

Transplantacija krvotvornih matičnih stanica u djece

Ranković, Ena

Master's thesis / Diplomski rad

2014

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:307831>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2025-04-02**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Ena Ranković

**Transplantacija krvotvornih
matičnih stanica u
djece**

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2014.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Katedri za pedijatriju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu u Zavodu za dječju hematologiju i onkologiju Klinike za pedijatriju KBC Zagreb, pod vodstvom Prof.dr.sc Ljubice Rajić, dr.med. i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2013./2014.

POPIS I OBJAŠNJENJE KRATICA :

ALL-akutna limfoblastična leukemija

AML-akutna mijeloična leukemija

CD- klaster diferencijacije (prema engl. *cluster of differentiation*)

CMV-citomegalovirus

DLI- infuzija darivateljskih limfocita (prema engl. *donor lymphocytes infusion*)

EBMT- Europska udruga za transplantaciju krvotvornih matičnih stanica (prema engl. *European Group for Blood and Marrow Transplantation*)

G-CSF- čimbenik rasta granulocitnih kolonija (prema engl. *granulocyte colony-stimulating factor*)

GM-CSF- čimbenik rasta granulocitnih i makrofagnih kolonija (prema engl. *granulocyte macrophage colony-stimulating factor*)

GvHD- reakcija presatka protiv primatelja (prema engl. *graft versus host disease*)

GvT/GvL- učinak presatka protiv tumora/leukemije (prema engl. *graft versus tumor effect/graft versus leukaemia effect*)

Gy- grej (prema engl. *gray*)

HIV-virus humane imunodeficijencije

HLA- glavni sustav tkivne podudarnosti (prema engl. *human leukocyte antigen*)

HSC- krvotvorne matične stanice (prema engl. *haematopoietic stem cells*)

HTLV-humani T-limfotropni virus

JMML- juvenilna mijelomonocitna leukemija

KBC-klinički bolnički centar

KB-klinička bolnica

KMS – kvrotvorne matične stanice

KML-kronična mijeloična leukemija

MHC- glavni sustav tkivne snošljivosti (prema engl. *major histocompatibility complex*)

NASH-Hrvatska Nacionalna skupina za hematologiju

NK -prirodnoubilačke stanice (prema engl. *natural killer cells*)

RIC- kondicioniranje smanjenog intenziteta (prema engl. *reduced intensity conditioning*)

SCID- teška složena imunodeficijencija (prema engl. *severe combined immunodeficiency*)

TKMS-transplantacija krvotvornih matičnih stanica

SADRŽAJ

| | |
|---|----|
| 1. SAŽETAK | |
| 2. SUMMARY | |
| 3. UVOD..... | 1 |
| 3.1. Krvotvorne matične stanice | 2 |
| 4. PROGRAM LIJEČENJA TRANSPLANTACIJOM KRVOTVORNIH MATIČNIH STANICA..... | 3 |
| 5. INDIKACIJE ZA TRANSPLANTACIJU KRVOTVORNIH MATIČNIH STANICA..... | 4 |
| 6. IZBOR DARIVATELJA..... | 6 |
| 6.1. Dobrovoljni darivatelji krvotvornih matičnih stanica..... | 8 |
| 7. PRIPREMA ZA TRANSPLANTACIJU..... | 9 |
| 7.1. Kondicioniranje..... | 10 |
| 8. FAZA TRANSPLANTACIJE..... | 11 |
| 9. POSTTRANSPLANTACIJSKA FAZA..... | 13 |
| 10. KOMPLIKACIJE..... | 14 |
| 10.1. Infekcije..... | 14 |
| 10.2. Reakcija presatka protiv primatelja (engl. <i>graft versus host disease</i> , GvHD)..... | 15 |
| 10.3. Rane i kasne toksične komplikacije zbog intenzivne pripreme citostaticima i zračenjem.... | 17 |
| 11. ISHOD LIJEČENJA..... | 18 |
| 12. NAŠI REZULTATI..... | 19 |
| 13. ZAHVALE..... | 20 |
| 14. LITERATURA..... | 21 |
| 15. ŽIVOTOPIS..... | 23 |

1. SAŽETAK

Transplantacija krvotvornih matičnih stanica u djece

Ena Ranković

Transplantacija krvotvornih matičnih stanica (TKMS) danas je rutinska metoda liječenja djece oboljele od raznih malignih i ne-malignih hematoloških bolesti, solidnih tumora i imunoloških bolesti.

Krvotvorne matične stanice (KMS) su nezrele krvne stanice koje imaju sposobnost diferencijacije i proliferacije u sve vrste krvnih stanica. Iako se većina matičnih stanica nalazi u koštanoj srži, postupcima mobilizacije omogućeno je njihovo prikupljanje iz periferne krvi, te se danas kao izvori krvotvornih matičnih stanica koriste koštana srž, periferna krv i pupkovina.

Dvije osnovne vrste transplantacije krvotvornih matičnih stanica su autologna i alogenična. Kod autologne transplantacije bolesnik dobiva vlastite krvotvorne matične stanice, koje su prethodno mobilizirane, te zamrznute za kasniju upotrebu. Prednost autologne transplantacije krvotvornih matičnih stanica (auto TKMS) je u tome što ne postoji rizik od pojave reakcije presatka protiv primatelja (engl. *graft versus host disease*, GvHD) ili odbacivanja presatka, dok je nedostatak mogućnost kontaminacije tumorskim stanicama te nepostojanje graft-versus-tumor efekta (GvT). Alogenična transplantacija krvotvornih matičnih stanica (alo TKMS) je postupak u kojem primatelj dobiva krvotvorne matične stanice od HLA (engl. *human leukocyte antigen*) podudarnog srodnog darivatelja, najčešće brata ili sestre. U obitelji sa dvoje djece vjerojatnosti da bolesnik ima HLA podudarnog darivatelja je svega 25-30%. Ako se u obitelji ne nađe HLA podudarni darivatelj isti se tada traži u registrima dobrovoljnih darivatelja krvotvornih matičnih stanica. Inkompatibilnost krvnih grupa između darivatelja i primatelja nije kontraindikacija za liječenje, iako je kod velikih razlika u krvnim grupama ipak potrebna odgovarajuća dodatna priprema (plazmafereza).

Čimbenici koji utječu na odluku o vrsti transplantacije ponajprije su dijagnoza i stadij bolesti, dob bolesnika, odabir darivatelja te preferencija samog centra.

Liječenje transplantacijom KMS dijeli se u tri faze: predtransplantacijsku, transplantacijsku i posttransplantacijsku fazu.

Komplikacije transplantacije krvotvornih matičnih stanica nastaju zbog toksičnih učinaka visokih doza kemoterapije i/ili zračenja tijekom kondicioniranja bolesnika, imunoloških problema zbog genetičke inkompatibilnosti između darivatelja i primatelja te biološkog ponašanja osnovne bolesti nakon transplantacije.

