



Türk Hematoloji Derneği



53. yıl

www.thd.org.tr

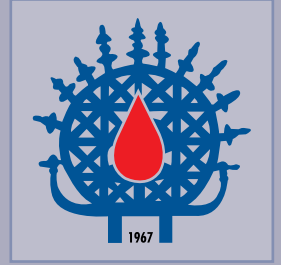
KANITA DAYALI HEMATOPOİETİK KÖK HÜCRE DONÖR KILAVUZU

Sürüm 1.0 - Mart 2020

KANITA DAYALI HEMATOPOİETİK KÖK HÜCRE DONÖR KILAVUZU

Sürüm 1.0 - Mart 2020

TÜRK HEMATOLOJİ DERNEĞİ





Kılavuzu hazırlayanlar ve yayıncı sarf malzeme, ilaç seçimi ve ilaç dozları dahil olmak üzere yapılan tüm tanı ve tedavi önerilerinin yayın tarihinde kabul edilen standartlara ve klinik uygulamaya uyumlu olmasına özen göstermiştir. Bununla birlikte yeni araştırma sonuçları ve yasal düzenlemeler klinik standartları sürekli olarak değiştirildiği için, ilaç prospektüslerinde yer alan doz önerileri, uyarılar ve kontrendikasyonların kontrol edilmesi gereklidir. Bu durum özellikle yeni ve az kullanılan ilaçlar için geçerlidir. Tüm ilaç tedavileri, taşıdığı riskler ve beklenen yarar ışığında, her bir hasta için bireysel olarak değerlendirilmelidir. Bu kılavuzun amacı güncel bilgilerin aktarılması olup, verilen bilgiler bireysel tanı ve tedavinin yerini tutmamaktadır. Öneri niteliğinde olan bilgiler, ilgili tüm tıbbi durumlar için geçerli değildir. Klinik pratikte uygulanacak olan işlemler, hastaların bireysel olarak değerlendirilmesi sonucunda belirlenmelidir.

Kılavuz önerileri kümülatif literatür verileri ışığında hazırlanmış olup, ülkemizde henüz ruhsatlandırılmamış ve/veya geri ödemesi olmayan tedavi seçeneklerini de barındırabilmektedir. Bu doğrultuda tedavi seçeneklerinin uygulanması tamamen ilgili hekimin sorumluluğundadır.

Yayımlanan yazıların bilimsel ve hukuki sorumluluğu yazarlarına aittir. Yazıların içeriğinden ve kaynakların doğruluğundan yazarlar sorumludur. Türk Hematoloji Derneği, Dergi Sahibi, Sorumlu Yazı İşleri Müdürü, Yönetim Kurulu ve Yayımcı dergideki hatalardan veya bilgilerin kullanımından doğacak olan sonuçlardan dolayı sorumluluk kabul etmez.

Tüm hakları saklıdır.

Bu kitabın hiçbir bölümü Türk Hematoloji Derneği'nden yazılı izin alınmaksızın çoğaltılamaz, elektronik ortamda saklanamaz, elektronik ve fotografik olarak kopyalanamaz ve herhangi bir şekilde yayınlanamaz.

ISBN: 978-605-80353-0-0

Basım Yeri ve Tarihi: İstanbul, Mart 2020



TÜRK HEMATOLOJİ DERNEĞİ

Dernek Adresi: Mall of İstanbul Rezidans Süleyman Demirel Bulvarı
7A Blok No: 26, 34306 Başakşehir, İSTANBUL

Her Türlü Gönderim ve Yazışmalar İçin Adres:

Turan Güneş Bulv. İlkbahar Mah. Fahreddin Paşa Sokağı (eski 613. Sok.)
No: 8 Çankaya, ANKARA

Tel : +90 312 490 98 97 (pbx)

Faks : +90 312 490 98 68

E-posta : thd@thd.org.tr - thdofis@thd.org.tr

Galenos Yayınevi

Adres: Molla Gürani Mah. Kaçamak Sok. No:21, 34093, İstanbul, Türkiye

Tel.: +90 212 621 99 25 Faks: +90 212 621 99 27 | Yayıncı Sertifika No: 14521

Baskı: Üniform Basım San. ve Turizm Ltd. Şti. | Matba Sertifika No: 42419

Matbaacılar Sanayi Sitesi 1. Cad. No: 114 34204 Bağcılar, İstanbul, Turkey





İÇİNDEKİLER

Önsöz	VII
Önsöz	VIII
Türk Hematoloji Derneği Yönetim Kurulu	IX
Kılavuzun Hazırlanmasında İzlenen Yol	X
Önerilerin Dayanağı	XI
Çalışma Grupları	XII
Terminoloji, Kısaltmalar, Tanımlamalar	XIII
I. BÖLÜM	
YASAL DAYANAK	2
II. BÖLÜM	
HLA ve HLA UYUMU KAVRAMLARI	4
III. BÖLÜM	
HEMATOPOİETİK KÖK HÜCRE DONÖR TARAMASI	8
Donör taraması konusunda sorumlulukları nasıl paylaşalım?	8
Kimleri donör olarak değerlendirebiliriz?	8
Donör tarama işlemlerini nasıl başlatalım?.....	10
Tarama öncesinde potansiyel adaylara ön değerlendirmeyi nasıl yapalım?...	13
HLA tiplendirme yöntemleri ve kodlama	15
Donör tipine göre hangi HLA gen lokuslarını tarayalım?	16
HLA sonuçlarını nasıl doğrulayalım?	19
Akraba ve akraba dışı donörlerde hangi tip uyumsuzluklardan kaçınalım?..	20
Birden fazla HLA-uyumlu donör adayı bulunduğu anda hangi düşük ifadeli HLA lokuslarını dikkate alalım?.....	21
Anti-HLA antikorlarının klinik önemi	22
PRA ve DSA analizini hangi durumlarda ve hangi yöntem ile yapalım?...22	
MFI için hangi eşik değeri alalım?	22
Rutininde KIR analizi yapalım mı?	23
İkinci nakiller için farklı haplotipte donör taraması gerekli mi?.....	24



İÇİNDEKİLER

IV. BÖLÜM

HEMATOPOİETİK KÖK HÜCRE DONÖR SEÇİMİ..... 34

Donör seçiminde hangi genel kurallara dikkat edelim?	34
Hastalıklara göre hangi tür donörü tercih edelim?	34
Akraba donör seçiminde uygunlukta nelere dikkat edelim?	40
Akraba dışı donör seçiminde HLA uyumu yönünden hangi yolu izleyelim?..	40
Akraba dışı donör seçiminde uyumsuzluğun yönü önemli mi?	41
Akraba dışı donör seçiminde cinsiyeti nasıl değerlendirelim?	41
Akraba dışı donör taraması için ne kadar bekleyelim?	41
Akraba dışı donör seçimi için hangi HLA dışı faktörleri dikkate alalım? ...	42
Akraba dışı uyumlu donör bulunamaz ise hangi donörü seçelim?	
Haplo/Kordon kanı?	42
Akraba dışı donörü mü yoksa çift ünite kordon kanını mı tercih edelim? ..	43
En uygun haploidentik donör seçiminde nelere dikkat edelim?	44

V. BÖLÜM

KÖK HÜCRE KAYNAĞI SEÇİMİ 60

Akraba allo nakillerde hangi hücresel ürünü tercih edelim?	60
Akraba dışı allo nakillerde hangi hücresel ürünü tercih edelim? periferik kan/kemik iliği/tek ünite kordon kanı/çift ünite kordon kanı/çoğaltılmış kordon kanı	62
Kötü huylu hastalıklarda kordon kanı kullanımı akılcı mı?	64
Kötü huylu hastalıklarda kordon kanı ile haploidentik arasında tercih yaparken hastalık yükünü dikkate alalım mı?	65
Haploidentik nakillerde hangi hastalıkta hangi kök hücre kaynağını seçelim?	66
Periferik kan kök hücresi ile yapılan haploidentik nakillerde CRS önemli mi?	68



İÇİNDEKİLER

VI. BÖLÜM

DONÖR BİLGİLENDİRME VE BİLGİLENDİRİLMİŞ ONAM ALMA 80

Donör adayını bilgilendirirken hangi genel kurallara dikkat edelim? 80

Donör bilgilendirmede alt başlıkları nasıl belirleyelim? 81

Donör adayı için hangi onam belgelerini kullanalım? 82

VII. BÖLÜM

ÖZEL STATÜDE DONÖRLER 84

Kimleri özel statüde donör olarak kabul edelim?..... 84

Özel statüde donörlerde bilgilendirilmiş onam işlemi için hangi düzenlemeleri yapalım? 85

Özel statüde donörlerde medikal problemleri önlemek için ne yapalım?...86

Özel statüde donörlerde psikolojik ve sosyal problemleri önlemek için ne yapalım? 90

VIII. BÖLÜM

HEMATOPOİETİK KÖK HÜCRE DONÖR DEĞERLENDİRME 94

Donörün kimliğini nasıl doğrulayalım? 94

Donörü değerlendirirken, hangi standart soruları soralım? 94

Donörde nakil öncesi hangi testleri yapalım? 95

Donör serolojik testlerini yaparken hangi düzenlemelere dikkat edelim? ..95

Donörlere hangi konsültasyonları yaptıralım?..... 99

Donör uygunluğuna nasıl karar verelim?..... 99

Hangi durumlarda donörü aşılalım ve hangi aşılırları kullanalım?..... 105

IX. BÖLÜM

DONÖR DIŞLAMA..... 114

Akraba donör adaylarından hangilerini dışlayalım? 114

Akraba dışı donör adaylarından hangilerini dışlayalım? 137





Pediyatrik donör adaylarından hangilerini dışlayalım?	139
Kordon kanı örneklerinden hangilerini dışlayalım?	153
Acil medikal ihtiyaçtan dolayı hangi donörleri yüksek riskli kabul edelim?..	153

X. BÖLÜM

DONÖR TAKİBİ	166
---------------------------	------------

Donör takibini nasıl ve ne kadar süre yapalım?	166
--	-----

XI. BÖLÜM

DONÖR KAYITLARI	170
------------------------------	------------

Teşekkür	171
----------------	-----

TABLÖLAR

1. Özel statüde donörler	88
2. Donör serolojik testleri	96
3. Amerikan Anestezi Birliği fiziksel durum derecelendirme tablosu. 101	
4. Donör değerlendirme konuları.....	103
5. Donör uygunluğu geçici erteleme ölçütleri.....	130
6. Akraba içi erişkin donör dışlama ölçütleri	131
7. Akraba dışı donörlere ait donör dışlama ölçütleri	137
8. Pediyatrik donör dışlama ölçütleri	141

ŞEKİLLER

1. Akraba içi donör tarama, donör seçimi, bilgilendirilmiş onam alma, donör değerlendirme ve donör uygunluğu aşamalarında iş akışı.....	12
2. Akraba içi donör adayları ön değerlendirme form örneği.....	14
3. Donör tarama işlemi iş akışı.....	17
4. Akraba dışı donör tarama işleminde iş akışı	19
5. Hastalıklara göre donör seçimi algoritması	39



ÖNSÖZ

Türk Hematoloji Derneği'nin Değerli Üyeleri,

Derneğimizin en önemli basılı kaynaklarından olan ve sizlerin de yakın takip ettiğiniz kılavuzlarımıza bir yenisini eklemenin heyecanı içerisindeyiz.

"Kanıtla Dayalı Hematopoietik Kök Hücre Donör Kılavuzu" donörlük konusunda rehberlik yapması amacı ile Ulusal yönetmelikler ve Uluslararası standartlar çerçevesinde güncel veriler incelenerek hazırlanmıştır. Hematopoietik kök hücre donör taraması ve seçimi, kök hücre kaynağı seçimi ve özel statüde donörler gibi önemli başlıkları içeren bu kılavuz, ülkemizde eşsiz bir eserdir.

Kılavuzun hazırlanmasında yoğun emek ve ayırdıkları zaman için Kök Hücre Nakli Bilimsel Alt Komite Başkanı Prof. Dr. Can Boğa ve BAK sekreterlerine, Kök Hücre Nakli Ustalık Sınıfı'na, çalışma grubunda yer alan mentorlara, taslak aşamasında görüşleri alınan hakemlere ve kılavuz web sayfamızda askıda iken görüş bildiren tüm değerli üyelerimize çok teşekkür ederim.

Tüm eğitim kitapçıklarının yararlı olması dilekleriyle, saygılarımı sunarım.

Prof. Dr. Güner Hayri Özsan

Türk Hematoloji Derneği Başkanı



ÖNSÖZ

Bu kılavuz, hematopoetik kök hücre nakli merkezlerinin, donör meseleleri başlığında yer alan tüm konulara, ulusal yönetmelikler ve uluslararası standartlar çerçevesinde, rehberlik yapılması amacı ile hazırlanmıştır.

Mevcut kılavuzlar, donör seçimi başlığında son zamanlarda geliştirilen NMDP/CIBMTR kılavuzu, 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 “Özel statüde donörler” başlığı kılavuzda yer alan ana başlıklardan birisidir.

Kılavuzun hazırlanış biçiminde de standart bir yol izlenmiştir. Çok sayıda çalışma grupları oluşturulmuş, taranan literatür verileri grupların danışmanları tarafından gözden geçirilmiş, Ulusal Kongre’de 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

Prof. Dr. Can Boğa

THD Kök Hücre Nakli Bilimsel Alt Komitesi Başkanı



Türk Hematoloji Derneği Yönetim Kurulu

Başkan	: Güner Hayri Özsan
İkinci Başkan	: Şule Ünal Cangül
Genel Sekreter	: Muhlis Cem Ar
Araştırma Sekreteri	: Meltem Kurt Yüksel
Sayman	: Reyhan Küçükkaya
Üyeler	: Neslihan Andıç
	: Leylagül Kaynar

Kök Hücre Nakli Bilimsel Alt Komitesi (2019-2020)

Başkan	: Can Boğa
Sekreterler	: Musa Karakükcü
	: Hasan Atilla Özkan
	: Alphan Küpesiz



KILAVUZUN HAZIRLANMASINDA İZLENEN 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 danışmanları 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) 383-394" 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 Kongre'sinde dağıtımı yapılabilir duruma gelmiştir.





