

**T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**ALLOJENİK KÖK HÜCRE NAKLİ VERİCİLERİNDE
MOBİLİZASYON BAŞARISINA ETKİLİ OLAN
FAKTÖRLERİN ARAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. LEYLA BATMAZ

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. ZÜBEYDE NUR ÖZKURT**

**ANKARA
EYLÜL 2015**

**T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**ALLOJENİK KÖK HÜCRE NAKLİ VERİCİLERİNDE
MOBİLİZASYON BAŞARISINA ETKİLİ OLAN
FAKTÖRLERİN ARAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. LEYLA BATMAZ

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. ZÜBEYDE NUR ÖZKURT**

**ANKARA
EYLÜL 2015**

KABUL VE ONAY

GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ TEZ SINAV TUTANAĞI

Adı ve Soyadı	LEYLA BATMAZ
Baba Adı	ŞÜKRÜ
Doğum Yeri/Tarihi	MERSİN / 04.04.1984
Diploma Tarihi / Diploma No	30.06.2008 / 08092006
Mezun Olduğu Fakülte	Üniversitesi Tıp Fakültesi
İhtisas Yaptığı Anabilim Dalı/Bilim Dalı	İç Hastalıkları Anabilim Dalı
İhtisas Süresi	4 yıl 6 ay
Sınav Yapılmasını İsteyen Makam	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı

UZMANLIK TEZİNİN ADI: Allojenik Kök Hücre Vericisinde Mobilizasyon Başarısına Etkili Faktörlerin Araştırılması

TEZ SAVUNMA TARİHİ: 04.09.2015

JÜRİ KARARI: İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda araştırma görevlisi doktor olarak görev yapan Leyla Batmaz'ın 'Allojenik Kök Hücre Vericisinde Mobilizasyon Başarısına Etkili Faktörlerin Araştırılması' isimli tez sunumunu yapmıştır. Tezi başarılı bulunmuştur.

JÜRİ ÜYELERİ

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Zübeyde Nur Özkurt



ÜYE
Prof. Dr A. Münci Yağcı



ÜYE
Prof. Dr. Harika Okutan



TEŞEKKÜR

Tez çalıŐmalarım sűresince kıymetli rehberlik, emek ve ilgisinden dolayı sayın tez danıŐmanım Doç. Dr. Zűbeyde Nur Őzkurt'a, İç Hastalıkları Anabilim Dalı BaŐkanı Prof. Dr. Musa Bali'ye, Hematoloji Bilim Dalı BaŐkanı Prof. Dr. A. Munci Yaėcı'ya ve uzmanlık eėitimi sűresince emeklerini ve bilgilerini esirgemeyen hocalarıma, tezimin veri giriŐinin saėlanması, hasta dosyalarının temininde bűyűk yardımları olan kűk hűcre nakil birimi doktorları, hemŐireleri, personeli ve aferez bűlűmű çalıŐanlarına, birlikte çalıŐtıėım tűm asistan arkadaşlarıma,

Hayatım boyunca her tűrlű desteėini esirgemedi beni bugűnlere getiren, iyiliėe, gűzelliėe ve sevgiye dair ne varsa bana Őėreten canım anneme, sevgili aileme ve tez veri giriŐi ve yazımı sűrecinde bana her tűrlű desteėi veren canım kardeŐim Ali Batmaz'a ve canım arkadaşım Dr. Eda Albayrak'a en içten dileklerle teŐekkűr ediyorum.

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

KABUL VE ONAY	i
TEŞEKKÜR	ii
İÇİNDEKİLER.....	iii
KISALTMALAR	vi
TABLolar.....	viii
ŞEKİLLER	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Kök Hücreler	3
2.2.1. Kök Hücre Çeşitleri.....	4
2.1.2. Hematopoetik Kök Hücreler (HKH) ve HKH Mikro Çevresi ...	5
2.1.3. Hematopoetik Kök Hücre Kaynakları.....	9
2.1.3.1. Kemik iliği.....	9
2.1.3.2. Çevre kanı.....	10
2.1.3.3. Umbilikal kord kanı.....	11
2.1.3.4. Fetal hematopoetik sistem ve embriyonik hematopoetik kök hücreler	12
2.2. Hematopoetik Kök Hücre Nakli.....	12
2.2.1. Tanım	12
2.2.2. Hematopoetik Kök Hücre Nakli Çeşitleri	13
2.3. Allojenik Kök Hücre Nakli	14
2.3.1. Uygun Kök Hücre Vericisi Araştırılması.....	15
2.3.2. Alıcıya Geçebilecek Hastalıklar Açısından Vericinin Değerlendirilmesi	16
2.3.3. Verici açısından Donasyonun Değerlendirilmesi.....	17
2.3.4. Allojenik Vericide Hematopoietik Kök Hücre Kaynağı Seçimi.....	18
2.3.5. Sağlıklı Vericilerde Çevre Kanı Kök Hücre Toplanması.....	20

2.3.5.1.	Mobilizasyon işlemi nedir? Nasıl yapılır?.....	20
2.3.5.2.	G-CSF etkisi ve mobilizasyon mekanizması.....	21
2.3.5.3.	G-CSF yan etkileri.....	24
2.3.5.4.	Aferez işlemi	25
2.3.5.5.	Aferezin yan etkileri	26
2.3.5.6.	Hedef CD34 ⁺ hücre miktarı ve mobilizasyon yetmezliği	27
2.4.	Sağlıklı HKH Vericisi Özelliklerinin Ürüne Etkisi.....	29
3.	GEREÇ VE YÖNTEM.....	34
3.1.	Kök Hücre Nakli Vericileri	34
3.2.	Mobilizasyon ve Aferez	34
3.2.1.	Çevre Kanı CD34 ⁺ Hücre Sayımı.....	35
3.2.2.	Aferez İşlemleri.....	36
3.2.3.	üCD34 ⁺ Hücre Sayımı.....	36
3.3.	Tanımlamalar	37
3.5.	İstatistik	37
3.6.	Etik Kurul Onayı ve Bütçe	38
4.	BULGULAR.....	39
4.1.	Allojenik Kök Hücre Nakli ve Vericilerin Temel Özellikleri.....	39
4.2.	Mobilizasyon ve Aferez İşlemine Ait Bilgiler	40
4.3.	Mobilizasyon ve Aferez Sonuçlarına Etkili Olan Faktörler.....	42
4.3.1.	Cinsiyet.....	42
4.3.2.	Yaş.....	43
4.3.3.	Antropometrik Özellikler	45
4.3.4.	Kan Sayımı ve Demir Parametreleri	47
4.3.5.	Korelasyon Analizi.....	50
5.	TARTIŞMA VE SONUÇ	52
5.1.	Mobilizasyon ve Aferez Sonuçları	52
5.2.	Yaş.....	53
5.3.	Cinsiyet.....	56
5.4.	Antropometrik Ölçümler	57

5.5. Tam Kan Sayımı ve Demir Parametreleri	60
6. KAYNAKLAR	64
7. ÖZET	85
8. SUMMARY	87
9. ÖZGEÇMİŞ	89

KISALTMALAR

AKHN	: Allojenik Kök Hücre Nakli
ALL	: Akut Lenfoblastik Lösemi
ALP	: Alkalen Fosfataz
ALT	: Alanin Transaminaz
AML	: Akut Myeloblastik Lösemi
Ark	: Arkadaşları
ASBMT	: Amerikan Kan ve Kemik İliği Nakli Derneği
BK	: Beyaz Küre
CARs hücreleri	: CXCL12- den zengin retiküler hücreler
CXCL12	: CXC kemokin ligand 12
EBMT	: Avrupa Kemik İliği Nakli Topluluğu
FDA	: Gıda ve İlaç İdaresi
G-CSF	: Granülosit Koloni Uyarıcı Faktör
GM-CSF	: Granülosit-Monosit Koloni Uyarıcı Faktör
GÜTF	: Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
HKH	: Hematopoetik kök hücre
HLA	: İnsan Lökosit Antijeni
Hb	: Hemoglobin
IL-6	: İnterlökin 6
KHN	: Kök Hücre Nakli
LDH	: Laktat Dehidrogenaz

MKH	:	Mezenkimal kök hücre
NMDP	:	Ulusal Kemik İliği Verici Programı
Plt	:	Platelet
SDF1	:	Stromal kaynaklı faktör
TPO	:	Trombopoietin
üCD34 ⁺	:	Ürün CD34 ⁺
VCAM1	:	Vasküler Hücre Adezyon Molekülü 1
VKİ	:	Vücut Kitle İndeksi
YHL	:	Yüksek hacimde lökoferez

TABLULAR

Sayfa No:

Tablo 1.	Hematopoetik kök hücre toplama yöntemlerinin olumlu ve olumsuz yönleri	20
Tablo 2.	Hastaların tanı dağılımı.....	39
Tablo 3.	Mobilizasyon ve aferez işlemi bilgileri	40
Tablo 4.	Mobilizasyon ve aferez sonuçları	42
Tablo 5.	Verici cinsiyetinin mobilizasyon ve aferez sonuçlarına etkisi	43
Tablo 6.	Vericilerin dekadlara göre yaş dağılımı.....	44
Tablo 7.	Verici yaşının mobilizasyon ve aferez sonuçlarına etkisi.....	45
Tablo 8.	Vericilerin ve hastaların antropometrik ölçümleri.....	46
Tablo 9.	Hedef CD34 ⁺ hücre sayısına ulaşan/ulaşamayan vericilerin antropometrik özelliklerinin karşılaştırılması.....	47
Tablo 10.	Mobilizasyon yetmezliği olan/olmayan vericilerin antropometrik özelliklerinin karşılaştırılması	47
Tablo 11.	Vericilerin G-CSF ve aferez öncesi kan sayımı ve demir parametreleri	48
Tablo 12.	Hedef üCD34 ⁺ hücre sayısına ulaşan/ ulaşamayan vericilerin kan sayımı, serum demir parametreleri yönünden karşılaştırılması	49
Tablo 13.	Mobilizasyon yetmezliği olan /olmayan vericilerin kan sayımı, serum demir parametreleri yönünden karşılaştırılması	50

ŞEKİLLER

Sayfa No:

Şekil 1. Kök Hücrelerin Özellikleri	3
Şekil 2. Kök Hücre Çeşitleri	4
Şekil 3. Stabil koşullarda HKH ve kemik iliği arasındaki etkileşimler	7
Şekil 4. Mobilizasyon sırasında kemik iliği mikro çevresinde değişiklikler	23
Şekil 5. Verici ağırlığı ve ortalama CD 34 ⁺ hücre sayısı arasındaki ilişki.....	31

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Allojenik hematopoetik kök hücre nakli (AKHN) birçok hematolojik hastalığın standart tedavi basamaklarında yer almaktadır (1). AKHN için gereken hematopoetik kök hücreleri (HKH) vericiden elde etmek için 3 kaynak vardır: Kemik iliği, çevre kanı ve umbilikal kord kanı. Erişkin hastalar için en sık kullanılan HKH kaynağı çevre kanıdır (1).

Allojenik hematopoetik kök hücre vericilerinden elde edilmesi hedeflenen en az ürün miktarı 4×10^6 CD34⁺ hücre/kg olarak belirlenmiştir (2). Yetersiz kök hücre infüzyonu, graft yetmezliği, artan nakil ilişkili mortalite riski ve daha kötü sağ kalım sonuçları ile birlikte (3-5). Bunun yanı sıra artan G-CSF ve aferez seansı sayısı vericide yan etki riskini de artırmaktadır. Çoğu merkez için amaç tek aferez uygulaması ile hedef kök hücre ürününe ulaşılmasıdır (6).

Mobilizasyon öncesi verici seçerken başarılı mobilizasyon sağlanabilecek verici seçimi, verici ve alıcı ile ilgili riskleri, işleme bağlı gelişebilecek komplikasyonları azaltır. Bundan dolayı başarılı mobilizasyon ile ilişkili etkenleri tanımlamak önemlidir (6). Ek olarak, düşük yoğunluklu hazırlık rejimlerinde ve yarı uyumlu vericiden yapılan AKHN uygulamalarında daha yüksek miktarda HKH kullanılması da başarılı mobilizasyonun önceden bilinmesinin önemini arttırmıştır.

Allojenik vericilerde erkek cinsiyet ve genç erişkin yaş grubu başarılı mobilizasyonu öngören parametreler arasında sayılmaktadır. Allojenik vericide boy, kilo ve vücut kitle indeksi parametrelerinin kök hücre mobilizasyonuna etkisini gösteren az sayıda çalışma bulunmaktadır (7).

Literatürde artan demir yükünün başarısız otolog kök hücre mobilizasyonuna neden olabileceğini gösteren veriler bulunmasına karşın (8), allojenik kök hücre vericisinde demir profilinin hematopoetik kök hücre mobilizasyonu başarısında etkisi olup olmadığına ait bilgi bulunmamaktadır. Artan demir yükünün reaktif oksijen radikallerinde artışa neden olduğu ve hücre-doku hasarı yoluyla kemik iliği ve kök hücre fonksiyonlarını bozduğu düşünülmektedir. Allojenik vericilerde transfüzyonel demir yükü olmasa da demir metabolizmasındaki kimi değişiklikler benzer sonuçlara neden olabilir.

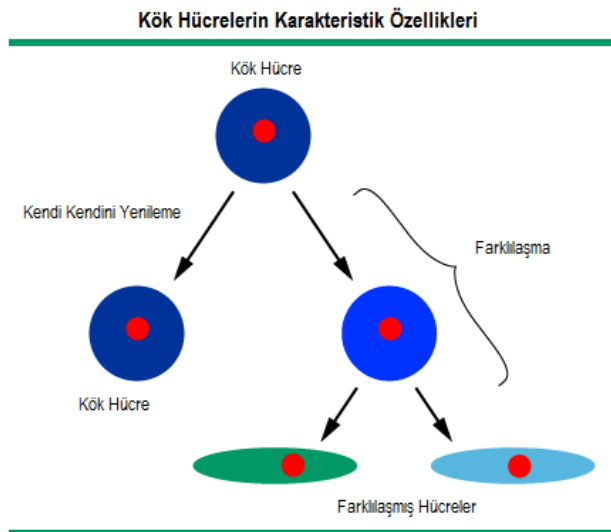
Bu tez çalışmasında HKH vericilerinin tıbbi dosyalarını geriye dönük inceleyerek, vericilerin demografik verilerinin, boy, kilo, vücut kitle indeksi ölçümlerinin, nakil öncesi demir parametrelerinin, HKH ürünü miktarına etkisinin olup olmadığını araştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Kök Hücreler

Kök hücreler, canlı organizmalarda uzun süre bölünebilen, kendini yenileyebilen ve gerekli koşullarda farklılaşarak diğer doku hücrelerine dönüşebilen hücrelerdir (9). Şekil1’de kök hücrelerin özellikleri gösterilmektedir (10).

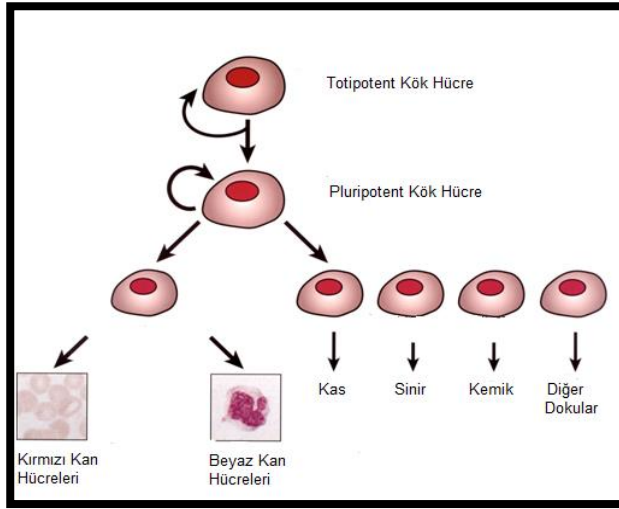
Kendini yenileme özelliği hücrelerin biyolojik olarak yaşlanmaksızın ve farklılaşma potansiyelini kaybetmeksizin çoğalabilmesinin göstergesidir. Kendini yenileme özelliği her zaman aynı hücreye bölüneceği anlamına gelmez, bölünme sonucu kendinden farklı hücreler de oluşabilir (11, 12). Bir dokudan elde edilen kök hücrelerin, uygun uyarılarla ve uygun ortam şartlarında, farklı doku hücrelerine dönüşebilme yetenekleri olduğu bilinmektedir. Bu özellik *plastisite* (*transdiferansiyasyon*) olarak tanımlanır (13).



Şekil 1. Kök Hücrelerin Özellikleri

2.2.1. Kök Hücre Çeşitleri

Kök hücreler totipotent, pluripotent ve multipotent olmak üzere 3 grupta toplanır (Şekil 2).



Şekil 2. Kök Hücre Çeşitleri (14)

Totipotent kök hücreler, organizmadaki tüm hücrelere dönüşebilecek hücrelerdir. Totipotent hücreler zigot oluşuktan sonra embriyonun 5. gününe kadar olan blastomer hücreleridir. Embriyonik ve ekstraembriyonik dokuları da içeren, tam ve işlev gören bir canlıyı oluşturabilecek hücre tiplerine farklılaşabilirler (15).

Pluripotent kök hücreler, embriyoda bulunan hücrelerdir. Germ hücreleri de dahil olmak üzere embriyonun tüm hücrelerine dönüşebilirler. Uygun koşullarda 200 hücre türüne dönüşebilecek potansiyele sahiptirler, buna karşın işlev gören bir organizmayı oluşturamazlar (15).

Multipotent kök hücreler, yalnızca bir germ tabakasındaki hücreleri oluşturabilirler. Hematopoetik multipotent kök hücreler özelleşmiş kan hücrelerine dönüşebilme yeteneğine sahiptir. Multipotent hücreler doğumla birlikte kordon kanında ve erişkin vücudunda özellikle kemik iliği ve yağ dokusunda bulunurlar (15).

Erişkin kök hücreler, yaşamı boyunca daha sınırlı olmakla birlikte kendini yenileyebilir, erişkin dokularda öncü ve özelleşmiş hücrelere farklılaşabilirler. Daha çok elde edildikleri dokuya dönüşme potansiyelleri vardır ve *multipotent kök hücrelerdir*. Bu hücrelerin, vücut dışında embriyonik kök hücreler kadar uzun süre özelliklerini koruyarak çoğalma yetenekleri yoktur. Hücrel fenotipik özellikleri yüzey belirteçleri ile ayırt edilebilmektedir (16-18).

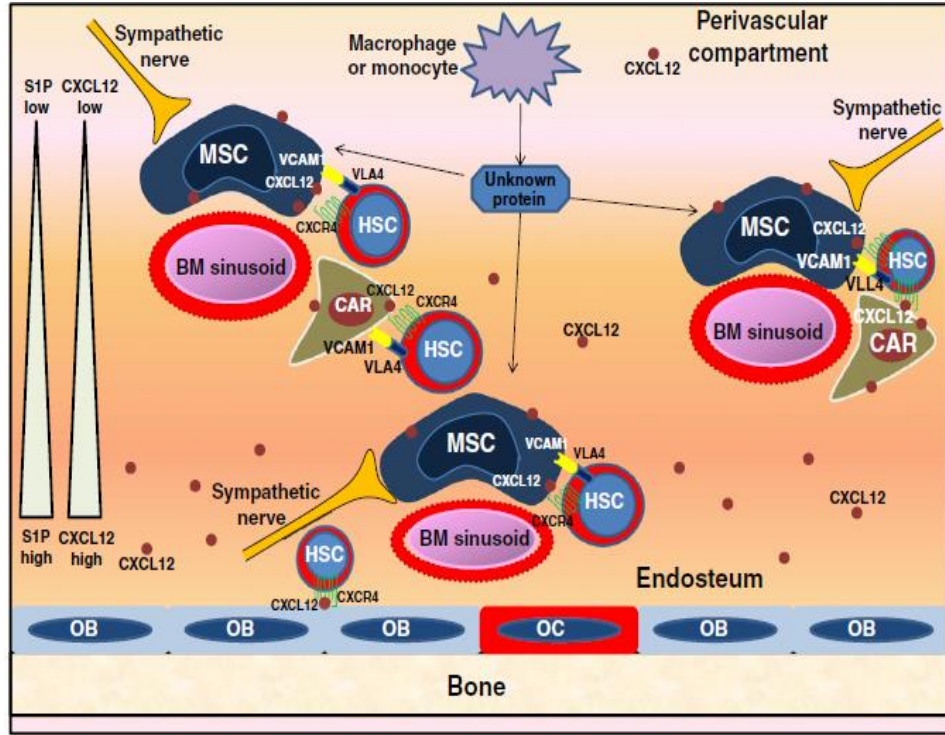
2.1.2. Hematopoetik Kök Hücreler (HKH) ve HKH Mikro Çevresi

Hematopoetik kök hücreler, eritrositlere, lökositlere ve trombositlere farklılaşabilen erişkin multipotent kök hücrelerdir (19). Kendini yenileyebilir ve uygun uyarılarla adiposit, kardiyomyozit, endoteliyal ve pankreatik hücreler gibi diğer özelleşmiş dokulara farklılaşabilirler (plastisite) (20). Hematopoetik kök hücreler, hematopoetik kök hücre naklinde, kanserlerin graft versus tümör ile tedavisinde, immun tolerans indüksiyonunda, gen tedavisinde ve rejeneratif tıpta kullanılır (21).