Ključne riječi: krvotvorne matične stanice, djeca, transplantacija

2. SUMMARY

Bone marrow transplantation in children

Ena Ranković

Today, as part of the treatment of various malignant and non-malignant haematological, immunological diseases and solid tumors in children, haematopoietic stem cells transplants are considered a routine medical procedure.

Haematopoietic stem cells are immature cells that have the ability to differentiate and proliferate into all types of blood cells. Even though most stem cells are located in the bone marrow, the mobilization procedures enable their extraction from the peripheral blood. Hence bone marrow, peripheral blood and the umbilical cord are commonly used as the source of haematopoietic stem cells.

Two basic kinds of haematopoietic stem cells transplants are autologous and allogeneic. In autologous transplants patients' own haematopoietic stem cells are used, those are previously extracted and are stored frozen for later use. An advantage of autologous transplant is the absence of graft-versus-host disease (GvHD) or graft rejection, while a disadvantage is the possibility of contamination with cancerous cells, and the absence of graft-versus-tumor effect. In allogeneic transplants the patient is receiving haematopoietic stem cells from an HLA identical related donor, most commonly a sibling. In a family with two children, the chances of the patient having an HLA compatible donor is only 25-30%. If an HLA compatible donor is not found within the family, then one can be found in the registry of voluntary haematopoietic stem cell donors. A blood group incompatibility between the donor and the recipient is not a contraindication to the treatment, although a substantial difference between the blood groups does require adequate additional preparation (plasmapheresis).

Factors affecting the decision on the type of transplant are primarily the diagnosis and stage of the disease, patients' age, donor choice and the center's preferences.

Treatment with HSC transplantation is divided in three phases: pre-transplant, transplant and post-transplant phase.

Complications from transplanting haematopoietic stem cells arise due to the toxic effects of high doses of chemotherapy and/or radiation during the patients conditioning, immune problems due to genetic incompatibility between donor and recipient, and the biological behavior of the underlying disease after transplantation.

Key words: haematopoietic stem cells, children, transplantation

3. UVOD

Termin transplantacija krvotvornih matičnih stanica koristi se za opis procesa uzimanja zdravih matičnih stanica iz koštane srži, periferne ili umbilikalne krvi te njihove reinfuzije bolesniku prethodno izloženom visokim dozama kemoterapije i /ili zračenja.

Prvi eksperimentalni pokušaji transplantacije koštane srži izvedeni su na životinjama pedesetih godina prošlog stoljeća. 1959. godine dr. E. Donnall Thomas, pedijatar iz SAD-a izveo je prvu uspješnu singeničnu transplantaciju koštane srži u dva slučaja letalno ozračenog bolesnika s akutnom limfoblastičnom leukemijom (Gluckman 2012a).

Danas transplantacija KMS više nije eksperimentalna metoda već se koristi kao rutinski postupak u liječenju djece sa različitim onkološkim, hematološkim i imunološkim bolestima. Otkriće glavnog sustava tkivne podudarnosti (engl. *human leukocyte antigen*, HLA), transplantacija u fazi remisije osnovne bolesti, nove metode kondicioniranja smanjenog intenziteta, upotreba novih izvora matičnih stanica te učinkovitija antimikrobna, antifungalna i antivirusna terapija u posttransplantacijskoj fazi značajno su poboljšali ishod transplantacije.

Postoje tri osnovne vrste transplantacije prema podrijetlu krvotvornih matičnih stanica (Labar et al.1998) :

1. alogena transplantacija (darivatelj i primatelj su različite osobe, najčešće brat ili sestra)
2. singena transplantacija (darivatelj i primatelj su jednojajčani blizanci)
3. autologna transplantacija (darivatelj je sam bolesnik)

Četvrti tip transplantacije, ksenogena, gdje su darivatelj i primatelj različite jedinke različitih životinjskih vrsta, primjenjuje se samo u pokusima na životinjama.

U liječenju transplantacijom KMS osnovno je da se visokim dozama citostatika i imunosupresivnih lijekova, u kombinaciji sa /ili bez zračenja cijeloga tijela, unište zloćudne stanice i imunosni sustav primatelja. Oštećeni krvotvorni i imunosni sustav se potom nadomještaju presađivanjem autolognim ili alogeničnim krvotvornim matičnim stanicama (koštane srži, periferne krvi ili umbilikalne krvi). Liječenje autolognom TKMS temelji se na separiranju (citoferezi) stanica periferne krvi bolesnika, ista se potom zamrzava i pohranjuje na duže ili kraće vrijeme. Nakon kemoradioterapije odmrznute KMS vraćaju se bolesniku da bi ponovno uspostavile funkciju krvotvornog sustava. Kod alogenične transplantacije od ključne je važnosti tkivna podudarnost HLA sustava darivatelja i primatelja. Prvo se tipiziraju srodnici u obitelji (roditelji, brat/sestra). Budući da se sa koštanom srži presađuje i imunosni sustav darivatelja, nije rijetka ni smrtonosna GvHD reakcija (engl. *graft versus host disease*; reakcija

presatka protiv primatelja). Ako ne nađemo HLA podudarnog darivatelja među srođnicima potrebno je naći nesrođnog HLA podudarnog darivatelja. Njega ćemo naći u registrima dobrovoljnih darivatelja krvotvornih matičnih stanica.

3.1. Krvotvorne matične stanice

Matične stanice su nediferencirane stanice koje posjeduju sposobnost samoobnavljanja, diferencijacije i proliferacije. Morfološki nalikuju na male limfocite koštane srži. Oplođnjom nastaju totipotentne matične stanice koje se mogu diferencirati u embrijske i izvanembrijske tipove stanica. Potomci totipotentnih matičnih stanica su embrijske matične stanice. To su pluripotentne matične stanice koje se mogu razviti u svaku od više od 200 tipova stanica tkiva odraslog čovjeka. Sljedeće u nizu su multipotentne matične stanice koje nalazimo u tkivu odraslih osoba, a imaju sposobnost stvaranja više staničnih loza. One se većinom nalaze u fazi mirovanja, a aktiviraju se nakon ozljede tkiva ili u određenim fazama životnog ciklusa da nadopune populaciju zrelih stanica. Prototip multipotentne matične stanice je krvotvorna matična stanica. Ona predstavlja ishodišnu stanicu iz koje nastaju sve stanične krvne loze. Diferencira se u usmjerene prekursore limfoidnog i mijeloidnog sustava iz kojih procesima proliferacije i sazrijevanja nastaju morfološki prepoznatljive stanice pojedinih krvnih loza (Wodnar-Filipowicz 2012). Iz mijeloidnih prekursora nastaju eritrociti (crvena krvna loza), granulociti (neutrofili, eozinofili, bazofili) i trombociti, dok iz limfoidnih prekursora nastaju B- i T- limfociti te prirodnoubilačke (NK) stanice.

