

DONÖR KOMPLİKASYONLARI

Ayhan Dönmez

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, İzmir

Kan ve kan ürünleri bağışçılığı genelde güvenli bir işlem olmasına karşın çeşitli beklenmeyen olaylar ortaya çıkabilmektedir (1,2). Son yıllarda özellikle ürünlerin ve alıcıların güvenliği ile ilgili olarak önemli ilerlemeler sağlanmasına karşın bağışçılar ile ilgili gelişmeler nispeten sınırlı kalmıştır. Çeşitli girişimler, ilaçlar veya işlemlerinde uygulanabildiği bağışçıların güvenliğinin üst düzeyde sağlanması ile bağış oranlarının daha da artırılabilmesi bir gerçektir (1).

Diğer alanlardan (tam kan, plazma, trombosit) farklı olarak çevresel kan kök hücre (ÇKKH) bağışçılara büyüme faktörü ve lökaferez, kemik iliği (Kİ) bağışçılara ise genel/lokal anestezi uygulaması gerekmektedir. Kök hücre vericileri tanımlanan bu işlemler için genellikle hastaneye yatırıldıklarından dolayı diğer alanlardaki bağışçılara göre daha yakından takip edilmektedirler (1).

Son yıllarda özellikle erişkinlerde ÇKKH sıklıkla tercih edilmektedir. Yine erişkinlerde akraba dışı vericilerin sayısı giderek artmaktadır. Günümüzde, uluslararası akraba dışı verici sistemine yaklaşık 15 milyon bağışçı kayıt yaptırmıştır. 2008 yılında 11500 nakilde akraba dışı vericilerden elde edilen kök hücreler kullanılmıştır (3).

Başlangıçta nispeten az sayıda ÇKKH vericilerinde gerçekleştirilen çalışmalarda (4-10) yan etkiler ayrıntılı tanımlanmasına rağmen akraba dışı vericiler ile ilgili çalışmalar ancak yakın zaman içinde yayınlanmaya başlamıştır (11,12).

Kök hücre vericilerinde izlenebilen komplikasyonları başlıca üç gruba ayırarak inceleyebiliriz.

ÇKKH vericilerinde izlenen komplikasyonlar

Mobilizasyon dönemi ile ilişkili komplikasyonlar

Büyüme faktörü (G-CSF, 6-24 µg/kg/gün) uygulamalarında en sık (%81-98) izlenen yan etki kemik ağrısıdır. Giderek azalan sıklıkta olmak üzere baş ağrısı, grip benzeri bulgular, uykusuzluk, ateş, bulantı ve kusma izlenebilmektedir. Uygulanan büyüme faktörü dozu ile izlenen yan etkilerin şiddeti arasında ilişki saptanmıştır (13).

G-CSF uygulaması sırasında dalak boyutunda büyüme (ortalama 1-1.5 cm) tanımlanmış ve nadiren dalak rüptürü bildirilmiştir (14-17). Büyüme faktörü uygulaması sırasında ve sonrasında 2-3 haftalık dönemde vericilerin fizik aktivitelerine özen göstermeleri ve özellikle temas gerektiren sporlardan kaçınmaları önerilmektedir (1).

G-CSF uygulaması ile ilgili olarak genelde ciddi ancak az sayıda çeşitli yan etkiler (myokard infarktüsü, derin ven trombozu ve pulmoner emboli, kapiller sızma sendromu, hipertansiyon, hipertiroidi, trombositopeni, serebrovasküler malformasyona bağlı kafaiçi kanama, akut akciğer hasarlanması, şiddetli trombositopeni) bildirilmiştir (1).

Laboratuvar çalışmalarında, G-CSF uygulaması ile lenfositlerde genetik ve epigenetik değişiklikler, mono-nükleer hücrelerin gen sunumlarında farklılıklar ve DNA yapısında istikrarsızlaşma bildirilmiştir (1). Ek olarak meme kanserli hastalarda ve kötüçöl olmayan hastalıklarda G-CSF uygulamasının lösemi ve miyelodisplastik sendrom gelişme riskini arttırabileceği yayınlanmıştır (1,12,17). Büyüme faktörü uygulanan vericilerde genelde lösemi riskinde artış bildirilmemesine karşın yakın zamanda yayınlanan bir çalışmada, lenograstim

ile mobilize edilmiş akraba dışı vericilerde sadece Hodgkin Lenfoma izlenme sıklığının yaş ile uyumlu gruba göre anlamlı olarak arttığı saptanmıştır (11). Bu alanda ileri dönük, çok sayıda vaka içeren ve uzun süreli takip ile gerçekleştirilmiş çalışmalara ihtiyaç vardır.

