

# KLİNİK İLİŞKİLİ HÜCRE VE DOKU LABORATUVARLARINDA HİSTOLOGLARIN ROLÜ

PROF.DR. MELTEM ÖZGÜNER  
ANKARA BİLKENT ŞEHİR HASTANESİ  
ÇOCUK HASTANESİ  
PEDIATRİK KÖK HÜCRE NAKİL ÜNİTESİ  
KÖK HÜCRE İŞLEME VE SAKLAMA LABORATUVARI  
ANKARA YILDIRIM BEYAZIT ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ  
HİSTOLOJİ-EMBRYOLOJİ ANABİLİM DALI

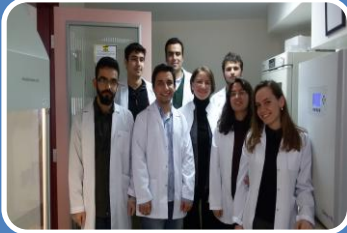
*1-3 MAYIS-KÜTAHYA*

# HİSTOLOJİ ve EMBRİYOLOJİ ANABİLİM DALINDA KARİYER PLANLARI



## LECTURER (Öğretim Üyesi)

- Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi
- Histoloji-Embriyoloji Anabilim Dalı



## RESEARCHER (Araştırmacı)

- Deneysel çalışmalar
- Histokimya-hücre kültürü- moleküler araştırma lab.



## CLINICIAN ( Hastane klinik ilişkili görevler)

- IVF (TÜP BEBEK) Laboratuvarları
- Kök Hücre Laboratuvarları –Biyobankalar

# HÜCRE VE DOKU LABORATUVARINDA İŞLEMLER

- Doku/ Hücre Ayırıştırma (-İzolasyon) ve Uzaklaştırma (-Seleksiyon ve Deplesyon)
- Doku/ Hücre Kültürü
- Doku/ Hücre Tanımlama (-Karakterizasyonu)
- Doku/ Hücre Dondurma (-Kriyoprezervasyon) ve Saklama(-Biyobanka)
- Doku/Hücre Çözme



- **CLINICAL PROGRAM STANDARDS**
- **KLİNİK PROGRAM STANDARTLARI**
- **APHERESIS COLLECTION FACILITY STANDARDS**
- **AFEREZ İŞLEMLERİ STANDARTLARI**

- **MARROW COLLECTION FACILITY STANDARDS**
- **KEMİK İLİĞİ TOPLAMA İŞLEMLERİ STANDARTLARI**
- **PROCESSING FACILITY STANDARDS**
- **KÖK HÜCRE İŞLEME VE SAKLAMA ÜNİTESİ STANDARTLARI**

# HKH NAKİL ÜNİTESİ KÖK HÜCRE LABORATUVARI



# KÖK HÜCRE LABORATUVARI ÜNİTELERİ

## • KÖK HÜCRE İŞLEME ÜNİTESİ

- HÜCRE SAYIMI
- HÜCRE KÜLTÜRÜ (CFU-ASSAY)
- CD34<sup>+</sup> HÜCRE SELEKSİYONU
- T-HÜCRE DEPLESYONU
- ERİTROSİT DEPLESYONU
- PLAZMA UZAKLAŞTIRMA
- EXTRACORPOREAL PHOTOTHERAPY (ECP)
- T-HÜCRE AKTİVASYON TESTİ
- DLI (DONÖR LENFOSİT İNFÜZYONU) ÜRÜNÜ HAZIRLAMA



## • KÖK HÜCRE SAKLAMA ÜNİTESİ

- ÜRÜN DONDURMA
- ÜRÜN SAKLAMA
- ÜRÜN ÇÖZME
- ÜRÜNDE HÜCRE CANLILIK TESTLERİ
- ÜRÜN İMHA
- BİYOBANKA (Alıcı/Vericiye örneklerin saklanması)



# HKH NAKİL ÜNİTESİ KÖK HÜCRE LABORATUVARI

Kaynağı önemsenmeden (Kİ/PK/KK), tedavi amaçlı kullanılacak tüm hücresel ürünler için öncelikle aseptik koşullarda;

- Mikrobiyolojik testler
- Kantitatif testler ve
- Kalitatif testler uygulanmalıdır.



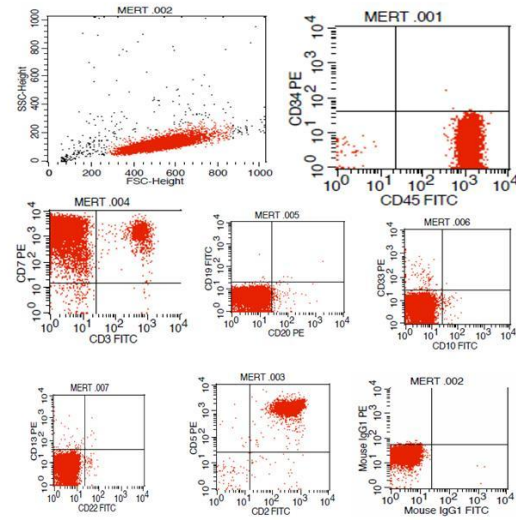
# Mikrobiyolojik Testler

- Ürün kabulünden önce,
  - Ürün laboratuvara girdiğinde, ve
  - Ürün laboratuvardan çıkarken örnekler alınarak
- Tüm virolojik ve serolojik testlerin uygulanması gerekir.



# Kantitatif Testler

- Ürün Hücre sayımı
  - Tam kan sayımı
  - CD 34<sup>+</sup> hücre sayım (Flow –sitometri)



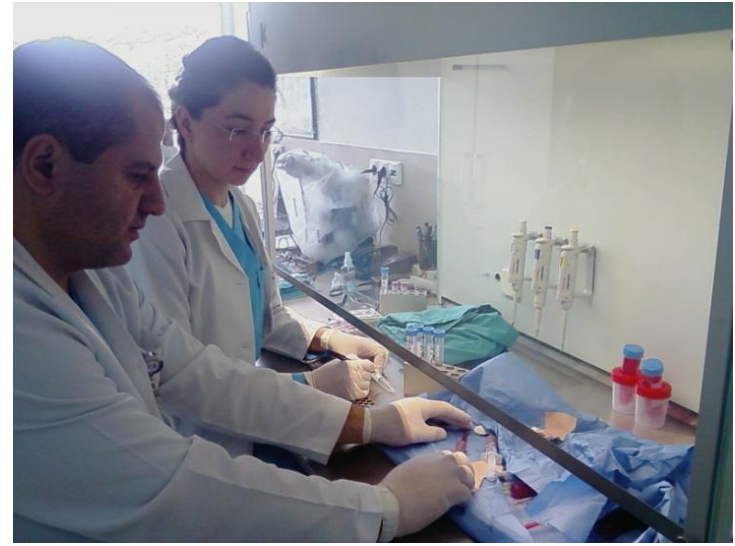
# **HÜCRE AYRIŞTIRMA (İZOLASYON)**

# HÜCRE AYRIŞTIRMA YÖNTEMLERİ

## **DOKULARDAN** (solid organlardan biyopsiler vb..)

- *Mekanik ayrıştırma*
- *Enzimatik ayrıştırma (Kollajenaz, Hyaluronidaz vb...)*

*\*Hücre süspansiyon haline getirildikten sonra sıvılardan hücre ayrıştırma teknikleri kullanılır.*



# HÜCRE AYRIŞTIRMA YÖNTEMLERİ

**SIVILARDAN** (Kan, BOS, Lenf sıvısı, plevral effüzyon, amniyon sıvısı vb..)

- **Santrifüj**
  - AFEREZ CİHAZLARI, SEPAX© vb...
- **Dansite gradient yöntemi** (ÖZGÜL AĞIRLIĞA GÖRE)
- **Manyetik (mıknatıs ile) ayırıştırma** (HÜCRE YÜZEY BELİRTEÇLERİNE GÖRE)  
[fluorescence activated cell sorting (**FACS**) / magnetic activated cell sorting (**MACS**)]
  - EASYSEP©, ROSETTESEP©, CLINIMACS© vb...