Matične stanice čine samo 0,003% stanica koštane srži koja je sve do nedavno bila jedini izvor krvotvornih matičnih stanica (Morrison & Spradling 2008). Otkrićem da se primjenom kemoterapije ili čimbenika rasta (npr. G-CSF) te stanice mogu mobilizirati iz koštane srži u perifernu krv, stanice periferne krvi postaju najčešći izvor krvotvornih matičnih stanica za transplantaciju te se tako termin "transplantacija koštane srži" zamjenjuje terminom "transplantacija krvotvornih matičnih stanica". Ubrzo dolazi i do razvoja niza tehnika za prikupljanje perifernih matičnih stanica. Spoznaja da krv pupkovine sadrži biološki vrijedne krvotvorne matične stanice u dostatnom broju za uspješnu transplantaciju u djece dovelo je do osnivanja banaka krvi pupkovine (Rajić et al. 2006). Napretkom tehnologije (protočne citometrije- imunofenotipizacije) došlo je do otkrića specifičnih biljega (poput CD 34 i CD133) na površini nezrelih krvotvornih matičnih stanica koji su omogućili razvoj novih metoda izdvajanja CD34+ stanica iz presatka (Rajić 2013).

Danas se kao izvori krvotvornih matičnih stanica koriste (Lanzkowsky 2010):

- Alogenična koštana srž ili periferna krv HLA-podudarnog srodnika
- Alogenična koštana srž ili periferna krv nesrodnog HLA-podudarnog darivatelja
- Singenična koštana srž ili periferna krv
- Autologna koštana srž ili periferna krv
- Krv iz pupkovine

4. PROGRAM LIJEČENJA TRANSPLANTACIJOM KRVOTVORNIH MATIČNIH STANICA

Terapijski pristup transplantacijom krvotvornih matičnih stanica određen je pojedinim fazama liječenja (Labar 2008) :

1. Predtransplantacijska faza

- indikacije za liječenje
- izbor darivatelja
- priprema bolesnika
- izvor krvotvornih matičnih stanica

2. Transplantacija

3. Postransplantacijska faza

- faza pancitopenije
- faza ranog oporavka
- faza kasnog oporavka

5. INDIKACIJE ZA TRANSPLANTACIJU KRVOTVORNIH MATIČNIH STANICA

Indikacije za transplantaciju krvotvornih matičnih stanica postavljaju se uvijek kada očekujemo da ćemo transplantacijom značajno povećati preživljene i /ili izliječenje osnovne bolesti, u odnosu na liječenje samo kemoterapijom i /ili radioterapijom.

Godine 2012. Europska udruga za transplantaciju krvotvornih matičnih stanica (EBMT) donijela je nove smjernice za transplantaciju krvotvornih matičnih stanica u djece kojom su indikacije za transplantaciju KMS određene u odnosu na (Rajić 2013):

- dob bolesnika
- dijagnozu i stadij bolesti
- izvor krvotvornih matičnih stanica

Nove i izmijenjene indikacije za TKMS u skladu su sa praksom većine europskih centara te ih je prihvatio Transplantacijski tim Kliničkog bolničkog centra, Zagreb .

Autologna transplantacija matičnih stanica se tijekom posljednjih dvaju desetljeća sve više primjenjuje u liječenju prognostično nepovoljnih solidnih tumora dječje dobi, dok se broj auto TKMS-a za hematološke zloćudne bolesti (ALL, AML i limfome) smanjuje (Rajić 2007).

Danas se auto TKMS najčešće primjenjuje u liječenju metastatskog neuroblastoma u djece starije od godinu dana te solidnih tumora s nepovoljnom prognozom kao što su (Rajić 2007):

- rezistentni tumori kod kojih je svaka terapija neuspješna
- relaps bolesti
- visokorizični tumori pri postavljanju dijagnoze kod kojih dugogodišnje preživljenje iznosi manje od 30% . Najvažniji pokazatelj loše prognoze je diseminirana bolest.
- nepotpuna kirurška resekcija
- tumori sa nepovoljnim histološkim i biološkim značajkama

Tablica 1. Zloćudni tumori dječje dobi koji se liječe autolognom transplantacijom. Prema: Rajić (2007), str. 114.

| 1. LIMFOMI | 2. SOLIDNI TUMORI |
|---------------------------------|---|
| - Hodgkinovi - Ne-Hodgkinovi | - Neuroblastom - Ewingov sarkom - Rabdomiosarkom - Wilmsov tumor - Tumori mozga - Germinalni tumori - Testikularni tumori |

Uspjeh liječenja autolognom transplantacijom krvotvornih matičnih stanica ovisi o brojnim faktorima (Rajić 2007):

- vremenu primjene visokih doza kemoterapije
- protokolu kemoterapije odnosno o dozi i vrsti lijekova koji se primjenjuju
- toksičnosti lijekova
- potpornim mjerama koje uključuju primjenu antibiotika, antimikotika i antivirusnih lijekova

Tablica 2. Indikacije za liječenje alogeničnom transplantacijom (Hrvatska Nacionalna skupina za hematologiju 2007 .godine (NASH)).

| 1. Kongenitalne imunodeficijencije | 2. Genetski uvjetovane bolesti |
|---|---|
| Sindrom teške složene imunodeficijencije Wiskott-Aldrichev sindrom Chediak-Higashijev sindrom | Fanconijeva anemija Mukopolisaharidoze Adrenoleukodistrofija Gaucherova bolest Osteopetroza |
| 3. Hematološke nemaligne bolesti | 4. Hematološke maligne bolesti |
| Teška stečena aplastična anemija Beta-talasemija homozigotna Anemija srpastih stanica | Akutna limfoblastična leukemija (ALL) Akutna mijeloična leukemija (AML) Kronična mijeloična leukemija (KML) Juvenilna mijelomonocitna leukemija(JMML) Maligni limfomi |

6. IZBOR DARIVATELJA

Glavni sustav tkivne snošljivosti (engl. *major histocompatibility complex*, MHC) je visokospecijalizirani genski sustav prisutan u svih viših organizama (ribe, ptice, sisavci...) koji je odgovoran za visokospecifičan odgovor na strane antigene i istodobnu nereaktivnost na vlastite antigene. Time je očuvan biološki integritet svake jedinke. Kod čovjeka ga nazivamo sustav HLA (engl. *human leukocyte antigen*) zbog činjenice da je otkriven na bijelim krvnim stanicama. Obilježen je velikim brojem polimorfnih gena koji se nasljeđuju kodominantno prema Mendelovim zakonima i organizirani su u tri osnovne genske regije na kratkom kraku kromosoma 6 (Žunec et al. 2011):

- 1.Regija gena razreda I sadržava klasične transplantacijske antigene HLA-A, HLA-B i HLA-C
- 2.Regija gena razreda II sadržava gene koji kodiraju HLA-DR, HLA-DQ i HLA-DP molekule
- 3.Regije gena razreda III koji sadržava veliki broj gena različitih funkcija

Za imunosnu reakciju najvažnije su molekule HLA-razreda I i II. Molekule HLA-razreda I se nalaze u gotovo svim stanicama s jezgrom te predočuju unutarstanične antigene (poput tumorskih peptida) CD+8 citotoksičnim limfocitima T. Molekule HLA-razreda II su prisutne samo na površini antigen predočnih stanica (makrofazi, dendritične stanice...), te predočuju izvanstanične antigene (poput bakterijskih peptida) CD4+ pomoćničkim limfocitima T. U transplantacijskoj reakciji se

prepoznaju antigeni HLA-darivatelja na darivateljevim, ili (nakon prerade) primateljnim antigen predočnim stanicama, te uzrokuju aktivaciju limfocita T koji migriraju u presadak i oštećuju ga.

