



## İÇİNDEKİLER

Kök Hücre, Hücresel Tedavi-Rejeneratif Tıp <i>Prof. Dr. Gülyüz Öztürk</i>	2
<b>DUYURU</b>	10
Kan Bağışçısında Gözlenen Yan Etkiler <i>Dr. N. Nuri Solaz</i>	11
<b>KONGRENİN ARDINDAN</b>	12
Akut Transfüzyon Reaksiyonları Yönetimi İzlenmesi Gereken Yollar <i>Prof. Dr. Mahmut Bayık</i>	15

*Sevgili Kan Bankacalar,*

Tüm kan bankası çalışanlarına mutlu ve sağlıklı yeni bir yıl diliyoruz. 2011 yılı ülkemiz için de güzel ve hayırlı olsun. Bu yıl kan bankacılığı açısından neler getirip neler götürecek hep beraber bekleyelim ve görelim. Sağlık Bakanlığı Tedavi Hizmetleri Genel Müdürlüğü Performans Yönetimi ve Kalite Geliştirme Daire Başkanlığı'nın döner sermaye ek ödemeleri ile ilgili problemlerimizi bu yıl içerisinde çözeceği inancındayız. Bizler dernek olarak kan bankacılığı ile ilgili her konuda destege hazırız.

Bizleri, Damla'yı yazılarıyla destekleyen arkadaşlarımıza teşekkürlerimizi sunuyorum.

Bu sayımızda İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Hematoloji – Onkoloji BD ve Kan Merkezi'nden Prof. Dr. Gülyüz Öztürk **"Kök Hücre, Hücresel Tedavi-Rejeneratif Tıp"** başlıklı yazısıyla bizleri ayrıntılı bir şekilde bilgilendiriyor.

Dr. Nuri Solaz "Kan Bağışında Gözlenen Yan Etkiler" konusunu deneyimlerini katarak bizlere aktarıyor.

Ayrıca Dernek ve Vakfımızın Başkanı Prof. Dr. Mahmut Bayık "Akut Transfüzyon Reaksiyonları Yönetimi, İzlenmesi Gereken Yollar" adlı derlemesini bizlerle paylaşıyor.

Kan ve Kan Ürünleri Rehberi'nin yeniden gözden geçirilmiş baskısı tamamlanmak üzere; yakında yayımlanacak.

Bizlere [www.kmtd.org.tr](http://www.kmtd.org.tr) ve [www.kan.org.tr](http://www.kan.org.tr) adresinden ulaşabilirsiniz. Her konuda yazılarınızı bekliyoruz.

Sevgiyle kalın, görüşmek üzere

**Dr. Ramazan ULUHAN**

*Türkiye Kan Merkezleri ve Transfüzyon Derneği  
II. Başkanı*

Ocak - Şubat - Mart 2011



Türkiye Kan Merkezleri ve Transfüzyon Derneği'nin  
Bilimsel, Kültürel, Aktüel, Ücretsiz  
Yayın Organı  
**Sayı: 95**  
Basım Tarihi: Aralık 2011

**Sahibi ve Sorumlu Yazı İşleri Müdürü:** Prof. Dr. Mahmut Bayık

**Yayın Kurulu:** Uzm. Dr. Ramazan Uluhan, Prof. Dr. Gülyüz Öztürk, Prof. Dr. Gürol Emekdaş, Doç. Dr. Rüçhan Sertöz, Doç. Dr. Gülsüm Özeti, Prof. Dr. İldil Yenicesu, Uzm. Dr. Nil Banu Pelit, Uzm. Dr. Hüsnü Altınay, Uzm. Dr. Reha Masatlı, Dr. Haldun Bal

**Katkıda Bulunanlar:** Prof. Dr. Gülyüz Öztürk, Dr. N. Nuri Solaz, Prof. Dr. Mahmut Bayık

**Reklam Koordinatörü:** Dr. Ramazan Uluhan

**Haberleşme Adresi:** Bağdat Cad. Kumbaracılar Çıkmazı Birlik Apt. B Blk. No:16/24 Feneryolu 34724 Kadıköy  
İstanbul • Tel: (0216) 414 44 17 (pbx) • Faks: (0216) 414 44 19

Web: [www.kmtd.org.tr](http://www.kmtd.org.tr) • e-mail: [kmtd@kmtd.org.tr](mailto:kmtd@kmtd.org.tr)

**Görsel Düzenleme:** Mavi Kare Reklamcılık (0212) 274 74 10

**Baskı:** Kültür Sanat Basimevi • [www.kulturbasim.com](http://www.kulturbasim.com)

*İmzalı yazıların bilimsel ve düşünsel sorumluluğu yazarlarına aittir.*

**[www.kmtd.org.tr](http://www.kmtd.org.tr)**

# Kök Hücre, Hücresel Tedavi-Rejeneratif Tıp

► Prof. Dr. Gülyüz ÖZTÜRK

Uzun yıllar süren çalışmaların sonucunda pluripotent hematopoietik kök hücre (HKh) grubu saptanmıştır. Uzun süreli kemik iliği kültürleri de, HKh'lerin daha önce oluşturulmuş bir stromal tabakada kültüre edilebileceğini, bu nedenle kök hücrelerin çoğalmasının destekleyici stroma ile ilintili olduğunu göstermiştir. Bunu izleyen çalışmalar kök hücrenin yerleşme “homing” özelliğine yönelmiştir. Tüm bu çalışmalar, nadir ve az sayıdaki ancak esas kök hücre özelliklerini taşıyan hücreleri tanımlamaktır.

Genom projeleri devrinde, kök hücrenin genetik yapısı da tanımlanmıştır. Yenilenme genlerinin HKh'lerde çok yüksek oranda eksprese olduğu ve kompetisyon da bozulursa malign çoğalmalara neden olabileceği gösterilmiştir. Son zamanlarda, HoxB4, HoxA9, Bmi-1, FGF-1, Notch, Wnt gibi bazı proteinlerin kök hücre kaderini belirlediği gösterilmiştir. Fazla eksprese edildiklerinde lösemiye yol açabileceği de saptanmıştır. Tüm bu çalışmalar sonrası, hematopoietik kök hücrelerin nonhematopoietik dokulara değişebilme özelliği, plastisite ortaya konmuştur. *In vitro* koşullarda erişkin kök hücrelerin hematopoietik kök hücre (HKh), mezenkimal kök hücre (MKH) ve nöral kök hücre (NKH) için ayrı ayrı çoğalması sağlanmıştır. MKH'ler adiposidler, kondrositler ve osteoblastlara farklılaşırken, fetal beyinden elde edilen NKH'lerin nöronlara, astrositlere ve oligodendrositlere farklılıklarla saptanmıştır. Ancak bu doku spesifik kök hücrelerde, HKh'lerin aksine, *in vivo* fonksiyonu ölçmek çok zordur; bunun tek dışında kalan doku karaciğer, MSS, testislerdir.

## Kök Hücre

Bölnerek kendini yenileyerek sayılarını devamlı sabit tutan, kan, karaciğer ve kas gibi özelleşmiş görev yapan organları oluşturabilen ve farklılaşma yeteneğinde olan primitif nitelikte olan hücrelerdir (19).

### Türleri:

a. **Totipotent kök hücreler:** Sınırsız farklılaşma ve farklı yönlere gidebilme özelliğinde olan kök hücrelerdir. Bu hücreler embryo, embryo-sonrası tüm doku ve organlar ile embryo-dışı membranların ve organların kaynağını oluşturan kök hücre türleridir.

b. **Pluripotent kök hücreler:** Organizmada birçok

dokunun oluşmasına kaynak oluşturan kök hücrelerdir.

c. **Unipotent kök hücreler:** Çoklu yetili kök hücresi ve bu hücrelerin bölünmesi sonucu oluşan ve tek bir yönde farklılaşmak üzere programlanmış hücrelerdir.

Kök hücre, hem kendini yenileme yeteneğine sahip, hem de özel hücre tiplerine dönüştürür. Vücutun pek çok hücresi (kalp hücresi, deri hücresi vb) özel bir işlev için koşulandırılmıştır. Kök hücre özel bir hücreye dönüşmesi için uyarı alana kadar koşullanmamış olarak kalır. Çoğalabilme ve özelleşibilme özellikleri kök hücrelerin çok özel olmasını sağlar. İnsan ve hayvanlarda yürütülen çalışmalarla bir grup kök hücrenin vücuttaki herhangi bir hücre tipine değişim gösterebildiği belirlenmiştir. Bu kök hücrelere “pluripotent” hücre adı verilmiştir, çünkü bu hücrelerin bilinen 200 çeşit hücre tipinin tümüne değişme potansiyeli vardır. Bu özellikleri taşıyan hücrelerin kaynağı embryo'lar ve fetal dokulardır. 1981'de, araştırmacılar laboratuvara ilk kez fare embryonik kök hücresini çoğaltmayı başardılar, ancak insan kök hücresiyle aynı sonucun sağlanması için 20 yıl gerekti. 1998'de ilk kez araştırmacılar erken insan embryosundan pluripotent hücreyi izole etmişler ve kültürde çoğaltmayı başarmışlardır.

