



Hematopoietik Kök Hücre Nakli

Prof Dr Engin KELKİTLİ
2026

HKHN Nedir?

Tanım:

Hematopoietik kök hücre nakli (HKHN), kemik iliği yetmezliği, hematolojik maligniteler veya kalıtsal kan hastalıkları gibi durumların tedavisinde kullanılan, hastaya sağlıklı hematopoietik (kan yapıcı) kök hücrelerin verilmesi işlemidir.

Amaç:

- Fonksiyonel kemik iliğinin yeniden oluşturulması
- Tümör yükünün azaltılması (özellikle allojenik nakilde GVL etkisi)

Nakil Türleri:

- **Otolog:** Hastanın kendi kök hücreleri kullanılır
- **Allojenik:** Uyumlu bir vericiden alınan hücreler kullanılır
- **Sinjenik:** Tek yumurta ikizinden alınır (nadir)

Tarihçe

- 📖 **1950'ler – İlk Denemeler:**
 - Radyasyonla hasarlanmış kemik iliği, sağlıklı kök hücrelerle restore edilmeye çalışıldı (fare deneyleri).
 - İlk başarılı kök hücre nakli, 1957'de Thomas ve arkadaşları tarafından yapıldı.
- 🏥 **1968 – İlk Klinik Uygulama:**
 - İlk insan allojenik kemik iliği nakli, ağır kombine immün yetmezlikli bir çocuğa başarıyla uygulandı.
- 🧪 **1980'ler – Otolog Nakiller:**
 - Yüksek doz kemoterapiden sonra hastanın kendi kök hücrelerinin nakli yaygınlaştı.
- 🧴 **1990'lar – Periferik Kök Hücre Kullanımı:**
 - Kemik iliği yerine periferik kan kök hücrelerinin kullanımı arttı.
 - Aferez ve mobilizasyon teknikleri gelişti.
- 🌐 **Günümüz:**
 - CAR-T hücre tedavileri ile kombine uygulamalar
 - Genetik hastalıklarda gen düzeltmeye yönelik nakiller
 - Uluslararası donör havuzları (örn. TÜRKÖK, DKMS)

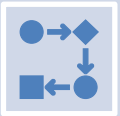
Kök Hücre Tanımı



Kök hücreler, kendini yenileyebilen ve farklı hücre tiplerine dönüşebilen özelleşmemiş hücrelerdir.



Temel Özellikleri:



**Kendini yenileme
(self-renewal):**

Kök hücreler bölünerek yeni kök hücreler oluşturabilir.



**Farklılaşma
potansiyeli:**

Belirli uyarılarla özelleşmiş hücrelere dönüşebilirler (örn. eritrosit, nötrofil, lenfosit).

Tür	Tanım	Örnek
Totipotent	Tüm embriyonik + ekstraembriyonik dokulara dönüşebilir	Zigot (ilk 1-3 gün)
Pluripotent	Tüm embriyonik hücre tiplerine dönüşebilir (vücut hücreleri)	Embriyonik kök hücreler
Multipotent	Sadece belirli doku/organ sistemlerine ait hücrelere dönüşebilir	Hematopoietik kök hücreler

 Not:

HKHN’de kullanılan **hematopoietik kök hücreler**, **multipotent** hücrelerdir. Sadece kan hücrelerine dönüşme yeteneğine sahiptirler (eritrosit, lökosit, trombosit gibi).



Hematopoietik Kök Hücreler

Hematopoietik kök hücreler aşağıdaki üç ana kaynaktan elde edilebilir:

- **Kemik iliği**
 - Özellikle pelvis, sternum ve femur başı gibi düz kemiklerde yoğun bulunur.
- **Periferik kan**
 - G-CSF (Granülosit Koloni Stimüle Edici Faktör) ile mobilize edildikten sonra aferez yoluyla toplanır.
- **Göbek kordonu kanı**
 - Yenidoğanlardan doğum sırasında toplanır. Zengin HKH kaynağıdır.
-  **Görevleri:**
- **Kan hücrelerinin sürekli üretimini sağlamak**
(eritrosit, lökosit, trombosit)
- **Kemik iliği fonksiyonlarının devamını sağlamak**
- **Bağışıklık sisteminin yeniden yapılandırılması** (özellikle allojenik nakilde)

Nakil Türleri

- Otolog: Hastanın kendi hücreleri, GVHD riski yok.

- Allojenik: Vericiden, GVL etkisi mevcut.

