

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**ALLOJENİK HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE NAKLİ
YAPILAN HASTALARIN AKRABA DONÖRLERİNDE KISA VE
UZUN DÖNEMDE GELİŞEN YAN ETKİLER, KOMORBİD
HASTALIKLAR VE SAĞKALIM ORANLARININ
BELİRLENMESİ**

Dr. Merve AYDOĞAN

**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Meltem KURT YÜKSEL**

**ANKARA
2020**

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**ALLOJENİK HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE NAKLİ
YAPILAN HASTALARIN AKRABA DONÖRLERİNDE KISA VE
UZUN DÖNEMDE GELİŞEN YAN ETKİLER, KOMORBİD
HASTALIKLAR VE SAĞKALIM ORANLARININ
BELİRLENMESİ**

Dr. Merve AYDOĞAN

**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Meltem KURT YÜKSEL**

**ANKARA
2020**

KABUL VE ONAY

Düzenleme tarihi: 24/12/2014

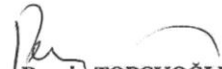
ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ TEZ SINAVI TUTANAĞI

I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİNİN		
Adı, Soyadı	: Dr. Merve Aydoğan	Sınav tarihi: 20 /02 / 2020
Anabilim/Bilim Dalı	: İç Hastalıkları A.B.D.	
Tez Danışmanı	: Prof. Dr. Meltem Kurt Yüksel	

II. TEZ İLE İLGİLİ BİLGİLER	
Tezin Başlığı: Allojeneik Hematopoetik Kök Hücre Nakli Yapılan Hastaların Akraba Donörlerinde Kısa ve Uzun Dönemde Gelişen Yan Etkiler, Komorbid Hastalıklar ve Sağ Kalım Oranlarının Belirlenmesi	
Tezin Niteliği:	☒ Ana Dal Uzmanlık Tezi ☐ Yan Dal Uzmanlık Tezi
Kaçıncı tez sınavı olduğu:	☒ 1 ☐ 2 ☐ 3

III. KARAR	
Yapılan tez sınavı sonucunda yukarıda belirtilen tezin "Tıpta Uzmanlık Tezi" olarak	
☒ Kabulüne	☐ Reddine ☐ Düzeltmeler yapıldıktan sonra tekrar değerlendirilmesine ☒ Oy birliği ☐ Oy çokluğu ile karar verilmiştir.
☐ Reddine	
☐ Düzeltmeler yapıldıktan sonra tekrar değerlendirilmesine	

IV. AÇIKLAMALAR
Lütfen, tezin reddi veya düzeltme istenmesi durumunda gerekçeli açıklamalarınızı buraya yazınız


Prof. Dr. Pervin TOPÇUOĞLU
Jüri Başkanı
Hematoloji Bilim Dalı

Prof. Dr. Meltem KURT YÜKSEL
Jüri Üyesi
Tez Danışmanı
Hematoloji Bilim Dalı

Doç. Dr. Simten DAĞDAŞ
Jüri Üyesi
Ankara Şehir Hastanesi

TEŞEKKÜR

2008 yılında katıldığım ve her zaman dahil olmaktan onur duyduğum, ikinci bir evim olan Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi ailesine ve eğitimimin her aşamasında bilgi ve tecrübelerinden faydalanma ayrıcalığına eriştiğim saygıdeğer tüm İç Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyelerine,

Beni tez öğrencisi olarak kabul ederek çok mutlu eden, tezimin ilk aşamasından son aşamasına kadar olan tüm süreçte hiçbir zaman manevi desteğini, güler yüzünü ve zamanını esirgemeyen, her daim motive eden, bilgisiyle ve tecrübesiyle çalışmama yön veren benim için çok kıymetli tez danışman hocam Sayın Prof. Dr. Meltem Kurt Yüksel'e,

Bugünlere gelmemde en büyük payı olan, sabır ve sevgilerini hiçbir zaman esirgemeyen, maddi ve manevi desteklerini her daim hissettiğim, bu süreçte en az benim kadar emeği olan canım aileme,

Asitanlık sürecinde her zaman fikir alışverişinde bulunduğum çok değerli arkadaşlarım Dr. Merve Yüksel'e, Dr. Zehra Karaman'a, Dr. Bahargül Miroğlu'na, Dr. Fatma Özdemir'e, Dr. Ayşe Bağcı Akçeşme'ye ve Dr. Melek Gonca Karakaya'ya,

Birlikte çalıştığım, mesleki bilgi ver tecrübelerinden faydalandığım tüm değerli uzmanlarıma ve asistan arkadaşlarıma,

Çok teşekkür ederim.

Dr. Merve AYDOĞAN

İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY	i
TEŞEKKÜR	ii
İÇİNDEKİLER	iii
KISALTMALAR DİZİNİ	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ	viii
TABLolar DİZİNİ	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Kök Hücreler	3
2.1.1. Hematopoetik Kök Hücreler	4
2.1.2. Hematopoetik Kök Hücre Kaynakları	5
2.1.2.1. Kemik İliği	5
2.1.2.2. Periferik Kan	6
2.1.2.3. Umbilikal Kord Kanı	6
2.2. Hematopoetik Kök Hücre Nakli	7
2.2.1. Tanım	7
2.2.2. Endikasyonları	7
2.2.3. Çeşitleri	8
2.2.3.1. Otolog Nakil	8
2.2.3.2. Singeneik Nakil	8
2.2.3.3. Allojenik Nakil	9
2.2.4. Hazırlık Rejimleri	9
2.3. Allojenik Hematopoetik Kök Hücre Nakline Donör Açısından Bakış	11
2.3.1. Uygun Donör Seçme	12
2.3.1.1. HLA Uyumu	13
2.3.1.2. Yaş, Cinsiyet, Parite, Vücut Ağırlığı	14
2.3.1.3. CMV Serolojisi	16
2.3.1.4. EBV Serolojisi	16
2.3.1.5. Kan Grubu Uyumu	17
2.3.1.6. Ek Hastalıkları ve Özgeçmişi	17

2.3.1.7. Gebelik	19
2.3.2. Donörün Bilgilendirilmesi ve Onamı	19
2.3.3. Hematopoetik Kök Hücre Kaynağı Seçme	19
2.3.3.1. Kemik İliği	19
2.3.3.1.1. Preoperatif Değerlendirme	20
2.3.3.1.2. Kök Hücre Toplama İşlemi	21
2.3.3.1.3. Yan Etkiler ve Komplikasyonlar	21
2.3.3.2. Periferik Kan	22
2.3.3.2.1. Mobilizasyon İşlemi	23
2.3.3.2.2. Mobilizasyon Ajanları	24
2.3.3.2.3. Mobilizasyon Başarısızlığı ve Etkileyen Faktörler	25
2.3.3.2.4. Mobilizasyona Bağlı Yan Etkiler ve Komplikasyonlar.....	26
2.3.3.2.5. Damar Yolunu Belirleme	28
2.3.3.2.6. Kateter Uygulamasına Bağlı Yan Etkiler ve Komplikasyonlar	29
2.3.3.2.7. Lökoferez İşlemi.....	29
2.3.3.2.8. Lökofereze Bağlı Yan Etkiler ve Komplikasyonlar	30
2.3.4. Bağışın Psikososyal Etkileri	31
2.3.5. Bağışın Günlük Aktivite ve İş Gücü Kaybı Üzerine Etkileri	32
3. GEREÇ VE YÖNTEM	33
3.1. Bazal Verilerin Elde Edilmesi	33
3.2. Anket İçeriği.....	33
3.3. Telefon Görüşmesi İçeriği.....	34
3.4. Telefon Görüşmesi ve Anket Verilerinin Elde Edilmesi.....	34
3.5. İstatistik	35
3.6. Etik Kurul Onayı ve Bütçe	35
4. BULGULAR	36
5. TARTIŞMA	54
6. SONUÇ.....	61
ÖZET.....	63
ABSTRACT	65
KAYNAKLAR	67

EKLER.....	75
Ek-1. Anket Formu.....	75
Ek-2. Etik Kurul Onayı.....	78



KISALTMALAR DİZİNİ

AHKHN	: Allojenik Hematopoetik Kök Hücre Nakli
ALL	: Akut Lenfoblastik Lösemi
AML	: Akut Miyeloid Lösemi
Ark	: Arkadaşları
AÜTF	: Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Bkz	: Bakınız
CMV	: Sitomegalovirus
DMSO	: Dimetil Sülfoksit
DNA	: Deoksiribo Nükleik Asit
EBMT	: Avrupa Kan ve Kemik İliği Transplantasyon Grubu
EBV	: Epstein Barr Virüsü
EKG	: Elektrokardiyografi
FDA	: Gıda ve İlaç İdaresi
G-CSF	: Granülosit Koloni Uyarıcı Faktör
GM-CSF	: Granülosit-Monosit Koloni Uyarıcı Faktör
GVHH	: Graft Versus Host Hastalığı
GVL	: Graft Versus Lösemi
HAV	: Hepatit A Virüsü
HBV	: Hepatit B Virüsü
HCV	: Hepatit C Virüsü
HES	: Hidroksietil Nişasta
HIV-I	: İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü-I
HIV-II	: İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü-II
HKH	: Hematopoetik Kök Hücre

HKHN	: Hematopoetik Kök Hücre Nakli
HL	: Hodgkin Lenfoma
HLA	: İnsan Lökosit Antijeni
HTLV-I	: İnsan T Hücreli Lenfotrofik Virus Tip-I
HTLV-II	: İnsan T Hücreli Lenfotrofik Virus Tip-II
Kİ	: Kemik İliği
KLL	: Kronik Lenfositler Lösemi
maks	: Maksimum
MDS	: Miyelodisplastik Sendrom
MHC	: Majör Histokompatibilite Kompleksi
min	: Minimum
MPN	: Miyeloproliferatif Neoplazm
NHL	: Non-Hodgkin Lenfoma
NMDP	: Ulusal Kemik İliği Donör Programı
NSAİİ	: Non Steroidal Anti İnflamatuar İlaç
PK	: Periferik Kan
PK+Kİ	: Periferik Kan + Kemik İliği
rhSCF	: Rekombinant İnsan Kök Hücre Faktörü
SVO	: Serebrovasküler Olay
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi
VZV	: Varisella-Zoster Virüs

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 4.1. Yaşa göre CD34+ hücre sayıları.....	46
Şekil 4.2. Vücut ağırlığına göre CD34+ hücre sayıları.....	46
Şekil 4.3. Günlük yaşam aktivitelerine dönme süreleri	48
Şekil 4.4. İşe dönme süreleri.....	48



TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 4.1. Vericilerin demografik ve nakil özellikleri	37
Tablo 4.2. Takip süreleri ve hastanede kalış süreleri karşılaştırması	38
Tablo 4.3. Periferik kandan HKH elde edilirken uygulanan yaklaşımlar	38
Tablo 4.4. Toplanan CD34+ HKH sayıları	39
Tablo 4.5. Kemik iliğinden HKH toplanırken görülen yan etkiler ve uygulanan destek tedaviler.....	40
Tablo 4.6. Mobilizasyona bağlı görülen yan etkiler.....	41
Tablo 4.7. Mobilizasyona bağlı görülen yan etkilerin G-CSF türüne göre karşılaştırması	42
Tablo 4.8. Lökoferez sırasında görülen yan etkiler	43
Tablo 4.9. Periferik kandan toplanan CD34+ HKH'leri etkileyen faktörler	44
Tablo 4.10. Kemik iliğinden toplanan CD34+ HKH'leri etkileyen faktörler	45
Tablo 4.11. Toplanan CD34+ HKH'lerin yaş ve vücut ağırlığı ile ilişkisi	45
Tablo 4.12. Vericilerin günlük yaşam aktivitelerine ve işe dönme süreleri.....	47
Tablo 4.13. Vericilerin düşünceleri	49
Tablo 4.14. Nakilden önce ve sonra ek hastalıkların görülme sıklığı	50
Tablo 4.15. Nakilden sonra görülen ek hastalıkların kök hücre kaynağına göre karşılaştırması.....	51
Tablo 4.16. Nakilden sonra görülen ek hastalıkların cinsiyete göre karşılaştırması.....	52
Tablo 4.17. Nakilden önce ve sonra doğum ve düşük sıklığı.....	53
Tablo 4.18. Nakilden sonra doğum yapanların ve yapmayanların yaşlarının karşılaştırması.....	53

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Allojenik hematopoetik kök hücre nakli (AHKHN) birçok hematolojik malignite, kemik iliği yetmezliği sendromları ve metabolik hastalıklar için kullanılan bir tedavidir. Hematopoetik kök hücrelerinin (HKH) kemik iliği, periferik kan, umbilikal kord olmak üzere üç kaynağı vardır [1, 2].

Son 20 yılda, HKH'lerin aferez yöntemi ile periferik kandan toplanması, uygulanabilirlik, hızlı engrafman ve yüksek riskli hastalar için düşük relaps riski nedeniyle, periferik kan HKH'ler transplantasyon için ana kaynak haline gelmiştir ve gittikçe artan bir şekilde kullanılmaktadır [1]. Anestezi, uzamış ağrı ve kan transfüzyonunun olmaması periferik kandan hematopoetik kök hücre naklinin (HKHN) potansiyel yararlarıdır. Avrupa Kan ve Kemik İliği Transplantasyon (EBMT) grubu verilerine göre, 2014 yılında AHKHN'lerin %74'ü mobilize edilmiş periferik kan HKH'leri kullanılarak gerçekleştirilmiştir [3]. Bu prosedür, HKH'lerin kemik iliğinden kan dolaşımına geçmesi gerektirir. Bu da sağlıklı donörlere belli doz ve sürede büyüme faktörleri enjeksiyonları yaparak gerçekleştirilir.

HKH kaynağının bir diğeri de kemik iliğidir. Kök hücreyi kemik iliğinden toplarken ilaç uygulamasına gerek yoktur. Ancak kemik iliğinden aspirasyon sırasında lokal veya genel anestezi gerekir. Bu uygulama ile kan kaybı, yara yeri enfeksiyonu, ponksiyon bölgesinde ağrı, hipotansiyon, yorgunluk, bel ağrısı, baş ağrısı, bulantı, yürüme güçlüğü, uyku bozuklukları, kısa süreli yan etkiler görülebileceği gibi, insidansı çok nadir olmakla birlikte anesteziye bağlı ciddi olaylar (kardiyo pulmoner arrest, pulmoner emboli ve inme) da görülebilir [4, 5].

Kök hücre bağış kaynaktan bağımsız olarak bağışçıya tıbbi bir yararı olmayan paradigmadır. Özellikle periferik kandan HKHN'nde donöre ilaç uygulaması ve lökoferez işlemi bir takım tıbbi ve etik sorunların ortaya çıkmasına sebep olmuştur. Çünkü bu işlemler sırasında donörde bir takım istenmeyen yan etkiler görülebilmektedir. Bunlar çoğunlukla kısa süreli, geçici, hafif ve orta düzeyde yan etkiler olabilirken, yaşamı tehdit eden sonuçlarla da karşılaşılabilir [1, 6].

Granülosit koloni uyarıcı faktöre (G-CSF) maruz kalan donörlerin uzun süreli takiplerinde ortaya çıkan bir diğer sorun da malignite riskinin olup olmadığıdır. Halen tartışılmakla birlikte sağlıklı donörler için endişe uyandırmıştır ve uzun süreli takip gerektirmektedir. 2004 yılında yapılan bir Japon çalışmasında, periferik kandan HKHN sonrası 61 yaşındaki donörde ilk akut miyeloid lösemi (AML) vakası bildirilmiştir. Laboratuvar çalışmalarında G-CSF uygulaması ile lenfositlerde genetik ve epigenetik değişiklikler, mononükleer hücrelerin gen sunumlarında farklılıklar ve deoksiribo nükleik asit (DNA) yapısında istikrarsızlaşma bildirilmiştir [7].

Akraba içi HKH bağışlarında, donörün psikolojik refahının da özel olarak ele alınması gerekmektedir. Bağış prosedürünün fiziksel etkileri ve sonuçlarının yanı sıra bağışın donörde oluşturduğu psikolojik etki de oldukça önemlidir. Kuşkusuz bağış eylemi donörün olumlu psikolojik iyilik hali yaşamasına sebep olur. Ancak transplantın olumsuz sonuçlanması durumunda, özellikle de alıcının ölümü veya ciddi yan etkiler ortaya çıkması durumunda, donör için psikolojik zorluklar ortaya çıkabilir. Donörün transplantasyon sonrası günlük yaşamına dönmesi de bu durumdan etkilenebilir ve iş gücü kayıpları oluşabilir.

Bu verilerden yola çıkarak, biz bu tez çalışmasında fakültemiz bünyesinde bulunan Hematoloji Bilim Dalı Kök Hücre Nakil Ünitesi'nde AHKHN yapılan hastaların akraba donörleri ile telefon görüşmesi yaparak prosedür sırasında ve sonrasındaki kısa ve uzun dönemde ortaya çıkan tıbbi fiziksel ve psikolojik yan etkileri, komorbid hastalıkları, sağkalım oranlarını, günlük aktivite ve iş gücü kayıplarını ve donörler üzerinde bağış konusunda oluşan algıyı belirlemeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kök Hücreler

Kök hücreler, kendini yenileme ve farklılaşma kabiliyetine sahip hücrelerdir [1, 8]. Bölünüp çoğalabilen, kendini yenileyebilen ve birçok farklı hücre tipine dönüşebilen farklılaşmamış hücrelerdir. Yoğun telomerez enzim aktivitesine sahip oldukları için uzun dönemde kendilerini yenileyebilirler [9].

Kök hücreler ikiye bölünerek bir kök hücre ve bir de ilerde farklılaşacak olan progenitor hücreyi oluşturur. Bu bölünmeye asimetrik bölünme denir. Hücrenin kendini yenilemesi ve farklılaşması arasındaki denge için bu şarttır [9, 10].

Kök hücreler totipotent, pluripotent, multipotent veya unipotent olabilir [11]. Zigot, döllenme sürecinde ortaya çıkan iki germ hücresinin (oosit ve sperm) birleşmesi sonucu ortaya çıkar. Sonrasında embriyonik ve ekstraembriyonik dokuları oluşturmak amacıyla zigot bölünür [12]. Totipotent hücreler, embriyonik ve ekstraembriyonik dokular dahil, gelişmekte olan organizmanın tüm hücre tiplerini üretme kabiliyetine sahip olan hücrelerdir [11]. Tam bir bireyi oluşturabilecek kapasiteye sahip olan bu hücreler sınırsız farklılaşma yeteneğine sahiptir [9]. Bölünen zigot blastomerler oluşturur. Döllenmeyi takiben ilk 4-5 gün içerisinde bu hücrelerin herbiri tek başına bir organizma meydana getirebilme yeteneğine sahiptir [13]. Yani totipotent özelliği embriyonun 5. gününe kadarki tüm blastomerler için geçerlidir. Blastomerler 32 hücreye bölündüğünde embriyoya morula denir. Morulayı oluşturan hücreler, totipotent özelliğini kaybeder ve pluripotent hale gelir [12]. Bu hücreler embriyo gelişiminde rol alan çeşitli doku ve hücre tipine dönüşebilen hücrelerdir. Bu hücreler trofoblast oluşturma özelliklerini yitirdikleri için placent ve diğer ekstraembriyonel yapıları oluşturamazlar ve dolayısıyla tek başlarına bir canlı organizmayı oluşturamazlar. Bu nedenle, pluripotent kök hücre terimi, üç germ tabakasına, yani mezoderm, ektoderm ve endoderm katkıda bulunan, ancak trofoblasta katkıda bulunmayan anlamına gelir. Ayrıca bu hücrelere embriyonik kök hücreler de denilmektedir [9, 12]. Bu aşamadan sonra pluripotent olan bu hücreler daha özel fonksiyonlar kazanarak, daha sınırlı sayıda farklılaşma özelliğine sahip erişkin kök

hücrelerini oluştururlar. Biraz daha özelleşmiş olan bu kök hücrelere multipotent kök hücre denir. Mezenkimal kök hücreler, kemik iliğinde bulunan HKH'ler multipotent kök hücrelerdir. Multipotent kök hücreler çocuklarda ve yetişkinlerde bulunabilmektedir. Bu hücrelere embriyonik olmayan kök hücreler (erişkin kök hücreler) de denmektedir [9, 10, 13]. Unipotent hücreler, gelişmiş bir organizmada tek bir hücre grubuna farklılaşma yeteneği olan hücrelerdir. Kas ve iskelet sistemi, kalp ve damar sistemi, sinir sistemi, sindirim sistemi, epitel doku, testis ve ovaryum kök hücreleri unipotent özellikteki erişkin kök hücrelerdir [10].

2.1.1. Hematopoetik Kök Hücreler

Kök hücre çalışmaları, 1960'larda HKH keşfi ile başlamıştır. Memelilerde, hematopoez sırasıyla yolk sac, intraembriyonik aort / gonad / mezonefron , plasenta, fetal karaciğer ve son olarak da kemik iliğinde meydana gelir [14].

HKH farklı serilerden olgun fonksiyonel hematopoetik hücre türlerinin herhangi birine ve tümüne (eritrositler, megakaryositler, granülositler, monositler, lenfositler, makrofajlar ve mast hücreleri) dönüşebilen multipotent kök hücrelerdir [1]. HKH en fazla kemik iliği, daha az olarak periferik kan veya kordon kanı, hatta fetal (doğum öncesi) döneme ait karaciğer, dalak gibi dokularda bulunur [15].

CD34, HKH'ler için önemli hücre yüzey antijeni haline gelen bir transmembran fosfoglikoproteinidir. Bununla birlikte, spesifik değildir, çünkü birçok başka hücre, örneğin vasküler endotel hücreleri, perivasküler dendritik hücreler CD34'ü eksprese eder. Bu ekspresyon paternine rağmen, birçok insanın aklında, hematopoetik kök ve progenitör hücrelere sahip ana belirleyici olmuştur. CD34+ hücreler, kemik iliğinde çekirdekli hücrelerin yaklaşık %2-5'ini oluştururken, HKH çok daha nadirdir (20,000 kemik iliği hücresi başına yaklaşık bir). Ayrıca çok ilkel olarak kabul edilen bazı HKH'ler, CD34 eksprese etmeyebilir. Bu yüzden, bütün CD34+ hücrelerinin HKH anlamına gelmeyeceği gibi, HKH'lerin sadece CD34+ hücreler olduğu da anlaşılmamalıdır [16, 17].

HKH'ler kendilerini yenileme dereceleri, farklılaşma tarzları ve ömürleri dahil olmak üzere birçok açıdan heterojen bir popülasyondur. Ema ve arkadaşları (ark.) bu sebeple granülosit yeniden yapılanmasına dayanan yeni bir sınıflandırma önermişlerdir. Kısa süreli HKH'ler nakilden sonraki 6 ay içinde , orta süreli HKH'ler nakilden 12 aya kadar olan süreçte, uzun süreli HKH'ler de 12 aydan daha uzun sürede immün yeniden yapılandırma işlemine katılmaktadır [18].

2.1.2. Hematopoetik Kök Hücre Kaynakları

Günümüzde HKH'ler kemik iliğinden, mobilize periferik kandan ve göbek kordon kanından elde edilmektedir. Kemik iliği harvesti HKH'lerin toplanması için etkili bir yöntemdir. Ancak son 10 yılda mobilize periferik kan, kök hücre kaynağı olarak kemik iliğinin yerini almıştır. Ancak kemik iliği de hala değerli bir kök hücre kaynağı olmaya devam etmektedir [19].

2.1.2.1. Kemik İliği

İlk bilinen başarılı kemik iliği nakli, 1965 yılında bir akut lenfoblastik lösemi (ALL) hastaya kardeşinden yapılmıştır. Akraba dışı vericiden allojenik ilk kemik iliği nakli ise 1979 yılında Hansen ve ark. tarafından gerçekleştirilmiştir [20].

Hastaya steril koşullarında, genel yada lokal anestezi altında işlem yapılır. Hasta supin yada prone pozisyonunda olabilir. Eğer supin pozisyonda işlem yapılacaksa anterior superior krist ilyakadan yapılır. Prone pozisyonunda yapılacaksa da posterior süperior krista ilyak bölgeden yapılır. Genelde prone pozisyon tercih edilir Kemik iliği aspirasyonu için kemik iliği aspirasyon kiti kullanılır. Kemik iliği iğnesi deri ve deri altı dokulardan krista ilyakaya ulaşana kadar ilerletilir. Sonrasında basınç uygulayarak kemiğe yerleştirilir ve aspirasyon yapılır [21]. Birden fazla aspirasyon ile her seferinde 5-10 ml örnek alınır. Toplamda alıcının vücut ağırlığının kilosu başına 10-15 ml olacak şekilde aspirasyona devam edilir. Yetişkin alıcı için bu genelde 700-1500 ml arasında değişir. Ulusal Kemik İliği Donör Programı (NMDP) tarafından yayınlanan klavuzlarda vericiden alınan kemik iliği miktarını, vericinin ağırlığının

kilosu başına 20 ml olarak sınırlandırır [22]. Kemik iliği ürünlerinin antikoagüle edilmesinde heparin veya asit-sitrat-dekstran-A kullanılır [21, 22].

2.1.2.2. Periferik Kan

Periferik kandan HKHN, tıpta yapılan en yaygın nakil prosedürüdür. 1986'da kliniğe girişi ile birlikte, şuan otolog nakillerin neredeyse tamamında ,allojenik nakillerinde %75'inde kök hücre kaynağı olarak kullanılmaktadır [23]. 1988 yılında G-CSF kullanılarak ilk mobilize periferik HKHN yapılmıştır [24].

G-CSF, miyeloid progenitör hücrelerin çoğalmasını, fonksiyonel olarak olgun nötrofillere farklılaşmasını uyaran ve kemik iliğinden progenitör hücrelerin mobilizasyonunu hızlandıran bir proteindir [25]. Normalde periferik kanda dolaşan kök hücre sayısı transplantasyon için yetersiz sayıdadır. Büyüme faktörlerinin kullanılması periferik kanda dolaşan progenitör hücre sayısını yaklaşık 100 kat artırır [26].

Periferik kandan HKHN, hematopoetik büyüme faktörlerinin kullanılarak periferik kana kök hücrelerin mobilize edilmesi ve sonrasında aferez yöntemi ile toplanması esasına dayanır

Periferik HKH'ler, kemik iliğine göre 10-100 kat daha fazla T lenfosit içerir. Bu da periferik kandan HKHN sonrasında, kemik iliği nakillere göre neden daha sık kronik graft versus host hastalığı (GVHH) görüldüğünü açıklar. Ama bu durum daha iyi hastalıksız sağ kalım sunar [27].