Tek doz peg-filgrastim (12-18 mg) uygulanan gerek akraba gerekse akraba dışı vericilerde ağrı (%76 kemik ve %44 baş), uygulama yerinde reaksiyon (%28) ve daha az sıklıkta izlenen (uykusuzluk, terleme ve hipotansiyon) yan etkiler bildirilmiştir (18).

Az sayıda vaka içeren çalışmada plerixafor (240 µg/kg) uygulaması ile vericilerde sadece derece 1 düzeyinde olmak üzere bulantı, şişkinlik ve gaz (%36), uygulama yerinde rahatsızlık (%28), ağız çevresi uyuşma, sulu dışkılama, terleme (%20) ve baş ağrısı (%16) bildirilmiştir (19).

Gerek peg-filgrastim gerekse plerixafor' un vericilerde uygulamaları ile ilgili olarak daha çok vericiden oluşan, ileri dönük olarak planlanmış çalışmalara ve uzun dönemli sonuçlarının ortaya konmasına gereksinim vardır.

Aferez dönemi ile ilişkili komplikasyonlar

Sitrat ilişkili hafif ve orta derecede yan etki sıklıkla (%80'e kadar) izlenebilmektedir. Komplikasyonlar özellikle kadınlarda (risk oranı: 2.83) daha sık izlenmektedir (12,20). Gerek ağız (21,22) gerekse damar (23-25) yolu ile kalsiyum kullanımının sitrat ilişkili yan etkileri azalttığı bildirilmiştir. Yan etki izlenme sıklığının belirgin arttığı kadın vericilerde lökaferez öncesi oral kalsiyum uygulaması uygun bir yaklaşım olabilir (12,20). Ayrıca aferez personeli, kadın vericileri artmış komplikasyon riskleri nedeniyle işlemler sırasında daha dikkatli gözlemlemelidir.

Tam kan bağışçıları ile karşılaştırıldığında, lökaferez sırasında vazovagal reaksiyonlar benzer veya daha yüksek oranda izlenmektedir (1). Sitrat ilişkili yan etkiler kök hücre aferizinde (%13) donör aferezi (%0.59) ve terapötik afereze (%6.75) göre daha sık izlenmektedir (20).

Santral venöz kateter uygulamaları ile ilişkili komplikasyonlar

Tek başına büyüme faktörü ile mobilize edilen vericilerde çevresel damarlar genellikle yeterli olmaktadır. Akraba dışı vericilerde ileri dönük gerçekleştirilen bir çalışma da kateter gerekliliği kadınlarda (%17) erkeklere (%4) göre daha yüksek bulunmuştur (12). Benzer şekilde merkezi-

mizde %15 vericide (%80'i kadın) kateter (femoral) gerekliliği olmuş ve önemli bir yan etki izlenmeden işlemler tamamlanmıştır. Akraba dışı vericilerde gerçekleştirilen diğer ileri dönük bir çalışmada kateter gerekliliği daha düşük oranda (%0.6) saptanmış ve femoral kateter uygulaması ile yan etki bildirilmemiştir (11). Diğer çalışmalarda, gerek internal juguler (ultrason eşliğinde) gerekse femoral kateter uygulamalarında önemli yan etki bildirilmemiştir (26,27).

Kİ vericilerinde izlenen komplikasyonlar

Lokal veya genel anestezi gerekliliğinden dolayı hastanede yatış (8-72 saat) gereklidir. Bazı merkezler Kİ toplamasından önce otolog eritrosit süspanasyonu ayırmaktadır. Aspirasyon yerlerinde ağrı (%32-77), halsizlik (%38), bulantı (%10-40), hipotansiyon (%13), kusma (%9), baş ağrısı (%3), siyatik (%2), flebit (%2), depresyon (%2) ve operasyon ilişkili (%9.3, entubasyon sorunları, ilaç etkileşimleri ve benzeri) yan etkiler izlenebilmektedir (1).

Geriye dönük olarak 51024 vericide gerçekleştirilen çalışmada; ÇKKH bağışçıları ile karşılaştırıldığında, Kİ vericilerinde daha az sayıda ölüm (1 karşın 4) ve daha az sayıda şiddetli yan etki (12 karşın 25, p<0.05) bildirilmiştir (17). Araştırmacılar bu yüksek oranın, ÇKKH vericilerinin yaş ortalamalarının daha yüksek olması ile ilişkili olabileceğini öngörmüşlerdir.

