

Kemik İliği Toplanması

Ali Uğur URAL

Gülhane Askeri Tıp Akademisi, İç Hastalıkları, Hematoloji Bilim Dalı

Donnall Thomas'ın 1970 yılında kemik iliği toplaması işlemini ilk olarak tanımlamasından bu yana işlemde ufak değişiklikler olmuştur.

Bu makalede başlangıçta kemik iliği toplama işleminin genel özelliklerinden bahsedilerek bazı literatür bilgilerine yer verilecek sonra kemik iliği toplama işlemi için gerekli olan malzeme, personel ve işlemin yapılma özelliklerinden bahsedilecektir.

Allojeneik ve sinjeneik kemik iliği veya kök hücrelerin hasta bir kişiye (alıcı) verilebilmesi için sağlıklı bir vericiden (donör) alınması gerekir. Eğer verici, HLA ile alakalı olarak alıcı ile tamamen "uyum" içinde ise, bu durumda verici akraba veya akraba dışından bir kişi olabilir. Kemik iliği toplamasından önce vericilerin;

1. Güvenli olarak verici olabilecekleri konusunda,

2. Vericinin kök hücrelerinin alıcı için güvenli olduğu konusunda,

3. Vericinin, işlemi ve risklerini tamamen anladığı konusunda emin olmak gerekir.

Toplama işlemine başlamadan önce bazı ön hazırlıklar unutulmamalıdır:

1. Vericilerde iki hafta öncesinden gerekli değerlendirmelerin yapılmasını takiben, kemik iliği toplamasından yaklaşık olarak bir hafta önce aspirin veya NSAİ ilaç alımı varsa bunların bırakılması önerilir. Ancak, bu konuda vericinin ilaçları hangi amaçla aldığı sorgulanmalıdır.

2. Toplama işleminin ayrıntıları, toplama işleminin vericinin kemik iliğine hiçbir zarar vermeyeceği, kan tablosunda oluşabilecek düşme nedeniyle gerekirse ilaç başlanabileceği, anestezinin riskleri, aspirasyon yöresinde oluşabilecek ağrı ve enfeksiyon riskleri, işlem sonrasında yapması gereken hu-

suslar vericiye aile üyeleriyle birlikte iken tercihen iki kez, iki farklı günde anlatılmalıdır. Bu amaçla, uygunsa görsel dökümanlardan veya video gösterisinden faydalanılmalıdır.

3. Kemik iliği toplaması işleminden bir gün önce vericinin hastaneye müracaatı önerilir.

4. Eğer verici gece hastanede kalacaksa, psikolojik durumuna göre rahatlatıcı ilaç vb. girişimler yapılmalıdır.

5. Erkek cinsiyette vericilerde posterior iliak çıkıntı yöresi bir gün önceden tıraş edilmelidir.

6. İşlemden önce vericinin bir şey yemesi ve içmesi engellenmelidir.

7. Vericide kronik bir hastalık olduğu halde tıbbi gereklilik olarak verici olmuşsa, kullanmak zorunda olduğu insülin, kalp ve tansiyon ilaçları ve diğer ilaçlar tekrar gözden geçirilmelidir.

8. Vericinin kullandığı kontakt lensler mutlaka çıkarılmalıdır.

9. Verici bayan ise, gebelik durumu tekrar mutlaka sorgulanmalıdır.

10. İşlem öncesinde erişkin vericilerden hasta bilgilendirme ve izin formu ve çocuklardan da velisinin izin formu alınmış olmalıdır.

11. Vericiye toplama işleminden 2 gün önce başlayacak şekilde 10 µg/kg dozunda granülosit koloni stimüle edici faktörü verilmesi ile, alıcılarda nötrofil sayısının daha erken arttığı ve hastanede kalış süresinin azaldığı gösterilmiştir. Ancak rutin bir uygulama değildir. Eğer vericiye büyüme faktörü uygulanıyorsa, verici izin formuna büyüme faktörü de eklenmelidir.

12. Vericinin yapılmış tüm tahlillerini içeren dosyası, toplama işlemi esnasında yanında bulundurulmalıdır.

13. Allojeneik kemik iliği toplanması esnasında hangi tip anestezi uygulanacağı, anestezi uzmanı ile birlikte anestezi tipine ait tüm risklerin anlatılması sonucunda vericinin tercihi de göz önünde bulundurularak yapılmalıdır. Uygulanan anestezi tipleri genel, spinal veya epidural anestezi şeklindedir. Ancak verici çocuk olduğunda kesinlikle tek seçenek genel anestezi olmalıdır. Buckner'in 1270 kemik iliği toplanması işlemini içeren bir serisinde genel anestezi %72, spinal anestezi %26 ve epidural anestezi %2 oranında uygulanmıştır.