- Sinjenik: Tek yumurta ikizi, çok nadir.

Kök Hücre Kaynakları

- Periferik Kan:

Aferez ile toplanır, hızlı iyileşme.

- Kemik iliği:

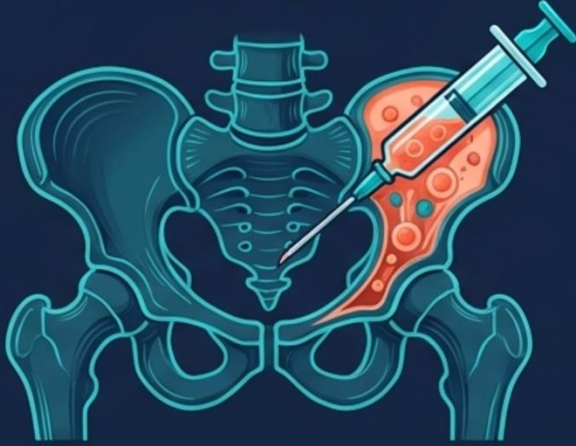
Aspirasyonla alınır, GVHD riski daha az.

- Göbek Kordonu:

Doğumda alınır, hücre sayısı sınırlı.

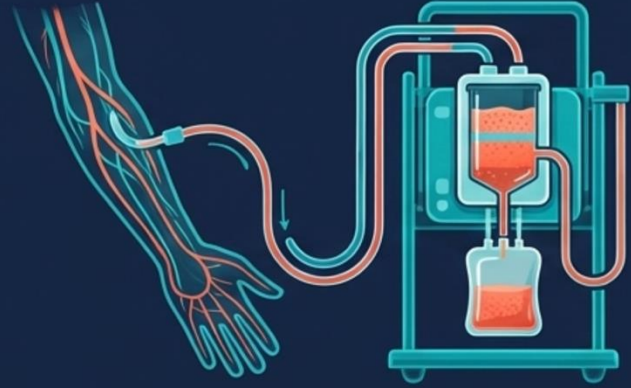
Kök Hücre Kaynakları ve Hasat Yöntemleri

Kemik İliği (BM)



- **Metot:** Ameliyathanede genel anestezi altında posterior iliak krestten multipl aspirasyon.
- **Avantaj:** İçerdiği farklı hücre profili nedeniyle Kronik GVHD riski daha düşüktür.
- **Dezavantaj:** Donör için invazivdir. Engraftman süresi uzundur.
- **Klinik Tercih:** Pediatrik ve non-malign (örn: Aplastik Anemi) vakalarda sık tercih edilir.

Periferik Kan (PBSC)



- **Metot:** Donöre 4-5 gün G-CSF verilerek kök hücrelerin kana karışması (mobilizasyon) sağlanır. Aferez cihazı ile toplanır. Anestezi gerektirmez.
- **Avantaj:** Çok yüksek CD34+ hücre dozu toplanır. Engraftman çok hızlıdır.
- **Dezavantaj:** Yüksek T-hücresi barındırdığı için Kronik GVHD riski kemik iliğine göre daha fazladır.
- **Klinik Tercih:** Yetişkin malignite vakalarında günümüzdeki standarttır.

	HLA-İdentik Kardeş	MUD (Akraba Dışı)	Haploidentik	Kordon Kanı
Bulunabilirlik Hızı	Hızlı ✓	Yavaş (Aylar sürebilir) !	Çok Hızlı (Her an) ✓	Hızlı ✓
Hücre Dozu	Öngörülebilir / Yüksek	Yüksek	Yüksek	Düşük ↓
GVHD Riski	Düşük	Yüksek	Yüksek (PT-Cy ile düşürülür)	Düşük
Graft Yetmezliği	Çok Nadir	Nadir	Daha Sık !	Daha Sık !

Güncel Gelişme: Geçmişte sadece HLA-identik kardeşler tercih edilirken, T-hücre deplesyonu ve PT-Cy (Post-transplant siklofosfamid) devrimi sayesinde Haploidentik nakiller günümüzde tam uyumlu nakillerle yarışır hale gelmiştir.

