



**Türk Hematoloji Derneği**

**53. Yıl**

[www.thd.org.tr](http://www.thd.org.tr)

**Kök Hücre Nakli COVID-19  
Acil Durum Yönetim Planı Önerileri**

**HAZIRLAYAN**

Kök Hücre Nakli Bilimsel Alt Komitesi

**08.05.2020**

Mart ayı başında Türkiye’de ilk olgunun belirlenmesinden sonra, COVID-19 enfeksiyonu yayılımının hızla devam ettiği görülmektedir. Türkiye artık COVID-19 prevalansı artan bölgeler arasında sayılmaktadır.

Hematolojik malin hastalığı olan hastalar, hematopoietik kök hücre nakli olsun veya olmasın yüksek enfeksiyon riski altındadır. Bu risk, esas olarak myelom gibi hastalıkların kendine özgü özellikleri yanında, kullandığımız immun sistemi baskılayan ilaçlar nedeni ile de ortaya çıkmaktadır. Çin’de, hematolojik malin hastalığı olan SARS-Cov-2 enfekte hastalarda yaşam tehlikesi oranının, olmayanlara göre daha yüksek olduğu, hastaların yoğun bakım ve solunum desteği ihtiyaçlarının daha fazla olduğu anlaşılmıştır. Hastalara virüs bulaşması, daha sık hastanede bulunma, sağlık personeli ile yakın temas veya evde hasta teması ile ilişkilidir. İlave olarak, toplanan hematopoietik kök hücre ürün transportu da sınırların kapanması ve uçak seferlerinin iptal edilmesinden dolayı geçici olarak durmuştur. Diğer yandan, akraba içi ve TÜRKÖK sistemindeki akraba dışı gönüllü yurtiçi donörler hastalık bulaşma riski kaygısını yaşadıkları için bağış yapmaktan kaçınmaktadır. Kan ve kan ürünleri bağışı konusunda donörlere cesaret verilmeye çalışılsa da, kan bağışında da belirgin azalma gözlenmektedir. Ramazan ayı ile birlikte kan ve kan ürün tedarik işleminde ciddi zorluklar yaşanması beklenmektedir.

Pandemi döneminde kök hücre nakli merkezlerinde çalışan sağlık çalışanlarının, iş yükü ve sorumlulukları ile birlikte enfeksiyon riskleri de artmıştır. Bir kısmının yerleri zorunlu olarak değiştirilmektedir. Çin, İtalya ve İspanya’da enfeksiyondan kaybedilen hasta sayısının kayda değer kısmını sağlık çalışanları oluşturmaktadır.

Kök hücre nakil merkezleri ise enfeksiyon ile mücadele etme konusunda esas olarak WHO önerileri, T.C.S.B COVID-19 Kılavuzu, T.C.HSGM genelgeleri, T.C Sağlık Bakanlığı’nın 14.04.2020 tarihli COVID-19 Kanseri Hastalarına Bakım Veren Merkezlerde Enfeksiyon Kontrol Önlemleri, 22.04.2020 tarihli COVID-19 Organ ve Kök Hücre Nakli İçin Enfeksiyon Kontrol Önlemleri rehberlerine uymaktadır. Diğer yandan, kök hücre nakli hasta/ donör/ hücresel ürün ve çalışan güvenliğini sağlamak için, Avrupa Kan ve Kemik İliği Nakli Birliği (EBMT) tavsiyeleri yanında Kanıta dayalı THD Kök Hücre Nakli Donör Kılavuzu ve THD’nin COVID-19 Pandemi döneminde Kök Hücre Nakli Önerileri diğer ek başvuru kaynaklarıdır. Bu önerilerin hızlı değişen koşullar ışığında sürekli güncellenmesi gereklidir.

