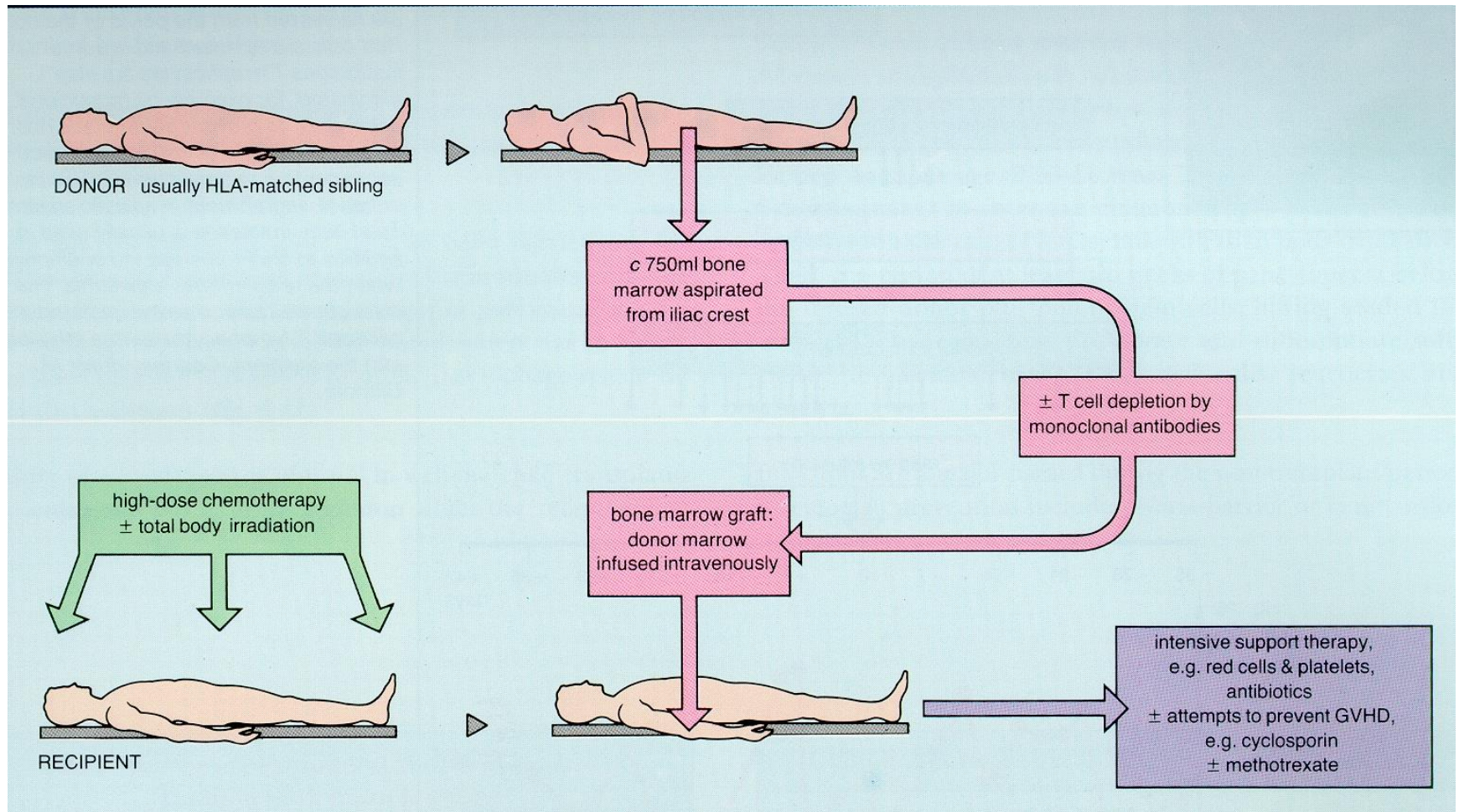


- ❖ Lochte ve arkadaşları, allojenik kemik iliği naklinden sonra gelişen GVHH önlenmesinde **methotrexate** kullanmışlardır.
- ❖ 1970'li yıllarda GVHH'nı önlenmesinde T lenfositlerin aktivasyonunun önlenmesi amacı ile siklik oligopeptit olan **cyclosporine** kullanılmaya başlanmıştır.
- ❖ Daha sonra **cyclosporine** ile **metotreksat** birlikte kullanılmıştır.
- ❖ Enfeksiyon riskini azaltmak için, **gastrointestinal dekontaminasyon, hepa filtre ve laminar hava sistemleri** ile odaların temiz hale getirilmesi, **geniş spektrumlu antibiyotik** kullanımı gibi tedbirler ile başarı oranları artırılmaya çalışılmıştır.

❖ KHN’de standartlar oluşturulmaya çalışılmış ve bu amaç ile 1996 yılında **ASBMT(The American Society for Blood and Marrow Transplantation)** alt kurumu olarak **FACT** ve 1998 yılında da EBMT (European Group for Blood and Marrow Transplantation) bağlı **JACIE** kurularak transplant merkezlerinde olması gereken standartlar belirlenmiş ve transplant merkezlerinin denetimlerine başlanmıştır.

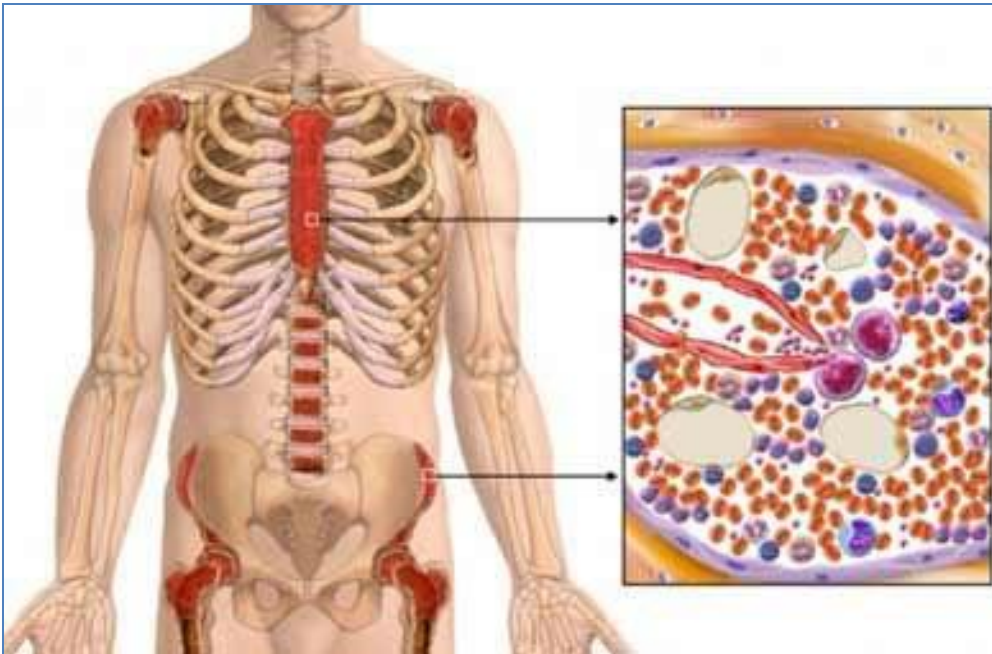
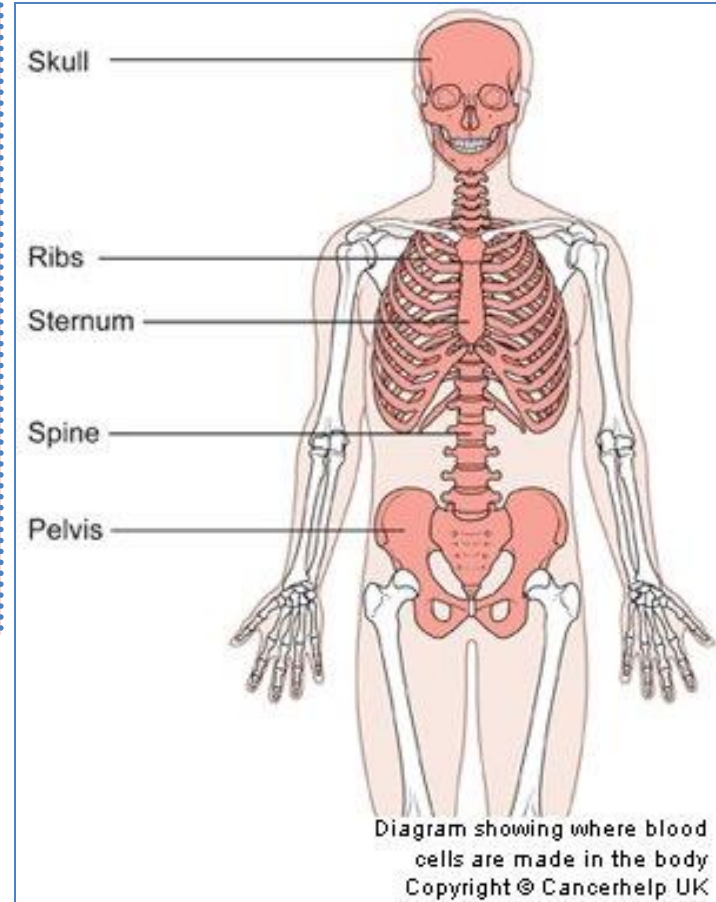
❖ **Akraba dışı vericiden** allojenik ilk kemik iliği nakli 1979 Yılında Hansen ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilmiştir.

Allogeneik Transplantasyon





⌘ Erişkinlerde kan yapımı
vertebralar, kostalar, sternum,
kafatası kemikleri, sakrum, pelvis
ve uzun kemiklerin proksimal
uçlarında devam eder.