# **HÜCRE SELEKSİYON VE DEPLESYON İŞLEMLERİ**

# ÜRÜN İŞLEMLERİ

- **CD34+ HÜCRE SELEKSİYONU**
  - *Haploidentik nakillerde*
  - *Hücre ayırıştırıcı cihaz ile (CLINIMAX)*
  - *Pozitif seleksiyon*
  - *Demir yüklü partiküllerle işaretleme*
  - *Manyetik alandan (mıknatıs alanı) geçirme*
  
- **T-HÜCRE DEPLESYONU**
  - *Haploidentik nakillerde*
  - *Hücre ayırıştırıcı cihaz ile (CLINIMAX)*
  - *Negatif seleksiyon*
  - *Demir yüklü partiküllerle işaretleme*
  - *Manyetik alandan (mıknatıs alanı) geçirme*



# ÜRÜN İŞLEMLERİ



## ➤ **ERİTROSİT DEPLESYONU**

- Kemik iliği kaynaklı ürünlerde **Major veya çift yönlü** Kan grubu ABO uyumsuzluklarında
- Kemik iliği kaynaklı ürünlerde **kriyoprezervasyon öncesi**
- **Manuel yöntemler (HES kullanılarak)**
- **Hücre ayırıcı cihazlar (Sepax cihazı, Aferez cihazları)**



# ÜRÜN İŞLEMLERİ

## ➤ **PLAZMA UZAKLAŞTIRMA**

- Kemik iliği veya allojenik periferik kan kaynaklı ürünlerde **Minör veya çift yönlü** Kan grubu ABO uygunsuzluklarında
- **Aferez cihazları**
- **Santrifüj cihazları**

## ➤ **EXTRACORPOREAL PHOTOTHERAPY (ECP)**

- **Kronik Graft Versus Host Disease (GVHD)**
- **Dermatolojik hastalıklar;** Kutanöz T-Cell Lenfoma (CTCL), Atopik Egzema, Skleroderma
- 8-metoksipsöralan (MOP)kullanımı GEREKİR
- Aferez cihazları ile toplanan 'buffy coat', UVA ışınından geçirilip hastaya geri verilir.
- KAPALI SİSTEM/AÇIK SİSTEM cihazlar kullanılabilir
- **Amaç;** T- hücre inaktivasyonudur

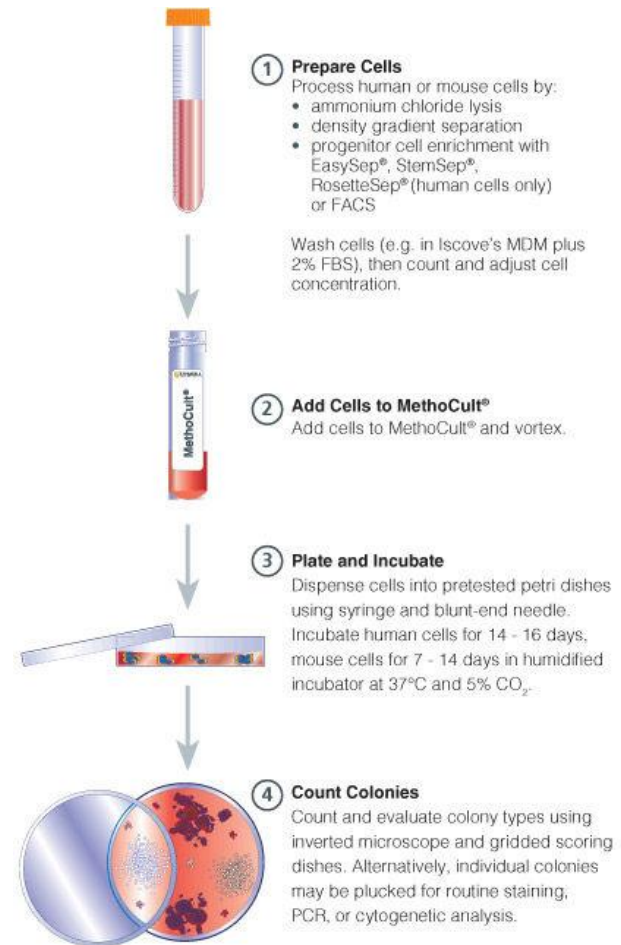
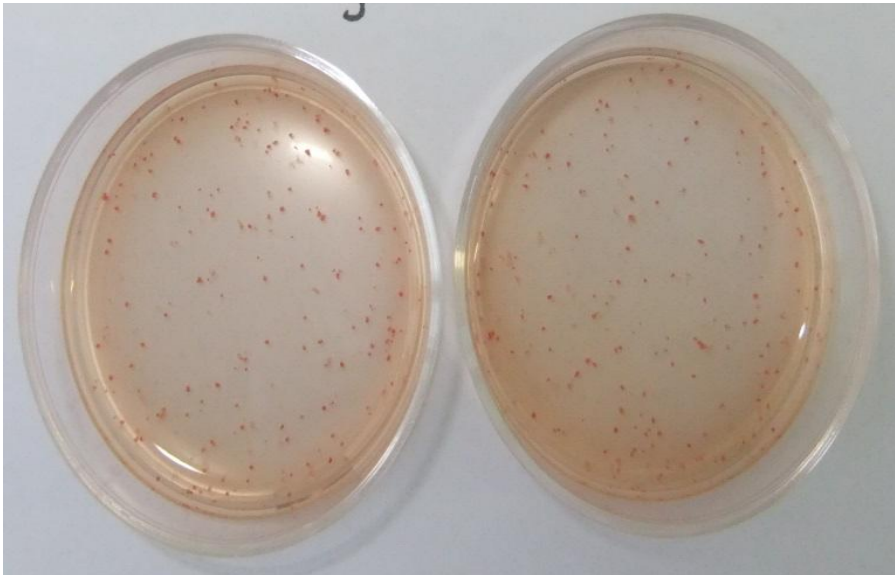