THD’nin 26.03.2020 tarihinde elektronik ortamda düzenlediği ve merkez sorumluları ile uzmanlarının katıldığı Kök Hücre Nakli Bilimsel Alt Grup Toplantısında, güncel durum değerlendirilerek, **üç ay süre ile uygulanmak üzere, tavsiye niteliğinde oluşturulan Kök Hücre Nakli COVID-19 Acil Yönetim Planı Önerileri aşağıdaki gibi güncellenmiştir.**

## Öneriler

- 1. Acil olmayan nakil aktivitesi durdurulmalıdır:** Multiple myelom, indolent lenfoma, kronik miyeloproliferatif hastalık, 5-aza ile kontrol edilebilen MDS, hemoglobinopati, refrakter ve aktif hastalık, 65 y üstünde ve komorbid durumu olan hastalar ve ikinci nakil gibi durumlarda konsey kararında aciliyetin açıklanması şartı ile kök hücre nakline gidilmelidir. Acil olmayan nakillerin en az 3 ay süre ile ertelenmesi önerilir. Merkezler hasta ve hastalık durumuna göre değerlendirmeyi her hasta için bireysel olarak yapmalıdır.
- 2. Kök hücre mobilizasyonu için hasta bazında bireysel karar alınmalıdır:** Başlangıç tedavisi, lenalidomid gibi mobilizasyonu etkileyen ajanların kullanımı, kurtarma rejimleri sayısı ve aferez ünitesinin personel ve toplama seti olanakları dikkate alınmalıdır. Hastalar, mümkün ise, sadece G-CSF ile mobilize edilmeli, evde uygulanma teşvik edilmelidir. Toplanan kök hücre ürünü, uygun zamanda kullanılıncaya kadar dondurulup saklanmalıdır.
- 3. Donör taraması öncesinde ve akraba dışı gönüllü verici kaydı sırasında, donör adayları pandemi döneminde uygulanacak güvenlik tedbirleri konusunda bilgilendirilmelidir:** Tarama işleminin süreci, donör seçilmesi durumunda değerlendirme işleminin kısaltılması, hastane başvurularının azaltılması ve toplama ünitesine ulaşım gibi konularda bilgilendirme ve özendirme önerilir.
- 4. Donör seçimi aşamasında akraba dışı donör seçimi yerine alternatif donör (haploidentik donör veya kordon kanı) tercih edilmelidir:** Pandemi döneminde sınır kapıları kapatılmış, birçok ülkeye uçuş yasağı getirilmiştir. Mevut salgın TÜRKÖK vericilerinde kaygıya yol açmakta konfirmasyon aşaması ve planlı donasyon aşamalarında donör reddi artmaktadır. Bu nedenle pandeminin WHO ve ülkemiz otoritesi tarafından ortadan kalktığı açıklanmaya kadar "Haplotip uygun aile dışı verici taramasının yapılmış olması gereklidir" ibaresi geçerliliği askıya alınmıştır. Merkezler en uygun alternatif donör adayından allojenik kök hücre nakli aşamasına, akraba dışı başvuru şartı aramaksızın geçebilmelidir. Kordon kanında engraftman süresinin uzun olması ve bu nedenle transfüzyon ihtiyacının daha fazla olabileceği dikkate alınmalıdır. Mevcut endikasyon listesi ise korunmalıdır.
- 5. Kök hücre ürünü seçimi aşamasında kemik iliği yerine kordon kanı veya periferik kan kök hücreleri seçenekleri değerlendirilmelidir:** Kemik iliği donörleri değerlendirme sürecinde daha çok hastane başvurusuna, donasyon sırasında ise ameliyathane şartı, hastane yatışı ve şu anda hiç arzu edilmeyen genel anesteziye ihtiyaç duyulmaktadır. Bunlar donör güvenliği yanında ameliyathane cihazlarının hijyeni, cerrahi personelin iş yükünü etkileyen istenmeyen bir durumdur. Ayrıca ürünün dondurulmasını gerektiren bir durumda sıkıntı ortaya çıkabileceği göz önüne alınmalıdır.
- 6. Hasta/ donör bilgilendirme aşamasında, pandemi döneminde COVID-19 ile ilgili riskler açık şekilde anlatılmalıdır:** Hastalığın acil durumu nedeni ile önerilen öteleme işleminin istenilen sürede yapılamadığı, bugüne kadar kök hücre ürünü ile ilgili kesin bulaş gösterilmemiş olmasına rağmen hastalarda kök hücre nakli yolu ile donör kaynaklı enfeksiyon ihtimalinin olabileceği anlatılmalıdır. Bu nedenle hastalara rutin, donörlere ise son 3 ayda enfeksiyon belirtileri tanımlamaları durumunda işlem öncesinde SARS Cov-2 için moleküler yöntemler ile test edilecekleri, işlemden sonra ise hasta/ donörlerin 28 gün süre ile COVID-19 belirtileri yönünden takip edilecekleri ve gerektiğinde SARS-Cov-2 PCR testi yapılarak takip edilecekleri, belirtilerin ortaya çıkması durumunda izole edilebilecekleri bilgisi verilmelidir. Buna karşılık, işlemin yapılmamasının muhtemel riskleri de anlatılarak bağış konusunda donörler teşvik edilmelidir.

