

Türk Hematoloji Derneği

Hematopoietik Kök Hücre Nakli

DONÖR KILAVUZU

Ocak 2020

THD Kök Hücre Nakli Bilimsel Alt Komitesi

THD Kök Hücre Nakli Akademisi

Önsöz

Bu döküman, hematopoietik kök hücre nakli merkezlerinin, donör meseleleri başlığında yer alan tüm konulara, Ulusal yönetmelikler ve Uluslar arası standartlar çerçevesinde, rehberlik yapılması amacı ile hazırlanmıştır.

Mevcut kılavuzlar donör seçimi başlığında son zamanlarda geliştirilen NMDP/CIBMTR kılavuzu dışında, daha çok uzman görüşleri ve yaygın kullanım (widely used) önerilerine dayalıdır.

Bu kılavuz, güncel literatür verileri incelenerek, tüm başlıklarda kanıta dayalı olarak hazırlanmaya çalışılmış, çok sayıda Tablo ve algoritmalar ile desteklenmiştir.

Bunlar arasında en değerli ve özgün olan hastalıklara göre donör seçim algoritması sayılabilir. Ayrıca diğer kılavuzlarda yeterince yer almayan "hassas donörler başlığı" kılavuzda ana başlıklardan birisidir.

Kılavuzun hazırlanış biçiminde de standart bir yol izlenmiştir. Çok sayıda çalışma grupları oluşturulmuş, taranan literatür verileri grupların mentorları tarafından gözden geçirilmiş, Ulusal Kongrede Donör Geliştirme Panelinde sunulmuş ve tartışılmıştır. Daha sonra Kök Hücre Nakli Bilimsel Alt Komitesi tarafından Kılavuz taslağına son şekli verilerek hakemlere gönderilmiş ve taslak askıya çıkarılmıştır.

Dökümanda yer alan öneriler, gerektiğinde hizmet seviyesi anlaşmaları ve gerekli düzenlemeleri yapılarak, ülkemiz şartlarında uygulanabilir özellikler taşımaktadır.

Yararlı olması dileği ile

THD Kök Hücre Nakli Bilimsel Alt Komitesi

Kılavuzun hazırlanmasında izlenen yol

Kılavuzun ana başlıkları Mart 2019'a kadar belirlenmiştir.

Kılavuz ana başlıkları ve iş akışı konusunda THD 11. Ulusal Kemik İliği Transplantasyonu ve Kök Hücre Tedavisi Kongresi, Kök Hücre Nakli BAK Toplantısında bilgilendirme yapılmıştır.

Kılavuz çalışma grupları ve mentorları belirlenmiş, ve gruplar kendilerine verilen ana başlıklar konusunda literatür taramaları ve çalışmaları gerçekleştirmişlerdir.

Gruplar, konuları hakkında "Guyatt G. GRADE guidelines: 1. Introduction- GRADE evidence profiles and summary of findings tables. J Clin Epidemiol 64 (2011) 383e394" kaynağından yararlanarak kanıt düzeylerine göre önerilerini belirlemişlerdir.

Grup çalışmalarının sonuçları THD 45. Ulusal Hematoloji Kongresinde düzenlenen "Donör Kılavuzu Geliştirme Paneli"nde sunulmuş ve tartışmaya açılmıştır.

Tartışılan konular dikkate alınarak metin gözden geçirilmiştir.

Kılavuz Ocak 2020 de THD sitesinde askıya alınmış ve hakemlere gönderilmiştir.

Kılavuzun son hali THD 12. Ulusal Kemik İliği Transplantasyonu ve Kök Hücre Tedavisi Kongresinde dağıtımı yapılabilir duruma gelmiştir.

Önerilerin dayanağı

Kanun ve yönetmelikler

Avrupa Birliği Direktifleri ve Uluslar arası standartlar

Yaygın kullanım (bilimsel temeli açık olmasa da, alışagelmiş uygulamalar kastedilmektedir)

Uzman görüşü

Bilimsel kanıt düzeyi (çalışma tasarımı, tarafsızlık, sonuçlarda tutarsızlık, etkinin gücü, dolaylı olarak sonuç verme, yönlendirme olup olmadığı dikkate alınarak belirlenir. Örneğin randomize kontrollü çalışmalar yüksek kanıt düzeyi olarak değerlendirilmesi gerekirken, çalışma tasarımında ya da sonuçlarda tarafsızlık mevcutsa orta düzey olarak derecelendirilir).

Yüksek kanıt düzeyi

Orta kanıt düzeyi

Düşük kanıt düzeyi

Çok düşük kanıt düzeyi

Kaynak Guyatt G. GRADE guidelines: 1. Introduction- GRADE evidence profiles and summary of findings tables. J Clin Epidemiol 64 (2011) 383e394

Çalışma Grupları

Donör Tarama Grubu

Ayşe Uysal, Ayşenur Bahadır, Deniz Arıca

Mentor Alphan Küpesiz

Donör Seçimi Grubu

Deniz Kızmazoğlu, Erdem Ak, Mutlu Kasar, Tuğcan Alp Kırkırlar

Mentor Mahmut Yeral

Kök Hücre Kaynağı Seçimi Grubu

İkbal Ok Bozkaya, Müzeyyen Aslaner Orhan, Kemal Yücel Seda Aydın

Mentor Atilla Özkan

Hassas Donör Güvenliği Grubu

Funda Tekkeşin, İlknur Nizam Özen, Zühal Önder Siviş

Mentor İlknur Kozanoğlu

Donör Değerlendirme Grubu

Fusun Gediz, Koray Yalçın, Selin Umman, Uğur Şahin

Mentor Serap Aksoylar

Kordon Kanı Değerlendirme Grubu

Gürsel Güneş, Mehmet Gündüz, Sema Yılmaz

Mentor Gülsüm Karasu

Akraba Donör Dışlama Grubu

İbrahim Kartal, Mehmet Sezgin Pepeler, Sinan Demircioğlu

Mentor İbrahim Eker

Pediyatrik Donör Dışlama Grubu

Barbaros Şahin Karagün, Melek Erdem, Suar Çakı Kılıç

Mentor Musa Kürkçü

Akraba Dışı Donör Dışlama Grubu

İlgen Şaşmaz, Mustafa Merter, Fatma Demir Yenigülbüz

Mentor Bülent Antmen

İçindekiler

1. YASAL DAYANAK

2. DONÖR MESELELERİ GENEL BAŞLIKLAR

3. DONÖR TARAMASI

- Donör taraması konusunda sorumlulukları nasıl paylaşalım?
- Hangi donör türlerini değerlendirelim?
- Donör tarama işlemlerini nasıl başlatalım?
- Tarama öncesinde potansiyel adaylara ön değerlendirmeyi nasıl yapalım?
- HLA tiplendirme yöntemleri ve kodlama
- Donör tipine göre hangi HLA gen lokuslarını tarayalım?
- HLA sonuçlarını nasıl doğrulayalım?
- Akraba ve akraba dışı donörlerde hangi tip uyumsuzluklardan kaçınalım?
- Birden fazla HLA-uyumlu donör adayı bulunduğu anda hangi düşük ifadeli HLA lokuslarını dikkate alalım?
- Anti-HLA antikorlarının klinik önemi
- Donörlerde PRA ve DSA analizini hangi durumlarda ve hangi yöntem ile yapalım?
- MFI için hangi eşik değeri alalım?
- Rutinde KIR analizi yapalım mı?
- İkinci nakiller için farklı haplotipte donör taraması gerekli mi?

4. DONÖR SEÇİMİ

- Donör seçiminde hangi genel kurallara dikkat edelim?
- Hastalıklara göre hangi tür donörü tercih edelim?
- En uygun akraba donör seçiminde nelere dikkat edelim?
- Akraba dışı donör seçiminde HLA uyumu yönünden hangi yolu izleyelim?
- Akraba dışı donör seçiminde uyumsuzluğun yönü önemli mi?
- Akraba dışı donör seçiminde cinsiyeti nasıl değerlendirelim?
- Akraba dışı donör taraması için ne kadar bekleyelim?
- Akraba dışı donör seçimi için hangi HLA dışı faktörleri dikkate alalım?
- Akraba dışı uyumlu donör bulunamaz ise hangi donörü seçelim? Haplo/ kordon kanı?
- Akraba dışı donörü mü yoksa çift kordon kanını mı tercih edelim?
- Haploidentik donörü mü yoksa çift kordon kanını mı tercih edelim?
- En uygun haploidentik donör seçiminde nelere dikkat edelim?

5. KÖK HÜCRE KAYNAĞI SEÇİMİ

- Akraba allo nakillerde hangi hücresel ürünü tercih edelim?
- Akraba dışı allo nakillerde hangi hücresel ürünü tercih edelim? periferik kan/ kemik iliği/ tek kordon kanı/ çift kordon kanı / çoğaltılmış kordon kanı
- Malign hastalıklarda kordon kanı kullanımı akılcı mı?
- Malign hastalıklarda kordon kanı ile haplo arasında tercih yaparken hastalık yükünü dikkate alalım mı?
- Haploidentik nakillerde hangi hastalıkta hangi kök hücre kaynağını seçelim?
- Periferik kan kök hücresi ile yapılan haploidentik nakillerde CRS önemli mi?

6. DONÖR BİLGİLENDİRME VE BİLGİLENDİRİLMİŞ ONAM ALMA

- Donör adayını bilgilendirirken hangi genel kurallara dikkat edelim?
- Donör bilgilendirmede alt başlıkları nasıl belirleyelim?
- Donör adayı için hangi onam belgelerini kullanalım?

7. HASSAS DONÖRLER

- Kimleri hassas donör olarak kabul edelim?
- Hassas donörlerde bilgilendirilmiş onam işlemi için hangi düzenlemeleri yapalım?

Hassas donörlerde medikal problemleri önlemek için ne yapalım?

Hassas donörlerde psikolojik ve sosyal problemleri önlemek için ne yapalım?

8. DONÖR DEĞERLENDİRME

Donörün kimliğini nasıl doğrulayalım?

Donörü değerlendirirken, hangi standart soruları soralım?

Donöre hangi serolojik testleri yapalım?

Donör serolojik testlerini yaparken hangi düzenlemelere dikkat edelim?

Donörlere hangi konsültasyonları yaptıralım?

Donör uygunluğuna nasıl karar verelim?

Hangi durumlarda donörü aşılayalım ve hangi aşıları kullanalım?

Donör takibini nasıl ve ne kadar süre yapalım?

9. AKRABA DONÖR DIŞLAMA

Akraba donör adaylarından hangilerini dışlayalım?

Akraba dışı donör adaylarından hangilerini dışlayalım?

Pediyatrik donör adaylarından hangilerini dışlayalım?

Kordon kanı örneklerinden hangilerini dışlayalım?

Acil medikal ihtiyaçtan dolayı hangi donörleri yüksek riskli kabul edelim?

10. DONÖR KAYITLARI

1. YASAL DAYANAK

Kemik iliği kaynaklı kök hücreler ve tedavi hücreleri ile ilgili olan 2004/23/EC (madde 15 ve 13), 2006/17/EC (Madde 3) sayılı Avrupa Parlamento ve Konsey direktifleri, 27 Ekim 2010 Çarşamba tarih ve 27742 sayılı insan doku ve hücreleri ile bunlarla ilgili merkezlerin kalite ve güvenliği hakkında yönetmelik, Uluslararası Hücresel Tedavi ve Avrupa Kan ve Kemik İliği Nakli Birliği'nin birleşik akreditasyonu (kısaca JACIE) standartları B6 Başlığı, doku tiplendirme laboratuvarları için Avrupa İmmunogenetik Federasyonu (kısaca EFI) veya Amerikan Histokompatibilite ve İmmunogenetik Birliği (kısaca ASHI) standartları, 5 Temmuz 2005 Salı tarih ve 25866 sayılı Kordon Kanı Bankacılığı Yönetmeliği, kordon kanı için Uluslararası NetCord standartları C1-C5 başlıkları ve TC. Sağlık Bakanlığı, Türkiye Kök Hücre Koordinasyon Merkezi Çalışma Esasları Yönergesi temel alınmaktadır.

2. DONÖR MESELELERİ GENEL BAŞLIKLARI

Donör tarama, donör seçimi, donör bilgilendirme ve onam alma, donör değerlendirme, donör uygunluğu ve donör dışlama, donör takibi ve donör kayıtlardan oluşmaktadır.

3. DONÖR TARAMASI

Donör taraması konusunda sorumlulukları nasıl paylaşalım?

Hastalar için hematopoietik kök hücre nakli (KHN) amacıyla donör ihtiyacının belirlenmesi ve akraba donör taranması kararından, kliniklerde hastaları takip eden pediatrik veya erişkin hematoloji, onkoloji, immunoloji veya bunların olmadığı yerlerde iç hastalıkları uzmanları sorumludur. Ancak akraba dışı tarama başlatılması kararının sorumluluğu nakil konsey üyelerine aittir.

Aile içi tarama öncesi aday donörlerin belirlenmesi, ön değerlendirme yapılması ve insan lökosit antijenleri (HLA) doku tiplendirme işleminin başlatılmasında merkezlerin tercihinine göre kök hücre nakli koordinatörleri, doku tiplendirme laboratuvarında görevli tıp doktorları veya doku tiplendirme laboratuvarı yöneticileri veya yetkin bir yardımcısı sorumluluk alır.

HLA tiplendirme işleminin uygun şekilde tamamlanması, raporlanması, onaylanması ve seçilen donör sonuçlarının doğrulama işleminin sorumluluğu doku tiplendirme laboratuvar yönetici veya yönetici yardımcısına aittir (Ulusal Yönetmelikler ve Uluslararası standartlar).

Hangi donör türlerini değerlendirelim?

Tek Yumurta İkizleri: HLA genotipik özdeş ikizler aynı genomu paylaşırlar. Graft başarısızlığı ve graft versus host hastalığı (GVHH) riski oldukça düşüktür. Ancak bu donörlerde graft versus tümör etkisinin olmaması hastalık tekrarı riskini artırır (1-3).

HLA Özdeş Aile Üyeleri: Hasta ile aynı anne ve babadan olan ve aynı HLA sınıf I ve II genotipine sahip öz erkek ve kız kardeşler. Bir çaprazlama mekanizmasının (rekombinasyon) var olup olmadığını görmek için hem anne hem de babanın doku tiplemesi gerekebilir. Yakın akraba evliliği sık olan toplumlar için HLA özdeş anne ya da baba donör aday olabilir. Yakın akraba evliliği nedeni ile genetik

yakınlığı olan aile içi diğer aile bireyleri donör seçimi için değerlendirilebilir. HLA özdeş ebeveynlerin HLA sınıf I ve sınıf II yüksek çözünürlüklü yöntemler ile belirlenmelidir.

Bir Antijen Uyumsuz Kardeş: Hasta ile aynı anne-babadan olan ve bir HLA alel'i hariç aynı HLA sınıf I ve II genotipine sahip öz erkek ve kız kardeşler. Uyumsuzluk alel sınıf I veya sınıf II de olabilir. HLA kimliğini tespit edebilmek için HLA sınıf I ve sınıf II'nin yüksek çözünürlüklü DNA tiplmesi yoluyla belirlenmesi gerekmektedir. Bir çaprazlama durumunun var olup olmadığını görmek için genellikle hem anne hem de babanın tiplenmesi gerekmektedir. Bu donörlerde yamayı reddetme ve GVHH gelişme riski vardır.

Akraba Dışı Donör: HLA özdeş (veya 1 antijen uyumsuz) kardeş donörler yoksa akraba olmayan donörler kullanılır. Hasta ile herhangi bir akrabalık bağı bulunmayan ve ruhsatlı bir donör bankasında kayıtlı olan gönüllü kök hücre vericisi donör adayı olabilir. HLA kimliğini tespit etmek için, HLA sınıf I ve II'nin yüksek çözünürlüklü DNA tiplmesi ile belirlenmesi gerekmektedir (1-3).

Birden Fazla Uyumsuz veya Haploidentik Aile Üyeleri: Diğer haplotipteki özdeş alel sayısından bağımsız olarak, hasta ile tam bir haplotip paylaşan herhangi bir aile üyesi donör adaydır. HLA kimliğini tespit etmek için, haploidentik donör seçiminde sırayla çocuk, kardeş, baba, anne veya diğer yakın akraba değerlendirmeye alınır. HLA sınıf I ve II'nin yüksek çözünürlüklü DNA tiplmesi ile belirlenmesi gerekmektedir (1-5).

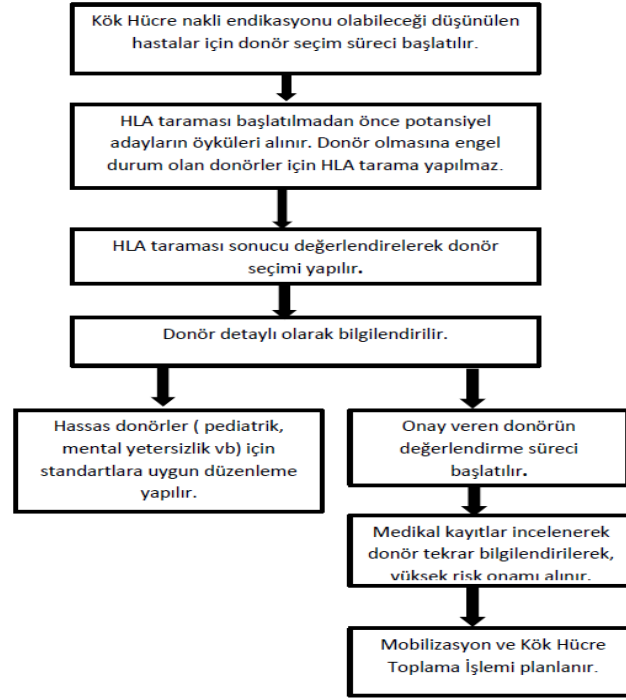
Donör tarama işlemlerini nasıl başlatalım?

Donör Tarama İşlemine Karar Verilmesi: Kliniklerde hematopoietik KHN olduğu anlaşılan hastalar için aile içi donör tarama başlatılması kararını hastaları takip eden doktorlar verir. Hematolojik malign hastalıklarda aile içi donör tarama kararı genellikle tanıdan sonra ve tedavinin başında verilir. Bu şekilde uyumlu aile içi donör bulunamaması riski dikkate alınarak akraba dışı taramalar için yeterli zaman kazanılmış olacaktır.

Akraba Dışı Tarama Başlatılması: Aile içi donör adaylarının taraması sonucunda uyumlu donörü olmadığı anlaşılan hastalar akraba dışı tarama başlatılması için nakil konseyine sunulur. Konsey kararı ile doku merkezi sorumlusu tarafından görevlendirilmiş bir personel Transplantasyon Diyaliz İzleme Sistemi (TDis)'e www.dyob.saglik.gov.tr adresinden başvurarak, T.C Sağlık Bakanlığı Türkiye Kök Hücre Koordinasyon Merkezine (TURKOK) de tarama başlatır. TURKOK yanında ülkemizde, ulusal ve uluslararası veri tabanında uygun verici taramalarını yapmak üzere Çapa Tıp Fakültesi Kemik İliği Bankası (TRİS), Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kemik İliği Bankası (TRAN) ve Türkiye'deki uluslararası akreditasyon sertifikası (FACT-NETCORD)'a sahip Ankara Üniversitesi Akraba Dışı Kordon Kanı Bankası hizmet vermektedir.

Yurt içi donör havuzunda bulunamayan donörler için, gerekli ise, yurt dışı donör taraması başlatılır. Bunun için farklı ülkelerde kurulmuş olan ve birbiri ile ilişkili çok sayıda kemik iliği bankalarından destek alınır. Dünya Kemik İliği Donör Birliği (WMDA) kan kök hücre ürünlerinin standartlara uygun bir şekilde tedarik edilebilmesi için kurulmuştur. Kuruluşa 54 ülkeden 100 kök hücre/kemik iliği bankası kayıtlıdır (<https://statistics.wmda.info>). Almanya da bulunan ZKARD isimli banka, İngiltere bir tarafa alınırsa, Avrupa merkezleri'nin akraba dışı donör ihtiyaçlarını en fazla karşılayan banka durumundadır.

Şekil 1. Donör tarama, donör seçimi, bilgilendirilmiş onam alma, donör değerlendirme ve donör uygunluğu aşamalarında iş akışı



Tarama öncesinde potansiyel adaylara ön değerlendirmeyi nasıl yapalım?

Tıbbi ve psikolojik nedenler ile kök hücre bağışı yapamayacak donör adaylarına HLA- doku tiplendirmesi yapılmaması gerekir. Bunun için sorumluluklar bölümünde belirtilen uygun bir personel donör adaylarına bir ön değerlendirme yapmalıdır. Bu yaklaşım, sonradan ortaya çıkabilecek sosyal, tıbbi sorunlar ve ekonomik kayıpların önüne geçebilir. Uygun olmayan donörler tarama yapılmadan baştan dışlanır (Ulusal yönetmelikler, Avrupa Direktifleri, Uluslararası standartlar).

Donör adaylarına ön değerlendirmede kullanılan bir ön değerlendirme formu örneği aşağıda gösterilmektedir. Ön değerlendirme sonrasında aday donörler tarama için Doku tiplendirme Laboratuvarına yönlendirilir.

Şekil 2. Donör adayı ön değerlendirme formu

Donör Adayı Ön Değerlendirme Formu Örneği									
Hasta adı ve Soyadı				Hastanın Tanısı :					
Protokol No				Hasta telefon no :					
Hasta Kan Grubu				Anne ☐ Sağ ☐ Exitus			Baba ☐ Sağ ☐ Exitus		
Kardeş Sayısı				Hasta ve Eşi Arasında akrabalık ☐ Yok ☐ Var Açıklayınız;					
Hastanın anne ve babası arasında akrabalık	☐ Yok ☐ Var			Açıklayınız;					
DONÖR BİLGİLERİ									
Donör adı-soyadı	Yakınlık derecesi	Cinsiyet	Yaş	Boy	Kilo	Kan grubu	Hastalık bilgisi(varsa doğum sayısı)	ilaç bilgisi	HLA uyumu
1									
2									
3									
4									
Akraba Bilgileri:									
Planı:									

HLA tiplendirme yöntemleri ve kodlama

İnsan lökosit antijenleri allel ve haplotiplerinin aşırı çeşitliliği, optimal donör-hasta uyum ölçütlerini zorlaştırmaktadır. Günümüzde 14.000 den fazla HLA alleli, 10.000 den fazla farklı HLA proteinin kodlanmasından sorumlu tutulmaktadır. Doku uyumu için analizlerde kullanılan çözünürlük düzeyi için genel bir terminoloji kullanılır (1,2).

Düşük çözünürlüklü tiplendirme için iki basamaklı tanımlayıcılar kullanılır ve antijen düzeyinde tiplendirmeyi temsil eder. Yüksek çözünürlüklü tiplendirmede altı basamaklı tanımlayıcılar kullanılır. Sınıf I allelleri için $\alpha 1/\alpha 2$, Sınıf II allelleri için $\alpha 1$ antijen bağlanma ucunu oluşturan bir veya birden fazla alleli tanımlar. Hücre yüzeyi dışında ifade edilmeyen nükleotid sekans benzerliği G eki ile gösterilir. Antijen bağlanma bölgesi için aynı protein için sekans benzerliği ise P eki ile gösterilir. Allel düzeyinde tiplendirme ise dört sayısal alan (sekiz basamak) ile tanımlanan her HLA geni için tek nükleotid düzeyinde tiplendirmeyi temsil eder. Uluslararası Doku Uyumu Çalışma Grubu (kısaca IHWG) ve Uluslararası Kan ve Kemik iliği Nakli Birliği (kısaca CIBMTR) çalışmalarda alel düzeyinde tiplendirme önermektedir (1-4). Japon ve İsveç grubu ise toplumda sık görülen alel gruplarının ayırımının yapılamadığı durumlarda kullanılan Ulusal Kemik İliği Donörü Birliği (kısaca NMDP) kodlarının kullanımını önermektedir (7,8). Bu sistemde B ve P alel grupları NMDP tarafından tanımlanan çok sayıda alel kodları ile gösterilmektedir (ör DRB1:BYCC). Belirli bir kodda yer alan allellerin listesine <https://hml.nmdp.org/MacUI/> adresinden ulaşılabilir.

Donör tipine göre hangi HLA gen lokuslarını tarayalım?

Buna göre akraba donör adaylarının HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-DRB1 ve HLA-DQB1 yönünden HLA-DRB1 lokusları DNA- temelli yüksek çözünürlüklü olacak şekilde taranmalıdır (1,5,6). Ebeveynleri'nin HLA haplotipleri bilinmiyor ise donör adaylarında HLA-DQB1 dışında, diğer HLA lokusları da yüksek çözünürlüklü çalışılmalıdır (Yaygın kullanım) (1-3).

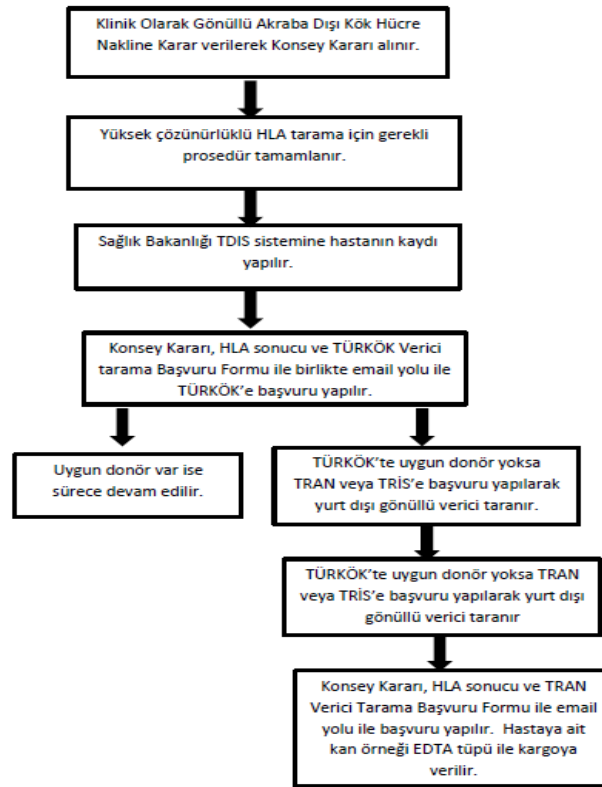
Akraba dışı donörlerde HLA-A, HLA-B, HLA-C ve HLA-DRB1 yanında HLA-DQB1, HLA-DPB1'i de içeren genişletilmiş ve yüksek çözünürlüklü tiplendirme yapılmalıdır (Yüksek kanıt derecesi) (1-16).

Türkiye'deki sağlıklı bireylerle yapılan çalışmalarda, ülkemizde en sık rastlanan doku grupları HLA-A lokusu için sırasıyla A*02, A*03, ve A*24; HLA-B lokusu için B*35, B*44, ve B*51; HLA-DRB1 lokusu için ise DRB1*04, DRB1*11, ve DRB1*13'tür.

Aile içi kordon kanı uyumu için düşük çözünürlükte HLA-A ve B, yüksek çözünürlükte HLA-DRB1 tiplendirmesi yapılmalıdır. Hasta ile eşleşen 4/6 uyumlu HLA-A, -B antijeni ve DRB1 aleli kabul edilebilmektedir (yani, bir antijen veya bir allel uyumsuzluğu). Kord kanında HLA-A, HLA-B ve HLA-DR yeterli olmasına karşılık birçok çalışmada HLA-C'nin de çalışılması önerilmektedir (Orta kanıt derecesi) (16-22).

Akraba dışı kordon kanı DNA- bazlı metodlar ile yüksek çözünürlükte olacak şekilde HLA-A, -B, -C, ve -DRB1 lokuslarında taranmalıdır (Düşük kanıt derecesi). NMDP tiplendirme doğrulama programı DQB1 ve DPB1 için yüksek çözünürlüklü tiplendirmeyi önermektedir. Çalışmalarda HLA-C uyumsuz nakillerde mortalitenin HLA-C uyumlu nakillere göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Geriye dönük ve 1568 nakil aktivitesini kapsayan bir çalışmada alel düzeyinde HLA-A, -B, -C, -DRB1 uyumunun önemli olduğu rapor edilmiştir (22-28).

Şekil 3. Akraba dışı donör tarama işleminde iş akışı



HLA sonuçlarını nasıl doğrulayalım?

Donör seçimi yapıldıktan sonra donör değerlendirme aşamasına gelindiğinde, HLA analizinin 2. defa tekrarlatılması ve sonuçların teyid edilmesi gerekir. Analiz sonuçlarında standartların sağlanabilmesi için Doku Tiplendirme Laboratuvarlarının uluslararası standartları karşılaması istenir. Nakil merkezlerinin hizmet aldığı Doku Tiplendirme Laboratuvarları akredite değil ise, akredite bir merkez ile anlaşma yapılarak seçilen donörün sonuçları doğrulanabilir (Ulusal yönetmelikler ve Uluslararası standartlar).

Akraba ve akraba dışı donörlerde hangi tip uyumsuzluklardan kaçınalım?

Standart riskli akut lösemi hastalarında, HLA-tam uyumlu akraba veya akraba dışı donör bulunamadığı durumlarda HLA uyumsuz akraba donör tercih edilebilir. Yüksek riskli hastalarda ise bir uyumsuz akraba donör ile akraba dışı tam uyumlu donör sonuçları benzer olduğundan Sınıf 1 veya Sınıf 2 uyumsuzluk tipine bakılmaksızın, aile içi donör tercih edilebilir (Orta kanıt derecesi)(28-31). Doku grubu 10/10 uyumlu akraba dışı donör ile 9/10 uyumlu aile içi donör transplantı karşılaştırıldığında, transplant bağımlı mortalite, relaps, Grade III-IV aGVHD oranı açısından fark bulunmamıştır. cGVHD oranı 9/10 uyumlu aile içi donörde daha iyi bulunmuştur.

Akraba ve akraba dışı donörlerde, HLA-DRB1 uyumsuzluklarından kaçınılmalıdır. Geriye dönük çalışmalar DRB1*11:01, DRB1*11:04, DRB1*14:01, DRB1*14:54 uyumsuzluklarının hafif immunojenite ile ilişkili olduğunu göstermiş olsa da kanıt derecesi düşüktür (2,32,34).

Akraba ve akraba dışı donörlerde HLA-B uyumsuzluklarından kaçınılmalıdır. Deneysel çalışmalar B44 serotipinin (HLA-B*44:02, ve HLA-B*44:27) sitotoksik T lenfositleri tarafından tanınmadığını ortaya koymuştur ancak klinik etkileri açık değildir (2,34-36).

Akraba dışı donörlerde 8/8 veya 7/8 uyumda mortalite, GVHD ve relaps sıklığını arttırması yönünden HLA-C uyumsuzluğundan kaçınılmalıdır. Akraba dışı 10/10 veya 9/10 uyumlu donörlerde, sağ kalımı etkileyebileceğinden HLA-C için izin verilmeyen uyumsuzluktan kaçınılmalıdır. HLA-C*14:02 ile uyumsuzluğa izin verilmemektedir. Şiddetli aGVHD ile ilişkili olarak görülmüştür (7). Nakil sonuçlarını değiştirmede için izin verilenler ise HLA-C*03:03, HLA-C*03:04 ve HLA-C*07:01, HLA-C*07:02 uyumsuzluklarıdır. Ancak çalışmaların kanıt derecesi düşüktür (2,36-39).

Akraba dışı 10/10 veya 9/10 uyumlu donörlerde, sağ kalımı etkileyebileceğinden HLA-DPB1 için izin verilmeyen uyumsuzluktan kaçınılmalıdır. HLA genlerinin geri kalanıyla bağlantı dengesizliğinde olmamasına rağmen, HLA-DPB1 uyumsuzluğu genel olarak aGVHD ve kGVHD ve işlem mortalitesi ile ilişkili bulunmuştur. Buna karşılık, hastalık tekrarı riskini arttırmadığı görülmüştür (1-3). İzin verilmeyen alleller yüksek immunojenitesi olan grupta olan DPB1*09:01, DPB1*10:0, DPB1*17:01 ile orta dereceli immunojenitesi grubunda olan DPB1*03:01, DPB1*14:01, DPB1*45:01, DPB1*86:01 allelleridir (Düşük kanıt derecesi) (2,12-15,40).

Akraba ve akraba dışı 9/10 uyumlu donörlerde, HLA-DQB1 uyumsuzluklarından kaçınılmalıdır. İzin verilen uyumsuzluklar DRQ1*03:01 ve DRQ1*03:02 dir. Ancak kanıt derecesi düşüktür (2,27,28,40,41).

Birden fazla HLA-uyumlu donör adayı bulunduğu anda hangi düşük ifadeli HLA lokuslarını dikkate alalım?

Yüksek ifadeli lokuslarda uyum var ise HLA DRB3/4/5 taranması gereksizdir. Eşlik eden DPB1 uyumsuzluğunda HLA DRB3/4/5 taranmalı ve uyumsuzluğundan kaçınılmalıdır. Yüksek ifadeli lokuslarda uyum mevcutsa HLA DRB3/4/5 uyumsuzluğunun Grade III-IV GVHD üzerine etkisi saptanamamıştır. Ancak yine de diğer yönlerden uyumlu ise yaşam kalitesi, GVHD ve hastalısız yaşam avantajı yönünden HLA DRB3/4/5 uyumsuzluğundan kaçınılması önerilmektedir (Düşük kanıt derecesi) (12-15,28,33,34,40,41). HLA ya karşı duyarlanmış hastaların birden fazla donör adayı var ise graft yetersizliğinden korunmaya da yarayabilir (Çok düşük kanıt derecesi)

Anti-HLA antikorlarının klinik önemi

Alıcıda, donör spesifik anti-HLA antikorları (DSA) bulunması akraba dışı ve akraba haploidentik nakillerinde primer graft yetmezliği ile güçlü şekilde ilişkilidir. Akraba dışı donörlerde DSA'ya neden olan DQA1 ve DPA1'yi de içeren allotip uyumsuzluğundan kaçınılması gereklidir (Düşük kanıt derecesi)(42-47).

Donörlerde PRA ve DSA analizini hangi durumlarda ve hangi yöntem ile yapalım?

Aile içi HLA (haploidentik) uyumsuz nakillerde, akraba dışı uyumsuz nakillerde, sık kan transfüzyonu almış olan hastalarda hastanın serumu ile potansiyel donörün hücreleri arasında HLA ya karşı humoral duyarlılık testi yapılmalıdır (Düşük kanıt derecesi) (48-52).

Anti HLA antikorlarını tespit etmek için en duyarlı yöntem, katı faz bir yöntem olan Luminex yöntemi yöntemidir. Tarama testi olarak kullanılan panel reaktif antikor testi (PRA) de pozitiflik saptanırsa Luminex tek antijen saptama (LSA) testi ile DSA olabilecek IgG tipi anti-HLA antikorlar ve ortalama floresan yoğunluğu (Mean fluorescence intensity; MFI) değerleri tespit edilebilir. Luminex tek antijen boncuk dizisinde yer alan 11 HLA lokusu için (HLA-A, -B, -C, -DRB1, -DRB3, -DRB4, -DRB5, -DQA1, -DQB1, -DPA1 ve -DPB1), test serumunda bulunan HLA antikorlarının kesin tanımını sağlar (48,51,52).

MFI için hangi eşik değeri alalım?

MFI belirli sayıdaki boncuktan salınan floresansın aritmetik ortalamasıdır. Serumdaki antikor yoğunluğunu kantite eder. MFI >1000 için herhangi bir DSA seviyesinde rejeksiyon olabilmesine rağmen, MFI seviyeleri arttıkça primer graft yetmezliği geliştirme olasılığı artar. MFI >5000 durumunda Primer graft yetmezliği riskinin arttığı görülür. MFI 1000'in üzerinde olduğunda DSA için test pozitif kabul edilir; ancak, kullanılan MFI eşik değerleri, nakil merkezleri ve laboratuvarları arasında değişiklik gösterir. Hangi MFI değerinin alınacağına nakil merkezleri karar vermelidir (45,47,48,51,52).

Rutinde KIR analizi yapalım mı?

Doğal öldürücü hücreler, kalıntı tümör hücreleri, konağın T hücreleri ve dendritik hücreleri uzaklaştırmada önemli rol alır (güncel KIR ligand modeli). Alıcının HLA repertuarı efektör hücrelere kendinden olduğunu tanıtan KIR ligandını ifade edemediğinde NK alloreaktivitesinin ortaya çıkacağı temeline dayanmaktadır. KIR gen lokusu oldukça pleomorfik yapıdadır ve içeriğine göre 2 haplotipe ayrılır. Haplotip B çoğunlukla aktive edici KIR genini içerir. Haplotip A ise yalnızca 1 aktive edici KIR geni içerir. Bu nedenle KIR haplotip B donörlerinden yapılan nakillerinde muhtemelen NK aktivasyonu ile ilgili olarak daha olumlu gidiş bildirilmektedir. Donör KIR ve alıcı HLA genotipinin transplant gidişine etkisini araştıran çalışmalarda KIR-B x haplotipine sahip donörlerde C2 ligandının bulunması antijen sunan hücrelerin NK lar tarafından öldürülmesi sonucunda GVHD'nin her iki tipine karşı koruyucu bulunmuştur. Aynı koruyuculuk Bw4(T)⁺ alıcılarda da oluşur. KIR2DS3⁺ ve KIR3DS1⁺ donörden yapılan nakiller GVHD yönünden koruyucu bulunmuştur. KIR3DL1 ve KIR2DS1'nin relapslar üzerine etkisi 4000 hasta üzerinde teyit edilememiştir (53-58).

T Hücre azaltımı yapılan haploidentik nakillerde doğal öldürücü (NK) hücreler alloreaktif donörler tercih edilebilir, ancak manipüle edilmemiş hücre kullanılan haploidentik nakiller için sonuçlar açık değildir. Bu nedenle, akraba ve akraba dışı nakiller için rutin olarak öldürücü immunoglobuline benzer reseptör (killer immunoglobulin-like-reseptor; KIR) genotiplendirmesi önerilmemektedir (Düşük kanıt derecesi)(53-60).

HLA- tam uyumlu kardeşten yapılan nakillerde, aynı hazırlama rejimi ve GVHD profilaksisi kullanıldığı geriye dönük çalışmalarda, toplam yaşam ve hastalıksız yaşam süresine etkisi olmadığı gösterilmiştir. HLA- uyumlu akraba dışı nakillerde KIR-KIR-ligand ilişkisi ise relaps ve yaşam parametreleri ile ilişkili bulunmuştur. Haploidentik nakillerde NK alloreaktivitesi T hücre deplesyonu yapılan ve yüksek riskli akut lösemisi olan pediatrik olgularda daha düşük relaps riski ile ilişkili bulunmuştur. Bu ilişki bazı çalışmalarda, post transplant siklofosfamid kullanılan haploidentik nakillerde de bulunmuştur (Düşük kanıt derecesi)(2,58,61,62).

İkinci nakiller için farklı haplotipte donör taraması gerekli mi?

İkinci nakillerde farklı bir HLA- uyumlu donör veya haplo donör seçilmesinin hastalıksız yaşam ve relaps oranı avantajı olacağına ait kanıt tespit edilmemiştir. Relaps akut myeloid lösemide haploidentik nakil, daha fazla relaps dışı mortaliteye yol açar (63,64). Ayrıca haploidentik donörün graft versus lösemi etkisi gösterilememiştir.

Haploidentik nakil sonrasında relaps geliştiğinde blastların yüzeyinde uyumsuz haplotiplerini kaybedebilir. Bu nedenle blast yüzeyinde uyumsuz HLA molekülleri ifadesi kaybolur. HLA kaybının teyit edilmesi için moleküler çalışma gerekebilir. Remisyon sağlanması için yeniden induksiyon kemoterapisi alan olgularda farklı bir haplotip uyumsuz donörün seçilmesi vericinin immun sisteminin lösemideki ayrı moleküllerin tanınmasını sağlayabilir. Böyle bir durumda farklı uyumsuz haplotipe sahip bir donör için aile içi taramanın genişletilmesi gerekebilir (Çok düşük kanıt derecesi) (63-65).

Donör Taraması Konusunda Öneriler

- **Aile içi donör taraması öncesinde, bazı adayların önceden dışlanabilmesi için adaylar ile ön görüşme yapılmalıdır (Kanun ve yönetmelikler, Uluslararası standartlar).**
- **Güncel GVHD profilaksi rejimlerinin geliştirilmesine rağmen hasta ile donör arasında HLA doku grubu uyumu önemlidir. Bu nedenle aile içi taramalarda HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-DRB1 ve HLA-DQB1 yönünden tiplendirme yapılmalıdır (Yüksek kanıt düzeyi).**
- **Kardeş donör adayları HLA-DRB1 lokusları yüksek çözünürlüklü olacak şekilde taranmalıdır (Uluslararası standartlar).**
- **Kardeş dışı akraba veya akraba dışı taramalarda HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-DRB1, HLA-DQB1 ve mümkünse HLA-DPB1'i de içeren genişletilmiş ve yüksek çözünürlüklü tiplendirme yapılmalıdır (Yüksek kanıt düzeyi).**
- **Aile içi kordon kanı uyumu için düşük çözünürlükte HLA-A ve B, yüksek çözünürlükte HLA-DRB1 tiplendirmesi yapılmalıdır (Yüksek kanıt düzeyi). Mümkünse HLA-C'nin de çalışılması önerilmektedir (Orta kanıt düzeyi).**
- **Akraba dışı kordon kanı DNA- bazlı metodlar ile yüksek çözünürlükte olacak şekilde HLA-A,-B, -C, ve -DRB1 lokuslarında taranmalıdır (Orta kanıt düzeyi).**
- **Donör seçimi yapıldıktan sonra donör değerlendirme aşamasına gelindiğinde, HLA analizinin akredite bir laboratuvar da 2. defa tekrarlatılması ve sonuçların teyid edilmesi gerekir (Uluslararası standartlar).**

- Akraba ve akraba dışı donörlerde, hafif immunojenitesi olan bazı alt tipleri olsa bile HLA-DRB1, HLA-B uyumsuzluklarından, akraba dışı donörlerde ilave olarak HLA-C ve HLA-DPB1'in izin verilmeyen uyumsuzluklardan kaçınılmalıdır (Yüksek kanıt düzeyi).
- Benign hastalıklarda özellikle akraba dışı donör adaylarında kabul edilebilir DPB1 uyumu yok ise HLA DRB3/4/5 taramalı ve uyumsuzluğundan kaçınılmalıdır. Ayrıca akraba ve akraba dışı 9/10 uyumlu donörlerde, HLA-DQB1 uyumsuzluklarından kaçınılmalıdır (Düşük kanıt düzeyi).
- Aile içi HLA uyumsuz (haploidentik) nakillerde, akraba dışı uyumsuz nakillerde veya sık kan transfüzyonu almış olan hastalarda, hastanın serumu ile potansiyel donörün hücreleri arasında HLA ya karşı humoral duyarlılık testi yapılmalıdır (Düşük kanıt düzeyi).
- Akraba ve akraba dışı nakiller için rutinde KIR genotiplendirmesi önerilmemektedir (Düşük kanıt düzeyi).