HKHN Endikasyonları

- Lösemi (ALL, AML)

- Lenfoma (Hodgkin, Non-Hodgkin)

- Multiple Miyelom

- Aplastik Anemi

- Talasemi, SCID gibi kalıtsal hastalıklar

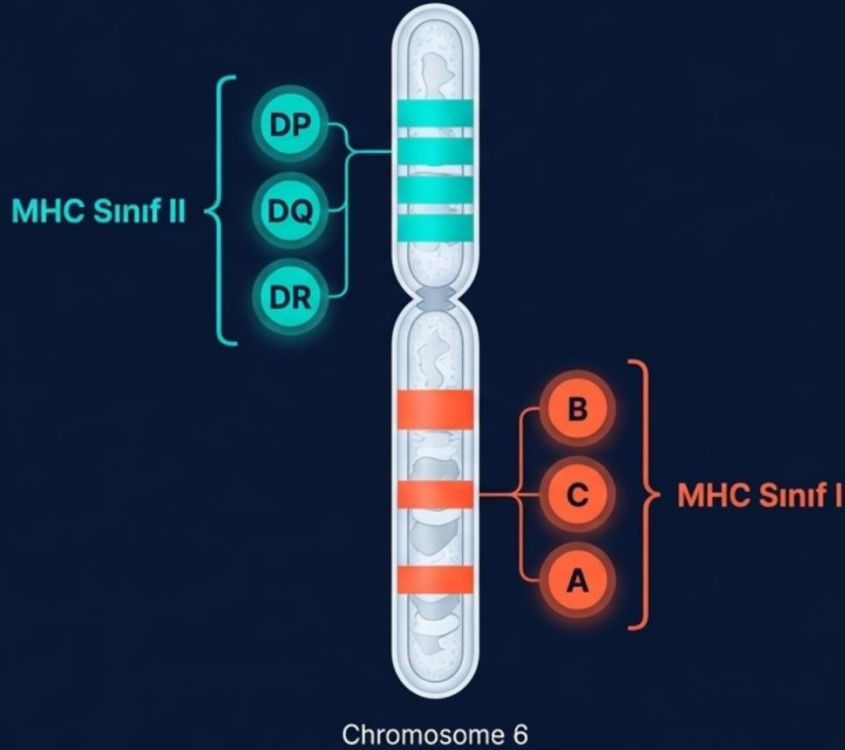


Klinik İpucu: Otolog nakilde amaç yüksek doz kemoterapinin kemik iliği toksisitesinden hastayı “kurtarmaktır” (Rescue). Allojenik nakil ise yeni bir immün sistem transferidir (Replacement).

Uygunluk ve HLA Eşleşmesi

-  **HLA Sistemi (Human Leukocyte Antigen):**
- HLA, hücrelerin "ben" olarak tanınmasını sağlayan yüzey proteinlerini kodlayan genetik bir sistemdir.
- **HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-DR, HLA-DQ** gibi lokuslardan oluşur.
- HKHN'de özellikle **HLA-A, -B, -C ve -DR** uyumu hayati önemdedir.
-  **HLA Eşleşmesinin Rolü:**
- **Allojenik nakillerde** donör ile alıcının HLA uyumu kritik önemdedir.
- HLA uyumu sağlanamazsa bağışıklık sistemi **donör hücrelerini reddedebilir** veya **GVHD (Graft-versus-host disease)** gelişebilir.
- Tam uyumlu kardeş donör (MSD - matched sibling donor) genellikle en iyi seçenektir.
- Uyumlu akraba dışı vericiler (MUD - matched unrelated donor) veya kordon kanı da alternatif olabilir.

HLA Tiplemesi: İmmünolojik Şifremiz



Altın Standart: Yüksek Çözünürlüklü (Allelik) Tipleme

Mükemmel uyum için 8/8 (HLA-A, -B, -C, -DRB1) veya 10/10 (+ HLA-DQ) tam uyum aranır.



İstatistik Paneli

Mendel genetiği kuralları gereği, bir hastanın tam uyumlu (HLA-identik) bir kardeşe sahip olma ihtimalidir.



Klinik Uyarı: Uyumsuzluklar (mismatches) GVHD ve graft reddi riskini artırır. Ancak HLA-DPB1 lokusundaki 'permisif' (izin verilebilir) uyumsuzluklar modern algoritmalarla tolere edilebilir.

Birden fazla uyumlu donör bulunduğunda klinisyen nasıl seçer?



1. Yaş (En Kritik)

Daha genç donör =
Daha yüksek
sağkalım oranı. Diğer
tüm sekonder
faktörlerden daha
üstündür.



2. CMV Durumu

CMV negatif hastaya
CMV negatif donör
seçilmesi esastır.
Pozitiften negatife
nakil ölümcül
reaktivasyon riski
taşıır.