# HÜCRE KÜLTÜRÜ İŞLEMLERİ

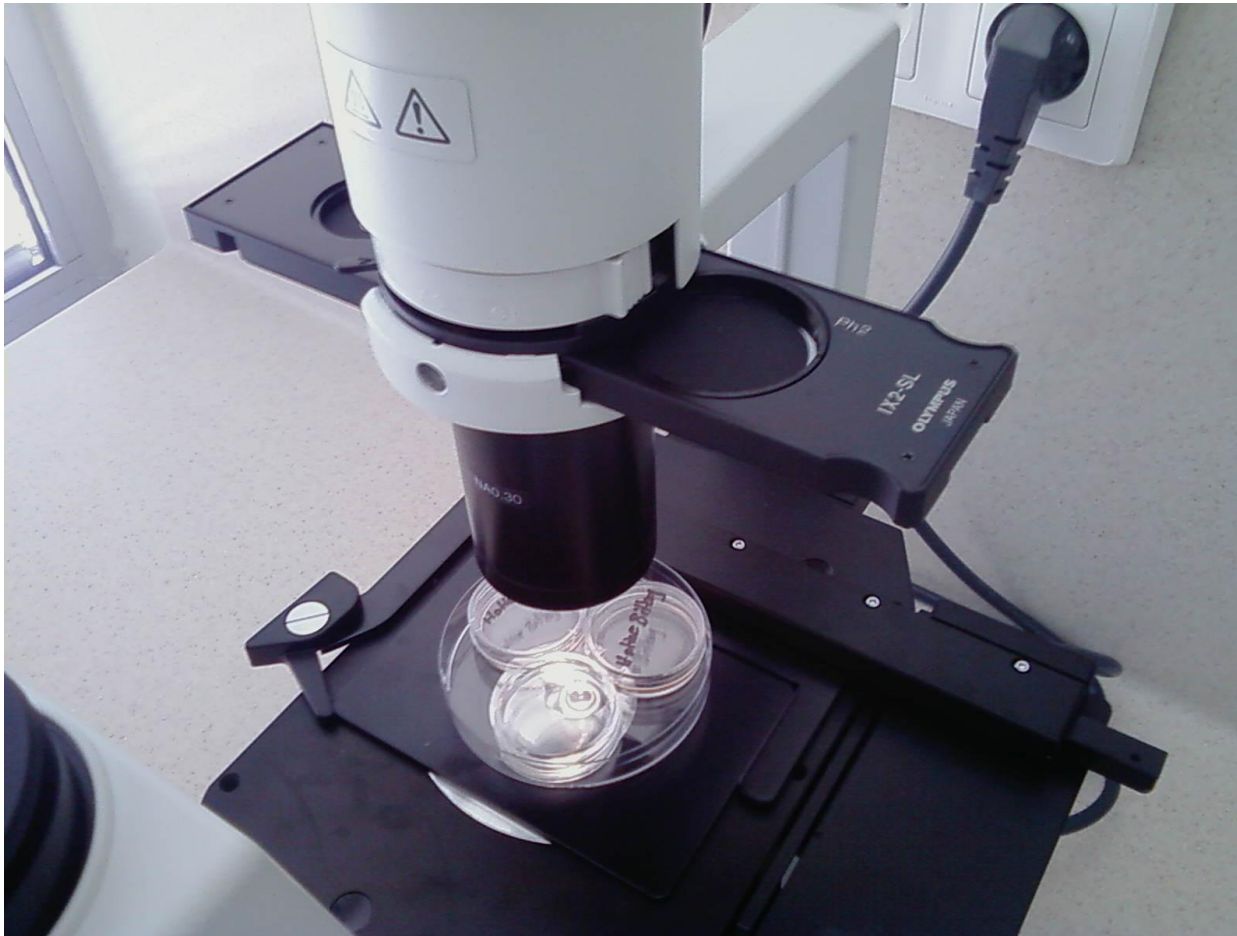
# Kalitatif Testler

## HKH'lerin koloni oluşturma potansiyellerinin analizi

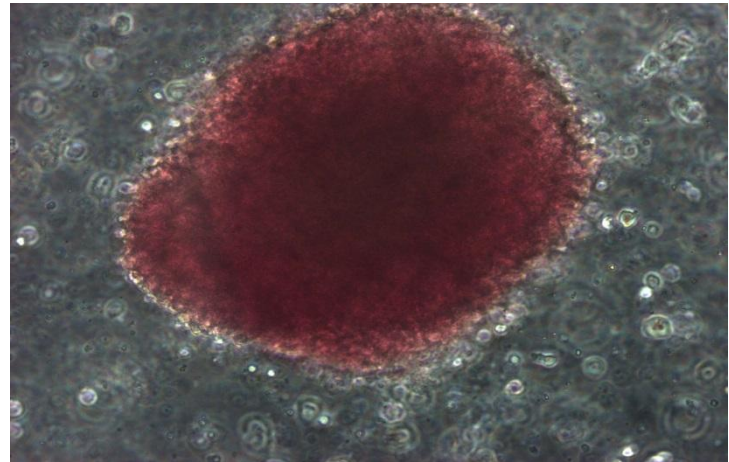
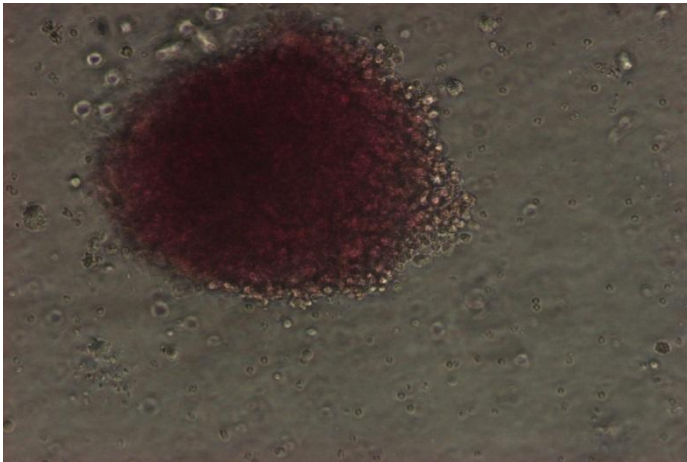
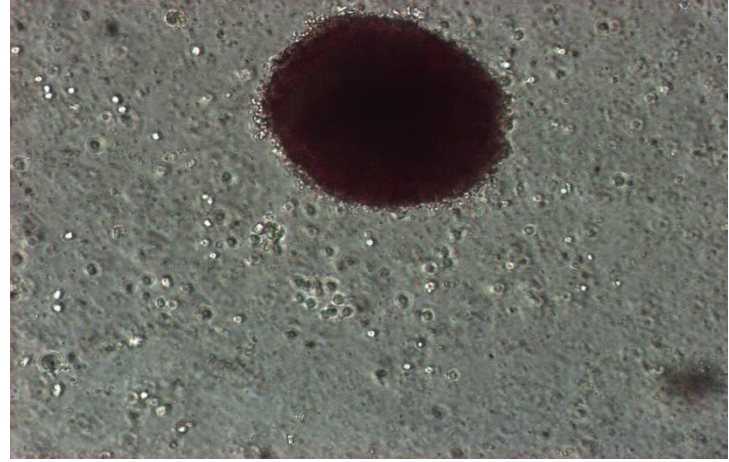
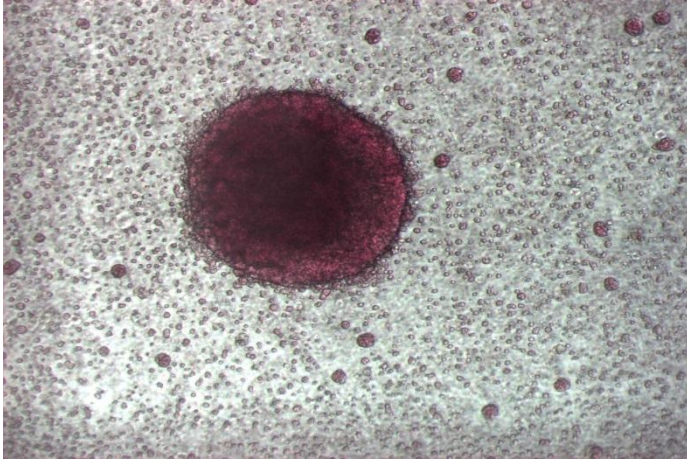
- (CFU-Assay)



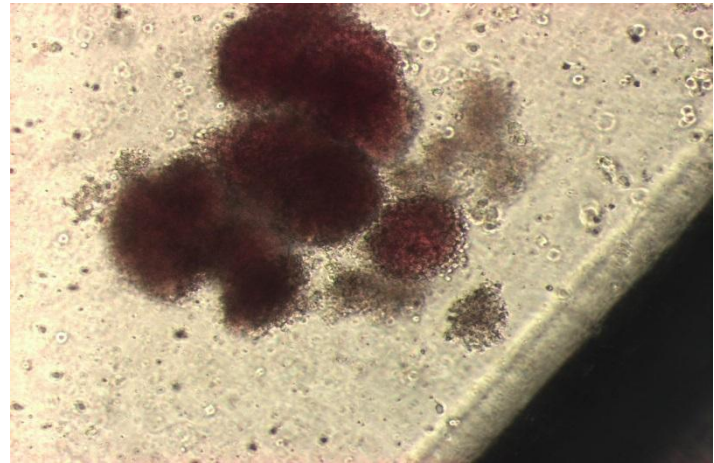
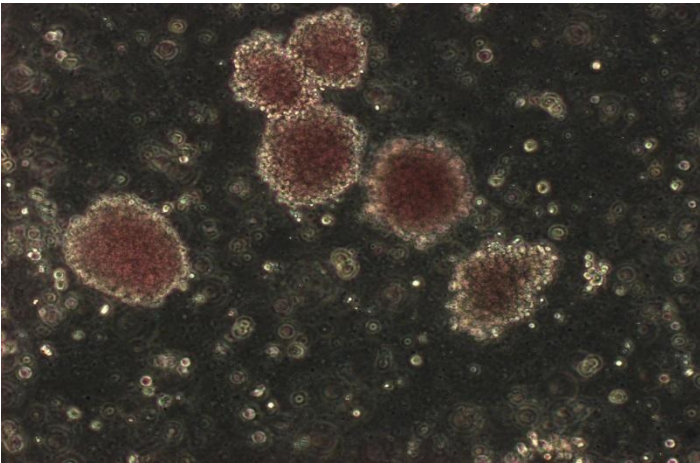
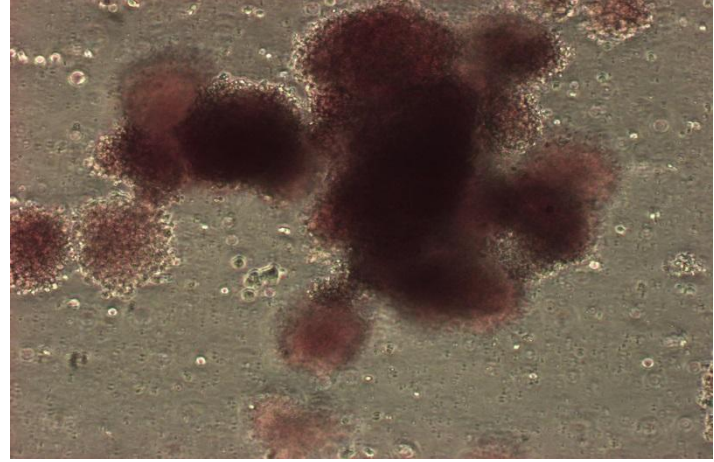
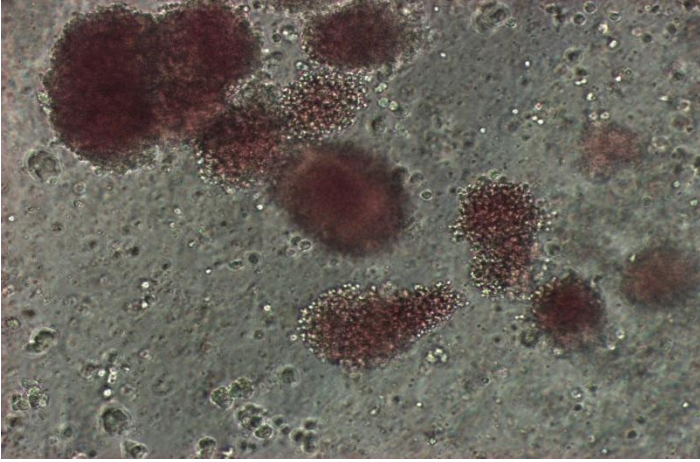
# COLONY FORMING UNIT ASSAY (CFU-ASSAY)