## Erişkin Tip Kök Hücre

Aynı zamanlarda, yeni bir hücre tipi daha tanımlandı: “erişkin tip kök hücre”. Erişkin tip kök hücre, erişkinde diferansiyel (özelleşmiş) bir dokuda (kan gibi) bulunan bir indiferansiyel hücre grubudur. Bu hücreler : a. Kaynaklandığı dokunun özelleşmiş hücre tiplerine dönüştürür, b. Vücutta kendini yenileyebilir, c. Beyin gibi daha önce bu tip hücre içermemiş düşünülen dokularda da saptanmıştır, d. Kaynaklandığı dokunun hücreleri dışında başka dokuların hücrelerine de dönüştürür, ör. Kemik iliği hücreleri kan ve immun hücrelere dönüştürür gibi, son zamanlardaki bulgulara göre nöron benzeri dokularda da dönüştürür. Böylece erişkin tip kök hücre plastisitesi kavramı doğmuştur.

Erişkin tip kök hücre, genellikle bölnerek progenitor veya prekürsör hücreleri oluşturur, bunlar da diferansiyel olarak veya gelişerek özel şekil ve görevli “olgun” hücrelere dönüşürler (Ör. kas hücresi kasılması veya sinir hücresinin sinyal oluşturması). Erişkin tip kök hücre kaynağı, kemik iliği, kan, kornea ve retina, beyin, çizgili kas, diş pulpası,

karaciğer, deri, gastrointestinal sistem mukozası ve pankreas olabilir. Yapılan çalışmalar genellikle hematopoietik doku kaynaklıdır; erişkin kök hücreler pek çok hastalıkta denemistiştir; bu aşamada tüm vücut hücrelerini oluşturabilecek bir kök hücre izole edilememiştir. Erişkin tip kök hücreler nadirdir ve tanımları, izole edilmeleri ve pürifikasyonları zordur. Transplantasyon için yeterli hücre sağlanması zordur ve erişkin tip kök hücreler kültürde sınırsız üremezler. Erişkin tip kök hücrelerin, son çalışmalarda, kemik iliği hücreinden nöron ve beyin hücrelerine dönüşebildiği gösterilmiştir, ancak “plastisite” tam olarak anlaşılamamıştır. Eldeki verilere göre, uygun ortamda, bazı erişkin tip kök hücreler “genetik olarak yeniden programlanabilir” ve başka dokuların özelliğini taşıyan hücreler üretebilir. Embryo ve fetal doku kaynaklı kök hücreler klonal özelliktedir, ancak erişkin tip kök hücreler nadiren bu özelliği taşırlar. Diğer ilginç bir bulgu da, karma hücrelerin farklı dokular oluşturabilme özelliğidir (Ör. yağ dokusu + kordon kani hücrelerinden kan hücreleri, kemik hücreleri vb elde edilmiştir), ancak bu değişimde belki de yağ hücresindeki hematopoietik kök hücreler rol oynamaktadır.

### **Embryonik / Pluripotent Kök Hücre**

Embryonik Kök Hücre, sonsuz üreme potansiyeline sahiptir; bu özellik erişkin kök hücrede yoktur. Pluripotent Kök Hücre, her üç germ tabakasından (mezoderm, endoderm ve ektoderm) hücreleri oluşturabilir. İnsanda pluripotent kök hücrenin tek kaynağı erken insan embryoları ve gonadları oluşturan fetal dokulardır. Embryonik kök hücre “iç hücre grubu” denen hücre grubundan kaynaklanır; bu hücreler erken embryo’nun (4 - 5 gün) blastosit denilen kısmıdır ve kültürde embryonik kök hücreye dönüştürülebilir, ancak bu kültüre hücreler embryo’nun normal gelişimindeki gibi hareket etmezler. Embryonik germ hücre fetal dokudan, yani 5 - 10 haftalık fetusun gonadal alanındaki primordial germ hücrelerden elde edilir; gelişme ilerledikçe gonadal bölgeden testis ve over, primordial germ hücrelerden de yumurta ve sperm gelişir. Embryonik kök hücreler ve embryonik germ hücreler pluripotent’tir, ancak özellikleri farklıdır. Özette embryonik kök hücreler, totipotentdir, farklılaşma kendilerini yenileyebilme özelliğindedir, kültür ortamlarında farklılaşmadan 1-2 yıl üreyebilirler, telomeraz aktivitesi yüksektir, yüksek membran alkalen fosfataz aktivitesine sahiptirler, oct-4 transkripsiyonal faktörü ekspresyonu vardır ve hayvan deneylerinde teratom oluşturma özellikleri vardır.

### **Kök Hücre Biyolojisinde Niş**

Kök hücrelerinin doku yenilenmesi, korunması ve onarımındaki rollerini düzenleyen özgün anatomi-

bölgelerdir. Niş, çoğunlukla ilişki kurduğu kök hücreleriyle yakın temas içindedir. Niş, kök hücrelerinin sayıca azalmasını engellerken aşırı proliferasyonunu da kontrol altında tutar. Kök hücrelerinin yaşamalarını farklılaşmadan sürdürmelerini sağlar. Tümör gelişiminde niş ile kök hücreler arasındaki etkileşimin bozukluğunu gösteren çalışmalar rapor edilmeye başlanmıştır. Nişin işlev bozukluğu çeşitli patolojik olayların kaynağı olabilir. Niş, doku homeostazında önemli unsurlardan biridir ve kök hücre ile yapılacak tedavilerde önemli hedef bölgelerinden birini oluşturabilir .

### **Kök Hücre Kullanım Alanları**

#### **Hematopoietik Kök Hücreler**

Hematopietik kök hücre, kan ve kemik iliğinden izole edilebilen, kendini yenileyebilen, özelleşmiş hücrelere diferansiyeli olabilen, kemik iliğinden dolaşan kana geçen, programlı hücre ölümüne “apoptozis” girebilen bir hücredir. Kemik iliğinin 10-15.000 hücreinden 1’i kök hücredir. Kanda bu oran, 1/100.000’dır. Bu nedenle elde edilmesinde sitokinler (G-CSF) uyarıcı olarak kullanılmaktadır. Otolog, allojenik ve sinjenik KHT’lerde bu kök hücreler kullanılır. Periferik hücreler daha kolay elde edilir, daha hızlı engraft olurlar, ancak son yıllarda kronik GvHH’da daha fazla neden olmaları çalışma alanlarında tartışmalara yol açmaktadır.

Göbek kordonu hücresi (GKK), 1980’lerin sonlarından beri kullanıma girmiştir. Fanconi aplastik anemili bir hastada ilk kez başarıyla kullanılmış ve kullanımı hızla artmıştır. Bu da allojenik GKK bankalarının kurulmasına yol açmıştır. GKK hücrelerinin, tüm germ tabakalarına ait hücreleri oluşturma yeteneği vardır. En çok kök hücre, erişkin kemik iliği ve dolaşımında mevcut olmakla birlikte genelde, erken gelişim dönemlerindeki dokulardan elde edilen HKH’ler, daha iyi çoğalmaları, yerleşmeleri veimmün sistem tarafından daha az rejekte edilmeleri nedeniyle transplantasyona daha uygundurlar. GKK hücrelerinde gestasyonla CD34+ hücre oranı düşmekle beraber, bu hücrelerin üzerindeki hücre-adezyon moleküllerinin ekspresyonu artmaktadır. Erişkin kök hücresi ile GKK hücresi arasındaki en önemli fark kantitatiftir .

Hematopoietik kök hücrelerin kullanım alanları, yüksek doz KT’i takiben (maligniteler) hızlı hematopoietik toparlanma, KI’nın yeniden yapılandırılması (SAA, immün yetersizlikler), biyoterapi (immünoterapi, diğer kök hücrelere dönüşüm) olarak sıralanabilir. Diğer kök hücrelere dönüşümleri, ilk kez beyin, kas ve karaciğer hücreleri için gösterilmiştir .

### **Otoimmün Hastalıklar**

Kök hücre kaynaklı tedaviler, otoimmün hastalıkların

tedavisinde çok önemli açımlılar sunmaktadır. Buradaki en önemli sorun, özel hücre tiplerinin differansiyonunun nasıl sağlanacağı ve her tedavi yaklaşımı için hangi kök hücre tipinin kullanılacağıdır. Sitokinler ve inhibitörleri ile gen tedavisi halen gelişmekteydi, ama gelecekte tedavi için yeni bir alan olacaktır.