ÖNERİLERİN DAYANAĞI

Bilimsel kanıt düzeyi temelli olanlar

Bilimsel çalışma tasarımı, tarafsızlık, sonuçlarda tutarsızlık, etkinin gücü, dolaylı olarak sonuç verme, yönlendirme olup olmadığı dikkate alınarak belirlenir. Örneğin rasgele 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

Yasal dayanaklar ve genel uygulama yaklaşımı

Kanun ve yönetmelikler

Avrupa Birliği Direktifleri ve uluslararası standartlar

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

Uzman görüşü

* Kaynak Guyatt G. GRADE guidelines: 1. Introduction- GRADE evidence profiles and summary of findings tables. J Clin Epidemiol 64 (2011) 383-394



ÇALIŞMA GRUPLARI

Donör Tarama Grubu

Ayşe Uysal, Ayşenur Bahadır, Deniz Arıca

Danışman; Alphan Küpesiz

Donör Seçimi Grubu

Deniz Kızmazoğlu, Mutlu Kasar, Tuğcan Alp Kırkırlar

Danışman; Mahmut Yeral

Kök Hücre Kaynağı Seçimi Grubu

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

Danışma; Hasan Atilla Özkan

Hassas Donör Güvenliği Grubu

Funda Tekkeşin, İlknur Nizam Özen, Zuhal Önder Siviş

Danışman; İlknur Kozanoğlu

Donör Değerlendirme Grubu

Fusun Gediz, Koray Yalçın, Selin Berk, Uğur Şahin

Danışman; Serap Aksoylar

Kordon Kanı Değerlendirme Grubu

Sema Yılmaz, Barbaros Şahin Karagün, Gürsel Güneş

Danışman; Gülsün Tezcan

Akraba Donör Dışlama Grubu

İbrahim Kartal, Mehmet Sezgin Pepeler, Sinan Demircioğlu

Danışman; İbrahim Eker

Pediyatrik Donör Dışlama Grubu

Melek Erdem, Suar Çakı Kılıç, Mehmet Gündüz

Danışman; Musa Karakükcü

Akraba Dışı Donör Dışlama Grubu

İlgen Şaşmaz, Fatma Demir Yenigürbüz, Mustafa Merter

Danışman; Bülent Antmen



TERMİNOLOJİ, KISALTMALAR, TANIMLAMALAR

ATG: Anti Timosit Globulin

ASHI: American Society for Histocompatibility & Immunogenetics

BMDW: Bone Marrow Donors Worldwide

CIBMTR: Center for International Blood and Marrow Transplant Research

CMV: Sitomegalovirus

Cross-match: Alıcının serumunda vericinin lenfositlerinin kompleman aracılı ölümüne sebep olacak potansiyelde antikorlar bulunup bulunmadığını değerlendirmek için yapılan bir testtir. Solid organ naklilerinden önce yapılması zorunlu olsa da HKHN'de nakil merkezinin tercihinine göre doku uyumunu ve serumdaki mevcut antikorların sitotoksik etkilerini test etmek için kullanılır

DSA: Donör Specific Antibody, vericideki antijenlere karşı oluşmuş antikorlar [Bu metinde anti-HLA antikorlar için kullanılmıştır]

EBMT: The European Society for blood and Marrow Transplantation

EFI: European Federation for Immunogenetics *HLA:* İnsan Lökosit Antijeni

HLA Aleti: Altıncı kromozomun kısa kolundaki büyük doku uyum kompleksi (MHC) olarak anılan gen bölgesince kodlanarak hücre yüzeyinde ifade edilen bir HLA antijenini kodlayabilen farklı gen dizilimlerinin her biri. Her alel benzersiz bir numara ile ifade edilir. Bu numara kolonlar ile ayrılan, her birinde 2 veya 3 rakam bulunan ve ":" ile birbirinden ayrılan en az 2 en çok 4 sayı serisinden oluşabilir. Alelin adı sahip olduğu nükleotid dizilimine bağlıdır ve en azından 2 sayı serisinden oluşur. İlk sayı serisinden önce alelin bulunduğu gen bölgesi ve onu takip eden bir "*" işareti yer alır (HLA-A*02:01 veya HLA-B*07:01 gibi) Gerekli olan durumlarda kodlanan proteinin değişmediği sessiz mutasyonları gösteren 3. Seri ve kodlamayan gen bölgelerindeki farklılıkları gösteren 4. seri de adlandırmada



TERMİNOLOJİ, KISALTMALAR, TANIMLAMALAR

kullanılır (ör HLA-A*01:01:01:40 de dört seri de ikişer rakam ile temsil edilmektedir)

HLA Antijeni: Hücre yüzeyinde ifade edilen ve taşıdığı epitoplara karşı antikor oluşabilen HLA moleküllerinin her biri

HLA uyumu: Akraba olmayan alıcı ile vericinin taşıdığı HLA alellerinin kaçının aynı olduğunu ifade eder. Uyum düzeyi, tiplendirilen HLA bölge sayısına göre ifade edilir. Her bölge için her bir ebeveynden kalıtılmış olan bir alel olmak üzere toplamda iki alel bulunur. Örneğin HLA-A, -B, -DR bölgeleri değerlendirilmişse ve aynıysa 6/6 uyum; mevcut A alellerinden biri farklıysa 5/6 uyum; HLA-A, -B, -C, -DR için yapılan tiplendirmede hepsi aynı ise 8/8; biri farklı ise 7/8 uyumdan söz edilir

Haplotip: Birlikte kalıtılan aleller topluluğunu ifade eden bir terimdir. HLA molekülleri, biri anneden diğeri babadan gelen tüm HLA moleküllerini kapsayan iki haplotip olarak çocuğa aktarılır.

Haploidentik: Anne ve babadan aldıkları haplotiplerden sadece bir tanesi ortak olan kardeşler "haploidentik" olarak ifade edilir (Her iki haplotip aynı ise "HLA özdeş" ifadesi kullanılır). Anne baba arsında bir akrabalık yoksa anne ve baba ile çocukları haploidentiktir. Aile içi evliliklerde anne ve/veya babanın çocukları ile HLA özdeş olmaları söz konusu olabilir.

Homozigot: Bireyde bir gen bölgesinde (ör HLA-A veya HLA-B, vb) kodlanan her iki alelin birbirinin aynı olması durumudur. Bunun sebebi, anne ve babadan aynı alelin kalıtılmasıdır; ancak hematolojik malignensi ya da haploidentik nakillerden sonra ortaya çıkan bazı genomik değişiklikler sebebiyle eskiden var olan bir alelin ya da alel grubunun kaybı ortaya çıkabilir ve "Heterozigotluğun kaybı, LOH olarak bilinir.

aGVHH: Akut "Graft versus Host" Hastalığı

kGVHH: Kronik "Graft versus Host" Hastalığı



TERMİNOLOJİ, KISALTMALAR, TANIMLAMALAR

İmmünojenisite: Bir antijenin ya da epitopun ne şiddette bir bağışıklık yanıtı oluşturacağını ifade etmek için kullanılan bir terimdir. **KIR:** Killer Immünglobulin like Receptor, Doğal Öldürücü (NK) hücrelerin yüzeyinde bulunan çeşitli reseptörler arasında yer alır. Immünglobulin benzeri yapıya sahip olan reseptörlerdir. Hücre içindeki kısımlarının uzunluğu ile ilişkili olarak aktivatör (hücre içindeki segment kısa, Short, S) ya da inhibitör (Hücre içindeki segment Uzun, long, L) aktivite gösterebilirler. NK hücre üzerindeki inhibitör KIR'lar hedef hücrede ligandları olan HLA molekülleeri ile eşleşemezlerse NK hücreler, aktivatör reseptörlerden gelen sinyaller aracılığı ile litik aktivite gösterir ve hedef hücrenin ölümüne sebep olurlar. Hücre içindeki segmentin uzunluğuna ve hücre dışındaki Immünglobuline benzer "Domain" lerin sayısına göre tanımlanmış 14 fonksiyonel KIR geni vardır. Bunlar: 2DS1, 2DS2, 2DS3, 2DS4, 2DS5, 3DS1, 2DL1, 2DL2, 2DL3, 2DL4, 2DL5, 3DL1, 3DL2, 3 DL3 olarak sıralanabilir KIR genleri kendi aralarında polimorfizm gösterebilirler (aynı genin farklı alelleri mevcut olabilir) KIR genlerinin ligandı olan HLA molekülleeri C1 C2, olarak gruplara ayrılan HL-C molekülleeri, Bw4 veya bilinen bazı HLA A molekülleeri olabilir.

KİKH: Kemik iliği kök hücresi

KKKH: Kordon kanı kök hücresi

LD: Linkeage Disequilibrium (Bağlantı dengesizliği): Yakın komşulukta bulunan iki gen bölgesindeki alellerin, matematiksel olarak hesaplanan olasılıktan daha sık olarak birlikte kalıtılmasını ifade eder. Örneğin HLA-B bölgesinde 100; HLA-C bölgesinde 80 alel bulunsa bu alellerden herhangi ikisinin birlikte kalıtılma olasılığı $1/100 \times 1/80$ olmalıdır. Oysa HLA-B*35:01 ile HLA-C*04:01 alelleri bu orandan çok daha sık olarak birlikte kalıtılmaktadır, dolayısıyla bir "Linkeage Disequilibrium" söz konusudur. HLA-B ve HLA-C bölgeleri; HLA-DR ve HLA DQ bölgeleri arasında güçlü LD mevcuttur ve hangi alellerin birlikte kalıtıldığı kişilerin etnik orijini ile yakından ilişkilidir.



TERMİNOLOJİ, KISALTMALAR, TANIMLAMALAR

LOH: Loss of Heterozygosity. Bu metin içindeki anlamı HLA gen bölgesindeki bazı kayıplara bağlı olarak bir ya da daha çok sayıda gen bölgesinde alel çiftlerindeki bir alelin kaybedilmesi durumu, genellikle kötü huylu bir hastalığın nüks etmesinden sonra bir haplotipin kaybı olarak karşımıza çıkabilir

LSA: Luminex Single Antigen Bead Assay. Bu amaçla her biri farklı renkte floresan ışması yaptığı için birbirinden ayrılabilen ve her birinin üzerinde farklı bir HLA antijeni tutunmuş olan çok sayıdaki boncuk kullanılır. Hasta serumu ile boncuklar aynı tüpte bir araya getirildikten sonra hastanın serumunda mevcut bir anti HLA antikor varsa bu ortama eklenen floresan işaretli bir "Anti Human Globulin" aracılığı ile işaretlenir. Tüm boncuklar, Luminex olarak bilinen "Akan Hücre Ölçer" (Flow Cytometry, FCM) prensibi ile çalışan bir sistemde değerlendirilerek her bir boncuğun verdiği ışımalar ile boncuğun kimliği ve bu boncuğun üzerindeki antijene bağlanmış bir antikor olup olmadığı tespit edilir. Işımanın şiddeti floresan şiddetinin bir göstergesi olan Median Florescence Intensity (MFI) olarak ölçülür. MFI değeri ne kadar yüksek ise serumda o kadar çok antikor olduğu düşünülür

MHC: Major Histocompatibility Complex (Büyük Doku Uyum Kompleksi)

MFI: Median Fluorescence Intensity. Luminex sistemi de dâhil FCM (Akan Hücre Ölçer, Flow Cytometry) ölçümlerde floresan sinyallerin şiddetini ifade eden birim

NIMA: Non-Inherited Maternal Antigens: çocuğa annesinden kalıtılmamış olan HLA antijenlerini (haplotipi) ifade eder

NIPA: Non-Inherited Paternal Antigens çocuğa babası tarafından aktarılmamış olan HLA Antijenlerini (haplotipi) ifade eder.

NK Hücre: "Natural Killer" Hücre, Doğal bağışıklıkta önemli görevleri olan doğal öldürücü hücreler



TERMİNOLOJİ, KISALTMALAR, TANIMLAMALAR

Polimorfizm: Aynı gen bölgesinde alternatif gen ürünlerinin ortaya çıkması ile sonuçlanan çeşitlilik

PRA: Panel Reactive Antibody, Sınıf I ve Sınıf II antijenlere yönelik anti HLA antikorların tespit edilmesi için tarama amacıyla kullanılan bir testtir. Oluşan antikorların sadece hangi sınıfa özgün olduğu bilinse de hangi antijen ya da alelle özgün olduğu hakkında bir fikir vermez

Rekombinasyon: Bu metinde HLA bölgesindeki bir rekombinasyon, normalde anne ve babadan bir bütün olarak çocuğa aktarılan haplotipin beklenmedik bir şekilde tüm olarak değil de bir segmenti ilk, diğer segmenti diğer haplotipten (çapraz) olacak şekilde kalıtılması durumunu ifade eder.

SNP: Single Nucleotid Polimorfizm, Kişiler arası farklılıkların en büyük sebeplerinden biridir. Genom üzerinde yaklaşık 1000 bazda bir ve genellikle kodlanmayan bölgelerde görülür. Çoğu zaman önemi bilinmeyen tek bir nükleotid değişikliğini ifade eder.

TRM: Transplant Related Mortality. Transplantasyona bağlı ölüm

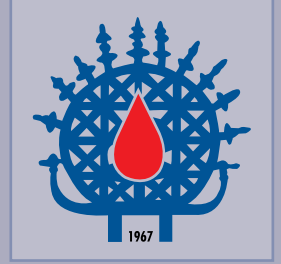
WMDA: World Marrow Donör Association

KANITA DAYALI HEMATOPOİETİK KÖK HÜCRE
DONÖR KILAVUZU

YASAL DAYANAK

I. BÖLÜM

TÜRK HEMATOLOJİ DERNEĞİ





YASAL DAYANAK

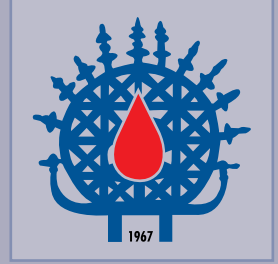
Kemik iliği kaynaklı kök hücreler ve tedavi hücreleri ile ilgili olan 2004/23/EC (madde 15 ve 13), 2006/17/EC (Madde 3) sayılı Avrupa Parlamento ve Konsey Direktifleri, 29 Mayıs 1979 tarih ve 2238 sayılı organ ve doku alınması, saklanması, aşılması ve nakli hakkında kanun, 27 Ekim 2010 Çarşamba tarih 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 İmmünogenetik Federasyonu (kısaca EFI) veya Amerikan Doku Uyumu ve İmmünogenetik 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 T.C. Sağlık Bakanlığı, Türkiye Kök Hücre Koordinasyon Merkezi Çalışma Esasları Yönergesi temel alınmaktadır.

KANITA DAYALI HEMATOPOİETİK KÖK HÜCRE
DONÖR KILAVUZU

HLA ve HLA UYUMU KAVRAMLARI

II. BÖLÜM

■ TÜRK HEMATOLOJİ DERNEĞİ





HLA ve HLA UYUMU KAVRAMLARI

Altıncı kromozomun kısa kolunda yer alan büyük doku uyumu kompleksi (major histocompatibility complex, MHC) bölgesindeki genlerin kodladıkları proteinlerin bir kısmı İnsan Lökosit Antijenleri (Human Leucocyte Antigen, HLA) olarak adlandırılır ve Sınıf I, II, III olmak üzere üç sınıf altında toplanırlar. HLA molekülleri, hücre yüzeyinde ifade edilen, doğuştan ve edinsel bağışıklığın oluşmasında ve düzenlenmesinde önemli rolü olan moleküllerdir. HLA molekülleri hematopoietik kök hücre naklinin (allojeneik HKHN) başarısında, oluşan yan etkiler üzerinde önemli role sahiptir (1-3). Hücre/organ nakillerinin başarısı ile doğrudan ilişkilendirilmiş olan klasik HLA molekülleri Sınıf I için HLA-A, -B, -C, Sınıf II için HLA-DR, -DQ, -DP olarak özetlenebilir. Sınıf I moleküllerde her bölgedeki antijenin oluşması tek bir genin (alfa) kodlanması ile gerçekleşirken; Sınıf II moleküller, her biri ayrı ayrı kodlanan alfa ve beta zincirlerinin birleşmesi ile ortaya çıkan proteinlerdir. Günlük pratikte uygulanan HLA tiplendirmesinde çok daha fazla çeşitlilik gösteren beta zincirindeki farklılıklar ortaya koyulurken (HLA-DRB1, -DQB1, -DPB1 tiplendirmesi), daha az çeşitlilik gösteren alfa bölgesi (HLA-DRA, DQA, DPA) ancak özel durumlarda tespit edilir. HLA-DR bölgesinde ifade edilen DRB1 alelin ne olduğuna bağlı olarak -DRB3, -DRB4, -DRB5 moleküllerinden biri de ek olarak kodlanabilir. DRB3-5 molekülleri DRB1 ile birlikte kalıtıldığından HLA-DRB1'deki bir uyumsuzluk durumunda -DRB3-5 bölgesinin de uyumsuz olması büyük bir olasılıktır ve DR uyumsuzluğu söz konusu ise bu bölgelerin de tiplendirilmesi verici seçimi için önem taşır (4).

HLA uyumu, tiplendirmesi yapılan bölgelerin sayısına göre ifade edilir. Örneğin HLA-A, -B, -C, -DR, DQ tiplendirildi ise adı geçen her bölgede 2 molekül yer aldığından değerlendirme 10 üzerinden yapılırken (8/10, 9/10, ...), HLA-A, -B, -C, -DR, -DQ, -DP tiplendirildi ise değerlendirme 12 üzerinden yapılır (1,2).

Bireyler, HLA genlerini anne ve babalarından birer kalıp (haplotip) olarak alırlar (HLA bölgesi için: HLA-A, -B, -C, -DR, -DQ ve bazen ayrı kalıtılabilen DP). Alıcı ile donörün HLA antijenlerinin farklı haplotipler



halinde bulunması durumunda HLA bölgeleri arasında yer alan diğer gen farklılıklarının HLA uyumuna rağmen "graft versus host" hastalığı (GVHH) oluşturma riski daha yüksektir. Bu nedenle haploidentik kavramının sadece bir haplotipin aynı olduğu aile bireyleri için kullanılması; 5/10 HLA uyumunun haploidentik ile eşdeğer kabul edilmemesi gerekir (1-3). Allojeneik HKHN başarısında klasik HLA molekülleri yanı sıra bu bölgede yer alan ya da almayan alıcı/verici kaynaklı pek çok faktör önem taşır (5,6). Klasik olmayan HLA molekülleri aracılı tanıma, "minör" doku uyum antijenleri, ortamdaki yangısal bileşenler, HLA gen bölgesinde yer alan tek nükleotid polimorfizmleri (SNP'ler) hakkında çeşitli yayınlar bulunsun da bunlar hakkındaki değerlendirmeler henüz kılavuzlarda yer almamaktadır (5,7).