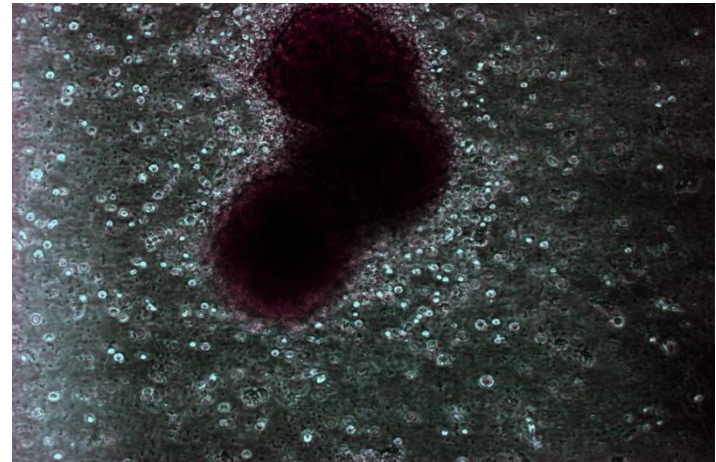
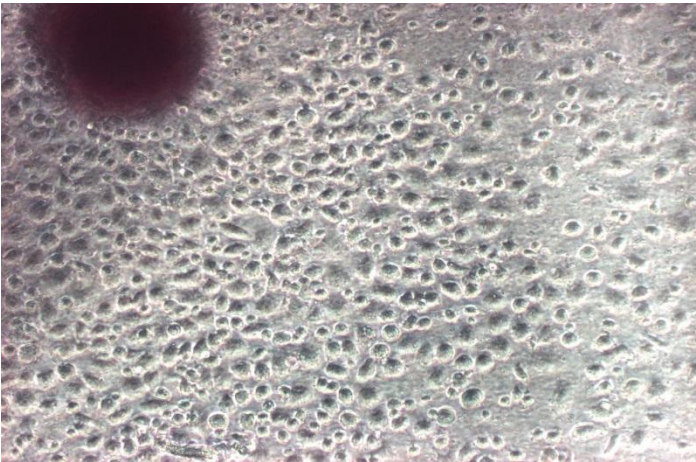
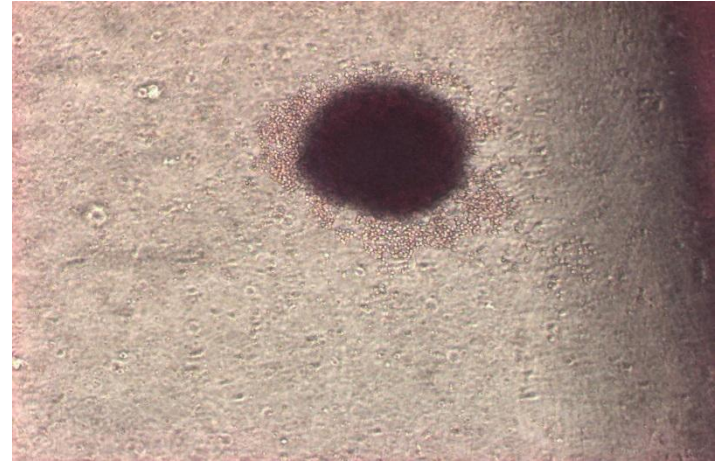
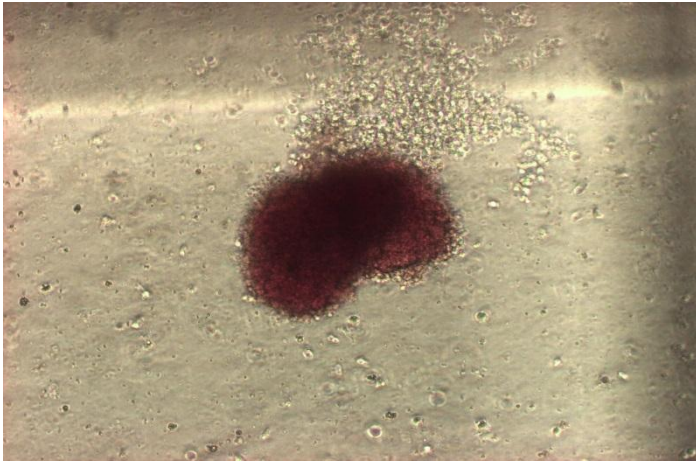
# CFU-E KOLONİLERİ



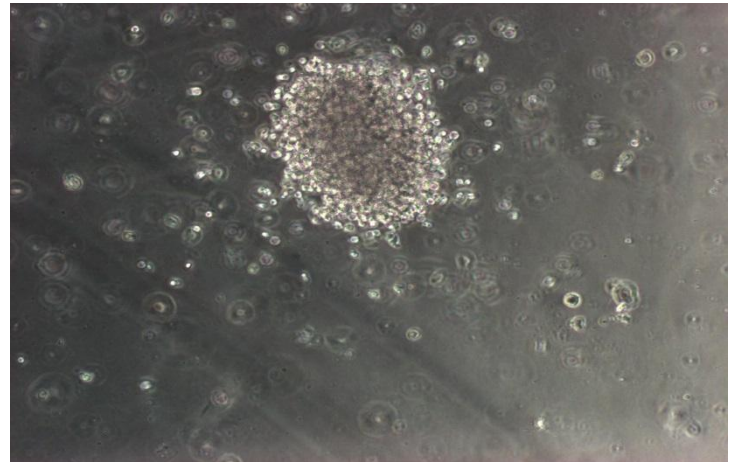
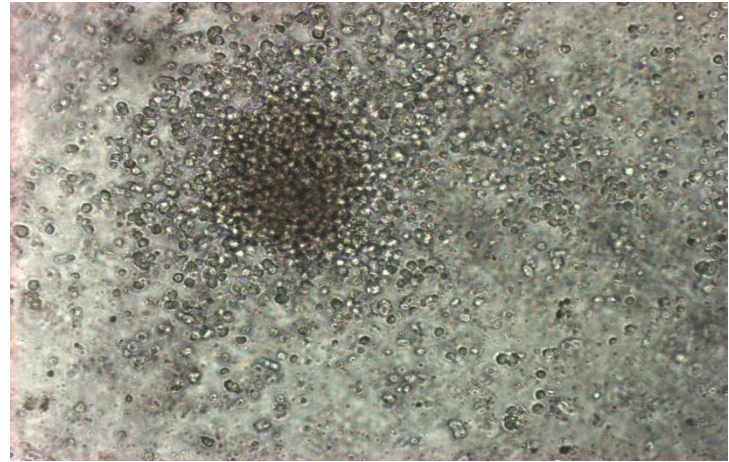
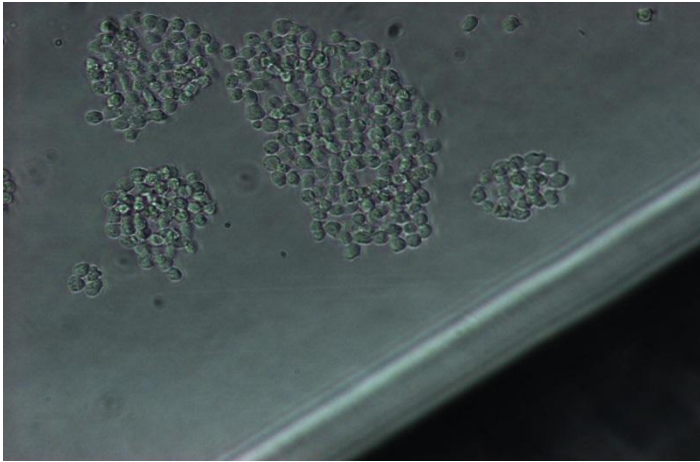
# BFU-E KOLONİLERİ



# CFU-GEMM KOLONİLERİ

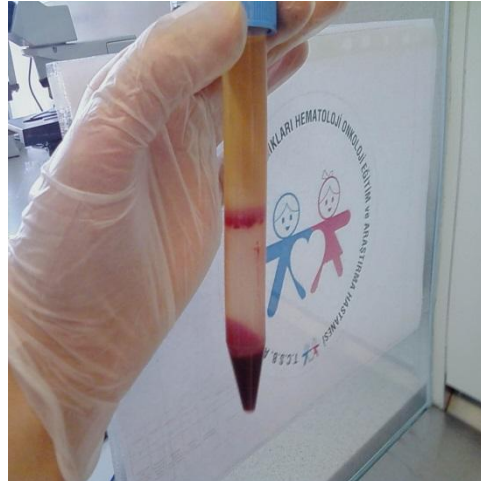
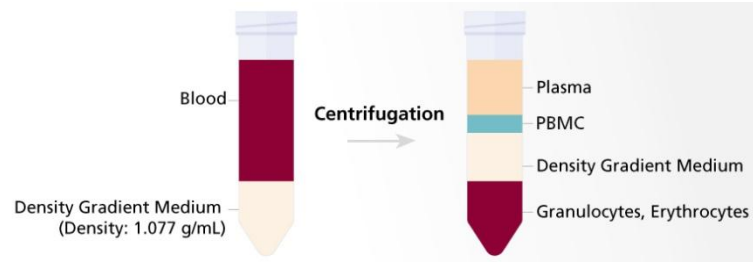


# CFU-GM KOLONİLERİ



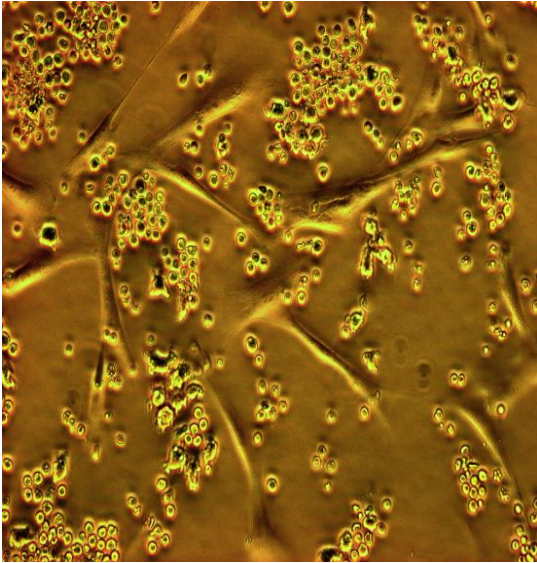
# MEZENKİMAL STROMAL (KÖK) HÜCRE KÜLTÜRÜ

- (+) veya (-) seleksiyon metodu ile hücre ayırıştırması
- Dansite-gradient metodu ile hücre ayırıştırması