3. Cinsiyet ve Parite

Çok doğum yapmış
(multipar) kadın
donörler,
alloimmünizasyon
nedeniyle artmış
GVHD riski taşıır.



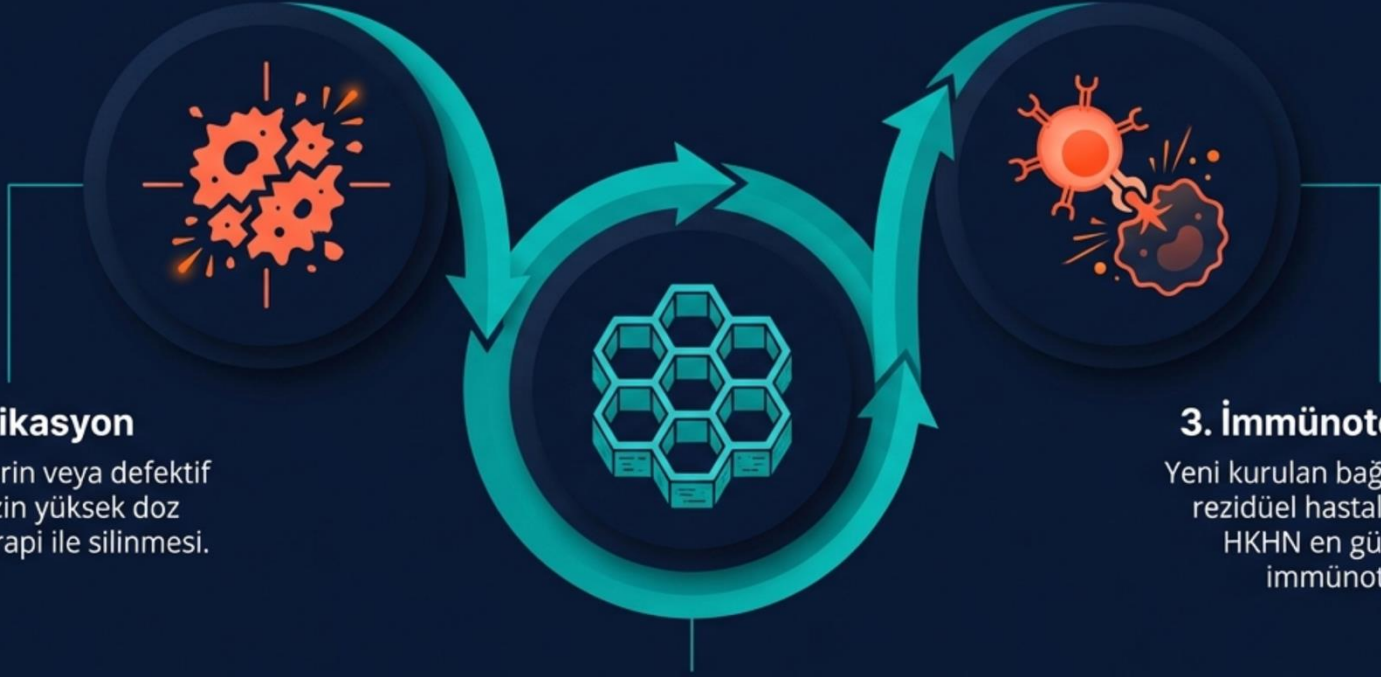
4. ABO Uyumu

Major uyumsuzluk
gecikmiş eritrosit
engraftmanına;
minor uyumsuzluk ise
akut hemolize yol
açabilir.



5. DSA Seviyesi

Donör Spesifik
Antikorlar (MFI >
10,000) özellikle Haplo
ve Kordon kanında
primer graft reddinin
ana sebebidir.



1. Eradikasyon

Malign hücrelerin veya defektif hematopoezin yüksek doz kemo/radyoterapi ile silinmesi.

2. Boşluk Yaratma

Donör kök hücrelerinin yerleşebilmesi (homing) için kemik iliği nişlerinde fiziksel alan açılması ve immün ablasyon.

3. İmmünoterapi (GVT)

Yeni kurulan bağışıklık sisteminin rezidüel hastalığı yok etmesi. HKHN en güçlü hücresel immünoterapidir.