Hematopoetik kök hücre mikro çevresi (niş): HKH'lerin biyolojik işlevlerini düzenleyen ve devam ettiren özelleşmiş bir yuvadır. HKH nişi, mezenkimal kök hücrelerden kaynaklanan osteoblast, endotel hücreleri, fibroblast,

yağ hücreleri, ekstrasellüler matriks proteinleri ve stromal hücrelerden oluşur. HKH nişi endosteal ve perivasküler olmak üzere 2 ayrı anatomik yerleşkeden oluşur. *Endosteal niş*, kemiğin iç yüzeyindedir. *Perivasküler niş*, kemik iliği kavitesine yakın yerleşim gösterir, endotel hücreleri ve matriks sinuzoidlerini çevreleyen diğer stromal hücrelerden oluşur (22).

HKH nişi osteoblastlar, endotelyal hücreler, makrofajlar, nöral hücreler, nestin⁺ mezenkimal kök hücreler (nestin⁺ MKH), CXC kemokin ligand 12 (CXCL12)'den zengin retiküler hücreler (CARs)'den oluşur. Osteoblastlar endosteal nişin ana hücresidir (22). Bu hücreler HKH'lerin devamı, istirahati ve fonksiyon görebilmesi için gerekli olan osteopontin (OPN), N-cadherin, anjiopietin-1 (Ang-1), trombopietin (TPO), Jagged1 (Notch ligand), CXCL12, diğer adı ile SDF1 (stroma kaynaklı faktör), gibi çok sayıda faktör salgırlar (23). Osteblastlar aynı zamanda HKH farklılaşmasına ve çoğalmasına neden olan G-CSF, GM-CSF ve IL-6 gibi faktörler salgırlar (24).



Şekil 3. Stabil koşullarda HKH ve kemik iliği arasındaki etkileşimler

HKH nişinde nestin⁺ MKH'ler ve CXCL12'den zengin retiküler hücreler (CARs) CXCL12 sentezleyen 2 önemli hücredir. Vasküler birimler, endosteal kompartmandan çok perivasküler kompartmanda daha yaygın bulunur ve nestin⁺ MKH'ler, kemik iliği sinüzoidleri ve nöral hücrelerden oluşur. Bu birimler CXCL12/CXCR4, S1P/S1P1 reseptör, VCAM1/VLA4 ve diğer sekrete edilen faktörler ve yüzey reseptörlerinin etkileşimi aracılığıyla HKH'leri çeker ve burada tutar. Vasküler birimlerin osteoblastlar ve osteoklastlar ile ilişkili olduğu endosteumda ekstrasellüler CXCL12 ve S1P konsantrasyonları daha yüksektir. CARs hücreleri bu birimlere perivasküler kompartmanda katılır. Kemik iliği makrofajları HKH nişinin görevini sürdürmesinde önemli rol oynarlar. Çünkü nestin⁺ MKH'lerin CXCL üretimini regüle eden proteinler salgırlarlar (22).

Endosteal nişe ek olarak vasküler nişte de HKH fonksiyonunu düzenleyen çok çeşitli hücre vardır. Bunlar MKH, CARs, nöral hücreler ve endotelial hücrelerdir (22). Nestin⁺ MKH kemik iliği sinüzoidlerinde sıkı bir şekilde bulunur ve osteoblastlara kıyasla daha yüksek seviyede CXCL12, SCF, IL-7, vasküler hücre adezyon molekülü 1 (VCAM1) salgırlar. Bu hücrelerin kemik iliğindeki HKH ile yakın ilişkisi vardır ve bu hücrelerin yokluğu HKH sayısının azalması ve HKH'lerin kemik iliğine yerleşmesinde belirgin azalma (%90 kadar) ile

sonuçlanmıştır. MKH'ler gibi CXCL12'den zengin retiküler hücreler de HKH ile ilişkilidir ve yüksek seviyelerde CXCL12 ve SCF salgılar ve bu hücrelerin ortadan kaldırılması HKH sayısında ve döngüsünde azalmaya neden olur. Nestin⁺ MKH'lerin osteoblast, adiposit ve kondrosit gibi hücrelere farklılaşma potansiyeli varken, CARs hücreleri ise adipo-osteogenetik öncüdür (22).

Son zamanlarda kemik iliği makrofajlarının HKH nişinin önemli bir parçası olduğu gösterilmiştir (25, 26). Chow ve ark.'nın yaptığı çalışmada makrofajların MKH'lerin fonksiyonunu düzenleyerek, kemik iliğinde birikmesini sağladığını göstermiştir (25). Çok sayıda *invivo* fare modelinde kemik iliğinde makrofajların azalması ile MKH'lerde HKH'lerin devamı için önemli olan genlerde belirgin azalma ve kemik iliğinde CXCL12 düzeylerinde %40 azalma saptanmıştır (25).

HKH'lerin büyük çoğunluğu kemik iliğinde istirahat halindedir ve sadece çok az sayıda HKH durağan şartlarda çevre kanında dolaşır. Yangı, kanama, miyokard enfarktüsü gibi farklı stres durumlarında dolaşan HKH sayısı artar (27-29). HKH'ler kemik iliği stromal hücreleri ile etkileşimi ve kemik iliği-çevre kanı arasındaki kemotaktik ajanların gradienti aracılığıyla kemik iliğinde tutulur (22).

Kemik iliğindeki stromal hücreler HKH'lerin yüzeyindeki reseptörlere bağlanacak çok sayıda sitokin ve adezyon molekülü sentezler. Bu moleküler etkileşimler:

1. Kemik iliği stromal hücrelerin (çoğunlukla CARs) ürettiği CXCL12-HKH yüzeyinde ifadelenen CXCR4
2. VCAM-VLA-4
3. SCF-c-kit (HKH üzerinde)

4. Kemik iliği stromal hücreleri tarafından üretilen TPO (aynı zamanda karaciğerde de üretilir) – HKH üzerindeki reseptör MPL
5. Kemik iliği stromal hücrelerdeki Ang-1 – HKH’lerde ifadelenen Tie-2 reseptörleri

Bu etkileşimler HKH’leri istirahat halinde tutar ve toksik streslerden korur. CXCL12’nin reseptörü olan CXCL4’e bağlanması, HKH’lerin kemik iliğine yerleşmesini ve kemik iliğinin tekrar yapılanmasını sağlar, HKH’leri istirahate (G0) sevk eder. CXCR4’ün yok edilmesi HKH’lerin G0’dan çıkmalarına ve hücre siklusuna girmelerine neden olur. CXCR12/CXCL4 ve VCAM1/VLA4 yolakları, istirahat ya da istirahatin bölünmesi ve hücre döngüsünde önemli belirleyicilerdir (22). Tie1, MPL VE C-Kit ve ligandlarının etkileşimi uzun dönemde çoğalabilen HKH’lerin istirahate ya da kendi kendini yenileme yolağına girmesinde önemli bir rol oynar (30-32).

2.1.3. Hematopoetik Kök Hücre Kaynakları

HKH, kemik iliği, çevre kanı, umbilikal kord kanı, fetal hematopoetik sistem ve embriyodan elde edilebilir.

2.1.3.1. Kemik iliği

Kök hücre naklinde ilk kullanılmış olan kök hücre kaynağı kemik iliğidir. Ameliyathane şartlarında, genel veya lokal anestezi altında, özel aspirasyon iğneleri ile posterior iliak kemikten aspirasyon yapılarak HKH’ler toplanır. Toplanan

ürünün içinde HKH yanı sıra stroma hücreleri, kan öncül hücreleri, olgun lökositler ve eritrositler de bulunur (1, 33).

Kemik iliğinden örnek alınırken toplamda 10-15 ml/kg-alıcının ağırlığı olacak şekilde her aspirasyon bölgesinden yaklaşık 5-10 ml aspirasyon yapılır. Bu işlem yetişkin bir alıcı için ortalama 700-1500 ml olana kadar tekrar edilir. Hematopoetik kök hücre nakli için hastanın kilosu başına en az 2×10^8 mononükleer hücre gereklidir. Ulusal Kemik İliği Verici Programı (NMDP)'nin yayınladığı klavuzlarda vericiden alınan kemik iliği miktarını 20 ml/kg-verici ağırlığı olarak sınırlanmıştır. Heparin ya da asit-sitrat-dekstran kemik iliği ürününü antikoagüle etmek için kullanılır. Ürün dondurularak saklanacaksa, kırmızı kan hücreleri dondurma işleminden önce ayrıştırılmalıdır (33).

2.1.3.2. Çevre kanı

Hematopoetik kök hücrelerin çevre kanında da dolaştığı bilinmektedir. Sağlıklı vericilerde durağan koşullarda dolaşımdaki çekirdekli hücrelerin %0.06'sı CD 34⁺ hücredir, kemik iliğinde ise bu oran %1.1'dir, ikisinin arasındaki fark ise yaklaşık 18 kattır (34).

Güncel uygulamalarda HKH kaynağı olarak çevre kanı, kemik iliğine göre daha sık tercih edilmektedir (35). EBMT 2009 yılında çoğu merkezde çevre kanının hem allojenik hem de otolog kök hücre naklinde ilk seçenek kök hücre kaynağı haline geldiğini bildirmiştir (36).

Çevre kanından kök hücrelerin toplanması, HKH'lerin granülosit koloni uyarıcı faktör (G-CSF) gibi hematopoetik büyüme faktörlerin etkisi ile kemik

iliğinden çevre kanına göç ettirilmesi (mobilizasyonu) sonrası aferez işlemi ile yapılır. G-CSF myeloid seriyi proteolitik enzimleri üretmek üzere uyarır. Bu enzimler HKH'ler ile stromal hücreler arasındaki hücre adezyon moleküllerinin etkileşimini bozar, bu da HKH'lerin vasküler kompartmana göçü ile sonuçlanır (37). Toplanan hücrelerin sadece %5-20'si gerçek HKH'dir (35).

2.1.3.3. Umbilikal kord kanı

Kordon kanı çok çeşitli kök hücre ve öncül hücre içerir. Yapılan çalışmalar kordon kanında erişkin çevre kanından 10 kat daha fazla farklı tipte hematopoetik öncül hücrenin olduğunu göstermiştir (38). Her kordon kanı ünitesinin içerdiği çekirdekli hücre sayısı, tipik kemik iliği ürününde olan hücre sayısının onda biri, çevre kanı ürününün de 100 biri kadardır (39).

Kemik iliği ürünü ve G-CSF uygulanmamış çevre kanında hücre içeriği farklıdır. Ottinger ve ark., ile Körbling ve ark.'nın yaptığı çalışmalarda gösterildiği gibi kemik iliği ürününde toplam T hücre, monosit ve doğal öldürücü hücre (NK) sayısı, çevre kanına göre 10 kat daha fazladır (34, 40). $CD3^+ CD4^- CD8^-$ doğal supresor hücreler ise çevre kanında kemik iliğine göre 9 kat fazla, $CD19^+$ hücreleri ise 6 kat fazladır. Kemik iliği ürününde $CD34^+$ ve $CD3^+$ hücre sayıları G-CSF ile mobilize edilmiş çevre kanı veya kemik iliği ürünü ile karşılaştırılmıştır. G-CSF ile mobilize edilmiş çevre kanında $CD34^+$ ve $CD3^+$ hücre sayıları G-CSF uygulanmamış kemik iliği ürününe göre 2-4 kat ve 10-12 kat daha fazladır (34).

2.1.3.4. Fetal hematopoetik sistem ve embriyonik hematopoetik kök hücreler

Fetal hematopoetik sistem, HKH laboratuvar çalışmaları için önemli bir kaynaktır, ancak klinik çalışmalarda kullanılmaz. Belli koşullarda kültüre edilmiş insan embriyonik germ hücrelerinden kaynaklanan hücre serilerinden HKH elde edilebilir (41). İnsan embriyonik ve embriyonik germ hücrelerinden elde edilen HKH'lerin uzun dönemde kendini yenileme ve kan hücrelerine farklılaşma yeteneği konusu henüz ayrıntılı bir şekilde çalışılmamıştır (35).

2.2. Hematopoetik Kök Hücre Nakli

2.2.1. Tanım

Hematopoetik kök hücre nakli (KHN) doğuştan ya da kazanılmış, benign veya malign birçok hastalıkta tedavi seçeneklerinde yer almaktadır. HKH nakli hematopoetik sistemin yeniden yapılanmasını sağlamak amacıyla kişinin kendinden veya doku grubu uyumlu kişilerden kök hücrelerin toplanarak uygun koşullarda alıcıya nakledilmesidir (42).

Erişkinde *otolog KHN*'nin en sık endikasyonları, multipl myelom (MM), malign lenfoma, akut myeloblastik lösemi (AML) iken, *allojenik KHN*'nin en sık endikasyonları akut myeloblastik lösemi, akut lenfoblastik lösemi (ALL), myelodisplastik sendrom (MDS), tirozin kinaz inhibitörlerine dirençli kronik myelositik lösemi (KML), lenfoma, aplastik anemi ve paroksizmal nokturnal hemoglobinüri'dir (43).

2.2.2. Hematopoetik Kök Hücre Nakli eşitleri

Singeneik KHN, genetik olarak aynı bireyler arasında yapılan nakil şeklidir. Alıcının ve vericinin tüm genetik özellikleri ve HLA antijenleri aynıdır. Tek yumurta ikizleri buna örnektir. Tüm nakillerin yaklaşık %1'ini oluşturur (44). Otolog kök hücre nakline benzer olarak alıcı-verici arasında genetik farklılık olmadığından verici atak hastalığı (graft versus host hastalığı) veya graft versus tümör etkisi beklenmez.

Otolog KHN, hastanın kendinden toplanan HKH'lerin yüksek doz kemoterapi ve/veya radyoterapi sonrası hastaya geri verilmesi esasına dayanır (44). Asıl amaç yüksek doz kemoterapi ve/veya radyoterapi verebilmek ve bu myeloablatif hazırlık rejimi sonrası hematopoezin idamesini otolog HKH desteği ile sağlayabilmektir. Özellikle yüksek doz kemoterapiye yanıt veren malinitelerde kullanılmaktadır (45).

Allojenik KHN, HLA uyumu vericiden alıcıya kök hücrelerin transfer edilmesidir. Uyumda en önemli gen çiftleri HLA-A, HLA-B, HLA-C ve HLA-DR içeren lokuslardır. Allojeneik KHN yapılırken tam uyumlu kardeş, akraba ya da akraba-dışı verici aranır. Ancak tam uyumlu verici bulunmaması durumunda kısmen uyumlu akraba verici, diğer özellikler de göz önünde bulundurularak seçilebilir (44).

AKHN'den önce ve/veya sonra hastaya hazırlık rejimi ve immun supresif tedavi uygulanır. Bu kemoterapötik ve immun supresif ilaç kombinasyonları graftın reddini, graft versus host hastalığını önlemeyi ve primer hastalığı da etkili olmayı

hedefler. Hazırlık rejimi yoğunluğuna göre AKHN'ler myeloablatif, non-myeloablatif, azaltılmış yoğunlukta ve mini-allo olarak tanımlanmaktadır.

Myeloablatif rejimler: Tek bir ajan ya da kombine ajanlardan oluşur. Kemik iliğindeki hematopoetik hücreleri yok eder. Myeloablatif rejim uygulanmasından 1-3 hafta içinde derin pansitopeni oluşur. Pansitopeni çok uzun sürelidir, genellikle de geri dönüşümsüzdür. Hematopoetik kök hücre infüzyonu ile hematopoez yeniden başlamadığı sürece çoğunlukla fataldir (46).

Nonmyeloablatif rejimler: Bu rejimde amaç minimal sitopeni ile birlikte belirgin lenfopeni oluşturulmasıdır. Minimal sitopeni nedeniyle kök hücre desteğine ihtiyaç yoktur. Fludarabin ve/veya Anti timosit globülin içeren, 2 Gy'den az dozda total vücut ışınlaması içeren hazırlık rejimleri non myeloablatif rejime örnektir. Bununla birlikte bu rejimi alanlarda genellikle myeloablasyon gelişir. Çünkü engraftmanla gelişen verici T lenfositleri genellikle alıcının hematopoetik hücrelerini ortadan kaldırır, bu da verici hematopoezinin yerleşmesine izin verir (46).

Azaltılmış yoğunlukta rejimler: Azaltılmış yoğunlukta rejimler myeloablatif ve non myeloablatif sınıfına girmeyen ara grup bir rejimdir. Uzayan sitopenilere neden olur ve HKH desteğine ihtiyaç duyar. Bu rejimler genellikle ≤ 8 mg/kg oral busulfan veya ≤ 140 mg/m² melfalan içerir (46).

2.3. Allojenik Kök Hücre Nakli

AKHN sağlıklı gönüllü vericiden hastaya HKH transferidir (44). AKHN uzun soluklu bir süreç olup hastanın bilgilendirilmesi ve onayı alındıktan sonra

hastanın AKHN için uygunluğunun değerlendirilmesi, uygun verici seçimi, kök hücre kaynağının seçilmesi, kök hücre ürününün elde edilmesi, ürünün infüzyonu veya saklamaya hazırlanması, hastaya hazırlık rejiminin ve immun supresif tedavinin verilmesi, kök hücre infüzyonu yapılması, engraftman ve iyileşmenin kaydedilmesi, erken ve geç AKHN komplikasyonlarının izlemi ve tedavisini içerir (47-49).

Verici yönünden allojenik kök hücre naklinin temel iki aşaması vardır:

- 1- Uygun vericinin seçimi
- 2- Vericiden kök hücre elde edilmesi

2.3.1. Uygun Kök Hücre Vericisi Araştırılması

Hasta ve verici adayları insan lökosit antijenleri (HLA) açısından mutlaka karşılaştırılmalıdır. Bu konuda en önemli gen çiftleri 6. kromozomun kısa koluna sıkıca bağlanan ve haplotip şeklinde kalıtım gösteren HLA-A, HLA-B, HLA-C ve DR lokuslarıdır. HLA uyumlu olma şansı 4 kardeşte birdir. Bununla birlikte Birleşik Devletler'de küçük aile yapıları nedeniyle, hastaların ancak %30'unda HLA uyumlu kardeş bulunmaktadır. Uygun verici seçiminde öncelikli kriter, HLA tam uyumlu kardeş vericinin olmasıdır. Tam uyumlu kardeş verici yoksa 1 antijen uyumsuz kardeş aranır. HLA uyumlu kardeşi olmayan hastalarda 2 çözüm bulunmaktadır: Ulusal ve uluslararası kemik iliği verici programları aracılığıyla akraba olmayan fakat yakın HLA uyumu olan bir kişi bulmak veya kısmi uyumlu (haploidentik) akraba verici kullanmak (44).

NDMP'nin yaptığı son analizlerde Amerika Birleşik Devletleri'nde hastaların %56'sı için 10'dan fazla HLA uyumlu verici olduğu gösterilmiştir. Mobilizasyon ve KHN başarısını arttırmayı sağlayacak en uygun akraba veya akraba dışı vericiyi seçmek için HLA'ya ek olarak hangi özelliklerin etkili olabileceğini araştıran çok sayıda çalışma mevcuttur (50-52). Genellikle araştırılan verici özellikleri, yaş, cinsiyet, parite, ırk, CMV serolojisi, ABO kan grubu ve HLA uyumudur.

Uygun verici seçimi nakil başarısını etkileyen önemli faktörlerden biridir. HLA uyumu yönünden verici olabilecek adaylar, aşağıda sayılan diğer medikal durumlar yönünden değerlendirmeye alınır.

2.3.2. Alıcıya Geçebilecek Hastalıklar Açısından Vericinin Değerlendirilmesi

Öncelikle tüm vericiler sağlıkla ilgili tüm özgeçmiş bilgilerini bir forma doldururlar. Bu formlardan elde edilen bilgiler ile kişinin olası verici olması açısından uygun nitelikleri olup olmadığına bakılır. Her verici adayı alıcıya geçebilecek hastalıklar açısından değerlendirilir. Anketlerde bulunan sorularla cinsel hayatı, partner sayısı, kronik ya da akut dönemdeki hastalıkları, ilaç kullanımı, dövme, malarya ya da deli dana hastalığına maruz kalabileceği yerlere seyahat öyküsü, HBV, HCV, HIV gibi viral enfeksiyonlar da sorgulanır (1). HIV, sifiliz, HTLV gibi herhangi bir pozitif sonuç varlığında verici mobilizasyon programından çıkarılmalıdır. HBV enfeksiyonu geçirip iyileşmiş kişiler güvenli bir şekilde verici olabilir, hatta aktif HBV enfeksiyonu geçiren alıcıda HBV'ye karşı

immunitiyi destekler (53, 54). Uygun diğer bir verici olmadığı zaman HBV yuzyey antijeni pozitif olan kişiler de verici olabilir. Bu durumda alıcılar antiviral profilaksi almalıdır, unku bu alıcılarda nakil sonrası hepatik komplikasyon ve nakil ilişkili mortalite riski daha yuzyektir (55, 56). Vericilerde HCV pozitifliği HKN için gorece kontrendikedir (1). Alıcılarda CMV pozitifliği HKN sonuçlarını olumsuz etkilemekle birlikte vericinin CMV durumu nakil sonuçlarını daha az etkiler (50). VZV ve EBV serolojisinin bakılmasında fayda vardır. Bu viral enfeksiyonların pozitifliği, kişinin verici olmasına engel olmasa da alıcıya profilaksi yapılması ya da nakil sonrası dönemde izlem sıklığını arttırılmasını gerektirebilir (1).