### **Diabet (Diabetes Mellitus - Tip I)**

Pankreasın insülin-yapıcı beta adacık hücrelerinin implantasyonu ile alınan başarılı sonuçlara rağmen, bazı riskler nedeniyle bu yaklaşım modelinin henüz insanlarda kullanımı yaygınlaşmamıştır. Embryonik kök hücrelerinden beta-adacık hücrelerinin geliştirilmesiyle gerek miktar gereksiz “immün tolerans” yönünden çok daha elverişli şartlar sağlanacaktır. Ancak henüz kontrollü bir uygulama yapılmamıştır. Erişkin tipi kök hücrelerin de insülin yapan hücrelere differansiyeli olduğu gösterilmiştir. Diğer bir çalışmada, NOD farelerde hematopoietik KHT'nun diabeti önlediği, ancak hastalık oturunca adacık hücresi rejenerasyonuna katkıda bulunmadığı gösterilmiştir.

### **Sinir Sistemi**

Günümüzde sinir sistemi hastalıklarının önemli bir kısmında tam şifa sağlayan tedavi yöntemleri geliştirilememiştir. Bunlar arasında Parkinson hastalığı, Alzheimer hastalığı, multipl skleroz, nörodejeneratif hastalıklar ve travmatik sinir kesileri gelmektedir. Nörolojik hastalıklarda harap olan ya da kaybedilen hücre tipi farklı olmaktadır. Alzheimer hastalığında kolinerjik nöronlar, Parkinson hastalığında substansya nigra'daki dopaminerjik nöronlar, Amiyotrofik lateral sklerozisde ise santral ve periferal nöronlar, Huntington hastalığında medium spinal nöronlar, tahrip olur. Farklı patogenezler nedeniyle nörolojik hastalıklarda hastalığa göre hücre tedavisinin nasıl yapılacağıının spesifikleştirilmesi gereklidir. Ör. beyin ya da spinal kord zedelenmesi olanlarda lezyon yerinde “neurite growth inhibitör molekül Nogo-A”的 ekspresyonunun artışı ve anti-Nogo A antikorları verilerek inhibisyonun kaldırılarak iyileşmenin sağlandığı hayvan deneylerinde gösterilmiştir.

Nörolojide rejeneratif tipta, embryonik kök hücreleri, beyinden elde edilen nöral kök hücreleri, yetişkin kök hücreleri (kemik iliğinden veya periferik kana G-CSF ile mobilize), yetişkin kök hücrelerinden elde edilen mezenşiyal kök hücreleri, fetal kök hücreleri kullanılmaktadır. İnsan embryonik kök hücrelerinin nöronlara farklılaşabilmesi ve sinir kök hücrelerinin varlığının gösterilmesi nedeniyle belki sinir hücrelerini zedeleyen hastalıkların tedavisi mümkün olabilecektir. Önceki yıllarda fetus beyin hücrelerinin nakli ile Parkinson hastalığının tedavisinde elde edilen başarılı

sonuçlar belki embriyonik kök hücre teknolojisi yardımıyla gelişmeler göstermektedir. Embryonik kök hücreler, gelişen embryodan elde edilirler. Çoğalma potansiyelleri fazla olup teratom oluşumuna yol açma riskleri vardır. Embryonik kök hücreleri pluripotent hatta totipotent olup, nörolojik hastalıkları iyileştirme potansiyeli yetişkin kök hücrelerinden daha fazladır. Amerikan Nöroloji Birliği; nörolojik hastalıklarda embryonik kök hücre kullanımını ve tedavi edici klonlama için somatik hücre nukleus transferini bilimsel ve etik kurallar içinde yapılmak şartı ile desteklemektedir.

### **Parkinson Hastalığı**

Parkinson Hastalığı, ilk hedef hastalıklardan olmuştur, ancak tek hücre tipini içermesine rağmen karmaşık bir yaklaşımı gerektirmektedir. Burada amaçlanan dopamin yapan hücre transferidir. Dopaminerjik nöronların rejenere olmasının nondopaminerjik bulguları da düzelteceği kabul edilmektedir. Kök hücresinden dopamin salgılayan birçok hücre elde edilebilir. Her dopamin salgılayan hücre tedavide yararlı değildir ve bunların sadece belirli alt tiplerinin Parkinson hastalığı tedavisinde etkili olduğu belirtilmiştir. Embryonel kök hücreler dopaminerjik nöron oluşturmada diğer kök hücrelere göre daha potent kabul edilmektedir. Embryonal kök hücre naklindeki etik sorunlar nedeni ile klinik çalışmalar sınırlı sayıdır ve mezenşiyal kök hücre ve yetişkin stromal hücreleri gibi diğer nonnöral hücre çalışmaları da sürmektedir.

### **Spinal Kord Yaralanmaları**

Spinal kord yaralanmaları, ABD'de 13-15.000/yıl iken, Türkiye'de 1.600-2.000/yıl sıklıkadır. Merkezi sinir sisteminin rejenerasyon kapasitesinin olmaması kavramı bugün hızla değişmektedir.

Ağır spinal kord yaralanmalarında çok farklı hücreler haraplanır; özellikle haraplanan nöronları zarar gören alanda yeniden çoğaltıp hedef dokularıyla doğru şekilde birleştirmek çok zordur. Ancak bu hastaların, kayıp fonksiyonlarını (kol-bacakta sınırlı hareket, mesane kontrolü, ağrıdan kurtulma) sınırlı olarak kazanmaları da büyük bir aşama ve başarı sayılmalıdır. Birçok yaralanmada, spinal kord aslında tam kesilmez, bazı sinyal taşıyan nöronlar kesintisizdir; ancak bu aksonlar mesaj taşıymazlar, çünkü aksonları koruyan myelin kılıfı oluşturan oligodendrositler kaybolmuştur. Araştırmacılar bu myelin yapan hücreleri yerine koymaya yönlenmiş ve farede bunu başarmışlardır. Hayvan deneylerinde, kök hücrelerin zedelenmiş spinal korda transplante olup farklılaşacağı ve spinal kord zedelenmelerinde kullanılabileceği gösterilmiştir. Nöral

prekürsör hücreler akson tamiri yanı sıra motor sinir sisteminin rejenerasyonunu da sağlayabilecek düşünülmektedir. GKK hücrelerinin de hematopoietik ve nöroglial progenitörleri in vitro olarak çoğaltabileceği gösterilmiştir.

### **Multipi Sklerozis**

Multipi sklerozisde (MS) myelin ve myelin oluşturan oligodendrositlerin harabiyeti sonucu nörolojik fonksiyon kaybı ortaya çıkar ve akson kaybı ile demiyelinizasyon oluşur. MS'da, tedavi stratejisi remyelinizasyon sağlamaya yönelikdir. İnsan beyninden elde edilen oligodentrosit progenitor hücrelerinin sınırlı miktarda çoğalduğu ve sayılarının az olduğu, türler arası önemli farklılıklar gösterdiği görülmüştür. İnsan fetal nöral kök hücrelerinin invitro oligodentrositlere farklılaştırılabilirlikleri gösterilmiştir. Etik sorun yanısıra rejeksiyonun fazla olması kullanım önerilerini kısıtlamaktadır. Aksonal oluşum hızının erişkin kök hücrelerinde fetal kök hücrelere göre daha fazla olması nedeniyle erişkin kök hücreleri öncelikle önerilmektedir.

MS, multifokal bir demiyelinize hastalık olduğundan tedavi stratejisinde lezyona hücre injeksiyonu pratik olarak zor olduğu için semptomaya yönelik hedeflenmiş bölgelere hücre injeksiyonu düşünülmüştür. Klinik olarak sessiz plaklara hücre verilmesi remyelinizasyonu sağlayarak kronik harabiyeti önleyebilir. Hem erişkin, hem de embryonal hücrelerle deneyler sürdürmektedir.

### **Huntington Koresi**

Kalıtsal otozomal dominant geçen bir hastalıktır. Psikiyatrik ve nörolojik semptomlar başlangıçta mevcutken sonrasında kendini korea ve demans ile gösterir. İnsan fetal kök hücrelerinin hayan huntington koresi modellerinde anatomik ve davranışsal düzelleme yaptığı gösterildi. Bu bulgular sonrası klinik olarak faz 1 çalışmalar başlamıştır.

### **Amiyotrofik Lateral Sklerozis**

Klasik motor nöron hastalık olup santral ve periferal motor nöronların kaybı ile karakterizedir. Bu hücreler, motor korteksden spinal korddaki sakral segmentlerdeki sinapslara uzanırlar ve en uzun aksonlara sahiptirler. Bu yüzden hücresel yerine koyma nasıl etkili olacağı kavramı kolay anlaşılamaz. Ancak periferik ve intratekal kök hücre tedavileri klinik faz 1 çalışmaları başlamıştır ve bu tedavilerle aksonların uzaması beklenmektedir.