14. Kemik iliği toplanması konusunda deneyim kısıtlı olduğu zamanlarda, kemik iliği sıklıkla posterior ve anterior iliak çıkıntı ve sternumdan toplanmaktaydı. Ancak deneyim kazanıldıkça posterior iliak çıkıntıdan toplanan kemik iliğinin doz açısından yeterli olduğu anlaşılmıştır. Bu nedenle posterior iliak çıkıntı kemik iliği toplanmasına başlanılan ilk yer olmalıdır. Eğer posterior iliak çıkıntı yöresinde hasar, radyasyon uygulanma hikayesi veya alıcıda aplastik anemi varsa veya alıcı ile verici arasında ağırlık açısından büyük fark varsa ilave olarak anterior iliak çıkıntı ve sternumun kullanılması gündeme gelebilir. Ancak, toplama esnasında her torbada anında yapılacak hücre sayımı, posterior iliak çıkıntı haricindeki yörelerin de kullanılmasının gerekip-gerekmediğini ortaya koymaktadır. D.Thomas'ın üç hasta ile ilgili toplama yörelerine göre verilerine bakılacak olursa bu genelleme ürün zenginliği açısından doğru çıkmaktadır.

Yaş	Alın Yeri	Toplam Hacim (cc)	Çekirdekli Hücre x 10 ⁸
30	Sternum	511	1.18
	Anterior İliak	212	4.75
	Posterior İliak	634	16.17
20	Sternum	142	3.23
	Anterior İliak	243	7.05
	Posterior İliak	610	17.01
35	Sternum	61	3.35
	Anterior İliak	101	4.24
	Posterior İliak	211	11.37

15. Vericinin kan tablosu uygun olduğu takdirde kemik iliği toplama işleminden yaklaşık 10-14 gün önce otolog kan, işlem esnasında tekrar verilmek üzere, alınmalıdır. Flebotomi sonrasında verici adayına ihtiyaca göre oral demir preparatı başlanabilir. Burada toplanacak otolog kan miktarı sıklıkla 1 üniteyi geçmemekle birlikte toplanması planlanan toplam çekirdekli hücre sayısına göre de planlanabilir.

Toplam Çekirdekli Hücre Sayısı (x10 ⁸)	Gereken otolog kan (U)
< 132	0
132-263	1
264-395	2
> 395	3

Kemik iliği infüzyonu yapıldıktan sonra enfeksiyonlarla mücadele amacıyla alıcıya granülosit transfüzyonu ihtimali var ve bu nedenle vericiden granülosit toplanması yapılacaksa, vericiden kemik iliği toplanması esnasında kullanılmak üzere kan alma işlemi yapılmamalıdır. Bu durumda kan bankasından ihtiyaç miktarı kadar kan talep edilmelidir.

16. Kemik iliği toplama işlemi esnasındaki toplam toplanması gerekli miktarı, toplanan miktar içindeki çekirdekli hücre sayısı ve alıcının ağırlığı belirler. Bu miktara da yaklaşık olarak 200-300 aspirasyondan sonra ulaşılır. Gereken miktar 2-5 x 10⁸ çekirdekli hücre / alıcının ağırlığı şeklindedir. Bu da yaklaşık olarak tahmin edilen toplam vücut kemik iliği havuzunun %5'ine karşılık gelir (10¹⁰ çekirdekli kemik iliği hücresi / kg). Toplanan ürün içindeki çekirdekli hücre sayısı, çekirdekli hücre sayısından periferdeki çekirdekli hücre sayısının çıkarılmasıyla bulunur.

Bir kemik iliği nakli için ortalama olarak bir litre ürün yeterli olmaktadır. Bir buçuk litreden daha fazla ürün toplanması önerilmemektedir.

17. Kemik iliği toplanmasıyla alakalı olarak anestezi riskleri, enfeksiyon riskleri, mekanik hasar riskleri, transfüzyon risklerinin göz önünde bulundurulması ve buna göre tedbirlerin alınması gerekir.

18. Kemik iliği toplanmasından hematopoezis etkilenmez, sadece kaybedilen eritrosit kaybını kompanze etmek üzere eritropoesisde geçici bir artış olur. Toplanan kemik iliğini vücut ortalama 2-4 hafta içerisinde yerine koyar.