Vericideki otoimmun ve genetik bozukluklar da potansiyel olarak alıcıya geçebilir (57). Orak hücreli anemi taşıyıcısı olan ya da talasemi taşıyıcısı olan kişiler verici olabilir (58).

Vericilerin psikolojik durumu donasyondan önce değerlendirilmelidir. Vericilerin kök hücre nakli için gerçekten gönüllü verici olduklarını anlamak önemlidir. Vericiler kemik iliği nakli için baskı altında olmamalıdır. Vericilerden aydınlatılmış onam alınmalıdır. ocuk vericiler yalnızca akrabaları için verici olabilir ve aydınlatılmış onam ailelerinden alınır (1).

2.3.3. Verici açısından Donasyonun Değerlendirilmesi

Tüm vericiler önceki sağlık sorunları, aldığı tedaviler, alerjiler ve aile öyküsü açısından değerlendirilmelidir. Kemik iliği vericileri daha önce geçirilen ameliyatlar ve yapılan anesteziinin tipi açısından sorgulanmalıdır. Solunum, kardiyovasküler, iskelet ve santral sinir sisteminin ayrıntılı değerlendirilmesi verici

açısından önemlidir. Kemik iliği vericilerinde havayolu ve iliak kemik girişimi sorgulanmalıdır. Çevre kanı kök hücre vericilerinde ise kardiyovasküler ve nörolojik sistemi de içerecek şekilde tüm sistemler değerlendirilmelidir. Vasküler giriş yollarını ve dalak muayenesini de içerecek şekilde ayrıntılı fizik muayene yapılmalıdır. Daha önceki kan bağıışı, aferez öyküsü, venöz giriş yollarında karşılaşılan problemler, otoimmün hastalıklar, dalak ile ilgili hastalıklar ve hemoglobinopatiler hakkında da vericiler sorgulanmalıdır (1).

Otoimmün hastalıkları olan vericiler hematopoetik kök hücre vermek için uygun değildir, çünkü hastalığın semptomları G-CSF uygulanması ile artabilir (59-61), hastalık çevre kanı kök hücreleri ya da kemik iliği ile alıcıya aktarılabilir (62, 63). Tüm üreme çağındaki kadın vericilere gebelik testi yapılmalıdır. Gebeliğin ikinci trimesterinde başarılı kemik iliği ürünü alınmasına (64) ve başarılı çevre kanı kök hücre donasyonu olmasına (65, 66) karşın güvenli sınırlarda kalmak için akraba-dışı çevre kanı kök hücre donasyonu ve kemik iliğinden ürün alınması görece kontrendikedir (1).

2.3.4. Allojenik Vericide Hematopoietik Kök Hücre Kaynağı Seçimi

Allojenik kök hücre kaynağı hastaya veya vericiye ait özelliklere göre seçilir. Çevre kanından ya da kemik iliğinden kök hücre toplanmasının kararı hastanın primer hastalığı, vericinin yaşı ve ek hastalıklarına bağlı olarak değişir. Örneğin, orak hücre anemi ve talasemi taşıyıcıları hem çevre kanı hem de kemik iliğinden kök hücre vericisi olabilirken, karmaşık hemoglobinopatisi olan vericiler dalak komplikasyonları nedeniyle G-CSF alamaz ve çevre kanı kök hücre vericisi

olamazlar (58). Aynı şekilde otoimmün hastalıkları olan vericilerin hastalıkları G-CSF uygulaması ile alevlenebileceği için çevre kanından kök hücre vericisi olmaya uygun değildirler (59-61).

Yapılan çalışmalarda sitokinle mobilizasyon sonucu elde edilen çevre kanı ürününde kemik iliği ürününe kıyasla daha fazla miktarda CD34⁺ ve CD3⁺ hücre elde edilmiş, nakiller daha hızlı engraftman, azalmış nüks ve benzer sağ kalım ile sonuçlanmıştır (67, 68). Çevre kanı KHN, daha erken hematopoetik iyileşme sağladığı için ileri evre ve enfeksiyon riski yüksek hastalarda özellikle tercih edilmektedir (69).

Kemik iliğinden ürün elde edilmesi bir işlemle yapılabilirken G-CSF ile çevre kanından ürün elde edilmesi için 4-6 gün beklenir ve aferez ile ürün toplanması işlemi 1-3 gün sürer. Kemik iliğinden ürün elde edilmesi genel ya da epidural anestezi altında yapılır. Genel anestezinin mevcut riskleri ilerleyen yaş ve eşlik eden başka hastalıklarla artar. Diğer yandan çevre kanı mobilizasyonu 1 yaşından 80'li yaşlara kadar yapılabilir. Bu işlemde venöz bir yola ihtiyaç duyulması ana kısıtlayıcı faktördür (34). Kemik iliğinden ve çevre kanından kök hücre toplanmasının olumlu ve olumsuz yönleri Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1. Hematopoetik kök hücre toplama yöntemlerinin olumlu ve olumsuz yönleri (34, 47-49)

Kök hücre kaynağı	Kemik iliği	Çevre kanı
Olumlu yönleri	<ul style="list-style-type: none">- Bir günlük toplama- Santral kateter yerleştirilmez- G-CSF kullanımına gereksinim yok	<ul style="list-style-type: none">- Genel anestezi uygulanmaz-Hastaneye yatışı gerektirmez- Daha hızlı nötrofil ve platelet engraftmanı kaydedilir
Olumsuz yönleri	<ul style="list-style-type: none">- Genel anestezi gerektirir- Anesteziye ait komplikasyonlar- İşleme bağlı ağrı ve kanama riski- Sıklıkla hastaneye yatış gerektirir- Daha yavaş nötrofil ve platelet engraftmanı	<ul style="list-style-type: none">-G-CSF uygulamasına ait komplikasyonlar- Afereze ait komplikasyonlar- Santral kateter takılması gerekebilir- Katetere ait kanama, emboli ve enfeksiyon gibi komplikasyonlar-Toplama işlemi birkaç gün sürebilir

2.3.5. Sağlıklı Vericilerde Çevre Kanı Kök Hücre Toplanması

2.3.5.1. Mobilizasyon işlemi nedir? Nasıl yapılır?

Kemik iliğinden çevre kanına HKH'lerin çıkarılması işlemine *çevre kanı kök hücre mobilizasyonu* denir (70). Aferez işlemi ile bu kök hücrelerin vericiden alınması işlemine de *donasyon* denir.

1993'te Weaver ve ark. sinjenik nakilde çevre kanı kök hücre mobilizasyonunda G-CSF kullanımının başarılı olduğunu göstermiştir (71). Sağlıklı vericilerde kök hücreleri mobilize etmek için 10 yılı aşkın G-CSF kullanılmaktadır. G-CSF 4-6 gün boyunca günde 1 kez 10-16 mcg/kg subkutan

enjeksiyon şeklinde uygulanmaktadır. Günlük tek ya da ikiye bölünmüş dozda kullanılabilir. Çevre kanı HKH'leri G-CSF uygulanmasının 4-5. gününde sürekli akım hücre ayraçları kullanılarak toplanır. AKHN için optimal CD34⁺ miktarı 2-8x10⁶/alıcının ağırlığı (kg) (1) olmakla birlikte genellikle en az 4x10⁶ CD 34⁺ hücre/kg tercih edilir (2). Bu miktarlar daha hızlı nötrofil ve trombosit engraftmanı, azalmış nakil ilişkili mortalite ve daha uzun sağ kalım ile ilişkilidir (3-5). Vericiler yeterli ürün kök hücre sayısına ulaşana kadar bir ya da birkaç gün aferez işleminden geçerler (1).

Yüksek hacimde kanı hızlı kan akım oranlarında işleyebilen lökoferez ekipmanlarının gelişmesiyle, daha yüksek hacimde kanın bir seferde işlenmesi olanaklı hale gelmiştir. Yüksek hacimde lökoferez (YHL), tek bir aferezle (ortalama 5 saatten daha uzun süre boyunca) en az 3 misli hacimde kanın (genellikle 15-35 L) işlenmesini sağlar (1).

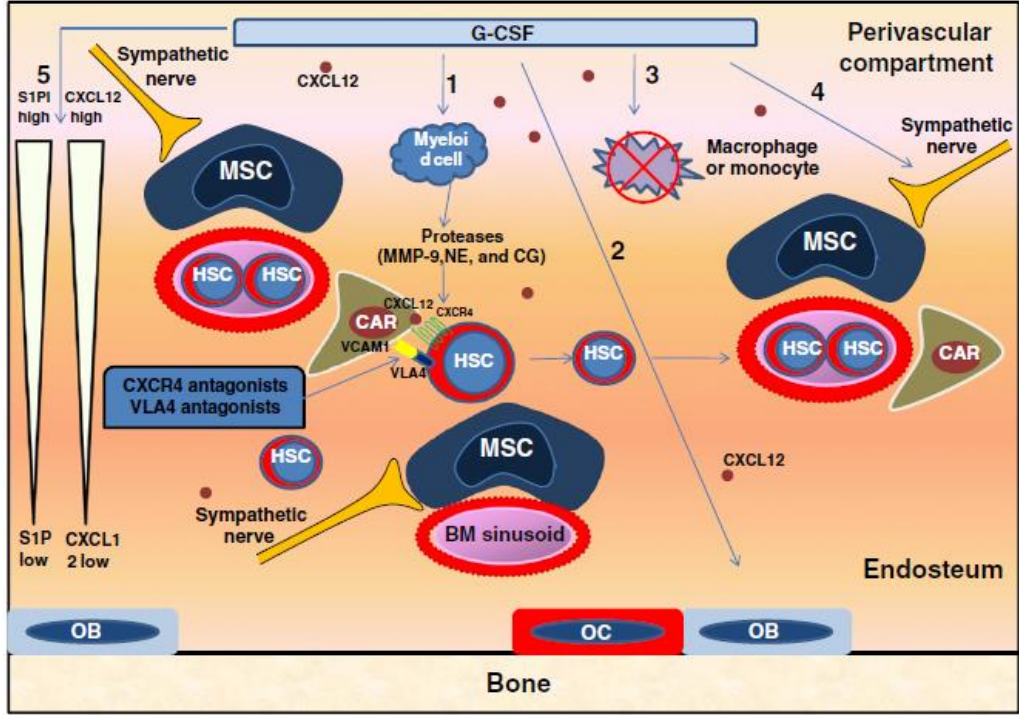
2.3.5.2. G-CSF etkisi ve mobilizasyon mekanizması

Kararlı durumda çevre kanı kök hücrelerinin %0.05'den daha azı CD34⁺ dir. Mobilizasyonda kullanılan ajanlar hematopoetik kök hücrelerin stromal hücrelere adezyonunu engellemekte ve kemotaktik gradienti değiştirmektedir. Otolog kök hücre toplamasında kullanılan kemoterapiler, çevre kanı HKH'lerinin 5-15 kat artışına yol açar. Kemoterapi ve büyüme faktörlerinin birlikte kullanılması, CD34⁺ hücreleri çevre kanı lökositlerinin %6'sına kadar artırır. Aralık 2008'de FDA stromal kaynaklı faktör 1 SDF-1 (SDF-1)'in reseptörü CXCR4'ün geri dönüşümlü antagonisti plerixaforu (AMD3100) hodgkin dışı lenfoma (NHL) ve

MM hastalarının otolog çevre kanı HKH mobilizasyonu için onaylamıştır (22). CXCR4 ve VLA4 antagonistleri gibi kemokin reseptörlerini ve adezyon faktörlerini doğrudan hedef alan ajanlar, uygulandıktan sonra saatler içinde HKH'leri çevre kanına doğru hareketlendirirler. Buna karşın G-CSF ya da siklofosfamid kemik iliği mikro çevresinde değişiklik yaparak tepe mobilizasyon etkisine ulaşmak için günlere ihtiyaç duyar (22). Bunlar aynı zamanda mobilizasyon öncesi HKH'lerin proliferasyonunu da uyarır (72). G-CSF ve siklofosfamid verilmesi kemik iliğinde yüksek proteolitik ortam yaratır (22). Özellikle kemik iliği myeloid hücreleri matrix metalloproteinaz-9 (MMP-9), cathepsin-G ve nötrofil elastaz gibi çok sayıda proteaz salgılar. Bu proteazlar kit-L, VCAM1, CXCL12 gibi kök hücre destekleyici çok sayıda molekülün yıkımında rol oynar. HKH'lerin stromal hücrelerle adezyonu sağlayan bu reseptörlerin yıkımı HKH'lerin çevre kana mobilizasyonu ile sonuçlanır (73, 74).

Allojenik vericide çevre kanı HKH mobilizasyonu için tek başına G-CSF kullanılır (75). Vericilerde G-CSF'in en sık kullanılan dozu 10mcg/kg/gündür ve 5.günde afereze başlanır. Yeterli CD34⁺ hücre toplayıncaya kadar aferezle birlikte G-CSF uygulanır. G-CSF' in daha yüksek dozlarının kök hücre ürününe etkisi yoktur (22). Hashimoto ve ark. 5 gün boyunca 8 ya da 16 mcg/kg G-CSF uygulanması ile CD34⁺ hücre miktarında anlamlı bir fark olmadığını göstermiştir (76). G-CSF'in günde 2 kez uygulanması daha fazla CD34⁺ hücreyi mobilize etmesine karşın (77, 78), günde tek doz hem uygulama kolaylığı hem de sağlıklı vericilerin %95'inde yeterli kök hücre ürünü elde edilebilmesi nedeniyle daha sık tercih edilmektedir (79). Yapılan çalışmalarda G-CSF'nin HKH'leri nişde tutan

mekanizmaları baskıladığını ve HKH'leri istirahatte tutan genlerde down regulasyona neden olduğu gösterilmiştir. G-CSF tedavisi makrofaj/monositlerde, nestin⁺ MKH'lerde ve olgun osteoblastlarda baskılanmaya, CXCL12 ve diğer adezyon moleküllerinin ifadenmesinde ve salınmasında azalmaya neden olur (25, 26, 80).



Şekil 4. Mobilizasyon sırasında kemik iliği mikro çevresinde değişiklikler (22).

Osteoblastlar HKH proliferasyon ve farklılaşmasını uyaran G-CSF salgırlar. Bununla birlikte yüksek konsantrasyonda ekzojen G-CSF verilerek HKH'lerin çevre kanına mobilizasyonu uyarılabilir. G-CSF'nin olası etki mekanizmaları:

- 1) Myeloid hücrelerden proteazların salgılanmasını uyarır ve HKH'leri kemik iliği stromal hücrelere bağlayan adezyon moleküllerini yıkar.
- 2) Endosteumdaki osteoblastları baskılar.
- 3) Makrofajların MKH'leri uyarmasını inhibe eder, bu da CXCL12 üretim ve ifadenmesinde azalma ile sonuçlanır.
- 4) Kemik iliği mikroçevresinde sempatik uyarıları artırır.
- 5) S1P ve CXCL12 gibi kemotaktik faktörlerin gradientlerini değiştirir.

CXCR4 ve VLA4 antagonistleri gibi diğer mobilize edici ajanlar doğrudan HKH - stromal hücre etkileşimlerini hedef alarak bozar (22). Şekil 4'te G-CSF'in kemik iliği mikro çevresinde yaptığı değişiklikler gösterilmiştir.

2.3.5.3. G-CSF yan etkileri

G-CSF'nin en sık ve kısa süreli yan etkisi kemik ağrısı (%71), halsizlik (%33), baş ağrısı (%28), uykusuzluk (%14) ve bulantıdır (%11). Daha az sıklıkta görülen yan etkiler ateş, terleme ve baş dönmesidir. Bu belirtiler doz ilişkili, çoğunlukla geçici ve tolere edilebilir düzeydedir (1, 58, 81, 82). Kadın vericilerde bu yan etkilerin daha sık görüldüğü gösterilmiştir (58, 82).

EBMT, çevre kanı KHN vericilerinde %0.1 oranında ciddi yan etki geliştiğini bildirmiştir (83). Bu seride 25 ciddi olayın 7'si derin ven trombozu veya pulmoner emboli, 5'i dalak rüptürü, 2'si kanama, 2'si miyokard infarktüsü, 1'i nöbet, 1'i ciddi HT, 1'i aritmi, 1'i transfüzyon ilişkili akut akciğer hasarı (TRALI) ve 5'i de tanımlanamayan vakaları içermektedir (83). Vericilerin %1-3'ünde G-CSF'ye bağlı ciddi komplikasyonlar nedeni ile çevre kanı KHN donasyon işleminin

iptal edildiği bildirilmiştir (84, 85). Sağlıklı vericide çevre kanından kök hücre toplanmasının mortalite riski 10000-20000'de bir olarak saptanmıştır ve risk kemik iliğinden kök hücre toplanması ile benzerdir (1).

G-CSF serum laktat dehidrogenaz (LDH), alkalen fosfataz (ALP) ve alanin transaminaz (ALT) değerlerini ortalama 2 kat artırır ve genellikle serum potasyum magnezyum ve ürik asit seviyelerinde çok az değişiklikler olur (84, 86).

EBMT 2009 raporunda sağlıklı HKH vericilerinde G-CSF' nin uzun dönemdeki yan etkileri bildirilmiştir (36). Buna göre 51024 vericinin 20'sinde hematolojik malinite gelişmiş olup sıklığı genel popülasyondan farksız bulunmuştur.

2.3.5.4. Aferez işlemi

Kök hücreler çevre kanından aferez ile toplanmaktadır. Aferez cihazlarında hedef, mononükleer hücreleri toplamaktır. Bu cihazlar, antikoagülanlı kanın santrifüj yöntemi kullanılarak bileşenlerine ayrılması prensibi ile çalışmaktadır. Vasküler giriş yolu olarak periferik venöz sistem veya santral venöz kateter kullanılır. Hasta/vericiden alınan tam kan, antikoagüle edilir ve cihazın santrifüj sistemine gönderilir. Santrifügasyon ile tam kan, plazma, trombosit, lenfosit-monosit-granülosit ve eritrosit tabakası olarak, özgül ağırlıklarına göre, farklı katmanlara ayrılır. Kök hücreler trombosit ile granülositlerin arasındaki tabakada toplanır (87).

Toplanan ürünün hematokrit düzeyi (Hct) %2-3 arasında olacak şekilde ayarlanır. Burada amaç, dondurularak saklanan ve daha sonra eritilen ürünlerin

infüzyonu sırasında hemolizini ve hemolize bağlı gelişen böbrek fonksiyon bozukluğunu önlemektir. Ayrıca Hct yükseldikçe ürünün granülosit içeriği de artmakta ve lenfosit içeriği azalmaktadır. Bu da, aferez tekniğiyle elde edilen ürünün CD34⁺ hücre miktarında düşüőe neden olmaktadır. Üründe trombosit içeriği de düşük tutulmalıdır. Böylece, vericinin trombositopeniye girmesi ve üründe agregasyon/pıhtılaőma olasılığı engellenmiő olmaktadır (87).

2.3.5.5. Aferezin yan etkileri

En sık kullanılan antikoagulan sitrat-dekstroz-solüsyon A (CDA) ilişkili belirtiler aferezin en sık yan etkileridir. Sitratin kandaki kalsiyumu bağlaması ile hipokalsemi gelişebilir ve hipokalseminin belirtileri görülebilir (1). Sitrata toksitesi ve hipokalsemi belirtileri aşağıdaki gibidir:

Hafif belirtiler

Ağız çevresinde parestezi, yüzde uyuőukluk

Hapőırmak

Dudakları çiğnemek

Orta derecede belirtiler

Eller, ayaklar ve/veya göğüste ilerleyen parestezi

Titreme

Bulantı-kusma, karın ağrısı

Baş dönmesi, hafif hipotansiyon

Huzursuzluk

Ağır derecede belirtiler

Kas krampları, şiddetli abdominal kramp

Tremor

İdrar inkontinansı

Ölüm korkusu

Bulanık ve çift görme

Bilinç kaybı

Aferezin en sık görülen yan etkileri parestezi %39, hipotansiyon %4 ve baş ağrısı %1,4 olarak bildirilmiştir (88).

Sağlıklı vericide afereze ait yan etkiler aşağıdaki gibidir (89):

1. Hipovolemi: Senkop, aşırı terleme, bulantı-kusma, hipotansiyon
2. Vazovagal etkiler: Senkop, bradikardi, aşırı terleme, solukluk
3. Venöz giriş yeri: Hematom, sinir hasarı, lokal enfeksiyon, tromboflebit
4. Sitrat toksisitesi
5. Allerjik reaksiyonlar
6. Mekanik hemoliz
7. Hava embolisi
8. Trombosit sayısında azalma
9. Lenfosit sayısında azalma

2.3.5.6. Hedef CD34⁺ hücre miktarı ve mobilizasyon yetmezliği

Başarılı bir HKN için, myeloablatif hazırlık rejiminden sonra kemik iliğinde her üç hücre seriyi yeniden yapılandırarak HKH miktarının infüzyonu gereklidir (22). Çok sayıda çalışma infüze edilen HKH sayısı ile engraftman arasındaki pozitif

korelasyonu göstermiştir (90-92). Yetersiz CD34⁺ hücre mobilizasyonu kök hücre nakli tedavisi seçeneğini zora sokar, aferez gün sayısı ve işlem sayısı artışı ile afereze ait yan etki sıklığını arttırır. Çevre kanından HKH toplanamazsa kemik iliğinden toplama yapmak gerekebilir. Tüm bu gereksinimler maliyet artışı ve yan etki artışı ile sonuçlanır. Daha az ürün ile yapılan kök hücre nakilleri engraftman gecikmesi veya engraftman başarısızlığı, kanama ve enfeksiyon riskinde artış, transfüzyon ihtiyacında artış ve hastanede kalış süresinde uzama ile sonuçlanır (90-92).