KAYNAKLAR

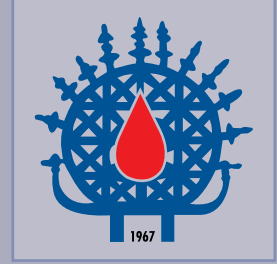
1. www.bethematch.org/patients-and-families/before-transplant/find-a-donor/hla-matching/
2. www.ucsfbenioffchildrens.org/education/haplocompatible_donor_program/index.html
3. Little AM, Green Aharvey J, Hemmatpour S, Latham K, Marsh SG, Poulton K, Sage D. S. BSHI Guideline: HLA matching and donor selection for haematopoietic progenitor cell transplantation. International Journal of Immunogenetics 2016;43:263-286.
4. Fernandez-Vinˆa MA, Klein JP, Haagenson M, Spellman SR, Anasetti C, Noreen H, Baxter-Lowe LA, Cano P, Flomenberg N, Confer DL, Horowitz MM, Oudshoorn M, Petersdorf EW, Setterholm M, Champlin R, Lee SJ, de Lima M. 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;121:4603-4610.
5. 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;150:251-258.
6. Tiercy JM. How to select the best available related or unrelated donor of hematopoietic stem cells? Haematologica 2016;101:680-687.
7. Houdová L, Fetter M, Jindra P, Georgiev D. Optimal Donor Selection During Verification Process: Which Factors Are Worth Knowing? Transplant Proc 2018;50:3082-3087.

KANITA DAYALI HEMATOPOİETİK KÖK HÜCRE
DONÖR KILAVUZU

HEMATOPOİETİK KÖK HÜCRE DONÖR TARAMASI

III. BÖLÜM

■ TÜRK HEMATOLOJİ DERNEĞİ





HEMATOPOİETİK KÖK HÜCRE DONÖR TARAMASI

Donör taraması konusunda sorumlulukları nasıl paylaşalım?

Hastalar için allojeneik hematopoetik kök hücre nakli (allojeneik HKHN) amacıyla akraba içi ve akraba dışı donör taranması kararı nakil konsey üyelerine aittir. Akraba içi tarama öncesi aday donörlerin belirlenmesi, ön değerlendirme yapılması ve insan lökosit antijenleri (HLA) doku tiplendirme işleminin başlatılmasında merkezlerin tercihinine göre nakil ekibi içerisinde bir klinisyen, kök hücre nakli koordinatörleri veya doku tiplendirme laboratuvarında görevlendirilmiş çalışan yetkin bir personel görevlendirilebilir (yaygın kullanım).

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).

Kimleri donör olarak değerlendirebiliriz?

Öncelikle hastanın kardeş, anne ve babası olmak üzere HLA-uyumlu birinci derecede akarabaları donör olabilir. Özdeş olan gen bölgelerinin aynı proteinleri kodlaması beklendiğinden bu bölümde kardeş vericiler için HLA antijen ve alelleri birbiri yerine kullanılmış olabilirse de anne veya babanın bir HLA antijeni için homozigot olmaları durumunda alelik düzeyde tiplendirme yapılarak alelik düzeyde uyum kanıtlanmalıdır. Akraba olmayan vericiler ya da aile içi diğer akrabaların verici olması söz konusu olduğunda; alıcı ile donörün HLA özdeş değil de HLA-uyumlu oldukları belirtilmeli; moleküler düzeyde yapılan çalışmalarla HLA alelleri tespit edilerek uyum düzeyi kanıtlanmalıdır (1-4).

Tek Yumurta İkizleri: Tek yumurta ikizleri, HLA'yı kodlayan gen bölgesi olan MHC'de aynı genomu paylaştıkları için HLA özdeşlerdir. Graft başarısızlığı ve GVHH riski oldukça düşüktür. Ancak bu donörlerde graft versus tümör etkisinin olmaması hastalık tekrarı riskini artırır (5-7).



HLA Özdeş Aile Üyeleri: Bu kapsamda temel olarak hasta ile aynı anne ve babadan olan ve aynı HLA sınıf I ve II antijen/aellerine sahip öz kardeşler kastedilse de yakın akraba evliliklerinin sık olduğu toplumlarda anne veya baba, ya da 1., 2. derece bir akraba bu kriterleri sağlayabilir. Hastanın HLA tiplendirme sonucunda nadir görülen bir alel ya da olası yeni bir alel saptanmışsa, anne-baba ya da çocuklardan yapılacak çalışma ile bu durum kanıtlanmalı; nadir/yeni alelin hastalık kaynaklı olmadığı ve sadece hasta hücrelerde bulunmadığı ispatlanmalıdır. Haplotipleri belirlemek ve normalde anne ve babadan birer haplotip olarak kalıtılan HLA'yı kodlayan gen bölgesinde bir çapraz kalıtım mekanizmasının (rekombinasyon) var olup olmadığını görmek, için hayatta iseler hastanın anne ve babasının doku tiplemesi mutlaka yapılmalıdır (8).

Hasta ile HLA özdeş olan ebeveynlerin HLA sınıf I ve sınıf II aelleri yüksek çözünürlüklü yöntemler ile belirlenmelidir (1,6).

Anne ve/veya babanın aynı antijenin farklı aellerini taşıdıkları durumlarda düşük çözünürlükte tiplendirme sonuçlarında bir HLA antijeni için homozigot oldukları görülecektir. Bu durumda düşük çözünürlükte çalışmalarda kardeşler HLA özdeş görülseler de yüksek çözünürlükte çalışma yapıldığında farklı aelleri taşımaları söz konusu olabilir (1,3,6).

Bir Antijen Uyumsuz Kardeş: Hasta ile aynı anne-babadan olan ve bir HLA alellin hariç aynı HLA sınıf I ve II aellerine sahip öz kardeşler. Uyumsuzluk gösteren alel, sınıf I veya sınıf II HLA moleküllerinden biri olabilir. Sınıf II'de bir alel uyumsuzluğu varsa bunun bir çapraz kalıtım mekanizması sonucu olduğu düşünülerek bu bölgedeki tiplendirilmemiş olan diğer HLA bölgelerinin de tiplendirilmesi gerekir. Olası bir çapraz kalıtım mekanizmasının varlığını ortaya koyabilmek için hem anne ve babanın hem de kardeşlerin tiplendirilmesi gerekmektedir. Bu donörlerde yamayı reddetme ve GVHH gelişme riski vardır. HLA kimliğini tespit edebilmek için HLA sınıf I ve sınıf II moleküllerinin yüksek çözünürlüklü DNA tiplendirimi yoluyla belirlenmesi gerekmektedir (6).



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 aday olabilir. HLA kimliğini tespit etmek için, HLA sınıf I ve II moleküllerinin yüksek çözünürlüklü DNA tiplendirimi ile belirlenmesi gerekmektedir (5-10).

Birden Fazla Uyumsuz veya Haploidentik Aile Üyeleri: Diğer haplotipteki özdeş alel sayısından bağımsız olarak, hasta ile tam bir haplotipi paylaşan herhangi bir aile üyesi donör adaydır. HLA kimliğini tespit etmek için, haploidentik donör seçiminde çocuk, kardeş, baba, anne ve aile içi evlilikler varsa, uyum olasılığı olan diğer yakın akrabalar değerlendirmeye alınır. HLA sınıf I ve II moleküllerinin yüksek çözünürlüklü DNA tiplendirimi ile belirlenmesi gerekmektedir (1,4,6,7).

Donör tarama işlemlerini nasıl başlatalım?

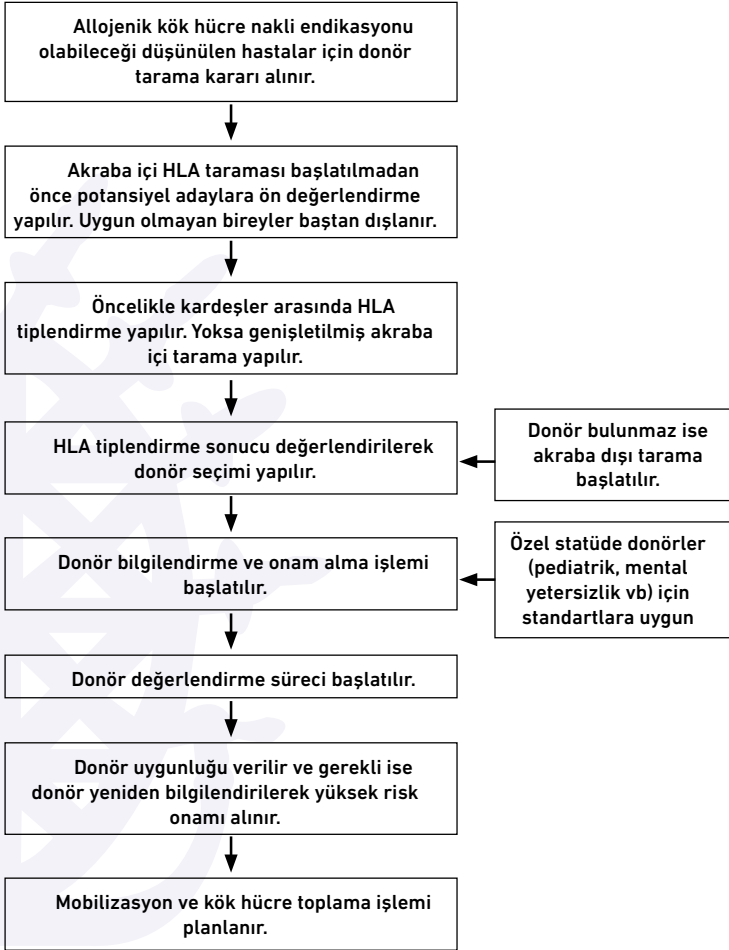
Donör Tarama İşlemine Karar Verilmesi: Allojenik HKHN aday olduğu düşünülen hastalar için yasal düzenlemeler ve mevcut geri ödeme koşulları dikkate alınarak konseyde donör tarama kararı alınır. Kararda öncelikle kardeş taramaları olmak üzere akraba içi taramaların yapılacağı, uygun akraba içi donör bulunamadığı takdirde akraba dışı donör taramaların başlatılacağı belirtilir. Hematolojik kötü huylu hastalıklar için aile içi donör tarama kararının tanıdan hemen sonra alınmasına özen gösterilir. Böylece akraba içi uyumlu donör bulunamaması durumunda akraba dışı taramalar için yeterli zaman kazanılmış olacaktır. Donör tipinin yanı sıra HLA tiplendirmesinin hangi çözünürlükte yapılması gerektiği yanında kötü huylu hastalıklar, aplastik anemi, immünolojik hastalıklar ve hemoglobinopati gibi hastalıklar için farklılık gösterebilir. Örneğin; yüksek riskli kötü huylu hematolojik hastalıklarda durumun aciliyetinden dolayı akraba içi yüksek rezolüsyonlu HLA tiplendirmesi göz ardı edilebilir. Buna karşılık GVHH'nin hiç istenmediği benin hastalık grupları için yüksek çözünürlükte tiplendirme gerekli olacaktır (1,7,8,10).



Daha detaylı bilgi “donör tipine göre hangi HLA gen lokuslarını tarayalım? ve HLA tiplendirme yöntemleri ve kodlama” bölümlerinde belirtilmektedir.

Akraba Dışı Tarama Başlatılması: Aile içi donör adaylarının taranması sonucunda uyumlu donörü olmadığı anlaşılan hastalar akraba dışı tarama başlatılması için nakil konseyine sunulur. Konsey kararı ile nakil 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 Merkezi (TURKOK) için de tarama başlatır. Ülkemizde ulusal ve uluslararası veri tabanında uygun verici taramalarını yapmak üzere TURKOK yanı sıra, İstanbul Üniversitesi İstanbul 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.

Yurtiçi donör havuzunda verici bulunamadıysa yurtdışı donör taraması başlatılır. Bunun için Dünya Kemik İliği Donör Birliği (WMDA) aracılığı ile farklı ülkelerde kurulmuş olan ve birbiri ile ilişkili çok sayıda kemik iliği bankasından destek alınır. WMDA, kan kök hücre ürünlerinin standartlara uygun bir şekilde temin edilebilmesi için kurulmuştur. Kuruluşa 53 ülkeden 98 kök hücre/kemik iliği bankası üyedir ve Şubat 2020 itibarıyla 36.139.527 verici, 789.953 kordon kanı ünitesi kayıt altındadır (<https://statistics.wmda.info>). İngiltere bir tarafa alınırsa, Almanya'da bulunan ZKRD isimli banka; Avrupa merkezlerin akraba dışı donör ihtiyaçlarını en fazla karşılayan banka durumundadır.



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



Tarama öncesinde potansiyel adaylara ön değerlendirmeyi nasıl yapalım?

İleri yaş, tıbbi ve psikolojik nedenler ile kök hücre bağıışı yapamayacak donör adaylarına HLA doku tiplendirmesi yapılmaması gerekir. Bunun için sorumluluklar bölümünde belirtilen uygun bir personel donör adaylarına bir ön değerlendirme ve bilgilendirme 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 adaylarının değerlendirilmesinde kullanılan bir form örneği aşağıda gösterilmektedir. Ön değerlendirme sonrasında uygun bulunan donör adayları tarama için doku tiplendirme laboratuvarına yönlendirilir.



HLA TARAMA ÖNCESİ HASTA DONÖR BİLGİ FORMU ÖRNEĞİ									
Hasta adı ve Soyadı	Hastanın Tanısı:								
Protokol no	Hasta telefon no:								
Hasta Kan Grubu	Anne	☐ Sağ	☐ Hayatta Değil	Baba	☐ Sağ	☐ Hayatta Değil			
Kardeş Sayısı	Hasta ve Eşi Arasında Akrabalık			Yok	Var Açıklayınız:				
Hastanın anne ve babası arasında akrabalık	Yok	☐ Var	Açıklayınız:						
AKRABA İÇİ DONÖR ADAYI BİLGİLERİ									
Adı-Soyadı	Cinsiyet	Yaş	Kilo	Kan grubu	Hastalık bilgisi	Doğum sayısı	ilaç bilgisi	HLA uyumu	Yaşadığı şehir
1									
2									
3									
4									
5									
6									
7									
8									
Açıklama:									

Şekil 2. Akraba içi donör adayları ön değerlendirme form örneği



HLA tiplendirme yöntemleri ve kodlama

HLA alel ve haplotiplerinde görülen çeşitlilik, rekombinasyonlarla ortaya çıkan hibrid haplotipler, hasta için uygun vericinin bulunmasını zorlaştırmaktadır. Günümüzde 26.000'den fazla HLA aleli, 16.000'den fazla farklı HLA proteinin kodlanmasından sorumlu tutulmaktadır (<https://www.ebi.ac.uk/ipd/imgt/hla/stats.html>). Doku uyumu ifade edilirken HLA tiplendirmesinde kullanılan çözünürlük düzeyi ile de ilişkili olan standart bir terminoloji kullanılır (1,2).