- 7. Hasta/ donör uygunluk ölçütlerine SARS-Cov-2 PCR testi için moleküler testler ilave edilmelidir:** 27 Ekim 2010 tarih ve 27742 sayılı İnsan Doku ve Hücreleri ile Bunlarla İlgili Merkezlerin Kalite ve Güvenliği Hakkında Yönetmelikte, üreme hücrelerinin vericileri hariç vericilerin laboratuvar testleri başlığı, 5. Maddesinde "Bazı durumlarda vericinin geçmiş öyküsüne ya da bağışlanan doku veya hücrelerin özelliklerine göre sıtma, CMV, toxoplazma, EBV, trypanazoma cruzi veya diğer ek testler gerekli olabilir" denilmektedir. Diğer yandan FACT – JACIE standartları B6471- B6484 başlıkları Batı Nil Virüsü gibi bölgesel hastalıkların hasta ve donörün öyküsüne dayalı olarak analiz edilmesi gerektiği ifade edilmektedir. T.C Sağlık Bakanlığının 22.04.2020 tarihli COVID-19 Organ ve Kök Hücre Nakli İçin Enfeksiyon Kontrol Önlemleri rehberlerinde hastalara her işlem öncesinde 24 saat ara ile iki defa SARS-Cov-2 PCR testi yapılarak negatif olduğu teyit edilmelidir. Donörlere ise son 3 ayda enfeksiyon belirtisi varsa test yapılmalıdır.
- 8. Asemptomatik akraba donör (HLA uyumlu veya uyumsuz) donör uygunluğu:** Donör değerlendirme işlemi için triaj uygulanmalıdır. Telefon ile değerlendirme işlemi için randevu verilirken donörün sağlığı hakkında ön görüşme yapılması, değerlendirme başvurusu anında donöre maske kullanılmalı, ateş 37.5° C' nin altında olanlarda değerlendirme işlemine devam edilmelidir. Toplama işlemi öncesinde 28 gün beklenemeyecek durumlarda karantina şartları yok ise ve SARS-Cov-2 PCR testi ile negatif ise toplama işlemi yapılmalıdır. Teknik ya da yasal nedenden dolayı test yapılamadığı durumlarda, hasta ve çalışan için risk analizi yapılarak ve yeniden onay alınarak, acil medikal ihtiyaç nedeni ile pozitif mikrobiyolojik ürün infüzyonu prosedürü uygulanmalıdır.
- 9. Semptomatik ve/ veya SARS-Cov-2 PCR testi pozitif bulunan acil durum nedeni ile 3 ay ötelenemeyen akraba donörler (HLA uyumlu veya uyumsuz):** Kabul edilmezler. Alternatif donör aranmalıdır. Alternatif donör bulunamadığı takdirde, donör asemptomatik, karantina şartları ortadan kalkmış ve SARS Cov-2 PCR testi negatif bulunmaları durumunda donasyon işlemi bireysel olarak değerlendirilmelidir.
- 10. TÜRKÖK tarafından akraba dışı tedarik edilen ve acil durum nedeni ile 28 gün dondurularak bekletilemeyen ürünler:** Bu adaylarda da donör değerlendirmesi öncesi 8. Maddede yazılı olan triaj işlemi uygulanmalıdır. Akraba dışı gönüllü donör asemptomatik, karantina şartları yok ise donasyon işlemi yapılmalıdır. Teknik ya da yasal nedenden dolayı test yapılamadığı durumlarda, hasta ve çalışan için risk analizi yapılarak ve yeniden onay alınarak, acil medikal ihtiyaç nedeni ile pozitif mikrobiyolojik ürün infüzyonu prosedürü uygulanmalıdır.
- 11. Yurt dışından getirilen dondurulamayan ya da acil durumlar için hemen kullanılması gereken ürünler:** İşlem öncesi toplama merkezi ile görüşülmeli, SARS-Cov-2 PCR testi negatif olduğu konfirme edilmemiş donörler için hasta ve çalışan için risk analizi yapılarak ve yeniden onay alınarak, acil medikal ihtiyaç nedeni ile pozitif mikrobiyolojik ürün infüzyonu prosedürü uygulanmalıdır.
- 12. Asemptomatik nakil öncesi alıcılar:** Hasta değerlendirme işlemi için triaj uygulanmalıdır. Telefon ile değerlendirme işlemi için randevu verilirken hastanın sağlığı hakkında ön görüşme yapılması, değerlendirme başvurusu anında hastaya maske kullanılmalı, ateş 37.5° C' nin altında olanlarda değerlendirme işlemine devam edilmelidir. Kök hücre mobilizasyon veya hazırlama rejimi başlamadan 2 gün öncesinde 24 saat ara ile iki defa olmak üzere SARS-Cov-2 PCR testi moleküler olarak yapılmalı, negatif ise işlem uygunluğu verilmelidir. Pozitif bulunan