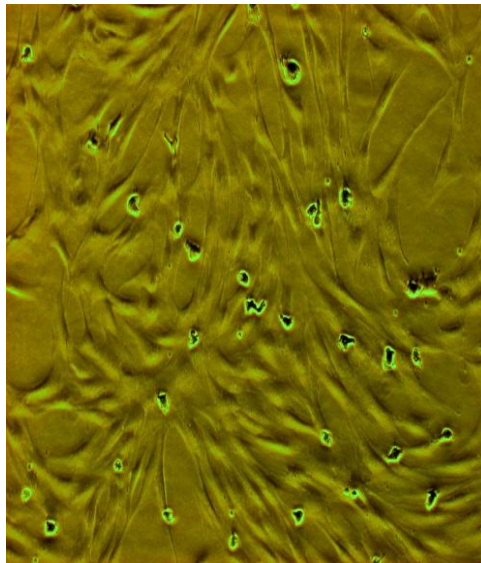


# MKH KÜLTÜRÜ

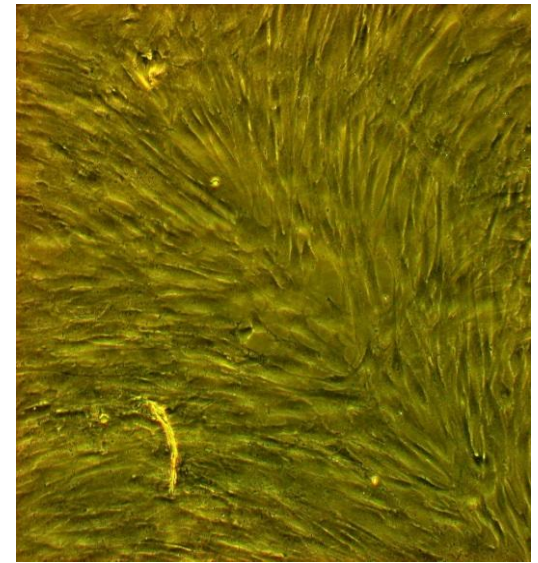
MNH'in flasklara kültür vasatı içinde ekimi ve %5 CO<sub>2</sub> inkübatörlerde kültürü  
(37<sup>0</sup> C ısı ve % 95 nemli ortam)



(P-0. Day 7)

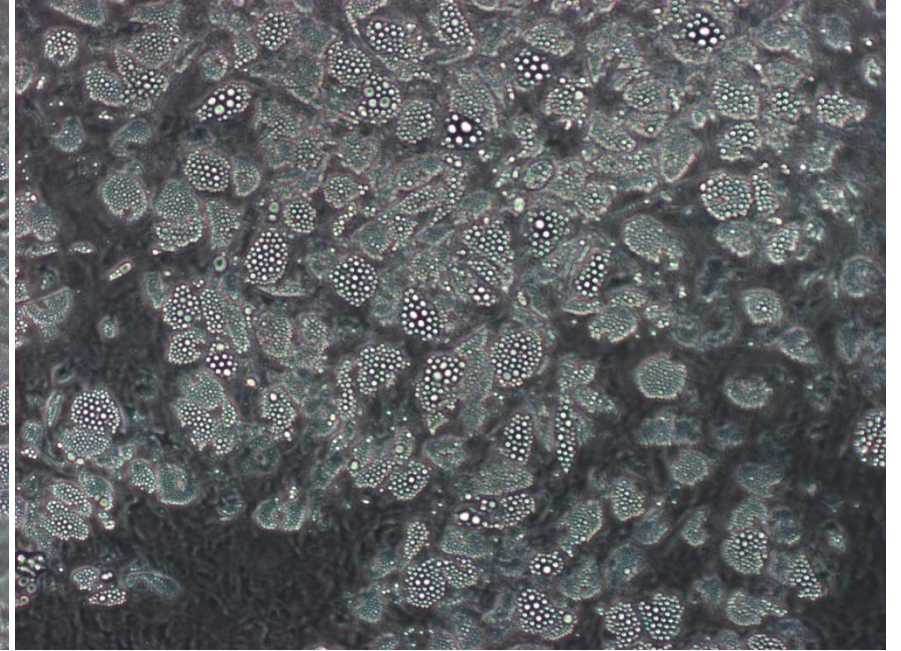
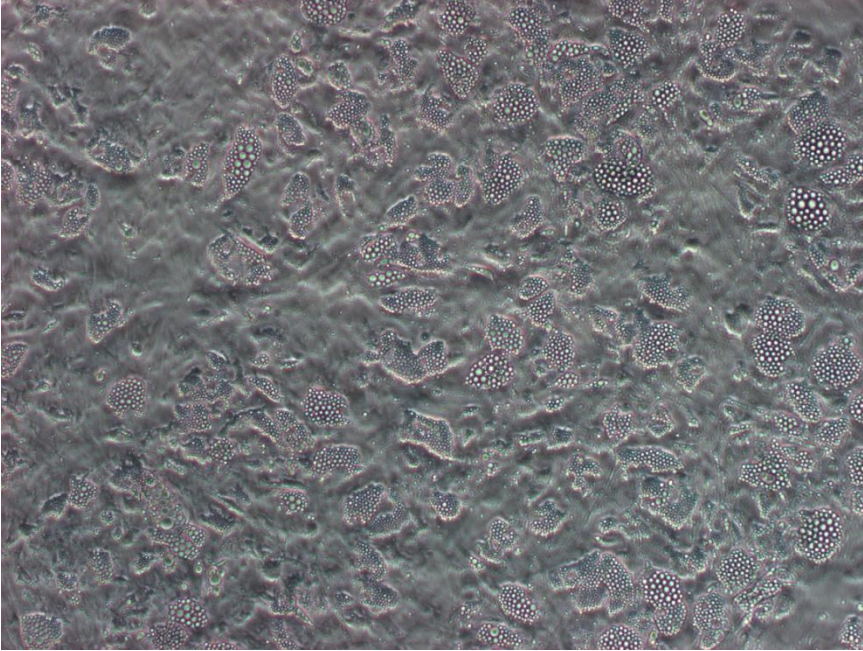


(P-0. Day 11)



(P-0. Day 20)

# MKH FARKLANDIRILMASI (DIFFERANSİYASYON)



# **HÜCRE TANIMLAMA KARAKTERİZASYON**

# KÖK HÜCRE KARAKTERİZASYONU

## FLOW-SİTOMETRİ

### FLOW-SİTOMETRİ /AKIM SİTOMETRİ

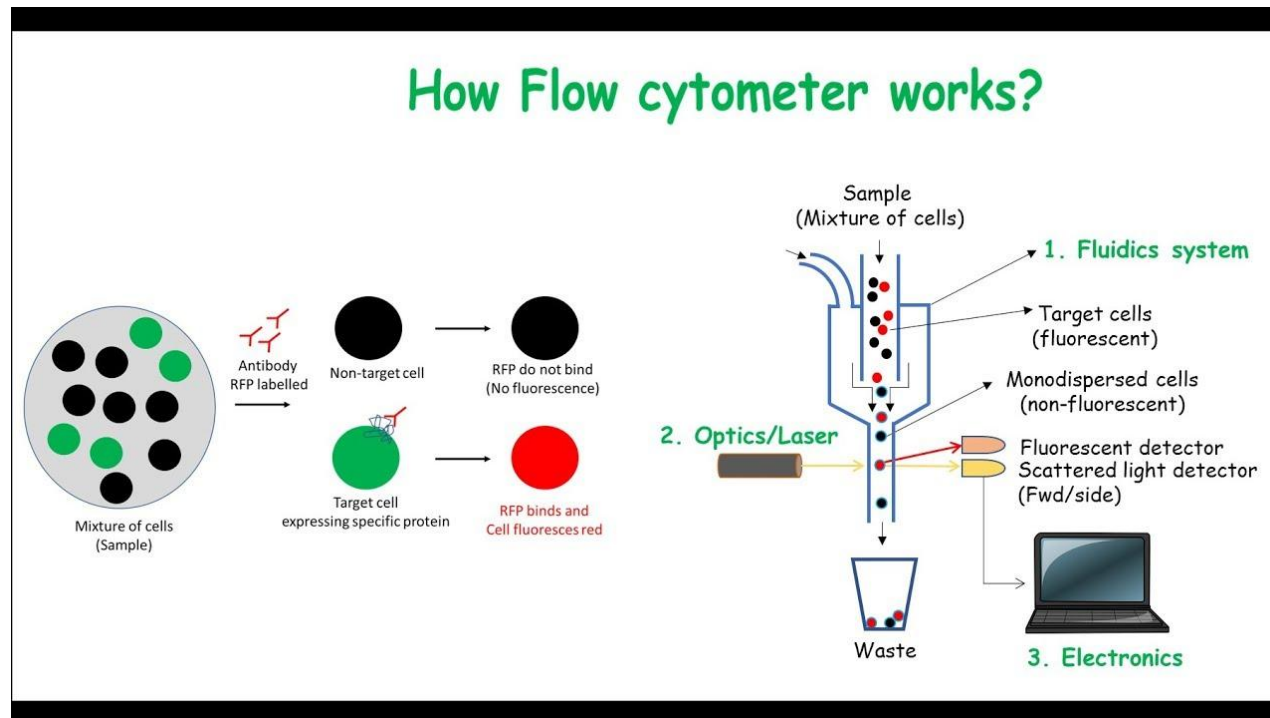
- Hücrelerin akışkan (sıvı) ortamda fiziksel ve kimyasal özelliklerini tanımlamada kullanılan bir metoddur.
- Bu metodla, dakikalar içinde pekçok hücreyel parametre ölçümü yapılabilmektedir.
- Bu amaçla , flow-sitometri cihazları kullanılarak hücrelerin;
  - *İmmunfenotipleri*
  - *Canlılık analizleri /apoptoz*
  - *Enzim içerikleri*
  - *Membran potansiyelleri*
  - *DNA içerikleri analiz edilebilmektedir.*

\* Ayrıca, bu cihazların **Cell sorting-hücre ayırıştırma** fonksiyonu da vardır.