### **İnme (stroke)**

İnme; nörolojik sakatlık ve ölümün en sık sebebidir. İskemiyi takiben olan iyileşmenin, nöronal plastisiteye ya da nörogenezise ikincil olduğu düşünülmüştür. Hayvan deneylerinde kök hücreleri kullanılarak iyileşme elde

edilmiştir. Hayvan modellerinde kemik iliğinden veya göbek kordonundan elde edilen kök hücrelerin bölgesel ya da intravenöz verilmesi ile fonksiyonel iyileşme olduğu, periferik kök hücrelerin; kronik serebral iskemi yaratılan hastalarda intraserebral implante edildiğinde kök hücrelerin glial hücrelere farklılığı ve anjiogenezisin arttığı gösterilmiştir. Hayvanlarda orta serebral arterin tıkanması ile yaratılan iskemik modelde embryonal kök hücrelerinden elde edilen nöral progenitor hücrelerin lateral striatuma implantasyonu ile implante edilen hücrelerin engraft edildiği gösterilmiştir. Haraplanan hücrelerin yerine farklı kaynaklardan (embryonik veya erişkin kök hücre, GKK hücresi ve genetik olarak değiştirilmiş hücre serileri) elde edilen sağlıklı hücreleri koyup fonksiyonu sağlamak en önemli hedef olmuştur.

Diger taraftan Bang ve arkadaşları infarktlı hastalarda otolog mezenşiyal kök hücrenin intravenöz infüzyonunun kolay, emniyetli ve fonksiyonel iyileşme sağlayan bir tedavi olduğunu ileri sürmüştür. Orta serebral arter tıkanması oluşturularak serebral iskemi oluşturulmuş hayvan deneyinde ve subakut dönemde G-CSF ve SCF tedavisi verildiğinde önemli fonksiyonel iyileşme gözlenmiş, dolayısıyla endojen kemik iliğinden mobilize olan kök hücrelerin ve beyindeki nöral kök hücrelerin etkisi ile ortaya çıktıgı belirtilerek hematolojik büyümeye faktörü kullanmanın inmeli hastalarada yeni bir tedavi stratejisi olabileceğini ileri sürmüştür. İnsanlarda yapılan bir çalışmada ise, akut inmeli hastalarda yapılan pilot çalışmada, inmenin 7. gününde 5 gün süre ile verilen G-CSF'in standart tedavi alan hastalara göre klinik skorlama ve MR'daki metabolitik aktivite ölçümlerinde 6 aylık izlem süresinde önemli iyileşme yaptığı gösterilmiştir.

### **Kalp Hastalıkları**

Akut veya kronik bir iskemik kalp hastalığı; geri dönüşümsüz olarak kalp hücre ölümüyle karakterizedir. Ülkemizde yapılan araştırmalara göre; yılda 140.000 kişi iskemik kalp hastalığı ve sonrasında gelişen kalp yetersizliğinden dolayı yaşamını yitirir. Koroner arter dallarının tıkanması sonucu kalp kasının zedelenmesi bölgesel kalp işlevlerinde önemli kayıplara yol açmaktadır. Son yıllarda, enfarktüs sırasında tıkanan damarın en erken dönemde açılması, yani reperfüzyonu; hastalarda çok önemli, olumlu iyileşmelere yol açmıştır. Stent uygulaması, balon anjiyoplasti ve cerrahi yöntemler bu konuda küçüksemeyecek gelişmeler sağlamıştır, ancak halâ sorun tam çözülememiştir.

Temel amaç kalp kası hücre ölümünün hücre tedavisiyle engellenmesidir. Çeşitli donör hücrelerinin karaciğerde, böbrekte, beyinde, çeşitli organlarda o organın hücre tipine döndüğü, kalp dokusunda da kalp hücresine döndüğü

bilinmektedir. Embryonik kök hücrelerinin hasarlı bölgeye aktarılması ve kalp kası hücrelerine dönüsecek biçimde farklılaşmasıyla, kalbin yeniden normal işlevlerini yerine getirmesinin sağlanabilmesi düşünülmektedir. Kemik iliği kök hücrelerinde de kardiyomiyosite (kalp kası hücresinne dönme) özellikleri mevcuttur. Kullanım alanları, kronik iskemik kalp hastalığı, akut miyokard infarktüsü, idyopatik dilate kardiyomiyopati olarak tanımlanmaktadır. Hücreler hastaya doğrudan miyokarda enjeksiyon şeklinde, damar içi enjeksiyon olarak, miyoblast (çizgili kas hücreleri) transplantasyonu şeklinde ve sistemik olarak verilebilmektedir.

Miyokard infarktüsü (MI) sonrası kemik iliği hücrelerinin intrakoroner verilmesini araştıran BOOST (Bone marrow transfer to enhance STY-elevation infarct regeneration) randomize kontrollü klinik çalışmasında hücresel tedavi kolunda sonuçların daha iyi olduğu gösterilmiştir.

MAGIC çalışması'nda ise, MI sonrası, G-CSF uyarısı ile periferik kandan elde edilmiş kök hücrelerin intrakoroner (IK) infüzyonu uygulanmış; IK hücre infüzyonu yapılan grupta, egzersiz kapasitesinde, miyokard perfüzyonunda, LVEF'de anlamlı düzelmeye sağlandığı, sadece G-CSF uygulanan grupta ise stent içi restenoz olduğu gösterilmiştir.

Buerger's hastalığı, arteriosklerozis obliterans gibi damar hastalıklarında da kök hücre tedavisi ile başarılı sonuçlar alınmıştır.

### Kemik Dokusu

İlk klinik çalışmalar osteogenesis imperfectaLİ çocuklardaki uygulamalarıdır. Daha sonra erişkin hematopoietik kök hücrelerin osteoblast prekürsörü olabileceği gösterildi.

Kıkırdak zedelenmesiyle ortaya çıkan osteoartrit gibi dejeneratif eklem hastalıklarında embryonik kök hücrelerinden elde edilecek "yeni" kıkırdak hücrelerinin bölgeye konulmasıyla; ameliyat veya travma sonucu zedelenen veya yok olan kemik dokusunun kök hücre aracılığıyla ikamesi, dolayısıyla bu hastalıkların başarıyla tedavileri beklenisi vardır. Ancak halen standart tedavi, otolog graftlardır. En önemli çalışma alanlarından birisi dış hekimliği, çene cerrahisi olmuştur.

### Düz ve Çizgili Kas Dokusu

Bazı çalışmalarında, kemik iliği kaynaklı pluripotent kök hücrelerin bozulmuş kalp ve kas dokularına yerleşebildiğini göstermiştir, ancak yerleşikleri dokunun gen yapısının uyarıldığı konusunda veri azdır. KHT sonrası, kemik iliği kaynaklı pluripotent kemik iliği hücrelerinin hematopoietik sistemde yerleşip kas ve kalp kaslarının rejenerasyonuna

katkıda bulunduğu gösterilmiştir.

Hashimoto ve ark.larının çalışmasında, myoblast kültürlerinden elde edilen bir hücre alt grubunun intramuscular nakille kas bağcıklarını yapabileceği gösterilmiştir. Ancak farklı hastalık gruplarında (Duchenne musküler distrofi gibi) başarısı tartışılmaktadır..

Patschan ve ark.ları tarafından, kök hücreler ve endotelial progenitor hücreler, akut böbrek yetmezliğinde kullanılmıştır. Ricardo ve ark.ları da erişkin kök hücreleri ile benzer bir deneme yapmışlardır.

### Karaciğer Dokusu

Hematopoietik kök hücreden karaciğer dokusunun geliştiği gösterilmiştir. CD34+lin- kemik iliği kök hücrelerinin hepatosite dönüşebildiği gösterilmiştir.

### Barsak Dokusu

Barsak dokusu geliştirmek amaçlı ilk çalışmalarda, direkt barsak dokusundan elde edilen hücreler kullanılmıştır. Yapılan bir çalışmada, safra asidi malabsorbsiyonuna dayanan hayvan (sığan) modelinde önce ince barsağın %25'i alınmıştır. Neonatal vericiden ileumdan kök hücre toplanmış ve jejunumda debride edilen bölgeye implante edilmiştir. 4 hafta sonra, işlevsel neomukoza gelişmiştir. Bu doku ileuma eklenmiş ve safra asidi atılım miktarı azalmıştır. Hücre-biyomateryal çalışmalarında, %36 engraftman elde edilmiştir. Aynı şekilde, kordon kanı ve kemik iliğinden elde edilen CD34+ kök hücrelerden de gastrointestinal epitel hücreleri elde edilmiştir.

### Akıçiger Dokusu

Akıçiger dokusunda trachea, hava yolları ve alveollerde lokal kök hücreler differansiyel olarak akciğer dokularını oluşturmaktadır. Bu, farelerde çok sayıda çalışmaya da gösterilmiştir. Bugün çalışma safhasında olsa da, bazı hastalıklar kök hücre nakline adaydır. Bunlar arasında, kistik fibroz, asthma, idyopatik pulmoner fibroz, anfizem, ARDS ve pulmoner hipertansiyon sayılabilir .

### Deri dokusu ve Yara iyileşmesi

Kemik iliği kaynaklı kök hücrelerin, kollajen birikimine ve yara iyileşmesine yararı olduğu gösterilmiştir.