Düşük çözünürlüklü tiplendirme için değerlendirilen HLA bölgesinin adını takiben yer alan yıldız işaretinden sonra bulunan 2 veya 3 basamaklı rakamlardan oluşan tanımlayıcılar kullanılır ve antijen düzeyinde tiplendirmeyi temsil eder. Yüksek çözünürlüklü tiplendirmede ise her seride 2 ya da 3 basamaklı rakamların bulunduğu üç seriden oluşan 6 -9 basamak tanımlayıcılar kullanılır. İlk serisi aynı olup ikinci serisi farklı olan alellerin gen dizilerinde, kodladıkları proteinlerin aminoasit dizisinde değişikliğe sebep olan, en az bir nükleotid farkı vardır. Üçüncü seri, alt tipler arasında protein sekansına yansımayan sessiz bir mutasyonu ifade etmek için kullanılır (aynı Antijen Bağlanma Bölgesi, ABR kodlanır). ABR bölgesini kodlayan alanlardaki Sınıf I için ekson 2 ve 3; sınıf II için ekson 2) nükleotid dizilimi aynı olan aleller aynı "G grubu" altında toplanır ve gruba en küçük alelin adı verilir (http://hla.alleles.org/alleles/g_groups.html). Aynı ABR bölgesini oluşturan protein dizileri ise "P grubu" altında toplanır (http://hla.alleles.org/alleles/p_groups.html). Alel düzeyinde tiplendirmesi her birinde 2 ya da 3 rakamın yer aldığı dört seri ile tanımlanan benzersiz bir HLA alellini temsil eder. Uluslararası Doku Uyumu Çalışma Grubu (kısaca IHWG) ve Uluslararası Kan ve Kemik İliği Nakli Birliği (CIBMTR) HLA uyumunun tespiti için alel düzeyinde tiplendirme önermektedir (1,6). Japon ve İsveç grubu ise toplumda sık görülen alel gruplarının ayırımının yapılamadığı durumlarda kullanılan Ulusal Kemik İliği Donörü Programı (NMDP) kodlarının kullanımını önermektedir (6-9). Bu sistemde farklı HLA alellerini içeren gruplar NMDP tarafından atanan harfler ile ifade edilmektedir. Bu sistemde

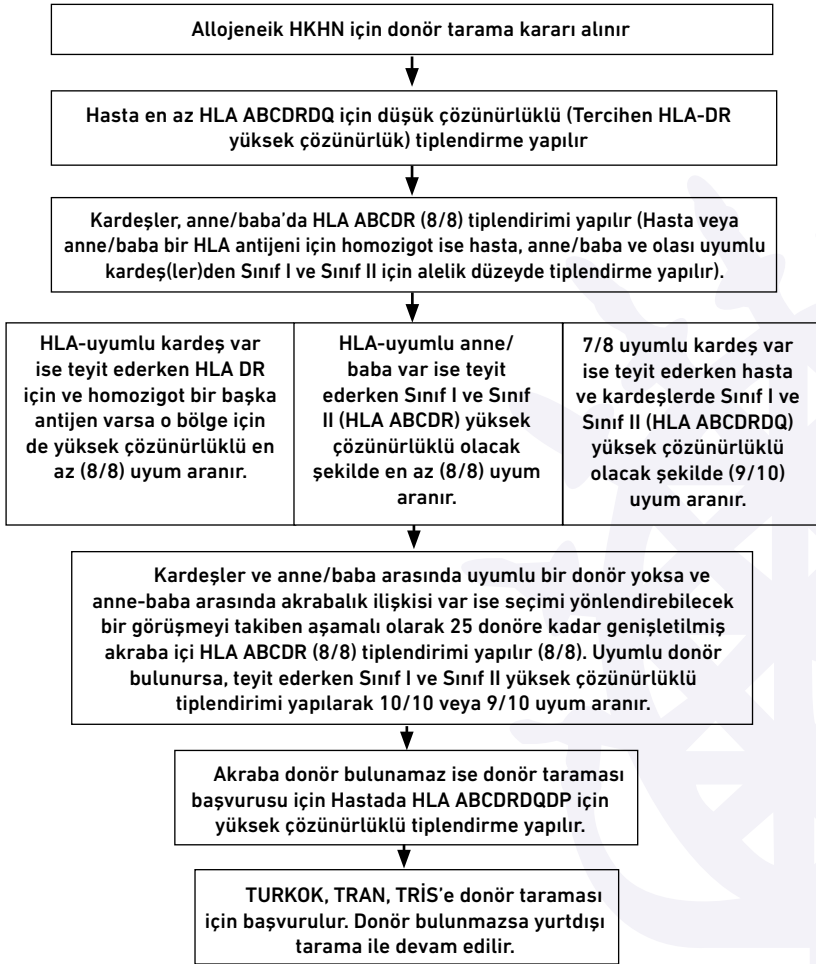


aynı grupta yer alan alellerin aynı ABR bölgesini temsil ediyor olmaları gerekmez, aynı grupta olan bireyler birbirinden farklı aleller taşıyor olabilir ya da grubun içinde hücre yüzeyinde ifade edilmeyen bir alel de yer alıyor olabilir. NMDP kodları tarama sürecinde verici ön seçimini kolaylaştırabilirse de yüksek çözünürlükte tiplenim yerini alamaz.

Donör tipine göre hangi HLA gen lokuslarını tarayalım?

Akraba donör adaylarında HLA-DRB1 lokusları DNA temelli yüksek çözünürlüklü olacak şekilde HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-DRB1 ve HLA-DQB1 için tiplendirme yapılmalıdır (1,3,5,6). Ebeveynlerin HLA haplotipleri bilinmiyor ise donör adaylarında HLA-DQB1 dışında, diğer HLA lokusları da yüksek çözünürlüklü çalışılmalıdır (Yaygın kullanım) (1,3,6).

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) (1,3,6-16).



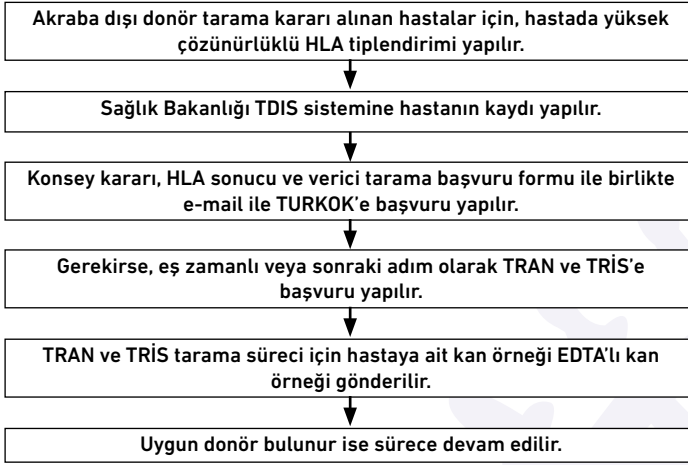
Şekil 3. Donör tarama işlemi iş akışı



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 (11).

Birinci derece akrabalarda kordon kanı uyumu için düşük çözünürlükte HLA-A ve B, yüksek çözünürlükte HLA-DRB1 tiplendirmesi yapılmalıdır. HLA-ABCDR için yapılan tiplendirmede hasta ile eşleşen 4/6 uyumlu HLA-A, -B antijen ve DRB1 aleli yeterli kabul edilebilmektedir (yani, bir antijen ve/veya bir alel uyumsuzluğu olması). Kordon kanı uyumunun değerlendirilmesinde HLA-A, HLA-B ve HLA-DR yeterli olmasına karşılık birçok çalışmada HLA-C'nin de çalışılması önerilmektedir (Orta kanıt derecesi) (1-3,12-17)

Akraba dışı kordon kanı için tarama yaparken DNA bazlı yöntemler ile yüksek çözünürlükte tiplendirilmiş HLA-A,-B,-C ve -DRB1 lokuslarındaki uyum değerlendirilmelidir (13-16) (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 (18,19). Geriye dönük ve 803 nakil aktivitesini kapsayan bir çalışmada alel düzeyinde HLA-A, -B, -C, -DRB1 uyumunun önemli olduğu rapor edilmiştir (15).



Şekil 4. Akraba dışı donör tarama işleminde iş akışı

HLA sonuçlarını nasıl doğrulayalım?

Donör seçimi yapıldıktan sonra donör değerlendirme aşamasına gelindiğinde, HLA tiplendirmenin yeni bir kan örneğinde tekrarlanması ve sonuçların doğrulanması gerekir. Analiz sonuçlarında standartların sağlanabilmesi için doku tiplendirme laboratuvarlarının uluslararası standartları (EFI veya ASHI) karşılaması istenir. Nakil merkezlerinin hizmet aldığı doku tiplendirme laboratuvarlarının uluslararası geçerli bir akreditasyonu yoksa akredite bir merkez ile anlaşma yapılarak seçilen donörün sonuçları doğrulanabilir (Ulusal yönetmelikler ve uluslararası standartlar).

Bu noktada sadece donör adaylarının değil hastanın HLA tiplendirmenin de 2. bir kan örneğinde yapılacak çalışma ile doğrulanması gereği vurgulanmalıdır (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 bulunmadığı 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 I veya Sınıf II uyumsuzluk tipine bakılmaksızın, aile içi donör tercih edilebilir (Orta kanıt derecesi) (5,6,20,21). Doku grubu 10/10 uyumlu akraba dışı donör ile 9/10 uyumlu aile içi donörden yapılan allojeneik HKHN sonuçları karşılaştırıldığında, transplant bağımlı mortalite (TRM), relaps, Grade III-IV aGVHH oranı açısından fark bulunmamıştır. aGVHHoranı 9/10 uyumlu aile içi donörde daha iyi bulunmuştur.

Akraba ve akraba dışı donörlerde, HLA-DRB1 uyumsuzluklarından kaçınılmalıdır. Geriye dönük çalışmalarda DRB1*11:01-DRB1*11:04, uyumsuzluğu hafif immünojeniteleri sebebiyle kabul edilebilir bir uyumsuzluk olarak kabul edilmesi görüşü benimsenmiştir. DRB1*14:01-DRB1*14:54 ise aynı G grubunda yer aldıkları için alıcı ile verici farklı alel taşıyor olsa da uyumlu olarak değerlendirilmektedir (Düşük kanıt derecesi) (1,6,22,23).

Akraba ve akraba dışı donörlerde HLA-B uyumsuzluklarından kaçınılmalıdır. HLA-B ile HLA-C arasında birlikte kalıtıma yatkınlık söz konusu olduğundan bir HLA-B uyumsuzluğu potansiyel bir HLA-C uyumsuzluğunun da habercisi olabilir. Deneysel çalışmalar HLA-B*44:02 ve HLA-B*44:27'nin sitotoksik T lenfositleri tarafından farklı olarak tanınmadığını ortaya koymuştur ancak klinik etkileri açık değildir (1,6,24). Buna karşın -B*44:02 ile B*44:03 arasındaki uyumsuzluktan kaçınmak gerekir.

Akraba dışı 10/10 veya 9/10 uyumlu donörlerde, sağkalımı etkileyebileceğinden HLA-C için izin verilmeyen uyumsuzluktan kaçınılmalıdır. Şiddetli aGVHH ile ilişkili bulunduğundan HLA-C*14:02 ile uyumsuzluğa izin verilmemektedir (25). Nakil sonuçlarını değiştirmedikleri için izin verilen alel uyumsuzlukları ise HLA-C*03:03-HLA-C*03:04 ve



HLA-C*07:01-HLA-C*07:02 uyumsuzluklarıdır (Düşük kanıt derecesi) (6,24-27).

Akraba dışı 10/10 veya 9/10 uyumlu donörlerde, sağkalımı etkileyebileceğinden HLA-DPB1 için izin verilmeyen uyumsuzluktan kaçınılmalıdır. HLA genlerinin geri kalanıyla bağlantı dengesizliğinde olmasına rağmen, HLA-DPB1 uyumsuzluğu genel olarak aGVHH ve kGVHH ve işlem mortalitesi ile ilişkili bulunmuştur. Buna karşılık, hastalık tekrarı riskini arttırmadığı görülmüştür (5-7). İzin verilmeyen aleller yüksek immünojenitesi olan grupta olan DPB1*09:01, DPB1*10:0, DPB1*17:01 gibi aleller ile orta dereceli immünojenitesi grubunda olan DPB1*03:01, DPB1*14:01, DPB1*45:01, DPB1*86:01 gibi alellerdir (Düşük kanıt derecesi) (6,28-31).

Akraba ve akraba dışı 9/10 uyumlu donörlerde, ek olarak HLA-DQB1 uyumsuzluklarından kaçınılmalıdır. İzin verilen uyumsuzluklar DRQ1*03:01-DRQ1*03:02'dir (Düşük kanıt derecesi) (6,16,31-33).

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

Hücre yüzeyinde fazla ifade edilen lokuslarda (HLA-ABCDR) uyum var ise HLA DRB3/4/5 taranması gereksizdir. Eşlik eden DPB1 uyumsuzluğunda ise HLA DRB3/4/5 taranmalı ve uyumsuzluğundan kaçınılmalıdır. Fazla ifade edilen lokuslarda uyum mevcutsa HLA DRB3/4/5 uyumsuzluğunun Grade III-IV GVHH üzerine etkisi saptanamamıştır. Ancak yine de diğer yönlerden uyumlu ise yaşam kalitesi, GVHH ve hastalıksız yaşam avantajı yönünden HLA DRB3/4/5 uyumsuzluğundan kaçınılması önerilmektedir (Düşük kanıt derecesi) (30-33). HLA ya karşı antikor geliştirmiş hastaların bu bölgelere karşı da reaksiyon geliştirmiş olma potansiyeli bulunduğundan bu bölgelerin tiplendirilmesi donörde antikorlara hedef olacak bir antijenin varlığını işaret ederek bu donörden kaçınılmasına, graft yetersizliğinden korunmaya da yarayabilir (Çok düşük kanıt derecesi).



Anti-HLA antikorlarının klinik önemi

Alicıda, donördeki HLA moleküllerine özgün anti-HLA antikor (DSA) bulunması akraba dışı ve akrabadan haploidentik nakillerinde primer graft yetmezliği ile güçlü şekilde ilişkilidir. Akraba dışı verici seçiminde denovo antikor oluşumunun sık görüldüğü DQA1 ve DPA1'yi de içeren allotip uyumsuzluğundan kaçınılması gereklidir (Düşük kanıt derecesi) (34-39).

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 karşılaştırılarak HLA'ya karşı gelişmiş reaktif antikorların varlığı test edilmelidir (cross-match) (Düşük kanıt derecesi) (39-42).

Anti HLA antikorları tespit etmek için en duyarlı yöntem, antijenlerin boncuklar üzerine bağlanmış olduğu bir ortamda antijenler ile reaksiyona giren antikorların oluşan floresan ışıma ile değerlendirildiği Luminex yöntemidir. Tarama testi olarak kullanılan panel reaktif antikor (PRA) testinde pozitiflik saptanırsa Luminex tek antijen saptama (LSA veya SAB) testi ile donördeki HLA moleküllerine özgün olabilecek IgG tipi anti-HLA antikorlar, ortalama floresan yoğunluğu (Median fluorescence intensity; MFI) değerleri ölçülerek tespit edilebilir. Bu şekilde hasta serumunda 11 HLA bölgesine yönelik (HLA-A, -B, -C, -DRB1, -DRB3, -DRB4, -DRB5, -DQA1, -DQB1, -DPA1 ve -DPB1), bulunan HLA antikorlarının tanımlanması mümkün olur (39-41). Tabi bu sonuçların anlam kazanması için donörün de adı geçen bölgeler için HLA tiplendirimi yapılmış olmalıdır.

MFI için hangi eşik değeri alalım?

MFI, belirli sayıdaki boncuktan salınan floresansın aritmetik ortalamasıdır. Serumdaki antikor yoğunluğunu ifade eder. MFI >1000



için herhangi bir DSA seviyesinde rejeksiyon olabilirken, MFI seviyeleri arttıkça primer graft yetmezliği geliştirme olasılığı artar. MFI >5000 durumunda primer graft yetmezliği riskinin daha da arttığı görülür. MFI 1000'in üzerinde olduğunda DSA için test pozitif kabul edilir; ancak, kullanılan MFI eşik değerleri, kullanılan kitlelere göre değişebileceği gibi nakil merkezleri ve laboratuvarları arasında da değişiklik gösterir. Eşik değeri olarak hangi MFI değerinin alınacağına nakil merkezleri karar vermelidir (38,39,41-43). Test sonuçları geçirilen bir enfeksiyon gibi çeşitli durumlardan etkilenebildiğinden düşük düzeyde pozitifliklerin dikkatle değerlendirilmesi, gerekirse çalışmanın bir süre sonra tekrarlanması ve MFI değerlerindeki değişimin izlenmesi gerekir.