Kemik İliği Toplanması Esnasında Gerekli Olan Malzemeler (Tamamı Steril Olacak Şekilde):

1. En az 5-6 adet iliak kemik aspirasyon iğnesi,
2. 15-20 adet 20cc.lik plastik enjektör,
3. Koruyucusuz heparin,
4. İçinde yıkama yapmak üzere iki adet böbrek küveti,
5. Enjektör- kemik iliği toplama torbası bağlantısını sağlamak üzere filtreli 5-6 adet transfüzyon seti,
6. Bu sete enjektör uyumu için metal aplikatör,
7. İçinde antikoagülan madde (ACD-A) bulunan

3-4 adet kemik iliği toplama torbası

8. Değişik boyutlarda bistürü,
9. Çamaşır pensetleri,
10. Daha önceden hazırlanmış 1-2 ünite eritrosit süspansiyonu (tercihen otolog kan),
11. Gerekliğinde infüzyon için sıvı,
12. Tampon,
13. Steril eldiven ve giysi

Kemik İliği Toplanmasından Sorumlu Olan Personel

1. Kemik iliği toplama ve tüm işlemleri konusunda deneyimli, iki hasta başında ve bir de torbaya toplama için 3 doktor,
2. Kemik iliği toplama ve tüm işlemleri konusunda deneyimli bir hemşire,
3. Torba ile ilgili işlemleri yürütecek bir biyolog,
4. Kayıt için bir eleman,
5. Ameliyathanenin rutin elemanları,
6. Ameliyathane dışında torba ulaşımını sağlayacak bir eleman,
7. Kan sayımı için eleman,
8. CD 34+ hücre sayımı için biyolog.

Kemik İliği Toplanmasında Genel İşlemler

Vericiye seçilen anestezinin tipine göre anestezi uygulanır, damar yolu açılır, toplama işlemi süresince vital bulgular açısından kontrol altında tutulur. Bu açıdan kemik iliği toplama sorumlusu ile anestezi teknisyeni devamlı bağlantı içerisinde bulunur.

Verici prone pozisyonunda yatırılarak, posterior iliak çıkıntı asıl yöre olarak şekilde hastanın bel yöresi geniş bir şekilde temizlenir.

Hastanın üzeri, posterior iliak çıkıntılarını açık kalacak şekilde steril örtülerle örtülür.

İşlemin kısa sürmesi açısından hastanın her iki posterior iliak çıkıntısı iki toplayıcı tarafından aynı anda kullanılmalıdır.

Posterior iliak çıkıntı bulunduktan sonra iliak çıkıntı üzerindeki cilde ufak bir kesi uygulanabilir. Ancak kural değildir, geniş delikli kemik iliği aspirasyon iğnesi ile de direkt olarak cilt geçilerek kemiğe kadar ilerlenebilir.

Cilde tek bir kesi veya iğne giriş yeri açılıp, kemik üzerinde değişik yerlerden girerek aspirasyon yapılmalıdır.

Ameliyathane şartlarında vericinin her iki posterior iliak çıkıntısından iki toplayıcı çalıştığından, aspirasyon ortamda bulunan bol miktardaki 20 cc.lik plastik enjektörler içerisine yapılmalıdır.

Bu enjektörler daha önceden 100U/ml koruyucusuz heparinle yıkanmış ve solüsyon tamamen

enjektörden uzaklaştırılmış olmalıdır.

Toplama işlemi süresince kullanılacak olan heparin, klasik heparinde bulunan koruyucu maddelerin kök hücrelerin büyümesi üzerine zararlı etkileri olduğundan, koruyucu madde içermemelidir.

Kortikal kemik geçilip kemik iliği boşluğuna gelindikten sonra, buradan her seferde en fazla 3-5cc. kemik iliği aspire edilerek sinüzoid kanın bu içeriğe karışması engellenmelidir. Az miktarda ve ani yapılan aspirasyon işleminin periferik kana oranla daha yüksek konsantrasyonda kemik iliği hücresi içerdiği gösterilmiştir.

Aynı amaçla bir dahaki aspirasyon, iğneyi 180° çevirdikten sonra ve kemik iliği iğnesi birkaç milimetre daha derine ilerledikten sonra yapılmalıdır. Bu nedenle bir kez açılmış bir delikten sayısız aspirasyon yapılabilir.

Enjektör içine bir seferde alınmış olan 3-5 cc. kemik iliği, süratle transfüzyon seti ve aplikatörle bağlantısı sağlanmış olan torba içerisine aktarılmalıdır. Bazı merkezler, D.Thomas'ın ilk tanımladığı gibi kemik iliğini içinde ACD-A bulunan metal toplayıcı içinde toplama ve sonradan filtre etme eğilimindedirler. Ancak, bu açık bir sistem olduğundan terk edilmiştir ve enjektör içeriğinin direkt olarak torba içerisine toplandığı kapalı sisteme geçilmiştir. Böyle bir düzenek toplanan kemik iliğinin bakteriyel kontaminasyon riskini azalttığı gibi alıcıya infüzyonu da kolaylaştıracaktır.

Kemik iliği enjektör içerisine alınıp, içerik 63 ml. sitrat fosfat dextroz adenin (CPDA-1) içeren toplama torbasına boşaltıldıktan sonra enjektörü heparin solüsyonu ile yıkama işlemi başlangıçta olduğu gibi tekrarlanmalıdır.