Kondisyonlama Rejimleri Spektrumu

Kemo/Radyoterapi Toksisitesi ve Doğrudan Tümör Ölümü Artar



MAC (Miyeloablatif)



TBI $\geq$ 8 Gy veya Busulfan $>$ 9mg/kg.
İlk geri dönüşümsüz olarak silinir. Kök hücre desteği şarttır. Maksimum tümör redüksiyonu. Genç/komorbiditesiz hastalarda tercih edilir.

RIC (Azaltılmış Yoğunluk)



Toksisite daha azdır. Hem sitotoksisiteye hem de donörün immünolojik etkisine dayanır.

NMA (Non-Miyeloablatif)



Sadece 2 Gy TBI + Fludarabin. İlk tamamen silinmez. Minimal organ toksisitesi. Hastalık kontrolü %100 oranında donör immün sisteminin GVT etkisine dayanır. İleri yaş (örn: 70) hastalara uygulanır.

İmmünsüpresyon ve GVT Etkisine Bağımlılık Artar

Nakil Komplikasyonları

- **Erken Dönem Komplikasyonları (ilk 100 gün içinde)**

- **1. Enfeksiyonlar**

- Nötropeniye bağlı bakteriyel sepsis
- Kateter ilişkili enfeksiyonlar
- Fungal enfeksiyonlar (Candida, Aspergillus)
- CMV, HSV gibi viral reaktivasyonlar

- **2. Mukozit**

- Kemoterapiye bağlı ağız ve GIS mukozasında ülserasyon
- Ağrı, yutma güçlüğü, beslenme bozukluğu

- **3. Akut GVHD (*Allojenik nakilde*)**

- Cilt: döküntü, kaşıntı
- GIS: ishal, karın ağrısı
- Karaciğer: sarılık, LFT yüksekliği

- **4. Graft Yetmezliği / Tutmama (Graft Failure)**

- Kök hücrelerin engraft edememesi
- Sekonder aplazi gelişebilir

- **5. Veno-oklüzif hastalık (VOD)**

- Karaciğerde mikrovasküler tıkanıklık
- Karın ağrısı, kilo alımı, hepatomegali, bilirubin artışı