2.1.2.3. Umbilikal Kord Kanı

İlk başarılı kordon kanı kök hücre nakli 1988 yılında fanconi aplastik anemili bir hastaya yapılmıştır [28]. Gebelik boyunca anne ve fetus arasındaki bağlantıyı sağlayan göbek kordonunda bulunan kana kordon kanı denir. Kordon kanı, doğum sonrası plasenta ve göbek kordonundan 60-120 mL arasında değişen hacimlerde anneye ve bebeğe hiçbir zarar vermeden toplanmaktadır [29].

Kordon kanı kemik iliğine kıyasla daha zengin kök hücre kaynağıdır. Ancak dezavantajı HKH sayısının yetişkinlerde yetersiz kalmasıdır [26, 29]. Bebeğin immün sisteminin gelişmemiş olması nedeniyle nakil sonrası GVHH görülme olasılığı düşüktür [30].

Doğumdan sonra kordon kanından elde edilen HKH'lerin, vericinin ihtiyacı olması halinde kendisine (otolog) veya başka bir alıcıya (allojenik) nakline kordon kanı nakli denir. Kordon kanı kök hücre bakımından çok zengin olduğu için bugün birçok genetik hastalık, immün yetmezlik ve hematolojik malignitelerde kullanılmaktadır [31].

2.2. Hematopoetik Kök Hücre Nakli

2.2.1. Tanım

HKH'lerin kişinin kendisinden (otolog) veya bir başka kişiden (allojenik) alınarak hematopoetik sisteme yerleştirilmesi işlemidir. Günümüzde otolog HKHN yüksek doz kemoterapi sonrasında hematopoetik yetmezliği engellemek için kullanılmaktadır. AHKHN ise konjenital veya edinilmiş ilik yetmezliklerini tedavi etmek için ve daha yaygın olarak yüksek riskli hematolojik malignitelerde, allojenik hücrelerinin graft versus lösemi (GVL) etkisinden faydalanmak için kullanılır [27]. 2010 yılında Avrupa'da 30.000 hasta HKHN ile tedavi edilmişken, 2014 yılında bu rakam 40.000'in üzerine çıkmıştır ve bu nakillerin 16.946'sı (%42) allojenik, 23.883'ü (%58) otologdur [3].

2.2.2. Endikasyonları

EBMT 2014 verilerine göre, HKHN yapılan hastalıklar;

- lösemiler [AML, ALL, miyelodisplastik sendrom (MDS), miyeloproliferatif neoplazmlar (MPN)]: 11.853 (% 33)

- lenfoid neoplaziler [non-hodgkin lenfoma (NHL), hodgkin lenfoma (HL), plazma hücre hastalıkları]: 20 802 (% 57)

- solid tümörler : 1458 (% 4)

- malign olmayan hastalıklar : 2203 (% 6)

Lösemilerin çoğunluğuna allojenik nakil yapılmışken, lenfoid neoplazilerine çoğunluğuna otolog nakil yapılmıştır [3].

2.2.3. Çeşitleri

3 çeşit HKHN vardır: singeneik HKHN, otolog HKHN, allojenik HKHN

2.2.3.1. Otolog Nakil

Otolog HKHN kişinin kendisinden alınan kemik iliği ya da periferik kandan ayrıştırılan kök hücrenin, dimetil sülfoksit (DMSO) ya da hidroksietil nişasta (HES) ile dondurularak -135 °C mekanik dondurucu, -156 °C buhar ya da -196 °C nitrojen tanklarında saklanıp, yüksek doz kemoterapi sonrasında kişiye verilmesi işlemidir [32]. Hematopöietik büyüme faktörlerinin kullanılmaya başlanması ile daha fazla sayıda periferik HKH toplanması ve nakil sonrası daha hızlı kemik iliği yapılanması mümkün hale gelmiştir [24]. Kemoterapi ve radyoterapiye duyarlı tümörlerde hastaya yüksek doz kemoterapi ve/veya radyoterapi vermek amaçlanır. Çünkü bu kanserler standart doz kemoterapi ile kürabl olmazlar. Yüksek doz ile miyeloablasyon yapıldıktan sonra, hematopoez için öncesinde hastadan toplanan otolog HKH'ler hastaya tekrar verilir. Kemik iliği kök hücre kaynağı, hematopoezi sağlamak için yeterli olmalı ve toplanan kök hücre içerisinde tümör hücresi bulunmamalıdır [26].

2.2.3.2. Singeneik Nakil

Singeneik nakil, hastanın birebir aynı insan lökosit antijen (HLA) grubu antijenlere sahip kardeşinden nakil yapılmasıdır (Tek yumurta ikizleri). Bu hastaların

donorleri ile arasında doku antijen farklılığı olmadığından, nakil sonrası immünsüpresyon gerekmez ve nakil sonrası GVHH beklenmez. Ancak hastalık rekürrensini, ikiz olmayan kardeşlere göre daha fazla olduğu saptanmıştır [33]. Multipl miyelom’lu hastalarda da yapılan bir çalışmada singeneik nakilin en az otolog nakil kadar iyi olduğu görülmüştür [34].

2.2.3.3. Allojenik Nakil

Allojenik nakilde kök hücreler kişinin kendisinden değil, doku tipi tam uyumlu ya da kısmen uyumlu başka bir kişiden toplanır. Sağlıklı vericiden toplanan HKH’ler, hazırlama rejimi ile alıcıya verilir. Alıcıda vericinin hematoimmünopoetik sistemi yeniden oluşur. Bu da yüksek doz kemoterapi sonrası geride kalan tümör hücrelerini yok edilmesini sağlar [26]. Böylece allojenik nakil ile hem kemik iliği yeniden yapılır hem de allojenik hücrelerin GVL etkisinden yararlanır [27]. Sağlıklı vericilerden elde edildiği için de tümör hücreleri içermemeleri diğer avantajıdır.

İlk 3-12 ay arası derin immün yetmezlik vardır. CD4+ T hücre düzeyleri de ilk aylarda azalır. CD 8/CD4 oranı 6 ay ile 1 yıl boyunca yüksektir. Kan grubu yaklaşık 60 gün içinde değişir. İmmün yapılanma otolog ve singeneik nakilde daha hızlıdır [26].

2.2.4. Hazırlık Rejimleri

HKHN’nin en önemli kısımlarından biri, kök hücre infüzyonundan önce uygulanan hazırlık rejimleridir [35]. İyileştirilmesi hedeflenen hastalığa yönelik yapılan transplantasyon sırasında uygulanan tedavilere hazırlık rejimi denir [36]. Bu maksimum tolere edilebilen çoklu kemoterapatik ajanların radyoterapi ile yada radyoterapi olmadan verilmesi ile sağlanır [37]. Öncelikle hastalığın özellikleri ve HKH kaynağının ne olacağı, hazırlık rejimini belirleyen ana unsurlardır [36].

Hazırlık rejimlerinin amacı, hastalığı ortadan kaldırmak ve nakledilen graftin reddedilmesini önlemek için yeterli immünsüpresyon sağlamaktır [37]. Kemik iliği mikroçevresinde yer açmak hazırlık rejimlerinin bir diğer amacıdır [36]. İlk zamanlarda, altta yatan malign hastalığın mümkünse tamamıyla yok edilmesi, hazırlık

tedavisinin şiddeti ile alakalandırılmıştır. Ancak, GVL etkisinin nakil sürecine olumlu katkısının anlaşılması ile hazırlık tedavilerinin doz yoğunluklarının azaltılması fikri doğmuştur [35].

HKHN için standart bir hazırlık rejimi yoktur. Klinik uygulama ülkeler ve kurumlar arasında farklılık gösterir. Ancak hazırlık rejimiyle ilgili bir karar verirken genelde alıcının komorbiditesi, hastalığın tanısı, hastalık durumu, yaşı, graft kaynağı, graft rejeksiyon riski göz önünde bulundurulur [37].

3 farklı hazırlık rejimi tanımlanmıştır.

Miyeloablatif Rejim: Uygulandığında, kemik iliğindeki tüm hematopoetik hücreler yok olur. Uygulama anından itibaren derin pansitopeni beklenir. Bu durum eğer HKHN yapılmazsa irreversibledir. Bu rejimlerde kök hücre desteği zorunludur [37, 38].

Non-Miyeloablatif Rejim: Bu rejim uygulandığı andan itibaren özellikle lenfopeni olmak üzere minimal sitopeniye neden olur. Kök hücre desteği olmadan da verilebilir [38]. Ancak bu rejimi alanlarda, nakil olursa donör T hücrelerinin alıcının hematopoetik hücrelerini ortadan kaldırması sebebiyle miyeloablasyon meydana gelir [37].

Azaltılmış Yoğunluklu Rejim: Bu rejim miyeloablatif veya miyeloablatif tanımına da girmez. Uzamış sitopeniye yol açar. Bu durum irreversible değildir ancak bu durumun uzaması morbidite ve mortalite ile sonuçlanabilir. Bu durum HKH desteğini gerektirir [37, 38].

Genelde miyeloablatif rejimler yaşı genç, performansı iyi olan hastalar için tercih edilir. Ayrıca miyeloablatif rejimler otolog nakillerin temel taşıdır. Genel olarak miyeloablatif rejimler, otolog nakil ve remisyonda olmayan hastaların allojenik nakil planında kullanılır. Azaltılmış yoğunluklu veya miyeloablatif olmayan rejimler, miyeloablatif rejime uygun olmayan ve altta yatan hastalığın iyi kontrol altına alındığı hastalar için düşünülebilir [37]. Belirgin olarak azaltılmış yoğunluklu ya da

miyeloablatif olmayan hazırlık tedavileri, komorbiditeleri olan yaşlı hastaların da allojenik HKHN'nden ve nihayetinde GVL etkisinden yararlanmasına olanak vermektedir [35].

2.3. Allojenik Hematopoetik Kök Hücre Nakline Donör Açısından Bakış

AHKHN'nde vericinin kemik iliğinden ya da periferik kanından toplanan HKH'ler hastaya genelde aynı gün içinde ve dondurulmadan santral kateter yoluyla infüze edilir [39, 40].

AHKHN'nde tedavi aşamaları şu şekilde sıralanabilir [39].

Alıcı açısından:

- Nakil öncesi alıcının değerlendirmesi, bilgilendirilmesi ve onamı
- Hastanın servise kabulü ve santral kateter takılması
- Hazırlık rejiminin uygulanmaya başlaması
- İmmünespresif ilaçların başlanması
- Donörden kök hücre toplanmasını takiben kök hücre infüzyonu
- Engrafman
- İyileşme ve taburculuk

Verici açısından:

- Nakil için uygun donör seçimi
- Donörün bilgilendirilmesi ve onamı

- HKH kaynağının belirlenmesi
 - Kemik iliği:
 - Preoperatif değerlendirme
 - Posterior ilyak kemik değerlendirmesi
 - Ek komorbiditelerinin değerlendirilmesi
 - Hava yolunun değerlendirilmesi
 - HKH toplanması
 - Periferik kan:
 - Mobilizasyon işlemi
 - Damar yolunun değerlendirilmesi ve belirlenmesi
 - Lökoferez işlemi ile HKH toplanması

2.3.1. Uygun Donör Seçme

AHKHN'nin sonuçları, altta yatan hastalığa, nakil zamanlamasına, alıcının komorbiditelerine bağlı olduğu kadar donör seçimine de bağlıdır [41]. HLA uyumunun yanında donörün yaşının, cinsiyetinin, paritesinin, sitomegalovirus (CMV) serolojisinin, kan grubu uyumunun sağkalım, hematolojik iyileşme, GVHH gelişimi ile ilişkisi olduğu düşünülmektedir [42].

AHKHN için birincil hedef vericilerin genel olarak sağlıklı olup olmadığını belirlemektir. Bunun amacı hem vericiyi prosedür sırasındaki olası risklerden korumak hemde alıcıya gelebilecek zararların önüne geçmektir. Verici kemik iliğinden veya periferik kandan HKH'lerin güvenli bir şekilde toplanmasına izin verecek performansa

sahip olmalıdır [43]. Bu sebeple donörler nakil öncesi dikkatli değerlendirilmeli ve bilgilendirilmelidirler.

2.3.1.1. HLA Uyumu

İmmün sisteminin, kendinden olanı ve olmayanı tanıması için gerekli olan doku antijenlerini kodlayan gen bölgesi majör histokompatibilite kompleksi (MHC) olarak adlandırılır. İlk olarak lökositlerde gösterilmiştir. Bu nedenle ‘insan lökosit antijenleri’ de denir. Hücre yüzeyinde bulunan MHC molekülleri yabancı antijenleri bağlar ve immün sistemin efektör hücrelerine sunarlar [44].

Sınıf I ve II MHC antijenleri hücre membranı üzerine yerleşmiş transmembran proteinlerdir. Bunlar farklı genlerde kodlanırlar, farklı moleküler yapıya sahiptirler ve işlevleri de birbirine benzemez. Sınıf I MHC : HLA-A, HLA-B, HLA-C ve sınıf II MHC: HLA-DP, HLA-DQ, HLA-DR antijenlerini içerir [44].

Her bireye, bir anneden ve birde babadan olmak üzere iki gen grubu aktarılır. Bunlara haplotip denir. Kardeşler arasında eğer her iki haplotip tamamen aynıysa “identik” eğer yalnızca bir haplotip uyumluysa “haploidentik” uyum dan söz edilebilir [45]. Tek yumurta ikizlerinde yapılan singeneik nakilde HLA lokusları identiktir [41].

Günümüzde hematolojik hastalıklarının tedavilerinden biri de doku uyumu taşıyan kardeşlerden HKHN’dir. Kullanılan kök hücre kaynağına göre farklı avantaj ve dezavantajlar mevcuttur. AHKHN’nin öncelikli hedefleri, GVHH olmadan kalıcı engrafman ve etkin immün rekonstrüksiyon sağlamak ve relapsı engellemektir [45].

AHKHN’nde diğer organ nakillerinden farklı olarak vericinin kök hücreleri ile beraber immün sistem hücreleri de alıcıya geçer. Alıcının ve vericinin immün sistem faktörleri engrafmanda, GVHH’nde , GVL’de önemli rol alır [46]. Bu nedenle HKHN için uygun verici seçiminde birincil seçim kriteri olan HLA uyumudur [45].

Alıcı-verici arasındaki HLA uyumu nakil başarısını etkileyen önemli bir parametredir. HLA uyumlu akraba dışı vericilerden yapılan nakiller, son 10 yıl içinde

giderek artmıştır [44]. Kardeş donörlerden yapılan HKHN'ye kıyasla, akraba dışından yapılan HKHN'nde, HLA uyumsuzluklarına bağlı olarak nakil sonrası komplikasyon sıklığına daha çok rastlanmaktadır [47].

Nakil kararı verirken, ulusal veya uluslararası doku bankalarında alıcı-verici HLA uyumu araştırılır. NMDP, HLA-A,-B,-C ve -DRB1 lokuslarında alel düzeyinde uyumun araştırılmasını yeterli görmektedir [48]. HLA-A, HLA-B, HLA-C ve HLA-DRB1 bölgelerinde çok fazla alel bulunmaktadır [49]. Bu durum alıcı-verici uyumunu sağlamayı zorlaştırmakta ve nakil sonrası immünolojik komplikasyonlar görülme olasılığını artırmaktadır [45].

NMDP'nin yaptığı retrospektif bir çalışmada HLA-A,-B,-C ve -DRB1 lokuslarında 8/8 uyum sağlanamamasının sağkalımda dezavantaja yol açtığı gösterilmiştir [50]. Sınıf I HLA uyumsuzlukları daha çok engrafman yetmezliği ile seyrederken, Sınıf II HLA uyumsuzluklarında ise GVHH ve enfeksiyon riski artmıştır. Uyumsuzluklardan dolayı ortaya çıkan bu tablolar nakile ilişkin mortaliteyi artırır. Bu sebeple bir çok merkez 8/8 uyumu kritik olarak kabul eder. Ayrıca artık DQB1 lokusu da rutin değerlendirilmeye dahil edilmekte (10/10) ve DPB1 için de özel durumlarda sıklıkla inceleme yapılmaktadır [45]. Nakil öncesi alıcıda vericiye özgü anti HLA antikor varlığının gösterilmesi de nakil sonrası sağkalımda olumsuz sonuçlara yol açmaktadır [45].

2.3.1.2. Yaş, Cinsiyet, Parite, Vücut Ağırlığı

Donör yaşı, cinsiyeti ve paritesi nakille ilgili komplikasyonların insidansını etkileyebilir, Mümkün olduğunda, daha genç, erkek veya nullipar kadın donörlerin tercih edilmesi önerilmektedir [41].

Yaş: Akraba donörler için yaş sınırı tanımlanmamıştır [39]. Ülkemizde gönüllü verici olmak için TÜRKÖK tarafından belirlenmiş yaş aralığı 18-50'dir [51]. Kök hücre nakillerinde vericinin genç olması birçok avantajı beraberinde getirir. Daha yüksek engrafman oranı, daha uzun hastalısız sağkalım ve daha uzun genel sağkalım

ile daha az akut ve kronik GVHH'ne yol açar. Bu sonuçlar hem kemik iliğinden hem de periferik kandan HKHN için geçerlidir [52].

Yapılan bir çalışmada donör yaşındaki her 10 yıllık artışın mortalitede %5,5 artışa sebep olduğu görülmüştür. Ayrıca ileri donör yaşının artmış akut GVHH'ne yol açtığı saptanmış. Ancak kronik GVHH ile ilişkisi bulunamamıştır [42]. Başka bir çalışmada genç donörle yapılan nakillerde sekonder graft yetmezliği insidansının daha düşük olduğu gösterilmiştir [53]. Yine 6978 akraba dışı kemik iliği HKH vericinin incelendiği bir başka çalışmada donör yaşının; CMV serolojisi, cinsiyet, parite, ABO uyumsuzluğu ve ırktan daha fazla ölüm oranı üzerinde etkili olduğu gösterilmiştir [54].

Cinsiyet ve Parite: Genel olarak doku bankalarına kayıtlı olanların yarısından fazlası kadınlardır. Buna rağmen nakil yapılma oranı erkekler lehinedir. Bunda rol oynayan faktörlerin başında kadınlardan yapılan nakillerin erkeklerden yapılan nakillere oranla daha kısa bir yaşam ve daha yüksek GVHH ile sonuçlanmasıdır. Bu farklılığın gebelik öyküsüne bağlı olduğu düşünülmektedir. Bir başka faktör de erkeklerin daha yüksek vücut ağırlığına sahip olup daha iyi bir CD 34+ HKH sayımını sağlayabilme potansiyelleridir [52].

Cinsiyet uyumsuz donörler için, özellikle vericinin kadın, alıcının erkek olduğu durumlarda, kemik iliğinden yapılan kök hücre nakillerine göre periferik kök hücre ile yapılan nakillerde, daha yüksek oranda fatal GVHH ve organ yetmezliği bildirilmiştir. Cinsiyet uyumlu ya da vericinin erkek alıcının kadın olduğu durumlarda ise kök hücre kaynağına göre fark olmadığı görülmüştür [55].

Yapılan başka bir çalışmada ise donörün cinsiyet ve paritesinin sağkalımı etkilemediği görülmüş, ancak vericisi multipar kadın olanlarda, vericisi erkek ya da nullipar kadın olanlara göre daha yüksek kronik GVHH oranı bildirilmiş [42].

Aynı doz G-CSF uygulanmasına rağmen bazı sağlıklı donörlerde farklı mobilizasyon yanıtı elde edilebilir. Vasu ve ark. ileri yaş, kadın cinsiyet, beyaz ırkın kötü mobilizasyon ile ilişkili olduğunu bulmuştur [56].

Vücut Ağırlığı: Yeterli sayıda kök hücre edinme konusunda endişeler varsa, vücut ağırlığı daha büyük olan donörlerin tercih edilmesi önerilir [54]. Özellikle kemik iliğinden yapılacak nakillerde daha büyük kan hacmi nedeniyle vücut ağırlığı daha fazla olan donörler tercih edilmelidir [57]. Yapılan bir çalışmada vücut ağırlığı <70 kg olan donörlerde ortalama $2,95 \times 10^8$ /kg, 70-90 kg olanlarda ortalama $3,14 \times 10^8$ /kg, >90kg olanlarda ise ortalama $3,37 \times 10^8$ /kg CD34+ elde edilmiştir (P <.0001) [54].

Periferik HKH bağışlarında da vücut ağırlığı fazla olanlarda daha yüksek CD34+ elde edildiği görülmüştür. Ancak, periferik kök hücre donörlerinde G-CSF dozu gerçek, düzeltilmemiş vücut ağırlığına göre yapılır. Bu nedenle vücut ağırlığı daha büyük olan donörlerin daha yüksek dozlarda G-CSF almaları buna sebep olabilir [57].

2.3.1.3. CMV Serolojisi

CMV seropozitif alıcılar, seronegatif alıcılardan daha kötü sağ kalım oranına sahiptir. Alıcı CMV seronegatif ise, CMV seronegatif bir donör tercih edilir, çünkü bu CMV ile enfeksiyon riskini büyük ölçüde azaltır. Bazı merkezler CMV bağışıklığının daha hızlı restorasyonuna yol açacağını umarak CMV seropozitif vericinin kullanılmasını savunur [41].

Retrospektif çalışmalar donör CMV durumunun alıcının sağkalımı üzerindeki etkisine ilişkin çelişkili raporlar bildirmiştir. AHKHN yapılan akut lösemili 16.000 hasta ile yapılan bir retrospektif çalışmada alıcının ve vericinin CMV seronegatif olmasının daha iyi sonuçlara yol açtığı gösterilirken, yapılan başka bir çalışmada ise CMV serolojisinin sağkalıma bir etkisi olmadığı gösterilmiştir [42, 58].

2.3.1.4. EBV Serolojisi

Epstein-Barr virüsü (EBV) insanların %90'ından fazlasına bulaşan ve yaşam boyu vücutta kalan bir virüsdür [59]. Virüs AHKHN ile ilişkili en ciddi komplikasyonlardan biri olan transplantasyon sonrası lenfoproliferatif bozukluğun ana nedenlerinden biridir [60].

Yetişkin popülasyonun büyük çoğunluğu EBV seropozitif olduğundan, çoğu verici ve alıcının da EBV pozitif olması beklenir. Bu yüzden genellikle donör seçimine EBV seroljisi dahil edilmez [41].

EBV serolojisinin, AHKHN üzerine sonuçlarını araştıran bir çalışmada, EBV seropozitif donörlerden AHKHN yapılan hastalarda, transplantasyon sonrası lenfoproliferatif hastalık, akut ve kronik GVHH gelişme riskinin arttığı görülmüştür. Relaps, genel sağkalım ve mortalite oranları artmamıştır [60].

2.3.1.5. Kan Grubu Uyumu

ABO uyumsuzluğu AHKHN’nde %25-50 oranında görülür. Vericinin eritrositlerine karşı antikor üretimi varsa majör ABO uyumsuzluğu, alıcının eritrositlerine karşı antikor üretimi varsa minor ABO uyumsuzluğu olarak tanımlanır. Ancak henüz bunun transplantasyonda klinik önemi anlaşılamamıştır [61].

Solid organ nakli sırasında verici ve alıcı arasındaki ABO uyumunun daha iyi sonuçlar için gerekli olduğu düşünülmesine rağmen, AHKHN’nde alıcı-verici ABO ve Rh uyumluluğu aranmaz [62].

AHKHN’nde alıcı-verici ABO uyumsuzluğu hemolitik anemi, gecikmiş eritrosit engrafmanı ve saf eritroist aplazisi ile sonuçlanabilir. Bununla birlikte, büyük çalışmaların çoğu, alıcı-verici ABO uyumsuzluğu paterni ile genel sağkalım, hastalıksız sağkalım, tedaviye bağlı mortalite, akut veya kronik GVHH arasında anlamlı bir ilişki gösterememiştir [63]. Yine yapılan bir metaanalizde ABO uyumsuzluğu ile sağkalım arasında ters bir ilişki bulunmamıştır [62]. 40 hasta ile yapılan bir çalışmada ise ABO uyumsuz AHKHN yapılan hastalarda transplant ilişkili morbidite ve mortalite daha yüksek bulunmuştur [64].

2.3.1.6. Ek Hastalıkları ve Özgeçmişi

Donorun uygunluğunu değerlendirirken genel sağlık durumu, fizik muayenesi, ek hastalıkları, öz geçmişi, belirli patojen için laboratuvar testleri bu değerlendirmede

mutlaka yer almalıdır. Anamnez de intravenöz ilaç kullanımı, kan transfüzyon öyküsü, hamilelikler, kürtajlar, dövmele, aşılamalar ve seyahat öyküsü mutlaka sorgulanmalıdır [40]. Fizik muayenede dövmele, pirsingle, intravenöz ilaç kullanım izlele ve önemli hastalıka ait stigmale açısından mutlaka dikkat edilmelidir [65]. Detaylı anamnez ve fizik muayenden sonra öncelikle tam kan, böbrek fonksiyon testlele, karaciğer fonksiyon testlele, tam idrar tetkiki yapılmalıdır. Akciğer grafisi ve elektrokardiyogram (EKG) çekilmelidir [40].

Donörden immün yetmezliği olan alıcıya hastalık bulaşını en aza indirmek için serolojik testler eksiksiz yapılmalıdır [39]. İnsan immün yetmezlik virüsü-I (HIV-I), insan immün yetmezlik virüsü-II (HIV-II) , insan T hücreli lenfotrofik virus tip-I (HTLV-1), insan T hücreli lenfotrofik virus tip-II (HTLV-II), hepatit A virüsü (HAV), hepatit B virüsü (HBV), hepatit C virüsü (HCV), CMV, sifiliz serolojisi bakılmalıdır [65]. HIV pozitif kişiler donör olarak kabul edilmezler. Ancak HBV veya HCV'ye karşı antikorları olan bağışçılar donör olabilirler. Eğer donörde viremi söz konusu ise ve akraba içi nakil yapılacaksa alıcının serolojisine ve etkili antiviral tedaviye güvenerek donasyon yapılabilir, ancak akraba dışı nakillerde bu kabul edilmez [40]. Varisella-zoster virüsü (VZV) ve EBV ve toksoplazmoz gibi önceden geçirilmiş enfeksiyonlar için test yapılır. Bu ajanlara maruz kalmaya yönelik pozitif testler donasyonu engellemez, ancak nakil yaklaşımını veya nakil sonrası izlem stratejilerini değiştirir [65]. Sıtma gibi enfeksiyonlara maruziyeti değerlendirmek için vericilerin seyahat geçmişi ve ikametgahı sorgulanmalıdır. Genelde enfeksiyöz hastalıklarının bulaşma riski donasyona engel teşkil etmeyebilir, ancak alıcı potansiyel risk hakkında mutlaka bilgilendirilmelidir [40].