ÇOCUK (15 kg) %75

Total kemik iliğı: 1600 cm³

Aktif kırmızı Kİ: 1200 gr



ERİŞKİN (70 kg) %38

Total kemik iliğı: 3600 cm³

Aktif kırmızı Kİ: 1400 g

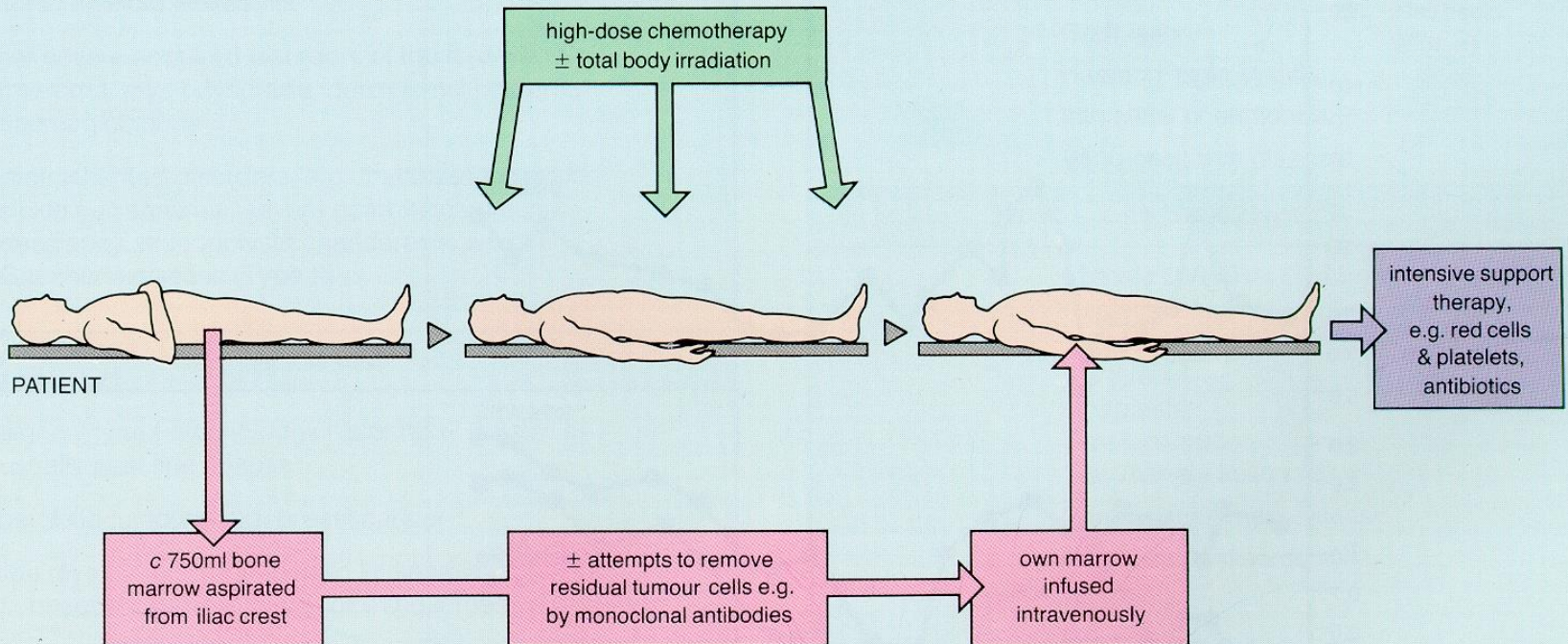


Otolog Kök Hücre Nakli

- Köpeklerde yapılan çalışmalar kemik iliğinin otolog olarak da kullanılabileceğini göstermiştir.
- 1955 yılında Barnes ve arkadaşları Polge-Smith-Parkers tekniğini kullanarak **gliserol** içinde kemik iliğinin dondurularak saklanması ve daha sonra hücrelerin gliserolden ayrıştırılarak hastaya verilmesini sağlamışlardır.
- ❖ 1962 yılında, Cavins ve arkadaşları köpek kemik iliğinin **dimetil sülfoksit (DMSO)** ile dondurulup tekrar eritilerek DMSO uzaklaştırılmadan intravenöz olarak verilebileceğini göstermişlerdir.

- İnsanda otolog hematopoietik hücre uygulamasına yönelik ilk girişim 1958 yılında yapılmıştır.
- Lösemi ve lenfomada yüksek doz tedavinin memnuniyet veren sonuçları ve hazırlama rejimlerinin geliştirilmesi ile otolog transplantasyona olan ilgi artmıştır.
- 1986-1991 yılları arasında hematopoietik büyüme faktörlerinin kullanılmaya başlanması ve bu sayede daha fazla sayıda periferik kök hücre toplanması ile otolog nakil sonrası daha hızlı kemik iliği yapılanması mümkün hale gelmiştir.

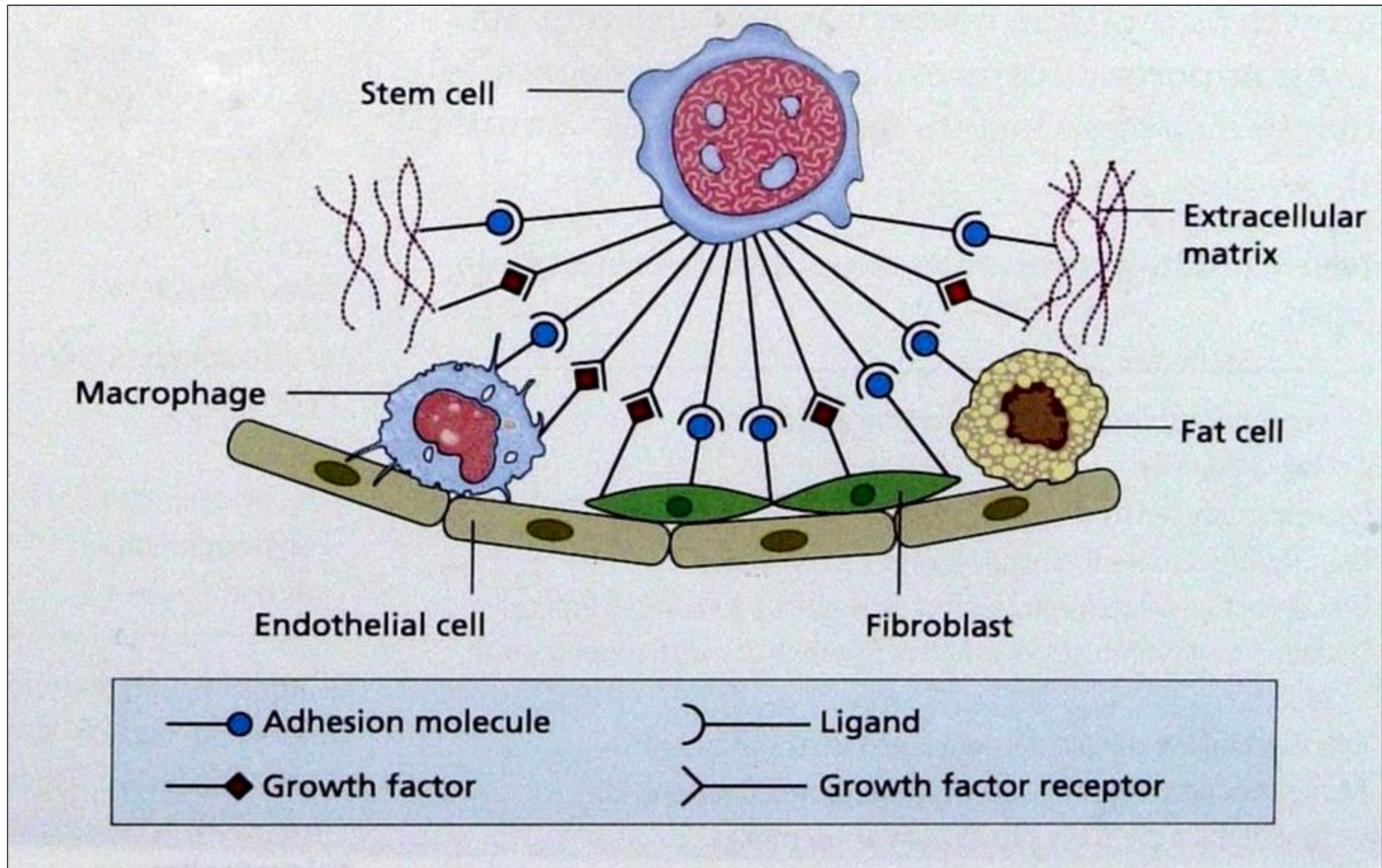
Otolog Transplantasyon



Periferik Kök Hücre Nakli

- Periferik kanda kök hücre mevcudiyetinin tespit edilmesi ile ilgili çalışmalar 1950 yıllara kadar uzanır. .
- Ölümcül (letal) dozda total vücut ışınlanmasından sonra, korunmuş olan hematopoetik dokudan, kök hücrelerin dolaşıma geçtiği, daha sonrada tekrar kemik iliğinde repopülasyon oluşturabildikleri gösterilmiştir.
- 1960 yılların başlarında yapılan çalışmalarda, transplante edilebilen hücre popülasyonunu tanımlamak için “**blood stem cell**” terimi kullanılmıştır.

- Bu hücrelerin elde edilmesi amacı ile **devamlı-akım aferez** tekniğinin ilk klinik uygulaması The University of Texas M. D. Anderson Cancer Center'de 1965 yılında yapılmıştır.
- ❖ İlk otolog periferik kök hücre nakli, İngiltere Hammersmith Hastanesinde 1981 yılında uygulanmıştır.
- ❖ 1988 yılında G-CSF kullanılarak mobilize edilen kök hücre nakli Dana-Farber Cancer Hastanesinde uygulanmıştır.
- Bu çalışmalarda **G-CSF ve GM-CSF** kullanılarak periferik kandaki **kök hücre miktarının 60-100 kat** daha artırılabilceği gösterilmiştir.



Hematopoietik büyüme faktörleri

Granülosit-makrofaj büyüme faktörleri;

⌘ **GM-CSF:** hem granülosit hem de monosit/makrofajların büyüme ve gelişmesini sağlar.

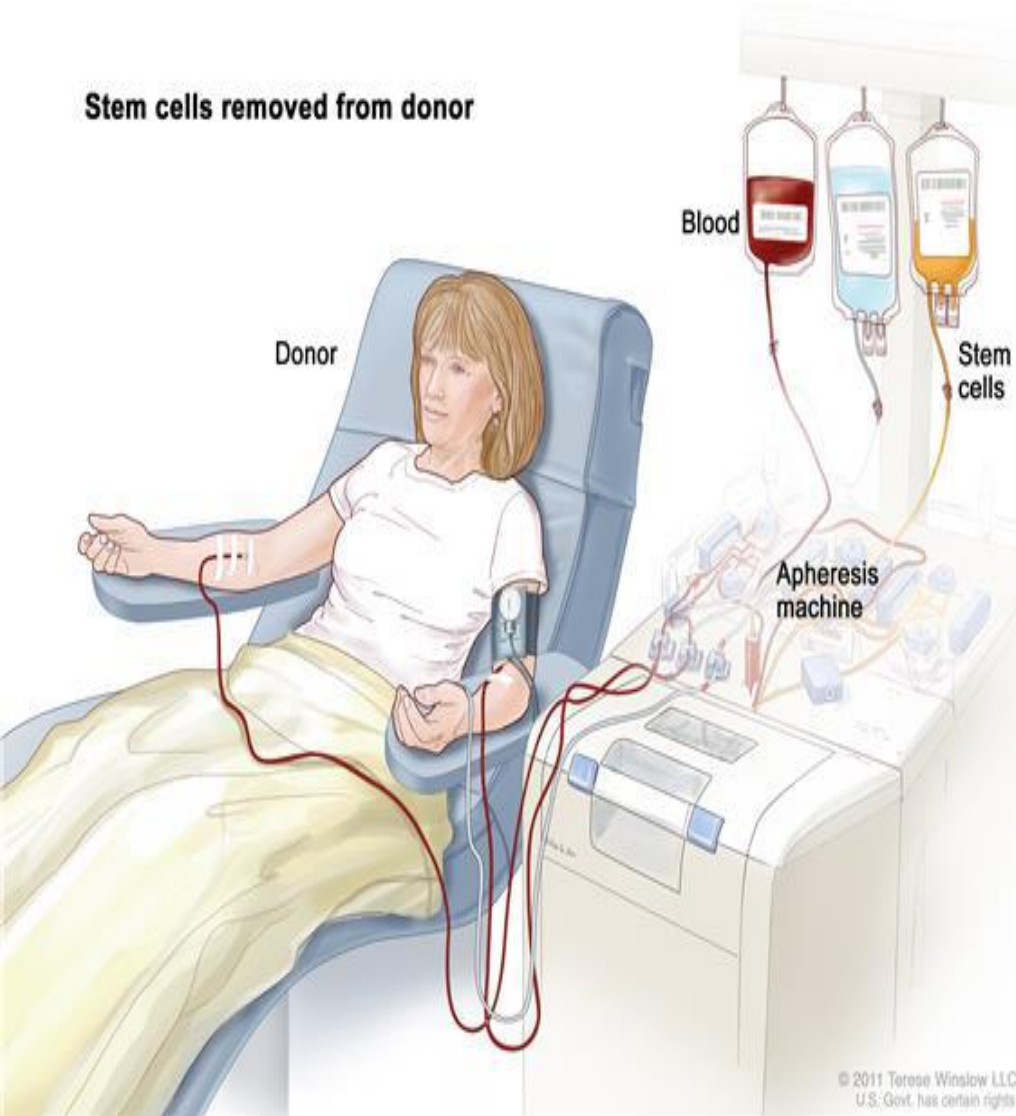
⌘ **G-CSF, CSF-1:** nötrofilik granülosit, monosit/makrofaj

⌘ **İnterlökin-5 (IL-5):** *T lenfositlerinde* üretilir, **eozinofilik granülosit**

⌘ **GM-CSF, G-CSF, CSF-1:** fibroblast, endotel hücreleri ve makrofajlarda üretilir.