4. DONÖR SEÇİMİ

Donör seçiminde hangi genel kurallara dikkat edelim?

HLA uyumsuzluğu arttıkça GVHD gelişimi, graft yetmezliği, nakil ilişkili ölüm gelişme olasılığı artar. Akraba donörden yapılan HLA- uyumsuz nakillerde ikiden fazla uyumsuzluğun akut ve kronik GVHD ye etkisi olmadığı gösterilmiştir.

HLA özdeş bir erkek kardeş ile HLA özdeş bir kız kardeş arasında bir seçim yapılması gerektiğinde, erkek kardeş tercih edilir. Uyumsuz nakillerde belirgin olmak üzere daha fazla CD 34+ hücre, daha uzun yaşam süresi, daha az GVHD gelişme riski vardır (Orta kanıt düzeyi).

Kural olarak, yaşı daha küçük olan kardeş tercih edilir (Orta kanıt düzeyi).

Hasta ve donörün CMV serolojisi önemlidir. CMV negatif bir hasta için, CMV negatif bir donör tercih edilmelidir. CMV pozitif bir hasta için, CMV pozitif bir donör tercih edilmelidir(Orta kanıt düzeyi).

Kan grubu olarak ABO kimliği tercih edilmelidir. Mümkünse, majör ABO uyumsuzluğunun önüne geçilmelidir (Orta kanıt düzeyi) (1-3,66-74).

Birkaç HLA özdeş kardeş arasında seçim yaparken, var olan hastalıklar veya eşlik eden hastalıklar da dikkate alınmalıdır.

Acil durumlar söz konusu olduğunda nakil merkezi tarafından akraba vericiler için HLA tiplendirme laboratuvarına, akraba dışı donör taramaları için ise testlere öncelik tanınması amacı ile Türkiye Kök Hücre Koordinasyon Merkezine bilgi verilmelidir.

Bir çaprazlama mekanizmasının (rekombinasyon) var olup olmadığını görmek için hem anne hem de babanın doku tiplemesi gereklidir (Yaygın kullanım)

Hastalıklara göre hangi tür donörü tercih edelim?

Benign hematolojik hastalıklarda birinci seçenek HLA- tam uyumlu akraba ya da HLA-tam uyumlu akraba dışı olmalıdır (Yüksek kanıt düzeyi) (75-153).

Kalıtsal kemik iliği yetersizliği sendromlarında klasik kök hücre kaynağı kemik iliğidir. Ancak aile içerisinde donörlerin potansiyel kalıtsal hastalıklar yönünden değerlendirilmesi gerekir. Benign hastalıklarda periferik kök hücre artmış akut ve kronik GVHD riski ve azalmış yaşam süresi ile ilişkili bulunmaktadır. Bunlar bulunmadığı takdirde kordon kanı alternatif kaynak olabilir (Orta kanıt düzeyi). HLA uyum sayısı ve kök hücre sayısı arttıkça olumlu sonuçlar bildirilmektedir (79-84).

Diskeratozis konjenita da en uygun donör HLA uyumlu kardeş donördür (Düşük kanıt düzeyi)(82-83). Taşıyıcı donörlerden yapılan nakillerde engraftman sorunları ve geç graft kaybı yaşandığı rapor edilmektedir.

Diamond Blackfan sendromunda HLA uyumlu akraba ve akraba dışı donörler ile benzer sonuçlar alınmaktadır. İtalyan Pediatrik Hematoloji Onkoloji Birliği (kısaca AIEOP)-DPA ve Kök Hücre Nakli Veri Tabanı %74.4 toplam yaşam oranı bildirmiştir. Akraba dışı kordon kanı ile sonuçlar olumsuz bulunmuştur (Düşük kanıt düzeyi)(82,84).

Kombine immun yetersizlik hastalıklarında HLA uyumlu kardeş dışı donörler ilk tercih olmalıdır (Yaygın kullanım) (85-92). Asemptomatik infantlarda kardeş dışı olmak şartı ile tüm graft kaynakları yaşam avantajı kazandırdığı bildirilmektedir.

Ciddi aplastik anemide çocuklarda HLA tam uyumlu kardeş donör ve akraba dışı donörler ile benzer sonuçlar elde edilmiştir. Erişkinlerde ise birinci seçenek olarak HLA kardeş donör yok ise immün baskılayıcı ilaç tedavisidir (Yüksek kanıt düzeyi). Bu olgular immun baskılayıcı tedavilere cevapsız ise HLA uyumlu akraba dışı donör önerilir. Kardeş ve akraba dışı donör tercihi arasında kardeş lehine %10 yaşam avantajı farkı vardır. Haploidentik hücresel ürün ise seçilmiş olgularda veya klinik araştırmalar kapsamında tercih edilebilir (79-104).

Hemoglobinopatilerde ilk seçenek HLA tam uyumlu kardeşdir. Çocuklarda ikinci tercih kordon kanıdır. Orak hücre hastalığında ilk seçenek HLA tam uyumlu kardeşdir (Orta kanıt düzeyi). Özellikle yetişkinlerde HLA uyumlu akraba dışı donörler ile kötü gidiş bildirilmektedir. Haploidentik donör seçeneği son zamanlarda gelecek vaad etmektedir (105-114).

Malign hematolojik hastalıklarda genel olarak tercih HLA- tam uyumlu kardeş donör, HLA- uyumlu akraba dışı donör, bunların yokluğunda ise haploidentik donör veya kordon kanı yönünde olmalıdır. (Yüksek kanıt düzeyi) (114-155).

Özellikle yüksek riskli akut lösemi ve relaps refrakter lenfoma olgularında HLA- uyumlu kardeş donörler ile HLA- uyumlu akraba dışı donörler ile benzer sonuçlar elde edilir (114-155).

B hücreli akut lenfoblastik lösemilerde (ALL) tercih sırası HLA- uyumlu kardeş, HLA uyumlu akraba dışı, HLA uyumsuz akraba dışı, haploidentik donör tercih edilir (Orta kanıt düzeyi). Ph pozitif ALL de HLA uyumsuz akraba dışı ile haplo benzer sonuçlar gösterir (115,119,120). T azaltımı yapılmayan donörler için, Haplonun ALL de haplonun 10/10 veya 9/10 MUD a göre avantajı gösterilememiştir. Diğer taraftan EBMT çalışmalarında T ALL yi de içeren akut lösemilerde haplonun HLA- uyumlu kardeş donörlere göre üstünlüğü tespit edilememiştir (156). Çocuklarda diğer bir seçenek kordon kanıdır (156,157).

Akut myeloblastik lösemi ve myelodisplastik sendromda (AML/MDS) ise HLA- uyumlu kardeş, HLA- uyumlu akraba dışı ve haploidentik donör sırası izlenir (Yüksek kanıt düzeyi). AML de, HLA -uyumlu kardeş donörler ile HLA uyumlu akraba dışı donörler arasında sonuçların benzer olduğu, bu benzerliğin hastanın yaşı, hastalık riski ve hastalık durumundan bağımsız olduğu görülmektedir (114,115,122-128). Bir metaanaliz, 22.974 hastada tüm nedenlere bağlı mortalite oranlarını tam uyumlu kardeş, akraba dışı ve haploidentik nakillerde karşılaştırmış post siklofosfamid kullanılan haplo grubunda mortalite HLA- tam uyumlu grup ile benzer, kardeş dışı uyumsuz nakillerden ise düşük bulunmuştur (65).

Birçok çalışma refrakter hastalarda da, post transplant siklofosfamid döneminde, haploidentik donörler ile HLA uyumlu kardeş ve akraba dışı donörler ile benzer sonuçlar alındığı gösterilmiştir. AML de, 1410 haploidentik ve 6396 HLA- tam uyumlu kardeş donörü karşılaştıran bir meta analiz yaşam ölçütleri bakımından sonuçların benzer olduğunu göstermektedir (75). Ayrıca 1783 haploidentik ve 6396 HLA- tam uyumlu akraba dışı donörü karşılaştıran bir meta analiz akraba dışı ile haploidentik donörler arasında benzer sonuçlar bildirilmiştir (76). Çocuklarda diğer bir seçenek kordon kanıdır (122).

Myelofibroz da HLA uyumlu kardeş, HLA uyumlu akraba dışı arasında kardeş lehine %10 yaşam farkı bildirilmiştir. Kordon kanı ve haploidentik nakil diğer seçeneklerdir (133-137).

Hodgkin dışı lenfomalarda post transplant siklofosfamid kullanılarak yapılan nakillerde, relaps ve yaşam eğrileri bakımından HLA uyumlu kardeş, HLA uyumlu akraba dışı donör ve haplo donörler ile benzer sonuçlar alınmaktadır (140-157). Haplo kolunda CIBMTR çalışmasında 3 yılda relaps dışı mortalite oranı %15, relaps oranı %37, toplam yaşam %61, hastalıksız yaşam %48 olarak verilmektedir.

Yüksek riskli kronik lenfositik lösemide tercih, HLA uyumlu kardeş, HLA uyumlu akraba dışı, haplo ve haplokord nakiller olmalıdır (Orta kanıt düzeyi). EBMT çalışması post transplant siklofosfamid kullanımından bağımsız olarak haploidentik nakillerin HLA uyumlu kardeş nakiller ile benzer olduğunu ortaya koymaktadır (140-146).

Foliküler lenfomada yapılan en büyük çalışma 1567 relaps olguda geriye dönük olarak yapılan EBMT ve CIBMTR ortak çalışmasıdır. Bu çalışmada myeloablatif olmayan rejimler kullanılarak, yüksek riskli relaps foliküler lenfomada haplo nakiller ile erken relaps dışı mortalite ve graft versus host hastalığı (GVHD)'nin daha düşük olduğu bildirilmektedir (147).

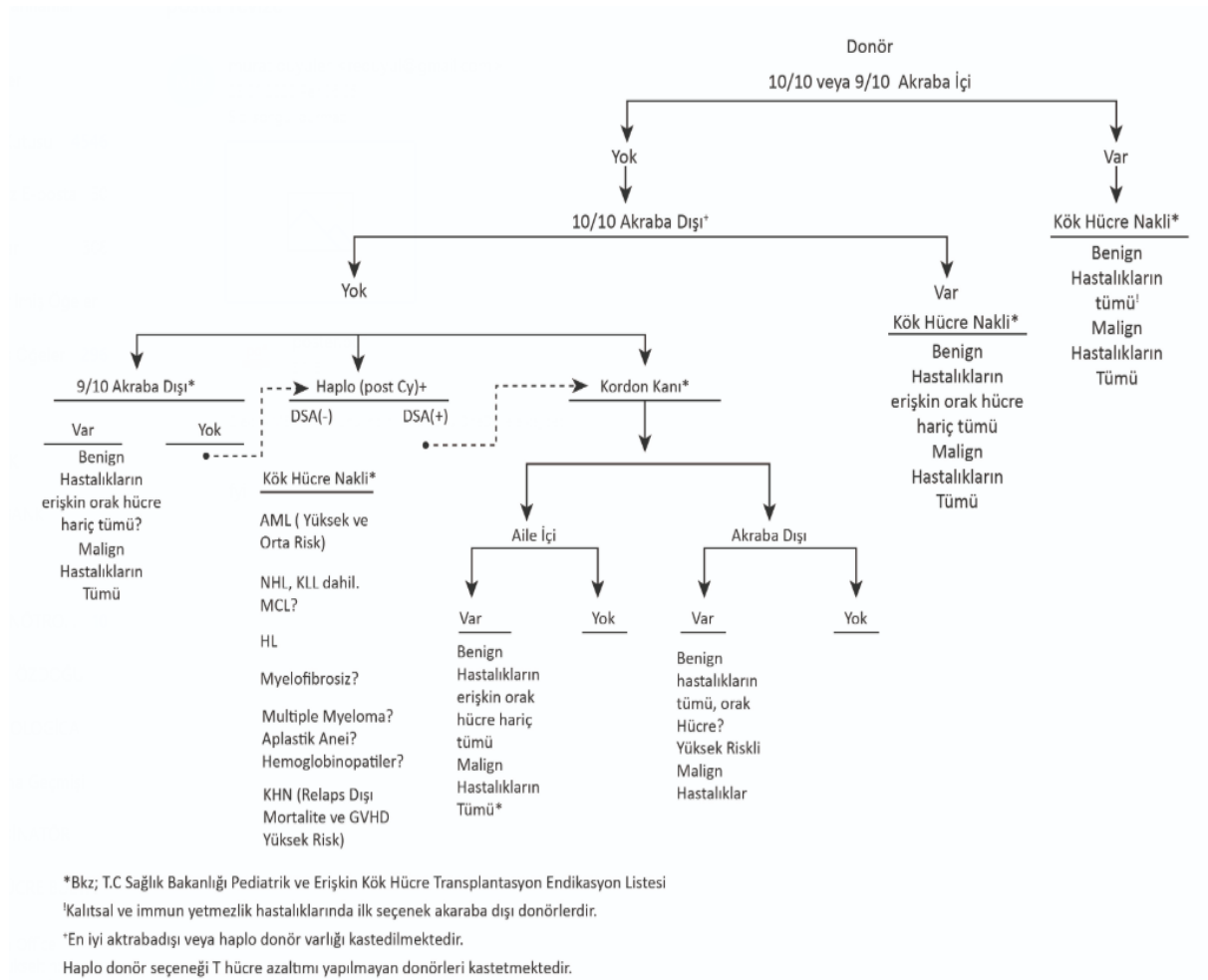
Mantle hücreli lenfomada ise HLA uyumlu kardeş ile akraba dışı donörler arasında yaşam parametreleri ve relaps sıklığı açısından belirgin fark bulunamamıştır. Mantle hücreli lenfoması olan fit hastalar otolog kök hücre nakli sonrasında uzun süre hastalıksız olma (Median PFS 4.3y- 9.1y) şansı yakalanmış olmasına rağmen geç dönemde relaps olabilmektedir (140-142,150,151). Mantle hücreli lenfoması olan 519 hastayı kapsayan ve oto ile allo nakil sonuçlarını karşılaştıran CIBMTR çalışmasında relaps allo grubunda daha düşük ancak relaps dışı mortalite daha yüksek bulunmuştur (152).

Diffüz Büyük B hücreli lenfomada ise GVHD profilaksisi için post transplant siklofosfamid ile HLA uyumlu kardeş ve akraba dışı donörler ile haplo donörler arasında yaşam parametreleri ve relaps

sıklığı açısından belirgin fark bulunamamıştır. Graft versus host hastalığı gelişmesi haplo nakillerde daha düşük bulunmuştur (140,141,147-149).

Hodgkin lenfomalarında ise HLA uyumlu kardeş ve akraba dışı donörler dışında haplo donörler ve kord kanı alternatif donör kaynağı olabilir (Düşük kanıt düzeyi). İki yıllık toplam yaşam ve progresyonsuz yaşam sırasıyla HLA-uyumlu kardeş donör ile 53% ve 23%, HLA-uyumlu akraba dışı donör ile 58% ve 29%, haplo donör ile 58% ve 51% olarak bildirilmiştir. Haplo donör ile GVHD ve relaps riski diğer iki gruba göre daha aşağıda olduğu rapor edilmiştir (140,141,154-158).

Şekil 4. Hastalıklara göre donör seçimi algoritması



En uygun akraba donör seçiminde nelere dikkat edelim?

Başarılı bir nakil ve GVHD komplikasyonlarının azalması için donör HLA tipinin alıcı ile benzer olması gerekir. Post transplant siklofosfamidin gittikçe artan kullanımı HLA-uyumlu ve uyumsuz donörlerin kullanımı için yeni fırsatlar oluşturmaktadır. Ancak, son gelişmelere rağmen uyumsuz nakiller medikal toplum tarafından tam olarak tanınmamıştır. Örnek olarak 2017 European Leukemia Net (ELN) klavuzu AML için sadece HLA-tam uyumlu akraba ve akraba dışı donörleri listelemektedir.

Donör yaşı, CMV durumu, cinsi, doğum sayısı, ABO kan grubu uyumu gibi ölçütler HLA-uyumlu akraba donörler için modern transplant platformlarında önemini kaybetmektedir (Düşük kanıt derecesi) (2,3,68,71,73,75).

Akraba dışı donör seçiminde HLA uyumu yönünden hangi yolu izleyelim?

HLA tam uyumlu olmalı (tek uyumsuzluk durumunda hangi lokus da olursa olsun GVHD ve mortalite yönünden yüksek riskli (Orta kanıt derecesi)(68,72,73-77,122,123).

Bir uyumsuz HLA-DQB1 bir sonraki tercih olabilir. HLA-DR ve HLA-DQ arasında bir bağlantı dengesizliği olduğu (ve bu nedenle de HLA-DR kimliğinin yüksek çözünürlüklü tekniklerle kontrol edilmesi gerektiği) unutulmamalıdır. Uyumlu donör bulunamaz ise HLA-DQB1 ve -DRB3/4/5 uyumsuzluğu diğerlerine tercih edilebilir (Düşük kanıt derecesi) (2,32,34).

Düşük ifadeli HLA-DPB1 alelleri DPB1*02, 04, 17 tercih edilebilir (Düşük kanıt derecesi) (2,12-15,40).

HLA-A, -B, -C, ve -DRB1 uyumsuzluğu durumunda A*02:01/02:09, DRB1*11:01/11:04, C*03:03/03:04 düşük ifadeli veya zayıf immunojenik olarak değerlendirilebilir (2,32,34).

HLA-B ve HLA-Cw arasında bir bağlantı dengesizliği olduğu (ve bu nedenle de HLA-B kimliğinin yüksek çözünürlüklü tekniklerle kontrol edilmesi gerektiği) unutulmamalıdır (2,36-39).

İki veya daha çok uyumsuz HLA-DP. HLA-DQ ve HLA-Cw bir sonraki tercih olabilir (Çok düşük kanıt derecesi) (12-15,28,33,34,40,41).

İki veya daha çok uyumsuz HLA-A, HLA-B ve HLA-DR ise uygun donör olarak kabul edilmez .

Akraba dışı donör seçiminde uyumsuzluğun yönü önemli mi?

Akraba dışı donör seçiminde uyumsuzluğun yönü için hastanın klinik durumu ve hastalık riski dikkate alınmalıdır (Çok düşük kanıt düzeyi). Eğer hastanın bir HLA lokusu homozigot, donörün ise aynı lokusu heterozigot ise verici yönünde uyumsuzluk dan söz edilir. Ters durumunda ise alıcı yönünde uyumsuzluk vardır. Hasta ve donör ikisi birden homozigot ya da heterozigot ise iki taraflı uyumsuzluk var demektir.

Çok merkezli ve geriye dönük bir çalışmada 7/8 uyumsuzluk durumunda verici yönünde uyumsuzluk olması alıcı yönünde olana göre daha düşük GVHD ile ilişkili bulunmuştur (2,159,160).

Akraba dışı donör seçiminde cinsiyeti nasıl değerlendirelim?

Genel olarak cinsiyetin sağ kalım üzerine etkisi gösterilememiştir. BSHI donör seçim kılavuz önerisine göre de cinsiyet CMV ve ABO uyumu sonrası tercihte dikkate alınmaktadır (Little 2016). Çalışmalar daha çok retrospektif veya gözlemsel olup, seçim şansı mevcutsa erkek donörün seçilmesi konusunda yanlı gibi görülmektedir. Birden fazla gebelik öyküsünün cGVHD ile ilişkili olduğu ve bu durumda

erkek alıcı olması halinde relaps oranını düştüğü yönünde sonuçlar mevcuttur (Kollman 2001 ve 2016). Tam uyumlu akraba dışı nakilde yapılan iki çalışmada cinsiyet uyumsuzluğu toplam yaşam ve GVHD oranı üzerine etkisiz bulunmuştur (Spellman 2009, Markiewicz 2010). Akraba dışı donörlerde KIR temelli donör seçiminin etkinliği bir çok çalışma tarafından desteklenmemektedir (Çok düşük kanıt derecesi) (166-173).

Akraba dışı donör taraması için ne kadar bekleyelim?

Ailevi genetik sendromu olan, çok yüksek DSA seviyesi olan aile üyeleri, çocuk ve yakın akrabaları olmayan bireyler için akraba dışı donör taramasının sonuçları önemlidir ve zorunlu haller dışında beklenmelidir. Diğer hastalar için akraba dışı tarama sonuçlarını bekleme zamanı hastalık riskine ve aciliyetine bağlıdır. Yüksek riskli lösemilerde hızlıca alternatif donör arayışına geçilmelidir.

Bone Marrow Transplant Clinical Trials Ağı (BMT CTN 1702) kapsamında uyumsuz aile içi donör seçimi öncesinde akraba dışı taramanın öneminin araştırıldığı çalışma devam etmektedir.

Akraba dışı donör seçimi için hangi HLA dışı faktörleri dikkate alalım?

Donör spesifik anti-HLA antikor negatif

Donör yaşı 55 yaş altı

Cinsiyet uyumu (erkek hastaya erkek donör)

ABO kan grubu uyumlu

CMV uyumlu donörler en uygun donörlerdir (159-173).

Akraba dışı uyumlu donör bulunamaz ise hangi donörü seçelim? Haplo/kordon kanı?

Özellikle acil nakil gerektiren hastalarda iki stratejinin de yeri vardır (Orta kanıt derecesi)(174-189).

Kordon kanı alıcılarında graft yetmezliği ve haploidentik nakilden sonra ise relaps riski nedeni ile sonuçlar HLA uyumlu akraba dışı hematopoetik KHN ile (kemik iliği veya periferik kan) ile karşılaştırılabilir görünmektedir. Bu nedenle, en iyi alternatif vericinin seçilmesi naklin aciliyetine, hastalığın durumuna ve hastalık riskine bağlı olacaktır. Akut myeloid lösemide her iki stratejiyi karşılaştıran randomize çalışma bulunmamaktadır. Bir çalışmada yapılan maliyet analizi, haploidentik nakillerin çift kordon nakline göre erken maliyet tasarrufunu sağlayabileceği ve nakil merkezleri tarafından ve daha sınırlı kaynakları olan hastalar için tercih edilebileceğini göstermektedir (190).

Akraba dışı kord kanı nakli çocuklar için uygun bir seçenek olsa da, nadiren yetişkinler için düşünülür. Nakil sonuçları olumsuz hayatta kalma ve nakil mortalitesi bakımından akraba dışı HLA uyumlu donörler ile karşılaştırılabilir bulunmuştur.

Akraba dışı donörü mü yoksa çift kordon kanını mı tercih edelim?

Yetişkinlerde HLA- tam uyumlu veya 1 uyumsuz akraba dışı donör bulunamadığı takdirde çift kordon kanı kullanımının bir tedavi alternatifi olabileceği konusunda çalışmaların sonuçları açık değildir (190-194).

Akut lösemilerde ablatif rejimler kullanılarak tek ya da çift kordon kanı kullanılabileceği bir EBMT çalışmasında rapor edilmiştir. Bu çalışmada çift kordon kanı nakillerinin tek kordona göre daha yüksek aGVHD oranı bildirilmiş, ATG kullanımının bu artışı azalabileceği rapor edilmiştir. İndirgenmiş yoğunluklu kök hücre naklinden yarar görebileceği düşünülen akut lösemili hastalarda, çift kordon kanı nakli yapılabileceğini gösteren veriler bulunmaktadır. Ancak nakil mortalitesi daha yüksek ve yaşam verileri daha düşük bulunmuştur. 100 günlük mortalite nedeni daha çok graft yetersizliği, infeksiyon ve hemoraji ile ilişkili bulunmuştur. Hematopoietik toparlanma daha geçtir. Ancak GVHD riski akraba dışı donörlere göre daha düşük olduğu bildirilmiştir. Geriye dönük bir çalışmada 64 çift kord kanı nakline karşılık 221 akraba dışı nakil değerlendirilmiştir. Grade II-IV aGVHD kümülatif insidansı kord kanı nakli için %14.1 iken akraba dışı nakillerde %20.3 olarak bulunmuştur. İki yıllık kümülatif kGVHD oranı da çift kord kanı nakillerinde anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur. Buna karşılık, 2 yıllık kümülatif relaps dışı mortalite oranı anlamlı yüksek, EBV infeksiyon riski artmış, daha yavaş engraftman görülmüştür. Toplam yaşam ve hastalıksız yaşam ise benzer bulunmuştur (190-194).

Haploidentik donörü mü yoksa çift kordon kanını mı tercih edelim?

Yetişkinlerde haploidentik donör ile çift kordon kanı kullanımı arasında tercih yapılması konusunda çalışmalar sınırlıdır (186-190). Elli hastayı içeren hasta gruplarını kapsayan, geriye dönük bir çalışmada yıllık genel ve progresyonsuz sağ kalım oranı kordon kanı nakli ile sırasıyla % 54 ve % 46, Haploidentik KHN ile sırası ile 62% ve % 48 bulunmuştur. 100 günlük kümülatif aGVHD oranı kordon kanı ile % 40 ve haploidentik kemik iliği ile % 32, 1 yıllık kümülatif relaps dışı mortalite ve relaps oranı kordon kanı ile %24 ve % 31 iken, haploidentik ilik nakli için sırasıyla % 7 ve % 45 bulunmuştur.

En uygun haploidentik donör seçiminde nelere dikkat edelim?

Post transplant siklofosfamid ve T hücre azaltımı ile haplo nakil yapılacak olan hastaların donörlerinde aranacak HLA dışı özellikler:

Donör spesifik anti-HLA antikor negatif

Genç yaş

Cinsiyet uyumu (erkek hastaya erkek donör)

ABO kan grubu uyumu

NIMA uyumsuz kardeş veya anne

Donör Seçimi Konusunda Öneriler

- Benign ve malign hematolojik hastalıklarda birinci seçenek HLA- tam uyumlu akraba ya da HLA-tam uyumlu akraba dışı donör olmalıdır ([Yüksek kanıt düzeyi](#)).
- Kalıtsal kemik iliği yetersizliği ve immun yetersizliği olan hastalar için birinci tercih HLA- uyumlu akraba dışı donör olmalıdır ([Orta kanıt düzeyi](#)).
- Benign hematolojik hastalıklar için HLA- uyumlu donör bulunamadığı durumlarda, pediatrik olgularda tercih kordon kanı yönünde olmalıdır ([Orta kanıt düzeyi](#)). Uyumsuz akraba dışı donörden kaçınılmalı, haploidentik donörler ise araştırma kapsamında kabul edilmelidir ([Düşük kanıt düzeyi](#)). Erişkin orak hücre hastalığında HLA- uyumlu akraba dışı nakillerinden yüksek komplikasyon riski nedeni ile kaçınılmalıdır ([Uzman görüşü](#)).
- Akut lösemilerde, tam uyumlu akraba veya akraba dışı donör bulunamadığı durumlarda HLA- uyumsuz akraba dışı, haploidentik donör veya kordon kanı tercih edilmelidir. Tercih sırası AML için haploidentik, 9/10 akraba dışı, kordon kanı; ALL için ise 9/10 akraba dışı, haploidentik kordon kanı yönünde olmalıdır ([Yüksek kanıt düzeyi](#)).
- Malign hastalıklarda kordon kanı ile haploidentik donör arasında tercih yaparken hastalık yükünü dikkate alınması gerekir ([Çok düşük kanıt düzeyi](#)).
- Kronik myeloproliferatif hastalıklarda HLA-uyumsuz donörlerden kaçınılmalıdır. Haploidentik donörler ve kordon kanı ise araştırma kapsamında kabul edilmelidir ([Düşük kanıt düzeyi](#)).
- Yüksek riskli kronik lenfositik lösemide tercih, HLA uyumlu kardeş, HLA uyumlu akraba dışı, haplo ve haplokord nakiller olmalıdır ([Orta kanıt düzeyi](#)).
- Hodgkin dışı lenfomalarda HLA- uyumlu kardeş veya akraba dışı donör tercih edilmelidir ([Orta kanıt düzeyi](#)). Bunlar bulunamaz ise haploidentik donörler ise araştırma kapsamında kabul edilmelidir.
- Hodgkin lenfomalarda ise HLA uyumlu kardeş ve akraba dışı donörler dışında haplo donörler ve kord kanı alternatif donör kaynağı olabilir ([Orta kanıt düzeyi](#)).
- HLA-dışı faktörler olarak, post transplant siklofosfamid kullanılan nakillerde, akraba dışı donör adaylarında cinsiyet, kan grubu ve CMV uyumu dışında genç yaş (<55y) olması dikkate alınmalıdır. Haploidentik nakillerde ise bunlara ilave olarak majör kan grubu uyumsuzluğu ve NIMA/NIPA uyumsuzluğu konularının dikkate alınması önerilmektedir ([Düşük kanıt düzeyi](#)).

5. KÖK HÜCRE KAYNAĞI SEÇİMİ

Akraba allo nakillerde hangi hücresel ürünü tercih edelim?

Benign hastalık (kemik iliği yetersizliği ve hemoglobinopatiler gibi) gruplarında pediatrik ve yetişkin olgular için öncelikli olarak kemik iliği tercih edilmelidir (Orta kanıt düzeyi) (202-208). Bacigalupo ve

ark. 2012 tarafından 1886 aplastik anemili hastanın analizinde HLA uyumlu kardeş nakillerde kemik iliği kullanılan grupta periferik kan kullananlara göre belirgin sağkalım avantajı olduğu saptandı. Periferik kan grubunda ise aGVHD ve kGVHD belirgin olarak artmış bulundu (228). Buna karşılık erişkin hemoglobinopati olgularda, alemtuzumab veya kemoterapi temelli rejimler kullanılarak yapılan nakillerde, periferik kan kullanımı ile aGVHD ve kGVHD oranı artmadan başarılı sonuçlar alınmaktadır.

Malign hematolojik hastalıklarda kür sağlanması amacı ile yapılan allojenik hematopoetik KHN için kemik iliği veya periferik kan kök hücre kaynağı olarak kullanılabilir. İlerlemiş malign hastalığı olanlarda periferik kan kullanımı ile genel ve hastalıksız sağ kalım avantajı, buna karşılık, benign ve malign hematolojik hastalıklarda aGVHD ve kGVHD oranında artış olabileceği dikkate alınmalıdır (Yüksek kanıt derecesi) (208-220,221,222)).

Literatürde, HLA uyumlu akrabadan nakil yapılan hematolojik maligniteli olgular için kök hücre kaynağı olarak kemik iliği ile periferik kanı karşılaştıran bir dizi randomize kontrollü çalışma mevcuttur (212-222). Bu çalışmaların çoğunda, hematolojik maligniteli hastalarda kemik iliği ile periferik kan kök hücre kaynağı kullanımı arasında genel sağkalım, hastalıksız sağkalım, transplant ilişkili mortalite, relaps, açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır. Bunların tamamında da periferik kan kök hücresi kemik iliğine göre daha hızlı nötrofil ve trombosit engraftmanı sağlamıştır. Bu çalışmalarda her zaman anlamlı olmasa da periferik kan kök hücresi ile aGVHD ve kGVHD oranı yönünden bir artış olduğunu saptamıştır. Blaise ve ark. 2000 çalışmasında periferik kan kök hücresi ile daha şiddetli kGVHD oranının arttığı görülmüştür (212). Bensinger ve ark. 2001 randomize kontrollü çalışmasında daha önceki çalışmalara benzer olarak periferik kan grubunda daha hızlı nötrofil ve trombosit engraftmanı gözlenirken, grade II, III ve IV aGVHD ve kGVHD oranı benzer olarak bulunmuştur (218). Yazarlar, diğer çalışmalara göre GVHD oranında gözlenen farklılığın, GVHD insidansının daha yüksek olduğunu raporlayan çalışmalarda metotreksat dozunu atlanması ve daha yüksek doz G-CSF (16 mcg/kg/gün) kullanımı ile ilgili olabileceğini belirtmektedir. İlave olarak, kemik iliği kullanan grupta daha yüksek relaps oranı ve daha düşük hastalıksız sağkalım oranı gözlenirken, ilerlemiş hastalığa sahip olanlar içerisinde periferik kan kullananlarda tahmini 2 yıllık sağkalım olasılığı daha fazla bulunmuştur. İlerlemiş hastalığı olmayan (remisyonda akut lösemi olguları, blast artışı olmayan MDS, kronik faz KML gibi) grupta ise periferik kan ile kemik iliği arasında sağkalım farkı bulunamamıştır. Yine aynı grup tarafından daha yakın dönemde yayınlanan çalışmada, periferik kan ve KHN yapılan hastaların uzun dönem sonuçları ortalama 12.2 yıllık bir takip sonrası incelenmiştir. Sonuçlar periferik kan alıcılarında daha uzun hastalıksız sağkalım ve daha düşük relaps olasılığını gösterirken, genel sağkalım açısından 2 grup arasında fark saptanmamıştır (219). Bir randomize EBMT çalışmasında relaps, hastalıksız sağkalım, tedavi ilişkili mortalite ve beklenen 2 yıllık sağkalım sonuçları açısından periferik kan ve kemik iliği kullanıcıları arasında anlamlı fark yok iken, akut grade II-IV aGVHD ve kGVHD sıklığı periferik kan kullananlarda anlamlı olarak artmış bulunmuştur (215). Fransız ve EBMT çalışmalarının uzun dönem sonuçları, periferik kan grubunda kemik iliği grubuna kıyasla daha fazla kGVHD sıklığını işaret ederken Kuzey Amerika çalışmasının kısa ve uzun vadeli sonuçları bu bulguları desteklememiştir (216,217,220). Bensinger ve ark. 1996 ilerlemiş hematolojik maligniteye sahip hastaların HLA tam uyumlu kardeşten periferik kan kök hücresi ile allojenik KHN sonuçlarını demografi, tanı ve GVHD profilaksisi eşleştirilmiş yine HLA tam uyumlu kardeşten kemik iliği kullanılarak yapılmış bir grup hasta ile karşılaştırmıştır. Çalışma periferik kan kolunda anlamlı bir biçimde kısalmış engraftman sürelerini ortaya koymuş, gruplar arasında aGVHD ve kGVHD oranı, relaps oranı, nakil ilişkili mortalite ve genel sağkalım açısından anlamlı fark saptanmamıştır (224). Buna karşılık Schmitz ve ark. 2006 tarafından yapılan retrospektif IBMTR/EBMT çalışmasında, lösemili hastalarda HLA- tam uyumlu kardeşten periferik kan ve kemik iliği kullanılarak yapılan allojenik KHN 6

yıllık takip sonuçları karşılaştırıldığında kGVHD sıklığı periferik kan kolunda daha yüksek, relaps oranları ve genel sağkalımın ise her iki kolda benzer olduğu saptanmıştır (225).

Dokuz randomize klinik çalışmadaki toplam 1111 hematolojik maligniteli hastanın dahil edildiği bir meta-analizde, periferik kan grubunda kemik iliği grubuna göre nötrofil ve trombosit engraftmanının anlamlı daha hızlı olduğu, relaps oranının ise anlamlı daha az olduğu saptanmıştır. Genel sağkalım açısından 2 grup arasında fark bulunamamıştır. Fakat ilerlemiş hastalığı olanlarda periferik kan grubunda hastalıksız sağ kalım ve genel sağkalımın anlamlı daha iyi olduğu saptanmıştır. Ayrıca grade III-IV aGVHD ve yaygın kGVHD'nin periferik kan kolunda anlamlı olarak arttığı görüldü (226).

Zhang ve ark. 2012 tarafından yapılan ve HLA tam uyumlu kardeş donörden allojenik nakil yapılan hematolojik maligniteli hastalardan oluşan 10 randomize klinik çalışmanın yer aldığı bir diğer meta-analizde, periferik kan grubu ile kemik iliği grubu arasında 3 yıllık genel sağkalım benzer bulunmuştur. Periferik kan grubunda anlamlı olarak daha uzun hastalıksız sağkalım, daha kısa engraftman süreleri, daha düşük relaps oranları ile daha yüksek oranda aGVHD ve kGVHD tespit edilmiştir (227).

Akrabadan kordon kanı benign ve malign hastalıklar için alternative bir kök hücre kaynağı olabilir (Orta kanıt düzeyi) (231-245). Kordon kanı ile aGVHD ve kGVHD gelişme riskinin düşük olmasına karşılık, graft yerleşmesinin gecikebileceği ve enfeksiyon sıklığının artabileceği rapor edilmektedir (240-244).

Akraba dışı allo nakillerde hangi hücresele ürününü tercih edelim? periferik kan/ kemik iliği/ tek kordon kanı/ çift kordon kanı / çoğaltılmış kordon kanı

Benign hastalık (kemik iliği yetersizliği ve hemoglobinopatiler gibi) gruplarında pediatrik ve yetişkin olgular için öncelikli olarak kemik iliği tercih edilebilir (Orta kanıt düzeyi) (80-82,95-99,105,108,110,112,216,227). Orak hücre hastalığında akraba dışı periferik kan kullanımı yüksek aGVHD ve kGVHD ve mortalite ile ilişkili bulunmuştur. Post transplant siklofosfamid kullanımı ile akraba dışı periferik kan kullanılarak yapılan KHN sonuçları açık değildir.

Malign hematolojik hastalıklarda da, hematopoetik KHN için kemik iliği veya periferik kan kök hücre kaynağı olarak kullanılabilir. İlerlemiş malign hematolojik hastalıklarda periferik kan kök hücreğine bağlı artan aGVHD ve kGVHD riski göz ardı edilebilir (Yüksek kanıt düzeyi) (178,181,207,210,211,213,215,216,228,229).

Hematolojik maligniteli pediatrik olgularda yapılan retrospektif çalışmada, genel ve olaysız sağkalım bakımından periferik kan ve kemik iliği sonuçları benzer saptanmıştır. aGVHD ve kGVHD sıklığı da her 2 grupta benzer bulunmuştur. Yazarlar, bu durumun hazırlama rejiminde ATG kullanılması ile ilgili olabileceğini belirtmişlerdir (245). Topluca değerlendirildiğinde, HLA uyumlu akraba dışı donörlerin yer aldığı periferik kan ve kemik iliği kök hücre kaynaklarının karşılaştırıldığı çalışmaların sonucunda sağkalım oranları benzer, periferik kan kullanımı daha düşük graft yetmezliği ile ilişkili iken, kemik iliği kullanımı daha düşük kGVHD ile ilişkilidir.

Anasetti ve ark.2012 tarafından yapılan prospektif randomize çalışmada periferik kan ve kemik iliği kullanılanlar genel sağkalım, hastalıksız sağkalım, relaps oranı ve aGVHD açısından benzer bulunmuştur. Graft yetmezliği kemik iliği kullanıcılarında anlamlı olarak artmış iken, kGVHD sıklığı periferik kan grubunda anlamlı artmış bulunmuştur. Ayrıca periferik kan grubunda daha hızlı nötrofil ve trombosit engraftmanı saptanırken, ilerlemiş hastalığı olanlarda periferik kan veya kemik iliği kullanımı arasında sağkalım farkı gözlenmemiştir (246). Yine, lösemi veya MDS tanılı 917 hastanın yer aldığı ve HLA uyumlu akraba dışı donörlerin var olduğu retrospektif kayıt çalışmasında, 3 yıllık olası genel sağkalım, hastalıksız sağkalım, relaps ve transplant ilişkili mortalite açısından periferik kan ve

kemik iliği grupları benzerdi, grade II-IV aGVHD ve kGVHD sıklığı periferik kan grubunda anlamlı olarak artmış bulunmuştur (228). Diğer bir retrospektif çalışmada periferik kan kullanılan grupta kGVHD daha yüksek, aGVHD sıklığı, relaps, hastalıksız ve genel sağkalım açısından benzer olduğu saptanmıştır. Diğer çalışmaların aksine ilerlemiş hastalığı olanlarda (tam remisyonda olmayan lösemi hastaları) periferik kan kullananların hastalıksız ve genel sağkalım açısından anlamlı iyi olduğunu göstermiştir (229).

Kordon kanı HLA- tam uyumlu akraba veya akraba dışı donör bulunmadığında uygun bir alternatif kök hücre kaynağıdır (19,245-255). Kordon kanı nakillerinde genel sağkalım, kemik iliği ve periferik kan grubundan anlamlı düşük gibi görülmektedir (Orta kanıt düzeyi) Yetişkinlerde yüksek relaps riski olan hastalıklarda çift ünite kordon kanı kullanımı tercih edilebilir (Düşük kanıt derecesi). Genel olarak çift kordon kanı, tek ünite kordon kanına göre klinik avantaj sağlamadığı bilinmektedir (Düşük kanıt derecesi) (245-256).

Akraba dışı kordon kanı ile kemik iliği ve periferik kanı karşılaştıran randomize kontrollü çalışma yoktur fakat randomize olmayan birçok karşılaştırmalı çalışma mevcuttur. Malign ve malign olmayan hematolojik hastalıkları olan çocuk ve erişkinlerde yapılan akraba dışı kordon kanı ile akraba dışı kemik iliğini kıyaslayan 10 randomize olmayan klinik çalışmanın (19,245-256) yer aldığı bir meta-analizde (256) kordon kanı kullanılan çocuklarda grade II-IV aGVHD ve kGVHD oranı anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur. Çocuklarda relaps oranı kemik iliği grubuna kıyasla kordon kanı grubunda daha düşük iken transplant ilişkili mortalite ve genel sağkalımda 2 grup arasında anlamlı fark bulunamamıştır.