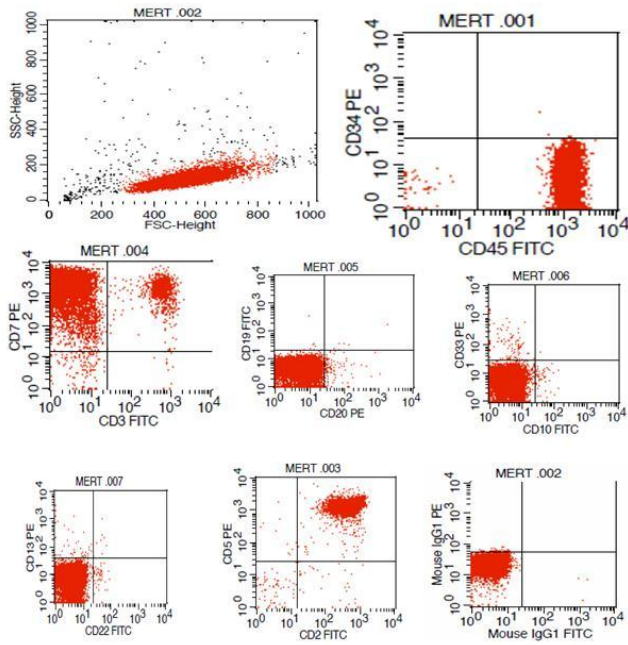
# FLOW-SİTOMETRİ

Flow-sitometri cihazının temel kısımları;

- Akışkan sistemi
- Optik sistemi
- Elektronik ve Bilgisayar sistemi



# MKH (MSC) KARAKTERİZASYONU FLOW-SİTOMETRİ



# **HÜCRE DONDURMA KRİYOPREZERVASYON**

# KRİYOPREZERVASYON (ÜRÜNÜ DONDURARAK SAKLAMA)

## ➤ AMAÇ,

Hematopoetik kök hücrelerin tüm *fiziksel ve biyokimyasal reaksiyonlarını durdurarak*, dondurup saklamak ve ihtiyaç olduğunda çözülerek kullanabilmektir.

➤ Standardizasyonu zor olduğu için yeni stratejilere ve metodlara açık bir işlemdir.



# KRİYOPREZERVASYON

## ➤ *İşlem basamakları;*

- 1- Ürün toplama (PK/Kİ/KK) ve yoğunlaştırma
- 2-Kryoprezervatif eklenmesi
- 3-Ürün dondurma işlemi
- 4- Ürün çözme işlemi
- 5-Hücre viabilite (canlılık) kontrolü
- 6- Ürün yıkama (kryoprezervatif toksisitesi önlemek amaçlı)
- 7-Ürün transplantasyonu

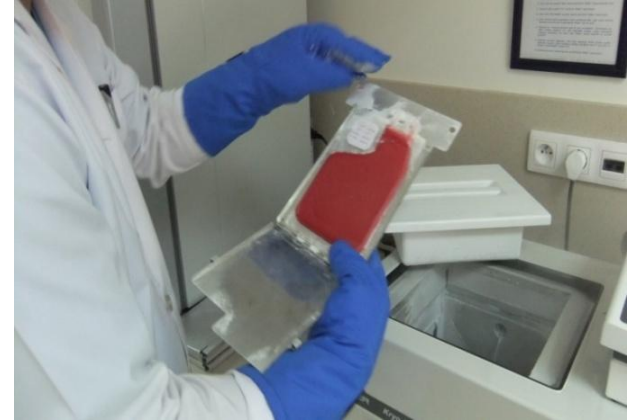


Cryopreservation of Hematopoietic Stem Cells: Emerging Assays, Cryoprotectant Agents, and Technology to Improve Outcomes. Kathlyn Hornbergerb Guanglin Yua, David McKennac, Allison Hubela. *Transfus Med Hemother* 2019;46:188–196

# KRİYOPREZERVASYON

## ➤ *İşlemi etkileyen faktörler*

- Kriyoprezervasyon solusyonlarının (=kriyoprotektanlar) içeriği ve konsantrasyonu
- Hücre konsantrasyonu
- Dondurma Hızı
- Saklama ısısı



Cryopreservation of Hematopoietic Stem Cells: Emerging Assays, Cryoprotectant Agents, and Technology to Improve Outcomes. Kathlyn Hornbergerb Guanglin Yua, David McKennac, Allison Hubela. Transfus Med Hemother 2019;46:188–196

# KRİYOPREZERVASYON SOLUSYONLARI

## Membran stabilizatörleri

- Dimetil-sulfoksit (DMSO)
- Gliserol
- Ice recrystallization inhibitors (IRIs)
- (Karbon bağlı anti-freeze glikoprotein analogları)

## Karbonhidratlar (Şeker)

- Hidroksi-etil-starch (HES)
- Dekstran
- Trehaloz
- Sukroz

## Proteinler

- Albumin
- Plazma

# KRİYOPREZERVASYON TORBASI İÇERİĞİ

## ÜRÜN (%60-70)

- **Çekirdekli hücre konsantrasyonu  $2 \times 10^8$  hücre/mL'yi geçmemelidir.**
- (Yüksek hücre konsantrasyonu hücre kaybına, çözünme sırasında hücrelerde kümeleşmeye veya infüzyon sırasında nöbetlere sebep olabilir.9
- **Eritrosit bulunmamalıdır. Htc<%10**
- ( İşlem sırasında eritrositlerin lizisi sonucu ortaya çıkan demir partikülleri toksik etki gösterir.)

## DMSO (%5-10)

- **Nakledilecek üründeki toplam DMSO miktarı 1ml/kg (alıcı) geçmemelidir.**
- **(DMSO TOKSİSİTESİ !!!)**

## HES (%5-6)

## ALBUMİN/PLAZMA (%20-30)

# KRİYOPREZERVASYON

- **Hücre konsantrasyonu**

- PK kök hücreleri konsantrasyonu  $2 \times 10^8$  hücre/mL ideali
- Yüksek hücre konsantrasyonu hücre kaybına, çözünme sırasında hücrelerde kümeleşmeye veya infüzyon sırasında nöbetlere sebep olabilir.

- **Dondurma hızı**

- Yavaş hızda kontrollü dondurucu cihazlar kullanılarak yavaş hızda dondurmak ( $\sim 1$  °C/dakika) idealdir.

- **Saklama Isısı ve Süresi**

*Derin dondurucularda – 80 °C'de = 5 yıl kadar,  
Azot buhar fazında – 150 °C'de = 10-15 yıl kadar  
Sıvı azotta – 196 °C'de = sonsuza kadar saklanabilir.*

- **Kalitatif testler**

- Viyabilite testi (Tripan blue, Orange G, 7-AAD)
- CFU- Assay

# KRİYOPREZERVASYON

## Kryoprezervasyon işleminde 2 önemli problem;

- 1-Ürün çözme sonrası hücre canlılığı
- 2-Hastada, kullanılan kryoprezervatiflere bağlı oluşan yan etkiler

## DMSO uzaklaştırma

### • **Santrifüj yöntemi**

Yıkama cihazları (CytoMate™, Sepax™ ve Lovo)  
Dezavantajı; zaman ve hücre kaybı, kontaminasyon

### • **Filtrasyon yöntemi**

Mikro-sıvı kanallar

Fiber membranlar

Dezavantajı; yeni teknoloji, kanıt düzeyi düşük

## Alternatif Çözümler

**Dondurma sırasında DMSO konsantrasyonunu düşük tutmak!!!**

Çözünme sonrası ürünü sıvılarla seyreltmek



# KÖK HÜCRE SAKLAMA ÜNİTESİ







## ***Pediatric Transplant Unit Stem Cell Processing and Storage Laboratory's Operation***

***Hastaya özel en kaliteli ürünün en güvenli şekilde hastaya naklini sağlamaktır***

***'Hematopoietic Stem Cell Transplant is a personalized treatment method'***

# SONUÇ

Klinik ilişkili hücre ve doku laboratuvarlarında görev alacak histologların eğitimleri boyunca:

- -Hücre ayrıştırma metodlarını,
- -Hücre kültür metodlarını,
- -Flow sitometri ve benzeri cihazların kullanımı ve grafik analizlerini,
- Kriyoprezervasyon metodlarını ve biyobanka kavramını ileri düzeyde öğrenmeleri gerekmektedir.

# SONUÇ

- Ayrıca, histoloji alanında laboratuvar teknisyeni konumundan histoloji uzmanı konumuna geçebilmeleri için eğitimleri boyunca;
- ANALİTİK DÜŞÜNME
- PROBLEM ÇÖZME
- İNNOVATİF TEKNİKLER GELİŞTİRME
- YENİLİKÇİ ARAŞTIRMALAR YAPMA becerilerini de geliştirmiş olmaları gerekmektedir.