### Etik Sorunlar

Kök hücre konusunda bugün için çok ciddi etik sorunlar ve tartışmalar vardır. Basın ve medya konuyu yakından izlemekte ve özellikle sansasyonel başlıklar ele almaktadır. Bilgilendirilmiş gönüllü olur özellikleri belirlenmeli, donor özellikleri saptanmalıdır. Etik değerlendirmelerde en önemli

sorunlar, kök hücreleri kim uygulayacak, kök hücreler kime uygulanacak ve kök hücreleri kim hazırlayacak başlıklarıyla özetlenebilir. Farklı kök hücre kaynaklarına göre temel etik gereksinimler, erişkin kök hücreleri (Organ-Doku bağışına benzer şekilde vücut bütünlüğü, bilgilendirilmiş olur vb), kordon kanı kök hücreleri (donörün (kadın veya çift) hücrelerin muhtemel kullanımı ve amaçlar hakkında bilgilendirilişi ve oluru), fetal dokular (bilgilendirilmiş olur, doku elde etmeye yönelik düşük ya da kurtaj olmayışı, gebeliği sonlandırma zamanı ve yönteminin fetal doku elde etme ile ilişkisizliği) için ayrı ayrı belirlenmelidir. Embriyonel kök hücrede etik tartışmalar esas olarak embriyo'nun kök hücre elde etme amacı ile parçalanması, embryonun bir birey olup olmadığı sorunudur ayrıca insan klonlama ile ilgili etik ve moral kaygılar önemli boyutta devam etmektedir.

### **HÜCRESEL TEDAVİ VE REJENERATİF TIP**

Regeneratif tip kavramı yaşam biliminin metot ve prensiplerinin tip ve mühendislik ile birleştirilmesini kapsayan multidisipliner, son yıllarda çok hızla gelişen bir alandır. Regeneratif tıbbın amacı hasarlı hücrenin onarılması, yerine konması ve hücrenin yeniden gelişmesinin sağlanması ile doku ve organların bozulan foksiyonlarının restore edilmesi olarak tanımlanmıştır. Hücresel tedavi ve doku mühendisliği rejeneratif tıbbın temel çizgisini oluşturmaktır ve tedavinin güvenilir, etkin, uygulanabilir ve sürdürülebilir olmasını belirtmektedir.

Bu grubun en önemli sorunları in vitro hücre kültürlerinde hücre çoğaltılması, implantasyon sonrası hücrelerin apoptozis sorunu, dokuda vaskularizasyon sorunu, biomaterialın taşıdığı problemler, klinik uygulamalarda moral ve etik sorunlar, hücre kültür süresinin uzaması ile ilgili ekonomik sorunlar olarak özetlenebilir.

Biyolojik materyalin standardizasyon sorunu hazırlama basamları ile ilgili olabileceği bilinmekte birlikte kök hücrenin biyolojisi ile bilgilere her gün yenisinin eklendiği düşünüldüğünde bu alanda kontrol mekanizmalarının ne kadar zor işletilebileceği açıktır. Bu konuda GMP kuralları en katı şekilde uygulamaktadır.

Rejeneratif tip tanımını bugün için temel başlıklar

1. Doku mühendisliği  
Kök hücre (embriyonik ve embriyonik olmayan)  
Kök hücre niş'i
2. Embriyonik kök hücre  
Blastosit kaynağı ve terapötik klonlama
3. Embriyonik olmayan (erişkin) kök hücre  
Kemik iliğinden elde edilen stromal kök hücre  
Adipoz dokudan elde edilen kök hücre  
Ciltten elde edilen kök hücre öncülleri

Amniotik sıvıdan elde edilen kök hücre  
Kordon kanından elde edilen kök hücre

ISSSCR (International Society for Stem Cell Research)'ın kök hücre klinik uygulama klavuzunda temel alanlar;

1. Hücre işlem –hazırlama ve pazarlama
2. Klinik öncesi çalışmalar
3. Klinik araştırmalar başlıklarında toplanmıştır.

İnsan kök hücresi ile tedavide güvenilir tedavi için geliştirilen standardize testler; ürün dayanıklılığı, stabilité, tümörijenisite, toksisite ve immunojeniteyi gösterecek şekilde düzenlenmiştir.

Rejeneratif tip kavramında ISSCR'in kök hücre klinik uygulama klavuzunda ([www.issscr.org](http://www.issscr.org) adresinden bu klavuza ulaşılması mümkündür) verilen ana presipler özetlenirse;

1. Bağımsız izlem ve değerlendirme
2. Gönüllü bilgilendirilmiş onam formu
3. Hasta monitorizasyonu ve yan etki raporlanması
4. Medikal innovasyon
5. Sosyal kural ve inançlar'ı kapsamaktadır.

Ülkemizde son dönemde yasal düzenlemelerle bölgelik merkezi ve gereklilikleri tanımlanmıştır. Kök hücre ile ilgili hazırlama standartlarının benzer laboratuvar standardizasyonunu ve organizasyonu, kalite güvencesini gerektirdiği dikkate alındığında dünyadaki diğer ülkelerin uygulamalarında görüldüğü gibi kaynak bütünlüğü sağlamak adına hücresel tedavi yaklaşımında kan organizasyonu birlikteliği uygun bir yaklaşım olabilecektir.

### **KAYNAKLAR**

1. vanOs R, Kamminga LM, de Haan G. Stem cell assays: Something old, something new, something borrowed. *Stem Cells* 2004;22:1181-90.
2. Morrison SJ, Weissman IL. The long-term repopulating subset of hematopoietic stem cells is deterministic and isolatable by phenotype. *Immunity* 1994;1:661-73.
3. Reya T, Duncan AW, Ailles L et al. A role for Wnt signalling in self-renewal of haematopoietic stem cells. *Nature* 2003; 423:409-14.
4. Lessard J, Sauvageau G. Bmi-1 determines the proliferative capacity of normal and leukaemic stem cells. *Nature* 2003;423:255-60.
5. Herzog EL, Chai L, Krause DS. Plasticity of marrow derived stem cells. *Blood* 2003;102:3483-93.
6. Jiang Y, Jahagirdar BN, Reinhardt RL et al. Pluripotency of mesenchymal stem cells derived from adult marrow. *Nature* 2002;418:41-9.
7. Galli R, Gritti A, Bonfanti L et al. Neural stem cells:

an overview. *Circ Res* 2003;92:598–608.

8. Asakura A, Rudnicki MA. Side population cells from diverse adult tissues are capable of in vitro hematopoietic differentiation. *Exp Hematol* 2002;30:1339–45.

9. Wulf GG, Luo KL, Jackson KA et al. Cells of the hepatic side population contribute to liver regeneration and can be replenished with bone marrow stem cells. *Haematologica* 2003;88:368–78.

10. Brinster RL, Avarbock MR. Germline transmission of donor haplotype following spermatogonial transplantation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1994;91:11303–7.

11. National Institutes of Health Department of Health and Human Services. Stem cells: Scientific progress and future research directions. June 2001.

12. Odorico JS, Kaufman DS, Thomson JA. Multilineage differentiation from human embryonic stem cell lines. *Stem Cells* 2001;19:193–204.

13. Moore KA, Lemischka IR. Stem cells and their niches. *Science* 2006;31(5769):1880–5.

14. Laughlin MJ. Umbilical cord blood for allogeneic transplantation in children and adults. *Bone Marrow Transplant* 2001;26:1–6.

15. Dzierzak E. Embryonic beginnings of definitive hematopoietic stem cells. *Ann N Y Acad Sci* 1999;872:256–62.

16. Surbek DV, Steinmann C, Burk M, et al. Developmental changes in adhesion molecule expressions in umbilical cord blood CD34+ hematopoietic progenitor and stem cells. *Am J Obstet Gynecol* 2000;183:1152–7.

17. Lickliter JD, McGlave PB, DeFor TE, et al. Matched-pair analysis of peripheral blood stem cells compared to marrow for allogeneic transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2000;26:723–8.

18. Lagasse E, Connors H, Al Dhalimy M, et al. Purified hematopoietic stem cells can differentiate into hepatocytes in vivo. *Nat Med* 2000;6:1229–34.

19. Yamada S, Kojima I. Regenerative medicine of the pancreatic ? cells. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2005;12:218–26.

20. Blysaczuk P, Wobus AM. Stem cells and pancreatic differentiation in vitro. *J Biotechnology* 2004;113:3–13.

21. American Academy of Neurology; American Neurological Association. Position statement regarding the use of embryonic and adult human stem cells in biomedical research. *Neurology* 2005;64:1679–80.

22. Snyder BJ, Olanow CW. Stem cell treatment for Parkinson's disease: an update for 2005. *Current Opinion in Neurology* 2005;18(4):376–85.

23. McGuckin CP, Forraz N, Allouard Q, et al. Umbilical

cord blood stem cells can expand hematopoietic and neuroglial progenitors in vitro. *Experimental Cell Research* 2004;295:350–9.