Erişkinlerde kordon kanı grubunda genel sağkalım kemik iliği grubundan anlamlı düşük bulunmuştur. Buna karşılık Grade II-IV aGVHD sıklığı kordon kanı grubunda daha düşük bulunmuştur. kGVHD, transplant ilişkili mortalite ve relaps açısından kemik iliği grubundan farklı bulunamamıştır. Diğer taraftan 1525 erişkin lösemili hastada akraba dışı kordon kanı, kemik iliği ve periferik kan kök hücre kaynağı olarak karşılaştırıldığında, kordon kanı grubunda hastalıksız sağkalım 7-8/8 alel uyumlu kemik iliği veya periferik kan ile benzer bulunmuştur. Transplant ilişkili mortalite kordon kanı grubunda 8/8 alel uyumlu kemik iliği veya periferik kan grubuna göre anlamlı daha yüksek bulunmuştur. Grade II-IV aGVHD ve kGVHD sıklığı kordon kanı grubunda 7-8/8 alel uyumlu periferik kan grubuna göre anlamlı daha düşük, 8/8 alel uyumlu kemik iliği grubuna göre kGVHD daha düşük saptandı. Relaps oranı açısından ise kök hücre kaynakları arasında fark bulunamamıştır (257). Birinci veya 2. tam remisyondaki erişkin ALL hastalarında akraba dışı kordon kanı transplantları ile akraba dışı kemik iliği veya periferik kan transplantları karşılaştırıldığında kordon kanı grubu daha yavaş engraftman süresine ve daha az grade II-IV aGVHD'ye sahipken, kGVHD, hastalıksız ve genel sağkalım, transplant ilişkili mortalite ve relaps açısından benzer bulunmuştur (258). Kordon kanı hematopoetik KHN sonuçları çalışmaların çoğunda akraba dışı HLA tam uyumlu ve 1 uyumsuz transplant sonuçları ile benzer bulunmuştur.

Tek kordon kanı ünitesinde bulunan nispeten düşük kök hücre miktarı gecikmiş bir hematolojik toparlanma ve artmış bir graft yetmezliği ile sonuçlandığı için başlangıçta erişkin hastalarda kordon kanı kullanımını sınırlandırmıştır.

Çocuk ve erişkin olgularda çift kordon kanı sonuçlarının malign ve malign olmayan hastalıkları içeren hastalarda tek kordon kanı ile prospektif ve retrospektif olarak karşılaştırıldığı 25 çalışmada (235-243,259-273) çift ünite kordon kanı, düşük relaps, yüksek grade II-IV aGVHD ve kGVHD sıklığı ile ilişkili bulunmuştur. Diğer taraftan transplant ilişkili mortalite, hastalıksız ve genel sağkalım açısından çift ünite kordon kanı ve tek ünite kordon kanı ile benzer bulunmuştur (244).

Kordon kanı nakillerinde diğer kök hücre kaynaklarına göre uzamış nötrofil engraftmanı, gecikmiş immun yeniden yapılanması, ve ünite içindeki düşük kök hücre miktarı gibi sorunları çözmek amacı ile kullanılan diğer bir yöntem kordon kanı hücrelerinin in vitro/ex vivo çoğaltılmasıdır. Bu durum sitokin ve büyüme faktörleri (IL-6, IL-11, IL-3, FLT3- ligand gibi), Notch ligand yolağı, mezenkimal hücre kültürü, küçük moleküller (bakır şelasyonu, nikotinamid, valproik asit gibi) aracılığı ile sağlanmaya çalışılmaktadır. Literatürde ex vivo farklı yöntemler ile çoğaltılmış kordon kanı transplantasyonu yapılan toplamda 349 hastanın yer aldığı 15 klinik çalışmanın (bunların bir kısmı vaka sunumu bir kısmı da faz I, I/II, II/III çalışma) incelendiği sistematik analizde, nötrofil engraftmanı tarihsel kontroller ile karşılaştırıldığında anlamlı hızlı bulunmuştur (274-287).

Malign hastalıklarda kordon kanı kullanımı akılcı mı?

Günümüzde HLA tiplendirme ve kordon kanı seçiminin geliştirilmesi, hazırlama rejimlerinin düzenlenmesi, destekleyici ve önleyici infeksiyon tedavileri uygulanması sonucunda hematolojik hastalığı olan pediatrik ve erişkin hastalarda iyi bir seçenektir (173,174).

Malign hastalıkları olan pediatrik olgularda akraba veya akraba dışı uygun bir periferik kan veya kemik iliği nakli kaynağı bulunamadığı durumlarda kordon kanı kullanılabilir. Ancak bu olgularda engraftman gecikmesi, nakil sonrası infeksiyon gelişimi, yüksek riskli malign hastalığı olanlarda ise relaps oranında artış olabileceği dikkate alınmalıdır (Orta kanıt düzeyi) (173-184). Malign hastalıklarda kordon kanı kullanımı ile ilgili raporlar daha çok pediatrik hastalara aittir. Bir çalışmada kordon kanı ile hematopoietik KHN sonrası nötrofil engraftmanı gün olarak ortanca 20 gün, 42. günde engraftman oranı %88, GVHD II-IV oranı %38, kGVHD oranı %28 ve 1 yıllık toplam yaşam %67 olarak kaydedilmiştir (174). Lou ve ark. 2018 kord kanı ve kemik iliği ile benzer yaşam ve hastalıksız yaşam avantajı ve relaps hızına sahip olduğunu göstermişlerdir. Nötrofil ve trombosit toparlanma zamanı kordon kanında uzun bulunmuş olup infeksiyon kontrolü ve nakil sonrası bakımın daha önemli olduğu vurgulanmıştır. Bir çalışmada kordon kanı ile KHN sonrası sAML'de %40 olarak iyi gidiş belirtilmiştir (176). Yüksek risk AML'de ise relaps dışı mortalite az olmasına rağmen, relaps oranı yüksek, hastalıksız yaşam ise düşük bildirilmiştir (177).

İnfanlarda akut lösemide kordon kanı ile KHN etkin bulunmuştur. Genel olarak AML hastalarının ALL'den daha iyi prognoza sahip olduğu; TR1 de AML'de toplam yaşamın %80'den fazla olarak belirtilmiştir (Ruggeri A, et al 2016). Diğer çalışmada pediatrik AML'de işlem mortalitesi yüksek, cGVHD oranı daha az ve benzer toplam yaşam belirtilirken, AML'de uygun donör yoksa kord kanının kök hücre kaynağı olarak uygun bir seçenek olduğu ifade edilmiştir (178).

Pediatrik malign hastalıklarda -ALL, AML, CML, JMML ve MDS'de median nötrofil ve trombosit engraftment süresi sırasıyla 16 ve 35 gün olarak bulunmuştur. Ayrıca grade II-IV aGVHD ve cGVHD kümülatif insidansı sırasıyla %25.6 ve %13.5 olarak kaydedilmiştir. Aynı çalışmada 5-yıllık yaşam ve hastalıksız yaşam malign ve benign hastalık grubunda (PID, β - thalassemia, IMD BMF ve HLH) benzer bulunmuştur. Sonuçta acil durumda kordon kanı ile KHN'nin bu 2 grup için de uygun olabileceği vurgulanmıştır (178).

Malign hastalıklarda kordon kanı ile haplo arasında tercih yaparken hastalık yükünü dikkate alalım mı?

Hastalık yükü içeren malign hastalıkları olan olgularda tek ünite kordon kanı ve myeloablatif rejimler kullanılarak kabul edilebilir toksisite ve işlem mortalitesi ile uzun süreli remisyon sağlayabilmektedir

(Düşük kanıt düzeyi) (180). Konuma T ve ark. nın Ph pozitif ALL hastalarında yaptığı araştırmada akraba ve akraba dışı donör yoksa akraba dışı kordon kanının erken dönemde kullanılabileceğini rapor etmiştir (181).

Akrabadan HLA- tam uyumlu kordon kanı kullanılan hastalarda akraba dışı HLA- uyumsuz donörlerden daha yüksek yaşam oranı ve daha az relaps oranı bildirilmiştir. Ayrıca bu çalışmada HLA- uyumlu akraba dışı nakil yapılanlarda relaps oranı, kordon kanından nakil yapılanlara göre daha fazla bulunmuştur (182). Diğer bir çalışmada ise HLA uyumlu donörü olmayan yüksek riskli ALL'si olan çocuklarda manipüle edilmemiş haploidentik kök hücre ürünü hem de kordon kanı ile HKN'nin uygun olabileceği belirtilmiştir (183).

AML veya MDS tanılı remisyonda olmayan hastalarda tek ünite kordon kanı kullanılarak yapılan akraba dışı nakilde, 60. günde nötrofil toparlanması %93, 100. Günde trombosit toparlanması %79, Grade I-IV aGVHD kümülatif insidansı %62, yaygın kGVHD 3. yılda %33 ve 7. Yılda toplam yaşam oranı %61 olduğu bulunmuştur. Relaps oranı 7. yılda %31 ve işlem mortalitesi 100 günde %6.6, 1 yılda ise %8.2 olarak bulunmuştur (288)

Malign hastalıklarda kordon kanı ile haplo arasında tercih yaparken hastalık yükünü dikkate almak gerekir. Yüksek riskli veya ilerlemiş çocukluk çağı akut lösemilerinde akraba dışı kordon kanı naklinin daha fazla işlem mortalitesi ve benzer yaşam sağladığı, fakat HLA- uyumlu akrabadan KHN' den daha iyi anti lösemik etkisi olduğu belirtilmektedir (184).

Haploidentik nakillerde hangi hastalıkta hangi kök hücre kaynağını seçelim?

Haploidentik hematopoetik KHN kök hücre kaynağı olarak kemik iliği ya da periferik kan kullanılabilir (Orta kanıt düzeyi). Genel olarak nakil sonrası siklofosamid kullanılarak yapılan nakillerde periferik kan kullanımı kullanılanlarda aGVHD oranı'nın fazlalığı bir tarafa alınırsa, hastalık tipi nakil gidişini değiştirmemektedir.

Castagna ve ark. 2014 tarafından yapılan retrospektif bir çalışmada, lenfoma, myelom, AML/MDS ve ALL tanılı hastalarda myeloablatif olmayan hazırlama rejimi ve nakil sonrasında siklofosamid kullanılarak yapılan haploidentik transplantasyonda, kemik iliği ve periferik kan arasında aGVHD ve kGVHD oranı, genel ve progresyonsuz sağkalım, relaps oranı, nötrofil ve trombosit engraftmanı açısından anlamlı fark bulunamamıştır (289). İndirgenmiş yoğunluklu hazırlama rejimi ile yapılan haploidentik transplantasyon sonuçlarının değerlendirildiği retrospektif bir diğer çalışmada periferik kan kullanımının kemik iliğine benzer kGVHD ve relaps oranı ve daha düşük işlem mortalitesi saptanmıştır (290). Bashey ve ark. 2017 yaptığı 681 AML, ALL, MDS, HL, NHL tanılı hastaların yer aldığı retrospektif bir çalışmada kemik iliği ile periferik kan arasında hematopoetik toparlanma benzer, Grade II-IV aGVHD ve kGVHD riski kemik iliği grubunda periferik kana göre anlamlı daha düşük bulunmuştur. İki yıllık genel sağkalım ve relaps dışı mortalite açısından 2 grup arasında fark saptanamamış ancak relaps riski kemik iliği grubunda daha yüksek bulunmuştur. Lenfomalı hastalarda kemik iliği ile relaps riskinin yüksek olmadığı belirtilmektedir (291). Retrospektif bir Fransız çalışması, hematolojik maligniteli hastalarda nakil sonrası siklofosamid kullanılarak yapılan haploidentik KHN ile kemik iliği ile periferik kan grubu arasında Grade II-IV veya III-IV aGVHD, kGVHD, relaps oranı, genel ve progresyonsuz sağkalım benzer bulunmuştur (292). Ruggeri ve ark. 2018 tarafından yapılan retrospektif EBMT çalışması, 451 AML veya ALL tanılı hastada nakil sonrası siklofosamid kullanılarak yapılan haploidentik nakillerde kemik iliği ile daha yavaş engraftman süresi, daha aza Grade II-IV ve

Grade III-IV aGVHD sıklığı bildirilmi, kGVHD, relaps ve relaps dışı mortalite arasında kemik iliği ve periferik kan grubu arasında fark olmadığı saptanmıştır. İki yıllık genel ve hastalıksız sağ kalım benzer bulunmuştur (293).

Hodgkin lenfoma da, Mariotti ve ark. 2019 nakil sonrası siklofosfamid ile haploidentik KHN sonuçlarını retrospektif değerlendirilmiş, periferik kan ve kemik iliği kök hücre arasında relaps dışı mortalite, aGVHD ve kGVHD açısından fark bulunamamıştır. Progresyonsuz ve genel sağkalım periferik kan grubunda anlamlı daha iyi bulunmuştur (294). Castagna ve ark. 2017. retrospektif çalışma ile ilerlemiş Hodgkin lenfoması olan hastalara nakil sonrası siklofosfamid ile yapılan haploidentik nakilde periferik kan, kemik iliğine göre progresyonsuz ve genel sağkalımı uzattığını rapor etmiştir (295).

Myelofibroza kök hücre kaynağı olarak periferik kanın kemik iliğine göre üstünlüğünü gösteren kanıtlar bulunamamıştır. Ancak çalışmaların çoğunluğunda akraba veya akraba dışı donörlerden elde edilen periferik kan kullanıldığı tespit edilmiştir (290-300). ELN/EBMT uluslararası çalışma grubu konsensus raporunda HLA uyumlu kardeş veya akraba dışı nakilde kök hücre kaynağı olarak periferik kan önerilmektedir (301). Diğer yandan İtalyan grubunun yaptığı bir çalışmada myelofibroza 2011-2014 tarihleri arasında yapılan 37 hematopoetik kök hücre naklinin 20'si haploidentik donörlerden yapılmış ve nakillerin çoğunluğunda kemik iliği kullanılmıştır (301). Raj ve ark. 2019, 56 myelofibroz olgusunu kapsayan haplo nakil sonuçlarının değerlendirildiği retrospektif çalışmada kök hücre kaynağının 1 yıllık hastalıksız ve genel sağkalıma anlamlı etkisi saptayamamıştır (302).

T hücreli lenfomada haploidentik nakil yapılan hastalarda kök hücre kaynağını karşılaştıran bir çalışmaya rastlanmamıştır. İçerisinde T hücreli lenfomaların da yer aldığı lenfomalı hastalarda haploidentik donör ile HLA uyumlu kardeş donör veya HLA uyumlu akraba dışı donörün sonuçlarının karşılaştırıldığı 2 farklı büyük retrospektif çalışmada, haploidentik nakillerde kök hücre kaynağı olarak daha sıklıkla kemik iliğinin kullanıldığı görülmektedir (303,304). Bazarbachi ve ark. 2019 yayınladığı, içinde 88 periferik T hücreli lenfoma hastasının da olduğu toplam 474 haploidentik nakil yapılan lenfomalı hastanın sonuçlarının yer aldığı EBMT çalışmasında periferik kanın 255 (%54) hastada kullanıldığı saptanmış, periferik kan kullanılan grupta daha hızlı engraftman ve artmış aGVHD sıklığı tespit edilmiştir (139).

Orak hücre hastalığı olan erişkin hastalarda nakil sonrası siklofosfamid kullanılarak haploidentik KHN yapılan hastaların yer aldığı prospektif bir çalışmada kök hücre kaynağı olarak periferik kan kullanılmıştır (305). Saraf ve ark. 2018 retrospektif çalışmasında yine orak hücre hastalığında nakil sonrası siklofosfamid kullanılarak yapılan haploidentik nakilde periferik kan kullanmıştır (306). Erişkin ve çocuk orak hücreli hastaların yer aldığı prospektif çok merkezli toplamda 18 hastanın post-transplant siklofosfamid ve tiotepa ile haploidentik nakil yapıldığı çalışmada kök hücre kaynağı olarak kemik iliği kullanılmıştır (307). Orak hücre hastalığı olan hastalarda haploidentik nakilde kök hücre kaynağının nakil sonuçlarına etkisini karşılaştıran bir çalışma mevcut değildir.

Periferik kan kök hücresi ile yapılan haploidentik nakillerde CRS önemli mi?

Periferik kan kök hücresi ile yapılan haploidentik nakillerde sitokin salınımı sendromu dikkate alınmalıdır (Çok düşük kanıt derecesi)(308,309). Periferik kan kök hücresi ile yapılan haploidentik nakillerde sitokin salınımı (CRS) %90 olguda gelişebildiği, bunların %17'sinin Grade 3-4 olarak geliştiği, ve Grade 3-4 CRS gelişen olgularda 1 yılda %70'e ulaşan ölüm bildirilmiştir. Ölüm nedeninin yaşlılarda ve daha çoğu multiorgan yetersizliğinden olduğu rapor edilmektedir.

- **Pediyatrik hastalarda akraba donörden yapılan nakillerde, benign hastalıklarda (kemik iliği yetersizliğı ve hemoglobinoopatiler gibi) kemik iliği ilk tercih olmalıdır (Orta kanıt düzeyi). Pediyatrik ve erişkin hastalarda malign hastalık gruplarında, kemik iliği veya periferik kan tercih edilmelidir (Yüksek kanıt düzeyi).**
- **Akrabadan kordon kanı benign ve malign hastalıklar için alternatif bir kök hücre kaynağı olabilir (Orta kanıt düzeyi).**
- **Pediyatrik hastalarda akraba dışı donörden yapılan nakillerde, benign hastalıklarda (kemik iliği yetersizliğı ve hemoglobinoopatiler gibi) kemik iliği öncelikli tercih olmalıdır (Orta kanıt düzeyi). Pediyatrik ve erişkin hastalarda malign hastalık gruplarında, kemik iliği veya periferik kan tercih edilmelidir (Yüksek kanıt düzeyi).**
- **HLA- tam uyumlu akraba veya akraba dışı donör bulunmadığında, genel sağ kalım oranının diğerlerine göre daha düşük olması beklenmekle birlikte, kordon kanı uygun bir alternatif kök hücre kaynağı olarak kullanılabilir (Orta kanıt düzeyi).**
- **Yetişkinlerde yüksek relaps riski olan hastalıklarda çift ünite kordon kanı kullanımı tercih edilebilir. Tek ünite veya çift ünite kordon kanı kullanımına yönelik açık bir öneri yoktur (Düşük kanıt derecesi).**
- **Haploidentik nakillerde kök hücre kaynağı olarak kemik iliği ya da periferik kan kullanılmalıdır (Orta kanıt düzeyi). Haploidentik nakillerde kemik iliği veya periferik kan kullanımı seçimi hastalıklara göre değişmemektedir.**

6. DONÖR BİLGİLENDİRME VE BİLGİLENDİRİLMİŞ ONAM ALMA

Hematopoietik KHN, kısa ve uzun vadede çok değişik etkileri olan ve hastanın sonraki yaşamını belirgin olarak etkileyebilecek bir tedavi yöntemi olduğundan hasta ve yakınlarının işbirliği olmadan uygulanamaz. Ayrıca nakil işleminin dayandığı mantık, işlemin olası sonuçları açısından son derece karmaşık bilgiler içerdiğinden, anlaşılması zordur.

Donör adayını bilgilendirirken hangi genel kurallara dikkat edelim?

Donör seçimi işleminden sonra donörlerin uluslararası standartlar ve ilgili Ulusal yönetmeliklere uygun tarzda bilgilendirilmesi gerekir (2004/23/EC Madde 13 Avrupa birliği direktifi bilgilendirilmiş onam alınmasına yönelik maddeler. Bkz; 27 Ekim 2010 ve 27742 Sayılı İnsan doku ve hücreleri ile bunlarla ilgili merkezlerin kalite ve güvenliği hakkında yönetmelik).

Donörlerin hiçbir karşılık beklemeden ve kendi iradeleri ile doku veya hücre bağıışı yapma konusunda karar vermesi için uygun bilgilendirme ortamı ve koşulları seçilir.

Donör bilgilendirmesi yapacak personel doku merkezinde çalışmayan bir doktor, diş hekimi, veya hemşire olabilir. Ancak ilgili kurum yöneticileri tarafından atanmış ve yetkilendirilmiş olması şartı aranır.

Sosyal, ailesel ve etik problemlerin önüne geçilebilmesi için donör bilgilendirme işlemi hastadan önce yapılır. Donör onam verdikten sonra hastaya bilgi verilir.

Lisan problemi de içeren kültürel, sosyal ve psikolojik problemler var ise, doku merkezi sorumlularının izni ile bilgilendirme toplantısına donörün istediği bir kişi katılabilir. Aile üyelerinden açıklama yapma ya da tercüme konusunda yararlanılamaz

Akraba ve akraba dışı donörler için donör gizliliği prensiplerine uyulur.

Donöre bilgilendirme sırasında soru sorma hakkı verildiği belgelendirilir.

Hassas donörler için hassas donörler kısmında belirtilen özel düzenlemeler yapılmalıdır.

Donör bilgilendirme toplantısına donör, bilgilendirme yapacak tanımlı bir personel ve doku merkezinin belirlediği bir tanık katılır. Toplantıya katılanlar bilgilendirme tutanağını onaylar.

Kordon kanı bağıışı ile ilgili olarak, yürürlükteki kanun ve düzenlemelere uyumlu olarak bilgilendirilmiş onam anneden alınmalıdır.

Kordon kanı bağıışı ile ilgili olarak, taşıyıcı anne olma durumunda, hem taşıyıcı anneden hem de genetik anneden onam alınmalıdır.

Akraba dışı allojenik kullanım için kordon kanı bağıışı ile ilgili olarak Bağış Ünitesi, anneyi kordon kanı bağıışının başka kişiler için yapılacağı ve ileride bebek veya ailesine kullanılamayabileceği konusunda bilgilendirilmelidir.

Kordon kanı bağıışı ile ilgili olarak, doğum olayı annenin dikkatini dağıtmadan konuya yoğunlaşabildiği dönemde bilgilendirilmiş onam alınmalıdır.

Onam belgelerini donör olumlu ya da olumsuz olarak imzalar. Pediatrik donörler için anne ve babasın ya da olmadığı durumlarda, yasal temsilcilerinden de onam şartı aranır (tümü için yaygın kullanım).

Donör bilgilendirmede alt başlıkları nasıl belirleyelim?

Bilgilendirme görüşmelerinde allojenik doku ve hücre naklinin mantığı

Allojenik doku ve hücre naklinden beklentiler

Canlı donörden doku ve hücre tedarik edilmesi ile ilgili hazırlık aşaması (konsültasyonlar vb.)

Donör uygunluğu

Tedarik işleminin süreci

Olası erken ve geç yan etkiler

Artan doku ve hücrelerin depolanması ve imha işlemine ait konular

Onamdan vazgeçme hakkı

Donör adayı için hangi onam belgelerini kullanalım?

HLA- doku tiplendirmesi onam belgesi

Hücre toplama (tedarik) işlemine ait bilgilendirmiş onam belgesi

Donörden veya kord kanı bağıışı için anneden yapılacak serolojik testler için onam belgesi

Veri paylaşımına ait onam belgesi

Kordon kanı bağıışı ile ilgili olarak yapılan genetik taramalar

Donör bilgilendirme tutanağı (bilgilendirme işlemine katılanlar, bilgilendirme tarih ve saati, bilgilendirme alt başlıkları ve donörün sorduğu soruları ve cevapları içeren belge) (Eu direktifleri, ulusal yönetmelikler, Uluslararası standartlar)

7. HASSAS DONÖRLER

Kimleri hassas donör olarak kabul edelim?

Pediyatrik donörler: Onaltı yaş ve altındaki pediyatrik donörler ebeveyn rızası ile akraba için verici olabilir (yaygın kullanım). Pediyatrik donörler ile ilgili psikolojik ve medikal olumsuzluklar açısından çalışmalar yetersiz olsa da, gelişmiş ülkelerde adaylara psikolojik danışmanlık verilmesi önerilmektedir. Ayrıca pediyatrik donörler için donör hakları savunucusu (donör advocate) tanımlanmalıdır. Avrupa Birliği direktifleri ve uluslararası standartlara (FACT-JACIE) göre bu kişiler; sosyal hizmet uzmanları, din adamları veya avukatlar olabilir.

Yaşlı donörler: Akraba dışı donörler için üst yaş sınırı vardır ve yaşlı donörler dışlanmaktadır (60 yaş üstü; bazı ülkelerde 65 yaş üstü yaşlı donör kabul edilmekte, TURKOK için üst yaş sınırı 55 yaş). Ancak akraba donörler için üst yaş sınırı belli değildir ve nakil merkezlerinin tercihine bırakılmıştır (yaygın kullanım). Akraba donörlerde kronolojik yaştan çok vericinin sağlık durumunun dikkate alınması gereklidir. Yaşlı donörler için dışlama kriterlerinin yeterli tanımlanmamış olması, gelişebilecek olumsuzluklar yönünden bu donörleri risk altına sokmaktadır.

Mental yönden yetersiz donörler: Bu vericiler için mental retardasyonun derecesi ve genetiğı önemli olmakla birlikte ebeveyn rızası önemlidir. Mental yönden yetersiz donörlerin dışlanmasıyla ilgili kanıt derecesi çok düşüktür (313-315). Bu donörlerde de sosyal hizmet uzmanı vb. donör haklarının savunan bağıımsız bir kişiden destek alınması önerilmektedir (uluslararası standartlar).

Genetik geçişli bir hastalığı olan veya bu hastalıklar yönünden taşıyıcı olanlar (HbS, G6PD ve talasemi taşıyıcısı olan donörler gibi): Türkiye de bazı bölgelerde anormal hemoglobin S taşıyıcılığı oranı %30 lara ulaşmaktadır. Hemoglobin S taşıyıcıları kemik iliğı ve periferik kan donörü olabilirler (Çok düşük kanıt derecesi) (315,316). Ancak sınırlı çalışmalarda belirtilen, şiddetli ağırlı durumlar ve organ hasarı gibi G-CSF ilişki riskleri göz ardı edilmemelidir.

Fiziksel bir sorunu olanlar (doğuştan görme özürlü, sakat veya kazalar sonrası uzuv kaybı olan donörler, polio sekelli olan kişiler vb.)

Ailesinde kanser öyküsü olanlar

Sistemik bir hastalığı olan donörler (Diabetes mellitus, inflamatuvar barsak hastalığı, karaciğer, dalak, pankreas hastalıkları gibi).

Psikiyatrik problemi olanlar (kontrol altında olan): Özellikle ağır şizofreni veya antipsikotik ilaç gerektiren diğer psikiyatrik sorunu olan donörlerin dışlanması gerekmektedir.

Preimplantasyon genetik tanı ile donör olmak için doğanlar: Bu tip vericilerin özellikle daha önce doğmuş olan bir çocuğu kurtarmak amacı ile planlanmış çocuklar olması nedeni ile psikolojik danışmanlık gereklidir (yaygın kullanım). Bu konuda ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Hassas donörlerde bilgilendirilmiş onam işlemi için hangi düzenlemeleri yapalım?

Hassas donörlerin bilgilendirilmesi ve onam alma sürecinde yaşa ve hassas duruma göre düzenlemeler yapılmalıdır (EU Direktifleri, Uluslararası standartlar, Ulusal yönetmelikler). Örneğin işitme güçlüğü olan donörler için işaret yöntemini bilen ve kullanan bir şahıstan yardım alınmalıdır. Okuma bilmeyen bir kişiye görsellerden yararlanılarak bilgilendirme yapılabilir. Pediatrik olgulara çizgi film gösterilebilir. Hareket kabiliyeti kısıtlı donör adaylarına bulundukları yerde bilgilendirme yapılabilir.

Pediatrik donörler ile mental yönden problemlili donörlere tercihen bir psikiyatrist tarafından ön bilgi verildikten sonra formal bilgilendirme yapılmalıdır.

Bilgilendirme sürecinde pediatrik olguların ebeveynleri, bir pediatri uzmanı, donör haklarını koruyan bir sosyal hizmet uzmanı, avukat veya bir din görevlisi katılmalıdır.

Belgeler donörün anlayabileceği yalınlıkta bir dille hazırlanmalıdır.

Kılavuzun bilgilendirme başlıklarında yer alan konularda hassas donör eksiksiz bilgilendirilmelidir.

Hassas donörlere kök hücre bağışının gönüllülük esasına bağlı olduğu, bağışı red etme veya onamdan vazgeçme haklarının olduğu önemle hatırlatılmalıdır.

Hassas donörlerde medikal problemleri önlemek için ne yapalım?

Pediatrik ve erişkin donörler için tanımlanan uygunluk ve donör dışlama ölçütleri hassas şekilde uygulanmalıdır (uzman görüşü) (Bkz Pediatrik ve erişkin donör dışlama tablosu) (310-317). Mevcut uygunluk ve dışlama ölçütlerinin hassas donörlere uygulanabileceği konusu yeterince açık değildir. Bu donörlerin özelliklerine göre donör risklerini daha iyi tanımlayacak ileri çalışmalar gereklidir.

Hassas donörlerin mobilizasyonu sırasında özel düzenlemeler yapılmalıdır. Pediatrik donörlerin mobilizasyon boyunca hastanede yatışının planlanması vb. (Uluslararası standartlar).

Hassas donörlerde psikolojik ve sosyal problemleri önlemek için ne yapalım?

Hassas donörlerde ortaya çıkması muhtemel psikolojik problemler: kendini zorunlu hissetme, psikolojik baskı altında kalma (gönülsüz fedakarlık, hasta bireyle duygusal bağın olması), tereddüt, vazgeçme, reddetme (doku tipi taraması yapılmadan önce yetersiz bilgilendirme veya bilgilendirme yapılmadan doku tiplerinin çalışılması sonucunda) ve daha önce yaşanmış olumsuz deneyimlerden negatif etkilenme (nüks, ölüm...)

Hassas donörlerde ortaya çıkması muhtemel sosyal problemler: Aile içi çıkar çatışmaları (hasta bireye öncelikli davranılması, aile içi anlaşmazlıklar...), ekonomik problemler (uzakta oturma, finansal yetersizlik...), dil problemleri (özellikle yabancı donörlerde) olarak belirtilebilir.

Problemlerin ortaya çıkmaması için doku tipi taraması yapılmadan önce nakil süreci hakkında donörün detaylı bilgilendirilmesi, lisan problemi olan ya da anlama güçlüğü olanlar için lisan desteği veya danışman desteği sağlanması, hasta ve donörün farklı ekipler tarafından değerlendirilmesi ve bilgilendirilmesinin sağlanması ve bireysel psikolojik destek sağlanabilmesi açısından öncesinde aile içi dinamiklerin anlaşılabilmesi gereklidir (Uzman görüşü).

Donörden Bilgilendirme ve Onam Alınması Konusunda Öneriler

- **Donörler hastayı bizzat takip etmeyen bir doktor, diş hekimi, veya hemşire tarafından bilgilendirilmelidir.**
- **Donör bilgilendirilmesinde kullanılacak alt başlıklar konusunda Ulusal yönetmeliklere ve Uluslar arası standartlara uyulmalıdır.**
- **Kordon kanı bağıışı ile ilgili olarak, yürürlükteki kanun ve düzenlemelere uyumlu olarak bilgilendirilmiş onam anneden alınmalıdır.**
- **Pediatrik donörler, aile içi yaşlı donörler (65 y üzeri), komorbid durum, fiziksel, ruhsal veya mental yetersizliği olan donörler ile preimplantasyon genetik tanı ile donör olmak için doğanlar hassas donörler olarak kabul edilmelidir ([Uzman görüşü](#)).**
- **Hassas donörler ancak uygun donör bulunamadığı durumlarda ve yüksek riskli hastalığı olan hastalar için tercih edilmelidir.**
- **Hassas donörler için bilgilendirilmiş onam alınması, donör değerlendirme ve donör uygunluğu verilmesi aşamalarında özel düzenlemeler yapılmalıdır ([Kanun ve yönetmelikler](#), [Uluslararası standartlar](#))**

Tablo 1. Hassas donörler

	Kaynaklar	Açıklama	Kanıt derecesi
Hangi donör grubunu hassas donörler olarak tanımlayalım?	6 kaynak bulunmuştur.	4'ü konsensus çalışması, 1'i geriye dönük risk değerlendirilmesini içeren bir çalışmadır.	Avrupa Birliği Direktifleri, Ulusal kanun ve yönetmelikler ³¹²⁻³¹⁸
Hangi yaş grubunu pediatrik yaş grubunda donörler olarak tanımlayalım?	5 kaynak bulunmuştur. Her biri konsensus çalışması	Ülkesel yaklaşımlardan, etik ve yasal durumlardan bahsedilmiş. Bir çalışma farklı yaş grubunu almıştır (yasal gerekçeler). Ülkelerin yasalarına uygundur.	Yüksek kanıt düzeyi ³¹³⁻³¹⁶
Hassas donörlerde bilgilendirilmiş onam prosedürü önerileri?	1 kaynak bulunmuştur.	WMDA'nın rehberi niteliğinde bir yayındır. Akraba dışı donörlere yönelik hazırlanmıştır. Akraba donörler ile benzer yayın bulunamamıştır.	Ulusal Yönetmelikler ve Uluslararası Standartlar ³¹²⁻³¹³
Hassas donörlerde medikal problemler ve ortaya çıkmaması için öneriler?	1 konsensus çalışması niteliğinde kaynak bulunmuştur	Uzman görüşlerinin derlendiği bir çalışma. Ama sadece akraba donörleri içermektedir. Deneyimli bir uzman grubunun önerileri niteliğinde değerli bir çalışmadır.	Uzman Görüşü ³¹⁷
Hassas donörlerde psikolojik ve sosyal problemler ve ortaya çıkmaması için öneriler ?	1 kaynak bulunmuştur	Hasta ve donörleri izleyen profesyonel hemşire ekibi tarafından yapılmış ve onların deneyim ve gözlemlerine dayanan bir anket çalışmasıdır. Sadece akraba ve erişkin donörleri kapsayan bir çalışmadır. Ancak aile içi çıkar çatışmalarına vurgu yapması ve izlemi yapan ekibin gözlem ve deneyimlerini yansıtmaları açısından değerli bir çalışma olarak düşünülebilir.	Uzman Görüşü ³¹⁹
Hemoglobin S trait donör, talasemi trait	Derleme ve tek merkezli çalışmalardır	Çalışmalarda net sonuçlar verilmektedir.	Çok Düşük Kanıt Düzeyi ³¹⁵⁻³¹⁶

8. DONÖR DEĞERLENDİRME

Kök hücre bağıışı için donörler nakil ekibi dışında bulunan ve donör değerlendirmesi konusunda eğitilmiş ve yetkilendirilmiş bir tıp doktoru tarafından değerlendirilir. Donör değerlendiren kişi aynı hastaneden donör haklarını bilen ve koruyan bir kişidir. Doku merkezleri donör değerlendirme ve yönetimi konusunda özelleşmiş bir personel bulundurmaya tercih edebilir.

Donörün kimliğini nasıl doğrulayalım?

Donör değerlendirme işlemi başlatılmadan önce, en az 3 parametre (donörün kimlik bilgileri (TC numarası, Ad-Soyad, Doğum Tarihi) ile resimli kimlik bilgileri incelenerek doğrulanır.

Donörü değerlendirirken, hangi standart soruları soralım?

Genel olarak canlıdan hücre tedarik edilmesi ve bu ürünlerin alıcıya nakledilmesi ile enfeksiyon ajanları (hepatit B ve C virüsleri, insan immün yetmezlik virusları gibi), genetik bozukluklar ve yaygın

malign hastalıkların hastaya geçişi mümkün olabilmektedir. Bu hastalıkların geçiş riskinin değerlendirilmesi donörün yaşam stili ve medikal problemlerine yönelik detaylı bir öykü ve laboratuvar testleri ile değerlendirmesi ile mümkün olabilir. En doğrusu donörler için önceden hazırlanmış standart bir sorgulama formun kullanılmasıdır. Bu form donörün varsa aktif yakınmalara yönelik anamnez bilgilerini, geçirdiği hastalıkları, ameliyatlar ve diğer tıbbi girişimleri, aşıları, kullandığı ilaçları, alerji öyküsünü, seyahat öyküsünü, kimyasal ya da fiziksel etkenlere temas, alışkanlıkları ve aile öyküsünü kapsar. Donör sorgulama sonrasında detaylı bir fizik muayene yapılır.

Kordon kanı tedarik işlemi için annenin fizik muayenesi ve doğumda bebeği fizik muayenesi yapılır.

Standart bir sorgulama formunun geliştirilmesi ile ilgili olarak literatürde kontrollü bir çalışma bulunmamaktadır. Ancak bilimsel çalışmalara göre değil, genel uygulama prensiplerine göre farklı merkezlerden elde edilen donör sorgulama örneklerinde ve kemik iliği bankalarının web sitelerinde bölgenin özelliğine göre hazırlanmış sorular mevcuttur. Sacchi ve arkadaşlarına ait belirtilen 1 numaralı kaynakta donör sağlığının değerlendirilmesine yönelik Dünya İlik Bağışçıları Birliği (WMDA) önerileri yer almaktadır.

Donör değerlendirme işleminde kullanılmak üzere Türkiye Kök Hücre Koordinasyon Merkezi (TÜRKÖK)'ün kullandığı **Donör Değerlendirme Test İstem ve Sonuç Formu (F003)**'undan yararlanılabilir (turkok.saglik.gov.tr)

Sorgulama sonunda donör, verdiği bilgilerin doğruluğunu onaylar.

Donöre hangi serolojik testleri yapalım?

Tam kan sayımı, hemoglobin elektroforezi, koagülasyon testleri (PTZ, aPTT), biyokimya profili (AKŞ, BUN, Kreatinin, SGOT, Alkalen Fosfotaz, içeren) testler yanında

ABO kan grubu, kırmızı hücre allo antikor taraması, doğurganlık çağında kadınlarda gebelik testi

Mikrobiyolojik testler: CMV i IgM ve ve IgG, EBV IgM ve ve IgG, Hepatit B, Hepatit C belirteçleri, HIV 1 ve HIV 2, HSV Tip 1 IgM ve IgG, toxoplazma IgM ve IgG, VDRL-RPR

Batı nil virüsü, Chagas hastalığına yönelik anti-T.cruzi serum IgG antikor gibi testlerin endemik bölgelerden gelen donörlere uygulanması önerilmektedir.

Donör serolojik testlerini yaparken hangi düzenlemelere dikkat edelim?

İlgili Ulusal yönetmelik ve Uluslar arası standartlara göre Serolojik testlerin toplama işleminden 30 gün içerisinde ve gebelik testinin 7 gün içerisinde yapılması istenmektedir.

Bulaşıcı hastalık belirleyici testlerin sonuçlarının, kök hücreleri toplama tarihinden önce alınır.

Acil medikal ihtiyaç durumlarında, örneklerin doku ve hücre tedarik gününe yakın gönderilmesi gerekebilir. Bu durumda, sonuçlar alınmadan doku ve hücrelerin tedarik işlemi gerçekleştirilebilir. Sonuçlar alınincaya kadar doku ve hücreler biyolojik olarak tehlikeli ürün olarak değerlendirilir ve karantina koşulları uygulanır.

Kordon kanı için annenin serolojik test sonuçlarının kabul edilebilirliği konusunda Bağış Merkezi ile Doku Merkezi arasında iletişim olmalıdır.

Kordon kanı Bağış Merkezi infeksiyon hastalıkları ve genetik hastalık geçiş riski yönünden gerekli bilgileri toplayarak annenin genel sağlık durumunu ölçmelidir.

Bankaların anne ve bebek donör taramaları ve uygunluk ölçütlerini içeren bir standart talimatlar bulundurmaları istenir.

Tablo 2. Donör serolojik testleri

Serolojik Testler	Açıklama	Tavsiyeler 402-416, 419-425
İnsan immünyetmezlik virüsü (HIV), tip 1 ve 2		
Anti-HIV 1 ve Anti-HIV 2 HIV-1 p24 antijeni HIV-NAT (nükleik asit amplifikasyonu)	Tarama testi Tarama testi pozitif olduğunda doğrulama amacıyla istenmelidir.	İdeal olarak ürünün toplanmasından önceki 7 gün içinde; mümkün değilse ürünün toplanmasından önceki 30 gün içinde yapılmalıdır.
Hepatit B virüsü (HBV)		
HBs Ag Anti-HBs Anti-HBc HBV-NAT (nükleik asit amplifikasyonu)	Tarama testi Tarama testi pozitif olduğunda doğrulama amacıyla istenmelidir.	İdeal olarak ürünün toplanmasından önceki 7 gün içinde; mümkün değilse ürünün toplanmasından önceki 30 gün içinde yapılmalıdır.
Hepatit C virüsü (HCV);		
Anti-HCV HCV-NAT (nükleik asit amplifikasyonu)	Tarama testi Tarama testi pozitif olduğunda doğrulama amacıyla istenmelidir.	İdeal olarak ürünün toplanmasından önceki 7 gün içinde; mümkün değilse ürünün toplanmasından önceki 30 gün içinde yapılmalıdır.
Treponema pallidum (sifiliz)		
Treponemal olmayan tarama testi (Venereal Disease Research Laboratory - VDRL testi, Rapid Plasma Reagin - RPR testi)	Yanlış pozitif test sonuçları olasıdır.	İdeal olarak ürünün toplanmasından önceki 7 gün içinde; mümkün değilse ürünün toplanmasından önceki 30 gün içinde yapılmalıdır.
Özgül treponemal tanı testi (fluorescent treponemal antibody with absorption test – FTA-ABS)	Tarama testi pozitif olduğunda doğrulama amacıyla istenmelidir.	
İnsan T-lenfotropik virüsü (HTLV), tip I ve II		
Anti-HTLV I/II	Canlı ve lökositlerden zengin dokuların nakli ile bulaş gösterilmiştir. Endemik olduğu düşünülen bölgelerde istenebilir.	İdeal olarak ürünün toplanmasından önceki 7 gün içinde; mümkün değilse ürünün toplanmasından önceki 30 gün içinde yapılmalıdır.
Batı Nil Virüsü (WNV)		
WNV-NAT	Endemik bölgelerde sıklığı mevsimsel olarak değişmektedir.	İnfeksiyonun endemik olduğu bölgelerde veya bu bölgelere seyahat hikâyesi olanlarda çalışılması düşünülebilir.
CMV (sitomegalovirüs)		
Anti-CMV	Seropozitif vericilerden nakil yapılması kontrendike değildir. Ancak verici seçiminde göz önünde bulundurulmalıdır.	Allojeneik vericiler nakil öncesinde seropozitiflik için değerlendirilmelidir.
EBV (Epstein Barr Virüsü)		
IgM ve IgG antikorları	Seropozitif vericilerden nakil yapılması kontraendike değildir.	Allojeneik vericiler nakil öncesinde seropozitiflik için değerlendirilebilir.
IgM ve IgG antikorları	Seropozitif vericilerden nakil yapılması kontraendike değildir.	Allojeneik vericiler nakil öncesinde seropozitiflik için değerlendirilebilir.
Trypanosoma cruzi (Chagas hastalığı)		
ELISA testi	Kan ürünü ile bulaş bildirilen olgu sayısı kısıtlı. Endemik olduğu düşünülen bölgelerde istenebilir.	İnfeksiyonun endemik olduğu bölgelerde veya bu bölgelere seyahat hikâyesi olanlarda çalışılması düşünülebilir.
Gebelik testi		
Kan veya idrar örneği ile	Mevcut kılavuz önerilerine dayalı	Çocuk doğurma potansiyeline sahip tüm kadın vericilere kök hücre mobilizasyon rejimine başlamadan veya anestezi uygulamasından yedi (7) gün önce ve eğer mümkünse alıcının hazırlık rejimine başlamasından yedi (7) gün önce yapılmalıdır.
Hemoglobinopati taraması		
Hemoglobin elektroforezi	Orak hücreli anemi ve kombine hemoglobinopatilerde Mobilizasyon sırasında kullanılan G-CSF vazo-oklüzif krizleri tetikleyebilir. Orak hücre taşıyıcılarında güvenli olduğu	Kök hücre mobilizasyon rejimine başlamadan önce yapılabilir.

	bildirilmektedir.	
Kan grubu tayini		
ABO ve Rh tayini	Uyuşmazlık nakil için kontraendikasyon değildir. Ancak ABO ve Rh uyumlu verici tercih edilmeli; uyumsuz nakil yapılacaksa majör ve minör olmasına göre gerekli önlemler alınmalıdır.	Allojeneik verici ve alıcılardan iki farklı zamanda alınan örneklerle ABO ve Rh tayini yapılmalıdır. Uyumsuz sonuçlar kök hücre mobilizasyonu öncesinde çözümlenmelidir. Donör örnekleri ilk değerlendirme sırasında ve kök hücre mobilizasyonu öncesinde alınabilir veya her iki örnek de kök hücre mobilizasyonu öncesinde alınabilir.
Ürünün toplanmasında gecikme olması durumunda testlerin tekrarı;		
30 gün	Mevcut kılavuz önerilerine dayalı	Gerekmez.
>30 gün; 90 gün		Sadece enfeksiyon hastalıkları serolojisi tekrarlanır.
>90 gün		Hemoglobinopati taraması hariç tüm testler tekrarlanır.