Mobilizasyon işleminin amacı hızlı hematopoetik iyileşme sağlayacak uygun CD34⁺ hücreyi toplayabilecek çevre kanı kök hücre sayısına ulaşmaktır. Halen en düşük sınır olarak 2×10^6 CD 34⁺ hücre/kg kabul edilmektedir. Bu sınırın altında hızlı ve tam hematopoetik iyileşme riske girmektedir (22,93). Bununla birlikte $\geq 5 \times 10^6$ /kg olan kök hücre miktarı hızlı nötrofil ve trombosit iyileşmesi ile ilişkilidir, hastadan hastaya daha az değişkenlik gösterir. Kaynakların etkin kullanımı yönünden bu miktar otolog KHN için en uygun hedef değer olarak düşünülmüştür (94). Non myeloablatif rejimlerde 8×10^6 /kg CD 34⁺ hücre miktarı artmış kronik yaygın GVHH, azalmış nüks oranı ve hastalıksız yaşam süresinde artış ile ilişkili bulunmuştur (95). Uyumlu akraba-dışı vericilerde 4.5×10^6 /kg'dan fazla hücre verilmesinin hızlı engraftman ve uzun sağ kalımla ilişkili olduğu saptanmıştır (4).

Sağlıklı vericilerde G-CSF bazlı rejimlerle %2-40 oranında mobilizasyon yetmezliği bildirilmektedir (7, 79, 96-100). Mobilizasyon yetmezliği en az 5 gün G-CSF uygulamasından sonra en az 3 aferez ile yeterli kök hücre toplanamaması

veya kök hücre aferezinin başlatılabilmesi için yeterli çevre kanı kök hücre sayısına ulaşamamasıdır. Daha önce belirtildiği gibi 2×10^6 CD34⁺ hücre /kg dan daha düşük miktarda infüzyonlar engraftman yetmezliği ve graft disfonksiyonu ile sonuçlanabilir. Bu bağlamda çoğu nakil kliniği 2×10^6 CD34 hücre/kg değerini mobilizasyon yetmezliği tanımında sınır olarak kullanır (22, 70).

Klinik pratikte *allojenik verici mobilizasyonu* yapılırken daima tek başına G-CSF kullanılır. Bundan dolayı mobilizasyon yetmezliği olan vericilerde G-CSF dozu, etken maddesi ve uygulama şekli değiştirilebilir değişkenlerdir. Hasta birkaç ay bekleyebilecek durumda ise aynı vericiden yeniden mobilizasyon birkaç ay sonraya ertelenir (70).

2.4. Sağlıklı HKH Vericisi Özelliklerinin Ürüne Etkisi

Sağlıklı vericide mobilizasyon yetmezliğinin ön görülmesi mobilizasyon yetmezliğinin olumsuz sonuçları nedeni ile oldukça önemlidir. Literatürde allojenik vericide mobilizasyon ve afereze etkili olan faktörlerin araştırıldığı çalışmalar mevcuttur (7, 79, 97, 98, 101-103). Çalışmalarda yaş, cinsiyet, vücut ağırlığı, vücut kitle indeksi, kan sayımları ve G-CSF öncesi çevre kanı kan CD34⁺ hücre sayısı araştırılan parametrelerdir (79, 97, 98, 101, 102).

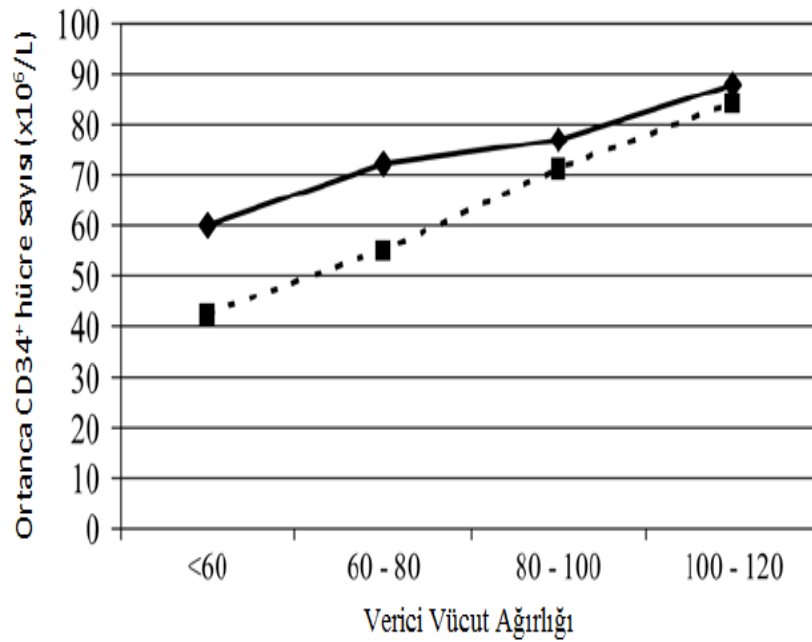
Kök hücre nakillerinde vericinin genç olması daha yüksek engraftman oranı, daha uzun hastalısız sağ kalım ile daha az akut ve kronik GVHH'na yol açmaktadır (50, 52, 104, 105). Verici yaşı HLA uyumundan sonra alıcının sağ kalımını etkileyen vericiye ait en önemli özelliktir (50). Buna karşın HKH vericisi yaşının çevre kanı kök hücre ürünü miktarı ile ilişkisi konusunda çelişkili sonuçlar yer

almaktadır. Kimi çalışmada yaşın etkisinin olmadığı (106-108) gösterilmekle birlikte bazı çalışmalarda genç yaşın mobilizasyon üzerinde pozitif etkisi olduğu (6, 97, 98) saptanmıştır. Ayrıca ileri yaşın mobilizasyon üzerine negatif bir etkisi olduğu ileri sürölmekle birlikte ileri yaş sınırının ne olduğu belirsizdir (97, 98, 109).

Üründe HKH miktarına etkili olduğu düşünölen temel özelliklerden biri vericinin cinsiyetidir. Genel olarak doku bankalarına kayıtlı verici adaylarının yarısından fazlası kadın olmasına karşın, oran nakil yapılan vericilerde erkek lehine dönmektedir (52). Bunda rol oynayan etkenlerin başında kadından yapılan nakillerde daha yüksek GVHH olması ve var ise erkek vericilerin tercih edilmesidir (50, 110, 111). Kadın verici dezavantajı, gebelikte kazanılan farklı antijenik özelliklerden kaynaklanır. Dezavantaj vericinin gebelik sayısı arttıkça artar. Tek gebelik, 2 veya daha fazla gebelikten daha az önemlidir (50). Kollman ve ark. cinsiyetin sağ kalım, akut GVHH ve engraftman üzerine etkili olmadığını göstermiştir. Kadın vericilerdeki etki gebelik öyküsü olan kadın vericilerle sınırlı olmakla birlikte kronik GVHH gelişme olasılığı daha fazla görölmüştür (50).

Erkek vericilerin daha yüksek vücut ağırlığına sahip olup iyi bir CD 34⁺ hücre miktarı sağlayabilme potansiyelleri olduğu düşünölmektedir (52). NMDP'nin verilerine göre erkek vericilerden alınan ortalama kemik iliği ürünü miktarı 1,1 L olmakla birlikte erkek vericilerin %25'inde bu miktar 1.35 L'yi geçmektedir. Kadın vericilerde ise bu 1.0-1.2 L arasında değişmektedir. Vücut ağırlığına oranlandığında kadınlardan daha fazla kemik iliği ürünü alınabilirken (50), vücut ağırlığından bağımsız hesaplamada erkek vericilerden kadınlara göre daha fazla CD34⁺ hücre elde edilebildiği rapor edilmiştir (112). NMDP analizinde

5 gün boyunca cilt altına 10 mcg/kg filgrastim alan erkek vericilerin aferez öncesi çevre kanında CD 34⁺ hücrelerin daha fazla olduğu gösterilmiştir (Şekil 5) (50). Kadın ve erkek vericiler arasında ortalama CD34⁺ hücre sayısı farkı, vücut ağırlığı düştükçe %30-%40'a kadar çıkmaktadır (52).



Şekil 5. Verici ağırlığı ve ortalama CD 34⁺ hücre sayısı arasındaki ilişki(52)

Aferez öncesi çevre kanı CD34⁺ hücre konsantrasyonu ortanca değerleri 60-120 kg aralığındaki erkekler (koyu çizgi) kadınlar (noktalı çizgi) için yukarıda gösterilmiştir. Tüm vericiler 5 gün boyunca günlük ~ 10 µg/kg filgrastim almışlar. Ortanca CD34⁺ hücre konsantrasyonları erkek vericilerde daha yüksektir, özellikle bu fark düşük vücut ağırlığında daha belirgindir. Bu ortanca değerler kadın ve erkek için vücut ağırlığı arttıkça artmaktadır (p<0.001).

Vericinin kilosu arttıkça elde edilen CD 34⁺ hücre sayısı da artmaktadır (50, 103, 113). Vücut ağırlığı daha fazla olan insanlar daha fazla toplam kan hacmine sahip oldukları için kemik iliğinden nakil yapılacağı zaman tercih edilirler (114). Şekil 5, günlük 10 mcg/kg standart filgrastim alan çevre kanı HKH vericilerinde vericinin ağırlığı ve aferez öncesi çevre kan CD 34⁺ düzeyleri arasında güçlü bir

ilişki varlığını göstermektedir (52). Chen ve ark. vücut kitle indeksinin mobilizasyon yanıtı ve ürüne etkili önemli bir faktör olduğu saptamıştır. Vücut kitle indeksi fazla olan vericilerin göreceli olarak daha fazla G-CSF almalarına ya da mobilizasyona etkili bilinmeyen intrensek faktörlere bağlı olabileceği düşünülmektedir. Bu intrensek faktörlerin her vericide bulunan adipoz doku miktarı ile orantılı olduğu düşünülmektedir (115).

Demir yüklenmesi hematolojik hastalığı olan hastalarda AKHN öncesi ve sonrasında sıklıkla gözlenen bir durumdur. Ferritin demir depolarını gösteren bir belirteçtir. Bununla birlikte ferritin inflamasyon durumlarında da yükselir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda nakil öncesi yüksek ferritin düzeylerinin daha kötü toplam sağ kalım ve tedavi ilişkili komplikasyon ile ilişkili olduğunu göstermiştir (116-118). Tüm bu bilgilere karşın literatürde allojenik kök hücre vericisine ait demir profilinin hematopoetik kök hücre mobilizasyonuna etkisi olup olmadığı bilgisi bulunmamaktadır. Otolog kök hücre vericilerinde artmış demir yükünün azalan kök hücre ürünü ile ilişkili olduğu merkezimizde yapılan 118 hastayı kapsayan geriye dönük bir çalışmada rapor edilmiştir (8). Ayrıca bir başka çalışmada da, 51 otolog kök hücre vericisinde, artan transfüzyonel demir yükünün başarısız kök hücre mobilizasyonu ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (119). Artan demir yükünün reaktif oksijen radikallerinde artışa neden olduğu ve hücre-doku hasarı yoluyla kemik iliği ve kök hücre fonksiyonlarını bozduğu düşünülmüştür. Allojenik sağlıklı vericilerde transfüzyonel demir yükü olmasa da diğer nedenlerle karşımıza çıkabilen demir metabolizması değişiklikleri varlığında HKH mobilizasyonu da etkilenebilir.

Bu tez çalışmasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Erişkin Hematoloji Bilim Dalı Kök Hücre Nakli Ünitesi'ne ait sağlıklı HKH vericilerinde, HKH ürünü miktarına ve mobilizasyon yetmezliğine, demografik, antropometrik özelliklerin, kan sayımı ve demir parametrelerinin etkisi olup olmadığını araştırmayı amaçladık.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

GÜTF Hematoloji Bilim Dalı Kök Hücre Nakil Ünitesinde Kasım 2003 – Eylül 2014 tarihleri arasında yazılı ve elektronik ortamda kayıtlı allojenik kök hücre nakli vericilerinin bilgileri geriye dönük olarak incelendi.

3.1. Kök Hücre Nakli Vericileri

Çevre kanı kaynaklı kök hücre mobilizasyonu yapılmış olan akraba vericiler çalışmaya dahil edildi. Birinci basamakta kök hücre kaynağı kemik iliği olan veya akraba dışı kök hücre vericileri çalışma dışı bırakıldı.

AKHN vericilerine ait formlardan yaş, cinsiyet, boy ve vücut ağırlığı ölçümleri, G-CSF verilmeden önce Hb, lökosit, trombosit ve retikülosit değerleri, serum demir, demir bağlama kapasitesi ve ferritin düzeyleri ile ilk aferez işleminden hemen önce alınan Hb, lökosit ve trombosit değerleri kaydedildi. Aferez kayıtlarından çevre kanı CD34⁺ hücre sayımları, aferez seansı günleri, uygulanan G-CSF dozu ve gün sayısı, aferez sonu elde edilen üründe CD34⁺ hücre sayıları alındı. Hasta ile vericinin akrabalık durumu, hastanın vücut ağırlığı ve tanı bilgileri kaydedildi.

3.2. Mobilizasyon ve Aferez

Hematopoetik kök hücre vericisi olarak kabul edilenlere mobilizasyon rejimi olarak G-CSF 10 mcg/kg/gün 4 gün intravenöz veya subkutan olarak uygulandı. Uygulamanın 4. gününde çevre kanı CD34⁺ hücre sayısı en az 10/mcL

bulunan vericiler aferez işlemine alındı. Çevre kanı CD34⁺ hücre sayısı yeterli değil ise G-CSF uygulaması 6. güne kadar uzatılarak günlük çevre kanı CD34⁺ hücre sayımı tekrarlandı. Aferez işlemi hedef ürün CD34⁺ hücre sayısına ulaşana kadar (genellikle 1-3 gün) sürdürüldü. Vericinin tıbbi ve sosyal durumu uygun ise aplastik anemi ve akut lösemi gibi tanı grupları için ek kök hücre ürünü veya verici lenfosit ürünü saklanması için aferez seansları sürdürüldü.

3.2.1. Çevre Kanı CD34⁺ Hücre Sayımı

Çevre kanı ve aferez ürünü CD34⁺ hücre sayımı Erişkin Hematoloji Laboratuvarında akım sitometrik değerlendirme ile yapıldı. BD FACS Calibur cihazı ve ISHAGE yöntemi kullanıldı (120). CD34⁺ hücre sayımı için EDTA'lı tüpe çevre kan örneği alınarak lökosit sayımı ve immün tiplendirme yapıldı. İmmün tiplendirme için 100µl kan örneğine 10µl CD34 ve 10µl CD45 monoklonal antikor eklenerek 20 dakika karanlıkta ve oda sıcaklığında bekletildi. Ardından 2ml lizis buffer eklenip vorteks ile karıştırıldı. 15 dakika karanlık odada inkübe edildikten sonra 1200 rpm'de 5 dakika santrifüj edilerek süpernatant atıldı, kalan hücreler yıkandı. Tüpe akım sitometri sıvısı eklenerek hücre süspansiyonu elde edildi. Akım sitometri cihazında 75000 hücre sayılarak analiz edildi. Ardışık kapı alma yöntemi ile CD34⁺ hücre yüzdesi bulundu. Çevre kanı CD34⁺ hücre sayısı aşağıdaki formül ile hesaplandı.

Çevre kanda CD 34⁺ hücre hesaplanması:

çevre kanı CD34⁺ hücre sayısı =BK sayısı x % CD45 x % CD34 / 10000

3.2.2. Aferez İşlemleri

Kök hücre aferezi Erişkin Hematoloji Kök Hücre Nakil Ünitesi, Aferez Ünitesinde yapıldı. Aferez işlemleri için Fresenius Comtec., Optia Apheresis System, Fenval Amicus, Baxter CS. cihazları kullanıldı. Mobilizasyon rejiminin (G-CSF) 4. günde aferez işlemi ile vericilerin kök hücrelerini içeren mononükleer hücreler 6-8 saatte toplandı. Toplama işlemi sırasında vericilere antikoagulan (ACD), izotonik solüsyon ve kalsiyum desteği verildi. İşlemlerde vericilerin kan hacimlerinin ortalama 2-3 katı (yaklaşık 15 lt) kan işlendi.

3.2.3. üCD34⁺ Hücre Sayımı

Aferez işlemi bitiminde toplanan üründe CD34⁺ hücre yüzdesi 3.2.1. kısımda değinilen yöntemle belirlenip aşağıdaki formül yardımı ile vericiden elde edilen üründe hastanın kilosu başına CD34⁺ hücre sayısı bulunmaktadır.

Aferez Ürününde CD 34⁺ pozitif hücre hesaplanması:

Ürün BK sayısı x Ürünün Hacmi x % CD 34 x % CD45

Hasta kilosu x 10⁷

3.3 Tanımlamalar

Hedef üCD34⁺ hücre sayısı: Aferez ürününde hedeflenen, hastanın kilogram-ağırlığı başına hematopoetik kök hücre sayısı, sınır değer 4×10^6 CD34⁺ hücre/kg-alıcı olarak alındı.

Mobilizasyon yetmezliği: Aferez seansları sonunda 2×10^6 CD34⁺ hücre/kg-alıcı'nın altında ürün elde edilmesi veya G-CSF'nin 4-6. günlerinde çevre kanı CD34⁺ hücre $<10/\text{mL}$ olduğu için aferez işlemi başlatılamaması.

Toplam üCD34⁺ hücre sayısı: Hastanın veya vericinin vücut ağırlığından bağımsız olarak elde edilen toplam üCD34⁺ hücre sayısıdır. Hedef üCD34⁺ hücre sayısına ulaşıldıktan sonra, ek hücre saklanması için yapılan aferezlere ait ürünler dahil edilmemiştir.

Toplam üCD34⁺ hücre sayısı/kg-hasta: Hastanın kilogram-ağırlığı başına üCD34⁺ hücre sayısı

Toplam üCD34⁺ hücre sayısı/kg-verici: Vericinin kilogram-ağırlığı başına üCD34⁺ hücre sayısı

3.5 İstatistik

Çalışmadan elde edilen verilerin istatistiksel analizinde SPSS16.0 (Statistical Package for Social Sciences) programı kullanılmıştır. Normal dağılıma uyan değişkenler ortalama ve standart sapma kullanılarak, normal dağılıma uymayan değişkenler ortanca ve en düşük- en yüksek değerleri ile ifade edilmiştir. Ortalama değerlerin karşılaştırılmasında student-t testi, kategorik değişkenlerde frekans karşılaştırılmasında Chi-kare testi yapılmıştır. Sürekli değişkenlerin birbiri

ile ilişkisinin değerlendirilmesinde Pearson korelasyon analizi kullanılmıştır. Analizlerde anlamlılık seviyesi $p < 0,05$ kabul edilmiştir.

3.6. Etik Kurul Onayı ve Bütçe

Bu çalışmaya başlamadan önce Gazi Üniversitesi Tıp Fakóltesi Etik Kurulu'ndan 25.08.2014 tarih ve 394 karar numarası ile onay alınmıştır. Bu çalışma geriye dönük verilerin analizinden oluşmakta olup, herhangi bir bütçe kullanımı gerekmemiştir.

4. BULGULAR

4.1. Allojenik Kök Hücre Nakli ve Vericilerin Temel Özellikleri

Çalışmaya allojenik kök hücre nakli için 303 ardışık gönüllü verici (178 erkek ve 125 kadın) dahil edildi. Vericilerin ortalama yaşı $34,9 \pm 13,3$ idi. Yapılan allojenik kök hücre nakillerinde hastaların tanı dağılımı Tablo 2’de verilmiştir. Buna göre hastaların 111’i (%36.6) AML, 68’i (%22.4) ALL, 36’sı (%11.9) aplastik anemi, 18’i (%5.9) myelodisplastik sendrom, 18’i (%5.9) MM, 17’si (%5.6) NHL, 13’ü (%4.3) HL, 9’u (%3.0) KML, 5’i (%1.7) PNH, 5’i (%1.7) primer myelofibrozis, 2’i (%0.7) KLL, 1’i (%0.3) Talasemi major olarak saptandı. Çalışmaya dahil edilen nakillerin tamamında akraba vericiden kök hücre elde edilmiştir. Vericilerin 290’ı (%95.7) kardeş iken; 5’i (%1) kuzen, 4’ü (%1.3) oğlu, 2’si (%0.7) annesi, 2’si (%0.7) babasıydı.