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 hücrelerde bulunan inhibitör KIR moleküllerine bağlanacak KIR ligandını (HLA) ifade edemediğinde inhibitör sinyallerin ortadan kalkması ile doğal öldürücü hücre (NK) alloreaktivitesinin ortaya çıkacağı temeline dayanmaktadır. KIR gen lokusu gen içeriğine göre ikitemel haplotipe ayrılır. B haplotipin aktive edici gen sayısı fazla iken; A haplotipinde yalnızca bir aktive edici KIR geni (2DS4) bulunur. Çalışmalar KIR ligand uyumsuzluğu, KIR2DS2 ile KIR B/x haplotipi daha olumlu sağkalım avantajı sağladığını göstermektedir (43). Benzer şekilde, KIR B-x haplotipine sahip donörler ile sağkalım avantajı T hücre azaltımı yapılarak haploidentik nakil yapılan pediatrik olgularda da bildirilmiştir (44). Donör KIR ve alıcı HLA genotipinin transplant gidişine etkisini araştıran çalışmalarda KIR-Bx (BB veya AB) haplotipine sahip donörlerde C2 ligandının bulunması, antijen sunan hücrelerin NK'ler tarafından öldürülmesi sonucunda VHF'ye karşı koruyucu bulunmuştur. Ayrıca, KIR2DS3⁺ ve KIR3DS1⁺ donörden yapılan nakiller GVHH yönünden koruyucu bulunmuştur. Bununla birlikte KIR3DL1 ve KIR2DS1'nin relaps üzerine etkisi 4000 hastada teyit edilememiştir (45-50).



T hücre azaltımı yapılan haploidentik nakillerde NK hücreleri alloreaktif olabilecek 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 immünoglobuline benzer reseptör (killer immünoglobulin-like-reseptör; KIR) genotiplendirmesi önerilmemektedir (Düşük kanıt derecesi) (51,52).

HLA-tam uyumlu kardeşten yapılan nakillerde, aynı hazırlama rejimi ve GVHH profilaksisi kullanılan geriye dönük çalışmalarda, NK alloreaktivitesinin toplam yaşam ve hastalıksız yaşam süresine etkisi olmadığı gösterilmiştir (52). HLA-uyumlu akraba dışı nakillerde KIR-KIR-ligand ilişkisi ise nüks ve yaşam parametreleri ile ilişkili bulunmuştur. Haploidentik nakillerde NK alloreaktivitesi T hücre azaltımı yapılan ve yüksek riskli akut lösemisi olan pediatrik olgularda daha düşük nüks riski ile ilişkili bulunmuştur. Bu ilişki bazı çalışmalarda, post transplant siklofosfamid kullanılan haploidentik nakillerde de bulunmuştur (Düşük kanıt derecesi) (6,43,44,50).

İkinci nakiller için farklı haplotipte donör taraması gerekli mi?

İkinci nakillerde farklı bir HLA-uyumlu donör veya haploidentik donör seçilmesinin hastalıksız yaşam ve relaps oranı avantajı olacağına ait kanıt tespit edilmemiştir. Nüks akut myeloid lösemide haploidentik nakil, daha fazla nüks dışı mortaliteye yol açar (53). Ayrıca haploidentik donörün graft versus lösemi etkisi gösterilememiştir.

Haploidentik nakil sonrasında nüks geliştiğinde olguların yaklaşık 1/3'ünde blastların yüzeyinde verici ile uyumsuz olan haplotip kaybedilebilir (LOH) veya blast yüzeyinde uyumsuz HLA moleküllerinin ifadesi kaybolur. HLA kaybının teyit edilmesi için moleküler çalışma gerekebilir, ancak verilerin doğru değerlendirilebilmesi için kimerik durumun da bilinmesi gerekir. Nakilden sonra alınan örneklerde nükse ve kimerizmin kaybedilmesine rağmen donör tipi HLA moleküllerinin saptanmasının olası nedeni, ortak olmayan haplotipin kaybedilmiş olmasıdır. Bu tip nakillerde donör lenfosit infüzyonu da başarısız olabilir



(54). Remisyon sağlanması için yeniden indüksiyon kemoterapisi alan olgularda farklı haplotip için uyumsuz olan bir donörün seçilmesi donörün immün sisteminin lösemik hücreleri tanımasını sağlayabilir. Böyle bir durumda farklı uyumsuz haplotipe sahip bir donör için aile içi taramanın da genişletilmesi gerekebilir (Çok düşük kanıt derecesi) (53,55).

Donör Taraması Konusunda Öneriler

- **Aile içi donör taraması öncesinde, bazı uygun olmayan adayların önceden dışlanabilmesi için adaylar ile ön görüşme yapılmalıdır** (Kanun ve yönetmelikler, uluslararası standartlar).
- **Güncel GVHH 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 taramaları DNA-bazlı metotlar ile yüksek çözünürlükte olacak şekilde tiplendirilmiş HLA-A, -B, -C, ve -DRB1 lokuslarını içermelidir** (Orta kanıt düzeyi).
- **Donör seçimi yapıldıktan sonra donör değerlendirme aşamasına gelindiğinde, hasta ve vericinin HLA tiplendirmesinin akredite bir laboratuvar da 2. bir kan örneği ile tekrarlanması ve sonuçların doğrulanması (konfirmasyon) gerekir** (Uluslararası standartlar).



- **Akraba ve akraba dışı donörlerde, hafif immünojenitesi 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).**
- **Selim hastalıklarda özellikle akraba dışı donör adaylarında kabul edilebilir DPB1 uyumu yok ise HLA DRB3/4/5 için tiplendirme yapılmalı ve uyumsuzluktan 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'yı karşı gelişmiş reaktif antikorların varlığı test edilmelidir (Düşük kanıt düzeyi).**
- **Akraba ve akraba dışı nakiller için KIR genotiplendirmesi henüz rutin olarak önerilmemektedir (Düşük kanıt düzeyi).**

KAYNAKLAR

1. www.bethematch.org/patients-and-families/before-transplant/find-a-donor/hla-matching/
2. www.ucsfbenioffchildrens.org/education/haplocompatible_donor_program/index.html
3. Little AM, Green A, Harvey J, Hemmatpour S, Latham K, Marsh SG, Poulton K, Sage D. BSHI Guideline: HLA matching and donor selection for haematopoietic progenitor cell transplantation. International J Immunogenet 2016;43:263-286.
4. Fernández-Viña MA, Klein JP, Haagenson M, Spellman SR, Anasetti C, Noreen H, Baxter-Lowe LA, Cano P, Flomenberg N, Confer DL, Horowitz MM, Oudshoorn M, Petersdorf EW, Setterholm M, Champlin R, Lee SJ, de Lima M. 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;121:4603-4610.
5. 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;150:251-258.



6. Tiercy JM. How to select the best available related or unrelated donor of hematopoietic stem cells? *Haematologica* 2016;101:680-687.
7. Houdová L, Fetter M, Jindra P, Georgiev D. Optimal Donor Selection During Verification Process: Which Factors Are Worth Knowing? *Transplant Proc* 2018;50:3082-3087
8. Bray RA, Hurley CK, Kamani NR, Woolfrey A, Müller C, Spellman S, Setterholm M, Confer DL. National marrow donor program HLA matching guidelines for unrelated adult donor hematopoietic cell transplants. *Biol Blood Marrow Transplant* 2008;14(9 Suppl):45-53.
9. Ringdén O, Schaffer M, Le Blanc K, Perrsson U, Hauzenberger D, Abedi MR, Olerup O, Ljungman P, Remberger M. 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;10:128-134.
10. Dehn J, Spellman S, Hurley CK, Shaw BE, Barker JN, Burns LJ, Confer DL, Eapen M, Fernandez-Vina M, Hartzman R, Maiers M, Marino SR, Mueller C, Perales MA, Rajalingam R, Pidala J. Selection of unrelated donors and cord blood units for hematopoietic cell transplantation: guidelines from the NMDP/CIBMTR. *Blood* 2019;134:924-934.
11. Kaya Z, Gönen S, Çalışkan B, Kemer Z, Ünal AB, Değirmenci E. HLA Genotypes in Turkish Hematopoietic Cell Recipients and Likelihood of Finding a Matched Donor Through Family Searches. *Exp Clin Transplant* 2019;17:813-818.
12. Barker JN, Byam J, Scaradavou A. How I treat: the selection and acquisition of unrelated cord blood grafts. *Blood* 2011;117:2332-2339.
13. Eapen M, Wang T, Veys PA, Boelens JJ, St Martin A, Spellman S, Bonfim CS, Brady C, Cant AJ, Dalle JH, Davies SM, Freeman J, Hsu KC, Fleischhauer K, Kenzey C, Kurtzberg J, Michel G, Orchard PJ, Pavigianiti A, Rocha V, Veneris MR, Volt F, Wynn R, Lee SJ, Horowitz MM, Gluckman E, Ruggeri A. Allele-level HLA matching for umbilical cord blood transplantation for non-malignant diseases in children a retrospective analysis. *Lancet Haematol* 2017;4:e325-e333.
14. Mallhi KK, Smith AR, DeFor TE, Lund TC, Orchard PJ, Miller WP. Allele-Level HLA Matching Impacts Key Outcomes Following Umbilical Cord Blood Transplantation for Inherited Metabolic Disorders. *Biol Blood Marrow Transplant* 2017;23:119-125.
15. Eapen M, Klein JP, Sanz GF, et al. Impact of donör-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.

16. Kögler G, Enczmann J, Rocha V, Gluckman E, Wernet P. 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;36:1033-1041.
17. Eapen M, Rubinstein P, Zhang MJ, Stevens C, Kurtzberg J, Scaradavou A, Loberiza FR, Champlin RE, Klein JP, Horowitz MM, Wagner JE. Outcomes of transplantation of unrelated donor umbilical cord blood and bone marrow in children with acute leukaemia: a comparison study. *Lancet* 2007;369:1947-1954.
18. Flomenberg N, Baxter-Lowe LA, Confer D, Fernandez-Vina M, Filipovich A, Horowitz M, Hurley C, Kollman C, Anasetti C, Noreen H, Begovich A, Hildebrand W, Petersdorf E, Schmeckpeper B, Setterholm M, Trachtenberg E, Williams T, Yunis E, Weisdorf D. 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.
19. Tiercy JM. HLA-C incompatibilities in Allogeneic Unrelated Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Front Immunol* 2014;5:216.
20. Valcárcel D, Sierra J, Wang T, Kan F, Gupta V, Hale GA, Marks DI, McCarthy PL, Oudshoorn M, Petersdorf EW, Ringdén O, Setterholm M, Spellman SR, Waller EK, Gajewski JL, Marino SR, Senitzer D, Lee SJ. One-antigen mismatched related versus HLA-matched unrelated donor hematopoietic stem cell transplantation in adults with acute leukemia: Center for International Blood and Marrow Transplant Research results in the era of molecular HLA typing. *Biol Blood Marrow Transplant* 2011;17:640-648.
21. Kanda J, Fuji S, Kato S. Decision analysis for donor selection in stem cell transplantation-HLA-8/8 allele-matched unrelated donor vs HLA-1 AG mismatched related donor. *Blood Cancer J.* 2014;4:e263.
22. Tiercy JM. Unrelated hematopoietic stem cell donor matching probability and search algorithm. *Bone Marrow Res* 2012;2012:695018.
23. Bettens F, Passweg J, Schanz U, Chalandon Y, Heim D, Güngör T, Stussi G, Nicoloso G, Baldomero H, Gratwohl A, Tiercy JM. 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;18:608-616.
24. Fürst D, Müller C, Vucinic V, Bunjes D, Herr W, Gramatzki M, Schwerdtfeger R, Arnold R, Einsele H, Wulf G, Pfreundschuh M, Glass B, Schrezenmeier H,



- Schwarz K, Mytilineos J. High-resolution HLA matching in hematopoietic stem cell transplantation: a retrospective collaborative analysis. *Blood* 2013;122:3220-3229.
25. Morishima Y, Kashiwase K, Matsuo K, Azuma F, Morishima S, Onizuka M, Yabe T, Murata M, Doki N, Eto T, Mori T, Miyamura K, Sao H, Ichinohe T, Saji H, Kato S, Atsuta Y, Kawa K, Kodaera Y, Sasazuki T; Japan Marrow Donor Program. Biological significance of HLA locus matching in unrelated donor bone marrow transplantation. *Blood* 2015;125:1189-1197.
 26. Horan J, Wang T, Haagenson M, Spellman SR, Dehn J, Eapen M, Frangoul H, Gupta V, Hale GA, Hurley CK, Marino S, Oudshoorn M, Reddy V, Shaw P, Lee SJ, Woolfrey A. Evaluation of HLA matching in unrelated hematopoietic stem cell transplantation for nonmalignant disorders. *Blood* 2012;120:2918-2924.
 27. Woolfrey A, Klein JP, Haagenson M, Spellman S, Petersdorf E, Oudshoorn M, Gajewski J, Hale GA, Horan J, Battiwalla M, Marino SR, Setterholm M, Ringden O, Hurley C, Flomenberg N, Anasetti C, Fernandez-Vina M, Lee SJ. HLA-C antigen mismatch is associated with worse outcome in unrelated donor peripheral blood stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2011;17:885-892.
 28. Pidala J, Lee SJ, Ahn KW, Spellman S, Wang HL, Aljurf M, Askar M, Dehn J, Fernandez Viña M, Gratwohl A, Gupta V, Hanna R, Horowitz MM, Hurley CK, Inamoto Y, Kassim AA, Nishihori T, Mueller C, Oudshoorn M, Petersdorf EW, Prasad V, Robinson J, Saber W, Schultz KR, Shaw B, Storek J, Wood WA, Woolfrey AE, Anasetti C. Nonpermissive HLA-DPB1 mismatch increases mortality after myeloablative unrelated allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Blood* 2014;124:2596-2606.
 29. Fleischhauer K, Shaw BE, Gooley T, Malkki M, Bardy P, Bignon JD, Dubois V, Horowitz MM, Madrigal JA, Morishima Y, Oudshoorn M, Ringden O, Spellman S, Velardi A, Zino E, Petersdorf EW; International Histocompatibility Working Group in Hematopoietic Cell Transplantation. Effect of T-cell-epitopematching at HLA-DPB1 in recipients of unrelated-donor hematopoietic-cell transplantation: a retrospective study. *Lancet Oncol* 2012;13:366-374.
 30. Detrait M, Morisset S, Chalandon Y, Yakoub-Agha I, Dufossé F, Labalette M, Top I, Elsermans V, Barraco F, Quintela A, Tedone N, Michallet M, Raus N, Tiercy JM, Dubois V. 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;50:1316-1320.



31. Ludajic K, Balavarca Y, Bickeböllner H, Pohlreich D, Kouba M, Dobrovolna M, Vrana M, Rosenmayr A, Fischer GF, Fae I, Kalhs P, Greinix HT. Impact of HLA-DPB1 allelic and single amino acid mismatches on HSCT. *Br J Haematol* 2008;142:436-443.
32. Kanda Y, Kanda J, Atsuta Y, Maeda Y, Ichinohe T, Ohashi K, Fukuda T, Miyamura K, Iida H, Mori T, Iwato K, Eto T, Kawa K, Morita S, Morishima Y. 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;161:566-567.
33. Tie R, Zhang T, Yang B, Fu H, Han B, Yu J, Tan Y, Huang H. Clinical implications of HLA locus mismatching in unrelated donor hematopoietic cell transplantation: a meta-analysis. *Oncotarget* 2017;18:8:27645-27660.
34. Chang YJ, Zhao XY, Xu LP, Zhang XH, Wang Y, Han W, Chen H, Wang FR, Mo XD, Zhang YY, Huo MR, Zhao XS, Y K, Liu KY, Huang XJ. 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.
35. Spellman S, Bray R, Rosen-Bronson S, Haagenson M, Klein J, Flesch S, Vierra-Green C, Anasetti C. The detection of donor-directed, HLA-specific alloantibodies in recipients of unrelated hematopoietic cell transplantation is predictive of graft failure. *Blood* 2010;115:2704-2708.
36. Kongtim P, Cao K, Ciurea SO. Donor Specific Anti-HLA Antibody and Risk of Graft Failure in Haploidentical Stem Cell Transplantation. *Adv Hematol* 2016:4025073.
37. Ciurea SO, Thall PF, Wang X, Wang SA, Hu Y, Cano P, Aung F, Rondon G, Molldrem JJ, Korbling M, Shpall EJ, de Lima M, Champlin RE, Fernandez-Vina M. Donor-specific anti-HLA Abs and graft failure in matched unrelated donor hematopoietic stem cell transplantation. *Blood* 2011;118:5957-5964.
38. Zhao X, Huo M, Fan Q, Pei X, Wang Y, Zhang X, Xu L, Huang X, Liu K, Chang Y. 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.
39. Ciurea SO, Cao K, Fernandez-Vina M, Kongtim P, Malki MA, Fuchs E, Luznik L, Huang XJ, Ciceri F, Locatelli F, Aversa F, Castagna L, Bacigalupo A, Martelli M, Blaise D, Handgretinger R, Roy DC, O'Donnell P, Bashey A, Lazarus HM, Ballen K, Savani BN, Mohty M, Nagler A. 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;53:521-534.