Hemoglobin elektroforezi akrobalarında hemoglobininopatisi olan veya vericinin taşıyıcı olduğuna dair şüpheler varsa çalışılabilir. Orak hücre taşıyıcısı olmak da, talasemi minor olmak da alıcı için bir risk oluşturmaz [40]. Bazı genetik bozuklukların, immün yetmezliklerin, multipl skleroz veya ülseratif kolit gibi otoimmün hastalıkların da alıcıya geçebileceği bilinmelidir [40, 65]. Ayrıca G-CSF uygulaması otoimmün hastalıkları alevlendirdiği için, otoimmün hastalığı olanlar (hipertiroidizm, multipl skleroz, romatoid artrit, sistemik lupus eritematoz) uygun verici değildirler [1].

2.3.1.7. Gebelik

Donör postmenopozal olmadıkça veya cerrahi olarak infertil olmadıkça 55 yaşından küçük tüm kadın vericiler için serum gebelik testi gereklidir. İkinci trimesterde kemik iliğinden kök hücre naklinin güvenli olduğu düşünülmektedir. Nakil acilse bu durum sadece akraba nakillerde geçerlidir. Akraba dışı nakillerde donörler gebelik bitimine kadar dışarda tutulur. Fetüs için risk bilinmediğinden periferik kök hücre mobilizasyonu gebelerde yapılmaz [40].

2.3.2. Donörün Bilgilendirilmesi ve Onamı

Tüm donörler, donasyonun riskleri ve bu süreçteki roller hakkında bilgilendirilmelidir. İstedikleri zaman bağıştan vazgeçme haklarının olduklarını bilmeli ve riskleri anladıklarını ve alternatif prosedürlerden haberdar olduklarını içeren bilgilendirilmiş gönüllü onam formlarını imzalamalıdır. Verici üzerinde olası baskı oluşturmaktan kaçınmak için donör değerlendirmesi transplantasyon ekibinden farklı kişiler tarafından yapılmalıdır [66]. Akraba nakillerde aile içi baskının önlenmesi doğal olarak daha zordur. Bunu önlemek için verici adayı ile özel değerlendirme yapılmalı, donasyonu reddetme seçeneğinin olduğu kendisine bildirilmelidir [40].

2.3.3. Hematopoetik Kök Hücre Kaynağı Seçme

HKH'ler, posterior iliak krestlere iğne ile girerek kemik iliğinden aspirasyon yoluyla ya da mobilizasyon ile kemik iliğinden perifere hareket ettirilerek lökoferez yoluyla elde edilebilir.

2.3.3.1. Kemik İliği

Kemik iliğinden kök hücre toplanması genel veya lokal (spinal yada epidural) anestezi altında, ameliyathane koşullarında posterior iliak krestten doğrudan aspirasyon ile yapılır [67]. Obez vericilerde ağrı, hematoma oluşumu, venöz tromboembolizm ve anestezi ile ilişkili komplikasyonlar daha fazla görülür. Bu

sebeple kemik iliğinden kök hücre toplanacaksa donör öncelikle preoperatif olarak değerlendirilmelidir [40].

2.3.3.1.1. Preoperatif Değerlendirme

Prosedür gereği ameliyathane koşullarında anestezi altında işlem yapılacağı için şu basamaklar izlenmelidir [40].

- Posterior superior ilyak krestlerinin değerlendirilmesi yapılmalıdır (özellikle obez hastalarda).
- İlik toplanmasına bağlı bir komplikasyon olmadığından emin olmak için, daha önce bilinen bir bel ağrısı öyküsü olanlar, mevcut şikayete göre anatomik ve fiziksel olarak değerlendirilmelidir.
- Donörlerin işlem sırasında ve sonrasında karşılaçağı riski değerlendirmek ve uygun yönetimi sağlamak için, altta yatan sağlık sorunları değerlendirilmelidir (koroner arter hastalığı, diyabet, uyku apnesi, hipertansiyon vs.).
- Hava yolu değerlendirilmeli, endotrakeal entübasyon zorluk derecesi belirlenmelidir.
- Tüm donörlere kemik iliğini baskılayacak olan ajanlardan uzak durmaları gerektiği bildirilmelidir. Alkol veya anti-platelet gibi ilaçlar donasyondan en az 14 gün önce bırakılmalı, ibuprofen veya naproksen sodyum gibi non-steoidal anti inflamatuvar (NSAİİ) ajanlar bağıştan 24 saat önce kullanılmamalıdır.
- Hemoglobin değeri <13 g/dL olan donörler, mümkünse donasyon öncesi ve sonrasında bir ay boyunca demir takviyesi almalıdır.

2.3.3.1.2. Kök Hücre Toplama İşlemi

Kemik iliğinden ne kadar hacimde aspirasyon yapılacağı, alıcının vücut ağırlığına göre belirlenir. 10-15 ml/kg (alıcı) ve maksimum 1500 ml olacak şekilde ilyak kresten multiple aspirasyonlar yapılır. Eğer büyük hacimde aspirasyon gerekecekse, özellikle 70 kg'ın altındaki kadın donörler için otolog donasyon planlanabilir. İşlem sonrası ilyak kemiğin iyileşmesi için donörlere, yaklaşık 6 hafta boyunca ağır kaldırmaktan ve yüksek etkili egzersizlerden kaçınmaları söylenmelidir. Aspirin ve NSAİİ kullanımı, artan kanama riski nedeniyle önerilmez [40].

Nakilden sonra önceden bir ya da iki gün donörler hastanede yatırılarak izlenirdi. Ancak günümüzde nakilden sonra donörlerin çoğu sabah işlem yapıldıktan sonra, aynı gün öğleden sonra taburcu edilmektedir [68].

2.3.3.1.3. Yan Etkiler ve Komplikasyonlar

Kemik iliği harvesti sonrası hafif-orta şiddette sırt ağrısı, bel ağrısı, işlem yapılan bölgede ağrı, baş ağrısı, yorgunluk sık görülebilir. Ayrıca kan değerlerinde geçici değişikliklere yol açabilir. Bulantı, kusma, uyku bozuklukları, yürüme güçlüğü sık görülen kısa süreli yan etkilerdir. Tüm bu geçici yan etkiler nedeniyle nakil sonrası demir replasmanı ve ağrı kesici kullanmak gerekebilir [4, 5, 67]. NMDP'nin yaptığı bir araştırmaya göre nakil sonrası en sık görülen akut semptom olarak ağrı bildirilmiştir. Nakil sonrası ikinci günde hastaların %82'sinde sırt ve/veya kalça ağrısı, %33'ünde boğaz ağrısı, %17'sinde baş ağrısı görülmüştür. Ağrı daha çok grade 1 düzeyinde olup, nakil sonrası birinci ayda vericilerin %80'inden fazlasında düzelme olmuştur. Yorgunluk ikinci en sık görülen semptom olarak bulunmuştur (%59). Nakil sonrası birinci ayda hastaların %95'inde düzelme görülmüştür. Uykusuzluk, bulantı, baş dönmesi ve iştahsızlık daha az bildirilen yan etkiler olmuştur [68].

Ciddi komplikasyonları oldukça nadirdir. Bunlarda daha çok prosedür ile ilişkili lokal mekanik hasardan ve anesteziye bağlı komplikasyonlar oluşur [67]. Şiddetli kan kaybı, yara yeri enfeksiyonu potansiyel morbidite riski taşır. Anesteziye bağlı kardiyo-pulmoner arrest, serebrovasküler olay (SVO), pulmoner emboli vakaları bildirilmiştir

[4]. NMDP nin 2001-2006 yılları arasında yaptığı bir çalışmada ise kemik iliği harvesti yapılan hastaların %1,35 ciddi komplikasyon bildirilmiştir. Bunlar doğrudan prosedürle ilgili olduğu düşünülen doku, kemik ,sinirin yaralanması (n=69), anesteziye bağlı komplikasyonlar (n=45), enfeksiyon (n=1) ve grand mal nöbet(n=1) olarak saptanmıştır [68]. 2004-2009 yıllarında yaptığı diğer çalışmada ise ciddi yan etki görülme oranını %2,38, hayatı tehdit eden ciddi yan etki oranını ise %0,99 olarak bildirmiştir. Bu çalışmada kemik iliğinden yapılan nakillerde ciddi yan etki görülme oranı periferik kandan yapılanlara göre daha yüksek bulunmuştur (OR:4,13) [67].

2.3.3.2. Periferik Kan

Periferik kandan HKHN, hematopoetik büyüme faktörlerinin kullanılarak periferik kana kök hücrelerin mobilize edilmesi ve sonrasında aferez yöntemi ile toplanması esasına dayanır.

Periferik HKHN’nde kök hücrelerin kemik iliğinden mobilizasyonu ve aferez ile toplanması sırasında komplikasyon görülme oranı oldukça düşüktür. Potansiyel riskler genelde G-CSF uygulamasına ve aferez işlemine bağlıdır. Ayrıca aferez sırasında uygun periferik damar yolu olmayınca, santral kateterler kullanılmaktadır. Bu işleme bağlı olarak da ağrı, kanama, enfeksiyon veya pnömotoraks gibi sorunlarla karşılaşılabilir [40].

Periferik kandan hematopoetik kök hücre toplanması 3 aşamada gerçekleşir:

1. Mobilizasyon
2. Damar yolunun belirlenmesi
3. Lökoferez

2.3.3.2.1. Mobilizasyon İşlemi

Günümüzde, periferik kandan HKH elde edilirken genel anestezi gerektirmemesi, çok sayıda CD34+ hücre elde edilmesi ve nakil sonrası engrafmanın daha hızlı olması nedeni ile kemik iliğine göre daha fazla tercih edilmektedir [69]. HKH normal koşullarda periferde lökositlerin %0,05'inden daha az bulunurken, kemik iliğinde mononükleer hücrelerin %1-4'ünü oluşturlar [70]. Bu nedenle, periferde az sayıda sirküle olduklarından, toplamak için yetersizlerdirler. 4-6 gün G-CSF uygulanmasından sonra yeterli sayıda hücre toplanabilir [40].

Büyüme faktörlerinin kullanılmaya başladığı dönemden önce, periferik kanda HKH sayısı çoklu kemoterapi ile 5-15 kat arttırılabilmekteyken, kemoterapi ve büyüme faktörlerinin birlikte kullanılması CD34+ hücre miktarını kandaki lökositlerin %6'sı olacak kadar arttırılabilmektedir [70]. Periferdeki kök hücrelerin bu uygulama ile 1000 kat artabileceği çalışmalarda gösterilmiştir [22].

Hem G-CSF hem de granülosit-monosit koloni uyarıcı faktör (GM-CSF) ya tek başlarına ya da kemoterapi ya da diğer uyarıcı ajanlarla (örneğin, plerixafor) birlikte kombinasyon halinde, kemik iliğinden kök hücreleri harekete geçirmek için kullanılabilir. Günümüzde G-CSF daha yaygın olarak kullanılmaktadır. Genel yaklaşım, allojenik nakillerde mobilizasyon için tek başına G-CSF kullanmak ve otolog nakillerde mobilizasyon için siklofosfamid ve G-CSF kullanmaktır. Tek başına G-CSF veya G-CSF ve kemoterapi ile yeterli sayıda CD34+ hücre mobilize edilemeyen donörler/hastalar için plerixafor kullanılmaktadır [22].

Rekombinant G-CSF 1980'lerin sonunda üretilmiştir [71]. G-CSF, miyeloid hücrelerinin proliferasyonunu, bunların olgunlaşmış nötrofillere farklılaşmasını ve kemik iliği progenitörlerini periferik kan içine harekete geçiren bir sitokindir [72].

G-CSF'nin donörlerde kullanımı genellikle standardize edilmiştir. Donörlere maksimum 4-5 gün, subkutan olarak, genellikle 10 µg/kg/gün 2 doz halinde uygulanır. 10-16 µg/kg/gün uygulamalar da vardır. Bu sürenin sonunda genellikle istenilen hedef CD34+ hücre sayısı, $4-6 \times 10^6/\text{kg}$ 'a (alıcının) ulaşılır. Hedef değere ulaşıncaya, 4 veya 5

gün sonra lökoferez yapılır. Lökoferez 1-3 gün sürebilir [1, 2, 73]. Kemik iliği harvesti ile karşılaştırıldığında, G-CSF ile mobilize edilmiş ürünler, 3-4 kat daha yüksek CD34+ hücre içerir [73].

2.3.3.2.2. Mobilizasyon Ajanları

Filgrastim: Filgrastim, granülositlerin çoğalmasını ve farklılaşmasını uyarmak için kullanılan bir G-CSF analogudur. Rekombinant DNA teknolojisi ile üretilir. İnsan G-CSF'sine ait gen, *Escherichia coli* bakterisine yerleştirilir ve üretilen G-CSF, insanlarda doğal olarak üretilen G-CSF'ye yakından benzer. Filgrastim başlangıçta nötropeniyi tedavi etmek için kullanılırdı. Sonrasında HKHN'nde kullanılmak üzere lökoferezle kök hücre toplamadan önce periferik kandaki HKH sayısını artırmak için yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır [74]. Filgrastimin plazma yarı ömrü 3-4 saattir [70].

Sargramostim: Sargramostim, bir immünoestimülatör olarak işlev gören ve mayada üretilen bir rekombinant GM-CSF'dir. Otolog veya allojenik kemik iliği nakli sonrası miyeloid rekonstrüksiyon ve AML tedavisi sırasında kemoterapiye bağlı nötropeni için kullanılır. 1991 yılında Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) tarafından onaylanmış olup, günümüzde mobilizasyon için kullanımı minimaldir [74].

Pegfilgrastim: Pegfilgrastim, pegile edilmiş bir G-CSF olarak işlev gören bir immünoestimülatördür. Pegilasyon, polietilen glikol ile konjugasyon yoluyla sağlanır [74]. FDA tarafından kemoterapi sonrası uzamış nötropenide kullanımda onaylıdır [70]. Kök hücre mobilizasyonu için bir seçenek olarak kullanılabilir. Rekombinant G-CSF'nin pegilasyonu, daha fazla istenen farmakokinetik özelliklerle sonuçlanır. Mutlak nötrofil sayısında ve periferik kan progenitör hücre seviyesinde en az bir hafta etkili artışlarla yol açar [74]. Yarı ömrü ise 33 saattir [70].

Lenograstim: Lenograstim, glikolize edilmiş bir rekombinant G-CSF'dir. Avrupa'da mobilizasyon için yaygın olarak kullanılır ve sağlıklı donörlerin mobilizasyonu için güvenli olduğu gösterilmiştir [74].

Ancestim: Ancestim rekombinant insan kök hücre faktörüdür (rhSCF). *Escherichia coli*'de üretilen 166 amino asitli polipeptittir. Protein, bir N-terminal metiyonin eklenmesi dışında, insan DNA dizi analizi ile aynı olan bir amino asit dizisine sahiptir. Günümüzde mobilizasyon için kullanımı minimumdur [74].

Plerixafor (AMD3100): CXCR-4 tüm hematopoetik öncü hücrelerde ifade edilen ve kemik iliğinde hücrenin tutunmasını sağlayan kemokin reseptörüdür ve mobilizasyon için iyi bir hedeftir. Plerixafor, alfa kemokin reseptörü CXCR-4'ün kısmi agonisti ve CXCR-7'nin allosterik agonistidir. HKH'nin kemik iliğinden perifere mobilizasyonu için güçlü bir indükleyicisidir. HKH'lerde ifade edilen CXCR-4 reseptörüne bağlanırlar, 240 µg/kg tek doz cilt altı enjeksiyonu takiben 4-9 saat içinde hızlıca kök hücreyi dolaşıma mobilize ederler. 2008 yılının FDA tarafından onaylanmıştır. Mobilizasyon yetmezliklerinde kullanılır [70, 74].

2.3.3.2.3. Mobilizasyon Başarısızlığı ve Etkileyen Faktörler

Her ne kadar CD34+ hücre $5 \times 10^6/\text{kg}$ mobilizasyon için en uygun hedef olsa da, birkaç klinik çalışmada en az $1 \times 10^6/\text{kg}$ CD34+ hücre ile de başarılı transplantasyon gösterilmiştir. Ancak çoğu merkez başarılı engrafman için en az $2 \times 10^6/\text{kg}$ CD34+ hücre gerektiğini kabul eder [69, 75]. Mobilizasyon ve lökoferez sonrası toplanan CD34+ hücre miktarına göre mobilizasyon başarısı 3 grupta değerlendirilir [70].

1. CD34+ hücre $\leq 1 \times 10^6/\text{kg}$ (5 kez lökoferez sonrası): Mobilizasyon başarısızlığı
2. CD34+ hücre $> 1 \times 10^6/\text{kg}$ -- $< 5 \times 10^6/\text{kg}$: Kötü mobilizasyon
3. CD34+ hücre $\geq 5 \times 10^6/\text{kg}$: Başarılı mobilizasyon

Sağlıklı vericilerde %5 oranında mobilizasyon başarısızlığı görülebilir. Kemik iliğindeki HKH'lerde kalitatif veya kantitatif farklılıklar, kemik iliği sellülaritesi, HKH'lerin göç etme yeteneğinde farklılıklar veya nişin G-CSF'ye yanıtının azalması altta yatan sebepler olabilir [70, 75]. Mobilizasyon başarısızlığı öngören faktörler

arasında mobilizasyon öncesi trombosit değerinin düşüklüğü de gösterilir ($<100 \times 10^9/L$ ya da $<150 \times 10^9/L$) [75].

Allojenik nakiller için özellikle HLA tiplendirmesi tam uyumlu, genç ve erkek sağlıklı vericilerin seçilmesi önerilmektedir [70]. İleri yaş ve kadın cinsiyet kötü mobilizasyon ile ilişkilendirilmiştir [75]. 1999-2006 yılları arasında 639 periferik HKH vericisinin incelendiği bir araştırma da ise beyaz ırkta siyah ırka göre toplanan CD34+ hücre sayısı daha az bulunmuştur [56].

Vericinin kilosu arttıkça elde edilen CD34+ hücre miktarının arttığı bilinen bir gerçektir [52]. Vücut kitle indeksinin (VKİ) de kök hücre mobilizasyonu üzerine etkisi hakkında yapılan bir çalışmada, lökoferez öncesi bakılan daha yüksek CD34+ hücre sayısının daha yüksek VKİ'ye sahip donörlerde olduğu görülmüştür. Ayrıca bu donörlerde daha iyi mobilizasyon yanıtı elde edilmiştir [76]. Aşırı kilolu veya obez yetişkin donörlerin, G-CSF'ye daha iyi yanıt vermesi şu şekilde açıklanabilir. Birincisi adipoz dokunun potansiyel bir HKH kaynağı olmasıdır. Bununla ilgili çalışmalar yürütülmektedir. Son zamanlarda yapılan hayvan çalışmaları adipoz dokunun önemli sayıda HKH içerdiğini göstermiştir [77]. İkincisi ise G-CSF dozunun genellikle donörün gerçek vücut ağırlığına göre belirlenmiş olmasıdır. Yani donör ne kadar kilolu ise o kadar yüksek doz G-CSF'ye maruz kalır ve buda daha iyi CD34+ hücre yanıtı sağlayabilir [76].

Başarısız mobilizasyon; terapötik bir seçenek olarak transplantasyon olumsuz sonuçlanmasına, ikinci veya çoklu girişimlerde donörde morbidite ve bazen mortaliteye, mobilizasyonu başarısız olması nedeniyle donörde olumsuz psikolojik etkiye ve çoklu girişimlerde artan maliyete yol açar [75].

2.3.3.2.4. Mobilizasyona Bağlı Yan Etkiler ve Komplikasyonlar

G-CSF'lerin genellikle güvenli olduğu ve çoğunlukla iyi tolere edildiği kabul edilir. Klinik yan etkiler genellikle hafif veya orta derecededir [78]. Büyüme faktörü uygulamalarında en sık izlenen yan etki kemik ağrısıdır [6, 79]. Bildirilen diğer kısa süreli yan etkiler; grip benzeri semptomlar, eklem ağrısı, bulantı, baş ağrısı, kas ağrısı,

halsizlik, uykusuzluktur [1, 78]. 145 kişi ile yapılan bir çalışmada mobilizasyon sırasında yorgunluk (%5), baş ağrısı (%3), kemik ağrısı (%3), ateş (%1), bel ağrısı (%1) bildirilmekle beraber, kadınlarda erkeklere göre daha sık görülmüş [72]. Uygulanan büyüme faktörü dozu ile izlenen yan etkilerin şiddeti arasında da ilişki saptanmıştır [79]. Ayrıca donörün VKİ ve cinsiyeti, yan etki oluşumunda iki önemli faktör gibi görünmektedir. Obez veya fazla kilolu vericilerin, normal kilolu vericilerle karşılaştırıldığında daha fazla ağrı ve toksisite bildirdikleri, ayrıca kadınların da erkeklere göre daha yüksek yan etki oranlarına sahip oldukları gösterilmiştir [1]. İşlem sırasında artan kanama riski ve donasyon sonrası artan trombositopeni riski nedeniyle aspirin ve NSAİİ ilaçların kullanımı önerilmez [40].

Ciddi, ancak az sayıda görülen yan etkiler; miyokard infarktüsü, inme, derin ven trombozu, pulmoner emboli, kapiller sızma sendromu, sweet sendromu, hipertiroidi, serebrovasküler malformasyona bağlı kafa içi kanama, pulmoner hemoraji, akut akciğer hasarlanması, şiddetli trombositopenidir [6, 71, 78]. EBMT yaptığı bir araştırmada 23,254 periferik HKH vericisinde % 0,1(10 bin kişide 10,76) oranında ciddi yan etki bildirilmiştir [80].

Splenik rüptür de ciddi komplikasyonların bir örneğidir. G-CSF uygulamasının 4-6. günlerinde dalak boyutunda artış olmaktadır (Ortalama 11 mm boyut artışı olur, toplam hacminin %10'u). Bu durum iki mekanizmayla açıklanır: lökosit hücrelerinin birikimi ve ekstra medullar miyelopoezis. Çoğunlukla dalak hacminin işlemden birkaç gün sonra (7-10 gün) normale döndüğü görülmüştür [1, 78]. Akyol ve ark. bildirdiği bir vakada, G-CSF uygulaması sırasında sağlıklı donörde 4. günde dalak rüptürü meydana gelmiştir [71]. Hafif travma zaten kırılabilir bir dalakta yaralanmaya neden olabileceğinden, alıcılara bilgi vermeli ve büyüme faktörü uygulaması sırasında ve sonrasındaki 2-3 haftalık dönemde ve şiddetli aktivitelerden kaçınmaları önerilmelidir. Keskin, ani başlangıçlı, sol omuza yansıyan (kehr işareti) şiddetli sol kadran ağrısı olan donörlerde dalak rüptürünü akla getirmek gerekir [5, 6, 78].

G-CSF uygulaması otoimmün hastalıkların da alevlenmelerine (hipertiroidizm, multipl skleroz, romatoid artrit, sistemik lupus eritematoz) sebep olabilir [1].

EBMT tarafından yapılan bir analizde, 23,254 periferik HKH donörlerinden 12 tanesinde hematolojik malignite bildirilmiştir. Hematolojik malignitelerde gözlenen bu insidans oranı yaşa ve cinsiyete göre genel popülasyonda beklenen insidansdan fazla değildir [80]. 2015’de yayınlanan bir meta-analizde, G-CSF uygulamasının sağlıklı donörler üzerinde kan sayımında, hücresel veya immünolojik belirteçlerde, kromozomlarda, gen ekspresyonlarında meydana getirdiği değişimleri ve hematolojik malignite insidasını inceleyen çeşitli çalışmalar gözden geçirilmiş. G-CSF’nin sağlıklı donörlerde hematolojik malignite artışı olmadığına dair bir kanıt göstermiştir. Sadece bir çalışmada, bazı maligniteler için yaş ve cinsiyet uyumlu popülasyona göre daha yüksek olduğu görülmüştür. Kan sayımında ve diğer immünolojik belirteçlerde klinik olarak önemsiz anormallikler gösterilmiş olmasına rağmen, bugüne kadar yapılan çalışmaların çoğu geçici olduğunu belirtmiştir. Birkaç çalışma, bağıştan birkaç yıl sonra kan sayımında küçük değişikliklerde kalıcılık olduğunu göstermiştir, ancak hiçbir çalışmada bu, donördeki herhangi bir klinik sekel ile ilgili bulunmamıştır. Tüm çalışmalar, G-CSF alan hastalarda CD34+ veya mononükleer hücrelerin gen ekspresyon profillerinde değişiklikler olduğunu göstermiştir. İki çalışma, bu değişikliklerin tamamen düzeldiğini gösterirken, bir tanesinde değişikliklerin birinci yılda hala devam ettiği görülmüştür. Bu bulguların klinik önemi şu anda bilinmemektedir [81]. Bu çalışmalar güven verici olsada, risk artışı olasılığını tamamen dışlamaz. Riskin artması durumunda, akraba donörlerin lösemiye ailevi bir yatkınlığı olabileceği söz konusu olabilir [40].

2.3.3.2.5. Damar Yolunu Belirleme

Aferez işleminin sorunsuz gerçekleşebilmesi için uygun bir damar yolu olması gerekmektedir ve bu sebeple donörün venöz damar yolları, tedavi başlamadan önce değerlendirilmelidir [39]. Aferez için yetişkinlerde 60-100 ml/dk sürekli olan kan akışı gerekir. Bu da periferik antekubital damarlar vasıtasıyla, çekme için 16-18 gauge ve geri dönüş için en az 19 gauge ölçülerinde paslanmaz çelik iğneler ile sağlanabilir. Mümkün olduğunda santral venöz kateter ile ilişkili komplikasyonlardan kaçınmak için periferik venöz damar yollarını kullanmak daha iyidir [82].