# SONUÇ

## **GÜÇLÜ YÖNLERİMİZ**

- Histoloji-Embriyoloji eğitimimiz boyunca aldığımız temel doku ve hücre bilgimiz
- Hücre kültür laboratuvarlarımız
- Doku ve hücreye ait Moleküler teknikleri bilgimiz
- Histoloji-Embriyoloji uzmanlık eğitiminin sadece üniversitelerde veriliyor olması ve akademik çalışmaya ve araştırmaya yatkınlık

## **FIRSATLAR**

- Özellikle klinik ilişkili Hücre ve Doku laboratuvarlarının henüz tek bir anabilim dalı tarafından sahiplenilmemiş olması
- Yeterli sayıda ve yetkin kişilerin alanda olmaması
- Özellikle doku ve kök hücre alanında araştırma imkanlarının çok olması ve genç histologlar için parlak bir akademik kariyer vaad etmesi

## **ZAYIF YÖNLERİMİZ**

- Eğitim müfredatımızda rejeneratif tıp ve kök hücreye ait teorik bilgi ve uygulamalara yeterince yer verilmemesi
- Lisans eğitimine ağırlık verilmesi ve temel bilimler alanında kalmaya yönelik eğilim
- Klinik ilişkili laboratuvar kurulum ve idaresine ait eğitimin yeterince verilmemesi
- Klinik ve temel bilim arasındaki entegrasyonun yeterince sağlanamaması

## **TEHDİTLER**

- Rejeneratif tıp ve hücre tedaviler multidisipliner ilerlemekte ve yönetmeliklerde genellikle hasta bazında uygulama ve araştırmalar klinik branşların sorumluluğuna verilmektedir
- GMP şartlarında hücre ürün tedarik eden laboratuvarlara ait yönerge ve yönetmelikler bulunmakla birlikte histoloji uzmanlık alanına ait net ifadeler yönetmeliklerde yer almamaktadır.

YÖNETMELİK

Sağlık Bakanlığında:

**İNSAN DOKU VE HÜCRELERİNDEN ELDE EDİLEN ÜRÜNLER VE BU  
ÜRÜNLER İLE İLGİLİ MERKEZLER HAKKINDA YÖNETMELİK**

## ALTINCI BÖLÜM

### Doku ve Hücre Merkezleri

#### Doku ve hücre merkezleri ve faaliyetleri

**MADDE 16-** (1) Doku ve hücre merkezleri, doku ve hücrelerin tedariğini, işleme-üretimini, depolama ve dağıtım faaliyetlerini gerçekleştiren merkezlerdir.

#### Doku ve hücre merkezi personeli ve nitelikleri

**MADDE 17-** (1) Doku ve hücre merkezinde aşağıdaki personel bulunur:

- a) Merkez sorumlusu.
- b) Tıbbi sorumlu.
- c) Kalite yönetim sistemi sorumlusu.
- ç) Faaliyet sorumlusu.
- d) Kalite kontrol sorumlusu.
- e) Biyovijilans sorumlusu.
- f) Sistem bakım sorumlusu.
- g) Araştırma-geliştirme (Ar-Ge) sorumlusu.

(2) Birinci fıkranın (a), (b), (c), (ç), (d) ve (e) bentlerinde sayılan personel kadrolu ve tam zamanlı; (f) ve (g) bentlerinde sayılan personel ise kısmi zamanlı veya sözleşmeli olarak çalıştırılabilir.

(3) Doku ve hücre merkezlerinde yetkili merci tarafından hazırlanacak rehber ve kılavuzlara uygun olarak yeterli nitelik ve sayıda personel bulundurulur. Personelin yetkinliği her yıl kalite sisteminde belirtilen uygun aralıklarla değerlendirilir.

(4) Merkez sorumlusunun görevleri şunlardır:

- a) Merkezde bu Yönetmelikte belirtilen tıbbi, idarî ve teknik hizmetlerin yürütülmesini sağlamak.
- b) Doku ve hücrelerin bu Yönetmelik ve ilgili diğer mevzuata uygun olarak elde edilmesini, test edilmesini, işlenmesini, saklanmasını ve dağıtılmasını sağlamak.
- c) Bu Yönetmelik hükümleri gereğince, yıllık raporlar, operasyonel geri bildirimler ve yetkili merciler tarafından istenilen her türlü veri ve belgelerin iletilmesini sağlamak.
- ç) Sorumlusu bulunduğu merkez bünyesinde kalite yönetim sistemi dokümantasyonunun oluşturulmasını ve idamesini sağlamak.
- d) Yetkili mercilerle bütün yazışmaları yapmak.
- e) Verilerin bu Yönetmelikte belirtilen şartlara göre saklanmasını sağlamak.

**(5) Merkez sorumlusu, diğer nitelikleri yetkili merci tarafından belirlenmek üzere, merkezde tam gün esasına göre çalışan en az iki yıl doku ve hücre alanında tecrübeye sahip olmak veya Bakanlıkça onaylanmış bir eğitim sonrası yeterlilik belgesine sahip olmak şartıyla; üniversitelerin tıp, diş hekimliği, eczacılık, hemşirelik/ebelik, biyolojik bilimler, biyomedikal mühendisliği, biyomühendislik, biyoteknoloji, tıp mühendisliği, kimya mühendisliği ve moleküler biyoloji ve genetik alanlarında en az lisans veya doku ve hücre alanında eğitim veren diğer bölümlerden en az lisans mezunu olanlar arasından atanır. Merkez sorumlusu, tıbbi sorumlunun şartlarını haiz olması durumunda eşzamanlı olarak tıbbi sorumluluk görevini de yürütebilir.**

(6) Doku ve hücre merkezi, merkez sorumlusunun bir takvim yılı içinde toplamda otuz güne kadar geçici olarak görevden ayrıldığı durumlarda yerine vekil tayin eder ve yetkili merciye bildirir. Merkezler, merkez so

(7) Tıbbi sorumlunun görevleri şunlardır:

a) Merkezin faaliyet gösterdiği alanda tıbbi değerlendirmeleri yapmak ve onaylamak.

b) İstenmeyen olumsuz olay ve istenmeyen olumsuz etki, düzeltici ve önleyici eylemler, ürün geri çağırılması, toplanması, karantina, kalite güvence ve kalite kontrol önlemleri, diğer güvenlik ve uygunlukla ilgili faaliyetlerini, Bakanlık ve diğer merkezler ile koordine etmek.

c) Merkez personelinin sağlığını koruyucu önlemlerin alınması için gerekli önerileri yapmak ve denetlemek.

**(8) Yürütülecek ruhsat türüne göre diğer nitelikleri yetkili merci tarafından belirlenmek ve merkezin faaliyet yürüteceği alanların en az bir tanesinde en az iki yıllık uygulama tecrübesine sahip tıp fakültesi mezunları kadrolu/sözleşmeli olarak tam veya kısmi zamanlı çalışmak kaydıyla tıbbi sorumlu olarak görevlendirilir. Tıbbi sorumlu merkez sorumlusunun şartlarını haiz olması durumunda eşzamanlı olarak merkez sorumlusu olarak da görevlendirilebilir. Kamu kurum ve kuruluşları bünyesinde kurulanlar dışında tedarik ruhsatı veya depolama ve dağıtım ruhsatlarından birine ya da her ikisine sahip olan merkezler, tıbbi sorumlu vasıflarında olmak kaydıyla sözleşmeyle üçüncü taraflarla çalışabilirler.**

(9) Doku ve hücre merkezi, tıbbi sorumlunun bir takvim yılı içinde toplamda otuz güne kadar geçici olarak görevden ayrıldığı durumlarda yerine merkez sorumlusunu tayin eder ve Bakanlığa bildirir. Doku ve hücre merkezleri, tıbbi sorumlu değişikliğinde yeni sorumlunun adını, değişiklikten otuz gün önce yetkili merciye bildirir. Yeni tıbbi sorumluya ait belgeler bu süre içinde yetkili merciye ulaştırılır. Tıbbi sorumlu şartlarını haiz merkez sorumlusunun da bulunmaması durumunda, yeni tıbbi sorumlu bildirilene kadar merkezin faaliyeti durdurulur.

(10) Kalite yönetim sistemi sorumlusunun görevleri şunlardır:

a) Doku, hücre ve bunlardan elde edilen ürünlerin ilgili mevzuata uygun olarak kalite ve güvenliğini güvence altına almak için gerekli kalite sistemini kurmak ve yönetmek.

b) Düzeltici ve önleyici faaliyetleri gerçekleştirmek.

(10) Kalite yönetim sistemi sorumlusunun görevleri şunlardır:

a) Doku, hücre ve bunlardan elde edilen ürünlerin ilgili mevzuata uygun olarak kalite ve güvenliğini güvence altına almak için gerekli kalite sistemini kurmak ve yönetmek.

b) Düzeltici ve önleyici faaliyetleri gerçekleştirmek.

**(11) Kalite yönetim sorumlusu, merkezde kadrolu çalışan personel arasından tam zamanlı olarak görevlendirilir.**

(12) Faaliyet sorumlusu, merkezin faaliyet alanındaki işlemlerin yürütülmesinden sorumludur.

**(13) Faaliyet sorumlusu; doku ve hücre alanında en az bir yıl deneyime sahip, merkezde kadrolu olarak çalışan, tıp, diş hekimliği, eczacılık, biyomedikal mühendisliği, genetik, moleküler biyoloji, tıp mühendisliği, kimya mühendisliği, doku mühendisliği, genetik mühendisliği, biyomühendislik ve biyolojik bilimler lisans veya lisansüstü programları ile doku ve hücre alanlarında eğitim veren diğer bölümlerden mezun personel arasından tam zamanlı olarak görevlendirilir. Ruhsat türü bakımından rehber ve kılavuzlarda belirlenecek niteliklere sahip olmak kaydı ile birden fazla ruhsat türü için bu görevi yürütebilirler. Kamu kurum ve kuruluşları bünyesinde kurulanlar dışında tedarik ruhsatı veya depolama ve dağıtım ruhsatlarından birine ya da her ikisine sahip olan merkezler, faaliyet sorumlusu vasıflarında olmak kaydıyla sözleşmeyle üçüncü taraflarla çalışabilirler.**

(14) Kalite kontrol sorumlusunun görevleri şunlardır:

a) Merkezin personel, cihaz, sarf malzeme, doku, hücre ve bunlardan elde edilen ürünleri ile ilgili tüm işlemlerinin hedeflenen doğruluk ve güvenlik özelliklerini sağladığına dair gerekli kontrollerin yerine getirilmesini sağlamak.

b) Kalite kontrol sorumlusu yürüttüğü faaliyetlerin öz kontrolünü yapamaz.

