

Kemik İliği Transplantasyon Merkezinin Yapılanması (Kurulması ve İşler Hale Getirilmesi)

Süleyman DİNÇER

Ankara Numune Hastanesi, Kemik İliği Transplantasyonu (KİT) Merkezi
Azerbaycan Sağlık Bakanlığı Merkezi Klinika Hastanesi, Hematoloji-Onkoloji Kliniği ve KİT Ünitesi

Hiroşima ve Nagazaki'de radyasyona maruz kalan hastalarda görülen hematolojik etkiler, kemik iliğinin muhtemel radyoprotektif etkileri hakkındaki araştırmaları stimüle etmiştir. 1950'ler ve 1960'lar boyunca bilim adamları, hematopoezin kemik iliği hücrelerinin intravenöz infüzyonu yoluyla tamamıyla yeniden oluşturabileceklerini bulmuştur. Klinisyenler, hem konjenital ve akkiz kemik iliği yetmezliği sendromlarını tedavi etmek için ve gelişmiş malign hastalığı tedavi etmek için kullanılan kemoterapinin ve yüksek doz radyasyonun ölümcül miyeloablatif etkilerinden hastaları kurtarma için; kemik iliği [[elde edilen hemopoetik stem cell(HSC)] transplantasyonunun (KİT) yararlarını gördüler.

Başlangıçtaki ilk denemeler, otolog transplantasyonun tersi olarak allojenik transplantasyonu ile gerçekleşmiştir. Allojenik transplantasyondaki en önemli sorun; hem donörün iliğinin alıcı tarafından reddinde hem de alıcının dokularına karşı donörün immünolojik olarak olgun lenfositleri tarafından geliştirilen reaksiyon olan graft versus host hastalığının (GVHD) oluşturduğu atılım (rejeksiyon) reaksiyonu idi. 1960'ların ortalarında HLA (Human Lokosit Antijeni) sisteminin bulunması, klinisyenlere kardeş donör/alıcı çiftleri arasında birbirini tutan (matched) başarılı allojenik KİT'i yapmalarını sağladı. Uygun dozda radyasyon ,miyeloablatif kemoterapotik rejimenler ve de GVHD'nin önlenmesi için kullanılan farmakolojik tedavilerin saptanmasına yönelik araştırmaların memnun edici sonuçları ile bu yöntemin başarısı kanıtlandı. 1970'lerin sonuna kadar, allojenik KİT, büyük ölçüde deneysel ve genellikle fetal sonuçlanan aplastik aneminin, immün yetmezlik send-

romlarının ve birçok lösemi çeşidinin iyileştirilebilmesine dair bulguların objektif olarak belirlenmesi sonucu kabul gören bir tedavi yöntemi haline gelmiştir.

Geniş spektrumlu antimikrobikler ve siklosporin gibi güçlü immünosüpresif ajanların gelişimine rağmen; allojenik KİT'den sonra hayatta kalma şansı 1980'lerden bu yana büyük ölçüde değişmedi. Bu kısmen, daha çok yüksek-riskli hastalarda daha geniş şekilde uygulanıyor olmasından kaynaklanıyor olabileceği akıldan çıkarılmamalıdır. Lösemi ve lenfomada yüksek doz tedavinin memnuniyet veren sonuçları ve daha iyi rejimenlerin geliştirilmesi ile; otolog transplantasyona olan ilgiyi yeniden artırmıştır. 1990'lı yıllardan itibaren, her yıl allojenik transplantlardan (AT) daha çok otolog transplantasyon (OT) gerçekleştirilmektedir.

TRANSPLANTASYON SIRASINDA UYGULANAN PROSEDÜRLERE GENEL BİR BAKIŞ

İlk bölümler de anlatıldığı gibi, hematopoetik stem cell (HSC); kemik iliği oluşturan elemanları yok olmuş bir alıcının tüm hematopoetik ve lenfoid sistemini yeniden oluşturma kapasitesine sahip bir hücre olarak tanımlanmaktadır. Teorik olarak bu sadece bir hücreyle başarılabilir, ancak klinik uygulamada alıcının vücut ağırlığına göre kilo başına en az 1-3 X 10⁸ nukleuslu kemik iliği hücrelerinin infüzyonu, kalıcı ve hızlı engraftment (tutması) sağlamaktadır. Bu nukleuslu kemik iliği hücrelerinin çok küçük bir bölümü (100.000 hücrede 1'den daha az) HSC olarak tahmin edilebilmektedir. Bunlar morfolojik olarak lenfositlerden ayırt edilemez, ama CD34+, HLA class II - ve CD38- gibi karakteristik bir hücre yüzey antijen

yapısına sahiptir. Bu hücreler CD4, yüzey immüno-globülini ve glikoforin gibi markerleri bulundurmazlar.