40. Ciurea SO, Al Malki MM, Kongtim P, Fuchs EJ, Luznik L, Huang XJ, Ciceri F, Locatelli F, Aversa F, Castagna L, Bacigalupo A, Martelli M, Blaise D, Ben Soussan P, Arnault Y, Handgretinger R, Roy DC, O'Donnell PV, Bashey A, Solomon S, Romee R, Gayoso J, Lazarus HM, Ballen K, Savani BN, Mohty M, Nagler A. The European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) consensus recommendations for donor selection in haploidentical hematopoietic cell transplantation. Bone Marrow Transpl 2020;55:12-24.
41. Yoshihara S, Maruya E, Taniguchi K, Kaida K, Kato R, Inoue T, Fujioka T, Tamaki H, Ikegame K, Okada M, Soma T, Hayashi K, Fujii N, Onuma T, Kusunoki Y, Saji H, Ogawa H. Risk and prevention of graft failure in patients with preexisting donor-specific HLA antibodies undergoing unmanipulated haploidentical SCT. Bone Marrow Transplant 2012;47:508-515.
42. Ciurea SO, Thall PF, Milton DR, Barnes TH, Kongtim P, Carmazzi Y, López AA, Yap DY, Popat U, Rondon G, Lichtiger B, Aung F, Afshar-Kharghan V, Ma Q, Fernández-Viña M, Champlin RE, Cao K. Complement-Binding Donor-Specific Anti-HLA Antibodies and Risk of Primary Graft Failure in Hematopoietic Stem Cell Transplantation. Biol Blood Marrow Transplant 2015;21:1392-1398.
43. Solomon SR, Aubrey MT, Zhang X, Piluso A, Freed BM, Brown S, Jackson KC, Morris LE, Holland HK4, Solh MM, Bashey A. Selecting the Best Donor for Haploidentical Transplant: Impact of HLA, Killer Cell Immunoglobulin-Like Receptor Genotyping, and Other Clinical Variables. Biol Blood Marrow Transplant 2018;24:789-798.
44. Oevermann L, Michaelis SU, Mezger M, Lang P, Toporski J, Bertaina A, Zecca M, Moretta L, Locatelli F, Handgretinger R. KIR B haplotype donors confer a reduced risk for relapse after haploidentical transplantation in children with ALL. Blood. 2014;124:2744-2447.
45. Weisdorf D, Cooley S, Wang T, Trachtenberg E, Haagenson MD, Vierra-Green C, Spellman S, Spahn A, Vogel J, Kobusingye H, Fehninger T, Woolfrey A, Devine S, Ross M, Waller EK, Sobecks R, Parham P, Guethlein LA, Marsh SGE, Miller J; participating center writing committee. KIR Donor Selection: Feasibility in Identifying better Donors. Biol Blood Marrow Transplant 2019;25:e28-e32.
46. Bachanova V, Weisdorf DJ, Wang T, Marsh SGE, Trachtenberg E, Haagenson MD, Spellman SR, Ladner M, Guethlein LA, Parham P, Miller JS, Cooley SA. Donor KIR B Genotype Improves Progression-Free Survival of Non-Hodgkin Lymphoma Patients Receiving Unrelated Donor Transplantation. Biol Blood Marrow Transplant 2016;22:1602-1607.



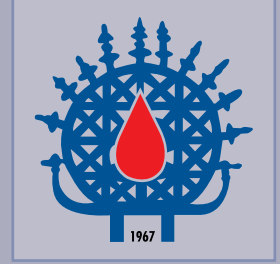
47. Locatelli F, Moretta F, Brescia L, Merli P. Natural killer cells in the treatment of high-risk acute leukaemia. *Semin Immunol* 2014;26:173-179.
48. Ruggeri L, Parisi S, Urbani E, Curti A. Alloreactive Natural Killer Cells for the Treatment of Acute Myeloid Leukemia: From Stem Cell Transplantation to Adoptive Immunotherapy. *Front Immunol* 2015;6:479.
49. Impola U, Turpeinen H, Alakulppi N, Linjama T, Volin L, Niittyvuopio R, Partanen J, Koskela S. 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.
50. Wanquet A, Bramanti S, Harbi S, Fürst S, Legrand F, Faucher C, Granata A, Calmels B, Lemarie C, Picard C, Chabannon C, Weiller PJ, Castagna L, Blaise D, Devillier R. 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;24:549-554.
51. Shimoni A, Labopin M, Lorentino F, Van Lint MT, Koc Y, Gülbas Z, Tischler J, Bruno B, Blaise D, Pioltelli P, Afanasyev B, Ciceri F, Mohty M, Nagler A. Killer cell immunoglobulin-like receptor ligand mismatching and outcome after haploidentical transplantation with post-transplant cyclophosphamide. *Leukemia* 2018;33:230-239.
52. Kanga U, Mourya M, Seth T, George J, Sood P, Sharma R, Saxena A, Mehra NK. Role of killer immunoglobulin-like receptor-ligand interactions in human leukocyte antigen-matched sibling hematopoietic stem cell transplantation. *Transpl Proc* 2012;44:919-921.
53. Lee CJ, Savani BN, Mohty M, Labopin M, Ruggeri A, Schmid C, Baron F, Esteve J, Gorin NC, Giebel S, Ciceri F, Nagler A. 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;102:1810-1822.
54. Vago L, Perna SK, Zanussi M, Mazzi B, Barlassina C, Stanghellini MT, Perrelli NF, Cosentino C, Torri F, Angius A, Forno B, Casucci M, Bernardi M, Peccatori J, Corti C, Bondanza A, Ferrari M, Rossini S, Roncarolo MG, Bordignon C, Bonini C, Ciceri F, Fleischhauer K. Loos of mismatched HLA in leukemia after stem-cell transplantation. *N Engl J Med* 2009;361:478-488.
55. Weisdorf D. Can haploidentical transplantation meet all patients' needs? *Best Pract Res Clin Haematol* 2018;31:410-413.

KANITA DAYALI HEMATOPOİETİK KÖK HÜCRE
DONÖR KILAVUZU

HEMATOPOİETİK KÖK HÜCRE DONÖR SEÇİMİ

IV. BÖLÜM

■ TÜRK HEMATOLOJİ DERNEĞİ





HEMATOPOİETİK KÖK HÜCRE DONÖR SEÇİMİ

Donör seçiminde hangi genel kurallara dikkat edelim?

HLA uyumsuzluğu arttıkça GVHH gelişimi, graft yetmezliği, nakil ilişkili ölüm gelişme olasılığı artar. Akraba donörden yapılan HLA-uyumsuz nakillerde ikiden fazla uyumsuzluğun uygun T hücre azaltımı veya nakil sonrası siklofosfamid kullanılması halinde aGVHH ve kGVHH 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 GVHH 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 uygun olan donör tercih edilmelidir. Mümkünse, majör ABO uyumsuzluğunun önüne geçilmelidir (Orta kanıt düzeyi) (1-3,4-11).

Birkaç HLA özdeş kardeş arasında seçim yaparken, mevcut olan hastalıklar da dikkate alınmalıdır.

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

Bir çapraz kalıtım mekanizmasının (rekombinasyon) var olup olmadığını görmek için hem anne hem de babanın doku tiplemesi gereklidir (Yaygın kullanım) (1-10).

Hastalıklara göre hangi tür donörü tercih edelim?

Benin hematolojik hastalıklarda birinci seçenek HLA-tam uyumlu akraba ya da HLA-tam uyumlu akraba dışı donör olmalıdır (Yüksek kanıt düzeyi) (14-46).



Kalıtsal kemik iliği yetersizliği sendromlarında donörlerin potansiyel kalıtsal hastalıklar yönünden değerlendirilmesi gerekir. Benin hastalıklarda periferik kan kök hücresi (PKKH) artmış aGVHH ve kGVHH riski ve azalmış yaşam süresi ile ilişkili bulunmaktadır. Bunlar bulunamadığı takdirde kordon kanı kök hücresi (KKKH) alternatif kaynak olabilir (Orta kanıt düzeyi). HLA uyum sayısı ve kök hücre sayısı arttıkça olumlu sonuçlar bildirilmektedir (11-18).

Diskeratozis konjenita'da en uygun donör HLA-uyumlu kardeş donördür (Düşük kanıt düzeyi) (16). Taşıyıcı olan 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 genel yaşam oranı bildirmiştir. Akraba dışı KKKH ile sonuçlar olumsuz bulunmuştur (Düşük kanıt düzeyi) (17).

Kombine immün yetersizlik hastalıklarında HLA-uyumlu kardeş dışı donörler ilk tercih olmalıdır (Yaygın kullanım) (18-25).

Ağır aplastik anemide çocuklarda HLA-tam uyumlu kardeş donör ve akraba dışı donörler ile benzer sonuçlar elde edilmiştir. Erişkinlerde ise birinci seçenek olarak HLA kardeş donördür (Yüksek kanıt düzeyi). Bu olgular immün 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 (31-37).

Hemoglobinopatilerde ilk seçenek HLA-tam uyumlu kardeşdir. Çocuklarda ikinci tercih KKKH'dir. Orak hücreli anemide ilk seçenek HLA-tam uyumlu kardeşdir (Orta kanıt düzeyi). Özellikle yetişkinlerde HLA-tam uyumlu akraba dışı donörler ile kötü gidiş bildirilmektedir. Haploidentik donör seçeneği son zamanlarda gelecek vaat etmektedir (38-46).



Kötü huylu 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) (47-55).

Özellikle yüksek riskli akut lösemi ve nüks dirençli lenfoma olgularında HLA-uyumlu kardeş donörler ile HLA-uyumlu akraba dışı donörler ile benzer sonuçlar elde edilir (50-62).

B hücreli akut lenfoblastik lösemilerde (ALL) tercih sırası HLA-uyumlu kardeş, HLA-uyumlu akraba dışı, HLA-uyumsuz akraba dışı, haploidentik donördür (Orta kanıt düzeyi). Ph-pozitif ALL'de HLA-uyumsuz akraba dışı ile haploidentik donör benzer sonuçlar gösterir (47,48,52,56). ALL olgularında T hücre azaltımı yapılmadan gerçekleştirilen haploidentik nakillerin, 10/10 veya 9/10 akraba dışı donörden yapılanlara göre avantajı gösterilememiştir. Diğer taraftan EBMT çalışmalarında T-ALL'yi de içeren akut lösemilerde haploidentik nakillerin HLA-tam uyumlu kardeş donörlere göre üstünlüğü tespit edilememiştir (57). Çocuklarda diğer bir seçenek kordon kanıdır (56).

Akut myeloblastik lösemi ve myelodisplastik sendromda (AML/MDS) ise HLA-tam uyumlu kardeş, HLA-tam uyumlu akraba dışı ve haploidentik donör sırası izlenir (Yüksek kanıt düzeyi). AML de HLA-tam uyumlu kardeş donörler ile HLA-tam uyumlu akraba dışı donörler arasında sonuçların benzer olduğu ve bu benzerliğin hastanın yaşı, hastalık riski ve hastalık durumundan bağımsız olduğu görülmektedir (50,55). Bir meta-analiz, 22.974 hastada tüm nedenlere bağlı mortalite oranlarını tam uyumlu kardeş, akraba dışı ve haploidentik nakillerde karşılaştırmıştır. Nakil sonrası siklofosamid kullanılan haploidentik nakil grubunda mortalite oranı HLA-tam uyumlu grup ile benzer, kardeş dışı uyumsuz nakillerden ise düşük bulunmuştur (57).

Birçok çalışma dirençli nakil sonrası siklofosamid döneminde, haploidentik donörler ile HLA-uyumlu kardeş ve akraba dışı donörler ile benzer sonuçlar alındığını göstermiştir. AML de, haploidentik ve HLA-tam uyumlu kardeş donörü karşılaştıran bir meta-analiz yaşam



ölçütleri bakımından sonuçların benzer olduğunu göstermektedir (47). Ayrıca haploidentik ve HLA-tam uyumlu akraba dışı donörü karşılaştıran bir meta-analizde akraba dışı ile haploidentik donörler arasında benzer sonuçlar bildirilmiştir (49). Çocuklarda diğer bir seçenek kordon kanıdır (57).

Myelofibroz da HLA-tam uyumlu kardeş, HLA 10/10 uyumlu akraba dışı arasında kardeş lehine %10 yaşam farkı bildirilmiştir. Kordon kanı ve haploidentik donör diğer seçeneklerdir (58-63).

Hodgkin dışı lenfomalarda nüks ve yaşam eğrileri bakımından HLA-uyumlu kardeş, HLA-uyumlu akraba dışı donör ve haploidentik donörler ile benzer sonuçlar alınmaktadır (64-66). Bir CIBMTR çalışmasında, haploidentik nakillerde 3 yıllık nüks dışı mortalite oranı %15, relaps oranı %37, toplam yaşam %61, hastalısız yaşam %48 olarak verilmektedir.

Yüksek riskli kronik lenfositik lösemide tercih, HLA-uyumlu kardeş, HLA-uyumlu akraba dışı, haploidentik ve haplokord nakiller olmalıdır (Orta kanıt düzeyi). Nakil sonrası siklofosfamid kullanımından bağımsız olarak haploidentik nakillerin HLA-uyumlu kardeş nakiller ile benzer olduğunu ortaya koymaktadır (67,68).

Foliküler lenfomada yapılan en büyük çalışma 1567 nüks olgusunda geriye dönük olarak yapılan EBMT ve CIBMTR ortak çalışmasıdır. Bu çalışmada myeloablatif olmayan rejimler kullanılarak, yüksek riskli nüks foliküler lenfomada haploidentik nakiller ile erken nüks dışı mortalite ve graft versus host hastalığı (GVHH)'nin daha düşük olduğu bildirilmektedir (69).

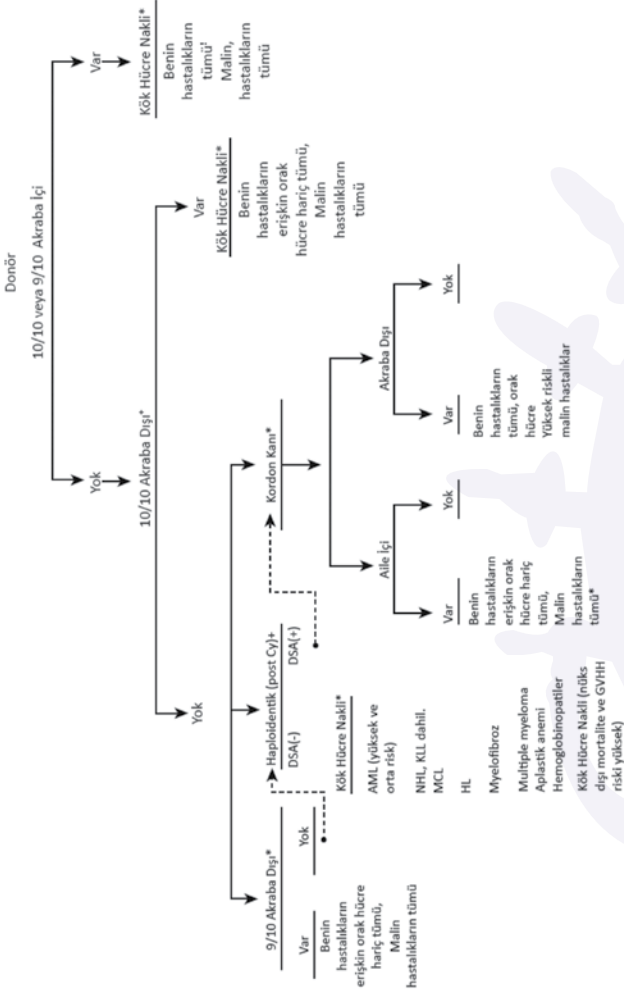
Mantle hücreli lenfomada ise HLA-uyumlu kardeş ile akraba dışı donörler arasında sağkalım verileri ve nüks sıklığı açısından belirgin fark bulunamamıştır. Mantle hücreli lenfoması olan fit hastalarda otolog kök hücre nakli sonrasında uzun süre hastalısız kalma (median PFS 4.3y- 9.1y) şansı yakalanmış olmasına rağmen geç dönemde nüks görülebilmektedir (70,71).