Tablo 2. Hastaların tanı dağılımı

TANI	N (n:303)	%
Akut Myeloid Lösemi	111	36.6
Akut Lenfoblastik Lösemi	68	22.4
Aplastik Anemi	36	11.9
Miyelodisplastik Sendrom	18	5.9
Multiple Myelom	18	5.9
Hodgkin Dışı Lenfoma	17	5.6
Hodgkin Lenfoma	13	4.3
Kronik Miyeloid Lösemi	9	3.0
Paroksizmal Nokturnal Hemoglobinüri	5	1.7
Primer Myelofibrozis	5	1.7
Kronik Lenfositik Lösemi	2	0.7
Talasemia Major	1	0.3

4.2. Mobilizasyon ve Aferez İşlemine Ait Bilgiler

Mobilizasyon rejimi 214 (%83.2) vericide filgrastim, 43 (%16.8) vericide lenograstim seçilmişti. Uygulanan ortalama GCS-F dozu 78 mü/gün (aralık: 30-144) saptandı. G-CSF vericilerin 70'ine (%27.3) subkutan, 187'sine (%72.7) intravenöz uygulandı. G-CSF ortalama 5 gün (aralık 4-8 gün) uygulanmıştır. Aferezde 148 (%49.0) vericide periferik ven, 154'ünde (%51.0) santral ven kullanıldı. Mobilizasyon ve aferez işlemi ile ilgili bulgular Tablo 3'de gösterilmiştir.

Tablo 3. Mobilizasyon ve aferez işlemi bilgileri

G-CSF Etken maddesi n=257 (%)	
Filgrastim	214 (83.2)
Lenograstim	43 (16.8)
G-CSF Dozu (mü/gün) [ortalama (en düşük-en yüksek)]	78 (30-144)
G-CSF Uygulama Şekli n=257 (%)	
Subkutan	70 (27.3)
İntravenöz	187 (72.7)
G-CSF uygulanan gün sayısı n [ortalama (en düşük-en yüksek)]	5 (4-8)
Aferez Yolu n=302 (%)	
Periferik ven	148 (49.0)
Santral ven	154 (51.0)

4.2.1. Mobilizasyon ve Aferez Sonuçları

Çalışmaya alınan 303 vericinin mobilizasyon işlemi değerlendirildi. Vericilerin tamamına en az 4 gün G-CSF uygulandığı, 247 vericinin (%81.5) G-CSF 4. gününde, 51 vericinin (%16.8) G-CSF 5. gününde hedef çevre kanı CD34⁺

hücre sayısına ($\geq 10/\text{mcl}$) ulaştığı ve aynı günler aferez işlemine alınabildiği görüldü. 4 vericide (%1.3) aferez işlemi için G-CSF'in 6. günü beklenmiş ve 1 vericide (%0.3) hedef çevre kanı CD34^+ sayısına ulaşamadığı için afereze alınamadığı görüldü. G-CSF'in 4.gününde çevre kanı CD34^+ hücre sayısı ortanca 24.9 /mcl (aralık: 2.4-155.7), ilk aferez öncesi çevre kanı CD34^+ hücre sayısı ortanca 24.9 (aralık: 6.2-155.7), hedef ürüne ulaşma aferez sayısı ortanca 2 (aralık: 1-3) olarak saptandı (Tablo 4).

Aferez işlemine alınan vericilerden 191'inde (%63,1) hedef ürün miktarına ulaşıldı. Vericilerin 189'unda (%62.4) ilk aferez seansında hedef ürün miktarına ulaşıldı. 112 vericide (%36.9) $4 \times 10^6/\text{kg}$ -hasta olan hedef ürün CD34^+ hücre sayısına ulaşamadığı saptandı. 23 (%7.6) vericide ise mobilizasyon yetmezliği (ürün CD34^+ hücre sayısı $< 2 \times 10^6/\text{kg}$ -hasta veya çevre kan CD34^+ hücre sayısı $< 10 /\text{mcl}$) saptandı (Tablo 4).

Yapılan aferezlerde hasta veya verici kilosundan bağımsız olarak elde edilen toplam CD34^+ hücre sayısı ortalama $331.0 \pm 175.2 \times 10^6$, hastanın vücut ağırlığına göre toplam CD34^+ hücre ortalama $4.8 \pm 2.3 \times 10^6/\text{kg}$ -hasta, ilk aferez ürününde elde edilen CD34^+ hücre ortalama $2.7 \pm 2.3 \times 10^6/\text{kg}$ -hasta, vericinin vücut ağırlığına göre toplam CD34^+ hücre ortalama $4.6 \pm 2.3 \times 10^6/\text{kg}$ -verici saptandı (Tablo 4).

Tablo 4. Mobilizasyon ve aferez sonuçları

Hedef ürün elde edilen verici sayısı * n (%)	191 (63,1)
İlk aferezde hedef ürüne ulaşılan verici sayısının (%)	189 (62.4)
Hedef ürüne ulaşılan aferez sayısı Ortanca (en düşük en yüksek)	2 (1-3)
Mobilizasyon yetmezliği ** n (%)	23 (7.6)
G-CSF 4. gün çevre kanı CD 34 ⁺ sayısı (/mcl) ± ss	30.2±21.2
İlk aferez öncesi çevre kanı CD 34 ⁺ sayısı (/mcl) ± ss	29.7 ±20.5
Üründe toplam CD 34 ⁺ hücre sayısı ± ss (x10 ⁶)	331.0±175.2
Üründe toplam CD 34 ⁺ hücre sayısı ± ss (x10 ⁶ /kg-hasta)	4.8±2.3
İlk aferezde CD 34 ⁺ hücre sayısı ± ss (x10 ⁶ /kg-hasta)	2.7 ±2.3
Üründe toplam CD 34 ⁺ hücre sayısı ± ss (x10 ⁶ /kg-verici)	4.6±2.3

***Hedef ürün:** CD 34⁺ >4x10⁶/kg-hasta

****Mobilizasyon Yetmezliği:** toplam ürün <2x10⁶/kg-hasta veya çevre kanı CD34⁺ hücre sayısı <10 /mcl

4.3. Mobilizasyon ve Aferez Sonuçlarına Etkili Olan Faktörler

4.3.1. Cinsiyet

Vericilerin 125'i (%41.3) kadın, 178'i (%58.7) erkekti. Kadınlarda G-CSF 4. günde ulaşılan çevre kanı CD34⁺ hücre sayısı 27.8 ±20.3 /mcl, erkeklerde 31.9 ±21.7 /mcl bulundu, her iki cinsiyet arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi (p>0.05). Benzer olarak ilk aferez öncesi çevre kanı CD34⁺ hücre sayısı kadınlarda 27.5±19.2 /mcl, erkeklerde 31.3 ±21.7/mcl bulundu (p>0.05). Buna karşın erkeklerde kadınlardan daha sık hedef HKH sayısına ulaşıldığı (%73.6 ve %48; p=0.001), kadınlarda erkeklerden daha sık mobilizasyon yetmezliği ile sonuçlandığı (%13.6 ve %3.4; p=0.001) görüldü. Toplam ürün CD34⁺ sayısı kadınlarda 280±142.3/mcl, erkeklerde 366.6±187.1/mcl saptandı (p=0.01). Benzer

şekilde, ilk aferezde (2.2 ± 1.9 /mcl/kg-hasta ve 3.2 ± 2.7 /mcl/kg-hasta; $p < 0.001$) ve toplam üründe hasta vücut ağırlığına göre CD 34⁺ hücre sayısı (4.1 ± 1.9 /mcl/kg-hasta ve 5.2 ± 2.4 /mcl/kg-hasta; $p < 0.001$) erkeklerde kadınlardan belirgin olarak daha yüksek bulundu. Buna karşın verici vücut ağırlığına göre toplam üründe CD34⁺ hücre kadınlar ve erkekler arasında farklı değildi (4.4 ± 2.3 mcl/kg-verici, 4.8 ± 2.4 /mcl/kg-verici) ($p > 0.05$). Verici cinsiyetine göre mobilizasyon ve aferez sonuçlarının karşılaştırılması Tablo 5’te özetlenmiştir.

Tablo 5. Verici cinsiyetinin mobilizasyon ve aferez sonuçlarına etkisi

	Kadın	Erkek	p
Hedef ürüne ulaşma n (%)	60 (48)	131 (73.6)	=0.001
Mobilizasyon yetmezliği n (%)	17 (13.6)	6 (3.4)	=0.001
G-CSF 4. gün çevre kanı CD 34⁺ hücre \pmss (/mcl)	27.8 ± 20.3	31.9 ± 21.6	>0.05
Üründe toplam CD 34⁺ hücre sayısı \pmss (x10⁶/mcl)	280 ± 142.3	366.6 ± 187.1	=0.01
İlk aferezde üCD 34⁺ hücre sayısı \pmss (x10⁶/mcl/kg-hasta)	2.2 ± 1.9	3.2 ± 2.7	<0.001
Üründe toplam CD 34⁺ hücre sayısı \pmss (x10⁶/mcl/kg-hasta)	4.1 ± 1.9	5.2 ± 2.4	<0.001
Üründe toplam CD 34⁺ hücre sayısı \pmss (x10⁶/mcl/kg-verici)	4.4 ± 2.3	4.8 ± 2.4	>0.05

4.3.2. Yaş

Vericilerin ortalama yaşı 34.9 ± 13.3 yıl saptandı. Vericilerin dekadlara göre yaş dağılımı Tablo 6’da verilmiştir. Buna göre hastaların 44’ü (%14.5) 12-20 yaş,

91'i (%30) 21-30 yaş, 74'ü (%24.4) 31-40 yaş, 49'u (%16.2) 41-50 yaş, 34'ü (%11.2) 51-60 yaş ve 11'i (%3.6) 61-73 yaş aralığında yer almaktaydı.

Tablo 6. Vericilerin dekadlara göre yaş dağılımı

Yaş aralığı	N (n=303)	%
12-20	44	14,5
21-30	91	30,0
31-40	74	24,4
41-50	49	16,2
51-60	34	11,2
61-73	11	3,6

Hedef ürüne ulaşan ve ulaşamayan vericilerin yaş ortalaması farklı değildi (35.1 ± 13.1 ve 34.6 ± 13.4) ($p > 0.05$). Benzer şekilde mobilizasyon yetmezliği olan ve olmayan vericilerin yaş ortalaması da farklı bulunmadı (32.7 ± 13.3 ve 35.1 ± 13.2) ($p > 0.05$).

Elli yaşından küçük ve büyük vericiler mobilizasyon ve aferez sonuçları yönünden karşılaştırıldı. Her iki yaş kategorisinde hedef HKH miktarına ulaşma ve mobilizasyon yetmezliği sıklığı istatistiksel olarak benzer bulundu ($p > 0.05$). Bunun yanı sıra G-CSF 4. günde ulaşılan çevre kanı $CD34^+$ hücre sayısı, toplam üründe $CD34^+$ sayısı, ilk aferezde ürün $CD34^+$ hücre sayısı, toplam üründe hasta vücut ağırlığına göre $CD34^+$ hücre sayısı ve verici vücut ağırlığına göre toplam üründe $CD34^+$ hücre sayısı 50 yaşından küçük ve büyük vericiler arasında benzer bulundu

($p>0.05$). 50 yaşın altında ve üstünde olan vericilerin mobilizasyon ve aferez sonuçları Tablo 7’de verilmiştir.

Tablo 7. Verici yaşının mobilizasyon ve aferez sonuçlarına etkisi

Yaş (yıl)	<50 n=258	>50 n=45	p
Hedef ürüne ulaşma sıklığı n (%)	161 (62.4)	30 (66.4)	>0.05
Mobilizasyon yetmezliği n (%)	21 (8.1)	2 (4.4)	>0.05
G-CSF 4. gün çevre kanı CD 34 ⁺ sayısı \pm ss (/mcl)	29.5 \pm 19.9	34.3 \pm 26.2	>0.05
Üründe toplam CD 34 ⁺ hücre sayısı \pm ss (x10 ⁶ /mcl)	327.1 \pm 173.5	353.6 \pm 184.8	>0.05
İlk aferezde CD 34 ⁺ hücre sayısı \pm ss (x10 ⁶ /mcl/kg-hasta)	2.7 \pm 2.3	3.2 \pm 3.2	>0.05
Üründe toplam CD 34 ⁺ hücre sayısı \pm ss (x10 ⁶ /mcl/kg-hasta)	4.7 \pm 2.2	5.0 \pm 2.8	>0.05
Üründe toplam CD 34 ⁺ hücre sayısı \pm ss (x10 ⁶ /mcl/kg-verici)	4.6 \pm 2.3	4.6 \pm 2.3	>0.05

4.3.3. Antropometrik Özellikler

Vericilerin boy ortalaması 167.7 \pm 9.2 cm, vücut ağırlığı 72.7 \pm 16.4 kg vücut kitle indeksi (VKİ) 25.7 \pm 5.4 kg/m² saptandı. Hastaların ortalama VKİ ise 25.4 \pm 11.8 kg/m² bulundu (Tablo 8).

Tablo 8. Vericilerin ve hastaların antropometrik ölçümleri

	Verici		Hasta	
	(ortalama± standart sapma)		(ortalama± standart sapma)	
Boy (cm)	167.7	±9.2	166.4	±10.5
Vücut ağırlığı (kg)	72.2	±16.4	68.7	±13.7
VKİ (kg/m²)	25.7	±5.4	25.4	±11.8

Aferez sonuçlarına göre hedef kök hücre sayısına ulaşan ve ulaşamayan vericilerin antropometrik ölçümleri karşılaştırıldı. Hedef kök hücre sayısına ulaşan vericilerin boy ortalaması ulaşamayanlara göre daha uzun (169.3±9.1 cm ve 165.3±9.0 cm; p=0.01), ortalama vücut ağırlığı (74.9 ±16.8 kg ve 67.5±14.7 kg; p=0.01) ve vücut kitle indeksi (26.3±5.5 kg/m² ve 24.8±5.2 kg/m²; p<0.05) daha yüksekti (Tablo 9). Aynı parametreler mobilizasyon yetmezliği olan ve olmayan vericilerde karşılaştırıldı. Mobilizasyon yetmezliği olan vericilerde olmayanlara göre ortalama vücut ağırlığı (61.8±15.2 kg ve 73.1±16.3 kg; p<0.05) ve vücut kitle indeksi (23.0±4.0 kg/m²) ve 26.0±5.5 kg/m²; p<0.05) anlamlı olarak düşük bulunurken boy ortalaması istatistiksel olarak benzer bulundu (164.6±9.0 cm ve 168.08±9.2 cm; p>0.05) (Tablo 10).

Tablo 9. Hedef CD34⁺ hücre sayısına ulaşan/ulaşamayan vericilerin antropometrik özelliklerinin karşılaştırılması

	Hedef HKH sayısına ulaşan vericiler (n=191) ortalama±ss	Hedef HKH sayısına ulaşamayan vericiler (n=112) ortalama±ss	p
Boy (cm)	169.3±9.1	165.3±9.0	=0.01
Vücut ağırlığı (kg)	74.9 ±16.8	67.5±14.7	=0.01
VKİ (kg/m ²)	26.3±5.5	24.8±5.2	<0.05

Hedef HKH sayısı: Ürün CD34⁺ HKH $\geq 4 \times 10^6$ mcl/kg-hasta

Tablo 10. Mobilizasyon yetmezliği olan/olmayan vericilerin antropometrik özelliklerinin karşılaştırılması

	Mobilizasyon yetmezliği var (n=23)	Mobilizasyon yetmezliği yok (n=280)	p
Boy (cm)	164.6±9.0	168.0±9.2	>0.05
Vücut ağırlığı (kg)	61.8±15.2	73.1±16.3	<0.05
VKİ (kg/m ²)	23.0±4.0	26.0±5.5	<0.05

Mobilizasyon yetmezliği: toplam ürün CD34⁺ HKH sayısı $< 2 \times 10^6$ /kg-hasta veya çevre kan CD34⁺ hücre sayısı < 10 /mcl

4.3.4. Kan Sayımı ve Demir Parametreleri

G-CSF uygulamasından önce vericilerin ortalama Hb'i 14.3 ± 1.6 gr/dl, lökosit sayısı $8.0 \pm 7.3 \times 10^3$ /uL, mutlak nötrofil sayısı $4.4 \pm 1.7 \times 10^3$ /uL, trombosit sayısı $260.9 \pm 82.3 \times 10^3$ /uL saptandı. G-CSF uygulamasından sonra, ilk aferez

öncesi, ortalama Hb 14.2 ± 1.7 gr/dl, lökosit sayısı $32.4 \pm 11.2 \times 10^3/uL$, mutlak nötrofil sayısı $27.0 \pm 10.3 \times 10^3/uL$, trombosit sayısı $235.3 \pm 69.2 \times 10^3/uL$ saptandı. Mobilizasyondan önce ortalama serum ferritini 59.8 ± 74.6 ng/ml, serum demiri 82.7 ± 43.3 ug/dl, demir bağlama kapasitesi 342.3 ± 67.4 , transferrin saturasyonu $\%26.7 \pm 21.2$ saptandı. Vericilerin G-CSF ve aferez öncesi laboratuvar değerleri Tablo 11’de verilmiştir.

Tablo 11. Vericilerin G-CSF ve aferez öncesi kan sayımı ve demir parametreleri

	G-CSF Öncesi	Aferez Öncesi
Hemoglobin (gr/dl)	14.3 ± 1.6	14.2 ± 1.7
Retikülosit ($\times 10^9/L$)	60.4 ± 28.6	
Beyaz küre ($\times 10^3/uL$)	8.0 ± 7.3	32.4 ± 11.2
Nötrofil ($\times 10^3/uL$)	4.4 ± 1.7	27.0 ± 10.3
Trombosit ($\times 10^3/uL$)	260.9 ± 82.3	235.3 ± 69.2
Ferritin (ng/ml)	59.8 ± 74.6	
Demir (ug/dl)	82.7 ± 43.3	
Demir bağlama kapasitesi (ug/dl)	342.3 ± 67.4	
Transferrin saturasyonu(%)	26.7 ± 21.2	

Hedef ürüne ulaşan ve ulaşamayan vericilerde kan sayımı ve demir parametreleri karşılaştırıldı. Hedef HKH sayısına ulaşan vericilerde ulaşamayanlara göre ortalama Hb (14.6 ± 1.5 gr/dl ve 13.8 ± 1.8 gr/dl; $p=0.01$) ve retikülosit sayısı ($62.7 \pm 28.6 \times 10^9/L$ ve $54.4 \pm 28.1 \times 10^9/L$; $p=0.05$) anlamlı olarak daha yüksek iken ortalama lökosit ve trombosit değerleri farklı bulunmadı ($p>0.05$). Hedef ürün miktarına ulaşan vericilerde ulaşamayanlara göre ortalama serum ferritin düzeyi

(69.1±87,1 ug/dl ve 43,3±39,4 ug/dl; p<0.05) daha yüksek bulunurken ortalama serum demir, demir bağlama kapasitesi ve transferin saturasyonu farklı değildi (p>0.05) (Tablo 12).

Tablo 12. Hedef üCD34⁺ hücre sayısına ulaşan/ ulaşamayan vericilerin kan sayımı, serum demir parametreleri yönünden karşılaştırılması

	Hedef HKH sayısına ulaşan vericiler (n=191) ortalama±ss	Hedef HKH sayısına ulaşamayan vericiler (n=112) ortalama±ss	P
Hb (gr/dl)	14.6±1.5	13.8±1.8	=0.01
BK (x10 ³ /uL)	7.4±1.92	7.7±3.0	>0.05
Plt (x10 ³ /uL)	253.1±62.6	265.4±69.5	>0.05
Retikülosit (x10 ⁹ /L)	62.7±28.6	54.4±28.1	=0.05
Serum demir (ug/dl)	85.1±40.2	77.4±48.5	>0.05
SDBK (ug/dl)	335.5±5	354.9±67.4	>0.05
Transferrin saturasyonu(%)	27.7±17.1	24.4±27.2	>0.05
Ferritin (ug/dl)	69.1±87,1	43,3±39,4	<0.05

Mobilizasyon yetmezliği olan ve olmayan vericilerin kan sayımı ve demir parametreleri karşılaştırıldı (Tablo 13). Mobilizasyon yetmezliği olan vericilerin ortalama Hb.'i olmayanlara göre daha düşük (13.1±1.7 g/dl ve 14.4±1.6 g/dl; p=0.001), SDBK daha yüksek (376.1±75.7 ug/dl) ve 339.4±66.0 ug/dl); p<0.05) ve serum ferritini daha düşük (22.4±17.0 ng/ml ve 61.5±76.2 ng/ml; p<0.05) bulundu.

Her iki grupta ortalama BK, trombosit, retikülosit ve serum demiri değerleri istatistiksel olarak farklı değildi ($p>0.05$).

Tablo 13. Mobilizasyon yetmezliği olan /olmayan vericilerin kan sayımı, serum demir parametreleri yönünden karşılaştırılması

	Mobilizasyon yetmezliği var (n=23)	Mobilizasyon yetmezliği yok (n=280)	p
Hb (gr/dl)	13.1±1.7	14.4±1.6	=0.001
BK ($\times 10^3$ /uL)	6.9±1.6	7.5±2.4	>0.05
Plt ($\times 10^3$ /uL)	249.1±81.9	258.2±63.9	>0.05
Retikülosit ($\times 10^9$ /L)	48.5±33.1	61.1±28.3	>0.05
Serum demir (ug/dl)	78.3±56.7	83.1±42.1	>0.05
SDBK (ug/dl)	376.1±75.7	339.4±66.0	<0.05
Transferrin saturasyonu (%)	22.4±17.0	27.0±21.5	>0.05
Ferritin (ng/ml)	22.4±17.0	61.5±76.2	<0.05

4.3.5. Korelasyon Analizi

Yapılan korelasyon analizinde, G-CSF'nin 4.gününde ölçülen çevre kanı CD34⁺ hücre sayısı; verici yaşı ($p<0.05$, $r=-0.149$), verici vücut ağırlığı ($p<0.01$, $r=0.234$) verici vücut kitle indeksi ($p<0.01$, $r=0.244$), beyaz küre sayısı ($p<0.01$, $r=0.227$), retikülosit sayısı ($p<0.01$, $r=0.385$), ferritin ($p<0.05$, $r=0.134$), işlem öncesi beyaz küre sayısı ($p<0.001$, $r=0.528$) ile ilişkili bulundu. Aynı analizde mobilizasyon öncesi trombosit sayısı, aferez öncesi hemoglobin ve trombosit sayısı, serum demir, serum demir bağlama kapasitesi ve transferin saturasyonunun G-CSF 4. gün çevre kanı CD34⁺ hücre sayısı ile ilişkisi saptanmadı ($p>0.05$).