⌘ **Mozobil: Plerixafor**

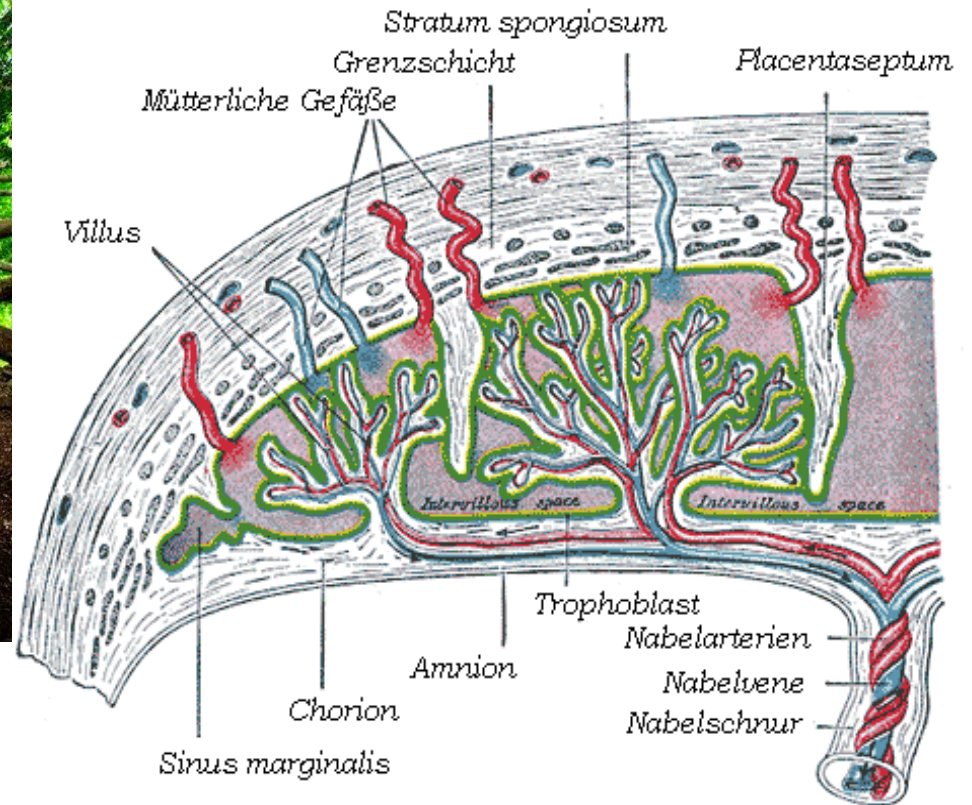
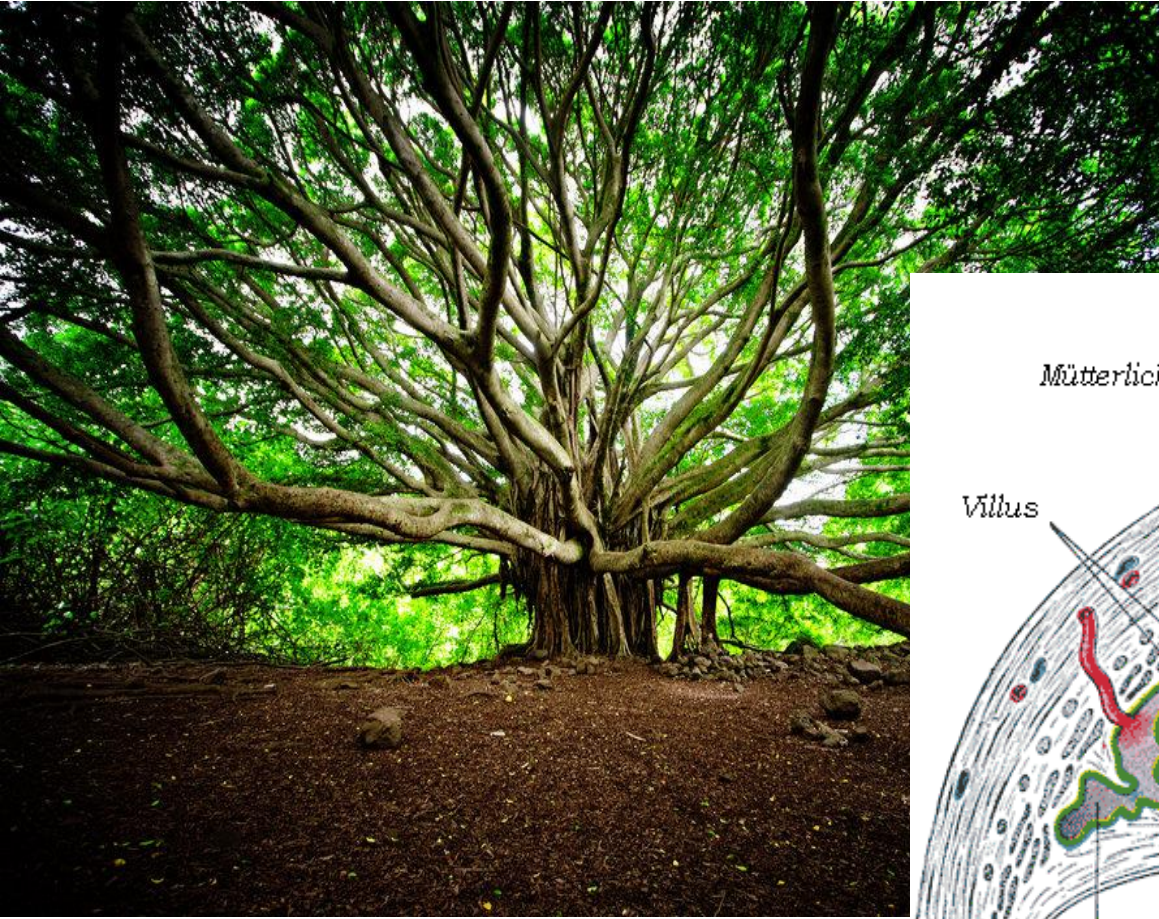
INTERMITTAN AKIM HÜCRE AYRIM CİHAZI İLE TEK ve İKİ KOLDAN AFEREZ İŞLEMİ



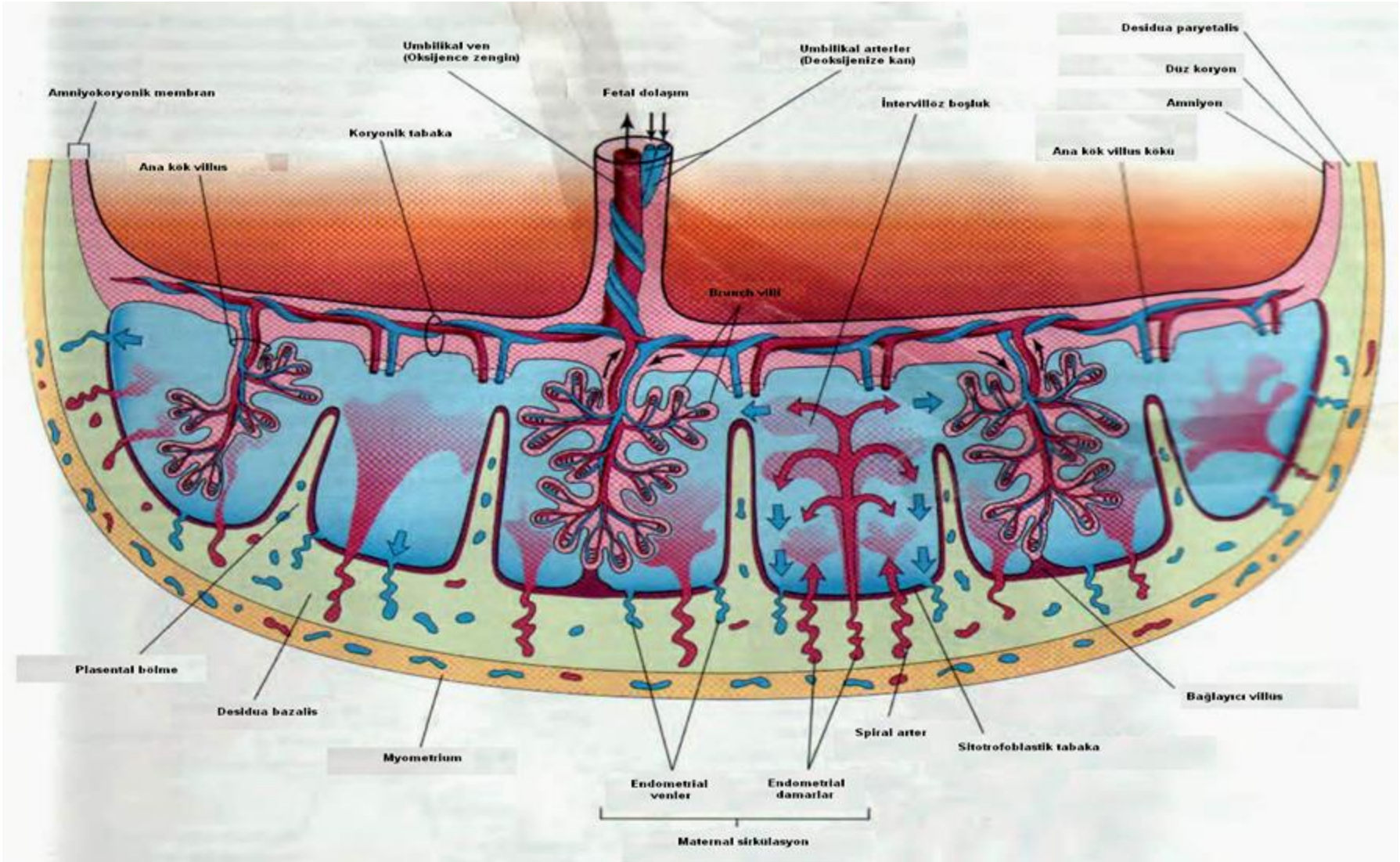
DEVAMLI AKIM HÜCRE AYRIM CİHAZI İLE ÇİFT KOLDAN AFEREZ İŞLEMİ



UMBİLİKAL KORDON KANI İLE TRANSPLANTASYONU



Plasenta anatomisi



KORDON KANI KÖK HÜCRELERİ

- Erişkin periferik kanından 5-10 kat daha fazla sayıda kök hücre, UKK' da bulunmaktadır. UKK' da bulunan KH sayısı erişkin kemik iliğinde bulunan rakamlara yakındır (*Broxmeyer*).
- Tek bir plasentadan hematopoetik rekonstitüsyon sağlanabilecek yeterli sayıda KH elde edilmektedir (40 kiloya kadar).