Transplantasyon için kemik iliği hücreleri, posterior iliak kemikten, ilik kavitesine kemik iliği için özel iğnelerin sokulması ve aspire edilmesi yolu ile elde edilir. Bu prosedür genellikle ameliyathane şartlarında genel anestezi altında yapılır. Alıcının ağırlığına göre kilogram başına 15-20 mL'lik bir sıvı kemik iliği toplanır ve bir işleme tabi tutmadan veya bunu alıcıya reinfüze etmeden önce kemik parçaları ile diğer hücre kümelerini ayırmak için filtre edilir. Kemikten İlik alma işi genellikle iyi tolere edilmektedir ve donöre ait riskler genel anestezinin riskleri ve de çok nadiren bu bölgeden olan abondan bir kanama veya yanlış yere uygulanmış aspirasyon iğnelere bağlı nöronal hasar ile sınırlı olarak kabul edilebilir.

1981 yılında Körbling ve arkadaşları, HSC'lerin alternatif kaynağı olarak periferik stem cell (PSC) kullanımını tanımlamış ve klinik uygulaması gerçekleştirilmiştir. Malign bir hastalığa sahip olan şahıslarda yüksek doz kemoterapiden sonra ya da tek başına G-CSF veya GM-CSF ile stimule edilerek; çok sayıda hemopoetik stem cell in kemik iliği ortamından ayrılarak periferik sirkülasyona katıldıkları ve bir ya da daha çok aferez işlemi ile kolaylıkla toplanabildikleri bilinmektedir. Stimule edilerek HSC lerin mobilize edildiği yer olarak periferik kan, neredeyse tamamiyle otolog transplantasyon için bir hücre kaynağı olarak ilik ile yer değiştirir . Bu işlemin avantajları, kolay toplama, transplantasyondan sonra çok daha hızlı engraftment ve potansiyel olarak daha az tümör kontaminasyonudur.

Üçüncü bir potansiyel HSC kaynağı ise 1988 yılında Gluckman ve arkadaşları tarafından , ilikten çok daha fazla konsantr primitif hücre içerdiği görülen umbilikal kordon kanının olduğunu bildirmiştir. Doğum esnasında anneye veya yeni doğana zarar vermeksizin 250 mL'ye kadar toplanabilir. Anrelated (akraba olmayan) allojenik transplantasyon konusunda, kordon kan bankası ile yeni bir devrim başlatılabilir umudu taşımakla birlikte kordon kanı yetişkin alıcılara güvenilir şekilde engraft etmek üzere yeterli miktarda HSC'ler içermeyebilir . Bunlarla birlikte son birkaç yılda ayrıca fetal kemik kavitesinden elde edilebilecek primitif hücrelerden de belki de daha az ve HLA uyumu aranmadan kemik iliği nakli veya organ naklinin oluşabileceğine dair bazı kanıtlar elde edilmiş ve çalışmalar bir çok laboratuarda yarışırcaasına devam etmektedir

Gerçek transplantasyon prosedürü, toplanan stem cell konsantrinin intravenöz yolla infüzyonudur. Birçok sağlık personeli bile bu prosedür hakkında belki de doğru bir bilgiye sahip değildir. Otolog kemik iliği hücreleri veya periferik HSC lerin kriopreservasyonu sırasında kullanılan dimethylsulfoxisol solüsyonu (DMSO) , fazla bekletilmeden yapılan allojenik reinfüzyonlar çok iyi tolere edilebilmekle birlikte bazen orta derecede pulmoner ve sistemik toksisiteye neden olabilir. HSC'ler, tam olarak anlaşılammış olan mekanizmalar ile kemik iliği kavitesine kolayca yerleşmektedir, ve ilk nötrofillerin tutması için geçen 10 ila 25 günün ardından trombositler ve eritrositler de tutarak ilik kavitesine yerleşir. Bu, donör veya otolog HSC hücrelerinin engraftmentini (tutmasını) gösterir.