Eğer donörün periferik venöz damar yolları aferez toplanması için yetersiz ise subklavyen, juguler veya femoral vene yerleştirilen sert, çift lümenli diyaliz tipi 10-11,5 french kateterler yeterli akış sağlayabilir. Allojenik donörlerin yaklaşık %10'una santral venöz kateter gerekebilir [82]. Bazı çalışmalarda ise bu oran %0,6-9,4 olarak bulunmuştur [5]. Bu çalışmalardan biri olan 3928 donörden oluşan bir araştırmada 23 (%0,6) kişide santral venöz kateter kullanılmıştır [83]. 2408 periferik HKH donöründen oluşan bir başka araştırmada ise kateter gerekliliği kadınlarda %17 erkeklerde %4 olmak üzere kadınlarda daha fazla bulunmuştur [84].

2.3.3.2.6. Kateter Uygulamasına Bağlı Yan Etkiler ve Komplikasyonlar

Tercih edilen yerleştirme yerleri genellikle subklavyen veya juguler vendir. Bu uygulamalar çeşitli komplikasyonlara yol açabilir. Pnömotoraks, hemotoraks, çevre dokuda bulunan brakiyal plexus, karotid veya subklavyen arter yaralanması, tel/kateter embolisi veya kardiyak tamponad görülebilir. Alternatif olarak kullanılan femoral venöz kateterler ile hematoma ve kateter trombozu gibi daha az ciddi yan etkiler görülebilir [5]. Bununla birlikte, enfeksiyon riski daha yüksektir ve hastanın hareketliliğini sınırlar [82].

1337 periferik kandan kök hücre bağışı yapan vericilerden oluşan bir kohortta, donasyonun tüm safhalarında (mobilizasyon, kateter, lökoferez) görülen komplikasyonlar %1,1(n=5) oranında bildirilmiştir. Bildirilen komplikasyonların üçte biri (n=5) santral venöz kateterle ilişkili bulunmuştur [85].

2.3.3.2.7. Lökoferez İşlemi

Kanın bir komponentinin alınıp, geri kalanının hastaya veya donöre geri verilmesi işlemine aferez denir. Mobilizasyon ile çoğaltılan ve periferik kanda bulunan HKH'ler aferez aletleri ile toplanırlar. Mononükleer hücreleri toplamayı hedefleyen bu aletler, antikoagüle edilmiş kanı özgül ağırlıklarına göre santrifügasyon yöntemi ile çeşitli katmanlara (özgül ağırlıklarına göre sırasıyla: plazma, trombosit, lenfosit, monosit, granülosit, eritrosit) ayırır. Periferik HKH'ler granülositler ve trombositler arasındaki katmanda toplanır. Genel olarak, ürünün hematokrit düzeyi %2-3 arasında

değişmektedir. Bu oranın daha yüksek olması alıcıda komplikasyonlara neden olabilir. Kriyo ile korunmuş periferik HKH çözüldüğünde eritrositler hemolize olur ve serbest hemoglobin salınır (otolog nakil). Çok miktarda serbest hemoglobin böbrek fonksiyonlarını bozabilir. Ayrıca üründe büyük miktarda eritrosit toplanması, donörde anemiye neden olabilir. Trombositler de ürün içine toplanan başka bir hücresel bileşendir. Vericide trombositopeniden kaçınmak ve ürününün pıhtılaşmasını önlemek için trombosit kaybı en aza indirilmelidir [82].

Aferez işlemi ile toplanan periferik HKH sayısı, periferik kandaki progenitör hücrelerin konsantrasyonuna, işlenen hacme ve aletin verimliliğine bağlıdır. İşlenen kanın hacmi ise, sırasıyla kan akış hızından, hedeflenen hacim için işlem süresinden ve kişinin prosedürü tolere etme yeteneğinden etkilenir [82]. Lökoferez prosedürü gendelde kanın 2-4 kat hacimde işlenmesini sağlar [40]. Yüksek hacimli lökoferez işlemi (tek aferez işlemi ile kanın en az 3 kez işlenmesi, 15-35L) ile daha yüksek sayıda kök hücre toplanabilmekte ve aferez seansını da azaltabilmektedir [70]. İşlem donör vücut ağırlığına, donör kök hücre sayısına ve alıcı için ne kadar kök hücreye ihtiyaç duyulduğuna bağlı olarak 3-6 saat sürer. Donörlerin yaklaşık üçte ikisinden, tek bir oturumda yeterli kök hücre toplanır. Diğerleri için ise ikinci bir oturum veya nadiren iki seans daha gerekebilir [40]. 2004-2009 yılları arasında NMDP tarafından yapılan bir çalışmada 6768 periferik kök hücre donörünün %73'ünde hücreler tek seans aferezde toplanmıştır [86].

Dolaşımda CD34+ hücre miktarı $\geq 20/\mu\text{L}$ ise yeterli CD34+ hücre toplanabilmektedir ($>2 \times 10^6/\text{kg}$) [39, 70]. CD34+ hücre $<5/\mu\text{L}$ ise lökoferez işleminin yapılması önerilmez. Eğer CD34+ hücre $>10/\mu\text{L}$ ise genelde 4 lökoferez işlemi ile tek nakile yetecek kadar kök hücre toplanabilir [70].

2.3.3.2.8. Lökofereze Bağlı Yan Etkiler ve Komplikasyonlar

Periferik kandan HKH toplanması için kullanılan en yaygın antikoagülan, sitrattır. Bu çözelti, lökoferez sırasında kandaki kalsiyumu şelatlar, iyonize kalsiyum seviyesi düşer, böylece donörde hipokalsemi meydana gelir [87]. Bu sebeple lökoferez işlemi boyunca görülen yan etkiler çoğunlukla hipokalsemi ile ilişkilidir. Donörde

chevostek ve trousseau bulgusu ortaya çıkabilir, mide bulantısı, kusma, perioral ve akral parestezi, baş ağrısı ve sinirlilik görülebilir. Ayrıca kas krampları, tremor, anksiyete, üşüme hissi, baş dönmesi gibi hipokalsemi belirtileri açısından donör gözlenmelidir [39, 72]. Bu yan etkilerin kadınlarda daha sık olduğu görülmüştür [88]. Tam kan bağışçıları ile karşılaştırıldığında, lökoferez sırasında vazovagal reaksiyonlar benzer veya daha yüksek oranda izlenmektedir. Bu durum daha çok ekstrakorporeal kan hacmi, özellikle kadınlarda ve düşük kilolu bireylerde donörün kan hacminin %20'sini geçerse olur [5].

Mobilizasyon sırasında ve lökoferez sonrasında periferik kan sayımındaki değişiklikler yaygındır. Bununla birlikte bir ay içerisinde çoğu normale yakın seviyelere ulaşır. G-CSF uygulamasından sonra lökositoz, lökoferezden sonra da trombositopeni ve anemi ortaya çıkabilir [86].

2.3.4. Bağışın Psikososyal Etkileri

AHKHN'nde donörlerde görülen major fiziksel komplikasyonlar nadir olmasına rağmen , psikososyal etkileri nispeten bilinmemektedir [89]. Donasyon isteyerek ve gönüllük esasına dayanarak yapılır. Ancak akraba içi nakillerde donör kendini bağış için psikolojik baskı altında hissedebilir [40]. Yine akraba nakillerde ilgi genelde hasta üzerinde olduğu için, verici kendini bazen ihmal edilmiş düşünebilir. Alıcının hastalığının tekrarlaması ya da alıcının ölmesi halinde, sorumluluk ve suçluluk hissetselerde, hem akraba hem akraba dışı nakillerde vericiler, genelde böyle bir görevi üstlendikleri için huzurlu ve gururludurlar [89].

2007-2010 yılları arasında bir merkezde, 22 kardeş donör ile yapılan yüz yüze veya telefon ile anket görüşmesinde, donasyonun bağış öncesi, sırası ve sonrasında donörler üzerindeki psikososyal etkisini araştırılmış ve donasyonun farklı aşamalarında çok çeşitli hem olumlu hem de olumsuz duyguların yaşandığını ortaya koymuştur [90]. Bu nedenle bağışçılara psikososyal destek sağlanması önemlidir.

2.3.5. Başıın Günlük Aktivite ve İş Gücü Kaybı Üzerine Etkileri

Donasyonun günlük yaşam aktivitelerine etkisi ve ayrıca donasyon nedeniyle olan iş gücü kayıpları da merak edilen bir konudur. Avustralya’da bir merkezde 57 donör ile yapılan bir çalışmada, donörlere başış sonrası günlük aktivitelerine ne zaman döndükleri sorulmuş. Kemik iliğı vericileri prosedüre bağı daha fazla ağı tarif etmelerine rağmen periferik kök hücre vericileri ile aralarında günlük aktivitelerine dönme süreleri açısından fark bulunmamıştır. 22 kemik iliğı başışçısından 14’ü, 26 periferik kök hücre başışçısından 15’i 7 gün içinde günlük aktivitelerini yerine getirebilmiş [91].



3. GEREÇ VE YÖNTEM

Araştırmaya AÜTF Hematoloji Bilim Dalı Kök Hücre Nakil Ünitesi'nde Ocak 2010-Mart 2019 tarihleri arasında AHKHN için bağıшта bulunan 257 akraba donörden 175 kişi çalışmaya dahil edildi. Araştırmaya katılmayı kabul etmeyenler, mevcut iletişim bilgileri ile ulaşılamayanlar veya iletişim bilgileri olmayanlar, vefat edenler, 18 yaşından küçük olanlar çalışmaya dahil edilmedi. Araştırmaya etik kurul onayı alındıktan sonra başladı.

3.1. Bazal Verilerin Elde Edilmesi

Hastanemiz Kök Hücre Nakil Ünitesi biriminin veri tabanından bu tarihler arasında nakil yapılan tüm AHKHN yapılan hasta-donör kayıtlarına ulaşıldı. İlk aşamada akraba dışı AHKHN yapılan hastaların donörleri çalışmadan çıkartıldı. Akraba donörlerin temel demografik özellikleri (yaş, cinsiyet, kilo, kan grubu), iletişim bilgileri (telefon numarası), kök hücre nakil bilgileri (nakil tarihi, alıcı ile yakınlık derecesi, kök hücre kaynağı, CD34+ sayısı, G-CSF dozu, G-CSF türü, aferez seans sayısı) hem Kök Hücre Nakil Ünitesi biriminin ve aferez ünitesi biriminin veri tabanı, hem de hastane genel hasta veri tabanı incelenerek elde edildi ve kayıt altına alındı.

3.2. Anket İçeriği

Vericilere sorulmak üzere önceden 14 ana sorudan oluşan anket formu hazırlandı. Soruların içeriği demografik bilgiler ve kök hücre nakil bilgileri yanında, meslek, nakil öncesi ve sonrası ek hastalık, kadın vericilerde nakil öncesi ve sonrası parite öyküsü, sigara-alkol alışkanlığı, nakil sürecinde hastanede kalış süresi, kemik iliği harvesti sürecinde yaşanan yan etkiler, mobilizasyon ve aferez sürecinde yaşanan yan etkiler, varsa santral kateter bilgisi ve ona bağlı ortaya çıkan yan etkiler, nakil sonrası günlük yaşam aktivitelerine dönme süresi ve çalışıyorsa işe başlama süresi, tekrar gönüllü kök hücre verici olmak hakkındaki düşüncesi, başkalarına kök hücre vericisi olmayı tavsiye etmek hakkındaki düşüncesi ve kök hücre verici olmasının kendisinde oluşturduğu duygu durumu hakkında idi.

3.3. Telefon Görüşmesi İçeriği

Sonraki adımda mevcut iletişim bilgileri kullanılarak donörlere telefon edilmesi ve anket yapılması planlandı. Bunun öncesinde görüşme yapılacak telefona etik kurul kararı ile ‘otomatik arama kaydedici’ uygulama programı olan ‘ACR’ kuruldu. Katılımcının izin vermesi durumunda görüşmelerin kayıt altına alınması planlandı. Telefon görüşmesinin standart ve aynı formatta olması için öncesinde bir telefon görüşmesi içeriği hazırlandı. Telefon görüşmesinde konuşmayı yapan araştırmacının donöre öncelikle kendisini tanıtmayı, nereden ve kimin adına aradığını açıkça belirtmesi, araştırma hakkında detaylı bilgi vermesi, araştırmanın amacını anlatması ve sonrasında kabul etmesi halinde kendilerine 14 sorudan oluşan bir anket yapacağını söylemesi planlandı. Ayrıca donörün izin vermesi durumunda görüşmenin kayıt altına alınacağını, bunun görüşmenin daha güvenli ve verimli olması amacıyla yapıldığını ve özellikle görüşmenin mahremiyetine önem verileceğini belirtmesi planlandı.

3.4. Telefon Görüşmesi ve Anket Verilerinin Elde Edilmesi

Belirlenen tarihler arasındaki akraba donörlere ait iletişim bilgileri kullanılarak telefon ile arama yapıldı. Önceden de belirtildiği üzere görüşmeyi yapan kişi kendini tanıtır ve nereden ve niçin aradığını, araştırmanın amacını vericiye anlattı. Verici katılımcı olmayı kabul etmesi ve izin vermesi halinde görüşmeler ‘otomatik arama kaydedici’ uygulama programı ile kayıt altına alındı. Eğer verici katılımcı olmayı kabul etmedi ise görüşme sonlandırıldı ve araştırmaya dahil edilmedi. Araştırmaya katılmayı kabul eden katılımcılara 14 sorudan oluşan anket soruları yönlendirildi. Katılımcının bilgileri tam hatırlamaması veya kısmen hatırlaması halinde, ilgili soruya yönelik hatırlaması için katılımcıya baskı yapılmadı. Anket bitiminde katılımcıya teşekkür edilerek görüşme sonlandırıldı. Ayrıca tüm donörlere alıcılar hayatta değil ise başsağlığı diledi ve ortaya çıkacak herhangi bir sorunda iletişim kurulabileceği söylendi. Eğer aranan donör hayatta değil ve telefona yakını cevap vermiş ise, yakınına başsağlığı dileyerek biliyorsa vefat tarihi ve nedeni öğrenildi. Sonrasında teşekkür edilerek görüşme sonlandırıldı.

3.5. İstatistik

Veriler SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) Windows 23.0 versiyonu ile analiz edildi. Değişkenlerin dağılımı çarpıklık (skewness) katsayısı, basıklık (kurtosis) katsayısı ve Kolmogorov Simirnov testi ile değerlendirildi. Sürekli değişkenler en az bir grupta normal dağılım göstermediğinden non-parametrik testler kullanıldı. Sürekli değişkenlerin tanımlayıcı istatistikleri ortanca (minimum-maksimum), kategorik değişkenler sayı ve yüzdeler ile ifade edildi. İkili grup karşılaştırmalarında Mann Whitney U testi, ikiden fazla grup arasındaki farkın anlamlılığı Kruskal Wallis testi ile değerlendirildi. Kategorik değişkenlerin oluşturduğu gruplarda gruplar arası fark Ki-kare testi ve Linear by Linear Association testi ile değerlendirildi. Sürekli iki değişkenin korelasyon analizi Spearman Rho korelasyon analizi ile değerlendirildi. Tüm hesaplamalar iki uçlu olarak yapıldı ve $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

3.6. Etik Kurul Onayı ve Bütçe

Bu araştırmaya başlamadan önce AÜTF Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 25.12.2018 tarih ve 21-1411-18 karar numarası ve tez başlık değişikliği için İnsan Araştırmaları Etik Kurulu'ndan 24.01.2020 tarih ve 11-58-20 karar numarası ile onay alınmıştır. Telefon görüşmesi ve araştırma sırasında yapılan anketlerin kırtasiye masrafı araştırmacı tarafından sağlanmıştır

4. BULGULAR

AÜTF Hematoloji Bilim Dalı Kök Hücre Nakil Ünitesi'nde Ocak 2010-Mart 2019 tarihleri arasında AHKHN yapılmış hastaların akraba vericileri dahil edildi. 257 akraba vericiden 175'si (%68,1) ile olumlu telefon görüşmesi yapıldı. Geriye kalan 82 (%31,9) verici ile çeşitli sebeplerden görüşme yapılamadı. 82 vericinin %80,5'ine (n=66) mevcut iletişim bilgileri kullanılarak ulaşılamadı. %14,6'sı (n=12) görüşme yapmayı kabul etmedi. %3,7'si (n=3) 18 yaşından küçük olduğu için (sırasıyla 13,14,16 yaş) çalışma dışında kaldı. Bir verici ise (%1,2) nakilden 5 yıl sonra 54 yaşında hemorajik SVO geçirmesi sebebiyle vefat ettiği için çalışmaya alınamadı.

Görüşme yapılan 175 vericinin 87'si (%49,7) kadın, 88'i (%50,3) erkek vericiydi. Vericilerin %82,3'ü (n=144) periferik kandan (PK grubu), %13,1'i (n=23) kemik iliğinden (Kİ grubu), %4,6'sı (n=8) ise hem periferik kandan hem kemik iliğinden (PK+Kİ grubu) bağışta bulunmuştur. Vericilerin verici yaş ortalaması $38,7 \pm 13,5$ yıl (ortanca:39, min-maks:14-69), şuanki yaş ortalaması $43,7 \pm 13,4$ yıldır (ortanca:45, min-maks:18-72). Ortalama takip süresi $62,7 \pm 34,6$ aydır (ortanca:61, min-maks:4-117). Takip süresi PK grubunda diğer iki gruba göre daha kısadır, ama Kİ grubu ile PK+Kİ grubu arasında fark bulunmamıştır ($p=0,007$). Vericilerin %88,6'sı (n=155) kardeş, %4,6'sı (n=8) anne, %1,7'si (n=3) baba, %4,6'sı (n=8) çocuk, %0,6'sı (n=1) kuzendi. Vericilerin %40'ının (n=70) sigara, %13,1'inin (n=23) alkol öyküsü varken, %60'ı (n=105) sigara, %86,9'u (n=152) alkol hiç kullanmamıştır. Sigara içme durumu gruplar arasında farklılık göstermekteydi ve PK grubunda sigara kullanmış veya kullanmakta olanlar diğer diğer gruplara göre daha fazlaydı ($p=0,004$). Vericilerin %49,1'i (n=86) aktif olarak çalışırken, %50,9'u (n=89) çalışmıyordu. Çalışma durumu gruplar arasında farklılık göstermekteydi ve PK grubunda çalışanlar diğer gruplara göre daha fazlaydı ($p=0,007$). Vericilerin hastanede kalış süresi 0-4 gün arasında değişmekteydi. Hastanede kalış süresi PK grubunda diğer iki gruba göre daha kısaydı ama Kİ grubu ile PK+Kİ grubu arasında fark yoktu ($p= <0,001$). Tablo 4.1. ve Tablo 4.2.'de vericilerin demografik ve nakil özellikleri ayrıntılı olarak gösterilmiştir.

Tablo 4.1. Vericilerin demografik ve nakil özellikleri

		Total N=175	Kök hücre kaynağı			p
			PK N=144 (%82,3)	Kİ N=23 (%13,1)	PK+Kİ N=8 (%4,6)	
		n (%) / ortanca (min-maks) / [ortalama±SD]				
Cinsiyet						
	Kadın	87 (%49,7)	70 (%48,6)	13 (%56,5)	4 (%50)	0,637
	Erkek	88 (%50,3)	74 (%51,4)	10 (%43,5)	4 (%50)	
Verici yaşı (yıl)		39 (14-69) [38,7± 13,5]	41 (15-69)	31 (14-57)	30 (14-56)	0,066
Şuanki yaşı (yıl)		45 (18-72) [43,7± 13,4]	46 (18-72)	39 (21-66)	38,5 (20-64)	0,187
Takip süresi (ay)		61 (4-117) [62,7± 34,6]	56 (4-116)	78 (35-117)	89,5(62-116)	0,007
Takip süresi (yıl)		5 (0-9) [5±2,8]	4,5 (0-9)	6 (3-9)	7,5 (5-9)	0,013
Sigara öyküsü						
	Evet	70 (%40)	65 (%45,1)	4 (%17,4)	1 (%12,5)	0,004
	Hayır	105 (%60)	79 (%54,9)	19 (%82,6)	7 (%87,5)	
Alkol öyküsü						
	Evet	23 (%13,1)	22 (%15,3)	1 (%4,3)	-	0,074
	Hayır	152 (%86,9)	122 (%84,7)	22 (%95,7)	8 (%100)	
Kan grubu						
	0	62 (%35,4)	47 (%32,6)	11 (%47,8)	4 (%50)	0,422
	A	67 (%38,3)	57 (%39,6)	10 (%43,5)	-	
	B	29 (%16,6)	26 (%18,1)	-	3 (%37,5)	
	AB	17 (%9,7)	14 (%9,7)	2 (%8,7)	1 (%12,5)	
Vücut ağırlığı (kg)		74 (40-146)	74,5 (40-146)	70 (44-97)	64 (50-82)	0,065
Hastanede kalış süresi (gün)		0 (0-4)	0 (0-2)	1 (0-4)	1 (1-1)	<0,001
Çalışma durumu						
	Çalışıyor	86 (%49,1)	78 (%54,2)	6 (%26,1)	2 (%25)	0,007
	Çalışmıyor	89 (%50,9)	66 (%45,8)	17 (%73,9)	6 (%75)	
Akrabalık durumu						
	Verici kardeş	155 (%88,6)	131 (%91)	17 (%73,9)	7 (%87,5)	0,193
	Verici anne	8 (%4,6)	6 (%4,2)	1 (%4,3)	1 (%12,5)	
	Verici baba	3 (%1,7)	1 (%0,7)	2 (%8,7)	-	
	Verici çocuk	8 (%4,6)	5 (%3,5)	3 (%13)	-	
	Verici kuzen	1 (%0,6)	1 (%0,7)	-	-	

PK: Periferik Kan; **Kİ:** Kemik İliği; **PK+Kİ:** Periferik Kan+ Kemik İliği

Tablo 4.2. Takip süreleri ve hastanede kalış süreleri karşılaştırması

	p		
	PK vs Kİ	PK vs PK+Kİ	Kİ vs PK+Kİ
Takip süresi (ay)	0,019	0,023	0,355
Takip süresi (yıl)	0,034	0,025	0,394
Hastanede kalış süresi (gün)	<0,001	<0,001	0,805

PK: Periferik Kan; Kİ: Kemik İliği; PK+Kİ: Periferik Kan+ Kemik İliği

152 (144+8) periferik kandan kök hücre bağışı yapan vericilerin 43 tanesine (%28,3) santral kateter takılmıştır. 109 (%71,7) vericide santral katetere ihtiyaç duyulmamıştır. Kateter takılan vericilerin 35 (%81,4) tanesi kadın, 8 (%18,6) tanesi erkek vericiydi. 128 (%84,2) vericide tek seansta kök hücreler toplanırken, 24 (%15,8) vericide 2 seansda toplanabilmiştir. Tüm periferik kandan kök hücre bağışı yapan vericilere mobilizasyon için %78,8'i (n=119) filgrastim ve %21,2'si (n=32) lenograstim olmak üzere orijinal G-CSF 10 µg/kg/gün dozunda, 12 saat ara ile 7-13 kez uygulanmıştır. Tablo 4.3.'te detaylı gösterilmiştir.

Tablo 4.3. Periferik kandan HKH elde edilirken uygulanan yaklaşımlar

		<u>Total</u> N=152	Kök Hücre Kaynağı	
			<u>PK</u> N=144	<u>PK+Kİ</u> N=8
		n (%) / ortanca (min-maks)/ [ortalama±SD]		
Damar yolu				
	Perifer	109 (%71,7)	105 (%72,9)	4 (%50)
	Juguler	38 (%25)	35 (%24,3)	3 (%37,5)
	Femoral	2 (%1,3)	1 (%0,7)	1 (%12,5)
	Perifer+Jugular	2 (%1,3)	2 (%1,4)	-
	Perifer+Femoral	1 (%0,7)	1 (%0,7)	-
Aferez seansı				
	1	128 (%84,2)	121 (%84)	7 (%87,5)
	2	24 (%15,8)	23 (%16)	1 (%12,5)
G-CSF dozu		9 (7-13) [9±1,2]	9 (7-13)	8 (7-13)
G-CSF türü				
	Filgrastim	119 (%78,8)	112 (%78,3)	7 (%87,5)
	Lenograstim	32 (%21,2)	31 (%21,7)	1 (%12,5)

PK: Periferik Kan; Kİ: Kemik İliği; PK+Kİ: Periferik Kan+ Kemik İliği

Tablo 4.4.'te görüldüğü gibi periferik kandan toplanan CD34+ sayısı ortalama $7,37 \pm 2,85 \times 10^6/\text{kg}$ (ortanca:6,82, min-maks:1,4-20,68), kemik iliğinden toplanan CD34+ sayısı ortalama $1,64 \pm 0,77 \times 10^6/\text{kg}$ (ortanca:1,69, min-maks:0,38-2,82) idi.

Tablo 4.4. Toplanan CD34+ HKH sayıları

	Total	Kök Hücre Kaynağı		
		PK	Kİ	PK+Kİ
		ortanca (min-maks) / [ortalama $\pm$ SD]		
PK-CD34+ ($\times 10^6/\text{kg}$)	6,82 (1,4-20,68) [7,37 $\pm$ 2,85]	6,84 (3,21-20,68)	-	4,41 (1,4-8,11)
Kİ-CD34+ ($\times 10^6/\text{kg}$)	1,69 (0,38-2,82) [1,64 $\pm$ 0,77]	-	2 (0,78-2,82)	0,76 (0,38-2,28)

PK: Periferik Kan; **Kİ:** Kemik İliği; **PK+Kİ:** Periferik Kan+ Kemik İliği

Kemik iliğinden HKH toplanırken en sık görülen yan etkiler sırasıyla işleme bağlı ağrı (%38,7), yürüme güçlüğü (%12,9) ve bel ağrısı (%12,9) oldu. İşlem sırası ve sonrasında vericilerin %71'ine (n=22) eritrosit süspansiyonu ve %58,1'ine (n=18) vitamin desteği verilmiştir. Tablo 4.5.'te detaylı olarak yan etkiler gösterilmiştir. Bir vericide anesteziden geç uyanma, bir vericide işlemden sonra eritrosit replasmanına bağlı alerjik reaksiyon, bir başka vericide ise işlemden sonra, olası hipotansiyona bağlı kısa süreli senkop olmuştur, erken müdahale ile kısa sürede hemodinamik stabilizasyon sağlanmıştır. Hayatı tehdit eden ciddi yan etki bu grupta görülmemiştir. Kemik iliğinden HKH toplanırken yan etkilerin cinsiyetlere göre görülme sıklığı arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Vitamin desteği kadın vericilerde anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (p=0,022).