Da bi došlo do prihvatanja presatka i njegovog normalnog funkcioniranja bitno je da se primatelj i darivatelj podudaraju u svim genima HLA, odnosno da su HLA –identični. Stoga, u predtransplantacijskoj pripremi je potrebno učiniti sljedeće imunogenetičke testove (Žunec et al. 2011):

- tipizacija alela HLA primatelja i HLA darivatelja
- određivanje broja i vrste protutijela HLA u serumu primatelja
- test križne reakcije između primatelja i darivatelja

Zbog mendelskog načina nasljeđivanja ovih gena moguća je potpuna HLA podudarnost između potomaka istih roditelja. Stoga, prije alogenične transplantacije potrebno je utvrditi postoji li unutar bolesnikove obitelji HLA-podudarni darivatelj, koji je gotovo uvijek brat ili sestra oboljelog, iako samo jedna trećina oboljelih ima HLA-identičnog darivatelja unutar obitelji (Serventi-Seiwerth et al. 2011).

Danas se sve više primjenjuje liječenje transplantacijom alogeničnih matičnih stanica od HLA-identičnog nesrodnog darivatelja. Prema kriterijima EBMT-a i Američkog nacionalnog programa darivatelja matičnih stanica (engl. *National Marrow Donor Program*) zahtjeva se HLA-tipizacija visoke rezolucije na razini alela (Serventi-Seiwerth et al. 2011):

HLA-A, -B, -C i DR B1 (8/8 podudarnost), odnosno

HLA-A, -B, -C, -DR B1, DQ B (10/10 podudarnost) između bolesnika i darivatelja.

Najbolji odabir je nesrodni darivatelj čija je podudarnost 10/10 ili 9/10 testiranih HLA-lokusa (Shaw & Madrigal 2012), (Gluckman 2012b). Ako postoji više potencijalnih darivatelja prednost se daje mlađoj osobi, muškom spolu i ABO-podudarnoj osobi (Rajić 2013). Postojanje nepodudarnosti ABO krvnih grupa između primatelja i darivatelja nije kontraindikacija za transplantaciju, no u slučajevima kada je ta razlika jako velika ipak je potrebna odgovarajuća dodatna priprema (plazmafereza).

U slučaju transplantacije matičnih stanica iz pupkovine tipizira se 6 HLA-lokusa (Serventi-Seiwerth et al. 2011) i poželjna je podudarnost 6/6

HLA-A i –B metodom niskog razlučivanja i

HLA-DR B1 metodom visokog razlučivanja.

Stanice pupkovine zbog svoje nezrelosti imaju manji imunogeni potencijal te nakon transplantacije ne izazivaju tako snažnu reakciju u usporedbi sa transplantacijom krvotvornih matičnih stanica odraslih. Stoga u transplantaciji stanica pupkovine nije potrebna podudarnost 10/10 lokusa već je dostatna podudarnost 6/6 lokusa.

Ostale prednosti krvi pupkovine su laka dostupnost, smanjeni rizik prijenosa infekcije, nepostojanje rizika za majku i dijete te mogućnost zamrzavanja nakon HLA-tipizacije i testiranja (Rajić 2013).

Odabir izvora matičnih stanica ovisi o stavu samog transplantacijskog centra, indikacijama za transplantaciju te o odabiru darivatelja.

6.1. Dobrovoljni darivatelji krvotvornih matičnih stanica

Godine 1996., u okviru Referentnog centra za tipizaciju tkiva Ministarstva zdravstva RH utemeljen je Hrvatski registar dobrovoljnih darivatelja koštane srži. Smješten je u KBC Zagreb na Rebru u Zavodu za transfuziju te trenutno ima registriranih oko 44 000 dobrovoljnih darivatelja (www.zaklada-ana-rukavina.hr 2014).

Krv iz pupkovine prikuplja se u Banci krvi iz pupkovine "Ana Rukavina".

Ako u nacionalnom registru nije dostupan HLA-podudarni nesrodni darivatelj moguć je pristup i registrima izvan zemlje koji svi skupa čine Svjetsku organizaciju darivatelja koštane srži. U Svjetskim registrima dobrovoljnih darivatelja trenutno je registrirano oko 17.596.872 darivatelja, dok banke iz krvi pupkovine imaju 482 451 uzoraka (Gluckman 2012a).

7. PRIPREMA ZA TRANSPLANTACIJU

U primatelja se prvo treba utvrditi da li je sposoban izdržati postupak transplantacije. Ispituju se funkcije vitalnih organa poput pluća, srca, bubrega, jetre i središnjeg živčanog sustava (Premužić-Lampič 2000).

Budući da se brojne zarazne bolesti mogu prenijeti sa darivatelja na primatelja putem presatka neophodna je prethodna virusološka obrada.

Sve krvne donacije i komponente se obavezno testiraju na (Pawson & Pamphilon 2012):

- Hepatitis B i C
- HIV -1 i HIV-2
- HTLV 1 i 2
- Sifilis

Citomegalovirusna (CMV) infekcija je uzrok visokog morbiditeta i mortaliteta u imunosno oslabljenih pacijenata koji se podvrgavaju TKMS. To se pogotovo odnosi na novorođenčad i dojenčad čiji imunostni sustav još nije dovoljno razvijen. U imunokompetentnih osoba infekcija je obično asimptomatska. Stoga se radi osiguravanja sigurnosti presatka i izbjegavanja prijenosa infekcije preporuča serološko testiranje na citomegalovirus te korištenje CMV-negativnih krvnih komponentata. Darovana krv se može podvrgnuti postupku leukodeplecije. Leukodeplecija podrazumijeva uklanjanje bijelih krvnih stanica iz krvi procesom filtracije. Time se uvelike smanjuje šansa prijenosa i zaraze citomegalovirusom jer se uklanja izvor prenošenja. Korištenje CMV seronegativnih produkata i leukodeplecija su efikasni načini prevencije prijenosa infekcije, međutim ni jedan ne osigurava kompletnu protekciju.