Donörlere hangi konsültasyonları yaptırılmalı?

Allogeneik donörlerde erkek adaylar için kardiyojoloji ve üroloji konsültasyonu, kadın donörler için kardiyojoloji ve kadın doğum konsültasyonu yapılır. Donör değerlendirme sırasında bir problem saptandığı takdirde probleme özel konsültasyon istenir. Konsültasyon sonuçlarını eksiksiz olarak yetkin ve tanımlı bir personel (tercihen nakil koordinatörü) tarafından doku merkezi sorumlularına iletilmelidir.

Donör uygunluğuna nasıl karar verelim?

Canlıdan akraba ve akraba dışı donör seçimi ve donör değerlendirme işlemi sonucunda donör ve hastaya ait HLA doku tipleri dâhil tüm klinik, laboratuvar ve konsültasyonlar Nakil Merkezi yöneticileri tarafından değerlendirilerek donör uygunluk formu imzalanır. Bkz: F003 Türkiye Kök Hücre Koordinasyon Merkezi (TURKOK)'ün kullandığı **Donör Değerlendirme Test İstem ve Sonuç Formu (turkok.saglik.gov.tr)**

Donörler uygunluk ölçütlerini karşılamıyor ise dışlanmalıdır.

Donör uygunluğu verilmeden kök hücre işlemi yapılmaz.

Avrupa Birliği Dokular ve Hücresel Terapi Ürünleri Bağışı Yönergeleri, ABD Gıda ve İlaç İdaresi), donör değerlendirmesindeki gereklilikleri tanımlamıştır. Donör güvenliği açısından gerekli değerlendirme özellikle akraba dışı vericiler için tanımlanmış, aile içi vericiler ve uygulamalar çok iyi tanımlanmamıştır. Bu amaçla, WBMT- Donör Meseleleri Daimi Komitesi (Worldwide Network for Blood and Marrow Transplantation Standing Committee on Donor Issues), bir uzlaşma raporu yayınlamıştır. Bu raporda özellikle kemik iliği bağışlayacak aile içi donörlerin değerlendirmesi için, Amerikan Anestezi Uzmanları Derneği Fiziksel Durum (American Society of Anesthesiologists Physical Status; ASA-PS) sınıflandırma sisteminin uygulanması önerilmektedir. Beş kategoriden oluşan ASA-PS sistemi, bireyleri sistemik hastalıklarının ciddiyetine göre sınıflandıran ve anestezi uzmanları tarafından kabul görmüş bir sınıflamadır.

Pulmoner fonksiyonlar yönünden değerlendirme enfeksiyon belirtilerini maskeleyebilmesi nedeniyle mümkünse kortikosteroid uygulaması kök hücre bağışından önceki 7 gün içinde tamamlanmalıdır. ASA-PS skoru P2 olarak sınıflandırılan donörlerde, periferik kök hücre toplanması tercih edilir. Egzersize bağlı astımı olan kişiler uygundur. Entübasyon gerektiren kemik iliği bağışları > ASA P2 olarak sınıflandırılan donörlerde genellikle önerilmez. Hematopoetik kök hücre bağışı genellikle,

istirahatte tekrarlayan öksürük veya nefes darlığı atağı öyküsü olan kişilerde, akciğer fonksiyonunun daha da kötüleşmesi endişesi ile önerilmez (G-CSF uygulamasının pulmoner olumsuz etkilerinden dolayı).

Tablo 3. Amerikan Anestezi Birliği fiziksel durum derecelendirme tablosu

Sınıf.	Tanımlama	Diğer durumlar
P1	Normal sağlıklı kişi	Rahatça merdiven çıkabilir; anksiyetesi az veya yok; çok genç ve çok yaşlı değil
P2	Hafif sistemik hastalık	Sigara içiyor ama kronik obstruktif akciğer hastalığı yok; hafif obes; control altında hafif hipertansiyon; tiroid hastalığı; kontrollü tip II diabet; gebeliğin ilk 2 trimestirinde; nadiren inhaler kullanan astım hastalığı; kontrol altında epilepsi; sadece aşırı stress altında stabil anjina bulguları; kalp krizi >6 ay önce semptomsuz; >65 yaş
P3	Aktiviteyi kısıtlayan ağır sistemik hastalık	Insulinle kontrollü tip 1 diabet; morbid obezite; sık anjina atakları; kan basıncı 160 - 194/95 - 99; gebeliğin son trimestiri; kemoterapi; KOAH; kalp yetmezliği; hemofili; sık astım atakları/nöbetleri; kalp krizi >6 ay önce ancak halen semptomu var
P4	Yaşamı tehdit eden ağır sistemik hastalık	KontROLSUZ diabet; aktivite yokken göğüs ağrısı veya nefes daralması; merdiven çıkamama, ilaçlara rağmen tekrarlayan anjina pektoris; kalp krizi veya inme son 6 ay içinde; kan basıncı >200/100.
P5	Ölmek üzere, opere olmadan yaşaması beklenmiyor	
P6	Kesinleşmiş beyin ölümü	

Kardiyak risk değerlendirmesi için, Avrupa Anesteziyoloji Derneği (ESA) ve Avrupa Kardiyoloji Derneği kılavuzlarında, kalp dışı yapılacak cerrahi öncesinde, iskemik kalp ve / veya serebrovasküler hastalık öyküsü, kalp yetmezliği, insüline bağımlı diyabet, bozulmuş böbrek fonksiyonlarını göz önüne alınarak yapılan Lee indeksine göre yapılması önerilmektedir (Kanıt düzeyi A). Beyin natriüretik peptid (BNP) ve N-terminal proBNP (NT-proBNP) ölçümleri, kalp yetmezliği için biyobelirteçler olarak işlev görebilir (Kanıt düzeyi B). Çalıştay kemik iliği ve periferik kök hücre toplama işleminin, kardiyak olmayan cerrahi girişimler ile karşılaştırılabilir olduğunu, ASA-PS sınıflandırması ile Avrupa Kardiyoloji Derneği / ESA ve Amerikan Kardiyoloji Koleji/ Amerikan Kalp Birliği Koleji'nin önerdiği kardiyak risk sınıflandırmasının donasyon öncesi yapılmasını önermektedir.

Donör Değerlendirme İşlemi Konusunda Öneriler

- Donörler nakil ekibi dışında bulunan ve donör değerlendirmesi konusunda eğitilmiş ve yetkilendirilmiş bir tıp doktoru tarafından değerlendirilmelidir.
- Donör değerlendirme işlemi sırasında donörlere standart sorular sorulmalı, serolojik testler kök hücre ürünü toplanmadan son 30 gün içinde, gebelik testi ise toplama işleminden 7 gün içinde yapılmalıdır.
- Hasta acil durumundan dolayı (acil medikal ihtiyaç), aile içi donör değerlendirme işlemi tamamlanmadan ve donör uygunluğu verilmeden kök hücre toplanmasını gerektiren durumlar için, nakil doktoru, hasta, donör ve hastanın ailesi bilgilendirilmeli ve yeniden onam alınmalıdır.
- Kordon kanı bankaları anne ve bebek donör taramaları ve uygunluk ölçütlerini içeren bir standart talimatlar bulundurmaktadır (Tümü için Kanun ve yönetmelikler, Uluslararası standartlar).
- Hematopoietik kök hücre bağış ve uygulama merkezleri, donör uygunluğu ölçütleri belirlemelidir. Bunun için Amerikan Anestezi Uzmanları Derneği

Fiziksel Durum (American Society of Anesthesiologists Physical Status; ASA-PS) sınıflandırma sistemi ve Avrupa Kardiyoloji Derneği kılavuzlarından yararlanılabilir (Uzman görüşü).

Tablo 4. Donör değerlendirme konuları

	Kaynaklar	Açıklama	Kanıt Derecesi
Hangi durumlarda donörü aşılayalım? Hangi aşılara kullanalım?	13 kaynak bulundu. 3'ü uluslararası kök hücre nakli topluluklarının ve enfeksiyon hastalıkları'nın ortak kılavuzları olup, 5 ileriye dönük randomize kontrollü çalışma mevcuttur	Randomize çalışmalarda net sonuçlar mevcut, çalışmaların çoğu birbiriyle tutarlıdır. Bazı aşılar için sonuçlar açıktır. Olgu çalışmaları sonuçları açık olmasa da destekler niteliktedir. Kılavuzlarda benzer ve açık öneriler var. Ancak etik tartışmalar öneri düzeyini azaltmaktadır.	Orta Kanıt Düzeyi ⁴⁶⁶⁻⁴⁷⁸
Donör öyküsüne ait standart soruların kanıt gücü?	20 kaynak bulundu. En önemli kaynak ECIL kılavuzu ve 3 ileriye dönük dolaylı çalışma mevcuttur.	Daha çok geriye dönük çalışmalar ve olgu sunumları mevcuttur. Farklı etkenlere yönelik çalışmalar, ancak çalışmalar birbirini desteklemektedir.	Düşük Kanıt Düzeyi ⁴⁰⁶⁻⁴²⁶
Donör takibini ne kadar süre yapalım?	5 kaynak bulundu. 4'ü kılavuz niteliğindedir. Randomize çalışma yoktur.	Kılavuzlar, kemik iliği bankalarının önerilerini içermektedir. Çoğu da akraba dışı donör olanlar ile ilgili. Akraba vericideki öneriler net değildir. Kılavuz sonuçları birbiriyle uyumlu, ancak önerilerin çoğunun kanıt düzeyi düşüktür.	Düşük Kanıt Düzeyi ⁴⁸³⁻⁴⁸⁷
Güvenli olmayan hücresele ürün nakli için hastanın hangi durumlarını acil medikal ihtiyaç olarak değerlendirelim?	İlgili literatür bulunamamıştır.	Risk hasta için ortaya çıkıyor. Kılavuzlarda özellikle acil nakil gereksinimi olan ölümcül hastalığa sahip hastalarda böyle bir durumun hekim kararıyla olabileceği belirtilmektedir. Ancak hekimin hangi kriterlerle bu kararı vereceği açık değildir.	Avrupa Birliği Direktifleri, Ulusal kanun ve yönetmelikler
Donörlerde hangi serolojik testleri yapalım?	20 adet kaynak incelendi. 10 tanesi uluslararası donör bankalarının standartları ve öneri kılavuzları niteliğindedir	Kılavuzlar dışındakiler daha çok ileriye dönük olgu çalışmaları. Kılavuzlar çoğu test için randomize çalışmaları, daha az bir kısım testler ise en az ileriye dönük çalışmaya dayanan değerlendirmeleri içermektedir. Öneriler net, birbiriyle uyumlu ve çoğu kez standartlar bazında bağlayıcıdır.	Yüksek Kanıt Düzeyi ^{402-416, 419-425}
Donör öyküsünde kullanılan standart sorulara hangi soruları ilave edelim? (Örneğin sickle trait donörler için ek öneriler olabilir mi?)	Randomize çalışma bulunamamıştır. Öneri olarak çeşitli kemik iliği bankalarının hazırladığı soru örnekleri var. Ayrıca önerilerin özetlendiği derleme niteliğinde yayınlar mevcuttur.	Daha çok geriye dönük, tek merkezli çalışmalar ve olgu serilerinin kayıt edildiği derlemelerdir. Çalışmalardan net sonuçlar elde edilememektedir	Düşük Kanıt Düzeyi ³⁷³⁻³⁷⁷
Donör uygunluğu ölçütleri: hangi pulmoner, kardiyak, böbrek fonksiyon testleri, hematolojik testleri kabul edelim?	Randomize çalışma bulunamamıştır. Ayrıca derleme niteliğinde konsensus raporları mevcuttur.	Farklı konu başlıkları için ortak görüş birliğine varılmış olup, önerilerin yer aldığı yayınlar mevcuttur.	Düşük Kanıt Düzeyi ^{315, 317, 427}

Hangi durumlarda donörü aşılalım ve hangi aşıları kullanalım?

Hematopoetik kök hücre nakli sonrası immün sistemdeki yetersizlik, ölümcül infeksiyonlara zemin hazırlamaktadır. Nakil sonrasında hastaların büyük çoğunluğunda önceden aşılar ile oluşturulmuş immün yanıtlar kaybolmaktadır. Bu nedenle gerek donöre nakil öncesi, gerekse hastaya nakil sonrası uygulanacak aşı programları, teorik olarak hastalardaki antikor düzeylerini yükselterek infeksiyonlara karşı koruyucu olabilir ya da infeksiyonlarla ilişkili morbidite ve mortaliteyi azaltabilir. Bu konuda son yıllarda hazırlanmış rehberler ve öneri yazıları mevcut olmakla birlikte donörlerin nakil öncesi aşılmasına dair sınırlı sayıda çalışma ve kanıt vardır. Ayrıca donörün yaşına ve durumuna uygun aşılar dışında sadece hasta yararı için aşılama bazı etik sorunlar doğurabilir. Bu nedenle verici, sadece yaşı ve durumuna uygun aşı takvimi öneriyorsa aşılmalıdır. Bunun zamanlamasının da bu konuda çalışma olmamakla beraber canlı aşılar için kök hücre toplanmasından en az 4 hafta önce olması önerilmektedir (467-478).

Donörün aşılmasının nakilden sonra hasta immünitesini arttırdığı saptanan aşılar:

Evet: PCV (alıcıda kronik GvHH riski yüksek ise), Hib

Olası: Tetanoz, difteri, HBV (Eğer donöre pretransplant dönemde >1 doz HBV aşısı yapılırsa alıcının posttransplant HBV aşısına yanıtında belirgin artış beklenebilir).

Donör aşılama ile ilgili öneri yok (pratik ve etik zorluklar). Yalnızca donörün yaşı, aşı öyküsü ve maruziyetleri göz önünde bulundurulduğunda endike olan aşılar yapılabilir.

Polisakkarid pnömokok aşısı antikor seviyelerini arttırmadığı için önerilmemektedir. Donör konjuge pnömokok aşısı PCV7 ile aşılanır ise alıcıda 6 serotipe karşı gelişen antikor konsantrasyonları belirgin olarak artar [5]. Donörün aşılanmış olması ilk 2 dozdan sonraki yanıtı artırırken 3. dozdan yani 12 aydan sonraki yanıtı arttırmamaktadır. PPSV23 aşısının yararı gösterilememiştir. Alıcıya da posttransplant 3 doz konjuge pnömokok aşılama önerilir.

Donöre konjuge Hib aşısı yapılırsa alıcının posttransplant antikor düzeyleri artar.

Donöre tetanoz ve difteri aşısı yapılırsa alıcının posttransplant antikor düzeyleri artar [6-9]. Donöre yapılan pretransplant Hib ve tetanoz aşısı sayesinde alıcının posttransplant erken dönemde aşı yanıtı artmakta, difteri aşısı antikor konsantrasyonunu arttırmaktadır.

HBV aşılama konusunda çelişkili veriler mevcuttur.

Donör Aşılama Önerileri

- **Donörler sadece yaş ve sağlık durumuna uygun şekilde aşılanmalıdır. Bunun zamanlamasının da bu konuda çalışma olmamakla beraber canlı aşılar için kök hücre toplanmasından en az 4 hafta önce olması önerilmektedir (Çok düşük kanıt düzeyi).**

9. AKRABA DONÖR DIŞLAMA

Akraba donör adaylarından hangilerini dışlayalım?

Akciğer hastalıkları: Astımda hastanın belirtileri topikal tedavi ile kontrol edilirse donör olmak için uygundur. Kortikosteroid bağımlı olgular (oral, parenteral) donör olmak için uygun değildir. Geçici süre kortikosteroid kullanan hastalar tedaviyi donör olmadan 7 gün önce kesmelidir. > ASA 2 (American Society of Anesthesiologists) sınıflandırması kemik iliği kaynaklı ürün toplarken entübasyon için genel anesteziye kaçınılabilir ve genellikle önerilmez. Egzersize bağlı astımı olan kişiler uygundur.

Diğer Akciğer hastalıkları: Tekrarlayan öksürük ve solunum sıkıntısı olan olgular donör için uygun değildir. Kistik fibrozlu bireyler, solunum fonksiyon testlerine bağlı olarak uygun olabilirler. Entübasyon gerektiren kemik iliği kaynaklı ürün toplamak için > ASA 2 olarak sınıflandırılan donörlerde genellikle önerilmez (315,318).

Gastrointestinal hastalıklar: Aktif kanama olmayan ve tedavi ile belirtileri kontrol altında olan gastroözofageal reflü, peptik ülser hastalığı, çölyak hastalığı ve irritabl bağırsak sendromu olanlar kabul edilir. Aktif kanama saptanan gastroözofageal reflü, peptik ülser hastalığı, divertikülozis, çölyak hastalığı ve irritabl barsak sendromu verici olarak kabul edilmez. Divertikülit / divertiküloz atağından sonra tamamen iyileşme sağlanmışsa donör olarak kabul edilir. Devam eden veya kötü kontrollü divertikülit/ divertiküloz olguları dışlanır. Organ fonksiyon bozukluğu olmayan kalıtsal hemokromatozis kabul edilir.

Karaciğer hastalıklarında, karaciğer enzimlerinin yüksekliği durumunda (bulaşıcı hastalıklarla ilişkilendirilmeyen), neden değerlendirilmeli ve bir teşhis netleşene kadar geçici olarak bağış önerilmemektedir. Alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığı kabul edilir. Asemptomatik ve organ yetmezliği olmayan Wilson Hastalığı kabul edilir. Genel olarak Child-Pugh Score B ve C olan sirozlar dışlanırlar.

Splenektomi yapılmış veya splenomegali ile bireyler nedeni nakil için kontrendike değilse kabul edilir. G-CSF dalak boyutunu %11-13 oranında artırdığı ve nadir olarak dalak rüptürü olduğuna dair kanıtlar vardır. Bağışçılara G-CSF uygulaması, tedarik işlemi ve daha sonrasında temas sporlarından uzak durmaları önerilmelidir.

Kronik pankreatitte etyoloji araştırılmalıdır. Kronik pankreatite bağlı şiddetli organ bozukluğunda bağış genellikle önerilmez. Safra taşı olanlar kronik hemolitik anemi veya malignite ile ilişkili değilse kabul edilir. Kolesistit tamamen iyileşmişse kabul edilebilir.

İnflamatuvar barsak hastalıkları donör olarak kabul edilmez. Sadece kemik iliğinden kök hücre toplamak için, bir yıldan fazla bir süre boyunca tamamen iyileşmiş ve immünosüpresif ilacı kesilmiş enflamatuvar barsak hastaları kabul edilebilir (315,319-326).

Böbrek Hastalıkları: akut böbrek yetersizliğinde iyileşene ve böbrek yetersizliğinin nedeni belirleninceye kadar bağış önerilmemektedir. Kronik böbrek yetmezliği olan bireylerde neden araştırılmalı ve başka bir kontrendikasyon yoksa (örn. Kardiyovasküler hastalıklar) donör olarak kabul edilebilir.

Glomerülonefrit öyküsü olan bireyler tamamen iyileşmişlerse, aktif infeksiyon ve rezidüel böbrek fonksiyon bozukluğu yoksa bağışçı olarak kabul edilebilir. Kronik infeksiyon veya sistemik hastalık (örneğin, sistemik lupus eritematozus, diabetes mellitus) ve/ veya azalmış böbrek fonksiyonu ile iyileşme (<30 mL/ dak) durumlarında, genel olarak bağış önerilmemektedir. G-CSF'nin, IgA nefropatisine veya önceden var olan mikroskobik hematüri sahip kök hücre donörlerinde geçici idrar protein atılımını ve makroskopik hematüriyi indükleyebileceğine dair kanıtlar vardır. Buna dayanarak, immünize edilmiş glomerülonefrit öyküsü ve anormal idrar testlerine sahip donörlerin tercihen kemik iliği bağışında bulunmaları makul olacaktır.

Polikistik böbrek hastalığı olan kişiler normal böbrek fonksiyonu ve normal kan basıncı olduğunda uygun olurlar. Otozomal dominant polikistik böbrek hastalığının majör böbrek dışı komplikasyonları olan serebral anevrizmalar, diğer organlarda da kist varlığı, kalp kapak hastalığı, kolonik divertikül ve aort kökü dilatasyonudur. Bu nedenle, tıbbi işlem sırasında serebral anevrizmalar dışlanmalıdır. Kontrendikasyon listesinde bulunan hastalığa bağlı nefrektomi durumunda, genellikle bağış önerilmemektedir. Travmatik yaralanma, böbrek bağışı veya tek böbrekle doğum nedeniyle tek böbreği olanlar, normal böbrek fonksiyonlarına sahip iseler donör olarak kabul edilebilirler.

Renal kolik olan bireyler donör olarak kabul edilmez (315,327-331).

Kardiyovasküler Hastalıklar: Klinik risk faktörleri arasında iskemik miyokardiyal hastalık öyküsü veya kalp yetersizliği öyküsü ve serebrovasküler hastalık öyküsü, insüline bağımlı DM ve böbrek yetmezliği bulunur. Klinik risk faktörleri, komorbid durumlar (kalp yetersizliği, diyabet, böbrek yetersizliği gibi) ve brain natriuretic peptide (BNP) ve N-terminal pro-BNP gibi laboratuvar bulgular eşliğinde yapılan değerlendirme sonucunda bir kardiyoloji uzmanı ve bir anesteziyoloji uzmanının görüşüne göre uygunluk verilen olgular donör olarak kabul edilebilir.

Kararsız koroner sendromlar, son 30 gün içinde miyokard infarktüs geçirenler, dekompanse kalp yetmezliği, ciddi aritmi ve ağır kapak hastalığı daha fazla değerlendirme ve tedavi gerektirir. Son 30 gün içerisinde geçirilen miyokard infarktüsü, kararsız koroner sendrom, dekompanse kalp yetmezliği, ciddi aritmi, ciddi kapak hastalığı olanlar donör olarak kabul edilmez.

Hemodinamik olarak anlamlı mitral kapak regürjitasyonuna sebep olmayan ve QTc uzaması olmayan mitral kapak prolapsusu verici olarak kabul edilebilir. Küçük kapak defektleri (hafif triküspid yetersizliği gibi) ve masum üfürümler, belirgin stenoz olmadan Bikuspid aort kapağı varlığında verici olarak kabul edilir.

Düzeltilmemiş atriyal fibrilasyon/ flutter, ventriküler taşikardi/ fibrilasyon öyküsü, ikinci veya üçüncü derece kalp bloğu, tüm kalp pilleri ve implante edilebilir kalp defibrilatörleri varlığı, sol dal bloğu varlığı, uzun QT sendromu, Brugada sendromu veya ani kardiyak ölümün bilinen diğer herhangi bir nedeni varlığında verici olarak kabul edilmez.

Wolff-Parkinson-White/Lown-Ganong-Levine, kateter ablasyonu ile tedavi edilmedikçe ve EKG'de aksesuar yolları olmadıkça kabul edilemez.

Cerrahi olarak düzeltilmiş basit defekt atrial septal defekt (ASD), ventriküler septal defekt (VSD), patent foramen ovale (PFO) veya düzeltilmemiş küçük asemptomatik VSD varlığında donör olarak kabul edilebilir.

Düzeltilmemiş ASD veya PFO, büyük ventriküler septal defekt (VSD) ve Fallot Tetralojisi, Büyük Arterlerin Transpozisyonu, Anormal pulmoner dolaşım gibi karmaşık konjenital defektlerin varlığında donör dışlanır (315,332-338)

Göz Hastalıkları: Enfeksiyöz olmayan enflamatuvar göz hastalıkları (üveit, iritis, iridosiklit, koriooretinit, sklerit, konjonktivit), sistemik hastalıklarla (örn. Artrit, bağ dokusu hastalıkları, Behçet hastalığı) bağlantılı izole bir otoimmün hastalığın belirtisi olarak, veya travma sonucu veya ilaçların yan etkisi olarak ortaya çıkabilir. Bağış genellikle akut enflamatuvar süreçte önerilmemektedir. Çünkü üveit G-CSF uygulamasından sonra yan etki olarak bildirilmiştir. Sistemik hastalık varlığında uygunluk buna göre değerlendirilmelidir. Bağış ile alıcıya ile potansiyel bir otoimmün hastalık aktarımı göz önünde bulundurulmalıdır.

Glokomu olan bireyler, glokomun iyi kontrol edilmesi durumunda kabul edilir. Donör riskini önlemek için tedavi edilinceye kadar yeni tanı konmuş veya unstabil durumlarda geçici erteleme düşünülmelidir.

Yaşa bağlı makula dejenerasyonu veya kalıtsal veya kendiliğinden oluşan bir dejeneratif göz hastalığı olan retinitis pigmentosa sahip donörler uygun kabul edilir.

Enfekte kornea greftleri tarafından varyant Creutzfeldt-Jakob hastalığının bulaştığı bildirilmiştir ve bugüne kadar bildirilmemiş olsa da teorik olarak donör bağış öncesi bir kornea nakli ile alıcıya bulaşma mümkün olabilir. Klinik hastalığın ortaya çıkmasına kadar uzun gecikme göz önüne alınarak olgular bireysel olarak değerlendirilmelidir (339-346).

Hematolojik hastalıklar ve koagülasyon bozuklukları: Anemi hafif olduğunda (normalign alt sınırının <2 g/ dL) veya donörlerin altta yatan durumu hematopoetik kök hücre bağışı için kontrendikasyon olmadıkça, aneminin düzeltilmesi durumunda, donör olmak için uygundur. Hemolitik anemide hastalık infeksiyon veya ilaca bağlıysa ve tamamen iyileşmişse donör olmak için uygundur. G6PD eksikliği olan kişiler donör olmak için uygundur. Sferotositoz ve eliptositoz olanlar donör olmak için uygun değildir. β Talasemi majör/ intermediate ve orak hücreli anemi donör olmak için uygun değildir. β Talasemi minör ve hafif α talasemi donör olabilir. Orak hücre β -talasemi, orak hücre hastalığı veya hemoglobin S geni ile diğer birleşik heterozigotluğu olan donörlerde G-CSF'den kaçınmaları şiddetle tavsiye edilir, çünkü bu ciddi orak hücre krizine neden olabilir.

Nötropeni veya lenfositopenisi olan kişiler, nötrofilin $< 1.0 \times 10^9 / L$ veya lenfosit $< 0.5 \times 10^9 / L$ 'den az olmaması durumunda donör olmak için uygun olabilir. (uzman görüşü) Lökositoz ve lenfositozu olan kişiler, bağış için kontrendikasyon olduğu bilinen bir rahatsızlığın mevcut olmaması durumunda donör olmak için uygundur. Klonalitesi doğrulanmış monoklonal B hücreli lenfositozlu bireylerde, bağış genellikle önerilmez. Protein elektroforezi ile saptanabilen kalıcı (> 3 ay) bir monoklonal paraproteinemi bulunan kişilerde, bağış genellikle önerilmez.

Potansiyel olarak artan risk nedeniyle aşırı kanama olması beklenen trombosit hastalığı olan veya aşırı trombositozlu bireylerden kök hücre tedariki genellikle önerilmez. Kanser dışı bir nedenden kaynaklanan ve antikoagülan tedavi almayan VTE öyküsü olan kişiler donör olarak uygun olabilir. Tekrarlayan VTE'de (12 ay içinde ≥ 2 atak) donör olunması tavsiye edilmez. VTE'siz kalıtsal trombofili hastaları, örneğin faktör V Leiden'li kişiler antikoagülan profilaksisi verilmek şartıyla, uygun olabilir.¹

Hafif trombositopenisi olan kişiler (100 ila 130 x 10⁹ /L), bağış için kontrendike bir durum olmadığı sürece donör olamk için uygun olabilir. Nedeni bilinmeyen trombositopeni veya sekonder immün trombositopeni (altta yatan bir hastalık veya ilaca maruz kalma nedeniyle) bireyler, hastalığın tamamen çözülmüş olması durumunda donör olmak için uygun olabilir. En az 6 aydan beri tamamen düzelen olgular donör olabilir. Kanama diyatezi olan kişiler (örneğin, von Willebrand hastalığı), hastalığın hafif ve asemptomatik olması veya replasman tedavisi ile iyi kontrol edilmesi durumunda donör olmak için uygun olabilir. Edinilmiş hemofili ve / veya kanama diyatezi olan donör olmak için uygun değildir. Hemofili hastaları sadece taşıyıcı ise veya faktör XII eksikliği olduğunda donör olmak için uygun olabilir. Diğer tüm hemofili vakalarında, donörler yeterli faktör replasmanından sonra bağış için uygun olabilir (315,346-349).

Kanserler: Bazı çalışmalar solid organ nakillerinde donör kaynaklı malignite transmisyon riskini tanımlamaktadır, fakat hematopoietik kök hücre nakli için veri bulunamamıştır. Bunun temel nedeni, malignite öyküsü olan hemen hemen tüm bağışçıların kök hücre bağışından hariç tutulmasıdır. Bununla birlikte, başka donörün mevcut olmadığı durumlarda, invazif kanser öyküsü olup, 5-10 yıldan fazla bir süredir remisyonda olan bireyler donör olarak kabul edilebilir.

Kemik iliği donörleri için solid organ naklinde kullanılan donör tümör aktarımı risk kategorileri kullanılabilir. Orta düzeyde tümör bulaşma riski olması durumunda, bu donörün kullanımı genellikle önerilmez. Bazen, alıcının nakil olmadan beklenen sağkalımın daha kısa olduğu durumlarda bazı riskli vericiler kabul edilebilir. Bu durumlarda alıcının bilgilendirilmiş onamı alınmalıdır.

Bazal hücreli karsinom veya uterin serviksin in situ karsinomu öyküsü olanlar verici olarak kabul edilebilir.

Kanser öyküsü olmayan, ancak BRCA1/ 2 pozitifliği olan ve meme kanseri önleme için antihormonal ilaç (tamoksifen / aromataz inhibitörleri) kullanan kadınlar, son ilaç dozunun 4 haftadan daha uzun bir süre geçmesi durumunda uygun olarak kabul edilir (350-355).

İmmün Yetmezlikler ve Otoimmün Bozukluklar:

Primer ve sekonder immün yetmezliği olan olgular donör için uygun değildirler. Laboratuvar test sonuçları ile kanıtlanmış iyileşmiş immün yetmezliği olan kişiler, bireysel olarak donör olmak için uygun olabilir.¹

Birçok otoimmün hastalık için, allojenik hematopoetik kök hücre nakli sırasında vericiden alıcıya alıcı hastalıkların transferi belgelenmiştir, ancak şu anda bunların donör hematopoetik kök hücre, T hücreleri, diğer hücreler ve / veya antikorlar tarafından transfer edilip edilmediği henüz açık değildir. Ankilozan spondilit, antifosfolipid, antikor sendromu, temporal arterit, Buerger hastalığı, dermatomiyozit, polimiyozit, polimiyalji romatizması, multipl skleroz / optik nörit, sistemik lupus eritematoz, skleroderma, Sjögren sendromu, vaskülit sendromları, Cogan sendromu, Behçet hastalığı ve sistemik multiorgan tutulumu olan hastalar donör için uygun değildirler. Donörde, çoğunlukla G-CSF uygulaması yoluyla, potansiyel hastalık aktivitesinde artma riskine karşın nadir durumlarda kemik iliği bağışının da göz önünde bulundurulması gerekir.

Tiroid hastalığı (örn, Hashimoto tiroiditi, Graves hastalığı), pernisiyöz anemi, alopesi areata ve vitiligo hastalar donör olmak için uygun olabilirler. Sadece topikal tedaviler gerektiren hafif veya orta şiddette sedef hastalığı olan kişiler donör olabilirler.¹

Anti troid ilaç (tirostatik) kullanımı 1 ay önce kesilmesi, radyoaktif ilaç kullanımından 6 ay geçmesi şartı ile donör olunabilir. Graves hastalığı ve agranülositoz hastalarında G-CSF tedavisinin, tirostatik ilaçların tatbik edilmesinden sonra altta yatan hastalığın alevlenmesine neden olmadığı ile ilgili bildirimlerden dolayı periferik kan kök hücre bağışı uygulanabilir.

Tip 1 diyabet kontrol altında ve organ hasarı yoksa kabul edilebilir. Aktif otoimmün hepatitli bireylerin donör olması önerilmez. İnflamatuvar bağırsak hastalığında (ülseratif kolit, chron) 3 aydır ilaç ihtiyacı olmayan ve inflamasyon bulgusu olmayan asemptomatik olgular donör olabilirler.

Artritli (romatoid, psoriatik, diğer neden) bireyler, hastalığın hafif olması durumunda ve sadece steroid olmayan antienflamatuvar ilaçlar gerektirdiğinde donör olmak için uygun olabilirler. G-CSF eklem iltihabının tetikleyicisi olabileceğinden, perifer kaynaklı kök hücre toplanması önerilmemektedir (356-367).

Kas İskelet Hastalıkları: Asemptomatik osteoporoz, bağış için kabul edilebilir. Semptomatik bireylerde, işlem ilişkili yan etkilerin görülme sıklığının yüksek olması nedeniyle kemik iliği bağışı genellikle önerilmez.

Aktif osteomiyeliti olan bireyler dışlanır. Osteomiyelit öyküsü olan kişiler, tedavi edilirse ve osteomiyelit iyileştiği belgelenirse donör olarak kabul edilebilir.

Hafif / ara sıra sırt veya omurga ağrısı olan bireyler, ertelemeye yol açan altta yatan bir durum yoksa, bağış için uygundur. Ciddi kronik ağrıya sebep olan disk hernileri olan bireyler sadece kan kök hücresi bağışı için uygundur. Fonksiyonel bozukluk tespit edilmezse skolyozu olan kişiler uygundur.

Müsküler distrofisi olan donörler, prosedürün uzunluğunu tolere edebilmeleri halinde PBSC bağışı için uygundur.

Malign hipertermi öyküsü olan kişiler sadece periferik kan kök hücresi bağışına uygundur.

Fibromiyalji etyolojisinin iyi tanımlanmamış olması sebebiyle alıcının risk altında olması ve fibromiyalji hastalarının diğer insanların acı duymayacağı şeylere güçlü tepki gösterme eğilimi sebebiyle bu hastalık sahip bireylerin donör olması önerilmez (315,368,369).

Alerjiler ve Alerjik Reaksiyonlar: Donörler allerjen madde (örneğin, iyot, lateks, lidokain, asit-sitrat-dekstroz) biliniyorsa ürün toplanması sırasında bu maddelere maruz kalınmayacak önleyici tedbirlerle bağışçı olabilirler. Aynısı IgE aracılı alerjiler için de geçerlidir, ancak bunlar alıcıya da aktarılabildiğinden, potansiyel etki ciddi olabilir. G-CSF'ye karşı alerjik reaksiyonu olanlar donör olarak önerilmez.

G-CSF ile bağlantılı olarak alerjik reaksiyon nedeniyle sekelleri önlemek için, en azından ilk G-CSF dozunun tıbbi gözetim altında uygulanmasını sağlamak için standartlara uyulmalıdır. Halen devam etmekte olan mobilizasyon sürecinde alerjik bir reaksiyon meydana gelirse, donör daha fazla G-CSF

dozu almamalı eğer mümkünse kemik iliği kaynaklı kök hücre toplanması için düşünülmelidir (315,370-373).

Endokrinolojik Hastalıklar: Tip 2 diabetes kan şekeri regülasyonu sağlanması ve hastalığın donör için risk tekil edecek kronik komplikasyonları (makrovasküler ve mikrovasküler) olmaması durumunda donör olarak kabul edilebilir¹. Diyet veya oral antidiyabetik ilaçlarla kontrol altında olan ve kardiyovasküler risk faktörleri olmayanlar donör olarak kabul edilebilir, insülin kullanımının olması durumlarında donör olarak kabul edilmez.

Tip 1 diyabet kontrol altında ve organ hasarı yoksa kabul edilebilir.

Gestasyonel Diabetes Mellitus: Diabetes durumu geçmesi durumunda donör olarak kabul edilir.

Diabete bağlı gizli kardiyovasküler veya serebrovasküler hastalık riski artmaktadır. Bu riskler hem kemik iliği hem de periferik kök hücre toplama aşamasında donör için risk teşkil edebilmektedir. Kontrol altında diyabet hastalığı olması durumunda mikrovasküler etkiler ve arteriyel hasarlanma daha az görülmektedir.

Gut hastalığında kök hücre kaynağı olarak kemik iliği kullanılmalıdır. Periferik kök hücre kaynağı olması durumunda donöre Granulosit koloni stimüle edici faktör (G-CSF) verilmesi gerekmektedir ve bu durum akut gut artritini aktive edebilmektedir⁴.

Hiperlipidemi semptomatik kardiyovasküler hastalık yoksa donör olarak kabul edilebilir¹.

Obezite vücut kitle indeksi (VKİ) ≤ 40 olması durumunda genellikle donör olarak kabul edilebilir. VKİ > 40 olması durumunda yüksek oranda donör ilişkili güçlükler olabilmektedir. Damar yolu problemi ve kemik iliğinden kök hücre toplama sırasında fiziki duruma bağlı yaşanan güçlükler ile anestezi ilişkili artmış riskler görülebilmektedir⁵.

Osteoporozda öncelikle osteoporoza yol açan etyolojik neden belirlenmeli ve o irdelenmeli. Kök hücre kaynağı olarak kemik iliği kullanılması durumunda işlem sırasında pelvis ve torakolomber vertebralarda hasar meydana gelebilir. Bu nedenle perifer kandan kök hücre toplama tercih edilmelidir.

Adison hastalığı etyolojik neden enfeksion-amiloid-malignensi ise donör olarak kabul edilemez. Adrenal yetmezlik gerekli replasman tedavisi ile kontrol altında ise donör olarak kabul edilebilir (374-378).

Nörolojik Hastalıklar: Hem embolik inme hem de intraserebral hemoraji, kök hücre donörlerinde advers olaylar olarak bildirilmiştir. Bu riski azaltmak için serebrovasküler hastalık veya kaza öyküsü olan herhangi bir vericiyi ertelemek akıllıca olacaktır⁸.

Menenjit ve ensefalit tamamen düzelme olduysa donör olabilir (kompleman eksikliğine bağlı menenjit tablosu varsa donör olarak genellikle kabul edilmez). Epilepsi/nöbet öyküsü olanlarda eğer bu durumlar kontrol altındaysa donör olabilir.

Demans ve zihinsel engel kabul edilebilir ancak standartlara uygun düzenlemeler yapılmalıdır. Bu donör adaylarında hastaya nakil öncesi hazırlık rejimini başlamadan kök hücre toplama işlemi yapıp saklaması yapılmalıdır.

Migren ve Tourette sendromu konrendike bir durum teşkil etmemektedir. Tourette sendromunda motor tiklere neden olduğu için kemik iliğinden kök hücre toplanması daha uygundur.

Sporadik, familial, klasik Jakob Crutzfeld hastalığında donör kabul edilmemelidir. Hastalığın 1. derece akrabaları ve yüksek riskli olan (>2 akrabada hastalık öyküsü olması), insan büyüme hormon veya gonodotropin hormonu kullanımı olanlar genelde donör olarak tavsiye edilmez. Bu durumda farklı ulusal ve luslararası mevzuatların dikkate alınması gerekir. Mevzuatlara göre engel yoksa hasta nakil merkezi tarafından değerlendirme yapılarak karar verilmelidir (315,336).

Psikiyatrik hastalıklar: Yeme düzeni bozuklukları (anoreksiya ve bulimiya nevroza): Uygun tedavi ile hastalık durumunu kontrol altında olması ve VKİ>16 olması durumunda donör olma için uygundur.

Kişilik bozuklukları ve psikoz donör olarak önerilmemektedir.

Obsesif kompulsif bozukluk, dikkat eksikliği, dikkat eksikliği-hiperaktivite durumu kabul edilebilir. Açıklanamayan veya kronik yorgunluk sendromu durumu asemptomatik ve semptomları günlük hayatı etkilemiyorsa uygundur.