Tablo 4.5. Kemik iliğinden HKH toplanırken görülen yan etkiler ve uygulanan destek tedaviler

Yan Etkiler	Total N=31	Cinsiyet		p
		Kadın N=17	Erkek N=14	
	n (%)			
Ağrı	12 (%38,7)	5 (%29,4)	7 (%50)	0,242
Yürüme güçlüğü	4 (%12,9)	3 (%17,6)	1 (%7,1)	0,385
Bel ağrısı	4 (%12,9)	1 (%5,9)	3 (%21,4)	0,199
Hipotansiyon	2 (%6,5)	-	2 (%14,3)	0,107
Bulantı	1 (%3,2)	1 (%5,9)	-	0,356
Halsizlik	1 (%3,2)	-	1 (%7,1)	0,263
Anestezi ilişkili ¶	1 (%3,2)	-	1 (%7,1)	0,263
Baş ağrısı	-	-	-	-
Enfeksiyon	-	-	-	-
Kusma	-	-	-	-
Kanama	-	-	-	-
Diğer β	3 (%9,7)	1 (%5,9)	2 (%14,3)	0,431
Eritrosit Süspansiyonu	22 (%71)	13 (%76,5)	9 (%64,3)	0,457
Vitamin desteği	18 (%58,1)	13 (%76,5)	5 (%35,7)	0,022

¶ anesteziden geç uyanma

β karın cildinde döküntü (n=1), eritrosit replasmanına bağlı alerjik reaksiyon (n=1), senkop (n=1)

Periferik kandan HKH toplanırken mobilizasyon sırasında en sık görülen yan etki %57,2 (n=87) ile kemik ağrısı olmuştur. Onu sırasıyla sırt-bel ağrısı (%17,8), kas ağrısı (%14,5), baş ağrısı (%10,5), uykusuzluk (%10,5), halsizlik (%7,9), eklem ağrısı (%7,2), grip benzeri şikayetler (%5,9) takip etmiştir. Yan etkilerin cinsiyetlere göre sıklığı arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Tablo 4.6.'da detaylı olarak gösterilmiştir.

Tablo 4.6. Mobilizasyona bağı görülen yan etkiler

Yan Etkiler	Total N=152	Cinsiyet		p
		Kadın N=74	Erkek N=78	
	n (%)			
Kemik ağrısı	87 (%57,2)	46 (%62,2)	41 (%52,6)	0,232
Sırt-bel ağrısı	27 (%17,8)	12 (%16,2)	15 (%19,2)	0,627
Kas ağrısı	22 (%14,5)	14 (%18,9)	8 (%10,3)	0,129
Baş ağrısı	16 (%10,5)	11 (%14,9)	5 (%6,4)	0,090
Uykusuzluk	16 (%10,5)	11 (%14,9)	5 (%6,4)	0,090
Halsizlik	12 (%7,9)	8 (%10,8)	4 (%5,1)	0,194
Eklem ağrısı	11 (%7,2)	5 (%6,8)	6 (%7,7)	0,824
Grip benzeri şikayetler	9 (%5,9)	6 (%8,1)	3 (%3,8)	0,266
Bacak ağrısı	5 (%3,3)	3 (%4,1)	2 (%2,6)	0,607
Karın ağrısı	4 (%2,6)	2 (%2,7)	2 (%2,6)	0,957
Ateş	4 (%2,6)	1 (%1,4)	3 (%3,8)	0,337
Tüm vücut ağrısı	3 (%2)	1 (%1,4)	2 (%2,6)	0,591
Bulantı	2 (%1,3)	2 (%2,7)	-	0,144
Kusma	-	-	-	-
Splenomegali	1 (%0,7)	-	1 (%1,3)	0,328
Salfingooferektomi*	1 (%0,7)	1 (%1,4)	-	-
Nefrektomi*	1 (%0,7)	1 (%1,4)	-	-
Diğer ¶	7 (%4,6)	3 (%4,1)	4 (%5,1)	-

* çok ciddi komplikasyon

¶ organlarının büyüdüğü hissi (n=1), kaşıntı (n=1), ishal (n=1), yerinde duramama-enerjik hissetme (n=1), iştahsızlık (n=1), iştah artması (n=1), huzursuzluk (n=1)

Periferik kandan HKH toplanırken mobilizasyon sırasında görülen yan etkilerin G-CSF türüne göre görülme sıklığı arasında anlamlı fark saptanmamıştır (Bkz. Tablo 4.7.).

Tablo 4.7. Mobilizasyona bağlı görülen yan etkilerin G-CSF türüne göre karşılaştırması

Yan Etkiler	G-CSF Türü		p
	<u>Filgrastim</u> N=119	<u>Lenograstim</u> N=32	
	n (%)		
Kemik ağrısı	66 (%55,5)	20 (%62,5)	0,475
Sırt-bel ağrısı	20 (%16,8)	7 (%21,9)	0,507
Kas ağrısı	16 (%13,4)	6 (%18,8)	0,450
Baş ağrısı	12 (%10,1)	4 (%12,5)	0,693
Uykusuzluk	13 (%10,9)	3 (%9,4)	0,800
Halsizlik	8 (%6,7)	4 (%12,5)	0,283
Eklem ağrısı	9 (%7,6)	2 (%6,3)	0,800
Grip benzeri şikayetler	9 (%7,6)	-	0,109
Bacak ağrısı	3 (%2,5)	1 (%3,1)	0,850
Karın ağrısı	3 (%2,5)	1 (%3,1)	0,850
Ateş	4 (%3,4)	-	0,293
Tüm vücut ağrısı	3 (%2,5)	-	0,346
Bulantı	2 (%1,7)	-	0,460
Kusma	-	-	-
Splenomegali	1 (%0,8)	-	0,603
Salfingooferektomi*	1 (%0,8)	-	-
Nefrektomi*	-	1 (%3,1)	-
Diğer ¶	5 (%4,2)	2 (%6,3)	-

*çok ciddi komplikasyon

¶ organlarının büyüdüğü hissi (n=1), kaşıntı (n=1), ishal (n=1), yerinde duramama-enerjik hissetme (n=1), iştahsızlık (n=1), iştah artması(n=1), huzursuzluk (n=1)

Santral kateter uygulamasına bağlı olarak 43 vericiden sadece bir (%2,3) vericide yan etki olmuştur. Kadın olan bu vericide santral juguler kateter takılırken kardiyak aritmi ve buna bağlı kısa süreli bilinç kaybı gelişmiştir.

Lökoferaz sırasında ise en çok bildirilen yan etkiler sırasıyla parestezi (%28,9), hipotansiyon (%16,4), tetani (%7,2) ve üşüme (%4,6) olmuştur. Periferik damar yolu olan kolda şişme-cilt altına kanama(n=2) ve panik atak (n=2) diğer yan etkiler başlığı altında gösterilmiştir. Lökoferaz sırasında hayatı tehdit eden ciddi yan etki olmamıştır. Lökoferaz sırasında görülen yan etkilerin cinsiyete göre karşılaştırması yapılmıştır. Tablo 4.8.'de görüldüğü üzere hipotansiyon ve tetani kadın vericilerde anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (p=0,011 ve p=0,022).

Tablo 4.8. Lökoferez sırasında görülen yan etkiler

Yan Etkiler	Total N=152	Cinsiyet		p
		Kadın N=74	Erkek N=78	
	n (%)			
Parestezi	44 (%28,9)	26 (%35,1)	18 (%23,1)	0,101
Hipotansiyon	25 (%16,4)	18 (%24,3)	7 (%9)	0,011
Tetani	11 (%7,2)	9 (%12,2)	2 (%2,6)	0,022
Üşüme	7 (%4,6)	5 (%6,8)	2 (%2,6)	0,218
Halsizlik	3 (%2)	3 (%4,1)	-	0,072
Baş ağrısı	-	-	-	-
Diğer ¶	4 (%2,6)	3 (%4,1)	1 (%1,3)	0,286

¶ Periferik damar yolu olan kolda şişme-cilt altına kanama (n=2), panik atak (n=2)

Periferik kandan kök hücre bağıışı yapan 2 (%1,31) vericide, birinde tek taraflı salpingooferektomi ve diğerinde tek taraflı nefrektomi ile sonuçlanan 2 ciddi yan etki görülmüştür. Nefrektomi geçiren verici; 64 (verici yaşı) yaşında kadın, 83 kg ağırlığında, diyabet ve hipertansiyonu olup, mobilizasyonu 9 doz (4,5 gün) 5µg/kg/12 saat lenograstim ile yapılmıştır ve bu vericide lökoferezi takiben bir hafta içinde tek taraflı tromboza bağlı nefrektomi ve tüm vücutta yaygın tromboz ile sonuçlanan komplikasyon ile karşılaşmıştır. Salpingooferektomi geçiren verici ise 43 (verici yaşı) yaşında kadın, 40 kg ağırlığında, ek hastalığı olmayıp mobilizasyonu 9 doz (4,5 gün) 5µg/kg/12 saat filgrastim ile yapılmıştır ve lökoferezden bir gün sonra akut karın şüphesiyle tek taraflı salpingooferektomi ile sonuçlanan komplikasyon ile karşılaşmıştır. Periferik kandan kök hücre bağıışı yapan bir (%0,7) erkek vericide komplikasyona yol açmayan splenomegali görülmüştür. (Bkz. Tablo 4.6.)

Toplanan CD34+ hücre sayısı ile cinsiyet, yaş, kilo, sigara, alkol, kan grupları, parite, G-CSF türü arasındaki ilişkiye bakılmıştır. Periferik kandan toplanan CD34+ sayısı; kadınlarda, genç yaşta, kilolu olanlarda, sigara içmeyenlerde, alkol kullanmayanlarda, AB kan grubunda, nullipar kadınlarda, filgrastim kullanılanlarda daha yüksek bulunmuştur, ancak anlamlı ilişki gösterilememiştir. Kemik iliğinden toplanan CD34+ sayısı ise; kadınlarda, genç yaşta, kilolu olanlarda, sigara içmeyenlerde, A kan grubunda, nullipar olmayanlarda daha yüksek bulunmuştur, ama anlamlı ilişki gösterilememiştir. Kemik iliğinden toplanan CD34+ hücre sayısı ile

alkol öyküsü, B kan grubu, AB kan grubu arasındaki ilişki, kişi sayısı o gruplarda yeterli olmadığı ya da eksik veri olduğu için değerlendirilememiştir. Tablo 4.9., Tablo 4.10. ve Tablo 4.11.’de detaylı gösterilmiştir.

Tablo 4.9. Periferik kandan toplanan CD34+ HKH’leri etkileyen faktörler

		PK-CD 34+ (x10⁶/kg)	p
		ortalama±SD / ortanca (min-maks)	
Cinsiyet			0,468
	Kadın	7,45±3,28 / 6,7 (3,21-20,68)	
	Erkek	7,29±2,39 / 6,9 (1,4-15,53)	
Sigara öyküsü			0,121
	Evet	6,91±2,38 / 6,55 (1,4-15,31)	
	Hayır	7,72±3,13 / 7,04 (2,25-20,68)	
Alkol öyküsü			0,366
	Evet	7,17±3,13 / 6,5 (3,21-15,31)	
	Hayır	7,4±2,81 / 6,85 (1,4-20,68)	
Kan grubu			0,391
	0	7,48±2,6 / 6,97 (1,4-15,53)	
	A	7,39±3,13 / 6,62 (3,21-20,68)	
	B	6,72±2,05 / 6,61 (2,71-12,14)	
	AB	8,17±3,78 / 7,37 (4,06-19,97)	
G-CSF türü			0,760
	Filgrastim	7,39±2,99 / 6,83 (1,4-20,68)	
	Lenograstim	7,34±2,33 / 6,86 (3,76-12,14)	
Parite öyküsü			0,993
	Doğum yapmayan	7,46±3,36 / 6,7 (3,21-20,68)	
	Doğum yapan	7,37±2,88 / 5,92 (3,9-11,84)	

PK: Periferik Kan

Tablo 4.10. Kemik iliğinden toplanan CD34+ HKH'leri etkileyen faktörler

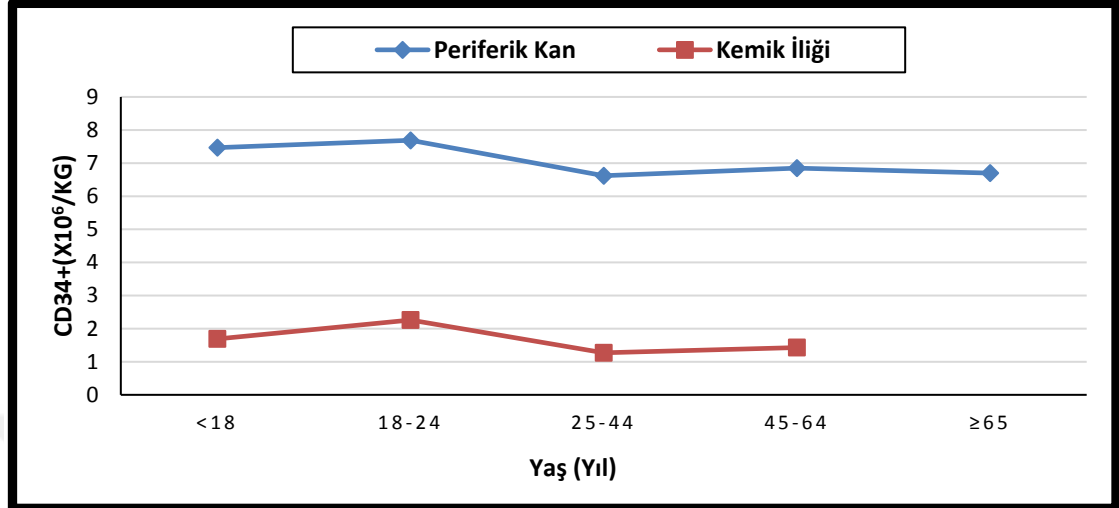
		Kİ-CD34+ (x10⁶/kg)	p
		ortalama±SD / ortanca (min-maks)	
Cinsiyet			0,535
	Kadın	1,69±0,71 / 1,69 (0,65-2,65)	
	Erkek	1,58±0,87 / 1,69 (0,38-2,82)	
Sigara öyküsü			0,224
	Evet	1,26±0,69 / 1,01 (0,78-2,24)	
	Hayır	1,72±0,78 / 1,85 (0,38-2,82)	
Alkol öyküsü			-
	Evet	0,78	
	Hayır	1,68±0,76 / 1,77 (0,38-2,82)	
Kan grubu			0,231
	0	1,67±0,75 / 1,61 (0,65-2,82)	
	A	1,74±0,77 / 2 (0,78-2,56)	
	B	0,38	
	AB	-	
Parite öyküsü			0,884
	Doğum yapmayan	1,61±0,71 / 1,53 (0,82-2,65)	
	Doğum yapan	1,8±0,79 / 2,28 (0,65-2,44)	

Kİ: Kemik iliği**Tablo 4.11.** Toplanan CD34+ HKH'lerin yaş ve vücut ağırlığı ile ilişkisi

		PK-CD34+(x10⁶/kg)	Kİ-CD34+(x10⁶/kg)
		ortalama±SD / ortanca (min-maks)	
Verici yaşı (yıl)			
	<18 yaş	7,91±3,31 / 7,47 (4,72-15,53)	1,73±0,39 / 1,69 (1,37-2,14)
	18-24 yaş	7,69±2,43 / 7,69 (3,9-13,64)	1,92±0,73 / 2,26 (0,82-2,32)
	25-44 yaş	7,25±2,58 / 6,62 (1,4-15,31)	1,54±0,9 / 1,27 (0,38-2,82)
	45-64 yaş	7,36±3,33 / 6,85 (2,25-20,68)	1,56±0,83 / 1,43 (0,76-2,65)
	≥65 yaş	6,75±0,17 / 6,7 (6,61-6,94)	-
p		0,659	0,842
Vücut ağırlığı (kg)			
	<70 kg	7,17±2,72 / 6,74 (1,4-15,31)	1,42±0,69 / 1,23 (0,65-2,56)
	70-90 kg	7,37±3,1 / 6,83 (2,25-20,68)	1,83±0,82 / 2,19 (0,38-2,82)
	>90 kg	7,88±2,55 / 7,06 (4,51-15,53)	-
p		0,438	0,281

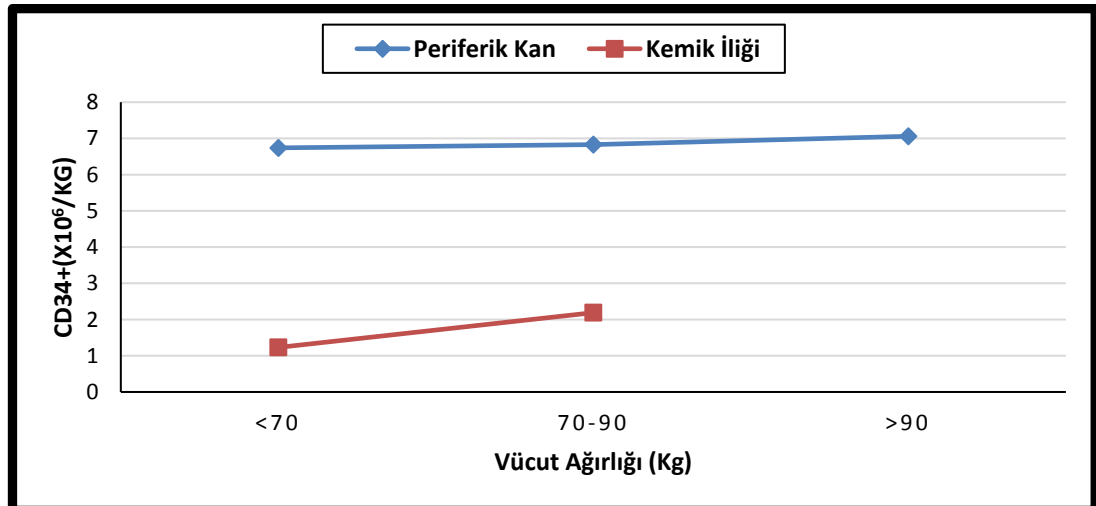
PK: Periferik Kan; **Kİ:** Kemik iliği

Şekil 4.1.'de görüldüğü üzere 24 yaşından küçüklerde toplanan CD34+ sayısı hem periferik kanda hemde kemik iliğinde daha yüksektir.



Şekil 4.1. Yaşa göre CD34+ hücre sayıları

Şekil 4.2.'de görüldüğü üzere vücut ağırlığı artıkça toplanan CD34+ hücre sayısı da artmaktadır



Şekil 4.2. Vücut ağırlığına göre CD34+ hücre sayıları

175 vericinin %44'ü (n=77) aynı gün, %43,4'ü (n=76) 1-7 günde, %12,6'sı (n=22) >7 günde günlük yaşam aktivitelerini yerine getirebilmiştir. Aynı gün günlük yaşam aktivitelerini yerine getiren 77 vericinin 74'ü (%96,1) sadece periferik kandan HKH bağışı yapan vericilerdir. Periferik kandan HKH bağışı yapan 144 vericinin ise %51,4'ü (n=74) aynı gün günlük yaşam aktivitelerini yerine getirirken, kemik

iliğinden HKH bağışı yapan 23 vericinin %69,6'sı (n=16) ve hem periferik kandan hem kemik iliğinden HKH bağışı yapan 8 vericinin %62,5'i (n=5) 1-7 günde günlük yaşam aktivitelerini yerine getirmiştir. Günlük yaşam aktivitesine dönme süresi en kısa sadece periferik kandan HKH bağışı yapanlarda, sonra hem periferik hem kemik iliğinden bağış yapanlarda ve en uzun ise sadece kemik iliğinden HKH bağışı yapan grupta bulunmuştur (p=0,001). Tablo 4.12. ve Şekil 4.3.'te detaylı olarak gösterilmiştir.

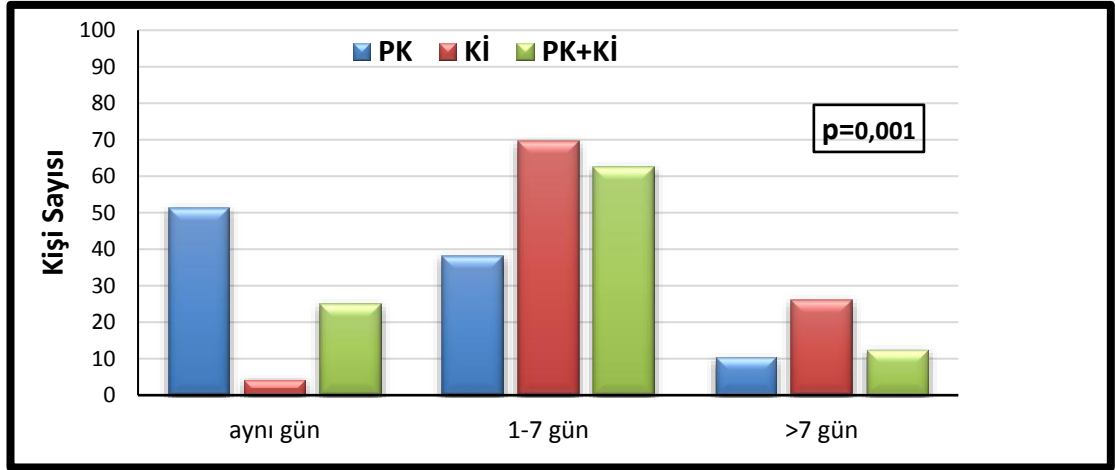
Tablo 4.12. Vericilerin günlük yaşam aktivitelerine ve işe dönme süreleri

		<u>Total</u> N=175 n(%)	Kök Hücre Kaynağı n(%)			p
			<u>PK</u> N=144	<u>Kİ</u> N=23	<u>PK+Kİ</u> N=8	
Günlük yaşam aktivitelerine dönme süresi						0,001
	Hemen	77 (%44)	74 (%51,4)	1 (%4,3)	2 (%25)	
	1-7 gün	76 (%43,4)	55 (%38,2)	16 (%69,6)	5 (%62,5)	
	>7 gün	22 (%12,6)	15 (%10,4)	6 (%26,1)	1 (%12,5)	
		<u>Çalışan*</u> N=84	<u>PK</u> N=76	<u>Kİ</u> N=6	<u>PK+Kİ</u> N=2	0,237
İşe dönme süresi						
	Hemen	23 (%27,4)	23 (%30,3)	-	-	
	1-7 gün	35 (%41,7)	32 (%42,1)	2 (%33,3)	1 (%50)	
	>7 gün	26 (%31)	21 (%27,6)	4 (%66,7)	1 (%50)	

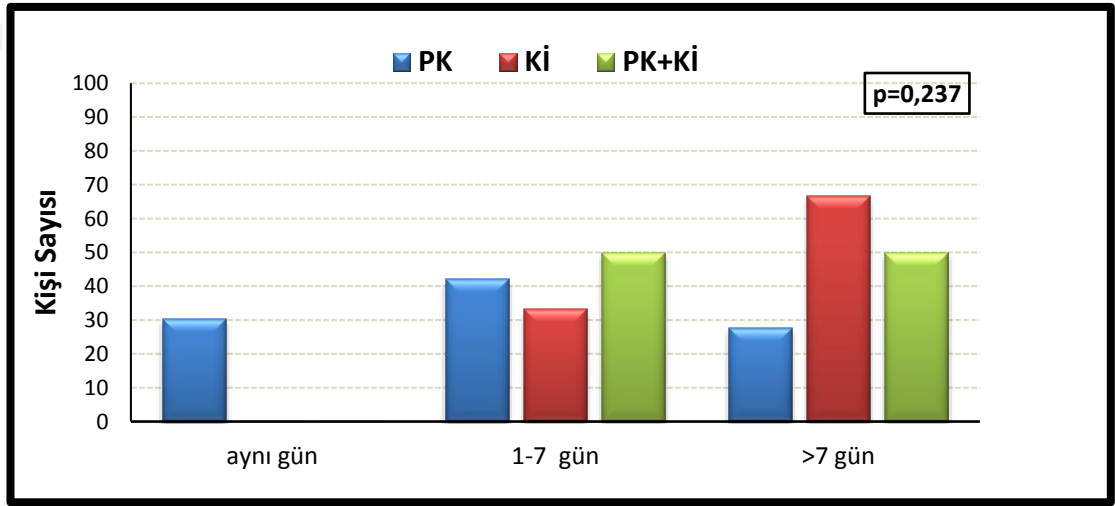
*86 çalışan vericinin 2 tanesi işe dönüş sürelerini hatırlamamıştır.

PK: Periferik Kan; **Kİ:** Kemik İliği; **PK+Kİ:** Periferik Kan+ Kemik İliği

84 çalışan vericiden %27,4'ü (n=23) aynı gün, %41,7'i (n=35) 1-7 günde, %31'i (n=26) >7 günde işine dönebilmiştir. Aynı gün işine dönenlerinin tümü sadece periferik kandan HKH bağışı yapan vericilerdir. Periferik kandan HKH bağışı yapan 76 vericinin %30,3'ü (n=23) aynı gün, %42,1'i (n=32) 1-7 günde, %27,6 'i (n=21) >7 günde işe dönebilmiştir. Kemik iliğinden HKH bağışı yapanların %66,7 'si(n=4) >7 günde işe dönebilmiştir. İşe dönme süreleri arasında kök hücre kaynağına anlamlı bir fark bulunamamıştır (p=0,237). Tablo 4.12. ve Şekil 4.4.'te detaylı olarak gösterilmiştir.



Şekil 4.3. Günlük yaşam aktivitelerine dönme süreleri



Şekil 4.4. İşe dönme süreleri

Vericilere HKH bağışı hakkında sorular yöneltilmiştir. Vericilerin %65,1'i (n=114) tekrar gönüllü kök hücre vericisi olmak isterken, %12,6'sı (n=22) sadece akrabası için verici olabileceğini, %16'sı (n=28) verici olmak istemediğini, %6,3'ü (n=11) ise kararsız olduğunu belirtmiştir. Sadece bir verici (%0,6) bağış sonrası kendisini suçlu hissederken, diğer tüm vericiler huzurlu olduklarını söylemişlerdir. Vericilerin %92,6'sı (n=162) kök hücre bağışını önerirken, %4,6'sı (n=8) önermemiş, %2,9'u (n=5) ise kararsız kalmıştır. Kök hücre kaynağına göre gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır (p=0,727, p=0,897, p=931). Tablo 4.13'te detaylı olarak gösterilmiştir.