Yukarıda da belirtildiği gibi aslında KİT ve ardından engraftman için bir tek kök hücre yetebilir gibi olsa da Kemik iliği Transplantasyon (KİT) yapılması gereken işlemler o kadar basit değildir. Asıl olan KİT merkezinin kurulabilmesi ,yapılandırılması ve işler hale getirilmesi birden çok şart a bağlı bir oluşumdur. Bu girişimin başlaması ve devamlılığı gerek ve yeter şart olarak karşımıza çıkan en büyük sorun olsa da , bu gerekli şartları burada tartışılacak ve kurmayı düşünen bir hekime yol göstermek amaçlanacaktır.

KİT MERKEZİNİN KURULMASI

KİT merkezinin kurulabilmesi için öncelikli olarak bir hastane ve bu hastane yönetiminin KİT merkezi kurma ve bunun gerekli şartlarını yerine getirme kararı ve ardından transplantasyon için gerekli bir boş saha gereklidir. Bu kurmak için ilk gerekliliktir. Bunun ardından gerekli ekipman, cihaz, donanımın ve materyalin temini ardından gelen önemli ihtiyaçlardır. Bunlarla birlikte tüm cihaz ve benzeri materyallerin hazır olması kesinlikle KİT yapmanızı sağlayamaz. Bunun ardından gerekli olan diğer önemli gereç yetişmiş insan gücü ve bilgisi, sarf malzemeleri , prospektif klinik araştırmalar ve arşiv sisteminin kurulması gereklidir. Bu bahsedilen şartları daha anlaşılır olarak anlatacak olursak.

Ülkemizde KİT merkezinin kurulabilmesi için asgari esaslar S.B. Tedavi Hizmetleri Genel Müdürlüğünün Mart 2001 yılında yayınlanan Organ ve Doku Nakli Hizmetleri Yönetmeliğinin Kemik İliği nakli merkezleri ve Kemik iliği nakli doku bilgi işlem merkezleri yönergesi ile belirlenmiştir. S.B. nin ilk hedefi KİT nin tıbbi uygulamalarında yüksek kaliteyi sağlamaktır.

Bu yönetmelik çerçevesinde uyulması gereken kurallar aşağıda belirtilmiştir. Bu yönetmelikte belki de en önemli kural Kamu kurumları ile birlikte tam teşekküllü özel merkezlere de belli şartlar yerine getirilerek izin vermesidir. Kemik iliği nakli merkezinin kurulması planlanan tam teşekküllü hastanede bulunması gereken asgari destek olanakları şunlar olmalıdır:

- a) HLA Doku Tipleme Laboratuvarı,
- b) Mikrobiyoloji laboratuvarı,
- c) 24 saat hizmet veren Hematoloji ve Biyokimya Laboratuvarı,
- d) Histopatoloji,
- e) Radyoloji ve Görüntüleme,
- f) Sitogenetik,
- g) Kan Ürünü Desteği (Eritrosit, Trombosit ve diğer kan ürünleri, HLA uyumlu trombositler, filtre edilmiş veya CMV negatif kan ve kan ürünleri, ışınlanmış kan ürünleri),
- h) Eczane,
- i) Tüm ana uzmanlık birimleri (Göğüs Hastalıkları, Gastroenteroloji, Nefroloji, Kardiyoloji, Nöroloji, Psikiyatri, Beyin Cerrahisi, Enfeksiyon Hastalıkları, Vasküler ve Genel Cerrahi),
- j) Yerinde bronkoskopi ve endoskopi imkanları,
- k) Yoğun bakım ünitesi.

Ayrıca Pediatrik KİT üniteleri için çocuk cerrahisi ve diğer çocuk üst uzmanlık alanları bulunmalıdır kuralı ve Radyoterapi ile HLA tipleme laboratuvarları için ilişkili merkezler kullanılabilir. Radyoterapi merkezi aynı şehirde olması tercih edilir.