Kad se učini kompletna klinička, laboratorijska, biokemijska, virusološka obrada i utvrdi da nema kontraindikacija za TKMS potrebno je učiniti i test križne reakcije (potvrđna HLA tipizacija).

Ovim testom se otkrivaju serumska protutijela protiv HLA antigena darivatelja i primatelja. Ako u primatelja otkrijemo protutijela protiv antigena darivatelja doći će do odbacivanja presatka. S druge strane ako darivatelj identificira antigene primatelja kao strane doći će do reakcije presatka protiv primatelja (engl. *graft versus host disease*, GvHD) (Premužić-Lampič 2000).

7.1. Kondicioniranje

Kondicioniranje obuhvaća kombinaciju kemoterapije i zračenja sa svrhom postizanja:

- potpune supresije bolesnikova imunskog sustava čime se smanjuje mogućnost odbacivanja presatka
- smanjivanja broja tumorskih stanica (ujedno se smanjuje i broj bolesnikovih krvotvornih stanica) te stvaranja prostora u koštanoj srži za udomljenje novih stanica.

Mijeloablativnim kondicioniranjem u potpunosti se uništavaju krvotvorne stanice domaćina, a ovisno o dijagnozi provodi se primjenom citostatika sa ili bez ozračenja cijelog tijela (> 5 Gy). Nemijeloablativno kondicioniranje, odnosno kondicioniranje smanjenog intenziteta (engl. *reduced intensity conditioning*, RIC) temelji se na postizanju jake i dugotrajne imunosupresije primatelja uz niže doze zračenja (< 2 Gy) ili citostatika (fludarabina ili ciklofosfamida) sa ili bez antitimocitnog globulina (www.uptodate.com 2014). Cilj je najprije omogućiti prihvaćanja stanica iz presatka, a potom eliminaciju domaćiniovih krvotvornih i rezidualnih tumorskih stanica imunološkim, a ne izravnim citotoksičnim djelovanjem citostatika ili zračenja. Za to su odgovorni citotoksični limfociti T koji posreduju reakciju presatka na tumor (engl. *graft versus tumor effect*, GvT). Ako se eliminacija domaćiniovih krvotvornih stanica, odnosno potpuni kimerizam ne postigne, tada se primatelju dodatno u određenim vremenskim točkama infundiraju darivateljevi limfociti (engl. *donor lymphocytes infusion*, DLI). Ovakva priprema je manje toksična, uzrokuje minimalnu citopeniju te omogućava transplantaciju u bolesnika koji nisu u stanju podnijeti standardni mijeloablativni postupak.

Postoje dvije osnovne razlike u kondicioniranju kod djece i odraslih. Djeca općenito znatno bolje toleriraju toksičnost primjenjene kemoterapije te je moguće dati i znatno više doze istih. No kondicioniranje direktno utječe na rast i endokrine funkcije kod djece. Što se tiče ozračenja cijelog tijela ono se nikad ne radi kod djece mlađe od 2 godine i nastoji se (kad god je to moguće) zamjeniti citostaticima i /ili antitimocitnim globulinom.

8. FAZA TRANSPLANTACIJE

Kod alogene transplantacije krvotvorne matične stanice uzimaju se na dan presađivanja u operacijskoj dvorani od darivatelja koji je u općoj anesteziji. Koštana srž uzima se brojnim uzastopnim punkcijama prednje i stražnje kriste ilijake ili prsne kosti. Taj postupak traje oko 45-90 minuta. Ukupni volumen sakupljene koštane srži određuje se prema tjelesnoj težini primatelja i darivatelja. Darivatelju se smije uzeti 10-20 ml koštane srži po kilogramu tjelesne težine. Uzorak mora sadržavat dostatan broj stanica s jezgrom koje se (ako je u pitanju periferna krv) izdvajaju postupkom leukaferenze (Labar 2008).

Da bi se krvotvorne matične stanice održale vijabilnima do transfuzije primatelju, potrebno je sakupljenu koštanu srž pomiješati sa odgovarajućim medijem. Sljedeći postupak u nizu je centrifugiranje i filtriranje suspenzije stanica s ciljem odstranjenja masnoća, koštanih partikala i nakupina perifernih stanica. U završnoj fazi stanice srži se transfundiraju primatelju intravenski.

Dva ili tri tjedna prije postupka darivatelju se uzima jedna doza krvi i pohranjuje i vraća kao autotransfuzija za vrijeme uzimanja koštane srži.

Ozbiljnije komplikacije aspiracije koštane srži, poput kardiopulmonalnih i cerebrovaskularnih poremećaja te infekcija, su rijetke te se pojavljuju u samo 0,27% slučajeva (Premužić-Lampič 2000). Darivatelj se može već sljedećeg dana otpustiti iz bolnice.

Kod autologne transplantacije primjenjuju se visoke doze kemoterapije nakon čega se reinfundiraju prethodno zamrznute autologne matične stanice koštane srži ili periferne krvi. Većina matičnih stanica se nalazi udomljena u koštanoj srži. Da bi se postigao dovoljan broj matičnih stanica u perifernoj krvi potrebno ih je prethodno mobilizirati. To se najčešće postiže primjenom kemoterapeutika i/ili G-CSF-a (čimbenik rasta granulocitnih kolonija) koji izaziva proliferaciju krvotvornih matičnih stanica.

Pedijatri su oprezni kada je u pitanju primjena G-CSF-a jer još nisu poznate sve moguće posljedice njegove uporabe. Nedavno se u kliničkoj praksi počeo koristiti i plerixafor (inhibitor kemokina) koji direktno djeluju na vezu između matične stanice i strome u koštanoj srži (Rajić 2013). Uporabom navedenih čimbenika može se prikupiti dovoljan broj stanica za transplantaciju sa samo jednom do četiri leukaferenze (Labar 2008).

Leukaferenza je postupak u kojem se iz venske krvi pomoću posebnog staničnog separatora prikupljaju prethodno mobilizirane matične stanice periferne krvi. S leukaferenzom započinjemo kada broj CD34+ stanica u mikrolitru krvi iznosi 10-20, da bi povećali vjerojatnost prikupljanja dovoljnog broja CD34+ stanica ($> 2 \times 10^6$ CD34+ stanica) (Batinić 2008).

Danas se preferira transplantacija perifernih krvotvornih matičnih stanica zbog činjenice da je hematološki oporavak značajno brži. Brži porast broja neutrofila i trombocita u perifernoj krvi

dovodi do bolje obrane od infekcija te manje vjerojatnosti krvarenja. Kako bi se smanjila mogućnost pojave relapsa, kod npr. neuroblastoma autologni transplantat može biti dodatno pročišćen. Izdvajaju se krvotvorne matične stanice koje sadržavaju biljeg CD34 ili se eliminiraju rezidualne tumorske stanice. Nakon reinfuzije autolognih matičnih stanica bolesnik dobiva i čimbenik rasta granulocitnih kolonija (engl. *granulocyte colony-stimulating factor*; G-CSF) ili čimbenik rasta granulocitnih i makrofagnih kolonija (engl. *granulocyte macrophage colony-stimulating factor*; GM-CSF) kako bi se kompenzirali ili umanjili negativni učinci neutropenije i trombocitopenije nastali nakon visokih doza kemoterapije (Rajić 2007).