Geriye dönük olarak 9245 vericide gerçekleştirilen diğer bir çalışmada, her iki grupta da ağrı en sık izlenen yan etki olarak ortaya konmuştur. Kİ vericilerinde alış yerlerinde (%82 sırt ve kalça) ve anestezi ilişkili ağrılar (%33 boğaz ve %13 baş) daha sık izlenirken, ÇKKH vericilerinde büyüme faktörü ile ilişkili ağrılar (değişik bölgelerde, %97) sıklıkla ortaya çıkmaktadır (28). Gerek Kİ gerekse ÇKKH vericilerinde ikinci sıklıkta izlenen yan etki halsizliktir (%59 karşın %70, sırasıyla). Ortanca iyileşme zamanı, ÇKKH vericilerinde (1 hafta) Kİ vericilerine (3 hafta) göre daha kısa bulunmuştur. Önceki çalışmadan (17) farklı olarak bu çalışmada ciddi yan etkiler Kİ vericilerinde (%1.34) ÇKKH vericilerinden (%0.6) daha yüksek bulunmuştur (28).

Çocuk vericilerde izlenen komplikasyonlar

Tüm dünyada akraba dışı nakillerde on sekiz yaş altı çocukların bağışçı olmasına izin verilmektedir. Kök hücre kaynağı olarak ÇKKH ve kordon kanı son yıllarda giderek artan sıklıkta tercih

edilmesine rağmen pediatri grubunda Kİ ilk sıradaki yerini korumaya devam etmektedir.

İleri dönük olarak 453 çocuk (18 yaş altı) vericide gerçekleştirilen çalışmada (29), gerek ÇKKH gerekse Kİ bağışçılarında en sık izlenen yan etki ağrı olarak bildirilmiştir. 4 yaş altı ve 20ml/kg üzeri ürün toplanan Kİ vericilerinde allotransfüzyon gerekliliğinin beş kat arttığı saptanmıştır. ÇKKH vericileri ile karşılaştırıldığında, Kİ vericilerinde (a) daha yüksek oranda demir kullanımı gerekliliği (%74 karşın %29), (b) transfüzyon gerekliliğinde artma (risk oranı: 17) ve (c) derin anemi gelişme riskinde artma (risk oranı: 2.65) bildirdiler.

Ayrıca, düşük verici/alıcı kilo oranı (<0.75) olan Kİ vericilerinde kardiyak yan etki gelişim riskinin arttığını saptadılar.

Araştırmacılar aynı çalışmada (29), lökaferez sırasında sitrat ilişkili yan etkilerin genç vericilerde daha sık izlendiğini ve G-CSF ilişkili ağrı izlenme sıklığının erişkinlere göre daha az (%9) oranda izlendiğini bildirdiler. Ayrıca, kateter gereksiniminin yaş ilerledikçe azaldığını (4 yaş altında %100, 4-8 yaş arasında % 59 ve 8 yaş üstünde %55) ve bir vericide (%0.7) kateter uygulaması sırasında ciddi yan etki (hemo-pnömotoraks) geliştiğini gözlemlediler.