Madde bağımlılığı donör olarak uygundur. Ama kök hücre toplama işlemi ve G-CSF kullanımı sırasında madde kullanımı kesmelidir. Kokain, metamfetamin kullanımı öyküsü olanlar uygun olabilir. Özellikle metamfetamin kullanımı kardiyovasküler patolojilere yol açacağından dikkatli değerlendirme gereklidir. Bu duruma yönelik tedavi aldığı dönemde sağlıklı olma durumunda donör olarak kabul edilir. Damar yolu ile madde kullanımı durumunda donör olma durumu genelde kabul edilmemektedir. Bu donörlerde altta yatan psikiyatrik hastalıklar ve enfeksiyon durumu riski olması nedeni ile dikkatli öykü ve fizik muayene donör aday kabulü öncesi değerlendirilmelidir. Öneri olarak; psikiyatrik hastalığı olan ve donör olarak seçilme durumunda hematopoetik kök hücre için kemik iliği seçilmeli ve nakil hazırlık rejimi başlamadan önce kök hücre toplanıp saklanmalıdır.

Güncel durumda depresyon olmaması veya ilaç ve danışmalık desteği ile kontrol altında ise donör olarak kabul edilebilir. Burada dikkat edilecek nokta selektif serotonin geri alım inhibitörleri kullanımının birçok invivo ve invitro çalışmalarda kanama riskini artırdığı bilgisidir. Özellikle donör olarak seçilen kişi ilaç kullanımına ek olarak steroid olmayan antiinflamatuvar ilaç veya kumadin kullanıyorsa kanama riski daha da artmaktadır. Aferez sonrası trombositopeni olma durumun dikkate alırsak kanama riski daha da artabilmektedir (315,378,379).

Gebelik döneminde kök hücre toplanımı önerilmemektedir. G-CSF kullanımı ve genel anestezi uygulaması gebe kadında önemli yan etkilere yol açabilir. Aynı zamanda G-CSF'nin gebelik ve emzirme döneminde güvenli kullanımı ile ilgili yeterince bilgi bulunmamaktadır (380)

Emzirme döneminde kök hücre toplama için uygunluk verilmektedir. Toplama işlemi sırasında, anestezi veya öncesi G-CSF kullanımı olması nedeniyle emzirme işlemine ara verilmelidir. Periferik kandan kök hücre toplanacak emziren anneler için son G-CSF dozundan sonra emzirme için 1 hafta geçmesi gerekmektedir. Anestezi ve G-CSF kullanımı sonrası 24 saat sonra emzirme işlemine başlanabilir.

İnfeksiyon Hastalıkları: Aktif hepatit B olması donör olmak için uygun değildir. Hepatit B virüsü kan ve kök hücre yolu ile geçebilmektedir. Önceden geçirilen hepatit B enfeksiyondan sonra 12 aydan fazla bir süre geçtiyse ve donörün anti-hepatit B yüzey antikoruna >100 IU/L ise donör olarak kabul edilebilir.

Kesin veya önceden bilinen bir hepatit B geçmişine sahip olan donör adaylarında donörün tüm belirteçleri negatif veya donör Hbc Ab (+) , HbsAg (-), Anti Hbs >100IU/L olması durumunda donör olarak kabul edilebilir

Hepatit B enfekte bireyle ev paylaşanların Anti Hbs pozitifliği (>100IU/L) olanlar donör olarak kabul edilebilir. Tüm hepatit belirteçleri negatif veya HbcAb(+), HbsAg (-) , Anti-Hbs (>100IU/L) olması durumunda donör olarak kabul edilir.

Cinsel partnerinde Hepatit B olan donör adayı Anti HBs (+) ise uygundur. Tüm hepatit belirteçleri negatif veya HbcAb(+), HbsAg (-) , Anti-Hbs (>100IU/L) olması durumunda donör olarak kabul edilir.

Eski cinsel partnerinin hepatit B olan donör adayı Anti HBs (+) ise uygundur. Tüm hepatit belirteçleri negatif veya HbcAb(+), HbsAg (-) , Anti-Hbs (>100IU/L) olması durumunda donör olarak kabul edilir.

Hepatit C: Aktif hepatit C infeksiyonu olanlar donör olarak uygun değildir. Çok nadir durumlarda böyle bir donör, talep eden merkezce kabul edilebilir. Hepatit C infeksiyonu kan ve kök hücre nakli ile geçebilir. Önceden hepatit C infeksiyonu geçirmiş olanlar donör olarak kabul edilmez. HCV infeksiyonu başarılı bir şekilde tedavi edilmiş olsa bile HCV antikoru yıllarca pozitif kalır. Bu nedenle anti HCV testi mutlaka donör taramasında istenmelidir. HCV antikoru pozitif, ancak HCV-RNA negatif olması durumunda talep eden nakil merkezinin takdirine bağlı olarak kabul edilebilir

Cinsel partnerinde Hepatit C olan donörler cinsel partnerinin başarılı bir şekilde tedavi edilmiş olması ve bu tedaviden 12 ay süre geçmesi ve bu sırada hepatit C infeksiyon atağı geçirmemiş olması durumlarında kabul edilebilirler. Bununla birlikte, bu zaman çizelgesi, özellikle nükleik asit testi kullanıldığında, talep eden nakil merkezinin takdirine bağlı olarak azaltılabilir. HCV tedavisine devam eden virolojik bir cevap veren bireylerde çok düşük nüksetme riski (<% 1) vardır ve HCV virüsünün cinsel yolla bulaşması nadirdir. Bu nedenle, HCV'nin başarılı bir şekilde tedavi edilen bir kişiden cinsel eşe geçmesi pek olası değildir.

Eski cinsel partnerinin hepatit C olması durumunda cinsel partnerinin başarılı bir şekilde tedavi edilmiş olması ve bu tedaviden 12 ay süre geçmesi ve bu sırada hepatit C infeksiyon atağı geçirmemiş olması durumlarında birey 12 ay süre boyunca donör olarak kabul edilmez. Bununla birlikte, bu zaman çizelgesi, özellikle nükleik asit testi kullanıldığında, talep eden nakil merkezinin takdirine bağlı olarak azaltılabilir.

Sitomegalovirüs (CMV): CMV-IgM pozitif adaylarda CMV-PCR değerlendirilmelidir. CMV-IgM negatif, CMV-IgG pozitif veya negatif veya CMV-IgM pozitif, CMV-IgG pozitif, CMV-PCR negatif olma ise donör olarak kabul edilebilir. CMV-IgG zayıf pozitif sonuçlar referans standart serolojisiyle (örneğin immüno blot) doğrulanmalıdır

CMV-IgM pozitif ve CMV-IgG negatif ve CMV-PCR negatif olması durumu: Seroloji sonuçlarını doğrulamak için immüno blotlar yapılmalıdır.

CMV PCR pozitif olanlar donör olarak kabul edilemez. CMV, alıcı adayında önemli komplikasyonlara neden olabilir. Doğru donör CMV serolojik durumu, donör seçiminde önemli bir rol oynar.

İnsan immün yetmezlik sendromu (HIV): HIV pozitifliği donör olarak kabul edilmez. Bununla birlikte, istisnai olarak nadir durumlarda, nakil merkezi HIV enfeksiyonu olan bir donör ile devam etmek isteyebilir. HIV enfeksiyonu kan ve kök hücre transfüzyonu ile geçebilir.

Herpes simplex (HSV-1, HSV-2): Genelde kabul edilir ama aktif yüz veya genital bölgede lezyon varsa tedavi edilene kadar ertelenme önerilir. Tedavi edildikten 2 hafta sonra toplama işlemi yapılabilir (Lezyonun kuru olması ve karıncalanma-kaşıntı gibi bir durumun olmaması replikasyonun olmadığını gösteren bulgulardır). İyileşmeyi hızlandırmak için lokal asiklovir kullanılabilir. Nakil hazırlama rejimine başlandıysa donörü asiklovir ile tedavi etmeli ve toplama işlemine devam edilmelidir.

HSV, uzun süreli kronik latent enfeksiyona yol açabilmektedir. Zaman zaman virüs aktive olabilir. Her ikisi de yüz ve genital bölge cildindeki hasar bölgesinden viral reaktivasyon sırasında geçebilir. Normalde virüsün kan veya kök hücre ile geçişi yoktur. Sağlıklı bir kişide HSV1-2 enfeksiyonu ve viral reaktivasyonu sadece lokal lezyonlara yol açar. İmmünespresif kişilerde HSV ağır menenjit veya solunum yolu enfeksiyonlarına yol açabilir. Primer HSV enfeksiyonu veya reaktivasyonu sırasında HSV viremi olabilir. Bu nedenle eğer mümkünse toplama işlemi iyileşme oluncaya kadar ertelenebilir. Nakil adaylarının çoğunluğu profilaktik olarak asiklovir profilaksisi almaktadır.

Toksoplazma Ig M negatif ve Ig G negatif veya pozitif olduğunda donör olarak kabul edilir. Toksoplazma IgM ve IgG pozitif durumu: Spesifik antikorların toksoplazma antijenlerine bağlanma gücünü ölçmek için avidite testi yapılmalıdır. Bu, akut ve kronik enfeksiyon arasında ayırım yapmanın yanı sıra primer enfeksiyonun zaman noktasını tahmin etmeyi sağlar. Toksoplazma PCR testi negatifliği enfeksiyon/parazitemi durumunu dışlamamaktadır. Transplant merkezi avidite testine göre değerlendirme yapmalıdır²².

Tüberküloz (mikobakteryum tüberkülozis kompleks) Başarılı bir tedavi sonrası 2 yıl geçtikten sonra donör olarak kabul edilebilir. Kan veya kök hücre nakli ile tüberkülozun geçtiğine dair herhangi bir vaka raporuna literatürde ulaşılmamıştır. Solid organ nakillerinde en sık geçen bakteriyel enfeksiyon olarak bilinmektedir. Nakil adaylarında daha önceden latent halde olan enfeksiyon reaktif olabilir. Tüberküloz basilinin, kemiği enfekte ettiği bilinmekte ve enfekte olan bireylerin kemik iliğinde tespit edilmiştir. Yapılan bir çalışmada kemik iliği kök hücrelerinin, latent enfeksiyonun önemli bir rezervuarı olduğu bildirilmiştir. Bu bağlamda, enfeksiyonun başarılı bir şekilde tedavisini takiben mevcut 2 yıllık erteleme dönemi uygun gibi gözükmektedir.

Sifiliz yanlış pozitif tarama testi olması ve başarılı tedavi olması veya güncel olarak tedavi alıyor olması durumlarında donör olarak kabul edilmektedir. Sifilizli hastalarda HIV ve hepatit enfeksiyon riski artmaktadır.

Sıtma: 3 risk teşkil eden durum vardır.

1. Hayatın herhangi bir döneminde sıtmanın endemik olduğu yerde 6 ay ve üzerinde bulunmuş olanlar endemik alandan döndükten sonra en az 3 yıl geçmiş olmalı. Sıtma testi negatif olmalı. Endemik alandan döndükten sonra malarya testinin negatif olması durumunda donör olarak kabul edilir.

2. Son 3 yılda sıtmanın endemik olduğu bölgede bulunmuş olanlar Endemik alandan döndükten sonra en az 3 yıl geçmiş olmalı. Sıtma testi negatif olmalı.

3. Sıtma öyküsünün olması endemik alandan döndükten sonra en az 3 yıl geçmiş olmalı. Sıtma testi negatif olmalıdır.

Epstein barr virüsü (EBV): VCA-IgM pozitifliği durumunda EBV-PCR'nın değerlendirilmesi gerekmektedir

VCA-IgM (-) ve VCA-IgG (+) veya (-) veya VCA-IgM (+), VCA IgG (+) ve EBV-PCR (-) olanlar donör olarak kabul edilebilir

VCA-IgM (+) ve VCA-IgG ve/veya EBNA zayıf (+) veya negatif ve EBV-PCR(-) olanlarda donör akut enfeksiyon geçiriyor olabilir Klinik tablo (boğaz ağrısı, şişmiş lenf bezleri) ve laboratuvar parametreleri (lenfositoz, kan yaymasında atipik lenfositler) seroloji ile ilişkilendirilmeli ve donör güvenliği nedeniyle dikkate alınmalıdır. Seroloji sonuçlarını doğrulamak için daha spesifik immüno blotlar düşünülmelidir.

EBV-PCR (+) olanlar donör olarak kabul edilmez.

Aşı uygulamaları: Zayıf kanıtlar ve etik ve güvenlikle ilgili düşünceler nedeniyle rutin donör aşıları önerilmemektedir. Bununla birlikte, bazı enfeksiyonların nakil sonrası riskinin erken olduğu belirli epidemiyolojik ortamlarda, donörün aşılama tartışılabilir.

Yaşam Stili: Sürekli veya yakın zamanda alkol kötüye kullanımı varsa donör olarak kabul edilmez. Alkolik karaciğer hastalığı veya kardiyomiyopati öyküsü varsa donör olarak kabul edilmez. Alkol bağımlılığı olanlar az güvenilir olabilir ve geç bir aşamada donör durumundan vazgeçebilir. Alkol ilişkil karaciğer hasarı olanlarda G-CSF kullanımına dikkat edilmelidir. G-CSF ilişkili karaciğer fonksiyon testi yüksekliği olabilir.

Piercing, dövme, akupunktur: Hepatit B, C, HIV için nükleik asit testi değerlendirme önerilir. Dövme, akupunktur ve vücut pirsingleri için kullanılan yetersiz sterilize edilmiş ekipmanların kullanımıyla kan kaynaklı virüslerin, özellikle de hepatit B ve C'nin geçiş riski vardır. İşlem tarihinden itibaren 4 aylık bir erteleme önerilmektedir, ancak bulaşıcı bir hastalık edinme riskinin nakli geciktirme riskinden ağır basıldığı düşünülürse, nakil merkezi tarafından düşürülebilir. 4 ay, hastalığa maruz kalma ile hastalığın modern nükleik asit testi analizleriyle tespit edilebilecek en erken dönem arasındaki "pencere dönemi" ne izin verir (381-426).

Tablo 5. Donör uygunluğu geçici erteleme ölçütleri

Donör ilişkili olay	Erteleme Süresi
Endoskopik biyopsi	12 ay
Epilepsi	Tedavisiz son ataktan 3 yıl sonra
Ateş > 38 °C, grip benzeri enfeksiyon	İyileşme sonrası 2 hafta
Renal Hastalık / Akut glomerülo nefrit	İyileşmeden 5 yıl sonra
Piercing	12 ay sonra
Hamilelik/ küretaj	12 ay sonra
Romatizmal ateş	Kardiyak tutulum olmayan vakalarda son ataktan 2 yıl sonra
Majör Cerrahi	6 ay sonra
Minör Cerrahi	Komplikasyon yoksa 1 hafta
Dövme	12 ay sonra
Transfüzyon (Kan veya kan ürünü)	12 ay sonra
İlaçlar (teratojenik veya hematolojik toksisite)	İlacın farmokinetiğine bağlı
Hipertansiyon	Tedavisiz son ataktan 3 yıl sonra

Tablo 6. Akraba içi erişkin donör dışlama ölçütleri

	Açıklama	Kanıt Düzeyi
Hangi akciğer hastalıklarında akraba içi donörü dışlayalım?	Kortikosteroid bağımlı olan astım Tekrarlayan öksürük ve solunum sıkıntılı vakalar Kistik fibrozis	Düşük kanıt düzeyi ³¹⁵⁻³¹⁸
Hangi gastrointestinal hastalıklarda akraba içi donörü dışlayalım?	Aktif kanama saptanan gastroözofageal reflü, peptik ülser hastalığı, divertikülozis, çölyak hastalığı ve irritabl barsak sendromu Devam eden veya kötü kontrol edilmiş divertikülit / divertiküloz Organ fonksiyon bozukluğu olan kalıtsal hemokromatozis Semptomatik ve organ yetmezliği olan Wilson hastalığı Nedeni açıklanamayan veya enfeksiyona bağlı olan karaciğer enzim yüksekliği Şiddetli organ bozukluğu yapan kronik pankreatit Siroz (Child-Pugh Score B ve C) Sklerozan kolanjit Akut pankreatit	Düşük kanıt düzeyi ^{315,319-326}
	Akut kolesistit Crigler-Najjar Sydrome Enflamatuvar barsak hastalığı	Çok düşük kanıt düzeyi ³¹⁹⁻³²⁶
Hangi böbrek hastalıklarında akraba içi donörü dışlayalım?	Akut Böbrek yetmezliği Kronik böbrek yetmezliği ile beraber başka komorbidetelerin varlığı Kronik genitoüriner enfeksiyonlar Akut Glomerülonefritler Sistemik lupus eritematozus, diabetes mellitus gibi sistemik hastalığa bağlı ve/veya GFR <30 ml/dk altında kalarak iyileşmiş böbrek hasarı Kontrendikasyon listesine dahil olan hastalığa bağlı nefrektomi durumunda Yüksek kan basıncı, bozulmuş böbrek fonksiyonu veya serebral anevrizması olan polikistik böbrek hastalığı	Düşük kanıt düzeyi ^{315,327-331}
	Renal kolik	Çok düşük dereceli kanıt düzeyi ³²⁷⁻³³¹
Hangi kardiyovasküler hastalıklarda akraba içi donörü dışlayalım?	Son 30 gün içerisinde geçirilen miyokard infarktüsü Unstable koroner sendrom Dekompanse kalp yetmezliği Ciddi aritmi Ciddi kapak hastalığı	Orta kanıt düzeyi ^{315,332-338}
	Düzeltilmemiş atriyal septal defekt (ASD) veya patent foramen ovale Büyük ventriküler septal defekt (VSD) Fallot Tetralojisi, Büyük Arterlerin Transpozisyonu, Anormal pulmoner dolaşım gibi karmaşık konjenital defekt	Çok düşük kanıt düzeyi ³¹⁵
Hangi göz hastalıklarında akraba içi donörü dışlayalım?	Enfeksiyöz olmayan akut veya kronik enflamatuvar göz hastalıkları (üveit, iritis, iridosiklit, korioretinit, sklerit, konjonktivit) Sistemik hastalık ilişkili göz hastalıkları Kornea nakli olanlar	Düşük kanıt düzeyi ³³⁹⁻³⁴⁶

Hangi hematolojik hastalıklar ve koagülasyon bozukluklarında akraba içi donörü dışlayalım?	Hgb normalign 2 g/dl altında ise Sferositoz, eliptositoz Talasemi majör/intermediate Orak hücreli anemi Kanama olması beklenen trombosit hastalığı olanlar trombositoz Tekrarlayan VTE (12 ay içinde ≥2 atak) Semptomatik veya destek tedavi gerektiren VWF hastalığı, hemofilili olgular Edinilmiş hemofili ve / veya kanama diyatezi olanlar	Düşük kanıt düzeyi ^{315,346-349}
Hangi kanserlerde akraba içi donörü dışlayalım?	İnvaziv kanserler Remisyonundan sonra 5-10 yıl geçmemiş kanser öyküsü olanlar	Orta kanıt düzeyi ³⁵⁰⁻³⁵⁵
Hangi İmmün Yetmezlikler ve Otoimmün Bozukluklarda akraba içi donörü dışlayalım?	Primer ve sekonder immün yetmezliği olan olgular Sistemik multiorgan tutulumu olan hastalar Ankilozan spondilit, antifosfolipid, antikor sendromu, temporal arterit, Buerger hastalığı, dermatomyozit, polimiyozit, polimiyalji romatizması, multipl skleroz / optik nörit, sistemik lupus eritematoz, skleroderma, Sjögren sendromu, vaskülit sendromları, Cogan sendromu, Behçet hastalığı Kontrolsüz Tip 1 diyabet veya organ hasarı olanlar Aktif otoimmün hepatitli bireyler Semptomatik inflamatuvar bağırsak hastalığı	Düşük kanıt düzeyi ³⁵⁶⁻³⁶⁷
Hangi kas-iskelet hastalıklarında akraba içi donörü dışlayalım?	Aktif osteomyelit Semptomatik osteoperozu olanlarda kemik iliğinden kök hücre toplanması önerilmez Malign hipertermi öyküsü olan kişiler kemik iliğinden kök hücre toplanması önerilmez Fibromiyalji	Düşük kanıt düzeyi ^{315,368,369}
Hangi alerjiler ve alerjik reaksiyonlarda akraba içi donörü dışlayalım?	Alerjileri veya anafilaktik reaksiyonları olan donörler. (Allergen maddelere karşı önleyici tedbir alınamaması durumunda) G-CSF'ye karşı alerjik reaksiyonu olanlar	Düşük kanıt düzeyi ^{315,370-373}
Hangi endokrinolojik hastalıklarda akraba içi donörü dışlayalım?	Kontrol edilemeyen Tip 1 veya Tip 2 Diabetes Mellitus Semptomatik kardiyovasküler hastalık durumunda hiperlipidemi VKİ >40 olması durumu İnfeksiyon-amiloid-malignensi ilişkili ve semptomatik Addison	Düşük kanıt düzeyi ³⁷⁴⁻³⁷⁸
Hangi endokrinolojik hastalıklarda akraba içi donörü dışlayalım?	Gut Obezite Osteoporoz Addison Gonadotropin hormon ve GH kullanımı	Düşük kanıt düzeyi ³⁷⁴⁻³⁷⁸
Hangi nörolojik hastalıklarda akraba içi donörü dışlayalım?	Serebrovasküler hastalık Creutzfeldt- Jacob hastalığı Kontrol altına alınamayan epilepsi/nöbet Semptomatik ve tedavi gerektiren menenjit/ensefalit	Düşük kanıt düzeyi ³¹⁵⁻³³⁶
Hangi psikiyatrik hastalıklarda akraba içi donörü dışlayalım?	Kişilik bozukluğu ve psikoz	Düşük kanıt düzeyi ^{315,378,379}
Gebelik ve emzirme dönemi	Gebelik dönemi	Düşük kanıt düzeyi ³⁸⁰

Hangi infeksiyon hastalıklarında akraba içi donörü dışlayalım?	Hepatit B infeksiyonu (HBV-DNA PCR pozitif) Hepatit C infeksiyonu (HCV-RNA PCR pozitif) CMV seropozitifliği HIV Aktif HSV infeksiyonu Tokso plazma Aktif tüberküloz Sifiliz Sıtma EBV infeksiyonu	Düşük kanıt düzeyi ³⁸¹⁻⁴²⁶
Hangi aşı uygulama durumlarında akraba içi donörü dışlayalım?	Özel durumlar dışında donör aşılması önerilmemektedir.	Düşük kanıt düzeyi ⁴⁶⁷⁻⁴⁷²
Yaşam stili	Alkol kullanımı Piercing, dövme, akupunktur	Düşük kanıt düzeyi ⁴⁰⁵

Akraba dışı donör adaylarından hangilerini dışlayalım?

Bir ülkede mevcut gönüllü akraba dışı hematopoietik kök hücre donörlerinden ülke içerisinde veya başka bir ülkede bulunan hastaların yararlanabilmesi için ciddi bir işbirliği ve standardizasyon gereklidir. Donörlerin kurallara göre değerlendirilmesi doku ve hücrelerin tedarik işleminin güvenliği ve kalitesi açısından çok önemlidir. Dünya Kemik İliği Donör Birliği (WMDA) donörlerin medikal yönden değerlendirilmesi, donör sağlığının korunması ve hastaya güvenli doku/hücre sağlanması konusunda tavsiyelerde bulunmaktadır. Bu tavsiyelerin amacı ülkelerdeki yasal gereklilikleri de karşılayacak şekilde Doku Merkezlerine donör değerlendirme ve uygunluğu için minimum ölçütleri belirlemektir.

Tablo 7. Akraba dışı donörlere ait donör dışlama ölçütleri,

İnfeksiyon hastalıkları	Creutzfeldt–Jakob hastalığı, babesiosis, chagas hastalığı, HIV infeksiyonları, HBsAg veya anti-HCV pozitifliği olan olgular, ya da testlerinde belirsizlik olanlar, Human T lenfotropik virus I ve II, leishmania, lepra, lyme-hastalığı, menenjit, Q ateşi, tifüs, malarya antikorları pozitif olan ve malarya için endemic bölgede yaşayan donörler kalıcı dışlanır. 2 yıla kadar brusella öyküsü olan, 12 ay öncesine kadar hepatit B veya hepatit C infeksiyonu olan bir hasta ile cinsel birlikteliği olan olgular, kan nakli yapılan ya da pirsing veya dövme yapılan olgular, 6 aya kadar malarya için endemic bölgede yaşayıp ayrılan ve malarya antikorları negatif olan donörler, ya da 3 yıla kadar ayrılıp test yaptırmayan ancak semptomsuz olan olgular, 6 aya kadar ateşli atak geçiren ancak tedaviden sonra malarya antikorları negatif olan olgular 2 yıla kadar osteomyelit, 5 aya kadar tam iyileşen sifilis 6 aya kadar tropical bölgeye seyahat öyküsü olup ateşli bir durum geçirmeyenler 6 aya kadar toxoplazma 2 yıla kadar iyileşmiş tüberküloz
Cinsel temas	Kalıcı olarak infeksiyonu tanımlanmamış olan partner ile temas, 3 haftaya kadar kızamık, kabakulak, kızamıkçık öyküsü olan partner ile cinsel temas, İnkübasyon dönemi boyunca, bir infeksiyon hastalığı olan hasta ile cinsel temas, HIV infeksiyonu olan partner ile temas Kalıcı olarak HBV infeksiyonu olan partner ile temas (immünite gelişmemiş donörler için) Yakın zamanda HCV infeksiyonu olan partner ile temas 12 ay öncesine kadar HBV ve HCV infeksiyonu olan partner ile temas 12 ay öncesine kadar aynı evde yaşayan ve hepatit B infeksiyonu olan partner ile temas öyküsü

Akciğer hastalıkları	Astma: kortikosteroid bağımlı olgular Tekrarlayan öksürük ve solunum sıkıntısı olan olgular Kistik fibrozis
Kardiyovasküler hastalıklar	Anjina pectoris, koroner arter hastalığı, ciddi kardiyak aritmi gibi kalp hastalığı öyküsü olan olgular
Hipertansiyon	Sistolik arteriyel kan basıncı 180 mm ve diastolik kan basıncı ise 100 mm Hg üzerinde olan olgular
Göz hastalıkları	Retina dekolmanı
Koagülasyon ya da damar hastalıkları	Serebrovasküler hastalık, arteriyel tromboz veya tekrarlayan venöz tromboz hemofili ve von Willebrand hastalığı
Hematolojik hastalıklar	Kan değerleri kabul edilebilir sınırlarda olmayan beta talasemi trait dahil tüm hemoglobinopatiler
Kanserler	Kanser hastalığı öyküsü olan veya aktif kanseri olan donörler
İmmün yetersizlik hastalıkları	Birden fazla organı tutan otoimmün hastalık, Kronik inflamatuvar hastalık (kalp, bağırsak, kan, böbrek, tiroid, safra kesesi ve safra yolları, akciğer, ven ve arter)
Kas iskelet hastalıkları	Hasarlanmış veya disk kayma öyküsü olan ya da bu problemleri olarak yaşayan hastalar, cerrahi işleminden bağımsız olarak dışlanır
Allerji	Anafilaksi öyküsü, asit-sitrat-dekstrozu, iyot, lidokain ve G-CSF allerjisi olan olgular
Aşılar	Uygulamadan sonra 4 hafta geçmemiş olan atenué bakteri ve virus aşıları uygulamaları (BSC, sarı humma, kızamık, kızamıkçık, kabakulak, tifo, canlı kolera) Uygulamadan sonra 1 yıl geçmemiş kuduz ve kene kaynaklı aşılar
Diyabet	İnsüline bağımlı, veya oral antidiyabetik ilaç ihtiyacı olan olgular
Psikiyatrik hastalıklar	Depresyon veya diğer akıl hastalıkları Her türlü oral ilaç ve toksik madde bağımlılığı ve enjeksiyon ile ilaç bağımlılığı
Gebelik	Doğumdan sonra 1 yıla kadar
Diğer	5 yıla kadar glomerulonefrit öyküsü, 3 yıla kadar ataksiz epilepsi öyküsü, 6 aya kadar, majör cerrahi, 1 haftaya kadar minör cerrahi, 1 yıla kadar endoskopi 1 yıla kadar piercing veya dövme yaptırma, 1 yıla kadar hematotoksik ilaç kullanımı öyküsü 15 gün öncesine kadar ateş öyküsü

Pediyatrik donör adaylarından hangilerini dışlayalım?

Nakil için HLA uyumlu kardeşler, nakil öncesi ve sonrası dâhil, hem pratik hem de biyolojik nedenlerden dolayı en iyi donör olarak kabul edilir. Hematopoetik kök hücre nakillerinde HLA uyumlu kardeş donörler biyolojik olarak uyumlu olması ve kolay ulaşılabilirlik açısından önemli bir kaynaktır. Pediyatrik donörlerin kullanımında en önemli faktör sağlıklı olan donörün zarar görmemesini sağlamaktır.

Pediyatrik hematopoietik kök hücre donörleri için tedarik işlemi ile ilgili olarak çok sayıda klinik problemlerin ortaya çıkabileceği düşünülerek gereksiz risklerden kaçınılması gerekir. Bunların başında işlemin psikososyal etkileri gelir. Donör güvenliğini sağlamak öncelikli hedef olduğu için, diğer donör kaynaklarına ulaşılmadığı takdirde aile içi pediyatrik donörlere başvurulur.

Alıcı çocuk olduğunda, potansiyel donör de kardeş çocuk donörler olabilmektedir. Ayrıca, çok sık olmasa da, çocuklar yetişkin bir kardeş, ebeveyn veya başka bir aile üyesi için potansiyel donör olarak kabul edilebilir. Dünya verilerine bakıldığında, allojenik nakil yapılan çocukların üçte birinden fazlasının 18 yaşın altındaki kardeşlerden greft aldığı gösterilmektedir. Üç ana kök hücre kaynağı, kemik iliği, periferik kan kök hücreleri ve kordon kanı pediatrik donörlerden rutin olarak elde edilir, ancak kemik iliğinden elde edilen hücreler birçok endikasyon için tercih edilen kaynaktır (432,433) Avrupa Kan ve İlik Nakli Grubu (EBMT) verilerine göre, Avrupa'da yaklaşık 600 ila 700 çocuk, her yıl kardeşleri için hematopoetik kök hücre bağışçısı olmaktadır (466). Yayınlar da çocukların sadece “tıbbi olarak uygunsa” kök hücre bağışçısı olarak görev yapabilecekleri belirtilse de, kemik iliği normal ancak enfeksiyon, akciğer, kalp, endokrin, immunolojik ve genetik hastalıkları olanların nasıl yönetileceği konusunda yayınlar az da olsa mevcuttur. Kardiyak, akciğer ya da gastrointestinal sistem hastalıkları ya da diyabet gibi kronik hastalıkları olan donörlerin seçimi özellikle önemlidir. Bu donörlerde mevcut hastalıklarıyla ilgili bir uzmanın donörü değerlendirilmesi gerekir. Eğer kemik iliği kaynaklı kök hücre toplanılması planlandıysa donör için potansiyel riskler belirlenmelidir. Transplant merkezi uzmanları her olgu için ayrıntılı plan yapmalı ve anestezi riski için skorlama sistemi uygulamalıdır. Donörün mevcut hastalıkları işlem sırasında donör için risk yaratıyorsa işlem den vazgeçilmez.

Kök hücre toplamada GCSF uygulamasının ağırlı olmasının, kemik iliği vericilerine göre, periferik kök hücre vericilerinde anksiyetenın daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Daha büyük donörler daha çok transplant prosedürleri, alıcının vereceği yanıt gibi daha global durumlardan dolayı endişe duyarken; daha küçük donörler daha çok donasyonla ilgili ağırı, dış görünüş, rutin aktivitelerine ara verme zorunluğu fiziksel değişikliklerden endişe duyuyorlar. Küçük donörler daha alıcının yani hastanın nakil olmazsa ölme riskinin olduğunun çoğu zaman farkında ve bilincinde olmadıkları anlaşılmaktadır.

Başarısız nakil olması durumunda (alıcının ölmesi), uyumlu kardeş donörler suçluluk hissi içinde, sinirli ve suçlayıcı olabiliyorlar. Duygularını; yan etkiler ve hastanın ölümü hakkında bilgilendirilmedikleri, hastanın ölümünden sonra doktor ve ailenin ilgisizliği ve içine kapanma şeklinde gösterebiliyorlar (427-465).

Tablo 8. Pediatrik donör dışlama ölçütleri

	Açıklama	Kaynaklar
Ailesel, kalıtsal hastalıklar		
G6PD eksikliği	G6PD eksikliği dışında sorunu olmayan kişiler donör olabilir	Pilo F et al. Bone Marrow Transplant 2013
Orak hücre hastalığı	Orak hücre taşıyıcılarında kök hücre toplanması sırasında teknik zorluklar yaşanabilir.	Kang EM et al, Blood 2002
Talasemi majör	Taşıyıcı donörler kabul edilebilir.	Mathews V, et al. Hematol Oncol Clin North Am 2014
Primer immun yetmezlikler	Taşıyıcı donörler kabul edilebilir.	Filipovich AH. Bone Marrow Transplant 2008
Hurler syndrome	Transplantasyon yapılan kişide düşük enzim düzeyleri görülebilir.	Souillet G, et al. Bone Marrow Transplant. 2003
Kemik iliği yetersizlik sendromları	Sensitif ve spesifik testler yapılmalıdır. Hastalık olmadığı tespit edildiğinde donör olabilir.	Tolar J, et al. Biol Blood Marrow Transplant 2012
Myelodisplastik sendrom/ ailevi AML sendromları	Periferik kök hücre mobilizasyonunda yetersizlik görülebilir. Yavaş ve tam olmayan engraftman, graft yetersizliği, erken relaps ve donör ilişkili myeloid malignite gelişebilir.	Liew E, et al. Haematologica.2011
Wiskoth-Aldrich sendromu	Hafif semptomatik taşıyıcı donörlerde başarılı transplant yapılabilir.	West AH et al. Ann N Y Acad Sci. 2014
Kronik granülomatöz hastalık	Taşıyıcı donörler kabul edilebilir.	Ozsahin H, et al. Blood 2008
Akciğer hastalıkları		Okuya M, et al. Bone Marrow Transplant 2010

Bronşit	Şiddetli kronik bronşit belirtileri olan kişiler bağışçı olarak kabul edilmemelidir	Soncini E, et al. BJH 2009
Kronik bronşit, bronektazi, kronik obstruktif akciğer hastalığı, amfizem kistik fibrosis, lobektomi sonrası	İyi kontrollü olan hastalar donör olabilir, ancak istirahatte öksürük ve nefes darlığı atakları olanlar uygun değildir.	
Soğuk algınlığı	Bireyler, eğer asemptomatikse ve kan alma gününde kendilerini iyi hissediyorlarsa kabul edilmelidir.	
Astım	Eğer aktif tedavi gerekiyorsa donör olamaz. Oral ya da IV kortikosteroid kullanımı olan donörler uygun değildir. Ancak inhale topikle tedavi kullananlar donör olabilir.	Worel N et al. Suitability Criteria for Adult Related Donors
Gastrointestinal Hastalıklar,		
Kronik inflamatuvar barsak hastalığı, Ülseratif kolit, Chron	Aktif kanaması olmayan, tedavi altında stabil ve günlük hayatını devam edebilen hastalar donör olabilirler, ancak Semptomları devam eden hastalar donör olamazlar. İnflamasyonun olmadığı ve >3 ay immunosupresif tedavisi kesilmiş olgular donör olabilir, fakat İnflamasyon varlığında ve immun sistemi baskılayan ilaçlar kullanan olgular donör olamazlar. Kalp, kan, bağırsak, tiroid, böbrek, akciğer, arter, ven ve mesane etkilenimi olanlar olamazlar.	Worel N et al. Suitability Criteria for Adult Related Donors
Karaciğer enzim yüksekliği	Etkene bağlı değerlendirilmelidir. Ancak Enfeksiyona bağlı enzim yüksekliği mevcut ise adayın donör olması uygun değildir.	
Karaciğer hastalığı		
Hepatit B ve C	Sarılık/ hepatit geçmişi olan kişiler, tıbbi otoriteye bağlı olarak, HBsAg, anti-HCV, HCV NAT antikorları açısından onaylanmış testleri negatif ise kök hücre bağışçıları olarak kabul edilebilir. HBsAg ve / veya anti-HCV pozitif olan kişiler kalıcı olarak ertelenmelidir. Anti-HBs varlığı bağışı engellemez HBV veya HCV için onaylanmamış tekrarlayan reaktif belirteçleri bulunan donörlerin ertelenmesine ilişkin bir karar, ulusal olarak kabul edilmiş algoritmaya göre yapılmalıdır. Şüpheli veya yetersiz bir sonuç alındığında alıcıların çıkarları için, donör kalıcı olarak ertelenmelidir. Viral hepatitli bir kişiyle cinsel temasta bulunan ya da kan ya da kan ürünleri transfüzyonu almış olan kişilerin, immun yanıt gösterilmedikçe temas süresinden itibaren 12 ay ertelenmelidir. Aynı şey, kayıtlı bir uygulayıcı dışında yapılan akupunktur, dövme ve piercing için de geçerlidir, 12 ay ertelenmelidir.	
Endoskopik biyopsi	12 ay	
Gastroözefageal Reflu, peptik ülser	Aktif kanaması olmayan, tedavi altında stabil ve günlük hayatını devam edebilen hastalar donör	

	olabilirler, ancak Semptomları devam eden hastalar donör olamazlar.	
Çölyak hastalığı	Tedavi altında stabil ve günlük hayatını devam edebilen hastalar donör olabilirler, ancak Semptomları devam eden hastalar donör olamazlar.	
Splenektomi	Nedene bağlı değerlendirilmeli	Worel N et al. Suitability Criteria for Adult Related Donors
Splenomegali	Nedene bağlı değerlendirilmeli, ancak donör olduğu durumlarda G-CSF kullanılmamalıdır.	
Böbrek Hastalıkları		
Akut böbrek yetersizliği	Böbrek yetmezliği devam edenlerde önerilmezken, iyileşenler donör olabilir.	
Kronik böbrek yetersizliği	Böbrek fonksiyonu GFR <30 ml/dk altında donör kabul edilmemelidir. Üzerinde ise diğer kontrendikasyonlar olmadığında kabul edilebilir.	
Akut gromelronefrit	Devam eden semptomlar varlığında böbrek fonksiyonu GFR <30 ml/dk altında önerilmez. Tam iyileşmenin ardından 5 yıl sonra kabul edilebilir.	
Kardiovasküler hastalıklar		
Kardiak, Kardiyak aritmi, Serebrovasküler, Periferik arter hastalıkları, Hipertansiyon	ASA-PS sınıflaması ve ESC/ESA ve ACC/AHA rehberlerine göre donasyon öncesi değerlendirme yapılmalı, ASA-PS ≥3 üzeri donör kabul edilmemelidir. Kan basıncı >180/100 mmHg ile başvuran kişi kök hücre bağışçısı olarak kabul edilmemelidir.	
Göz hastalıkları		
Glokom, ablatio retina	KontROLSUZ vakalar uygun değildir.	
Uveit/ irit/ sklerit	Akut inflamasyon varlığında uygun değil ancak iyileştiğinde donör olabilir.	
Hematolojik hastalıklar,		
Anemi	Altaki nedene göre değerlendirilmeli, gerekirse düzeltilip donör olabilir.	
Transfüzyon	Kan veya kan bileşenleri ile transfüzyondan 12 ay sonra. Onaylanmış bir aşılama programının parçası olarak kan bileşenlerinin enjeksiyonu için klinik değerlendirme gerekir.	
G6PD eksikliği	Sadece G6PD eksikliği olan fakat başka hastalığı olmayan donör kabul edilir.	
B talasemi trait	B-talasemi heterozigot taşıyıcıları, sağlıklı olmaları ve hemoglobin seviyesine sahip olmaları şartıyla kök hücreleri bağışlayabilirler	
Orak hücreli anemi	Uygun değildir.	*Pilo F, et al. Bone Marrow Transplant 2013
Orak hücre trait	Orak hücre taşıyıcılarının bağışçı olmasında G-CSF ile ilgili beklenmeyen advers olay, ciddi advers saptanmamış ancak G-CSF kullanımına dikkat.	
Sferositoz/elipsitoz	Uygun değil	Worel N et al. Suitability Criteria for Adult Related Donors
Koagülasyon bozukluğu	SVO, arteriel tromboz, tekrarlayan venöz tromboz, hemofili veya vWf eksikliği olanlar donör olamaz.	
Kemik iliği yetmezliği	Hassas ve spesifik tanısal testlerle kardeş donörlerin etkilenmediği gösterilerek bağışçı olabilirler	
Nötropeni, Lenfopeni	Etiyolojiye göre değerlendirme gerekmede ise de, <1.0x10 ⁹ nötrofil/L ya da < 0.5x10 ⁹ lenfosit/L altında donör olamaz.	