Prednosti autologne transplantacije su:

- ne zahtijeva postojanje HLA- podudarnog darivatelja
- nije udružena s imunosnim komplikacijama zbog nedostatka reakcije presatka protiv primatelja (GvHD), koja je glavni razlog neuspjeha alogene transplantacije
- manji rizik za oportunističke infekcije
- manja toksičnost liječenja u usporedbi sa alogenom transplantacijom

Nedostatci :

- nema imunosnog učinka presatka protiv tumora (GvT)
- postoji mogućnost prisutnosti tumorskih stanica u samom presatku zbog čega su češći relapsi

9. POSTTRANSPLANTACIJSKA FAZA

- **Faza pancitopenije:** Neposredno nakon transplantacije prisutni su klinički i laboratorijski znakovi potpunog prestanka funkcije koštane srži. Niske vrijednosti eritrocita, trombocita i leukocita klinički se manifestiraju anemijom, krvarenjima te bakterijskim i gljivičnim, rjeđe virusnim infekcijama. Bakterijske infekcije predstavljaju najozbiljniju komplikaciju i jedan od glavnih uzroka smrti ove faze. Bitno je potporno liječenje u vidu transfuzija eritrocita, trombocita i antimikrobne terapije te primjena čimbenik rasta granulocitnih kolonija (G-CSF) (Premužić-Lampič 2000).
- **Faza ranog oporavka:** U drugom tjednu nakon transplantacije opažaju se prvi znakovi funkcije presatka. Prvo dolazi do porasta broja granulocita u perifernoj krvi. U ovoj fazi može doći do pojave jedne od najozbiljnijih komplikacija transplantacije, akutnog oblika reakcije presatka protiv primatelja (GvHD). Funkcija krvotvornog sustava se u većini slučajeva normalizira unutar 2 mjeseca od početka liječenja.
- **Faza kasnog oporavka:** Imunosni oporavak napreduje puno sporije u usporedbi sa oporavkom hematopoeze. Započinje od 3. mjeseca pa nadalje. Najprije raste broj limfocita B, te se postupno oporavlja i njihova funkcija. Koncentracija imunoglobulina i broj B-limfocita postiže normalne vrijednosti tek nakon 6 mjeseci. Za oporavak funkcije T-limfocita potrebno je oko godinu dana (Labar 2008). U ovoj fazi su učestale virusne infekcije te akutni ili kronični oblik reakcije presatka protiv primatelja.

10. KOMPLIKACIJE

U posttransplantacijskom razdoblju javljaju se brojne komplikacije koje bitno utječu na prognozu liječenja te dovode do smrtnog ishoda u 15-30% slučajeva (Labar 2008):

- INFEKCIJE
- GvHD
- RANE I KASNE TOKSIČNE KOMPLIKACIJE ZBOG INTENZIVNE PRIPREME CITOSTATICIMA I ZRAČENJEM

10.1. Infekcije

Infekcije uzrokovane bakterijama, gljivicama i virusima su posljedica teške pancitopenije (granulociti $< 0,5 \times 10^9 /L$) i imunosupresije koje se javljaju neposredno nakon transplantacije. Za potpuni oporavak granulocita u postransplantacijskom razdoblju potrebno je oko 4 tjedna stoga se u 70% bolesnika u tom razdoblju javlja bakterijemija sa slikom sepse. Bakterijske infekcije su jedan od glavnih uzroka smrti bolesnika (5-10%) u fazi pancitopenije dok se funkcija presatka još nije uspostavila (Labar et al. 1998).

Kao najčešći uzročnici infekcija spominju se :

- U ranoj fazi
1. gram-pozitivne bakterije (Staphylococcus epidermidis i aures, Streptococcus spp.)
 2. gram –negativne bakterije (Pseudomonas spp, Escherichia coli, Klebsiella spp.)
 3. gljivične infekcije (Candida -sustavna kandidoza, Aspergillus-uzročnik plućne aspergiloze)

- U kasnoj fazi

1. Virusne infekcije (CMV, herpes simplex, varicella zoster, Epstein –Barr virus)

U ovoj fazi najozbiljnija komplikacija je intersticijska pneumonija uzrokovana citomegalovirusom (CMV) i *Pneumocystis carinii*. Intersticijska pneumonija u početnoj fazi karakterizirana je nejasnim febrilnim stanjem i dispnejom koja naglo progredira u respiratornu plućnu insuficijenciju sa letalnim ishodom. Danas je infekcija s *Pneumocystis carinii* rijetkost zbog uspješne kemoprofilakse trimetoprim-sulfametoksazolom, dok se citomegalovirusna intersticijska pneumonija liječi ganciklovirom i visokospecifičnim CMV antiserumom čime se smrtnost smanjila za 50% (Labar 2008).

2. Infekcije uzrokovane inkapsuliranim bakterijama (*Streptococcus pneumoniae*, *Hemophilus influenzae* i *Neisseria meningitidis*) su također česte u ovoj fazi liječenja.

10.2. Reakcija presatka protiv primatelja (engl. *graft versus host disease*, GvHD)

GvHD je imunosna reakcija darivateljevih citotoksičnih T-limfocita protiv tkiva domaćina. Ponekad ovakve reakcije mogu imati zaštitnu ulogu protiv ponovnog javljanja (relapsa) u pacijenata transplantiranih zbog zloćudnih bolesti (engl. *graft versus leukaemia effect*, GvL; reakcija presatka protiv leukemije).

Tri glavna uvjeta koji moraju biti ispunjeni za nastanak GvHD su (Apperley & Masszi 2012):

- presadak mora sadržavati imunokompetentne stanice
- mora postojati razlika između HLA-antigena darivatelja i

primatelja tako da darivateljeve stanice primatelja prepoznaju kao stranog

- primatelj mora biti imunosuprimiran

Kod imunokompetentnih primatelja imunosni sustav obično uspješno eliminira transfundirane darivateljeve T-limfocite dok primatelji sa prirođenom ili stečenom imunodeficijencijom zbog intenzivnog citostatskog liječenja i radioterapije ne mogu odbaciti darivateljeve T-limfocite, koji proliferiraju i izazivaju reakciju presatka protiv primatelja.