hastalarda ise işlem minimum 14 gün olmak üzere,1 hafta ara ile 2 testi negatif oluncaya karantina koşulları ortadan kalkıncaya kadar izole edilerek ötelenmelidir.

13. **Semptomatik olan nakil öncesi alıcılar:** Semptomlar ve anormal radyolojik bulgular varsa SARS-Cov-2 PCR testi moleküler olarak negatif bulunursa test tekrarlanmalıdır. Diğer virüs testleri yapılmalıdır. Nakil işlemi minimum 14 gün olmak üzere, bir hafta ara ile iki SARS-Cov-2 PCR testi negatif bulununcaya ve karantina koşulları kayboluncaya kadar izole edilerek ötelenmelidir.
14. **Semptomatik olup hastanede bulunan ya da hastane dışında takip edilen transplant alıcıları:** Diğer virüsleri de içeren mikrobiyolojik testler ve görüntüleme yöntemleri dışında SARS-Cov-2 pozitifliği yönünden araştırılmalı, GVHD ye bağlı olduğu düşünülen diyarede bile gaita örneğinde test yapılmalı ve pozitiflik durumunda izole edilerek yakından takip edilmelidir.
15. **COVID-19 enfeksiyonu geçirip düzelmiş, hastanede bulunan ya da hastane dışında takip edilen transplant alıcıları:** Nazofarenx örneklerinde viral dökülme nedeni ile PCR pozitifliğinin uzun süre devam edeceği, hatta gaita ve idrarda bu sürenin daha da uzun sürebileceği bilindiğinden asemptomatik bireylere PCR ile test yapılmamalıdır.Enfeksiyon geçirmeyen alıcılarda ise tek başına PCR pozitifliği tedavi için yeterli olmasa da, bulaş riski ve izolasyon yönünden, teknik olanaklara göre 7-14 günde bir test edilmelidir.
16. **Transplant merkezi çalışanlarına, sayılarının yeterliliğine göre, minimum iki takıma bölünerek dönüşümlü olarak izin kullandırmalıdır:** Ekip içerisinde enfeksiyon bulaş belirtisi tespit edilir ve izole edilenler olursa sistemin devamlılığı sağlanmalıdır.
17. **Semptomatik transplant ekibi çalışanları (doktor, hemşire, hastabakıcı gibi.):** Semptomları olan ve anormal radyolojik bulguları saptananlara, SARS-Cov-2 PCR testi yapılmalı, test negatif bulunsu bile 14 gün sonra testlerinin negatif olduğu konfirme edilinceye kadar izole edilerek takip edilmelidir.
18. **Kan ve kan ürünleri desteği:** Azalan cerrahi uygulamalar talebi kan talebini azaltsa da, bağış desteği azalacağı için, kan merkezi ile görüşülerek ön hazırlık yapılmalıdır. Kan ürünü önceden rezerve edilmelidir. Hasta ve aile bilgilendirmesi sırasında kan bağışı konusunda hazırlıklı olmaları yönünden destek istenmelidir. Hasta yakınları başta olmak üzere kan bağışı konusunda donörler cesaretlendirilmelidir. Gerektiğinde acil kök hücre nakli hastaları için, Kızılay kan merkezleri ile hizmetin nasıl sağlanacağı konusunda bir protokol (hizmet seviyesi anlaşması) yapılmalıdır.
19. **Kritik malzeme ve ayraçlar:** Pandemi döneminde aferez setleri, CD34+ pozitif hücre sayımı için akım sitometresi kitleri ve kimerizm analizi için kullanılan malzemelerin tedarik edilmesinde sorun yaşanabileceği hesaplanmalıdır. Stok kontrolü yapılarak, acil durum ihtiyaçlarının nasıl karşılanacağı konusunda yönetim planı yapılmalıdır.