Lökositoz, Lenfositoz	Etiyolojiye göre değerlendirme gerekmektedir.	*--
İTP	Semptomatik ve kronik olgularda donör seçilemez, ancak iyileşmiş olgularda olabilir.	Tolar J, et al. Biol Blood Marrow Transplant 2012
MDS/JMML	Etkilenen kardeş donörlerin kullanımıyla elde edilen sonuçlar suboptimal olup, PBSC mobilizasyonunda başarısızlık, yavaş ve yetersiz engraftman, greft yetmezliği, erken relapslar ve donör kaynaklı miyeloid malignitelere yatkınlık vardır.	
Kanserler	Donör Olamazlar	
İmmün Yetmezlik Hastalıkları		
Primer immün yetmezlikler	Kardeş donörler önerilmekte ancak taşıyıcı durumundan bahsedilmemektedir. Hasta grup donör olamaz.	*--
Wiskott Aldrich Sendromu	Hafif semptomatik taşıyıcıdan X'e bağlı trombositopeni için başarılı bir transplant gerçekleştirildiği bildirilmektedir. Hasta grup donör olamaz.	Liew E, et al. Haematologica. 2011
Kronik Granülomatöz hastalık	Kardeş donörler önerilmekte ancak taşıyıcı durumundan bahsedilmemektedir. Hasta grup donör olamaz.	
Kas iskelet hastalıkları,		West AH, et al. Familial myelodysplastic syndrome/
Osteomyelit	Kür sonrası 2 yıl ertelenmeli	acute leukemia syndromes: a review and utility for translational investigations.
Sistemik otoimmün hastalıklar	Eğer >1 organ etkilenmişse	Ann N Y Acad Sci. 2014
Romatizmal ateş	Kronik kalp hastalığı kanıtı olmayan bir ataktan 2 yıl sonra; ikinci komplikasyon varsa kalıcı erte	
Alerji		
Anafilaksi	Kanıtı anafilaksi öyküsü olan kişiler bağışçı olarak kabul edilmemelidir; Alerji ajanı biliniyorsa, gönüllünün uygunluğu ajana göre tartışılmalıdır.	*--
Alerji	Hipersensitivite riski olanlar, anestezi sırasında artan riski olması nedeni ile uygun değildir. ACD allerjisinde sadece periferik kök hücre toplanmalıdır.	Kang EM, et al. Blood 2002 Hsieh MM et al. JAMA. 2014
Endokrin hastalıklar		
Diabetes Mellitus	İnsülin ya da oral antidiyabetik kullanım ihtiyacı olanlar	Hsieh MM, et al. N Engl J Med. 2009
Hipertiroidi, Hipotiroidi	Tiroid fonksiyonları normal olan olgular donör olabilirler, kontrolsüz olgular uygun değildir.	
Nörolojik Hastalıklar		
Epilepsi	Atak olmadan tedavisiz 3 yıl geçirenler donör olabilir.	Ozsahin H, et al. Blood 2008
Serebral palsi	Uygulanabilen olgularda uygundur.	Okuya M, et al. Bone Marrow Transplant 2010
Psikiyatrik hastalıklar		
Depresyon/mental bozukluğu olanlar		*--
Dikkat eksikliği, hiperaktivite	Kontrollü olgular uygundur.	Soncini E, et al. BJH 2009
Gebelik	Hamilelik değerlendirmesi mutlak yapılmalıdır.	

	Hamilelik akraba dışı donör vericiliği için mutlak kontrendikedir ancak akraba içi alıcı için aciliyet söz konusu ise değerlendirilebilir. İkinci trimesterde güvenli ve başarılı bir şekilde toplanabilmektedir. Hamilelikte GCSF uygulaması kontrendike olduğu için, hamileler periferik kök hücre donörü olamazlar.
Gebelik/ düşük	Doğumdan 1 yıl sonra
İnfeksiyon hastalıkları	
38 1C'nin üzerinde ateş, grip benzeri hastalık	Semptomların gerilemesinden 2 hafta sonra
Bruselloz	Tam tedaviyi takiben en az 2 yıl ertelenir
Babesiosis	
Tüberküloz	Tedavi edildikten sonra 2 yıl erteleme
Chagas Hastalığı:	
Creutzfeldt–Jakob Hastalığı	İnsan hipofiz bezinden, duramater veya korneal greft alıcılarından Creutzfeldt-Jakob hastalığı için aile riski olanlardan veya bulaşıcı süngerimsi ensefalopati riski olanlarda kalıcı erteleme yapılmalıdır.
HIV enfeksiyonu	Kanıtlanmış HIV pozitifliği olan tüm donörler ve belirsiz veya şüpheli bir sonucu olan donörler kalıcı olarak ertelenmelidir
Tifus	X
İnsan T lenfotropik virus I/II enfeksiyonu	X
Leishmaniazis (Kala-azar)	X
Lepra	X
Menenjit	X
Malarya	Malarya antikorları için onaylanmış bir negatif immünolojik test sonucu olması koşuluyla, endemik bölgeye son ziyaretlerinden bu yana 6 ay geçmişse bağışçı olarak kabul edilebilir. Testler pozitif ise, gönüllü kalıcı olarak reddedilmelidir. Onaylanmış bir antikor testi mevcut değilse, endemik bölgeye son ziyaretin (3 yıl ve negatif test) geri dönüşünden itibaren minimum 3 yıllık semptomsuz bir süre geçerse kabul edilebilir. Sıtmanın endemik olduğu bir bölgeyi ziyaret eden diğer tüm kişiler, eğer malaryalı bölgede kaldıkları süre boyunca veya sonrasında ateşli dönem geçirmemişlerse, geri döndükten 6 ay sonra kabul edilebilirler. Ateşli atak geçiren bireyler, asemptomatik hale geldikten 6 ay sonra ve tedavinin kesilmesinden sonra onaylanmış bir immünolojik test sonucu negatifse kabul edilebilir.

	Onaylanmış bir antikor testi mevcut değilse, birey endemik alandan döndüğünden itibaren minimum 3 yıllık semptomsuz bir süre geçerse, donör olarak kabul edilebilir. Tanı konmuş sıtma öyküsü olan bireyler asemptomatik ve 3 yıl boyunca tedavisiz izlemde olana kadar ertelenmelidir.	
Toksoplazma	Klinik iyileşme sonrası 6 ay gecikme	Horowitz MM, Confer DL. Hematology Am Soc Hematol Educ program. 2005
Sfiliz	Klinik iyileşme sonrası 5 ay ertelenmeli	
Q ateşi	X	
Tropikal hastalıklar	Tropikal bölge dönüşü 6 ay sonra ve donör açıklanamayan bir ateş veya hastalığa yakalanmadıysa izin verilir.	
Aşı uygulamaları		
Zayıflatılmış bakteri ve virüs içeren aşılar (BCG, sarı humma, kızamıkçık, kızamık, poliomiyelit (oral), kabakulak, zayıflatılmış canlı tifo ateş aşısı, zayıflatılmış canlı kolera aşısı)	4 hafta ertelenmelidir	
Ölü bakteri içeren aşılar (Kolera, tifo, kapsüler polisakkarit tifo ateş aşısı, oral tifus)	Klinik bulgu yoksa kabul edilebilir	
İnaktif virüs aşıları (Çocuk felci (İnjesiyon), grip)	Klinik bulgu yoksa kabul edilebilir	
Toksinler / toksoidler (Difteri, tetanoz)	Klinik bulgu yoksa kabul edilebilir	
Diğer aşılar (Hepatit A ve B aşısı):	Klinik bulgu yoksa kabul et ve maruz kalmamışsa kabul edilebilir	
Diğer aşılar (Kuduz, kene ilişkili ensefalit)	Maruziyet sonrası 1 yıl geçmişse ve Klinik bulgu yoksa kabul edilebilir	
İlaçlar	Her merkezin ilaçlar sağlık personeli tarafından onaylanan, bağışçıların kabul edilebilirliği ile ilgili kuralları içeren yaygın olarak kullanılan ilaçların bir listesinin bulunması önerilir. Bir ilacın alınması, vericiyi diskalifiye edebilecek alta yatan bir hastalığı gösterebilir. Kanıtlanmış bir teratojenik etkiye sahip ilaçlarla tedavi edilen donörler, ilacın farmakokinetik özelliklerine göre bir süre için ertelenmelidir. Kanıtlanmış hepatotoksisite etkisi olan ilaçlarla tedavi edilen donörler, ilacın farmakokinetik özellikleri ile tutarlı bir süre için ertelenmelidir. Toksinlerin veya reçeteli ilaçların kötüye kullanılması, IV uyuşturucu bağımlılığı öyküsü dışlanmalıdır	
Organ ve kök hücre alıcısı olanlar	X	
Piercing: Dövme	İşlem sonrası 12 ay ertelenir.	
Cerrahi	Büyük cerrahi: genellikle 6 ay erteleme. Küçük cerrahi (örneğin diş çekimi): Komplikasyon yoksa 1	

	hafta erteleme yapılmalıdır. Mide rezeksiyonu öyküsü olan kişiler genellikle kalıcı olarak ertelenmelidir.
Travma	Ciddi SSS ve kafa travması olanlar dışlanmalıdır.

Kordon kanı örneklerinden hangilerini dışlayalım?

Kordon kanı uygunluğunun tanımlanmasında anne yaşı önemlidir. Anne'nin 18-35 y arasında olması ve doğumun ise 37-40 hafta arasında yapılmış olması istenir.

Anne yaşı: Anne yaşının 18'in altında veya 35'in üstü

Klinik durumlar: Diabetes mellitus gibi maternal hastalıklar, ateş ($>38^{\circ}$ C)

Pozitif anti mikrobiyal testlerin varlığı: HBsAg, anti-HBs, HBeAg, anti-HBe, anti-HBc, anti-HCV, VDRL/RPR, anti-HIV1-2, CMV IgM, rubella, IgM, toxo IgM ve HSV IgM

Obstetrik problemler: 2.000 gramın altında yeni doğan, erken membrane rupture, preeklamps, çoğul gebelik durumlarında akraba dışı kullanım için kordon kanı dışlanır.

Kordon kanı tedarik ve saklama merkezlerinin, yüksek riskli akraba kordon kanı örnekleri için bireysel değerlendirme yapması, acil medikal ihtiyaç yönünden nakil merkezleri ile yüksek riskli ürün kullanımı yönünden iletişim kurmaları gerekebilir.

Acil medikal ihtiyaçtan dolayı hangi donörleri yüksek riskli kabul edelim?

Acil medikal ihtiyaç durumunda hasta, donör ve hasta yakınları yüksek riskli donör olduğu konusunda bilgilendirilerek yeniden onam alınır.

Dişabetik Donör: Risk durumu endokrin konsültasyonu ile belirlenir. Donör anti-dişabet ilaçları kullanıyor ise kök hücre toplama işleminden 2-4 gün önce kesilir. Kök hücre toplama işlemi tamamlanıncaya kadar kan şekeri kontrolü endokrin uzmanının yakın takibi ile insülin ile ayarlanır.

Koroner arter hastalığı olan donörler: Risk durumu Kardiyolojik değerlendirme ile belirlenir. Kök hücre toplama işlemi tamamlanıncaya kadar kardiyoloji uzmanı tarafından yakın takip edilmelidir.

Mikrobiyal pozitiflik saptanan donörler: HBV, HCV pozitif, bakteriyel ya da diğer mikrobial pozitiflik durumu olanlar. Donörde CMV pozitifliği olan donörler; Alıcı CMV negatif, CMV pozitif donör olması halinde alıcıya verilecek kan ürünleri filtreden geçirilerek lokositi azaltılmalı ($\leq 10^5$), CMV reaktivasyonu için erken tedavi yaklaşımı izlenmelidir.

İyileşmekte olan Hepatit B (Anti-HBs ve Anti-HBc pozitif) veya sadece Anti-HBc pozitif nakil hastaları hazırlama rejiminden itibaren nükleozid analogları ile tedavi edilmelidir. Bu hastalar seronegatif hastalar gibi aşılmalıdırlar. Hastanın donörü toplamadan önce aşılanırsa hastanın aşıya cevabı daha iyidir.

Belirtilenler dışındaki durumlarda nakil merkezi sorumlusu veya medikal sorumlusu ve ilgili branş sorumlularının değerlendirmesi sonucunda yüksek riskli donörler olarak kabul edilebilirler. Bu durum Kalite Yöneticisi tarafından sapma formu ile belgelenmelidir.

Donörden toplanan biyolojik olarak uygun olmayan ürünlerin yönetimi ise Doku Merkezlerinin yürürlükteki yönetmelikte yazılı talimatlara uygun hazırlanan iş akışına göre yapılır.

Donör Dışlama Önerileri

- **Donör güvenliği yönünden akraba donörler için donör dışlama ölçütleri oluşturulmalı ve buna uyulmalıdır (Kanun ve yönetmelikler, Uluslararası standartlar).**
- **Akraba dışı donörlerin dışlanması için Dünya Kemik İliği Donör Birliği (WMDA)'nin dışlama ölçütlerine uyulmalıdır (Uzman görüşü).**
- **Pediyatrik donörler aile içi donörler olduğundan, aile içi donör dışlama ölçütleri uygulanmalı, ilave olarak bilimsel çalışmalarda Pediyatrik Donör Dışlama Tablosunda yer alan hallerde dışlanmalıdır (Uzman görüşü).**
- **Obstetrik problemler 2.000 gr altında yeni doğan, erken membrane ruptürü, preeklampsi ve çoğul gebelik durumlarında akraba dışı kullanım için kordon kanı dışlanmalıdır. Ayrıca bilimsel çalışmalarda Kordon Kanı Dışlama Tablosunda yer alan hallerde dışlanmalıdır (Uzman görüşü).**

Donör takibini nasıl ve ne kadar süre yapalım?

Hematopoietik kök hücre donörleri G-CSF uygulamasından sonra 10 yıl, G-CSF uygulanmayan donörler ise işlemten sonra 12 ay takip edilmelidir (Çok düşük kanıt düzeyi) (479-489) Lenfosit donasyonu yapılan durumlarda ise lenfosit alt gruplarının 6 ay boyunca takip edilmesi önerilmektedir (1. hafta, 1. ay, 3. ay ve 6. ay lenfosit alt gruplarının analizi).

Hematopoietik kök hücre donörlerinde bildirilen yan etki ve olumsuzlukların çoğu erken dönem ortaya çıkanlardır. Genellikle periferik kök hücre bağıışı için G-CSF ilişkili, kemik iliği bağıışı sırasında ise anestezi ilişkilidir. Donörlerde (özellikle G-CSF uygulananlarda) normal aktiviteye dönüş süresi ortalama 7 gündür ve 4 haftadan sonra medikal tedavi gerektiren sorun beklenmemektedir. NMDP'nin 2408 akraba dışı donörde yaptığı ileriye dönük çalışmada olumsuz olay % 0.6 oranında ve bunların G-CSF ya da kateter ilişkili olduğu görülmüştür. G-CSF kullanımına bağılı geç dönem olası yan etkiler; tromboembolik ve kardiyovasküler olaylar ile kanser ve otoimmün hastalık riskinde artıştır. Ancak literatürde bugüne kadar mevcut kısıtlı sayıda çalışmanın hiçbirinde risk artışı saptanmamıştır (473). G-CSF kullanımı sonrası MDS/AML risk artışı bugüne dek saptanmamakla birlikte bu konudaki çekince, bu donörlerin izlem süresinin uzun olmasını gerektirmektedir.

Donör takibi konusunda kanıt düzeyi yüksek randomize çalışma bulunmamaktadır. Uzun dönem yan etki verileri daha çok ileriye ya da geriye dönük aile içi ya da aile dışı donör izlem verilerine dayanmaktadır. Literatür, kemik iliği bankalarının önerilerini içeren kılavuzlar şeklinde ve daha çok akraba dışı verici üzerine yoğunlaşmaktadır. Akraba verici hakkında öneriler net değildir. Kılavuzlardaki öneriler genellikle birbiriyle uyumludur, ancak yapılan uluslararası bir araştırma katılan merkezlerin önerilere uyumunun düşük olduğunu göstermektedir.

Takip süresi ve şeklinin donörün yaşına göre farklılık gösterebileceği vurgulansa da bu konuda net bir öneriye rastlanmamıştır. Her ne kadar literatürdeki çalışmalar akraba dışı vericiye odaklansa da yaş grubundan bağımsız olarak akraba ve akraba dışı vericilerde aynı izlem şeması kullanılabileceği vurgulanmaktadır. Periferik kök hücre/kemik iliği donörleri için dışlama kriterleri farklı olduğundan, ortaya çıkan sorunların karşılaştırılmasında yanlılık yaratabileceği unutulmamalıdır.

Donör takibinin yapılacağı merkez ve takibin maliyeti konusunda tam bir fikir birliği sağlanabilmiş değildir. ZKRD 2017 kılavuzu önerisine göre her merkez kendi donörünü takip etmelidir. Maliyetlerin ise sosyal güvenlik sisteminde karşılanması en akla yatkın seçenektir.

Ülkemizde donör takibi konusunda TÜRKÖK ile iletişime geçilerek kullanılan mevcut donör takip işlemi geliştirilebilir. Ayrıca ülkemizde donör takibi konusunda mevcut durumun ortaya çıkarılmasına yönelik bir araştırma çalışması planlanabilir.

Donör Takibi Önerileri

- **Hematopoietik kök hücre donörleri G-CSF uygulamasından sonra 10 yıl, G-CSF uygulanmayan donörler ise işlemten sonra 12 ay takip edilmelidir. Akraba ve akraba dışı donörlerde benzer yol izlenmelidir (Çok düşük kanıt düzeyi).**
- **Lenfosit donasyonu yapılan durumlarda ise lenfosit alt gruplarının 6 ay boyunca takip edilmesi önerilmektedir (1. hafta, 1. ay, 3. ay ve 6. ay lenfosit alt gruplarının analizi) (Yaygın kullanım).**
- **Ülkemizde donör takibi konusunda TÜRKÖK ile iletişime geçilerek kullanılan mevcut donör takip işlemi geliştirilebilir.**

10. DONÖR KAYITLARI

Avrupa Birliğinin 95/46/EC sayılı direktifi, donörlerin kişisel bilgilerin gizliliğini ve kişisel hakları korumak için oluşturulmuştur. Bu açıdan oluşturulan yasaların öngördüğü koşullardan biri, donörlerin kendileri hakkındaki kişisel bilgilerin toplanması, saklanması veya ifşa edilmesi konusunda yazılı onamların alınması koşuludur (Kan ve Kan Ürünleri Yönetmeliği Resmi Gazete Tarihi:4.12.2008, Resmi Gazete No:27074).

Kordon Kanı Bankacılığı Yönetmeliği Resmi Gazete: 5 Temmuz 2005 Salı - Sayı :25866 Madde 25, bankaları donörlerin adres ve kimlik bilgileri ile HLA tiplendirmesi bilgilerini kodlanmış halde ayrı ayrı saklanmasını ve veri güvenliğinin sağlanması için yeterli güvenlik tedbirlerini alınmasını zorunlu tutar.

Donör ve doku, hücre ürünü dosyaları veri güvenliği sağlanmış elektronik sistemler veya diğer dosya sistemlerinden yararlanacak şekilde aşağıdaki bilgileri içerir:

Verici bilgileri

Tedarik işlemi ve nakil işlemine ait bilgiler

Kalite kontrol bilgileri (Canlılık, CD34, mikrobiyolojik analizler, kan ve doku grupları gibi)

Etiketleme ve kodlamaya ait bilgiler

Depolama bilgileri

Nakil sonrası engraftman, yaşam ölçütleri, GVHD, yan etki ve mortalite bilgileri

İşlem takip dosyası: Kordon kanı saklanması talep eden kişi kayıtlarının, saklamaya değer bulunan kordon kanlarının, işlem verilerinin, saklama tarih ve sürelerinin, nakil ve nakil sonrası özet verilerinin kaydedildiği genel kayıt dosyası.

İmha bilgileri imhaya giden ürünlerin kaydedildiği dosya

Olumsuz olay ve yan etki bildirimi bilgileri

Arşiv sistemi: Klasik arşiv ve tüm bu sistemlerin yedeklendiği bilgisayar sistemleri (veri yedekleme destekli, izole sistem donanım ve özel yazılım destekli yedekleme için yeterli yazılım ve donanım).

Donör ve donörlere ait doku ve hücre ürünlerine ait veriler Ulusal Yönetmeliklerin belirttiği süre boyunca korunmalıdır.

Donör Kayıtları

- **Kişisel bilgilerin toplanması, saklanması ve paylaşılması konusunda yazılı onamlar alınmalıdır.**
- **Donör kayıtları doğru girilmeli, veri güvenliği sağlanmalı, veriler yedeklenmelidir.**
- **Donör ve donörlere ait doku ve hücre ürünlerine ait veriler en az, hücresel ürün kullanıldıkta ya da imha edildikten sonraki 30 yıl boyunca saklanmalıdır (Tümü için Ulusal kanun ve yönetmelikler, uluslararası standartlar).**

Kaynaklar

1. Shaw BE, Arguello R, Garcia-Sepulveda CA, Madrigal JA. The impact of HLA genotyping on survival following unrelated donor haematopoietic stem cell transplantation. Br J Haematol 2010;150(3):251-258.
2. Tiercy JM. How to select the best available related or unrelated donor of hematopoietic stem cells? Haematologica 2016;101(6):680-687.
3. Houdová L, Fetter M, Jindra P, et al. Optimal Donor Selection During Verification Process: Which Factors Are Worth Knowing? Transplant Proc 2018;50(10):3082-3087
4. Dehn J, Spellman S, Hurley CK, et al. Selection of unrelated donors and cord blood units for hematopoietic cell transplantation: guidelines from the NMDP/CIBMTR. Blood 2019 Sep 19;134(12):924-934
5. Little AM, Green Aharvey J, et al. S. BSHI Guideline: HLA matching and donor selection for haematopoietic progenitor cell transplantation. International Journal of Immunogenetics 2016;43(5):263-286.
6. Robert A. Bray I, Carolyn K, et al. National Marrow Donor Program HLA Matching Guidelines for Unrelated Adult donor hematopoietic cell transplants. Biol Blood Marrow Transplant 2008;14:45-53.
7. Morishima Y, Kashiwase K, Matsuo K, et al. Biological significance of HLA locus matchmatching in unrelated donor bone marrow transplantation. Blood 2015;125(7):1189-1197.
8. Passweg JR, Schanz U, Chalandon Y, et al. High-resolution HLA matching in unrelated donor transplantation in Switzerland: differential impact of class I and class II mismatches may

- reflect selection of nonimmunogenic or weakly immunogenic DRB1/DQB1 disparities. *Bone Marrow Transplant* 2015;50(9):1201-1205.
9. Chalandon Y, Tiercy JM, Schanz U, et al; Swiss Transplant Working Group for Blood and Marrow Transplantation (STABMT); Swiss National Donor Registry. Impact of high-resolution matching in allogeneic unrelated donor stem cell transplantation in Switzerland. *Bone Marrow Transplant* 2006 ;37(10):909-916.
 10. Ringden O, Schaffer M, Le Blanc K, et al. Which Donor Should Be Chosen for Hematopoietic Stem Cell Transplantation among Unrelated HLA-A,-B, and -DRB1 Genomically Identical Volunteers? *Biol Blood Marrow Transplant* 2004;10(2):128-134.
 11. Fernández-Vin˜a MA, Klein JP, Haagenson M, et al. Multiple mismatches at the low expression HLA loci DP, DQ and DRB3/4/5 associate with adverse outcomes in hematopoietic stem cell transplantation. *Blood* 2013;121(22):4603-4610.
 12. Pidala J, Lee SJ, Ahn KW, et al. Nonpermissive HLA-DPB1 mismatch increases mortality after myeloablative unrelated allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Blood* 2014;124(16):2596-2606 .
 13. Fleischhauer K, Shaw BE, Gooley T, et al. Effect of T-cell-epitopematching at HLA-DPB1 in recipients of unrelated-donor haemopoietic-cell transplantation: a retrospective study. *Lancet Oncol* 2012;13(4):366-374.
 14. Crocchiolo R, Zino E, Vago L et al. Nonpermissive HLA-DPB1 disparity is a significant independent risk factor for mortality after unrelated hematopoietic stem cell transplantation *Blood* 2009;114(7):1437-1344.
 15. Detrait M, Morisset S, Chalandon Y, et al. Suggestive evidence of a role of HLA-DRB4 mismatches in the outcome of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation with HLA-10/10-matched unrelated donors: a French–Swiss retrospective study. *Bone Marrow Transplant* 2015; 50(10):1316-1320.
 16. Ducreux S, Dubois V, Amokrane K, et al. HLA-DRB3/4/5 mismatches are associated with increased risk of acute GVHD in 10/10 matched unrelated donor hematopoietic cell transplantation. *American Journal of Hematology* 2018.
 17. Barker JN, Byam J, Scaradavou A. How I treat: the selection and acquisition of unrelated cord blood grafts. *Blood* 2011; 117: 2332-2339.
 18. Barker JN, Scaradavou A, Stevens CE, et al. Combined effect of total nucleated cell dose and HLA match on transplantation outcome in 1061 cord blood recipients with hematologic malignancies. *Blood* 2010;115(9):1843-1849.
 19. Eapen M, Rubinstein P, Zhang MJ, et al. Outcomes of transplantation of unrelated donor umbilical cord blood and bone marrow in children with acute leukaemia: a comparison study *Lancet* 2007;369(9577):1947-1954.
 20. Armstrong AE, Smyth E, Helenowski IB, et al. The Impact of High-resolution HLA-A, HLA-B, HLA-C, and HLA-DRB1 on Transplant-related Outcomes in Single-unit Umbilical Cord Blood Transplantation in Pediatric Patients. *J Pediatr Hematol Oncol* 2017;39:26–32.
 21. Eapen E, Wang T, Veys PA et al. Allele-level HLA matching for umbilical cord blood transplantation for non-malignant diseases in children: a retrospective analysis. *Lancet Haematol* 2017; 4(7): e325–e333.
 22. Szabolcs P, Niedzwiecki D. Immune reconstitution after unrelated cord blood transplantation. *Cytotherapy*. 2007;9(2):111-122.
 23. Mallhi KK, Smith AR, DeFor TE, et al. Allele-Level HLA Matching Impacts Key Outcomes Following Umbilical Cord Blood Transplantation for Inherited Metabolic Disorders. *Biol Blood Marrow Transplant* 2017;23(1):119-125.
 24. Eapen M, Klein JP, Sanz GF, et al. Impact of donor-recipient HLA-matching at HLA-A, -B, -C and –DRB1 on outcomes after umbilical cord blood transplantation for leukemia and myelodysplastic syndrome: a retrospective analysis. *Lancet Oncol* 2011; 12:1214-1221.
 25. Flomenberg N, Baxter-Lowe LA, Confer D, et al. Impact of HLA class I and class II high-resolution matching on outcomes of unrelated donor bone marrow transplantation: HLA-C

- mismatching is associated with a strong adverse effect on transplantation outcome. *Blood* 2004;104:1923-1930.
26. Tiercy JM. HLA-C incompatibilities in allogeneic unrelated hematopoietic stem cell transplantation. *Front Immunol* 2014; 5:216.
 27. Kögler G, Enczmann J, Rocha V, et al. High-resolution HLA typing by sequencing for HLA-A, -B, -C, -DR, -DQ in 122 unrelated cord blood/patient pair transplants hardly improves long-term clinical outcome. *Bone Marrow Transplant* 2005;36(12):1033-1041.
 28. Kanda Y, Kanda J, Atsuta Y, et al. Impact of a single human leucocyte antigen (HLA) allele mismatch on the outcome of unrelated bone marrow transplantation over two time periods. A retrospective analysis of 3003 patients from the HLA Working Group of the Japan Society for Blood and Marrow Transplantation. *Br J Haematol* 2013;161(4):566-567.
 29. Gomez-Arteaga A, Gyurkocza B. Recent advances in allogeneic hematopoietic cell transplantation for acute myeloid leukemia. *Curr Opin Hematol* 2020 Jan 6.
 30. Gagelmann N, Bacigalupo A, Rambaldi A, et al. Haploidentical Stem Cell Transplantation With Posttransplant Cyclophosphamide Therapy vs Other Donor Transplantations in Adults With Hematologic Cancers: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol* 2019 Oct.
 31. Fleischhauer K. Selection of matched unrelated donors moving forward: from HLA allele counting to functional matching. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2019;2019(1):532-538.
 32. Tiercy JM. Unrelated hematopoietic stem cell donor matching probability and search algorithm. *Bone Marrow Res* 2012;2012: 695018.
 33. Bettens F, Passweg J, Schanz U, et al. Impact of HLA-DPB1 haplotypes on outcome of 10/10 matched unrelated hematopoietic stem cell donor transplants depends on MHC-linked microsatellite polymorphisms. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2012;18(4): 608-616.
 34. Lee SJ, Klein J, Haagenson M, et al. High-resolution donor-recipient HLA matching contributes to the success of unrelated donor marrow transplantation. *Blood* 2007;110 (13):4576-4583.
 35. Petersdorf EW. Genetics of graft-versus-host disease: the major histocompatibility complex. *Blood Rev* 2013;27(1):1-12.
 36. Furst D, Muller C, Vucinic V, et al. High-resolution HLA matching in hematopoietic stem cell transplantation: a retrospective collaborative analysis. *Blood* 2013;122(18):3220-3229.
 37. Horan J, Wang T, Haagenson M, et al. Evaluation of HLA matching in unrelated hematopoietic stem cell transplantation for nonmalignant disorders. *Blood* 2012;120 (14):2918-2924.
 38. Woolfrey A, Klein JP, Haagenson M, et al. HLA-C antigen mismatch is associated with worse outcome in unrelated donor peripheral blood stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2011;17(6):885-892.
 39. Tiercy JM. HLA-C incompatibilities in allogeneic unrelated hematopoietic stem cell transplantation. *Front Immunol* 2014; 5:216.
 40. Ludajic K, Balavarca Y, Bickeboller H, et al. Impact of HLA-DPB1 allelic and single amino acid mismatches on HSCT. *Br J Haematol* 2008;142(3):436-443.
 41. Fernandez-Vina MA, Klein JP, Haagenson M, et al. Multiple mismatches at the low expression HLA loci DP, DQ, and DRB3/4/5 associate with adverse outcomes in hematopoietic stem cell transplantation. *Blood* 2013;121(22):4603-4610.
 42. Ciurea SO, et al. High risk of graft failure in patients with anti-HLA antibodies undergoing haploidentical stem-cell transplantation. *Transplantation* 2009;88(8):1019-1024.
 43. Chang YJ, et al. Donor-specific anti-human leukocyte antigen antibodies were associated with primary graft failure after unmanipulated haploidentical blood and marrow transplantation: a prospective study with randomly assigned training and validation sets. *J Hematol Oncol* 2015;10;8:84.
 44. Spellman S, et al. The detection of donor-directed, HLA-specific allo antibodies in recipients of unrelated hematopoietic cell transplantation is predictive of graft failure. *Blood* 2010;115(13):2704-2708.

45. Kongtim P et al. Donor Specific Anti-HLA Antibody and Risk of Graft Failure in Haploidentical Stem Cell Transplantation. *Adv Hematol* 2016;4025073.
46. Ciurea SO et al. Donor-specific anti-HLA Abs and graft failure in matched unrelated donor hematopoietic stem cell transplantation. *Blood* 2011;118(22):5957-64.
47. Zhao X et al. Donor-Specific Anti-Human Leukocyte Antigen Antibodies Predict Prolonged Isolated Thrombocytopenia and Inferior Outcomes of Haploidentical Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *J Immunol Res* 2017;1043836
48. Ciurea et al. The European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) Consensus Guidelines for the Detection and Treatment of Donor-specific Anti-HLA Antibodies (DSA) in Haploidentical Hematopoietic Cell Transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2018;53(5):521-534.
49. Ciurea et al. The European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) consensus recommendations for donor selection in haploidentical hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2019 Mar 4.
50. Ciurea SO, Champlin RE. Donors election in T cell-replete haploidentical hematopoietic stem cell transplantation: knowns, unknowns, and controversies. *Biol Blood Marrow Transplant* 2013;19(2):180-4.
51. Yoshihara S, et al. Risk and prevention of graft failure in patients with preexisting donor-specific HLA antibodies undergoing unmanipulated haploidentical SCT. *Bone Marrow Transplant* 2012;47(4):508-15.
52. Ciurea SO, Thall PF, Milton DR, et al. Complement-Binding Donor-Specific Anti-HLA Antibodies and Risk of Primary Graft Failure in Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015;21(8):1392-8
53. Weisdorf D, Cooley S, Wang T. et al. KIR Donor Selection: Feasibility in Identifying better Donors. *Biol Blood Marrow Transplant* 2019;25(1):e28-e32.
54. Bachanova V, Weisdorf DJ, Wang T, et al. Donor KIR B Genotype Improves Progression-Free Survival of Non-Hodgkin Lymphoma Patients Receiving Unrelated Donor Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2016;22(9):1602-1607.
55. Locatelli F, Moretta F, Brescia L, et al. Natural killer cells in the treatment of highrisk acute leukaemia. *Semin Immunol* 2014;26(2):173-179.
56. Ruggeri L, Parisi S, Urbani E, et al. Alloreactive natural killer cells for the treatment of acute myeloid leukemia: from stem cell transplantation to adoptive immunotherapy. *Front Immunol* 2015;6: 479.
57. Impola U, Turpeinen H, Alakulppi N, et al. Donor haplotype B of NK KIR receptor reduces the relapse risk in HLA-identical sibling hematopoietic stem cell transplantation of AML patients. *Front Immunol* 2014;5:405.
58. Wanquet A, Bramanti S, Harbi S, et al. Killer cell immunoglobulin-like receptor-ligand mismatch in donor versus recipient direction provides better graft-versus-tumor effect in patients with hematologic malignancies undergoing allogeneic T cell-replete haploidentical transplantation followed by post-transplant cyclophosphamide. *Biol Blood Marrow Transplant* 2018;24(3):549-54.
59. Symons HJ, Leffell MS, Rossiter ND, et al . Improved survival with inhibitory killer immunoglobulin receptor (KIR) gene mismatches and KIR haplotype B donors after nonmyeloablative, HLA-haploidentical bone marrow transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2010;16(4):533-542.
60. Shimoni A, Labopin M, Lorentino F, et al. Killer cell immunoglobulin-like receptor ligand mismatching and outcome after haploidentical transplantation with post-transplant cyclophosphamide. *Leukemia* 2018 .
61. Kanga, M. Mourya, T. Seth, J. et al. Role of Killer Immunoglobulin-like Receptor-Ligand Interactions in Human Leukocyte Antigen-Matched Sibling Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Transpl Proc* 2012;44(4):919-21.

62. Hsu KC, Keever-Taylor CA, Wilton A, et al. Improved outcome in HLA-identical sibling hematopoietic stem cell transplantation for acute myelogenous leukemia predicted by KIR and HLA genotypes. *Blood* 2005;105:4878.
63. Lee CJ, Savani BN, Mohty M, et al. Haploidentical hematopoietic cell transplantation for adult acute myeloid leukemia: a position statement from the Acute Leukemia Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *Haematologica* 2017;102(11):1810–1822.
64. Shimoni A. et al BCI (revision) 2019; TCT 2019 – oral presentation
65. Weisdorf D. Can haploidentical transplantation meet all patients' needs? *Best Pract Res Clin Haematol* 2018;31(4):410-413
66. Jones R, Horowitz MM. Should an HLA-matched donor still be considered the perfect donor? *Lancet* 2018;5:e388-e39
67. Kollman C, Spellman SR, Zhang MJ, et al. The effect of donor characteristics on survival after unrelated donor transplantation for hematologic malignancy. *Blood* 2016;127(2): 260-267.
68. Dohner H, Estey E, Grimwade D, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN Recommendations an international expert panel. *Blood* 2017;129:424-447.
69. im HT, Zhang MJ, Woolfrey AE. Donor and recipient sex in allogeneic stem cell transplantation: what really matters. *Haematologica* 2016;101(10):1260-1266.
70. Markiewicz M, Siekiera U, Dzierzak-Mietla M, et al. The Impact of H-Y Mismatches on Results of HLA-Matched Unrelated Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Transplant Proc* 2010;42(8):3297-300.
71. Wang Y, Wu DP, Liu QF, et al. Donor and recipient age, gender, and ABO incompatibility regardless of donor source: Validated criteria for donor selection for hematopoietic transplants. *Leukemia* 2018;32(2):492-498.
72. Kollman C, Howe CW, Anasetti C, Antin JH, 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.
73. Ayuk F, Beelen DW, Bornhäuser M, et al. Relative impact of HLA matching and non-HLA donor characteristics on outcomes of allogeneic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome. *Biol Blood Marrow Transplant* 2018;24(12):2558-2567.
74. Kollman C, Spellman SR, Zhang MJ, et al. The effect of donor characteristics on survival after unrelated donor transplantation for hematologic malignancy. *Blood* 2016;127(2): 260-267.
75. Meybodi MA, Cao W, Luznik L, et al. HLA-haploidentical vs matched sibling hematopoietic cell transplantation: a systematic review and meta-analysis. *Blood Adv* 2019;3(17):2581-2585.
76. Arcuri LJ, Aguilar MTM, Ribeiro AAF, et al. Haploidentical Transplantation with Post-Transplant Cyclophosphamide Versus Unrelated Donor Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Systematic Review and Meta Analysis: Arcuri LJ et al. *Biol Blood Marrow Transplant* 2019.
77. Shouval R, Fein JA, Labopin M, et al. Outcomes of allogeneic haematopoietic stem cell transplantation from HLA-matched and alternative donors: a European Society for Blood and Marrow Transplantation registry retrospective analysis. *Lancet Haematol* 2019;6(11):e573-e584.
78. Peffault de Latour R, Porcher R, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in Fanconi anemia: the European Group for Blood and Marrow Transplantation experience. *Blood* 2013 19;122(26):4279-4286.
79. Bizzetto R, Bonfim C, Rocha V, et al. Outcomes after related and unrelated umbilical cord blood transplantation for hereditary bone marrow failure syndromes other than Fanconi anemia. *Haematologica* 2011;96(1):134-141.
80. Dufour C. How I manage patients with Fanconi anaemia. *Br J Haematol* 2017;178(1):32-47.
81. Fioredda F, Iacobelli S, van Biezen A, et al. Severe aplastic anemia the inborn error and the pediatric disease working parties of the European Society for Blood and Bone Marrow Transplantation (EBMT) and stem cell transplant for Immunodeficiencies in Europe (SCETIDE).