GvHD se prezentira u akutnom i kroničnom obliku:

Akutni oblik GvHD javlja se unutar 100 dana od transplantacije s učestalošću od 40 do 60%. Klinički se može prezentirati promjenama na koži, jetri i probavnom sustavu. Na koži se u blažim slučajevima pojavljuje makulopapulozni osip koji u početku zahvaća dlanove, tabane i lice a kasnije i postranične dijelove trupa. Crijevni poremećaji se manifestiraju obilnim proljevastim stolicama koje mogu dovest do ozbiljnih poremećaja metaboličke ravnoteže. Teži oblik crijevnog GvHD očituje se krvarenjem, ileusom ili perforacijom crijeva, dok na koži može doći do generalizirane eritrodermije. U jetri dolazi do pojave kolestatskog hepatitisa s povećanim vrijednostima bilirubina i alkalne fosfataze. Akutni GvHD liječi se primjenom 6-metilprednisolona u kombinaciji sa antilimfocitnim globulinom ili monoklonskim protutijelima (Labar 2008).



Slika 1. Kožne manifestacije akutne reakcije presatka protiv primatelja (preuzeto sa www.osiris.com 2014).

Kronični GvHD nastaje u 25-50% primatelja alogenične koštane srži. Obično se nadovezuje na akutni oblik no može nastati i de novo. Može se javiti u ograničenom obliku na koži uz blagu jetrenu disfunkciju, ili u teškom generaliziranom obliku u kojem su zahvaćeni brojni organi (Premužić-

Lampič 2000). Kožne promjene očituju se kliničkom slikom autoimunskih bolesti, odnosno znakovima tipičnim za sklerodermiju (induracija neelastične, tanke kože koja prirasta uz podlogu). Kronični GvHD jetre manifestira se najčešće slikom kroničnog aktivnog hepatitisa. Često su prisutni i simptomi smanjene sekrecije suza i sline (kseroftalmija s fotofobijom i kserostomija), tzv. "sicca sindrom". Kronični GvHD liječi se tijekom više mjeseci kombinacijom azatioprina, 6-metilprednizolona i ciklosporina (Labar 2008).

U prevenciji GvHD najčešće se primjenjuju imunosupresivni lijekovi poput ciklosporina, takrolimusa i metotreksata.

Kao djelotvorna profilaktička metoda također se koristi *in vitro* odstranjenje T-limfocita iz presatka monoklonskim protutijelima, no u tih bolesnika je znatno veća učestalost odbacivanja presatka i relaps bolesti, što ukazuje na antileukemijski učinak samog presatka (engl. *graft versus leukaemia effect*, GvL) (Labar et al. 1998).

10.3. Rane i kasne toksične komplikacije zbog intenzivne pripreme citostaticima i zračenjem

Neposredne nuspojave primjene kemoterapije i zračenja očituju se toksičnim gastroenterokolitisom, parotitisom i radijacijskim dermatitisom. Kondicioniranje bolesnika često dovodi do dugotrajnog mukozitisa koji se manifestira ulceracijama oralne sluznice, bolovima i pečenjem, suhoćom usta zbog nedostatka sline te otežanim konzumiranjem krute i tekuće hrane. Nakon transplantacije već u prvom tjednu opisuje se venookluzivna bolest jetre. Pacijenti se i do 6 mjeseci nakon transplantacije žale na pospanost, promjene osjeta okusa i sastava sline. Kao posljedica ozračenja cijelog tijela i središnjeg živčanog sustava mogu se pojaviti radijacijski pneumonitis i leukoencefalopatija, koja je na sreću rijetka (Labar 2008).

Kasne komplikacije zračenja su neplodnost, katarakta, poremećaji rasta u djece i sekundarna maligna bolest.

Komplikacije autologne transplantacije koštane srži posljedica su toksičnosti kemoterapije i pancitopenije uzrokovane kondicioniranjem, no mnogo su blaže nego kod alogene TKMS, pa smrtnost iznosi svega 5 %. Kao najveći problem auto TKMS navode se infekcije (Labar 2008). Autologna transplantacija nije nikad udružena s reakcijom presatka protiv primatelja.

11. ISHOD LIJEČENJA

U današnje vrijeme liječenje transplantacijom pruža realnu mogućnost dugotrajnog preživljenja ili čak izlječenja niza malignih i ne-malignih hematoloških bolesti, solidnih tumora i imunoloških bolesti.

Suvremenim kemoterapijskim protokolima za liječenje djece oboljele od akutne limfoblastične leukemije postiže se dugotrajno preživljenje bez znakova bolesti u oko 75% bolesnika. Zbog takvog uspjeha kemoterapije, srodna i nesrodna HLA-podudarna transplantacija najčešće se provodi nakon prvog relapsa, tj. u drugoj remisiji, što rezultira preživljenjem u 40-60% djece (Rajić et al. 2006). Indikaciju za alogenu transplantaciju u prvoj hematološkoj remisiji ALL imaju samo djeca koja spadaju u grupu visokog rizika, no samo ako imaju srodnog HLA podudarnog darivatelja.

Kod djece oboljele od AML liječenje standardnom kemoterapijom rezultira dugogodišnjim preživljenjem bez znakova bolesti u samo 40-45%, stoga se kod bolesnika s AML visokog rizika rutinski primjenjuje srodna alogenična TKMS ili autologna transplantacija već u prvoj kompletnoj remisiji bolesti.

Dugotrajno preživljenje (80-85%) postiže se srodnom alogeničnom transplantacijom KMS u djece oboljele od teške stečene aplastične anemije, dok jednogodišnje preživljenje bez znakova bolesti u djece oboljele od beta talasemije iznosi oko 75% (Rajić et al. 2006).

Primjena autologne transplantacije u djece u dobi iznad godine dana oboljele od neuroblastoma, dovela je do produženja preživljenja tih bolesnika koje u trogodišnjem razdoblju iznosi 34%, u odnosu na konvencionalnu kemoterapiju, gdje je iznosilo svega 18%. Za razliku od neuroblastoma, korist od autologne transplantacije u drugih solidnih tumora još nije u potpunosti utvrđena (Rajić et al. 2006), (Michon & Schleiermacher 1999).

12. NAŠI REZULTATI

Prof. dr. Boris Labar i suradnici s transplantacijom alogenične koštane srži u sklopu KBC Zagreb započinju davne 1983. godine, kada većina razvijenih europskih zemalja još nije bila ni upoznata sa ovakvim programima (Rajić 2013).

Time započinje jedno novo poglavlje hrvatske medicine, koje predstavlja veliki korak u liječenju oboljelih od različitih hematoloških, onkoloških i imunoških bolesti, za koje se smatralo da su neizlječive.

Godine 1991. isti tim je prvi put izveo transplantaciju stanica umbilikalne krvi u 2,5-godišnje djevojčice oboljele od kronične mijeloične leukemije, a 2010. godine izvedena je i prva alogenična TKMS umbilikalne krvi od 2 različita HLA podudarna darivatelja. Naš najmlađi bolesnik kojem su transplantirane alogenične matične stanice iz krvi pupkovine sestre, bio je star svega 11 dana i bolovao je od teške složene imunodeficijencije (SCID). Prvu uspješnu haploidentičnu transplantaciju KMS (majka darivateljica) učinili smo 2002. godine, kod djevojčice oboljele od teške stečene aplastične anemije, nakon dva ciklusa neuspješne imunosupresivne terapije (Rajić 2013).