Her enjektörün içerdiği kemik iliği miktarı torbaya aktarılmadan önce okunmalı, kayıt altına alınmalı ve böylece bir torbada toplanan miktar belirlenmelidir.

Toplama torbası otomatik çalkalayıcı üzerinde olmalı veya bir eleman tarafından nazikçe aralıklı olarak çalkalanmalıdır.

Toplama işleminin herhangi bir aşamasında daha önce vericiden alınmış olan bir ünite kan transfüze edilmelidir.

Kemik iliği çekirdekli hücre hedef sayısına ulaşana kadar kemik iliği toplama işlemine devam edilir. Her bir torbada toplanan miktar 300cc. yi aşmamalıdır.

Kemik iliği toplama işlemi tamamlandıktan sonra, kemik iliği iğne giriş yöreleri tekrar temizlenmeli ve her yöreye lokal anestetik madde enjeksiyonu yapıp, sıkıca bandajlanmalıdır.

Bandaj 24 saat sonra çıkarılmalı ve vericinin 48

saat sonra duş almasına müsaade edilmelidir.

Kemik iliği toplama işleminin tamamlanmasından sonra ilave transfüzyon ihtiyacının belirlenmesi amacıyla vericinin kan tablosu kontrol edilmelidir.

Kemik iliği alım yöresine gerekirse toplama işlemi sonrasında birkaç saat boyunca saatte 15-20 dk. buz uygulaması yapılabilir.

Kemik iliği alım yöresi, toplama günü içerisinde kanama ve sonraki günlerde enfeksiyon açısından kontrol edilmeli ve verici bu süre içerisinde taburcu edilirse bu konu hakkında bilgilendirilmelidir.

Kemik iliği toplama gününde vericide ancak barsak hareketleri başladıktan sonra ağız yolu ile beslemeye başlanmalıdır.

Toplama işleminden 24-48 saat sonra, vericiye ağrı ve şişliği engellemek üzere kemik iliği toplama yöresine birkaç saat boyunca saatte 15-20 dk. sıcak uygulaması önerilebilir.

Vericiye, kemik iliği alım yöresinin durumuna göre antibiyotik, ağrı kesiciler veya gerekirse bulantı gidericiler verilebilir.

Vericilerin toplama işlemi sonrasında birkaç gün boyunca fiziksel aktivitelerini kısıtlamaları gerekebilir.

Torba içerikleri alıcıya infüze edilmeden önce her torbadan mikrobiyolojik kültür örneği ve CD34 hücre analizi için örnek alınmalıdır.

Alıcıya kemik iliği infüzyonundan önce kortikosteroid, antihistaminik ve antiemetik kombinasyonundan oluşan premedikasyon uygulanmalıdır.

Her bir torba içeriği 170µ boyutunda filtreli kan transfüzyon setleri kullanılarak merkezi bir damar yolundan alıcıya infüze edilmelidir.

Vericinin hastaneden taburcu edilmesinden sonra kemik iliği toplama yöresinde ağrının devamı, kanama, kızarıklık, bacaklarda şişlik ve ağrı, göğüs ağrısı, nefes darlığı, titreme ve ateş yükseliği, sürekli öksürük olması durumunda hemen doktora müracaat etmesi hatırlatılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Buckner CD, Clift RA, Sanders JE, Stewart P, Bensinger WI, Doney KC, Sullivan KM, Witherspoon RP, Deeg HJ, Appelbaum FR, Storb R, Thomas ED. Marrow harvesting from normal donors. *Blood* 1984; 64:630-634.
2. Thomas ED, Storb R. Technique for human marrow grafting. *Blood* 1970; 36:507-515.
3. Lin A, Carr T, Herzig R, Rowley S, Buchholz D Evaluation of a disposable bone marrow collection and filtration kit. *Transfusion* 1987; 27:526.
4. Meagher RC, Herzig RH. Techniques of harvesting and cryopreservation of stem cells. *Hem Oncol Clin N Am* 1993; 7:501-533.
5. Confer DL, Stroncek DF. Bone Marrow and peripheral blood stem cell donors. In Thomas ED, Blume KG, Forman SJ (eds). *Hematopoietic cell transplantation. Second Edition*, Malden, Blackwell Science, 1999; 421-430.
6. Kushida T, Inaba M, Ikebukuro K, Ngahama T, Oyaizu H. A new method for bone marrow cell harvesting. *Stem Cells* 2000; 18:453-456.
7. Isola L, Scigliano E, Fruchtman S. Long-term follow-up after allogeneic granulocyte colony-stimulating factor-primed bone marrow transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2000; 6:428-433.