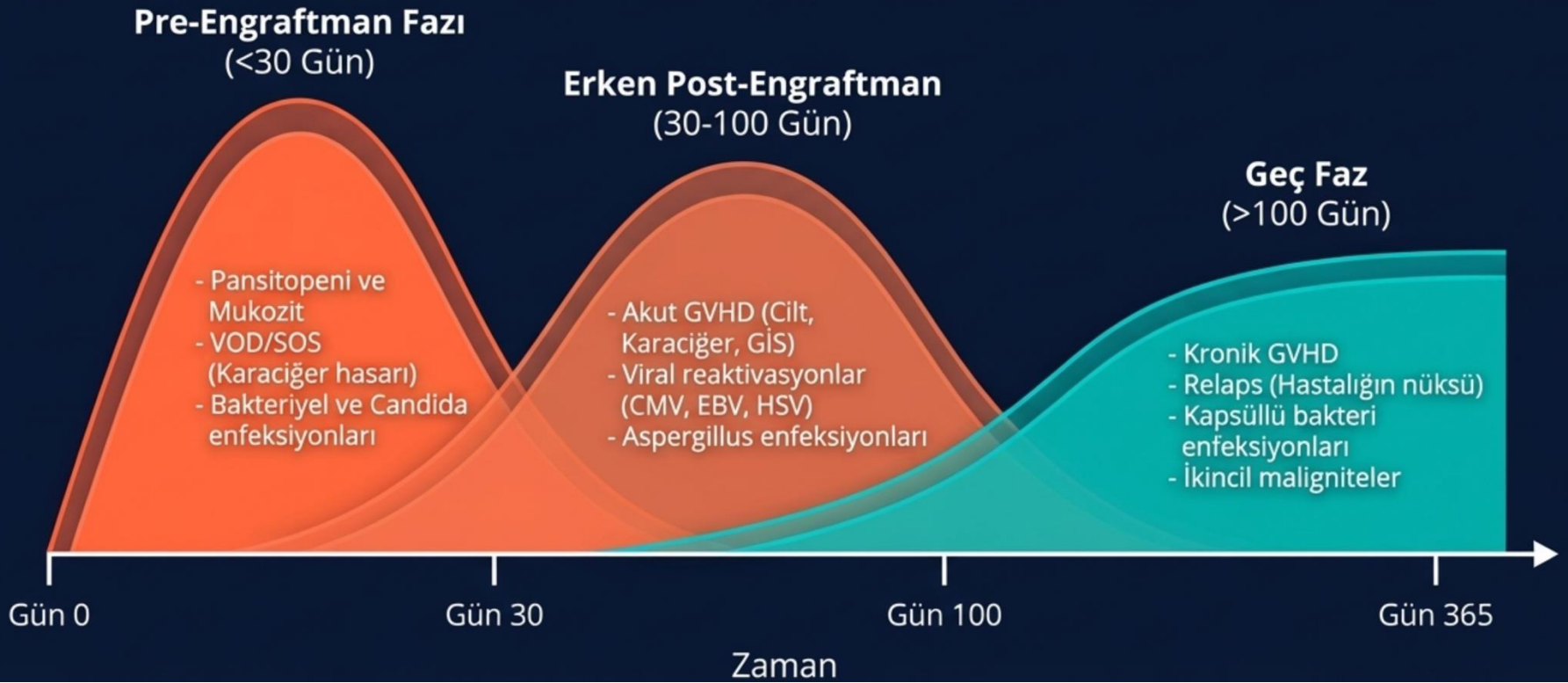
- **6. Organ toksisiteleri**

- Akciğer: interstisyel akciğer hastalığı
- Kalp: aritmi, kardiyomiyopati
- Böbrek: nefrotoksisite
- GIS: enterit, perforasyon riski

- **Geç Dönem Komplikasyonları (100. günden sonra)**
- **◆ 1. Kronik GVHD**
- Cilt: skleroderma benzeri kalınlaşma
- Ağız: ülser, mukozal kuruluk
- Göz: kuru göz
- Akciğer: bronşiolitis obliterans (BOOP)
- **◆ 2. Geç enfeksiyonlar**
- Hipogammaglobulinemiye bağlı sinopulmoner enfeksiyonlar
- VZV (zona), EBV (post-transplant lenfoproliferatif hastalık)
- Fungal enfeksiyonlar devam edebilir
- **◆ 3. İkincil kanserler**
- Uzun dönem immünsüpresyon ve radyoterapiye bağlı solid tümörler veya MDS/AML
- **◆ 4. Endokrin ve metabolik bozukluklar**
- İnfertilite
- Hipotiroidi
- Büyüme geriliği (çocuklarda)
- Osteoporoz
- **◆ 5. Psikososyal etkiler**
- Depresyon, anksiyete
- Uzun süreli hastaneye bağımlılık ve yaşam kalitesinde azalma

Komplikasyonların Zamansal Dağılımı

Komplikasyonların doğası, immün sistemin yeniden yapılanma aşamalarıyla birebir örtüşür.



Erken Dönem: Toksisite ve İmmünolojik Başarısızlık

Veno-Oklüziv Hastalık (VOD / SOS)



Mekanizma: MAC rejimlerine bağlı sinüzoidal endotel hasarı ve hepatik venüllerin tıkanması.

Klinik Triad:

- Açıklanamayan kilo artışı (sıvı retansiyonu/asit)
- Ağrılı hepatomegali
- Sarılık (İkter)

Zamanlama: Engraftman öncesi dönemde (<21 gün) karakteristiktir.

Graft Reddi ve Yetmezliği (Graft Failure)