- ❖ 1982 yılında **Broxmeyer ve Boys**, kordon kanı kök hücrelerinin kök hücre nakli için kaynak oluşturabileceğini ileri sürmüşlerdir.
- ❖ İlk başarılı **kordon kanı kök hücre nakli 1988 yılında Gluckman** tarafından Paris'de Fanconi aplastik anemili bir hastaya yapılmıştır.
- ❖ Ülkemizde ilk kordon kanı nakli **Çukurova Üniversitesinde Prof. Dr. Atila Tanyeli** tarafından talasemili bir hastaya 1996 yılında yapılmıştır.

UMBİLİKAL KORDON KANI (UKK) ÖZELLİKLERİ

- Kordon kanındaki hematopoetik progenitor hücreler kemik iliğine nazaran daha primitif dir.
- KK' da daha az Megakoryosit CFU bulunmaktadır(Geç engraftman nedeni),
- UKK' daki, KH sayısı; GM-CSF, M-CSF, IL-3 ve eritropoetin ile çoğaltılabilir (*Broxmeyer, Srour*)

UKK ile Transplantasyonun Avantajları

1. KH içeriği, KI'indekine yakındır.
2. Hücre sayısı, erişkin pk'ine benzer, ancak çoğu immatürdür ve alloantijenlere sitokin cevabı zayıftır. Bu nedenle GVHH daha az görülür
3. Yeni bir çevre ile uyumu mükemmeldir
4. İntrauterin dönemde viruslerle ve mikroorganizmalarla hemen hiç karşılaşmamış olması nedeniyle viral kontaminasyon ve enfeksiyon riski düşüktür (CMV ve EBV gibi enfeksiyonların taşınma riski oldukça düşüktür (*Wall*),
5. Doğumlarda kolay elde edilebilir, maliyeti düşük ve kolay bulunabilir.
6. Donöre rahatsızlık veya zarar yaratmaz



UKK ile Transplantasyonun Dezavantajları

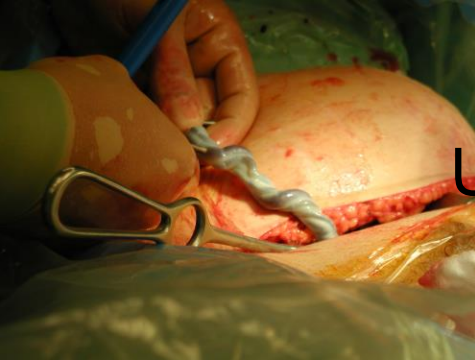
1. Erişkin hastalar için yeterli sayıda hücre sağlanmasında sorunlar vardır
2. Hematopoetik iyileşme uzun
3. İmmün sistemin düzelmesi uzun
4. Engraftman sağlanamayan hastalarda ve DLI ihtiyacı duyulan hastalarda daha fazla donör KH elde etme zorluğu mevcuttur.
5. Kord kanındaki HKH' nin çeşitli sitokinler ile *in vitro* çoğaltma çalışmaları devam etmektedir (DiGuistio, Almici, Fietz, koller)
6. Bazı olgularda graft yetmezliği riski vardır



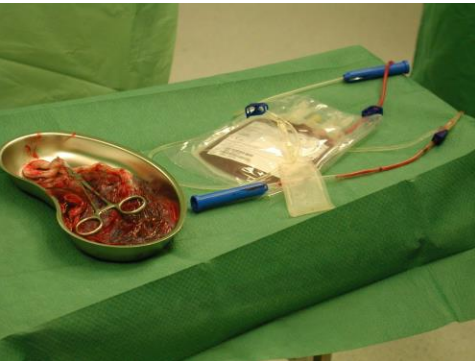
Kort Kanı Nasıl Toplanır



Bebeğin umbilikal
kordonunun
kemplenmesi



Umbilikal vene iğnenin yerleştirilmesi



Plasenta ile birlikte toplama torbası



Prof. Gluckman: Kordon kanı kök hücresi otizm ve beyin felci için yeni umut

DHA

06.10.2018 - 17:31 | Son Güncelleme : 06.10.2018 - 17:31



DHA



İstanbul, 6 Ekim (DHA) - Dünyada ilk kez göbek kordon kanından elde edilen kök hücre naklini yapan hematolog olan Prof. Dr. Eliane Gluckman, kordon kanı kök hücresi otizm ve beyin felci için yeni umut olduğunu söyledi.

Varşova'da gerçekleşen 4. Baltık Kök Hücre Toplantısına Türkiye'nin ilk kordon kanı bankası olan Yaşam Bankasının da bünyesinde olduğu FamiCord Group davetlisi olarak katılan Prof. Dr. Eliane Gluckman, kordon kanı kök hücresinin kan

Kordon Kanı Bankacılığı Gelişimi

- KK'nın, KİT alternatif olarak gösterilmeye başlanmasından sonra Dünyada ilk kordon kanı bankası 1991 yılında Pablo Rubinstein tarafından “New York Blood Center” da kurulmuştur.
- Bunu takiben “Unrelated Donör” Kordon Kanı Bankaları Dünyanın bir çok merkezinde kurulmaya başlanmıştır.
- Doğumdan sonra gönüllü kişilerden kordon kanları toplanarak saklanmaktadır.

Private ve Public KKB'nın Avantaj ve Dezavantajları

Özellikler	Private	Public
Bankanın kapsamı	Bebek ve birinci derece akraba için kullanım	İhtiyacı olan hastalar için genel
Aileye maliyeti	İlk yıl 1.300-2.300USD 20 yıl için total 4.000USD	Ücretsiz
FDA onayı	Gerekli	Gerekli
Bağış zorunluluğu	Evet	Evet
Akraba dışı kullanım	Hayır	Evet
KKKH nakil sayısı	Yaklaşık 3.700 (otolog ve aile içi allojenik)	Yaklaşık 35.000
Ek kök hücre depolama fırsatı	Plesenta ve kordon dokusundan depolama yapılabilir	Hayır

Cord Blood and Bone Marrow Selection for Stem Cell Transplantation

	Marrow graft	Cord blood graft
Available pool	>25 million	4 Million Private, 730.000 Public
HLA type information	HLA-A,B serologic, $\pm$ DR	HLA-A,B, DRB1
Acceptable HLA-match	HLA-A,B (low resolution), DRB1 high resolution with 1 minor mismatch permitted	4 of 6 loci match at HLA-A,B and DRB1 is acceptable
Median search time	Longer, ~ 4 months	Short, ~ 2 weeks
Median time to receive the transplant	Urgent request 4 weeks Standard request > 4 weeks	Urgent request without colony assays 3-4days Including colony assays 2 weeks
Infectious disease markers	Unknown Can change	Known Cannot change
Ease of changing transplant date	Can be difficult	Very easy
Losing contact to the donor	Is possible	NOT possible
Potential for second donation or DLI	YES	NO

Otolog KKKH Kullanıldığı Hastalıklar

- Aplastic anemi, cerebral palsy, diabetes mellitus type I ve anoksik beyin hasarlarında kullanılmıştır.
- Son dönemlerde gen tamiri yapılarak kullanılan otolog KHN (SCID hastalarında) konusunda yeni çalışmalar mevcuttur.
- Dr. Kurtzberg (Duke Üniversitesi), Doğumdan hemen sonra hypoxic ischemic encephalopathy gelişen bebeklere,
- serabral palsy gelişmiş çocuklara ve
- spinal kort hasarı gelişmiş çocuklara
- İV otolog UKK kök hücre verilmesi ile umut verici sonuçlar elde etmişlerdir (Faz I ve II çalışmalarda)

PREGNANCY & BIRTHS

Perth family's experience of stem cell trial to treat son's cerebral palsy

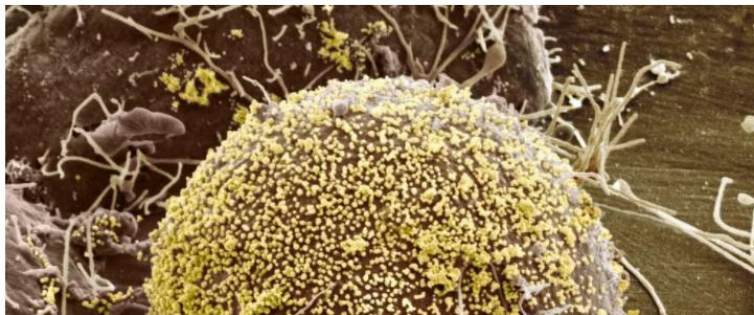
'I don't know if someone up there was looking out for us but it is a miracle.'



The New York Times

A Woman Is Cured of H.I.V. Using a Novel Treatment

She's the third person ever to be cured. Researchers announced that the new approach holds the potential for curing more people of racially diverse backgrounds.



Feb. 15, 2022

A woman of mixed race appears to be the third person ever to be cured of H.I.V., using a new transplant method involving umbilical cord blood that opens up the possibility of curing more people of diverse racial backgrounds than was previously possible, scientists announced on Tuesday.

Cord blood is more widely available than the adult stem cells used in the bone marrow transplants that cured the previous two patients, and it does not need to be matched as closely to the recipient. Most donors in registries are of Caucasian origin, so allowing for only a partial match has the potential to cure dozens of Americans who have both H.I.V. and cancer each year, scientists