- Stem cell transplantation in severe congenital neutropenia: an analysis from the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *Blood* 2015;126(16):1885-1892.
82. Barbaro P, VEDI A. Survival after hematopoietic stem cell transplant in patients with dyskeratosis congenita: a systematic review of the literature. *Biol Blood Marrow Transplant* 2016;22(7):1152-1158.
 83. Fagioli F, Quarello P, Zecca M, et al. Haematopoietic stem cell transplantation for diamond Blackfan anaemia: a report from the Italian association of Paediatric Haematology and oncology registry. *Br J Haematol* 2014;165(5):673-681 .
 84. Gennery AR, Slatte MA, Grandin L. Inborn Errors Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation, European Society for Immunodeficiency, et al. Transplantation of hematopoietic stem cells and long-term survival for primary immunodeficiencies in Europe: entering a new century, do we do better? *J Allergy Clin Immunol*. 2010;126(3):602-610.
 85. Pai S-Y, Logan BR, Griffith LM, et al. Transplantation outcomes for severe combined immunodeficiency, 2000–2009. *N Engl J Med* 2014;371(5):434-446.
 86. Dvorak CC, Hassan A, Slatte MA, et al. Comparison of outcomes of hematopoietic stem cell transplantation without chemotherapy conditioning by using matched sibling and unrelated donors for treatment of severe combined immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2014;134(4):935-943 .
 87. Balashov D, Shcherbina A, Maschan M, et al. Single center experience of unrelated and haploidentical stem cell transplantation with TCR $\alpha\beta$ and CD19 depletion in children with primary immunodeficiency syndromes. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015;21(11):1955-1962.
 88. Shah RM, Elfeky R, Nademi Z, et al. T-cell receptor $\alpha\beta$ + and CD19+ cell-depleted haploidentical and mismatched hematopoietic stem cell transplantation in primary immune deficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2018;141(4): 1417-1426
 89. Güngör T, Albert MH, Teira P, et al. Reduced-intensity conditioning and HLA-matched haemopoietic stemcell transplantation in patients with chronic granulomatous disease: a prospective multicentre study. *Lancet* 2014;383(9915): 436-48.
 90. Fox TA, Chakraverty R, Burns S, et al. Successful outcome following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in adults with primary immunodeficiency. *Blood* 2018;131(8):917-931.
 91. Slack J, Albert MH, Balashov D. Inborn Errors Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation and the European Society for Immunodeficiencies, Stem Cell Transplant for Immunodeficiencies in Europe (SCETIDE), Center for International Blood and Marrow Transplant Research, Primary Immunodeficiency Treatment Consortium, et al. Outcome of haematopoietic stem cell transplantation for DNA-double strand breakage repair disorders. *J Allergy Clin Immunol* 2018;141:322–328.
 92. Aldenhoven M, Jones SA, Bonney D, et al. Hematopoietic cell transplantation for mucopolysaccharidosis patients is safe and effective: results after implementation of international guidelines. *Biol Blood Marrow Transpl* 2015;21(6):1106-1109.
 93. Boelens JJ, Wynn RF, O'Meara A, et al. Outcomes of hematopoietic stem cell transplantation for Hurler's syndrome in Europe: a risk factor analysis for graft failure. *Bone Marrow Transplant* 2007;40(3):225-33
 94. Driessen GJ, Gerritsen EJ, Fischer A, et al. Long-term outcome of haematopoietic stem cell transplantation in autosomal recessive osteopetrosis: an EBMT report. *Bone Marrow Transpl* 2003;32(7):657-663
 95. Shadur B, Zaidman I, NaserEddin A, et al. Successful hematopoietic stem cell transplantation for osteopetrosis using reduced intensity conditioning. *Pediatr Blood Cancer* 2018;65(6):e27010
 96. Devillier R, Dalle JH, Kulasekararaj A, et al. Unrelated alternative donor transplantation for severe acquired aplastic anemia: a study from the French Society of Bone Marrow

- Transplantation and Cell Therapies and the EBMT Severe Aplastic Anemia Working Party. *Haematologica* 2016;101(7):884-890.
97. Samarasinghe S, Webb DK. How I manage aplastic anaemia in children. *Br J Haematol* 2012;157(1):26-40.
 98. Dufour C, Veys P, Carraro E, et al. Similar outcome of upfront-unrelated and matched sibling stem cell transplantation in idiopathic paediatric aplastic anaemia. A study on behalf of the UK Paediatric BMT Working Party, Paediatric Diseases Working Party and Severe Aplastic Anaemia Working Party of EBMT. *Br J Haematol* 2015;171(4):585-594 .
 99. Choi YB, Yi ES, Lee JW, et al. Immunosuppressive therapy versus alternative donor hematopoietic stem cell transplantation for children with severe aplastic anemia who lack an HLA-matched familial donor. *Bone Marrow Transplant* 2017;52(1):47-52.
 100. Xu LP, Wang SQ, Wu DP, et al. Haplo-identical transplantation for acquired severe aplastic anaemia in a multicentre prospective study. *Br J Haematol* 2016;175(2):265-274.
 101. Xu LP, Zhang XH, Wang FR, et al. Haploidentical transplantation for pediatric patients with acquired severe aplastic anemia. *Bone Marrow Transplant* 2017;52(3):381-387.
 102. Bacigalupo A. Alternative donor transplants for severe aplastic anemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2018 Nov 30;2018(1):467-473.
 103. Bacigalupo A, Giammarco S. Haploidentical donor transplants for severe aplastic anemia. *Semin Hematol*. 2019 Jul;56(3):190-193.
 104. Li C, Wu X, Feng X, et al. A novel conditioning regimen improves outcomes in beta-thalassemia major patients using unrelated donor peripheral blood stem cell transplantation. *Blood* 2012;120(19):3875-3878.
 105. Guilcher GMT, Truong TH, Saraf SL, et al. Curative therapies allogeneic hematopoietic cell transplantation from matched related donors using myeloablative, reduced intensity, and nonmyeloablative conditioning in sickle cell disease. *Semin Hematol* 2018;55(2):87-93.
 106. Gaziev D, Galimberti M, Lucarelli G, et al. Bone marrow transplantation from alternative donors for thalassemia: HLA-phenotypically identical relative and HLA-nonidentical sibling or parent transplants. *Bone Marrow Transplant* 2000;25(8):815-821.
 107. Walters MC, De Castro LM, Sullivan KM, et al. Indications and results of HLA-identical sibling hematopoietic cell transplantation for sickle cell disease. *Biol Blood Marrow Transplant* 2016;22(2):207-211.
 108. Dallas MH, Triplett B, Shook DR, et al. Long-term outcome and evaluation of organ function in pediatric patients undergoing haploidentical and matched related hematopoietic cell transplantation for sickle cell disease. *Biol Blood Marrow Transplant* 2013;19(5):820-830.
 109. Talano JA, Cairo MS. Hematopoietic stem cell transplantation for sickle cell disease: state of the science. *Eur J Haematol* 2015;94(5):391-399.
 110. Foell J, Pfirstinger B, Rehe K, et al. Haploidentical stem cell transplantation with CD3(+)-/CD19(+)- depleted peripheral stem cells for patients with advanced stage sickle cell disease and no alternative donor: results of a pilot study. *Bone Marrow Transplant* 2017;52(6):938-940 .
 111. Arnold SD, Bhatia M, Horan J, et al. Hematopoietic stem cell transplantation for sickle cell disease - current practice and new approaches. *Br J Haematol* 2016;174(4):515-525.
 112. Baronciani D, Angelucci E, Potschager U, et al. Hemopoietic stem cell transplantation in thalassemia: a report from the European Society for Blood and Bone Marrow Transplantation Hemoglobinopathy Registry, 2000-2010. *Bone Marrow Transplant* 2016;51(4):536-541.
 113. Passweg JR, Baldomero H, Baider P, et al. Is the use of unrelated donor transplantation leveling off in Europe? The 2016 European Society for Blood and Marrow Transplant activity survey report. *Bone Marrow Transplant* 2018;53(9):1139-1148.
 114. Brissot E, Labopin M, Stelljes M, et al. Comparison of matched sibling donors versus unrelated donors in allogeneic stem cell transplantation for primary refractory acute myeloid

- leukemia: a study on behalf of the Acute Leukemia Working Party of the EBMT. *J Hematol Oncol* 2017;10(1):130.
115. Schlenk RF, Dohner K, Mack S, et al. Prospective evaluation of allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation from matched related and matched unrelated donors in younger adults with high-risk acute myeloid leukemia: German-Austrian trial AMLHD98A. *J Clin Oncol* 2010;28(30):4642-4648.
 116. Yakoub-Agha I, Mesni F, Kuentz M, et al. Allogeneic Marrow Stem-Cell Transplantation From Human Leukocyte Antigen-Identical Siblings Versus Human Leukocyte Antigen-Allelic-Matched Unrelated Donors (10/10) in Patients With Standard-Risk Hematologic Malignancy: A Prospective Study From the French Society of Bone Marrow Transplantation and Cell Therapy. *J Clin Oncol* 2006;24(36):5695-5702.
 117. Santoro N, Ruggeri A, Labopin M, et al. Unmanipulated haploidentical stem cell transplantation in adults with acute lymphoblastic leukemia: a study on behalf of the Acute Leukemia Working Party. *J Hematol Oncol* 2017;10(1):113.
 118. Peters C, Schrappe M, von Stackelberg A, et al. Stem-cell transplantation in children with acute lymphoblastic leukemia: A prospective international multicenter trial comparing sibling donors with matched unrelated donors-The ALL-SCT-BFM-2003 trial. *J Clin Oncol* 2015;33:1265–1274.
 119. Zhang MJ, Davies SM, Camitta BM, et al. Comparison of outcomes after HLA-matched sibling and unrelated donor transplantation for children with high-risk acute lymphoblastic leukemia. *Biol Blood Marrow Transplant* 2012;18:1204–1210.
 120. Marks DI, Woo KA, Zhong X, et al. Unrelated umbilical cord blood transplant for adult acute lymphoblastic leukemia in first and second complete remission: a comparison with allografts from adult unrelated donors. *Haematologica* 2014;99: 322–328.
 121. Kroger NM, Deeg JH, Olavarria E, et al. Indication and management of allogeneic stem cell transplantation in primary myelofibrosis: a consensus process by an EBMT/ELN international working group. *Leukemia* 2015; 29: 2126–2133.
 122. Weisdorf D, Eapen M, Ruggeri A, et al. Alternative donor transplantation for older patients with acute myeloid leukemia in first complete remission: a center for international blood and marrow transplant research eurocord analysis. *Biol Blood Marrow Transplant* 2014; 20:816–822.
 123. Saber W, Opie S, Rizzo JD, et al. Outcomes after matched unrelated donor versus identical sibling hematopoietic cell transplantation in adults with acute myelogenous leukemia. *Blood* 2012;119:3908–3916.
 124. Sun Y, Beohou E, Labopin M, et al. Unmanipulated haploidentical versus matched unrelated donor allogeneic stem cell transplantation in adult patients with acute myelogenous leukemia in first remission: a retrospective pair-matched comparative study of the Beijing approach with the EBMT database. *Haematologica* 2016;101(8):e352–354.
 125. Piemontese S, Ciceri F, Labopin M, et al. Acute Leukemia Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). A comparison between allogeneic stem cell transplantation from unmanipulated haploidentical and unrelated donors in acute leukemia. *J Hematol Oncol* 2017;10(1):24.
 126. Wang Y, Liu F, Xu LP, et al. Haploidentical vs identical-sibling transplant for AML in remission: a multicenter, prospective study. *Blood* 2015;125(25):3956–3962.
 127. Ciurea SO, Zhang M-J, Bacigalupo AA, et al. Haploidentical transplant with posttransplant cyclophosphamide vs matched unrelated donor transplant for acute myeloid leukemia. *Blood* 2015;126:1033–1040.
 128. Robin M, Porcher R, Ciceri F, et al. Haploidentical transplant in patients with myelodysplastic syndrome. *Blood Adv* 2017;1:1876–1883.
 129. Avivi I, Montoto S, Canals C, et al. Matched unrelated donor stem cell transplant in 131 patients with follicular lymphoma: an analysis from the Lymphoma Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Br J Haematol* 2009;147:719–728.

130. deWitte T, Bowen D, Robin M, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for MDS and CMML: recommendations from an international expert panel. *Blood* 2017; 129:1753-1762.
131. Robinson TM, O'Donnell PV, Fuchs EJ, et al. Haploidentical bone marrow and stem cell transplantation: experience with post-transplantation cyclophosphamide. *Semin Hematol* 2016;53:90–97.
132. Bashey A, Zhang X, Sizemore CA, et al. T-cell-replete HLA-haploidentical hematopoietic transplantation for hematologic malignancies using post-transplantation cyclophosphamide results in outcomes equivalent to those of contemporaneous HLA-matched related and unrelated donor transplantation. *J Clin Oncol* 2013;31:1310–1316.
133. Rondelli D, Goldberg JD, Isola L, et al. MPD-RC 101 prospective study of reduced-intensity allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients with myelofibrosis. *Blood* 2014;124:1183–1191.
134. Raj K, Olavarria E, Eikema D-J, et al. Family mismatched donor transplantation for myelofibrosis: a retrospective analysis of the EBMT chronic leukaemia working party. *Blood* 2016;128:4655.
135. Lussana F, Rambaldi A, Finazzi MC, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients with polycythemia vera or essential thrombocythemia transformed to myelofibrosis or acute myeloid leukemia: a report from the MPN Subcommittee of the Chronic Malignancies Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Haematologica* 2014;99:916–921.
136. Bregante S, Dominetto A, Ghiso A, et al. Improved Outcome of Alternative Donor Transplantations in Patients with Myelofibrosis: From Unrelated to Haploidentical Family Donors. *Biol Marrow Transplant* 2016;22(2):324-329.
137. Robin M, de Wreede LC, Wolschke C, et al. Long term outcome after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for myelofibrosis. *Haematologica* 2019;104(9):1782-1788.
138. Locatelli F, Nollke P, Zecca M, et al. Hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) in children with juvenile myelomonocytic leukemia (JMML): results of the EWOG-MDS/EBMT trial. *Blood* 2005;105:410–419.
139. Kebriaei P, Detry MA, Giralt S, et al. Long-term follow-up of allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation with reduced-intensity conditioning for patients with chronic myeloid leukemia. *Blood* 2007;110:3456–3462.
140. Bazarbachi A, Boumendil A, Finel H, Influence of donor type, stem cell source and conditioning on outcomes after haploidentical transplant for lymphoma - a LWP-EBMT study. *Br J Haematol* 2019 Sep 9.
141. Shanbhag S, Wagner-Johnston N, Ambinder RF, ET AL. Is It Time to Revisit the Role of Allogeneic Transplantation in Lymphoma? *Curr Oncol Rep.* 2019 Jun 10;21(7):65.
142. Dietrich S, Finel H, Martinez C, et al. Post-transplant cyclophosphamide-based haplo-identical transplantation as alternative to matched sibling or unrelated donor transplantation for non-Hodgkin lymphoma: a registry study by the European society for blood and marrow transplantation. *Leukemia* 2016;30: 2086–2089.
143. Michallet M, Sobh M, Milligan D, et al. The impact of HLA matching on long-term transplant outcome after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for CLL: a retrospective study from the EBMT registry. *Leukemia* 2010;24: 1725–1731.
144. Schetelig J, de Wreede LC, van Gelder M, et al. Risk factors for treatment failure after allogeneic transplantation of patients with CLL: a report from the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2017;52: 552–560.
145. Sorror ML, Storer BE, Sandmaier BM, et al. Five-year follow-up of patients with advanced chronic lymphocytic leukemia treated with allogeneic hematopoietic cell transplantation after nonmyeloablative conditioning. *J Clin Oncol* 2008;26: 4912–4920.

146. van Gorkom G, van Gelder M, Eikema DJ, et al. Outcomes of haploidentical stem cell transplantation for chronic lymphocytic leukemia: a retrospective study on behalf of the chronic malignancies working party of the EBMT. *Bone Marrow Transplant* 2018;53: 255–263.
147. Sureda A, Zhang MJ, Dreger P, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for relapsed follicular lymphoma: A combined analysis on behalf of the Lymphoma Working Party of the EBMT and the Lymphoma Committee of the CIBMTR. *Cancer* 2018;124(8): 1733-1742.
148. van Kampen RJ, Canals C, Schouten HC, et al. Allogeneic stem-cell transplantation as salvage therapy for patients with diffuse large B-cell non-Hodgkin's lymphoma relapsing after an autologous stem-cell transplantation: an analysis of the European Group for Blood and Marrow Transplantation Registry. *J Clin Oncol* 2011;29: 1342–1348.
149. Dreger P, Sureda A, Ahn KW, Eapen M, et al. PTCy-based haploidentical vs matched related or unrelated donor reduced-intensity conditioning transplant for DLBCL. *Blood Adv* 2019;3(3): 360-369.
150. Robinson SP, Boumendil A, Finel H, et al. Long-term outcome analysis of reduced-intensity allogeneic stem cell transplantation in patients with mantle cell lymphoma: a retrospective study from the EBMT Lymphoma Working Party. *Bone Marrow Transplant* 2018;53: 617–624.
151. Cook G, Smith GM, Kirkland K, et al. Outcome following Reduced-Intensity Allogeneic Stem Cell Transplantation (RIC AlloSCT) for relapsed and refractory mantle cell lymphoma (MCL): a study of the British Society for Blood and Marrow Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2010;16: 1419–1427.
152. Fenske TS, Zhang MJ, Carreras J, et al. Autologous or reduced-intensity conditioning allogeneic hematopoietic cell transplantation for chemotherapy-sensitive mantle-cell lymphoma: analysis of transplantation timing and modality *J Clin Oncol*. 2014 Feb 1;32(4):273-281.
153. Schmitz N, Lenz G, Stelljes M. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) for T-cell lymphomas. *Blood* 2018.
154. Mariotti J, Devillier R, Bramanti S, et al. Peripheral Blood Stem Cells versus Bone Marrow for T Cell-Replete Haploidentical Transplantation with Post-Transplant Cyclophosphamide in Hodgkin Lymphoma. *Biol Blood Marrow Transplant* 2019;25(9):1810-1817.
155. Martinez CG, Gayoso J, Canals C, et al. Post-Transplantation Cyclophosphamide-Based Haploidentical Transplantation as Alternative to Matched Sibling or Unrelated Donor Transplantation for Hodgkin Lymphoma: A Registry Study of the Lymphoma Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *J Clin Oncol* 2017;35(30):3425-3432
156. Ahmed S, Kanakry JA, Ahn KW, et al. Lower Graft-versus-Host Disease and Relapse Risk in Post-Transplant Cyclophosphamide-Based Haploidentical versus Matched Sibling Donor Reduced-Intensity Conditioning Transplant for Hodgkin Lymphoma. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2019;25(9):1859-1868.
157. Ansell SM. Hodgkin lymphoma: 2018 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Haematol* 2018;93(5):704-715.
158. Gayoso J, Balsalobre P, Pascual MJ, et al. Busulfan based reduced intensity conditioning regimens for haploidentical transplantation in relapsed/refractory Hodgkin lymphoma: Spanish multicenter experience. *Bone Marrow Transplant* 2016;51: 1307–1312.
159. Dehn J, Setterholm M, Buck K, et al. HapLogic: A Predictive Human Leukocyte Antigen-Matching Algorithm to Enhance Rapid Identification of the Optimal Unrelated Hematopoietic Stem Cell Sources for Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2016;22(11):2038-2046.
160. Dehn J, Spellman S, Hurley CK, et al. Selection of Unrelated Donors and Cord Blood Units for Hematopoietic Cell Transplantation: Guidelines from NMDP/CIBMTR. *Blood* 2019;134(12): 924-934
161. Switzer GE, Macis M, Fabi R, et. Providing Level-of-Match Information to Perfectly Matched Unrelated Stem Cell Donors: Evaluating Acceptability and Potential Changes in Donor Availability. *Biol Blood Marrow Transplant* 2018;24(10):2110-2118.

162. Dehn J, Spellman S, Hurley CK, et al. Selection of Unrelated Donors and Cord Blood Units for Hematopoietic Cell Transplantation: Guidelines from NMDP/CIBMTR. *Blood* 2019;134(12): 924-934.
163. Shaw BE, Logan BR, Spellman SR, et al. Development of an Unrelated Donor Selection Score Predictive of Survival after HCT: Donor Age Matters Most. *Biol Blood Marrow Transplant* 2018;24(5): 1049-1056.
164. Spellman S, Warden MB, Haagenson M et al. Effects of mismatching for Minor Histocompatibility Antigens on clinical outcomes in HLA-matched, unrelated hematopoietic stem cell transplants: Minor antigen mismatching in unrelated donors *Biol Blood Marrow Transplant*. 2009; 15(7): 856–863.
165. Little AM, Green A, Harvey J, et al. Hemmatpour, K. BSHI Guideline: HLA matching and donor selection for haematopoietic progenitor cell transplantation. *Int J Immunogenet* 2016;43(5):263-286.
166. Lee SJ, Klein J, Haagenson M, et al. High-resolution donor-recipient HLA matching contributes to the success of unrelated donor marrow transplantation. *Blood* 2007;110(13): 4576-4583.
167. Confer DL, Abress LK, Navarro W, et al. Selection of Adult Unrelated Hematopoietic Stem Cell Donors: Beyond HLA. *Biol Blood Marrow Transplant* 2010;16: S8-S11.
168. Passweg JR, Zhang MJ, Rocha V, et al. Donor Characteristics Affecting Graft Failure, Graft-versus-Host Disease, and Survival after Unrelated Donor Transplantation with Reduced-Intensity Conditioning for Hematologic Malignancies. *Biol Blood Marrow Transplant* 2011;17(12): 1869-1873.
169. Kongtim P, Stasi AD, Rondon G, et al. Can a Female Donor for a Male Recipient Decrease Relapse Rate for Patients with AML Treated with Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation? *Biol Blood Marrow Transplant*. 2015; 21(4): 713-719.
170. Venstrom JM, Dupont B, Hsu KC, et al. Donor activating KIR2DS1 in leukemia. *N Engl J Med* 2014;371(21):2042.
171. Ruggeri L, Capanni M, Urbani E, et al. Effectiveness of donor natural killer cell alloreactivity in mismatched hematopoietic transplants. *Science*. 2002;295(5562):2097-2100.
172. Hoff GA, Fischer JC, Hsu K, et al. Recipient HLA-C Haplotypes and microRNA 148a/b Binding Sites Have No Impact on Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation Outcomes. *Biol Blood Marrow Transplant* 2017;23(1):153-160.
173. Boudreau JE, Giglio F, Gooley TA, et al. KIR3DL1/HLA-B Subtypes Govern Acute Myelogenous Leukemia Relapse After Hematopoietic Cell Transplantation. *J Clin Oncol* 2017;35(20):2268-2278.
174. Ballen K. Umbilical Cord Blood Transplantation: Challenges and Future Directions *Stem Cells Translational Medicine* 2017;6: 1312–1315.
175. Ballen K, Logan BR, Chitphakdithai P, et al. Excellent Outcomes After Umbilical Cord Blood Transplantation Using a Centralized Cord Blood Registry. *Stem Cells Transl Med* 2018; 7(Suppl Suppl 1).
176. Lou X, Zhao C, Chen H. Unrelated donor umbilical cord blood transplant versus unrelated hematopoietic stem cell transplant in patients with acute leukemia: a meta-analysis and systematic review. *Blood Rev* 2018;32(3):192-202.
177. Baron F, Lapobin M, Ruggeri A, et al. Cord blood transplantation is associated with good outcomes in secondary Acute Myeloid Leukemia in first remission. *J Intern Med* 2019;285(4): 446-454
178. Rio B, Chevret S, Vigouroux S, et al. Decreased Nonrelapse Mortality after Unrelated Cord Blood Transplantation for Acute Myeloid Leukemia Using Reduced-Intensity Conditioning: A Prospective Phase II Multicenter Trial. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015;21(3): 445-53.
179. Tang X, Chen J, Fang J, et al. Similar outcomes of allogeneic hematopoietic cell transplantation from unrelated donor and umbilical cord blood vs. sibling donor for pediatric acute myeloid leukemia: Multicenter experience in China. *Pediatr Transplant* 2015;19(4):413-421.

180. Tang X, Fang J, Yu J, et al. Clinical outcomes of unrelated cord blood transplantation in children with malignant and non- malignant diseases: Multicenter experience in China. *Pediatr Transplant* 2018;22(1).
181. Yao W, Zheng CC, Liu HL. CBT and not remission RS: Salvaged single-unit cord blood transplantation for 26 patients with hematologic malignancies not in remission. *Braz J Med Biol Res* 2015;48(10): 871–876.
182. Konuma T, Kato S, Ooi J, et al. Myeloablative unrelated cord blood transplantation for Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: comparison with other graft sources from related and unrelated donors. *Ann Hematol* 2015;94(2):289-296.
183. Milano F, Appelbaum FR, Delaney C. Cord-Blood Transplantation in Patients with Minimal Residual Disease. *N Engl J Med* 2016;375(22):2204-2205.
184. Mo X, Tang BL, Zhang XH, et al. Comparison of outcomes after umbilical cord blood and unmanipulated haploidentical hematopoietic stem cell transplantation in children with high-risk acute lymphoblastic leukemia. *Int J Cancer* 2016;139(9):2106-2115.
185. Zheng, Zhu X, Tang B, et al. Comparative analysis of unrelated cord blood transplantation and HLA-matched sibling hematopoietic stem cell transplantation in children with high-risk or advanced acute leukemia. *Ann Hematol* 2015;94(3):473-480.
186. Ruggeri A, Ciceri F, Gluckman E, et al. Alternative donors hematopoietic stem cells transplantation for adults with acute myeloid leukemia: Umbilical cord blood or haploidentical donors? *Best Pract Res Clin Haematol* 2010;23(2):207-216.
187. González-Vicent M, Molina B, Andi6n M, et al. Allogeneic hematopoietic transplantation using haploidentical donor vs. unrelated cord blood donor in pediatric patients: a single-center retrospective study. *Eur J Haematol*. 2011 ;87(1): 46-53.
188. Aversa F, Reisner Y, Martelli MF. Hematopoietic stem cell transplantation from alternative sources in adults with high-risk acute leukemia. *Blood Cells Mol Dis*. 2004;33(3):294-302.
189. Kanate AS, Szabo A, Raj RV. Comparison of Graft Acquisition and Early Direct Charges of Haploidentical Related Donor Transplantation versus Umbilical Cord Blood Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2019;25(7):1456-1464.
190. Brunstein CG, Fuchs EJ, Carter SL, et al. Brunstein CG, Fuchs EJ, Carter SL, et al. Alternative donor transplantation after reduced intensity conditioning: results of parallel phase 2 trials using partially HLA-mismatched related bone marrow or unrelated double umbilical cord blood grafts. *Blood* 2011;118(2): 282-288.
191. Hayasi H, Volt F, Sanz J, et al. Myeloablative unrelated cord blood transplantation in adolescent and young adults with acute leukemia. *Biol Blood Marrow Transplant* 2019;25(12): 2438-2446.
192. Chen YB, Aldridge J, Kim HT, et al. Reduced-Intensity Conditioning Stem Cell Transplantation: Comparison of Double Umbilical Cord Blood and Unrelated Donor Grafts. *Biol Blood Marrow Transplant* 2012;18: 805-812.
193. Brunstein CG, Eapen M, Ahn KW, et al. Reduced-intensity conditioning transplantation in acute leukemia: the effect of source of unrelated donor stem cells on outcomes. *Blood* 2012;119(23): 5591-5598.
194. Brunstein CG, Gutman JA, Weisdorf DJ, et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for hematologic malignancy: relative risks and benefits of double umbilical cord blood. *Blood* 2010;116 (22):4693-4699.
195. Kongtim P, Ciurea SO. Who is the best donor for haploidentical stem cell transplantation? *Semin Hematol* 2019;56(3):194-200
196. Schmidt AH, Lange V, Hofmann JA, et al. KIR Genotyping Data of More Than 3 Million Individuals Are Available for Global Unrelated Stem Cell Donor Searches (Comment to: Weisdorf D, Cooley S, Wang T, et al. KIR donor selection: feasibility in identifying better donors. *Biol Blood Marrow Transplant* 2019;25(2):e39-e40.

197. Bachanova V, Weisdorf DJ, Wang T, et al. Donor KIR B Genotype Improves Progression-Free Survival of Non-Hodgkin Lymphoma Patients Receiving Unrelated Donor Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2016;22(9):1602-1607.
198. Shimoni A¹, Labopin M², Lorentino F, et al. Killer cell immunoglobulin-like receptor ligand mismatching and outcome after haploidentical transplantation with post-transplant cyclophosphamide. *Leukemia* 2019 ;33(1):230-239.
199. Solomon SR, Zhang X, Holland HK, et al. Superior Survival of Black Versus White Patients Following Post-Transplant Cyclophosphamide-Based Haploidentical Transplantation for Adults with Hematologic Malignancy. *Biol Blood Marrow Transplant* 2018;24(6):1237-1242.
200. Canaani J, Savani BN, Labopin M, et al. Impact of ABO incompatibility on patients' outcome after haploidentical hematopoietic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia - a report from the Acute Leukemia Working Party of the EBMT. *Haematologica* 2017;102(6):1066-1074.
201. Kanga U, Mourya M, Seth T, et al. Role of Killer Immunoglobulin-like Receptor–Ligand Interactions in Human Leukocyte Antigen–Matched Sibling Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Transplant Proc* 2012;44(4):919-921.
202. Sheth S, Licursi M, Bhatia M. Sickle cell disease: time for a closer look at treatment options? *Br J Haematol* 2013; 162: 455-464.
203. Gluckman E, Cappelli B, Bernaudin F, et al. Sickle cell disease: an international survey of results of HLA-identical sibling hematopoietic stem cell transplantation. *Blood* 2017; 129: 1548-1556.
204. King AA, Kamani N, Bunin N, et al. Successful matched sibling donor marrow transplantation following reduced intensity conditioning in children with hemoglobinopathies. *Am J Hematol* 2015; 90: 1093-1098.
205. Matthes-Martin S, Lawitschka A, Fritsch G, et al. Stem cell transplantation after reduced-intensity conditioning for sickle cell disease. *Eur J Haematol* 2013; 90: 308-312.
206. Oranganje C, Nemecek E, Oniyangi O. Hematopoietic stem cell transplantation for people with sickle cell disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 5: CD007001.
207. Angelucci E, Matthes-Martin S, Baronciani D, et al. Hematopoietic Stem Cell Transplantation In Thalassemia Major And Sickle Cell Disease: Indications And Management Recommendations From An International Expert Panel. *Haematologica* 2014; 99: 811-820.
208. Vigorito AC, Azevedo WM, Marques JF, et al. A randomised, prospective comparison of allogeneic bone marrow and peripheral blood progenitor cell transplantation in the treatment of haematological malignancies. *Bone Marrow Transplant* 1998;22(12):1145-1151.
209. Vigorito AC, Marques Júnior JF, Aranha FJ, et al. A randomized, prospective comparison of allogeneic bone marrow and peripheral blood progenitor cell transplantation in the treatment of hematologic malignancies: an update. *Haematologica* 200;86(6):665-666.
210. Powles R, Mehta J, Kulkarni S, et al. Allogeneic blood and bone-marrow stem- cell transplantation in haematological malignant diseases: a randomised trial. *Lancet* 2000;355(9211):1231-1237.
211. Heldal D, Tjønnfjord G, Brinch L, et al. A randomised study of allogeneic transplantation with stem cells from blood or bone marrow. *Bone Marrow Transplant* 2000; 25: 1129-1136.
212. Blaise D, Kuentz M, Fortanier C, et al. Randomized trial of bone marrow versus lenograstim-primed blood cell allogeneic transplantation in patients with early-stage leukemia: a report from the Société Française de Greffe de Moelle. *J Clin Oncol* 2000;18(3):537-546.
213. Mohty M, Kuentz M, Michallet M, et al. Chronic graft-versus-host disease after allogeneic blood stem cell transplantation: long-term results of a randomized study. *Blood* 2002;100(9):3128-3134.
214. Schmitz N, Bacigalupo A, Hasenclever D, et al. Allogeneic bone marrow transplantation vs filgrastim-mobilised peripheral blood progenitor cell transplantation in patients with early

- leukaemia: first results of a randomised multi- centre trial of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1998;21(10):995-1003.
215. Schmitz N, Beksac M, Hasenclever D, et al. Transplantation of mobilized peripheral blood cells to HLA-identical siblings with standard-risk leukemia. *Blood* 2002;100(3):761-767.
 216. Schmitz N, Beksac M, Bacigalupo A, et al. Filgrastim-mobilized peripheral blood progenitor cells versus bone marrow transplantation for treating leukemia: 3-year results from the EBMT randomized trial. *Haematologica* 2005;90(5): 643-648.
 217. Friedrichs B, Tichelli A, Bacigalupo A, et al. Long term outcome and late effects in patients transplanted with mobilised blood or bone marrow: a randomised trial. *Lancet Oncol* 2010;11: 331-338.
 218. Bensinger WI, Martin PJ, Storer B, et al. Transplantation of bone marrow as compared with peripheral-blood cells from HLA-identical relatives in patients with hematologic cancers. *N Engl J Med* 2001;344(3): 175-181.
 219. Mielcarek M, Storer B, Martin PJ, et al. Long-term outcomes after transplantation of HLA-identical related G-CSF–mobilized peripheral blood mononuclear cells versus bone marrow. *Blood* 2012; 119(11): 2675–2678.
 220. Flowers ME, Parker PM, Johnston LJ, et al. Comparison of chronic graft-versus-host disease after transplantation of peripheral blood stem cells versus bone marrow in allogeneic recipients: long-term follow- up of a randomized trial. *Blood* 2002;100(2):415-419.
 221. Couban S, Simpson DR, Barnett MJ, 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): 1525-1531.
 222. Cornelissen JJ, van der Holt B, Petersen EJ, et al. A randomized multicenter comparison of CD34(+) selected progenitor cells from blood vs from bone marrow in recipients of HLA-identical allogeneic transplants for hematological malignancies. *Exp Hematol* 2003;31(10): 855-864.
 223. Oehler VG, Radich JP, Storer B, et al. Randomized trial of allogeneic related bone marrow transplantation versus peripheral blood stem cell transplantation for chronic myeloid leukemia. *Biol Blood Marrow Transplant* 2005;11(2): 85-92.
 224. Bensinger WI, Clift R, Martin P, et al. Allogeneic peripheral blood stem cell transplantation in patients with advanced hematologic malignancies: a retrospective comparison with marrow transplantation. *Blood* 1996;88: 2794–2800.
 225. Schmitz N, Eapen M, Horowitz MM, et al. Long-term outcome of patients given transplants of mobilized blood or bone marrow: A report from the International Bone Marrow Transplant Registry and the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Blood* 2006;108: 4288–4290.
 226. Stem Cell Trialists' Collaborative Group. Allogeneic peripheral blood stem-cell compared with bone marrow transplantation in the management of hematologic malignancies: an individual patient data metaanalysis of nine randomized trials. *J Clin Oncol* 2005; 23: 5074-5087.
 227. Zhang H, Chen J, Que W. Allogeneic peripheral blood stem cell and bone marrow transplantation for hematologic malignancies: meta-analysis of randomized controlled trials. *Leuk Res* 2012;36: 431–437.
 228. Bacigalupo A, Socie G, Schrezenmeier H, et al. Bone marrow versus peripheral blood as the stem cell source for sibling transplants in acquired aplastic anemia: survival advantage for bone marrow in all age groups. *Haematologica* 2012; 97:1142–1148.
 229. Eapen M, Logan BR, Confer DL, et al. Peripheral blood grafts from unrelated donors are associated with increased acute and chronic graft-versus-host disease without improved survival. *Biol Blood Marrow Transplant* 2007;13: 1461–1468.
 230. Ringden O, Labopin M, Beelen DW, et al. Bone marrow or peripheral blood stem cell transplantation from unrelated donors in adult patients with acute myeloid leukaemia, an Acute Leukaemia Working Party analysis in 2262 patients. *J Intern Med* 2012;272: 472–483.

231. Kindwall-Keller TL, Hegerfeldt Y, Meyerson HJ, et al. Prospective study of one- vs two-unit umbilical cord blood transplantation following reduced intensity conditioning in adults with hematological malignancies. *Bone Marrow Transplant* 2012;47: 924–933.
232. Berglund S, Le Blanc K, Remberger M, et al. Factors with an impact on chimerism development and long-term survival after umbilical cord blood transplantation. *Transplantation* 2012;94: 1066–1074.
233. Scaradavou A, Brunstein CG, Eapen M, et al. Double unit grafts successfully extend the application of umbilical cord blood transplantation in adults with acute leukemia. *Blood* 2013;121: 752–758.
234. Ramirez P, Nervi B, Bertin P, et al. Umbilical cord blood transplantation in hematologic diseases in patients over 15 years old: long-term experience at the Pontificia Universidad Catolica de Chile. *Transplant Proc* 2013; 45: 3734–3739.
235. Ruggeri A, Sanz G, Bittencourt H, et al. Comparison of outcomes after single or double cord blood transplantation in adults with acute leukemia using different types of myeloablative conditioning regimen, a retrospective study on behalf of Eurocord and the Acute Leukemia Working Party of EBMT. *Leukemia* 2014;28: 779–786.
236. Wagner Jr JE, Eapen M, Carter S, et al. One-unit versus two-unit cord blood transplantation for hematologic cancers. *N Engl J Med* 2014; 371:1685–1694.
237. Michel G, Galambrun C, Sirvent A, et al. Single- vs double-unit cord blood transplantation for children and young adults with acute leukemia or myelodysplastic syndrome. *Blood* 2016;127: 3450–3457.
238. Tsang KS, Leung AW, Lee V, et al. Indiscernible benefit of double-unit umbilical cord blood transplantation in children: A single-center experience from Hong Kong. *Cell Transplant* 2016;25: 1277–1286.
239. Lazaryan A, Weisdorf DJ, DeFor T, et al. Risk factors for acute and chronic graft-versus-host disease after allogeneic hematopoietic cell transplantation with umbilical cord blood and matched sibling donors. *Biol Blood Marrow Transplant* 2016;22: 134–140.
240. Paviglianiti A, Xavier E, Ruggeri A, et al. Outcomes of unrelated cord blood transplantation in patients with multiple myeloma: a survey on behalf of Eurocord, the Cord Blood Committee of Cellular Therapy and Immunobiology Working Party, and the Chronic Leukemia Working Party of the EBMT. *Haematologica* 2016;101: 1120–1127.
241. Chen YB, Wang T, Hemmer MT, et al. GvHD after umbilical cord blood transplantation for acute leukemia: an analysis of risk factors and effect on outcomes. *Bone Marrow Transplant* 2017;52: 400–408.
242. Baron F, Ruggeri A, Beohou E, et al. Single- or double- unit UCBT following RIC in adults with AL: a report from Eurocord, the ALWP and the CTIWP of the EBMT. *J Hematol Oncol* 2017;10: 128.
243. Zheng CC, Zhu XY, Tang BL, et al. Double vs. single cord blood transplantation in adolescent and adult hematological malignancies with heavier body weight (N/≥50 kg). *Hematology* 2018;23: 96–104.
244. Baron F, Ruggeri A. Occurrence of graft-versus-host disease increases mortality after umbilical cord blood transplantation for acute myeloid leukaemia: a report from Eurocord and the ALWP of the EBMT. *J Intern Med* 2018;283: 178–189.
245. Wang L, Gu ZY, Liu SF, et al. Single- Versus Double-Unit Umbilical Cord Blood Transplantation for Hematologic Diseases: A Systematic Review. *Transfus Med Rev* 2019 Jan;33(1):51-60.
246. Meisel R, Klingebiel T, Dilloo D. Peripheral blood stem cells versus bone marrow in pediatric unrelated donor stem cell transplantation. *Blood* 2013;12:863-865 .
247. Anasetti C, Logan BR, Lee SJ, et al. Peripheral-blood stem cells versus bone marrow from unrelated donors. *N Engl J Med* 2012; 367: 1487-1496.
248. Rocha V, Cornish J, Sievers EL, et al. Comparison of outcomes of unrelated bone marrow and umbilical cord blood transplants in children with acute leukemia. *Blood* 2001; 97: 2962-2971.

249. Barker JN, Davies SM, DeFor T, et al. Survival after transplantation of unrelated donor umbilical cord blood is comparable to that of human leukocyte antigen-matched unrelated donor bone marrow: results of a matched-pair analysis. *Blood* 2001; 97: 2957-2961.
250. Dalle JH, Duval M, Moghrabi A, et al. Results of an unrelated transplant search strategy using partially HLA-mismatched cord blood as an immediate alternative to HLA-matched bone marrow. *Bone Marrow Transplant* 2004; 33: 605-611.
251. Jacobsohn DA, Hewlett B, Ranalli M, et al. Outcomes of unrelated cord blood transplants and allogeneic-related hematopoietic stem cell transplants in children with high-risk acute lymphocytic leukemia. *Bone Marrow Transplant* 2004; 34: 901-907
252. Laughlin MJ, Eapen M, Rubinstein P, et al. Outcomes after transplantation of cord blood or bone marrow from unrelated donors in adults with leukemia. *N Engl J Med* 2004; 351: 2265-2275
253. Rocha V, Labopin M, Sanz G, et al. Transplants of umbilical-cord blood or bone marrow from unrelated donors in adults with acute leukemia. *N Engl J Med* 2004; 351: 2276-2285.
254. Takahashi S, Iseki T, Ooi J, et al. Single-institute comparative analysis of unrelated bone marrow transplantation and cord blood transplantation for adult patients with hematologic malignancies. *Blood* 2004; 104: 3813-3820.
255. Barker JN, Hough RE, van Burik JA, et al. Serious infections after unrelated donor transplantation in 136 children: impact of stem cell source. *Biol Blood Marrow Transplant* 2005; 11: 362-370 .
256. Atsuta Y, Suzuki R, Nagamura-Inoue T, et al. Disease-specific analyses of unrelated cord blood transplantation compared with unrelated bone marrow transplantation in adult patients with acute leukemia. *Blood* 2009; 113: 1631-1638. [
257. Wang J, Zhan P, Ouyang J, et al. Unrelated donor umbilical cord blood transplantation versus unrelated donor bone marrow transplantation in adult and pediatric patients: A meta-analysis. *Leuk Res* 2010; 34: 1018-1022.
258. Eapen M, Rocha V, Sanz G, et al. Effect of graft source on unrelated donor haemopoietic stem-cell transplantation in adults with acute leukaemia: a retrospective analysis. *Lancet Oncol* 2010; 11: 653-660
259. Yoo KH, Lee SH, Sung KW, et al. Current status of pediatric umbilical cord blood transplantation in Korea: a multicenter retrospective analysis of 236 cases. *Am J Hematol* 2011;86: 12-17.
260. Verneris MR, Brunstein CG, Barker J, et al. Relapse risk after umbilical cord blood transplantation: enhanced graft-versus-leukemia effect in recipients of 2 units. *Blood* 2009;114:4293-4299.
261. Sanz J, Wagner JE, Sanz MA, et al. Myeloablative cord blood transplantation in adults with acute leukemia: comparison of two different transplant platforms. *Biol Blood Marrow Transplant* 2013;19:1725-1730.
262. Labopin M, Ruggeri A, Gorin NC, et al. Cost-effectiveness and clinical outcomes of double versus single cord blood transplantation in adults with acute leukemia in France. *Haematologica* 2014;99:535-540.
263. Brunstein CG, Barker JN, Weisdorf DJ, et al. Umbilical cord blood transplantation after nonmyeloablative conditioning: impact on transplantation outcomes in 110 adults with hematologic disease. *Blood* 2007;110: 3064-3070.
264. Bradstock K, Hertzberg M, Kerridge I, et al. Single versus double unrelated umbilical cord blood units for allogeneic transplantation in adults with advanced haematological malignancies: a retrospective comparison of outcomes. *Intern Med J* 2009;39: 744-751.
265. MacMillan ML, Weisdorf DJ, Brunstein CG, et al. Acute graft-versus-host disease after unrelated donor umbilical cord blood transplantation: analysis of risk factors. *Blood* 2009;113: 2410-2415.
266. Rodrigues CA, Sanz G, Brunstein CG, et al. Analysis of risk factors for outcomes after unrelated cord blood transplantation in adults with lymphoid malignancies: a study by the

- Eurocord-Netcord and lymphoma working party of the European group for blood and marrow transplantation. *J Clin Oncol* 2009;27:256–263.
267. Robin M, Sanz GF, Ionescu I, et al. Unrelated cord blood transplantation in adults with myelodysplasia or secondary acute myeloblastic leukemia: a survey on behalf of Eurocord and CLWP of EBMT. *Leukemia* 2011;25: 75–81.
 268. Goldstein G, Elhasid R, Bielewicz B, et al. Adults requiring cord blood transplants but have insufficient cell doses from a single cord blood unit can receive two units with successful engraftment kinetics similar to those of children receiving a single unit. *Leuk Lymphoma* 2011;52: 635–641.
 269. Ruggeri A. Optimizing cord blood selection. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2019;2019(1):522-531
 270. Peffault de Latour R, Purtill D, Ruggeri A, et al. Influence of nucleated cell dose on overall survival of unrelated cord blood transplantation for patients with severe acquired aplastic anemia: a study by eurocord and the aplastic anemia working party of the European group for blood and marrow transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2011;17:78–85.
 271. Kindwall-Keller TL, Hegerfeldt Y, Meyerson HJ, et al. Prospective study of one- vs two-unit umbilical cord blood transplantation following reduced intensity conditioning in adults with hematological malignancies. *Bone Marrow Transplant* 2012;47: 924–33.
 272. Berglund S, Le Blanc K, Remberger M, et al. Factors with an impact on chimerism development and long-term survival after umbilical cord blood transplantation. *Transplantation* 2012;94: 1066–1074.
 273. Ramirez P, Nervi B, Bertin P, et al. Umbilical cord blood transplantation in hematologic diseases in patients over 15 years old: long-term experience at the Pontificia Universidad Catolica de Chile. *Transplant Proc* 2013; 45:3734–3739.
 274. Ruggeri A, Sanz G, Bittencourt H, et al. Comparison of outcomes after single or double cord blood transplantation in adults with acute leukemia using different types of myeloablative conditioning regimen, a retrospective study on behalf of Eurocord and the Acute Leukemia Working Party of EBMT. *Leukemia* 2014;28:779–786.
 275. de Lima M, McMannis J, Gee A, et al. Transplantation of ex vivo expanded cord blood cells using the copper chelator tetraethylenepentamine: a phase I/II clinical trial. *Bone Marrow Transplant* 2008;41:771–778.
 276. Delaney C, Heimfeld S, Brashem-Stein C, et al. Notch-mediated expansion of human cord blood progenitor cells capable of rapid myeloid reconstitution. *Nat Med* 2010;16: 232–236.
 277. Fernández MN, Regidor C, Cabrera R, et al. Cord blood transplants: early recovery of neutrophils from co-transplanted sibling haploidentical progenitor cells and lack of engraftment of cultured cord blood cells, as ascertained by analysis of DNA polymorphisms. *Bone Marrow Transplant* 2001;28:355–363.
 278. Shpall EJ, Quinones R, Giller R, et al. Transplantation of ex vivo expanded cord blood. *Biol Blood Marrow Transplant* 2002;8:368–376.
 279. Jaroscak J, Goltry K, Smith A, et al. Augmentation of umbilical cord blood (UCB) transplantation with ex vivo-expanded UCB cells: results of a phase 1 trial using the AastromReplicell System. *Blood* 2003;101:5061–5067.
 280. de Lima M, McMannis J, Komanduri K, et al. Randomized study of double cord blood transplantation (CBT) with versus without ex-vivo expansion (EXP). Presented at the 49th annual meeting of the American Society of Hematology, Atlanta, December 8–11, 2007. abstract.
 281. Delaney C, Becker PS, Milano F, et al. Infusion of “off-the-shelf” Third Party Ex Vivo Expanded Cord Blood Progenitor Cells As Supportive Care Following Clofarabine with High Dose Cytarabine and Granulocyte Colony-Stimulating Factor Priming for the Treatment of AML. *Blood* 2011;118: 3640.
 282. de Lima M, McNiece I, Robinson SN, Munsell M, Eapen M, Horowitz M, et al. Cord-blood engraftment with ex vivo mesenchymal-cell coculture. *N Engl J Med* 2012;367:2305–15.