Tablo 4.13. Vericilerin düşünceleri

		<u>Total</u> N=175	Kök hücre kaynağı			p
			<u>PK</u> N=144	<u>Kİ</u> N=23	<u>PK+Kİ</u> N=8	
		n (%)				
Tekrar gönüllü kök hücre bağışçısı olur musunuz?						
	Alıcı akrabam ya da değil olurum	114 (%65,1)	94 (%65,3)	13 (%56,5)	7 (%87,5)	0,727
	Alıcı yakınımrsa olurum	22 (%12,6)	18 (%12,5)	4 (%17,4)	-	
	Kararsızım	11 (%6,3)	10 (%6,9)	1 (%4,3)	-	
	Olmam	28 (%16)	22 (%15,3)	5 (%21,7)	1 (%12,5)	
Başkasına kök hücre vermek, sizi psikolojik olarak nasıl etkiledi?						
	Kendimi iyi/huzurlu hissettim	174 (%99,4)	143 (%99,3)	23 (%100)	8 (%100)	0,897
	Kendimi kötü/suçlu hissettim	1 (%0,6)	1 (%0,7)	-	-	
Kök hücre bağışçısı olmayı başkalarına tavsiye eder misiniz?						
	Evet ederim	162 (%92,6)	133 (%92,4)	21 (%91,3)	8 (%100)	0,931
	Kararsızım	5 (%2,9)	4 (%2,8)	1 (%4,3)	-	
	Hayır etmem	8 (%4,6)	7 (%4,9)	1 (%4,3)	-	

PK: Periferik Kan; **Kİ:** Kemik İliği; **PK+Kİ:** Periferik Kan+ Kemik İliği

HKN'nden önce vericilerin %26,9'unda (n=47) ek hastalık mevcuttu. En çok sırasıyla mevcut olan hastalıklar hipertansiyon (%5,7), hipotroidi (%5,7), diyabet (%4), kas-iskelet-eklem patolojisi (%3,4) idi. Bağış sonrası takip sürecinde ortaya çıkan ek hastalıklar vericilerin %26,3'ünde (n=46) görüldü. Bunlar sırasıyla en çok; kas-iskelet-eklem patolojisi (%10,3), kronik yorgunluk (%5,7), hipertansiyon (%4), diyabet (%3,4) idi. Kas-iskelet-eklem sistemine ait patolojilerin nakil sonrasında arttığı görülmüştür (p=0,012). Bu vericilerin 11 tanesi kadın, 7 tanesi erkek vericiler olup istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (p=0,307). Ayrıca kronik yorgunluk bağış sonrasında en çok bildirilen şikayetlerden birisi olup kadın ve erkek vericilerde eşit oranda görülmüştür. Nakilden sonra görülen diğer ek hastalıklarda da cinsiyete göre anlamlı bir fark bulunmamıştır. Nakilden sonraki süreçte 3 verici aşırı kilo aldığını belirtmesi üzerine nakil öncesi ile şimdi ki vücut ağırlıkları karşılaştırılmıştır. Bunlardan ilki 20 yaşında (verici yaşı) kemik iliğinden HKH bağışında bulunan kadın verici olup, 5 yıllık takip sürecinde 50 kg'dan 71 kg'a (21 kg fark), ikincisi 29 yaşında (verici yaşı) periferik kandan HKH bağışında bulunan erkek

verici olup 7 yıllık takip sürecinde 86 kg'dan 105 kg'a (19 kg fark) ve üçüncüsü de 23 yaşında (verici yaşı) periferik kandan HKH bağışında bulunan erkek verici olup 7 yıllık takip sürecinde 78 kg'dan 94 kg'a (16 kg fark) yükselmiştir.

Tablo 4.14. Nakilden önce ve sonra ek hastalıkların görülme sıklığı

	Nakilden Önce ⁰ n (%)	Nakilden Sonra ¹ n (%)	p
Ek hastalığı olan verici sayısı	47 (%26,9)	46 (%26,3)	1,000
Ek hastalıklar*			
Diyabet	7 (%4)	6 (%3,4)	1,000
Hipertansiyon	10 (%5,7)	7 (%4)	0,629
Hiperlipidemi	1 (%0,6)	4 (%2,3)	0,375
Böbrek patolojisi Υ^0	1 (%0,6)	0 (%0)	1,000
Aterosklerotik kalp hastalığı	1 (%0,6)	1 (%0,6)	1,000
Ritim bozukluğu	3 (%1,7)	1 (%0,6)	0,625
Kronik obstrüktif akciğer hastalığı/Astım	3 (%1,7)	3 (%1,7)	1,000
Hipotroidi	10 (%5,7)	2 (%1,1)	0,039
Hematolojik patoloji $\P^0/\P^1$	3 (%1,7)	3 (%1,7)	1,000
Romatolojik patoloji Ψ^0	2 (%1,1)	0 (%0)	0,500
Gastroenterolojik patoloji β^0/β^1	2 (%1,1)	5 (%2,9)	0,375
Nörolojik patoloji π^0/π^1	2 (%1,1)	1 (%0,6)	1,000
Kas-iskelet-eklem sistem patolojisi	6 (%3,4)	18 (%10,3)	0,012
Psikiyatrik patoloji Ω^0/Ω^1	1 (%0,6)	5 (%2,9)	0,125
Genitoüriner sistem patolojisi Λ^1	0 (%0)	5 (%2,9)	0,063
Diğer hastalıklar ϕ^0/ϕ^1	5 (%2,9)	4 (%2,3)	1,000
Kronik yorgunluk	-	10 (%5,7)	-
Kilo alma	-	3 (%1,7)	-

*bir vericinin birden fazla ek hastalığı olabilir

Υ^0 proteinüri (n=1)

$\P^0$ polistemi (n=2), talesemi minör (n=1) / $\P^1$ anemi (n=2), trombositopeni (n=1)

Ψ^0 behçet (n=2)

β^0 gastrit (n=1), çölyak (n=1) / β^1 HBV'ye sekonder karaciğer sirozu (n=1), ülseratif kolit (n=1), kolelitiazis (n=3)

π^0 migren (n=1), travmaya sekonder hemorajik SVO (n=1) / π^1 migren (n=1)

Ω^0 panik atak (n=1) / Ω^1 depresyon (n=3), hayattan zevk alamama (n=1), panik atak-korku (n=1)

Λ^1 over kisti (n=2), bening prostat hipertrofisi (n=2), inkontinans (n=1)

ϕ^0 vitiligo (n=1), kronik HBV (n=1), brucella öyküsü (n=1), obstrüktif uyku apne sendromu (n=1), görme kaybı (n=1) / ϕ^1 kronik hipokalsemi (n=1), ileus öyküsü (n=1), alopesi (n=1), splenomegali (n=1)

Nakil öncesi ve sonrası ek hastalıklar Tablo 4.14.'te, nakilden sonra görülen ek hastalıkların kök hücre kaynağına göre karşılaştırması Tablo 4.15.'te, cinsiyete göre karşılaştırması Tablo 4.16.'da gösterilmiştir.

Tablo 4.15. Nakilden sonra görülen ek hastalıkların kök hücre kaynağına göre karşılaştırması

	Kök Hücre Kaynağı			p
	<u>PK</u> N=144	<u>Kİ</u> N=23	<u>PK+Kİ</u> N=8	
	n (%)			
Ek hastalığı olan verici sayısı	37 (%25,7)	6 (%26,1)	3 (%37,5)	0,761
Ek hastalıklar*				
Diyabet	6 (%4,2)	-	-	0,512
Hipertansiyon	5 (%3,5)	1 (%4,3)	1 (%12,5)	0,446
Hiperlipidemi	3 (%2,1)	1 (%4,3)	-	0,722
Böbrek patolojisi	-	-	-	-
Aterosklerotik kalp hastalığı	1 (%0,7)	-	-	0,897
Ritim bozukluğu	-	-	1 (%12,5)	<0,001
Kronik obstrüktif akciğer hastalığı/Astım	3 (%2,1)	-	-	0,72
Hipotroidi	2 (%1,4)	-	-	0,804
Hematolojik patoloji ¶ ¹	-	2 (%8,7)	1 (%12,5)	<0,001
Romatolojik patoloji	-	-	-	-
Gastroenterolojik patoloji β ¹	5 (%3,5)	-	-	0,575
Nörolojik patoloji π ¹	1 (%0,7)	-	-	0,897
Kas-iskelet-eklem sistem patolojisi	12 (%8,3)	4 (%17,4)	2 (%25)	0,155
Psikiyatrik patoloji Ω ¹	5 (%3,5)	-	-	0,575
Genitoüriner sistem patolojisi λ ¹	3 (%2,1)	1 (%4,3)	1 (%12,5)	0,204
Kilo alma	2 (%1,4)	1 (%4,3)	-	0,555
Kronik yorgunluk	9 (%6,3)	1 (%4,3)	-	0,726
Diğer ϕ ¹	4 (%2,8)	-	-	0,644

PK: Periferik Kan; **Kİ:** Kemik İliği; **PK+Kİ:** Periferik Kan+ Kemik İliği

*bir vericinin birden fazla ek hastalığı olabilir

¶¹ anemi (n=2), trombositopeni (n=1)

β¹ HBV'ye sekonder karaciğer sirozu (n=1), ülseratif kolit (n=1), kolelitiazis (n=3)

π¹ migren (n=1)

Ω¹ depresyon (n=3), hayattan zevk alamama (n=1), panik atak-korku (n=1)

λ¹ over kisti (n=2), benign prostat hipertrofisi (n=2), inkontinans (n=1)

ϕ¹ kronik hipokalsemi (n=1), ileus öyküsü (n=1), alopesi (n=1), splenomegali (n=1)

Tablo 4.16. Nakilden sonra görülen ek hastalıkların cinsiyete göre karşılaştırması

	Cinsiyet		p
	Kadın N=87	Erkek N=88	
	n (%)		
Ek hastalığı olan verici sayısı	25 (%28,7)	21 (%23,9)	0,464
Ek hastalıklar*			
Diyabet	5 (%5,7)	1 (%1,1)	0,094
Hipertansiyon	4 (%4,6)	3 (%3,4)	0,688
Hiperlipidemi	2 (%2,3)	2 (%2,3)	0,991
Böbrek patolojisi	-	-	
Aterosklerotik kalp hastalığı	1 (%1,1)	-	0,313
Ritim bozukluğu	-	1 (%1,1)	0,319
Kronik obstrüktif akciğer hastalığı/Astım	1 (%1,1)	2 (%2,3)	0,567
Hipotroidi	1 (%1,1)	1 (%1,1)	0,994
Hematolojik patoloji ¶ ¹	2 (%2,3)	1 (%1,1)	0,554
Romatolojik patoloji	-	-	
Gastroenterolojik patoloji β ¹	3 (%3,4)	2 (%2,3)	0,641
Nörolojik patoloji π ¹	1 (%1,1)	-	0,313
Kas-iskelet-eklem sistem patolojisi	11 (%12,6)	7 (%8)	0,307
Psikiyatrik patoloji Ω ¹	3 (%3,4)	2 (%2,3)	0,641
Genitoüriner sistem patolojisi λ ¹	2 (%2,3)	3 (%3,4)	0,659
Kilo alma	1 (%1,1)	2 (%2,3)	0,567
Kronik yorgunluk	5 (%5,7)	5 (%5,7)	0,985
Diğer ϕ ¹	2 (%2,3)	2 (%2,3)	0,991

*bir vericinin birden fazla ek hastalığı olabilir

¶¹ anemi (n=2), trombositopeni (n=1)

β¹ HBV'ye sekonder karaciğer sirozu (n=1), ülseratif kolit (n=1), kolelitiazis (n=3)

π¹ migren (n=1)

Ω¹ depresyon (n=3), hayattan zevk alamama (n=1), panik atak-korku (n=1)

λ¹ over kisti (n=2), benign prostat hipertrofisi (n=2), inkontinans (n=1)

ϕ¹ kronik hipokalsemi (n=1), ileus öyküsü (n=1), alopesi (n=1), splenomegali (n=1)

HKN'nden önce 87 kadın vericiden 62 (%71,3) tanesi en az bir kez doğum yaparken, nakilden sonra ise sadece 12 (%13,8) kadın verici en az bir kez doğum yapmıştır (p=<0,001). Ancak nakilden sonra doğum yapan kadınların yaş ortalaması daha düşüktür. Nakilden sonra doğum yapanların şuanki yaş ortalaması 34,1±5,7 yıl iken, doğum yapmayanların şuanki yaş ortalaması 46,6±13,2 yıldır (p=0,001). Nakilden önce 13 (%14,9) kadın vericinin en az bir kez düşük öyküsü varken, nakilden

sonra 2 (%2,3) kadın vericide bir kez düşük öyküsü mevcuttur (p= 0,003). Tablo 4.17. ve Tablo 4.18.'de detaylı olarak gösterilmiştir.

Tablo 4.17. Nakilden önce ve sonra doğum ve düşük sıklığı

N=87	Nakilden Önce	Nakilden Sonra	p
	n (%)		
Doğum yapanlar	62 (%71,3)	12 (%13,8)	<0,001
Düşük yapanlar	13 (%14,9)	2 (%2,3)	0,003

Tablo 4.18. Nakilden sonra doğum yapanların ve yapmayanların yaşlarının karşılaştırması

	Nakilden Sonra		p
	Doğum yapmayan	Doğum yapan	
	ortanca (min-maks) / [ortalama+SD]		
Verici yaşı (yıl)	43 (14-69) [42±13,5]	28 (20-37) [28,1±5]	<0,001
Şuanki yaş (yıl)	48 (20-72) [46,6 ±13,2]	34 (25-44) [34,1 ±5,7]	0,001

Çalışmamızda iki verici periferik kandan HKH bağışından sonra solid organ bağışında da bulunmuştur. Bunlardan ilki bir erkek verici olup kardeşi için 2011 yılında HKH bağışı yaptıktan 3 yıl sonra 2014 yılında oğluna karaciğer donörü olmuştur. Diğer verici ise kadın olup kardeşi için 2013 yılında HKH bağışı yaptıktan 4 yıl sonra 2017 yılında eşi için böbrek donörü olmuştur. Hem kendileri hemde solid organ alıcıları takiplerde major patoloji ile karşılaşmamışlardır.

HKH bağışında bulunan 175 vericiden 14'ü nakilden sonra başka insanlara da yardım edebilmek için resmi kurumlara başvuru yaparak 'gönüllü donör' olarak kayıt olmuşlardır. Bunda en çok etkenin, kendi yakınları için donör araştırması yapılırken yaşadıkları endişeyi başka insanların da yaşamasını istememeleri olmuştur.

5. TARTIŞMA

HKHN bugün birçok konjenital ve edinilmiş hematolojik hastalıklarda, enzim eksikliği ile seyreden metabolik hastalıklarda ve immün sistem patolojilerinde kullanılan bir tedavi şeklidir [3]. Son 20 yılda, periferik HKH'ler aferez yöntemi ile toplanması, uygulanabilirlik, hızlı engrafman ve yüksek riskli hastalar için düşük relaps riski nedeniyle, transplantasyon için ana kaynak haline gelmiştir ve gittikçe artan bir şekilde kullanılmaktadır [1].

Üniversitemiz Kök Hücre Nakil Ünitesi bünyesinde son 10 yılda yapılan akraba AHKHN'lerinin %86,9'u (n=144+8) periferik kandan toplanan HKH ile gerçekleştirilmiştir. EBMT'nin yaptığı bir araştırmaya göre ise 2014 yılında AHKHN'lerin %74'ü mobilize edilmiş periferik kan kök hücreleri kullanılarak yapılmıştır [3]. Periferik HKH mobilizasyonu sırasında vericilerden min-maks:7-13 kez (ortanca:9) 5 µg/kg/12 saat G-CSF uygulaması ile lökoferez sırasında ortalama $7,37 \pm 2,85 \times 10^6/\text{kg}$ CD34+ HKH toplanmıştır ve böylece vericilerde donasyon için hedeflenen sayıya ulaşılmıştır [73].

NMDP'nin yaptığı bir araştırmada 9245 kemik iliği HKH bağışçısında nakil sonrası en sık görülen akut semptom olarak ağrı bildirilmiştir. Nakil sonrası ikinci günde hastaların %82'sinde sırt ve/veya kalça ağrısı, %59'unda halsizlik, %33'ünde boğaz ağrısı, %17'sinde baş ağrısı görülmüştür. Uykusuzluk, bulantı, baş dönmesi ve iştahsızlık daha az bildirilen yan etkiler olmuştur (%<10) [68]. Bizim çalışmamızda da kemik iliğinden HKH toplanırken en sık görülen yan etki ağrı olmuştur. Sırasıyla işleme bağlı ağrı (%38,7), bel ağrısı (%12,9) ve yürüme güçlüğü (%12,9) görülmüştür. Bulantı %3,2, halsizlik %3,2 ve hipotansiyon %6,5 oranında görülmüş olup, kanana, enfeksiyon, baş ağrısı, kusma hiç görülmemiştir. Çalışmamızdaki kemik iliğinden yapılan verici sayısı az olduğu için olası beklenen yan etkiler çalışmamızda görülmemiş olabilir. Ayrıca retrospektif olarak vericilere bu sorular yöneltildiği için, vericiler yaşadıkları şikayetleri kısmen hatırlıyor olabilirler.

EBMT yaptığı bir araştırmada 27,770 kemik iliği kök hücre bağışçılarında %0,04 (n=12) ciddi yan etki bildirilmiştir [80]. NMDP 2001-2006 yılları arasında

yaptığı bir araştırmada 9245 kemik iliği bağışçısında %1,35 (n=125) ve 2004-2009 yıllarında yaptığı başka bir araştırmada ise 2726 kemik iliği kök hücre bağışçısında %0,99 (n=27) oranında hayatı tehdit eden ciddi yan etki bildirilmiştir [67, 68]. Bizim çalışmamızda bir vericide işlemden sonra eritrosit replasmanına bağlı alerjik reaksiyon, bir vericide anesteziye geç uyanma, bir başka vericide ise işlemden sonra olası hipotansiyona bağlı kısa süreli senkop meydana gelmiştir. Bu vericilerin hepsinin erken tıbbi müdahale ile kısa sürede hemodinamik stabilizasyonları sağlanmıştır. Çalışmamızda kemik iliği kök hücre vericilerinde hayatı tehdit eden ciddi yan etki görülmemiştir.

Periferik HKH mobilizasyonu sırasında görülen hafif yan etkiler yapılan diğer çalışmalardaki oranlarla aşağı yukarı benzer bulunmuştur. Engelhardt ve ark. yaptığı bir çalışmada standart doz G-CSF ile kemik ağrısı %88, baş ağrısı %28, grip benzeri şikayetler %16 oranında saptamıştır [79]. 341 donör ile yapılan bir başka çalışmada ise kemik ağrısı %84, baş ağrısı %54, halsizlik %31, bulantı %13 oranında tespit edilmiştir [92]. Bizim çalışmamızda da mobilizasyon sırasında en sık görülen yan etki diğer çalışmalarda olduğu gibi %57,2 ile kemik ağrısı olmuştur. Diğer yan etkiler sıklık sıralaması olarak benzer olmak ile birlikte oransal olarak daha düşüktür. Bu, çalışmamızda yan etki olarak çok daha fazla parametrenin ayrı başlıklar altında toplanması, vericilerin zaman aşımına bağlı olarak şikayetlerinin tam olarak hatırlanamaması ile ilgili olabilir. Ayrıca yapılan bazı çalışmalarda mobilizasyon sırasında kadınlarda erkeklere göre daha sık yan etki bildirilmiştir [72, 84]. Bizim çalışmamızda mobilizasyon sırasında görülen yan etkiler cinsiyete ve G-CSF türüne göre anlamlı farklılık göstermemiştir.

Yapılan bir çalışmada kadınlarda %17 erkeklerde %4 olmak üzere kadınlarda daha fazla santral katetere ihtiyaç duyulmuştur [84]. Bizim çalışmamızda da santral kateter takılan vericilerin %81,4'ü kadındır. 170 santral kateter takılan bir araştırmada 5 (%2,9) vericide kateter ilişkili ciddi komplikasyon görülmüştür [85]. Bizim çalışmamızda kateter takılan 43 vericiden sadece birinde (%2,3) geçici ciddi olmayan yan etki ortaya çıkmıştır.

Behfar ve ark. yaptığı bir çalışmada lökoferez işlemi sırasında vericilerde %24 oranında hipokalsemi ile ilişkili semptomlar kaydedilmiştir [72]. Reik ve ark. yaptığı çalışmada da en sık %39 oranında parestezi bildirilmiştir [93]. Bizim çalışmamızda da benzer olarak lökoferez sırasında ise en çok bildirilen yan etki %28,9 oranında parestezidir. Tetani ve hipotansiyon kadın vericilerde anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Yapılan çalışmalarda da kadın vericilerde lökoferez sırasında daha fazla yan etki bildirilmiştir[88]. Ardelini ve ark. yaptığı bir çalışmada lökoferez sırasında gelişen %0,5 oranında ciddi yan etki nedeniyle vericilerde işlem tamamlanamamıştır [92]. Bizim çalışmamızda lökoferez sırasında hiç ciddi yan etki ile karşılaşılmamıştır ve tüm lökoferez işlemleri tamamlanmıştır.

Çalışmamızda periferik kandan HKH bağışına bağlı tek taraflı salfingooferektomi ve tek taraflı nefrektomi ile sonuçlanan 2 (%1,31) ciddi yan etki görülmüştür. Vericilerden birinde ileri yaş, fazla kiloya ilave olarak ek hastalıklar mevcutken, diğer vericinin tam tersi daha genç ve zayıf olması yanında ek hastalıkları bulunmamaktadır. Bu görülen 2 ciddi yan etki, lökoferezden hemen sonra olması sebebi ile takip eden doktorları tarafından G-CSF uygulaması ile ilişkilendirilmiştir. Vericilerin takibi dış merkezde yapıldığı için detaylı veri elde edilememiştir. EBMT'nin yaptığı 2009 da yayımlanan bir araştırmada 23,254 periferik kök hücre vericisinde %0,1 (n=25) oranında ciddi yan etki bildirmiştir [80]. Japonyada yapılan bir araştırmada ise 3264 vericinin %0,58'inde (n=19) beklenmeyen ciddi yan etki görülmüştür [94]. Yine yapılan bir çalışmada 1337 periferik kan kök hücre bağışçısından oluşan bir kohortta %1,1 (n=15) oranında komplikasyon saptanmıştır [85]. NMDP'nin yaptığı bir araştırmada ise 7850 periferik kök hücre bağışçısında %0,6 (n=44) ciddi yan etki bildirilmiştir [68]. Çalışmamızdaki görülen %1,31 ciddi yan etki oranı çalışmaya dahil olan popülasyon sayısı daha az olduğu için nispeten yüksek bulunmuş olabilir.

Çalışmamızda sadece bir (%0,7) vericide komplikasyona yol açmayan splenomegali saptanmıştır. Bir çalışmada splenomegali %1,8 oranında vericilerde saptanmıştır [94]. Yapılan başka bir araştırmada da periferik kök hücre bağışçılarında %0,02 oranında splenik rüptür ile karşılaşılmiştir [80]. Bizim çalışmamızda splenik rüptür ile hiç karşılaşılmamıştır. Çalışmamızda veriler donörlerden öğrenilen sözel

bilgiler olması nedeniyle, komplikasyona yol açmayan splenomegaliler şikayete yol açmadığı için saptanamamış olabilir.

Yapılan birçok çalışmada ileri yaş, kadın cinsiyet, vücut ağırlığının düşük olması kötü mobilizasyon ile ilişkilendirilmiştir [54, 56, 75]. Bizim çalışmamızda da hem periferik kandan toplanan CD34+ hücre sayısı hem kemik iliğinden toplanan CD34+ hücre sayısı genç yaş grubunda ve kilolu olanlarda daha yüksek bulunmuştur. Ancak erkek vericilerin aksine kadın vericilerde istatistiksel olarak anlamlı olmasada daha yüksek CD34+ hücre toplanmıştır. Ayrıca her iki grupta da sigara içmeyenlerde toplanan CD34 + hücre sayısı istatistiksel olarak anlamlı olmasada daha fazladır. Hem periferik kandan ve kemik iliğinden toplanan CD34+ sayısı ile parite arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki gösterilememiştir. Kollman ve ark. yaptıkları çalışmalarda GVHH gelişimini daha az olması nedeniyle nullipar kadınların donör olarak tercih edilmesi önermiştir [42, 54]. Parite, sigara-alkol öyküsü ile CD34+ hücre sayısı arasındaki ilişkiye dair de literatür ile karşılaşılmamıştır. Çalışmamızda sigara, alkol ve paritenin CD34+ sayısı ile ilişkisine bakılmıştır.

Kök hücre bağışının günlük yaşam aktivitelerine etkisi ve ayrıca nakil sürecinde olan iş gücü kayıpları merak edilen bir konudur. Özellikle gönüllü verici adaylarının bu konudaki endişesini gidermek ve bu konuyu aydınlatmak için vericilere sorular yöneltilmiştir. Çalışmamızda günlük yaşam aktivitelerine dönme süreleri çoğunlukla normal sayılacak sürelerde saptanmıştır (%87,4'ü ≤ 7 gün). Çalışan vericilerde ise %69 oranında ≤ 7 günde işe dönüşler olmuştur. Vericilerin %31'i ise >7 günde işe dönmüş olup bu süre 3 haftadan uzun değildir. Kennedy ve ark. 57 donör ile yaptığı bir çalışmada, donörlere bağış sonrası günlük yaşam aktivitelerine ne zaman döndükleri sorulmuştur. Kemik iliği vericileri prosedüre bağlı daha fazla ağrı tarif etmelerine rağmen periferik kök hücre vericileri ile aralarında günlük yaşam aktivitelerine dönme süreleri açısından fark bulunmamıştır ($p=0,77$) [91]. Bizim çalışmamızda kök hücre kaynağına göre vericilerde günlük yaşam aktivitelerine dönme süreleri arasında anlamlı fark saptanmıştır ($p=0,001$). Günlük yaşam aktivitesine dönme süresi en kısa sadece periferik kandan HKH bağışı yapanlarda, sonra hem periferik hem kemik iliğinden bağış yapanlarda ve en uzun ise sadece kemik

iliğinden HKH bağışı yapan grupta bulunmuştur. Vericilerin işe dönme süreleri çalışmamızda kök hücre kaynağına göre anlamlı bir fark oluşturmamıştır.