İlk aferezde CD34⁺ hücre sayısının; verici yaşı ($p<0.05$, $r=-0.17$), verici vücut ağırlığı ($p<0.001$, $r=0.202$), verici VKİ ($p<0.001$, $r=0.207$), hemoglobin ($p<0.001$, $r=0.205$), retikülosit sayısı ($p<0.001$, $r=0.332$), serum demiri ($p<0.01$, $r=0.167$), serum demir bağlama kapasitesi ($p<0.01$, $r=-0.158$), transferin saturasyonu ($p=0.001$, $r=0.204$), ferritin ($p<0.001$, $r=0.213$), işlem öncesi hemoglobin ($p<0.001$, $r=0.24$), işlem öncesi beyaz küre sayısı ($p<0.001$, $r=0.381$) ile ilişkili olduğu saptandı. Mobilizasyon öncesi lökosit, trombosit sayısı ve işlem öncesi trombosit sayısı ile ilk aferez CD34⁺ hücre sayısı arasında ilişki saptanmadı ($p>0.05$).

Üründe toplam CD34⁺ hücre sayısı verici yaşı ($p<0.05$, $r=-0.122$), verici vücut ağırlığı ($p<0.001$, $r=0.306$), verici VKİ ($p<0.001$, $r=0.226$), hasta vücut ağırlığı ($p<0.001$, $r=0.429$), hemoglobin ($p<0.001$, $r=0.241$), retikülosit ($p=0.001$, $r=0.230$), serum demir bağlam kapasitesi ($p<0.05$, $r=-0.147$), transferin saturasyonu ($p<0.05$, $r=0.117$), ferritin ($p=0.001$, $r=0.190$), işlem öncesi hemoglobin ($p=0.001$, $r=0.189$), işlem öncesi beyaz küre sayısı ($p<0.001$, $r=0.293$) ile ilişkili bulundu. Mobilizasyon öncesi lökosit sayısı, serum demiri ve aferez öncesi trombosit sayısı ile üründe toplam CD34⁺ hücre sayısı arasında ilişki saptanmadı ($p>0.05$).

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Verilen kök hücre miktarının allojenik kök hücre nakli sonuçlarına etkili olduğu bilinmektedir (3, 4, 117). Nakil için sınır değeri 2×10^6 /kg-hasta CD34⁺ hücre iken, optimum miktar 4×10^6 /kg-hasta CD34⁺ hücre olarak belirlenmiştir (2). AKHN’de optimum miktarda kök hücre ürünü verilmesi erken nötrofil ve trombosit engraftmanı, nakil ilişkili mortalitede azalma ve uzun sağ kalım ile ilişkili bulunmuştur (3, 4, 121). Başarılı nakil ve engraftman için yeterli HKH verilmesi zorunludur. Dolayısı ile allojenik kök hücre naklinden önce, yeterli miktarda kök hücre elde etmek için uygun vericinin seçilmesi önemlidir.

Bu çalışmada 303 sağlıklı HKH vericisinde mobilizasyon başarısızlığı sıklığı ile mobilizasyon başarısızlığına ve ürün CD34⁺ hücre sayısına etkili olabilecek faktörler araştırıldı.

5.1. Mobilizasyon ve Aferez Sonuçları

Mobilizasyon yetmezliği %7.6 (23 vericide) saptandı. Vericilerin %63’ünde hedef ürün miktarına ulaşılabildiği, %62.4’ünde de ilk aferez seansında hedef değerlere ulaşıldığı saptandı. Benzer çalışmalarda allojenik HKH vericilerinde mobilizasyon yetmezliği %2-40, ilk aferezde yeterli $CD34^+$ sayısına ulaşılma oranı ise %60-80 olarak bildirilmiştir (7, 79, 96-100). Sonuçlardaki bu geniş aralık çalışmalardaki farklı mobilizasyon yetmezliği tanımlarından ve bazı çalışmaların görece az sayıda verici ile yapılmasından kaynaklanmış olabilir. Teipel ve ark. 7216 akraba dışı verici içeren serilerinde mobilizasyon yetmezliğini ilk aferez için

$\text{üCD34}^+ < 2 \times 10^6/\text{kg}$ veya tüm aferezlerin sonunda $\text{üCD34}^+ < 4.5 \times 10^6/\text{kg}$ tanımlanmış ve mobilizasyon yetmezliği sıklığını %9 olarak bildirmişlerdir (96). Suzuya ve ark. 59 vericide yaptıkları çalışmada, G-CSF'nin 5. gününde çevre kanı $\text{CD34}^+ < 20/\text{mcL}$ olmasını mobilizasyon yetmezliği olarak tanımlanmış ve mobilizasyon yetmezliği sıklığını %8.4 rapor etmiştir (7). Rubia ve ark. mobilizasyon yetmezliğini ilk aferezde $\text{üCD34}^+ < 4 \times 10^6/\text{kg}$ kabul etmiş, 261 vericide %40 mobilizasyon yetmezliği saptamıştır (98). Ings ve ark. ise $\text{üCD34}^+ < 2 \times 10^6/\text{kg}$ olan %2 hasta olduğunu, ilk aferezde %63 hastada $\text{üCD34}^+ > 4 \times 10^6/\text{kg}$ sağlanabildiğini ve %30 vericiye en az 2 kez aferez yapıldığı bildirmiştir (79). Literatürdeki verilerle merkezimizdeki mobilizasyon etkinliği sonuçları benzer bulunmuştur.

5.2. Yaş

Literatürde HKH vericisinin yaşı ile etkin mobilizasyon arasında ilişkiyi araştıran çok sayıda çalışma mevcuttur (6, 7, 79, 96-98, 100, 108, 109, 122). Çalışmalar arasında vericilerin yaş aralığı, alt grupların yaş sınırı, aynı örneklerde hem pediatrik hem de ileri yaş vericilerin olması gibi farklılıklar mevcuttur. Ayrıca ileri yaş tanımında da farklılıklar bulunmaktadır (97, 98, 109). Genel görüş genç yaşın üCD34^+ hücre sayısını olumlu yönde etkilediği olsa da verici yaşı ve ürün verimliliği arasında anlamlı ilişki saptamayan çalışmalar da mevcuttur (108, 123, 124).

Bertani ve ark. (6) 348'i kardeş, 12'si akraba-dışı olan 360 sağlıklı vericiyi çalışmaya almıştır. Vericilerin 201'i erkek, 159'u kadın, ortalama yaşı 44.8 olup 13 ile 80 yaş arası vericiler çalışmaya alınmıştır. Vericilerde yaşın başarılı

mobilizasyonla ilişkili olduğu saptanmıştır (p=0.006). Yapılan çok değişkenli regresyon analizleri verici yaşındaki 1 yıl artışın mobilizasyon başarısızlığı riskinde %3'lük artışa neden olduğu bildirmiştir. Benzer şekilde De La Rubia ve ark.'nın yaptığı çalışmaya (98) yaş ortalaması 38.2 olan 2 ile 72 yaş aralığındaki 261 sağlıklı verici alınmıştır. Hedef CD 34⁺ hücre sayısı $\geq 4 \times 10^6/\text{kg}$ olarak belirlenmiştir. Vericilerin % 60.5'inde $\geq 4 \times 10^6/\text{kg}$ CD 34⁺ hücre, vericilerin %40'ında $< 4 \times 10^6/\text{kg}$ CD 34⁺ hücre toplanmıştır. CD34⁺ hücre sayısı $< 4 \times 10^6/\text{kg}$ olan vericilerin yaş ortalamasının, CD 34⁺ hücre sayısı $\geq 4 \times 10^6/\text{kg}$ olan vericilerin yaş ortalamasından daha büyük olduğu görülmüştür (41±15'e karşılık 37±14 p=0.002). 18 yaşın altındaki vericilerde yaşın CD 34⁺ hücre sayısını anlamlı bir şekilde etkilemediği, bu yaş grubunda %59 vericide hedef hücre sayısına ulaşıldığı bildirilmiştir. 18-38 yaş arasındaki vericilerin %71'inde hedef hücre sayısına ulaşılırken, %29'unda ulaşamamıştır. 60 yaşın üzerindeki 16 vericinin 5'inde (%31) hedefe ulaşılmıştır. Verici yaşı < 38 ve ≥ 38 olarak gruplandırıldığında, genç yaşın istatistiksel olarak anlamlı şekilde yeterli CD 34⁺ hücre sayısını öngördüğü bildirilmiştir. Mottlo ve ark.'nın yaptığı çalışmada yaşın çevre kan kök hücre mobilizasyonuna, engraftmana ve KHN sonuçları üzerine etkisi araştırılmıştır. Çalışmaya alınan 133 akraba vericinin ortalama yaşı 50 (aralık: 4-77 yaş) olup vericilerin %33'nün yaşı 55'in üzerindedir. Çalışmada çevre kanı pik CD 34⁺ hücre sayısı 55 yaş altındaki hastalarda daha yüksek bulunmuştur [90.5 ve 72 p=0.008] (109). Ings ve ark. 215'i akraba ve 185'i akraba-dışı toplam 400 sağlıklı vericide yaptıkları çalışmada kök hücre mobilizasyonuna etkili olan faktörleri değerlendirmiş, 55 yaş üstü vericilerden alınan CD 34⁺ hücre miktarının daha genç hastalara göre anlamlı

şekilde daha az olduğu saptamıştır. 38-54 yaş grubundaki vericilerin ortalama CD 34⁺ hücre sayısının 38 yaş altındakilere benzer olduğu rapor edilmiştir. 2 uygun verici olması durumunda ürün verimi daha yüksek olabileceği için 55 yaşından küçük vericinin seçilmesi önerilmiştir (79).

Literatürde verici yaşının üCD34⁺ hücre sayısına etkili olmadığını gösteren çalışmalar da mevcuttur (100, 106-108, 123). Brown ve ark. çalışmaya 47 HLA uyumlu kardeş verici almış ve verici yaşının toplanan kök hücre sayısına etkisi olmadığı bildirilmiştir (107). Benzer şekilde, Bishop ve ark. (102), Mifflin ve ark. (104) çalışmalarında verici yaşının allojenik kök hücre mobilizasyonu ile toplanan CD 34⁺ hücre sayılarını etkilemediğini rapor etmiştir.

Bu çalışmada hedef ürüne ulaşan ve ulaşmayan, mobilizasyon yetmezliği olan ve olmayan vericilerin yaş ortalaması arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır. Benzer şekilde verici yaşı 50'den büyük ve küçük olarak yapılan gruplandırmada her 2 grup arasında, hedef ürüne ulaşma ve mobilizasyon yetmezliği, çevre kanı CD34⁺ hücre ve üCD34⁺ hücre sayıları yönünden fark saptanmamıştır. Buna karşın korelasyon analizlerinde, verici yaşı ile G-CSF 4. gün çevre kan CD 34⁺ hücre sayısı ($p<0.05$ $r=-0.149$), ilk aferez öncesi çevre kanı CD34⁺ hücre sayısı ($p<0.001$, $r=-0.214$), ilk aferezde elde edilen hücre sayısı ($p<0.05$, $r=-0.17$) ve üründe toplam CD 34⁺ hücre sayısı ($p<0.05$, $r=-0.226$) anlamlı ilişkili bulundu. Elde ettiğimiz veriler literatürle uyumludur. Bizim verici popülasyonumuzda, pediatrik ve ileri yaş verici sayısı oldukça azdır. Çalışmamızda kategorik ayrımı içeren analizlerde anlamlılığa ulaşamaması, buna karşın sürekli değişkenlerden yaş ile çevre kanı CD34⁺ ve üCD34⁺ hücre sayısı sonuçları arasında

elde edilen anlamlı korelasyon, diğer çalışmalara göre vaka serimizin yaş dağılımı genişliğinin daha dar ve daha homojen bir grup olması ile açıklanabilir. Biz de literatürden edinilen genel görüşü benimseyerek artan yaşın verici HKH elde etme verimliliğini azalttığını düşünmekteyiz. Yaşın artması ile azalan kemik iliği HKH sayısı veya komorbidite artışı nedeniyle afereze ait komplikasyon olasılığını azaltmak için yapılan kısa süreli aferez uygulamaları, ileri yaş verici grubunda HKH toplanması verimliliğini azaltıyor olabilir. Allojenik nakil planlanan bir hasta için birden çok HLA uyumlu verici olması durumunda genç olan vericinin seçilmesi daha uygun olacaktır.

5.3. Cinsiyet

Çalışmamız mobilizasyon yetmezliğinin kadınlarda erkeklerde göre daha sık (%13.6 ve %3.4), hedef ürüne ulaşma sıklığının ise erkeklerde kadınlardan daha fazla (%73.6 ve %48) olduğunu göstermiştir. Her iki cinste çevre kanı CD34⁺ hücre sayıları benzer olmasına karşın, erkeklerde hastanın vücut ağırlığı başına ilk aferezde ve toplam aferezler sonunda üCD34⁺ hücre sayısı kadınlara göre belirgin yüksekti. Vericinin kendi vücut ağırlığı başına elde edilen HKH ürünü karşılaştırıldığında kadın ve erkek vericide üCD34⁺ hücre sayısı yönünden fark olmadığı görüldü.

Yapılan çok sayıda çalışmada cinsiyetin mobilizasyona etkisi araştırılmıştır (6, 79, 96-98, 107, 108). Bazı çalışmalarda cinsiyetin ürün veriminde etkili olmadığı gözlenirken (7, 97, 98, 107), bazı çalışmalarda da erkek vericide kadın vericilere göre daha başarılı mobilizasyon gözlenmiştir (6, 79, 96, 108). Ings ve

ark.'nın yaptığı çalışmada erkek vericilerden kadın vericilere göre anlamlı bir şekilde daha fazla CD34⁺ hücre elde edilmiştir (389x10⁶ ve 270x10⁶) (p<0.0001)(79). Bertani ve ark.'nın yaptığı çalışmada da erkek cinsiyetin başarılı mobilizasyonla ilişkili olduğu saptanmıştır (p=0.003) (6). Miflin G. ve ark.'nın çalışmasında erkeklerde mobilizasyonun daha başarılı olduğu gözlenmiştir (108). 10 erkek vericinin 9'unda, 7 kadın vericinin ise sadece birinde tek bir aferez ile hedef hücreye ulaşılmıştır. Yazarlar erkek cinsiyetteki bu belirgin farkı kadınlara göre vücut ağırlıklarının belirgin fazla olması ile açıklamıştır. Brown ve arkadaşları (107), De La Rubia ve arkadaşları (98) ve Grig ve arkadaşları (124) ise verici cinsiyeti ile CD 34⁺ hücre sayısı arasında ilişki saptamamıştır.

Bizim çalışmamız erkek cinsiyetin başarılı mobilizasyon ile ilişkili olduğunu desteklemektedir. Bu ilişkinin, ön planda erkeklerin vücut ağırlığının kadın vericilere göre daha fazla olması ilgi ilgili olduğu düşünüldü. Her iki cinste çevre kanı CD34⁺ hücre sayısının benzer bulunması ve hastanın değil de vericinin kendi vücut ağırlığı başına düşen HKH sayısı hesaplandığında her iki cins arasında fark olmaması bu düşünceyi destekler niteliktedir. Yani erkek ve kadın cinsiyet arasındaki farkın temeli vücut ağırlığı gibi görünmektedir. Dolayısıyla verici seçiminde ön planda erkek tercih edilmekle birlikte alıcı ile benzer vücut ağırlığındaki kadın vericilerden de aynı mobilizasyon başarısı elde edilebilir.

5.4. Antropometrik Ölçümler

Son zamanlarda HKH vericilerinde antropometrik özelliklerin ürün miktarına etkisi ile ilgili bilgiler giderek artmaktadır. Bizim çalışmamızda hedef

HKH sayısına ulaşan vericilerde boy ($p=0.01$), vücut ağırlığı ($p=0.01$) ve vücut kitle indeksinin ($p<0.05$) daha fazla olduğu izlendi. Benzer şekilde mobilizasyon yetmezliği gelişen vericilerde ortalama vücut ağırlığı ($p<0.05$) ve vücut kitle indeksi ($p<0.05$) daha düşüktü.

Ings ve ark. verici ağırlığı ile mutlak CD 34⁺ hücre miktarı arasında zayıf bir korelasyon saptamıştır (79). Ancak ortalama vücut ağırlığında sınır 78 kg olarak alındığında; bunun altında ve üstünde kalan gruplar arasında CD 34⁺ hücre miktarı arasındaki farkın anlamlı olduğu görülmüştür. 78 kg'ın altında olan vericilerden toplanan CD 34⁺ hücre miktarı ortalama 274×10^6 iken; 78 kg'ın üstündeki vericilerde 438×10^6 olarak bulunmuştur ($p<0.0001$) (79). Chen ve ark.'nın yaptığı geriye dönük çalışmada (103) vücut kitle indeksinin vericilerin mobilizasyon yanıtında dolayısıyla HKH ürünüde etkili olduğu saptanmıştır. Bu çalışmada vericiler aferez öncesi CD 34⁺ hücre sayısına göre 3 gruba ayrılmışlardır: Kötü yanıt verenler: Çevre kanı CD 34⁺ hücre sayısı $< 38 \times 10^6 / L$, iyi yanıt verenler: CD34⁺ hücre sayısı $38-100 \times 10^6 / L$, mükemmel yanıt verenler: CD34⁺ hücre sayısı $\geq 100 \times 10^6 / L$. Daha yüksek vücut kitle indeksi daha yüksek çevre kanı CD 34⁺ hücre sayısı ile ilişkili bulunmuştur. Mükemmel yanıt verenlerde VKİ (VKİ: $32.0 \pm 1.04 \text{ kg / m}^2$) iyi yanıt verenlere (VKİ: $28.7 \pm 0.92 \text{ kg / m}^2$) göre daha fazla olduğu görülmüş, kötü yanıt verenlerde de ortalama VKİ $25.9 \pm 1.27 \text{ kg / m}^2$ olduğu saptanmıştır. Vücut kitle indeksleri aynı olan kadın ve erkekte işlem öncesi çevre kanı CD34⁺ hücre/kg sayılarında anlamlı bir fark olmadığı da rapor edilmiştir (103). Yapılan başka bir çalışmada, 59 allojenik verici değerlendirilmiş, düşük vücut kitle indeksinin artan ürün miktarı ile ilişkili olduğu tek değişkenli analizde gösterilmiş,

ancak bu sonucun çok değişkenli analizde yaşı, mobilizasyon öncesi platelet ve lökosit değerleri yanında anlamlılığını yitirdiği rapor edilmiştir (7).

Bizim çalışmamızda da verici vücut ağırlılığının ve vücut kitle indeksinin mobilizasyon başarısına etkisi olduğu gösterilmiştir. Bu etkinin nedeni, artan vücut ağırlılığı ile birlikte hastaya verilen G-CSF miktarının artması olabilir. Kök hücre vericilerinin G-CSF dozu hesaplanırken aktüel ağırlık kullanılması, görece obez vericilerde daha fazla G-CSF verilmesinin rolünü düşündürmektedir (103, 114). Daha yüksek VKİ olan vericilerde artan yağ dokusu sonuçları etkiliyor olabilir. Yağ dokunun barındırdığı sitokin ve moleküller yönünden kemik iliğine benzediği bilinmektedir (125). Ayrıca hedef ürün hesabı yapılırken hasta vücut ağırlılığı kullanılır. Ancak üründeki hücre sayısı vericinin kilosuna bölünürse mobilizasyon yetmezliği diye tanımlanan vericilerden bir kısmının aslında yeterli HKH sağladığı, buna karşın alıcı ile arasında belirgin kilo farkı olduğu görülebilir. Yani mobilizasyon başarısı ya da başarısızlığı sadece verici ile ilgili değil, alıcı vücut ağırlılığı ile de ilişkilidir. Örneğin obez bir alıcı için mobilizasyon yetmezliği gelişen bir verici, daha zayıf bir alıcı için ideal bir verici olabilir. Sağlıklı HKH vericisinde mobilizasyon ve aferez işlemleri başlanmadan önce alıcı-verici vücut ağırlılığı farkı dikkate alınır ise daha uzun süreli-daha yüksek hacimli aferez, daha fazla kilolu vericinin tercih edilmesi gibi yöntemler ile yeterli HKH elde etmek için önlemler alınabilir.