No.	Nakil Yılı	Hastalık	Hastane	Doktor	Kaynak	Yaş
1	2012	Talasemi Majör	Medicalpark Samsun	Prof. Dr. H. Emel Özyürek	Kordon Kanı	6
2	2012	Talasemi Majör ve ALL	Medicalpark Antalya	Dr. Zafer Berber	Kordon Kanı	3
3	2012	T-Hücre Akut Lenfoblastik Lösemi	Gazi Üniversitesi	Prof. Dr. Ülker Koçak	Kordon Kanı	4
4	2013	Talasemi Majör	Akdeniz Üniversitesi	Doç. Dr. Alphan Küpesiz	Kordon Kanı	8
5	2014	T-Hücre Akut Lenfoblastik Lösemi	Gazi Üniversitesi	Prof. Dr. Ülker Koçak	Kordon Kanı	8
6	2017	CD40 Ligand Eksikliği	Medicalpark Göztepe	Prof. Dr. Akif Yeşilipek	Kordon Kanı	9
7	2017	Talasemi Majör	Medicalpark Bahçelievler	Doç. Dr. Ceyhun Bozkurt	Kordon Kanı	3
8	2017	Talasemi Majör	Medicalpark Bahçelievler	Doç. Dr. Ceyhun Bozkurt	Kordon Kanı	4
9	2017	Kronik Granüloamatöz Hastalığı	Medicalpark Göztepe	Doç. Dr. Gülsun Karasu	Kordon Kanı	3
10	2018	Talasemi Majör	Medicalpark Antalya	Prof. Dr. Akif Yeşilipek	Kordon Kanı	7
11	2018	Talasemi Majör	Acıbadem Adana	Prof. Dr. Ali Bülent Antmen	Kordon Kanı	4
12	2018	Talasemi Majör	Medicalpark Göztepe	Doç. Dr. Gülsun Karasu	Kordon Kanı	4
13	2018	Talasemi Majör	Acıbadem Adana	Prof. Dr. Ali Bülent Antmen	Kordon Kanı	5
14	2018	Talasemi Majör	Acıbadem Adana	Prof. Dr. Ali Bülent Antmen	Kordon Kanı	10
15	2018	Orak Hücreli Anemi	Acıbadem İstanbul	Doç. Dr. Didem Atay	Kordon Kanı	10
16	2019	Talasemi Majör	Acıbadem İstanbul	Doç. Dr. Didem Atay	Kordon Kanı	6
17	2019	Talasemi Majör	Ümraniye Eğitim Araştırma	Doç. Dr. Suar Çakı Kılıç	Kordon Kanı	5
18	2019	Talasemi Majör	Medicalpark Antalya	Doç. Dr. Vedat Uygun	Kordon Kanı	6
19	2019	Talasemi Majör	Medicalpark Göztepe	Prof. Dr. Gülsun Karasu	Kordon Kanı	3
20	2019	Talasemi Majör	Acıbadem Adana	Prof. Dr. Ali Bülent Antmen	Kordon Kanı	12
21	2019	Fanconi Anemisi	Medicalpark Antalya	Prof. Dr. Vedat Uygun	Kordon Kanı	12
22	2020	Talasemi Majör	Medicalpark Antalya	Prof. Dr. Vedat Uygun	Kordon Kanı	4
23	2020	Talasemi Majör	Medicalpark Göztepe	Prof. Dr. Gülsun Karasu	Kordon Kanı	3
24	2020	Talasemi Majör	Medicalpark Antalya	Doç. Dr. Vedat Uygun	Kordon Kanı	4
25	2020	Talasemi Majör	Medicalpark Antalya	Doç. Dr. Vedat Uygun	Kordon Kanı	4
26	2021	Diamond-Blackfan Anemisi	Medipol Mega	Prof. Dr. Murat Elli	Kordon Kanı	4
27	2021	İmmün Yetmezliği - CD40 Ligand Eksikliği	Hacettepe Üniversitesi	Prof. Dr. Duygu Çetikaya	Kordon Kanı	12
28	2021	Talasemi Majör	Acıbadem Adana	Prof. Ali Bülent Antmen	Kordon Kanı	5
29	2021	Talasemi Majör	Medicalpark Göztepe	Prof. Dr. Gülsun Karasu	Kordon Kanı	16
30	2021	Talasemi Majör	Ege Üniversitesi	Prof. Dr. Serap Aksoylar	Kordon Kanı	7

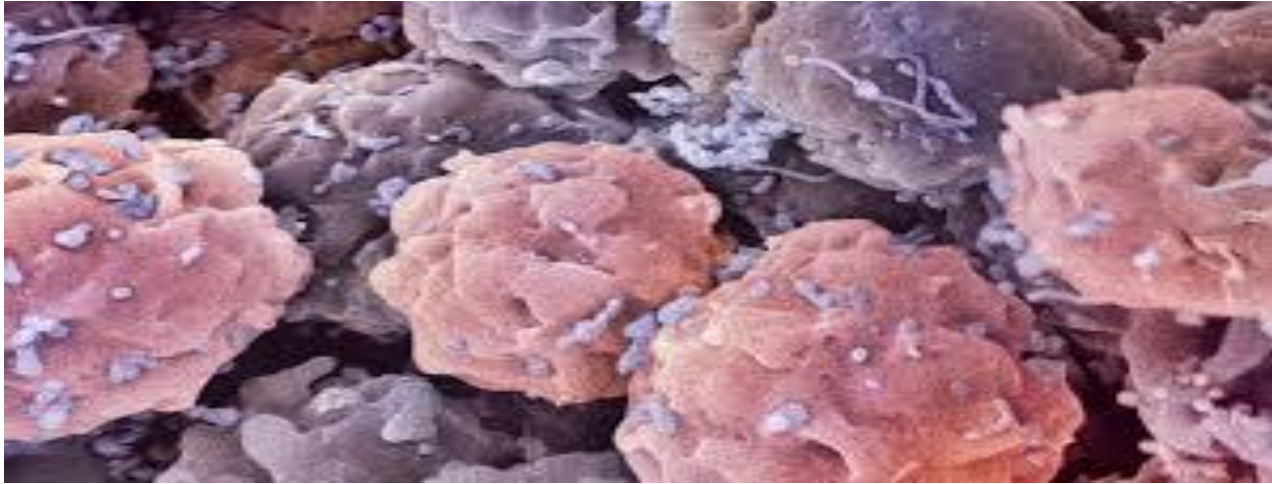
Yaşam Bankası Türkiye Laboratuvarında, 2021 Ekim itibariyle

- **8.000**'den fazla aile adına saklanan kordon kanı bulunmaktadır.

KK Kök Hücre Nakli Sayıları

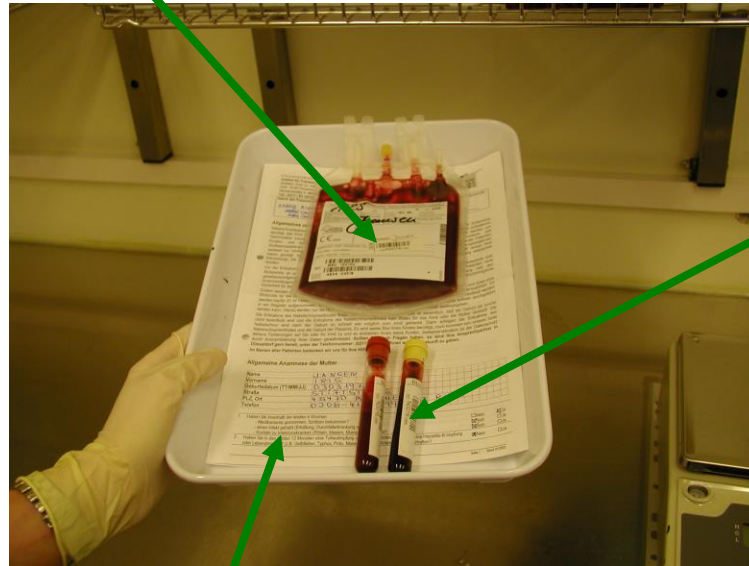
- 2020 yılı sonu itibari ile yaklaşık 40.000 allojenik KHN, 1.000 otolog KHN yapılmıştır.

KK Ballen, F Verter and J Kurtzberg. Umbilical cord blood donation: public or private. Bone Marrow Transplantation (2015), 1–8



Toplama seti

Toplama torbası (60-100 ml kort kanı)

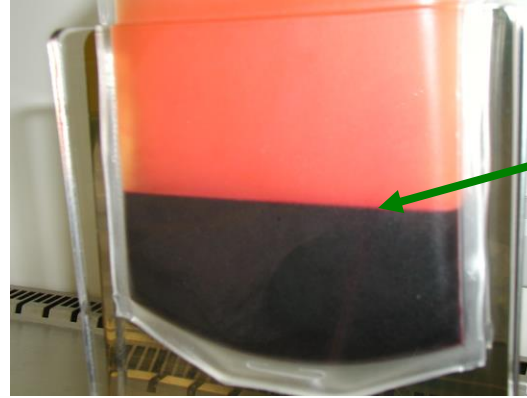


**Annenin kan
örnekleri
(-Serum ve
-CPD)**

Annenin tıbbi anamnezi

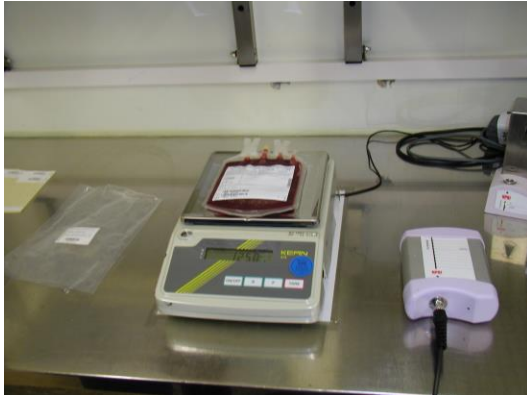
Kort kanına yapılan işlemler

Ayrıştırma I



Buffycoat

Kort kanı hacminin
ölçülmesi

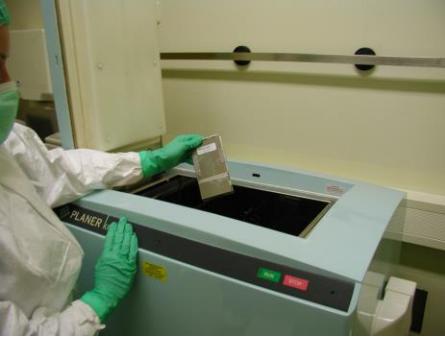


hematopoietic hücrelerin
ayrıştırılması



Kort Kanı İşlemleri

Derin kademeli dondurucu



Dondurma ve depolama



Depolama
kaseti

Depolama Ünitesi



Depolama tankı

Umbilikal Kord Wharton's Jelly

(Substantia gelatinaea funiculi umbilicalis)

- Umbilikal kordonda bulunur ve buradaki kan damarlarını korur.
- Doğumdan sonra 5 dakika içerisinde damarların kollabe olmasını sağlar.
- Fibroblastlar ve makrofajları içerir.
- Ayrıca burdaki kök hücreler, uzun telomerase ve bir kaç stem cell genini taşır (embriyonel kök hücreler).
- Bu kök hücreler nöronlar gibi bir çok mature hücrelere dönüştürülebilir.
- Önemli mezenkimal kök hücre (MKH) kaynağıdır.

Kordon Dokusu

Mezenkimal Kök Hücre

- KDMKH kartilaj, osteoblast, adiposit ve konnektif doku gibi vücudun yapısal komponentlerindeki mezankimal hücrelere benzer.
- Bu nedenle bu dokulardan elde edilen kök hücreler gibi davranır.
- Prematürelerde bronkopulmoner displazi, intraventriküler hemoraji ve nekrotizan enterokolit olgularında kullanılabilir.

KDMKH Özellikleri

- KDMKH, embriyonik kök hücrelerdir. Kolaylıkla üç germ dokusundaki hücrelere dönüşebilirler.
- Doku tamiri ve immün cevabın düzenlenmesine katkı sağlarlar.
- Ayrıca **Anti-kanser** özellikleri de mevcuttur. Böylece malign ve malign olmayan solid ve yumuşak doku kanserlerinin tedavisi için allojenik veya otolog ajanlar olarak kullanılabilirler.
- Embriyonik kök hücreler ve diğer pluripotent kök hücreler için besleyici tabaka olabilirler.
- Bu nedenle UKMKH'nin tedavi edici özelliklerinden dolayı bankalarda saklanmaları desteklenmelidir.

Kemik İliği ve Kordon Dokusu MKH

- MKH hematopoetik engrafmanı ve lenfositlerin iyileşmesini hızlandırır.
- Graft yetmezliği riskini azaltır. GVHH'nı tedavi eder ve önler. KHN yapılmış hastalarda doku hasarını tamir eder.
- Klinik uygulamalarda kullanılan MKH'ler genelde kemik iliğinden(Kİ) elde edilir. Kİ'den elde etme işlemleri invasive bir işlemdir.
- Halbuki Kordon dokusu MKH'nin elde edilesi kolaydır ve Kordon dokusu MKH bakımından zengindir.
- Kolayca çoğaltılabilir. Uygulamada hiç bir yan etkisi yoktur. Ancak yinede daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Kök Hücrenin Yarini

Kök Hücre Naklinin Yarını

1. Kort Kanı Bankacılığı
2. Mezenkimal Kök Hücre üretimi ve nakli
3. Chimeroplasti
4. In utero Fetal Stem cell Transplantation
5. Exosomes

1. Kort Kanı Bankacılığı

- KK' nın, KİT alternatif olarak gösterilmeye başlanmasından sonra Dünyada ilk kort kanı bankası “New York Blood Center” da kurulmuştur.
- Bunu takiben “Unrelated Donör” Kort Bankaları Dünyanın bir çok merkezinde kurulmaya başlanmıştır.
- Doğumdan sonra gönüllü kişilerden kort kanları toplanarak saklanmaktadır.