Kaynaklar

1. Amrein K, Valentin A, Lanzer G, Drexler C. Adverse events and safety issues in blood donation—A comprehensive review. *Blood Reviews* 26 (2012) 33–42
2. Winters JL. Complications of donor apheresis. *J Clin Apher* 2006;21:132–41.
3. Boo M, van Walraven SM, Chapman J, et al. World Marrow Donor Association. Remuneration of hematopoietic stem cell donors: principles and perspective of the World Marrow Donor Association. *Blood*. 2011 Jan 6;117(1):21–5.
4. Waller CF, Bertz H, Wenger MK, et al. Mobilization of peripheral blood progenitor cells for allogeneic transplantation: efficacy and toxicity of a high-dose rhG-CSF regimen. *Bone Marrow Transplant*. 1996;18:279–283.
5. Rowley SD, Donaldson G, Lilleby K, et al. Experiences of donors enrolled in a randomized study of allogeneic bone marrow or peripheral blood stem cell transplantation. *Blood*. 2001;97:2541–2548.
6. Cesaro S, Marson P, Gazzola MV, et al. The use of cytokine-stimulated healthy donors in allogeneic stem cell transplantation. *Haematologica*. 2002;87:35–41.
7. Heldal D, Brinch L, Tjonnfjord G, et al. Donation of stem cells from blood or bone marrow: results of a randomised study of safety and complaints. *Bone Marrow Transplant*. 2002;29:479–486.
8. Favre G, Beksac M, Bacigalupo A, et al. Differences between graft product and donor side effects following bone marrow or stem cell donation. *Bone Marrow Transplant*. 2003;32:873–880.
9. Karlsson L, Quinlan D, Guo D, et al. Mobilized blood cells vs bone marrow harvest: experience compared in 171 donors with particular reference to pain and fatigue. *Bone Marrow Transplant*. 2004;33:709–713.
10. Pulsipher MA, Levine JE, Hayashi RJ, et al. Safety and efficacy of allogeneic PBSC collection in normal pediatric donors: the pediatric blood and marrow transplant consortium experience (PBMTTC) 1996–2003. *Bone Marrow Transplant*. 2005;35:361–367.
11. Hölig K, Kramer M, Kroschinsky F, et al. Safety and efficacy of hematopoietic stem cell collection from mobilized peripheral blood in unrelated volunteers: 12 years of single-center experience in 3928 donors. *Blood*. 2009 Oct 29;114(18):3757–63.
12. Pulsipher MA, Chitphakdithai P, Miller JP, et al. Adverse events among 2408 unrelated donors of peripheral blood stem cells: results of a prospective trial from the National Marrow Donor Program. *Blood* 2009;9(113):3604–11.
13. Engelhardt M, Bertz H, Afting M, et al. High-versus standard-dose filgrastim (rhG-CSF) for mobilization of peripheral-blood progenitor cells from allogeneic donors and CD34(+) immunoselection. *J Clin Oncol* 1999;17:2160–72.
14. Nuamah NM, Goker H, Kilic YA, et al. Spontaneous splenic rupture in a healthy allogeneic donor of peripheral-blood stem cell following the administration of granulocyte colony-stimulating factor (g-csf). A case report and review of the literature. *Haematologica* 2006;91 ECR08.
15. de la Rubia J, de Arriba F, Arbona C, et al. Follow-up of healthy donors receiving granulocyte colony-stimulating factor for peripheral blood progenitor cell mobilization and collection. Results of the Spanish Donor Registry. *Haematologica* 2008;93:735–40.
16. Tigue CC, McKoy JM, Evens AM, et al. Granulocyte-colony stimulating factor administration to healthy individuals and persons with chronic neutropenia or cancer: an overview of safety considerations and Reports from the Research on Adverse Drug Events and Reports project. *Bone Marrow Transplant* 2007;40:185–92.
17. Halter J, Kodera Y, Ispizua AU, et al. Severe events in donors after allogeneic hematopoietic stem cell donation. *Haematologica* 2009;94:94–101.
18. Kroschinsky F, Hölig K, Poppe-Thiede K, et al. Single-dose pegfilgrastim for the mobilization of allogeneic CD34+ peripheral blood progenitor cells in healthy family and unrelated donors. *Haematologica*. 2005 Dec;90(12):1665–71.
19. Devine SM, Vij R, Rettig M, et al. Rapid mobilization of functional donor hematopoietic cells without G-CSF using AMD3100, an antagonist of the CXCR4/SDF-1 interaction. *Blood*. 2008 Aug 15;112(4):990–8.

-
20. Donmez A, Arik B, Tombuloglu M, Cagirgan S. Risk factors for adverse events during collection of peripheral blood stem cells. *Transfus Apher Sci.* 2011 Aug;45(1):13-6.
 21. Bolan CD, Wesley RA, Yau YY, et al. Randomized placebo-controlled study of oral calcium carbonate administration in plateletpheresis: I. Associations with donor symptoms. *Transfusion* 2003;43:1403-13.
 22. Kishimoto M, Ohto H, Shikama Y, et al. Treatment for the decline of ionized calcium levels during peripheral blood progenitor cell harvesting. *Transfusion* 2002;42:1340-7.
 23. Bolan CD, Cecco SA, Wesley RA, et al. Controlled study of citrate effects and response to i.v. calcium administration during allogeneic peripheral blood progenitor cell donation. *Transfusion* 2002;42:935-46.
 24. Stegmayr B, Ptak J, Wikström B, et al. World apheresis registry 2003-2007 data. *Transfus Apher Sci* 2008;39:247-54.
 25. Buchta C, Macher M, Bieglmayer C, et al. Reduction of adverse citrate reactions during autologous large-volume PBPC apheresis by continuous infusion of calcium-gluconate. *Transfusion* 2003;43:1615-21.
 26. Sadler DJ, McCarthy M, Saliken JC, et al. Image-Guided Central Venous Catheter Placement for Apheresis in Allogeneic Stem Cell Donors. *J. Clin. Apheresis.* 2000;15:173-175.
 27. Sohn SK, Kim JG, Chae YS, et al. Large-Volume Leukapheresis Using Femoral Venous Access for Harvesting Peripheral Blood Stem Cells With the Fenwal CS 3000 Plus From Normal Healthy Donors: Predictors of CD34+ Cell Yield and Collection Efficiency. *J. Clin. Apheresis.* 2003;18:10-15.
 28. Miller JP, Perry EH, Price TH, et al. Recovery and safety profiles of marrow and PBSC donors: experience of the National Marrow Donor Program. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2008 Sep;14(9 Suppl):29-36.
 29. Styczynski J, Balduzzi A, Gil L, et al. Risk of complications during hematopoietic stem cell collection in pediatric sibling donors: a prospective EBMT-PDWP study. *Blood.* 2011 Dec 12. [Epub ahead of print].