5.5. Tam Kan Sayımı ve Demir Parametreleri

Çalışmamız sonuçlarına göre hedef HKH sayısına ulaşan vericilerde ulaşamayanlara göre ortalama Hb, retikülosit ve ferritin düzeyleri daha yüksek bulundu. Benzer şekilde mobilizasyon yetmezliği gelişen vericilerde daha düşük Hb ve ferritin, daha yüksek SDBK değerleri mevcuttu. Korelasyon analizinde ise çevre kanı CD34⁺ hücre sayısı hem G-CSF hem de aferez öncesi beyaz küre sayısı ve retikülosit sayısı ilişkiliydi. Benzer şekilde ilk aferezde üCD34⁺ hücre sayısı ile Hb, retikülosit sayısı, aferez öncesi bakılan beyaz küre sayısı ve hemoglobin, transferrin saturasyonu ve ferritin ilişkili bulundu. Vericiden elde edilen toplam üCD34⁺ hücre sayısı ile Hb, retikülosit sayısı, transferrin saturasyonu, ferritin ve aferez öncesi beyaz küre sayısı ilişkiliydi.

Bertani ve ark.'nın yaptığı çalışmada, çok değişkenli analizlerde G-CSF uygulamadan önce bakılan beyaz küre sayısının başarılı mobilizasyona anlamlı etkisi olduğu saptanmıştır (6). De La Rubia ve ark.'nın yaptığı çalışmada ise G-CSF öncesi Hb, beyaz küre ve trombosit sayımı değerlerinin üCD 34⁺ hücre sayısına etkili olmadığı, buna karşın G-CSF uygulamasından sonra en yüksek beyaz küre sayısının CD 34⁺ hücre sayısı $>4 \times 10^6 / \text{kg}$ olan hastalarda ($53.2 \pm 14.2 \times 10^9 / \text{L}$), $<4 \times 10^6 / \text{kg}$ olan hastalardan ($47.2 \pm 14 \times 10^9 / \text{L}$) daha fazla olduğu bildirilmiştir (98).

Ings ve ark. ilk aferez öncesinde bakılan beyaz küre sayısı ile ürün CD34⁺ hücre sayısı arasında anlamlı ilişki saptamamıştır. Bununla birlikte allojenik vericide çevre kanı beyaz küre sayısının eşik değerini $41.4 \times 10^9 / \text{L}$ aldıklarında, bu değer üzerine ulaşabilen vericilerde daha yüksek üCD34⁺ hücre toplandığını bildirmişlerdir ($380 \times 10^6 \text{ CD } 34^+$ ve $308 \times 10^6 \text{ CD } 34^+$) (79).

Hematolojik hastalıklarda artan demir yükünün sağ kalımı olumsuz etkilediği bilinmektedir (116-118). Artmış demir yükünün kök hücre nakli komplikasyonları ve transplantasyon ilişkili mortalite riskinde artışa neden olabileceğini gösteren çalışmalar mevcuttur. Kök hücre mobilizasyonu ile demir metabolizması ilişkisini araştıran yeterli sayıda çalışma bulunmamaktadır. 51 hematolojik maligniteli hastada artan transfüzyonel demir yükünün başarısız kök hücre mobilizasyonu ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (119). Artan demir yükünün reaktif oksijen radikallerinde artışa neden olduğu ve hücre-doku hasarı yoluyla kemik iliği ve kök hücre fonksiyonlarını bozduğu düşünülmüştür. Merkezimizde yapılan 118 hematolojik maliniteli hastayı kapsayan bir çalışmada otolog kök hücre mobilizasyonuna etkili olan faktörler arasında artmış demir yükü mobilizasyon yetmezliği için risk faktörü olarak tanımlanmıştır (8). HKH naklinde demir yüklenmesi nakil sonrası mortalite ile ilişkili iken otolog nakillerde hastanın nakil öncesi sık transfüzyon öyküsü olması nedeniyle artan demir yükünün reaktif oksijen radikallerinde artışa neden olduğu ve oksidasyon yoluyla kemik iliği ve kök hücre fonksiyonlarını bozduğu, hematopoetik kök hücrelerin mikro çevresinde adezyon moleküllerinin fonksiyonlarını ve hücre etkileşimlerini bozduğu düşünülmüştür. Bu nedenlerle demir yükü olan hastaların mobilizasyona yetersiz yanıt verdiği düşünülmektedir (8). Allojenik vericilerde ise demir metabolizması değişikliklerinin kök hücre mobilizasyonunu nasıl etkilediği bilinmemektedir.

Çalışmamız demir eksikliğinin mobilizasyon yanıtını azalttığını göstermektedir. Ferritin düzeyleri azaldıkça üCD34^+ hücre sayısı da azalmaktaydı. Literatürde otolog HKH vericilerinde tanımlanan artmış demir yükü, sağlıklı

allojenik vericilerde sık saptanan bir durum değildir. Buna karşın demir eksikliği, özellikle kadın allojenik HKH vericilerinde sıkça saptanır. Demir eksikliği sık görülen bir durum olmasına karşın allojenik vericilerde demir eksikliği ve HKH verimi ilişkisini gösteren çalışma bulunmamaktadır. Kamezaki ve ark., 45 yaşında kadın HKH vericisine demir eksikliği anemisi (hematokrit: %20,7) nedeniyle intravenöz demir tedavisinden 1 ay sonra G-CSF ile mobilizasyon ve kök hücre aferezi yapıldığı, aferezde genç eritroid popülasyonun mononükleer lökositler ile aynı sedimentte yer aldığı ve aferez ile HKH ayırımı verimliliğinin düşerek ürün hematokritinde artışa neden olduğu bildirilmiştir (126). Pornprasertsud ve ark. 50 sağlıklı HKH vericisinde gerçekleştirdiği çalışmada G-CSF öncesi hematokrit değerlerinin yeterli HKH ürünü miktarını öngörmede etkili bir belirteç olduğu gösterilmiştir (122). Düşük hematokritin etkin mobilizasyonu olumsuz etkilemesi yazarlara göre, G-CSF ile harekete geçen HKH'lerin demir eksikliği ortamında eritroid diferansiyona yönelmesi ile açıklanmıştır. Bu hipotezleri, çalışmada yer alan vericilerin tamamında ferritin düzeylerinin olmaması nedeniyle istatistiksel analizlerle desteklenememiştir (122). Çalışmamızda yer alan analizler demir eksikliğinin ve aneminin ürün HKH verimini düşürdüğüne işaret etmektedir. Allojenik verici hazırlığı yaparken kan sayımı ve demir parametrelerinin görülmesi ve demir eksikliği anemisi olan vericilerin mümkün olduğu sürede tedavisi sonrası, kırmızı küre hacmi normale döndüğünde mobilizasyona başlanması daha uygun olacaktır.

Sonuç olarak, bu çalışmada allojenik verici kök hücre mobilizasyonunda erkek cinsiyetin, daha fazla vücut ağırlığı, boy ve dolayısı ile vücut kitle indeksinin,

daha yüksek hemoglobin, retikülosit, lökosit ve ferritin düzeylerinin başarılı mobilizasyona katkıda bulunduğu saptanmıştır.

6. KAYNAKLAR

1. Chen SH, Wang TF, Yang KL. Hematopoietic stem cell donation. *International journal of hematology*. 2013;97(4):446-55.
2. Pierelli L, Perseghin P, Marchetti M, Accorsi P, Fanin R, Messina C, et al. Best practice for peripheral blood progenitor cell mobilization and collection in adults and children: results of a Societa Italiana Di Emaferesi e Manipolazione Cellulare (SIDEM) and Gruppo Italiano Trapianto Midollo Osseo (GITMO) consensus process. *Transfusion*. 2012;52(4):893-905.
3. Collins NH, Gee AP, Durett AG, Kan F, Zhang MJ, Champlin RE, et al. The effect of the composition of unrelated donor bone marrow and peripheral blood progenitor cell grafts on transplantation outcomes. *Biology of blood and marrow transplantation: journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. 2010;16(2):253-62.
4. Pulsipher MA, Chitphakdithai P, Logan BR, Leitman SF, Anderlini P, Klein JP, et al. Donor, recipient, and transplant characteristics as risk factors after unrelated donor PBSC transplantation: beneficial effects of higher CD34+ cell dose. *Blood*. 2009;114(13):2606-16.
5. Lee SH, Lee MH, Lee JH, et al. Infused CD34+ cell dose predicts long-term survival in acute myelogenous leukemia patients who received allogeneic bone marrow transplantation from matched sibling donors in first complete

- remission. *Biology of blood and marrow transplantation: journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. 2005;1(122-8).
6. Bertani G, Santoleri L, Martino M, Fedele R, Moscato T, Marengo P, et al. Identification of hematopoietic progenitor cell donor characteristics predicting successful mobilization: results of an Italian multicenter study. *Transfusion*. 2014;54(8):2028-33.
 7. Suzuya H, Watanabe T, Nakagawa R, Watanabe H, Okamoto Y, Onishi T, et al. Factors associated with granulocyte colony-stimulating factor-induced peripheral blood stem cell yield in healthy donors. *Vox sanguinis*. 2005;89(4):229-35.
 8. Ozkurt ZN, Yegin ZA, Suyani E, Aki SZ, Acar K, Yagci M, et al. Factors affecting stem cell mobilization for autologous hematopoietic stem cell transplantation. *Journal of clinical apheresis*. 2010;25(5):280-6.
 9. Weissman IL. Translating stem and progenitor cell biology to the clinic: barriers and opportunities. *Science*. 2000;287(5457):1442-6.
 10. Scadden D.T Raaijmakers M. HGP Overview of stem cells (online). cited January 2015. 2014; Available from: URL: <http://www.uptodate.com/contents/overview-of-stem-cells>.
 11. Morrison SJ, Kimble J. Asymmetric and symmetric stem-cell divisions in development and cancer. *Nature*. 2006;441(7097):1068-74.
 12. S T. Rocheteau P, Le Roux I. Asymmetric cell divisions and asymmetric cell fates. *Annu Rev Cell Dev Biol* 2009. 2009;25:671.

13. Vescovi A, Gritti A, Cossu G, Galli R. Neural stem cells: plasticity and their transdifferentiation potential. *Cells, tissues, organs*. 2002;171(1):64-76.
14. Weissman IL. Stem cells: units of development, units of regeneration, and units in evolution. *Cell*. 2000;100(1):157-68.
15. Thomson JA, Itskovitz-Eldor J, Shapiro SS, Waknitz MA, Swiergiel JJ, Marshall VS, et al. Embryonic stem cell lines derived from human blastocysts. *Science*. 1998;282(5391):1145-7.
16. Pansky A, Roitzheim B, Tobiasch E. Differentiation potential of adult human mesenchymal stem cells. *Clinical laboratory*. 2007;53(1-2):81-4.
17. Ross J, Li L. Recent advances in understanding extrinsic control of hematopoietic stem cell fate. *Current opinion in hematology*. 2006;13(4):237-42.
18. Pittenger MF, Mackay AM, Beck SC, Jaiswal RK, Douglas R, Mosca JD, et al. Multilineage potential of adult human mesenchymal stem cells. *Science*. 1999;284(5411):143-7.
19. Govindan R, Kumar V, Sisodia S, Mallick PJ. Molecular interactions in stem cell homing and bone marrow transplantation therapy. *Int J Pharm Biomed Sci* 2012;3(4):210–3.
20. Chotinantakul K, Leeanansaksiri W. Hematopoietic stem cell development, niches, and signaling pathways. *Bone marrow research*. 2012;2012:270425.
21. Mosaad YM. Hematopoietic stem cells: an overview. *Transfusion and apheresis science: official journal of the World Apheresis Association*:

- official journal of the European Society for Haemapheresis. 2014;51(3):68-82.
22. Motabi IH, DiPersio JF. Advances in stem cell mobilization. *Blood reviews*. 2012;26(6):267-78.
 23. Ehninger A, Trumpp A. The bone marrow stem cell niche grows up: mesenchymal stem cells and macrophages move in. *The Journal of experimental medicine*. 2011;208(3):421-8.
 24. Lymperi S, Ferraro F, Scadden DT. The HSC niche concept has turned 31. Has our knowledge matured? *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2010;1192:12-8.
 25. Chow A, Lucas D, Hidalgo A, Mendez-Ferrer S, Hashimoto D, Scheiermann C, et al. Bone marrow CD169⁺ macrophages promote the retention of hematopoietic stem and progenitor cells in the mesenchymal stem cell niche. *The Journal of experimental medicine*. 2011;208(2):261-71.
 26. Christopher MJ, Rao M, Liu F, Woloszynek JR, Link DC. Expression of the G-CSF receptor in monocytic cells is sufficient to mediate hematopoietic progenitor mobilization by G-CSF in mice. *The Journal of experimental medicine*. 2011;208(2):251-60.
 27. Assmus B, Iwasaki M, Schachinger V, Roewe T, Koyanagi M, Iekushi K, et al. Acute myocardial infarction activates progenitor cells and increases Wnt signalling in the bone marrow. *European heart journal*. 2012;33(15):1911-9.

28. Baldrige MT, King KY, Goodell MA. Inflammatory signals regulate hematopoietic stem cells. *Trends in immunology*. 2011;32(2):57-65.
29. Cheshier SH, Prohaska SS, Weissman IL. The effect of bleeding on hematopoietic stem cell cycling and self-renewal. *Stem cells and development*. 2007;16(5):707-17.
30. Arai F, Hirao A, Ohmura M, Sato H, Matsuoka S, Takubo K, et al. Tie2/angiopoietin-1 signaling regulates hematopoietic stem cell quiescence in the bone marrow niche. *Cell*. 2004;118(2):149-61.
31. Thoren LA, Liuba K, Bryder D, Nygren JM, Jensen CT, Qian H, et al. Kit regulates maintenance of quiescent hematopoietic stem cells. *Journal of immunology*. 2008;180(4):2045-53.
32. Yoshihara H, Arai F, Hosokawa K, Hagiwara T, Takubo K, Nakamura Y, et al. Thrombopoietin/MPL signaling regulates hematopoietic stem cell quiescence and interaction with the osteoblastic niche. *Cell stem cell*. 2007;1(6):685-97.
33. Negrin RS. Sources of hematopoietic stem cells (online) (cited 2015 january 28). Available from: URL: <http://www.uptodate.com/contents/sources-of-hematopoietic-stem-cells-source>. 2015.
34. Korbling M, Anderlini P. Peripheral blood stem cell versus bone marrow allotransplantation: does the source of hematopoietic stem cells matter? *Blood*. 2001;98(10):2900-8.

35. Kirschstein R, Skirboll LR. Hematopoietic stem cells. In Stem cells:scientific progress and future research directions. 43–58 <<http://stemcells.nih.gov/info/scireport/pages/chapter5.aspx>>; 2001. [accessed 14.10.02]. Stem Cell Information. National Institute of Health web site. 2001.
36. Baldomero H, Gratwohl M, Gratwohl A, Tichelli A, Niederwieser D, Madrigal A, et al. The EBMT activity survey 2009: trends over the past 5 years. *Bone marrow transplantation*. 2011;46(4):485-501.
37. Barriga F, Rojas N, Wietstruck A. Alternative donor sources for hematopoietic stem cell transplantation,. *Innovations in Stem Cell Transplantation*,. 2013(Chapter 16):349-70.
38. Cohen Y, Nagler A. Umbilical cord blood transplantation--how, when and for whom? *Blood reviews*. 2004;18(3):167-79.
39. Shamblott MJ, Axelman J, Littlefield JW, Blumenthal PD, Huggins GR, Cui Y, et al. Human embryonic germ cell derivatives express a broad range of developmentally distinct markers and proliferate extensively in vitro. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2001;98(1):113-8.
40. Ottinger HD, Beelen DW, Scheulen B, Schaefer UW, Grosse-Wilde H. Improved immune reconstitution after allotransplantation of peripheral blood stem cells instead of bone marrow. *Blood*. 1996;88(7):2775-9.
41. Zech N. Adult stem cell manipulation and possible clinical perspectives. *J Reproduktions med Endokrinol* 2004;1(2):91–9.

42. Leung AY, Kwong YL. Haematopoietic stem cell transplantation: current concepts and novel therapeutic strategies. *British medical bulletin*. 2010;93:85-103.
43. Holowiecki J. Indications for hematopoietic stem cell transplantation. *Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej*. 2008;118(11):658-63.
44. Arend WP. A.J., Clemmons DR, Drazen JM, Griggs RC, Larusso N. Hematopoietic Stem Cell Transplantation, Ausiello D: New York: Lee Goldman, Bustin.. Cecil Medicine, PS Vose JM, Editor. 2008:p. 1328-32.
45. Hoffman R. Benz E, Shattil S, Furie B, Cohen H, Silberstein L, editors, Hematopoietic Stem cell transplantation. In: Hematology Basic Principles and Practice 3rd edition, New York: Churchill Livingstone;. 2005: 1551-69.
46. Robert S Negrin M. Preparative regimens for hematopoietic cell transplantation. cited: June 2015.
47. Haematopoietic Stem Cell Mobilisation and Apheresis: A Practical Guide for Nurses and Other Allied Health Care Professionals cited on: june 2015.
48. Walker F, Roethke SK, Martin G. An overview of the rationale, process, and nursing implications of peripheral blood stem cell transplantation. *Cancer nursing*. 1994;17(2):141-8.
49. Kapustay PM. Blood cell transplantation: concepts and concerns. *Seminars in oncology nursing*. 1997;13(3):151-63.
50. Kollman C, Howe CW, Anasetti C, Antin JH, Davies SM, Filipovich AH, 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):2043-51.

51. Confer DL, Abress LK, Navarro W, Madrigal A. Selection of adult unrelated hematopoietic stem cell donors: beyond HLA. *Biology of blood and marrow transplantation: journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. 2010;16(1 Suppl):S8-S11.
52. Confer DL, Miller J. P. Optimal Donor Selection: Beyond HLA. *Biol Blood Marrow Tr*. 2007;13:83-6.
53. Lau GK, Liang R, Lee CK, Yuen ST, Hou J, Lim WL, et al. Clearance of persistent hepatitis B virus infection in Chinese bone marrow transplant recipients whose donors were anti-hepatitis B core- and anti-hepatitis B surface antibody-positive. *The Journal of infectious diseases*. 1998;178(6):1585-91.
54. Park S, Kim K, Kim DH, Fang JH, Kim SJ, Kim WS, et al. Changes of Hepatitis B Virus Serologic Status after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Impact of Donor Immunity on Hepatitis B Virus. *Biol Blood Marrow Tr*. 2011;17(11):1630-7.
55. Lau GK, Lie AK, Kwong YL, Lee CK, Hou J, Lau YL, et al. A case-controlled study on the use of HBsAg-positive donors for allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Blood*. 2000;96 (2):452-8.
56. Giaccone L, Festuccia M, Marengo A, Resta I, Sorasio R, Pittaluga F, et al. Hepatitis B virus reactivation and efficacy of prophylaxis with lamivudine in

patients undergoing allogeneic stem cell transplantation. *Biology of blood and marrow transplantation: journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. 2010;16(6):809-17.

57. Niederwieser D, Gentilini C, Hegenbart U, Lange T, Moosmann P, Ponisch W, et al. Transmission of donor illness by stem cell transplantation: should screening be different in older donors? *Bone marrow transplantation*. 2004;34(8):657-65.
58. Horowitz MM, Confer DL. Evaluation of hematopoietic stem cell donors. *Hematology / the Education Program of the American Society of Hematology American Society of Hematology Education Program*. 2005:469-75.
59. Vasiliu IM, Petri MA, Baer AN. Therapy with granulocyte colony-stimulating factor in systemic lupus erythematosus may be associated with severe flares. *The Journal of rheumatology*. 2006;33(9):1878-80.
60. Parkkali T, Volin L, Siren MK, Ruutu T. Acute iritis induced by granulocyte colony-stimulating factor used for mobilization in a volunteer unrelated peripheral blood progenitor cell donor. *Bone marrow transplantation*. 1996;17(3):433-4.
61. Euler HH, Harten P, Zeuner RA, Schwab UM. Recombinant human granulocyte colony stimulating factor in patients with systemic lupus erythematosus associated neutropenia and refractory infections. *The Journal of rheumatology*. 1997;24(11):2153-7.

62. Smith CI, Aarli JA, Biberfeld P, Bolme P, Christensson B, Gahrton G, et al. Myasthenia gravis after bone-marrow transplantation. Evidence for a donor origin. *The New England journal of medicine*. 1983;309(25):1565-8.
63. Thomson JA, Wilson RM, Franklin IM. Transmission of thyrotoxicosis of autoimmune type by sibling allogeneic bone marrow transplant. *European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies*. 1995;133(5):564-6.
64. Calder C, Hays SR, Manes B, Lavin VA, Ho RH, Frangoul H. Successful bone marrow harvest during pregnancy. *Bone marrow transplantation*. 2005;35(6):631-2.
65. Cavallaro AM, Lilleby K, Majolino I, Storb R, Appelbaum FR, Rowley SD, et al. Three to six year follow-up of normal donors who received recombinant human granulocyte colony-stimulating factor. *Bone marrow transplantation*. 2000;25(1):85-9.
66. Leitner G, Loidolt H, Greinix HT, Hocker P, Dettke M. Granulocyte colony-stimulating factor-induced allogeneic peripheral stem cell donation during early pregnancy. *British journal of haematology*. 2001;115(1):233-4.
67. Bensinger WI, Martin PJ, Storer B, Clift R, Forman SJ, Negrin R, et al. Transplantation of bone marrow as compared with peripheral-blood cells from HLA-identical relatives in patients with hematologic cancers. *The New England journal of medicine*. 2001;344(3):175-81.