Diffüz Büyük B hücreli lenfomada ise GVHH profilaksisi için nakil sonrası siklofosfamid ile HLA-uyumlu kardeş ve akraba dışı donörler



ile haploidentik donörler arasında yaşam parametreleri ve relaps sıklığı açısından belirgin fark bulunamamıştır. GVHH gelişme riski haploidentik nakillerde daha düşük bulunmuştur (72-74).

Hodgkin lenfomalarında ise HLA-uyumlu kardeş ve akraba dışı donörler dışında haploidentik donörler ve kordon 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. Haploidentik donör ile GVHH ve nüks riskinin diğer iki gruba göre daha düşük olduğu rapor edilmiştir (75,76).



* Bkz: T.C Sağlık Bakanlığı Pediatrik ve Erşkin Kök Hücre Transplantasyon Endikasyon listesi

! Kalıtsal ve immün yetmezlik hastalıklarında ilk seçenek akaraba dışı donörlerdir.

+ En iyi akaraba dışı veya haplodentik donör varlığı kastedilmektedir.

Haplodentik donör seçeneği T hücre azaltımı yapılmayan donörleri ifade etmektedir.

Şekil 5. Hastalıklara göre donör seçimi algoritması



Akraba donör seçiminde uygunlukta nelere dikkat edelim?

Naklin başarılı olması ve GVHH azalması için donör HLA tipinin alıcı ile özdeş olması gerekir. Nakil sonrası siklofosfamidin gittikçe artan kullanımı HLA-uyumlu ve uyumsuz donörlerin kullanımı için yeni fırsatlar yaratmaktadır. Ancak, son gelişmelere rağmen uyumsuz nakilleryeterince benimsenmemiştir. Örneğin, 2017 European Leukemia Net (ELN) kılavuzu AML olgularında seçenek olarak sadece HLA-tam uyumlu akraba ve akraba dışı donörlerilistelemektedir.

CMV durumu, cinsiyet, doğum sayısı, ABO kan grubu uyumu gibi ölçütler HLA-uyumlu akraba donörler için modern transplant platformlarında önemini kaybetmektedir (Düşük kanıt derecesi) (8,9,77).

Akraba dışı donör seçiminde HLA uyumu yönünden hangi yolu izleyelim?

Yüksek ifadeli HLA lokusları tam uyumlu olmalı (tek uyumsuzluk durumunda hangi loku da olursa olsun GVHH ve mortalite yönünden yüksek risklidir (Orta kanıt derecesi) (2,3,78-82).

HLA-DQB1 için bir uyumsuzluğu olanverici bir sonraki tercih olabilir. HLA-DR ve HLA-DQ arasında bir bağlantı dengesizliği olduğu için HLA-DR tiplendiriminin yüksek çözünürlüklü tekniklerle yapılması gerektiği unutulmamalıdır. Uyumlu donör bulunamaz ise HLA-DQB1 ve -DRB3/4/5 uyumsuzluğu diğerlerine tercih edilebilir (Düşük kanıt derecesi) (2-4).

Düşük ifadeli HLA-DPB1 alelleri DPB1*02, 04, 17 tercih edilebilir (Düşük kanıt derecesi) (2,83-86).

HLA-A, -B, -C, ve -DRB1 uyumsuzluğu durumunda A*02:01-02:09, DRB1*11:01-11:04, C*03:03-03:04 çiftlerindeki uyumsuzluklar zayıf immünojenik olarak değerlendirilebilir (2,3,87).

HLA-B ve HLA-C arasında bir bağlantı dengesizliği olduğu (ve bu nedenle de HLA-B tiplendiriminin yüksek çözünürlüklü tekniklerle yapılması gerektiği unutulmamalıdır (2,3).

İki veya daha çok uyumsuz HLA-DP, HLA-DQ bir sonraki tercih olabilir (Çok düşük kanıt derecesi) (2,3,88).



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 uyumsuzluktan (HvG) söz edilir. Tersı durumunda ise alıcı yönünde uyumsuzluk vardır (GvH). Hasta ve donör ikisi birden homozigot ya da heterozigot ise iki taraflı uyumsuzluk var demektir (HvG ve GvH).

Çok merkezli ve geriye dönük bir çalışmada 7/8 uyumsuzluk durumunda donör yönünde uyumsuzluk olması alıcı yönünde olana göre daha düşük GVHH ile ilişkili bulunmuştur (2,3).

Akraba dışı donör seçiminde cinsiyeti nasıl değerlendirelim?

Genel olarak cinsiyetin sağkalım üzerine etkisi gösterilememiştir. BSHI donör seçim kılavuz önerisine göre de cinsiyet CMV ve ABO uyumu sonrası tercihte dikkate alınmaktadır (2,3,89). Çalışmalar daha çok retrospektif veya gözlemsel olup, seçim şansı mevcutsa erkek donörün seçilmesi konusunda yanlı gibi görölmektedir. Birden fazla gebelik öyküsünün kGVHH ile ilişkili olduğu ve bu durumda erkek alıcı olması halinde relaps oranının düştüğü yönünde sonuçlar mevcuttur (2). Tam uyumlu akraba dışı nakilde yapılan iki çalışmada cinsiyet uyumsuzluğu toplam yaşam ve GVHH sıklığı üzerinde etkisiz olduğu bulunmuştur (6,8).

Akraba dışı donör taraması için ne kadar bekleyelim?

Ailevi/genetik bir sendromu olan, çok yüksek DSA seviyesi olan aile üyeleri, çocuk ve yakın akrabaları olmayan bireyler için akraba dışı donör taramasının sonuçları önemlidir ve hızla tamamlanması beklenmelidir. Diğer hastalar için akraba dışı tarama sonuçlarını bekleme zamanı hastalık riskine ve aciliyetine bağlıdır. Yüksek riskli lösemilerde ve erken nöks riski olan olgularda 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 antikorları negatif

Donör yaşı 55'den düşük olan

Cinsiyet uyumu (erkek hastaya erkek donör) olan

ABO kan grubu uyumlu olan

CMV uyumlu donörler en uygun donörlerdir (2,3,88).

Akraba dışı donörlerde KIR temelli donör seçiminin etkinliği birçok çalışma tarafından desteklenmemektedir (Çok düşük kanıt derecesi) (90,91).

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) (92-96).

Kordon kanı kök hücresi alıcılarında graft yetmezliği ve haploidentik nakilden sonra ise nüks riski nedeni ile sonuçlar HLA-uyumlu akraba dışı allojeneik HKHN ile kemik iliği kök hücresi (KİKH) veya PKKH benzer görülmektedir. Bu nedenle, en iyi alternatif donörün seçilmesi nakilin 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 maliyet tasarrufunu sağlayabileceği ve nakil merkezleri tarafından ve daha sınırlı kaynakları olan hastalar için tercih edilebileceğini göstermektedir (95).

Yetişkinlerde fludarabin, siklofosfamid ve 200 Gy TBI hazırlama rejimi kullanılarak KİKH ile yapılan haploidentik nakiller ile akraba dışı çift ünite KKKH nakil grubunu mukayese eden çok merkezli prospektif



bir çalışmada, nüks dışı mortalite ve aGVHH oranı KKKH grubunda daha yüksek bulunmuştur. Buna karşılık nüks oranı KİKH grubunda KKKH grubuna göre daha yüksek bulunmuştur. Her iki donör kaynağının alternatif olarak kullanılabileceği gösterilmiştir (92-96).

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

Yetişkinlerde HLA-tam uyumlu veya bir antijenuyumsuz akraba dışı donör bulunamadığı takdirde çift ünite kordon kanı kullanımının bir tedavi alternatifi olabileceği konusunda çalışmaların sonuçları açık değildir (96,97).

Akut lösemilerde ablatif rejimler kullanılarak tek ya da çift ünite kordon kanı kullanılabileceği bir EBMT çalışmasında rapor edilmiştir. Bu çalışmada çift ünite kordon kanı nakillerinde tek ünite kordona göre daha yüksek aGVHH oranı bildirilmiş, ATG kullanımının bu artışı azaltılabileceği 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. Yüz günlük mortalite nedeni daha çok graft yetersizliği, enfeksiyon ve hemoraji ile ilişkili bulunmuştur. Hematopoetik toparlanma süresi daha uzundur. Ancak GVHH riski akraba dışı donörlere göre daha düşüktür. Geriye dönük bir çalışmada 64 çift kord kanı nakline karşılık 221 akraba dışı nakil değerlendirilmiştir. Grade II-IV aGVHH kümülatif insidansı kord kanı nakli için %14,1 iken akraba dışı nakillerde %20,3 olarak bulunmuştur. İki yıllık kümülatif kGVHH oranı da çift ünite kordon kanı nakillerinde anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur. Buna karşılık, 2 yıllık kümülatif nüks dışı mortalite oranı anlamlı yüksek, EBV enfeksiyon riski artmış, engrafmanın daha yavaş olduğu görülmüştür. Toplam yaşam ve hastalıksız yaşam ise benzer bulunmuştur (96,97).



En uygun haploidentik donör seçiminde nelere dikkat edelim?

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

Donör spesifik anti-HLA antikor negatif

Genç yaş

Cinsiyet uyumu (erkek hastaya erkek donör) aynı

ABO kan grubu uyumu aynı

Anneden geçen haplotipin farklı olduğu (NIMA) uyumsuz kardeş veya anne

T hücre azaltımı ile haplo nakil yapılacak olan hastaların donörlerinde yukarıdaki özelliklere ilave olarak:

Alıcı-verici CMV serolojik uygunluğu

KIR ligand uyumsuzluğu, KIR2DS2 ile KIR B/x haplotipi olması daha önem kazanmaktadır (98-100).

Donör Seçimi Konusunda Öneriler

- **Selim ve kötü huylu 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 immün yetersizliği olan hastalar için birinci tercih HLA-uyumlu akraba dışı donör olmalıdır** (Orta kanıt düzeyi).
- **Pediyatrik olgularda selim hematolojik hastalıklar için HLA-uyumlu donör bulunamadığı durumlarda, tercih kordon kanı kök hücresi yönünde olmalıdır** (Orta kanıt düzeyi). **Uyumsuz akraba dışı donörden kaçınılmalı, haploidentik donörler ise araştırma kapsamında kabul edilmelidir** (Düşük kanıt düzeyi). **Erişkin orak hücre anemisi 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 kök hücresi 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).
- Kötü huylu hastalıklarda kordon kanı kök hücresi ile haploidentik donör arasında tercih yaparken hastalık yükünün dikkate alınması gerekir. Hastalık yükü olan olgularda yoğunluğu azaltılmış haploidentik nakil yerine bulunabilirse akraba dışından kordon kanı kök hücresi tercih edilmelidir (Çok düşük kanıt düzeyi).
- Kronik myeloproliferatif hastalıklarda HLA-uyumsuz donörlerden kaçınılmalıdır. Haploidentik donörler ve kordon kanı kök hücresi ise araştırma kapsamında kabul edilmelidir (Düşük kanıt düzeyi).
- Yüksek riskli kronik lenfositik lösemide tercih, HLA-uyumlu kardeş, HLA-uyumlu akraba dışı ve haploidentik nakiller olmalıdır (Orta kanıt düzeyi).
- Hodgkin dışı lenfomalarda HLA-uyumlu kardeş veya akraba dışı donör tercih edilmelidir (Orta kanıt düzeyi). Haploidentik donörler ise araştırma kapsamında kabul edilmelidir.
- Hodgkin lenfomalarda ise HLA-uyumlu kardeş ve akraba dışı donörler dışında haploidentik donörler ve kordon kanı kök hücresi alternatif donör kaynağı olabilir (Orta kanıt düzeyi).
- HLA-dışı faktörler olarak, post transplant siklofosamid 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, kardeşten yapılan haploidentik nakillerde tolerans gelişimine katkısı da düşünülerek babadan kalıtılan haplotipin ortak; anneden kalıtılan haplotipin ise farklı olması tercih edilmelidir (Düşük kanıt düzeyi).



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;150:251-258.
2. Tiercy JM. How to select the best available related or unrelated donor of hematopoietic stem cells? *Haematologica* 2016;101:680-687.
3. 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;150:251-258.
4. Houdová L, Fetter M, Jindra P, Georgiev D. Optimal Donor Selection During Verification Process: Which Factors Are Worth Knowing? *Transplant Proc* 2018;50:3082-3087.
5. Jones RJ, Horowitz MM. Should an HLA-matched donor still be considered the perfect donor? *Lancet* 2018;5:e388-e390.
6. Kim HT, Zhang MJ, Woolfrey AE. Donor and recipient sex in allogeneic stem cell transplantation: what really matters. *Haematologica* 2016;101:1260-1266.
7. Markiewicz M, Siekiera U, Dzierzak-Mietla M, Zielinska P, Kyrzy-Krzemien S. The Impact of H-Y Mismatches on results of HLA-matched unrelated allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Transplant Proc* 2010;42:3297-3300.
8. Wang Y, Wu DP, Liu QF, Xu LP, Liu KY, Zhang XH, Xu Y, Huang F, Huang XJ. Donor and recipient age, gender, and ABO incompatibility regardless of donor source: validated criteria for donor selection for hematopoietic transplants. *Leukemia* 2018;32:492-498.
9. Ayuk F, Beelen DW, Bornhäuser M, Stelljes M, Zabelina T, Finke J, Kobbe G, Wolff D, Wagner EM, Christopeit M, Schmid C, Ottinger H, Groth C, Faul C, Bertz H, Rachlis E, Wolschke C, Schetelig J, Horn PA, Mytilineos J, Guehlstorf M, Kelsch R, Fleischhauer K, Kröger N, Bethge W. 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;24:2558-2567.
10. Kollman C, Spellman SR, Zhang MJ, Hassebroek A, Anasetti C, Antin JH, Champlin RE, Confer DL, DiPersio JF, Fernandez-Viña M, Hartzman RJ, Horowitz MM, Hurley CK, Karanes C, Maiers M, Mueller CR, Perales MA, Setterholm M, Woolfrey AE, Yu N, Eapen M. The effect of donor characteristics on survival after unrelated donor transplantation for hematologic malignancy. *Blood* 2016;127:260-267.
11. Shouval R, Fein JA, Labopin M, Kröger N, Duarte RF, Bader P, Chabannon C, Kuball J, Basak GW, Dufour C, Galimard JE, Polge E, Lankester A,



- Montoto S, Snowden JA, Styczynski J, Yakoub-Agha I, Mohty M, Nagler A. 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:e573-e584.
12. Peffault de Latour R, Porcher R, Dalle JH, Aljurf M, Korthof ET, Svahn J, Willemze R, Barrenetxea C, Mialou V, Soulier J, Ayas M, Oneto R, Bacigalupo A, Marsh JC, Peters C, Socie G, Dufour C; FA Committee of the Severe Aplastic Anemia Working Party; Pediatric Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in Fanconi anemia: the European Group for Blood and Marrow Transplantation experience. *Blood* 2013 19;122:4279-4286.
 13. Bizzetto R, Bonfim C, Rocha V, Socié G, Locatelli F, Chan K, Ramirez O, Stein J, Nabhan S, Miranda E, Passweg J, de Souza CA, Gluckman E; Eurocord and SAA-WP from EBMT. Outcomes after related and unrelated umbilical cord blood transplantation for hereditary bone marrow failure syndromes other than Fanconi anemia. *Haematologica* 2011;96:134-141.
 14. Dufour C. How I manage patients with Fanconi anaemia. *Br J Haematol* 2017;178:32-47.
 15. Fioredda F, Iacobelli S, van Biezen A, Gaspar B, Ancliff P, Donadieu J, Aljurf M, Peters C, Calvillo M, Matthes-Martin S, Morreale G, van 't Veer-Tazelaar N, de Wreede L, Al Seraihy A, Yesilipek A, Fischer A, Bierings M, Öztürk G, Smith O, Veys P, Ljungman P, Peffault de Latour R, Sánchez de Toledo Codina J, Or R, Ganzer A, Afanasyev B, Wynn R, Kalwak K, Marsh J, Dufour C; 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). 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;126:1885-1892.
 16. Barbaro P, VEDI A. Survival after Hematopoietic Stem Cell Transplant in Patients with Dyskeratosis Congenita: Systematic Review of the Literature. *Biol Blood Marrow Transplant* 2016;22:1152-1158.
 17. Fagioli F, Quarello P, Zecca M, Lanino E, Corti P, Favre C, Ripaldi M, Ramenghi U, Locatelli F, Prete A. Haematopoietic stem cell transplantation for Diamond Blackfan anaemia: a report from the Italian association of Paediatric Haematology and oncology registry. *Br J Haematol* 2014;165:673-681.
 18. Gennery AR, Slatter MA, Grandin L, Taupin P, Cant AJ, Veys P, Amrolia PJ, Gaspar HB, Davies EG, Friedrich W, Hoenig M, Notarangelo LD, Mazzolari



E, Porta F, Bredius RG, Lankester AC, Wulffraat NM, Seger R, Güngör T, Fasth A, Sedlacek P, Neven B, Blanche S, Fischer A, Cavazzana-Calvo M, Landais P; Inborn Errors Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation; European Society for Immunodeficiency. 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;126:602-610.