U Hrvatskoj postoji nekoliko centara za transplantaciju krvotvornih matičnih stanica. Prvi i najveći centar za TKMS djece i odraslih je u Klinici za unutarnje bolesti u Zavodu za hematologiju KBC Zagreb koji ima i najveći broj transplantacija krvotvornih matičnih stanica (50 do 60 alogeničnih TKMS godišnje). Slijede potom KB “Merkur“ Zavod za hematologiju (TKMS odraslih), KB Dubrava (odrasli), te Klinika za dječje bolesti Klaićeva u kojoj se radi samo autologna TKMS u djece.

13. ZAHVALE

Zahvaljujem u prvom redu svojoj mentorici prof.dr.sc. Ljubici Rajić na ljubaznosti, strpljenju, pomoći i vodstvu pri izradi ovog diplomskog rada.

Hvala svim kolegama i prijateljima koji su me podržavali kroz sve godine studiranja te bili veliki oslonac onda kada je bilo najpotrebnije.

Najveće hvala mojim roditeljima na razumijevanju i podršci tijekom studiranja.

14. LITERATURA

Apperley J, Masszi T (2012) Graft-versus-host disease. Apperley J, Carreras E, Gluckman E, Masszi T. The EBMT Handbook, 6th Edition, Haematopoietic Stem Cell transplantation. Revised edition. EBMT & European School of Haematology, Paris, France, str.216-233.

Batinić D (2008) Imunološke pretrage u hematologiji.Vrhovac B i suradnici. Interna Medicina. Zagreb. Ljevak, str.925-927.

Gluckman E (2012a) A brief history of HSCT. Apperley J, Carreras E, Gluckman E, Masszi T. The EBMT Handbook, 6th Edition, Haematopoietic Stem Cell transplantation. Revised edition.EBMT & European School of Haematology, Paris, France, str.20-27.

Gluckman E (2012b) Choice of the donor according to HLA typing and stem cell source. Apperley J, Carreras E, Gluckman E, Masszi T. The EBMT Handbook, 6th Edition, Haematopoietic Stem Cell transplantation. Revised edition. EBMT & European School of Haematology, Paris, France, str.90-107.

http://www.osiris.com/prod_gvhd.php (pristupljeno 1. svibnja 2014.)

<http://www.uptodate.com/contents/preparative-regimens-for-hematopoietic-cell-transplantation> (pristupljeno 15. svibnja 2014.)

<http://www.zaklada-ana-rukavina.hr> (pristupljeno 19. svibnja 2014.)

Labar B (2008) Transplantacija krvotvornih matičnih stanica.Vrhovac i suradnici. Interna Medicina. Zagreb. Ljevak, str.1037-1039.

Labar B, Hauptman E i sur. (1998) Transplantacija hematopoetskih matičnih stanica. Krznarić Vohalski G. Hematolgija. Zagreb. Školska knjiga, str.201-206.

Lanzkowsky P (2010) Manual of Pediatric Hematology and Oncology; 806-832.

Michon J, Schleiermacher G (1999) Autologous haematopoietic stem cell transplantation for paediatric solid tumours. Baillieres Best Pract Res Clin Haematol 12: 247-59

Morrison SJ, Spradling AC (2008) Stem cells and niches:mechanisms that promote stem cell maintenance through life. Cell 132: 598-611.

Pawson R, Pamphilon D (2012) Transfusion support in patients undergoing HSCT. Apperley J, Carreras E, Gluckman E, Masszi T. The EBMT Handbook, 6th Edition, Haematopoietic Stem Cell transplantation.Revised edition.EBMT & European School of Haematology, Paris, France, str.138-155.

Premužić-Lampič M (2000) Presadba koštane srži. Raič A. Hematologija: klinička i laboratorijska. Zagreb. Medicinska naklada, str.231-235.

Rajić Lj (2007) Transplantacija krvotvornih matičnih stanica u djece sa solidnim tumorima. Paediatr Croat 51:113-116.

Rajić Lj (2013) Alogenična transplantacija krvotvornih matičnih stanica u djece. Paediatr Croat 57:263-267.

Rajić Lj, Femenić R, Bilić E, Konja J (2006) Indikacije za transplantaciju krvotvornih matičnih stanica u djece. Paediatr Croat 50:162-166.

Serventi-Seiwerth R, Mikulić M, Mrsić M, Grubić Z, Bojanić I, Štingl K, Labar B (2011) Transplantacija alogenih krvotvornih matičnih stanica od HLA podudarnog nesrodnog darivatelja. Medicina fluminensis 47:381-388.

Shaw B, Madrigal A (2012) Immunogenetics of allogeneic HSCT. Apperley J, Carreras E, Gluckman E, Masszi T. The EBMT Handbook, 6th Edition, Haematopoietic Stem Cell transplantation. Revised edition. EBMT & European School of Haematology, Paris, France, str.74-89 .

Wodnar-Filipowicz A (2012) Biological properties of haematopoietic stem cells. Apperley J, Carreras E, Gluckman E, Masszi T. The EBMT Handbook, 6th Edition, Haematopoietic Stem Cell transplantation. Revised edition. EBMT & European School of Haematology, Paris, France, str.56-73 .

Žunec R, Grubić Z, Balen S (2011) Važnost imunogenetike u transplantaciji organa. Medix: 92-93.

15. ŽIVOTOPIS

OSOBNI PODATCI

Ime i prezime: Ena Ranković

Datum i mjesto rođenja: 29.11.1989., Zagreb

OBRAZOVANJE

2008.-2014. Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

2004.-2008. XV. gimnazija u Zagrebu

1996.-2004. Osnovna škola "Kreativan razvoj" u Zagrebu

DODATNO OBRAZOVANJE

2004.-2008. Škola stranih jezika Happy Melody

2012.-2014. Škola stranih jezika Sokrat

2014. Škola stranih jezika Poliglot

PRIZNANJA

2009./2010. Dekanova nagrada za najbolju studenticu druge godine Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu

IZVANNASTAVNE AKTIVNOSTI

2008.-2014. Članica studentske udruge CROMSIC

2013.-2014. Članica studentske pedijatrijske sekcije

2013. Polaznica Riječke ljetne škole reanimatologije

POSEBNA ZNANJA I VJEŠTINE

Strani jezici: aktivno služenje engleskim i španjolskim jezikom, poznavanje osnova njemačkog jezika

Rad na računalu: MS Office, Internet

Vozačka dovola B kategorije

HOBII INTERESI

- slikanje

- jahanje, igranje tenisa

- čitanje knjiga