YATAN HASTA BÖLÜMÜ İÇİN ASGARİ KURALLAR

Yatan hasta bölümünde hava kirliliğini en aza indiren ayrılmış yatan hasta ünitesi, enfeksiyon korunumu ve yalıtımını sağlayan tedbirler alınmış olması ana esas kuraldır.

Ayrıca KİT merkezinde şu bölümler bulunmalıdır:

a) En az 2 adet tek yataklı hasta odası ve hasta odalarından en az bir tanesi gerektiğinde yoğun bakım odasına dönüştürülebilecek alt yapıya sahip olmalıdır.

b) Kemik iliği nakli ünitesi ve odaları güncel izolasyon ölçütlerine uygun oluşturulmalıdır.

2) Aferez Ünitesi;

a) Kök hücre ve trombosit toplama cihazları bulunmalıdır,

b) İşlem sırasında hasta veya vericinin yattığı koltuklar bulunmalıdır.

3) Kök hücre İşleme, Dondurma, Saklama (Kryoprezervasyon) Ünitesi;

a) Sıvı Nitrojen tankı, saklama tankları, kontrolü dondurucu veya mekanik dondurma ve saklama imkanları olmalıdır,

b) Laminar hava akımı kabini bulunmalıdır.

4) Kemik İliği Nakli Polikliniği; Nakil öncesi hasta ve vericilerin değerlendirildiği ve nakil sonrası takiplerin yapıldığı ayrı bir bölüm olarak bulunmalıdır.

5) Arşiv Merkezi; Hastalara ve Merkez çalışmalarına ilişkin bütün bilgi ve verilerin saklandığı bir birim bulunmalıdır.

Bu yukarıdakiler haricinde işletilmesi için gerekli olan ihtiyaçlar vardır. Bunun en başında işletme veya Kit yapabilme yeteneği gelir ki sadece bu ihtiyacın karşılanamaması yüzünden ülkemizde bir çok örneğini kolaylıkla gördüğümüz merkezler atıl olarak kalmıştır. Buradaki temel gereklilikler ise legal makale desteği ,standart işlemlerin el kitapları ve kullanım kılavuzları, bilgilerin kayıt edilebileceği sistemler , gerekli sağlık otoritesinden izin alınması ve en önemlisi personel eğitimlerinin tamamlanması ve neticelerin bildirilmesidir.

Burada kemik iliğini yapacak kişi daha önceden de belirtildiği gibi eğitim almış sağlık personeli dir yani kadro veya KİT ekibidir.

Kadro veya Transplant Ekibi ve Nitelikleri

a) Kemik İliği Nakli Merkezi Sorumlusu: Kemik iliği transplantasyonu konusunda yan dal uzmanlık sonrası en az 1 yıllık deneyimli, hematoloji veya onkoloji branşlarında uzman (çocuk üniteleri için Çocuk Hastalıkları uzmanlığı sonrası hematoloji, onkoloji veya immunoloji yan dal uzmanlığı olan) veya kemik iliği nakli alanında en az 3 yıl deneyimi olan iç hastalıkları veyahut çocuk sağlığı ve hastalıkları uzmanı,

b) Hematoloji, onkoloji, dahiliye veya pediatri uzmanı bir doktor,

c) Her 3 hasta yatağı başına bir hemşire,

d) Aferez ve Saklama Ünitesinde hemaferes konusunda deneyimli bir uzman tabip sorumluluğunda, bir hemşire ve bir teknisyen bulunmalıdır.

Bir program yöneticisi ve transplantasyon alanında eğitilmiş veya deneyim kazanmış en az bir doktoru içeren, kendini bu işe adanmış bir takım, en az bir yıldır merkezde bulunmalıdır. Bir merkezinde bu konuda uzmanlığı sağlamış olmak için bir önceki yılda en az 10 transplant gerçekleştirilmelidir. Eğer programda sadece bir tür (autologous veya allogeneic) yapılıyorsa yıl başına o türden en az 10 transplant; hem allogeneic hem de autologous transplant yapılıyorsa yıl başına her iki türden de en az 10 transplant yapılmalıdır. Bu gerek şart ül-

kemizin imkanları nisbetinde 10 transplan olarak belirlenmiştir (en az biri allogeneic) . Transplant takımının üyeleri ve diğer kadro için gereksinimler aşağıda verilmiştir:

Doktor Kadrosu

Yönetici Hekim: Program yöneticisi , hematoloji, tıbbi onkoloji, immunoloji ve pediatrik hematoloji/onkoloji alanlardan en az birinde eğitilmiş veya sertifikalı olmalıdır:. Ayrıca yöneticinin, özellikle KİT ile tedavi edilen hastaların klinik yöntemlerinden sorumlu olan bir doktor olarak en az bir yıllık klinik eğitimi veya iki yıl deneyimi (yatan hasta/poliklinik hastası) olması gereklidir.