(15) Kalite kontrol sorumlusu, görevle doğrudan ilişkili kalite kontrol süreçlerinde deneyim ve uzmanlığa sahip olduğu belgelendirilen kadrolu personel arasından tam zamanlı olarak görevlendirilir.

(16) Biyovijilans sorumlusu, istenmeyen olumsuz etki, istenmeyen olumsuz olay veya komplikasyonlarla ilgili bilgi toplar ve tıbbi sorumluya iletir.

(17) Biyovijilans sisteminin gereklerini yerine getirmekten sorumlu personel biyovijilans sorumlusu olarak atanır. Kalite yönetim sistemi sorumlusu eşzamanlı olarak bu görevi de yürütebilir.

(18) Sistem bakım sorumlusunun görevleri şunlardır:

a) Merkezin makine ve teçhizatının bakımını, kalibrasyonunu ve idamesini sağlamak.

b) Merkez sorumlusuna karşı sorumlu olarak bilişim sisteminin düzenli çalışmasını sağlamak.

(19) Sistem bakım hizmeti, hizmet alımı yöntemi ile de görülebilir.

**(20) Araştırma-geliştirme (Ar-Ge) sorumlusunun görevleri şunlardır:**

**a) Doku ve hücre merkezinde yürütülen araştırma ve geliştirme faaliyetlerinin bilimsel doğruluk, klinik gereklilik, İyi Üretim Uygulamaları (İÜU, GMP), İyi Doku Uygulamaları (İDU, GTP), İyi Laboratuvar Uygulamaları (İLU, GLP) ve ileri tedavi tıbbi ürünlerin (İTTÜ, ATMP) regülasyonlarına uygun olarak yürütülmesini sağlamak.**

**b) Doku ve hücre ürünleri ile ileri tedavi tıbbi ürünlerinin prelinik ve klinik araştırmaları kapsamında yürütülecek Ar-Ge süreçlerini planlamak, koordine etmek ve raporlamak.**

**(21) Araştırma-geliştirme (Ar-Ge) sorumlusu; tıp, biyoloji, moleküler biyoloji, genetik, biyomühendislik, biyoteknoloji, eczacılık veya ilgili diğer lisans programlarından mezun personel arasından görevlendirilir. Tedarik ruhsatı veya depolama ve dağıtım ruhsatlarından birine ya da her ikisine sahip olan merkezlerde bu personelin çalıştırılması zorunlu değildir.**

# KÖK HÜCRE LABORATUVARIMIZ

## • EĞİTİMLER



## • KURSLAR



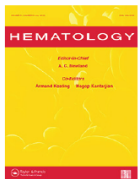
## • KONGRELER



## • ARAŞTIRMALAR



# MAKALELERİMİZ



Hematology

ISSN: 1024-5332 (Print) 1607-8454 (Online) Journal homepage: <http://www.tandfonline.com/loi/yhem20>



Biol Blood Marrow Transplant 21 (2015) 1888–1894



ELSEVIER

Biology of Blood and Marrow Transplantation

journal homepage: [www.bbmt.org](http://www.bbmt.org)



## Angiopoietins in the bone marrow microenvironment of acute lymphoblastic leukemia

Neslihan Karakurt, Tekin Aksu, Yasin Koksak, Nese Yarali, Bahattin Tunc, Duygu Uçkan-Cetinkaya & Meltem Özgüner

To cite this article: Neslihan Karakurt, Tekin Aksu, Yasin Koksak, Nese Yarali, Bahattin Tunc, Duygu Uçkan-Cetinkaya & Meltem Özgüner (2016) Angiopoietins in the bone marrow microenvironment of acute lymphoblastic leukemia, *Hematology*, 21:6, 325-331, DOI: [10.1080/10245332.2015.1125078](https://doi.org/10.1080/10245332.2015.1125078)

To link to this article: <http://dx.doi.org/10.1080/10245332.2015.1125078>

Biology

## The Effect of Granulocyte Colony–Stimulating Factor on Immune-Modulatory Cytokines in the Bone Marrow Microenvironment and Mesenchymal Stem Cells of Healthy Donors

İkbal Ok Bozkaya<sup>1,\*</sup>, Fatih Azik<sup>1</sup>, Betül Tavil<sup>2</sup>, Yasin Koksak<sup>3</sup>, Meltem Özgüner<sup>3</sup>, Bahattin Tunc<sup>1</sup>, Duygu Uçkan Cetinkaya<sup>2,4</sup>

<sup>1</sup>Department of Pediatric Hematology, Ankara Children's Hematology Oncology Education and Research Hospital, Ankara, Turkey

<sup>2</sup>Department of Pediatric Hematology, Hacettepe University, Ankara, Turkey

<sup>3</sup>Stem Cell Research Laboratory, Department of Pediatric Hematology Oncology, Ankara Children's Hematology Oncology Education and Research Hospital, Ankara, Turkey

<sup>4</sup>Center for Stem Cell Research and Development, Hacettepe University, Ankara, Turkey



Transfusion and Apheresis Science 50 (2014) 467–472



ELSEVIER

Contents lists available at ScienceDirect

Transfusion and Apheresis Science

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/transci](http://www.elsevier.com/locate/transci)



## Do two different stem cell grafts: G-CSF stimulated and unstimulated bone marrow differ according to hematopoietic colony forming capacity?

Meltem Özgüner<sup>a,b,\*</sup>, Mehmet Fatih Azik<sup>b</sup>, Betül Tavil<sup>b,c</sup>, İkbal Bozkaya<sup>b</sup>, Yasin Köksal<sup>a</sup>, Elif Canal<sup>a</sup>, Duygu Uçkan<sup>b,c</sup>, Bahattin Tunç<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Stem Cell Research Laboratory, Department of Pediatric Hematology Oncology, Ankara Children's Hematology Oncology Education and Research Hospital, Ankara, Turkey

<sup>b</sup>Department of Pediatric Hematology Oncology, Ankara Children's Hematology Oncology Education and Research Hospital, Ankara, Turkey

<sup>c</sup>Department of Pediatric Hematology, Hacettepe University, Ankara, Turkey



Accepted: 26 September 2016

DOI: [10.1111/petr.12841](https://doi.org/10.1111/petr.12841)

ORIGINAL ARTICLE

WILEY

## Factors associated with bone marrow stem cell yield for pediatric allogeneic stem cell transplantation: The impact of donor characteristics

Ali Fettah<sup>1</sup> | Namik Özbek<sup>1</sup> | Meltem Özgüner<sup>2</sup> | Fatih Azik<sup>1</sup> | Pamir Işık<sup>1</sup> | Zekai Avcı<sup>1</sup> | Neşe Yaralı<sup>1</sup> | Duygu Uçkan<sup>1,2</sup> | Bahattin Tunç<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Pediatric Hematology-Oncology and Bone Marrow Transplantation, Ankara Children Hematology Oncology Research Hospital, Ankara, Turkey

<sup>2</sup>Stem Cell Research Laboratory, Ankara Children Hematology Oncology Research

### Abstract

The aim of this study was to investigate the effects of donor characteristics on CD34<sup>+</sup> cell yield in BM harvest. Between April 2010 and November 2013, consecutive donors who underwent BM harvesting in our BM transplantation unit were retrospectively investigated. Donors were classified into two groups: those who donated BM without mobiliza-

**AYBÜ TIP FAKÜLTESİ**  
**HİSTOLOJİ**  
**EMBRİYOLOJİ AD.**

- **Prof.Dr.Meltem Özgüner**
  - **Prof.Dr.Sevil Çaylı**
  - **Dr.Öğr.Üyesi Hilal Nakkaş**
  - **Dr.Öğr.Üyesi Bahar Kartal**
  - **Dr.Öğr.Üyesi Tuba Özdemir Sancı**
  - **Dr.Öğr.Üyesi İlkay Pişkin**
  - **Dr.Öğr.Üyesi Ebru Alimoğulları**
- **Araş.Gör. Şeyma Kipel**
  - **Araş.Gör. Simge Çelebi**
  - **Araş.Gör. Andaç Kipalev Neşelioğlu**
  - **Araş.Gör. Uygur Saçık**
  - **Araş.Gör. Ekin Efe**

**ANKARA ŞEHİR HASTANESİ PEDIATRİK**  
**HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE NAKİL**  
**ÜNİTESİ**

- **Prof.Dr.Namık Yaşar Özbek**
  - **Doç.Dr.İkbal Ok Bozkaya**
  - **Doç.Dr.Özlem Arman Bilir**
- LABORATUVAR EKİBİ**
- **Uzm.Bio. Yasin Köksal**
  - **Lab.Tek. Ahmet Yasin Demir**
  - **Lab.Tek. Tuğba Baloğlu**