NETCORD ORGANİZASYONUNA BAĞLI CB-Bankaları



TOPLAMA



AYRIŞTIRMA



DONDURMA

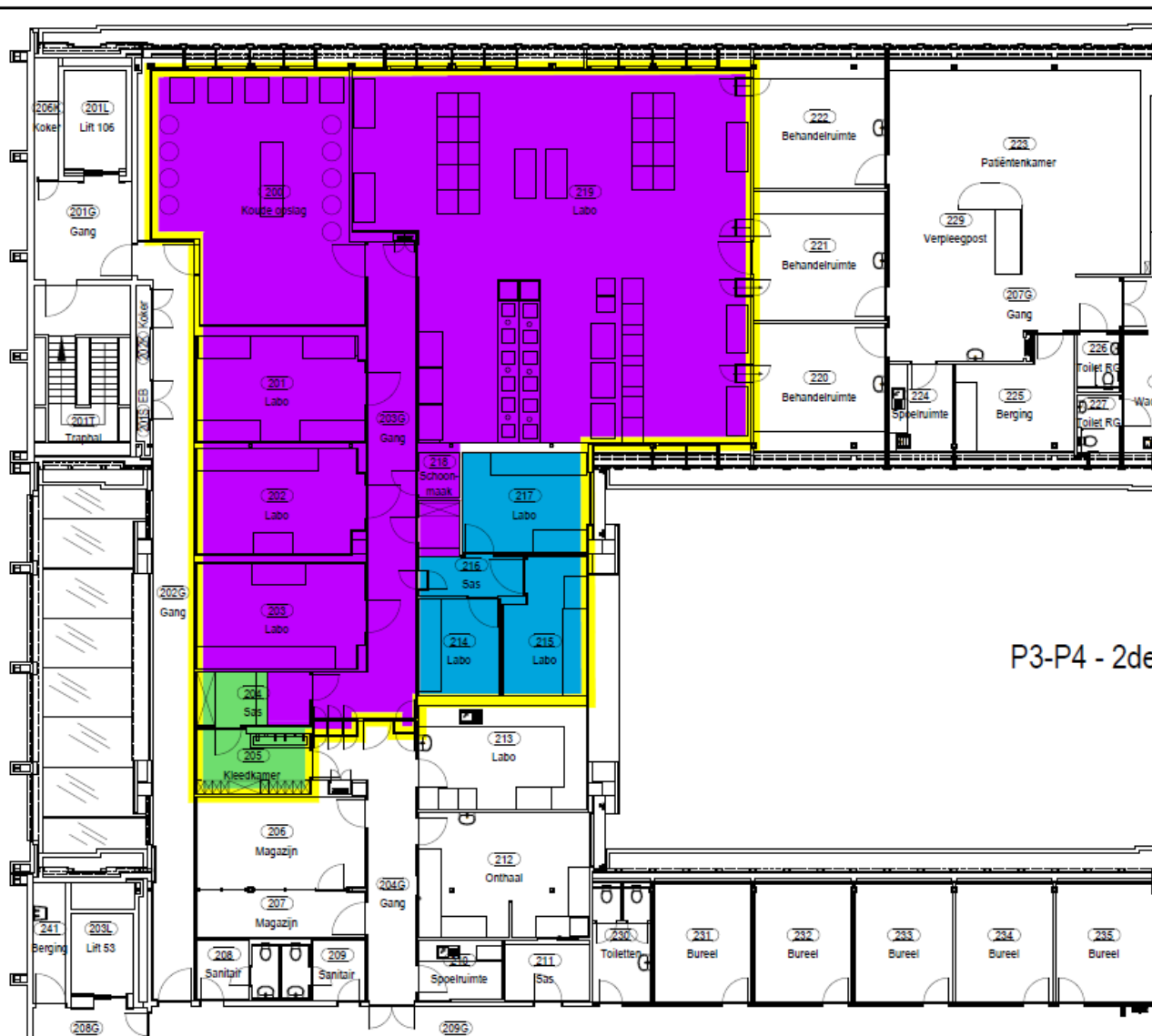


TRANSPLANTASYON



KORD KANI BANKASI





Legende

- Cleanroomzone
- Luchtklasse Graad B
- Luchtklasse Graad C
- Luchtklasse Graad D

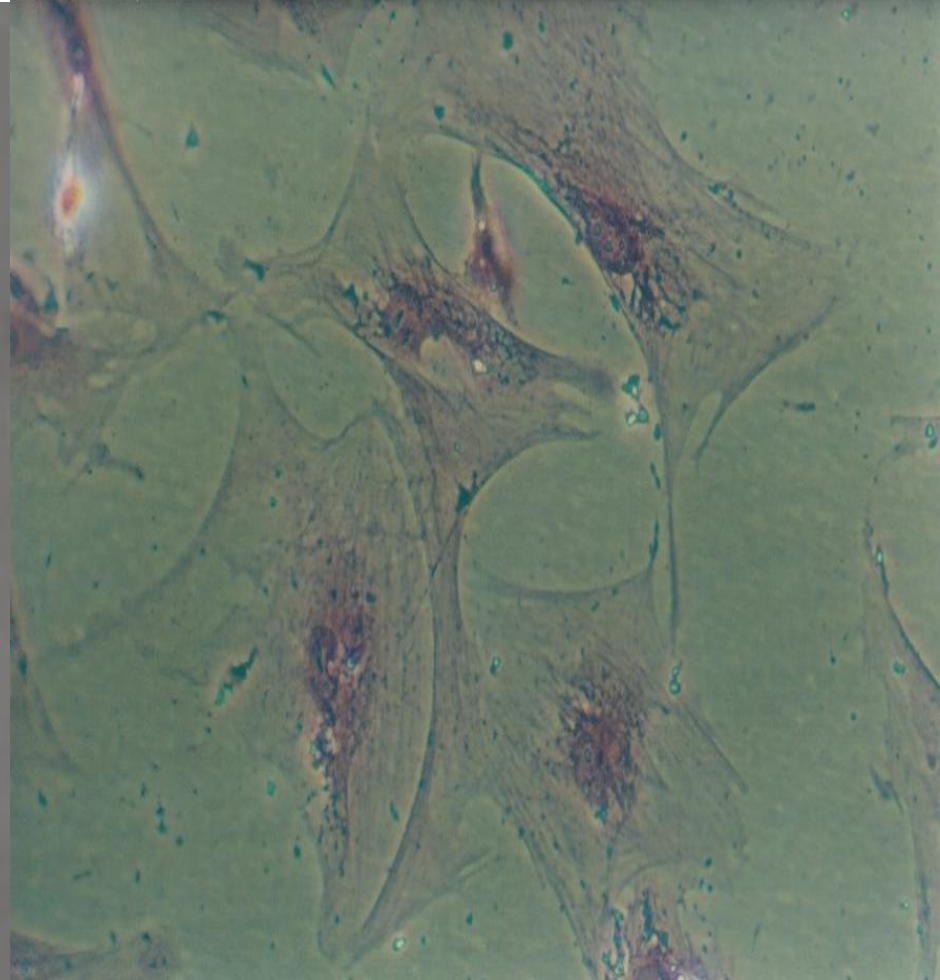
P3-P4 - 2de

2. Mezenkimal Kök Hücre

- ❖ Kİ stroması içinde, mezenkimal kök veya öncül hücreler olarak adlandırılan ve hematopoietik olmayan bir hücre alt kümesi mevcuttur.



Mezenkimal Kök Hücre



Bu hücreler, ex vivo ortamda çoğaltılabilirler ve in vivo veya in vitro ortamlarda :

- Osteoblastlara,
 - Kıkırdak hc.lerine,
 - Adipositlere,
 - Tenositlere,
 - Pankreas beta hücrelerine
 - Myokard, çizgili kas
 - Sinir hücrelerine ve
 - Hematopoietik destek stroma hücrelerine
- farklılaşmak üzere uyarılabilirler.

KDMKH Kullanılan Hastalıklar

- ◆ Eklem-kıkırdak tamiri
- ◆ Diyabet
- ◆ Kalp Hastalıkları
- ◆ Human Immunodeficiency Virus (HIV)
- ◆ Karaciğer Hastalıkları
- ◆ Felç
- ◆ Ciddi Yaralanmalar
- ◆ Spinal Kord Yaralanmaları
- ◆ Otizm
- ◆ Serebral Palsi gibi nörolojik hastalıklar.



BARKOD NUMARASI: 8020100000004369-B VERICI NO : 40562117
URUN ADI: H CRESEL DERMOPLASTİK Kan Grubu: ()
VERICI ADI: H SEYİN SELİM ALICI ADI: H SEYİN SELİM S. VR
HAZIRLANMA TARİHİ: 09-11-2011 16:11 S.K.Tar.:
KALİTE KONTROL KODU: VOLUM: 20 ml

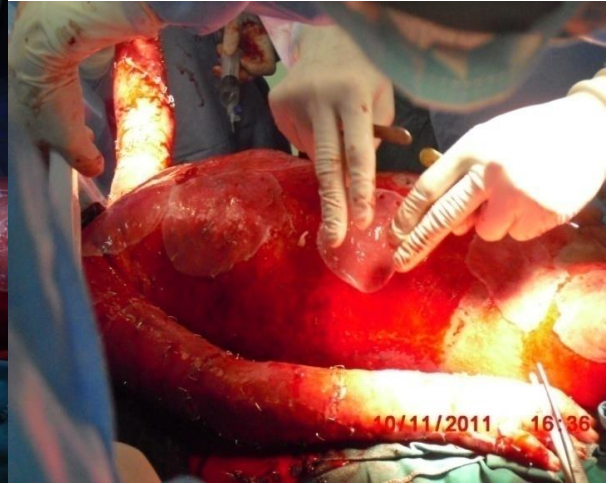
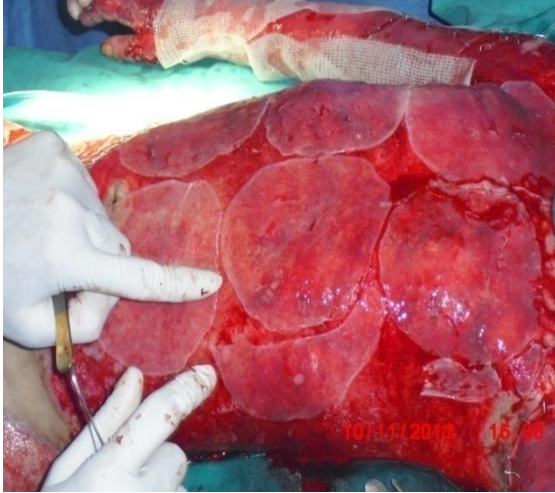
ACIBADEM