24. Pluchino S, Furlan R, Martino G. Cell-based remyelinating therapies in multiple sclerosis: evidence from experimental studies. *Curr Opin Neurol*. 2004;17(3):247–55.

25. Karussis D, Kassis I. The potential use of stem cells in multiple sclerosis: An overview of the preclinical experience. *Clin Neurol Neurosurg*. 2008 Mar 27 [Epub ahead of print].

26. McBride JL, Behrstock SP, Chen EY, et al. Human neural stem cell transplants improve motor function in a rat model of Huntington's disease. *J Comp Neurol*. 2004;475(2):211–9.

27. Friedrich MJ. Experimental therapies hold promise for treating amyotrophic lateral sclerosis. *JAMA*. 2005;293(9):1048–9.

28. Shyu WC, Lin SZ, Lee CC, et al. Granulocyte colony-stimulating factor for acute ischemic stroke: a randomized controlled trial. *CMAJ*. 2006 Mar 28;174(7):927–33. Epub 2006 Mar 3.

29. Bang OY, Lee JS, Lee PH, et al. Autologous mesenchymal stem cell transplantation in stroke patients. *Ann Neurol*. 2005;57(6):874–82.

30. Kawada H, Takizawa S, Takanashi T, et al. Administration of hematopoietic cytokines in the subacute phase after cerebral infarction is effective for functional recovery facilitating proliferation of intrinsic neural stem/progenitor cells and transition of bone marrow-derived neuronal cells. *Circulation* 2006;113:701–10.

31. Kondziolka D, Wechsler L. Stroke repair with cell transplantation: neuronal cells, neuroprogenitor cells, and stem cells. *Neurosurg Focus*. 2008;24(3–4):E13.

32. Yoon Y, Wecker A, Heyd L, et al. Clonally expanded novel multipotent stem cells from human bone marrow regenerate myocardium after myocardial infarction. *J Clinical Investigation* 2005; 115(2):326–38.

33. Wollert KC, Meyer GP, Lotz J, et al. Intracoronary autologous bone-marrow cell transfer after myocardial infarction: the BOOST randomised controlled clinical trial. *Lancet*. 2004 Jul 10–16;364(9429):141–8.

34. Kang HJ, Kim HS, Zhang SY, et al. Effects of intracoronary infusion of peripheral blood stem-cells mobilised with granulocyte-colony stimulating factor on left ventricular systolic function and restenosis after coronary

stenting in myocardial infarction: the MAGIC cell randomised clinical trial. Lancet. 2004 Mar 6;363(9411):751-6.

35. Lunde K, Solheim S, Aakhus S, et al. Autologous stem cell transplantation in acute myocardial infarction: The ASTAMI randomized controlled trial. Intracoronary transplantation of autologous mononuclear bone marrow cells, study design and safety aspects. Scand Cardiovasc J. 2005 Jul;39(3):150-8.

36. Herreros J, Prósper F, Perez A, et al. Autologous intramyocardial injection of cultured skeletal muscle-derived stem cells in patients with non-acute myocardial infarction. Eur Heart J. 2003 Nov;24(22):2012-20.

37. Kajiguchi M, Kondo T, Izawa H, et al. Safety and efficacy of autologous progenitor cell transplantation for therapeutic angiogenesis in patients with critical limb ischemia. Circ J. 2007 Feb;71(2):196-201.

38. Horwitz EM, Prockop DJ, Fitzpatrick LA, et al. Transplantability and therapeutic effects of bone-marrow derived mesenchymal cells in children with osteogenesis imperfecta. Nat Med. 1999 Mar;5(3):309-13.

39. Olmsted-Davis EA, Gugala Z, Camargo F, et al. Primitive adult hematopoietic stem cells can function as osteoblast precursors. Proc Natl Acad Sci U S A. 2003 Dec 23;100(26):15877-82. Epub 2003 Dec 12.

40. Angola CD, Wang Z, Storb R, et al. Hematopoietic stem cell transplantation does not restore dystrophin expression in Duchenne muscular dystrophy dogs. Blood 2004;104:4311-18.

41. Ricardo SD, Deane JA. Adult stem cells in renal injury and repair. Nephrology 2005;10:276-82.

42. Austin TW, Lagasse E. Hepatic regeneration from hematopoietic stem cells. Mechanisms of Development 2003;120:131-5.

43. Ishikawa F, Yasukawa M, Yoshida S, et al. Human cord blood-and bone marrow- derived CD34+ cells regenerate gastrointestinal epithelial cells. FASEB J. 2004 Dec;18(15):1958-60. Epub 2004 Oct 5.

44. Fathke C, Wilson L, Hutter J, et al. Contribution of bone marrow-derived cells to skin: collagen deposition and wound repair. Stem Cells 2004;22:812-22.

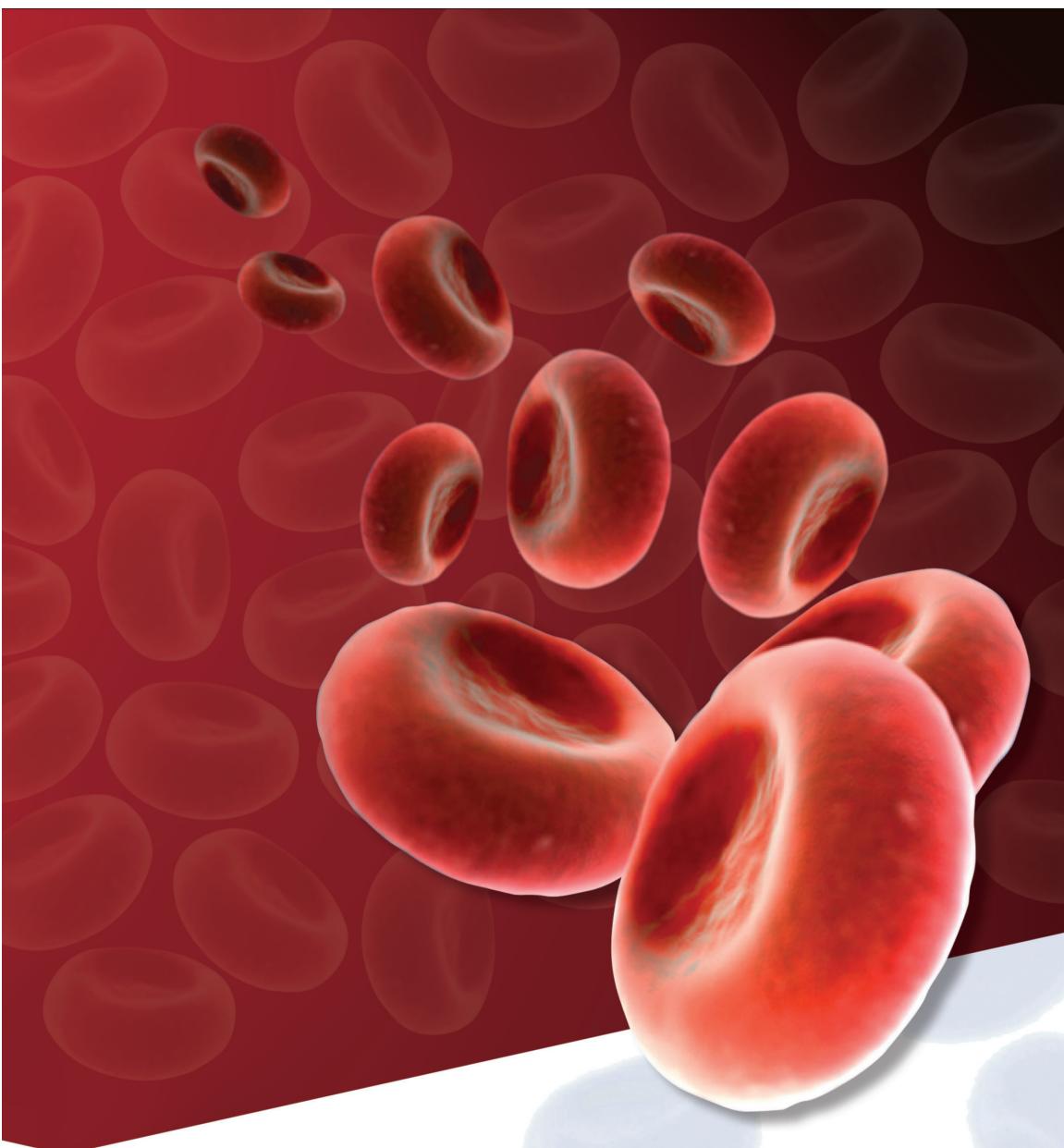
45. Bajada S., Mazakova I, Richardson J.B., Ashammakhi N. Updates on stem cells and their applications in regenerative medicine. J Tissue Regen Med 2008; 2: 169-183.

46.Guillott P.V., Cui W., Fisk N.M., Polak J.M. Stem cell differentation and expansion for clinical applications of tissue engineering. J. Cell Mol Med 2007; 11: 935-944

47.Lensch M.W. Cellular reprogramming and pluripotency induction cellular. Br Med Bull 2009; 90: 19-35.