Diğer Transplant Hekimleri: Çalışan diğer doktorların da değişen derecelerde yukarıdaki dallarda eğitilmiş olması gereklidir. Bu doktorlar tarafından verilen tıbbi hizmetleri kontrol etme görevi yöneticiye aittir. Çalışan tüm doktorların transplantasyon tıp dalında eğitilmiş ve yukarıda belirtilmiş gibi eğitim sertifikası almaları tavsiye edilir.

Danışman Doktorlar

Her KİT yapılan merkez, ana disiplinlerden yoğun tıbbi veya pediatrik tedavi gerektiren hastaların bakımında yardımcı olabilecek, özellikle aşağıdaki alanlarda mümkünse eğitilmiş ve bu konuda deneyimli (sertifikalı) danışman doktorlar olması gereklidir . Bunlar Akciğer hastalıkları, gastroenteroloji, nefroloji, bulaşıcı hastalıklar (immün defektli hastaların tedavisinde deneyimli), kardiyoloji, psikiyatri (psikososyal değerlendirme için) ve radyasyon onkoloji deneyimli hekimlerdir.

Hemşireler

Transplant programlarının hematopoietic transplant alan hastaların bakımı için eğitilmiş ve deneyimli hemşireleri olmalıdır. Eğitim, hematoloji/onkoloji hasta bakımı, sitotoksik terapi verilmesi, immünkomprime hasta bakımı ve savunma mekanizmaları ile ilgili bulaşıcı komplikasyonların kontrol edilmesi, kan komponentleri verilmesi ve yeterli seviyede yoğun tıbbi/pediatrik hasta bakımını bulundurmalarıdır.

Diğer Kadro

Her programın destek servislerini sürdürebilmeleri için aşağıdaki kadrolarda çalışanı olması gereklidir.

1. Transplant öncesi hasta değerlendirilmesi, tedavi koordinasyonu ve transplant sonrası izleme ve bakımın başarılı olmasını sağlamak Transplant Koordinatörleri gereklidir

2. İlaçların güvenli ve uygun kullanımını için eczacı.

3. Tüm parenteral beslenmeyi içeren, hastaların beslenme durumlarıyla ilgili diet konsültasyon sağlamak için diyetisyen.

4. Sosyal Hizmetler uzmanı

5. Fizik Tedavi uzmanı

6. Veri Yönetimi Personeli: "Veri Yönetimi" bölümündeki hedefleri yerine getirmek için gereklidir

Poliklinik

1. Hızlı Değerlendirme ve Tedavi için 24 saat hazır bulunmalıdır.

2. Transplant hastalarının bakımında deneyimli hemşireler kadrodan olmalıdır.

3. Uzun süre infüzyon veya Çoklu ve karışık Tedavi veya Kan ürünlerinin Transfüzyon gerektiren hastaların bakımı için ayrılmış bir ayaktan hasta bakım alanı bulunmalıdır.

Diğer İmkanlar

Ayrıca her merkezin:

ASBMT ve ISHAGE'nin birleştirilmesiyle oluşturulmuş FAHCT tarafından geliştirilen standartlara uyan, işleyen bir laboratuvar ve Allogeneic kemik iliği yapan merkezlerin graft-versus-host hastalığı yorumunda deneyimli bir patoloğa erişimi olmalıdır.

KAYNAKLAR

1. JF Apperley, E Gluckman, A Gratwohl. Blood and Marrow Transplantation. The EBMT Handbook. Paris (Revised Edition) 2000.
2. ED Thomas, KG Blume, SJ Forman. Hematopoietic Cell Transplantation. 2. Baskı. USA, 1999.