Vericilerde kök hücre bağışı sonrası görülen fiziksel yan etkiler bilinirken, bağışın verici üzerinde oluşturduğu psikososyal etkiler nispeten bilinmemektedir. Bu sebeple araştırmamızda buna yönelik vericilere sorular yöneltilmiştir. Vericilerin bağıştan sonra nasıl hissettikleri, tekrar gönüllü bağışçı olmak konusundaki fikirleri, başka insanlara bağış konusundaki tavsiyeleri sorulmuştur. Sadece bir (%0,6) verici ‘başkasına kök hücre vermek, sizi psikolojik olarak nasıl etkiledi’ sorusuna alıcının ölümünden dolayı kendisini suçlu hissettiğini belirterek cevap vermiştir. Diğer vericiler böyle bir görevi üstlendikleri için ve ellerinden geleni yapmış oldukları için gururlu ve huzurlu olduklarını ifade etmişlerdir. 2007-2010 yılları arasında Avustralya’da bir merkezde, 22 kardeş donör ile yüz yüze veya telefon ile yapılan anket sonucunda, donasyonun bağış öncesi, sırası ve sonrasında vericiler üzerindeki psikososyal etkisi araştırılmış. Bağış sonrası vericiler olumsuz sonuçlardan sorumlu olmadıklarına dair bir anlayışa sahip olmalarına rağmen, negatif sonuçlarda çoğunlukla suçluluk ve sorumluluk hissettiklerini ifade etmişler [90]. Brezilyada bir merkezde 20 kemik iliği vericisi kardeşlerle yapılan bir çalışmada ise 14 verici donör olmayı birinin hayatını kurtardığı için ayrıcalıklı ve pozitif bir durum olarak tanımlarken, 3 verici bu durumu normal, diğer 3 verici ise olumsuz olarak değerlendirmiştir [95]. Çalışmamızda vericilere tekrar bağışçı olmak konusundaki düşünceleri sorulduğunda, vericilerin %65,1’i tekrar gönüllü kök hücre vericisi olmak isterken, %16’sı istememiştir. Pillay ve ark.’nın 22 verici ile yaptığı bir çalışmada ise bir (%4,5) verici hariç tüm vericiler tekrar bağış yapabileceklerini belirtmişlerdir[90]. Vericilere kök hücre bağışı hakkındaki düşüncüleri de sorulduğunda, vericilerin büyük çoğunluğu (%92,6) kök hücre bağışını tavsiye edeceklerini söylemişlerdir. Bağış sonrası bu üç soruya verilen cevaplara bakıldığında, vericilerin genel olarak olumlu duygu ve düşünce yapısı içinde olduğu görülmüştür. Bu sayede nispeten de olsa bağışın vericiler üzerinde oluşturduğu psikolojik etki anlaşılmaya çalışmıştır. Ayrıca 14 vericinin nakilden sonra ‘gönüllü donör’ olarak resmi kurumlara kayıt olduğunu belirtmesi HKH bağışının vericiler üzerinde oluşturduğu olumlu sonuçlardır.

Literatürde G-SCF uygulamasının otoimmün hastalıkları (multiple skleroz, romatoid artrit, sistemik lupus eritematozus, skleroderma, otoimmün hipertroidi vb) alevlendirdiği bildirilmiştir [96-99]. Bizim çalışmamızda nakil öncesinde G-CSF uygulanan 5 otoimmün hipotroidi, 2 behçet, bir vitiligo, bir çölyak tanılı vericilerde nakil sonrasında hastalıklarının seyri değişmemiştir. Ancak nakil sonrasında farklı 2 vericide hipotroidi gelişmiştir. Yine 47 (verici yaşı) yaşında periferik kandan HKH bağışı yapan bir erkek vericide nakilden sonra ülseratif kolit bildirilmiştir. Verici barsak şikayetlerinin nakilden önce de olduğunu ve ancak tanıyı nakilden sonra aldığını belirtmiştir. G-CSF uygulaması ile arasındaki ilişki net değildir ancak tanı alma süreci hızlanmış olabilir.

Nakil sonrası vericilerde takip sürecinde ortaya çıkan kronik hastalıklar; diyabet, hipertansiyon, hiperlipidemi, kalp hastalığı toplumda görülme oranından daha yüksek değildir ve ayrıca nakil öncesi görülme oranından da farklı bulunmamıştır. Çalışmamızda nakilden sonra vericilerde kas-iskelet-eklem patolojisi ve kronik yorgunluk şikayetlerinin arttığı görülmüştür. Kas-iskelet-eklem patolojisi vericilerin %10,3'ünde nakilden sonra oluşan; en az 3 ay, en çok sürekli devam eden çeşitli eklem-kas ağrıları ve mekanik kaynaklı ağrılardan oluşmuştur. İnflamatuvar tarzda ağrı ya da tanı konulmuş bir romatolojik hastalık ile çalışmamızda karşılaşılmamıştır. Kronik yorgunluk ise vericilerin %5,7'sinde nakilden sonra en az 3 ay, en çok sürekli devam eden karakterde saptanmıştır. Yapılan bir araştırmada kemik iliği vericilerde nakilden sonra oluşan ağrı şikayeti birinci ayda vericilerin %80'inden fazlasında düzelmiş olup, birinci yılda ağrısı olanlar %10'dan daha az bulunmuş. Halsizlik ise birinci ayın sonunda %5 vericide, birinci yılın sonunda da yaklaşık %2,5 civarında halen mevcutmuş [68]. Bizim çalışmamızda da yaklaşık benzer sonuçlar bulunmuş olup ağrı ve kronik yorgunluk şikayeti vericilerde zamanla azalsada, nakilden sonra devam edebilmektedir.

HKH bağışından sonra hematolojik patoloji olarak 2 kadın verici anemi, bir erkek verici ise ılımlı trombositopeni ile takipte olduğunu belirtmiştir. Anemi ile takip edilenlerin ikisi de kemik iliğinden bağış yapan vericilerdir. Trombositopeni ile takip edilen verici ise hem periferik kandan hemde kemik iliğinden bağış yapmıştır. EMBT'nin yaptığı bir araştırmada 51,024 HKH bağışçısından 20 kişide (10 bin kişide

3,92) hematolojik malignite bildirilmiştir [80]. Japonya’da yapılan bir araştırmada 5 yıllık takipte 1708 periferik kandan kök hücre bağışçısından bir vericide, 5921 kemik iliği bağışçısından 2 vericide hematolojik malignite bildirilmiştir [94]. NMDP tarafından yapılan bir araştırmada ise 2408 donörün takiplerinde 25 kişide solid organ tümörü ve bir kişide KLL saptanmıştır [84]. Bizim çalışmamızda takiplerde hiç hematolojik malignite ile ya da non-hematolojik malignite ile karşılaşmamıştır. Çalışmamızda kadın vericilerin doğurganlık oranlarına bakılmıştır. Nakil sonrasında doğurganlık oranı daha düşük bulunmuştur. Bununla birlikte vericilerin doğal olarak yaş ortalaması da nakil sonrası daha yüksektir. Nakil sonrası doğurganlık oranının daha düşük bulunmasının sebebi hem vericilerin ilerleyen yaşı hem de aile planlaması ile ilgili olabilir. Elde edilen sonuçlardan donör fertilesi üzerine çıkarım yapmak çalışmamızda uygun görülmemiştir. Literatürde de fertilité üzerine veri ile karşılaşmamıştır.

Çalışmamızda iki verici periferik kandan HKH bağışından sonra solid organ bağışında da bulunmuş olup, hem kendileri hemde solid organ alıcıları takiplerde major patoloji ile karşılaşmamışlardır. HKH bağışından sonra solid organ bağışının da olabileceği çalışmamızda görülmüştür.

Çalışmamızın kısıtlılıkları da mevcuttur. Hedeflenen aralıktaki 66 vericinin telefon numaraları değişmiş olabileceğinden veya güncel olmadığından ulaşamamıştır. Ayrıca geriye dönük bir araştırma olması sebebiyle vericiler HKH bağışının sebep olduğu özellikle geçici-hafif yan etkileri unutmuş olabilirler. Alıcı vefat etmişse, geçmişi hatırlamak istememiş de olabilirler. Vericiler ile telefon görüşmesi yapılırken, söyledikleri sözel bilgiler değerlendirilmiştir ve o şekilde kaydedilmiştir, tıbbi bir belge (epikriz, radyoloji raporu, laboratuvar sonucu vb.) görülmemiştir. Bu sebeple vericilerden eksik bilgi edinilmiş olunabilir.

6. SONUÇ

Çalışmamızda HKH bağışı yapan vericiler ile telefon görüşmesi yapılarak, nakil sonrası yaşadıkları fiziksel ve psikolojik problemleri, ek hastalıkları, sağ kalımları, günlük aktivite ve iş gücü kayıpları, bağış konusundaki düşünceleri sorgulanmıştır. Çalışmamızda elde edilen sonuçlar aşağıdaki şekilde özetlenebilir:

1-Tüm gruplarda nakil sürecinde ve sonrasında görülen geçici hafif yan etkiler literatür ile benzerdir.

2-Nakil sürecinde ve sonrasında görülen ciddi beklenmeyen yan etki oranı oldukça düşüktür ve literatür ile benzerdir.

3-Toplanan CD34+ sayısı her iki grupta da kadınlarda, genç yaş grubunda, kilolu olanlarda, sigara kullanmayanlarda istatistiksel olarak anlamlı olmasada daha yüksektir.

4-Nakil sonrası vericilerde günlük yaşam aktivitesi ve iş gücü kayıpları yüksek değildir.

5-Kök hücre bağışı konusunda vericilerde çoğunlukla pozitif düşünceler hâkim olup, bilinçlenme ve toplumu bilinçlendirme algısı oluşmuştur.

6-Nakilden sonra vericilerde kas-iskelet-eklem ağrıları ve kronik yorgunluk şikayetleri belirgin olarak artmış olup, en az 3 ay sürmüştür.

7-Vericilerde nakilden önce mevcut olan otoimmün hastalıkların seyri değişmemiştir ancak nakilden sonra bir verici ülseratif kolit tanısı almıştır. Bu vericinin nakilden önce de şikayetlerinin olduğu bilinmektedir. Hastalık süreci hızlanmış olabilir.

8-Nakilden sonra takiplerde ortaya çıkan ek hastalıklar toplumda görülenden yüksek değildir.

9-Takip süreçlerinde vericilerde hematolojik ya da non-hematolojik malignite görülmemiştir.

10-Yaklaşık son 10 yılda yapılan 257 akraba HKHN'lerinde sadece bir verici, nakilden 5 yıl sonra 54 yaşında hemorajik SVO nedeniyle vefat etmiştir. Ancak görüşme yapmak için mevcut iletişim bilgileri kullanılarak ulaşılamayan 66 vericinin sağ kalımı bilinmemektedir (191 vericide bir ölüm).

11-14 (%8) verici nakilden sonra, resmi olarak gönüllü donör olmuştur.

12-Kök hücre bağışından sonra solid organ bağışının da yapılabildiği görülmüştür.

ÖZET

Giriş: Organ, doku ya da kök hücre bağışları her zaman gönüllülük esasına dayanan bir süreç ile başlar. Hiçbir beklenti içinde olmadan bir insana yardım etmek, verici için en büyük motivasyon kaynağıdır. Allojenik hematopoetik kök hücre nakli sırasında ve sonrasında vericide bir takım istenmeyen tıbbi fiziksel ve psikolojik sonuçlarla karşılaşılabilir. Bu sonuçlar verici adaylarında endişelere yol açmaktadır. Ayrıca uzun süreli takiplerde ortaya çıkan komorbid hastalıklar, günlük aktivite ve iş gücü kayıpları, vericilerin bağış konusundaki düşünceleri merak edilen konulardır.

Yöntem: Ocak 2010 ile Mart 2019 arasında bağış yapan akraba allojenik kök hücre donörleri (n= 257) çalışmaya dahil edildi. Etik kurul onayı alındıktan sonra 18 yaş ve üzeri vericiler ile ortalama 10 dakika (min-maks:4-21) süren telefon görüşmesi yapılarak 14 sorudan oluşan bir anket yapıldı. Anket vericilerin demografik özelliklerini, ek hastalıklarını, nakil süresinde ve sonrasında yaşadıkları sorunları, günlük aktivite ve iş gücü kayıplarını ve vericilerin bağış konusundaki düşüncülerini sorgulayan soruları içeriyordu.

Bulgular: 257 akraba vericiden 175'si (%68,1) ile telefon görüşmesi yapıldı. Geriye kalan 82 (%31,9) verici ile çeşitli sebeplerden görüşme yapılamadı. 82 vericinin %80,5'ine (n=66) ulaşılamadı. %14,6'sı (n=12) görüşme yapmayı kabul etmedi. %3,7'si (n=3) 18 yaşından küçük olduğu için çalışma dışında kaldı. Bir verici ise (%1,2) nakilden 5 yıl sonra 54 yaşında hemorajik serebrovasküler olay geçirmesi sebebiyle vefat ettiği için çalışmaya alınamadı. Görüşme yapılan 175 vericinin 87'si (%49,8) kadın, 88'i (%50,2) erkek idi. Ortalama takip süresi 62.7±34,5 aydı (ortanca:61, min-maks:4-117). Vericilerin %82,3'ü (n=144) periferik kandan, %13,1'i (n=23) kemik iliğinden, %4,6'sı (n=8) ise hem periferik kandan hem kemik iliğinden bağışta bulunmuştur. Tüm periferik kök hücre vericilerine orjinal granülosit-koloni uyarıcı faktör yapılmıştır. Periferik kandan kök hücre mobilizasyonu sırasında en sık bildirilen yan etki kemik ağrısı (%57,2) olmuştur. Onu sırasıyla sırt-bel ağrısı, kas ağrısı, baş ağrısı, uykusuzluk, halsizlik, eklem ağrısı ve grip benzeri şikayetler takip etmiştir. Periferik kandan kök hücre bağışı yapan 2 (%1,31) kadın vericide ciddi yan etki görülmüştür. Bu vericilerden birinde lökoferezden sonra salpingooferektomi ve

diğerinde ise nefrektomi ve çoklu tromboz ile sonuçlanan komplikasyon meydana gelmiştir. Ayrıca bir (%0,7) erkek vericide komplikasyona yol açmayan splenomegali görülmüştür. Lökoferez sırasında en çok bildirilen yan etkiler sırasıyla nöropati, hipotansiyon ve tetani olmuştur. Lökoferez için santral kateter takılan 43 vericiden sadece birinde (%2,3) kateter takılırken kardiyak aritmi ve buna bağlı kısa süreli bilinç kaybı olmuştur. Kemik iliğinden yapılan nakillerde en çok bildirilen yan etkiler sırasıyla işleme bağlı ağrı, bel ağrısı, yürüme güçlüğü olmuştur ve ciddi yan etki hiç görülmemiştir. CD34+ hücre sayısı istatistiksel olarak anlamlı olmasada kadın cinsiyette, genç yaş grubunda, kilolu olanlarda ve sigara içmeyenlerde daha yüksek bulunmuştur. 175 vericinin %44'ü (n=77) aynı gün günlük yaşam aktivitelerini yerine getirebilirken, %43,4'ü (n=76) 1-7 günde, %12,6'sı (n=22) >7 günde günlük aktivitelerine dönebilmiştir. Periferik kandan kök hücre bağışı yapan vericilerin %51,4'ü (n=74) aynı gün günlük aktivitelerini yapabilmıştır (p=0,001). 84 çalışan vericiden %27,4'ü (n=23) işlerine aynı gün işe dönebilmiştir ve bunların hepsi sadece periferik kandan kök hücre bağışı yapan vericilerdir. Vericilerin %65,1'i (n=114) tekrar gönüllü kök hücre vericisi olmak isterken, %12,6'sı (n=22) sadece akrabası için verici olabileceğini, %16'sı (n=28) verici olmak istemediğini, %6,3'ü (n=11) ise kararsız olduğunu söylemiştir. Sadece bir verici (%0,6) bağış sonrası kendisini suçlu hissederken, diğer tüm vericiler huzurlu hissetmişlerdir. Vericilerin %92,6'sı (n=162) kök hücre bağışını önermiştir. Nakilden sonraki süreçte vericilerde en çok görülen kronik hastalıklar sırasıyla; %10,3 kas-iskelet-eklem patolojisi, %5,7 kronik yorgunluk, %4 hipertansiyon, %3,4 diabetes mellitüs, %2,3 hiperlipidemi olmuştur.

Sonuç: Kök hücre bağışı konusunda toplumu doğru bilinçlendirmek ve verici adaylarının endişelerini azaltmak önemlidir. Bağış sonrasında ortaya çıkan yan etkilerin çoğu geçici olurken, çok az soranda ciddi yan etki görülmektedir. Donasyon ciddi anlamda günlük aktivite ve iş gücü kayıplarına neden olmamaktadır.

Anahtar Kelimeler: Periferik kan, kemik iliği, yan etki, kök hücre bağışı, telefon görüşmesi, günlük aktivite, iş gücü kaybı

ABSTRACT

Background: Organ, tissue or stem cell donations always start with a voluntary process. Helping a person without any expectation is the greatest source of motivation for the donor. During and after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, the donor may experience a number of adverse medical physical and psychological events. These adverse events can increase anxiety of candidate donors. Also, long-term follow-up comorbid diseases, daily activity and labor losses, donors' thoughts about donation are the subjects that are curious.

Method: The related allogeneic stem cell donors (n=257) who donate between January 2010 and March 2019 were included in the study. After the approval of the Local Ethics Committee, a questionnaire consisting of 14 questions was made by making an average of 10 minutes (min-max:4-21) telephone interview with donors aged 18 and over. The questionnaire included questions that question the demographic characteristics of the donors, their comorbid diseases, the problems they experienced during and after the transplant, their daily activity and labor losses, and the donors' thoughts about donation.

Results: 175 (68,1%) donors from 257 relatives were interviewed. Interviews could not be held with the remaining 82 (31,9%) donors for various reasons. 80,5% (n=66) of the 82 donors could not be reached. 14,6% (n=12) refused to interview. 3,7% (n=3) were excluded from the study because they were under the age of 18. One donor (1,2%) could not be included in the study because he died of hemorrhagic cerebrovascular accident at the age of 54, 5 years after the transplant. Of the 175 donors interviewed, 87 (49,8%) were female and 88 (50,2%) were male. The mean follow-up was $62,7 \pm 34,5$ months (median:61, min-max:4-117). 82,3% (n=144) of donors donated from peripheral blood, 13,1% (n=31) from bone marrow, 4,6% (n=8) from both peripheral blood and bone marrow. Original granulocyte colony stimulating factor was applied to all peripheral stem cell donors. The most commonly reported side effect was bone pain (57,2%) while performing stem cell mobilization. Then, back and low back pain, muscle pain, headache, insomnia, weakness, joint pain and flu-like symptoms were reported complaints respectively. Serious side effects were reported

in 2 (1,31%) female donors donating stem cells from peripheral blood. After leukapheresis, one of the donors had complications that resulted in salpingooferectiony and the other donor resulting in nephrectomy and multiple thrombosis. In addition, splenomegaly without complication was observed in one (0,7%) male donor. The most reported side effects during leukapheresis were neuropathy, hypotension and tetany, respectively. For leukapheresis, only one (2,3%) of the 43 donors inserted central catheters had cardiac arrhythmia and associated short-term loss of consciousness while catheter was inserted. After bone marrow harvesting, the most frequently reported side effects in the donors were procedure-related pain, low back pain, and difficulty walking, respectively and no serious complications were reported. CD34+ cell count was higher in female gender, young age, overweight and non-smoker, but not statistically significant. While 44% (n=77) of 175 donors were able to perform daily living activities on the same day, 43,4% (n=76) performed 1-7 days, 12,6% (n=22) performed >7 days. 51,4% (n=74) of peripheral blood stem cell donors were able to perform daily living activities on the same day (p=0.001). Of the 84 working donors, 27,4% (n=23) were able to return to their jobs on the same day, and all of them were donors that only donated stem cells from peripheral blood. While 65,1% (n=114) of the donors wanted to be volunteers again, 12,6% (n=22) stated that they could only be donors for their relatives, 16% (n=28) did not want to be donors again, 6,3% (n=11) were undecided. While only one (0,6%) of the donors felt guilty for donating, all others felt happy. 92,6% (n=162) of donors recommend hematopoietic stem cell donation. During the follow-up period after transplantation, 10,3% musculoskeletal pathology, 5,7% chronic fatigue, 4% hypertension, 3,4% diabetes mellitus and 2,3% hyperlipidemia were reported.

Conclusion: It is important to raise awareness of the society about stem cell donation and reduce the concerns of donor candidates. While most of the side effects that arise after donation are temporary, serious side effects are observed in very few people. Donation does not cause serious daily activity losses and labor losses.

Keywords: Peripheral blood, bone marrow, side effect, stem cell donation, telephone interview, daily activity, labor losses

KAYNAKLAR

1. Moalic-Allain, V., *Medical and ethical considerations on hematopoietic stem cells mobilization for healthy donors*. Transfus Clin Biol, 2018. **25**(2): p. 136-143.
2. Machaczka, M., et al., *G- CSF mobilized peripheral blood stem cell collection for allogeneic transplantation in healthy donors: Analysis of factors affecting yield*. Journal of clinical apheresis, 2017. **32**(6): p. 384-391.
3. Passweg, J.R., et al., *Hematopoietic stem cell transplantation in Europe 2014: more than 40 000 transplants annually*. Bone Marrow Transplant, 2016. **51**(6): p. 786-92.
4. Riezzo, I., et al., *Donor Selection for Allogenic Hemopoietic Stem Cell Transplantation: Clinical and Ethical Considerations*. Stem Cells Int, 2017. **2017**: p. 5250790.
5. Amrein, K., et al., *Adverse events and safety issues in blood donation--a comprehensive review*. Blood Rev, 2012. **26**(1): p. 33-42.
6. Dönmez, A. *DONÖR KOMPLİKASYONLARI*. 2012; Available from: <http://www.thd.org.tr/thdData/Books/232/donor-komplikasyonlari-ayhan-donmez.pdf>.
7. Makita, K., et al., *Acute myelogenous leukemia in a donor after granulocyte colony-stimulating factor-primed peripheral blood stem cell harvest*. Bone marrow transplantation, 2004. **33**(6): p. 661.
8. Rippon, H.J. and A.E. Bishop, *Embryonic stem cells*. Cell Prolif, 2004. **37**(1): p. 23-34.
9. Sağsöz, H. and M.A. Ketani, *Kök hücreler*. Dicle Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi, 2008(2): p. 29-33.
10. Tekeli, S., et al., *Kök hücreler; mezenkimal kök hücreler ve güncel klinik uygulamaları*. İstanbul Bilim Üniversitesi Florence Nightingale Transplantasyon Dergisi, 2016. **1**(2): p. 72-83.
11. Bozdog, S.C., M.K. Yuksel, and T. Demirer, *Adult Stem Cells and Medicine*. Adv Exp Med Biol, 2018. **1079**: p. 17-36.
12. Ratajczak, M., et al., *Pluripotent and multipotent stem cells in adult tissues*. Advances in Medical Sciences, 2012. **57**(1): p. 1-17.
13. Şahin, F., G. Saydam, and S.B. Omay, *Kök hücre plastisitesi ve klinik pratikte kök hücre tedavisi*. Türk Hematoloji Onkoloji Dergisi, 2005. **1**(15): p. 48-56.

14. Moore, M.A. and D. Metcalf, *Ontogeny of the haemopoietic system: yolk sac origin of in vivo and in vitro colony forming cells in the developing mouse embryo*. Br J Haematol, 1970. **18**(3): p. 279-96.
15. Beri, N.Z. and N. Kadar, *Kök Hücre*.
16. Ivanovic, Z., *Hematopoietic stem cells in research and clinical applications: The "CD34 issue"*. World J Stem Cells, 2010. **2**(2): p. 18-23.
17. Sieff, C.A. *Overview of hematopoietic stem cells*. 2020; Available from: <https://www.uptodate.com/contents/overview-of-hematopoietic-stem-cells>.
18. Ema, H., Y. Morita, and T. Suda, *Heterogeneity and hierarchy of hematopoietic stem cells*. Exp Hematol, 2014. **42**(2): p. 74-82.e2.
19. Bosi, A. and B. Bartolozzi. *Safety of bone marrow stem cell donation: a review*. in *Transplantation proceedings*. 2010. Elsevier.
20. Hansen, J.A., et al., *Transplantation of marrow from an unrelated donor to a patient with acute leukemia*. N Engl J Med, 1980. **303**(10): p. 565-7.
21. Chahla, J., et al., *Bone Marrow Aspirate Concentrate Harvesting and Processing Technique*. Arthrosc Tech, 2017. **6**(2): p. e441-e445.
22. Negrin, R.S. *Sources of hematopoietic stem cells*. 2019; Available from: <https://www.uptodate.com/contents/sources-of-hematopoietic-stem-cells>.
23. Korblyng, M. and E.J. Freireich, *Twenty-five years of peripheral blood stem cell transplantation*. Blood, 2011. **117**(24): p. 6411-6.
24. Tanyeli, A., et al., *Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Tarihçesi*. Arşiv Kaynak Tarama Dergisi, 2014. **23**(1): p. 1-7.
25. Bendall, L.J. and K.F. Bradstock, *G-CSF: From granulopoietic stimulant to bone marrow stem cell mobilizing agent*. Cytokine & growth factor reviews, 2014. **25**(4): p. 355-367.
26. ÜNAL, A. *Kemik İliği Nakli: Kime, Ne zaman, Niçin?* 2002; Available from: http://www.thd.org.tr/thdData/userfiles/file/kemik_iligi.pdf.
27. Passweg, J.R., et al., *Hematopoietic stem cell transplantation: a review and recommendations for follow-up care for the general practitioner*. Swiss medical weekly, 2012. **142**(4142).
28. Gluckman, E., et al., *Hematopoietic reconstitution in a patient with Fanconi's anemia by means of umbilical-cord blood from an HLA-identical sibling*. New England Journal of Medicine, 1989. **321**(17): p. 1174-1178.
29. Sir, G., et al., *Kordon kanı kök hücreleri ve klinik kullanımı*. İstanbul Bilim Üniversitesi Florence Nightingale Transplantasyon Dergisi, 2016. **1**(2): p. 53-58.