## Kaynaklar

1. T.C Sağlık Bakanlığının 14.04.2020 tarihli COVID-19 Kansere Hastalarına Bakım Veren Merkezlerde Enfeksiyon Kontrol Önlemleri,
2. 22.04.2020 tarihli COVID-19 Organ ve Kök Hücre Nakli İçin Enfeksiyon Kontrol Önlemleri
- 3.13. TCSB: [https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/Bulasici-hastaliklardb/hastaliklar/2019\\_n\\_CoV/rehberler/COVID-19\\_RehberiV5-25Subat2020.pdf](https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/Bulasici-hastaliklardb/hastaliklar/2019_n_CoV/rehberler/COVID-19_RehberiV5-25Subat2020.pdf)
4. Türk Hematoloji Derneği Kanıta dayalı Kök Hücre Donör Kılavuzu, 2020, 1. sürüm
5. Türk Hematoloji Derneği CoVİD-19 Pandemisi ile İlgili Hematopoyetik Kök Hücre Nakli Hasta/ Donör/ Kök Hücre Ürünü ve Çalışan Güvenliğine ait Uygulama Önerileri, 25 Şubat 2020
6. 27 Ekim 2010 tarih ve 27742 sayılı İnsan Doku ve Hücreleri ile Bunlarla İlgili Merkezlerin Kalite ve Güvenliği Hakkında Yönetmelik
7. 13. Mart 2020 tarih ve 44773052 sayılı TÜRKÖK donörlerine yönelik T.C. S.B HSGM yazısı
8. ECDC: Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and supply of substances of human origin in the EU/EEA, March 20, 2020
9. COVID-19 protecting healthcare workers. The Lancet, March 21, 2020
10. FACT – JACIE standards, v. 7.0; B6471- B6484
11. EBMT COVID-19 recommendations, April 27, 2020 Update
12. Rashidi A, Hamadani M, Zhang M, et al. Outcome of haploidentical versus matched sibling transplantation for acute myeloid leukemia in first complete remission. Blood Adv 2019;3(12): 1826-36.
13. WHO: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>
14. FDA: <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/safety-availability-biologics/important-information-human-cell-tissue-or-cellular-or-tissue-based-product-http-establishments>
15. CDC: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-nCoV/hcp/clinical-criteria.html>
16. AABB: <https://www.bloodcenter.org/donate/donor/COVID19-response/> 8. WMDA: <https://share.wmda.info/display/DMSR/Coronavirus+-+COVID-19#/>
17. WBMT: WBMT\_COVID-19-2.pdf.



Türk Hematoloji Derneği



[www.thd.org.tr](http://www.thd.org.tr)