283. Delaney C, Milano F, Nicoud I, Heimfeld S, Karanes C, Gutman JA, et al. Dose dependent enhancement of neutrophil recovery by infusion of notch ligand ex vivo expanded cord blood progenitors: Results of a multi-center phase I trial. *Blood* 2013; 122.
284. Milano F, Heimfeld S, Riffkin IB, et al. Infusion of a non HLA-matched off-the-shelf Ex vivo expanded cord blood progenitor cell product following myeloablative cord blood transplantation is safe, decreases the time to hematopoietic recovery, and results in excellent overall survival. *Blood* 2014;124: 46.
285. Forcade E, Cognet C, Sicard X, et al. Comparable immune reconstitution between ex vivo ex vivo amplification and un-manipulated umbilical cord blood transplantation. *Blood* 2015;126: 1936.
286. Wagner JE, Brunstein CG, Boitano AE, et al. Phase I/II Trial of StemRegenin-1 Expanded Umbilical Cord Blood Hematopoietic Stem Cells Supports Testing as a Stand-Alone Graft. *Cell Stem Cell* 2016;18: 144–155.
287. Stiff P, Montesinos P, Peled T, et al. StemEx (Copper Chelation Based) Ex Vivo Expanded Umbilical Cord Blood Stem Cell Transplantation (UCBT) Accelerates Engraftment and Improves 100 Day Survival In Myeloablated Patients Compared To a Registry Cohort Undergoing Double Unit UCBT: Results Of a M. *Blood* 2013;122: 295.
288. Horwitz ME, Chao NJ, Rizzieri DA, et al. Umbilical cord blood expansion with nicotinamide provides long-term multilineage engraftment. *J Clin Invest* 2014;124: 3121–3128.
289. Konuma T, Kato S, Ooi J, et al. Single-Unit Cord Blood Transplantation after Granulocyte Colony-Stimulating Factor–Combined Myeloablative Conditioning for Myeloid Malignancies Not in Remission 2014;20(3): 396-401.
290. Castagna L, Cracchiolo R, Furst S, et al. Bone marrow compared with peripheral blood stem cells for haploidentical transplantation with a non- myeloablative conditioning regimen and post-transplantation cyclophosphamide. *Biol Blood Marrow Transplant* 2014;20: 724–729.
291. Bradstock K, Bilmon I, Kwan J, at al. Influence of Stem Cell Source on Outcomes of Allogeneic Reduced-Intensity Conditioning Therapy Transplants Using Haploidentical Related Donors, *Biol Blood Marrow Transplant*. 2015;21(9): 1641-1645.
292. Bashey A, Zhang MJ, McCurdy SR. Mobilized Peripheral Blood Stem Cells Versus Unstimulated Bone Marrow As a Graft Source for T-Cell–Replete Haploidentical Donor Transplantation Using Post-Transplant Cyclophosphamide *J Clin Oncol*. 2017 ;35(26): 3002-3009.
293. Jacgue M. Comparison of Mobilized Peripheral Blood Stem Cells Versus Unmanipulated Bone Marrow Haploidentical Transplantation Using Post-Transplant Cyclophosphamide: A Retrospective Study of SFGM-TC in 176 Patients 59th ASH annual meeting Atlanta GA December 9-12, 2017abst:2039.
294. Ruggeri A, Labopin M, Bacigalupo A, et al. Bone marrow versus mobilized peripheral blood stem cells in haploidentical transplants using posttransplantation cyclophosphamide. *Cancer* 2018 Jan 23
295. Mariotti J, Devillier R, Bramanti S, et al. Peripheral Blood Stem Cells versus Bone Marrow for T Cell-Replete Haploidentical Transplantation with Post-Transplant Cyclophosphamide in Hodgkin Lymphoma. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2019 May 22.
296. Castagna L, Bramanti S, Devillier R, et al. Haploidentical transplantation with post-infusion cyclophosphamide in advanced Hodgkin lymphoma. *Bone Marrow Transplant* 2017;52(5):683-688.
297. Gupta V, Malone AK, Hari PN, et al. Reduced-intensity hematopoietic cell transplantation for patients with primary myelofibrosis: a cohort analysis from the center for international blood and marrow transplant research. *Biol Blood Marrow Transplant* 2014;20: 89-97.
298. Samuelson Bannow BT, Salit RB, Storer BE, et al. Hematopoietic cell transplantation for myelofibrosis: the Dynamic International Prognostic Scoring System Plus risk predicts post-transplant outcomes. *Biol Blood Marrow Transplant* 2018;24: 386-392.

299. Shanavas M, Popat U, Michaelis LC, et al. Outcomes of allogeneic hematopoietic cell transplantation in patients with myelofibrosis with prior exposure to Janus kinase 1/2 inhibitors. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2016;22: 432-440.
300. Kröger N, Holler E, Kobbe G, et al. Allogeneic stem cell transplantation after reduced-intensity conditioning in patients with myelofibrosis: a prospective, multicenter study of the Chronic Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Blood*. 2009;114: 5264-5270.
301. Rondelli D, Goldberg JD, Isola L, et al. MPD-RC 101 prospective study of reduced-intensity allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients with myelofibrosis. *Blood* 2014;124: 1183-1191.
302. Kröger NM, Deeg JH, Olavarria E, et al. Indication and management of allogeneic stem cell transplantation in primary myelofibrosis: a consensus process by an EBMT/ELN international working group. *Leukemia*. 2015;29: 2126-2133.
303. Bregante S, Dominietto A, Ghiso A, et al. Improved Outcome of Alternative Donor Transplantations in Patients with Myelofibrosis: From Unrelated to Haploidentical Family Donors. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2016;22(2): 324-329.
304. Raj K, Eikema DJ, McLornan DP, et al. Family Mismatched Allogeneic Stem Cell Transplantation for Myelofibrosis: Report from the Chronic Malignancies Working Party of European Society for Blood and Marrow Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2019;25(3): 522-528.
305. Kanate AS, Mussetti A, Kharfan-Dabaja MA, et al. Reduced-intensity transplantation for lymphomas using haploidentical related donors vs HLA-matched unrelated donors. *Blood* 2016;127(7): 938-947.
306. Ghosh N, Karmali R, Rocha V, et al. Reduced-Intensity Transplantation for Lymphomas Using Haploidentical Related Donors Versus HLA-Matched Sibling Donors: A Center for International Blood and Marrow Transplant Research Analysis. *J Clin Oncol* 2016;34(26): 3141-3149.
307. Fitzhugh CD, Hsieh MM, Taylor T, et al. Cyclophosphamide improves engraftment in patients with SCD and severe organ damage who undergo haploidentical PBSCT. *Blood Adv* 2017;1(11):652-661.
308. Saraf SL, Oh AL, Patel PR, et al. Haploidentical Peripheral Blood Stem Cell Transplantation Demonstrates Stable Engraftment in Adults with Sickle Cell Disease. *Biol Blood Marrow Transplant* 2018;24(8):1759-1765.
309. de la Fuente J, Dhedin N, Koyama T, et al. Haploidentical Bone Marrow Transplantation with Post-Transplantation Cyclophosphamide Plus Thiotepa Improves Donor Engraftment in Patients with Sickle Cell Anemia: Results of an International Learning Collaborative. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2019;25(6): 1197-1209.
310. Abbaud R, Keller J, Slade M, et al. Severe Cytokine-Release Syndrome after T Cell-Replete Peripheral Blood Haploidentical Donor Transplantation Is Associated with Poor Survival and Anti-IL-6 Therapy Is Safe and Well Tolerated. *Biol Blood Marrow Transplant* 2016;22(10):1851-1860.
311. Imus PH, Blackford AL, Bettinoti M, et al. Severe Cytokine Release Syndrome after Haploidentical Peripheral Blood Stem Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2016;25(12): 2431-2437
312. Chan TK, Tipoe GL. The policy statement of the American academy of pediatrics—children as hematopoietic stem cell donors—a proposal of modifications for application in the UK, Chan and Tipoe *BMC Medical Ethics*. 2013,14:43.
313. The American Academy of Pediatrics. Policy Statement—Children as Hematopoietic Stem Cell Donors, www.pediatrics.org/cgi.
314. Peerzada JM and Wendler D. Hematopoietic Stem Cell Transplant Research with Pediatric Donors: When Can Institutional Review Boards Approve It? *Transplantation* 2006;81:1616–1620.

315. Bitan M, van Walraven SM, Worel N, et al. Determination of Eligibility in Related Pediatric Hematopoietic Cell Donors: Ethical and Clinical Considerations. Recommendations from a Working Group of the Worldwide Network for Blood and Marrow Transplantation Association. *Biol Blood Marrow Transplant* 22 (2016):96e103.
316. Styczynski J, Balduzzi A, Gil L, et al. Risk of complications during hematopoietic stem cell collection in pediatric sibling donors: a prospective European Group for Blood and Marrow Transplantation Pediatric Diseases Working Party study. *Blood* 2012;119(12):2935-2942.
317. Worel N, Buser A, Hildegard T, et al. Suitability Criteria for Adult Related Donors: A Consensus Statement from the Worldwide Network for Blood and Marrow Transplantation Standing Committee on Donor Issues. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015;21:2052e2060.
318. Gereklioglu C, Asma S, Korur A, et al. Granulocyte-colony stimulating factor administration among hemoglobin S trait donors: A single center experience from the Eastern Mediterranean region. *J Clin Apher.* 2018;33(1):65-71.
319. Polomeni A, Bompont C, Gomez A, et al. Current practices for screening, consent and care of related donors in France: Haematopoietic stem cell transplantation coordinator nurses' perceptions. *European Journal of Cancer Care* 2016.
320. Tighe 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 from the Research on Adverse Drug Events and Reports project. *Bone Marrow Transplant* 2007; 40: 185–192
321. Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, et al. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg* 1973;60: 646-649.
322. Donor suitability working group WMDA meeting Munich 2018.
323. Andrews, Nancy C. Disorders of Iron Metabolism. *N Engl J Med* 1999 ;341(26): 1986-1995
324. Pietrangelo A. "Haemochromatosis". *Gut* 2003;52 Suppl 2:ii23-30.
325. Franchini M. Hereditary iron overload: Update on pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Am J Hematol* 2006;81(3):202-209.
326. http://www.med-guidelines.org.uk/index.php/Crigler-Najjar_Syndrome
327. http://www.med-guidelines.org.uk/index.php/Gall-Bladder_Disease
328. http://www.med-guidelines.org.uk/index.php/Inflammatory_Bowel_Disease
329. Ahmad I, Kiss T, Lachance S, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell collection from a donor with end-stage renal disease. *Bone Marrow Transplant* 2012; 47(1):157-158.
330. Nasilowska-Adamska B, Perkowska-Ptasinska A, Tomaszewska A, et al. Acute glomerulonephritis in a donor as a side effect of allogeneic peripheral blood stem cell mobilization with granulocyte colony-stimulating factor. *Int J Hematol* 2010;92(5):765-768.
331. Funakoshi Y, Nazneen A, Nakashima Y, et al. Possible involvement of G-CSF in IgA nephropathy developing in an allogeneic peripheral blood SCT donor. *Bone Marrow Transplant.* 2010;45: 1477-1478.
332. WMDA donor medical suitability recommendations. Retrieved from http://www.worldmarrow.org/donorsuitability/index.php/Main_Page; 2016.
333. http://www.med-guidelines.org.uk/index.php/Kidney_Disease
334. WMDA donor medical suitability recommendations. Retrieved from, http://www.worldmarrow.org/donorsuitability/index.php/Main_Page; 2016.
335. Kristensen SD, Knuuti J. New ESC/ESA guidelines on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management. *Eur Heart J* 2014; 35: 2344-2345.
336. Fleisher LA, Fleischmann KE, Auerbach AD, et al. 2014 ACC/AHA guideline on perioperative cardiovascular evaluation and management of patients undergoing noncardiac surgery: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *J Nucl Cardiol* 2015;22(1):162-215
337. De Hert S, Imberger G, Carlisle J, et al. Preoperative evaluation of the adult patient undergoing non-cardiac surgery: guidelines from the European Society of Anaesthesiology. *Eur J Anaesthesiol.* 2011;28: 684-722.

338. Halter J, Kadera Y, Ispizua AU, et al. Severe events in donors after allogeneic hematopoietic stem cell donation. *Haematologica* 2009; 94(1): 94-101.
339. Despotis GJ, Goodnough LT, Dynis M, et al. (1998) Adverse events in platelet apheresis donors: a multivariate analysis in a hospital-based program. *Vox Sang* 1999;77(1):24-32.
340. http://www.med-guidelines.org.uk/index.php/Heart,_Congenital_Defect
341. WMDA donor medical suitability recommendations. Retrieved from, http://www.worldmarrow.org/donorsuitability/index.php/Main_Page; 2016.
342. Parkkali T, Volin L, Siren MK, et al. Acute iritis induced by granulocyte colony-stimulating factor used for mobilization in a volunteer unrelated peripheral blood progenitor cell donor. *Bone Marrow Transplant* 1996;17: 433-434.
343. Tsuchiyama J, Imajo K, Sakaguchi N, et al. Recurrent idiopathic iridocyclitis after autologous peripheral blood stem-cell transplantation followed by G-CSF administration for acute lymphoblastic leukemia. *Ann Hematol* 2000;79: 269-271.
344. Hough RE, Snowden JA, Wulffraat NM. Haemopoietic stem cell transplantation in autoimmune diseases: a European perspective. *Br J Haematol* 2005;128: 432-459.
345. Lang CJ, Heckmann JG, Neundorfer B. Creutzfeldt-Jakob disease via dural and corneal transplants. *J Neurol Sci* 1998;160: 128-139.
346. Tullo AB, Buckley RJ, Kelly T, et al. Transplantation of ocular tissue from a donor with sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Clin Experiment Ophthalmol* 2006;34: 645-649.
347. Armstrong RA. Creutzfeldt-Jakob disease and vision. *Clin Exp Optom* 2006;89: 3-9.
348. Oishi A, Otani A, Sasahara M, et al. Granulocyte colony-stimulating factor protects retinal photoreceptor cells against light-induced damage. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008 Dec;49(12): 5629-35
349. Pilo F, Baronciani D, Depau C, et al. Safety of hematopoietic stem cell donation in glucose 6 phosphate dehydrogenase-deficient donors. *Bone Marrow Transplant* 2013;48: 36-39.
350. Adler BK, Salzman DE, Carabasi MH, et al. Fatal sickle cell crisis after granulocyte colony-stimulating factor administration. *Blood* 2001;97: 3313-3314.
351. Grigg AP. Granulocyte colony-stimulating factor-induced sickle cell crisis and multiorgan dysfunction in a patient with compound heterozygous sickle cell/beta θ thalassemia. *Blood* 2001; 97: 3998-3999.
352. Niederwieser D, Gentilini C, Hegenbart U, et al. Transmission of donor illness by stem cell transplantation: should screening be different in older donors? *Bone Marrow Transplant* 2004; 34: 657-665.
353. Nalesnik MA, Woodle ES, Dimaio JM, et al. Donor-transmitted malignancies in organ transplantation: assessment of clinical risk. *Am J Transplant* 2011; 11: 1140-1147.
354. Green M, Covington S, Taranto S, et al. Donor-derived transmission events in 2013: a report of the Organ Procurement Transplant Network Ad Hoc Disease Transmission Advisory Committee. *Transplantation* 2015; 99: 282-287.
355. Gandhi MJ, Strong DM. Donor derived malignancy following transplantation: a review. *Cell Tissue Bank* 2007; 8(4): 267-286.
356. Otero L, de Souza DC, de Cassia Tavares R, et al. Monosomy 7 in donor cell-derived leukemia after bone marrow transplantation for severe aplastic anemia: Report of a new case and review of the literature. *Genet Mol Biol* 2012; 35(4): 734-736.
357. Browne PV, Lawler M, Humphries P, et al. Donor-cell leukemia after bone marrow transplantation for severe aplastic anemia. *N Engl J Med* 1991; 325(10): 710-713.
358. Smith CI, Aarli JA, Biberfeld P, et al. Myasthenia gravis after bonemarrow transplantation. Evidence for a donor origin. *N Engl J Med* 1983;309:1565-1568.
359. Grau JM, Casademont J, Monforte R, et al. Myasthenia gravis after allogeneic bone marrow transplantation: report of a new case and pathogenetic considerations. *Bone Marrow Transplant* 1990; 5: 435-437.
360. Moore J, Tyndall A, Brooks P. Stem cells in the aetiopathogenesis and therapy of rheumatic disease. *Baillieres Best Pract Res Clin Rheumatol* 2001; 15: 711-726.

361. Sturfelt G, Lenhoff S, Sallerfors B, et al. Transplantation with allogenic bone marrow from a donor with systemic lupus erythematosus (SLE): successful outcome in the recipient and induction of an SLE flare in the donor. *Ann Rheum Dis* 1996; 55: 638-641.
362. Lazarus JH. Pre-conception counselling in Graves' disease. *Eur Thyroid J* 2012;1: 24-29.
363. Vial T, Gallant C, Choqu-Kastylevsky G, et al. Treatment of drug induced agranulocytosis with haematopoietic growth factors: a review of the clinical experience. *BioDrugs* 1999;11(3):185-200
364. Tajiri J, Noguchi S. Antithyroid drug-induced agranulocytosis: how has granulocyte colony-stimulating factor changed therapy? *Thyroid* 2005; 15: 292-297.
365. Campbell IK, Rich MJ, Bischof RJ, et al. The colony-stimulating factors and collagen-induced arthritis: exacerbation of disease by MCSF and G-CSF and requirement for endogenous M-CSF. *J Leukoc Biol* 2000;68: 144-150.
366. Burt RK, Fassas A, Snowden J, et al. Collection of hematopoietic stem cells from patients with autoimmune diseases. *Bone Marrow Transplant*. 2001; 28: 1-12
367. Rivero Fernandez M, Lopez San Roman A, Garrido Gomez E, et al. Filgrastim en la enfermedad de Crohn refractaria con absceso intraabdominal. [Filgrastim in refractory Crohn's disease with an intraabdominal abscess]. *Gastroenterol Hepatol* 2007; 30:232-233.
368. Roth L, Macdonald JK, McDonald JW, et al. Sargramostim (GM-CSF) for induction of remission in Crohn's disease: a cochrane inflammatory bowel disease and functional bowel disorders systematic review of randomized trials. *Inflamm Bowel Dis* 2012;18(7):1333-1339.
369. Snowden JA, Biggs JC, Milliken ST, et al. A randomised, blinded, placebo-controlled, dose escalation study of the tolerability and efficacy of filgrastim for haemopoietic stem cell mobilisation in patients with severe active rheumatoid arthritis. *Bone Marrow Transplant* 1998; 22: 1035-1041
370. Gladden K, Spill GR. Iliac fracture after a bone marrow biopsy. *Pm R* 2011; 3(12): 1150-1152.
371. <http://www.med-guidelines.org.uk/index.php/Fibromyalgia>
372. World Marrow Donor International standards for unrelated hematopoietic stem cell donor registries 2007 of the Donor Medical Suitability Working Group of the WMDA. Retrieved from http://www.worldmarrow.org/fileadmin/workinggroups_subcommittees/accreditation/documents/standards_history/wmda_standards_december_2007.pdf. Accessed February 1, 2010.
373. Foundation for the Accreditation of Cellular Therapy and Joint Accreditation Committee-ISCT and EBMT. FACT-JACIE international standards for cellular therapy product collection, processing, and administration, 2012 5th ed.
374. Tulpule S, Shaw BE, Makoni P, et al. Severe allergic reaction with anaphylaxis to G-CSF (lenograstim) in a healthy donor. *Bone Marrow Transplant* 2009;44: 129-130.
375. Tholpady A, Chiosea I, Lyons JJ, et al. Systemic hypersensitivity reaction mimicking anaphylaxis after first filgrastim administration in a healthy donor. *Transfusion* 2013;53: 1146-1147.
376. WMDA donor medical suitability recommendations. Retrieved from <https://share.wmda.info/display/DMSR/Diabetes+mellitus#/>
377. 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;113(15): 3604-3611.
378. Spitzer T, McAfee S, Poliquin C, et al. Acute gouty arthritis following recombinant human granulocyte colony-stimulating factor therapy in an allogeneic blood stem cell donor. *Bone Marrow Transplant* 1998;21: 966-967.
379. Adams JP, Murphy PG. Obesity in anaesthesia and intensive care. *Br J Anaesth* 2000;85(1):91-108.
380. WMDA donor medical suitability recommendations. Retrieved from <https://share.wmda.info/display/DMSR/Osteoporosis>
381. WMDA donor medical suitability recommendations. Retrieved from <https://share.wmda.info/display/DMSR/Depression>

382. Dalal PG, Bosak J, Berlin C. Safety of the breast-feeding infant after maternal anesthesia. *Paediatr Anaesth* 2014;24(4):359-371.
383. Locasciulli A, Alberti A, Bandini G, et al. Allogeneic Bone Marrow Transplantation From HBsAg+ Donors: A Multicenter Study From the Gruppo Italiano Trapianto di Midollo Osseo (GITMO). *Blood* 1995;86(8):3236-40.
384. Chakrabarti S, Mukherjee S. Prevention and treatment of hepatitis virüs infections in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Mediterr J Hematol Infect Dis* 2009 Dec 10;1(3):e2009017.
385. Lau GK, Lie AK, Kwong 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.
386. Strasser SI, McDonald G.B. Hepatitis viruses and hematopoietic cell transplantation: A guide to patient and donor manegement. *Blood* 1999 93:1127-1136
387. Shuhart MC, Myerson D, Childs BH, et al. Marrow transplantation from hepatitis C virüs seropositive donors: Transmission rate and clinical course. *Blood* 1994;84(9):3229-3235.
388. Vance EA, Soiffer RJ, McDonald GB, et al. Prevention of transmission of hepatitis C virus in bone marrow transplantation by treating the donor with alphainterferon. *Transplantation* 1996;62:1358–1360.
389. Tong MJ, Blatt LM, McHutchison JG, et al. Prediction of response during interferon alfa 2b therapy in chronic hepatitis C patients using viral and biochemical characteristics: A comparison. *Hepatology* 1997;26(6):1640-1645.
390. Pergam SA, Xie H, Sandhu R, et al. Efficiency and Risk Factors for CMV Transmission in Seronegative Hematopoietic Stem Cell Recipients. *Biol Blood Marrow Transplant* 2012 Sep;18(9):1391-1400.
391. Nichols WG, Corey L, Gooley T, et al. High risk of death due to bacterial and fungal infection among cytomegalovirus (CMV)-seronegative recipients of stem cell transplants from seropositive donors: evidence for indirect effects of primary CMV infection. *J Infect Dis* 2002;185(3):273-82.
392. Walker CM, van Burik JA, De For TE, et al. Cytomegalovirus infection after allogeneic transplantation: comparison of cord blood with peripheral blood and marrow graft sources. *Biol Blood Marrow Transplant* 2007;13:1106–1115
393. WMDA donor medical suitability recommendaitons. Retrieved from <https://share.wmda.info/display/DMSR/HIV+infection#/>
394. Styczynski J, Reusser P, Einsele H, et al. Management of HSV, VZV and EBV infections in patients with hematological malignancies and after SCT: guidelines from the Second European Conference on Infections in Leukemia. *Bone Marrow Transplant* 2009 May;43(10):757-770.
395. Fitzgerald D and Haas DW. *Mycobacterium tuberculosis*. In: Mandell GL, Bennett JE and Dolin R, ed. *Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*, 6th ed. Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone, 2005. Vol 2:2852-2886.
396. Ahmad S. Pathogenesis, immunology, and diagnosis of latent *Mycobacterium tuberculosis* infection. *Clin Dev Immunol* 2011;2011:814943.
397. Golden MP, Vikram HR. Extrapulmonary tuberculosis: an overview. *Am Fam Phys* 2005; 72:1761-1768.
398. World Health Organisation. *Global Tuberculosis Report* 2012
399. NHS. National Institute for Health and Clinical excellence. *Tuberculosis: Clinical diagnosis and management of tuberculosis, and measures for its prevention and control*. Issue date: March 2011
400. Morris MI, Daly JS, Blumberg E, et al. Diagnosis and Management of Tuberculosis in Transplant Donors: A Donor-Derived Infections Consensus Conference Report. *American Journal of Transplantation* 2012; 12: 2288-2300.
401. Ip MSM, Yuen KY, Woo PCY, et al. Risk factors for pulmonary tuberculosis in bone marrow transplant recipients. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 1998; 158:1173–1177

402. WMDA donor medical suitability recommendations.
<https://share.wmda.info/display/DMSR/Syphilis#/>
403. Guidelines for Preventing Infectious Complications among Hematopoietic Cell Transplant Recipients: A Global Perspective. A Global Perspective. *Biol Blood Marrow Transplant* 2009; 15(10):1143–1238.
404. Buisson M, Fleurent B, Mak M, et al. Novel Immunoblot Assay Using Four Recombinant Antigens for Diagnosis of Epstein-Barr Virus Primary Infection and Reactivation. *J Clin Microbiol* 1999 Aug;37(8):2709–2714.
405. WMDA donor medical suitability recommendations. Retrieved from <https://share.wmda.info/display/DMSR/Alcohol+intake#/>
406. Rosario Pac M, Arnedo A, Montaner MD, et al. [Epidemic outbreak of hepatitis B from the tattoo in gypsy families]. *Rev Esp Salud Publica* 1996;70(1):63–69.
407. Ernst E, Sherman KJ. Is acupuncture a risk factor for hepatitis? Systematic review of epidemiological studies. *J Gastroenterol Hepatol* 2003; 18(11): 1231–1236.
408. Hayes MO, Harkness GA. Body piercing as a risk factor for viral hepatitis: an integrative research review. *Am J Infect Control* 2001; 29(4): 271–274.
409. Slavin MA, Meyers JD, Remington JS, et al. *Toxoplasma gondii* infection in marrow transplant recipients: a 20 year experience. *Bone Marrow Transplant* 1994; 13: 549–557.
410. Villeneuve L, Cassaing S, Magnaval JF, et al. Plasmodium falciparum infection following allogeneic bone-marrow transplantation. *Ann Trop Med Parasitol* 1999;93(5):533–535.
411. Lefrere F, Besson C, Datry A, et al. Transmission of Plasmodium falciparum by allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1996; 18: 473–474.
412. Standards for Blood Banks and Transfusion Services, 29th edition. Bethesda, Maryland: AABB; 2008.
413. Klein MB, Miller JS, Nelson CM, et al. Primary bone marrow progenitors of both granulocytic and monocytic lineages are susceptible to infection with the agent of human granulocytic ehrlichiosis. *J Infect Dis* 1997; 176:1405–1409.
414. Leiby DA, Lenes BA, Tibbals MA, et al. Prospective evaluation of a patient with Trypanosoma cruzi infection transmitted by transfusion. *N Engl J Med* 1999; 341:1237–1239.
415. Leiby DA, Read EJ, Lenes BA, et al. Seroepidemiology of Trypanosoma cruzi, etiologic agent of Chagas' disease, in US blood donors. *J Infect Dis* 1997; 176:1047–1052.
416. Dodd RY. Transmission of parasites by blood transfusion. *Vox Sang* 1998; 74 (Suppl 2):161–163.
417. Aljurf M, Gyger M, Alrajhi A, et al. Mycobacterium tuberculosis infection in allogeneic bone marrow transplantation patients. *Bone Marrow Transplantation* 1999; 24: 551–554.
418. Tavit B, Gulhan B, Ozcelik U, et al. Tuberculin skin test positivity in pediatric allogeneic BMT recipients and donors in Turkey. *Pediatric Transplantation* 2007; 11: 414–418.
419. Nichols WG, Price TH, Gooley T, Corey L, Boeckh M. Transfusion-transmitted cytomegalovirus infection after receipt of leukoreduced blood products. *Blood*. 2003; 101:4195–4200.
420. Ljungman P, Larsson K, Kumlien G, et al. Leukocyte depleted, unscreened blood products give a low risk for CMV infection and disease in CMV seronegative allogeneic stem cell transplant recipients with seronegative stem cell donors. *Scand J Infect Dis* 2002;34347–350.
421. Bowden R, Cays M, Schoch G, et al. Comparison of filtered blood (FB) to seronegative blood products (SB) for prevention of cytomegalovirus (CMV) infection after marrow transplant. *Blood* 1995; 86: 3598–3603.
422. Blajchman MA, Goldman M, Freedman JJ, et al. Proceedings of a consensus conference: prevention of post-transfusion CMV in the era of universal leukoreduction. *Transfusion medicine reviews* 2001;15: 1–20.
423. Ratko TA, Cummings JP, Oberman HA, et al. Evidence-based recommendations for the use of WBC-reduced cellular blood components. *Transfusion* 2001; 41: 1310–1319.

424. Leiby DA, Fucci MH, Stumpf RJ. Trypanosoma cruzi in a low- to moderate-risk blood donor population: seroprevalence and possible congenital transmission. *Transfusion* 1999;39: 310–315.
425. Dictar M, Sinagra A, Veron MT, et al. Recipients and donors of bone marrow transplants suffering from Chagas' disease: management and preemptive therapy of parasitemia. *Bone Marrow Transplant* 1998;21: 391–393.
426. Congenital infection with Trypanosoma cruzi: from mechanisms of transmission to strategies for diagnosis and control. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2003; 36: 767–771
427. Shaw PJ, Kan F, Ahn KW, et al. Outcomes of pediatric bone marrow transplantation for leukemia and myelodysplasia using matched sibling, mismatched related or matched unrelated donors. *Blood* 2010;116:4007-4015.
428. Boo M, van Walraven SM, Chapman J, et al. Reuneration of hematopoietic stem cell donors: principles and perspective of the World Marrow Donor Association. *Blood* 2011;117: 21-25.
429. Gooley TA, Chien JW, Pergam SA, et al. Reduced mortality after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *N Engl J Med* 2010;363(22): 2091-2101.
430. Niewerth D, Creutzig U, Bierings MB, et al. A review on allogeneic stem cell transplantation for newly diagnosed pediatric acute myeloid leukemia. *Blood* 2010;116(13): 2205-2214.
431. Ringdén O, Pavletic SZ, Anasetti C, et al. The graft-versus-leukemia effect using matched unrelated donors is not superior to HLA identical siblings for hematopoietic stem cell transplantation. *Blood* 2009;113(13): 3110-3118.
432. Miano M, Labopin M, Hartmann O, et al. Haematopoietic stem cell transplantation trends in children over the last three decades: a survey by the paediatric diseases working party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2007;39: 89-99.
433. Styczynski J, Balduzzi A, Gil L, et al. Risk of complications during hematopoietic stem cell collection in pediatric sibling donors: a prospective European Group for Blood and Marrow Transplantation Pediatric Diseases Working Party study. *Blood* 2012;119: 2935-2942.
434. Goldman JM, for the Executive Committee of the World Marrow Donor Association. Special report: bone marrow transplants using volunteer donors—recommendations and requirements for a standardized practice throughout the world—1994 update. The WMDA Executive Committee. *Blood* 1994;84(9):2833-2939.
435. Gahrton G. Goals and activities of the WMDA, World Marrow Donor Association. *Int J Hematol* 2002; 76 (Suppl 1): 384–385.
436. Hurley CK, Raffoux C, on behalf of the World Marrow Donor Association. World Marrow Donor Association: international standards for unrelated haematopoietic stem cell donor registries. *Bone Marrow Transplant* 2004;34: 103–110.
437. Bitan M, van Walraven SM, Worel N, et al. Determination of Eligibility in Related Pediatric Hematopoietic Cell Donors: Ethical and Clinical Considerations. Recommendations from a Working Group of the Worldwide Network for Blood and Marrow Transplantation Association. *Biol Blood Marrow Transplant* 2016;22(1): 96-103
438. Kang EM, Areman EM, David-Ocampo V, et al. Mobilization, collection, and processing of peripheral blood stem cells in individuals with sickle cell trait. *Blood* 2002;99:850-855.
439. Mathews V, Srivastava A, Chandy M. Allogeneic stem cell transplantation for thalassemia major. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2014;28(6):1187-1200.
440. Filipovich AH. Hematopoietic cell transplantation for correction of primary immunodeficiencies. *Bone Marrow Transplant* 2008;42:S49-S52.
441. Martin P, Bleyzac N, Souillet G et al. Clinical and pharmacological risk factors for acute graft-versus-host disease after paediatric bone marrow transplantation from matched-sibling or unrelated donors. *Bone Marrow Transplant* 2003 Nov;32(9):881-887.
442. Tolar J, Mehta PA, Walters MC. Hematopoietic cell transplantation for nonmalignant disorders. *Biol Blood Marrow Transplant* 2012;18:S166-71.

443. Liew E, Owen C. Familial myelodysplastic syndromes: a review of the literature. *Haematologica* 2011 ; 96(10):1536-1542.
444. West AH, Godley LA, Churpek JE. Familial myelodysplastic syndrome/acute leukemia syndromes: a review and utility for translational investigations. *Ann N Y Acad Sci.* 2014 Mar;1310: 111-118.
445. Okuya M, Kurosawa H, Kubota T. Hematopoietic stem cell transplantation for X-linked thrombocytopenia from a mild symptomatic carrier. *Bone Marrow Transplant* 2010;45(3):607-609.
446. Ozsahin H, Cavazzana-Calvo M, Notarangelo LD, et al. Long-term outcome following hematopoietic stem-cell transplantation in Wiskott-Aldrich syndrome: collaborative study of the European Society for Immunodeficiencies and European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Blood* 2008;111(1): 439-45.
447. Soncini E, Slatter MA, Jones LB, Unrelated donor and HLA-identical sibling haematopoietic stem cell transplantation cure chronic granulomatous disease with good long-term outcome and growth. *Br J Haematol* 2009;145(1):73-78.
448. Wiener LS, Steffen-Smith E, Fry T, et al. Hematopoietic stem cell donation in children: a review of the sibling donor experience. *J Psychosoc Oncol* 2007;25(1):45-66.
449. D'Auria JP, Fitzgerald TM, Presler CM, Through the eyes of young sibling donors: the hematopoietic stem cell donation experience. *J Pediatr Nurs* 2015;30(3):447-453.
450. Kisch A, Bolmsjö I, Lenhoff S, et al. Being a haematopoietic stem cell donor for a sick sibling: Adult donors' experiences prior to donation. *Eur J Oncol Nurs* 2015;19(5):529-535.
451. Shah NN, Wayne AS, Grady C, et al. Children as hematopoietic cell donors in research: when is it approvable? *Bone Marrow Transplant* 2015;50(1):15-19.
452. Empringham B, Chiang KY, Krueger J. Collection of hematopoietic stem cells and immune effector cells in small children. *Transfus Apher Sci* 2018;57(5):614-618.
453. Pratz LB, Gru I, Spotti M, et al. Development of apheresis techniques and equipment designed for patients weighing less than 10 kg. *Transfus Apher Sci* 2018;57(3):331-336.
454. Karasu G, Uygun V, Yesilipek A. Factors associated with peripheral blood stem cell yield in healthy pediatric donors. *Transfus Apher Sci* 2017;56(6):819-824.
455. Kisch A, Bolmsjö I, Lenhoff S, et al. Having a sibling as donor: patients' experiences immediately before allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Eur J Oncol Nurs* 2014;18(4): 436-42.
456. Switzer GE, Bruce J, Kiefer DM, et al. Health-Related Quality of Life among Pediatric Hematopoietic Stem Cell Donors. *J Pediatr* 2016;178: 164-170.
457. Wiener LS, Steffen-Smith E, Fry T, et al. Hematopoietic stem cell donation in children: a review of the sibling donor experience. *J Psychosoc Oncol* 2007;25(1): 45-66.
458. Chen SH, Wang TF, Yang KL. Hematopoietic stem cell donation. *Int J Hematol* 2013;97(4): 446-55.
459. Beckman EJ. Management of the Pediatric Organ Donor. *J Pediatr Pharmacol Ther* 2019;24(4): 276-289.
460. Pelletier W, Schulte F, Guilcher GM. Pediatric hematopoietic stem cell donors: need for longitudinal medical and psychosocial surveillance. *Pediatr Blood Cancer* 2015;62(5): 737-738.
461. Karakuc M, Unal E. Stem cell mobilization and collection from pediatric patients and healthy children. *Transfus Apher Sci* 2015;53(1): 17-22.
462. Derrington SF, Essner BS. The Complex Needs of Pediatric Hematopoietic Stem Cell Donors and Their Families: Challenges and Opportunities. *J Pediatr* 2016;178: 14-15.
463. Bauk K, D'Auria JP, Andrews A, et al. The pediatric sibling donor experience in hematopoietic stem cell transplant: an integrative review of the literature. *J Pediatr Nurs* 2013;28(3):2 35-42.
464. Pulsipher MA, Nagler A, Iannone R, Nelson RM. Weighing the risks of G-CSF administration, leukopheresis, and standard marrow harvest: ethical and safety considerations for normal pediatric hematopoietic cell donors. *Pediatr Blood Cancer* 2006;46(4): 422-33.

465. Styczynski J. Young child as a donor of cells for transplantation and lymphocyte based therapies. *Transfus Apher Sci* 2018;57(3): 323-330.
466. Sacchi N, Costeas P, Hartwell L, et al. Haematopoietic stem cell donor registries: world marrow donor association recommendation for evaluation for donor health. *Bone Marrow Transplant* 2008;42(1):9-14
467. Muhsen IN, Aljurf M, Wingard JR, et al, Vaccinating donors for hematopoietic cell transplantation: a systematic review and future perspectives. *Vaccine* 2018;36(41): 6043-6052.
468. Storek J, Dawson MA, Lim LC, et al. Efficacy of donor vaccination before hematopoietic cell transplantation and recipient vaccination both before and early after transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2004;33(3): 337-346.
469. Parkkali T, Käyhty H, Hovi T, et al. A randomized study on donor immunization with tetanus–diphtheria, Haemophilus influenzae type b and inactivated poliovirus vaccines to improve the recipient responses to the same vaccines after allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2007;39(3): 179-188.
470. Vaccination of haemopoietic stem cell transplant recipients: guidelines of the 2017 European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL 7)
471. Ljungman P et al. Vaccination of hematopoietic cell transplant recipients. *Bone Marrow Transplantation* 2009;44:521–526.
472. Guidelines for Preventing Infectious Complications among Hematopoietic Cell Transplant Recipients: A Global Perspective. *Biol Blood Marrow Transplant* 2009; 15(10):1143–1238.
473. Molrine DC, Antin JH, Guinan EC, Soiffer RJ, MacDonald K, Malley R et al. Donor immunization with pneumococcal conjugate vaccine and early protective anti- body responses following allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Blood* 2003; 101: 831–836.
474. Wimperis JZ, Brenner MK, Prentice HG, Reittie JE, Karayiannis P, Griffiths PD et al. Transfer of a functioning humoral immune system in transplantation of T-lymphocyte-depleted bone marrow. *Lancet* 1986; 1: 339–343.
475. Gerritsen EJ, Van Tol MJ, Van 't Veer MB, Wels JM, Khouw IM, Touw CR et al. Clonal dysregulation of the antibody response to tetanus-toxoid after bone marrow transplantation. *Blood* 1994; 84: 4374–4382.
476. Molrine DC, Guinan EC, Antin JH, Parsons SK, Weinstein HJ, Wheeler C et al. Donor immunization with Haemophilus influenzae type b (HIB)-conjugate vaccine in allogeneic bone marrow transplantation. *Blood* 1996; 87: 3012–3018.
477. Rubin LG, Levin MJ, Ljungman P, et al. 2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host. *Clin Infect Dis* 2014; 58: 309–18.
478. Kumar D, Chen MH, Welsh B, et al. A randomized, double-blind trial of pneumococcal vaccination in adult allogeneic stem cell transplant donors and recipients. *Clin Infect Dis* 2007; 45: 1576–82.
479. Harris AE, Styczynski J, Bodge M, Mohty M, Savani BN, Ljungman P. Pretransplant vaccinations in allogeneic stem cell transplantation donors and recipients: an often-missed opportunity for immunoprotection? *Bone Marrow Transplant* 2015; 50: 899–903.
480. Wimperis JZ, Brenner MK, Prentice HG, et al. Transfer of a functioning humoral immune system in transplantation of T-lymphocyte-depleted bone marrow. *Lancet* 1986;1(8477):339-343.

481. Ambati A, Boas LS, Ljungman P, et al. Evaluation of pretransplant influenza vaccination in hematopoietic SCT: a randomized prospective study. *Bone Marrow Transplant* 2015;50(6): 858-864.
482. Leung AY, Chow HC, Kwok JS, et al. Safety of vaccinating sibling donors with live-attenuated varicella zoster vaccine before hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2007;39(11): 661-665.
483. 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;113(15):3604-3611.
484. Anthias C, Shaw BE, Kiefer DM, et al. Significant improvements in the practice patterns of adult related donor care in US transplant centers. *Biol Blood Marrow Transplant*. *Biol Blood Marrow Transplant* 2016 Mar;22(3):520-527.
485. World Marrow Donor Association International Standards for Unrelated Haematopoietic Stem Cell Donor Registries, 2017
486. Aprili G, Bosi A, Lombardini L, et al. Recommendations for managing the donation of haematopoietic stem cells from related and unrelated donors for allogeneic transplantation. *Blood Transfus* 2013;11(2): 296-304.
487. Walreven SM, Nicoloso-de Faveri G, Axdorph-Nygell UA, et al. Family donor care management: principles and recommendations. *Bone Marrow Transplant* 2010;45(8): 1269-1273.
488. Schmidt A, Mengling T, Hernández-Frederick CJ, et al. Retrospective Analysis of 37,287 Observation Years after Peripheral Blood Stem Cell Donation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2017;23(6): 1011-1020.
489. German Standards for Unrelated Blood Stem Cell Donations, Version 11 2017-05-10, 2014.