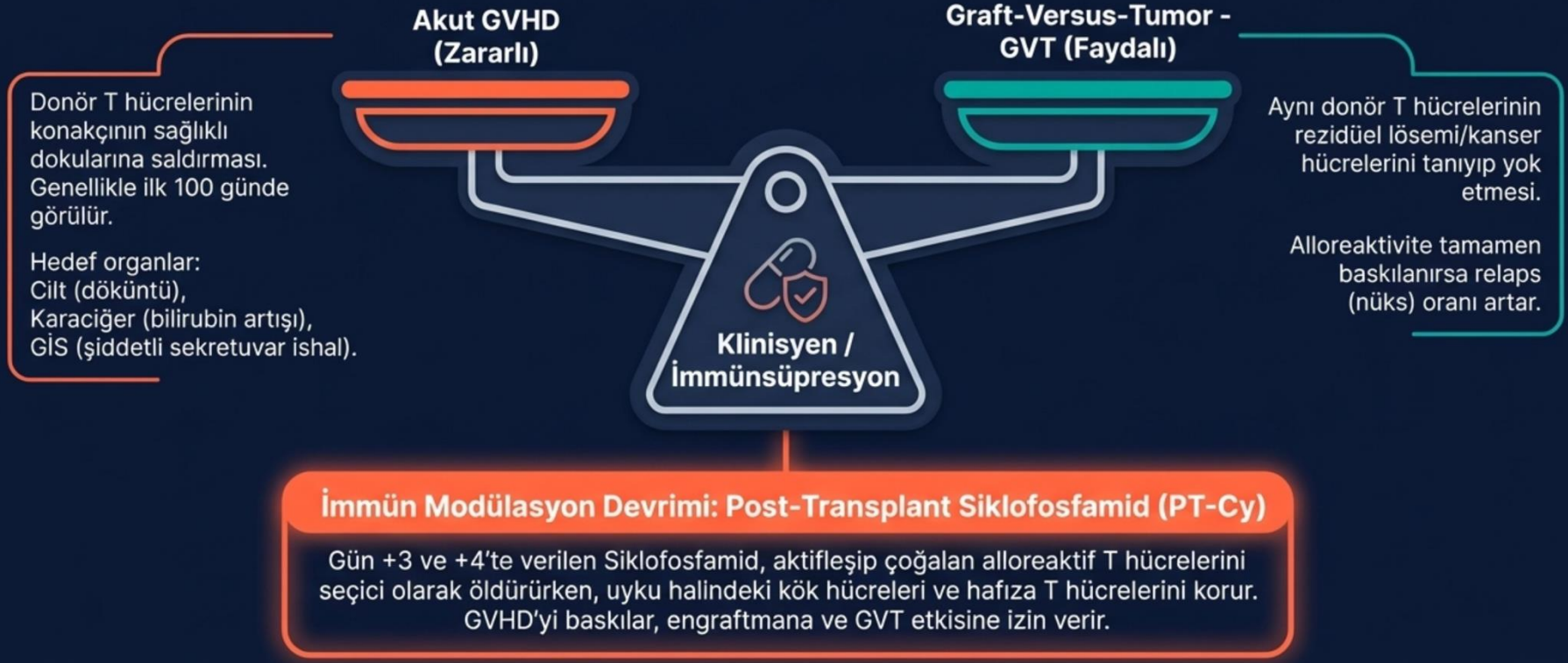
Tanım: Gün +28'e kadar ANC'nin < 500/mm³ kalması (Primer) veya sonradan düşmesi (Sekonder).

Risk Faktörleri:

- Donör Spesifik Antikorlar (DSA)
- HLA uyumsuzluğu (Haplo/Kordon)
- Düşük CD34+ hücre dozu
- Yetersiz immünsüpresyon (NMA rejimler)

Kritik Vurgu: DSA seviyesinin (MFI) yüksek olması, özellikle C1q-bağlayıcı antikorlarda reddin en büyük habercisidir.

İki Ucu Keskin Kılıç: Alloreaktivite Dengesi





GVHD (Graft Versus Host Disease)

- Akut: 0–100 gün, cilt, GIS, karaciğer tutulumu

- Kronik: 100. günden sonra, otoimmün benzeri

- Tedavi: Steroidler, bağışıklık baskılayıcılar

Tanım:

GVHD, allojenik nakil sonrası verici T hücrelerinin alıcının dokularını “yabancı” olarak tanıyarak saldırmasıdır.

Sadece allojenik nakillerde görülür.

1. Akut GVHD

• Genellikle **nakilden sonraki ilk 100 gün içinde** ortaya çıkar

• **Hedef organlar:**

- **Cilt:** Makülopapüler döküntü, kaşıntı
- **Gastrointestinal sistem:** İshal, karın ağrısı, kanlı dışkı
- **Karaciğer:** Sarılık, transaminaz yüksekliği

• **Evreleme:**

- Organlara göre şiddet değerlendirilir (evre I–IV)

2. Kronik GVHD

• **100. günden sonra** gelişir

• Otoimmün hastalıklara benzer tablolar

- **Cilt:** Skleroderma benzeri kalınlaşma
- **Ağız:** Aftöz lezyonlar, kuruluk
- **Göz:** Kuru göz sendromu
- **Akciğer:** BOOP (bronşiolitis obliterans organizing pneumonia)

• **Yaygın/kısıtlı** formları vardır

Risk Faktörleri

- HLA uyumsuzluğu
- Periferik kan kaynağı kullanımı
- Yaşlı donör
- Cinsiyet uyumsuzluğu (kadın → erkek)
- T hücre içeren greftler

Enfeksiyonlar ve İmmün Rekonstrüksiyon Pencereleri



† † Nötropenik Faz

Nötrofiller geri dönene kadar majör risk.