68. Couban S, Simpson DR, Barnett MJ, Bredeson C, Hubesch L, Howson-Jan K, et al. A randomized multicenter comparison of bone marrow and peripheral blood in recipients of matched sibling allogeneic transplants for myeloid malignancies. *Blood*. 2002;100(5):1525-31.
69. Robert S Negrin M. Sources of hematopoietic stem cells. cited june 2015. <http://www.uptodate.com/contents/sources-of-hematopoietic-stem-cells?source=preview&language=en-US&anchor=H16&selectedTitle=3~150#H16>.
70. Takeyama K, Ohto H. PBSC mobilization. *Transfusion and apheresis science: official journal of the World Apheresis Association: official journal of the European Society for Haemapheresis*. 2004;31(3):233-43.
71. Weaver CH, Buckner CD, Longin K, Appelbaum FR, Rowley S, Lilleby K, et al. Syngeneic transplantation with peripheral blood mononuclear cells collected after the administration of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor. *Blood*. 1993;82(7):1981-4.
72. Morrison SJ, Wright DE, Weissman IL. Cyclophosphamide/granulocyte colony-stimulating factor induces hematopoietic stem cells to proliferate prior to mobilization. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1997;94(5):1908-13.
73. Levesque JP, Hendy J, Takamatsu Y, Williams B, Winkler IG, Simmons PJ. Mobilization by either cyclophosphamide or granulocyte colony-stimulating

factor transforms the bone marrow into a highly proteolytic environment. *Experimental hematology*. 2002;30(5):440-9.

74. Levesque JP, Hendy J, Takamatsu Y, Simmons PJ, Bendall LJ. Disruption of the CXCR4/CXCL12 chemotactic interaction during hematopoietic stem cell mobilization induced by G-CSF or cyclophosphamide. *The Journal of clinical investigation*. 2003;111(2):187-96.
75. Arslan Ö, Moog R, Periferik Kan Kök Hücrelerinin Mobilizasyonu ve Geniş Hacimli Lökoferaz ile Toplanması *Hematolog*. 2011;1-1:33-42.
76. Hashimoto S, Itoh M, Nishimura M, Asai T. Effect of filgrastim administration for steady-state mobilization of peripheral blood stem cells. *Therapeutic apheresis: official journal of the International Society for Apheresis and the Japanese Society for Apheresis*. 2002;6(6):431-6.
77. Kroger N, Renges H, Kruger W, Gutensohn K, Loliger C, Carrero I, et al. A randomized comparison of once versus twice daily recombinant human granulocyte colony-stimulating factor (filgrastim) for stem cell mobilization in healthy donors for allogeneic transplantation. *British journal of haematology*. 2000;111(3):761-5.
78. Engelhardt M, Bertz H, Afting M, Waller CF, Finke J. High-versus standard-dose filgrastim (rhG-CSF) for mobilization of peripheral-blood progenitor cells from allogeneic donors and CD34(+) immunoselection. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1999;17(7):2160-72.

79. Ings SJ, Balsa C, Leverett D, Mackinnon S, Linch DC, Watts MJ. Peripheral blood stem cell yield in 400 normal donors mobilised with granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF): impact of age, sex, donor weight and type of G-CSF used. *British journal of haematology*. 2006;134(5):517-25.
80. Winkler IG, Pettit AR, Raggatt LJ, Jacobsen RN, Forristal CE, Barbier V, et al. Hematopoietic stem cell mobilizing agents G-CSF, cyclophosphamide or AMD3100 have distinct mechanisms of action on bone marrow HSC niches and bone formation. *Leukemia*. 2012;26(7):1594-601.
81. Murata M, Harada M, Kato S, Takahashi S, Ogawa H, Okamoto S, et al. Peripheral blood stem cell mobilization and apheresis: analysis of adverse events in 94 normal donors. *Bone marrow transplantation*. 1999;24(10):1065-71.
82. Chen SH, Yang SH, Chu SC, Su YC, Chang CY, Chiu YW, et al. The role of donor characteristics and post-granulocyte colony-stimulating factor white blood cell counts in predicting the adverse events and yields of stem cell mobilization. *International journal of hematology*. 2011;93(5):652-9.
83. Miller JP, Perry EH, Price TH, Bolan CD, Jr., Karanes C, Boyd TM, et al. Recovery and safety profiles of marrow and PBSC donors: experience of the National Marrow Donor Program. *Biology of blood and marrow transplantation: journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. 2008;14(9 Suppl):29-36.

84. Stroncek DF, Clay ME, Petzoldt ML, Smith J, Jaszcz W, Oldham FB, et al. Treatment of normal individuals with granulocyte-colony-stimulating factor: donor experiences and the effects on peripheral blood CD34+ cell counts and on the collection of peripheral blood stem cells. *Transfusion*. 1996;36(7):601-10.
85. Przepiorka D, Anderlini P, Ippoliti C, Khouri I, Fietz T, Thall P, et al. Allogeneic blood stem cell transplantation in advanced hematologic cancers. *Bone marrow transplantation*. 1997;19(5):455-60.
86. Anderlini P, Przepiorka D, Seong D, Miller P, Sundberg J, Lichtiger B, et al. Clinical toxicity and laboratory effects of granulocyte-colony-stimulating factor (filgrastim) mobilization and blood stem cell apheresis from normal donors, and analysis of charges for the procedures. *Transfusion*. 1996;36(7):590-5.
87. Ramakrishna L. Mobilization and collection of peripheral blood progenitor cells for transplantation. *Transfusion and Apheresis Science*. 2005;32:63–72.
88. Reik RA, Noto TA, Fernandez HF. Safety of large-volume leukapheresis for collection of peripheral blood progenitor cells. *Journal of clinical apheresis*. 1997;12(1):10-3.
89. Winters JL. Complications of donor apheresis. *Journal of clinical apheresis*. 2006;21(2):132-41.
90. Bender JG, To LB, Williams S, Schwartzberg LS. Defining a therapeutic dose of peripheral blood stem cells. *Journal of hematotherapy*. 1992;1(4):329-41.

91. Ketterer N, Salles G, Raba M, Espinouse D, Sonet A, Tremisi P, et al. High CD34(+) cell counts decrease hematologic toxicity of autologous peripheral blood progenitor cell transplantation. *Blood*. 1998;91(9):3148-55.
92. Yoon DH, Sohn BS, Jang G, Kim EK, Kang BW, Kim C, et al. Higher infused CD34+ hematopoietic stem cell dose correlates with earlier lymphocyte recovery and better clinical outcome after autologous stem cell transplantation in non-Hodgkin's lymphoma. *Transfusion*. 2009;49(9):1890-900.
93. Cashen AF, Lazarus HM, Devine SM. Mobilizing stem cells from normal donors: is it possible to improve upon G-CSF? *Bone marrow transplantation*. 2007;39(10):577-88.
94. Schulman KA, Birch R, Zhen B, Pania N, Weaver CH. Effect of CD34(+) cell dose on resource utilization in patients after high-dose chemotherapy with peripheral-blood stem-cell support. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1999;17(4):1227.
95. Gorin NC, Labopin M, Boiron JM, Theorin N, Littlewood T, Slavin S, et al. Results of genoidentical hemopoietic stem cell transplantation with reduced intensity conditioning for acute myelocytic leukemia: higher doses of stem cells infused benefit patients receiving transplants in second remission or beyond--the Acute Leukemia Working Party of the European Cooperative Group for Blood and Marrow Transplantation. *Journal of clinical oncology:*

official journal of the American Society of Clinical Oncology.
2006;24(24):3959-66.

96. Teipel R, Schetelig J, Kramer M, Schmidt H, Schmidt AH, Thiede C, et al. Prediction of hematopoietic stem cell yield after mobilization with granulocyte-colony-stimulating factor in healthy unrelated donors. *Transfusion*. 2015.
97. Anderlini P, Przepiorka D, Seong C, Smith TL, Huh YO, Lauppe J, et al. Factors affecting mobilization of CD34+ cells in normal donors treated with filgrastim. *Transfusion*. 1997;37(5):507-12.
98. de la Rubia J, Arbona C, de Arriba F, del Canizo C, Brunet S, Zamora C, et al. Analysis of factors associated with low peripheral blood progenitor cell collection in normal donors. *Transfusion*. 2002;42(1):4-9.
99. Ozkan MC, Sahin F, Saydam G. Peripheral blood stem cell mobilization from healthy donors. *Transfusion and apheresis science: official journal of the World Apheresis Association: official journal of the European Society for Haemapheresis*. 2015.
100. Martino M, Bonizzoni E, Moscato T, Recchia AG, Fedele R, Gallo GA, et al. Mobilization of hematopoietic stem cells with lenograstim in healthy donors: efficacy and safety analysis according to donor age. *Biology of blood and marrow transplantation: journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. 2015;21(5):881-8.

101. Weaver CH, Schwartzberg LS, Birch R, Greco FA, Hainsworth J, Drapkin R, et al. Collection of peripheral blood stem cells following administration of paclitaxel, cyclophosphamide, and filgrastim in patients with breast and ovarian cancer. *Biology of blood and marrow transplantation: journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. 1997;3(2):83-90.
102. Haas R, Mohle R, Fruhauf S, Goldschmidt H, Witt B, Flentje M, et al. Patient characteristics associated with successful mobilizing and autografting of peripheral blood progenitor cells in malignant lymphoma. *Blood*. 1994;83(12):3787-94.
103. Chen J BK, Babic A, Carrum G, Kennedy M, Segura FJ, Garcia S, Potts S, Leveque C.. 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*. January 2014;54:203-10.
104. Beksaç M. HLA Doku Gruplarının Değerlendirilmesindeki Ana Özellikler, Aakrabadıışı Verici Taraması ve Uygun Verici Seçiminde Uyulması Gereken Hususlar. *Hematolog*. 2011;1(1):22-32.
105. Carreras E, Jimenez M, Gomez-Garcia V, de la Camara R, Martin C, Martinez F, et al. Donor age and degree of HLA matching have a major impact on the outcome of unrelated donor haematopoietic cell transplantation for chronic myeloid leukaemia. *Bone marrow transplantation*. 2006;37(1):33-40.

106. Bishop MR, Tarantalo SR, Bieman PJ et al. Predictive factors for the identification of allogeneic blood stem cell donors as poor mobilizers prior to stem cell collection. *Blood pressure*. 1997;90 (no:10,suppl, abst 2632, pp 592.).
107. Brown RA, Adkins D, Goodnough LT, Haug JS, Todd G, Wehde M, et al. Factors that influence the collection and engraftment of allogeneic peripheral-blood stem cells in patients with hematologic malignancies. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1997;15(9):3067-74.
108. Mifflin G, Charley C, Stainer C, Anderson S, Hunter A, Russell N. Stem cell mobilization in normal donors for allogeneic transplantation: analysis of safety and factors affecting efficacy. *British journal of haematology*. 1996;95(2):345-8.
109. Motllo C, Sancho JM, Grifols JR, Junca J, Morgades M, Ester A, et al. Mobilization and engraftment of peripheral blood stem cells in healthy related donors >55 years old. *Cytotherapy*. 2014;16(3):406-11.
110. Carlens S, Ringden O, Remberger M, Lonnqvist B, Hagglund H, Klaesson S, et al. Risk factors for chronic graft-versus-host disease after bone marrow transplantation: a retrospective single centre analysis. *Bone marrow transplantation*. 1998;22(8):755-61.

111. Weisdorf D, Hakke R, Blazar B, Miller W, McGlave P, Ramsay N, et al. Risk factors for acute graft-versus-host disease in histocompatible donor bone marrow transplantation. *Transplantation*. 1991;51(6):1197-203.
112. Fischer JC, Frick M, Wassmuth R, Platz A, Punzel M, Wernet P. Superior mobilisation of haematopoietic progenitor cells with glycosylated G-CSF in male but not female unrelated stem cell donors. *British journal of haematology*. 2005;130(5):740-6.
113. Beksaç M. HLA Doku Gruplarının Değerlendirilmesindeki Ana Özellikler, Akrabadıışı Verici Taraması ve Uygun Verici Seçiminde Uyulması Gereken Hususlar. *Hematolog*. 2011;1(1):22-32.
114. Confer DL, Miller J. P.: Optimal Donor Selection: Beyond HLA. National Marrow Donor Program, Minneapolis, Minnesota. 2007;13:83-6.
115. Chen J, Burns K. M., Babic A, Carrum G, Kennedy M, Segura F.C, 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 and Apheresis Science*. 2014;54:203-10.
116. Majhail NS, Lazarus HM, Burns LJ. Iron overload in hematopoietic cell transplantation. *Bone marrow transplantation*. 2008;41(12):997-1003.
117. Altes A, Remacha AF, Sureda A, Martino R, Briones J, Canals C, et al. Iron overload might increase transplant-related mortality in haematopoietic stem cell transplantation. *Bone marrow transplantation*. 2002;29(12):987-9.

118. Armand P, Kim HT, Cutler CS, Ho VT, Koreth J, Alyea EP, et al. Prognostic impact of elevated pretransplantation serum ferritin in patients undergoing myeloablative stem cell transplantation. *Blood*. 2007;109(10):4586-8.
119. Park IH, Kim Y, Kim JS, Cheong JW, Song JW, Min YH. Transfusion-associated iron overload as a predictive factor for poor stem cell mobilization in patients with haematological malignancies. *Transfusion medicine*. 2008;18(2):97-103.
120. Whitby A, Whitby L, Fletcher M, Reilly JT, Sutherland DR, Keeney M, et al. ISHAGE protocol: are we doing it correctly? *Cytometry Part B, Clinical cytometry*. 2012;82(1):9-17.
121. Lee SH, Lee MH, Lee JH, Min YH, Lee KH, Cheong JW, et al. Infused CD34+ cell dose predicts long-term survival in acute myelogenous leukemia patients who received allogeneic bone marrow transplantation from matched sibling donors in first complete remission. *Biology of blood and marrow transplantation: journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. 2005;11(2):122-8.
122. Pornprasertsud N, Niparuck P, Kidkarn R, Puavilai T, Sirachainan N, Pakakasama S, et al. The use of hematocrit level for predicting the efficiency of peripheral blood CD34 cell collection after G-CSF Mobilization in Healthy Donors. *Journal of clinical apheresis*. 2015.
123. Arbona C, Prosper F, Benet I, Mena F, Solano C, Garcia-Conde J. Comparison between once a day vs twice a day G-CSF for mobilization of

peripheral blood progenitor cells (PBPC) in normal donors for allogeneic PBPC transplantation. *Bone marrow transplantation*. 1998;22(1):39-45.

124. Grigg AP, Roberts AW, Raunow H, Houghton S, Layton JE, Boyd AW, et al. Optimizing dose and scheduling of filgrastim (granulocyte colony-stimulating factor) for mobilization and collection of peripheral blood progenitor cells in normal volunteers. *Blood*. 1995;86(12):4437-45.
125. Blogowski W, Ratajczak MZ, Zyzniewska-Banaszak E, Dolegowska B, Starzynska T. Adipose tissue as a potential source of hematopoietic stem/progenitor cells. *Obesity*. 2012;20(5):923-31.
126. Kamezaki K, Miyamoto T, Henzan T, Numata A, Iwasaki H, Nagafuji K, et al. Collection of mobilized peripheral blood stem cells from a donor with severe iron deficient anemia. *Journal of clinical apheresis*. 2007;22(5):292-4.

7. ÖZET

Bu çalışmada allojenik çevre kanı hematopoetik kök hücre vericilerinde hedef ürün miktarı ve mobilizasyon yetmezliği ile ilişkili etkenlerin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı Kök Hücre Nakil Ünitesinde Kasım 2003 – Eylül 2014 tarihleri arasında kaydedilen 303 allojenik çevre kanı hematopetik kök hücre (HKH) nakli vericisi geriye dönük incelendi. Mobilizasyon yetmezliği, aferez seansları sonunda 2×10^6 CD34⁺ hücre/kg' ın altında ürün elde edilmesi veya G-CSF 4-6. günlerinde çevre kanı CD34⁺ hücre sayısı <10/mcL olması durumu; hedef ürün CD34⁺ hücre sayısı ise 4×10^6 CD34⁺ hücre/kg–alıcı olarak tanımlandı.

Çalışmada 178 erkek ve 125 kadın verici (ortalama yaş:34,9±13.3) dahil edildi. Vericilerin tamamında en az 4 gün G-CSF uygulandığı, 1 vericinin (%0.3) hedef çevre kanı CD34⁺ sayısına hiç ulaşamadığından afereze alınamadığı, hedef ürüne ulaşılan aferez sayısı ortanca 2 (aralık 1-3) olduğu saptandı. Aferez işlemine alınan vericilerden 191'inde (%63) hedef ürün miktarına ulaşıldı. Vericilerin 189'unda (%62.4) ilk aferez seansında hedef ürün miktarına ulaşıldı. 23 (%7.6) vericide ise mobilizasyon yetmezliği saptandı. Erkeklerde kadınlardan daha sık hedef HKH sayısına ulaşıldığı, mobilizasyon yetmezliğinin de kadınlarda daha sık olduğu görüldü. Hedef ürüne ulaşan ve ulaşamayan vericilerin yaş ortalaması farklı değildi. Benzer şekilde mobilizasyon yetmezliği olan ve olmayan vericilerin yaş ortalaması da farklı bulunmadı. Hedef HKH sayısına ulaşan vericilerde

ulaşamayanlara göre ortalama boy daha uzun, ortalama vücut ağırlığı ve VKİ daha yüksekti. Mobilizasyon yetmezliği olan vericilerde olmayanlara göre ortalama vücut ağırlığı ve VKİ anlamlı olarak düşük bulunurken ortalama boy istatistiksel olarak benzer bulundu. Hedef HKH sayısına ulaşan vericilerde ulaşamayanlara göre ortalama Hb ve retikülosit sayısı anlamlı olarak daha yüksekti. Hedef rn miktarına ulaşan vericilerde ulaşamayanlara göre ortalama serum ferritin düzeyi daha yüksekti. Mobilizasyon yetmezliği olan vericilerde olmayanlara göre ortalama Hb daha düşük ve serum ferritin daha düşük bulundu.

HKH vericilerinde erkek cinsiyet ve yüksek VKİ, hemoglobin, retikülosit ve ferritin değerleri yeterli HKH ürünü elde edebilmek için öngörücü etkenler olarak sayılabilir. Mobilizasyon riski taşıyan vericilerin önceden bilinmesi ile hasta ve vericiye ait komplikasyonlar nlenebilir.

Anahtar kelimer: Allojenik kök hücre nakli, mobilizasyon yetmezliği, sağlıklı verici

8. SUMMARY

Analysis of The Factors Associated With Mobilization Success in Allogeneic Stem Cell Donors

In this study, we aimed to investigate the factors associated with mobilization failure and target peripheral blood stem cell yield in normal donors.

We retrospectively reviewed the data of 303 donors of allogeneic stem cell transplantation (ASCT) performed between November 2003 - September 2014 at Gazi University Medical Faculty, Department of Hematology Stem Cell Transplantation Unit. Mobilization failure (MF) was defined as collected CD34⁺ cell counts $<2 \times 10^6$ CD34⁺ cell/kg-recepient after apheresis procedure or peripheral blood CD34⁺ cells $<10/\text{mcL}$ at day 4th-6th of G-CSF and target graft CD34⁺ cell count was defined as minimum 4×10^6 CD34⁺ cell/kg–recipient.

One hundred seventy eight male and 125 female donors were included the study (mean age: $34,9 \pm 13.3$). It was determined that all of the donors had been given G-CSF at least 4 days, one donor (3%) had not been taken on apheresis procedure due to not achieving target peripheral blood CD34⁺ cell count, and the median number of apheresis seances achieving the target yield was 2 (range: 1-3). 191 of the donations reached the target cell count (%63), in 189 donors (%62.4) target cell count was reached in the first apheresis seance. In 23 donors (%7.6) mobilization failure was observed. It was seen that target CD34 cell count was obtained more frequently in males compared to female donors, whereas, MF was more frequent among the female donors. There was no mean age difference between the donors who have reached and who have not reached the target cell

count. Likewise, age was not different between donors with and without MF. In the donors who reached the target cell count, the mean height, weight and body mass index (BMI) was higher compared to the ones who did not reached the target. In donors with MF, the mean weight and BMI was significantly lower compared to the ones without MF, however the mean height was statistically similar. The donors who reached the target cell count had statistically significant higher Hb and reticulocyte counts and they also had higher serum ferritin level. On the other hand, donors with MF had lower Hb and serum ferritin level compared to the ones with no MF.

In hematopoietic stem cell donors, male sex, high BMI, hemoglobin, reticulocyte and ferritin levels could be accepted as predictive factors for reaching the target cell count. By determining the donors with mobilization failure risk, complications related to both the patient and the donor can be prevented.

Key words: Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, mobilization failure, healthy donor

9. ÖZGEÇMİŞ

Adı : Leyla

Soyadı : Batmaz

Doğum yeri ve tarihi : MERSİN- 04.04.1984

Öğrenim Durumu :

1995-2002 Mersin Yusuf Kalkavan Anadolu Lisesi

2002-2004 Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi

2004-2008 Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi

2009-2009 Adana Numune E.A.H Acil Tıp Ana Bilim Dalı Acil Tıp Araştırma
Görevlisi

2010-2011 Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı
Araştırma Görevlisi

2011-2015 Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı

Yabancı dili : İngilizce

Bilimsel Etkinlikler : EUGOGO Course 2014