48.Polak D.J.M. Regenerative medicine: A primer for paediatricians .Early Hum Dev (2009), doi : 10.1016/j.Earhumdev.2009.08.059.

**Ulusal Kan ve Kan Ürünleri Rehberi en kısa zamanda elinizde...**



**ULUSAL  
KAN VE KAN ÜRÜNLERİ  
REHBERİ**



# Kan Bağışçısında Gözlenen Yan Etkiler

► Dr. N. Nuri Solaz\*

Yaşam hakkı gibi kutsal bir hakkın korunabilmesinde alternatif olumsuz önemi olan kan komponentleri ve plazma ürünlerinin her hastaya gerektiği sayıda güvenli bir şekilde temini ancak toplumun bu konuya ilgisi ve desteği ile mümkün değildir. Bu desteği tesisinde ve sürdürülmesinde kan bağışçılarının "memnuniyeti" çok büyük öneme sahiptir. Herhangi bir nedenle kan bağışçısının kan bağışına devam etmemesi olabilecek en önemli yan etkidir.

Kan bağışı sırasında oluşan her türlü "**istenmeyen durum; kan bağışçısı açısından yan etki**" olarak kabul edilmelidir. Bu açıdan bakıldığından kan bağışında görülen yan etkiler 2 ana başlık altında ele alınmalıdır; tıbbi ve idari yan etkiler.

**I - Tıbbi yan etkiler :** Tıbbi yan etkiler sıklıkla 3 nedenden dolayı karşımıza çıkmaktadır; **hipovolemi, vasovagal etki ve igne girişisi**.

Donör reaksiyonları ve nedenleri	
Hipovolemi	Baş dönmesi, bayılma, diaforez, bulantı, kusma
Vasovagal etki	Bayılma, soğuk terleme, bradikardi, diaforez, solukluk
Igne girişi	Hematom, sinir yaralanması, lokal infeksiyon, tromboflebit

**Hafif dereceli reaksiyonlarda;** sinirlilik, ateş basması, solukluk, terleme, hiperventilasyon, hipotansiyon, bulantı, kusma görülebilir.

**Orta dereceli reaksiyonlarda** yukarıdaki bulgulara ek olarak; suur kaybı, bradikardi, hızlı ve derin olmayan solunum görülebilir.

**İleri dereceli reaksiyonlarda** tetani, konvülsiyon, kardiyal ve/veya respiratuvar problemler görülebilir.

Tıbbi yan etkiler arasında yer alan igne girişine bağlı en önemli yan etki **hematomdur**. Genellikle igne çıktıktan sonra damar duvarının tamamen kapanmaması nedeni ile ortaya çıkar. Ancak çok nadir olsa hematombi igne girişı sırasında yanlışlıkla arter yaralanması nedeniyle de olabilmektedir.

Tıbbi yan etkilerde tedavi:

1) Kan alımı hemen durdurulur, kemer, kravat gibi vücutu sıkışan eşyalar gevşetilir

2) Donör Trandelenburg pozisyonuna getirilir. Donörün alnınına ve ensesine soğuk kompres uygulanır, alkol veya amonyak koklatılır.

3) Ortama temiz hava akımı sağlanır

4) Kusma olasılığı için donörün başı yana çevrilir, torba, kağıt havlu gibi malzeme hazırlanır.

5) Kan basıncı ve nabız takibi yapılır.

6) Hiperventilasyon varsa donörün torba içinden nefes alıp vermesi sağlanır.

7) Beklenen düzelsem olmaz ise damar yolu açılarak serum fizyolojik verilir.

8) Daha ağır durumlarda damar yolu açık olarak donör yakın tıbbi takip altında ileri müdahalelerin yapılabileceği bir

merkeze nakledilir.

9) Tıbbi donör komplikasyonları içinde ayrıcalığı olan hematombi önlenmesi için igne damardan yavaş çıkarılmalı ve donörün kolu kıvrılmadan igne yeri üzerine 10dk basınç uygulanmalıdır. Eğer hematombi olmuş ise donörde radial nabız kontrol edilir ve her hangi bir arterial yaralanma olmadığı teyid edilir. Donöre hematombi kolunu birkaç gün ağır işlerde kullanmaması önerilir. Hematombi üzerine erken dönemde soğuk kompres veya alkol uygulanır. Donör hematombi gerilemesi sırasında oluşacak renk değişikliği konusunda bilgilendirilir.

**I - Sosyal ve idari donör reaksiyonları:** Donörün kan bağışladığı birimden personel, idari uygulama ve/veya fiziki koşullarla ilgili olarak memnunietsizlik duyması sosyal ve idari reaksiyonlar olarak değerlendirilmelidir. Donör bu nedenle kan bağışlamayı bırakabilir veya sikliğini azaltabilir. Bu durum temeli gönüllülük esasına dayalı kan bağışı için çok büyük öneme sahiptir. Kan alımı sırasında donörün yalnız bırakılması, konuya ilgili sorularının cevaplandırılmaması, bağış sonrası yapması gerekenler hakkında bilgilendirilmemesi, donöre karşı gösterilen genel ilgisizlik, kan alınan yerin fiziki şartlarının kötü olması bu tür reaksiyonların görülmesinin belli başlı nedenlerindendir.

## Sosyal ve idari kan bağış yan etkilerinde:

1) Kan bağış alanının fiziksel yapısının kolay ulaşılabilir, yeterli genişlikte, temiz, aydınlatır ve havadar olması temin edilmelidir.

2) Öncelikle kan bağışı kabul edilen bölümde çalışan, daha geniş kapsamda da tüm kan merkezi çalışanları (tıbbi ve idari personel) kan bağışçısına karşı nasıl davranışacağı konusunda eğitilmelidir.

3) Kan bağışçıları arasında yapılacak sürekli anketlerle verilen hizmet denetlenmelidir.

**Sonuç olarak;** ciddi maddi ve manevi çabalar sonucu kan bağışının konusunda ikna edilerek kan bağış alanına gelmesi sağlanan bireylerin burada yaşayacakları tıbbi, idari ve sosyal deneyimler çok önemlidir. Eğer bu deneyimler positif yönde olursa gönüllü kan bağışının temini olumlu yönde gelişmekte aksı olduğunda ise zaten kısıtlı olan kan bağış miktarı daha da azalabilmektedir.

## Kaynaklar :

1) Kan Merkezleri ve Transfüzyon Tıbbı Kurs Kitabı (I); 1997, ( II )/1998, ( III )/1999

2) I. Ulusal Kan Merkezleri ve Transfüzyon Tıbbı Kongresi Kitabı ; 2000

3) Kan Bankacılığı ve Transfüzyon Kursu Eğitim Notları; 2001

Türkiye Kızılay Derneği - Kan Merkezleri ve Transfüzyon Derneği

4) Transfusion Medicine J.McCullough ; 1998

5) Donor Recruitment Strategies for Success, C.P.Mihalko, L.A. Botos ; 1996

\*Galipdede Sok. No:9/5 Çankaya, Ankara



### ***III. Ulusal Kan Merkezleri ve Transfüzyon Tıbbı Kogresi'nin Ardından...***

Geçtiğimiz yıl, 24-28 Kasım 2010 tarihleri arasında, Belek Antalya'da düzenlenen III. Ulusal Kan Merkezleri ve Transfüzyon Tıbbı Kogresi'nde kordon kani bankacılığından, kan merkezlerinin alt yapısına, immünohematolojik testlerden, transfüzyon uygulamalarına dek çeşitli konularda bildiriler sunuldu, tartışmalar yapıldı.

Türkiye Kan Merkezleri ve Transfüzyon Derneği ile Türk Kan Vakfı ve Sağlık Bakanlığı'nın ortaklaşa gerçekleştirdiği toplantılarla, başta doktor ve sağlık personeli olmak üzere, kan bankacılığı ve transfüzyon tıbbı ile ilgili faaliyet gösteren bütün kurum ve kuruluşlar, endüstri temsilcileri katılmıştı. Son yıllarda en hızlı gelişen alanlardan biri olan "Kan Bankacılığı ve Transfüzyon Tıbbı"nda ne olup bittiğini gösteren, ulaşılan aşamayı, yenilikleri, bu arada yaşanan sorunları ortaya çıkan kongre toplantıları, konuya ilgilenen her kesimin buluşmasını, bilgi ve deneyim alışverişini sağlamış, her açıdan oldukça verimli geçmiştir.







# Akut Transfüzyon Reaksiyonları Yönetimi İzlenmesi Gereken Yollar

► Prof. Dr. Mahmut BAYIK

Akut transfüzyon reaksiyonları çok hafif reaksiyonlardan sonu ölümle biten reaksiyonlara kadar geniş bir yelpazede sıralanırlar. Aşağıda akut transfüzyon reaksiyonlarında izlenmesi gereken yolları bulacaksınız.