Open Sans

Gram negatif/pozitif bakteriler, Candida türleri.

⌘ Hücresel İmmün Yetmezlik

Nötrofiller normal olsa bile T hücresi (CD4/CD8) fonksiyonları henüz yetersizdir.

Open Sans

Oportünistik viral reaktivasyonlar başlar: CMV (En kritiğidir, serolojik surveyans esastır), EBV (PTLD riski), Adenovirus ve Aspergillus.

⌘ Hümmoral Yetmezlik

B hücresi disfonksiyonu, hipogamaglobulinemi ve kronik GVHD vakalarında görülür.

Open Sans

Kapsüllü bakteriler (Pnömonokok) enfeksiyonları.

Başarı ve Prognoz

Hematopoietik kök hücre nakli sonrası prognoz, birçok faktöre bağlı olarak değişkenlik gösterir:

Başarıyı Etkileyen Faktörler

- **Hastalığın tipi ve evresi**
- Nakil tipi (otolog vs allojenik)
- HLA uyumu
- Yaş, performans durumu
- GVHD gelişimi
- Enfeksiyon komplikasyonları
- Nakil öncesi remisyon durumu

Hastalığa Göre 5 Yıllık Yaşam Oranları (yaklaşık):

Hastalık	Otolog Nakil (%)	Allojenik Nakil (%)
AML (yüksek risk)	-	40–60
ALL (erişkin)	-	30–50
Multiple Miyelom	50–70	-
Lenfoma (relaps/refrakter)	40–60	30–50
Aplastik Anemi	-	70–90
Talasemi major (erken nakil)	-	>85



Yaşayan İmmünoterapi

HKHN mekanik bir organ transferi değildir; bedende GVT aracılığıyla kanseri 7/24 gözetim altında tutan, yaşayan ve öğrenen yeni bir bağışıklık sistemi inşa etme sürecidir.



Kusursuz Seçim Algoritması

Naklin başarısı; doğru hastaya (risk faktörleri), en genç ve uygun donörle (HLA/CMV), doğru yoğunlukta rejimle (MAC vs RIC) müdahale edilmesine bağlıdır.



Dengenin Yönetimi

Klinisyenin HKHN sonrasındaki asıl sanatı ve görevi; hastayı öldürebilecek olan GVHD ile hastayı kurtaracak olan GVT arasındaki hassas 'tahterevalli' dengesini immünsüpresif manevralarla yönetmektir.

Türkiye'de HKHN Uygulamaları

1. Nakil Merkezleri

- Türkiye'de >100 lisanslı HKHN merkezi bulunmaktadır

2. TÜRKÖK Projesi (Türkiye Kök Hücre Koordinasyon Merkezi)

- 2014'te T.C. Sağlık Bakanlığı tarafından başlatıldı
- **Gönüllü kök hücre donörü bankası**
- Hedef: Uyumlu verici arayan hastalar için **ulusal bir kaynak** oluşturmak
- Eşleşme durumunda gönüllüden kök hücre alınarak hasta için kullanılır

3. Mevzuat ve Etik Uygulamalar

- **Etik onam** zorunludur (hasta ve verici)
- **Donör hakları** titizlikle korunur
- **Sağlık Bakanlığı** denetiminde yürütülen kayıt, saklama, izlem prosedürleri vardır
- Ulusal ve uluslararası rehberler (EBMT, JACIE) esas alınır
-  Kordon kanı bankacılığı için özel mevzuatlar ve ruhsatlandırma şartları uygulanır

Sonuç ve Sorular

- **◆ Hematopoietik kök hücre nakli (HKHN)**, birçok malign ve non-malign hematolojik hastalık için potansiyel olarak **kür sağlayan** bir tedavi yöntemidir.
- **◆ Otolog ve allojenik nakil**, farklı endikasyonlara ve risk profillerine sahiptir.
- **◆ GVHD ve GVL**, allojenik naklin hem zorluğu hem avantajıdır.
- **◆ Başarı oranı; hastalık tipi, nakil zamanı, donör uyumu ve merkez tecrübesi** ile yakından ilişkilidir.
- **◆ Yeni tedavi yaklaşımları (CAR-T, gen tedavisi, MRD takibi)** nakil uygulamalarını dönüştürmektedir.
- **◆ Türkiye'de nakil uygulamaları, TÜRKÖK gibi ulusal sistemler** ile genişlemektedir.