BARKOD NO
URUN ADI
VERICI
HAZIRLANMA
KALİTE

10/11/2011

8:59



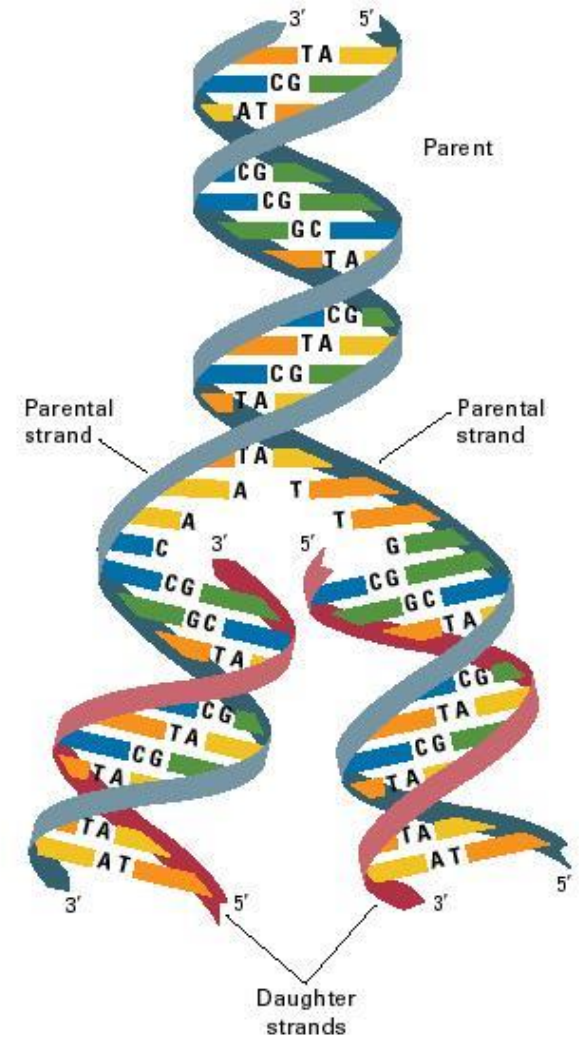


3. Chimeroplasti

- Gen tedavi metodu
- Non-viral
- Hedefe yönelik DNA tamir mekanizması
- Tek baz çifti mutasyonları, delesyonları veya insersiyonlarının tamiri
- RNA ve DNA' dan oluşmuş chimeraplast

Bu yöntemle,

- Talasemi
- Sickle cell anemi
- Konjenital genetik hastalıkların tedavisi amaçlanmaktadır.



4. In utero fetal stem cell Transplantation

- İnsanlarda ilk başarılı IUHCTx , Touraine ve arkadaşları tarafından 1989 yılında Bare Lenfosit Sendromunda yapıldı. Daha sonrada SCID li hastalara yapıldı. Genetik hastalıklara hemoglobinopatilere ve osteogenesis imperfecta gibi hastalara yapılmaktadır.
- In utero hematopoietic cell transplantation for hemoglobinopathies *S. Christopher Derderian¹, Cerine Jeanty¹, Mark C. Walters ² , Elliott Vichinsky² and Tippi C. MacKenzie¹. Front. Pharmacol., 12 January 2015 Volume 5*
- In utero stem cell transplantation and gene therapy: rationale, history, and recent advances toward clinical application. Graça Almeida-Porada¹ , Anthony Atala¹ and Christopher D Porada

5. EXOSOMES

- MSC'ler, antiinflamatuvar ve nöroprotektif işlevlere sahip, kolayca erişilebilen pluripotent hücrelerdir.
- Eksozomlar, başta MSC tarafından salgılanan, bilipid membranlı ve bol miktarda protein ve RNA içeren 40-100 nm'lik mikropartiküllerdir.
- Multiveziküler gövdede endozomal membranın içe doğru tomurcuklanması yoluyla oluşurlar ve multivesiküler gövde plazma membranı ile birleştiğinde serbest bırakılırlar.
- Eksozomların, MSC fonksiyonlarının önemli araçları olduğu yaygın olarak kabul edilmektedir.
- MSC-Exos ile tedavinin felç hastalarında nörorejenerasyonu ve nöral fonksiyonel iyileşmeyi desteklediği gösterilmiştir

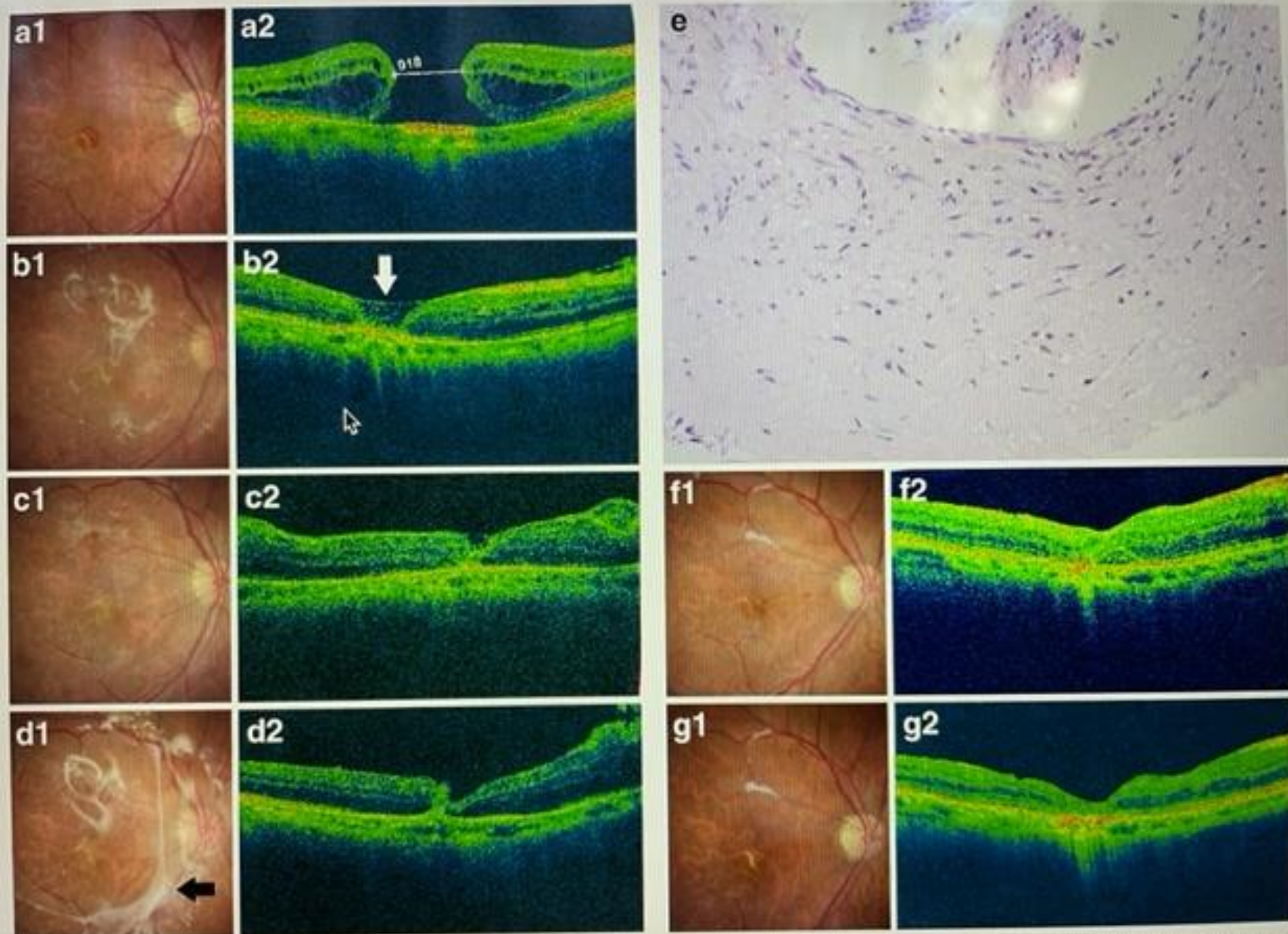


Fig. 3 Fundus photography and optical coherence tomography measurements for case 2. **(a)** Before pars plana vitrectomy (PPV); **(b)**

(d) One week after PPV, note the fibrotic membrane on the surface of the retina (black arrow); **(e)** Pathological examination of the fibrotic

- Hücresel tıp, giderek rejeneratif tıpta kullanılmaktadır. Son yıllarda estetik ve rekonstrüktif cerrahide kullanımı artmıştır.
- İnsan plasental mezenkimal kök hücrelerinden üretilen hücre dışı veziküller veya eksozomlar, kas-iskelet sistemini içeren birçok dejeneratif, inflamatuvar ve otoimmün rahatsızlıkta kullanılmıştır.
- Eksozomlar, ana hücrelerinden gelen sitokinler, haberci RNA, mikroRNA ve transmembran proteinleri açısından zengin, 50-150 nm büyüklüğünde parçacıklardır.
- Hücreler arası iletişim aracı olarak hücreler tarafından üretilirler ve doğal bir parakrin sinyal sistemi aracılığıyla normal vücut fonksiyonuna katılırlar.
- Uygun konumlanma ile eksozomlar rejeneratif, antiinflamatuvar, immünomodülatör ve anti-prostaglandin olaylarda kullanımı artmaktadır.

PCR).