## Yanlış Kan Transfüzyonu

### Olası Nedenler:

1. Kan bankasından hastaya başka bir kan grubundan kan çıkıştı yapılmış olabilir.
  - a. Seri numaralarındaki benzerlik
  - b. Hasta için çıkış yapılan kan ile test sonuçlarını gösteren çıkış kâğıdının üzerindeki bilgilerin karşılaştırılmadan kanın gönderilmesi
    - c. Aynı anda birden fazla hastaya kan çıkıştı yapılması ve bu arada kanların karışması
  2. Kan transfüzyonunu yapacak ekibin algoritmayı izlememesi.
    - a. Hastaya gelen kanın üzerindeki seri numarası ile gönderilen kan bankası çıktısı kâğıdın üzerindeki seri numarası aynı mı?
    - b. Hastaya gelen kan ile gönderilen kan bankası çıktısı kâğıdın üzerindeki kan grupları aynı mı?
    - c. Gönderilen kan bankası çıktısı kâğıdın üzerindeki hasta adı ile kanın verileceği hasta aynı mı? Hastanın bilinci açık olmayabilir. Bu durumda hastanın kimliği ile ilgili bilgilerin yazılı olduğu bileğinden kimlik kontrolü yapılmalıdır.
      - d. Gönderilen kanın son kullanma tarihi uygun mu?
      - e. Transfüzyonun izlenmesi ile ilgili hatalar.
    - i. Transfüzyonun ilk dakikalarında transfüzyon çok yavaş yapılır. İlk 50 ml kan 15 dakikada yollanır.
      - ii. Bu arada hasta çok yakından izlenir
      - iii. Major hatalara bağlı reaksiyonlar hemen ilk dakikalarda çıkar
      - iv. Hasta izlenmez ve hastada reaksiyon olmasına rağmen kan transfüzyonu devam ederse problem büyür

## Semptom ve Bulgular

1. Semptomlar: Huzursuzluk, sırt, göğüs ağrısı, ateş, solunum sıkıntısı
2. Bulgular: Ateş, ajitasyon, solunum sıkıntısı, koyu renkli idrar yapma, hipotansiyon hatta şok, ileri dönemde kanamalar

## Akut Transfüzyon Reaksiyonu görüldüğünde yapılacaklar

1. Transfüzyonu durdur

2. Hastaya başka bir damar yolundan başka bir setle serum fizyolojik gönder
3. Hastadan idrar çıkışını artıracak tedbirler al (kristalloid sıvı yüklemesi, diüretik, manitol verilmesi gibi)
4. Hastadan idrar çıkışını monitorize et
5. Kan torbasını ve hastadan aldığı kan örneklerini kan bankasına gönder
6. Torba ve hastadan kan grubu, çapraz karşılaştırma testlerini yenile
7. Hastadan alınan kanın plazmasında serbest hemoglobin var mı test et
8. Hastadan alınan kanda direkt Coombs testi, LDH, tam kan sayımı iste
9. Hastaya koagülasyonla ilgili testleri (PT, aPTT, D-Dimer gibi) yap
10. Hastadan ve torbadan kan kültürleri al.

## Bakteri ile kontamine kan verilmesi

### Olası Nedenler:

1. Donörün doğru sorgulanmaması ve bakteriyemili donorden kan alınması
2. Donasyon sırasında cilt temizliğinin doğru yapılmaması sonucu ciltten kontaminasyon
3. Kanın uygun ıslarda saklanmaması (uzun süre oda ısısında kalması, yanlış ısıtmalar)
4. Kandan yanlış usullerle örnek alınması, bu sırada kanın kontamine edilmesi
5. Kan bankasından kan çıkıştı yapılrken kanın fiziksel özelliklerinin kontrol edilmemesi (içinde bakteri üremiş kanda buffy coat ile plazma arasındaki çizgi belirsizdir, bakteri gaz da üretiyorsa torba şişmiştir, kanın rengi boz bulanıkta)
6. Transfüzyonu yapacak doktorun kanın fiziksel özelliklerini muayene etmemesi

## Semptom ve Bulgular

1. Semptomlar: Titreme ile yükselen ateş, huzursuzluk, solunum sıkıntısı
2. Bulgular: Ateş, hipotansiyon hatta şok, kanamalar, idrar çıkışında azalma, akut böbrek yetmezliği, DİK, ölüm Yapılacaklar
  1. Transfüzyonu durdur
  2. Hastaya başka bir damar yolundan başka bir setle serum fizyolojik gönder
  3. İtravasküler alanı serum fizyolojik ile doldur
  4. İdrar çıkışını takip et

5. Kan ve torbadan kültür al
6. Parenteral yolla etkili ve yüksek doz antibiyotik başla

### Ateş

#### Olası Nedenler:

1. Yanlış kan transfüzyonu
2. Bakteri kontaminasyonu sonucu akut bakteremi ve endotoksemi
3. Plazma proteinlerine karşı alerjik reaksiyon
4. Hastadaki donör lökositlerine karşı (allo)antikorların lökositleri lizisi ile pirojenlerin salınması (Febril non-hemolitik transfüzyon reaksiyonu=FNHTR)
5. Trombosit süspansiyonlarında ajitasyon sırasında salınan sitokinlerin hastada doğrudan ateş yapması
6. Donör eritrositlerine karşı hastadaki alloantikorların ekstravasküler hemoliz yapması (kuvvetli ise)
7. Torba ve setteki pirojen maddeler

### Semptom ve Bulgular

1. Semptomlar: Ateş (titreme ile gelebilir veya eşlik eden diğer bulgular-hipotansiyon, solunum sıkıntısı, idrar miktarında düşme, deri döküntüleri gibi- ateşin olası nedenleri hakkında fikir verebilir. FNHTR da tek başına ateş görülür)
2. Bulgular: Ateş ve olası nedenlere göre diğer bulgular

### Yapılacaklar

1. Transfüzyonu durdur
2. Hastaya başka bir damar yolundan başka bir setle serum fizyolojik gönder
3. Olası nedenleri irdele. Hastanın genel durumu, vital bulguları stabil, herhangi bir solunum sıkıntısı yoksa, akut intravasküler hemolize ait laboratuvar bulguları yoksa, torba ve hastanın kan grubu ve çapraz karşılaştırmaları doğru ise FNHTR olabilir. Antipiretik ver. Hafif alerjik reaksiyondan şüpheleniyorsan antihistaminik, gerekiyorsa steroid ver ve transfüzyona kontrollü olarak yavaş hızla yeniden başla

### Önleme

1. FNHTR ise hastaya transfüzyonlarda lökositten arındırılmış kan komponentleri kullan
2. Bu amaçla lökosit filtreleri kullan

### Alerjik Reaksiyonlar

#### Olası Nedenler

1. Plazma proteinlerine karşı alerjik reaksiyon
2. Hastanın IgA yetmezlikli olması (bilhassa ağır reaksiyonlarda)

### Semptom ve Bulgular

1. Semptomlar: Ateş, kasıntı, deri döküntüleri, yüzde dudaklarda şişmeler, solunum sıkıntısı, ani bilinç kaybı
2. Bulgular: Ateş, ürtiker tarzında deri döküntüleri, anjionörotik ödem, solunum yollarının ödemle tikanması,

anaflaksi ve şok, aritmiler, ani ölüm

### Yapılacaklar

1. Transfüzyonu durdur
2. Hastaya başka bir damar yolundan başka bir setle serum fizyolojik gönder
3. Reaksiyonun aşırılığına göre: Antipiretik, antihistaminik, steroid, adrenalin verilmesi
4. Hastayı IgA yetmezliği yönünden değerlendir

### Önleme

1. Bundan sonraki transfüzyonlarında plazmadan arındırılmış eritrosit süspansiyonları ver (yıkılmış eritrosit süspansiyonları)
2. IgA yetmezliği olan hastaya IgA yetmezliği olan donörden hazırlanmış kan komponentleri kullanılabılır

### Akut Solunum Sıkıntısı

#### Olası Nedenler

1. Yanlış kan transfüzyonu
  2. Alerjik reaksiyonlar
  3. Bakteri ile kontamine kan verilmesi
  4. Transfüzyondan 4–6 saat sonra ortaya çıkan TRALİ
- Semptom ve Bulgular**
1. Semptomlar: Değişik derecelerde solunum sıkıntları
  2. Bulgular: Solunum sıkıntısı ve buna bağlı ortopne, huzursuzluk, takipne, yardımcı solunum kaslarının solunuma katılması, arteriyel veya kapiller parsiyel oksijen basıncında düşme, akciğer grafisinde yama tarzında infiltrasyonlar saptamak

### Yapılacaklar

1. TRALİ dışındaki nedenler için yapılacaklar yukarıda anlatılmıştır
2. Maske ile oksijen vermek
3. TRALİ için mekanik ventilatöre bağlayarak hastayı uyutup solunum desteği vermek

### Önleme

1. Daha sonraki transfüzyonlarda multipar veya çok kan transfüzyonu almış kadın donörler kullanılmamak