30. Cairo, M.S. and J.E. Wagner, *Placental and/or umbilical cord blood: an alternative source of hematopoietic stem cells for transplantation*. Blood, The Journal of the American Society of Hematology, 1997. **90**(12): p. 4665-4678.
31. Roura, S., et al., *The role and potential of umbilical cord blood in an era of new therapies: a review*. Stem Cell Res Ther, 2015. **6**: p. 123.
32. Öztürk, E.S. and S. Kutlutürkan, *Otolog kök hücre infüzyonu sırasında yaşanan bulantı kusmanın yönetiminde farmakolojik olmayan uygulamalar*. Cukurova Medical Journal, 2018. **43**(4): p. 1068-1070.
33. Gale, R.P., et al., *Identical-twin bone marrow transplants for leukemia*. Ann Intern Med, 1994. **120**(8): p. 646-52.
34. Gahrton, G., et al., *Syngeneic transplantation in multiple myeloma - a case-matched comparison with autologous and allogeneic transplantation*. European Group for Blood and Marrow Transplantation. Bone Marrow Transplant, 1999. **24**(7): p. 741-5.
35. TOPRAK, S.K., *Hazırlık Tedavisi: İlkeler, Tam Doz Miyeloablatif, Toksisitesi Azaltılmış ve Non Miyeloablatif Tedaviler*. Türkiye Klinikleri Hematology-Special Topics, 2018. **11**(1): p. 15-29.
36. GÜRMAN, G. *Hazırlama Rejimleri*. 2004; Available from: <http://www.thd.org.tr/thdData/userfiles/file/hazirlamarerejimleri.pdf>.
37. Negrin, R.S. *Preparative regimens for hematopoietic cell transplantation*. 2019; Available from: <https://www.uptodate.com/contents/preparative-regimens-for-hematopoietic-cell-transplantation>.
38. Bacigalupo, A., et al., *Defining the intensity of conditioning regimens: working definitions*. Biol Blood Marrow Transplant, 2009. **15**(12): p. 1628-33.
39. KAPUCU, S.S. and Y. KARACA, *Kök Hücre Naklinde Hasta Değerlendirmesi Ve Bakım*. CÜ Hemşirelik Dergisi, 2008. **12**: p. 52-59.
40. Antin, J.H. and C.N. Duncan. *Evaluation of the hematopoietic cell transplantation donor*. 2019; Available from: <https://www.uptodate.com/contents/evaluation-of-the-hematopoietic-cell-transplantation-donor>.
41. Negrin, R.S. *Donor selection for hematopoietic cell transplantation*. 2019; Available from: <https://www.uptodate.com/contents/donor-selection-for-hematopoietic-cell-transplantation>.
42. Kollman, C., et al., *The effect of donor characteristics on survival after unrelated donor transplantation for hematologic malignancy*. Blood, 2016. **127**(2): p. 260-7.

43. Sacchi, N., et al., *Haematopoietic stem cell donor registries: World Marrow Donor Association recommendations for evaluation of donor health*. Bone Marrow Transplant, 2008. **42**(1): p. 9-14.
44. Erol, A. and A. Bilir, *Hematopoetik Kök Hücre Nakillerinde HLA Doku Tiplemesinin Önemi*. Aydın Sağlık Dergisi. **3**(1): p. 1-8.
45. BEKSAÇ, M., *Hematopoietik Kök Hücre Nakillerinde Uygun Verici Seçimi*. Türkiye Klinikleri J Immun Allergy-Special Topics, 2013. **6**(2).
46. Fernandez Vina, M., H.E. Heslop, and J.N. Barker, *New approaches in alternative donor transplantation*. Biol Blood Marrow Transplant, 2013. **19**(1 Suppl): p. S91-6.
47. Hansen, J.A., et al., *Hematopoietic stem cell transplants from unrelated donors*. Immunological reviews, 1997. **157**(1): p. 141-151.
48. Hurley, C.K., et al., *Advances in HLA: practical implications for selecting adult donors and cord blood units*. Biology of Blood and Marrow Transplantation, 2006. **12**(1): p. 28-33.
49. Marsh, S.G., et al., *Nomenclature for factors of the HLA system, 2010*. Tissue antigens, 2010. **75**(4): p. 291-455.
50. Lee, S.J., et al., *High-resolution donor-recipient HLA matching contributes to the success of unrelated donor marrow transplantation*. Blood, 2007. **110**(13): p. 4576-4583.
51. *Kök Hücre Bağışı, T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI SAĞLIK HİZMETLERİ GENEL MÜDÜRLÜĞÜ TÜRKİYE KÖK HÜCRE KOORDİNASYON MERKEZİ*. 14.02.2020; Available from: <https://turkok.saglik.gov.tr/TR,45925/kok-hucre-bagis-noktalari.html>.
52. Beksaç, M., *HLA doku gruplarının değerlendirilmesindeki ana özellikler, akraba dışı verici taraması ve uygun verici seçiminde uyulması gereken hususlar*. Türk Hematoloji Derneği Dergisi, 2011: p. 22-33.
53. Davies, S.M., et al., *Engraftment and survival after unrelated-donor bone marrow transplantation: a report from the national marrow donor program*. Blood, 2000. **96**(13): p. 4096-102.
54. Kollman, C., et al., *Donor characteristics as risk factors in recipients after transplantation of bone marrow from unrelated donors: the effect of donor age*. Blood, 2001. **98**(7): p. 2043-2051.
55. Nakasone, H., et al., *BM is preferred over PBSCs in transplantation from an HLA-matched related female donor to a male recipient*. Blood Adv, 2019. **3**(11): p. 1750-1760.

56. Vasu, S., et al., *Donor demographic and laboratory predictors of allogeneic peripheral blood stem cell mobilization in an ethnically diverse population*. Blood, 2008. **112**(5): p. 2092-2100.
57. Confer, D.L. and J.P. Miller, *Optimal donor selection: beyond HLA*. Biology of Blood and Marrow Transplantation, 2007. **13**: p. 83-86.
58. Schmidt-Hieber, M., et al., *CMV serostatus still has an important prognostic impact in de novo acute leukemia patients after allogeneic stem cell transplantation: a report from the Acute Leukemia Working Party of EBMT*. Blood, 2013. **122**(19): p. 3359-64.
59. Cohen, J.I., *Epstein-Barr virus infection*. N Engl J Med, 2000. **343**(7): p. 481-92.
60. Styczynski, J., et al., *Impact of Donor Epstein-Barr Virus Serostatus on the Incidence of Graft-Versus-Host Disease in Patients With Acute Leukemia After Hematopoietic Stem-Cell Transplantation: A Study From the Acute Leukemia and Infectious Diseases Working Parties of the European Society for Blood and Marrow Transplantation*. J Clin Oncol, 2016. **34**(19): p. 2212-20.
61. Canaani, J., et al., *ABO incompatibility in mismatched unrelated donor allogeneic hematopoietic cell transplantation for acute myeloid leukemia: A report from the acute leukemia working party of the EBMT*. Am J Hematol, 2017. **92**(8): p. 789-796.
62. Kanda, J., et al., *Impact of ABO mismatching on the outcomes of allogeneic related and unrelated blood and marrow stem cell transplantations for hematologic malignancies: IPD-based meta-analysis of cohort studies*. Transfusion, 2009. **49**(4): p. 624-35.
63. Wirk, B., et al., *Lack of effect of donor-recipient Rh mismatch on outcomes after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation*. Transfusion, 2008. **48**(1): p. 163-8.
64. Worel, N., et al., *ABO mismatch increases transplant-related morbidity and mortality in patients given nonmyeloablative allogeneic HPC transplantation*. Transfusion, 2003. **43**(8): p. 1153-61.
65. Horowitz, M.M. and D.L. Confer, *Evaluation of hematopoietic stem cell donors*. ASH Education Program Book, 2005. **2005**(1): p. 469-475.
66. Hurley, C. and C. Raffoux, *World Marrow Donor Association: international standards for unrelated hematopoietic stem cell donor registries*. Bone marrow transplantation, 2004. **34**(2): p. 103.
67. Pulsipher, M.A., et al., *Lower risk for serious adverse events and no increased risk for cancer after PBSC vs BM donation*. Blood, 2014. **123**(23): p. 3655-63.

68. Miller, J.P., et al., *Recovery and safety profiles of marrow and PBSC donors: experience of the National Marrow Donor Program*. Biol Blood Marrow Transplant, 2008. **14**(9 Suppl): p. 29-36.
69. Fu, S. and J. Liesveld, *Mobilization of hematopoietic stem cells*. Blood Rev, 2000. **14**(4): p. 205-18.
70. Topçuoğlu, P. *KÖK HÜCRE MOBİLİZASYON YETMEZLİĞİ*. 2011; Available from: <http://www.thd.org.tr/thdData/Books/279/kok-hucre-mobilizasyon-yetmezligi-pervin-topcuoglu.pdf>.
71. Akyol, G., et al., *A rare but severe complication of filgrastim in a healthy donor: splenic rupture*. Transfus Apher Sci, 2014. **50**(1): p. 53-5.
72. Behfar, M., et al., *Long-Term Safety of Short-Term Administration of Filgrastim (rhG-CSF) and Leukapheresis Procedure in Healthy Children: Application of Peripheral Blood Stem Cell Collection in Pediatric Donors*. Biol Blood Marrow Transplant, 2018. **24**(4): p. 866-870.
73. Cashen, A., H. Lazarus, and S. Devine, *Mobilizing stem cells from normal donors: is it possible to improve upon G-CSF?* Bone marrow transplantation, 2007. **39**(10): p. 577.
74. Gertz, M.A., *Current status of stem cell mobilization*. British journal of haematology, 2010. **150**(6): p. 647-662.
75. Herbert, K.E., et al., *How we mobilize haemopoietic stem cells*. Intern Med J, 2011. **41**(8): p. 588-94.
76. Chen, J., et al., *Donor body mass index is an important factor that affects peripheral blood progenitor cell yield in healthy donors after mobilization with granulocyte-colony-stimulating factor*. Transfusion, 2014. **54**(1): p. 203-210.
77. Błogowski, W., et al., *Adipose tissue as a potential source of hematopoietic stem/progenitor cells*. Obesity, 2012. **20**(5): p. 923-931.
78. Nuamah, N., et al., *Spontaneous splenic rupture in a healthy allogeneic donor of peripheral-blood stem cell following the administration of granulocyte colony-stimulating factor (g-csf). A case report and review of the literature*. Haematologica, 2006. **91**(5 Suppl): p. ECR08-ECR08.
79. Engelhardt, M., et al., *High-versus standard-dose filgrastim (rhG-CSF) for mobilization of peripheral-blood progenitor cells from allogeneic donors and CD34+ immunoselection*. Journal of Clinical Oncology, 1999. **17**(7): p. 2160-2160.
80. Halter, J., et al., *Severe events in donors after allogeneic hematopoietic stem cell donation*. haematologica, 2009. **94**(1): p. 94-101.

81. Shaw, B.E., et al., *A review of the genetic and long-term effects of G-CSF injections in healthy donors: a reassuring lack of evidence for the development of haematological malignancies*. Bone Marrow Transplant, 2015. **50**(3): p. 334-40.
82. Reddy, R.L., *Mobilization and collection of peripheral blood progenitor cells for transplantation*. Transfusion and Apheresis Science, 2005. **32**(1): p. 63-72.
83. Hölig, K., et al., *Safety and efficacy of hematopoietic stem cell collection from mobilized peripheral blood in unrelated volunteers: 12 years of single-center experience in 3928 donors*. Blood, 2009. **114**(18): p. 3757-3763.
84. Pulsipher, M.A., et al., *Adverse events among 2408 unrelated donors of peripheral blood stem cells: results of a prospective trial from the National Marrow Donor Program*. Blood, 2009. **113**(15): p. 3604-3611.
85. Anderlini, P., et al., *Peripheral blood stem cell donation: an analysis from the International Bone Marrow Transplant Registry (IBMTR) and European Group for Blood and Marrow Transplant (EBMT) databases*. Bone marrow transplantation, 2001. **27**(7): p. 689-692.
86. Pulsipher, M.A., et al., *Acute toxicities of unrelated bone marrow versus peripheral blood stem cell donation: results of a prospective trial from the National Marrow Donor Program*. Blood, 2013. **121**(1): p. 197-206.
87. Chen, S.-H., T.-F. Wang, and K.-L. Yang, *Hematopoietic stem cell donation*. International journal of hematology, 2013. **97**(4): p. 446-455.
88. Donmez, A., et al., *Risk factors for adverse events during collection of peripheral blood stem cells*. Transfus Apher Sci, 2011. **45**(1): p. 13-6.
89. Garcia, M.C., et al., *Motivations, experiences, and perspectives of bone marrow and peripheral blood stem cell donors: thematic synthesis of qualitative studies*. Biol Blood Marrow Transplant, 2013. **19**(7): p. 1046-58.
90. Pillay, B., et al., *The psychosocial impact of haematopoietic SCT on sibling donors*. Bone marrow transplantation, 2012. **47**(10): p. 1361.
91. Kennedy, G., et al., *Impact of stem cell donation modality on normal donor quality of life: a prospective randomized study*. Bone marrow transplantation, 2003. **31**(11): p. 1033.
92. Anderlini, P., et al., *Allogeneic blood progenitor cell collection in normal donors after mobilization with filgrastim: the MD Anderson Cancer Center experience*. Transfusion, 1999. **39**(6): p. 555-560.
93. Reik, R.A., T.A. Noto, and H.F. Fernandez, *Safety of large- volume leukapheresis for collection of peripheral blood progenitor cells*. Journal of Clinical Apheresis: The Official Journal of the American Society for Apheresis, 1997. **12**(1): p. 10-13.

94. Koderá, Y., et al., *PBSC collection from family donors in Japan: a prospective survey*. Bone marrow transplantation, 2014. **49**(2): p. 195-200.
95. Oliveira-Cardoso, É.A.d., et al., *Bone marrow donation from the perspective of sibling donors*. Revista latino-americana de enfermagem, 2010. **18**(5): p. 911-918.
96. Kroschinsky, F., et al., *Severe autoimmune hyperthyroidism after donation of growth factor-primed allogeneic peripheral blood progenitor cells*. Haematologica, 2004. **89**(4): p. ECR05-ECR05.
97. Stricker, R.B., *G-CSF and exacerbation of rheumatoid arthritis*. The American journal of medicine, 1996. **6**(100): p. 665-666.
98. Burt, R.K., et al., *Collection of hematopoietic stem cells from patients with autoimmune diseases*. Bone marrow transplantation, 2001. **28**(1): p. 1-12.
99. Gottenberg, J.E., et al., *Granulocyte colony- stimulating factor therapy resulting in a flare of systemic lupus erythematosus: comment on the article by Yang and Hamilton*. Arthritis & Rheumatism, 2001. **44**(10): p. 2458-2459.

EKLER

Ek-1. Anket Formu

Allojenik Hematopoetik Kök Hücre Nakli Yapılan Hastaların Akraba Donörlerini Değerlendirme Anket Formu

PROTOKOL NO:	İLETİŞİM NO:	TARİH:
ADI SOYADI:	CİNSİYET:	MESLEK:
DOĞUM TARİHİ: YAŞ (sağ ise): ÖLÜM TARİHİ (ölmüş ise):		
NAKİL TARİHİ: KÖK HÜCRE KAYNAĞI: Kemik iliği: ☐ Çevre Kanı : ☐ KÖK HÜCRE SAYISI: ALICI İLE YAKINLIK DERECESESİ:		

(Bu kısım araştırmacı tarafından, arşiv kayıtlarından ve hastane veri sisteminden elde edilen bilgilerle doldurulacaktır)

1) Eşlik eden hastalığınız/hastalıklarınız nelerdir ve ne zaman tanı aldınız?

	EVET	HAYIR	Tanı Yılı
Şeker hastalığı			
Tansiyon yüksekliği			
Böbrek yetmezliği			
Kalp yetmezliği			
Kalp-damar hastalığı			
Solunum yolu darlığı akciğer hastalığı (KOA)			
Astım			
Troid bezinin az/çok çalışması			
Kan hastalıkları	(belirtiniz.....)		
Romatizmal hastalıklar	(belirtiniz.....)		
Kanser	(belirtiniz.....)		
Diğer (belirtiniz)			

2) Mevcut canlı doğum/düşük sayınız kaçtır ve hangi yıl gerçekleşti? (sadece kadın vericiler cevaplayacaktır)

	Sayısı	Yıl
Canlı doğum		1..... 2..... 3..... 4..... 5..... 6.....
Düşük		1..... 2..... 3..... 4..... 5..... 6.....

3) Nakil zamanında /öncesinde;

Vücut ağırlığınız kaçtı?	Kg
Sigara içiyor muydunuz?	☐ Evet ☐ Hayır
Alkol kullanıyor muydunuz?	☐ Evet ☐ Hayır
Hastanede kaç gün kaldınız?	Gün

4) Kemik iliğinden kök hücre bağışında bulunduysanız ne tür şikayetleriniz oldu? (Çevre kanından kök hücre bağışında bulunduysanız bu soruyu cevaplamayınız)

	EVET	HAYIR
İşlem sonrası işlem yapılan bölgede ağrı		
İşlem sonrası işlem yapılan bölgede kanama		
İşlem sonrası işlem yapılan bölgede enfeksiyon		
İşlem sonrası yürüme güçlüğü		
İşlem sonrası bel ağrısı		
İşlem sonrası baş ağrısı		
İşlem sonrası halsizlik		
İşlem sonrası bulantı		
İşlem sonrası kusma		
İşlem sonrası tansiyon düşüklüğü		
İşlem sonrası kırmızı kan hücresi alma ihtiyacı		
İşlem sonrası vitamin (demir, b12, folik asit vb.) alma ihtiyacı		
İşlem sırasında anesteziye bağlı şikayetler	(belirtiniz)	
Diğer (belirtiniz).....		

5) Çevre kanından kök hücre bağışında; (Kemik iliğinden kök hücre bağışında bulunduysanız bu soruyu cevaplamayınız)

Not: Bilgiler tarafınızca hatırlanmadığı takdirde, arşiv kayıtlarından temin edilecektir

Kaç gün boyunca beyaz kan hücresi çoğaltıcı iğne yapıldı?	Gün
Hangi dozda beyaz kan hücresi çoğaltıcı iğne yapıldı?	
Hangi beyaz kan hücresi çoğaltıcı iğne yapıldı?	☐ Filgrastim (Neupogen®) ☐ Lenograstim (Granocyte®)

6) Çevre kanından kök hücre bağışında, beyaz kan hücresi çoğaltıcı iğne uygulaması sırasında ve sonrasında ne tür şikayetleriniz oldu? (Kemik iliğinden kök hücre bağışında bulunduysanız bu soruyu cevaplamayınız)

	EVET	HAYIR
Grip benzeri şikayetler		
Kemik ağrısı		
Bulantı		
Kusma		
Baş ağrısı		
Kas ağrısı		
Halsizlik		
Uykusuzluk		
Dalak yırtılması		
Kalp krizi		
Akciğer damarlarında tıkanıklık		
Bacak damarlarında tıkanıklık		
Beyin damarlarında tıkanıklık		
Diğer (belirtiniz).....		

7) Çevre kanından kök hücre bağışında, hücre toplanması sırasında ne tür şikayetleriniz oldu? (Kemik iliğinden kök hücre bağışında bulundaysanız bu soruyu cevaplamayınız)

	EVET	HAYIR
Ellerde, ayaklarda, ağız çevresinde uyuşma		
Kas kasılması/seğirmesi		
Tansiyon düşüklüğü		
Baş ağrısı		
Diğer (belirtiniz)		

8) Çevre kanından kök hücre bağışında hangi toplar damar kullanıldı? (Kemik iliğinden kök hücre bağışında bulundaysanız bu soruyu cevaplamayınız)

Koldaki yüzeysel toplar damarlar ☐	Boyundaki derin toplar damarlar ☐
---	--

9) Çevre kanından kök hücre bağışında boyundaki derin toplar damar kullanıldı ise ne tür şikayetleriniz oldu? (Koldaki yüzeysel toplar damarlar kullanıldıysa bu soruyu cevaplamayınız)

	EVET	HAYIR
Akciğer sönmesi		
Akciğer zarları arasında kan toplanması		
Kalp ile ilgili şikayetler	(belirtiniz.....)	
Diğer (belirtiniz)		

10) Nakil sonrası günlük yaşam aktivitelerinize ne zaman dönebildiniz?

- a) Hemen
- b) 1-7 gün içinde
- c) >7 gün içinde

11) Nakil sonrası işinize ne zaman başlayabildiniz? (çalışanlar için)

- a) Hemen
- b) 1-7 gün içinde
- c) >7 gün içinde

12) Tekrar gönüllü kök hücre vericisi olur musunuz?

- a) Alıcı yakınım ya da değil evet olurum
- b) Alıcı yakınım olursam olurum
- c) Kararsızım
- d) Hayır olmam

13) Başkasına kök hücre vermek, sizi psikolojik olarak nasıl etkiledi?

- a) Kendimi iyi/huzurlu hissettim
- b) Kendimi kötü/suçlu hissettim

14) Kök hücre vericisi olmayı başkalarına da tavsiye eder misiniz?

- a) Evet ederim
- b) Kararsızım
- c) Hayır etmem

Ek-2. Etik Kurul Onayı

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Allojenik Kök Hücre Nakli Yapılan Hastaların Tam Uyumlu Akraba Donörlerinde Kısa ve Uzun Dönemde Gelişen Yan Etkiler, Komobid Hastalıklar ve Sağkalım Oranlarının Belirlenmesi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı			Açıklama
	SIGORTA	☐		
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☐		
	BIYOLOJİK MATERİYEL TRANSFER FORMU	☐		
	İLAN	☐		
	YILLIK BİLDİRİM	☐		
	SONUÇ RAPORU	☐		
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐		
KARAR BİLGİLERİ	Karar No:21-1411-18	Tarih:25 Aralık 2018		
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gereke, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.			

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Prof.Dr.Mehmet MELLİ

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile ilişkisi	Katılım *	İmza
Prof.Dr.Mehmet MELLİ	Farmakoloji	A.Ü.Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	M. Mellî
Prof.Dr.İrfan SOYKAN	Gastroenteroloji	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	M. Soykan
Prof.Dr.Serdar ÖZTÜRK	Tıbbi Biyokimya	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	S. Öztürk
Prof.Dr.Levent YAZICIOĞLU	Kalp ve Damar Cerrahisi	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	L. Yazıcıoğlu
Prof.Dr.Şule ŞENGÜL	Nefroloji	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☒	S. Şengül
Prof.Dr.İnci İLHAN	Ruh Sağlığı ve Hastalıkları	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☒	I. İlhan
Prof.Dr.Serap SIVRI	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	H.Ü. Tıp Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☒	S. Sivri
Prof.Dr.Zarife ŞENOCAK	İltihap	A.Ü.Hukuk Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☒	Z. Şenocak
Prof.Dr.Banu ÇAKIR	Halk Sağlığı	H.Ü. Tıp Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☒	B. Çakır
Doç.Dr.Derya GÖKMEN	Biyoistatistik	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☒	D. Gökmén
Doç.Dr.Selami Koçak TOPRAK	Hematoloji	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☒	S. Toprak
Doç.Dr.Pınar HURİ	Biyomedikal Mühendisliği	A.Ü. Mühendislik Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☒	P. Hürî
Dr.Öğr.Üyesi Nuket KUTLAY	Tıbbi Genetik	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☒	N. Kutlay
Dr.Öğr.Üyesi Önder İLGİLİ	Tıp Tarihi ve Etik	H.Ü.Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☒	O. İlgili
İffet BERKTAŞ	Matematik Mühendisliği	Türkiye Kömür İşletmeleri Genel Müdürlüğü	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☒	I. Berktaş

*:Toplantıda Bulunma

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı:Prof.Dr.Mehmet MELLİ
İmza:

M. Mellî

Berna İŞİK
A.Ü.T.F. Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
Aslı Çeliker

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Allojenik Kök Hücre Nakli Yapılan Hastaların Tam Uyumlu Akraba Donörlerinde Kısa ve Uzun Dönemde Gelişen Yan Etkiler, Komobid Hastalıklar ve Sağlık Oranlarının Belirlenmesi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Morfoloji Binası 06100 Sıhhiye/ANKARA
	TELEFON	0312 595 82 27
	FAKS	0312 310 63 70
	E-POSTA	etik@medicine.ankara.edu.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ

KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof.Dr.Meltem KURT YÜKSEL			
KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Hematoloji			
KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı			
VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI				
DESTEKLEYİCİ				
PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)				
DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ				
ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	☐		
	FAZ 2	☐		
	FAZ 3	☐		
	FAZ 4	☐		
	Gözlemsel ilaç çalışması	☐		
	Tıbbi cihaz klinik araştırması	☐		
	İn vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları	☐		
	İlaç dışı klinik araştırma	☐		
	Diğer ise belirtiniz: Retrospektif Kohort Araştırması			
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☒	ULUSLARARASI ☐

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı:Prof.Dr.Mehmet MELLİ
İmza:

Berna
A.Ü.T.F. Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
Aslı Gibidir

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfayı imza atmalıdır.



İNSAN ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU KARARI



Tarih: 24.01.2020

Sayın
Prof.Dr.Meltem KURT YÜKSEL
İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı Öğretim Üyesi

Sorumluluğunuzda yürütülmekte olan "Allojenik Kök Hücre Nakli Yapılan Hastaların Tam Uyumlu Akraba Donörlerinde Kısa ve Uzun Dönemde Gelişen Yan Etkiler, Komorbid Hastalıklar ve Sağkalım Oranlarının Belirlenmesi" başlıklı araştırmanıza ait: Araştırma için belirlenen sürede hedeflenen katılımcı sayısına ulaşamayağı öngörülerek araştırmaya haploidentik nakil yapılan hastaların donörlerinin de dahil edilmesi, önceki başvuru formunda hariç tutma kriterleri arasında yer alan 'haploidentik nakil akraba donörler' ibaresinin dahil edilme ölçütleri arasına alınması ve buna hususen araştırma başlığının "Allojenik Hematopoetik Kök Hücre Nakli Yapılan Hastaların Akraba Donörlerinde Kısa ve Uzun Dönemde Gelişen Yan Etkiler, Komorbid Hastalıklar ve Sağkalım Oranlarının Belirlenmesi" olarak değiştirilmesine ilişkin belgeler incelenerek, etik açıdan uygun bulunmuştur.

Karar no:İİ-58-20

Prof.Dr.Nuray YAZIHAN
İnsan Araştırmaları Etik Kurulu
Başkanı