The protein and particle content of the three independent hPMSCs

220

120

100

80

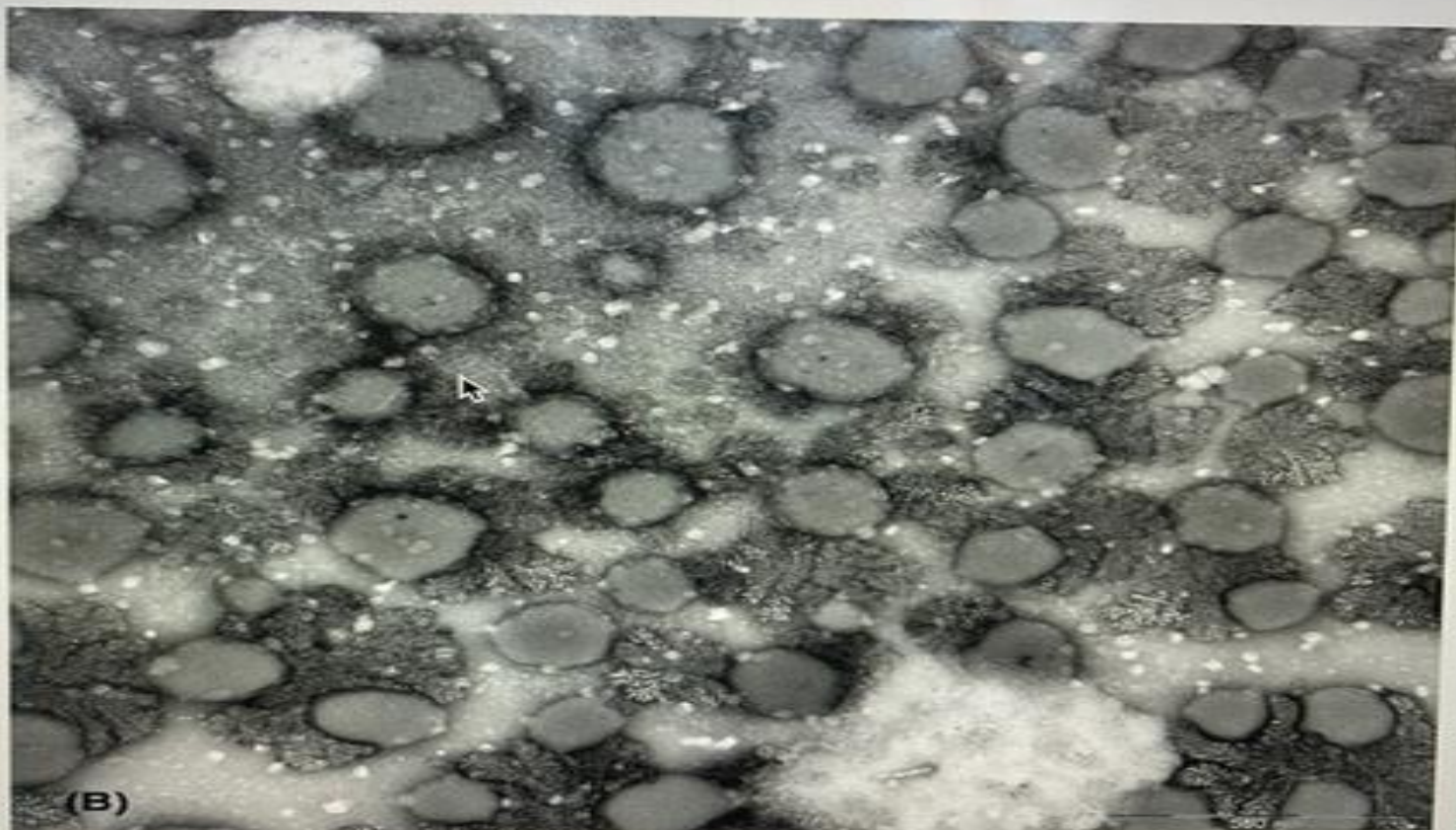
60

50

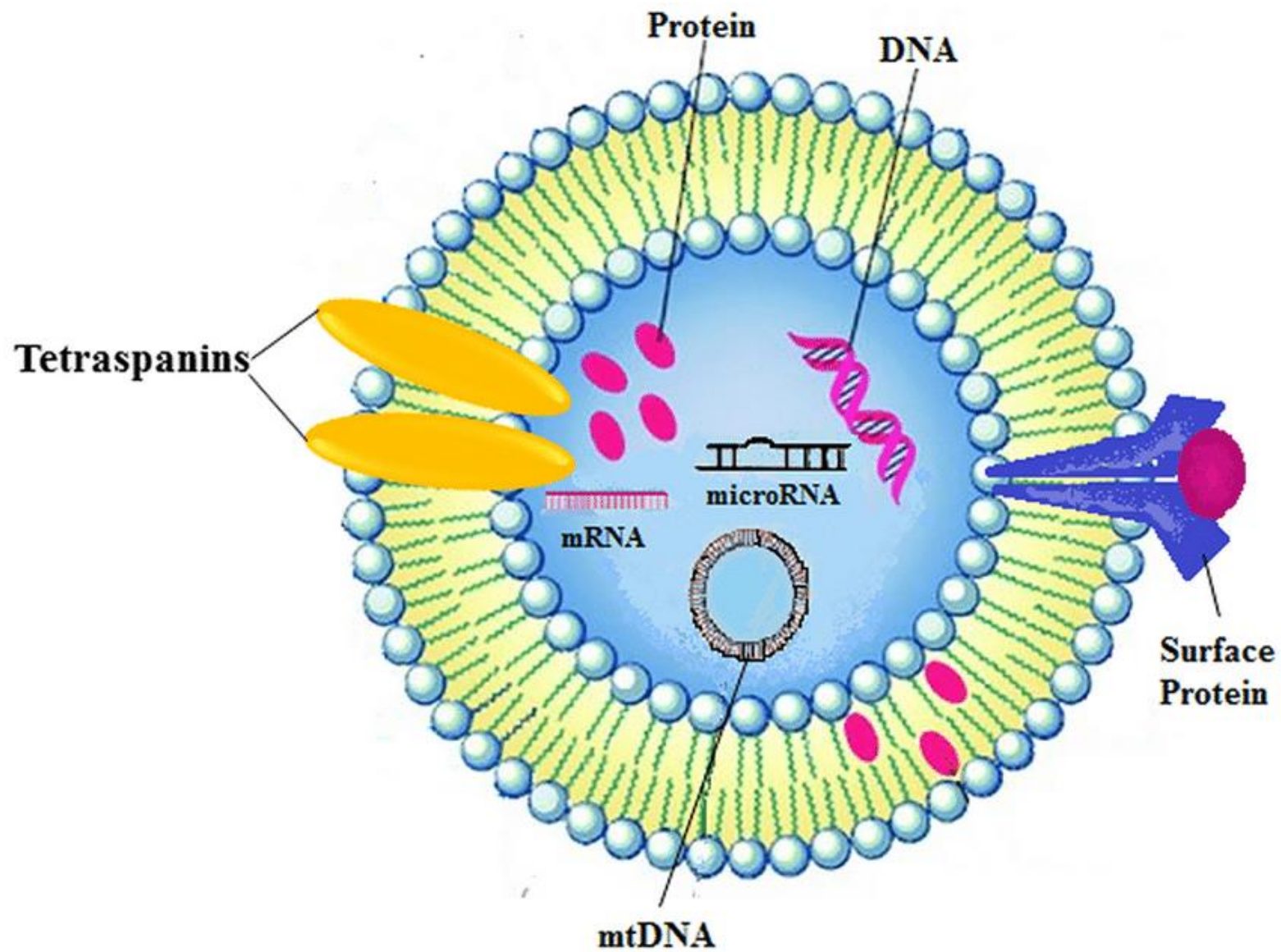
40

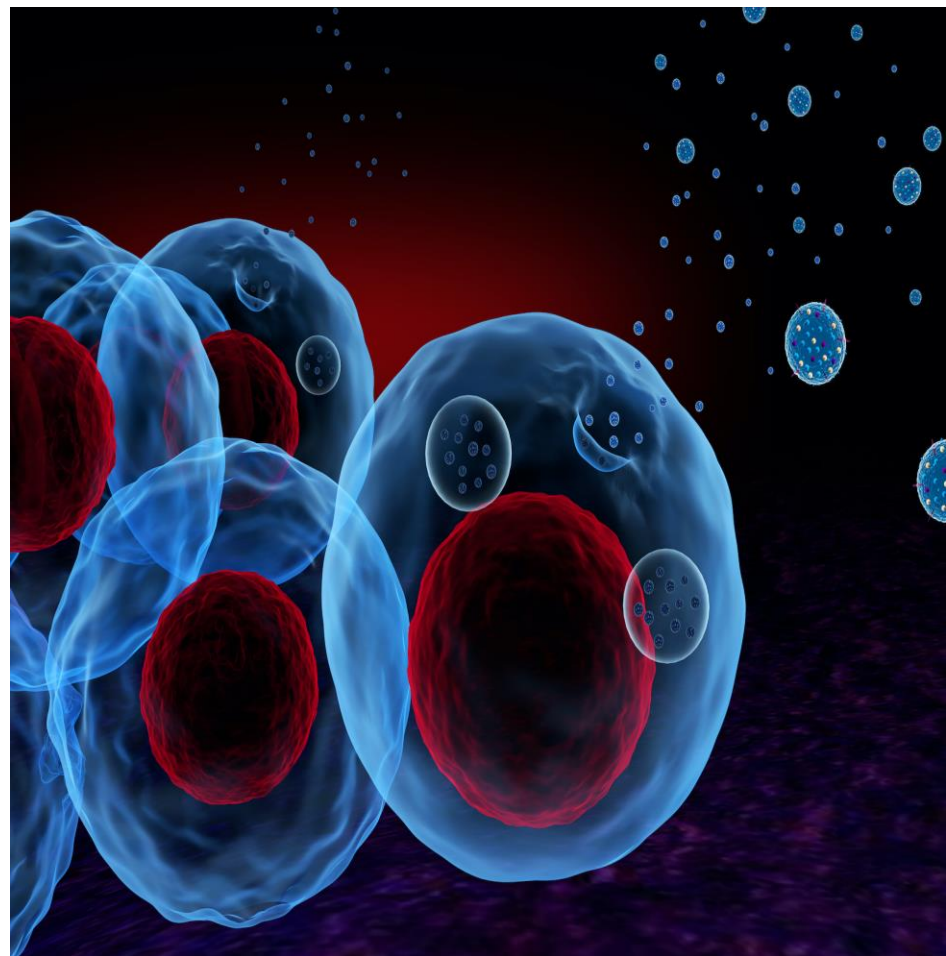
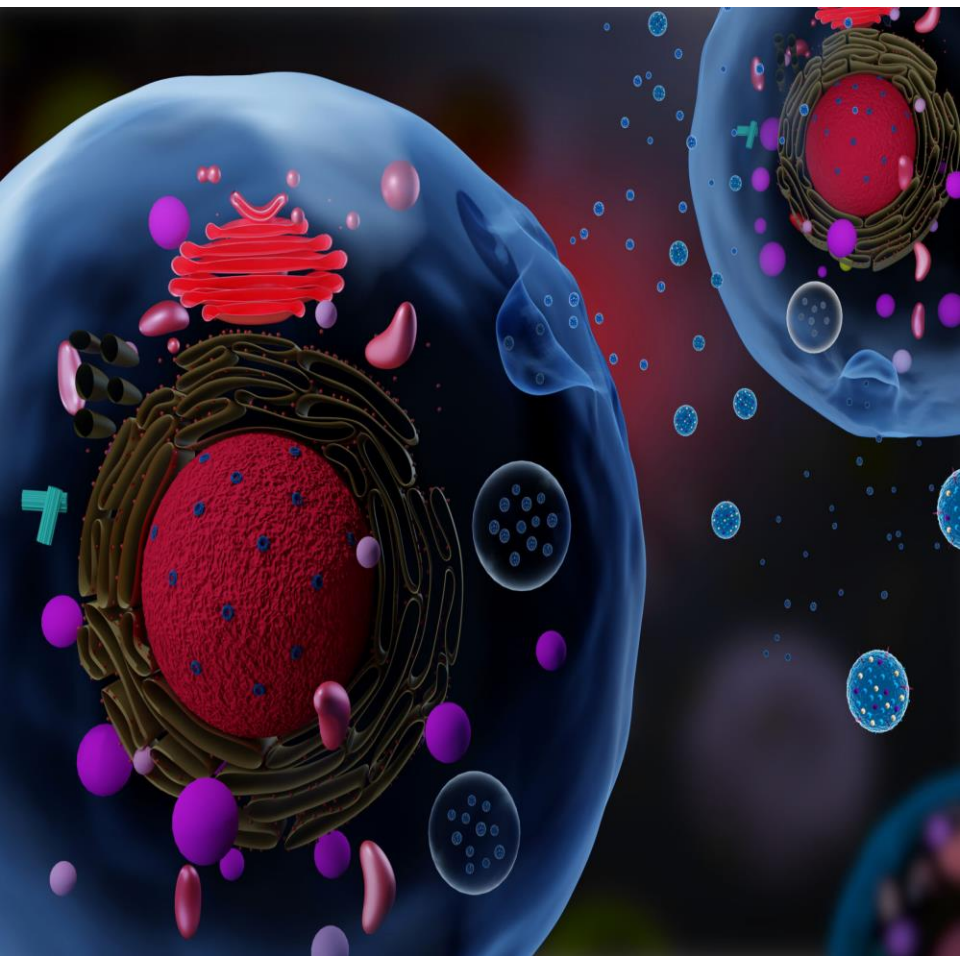
30

20



vesicles. The lines are showing CD63, CD81, CD9 and annexin as markers
al stem cells. Numbers. (B) Transmission electron microscopy of purified





- Sonuç olarak;
- Kök hücre birçok hastalığın tedavisinde yer alacaktır

Gelecek Kök Hücrededir







TEŞEKKÜRLER