19. Pai S-Y, Logan BR, Griffith LM, Buckley RH, Parrott RE, Dvorak CC, Kapoor N, Hanson IC, Filipovich AH, Jyonouchi S, Sullivan KE, Small TN, Burroughs L, Skoda-Smith S, Haight AE, Grizzle A, Pulsipher MA, Chan KW, Fuleihan RL, Haddad E, Loecheht B, Aquino VM, Gillio A, Davis J, Knutsen A, Smith AR, Moore TB, Schroeder ML, Goldman FD, Connelly JA, Porteus MH, Xiang Q, Shearer WT, Fleisher TA, Kohn DB, Puck JM, Notarangelo LD, Cowan MJ, O'Reilly RJ. Transplantation outcomes for severe combined immunodeficiency, 2000–2009. *N Engl J Med* 2014;371:434-446.
20. Dvorak CC, Hassan A, Slatter MA, Hönig M, Lankester AC, Buckley RH, Pulsipher MA, Davis JH, Güngör T, Gabriel M, Bleesing JH, Bunin N, Sedlacek P, Connelly JA, Crawford DF, Notarangelo LD, Pai SY, Hassid J, Veys P, Gennery AR, Cowan MJ. 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;134:935-943.
21. Balashov D, Shcherbina A, Maschan M, Trakhtman P, Skvortsova Y, Shelikhova L, Laberko A, Livshits A, Novichkova G, Maschan A. 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;21:1955-1962.
22. Shah RM, Elfeky R, Nademi Z, Qasim W, Amrolia P, Chiesa R, Rao K, Lucchini G, Silva JMF, Worth A, Barge D, Ryan D, Conn J, Cant AJ, Skinner R, Abd Hamid IJ, Flood T, Abinun M, Hambleton S, Gennery AR, Veys P, Slatter M. 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;141:1417-1426.
23. Güngör T, Teira P, Slatter M, Stussi G, Stepensky P, Moshous D, Vermont C, Ahmad I, Shaw PJ, Telles da Cunha JM, Schlegel PG, Hough R, Fasth A, Kentouche K, Gruhn B, Fernandes JF, Lachance S, Bredius R, Resnick IB, Belohradsky BH, Gennery A, Fischer A, Gaspar HB, Schanz U, Seger R, Rentsch K, Veys P, Haddad E, Albert MH, Hassan M; Inborn Errors Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. Reduced-intensity conditioning and HLA-matched haemopoietic stemcell transplantation in patients with chronic granulomatous disease: a prospective multicentre study. *Lancet* 2014;383:436-448.



24. Fox TA, Chakraverty R, Burns S, Carpenter B, Thomson K, Lowe D, Fielding A, Peggs K, Kottaridis P, Utenthal B, Bigley V, Buckland M, Grandage V, Denovan S, Grace S, Dahlstrom J, Workman S, Symes A, Mackinnon S, Hough R, Morris E. Successful outcome following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in adults with primary immunodeficiency. *Blood* 2018;131:917-931.
25. Slack J, Albert MH, Balashov D, Belohradsky BH, Bertaina A, Bleasing J, Booth C, Buechner J, Buckley RH, Ouachée-Chardin M, Deripapa E, Drabko K, Eapen M, Feuchtinger T, Finocchi A, Gaspar HB, Ghosh S, Gillio A, Gonzalez-Granado LI, Grunebaum E, Güngör T, Heilmann C, Helminen M, Higuchi K, Imai K, Kalwak K, Kanazawa N, Karasu G, Kucuk ZY, Laberko A, Lange A, Mahlaoui N, Meisel R, Moshous D, Muramatsu H, Parikh S, Pasic S, Schmid I, Schuetz C, Schulz A, Schultz KR, Shaw PJ, Slatter MA, Sykora KW, Tamura S, Taskinen M, Wawer A, Wolska-Kuśnierz B, Cowan MJ, Fischer A, Gennery AR; 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. Outcome of haematopoietic stem cell transplantation for DNA-double strand breakage repair disorders. *J Allergy Clin Immunol* 2018;141:322-328.
26. Aldenhoven M, Jones SA, Bonney D, Borrill RE, Coussons M, Mercer J, Bierings MB, Versluis B, van Hasselt PM, Wijburg FA, van der Ploeg AT, Wynn RF, Boelens JJ. Hematopoietic cell transplantation for mucopolysaccharidosis patients is safe and effective: results after implementation of international guidelines. *Biol Blood Marrow Transpl* 2015;21:1106-1109.
27. Boelens JJ, Wynn RF, O'Meara A, Veys P, Bertrand Y, Souillet G, Wraith JE, Fischer A, Cavazzana-Calvo M, Sykora KW, Sedlacek P, Rovelli A, Uiterwaal CS, Wulffraat N. Outcomes of hematopoietic stem cell transplantation for Hurler's syndrome in Europe: a risk factor analysis for graft failure. *Bone Marrow Transplant* 2007;40:225-33.
28. Driessen GJ, Gerritsen EJ, Fischer A, Fasth A, Hop WC, Veys P, Porta F, Cant A, Steward CG, Vossen JM, Uckan D, Friedrich W. Long-term outcome of haematopoietic stem cell transplantation in autosomal recessive osteopetrosis: an EBMT report. *Bone Marrow Transpl* 2003;32:657-663.
29. Shadur B, Zaidman I, NaserEddin A, Lokshin E, Hussein F, Oron HC, Avni B, Grisariu S, Stephensky P. Successful hematopoietic stem cell transplantation for osteopetrosis using reduced intensity conditioning. *Pediatr Blood Cancer* 2018;65:e27010.
30. Devillier R, Dalle JH, Kulasekararaj A, D'aveni M, Clément L, Chybicka A, Vigouroux S, Chevallier P, Koh M, Bertrand Y, Michallet M, Zecca M, Yakoub-Agha I, Cahn JY, Ljungman P, Bernard M, Loiseau V, Dubois V, Maury S, Socié G, Dufour C, Peffault de Latour R. Unrelated alternative donör 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;101:884-890.

31. Samarasinghe S, Webb DK. How I manage aplastic anaemia in children. *Br J Haematol* 2012;157:26-40.
32. Dufour C, Veys P, Carraro E, Bhatnagar N, Pillon M, Wynn R, Gibson B, Vora AJ, Steward CG, Ewins AM, Hough RE, de la Fuente J, Velangi M, Amrolia PJ, Skinner R, Bacigalupo A, Risitano AM, Socie G, Peffault de Latour R, Passweg J, Rovo A, Tichelli A, Schrezenmeier H, Hochsmann B, Bader P, van Biezen A, Aljurf MD, Kulasekararaj A, Marsh JC, Samarasinghe S. 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;171:585-594.
33. Choi YB, Yi ES, Lee JW, Sung KW, Koo HH, Yoo KH. 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;52:47-52.
34. Xu LP, Wang SQ, Wu DP, Wang JM, Gao SJ, Jiang M, Wang CB, Zhang X, Liu QF, Xia LH, Wang X, Huang XJ. Haploidentical transplantation for acquired severe aplastic anaemia in a multicentre prospective study. *Br J Haematol* 2016;175:265-274.
35. Xu LP, Zhang XH, Wang FR, Mo XD, Han TT, Han W, Chen YH, Zhang YY, Wang JZ, Yan CH, Sun YQ, Zuo SN, Huang XJ. Haploidentical transplantation for pediatric patients with acquired severe aplastic anemia. *Bone Marrow Transplant* 2017;52:381-387.
36. Bacigalupo A. Alternative donor transplants for severe aplastic anemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2018 Nov 30;2018:467-473.
37. Bacigalupo A, Giammarco S. Haploidentical donor transplants for severe aplastic anemia. *Semin Hematol*. 2019;56:190-193.
38. Li C, Wu X, Feng X, He Y, Liu H, Pei F, Liao J, He L, Shi L, Li N, Liu Q, Liu S, Chen G, Su Q, Ren Y, Wang Y, Tan W. A novel conditioning regimen improves outcomes in beta-thalassemia major patients using unrelated donor peripheral blood stem cell transplantation. *Blood* 2012;120:3875-3878.
39. Guilcher GMT, Truong TH, Saraf SL, Joseph JJ, Rondelli D, Hsieh MM. Curative therapies: Allogeneic hematopoietic cell transplantation from matched related donors using myeloablative, reduced intensity, and nonmyeloablative conditioning in sickle cell disease. *Semin Hematol* 2018;55:87-93.
40. Gaziev D, Galimberti M, Lucarelli G, Polchi P, Giardini C, Angelucci E, Baronciani D, Sodani P, Erer B, Biagi MD, Andreani M, Agostinelli F, Donati



- M, Nesci S, Talevi N. Bone marrow transplantation from alternative donörs for thalassemia: HLA-phenotypically identical relative and HLA-nonidentical sibling or parent transplants. *Bone Marrow Transplant* 2000;25:815-821.
41. Walters MC, De Castro LM, Sullivan KM, Krishnamurti L, Kamani N, Bredeson C, Neuberg D, Hassell KL, Farnia S, Campbell A, Petersdorf E. Indications and results of HLA-identical sibling hematopoietic cell transplantation for sickle cell disease. *Biol Blood Marrow Transplant* 2016;22:207-211.
 42. Dallas MH, Triplett B, Shook DR, Hartford C, Srinivasan A, Laver J, Ware R, Leung W. 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;19:820-830.
 43. Foell J, Pfirnstinger B, Rehe K, Wolff D, Holler E, Corbacioglu S. Haploidentical stem cell transplantation with CD3(+)-/CD19(+)- depleted peripheral stem cells for patients with advanced stage sickle cell disease and no alternative donör: results of a pilot study. *Bone Marrow Transplant* 2017;52:938-940.
 44. Arnold SD, Bhatia M, Horan J, Krishnamurti L. Haematopoietic stem cell transplantation for sickle cell disease - current practice and new approaches. *Br J Haematol* 2016;174:515-525.
 45. Baronciani D, Angelucci E, Potschager U, Gaziev J, Yesilipek A, Zecca M, Orofino MG, Giardini C, Al-Ahmari A, Marktel S, de la Fuente J, Ghavamzadeh A, Hussein AA, Targhetta C, Pilo F, Locatelli F, Dini G, Bader P, Peters C. 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;51:536-541.
 46. Passweg JR, Baldomero H, Bader P, Basak GW, Bonini C, Duarte R, Dufour C, Kröger N, Kuball J, Lankester A, Montoto S, Nagler A, Snowden JA, Styczynski J, Mohty M; European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). 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;53:1139-1148.
 47. Yang B, Yu R, Cai L, Bin Guo, Chen H, Zhang H, He P, Lu X. Haploidentical versus matched donör stem cell transplantation for Patients with hematological malignancies: A systemic review and meta-analysis. *Bone Marrow Transplant* 2019; 54:99-122.
 48. Meybodi MA, Cao W, Luznik L, Bashey A, Zhang X, Romee R, Saber W, Hamadani M, Weisdorf DJ, Chu H, Rashidi A. HLA-haploidentical vs matched sibling hematopoietic cell transplantation: a systematic review and meta-analysis. *Blood Adv* 2019;3:2581-2585.
 49. Arcuri LJ, Aguilar MTM, Ribeiro AAF, Pacheco AGF. Haploidentical Transplantation with Post-Transplant Cyclophosphamide Versus Unrelated



Donör Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Systematic Review and Meta Analysis: Biol Blood Marrow Transplant 2019; 25:2422-2430.

50. Brissot E, Labopin M, Stelljes M, Ehninger G, Schwerdtfeger R, Finke J, Kolb HJ, Ganser A, Schäfer-Eckart K, Zander AR, Bunjes D, Mielke S, Bethge WA, Milpied N, Kahl P, Blau IW, Kröger N, Vitek A, Gramatzki M, Holler E, Schmid C, Esteve J, Mohty M, Nagler A. 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;10:130.
51. Schlenk RF, Dohner K, Mack S, Stoppel M, Király F, Götze K, Hartmann F, Horst HA, Koller E, Petzer A, Grimminger W, Kobbe G, Glasmacher A, Salwender H, Kirchen H, Haase D, Kremers S, Matzdorff A, Benner A, Döhner H. 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;28:4642-4648.
52. Yakoub-Agha I, Mesni F, Kuentz M, Boiron JM, Ifrah N, Milpied N, Chehata S, Esperou H, Vernant JP, Michallet M, Buzyn A, Gratecos N, Cahn JY, Bourhis JH, Chir Z, Raffoux C, Socié G, Golmard JL, Jouet JP; French Society of Bone Marrow Transplantation and Cell Therapy. 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;24:5695-5702.
53. Santoro N, Ruggeri A, Labopin M, Bacigalupo A, Ciceri F, Gülbaş Z, Huang H, Afanasyev B, Arcese W, Wu D, Koc Y, Tischer J, Santarone S, Giebel S, Mohty M, Nagler A. 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;10:113.
54. Peters C, Schrappe M, von Stackelberg A, Schrauder A, Bader P, Ebell W, Lang P, Sykora KW, Schrum J, Kremens B, Ehler K, Albert MH, Meisel R, Matthes-Martin S, Gungor T, Holter W, Strahm B, Gruhn B, Schulz A, Woessmann W, Poetschger U, Zimmermann M, Klingebiel T. 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.
55. Zhang MJ, Davies SM, Camitta BM, Logan B, Tiedemann K, Eapen M, Thiel EL. 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.



56. Marks DI, Woo KA, Zhong X, Appelbaum FR, Bachanova V, Barker JN, Brunstein CG, Gibson J, Kebriaei P, Lazarus HM, Olsson R, Perales MA, Pidala J, Savani B, Rocha V, Eapen M. 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.
57. Gagelmann N, Bacigalupo A, Rambaldi A, Hoelzer D, Halter J, Sanz J, Bonifazi F, Meijer E, Itälä-Remes M, Marková M, Solano C, Kröger N. Haploidentical Stem Cell Transplantation With Posttransplant Cyclophosphamide Therapy vs Other Donör Transplantations in Adults With Hematologic Cancers: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol* 2019 Oct 17. doi: 10.1001/jamaoncol.2019.3541.
58. Rondelli D, Goldberg JD, Isola L, Price LS, Shore TB, Boyer M, Bacigalupo A, Rambaldi A, Scarano M, Klisovic RB, Gupta V, Andreasson B, Mascarenhas J, Wetzler M, Vannucchi AM, Prchal JT, Najfeld V, Orazi A, Weinberg RS, Miller C, Barosi G, Silverman LR, Prosperini G, Marchioli R, Hoffman R. MPD-RC 101 prospective study of reduced-intensity allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients with myelofibrosis. *Blood* 2014;124:1183-1191.
59. Raj K, Olavarria E, Eikema D-J, de Wreede LC, Koster L, van Lint MT, Ciceri F, Passweg J, Schaap NPM, Carlson K, Blaise D, Santarone S, Vitek A, Diez-Martin JL, McLornan D, Robin M, Chalandon Y, Kroeger N. Family mismatched donor transplantation for myelofibrosis: a retrospective analysis of the EBMT chronic leukaemia working party. *Blood* 2016;128:4655.
60. Lussana F, Rambaldi A, Finazzi MC, van Biezen A, Scholten M, Oldani E, Carobbio A, Iacobelli S, Finke J, Nagler A, Volin L, Lamy T, Arnold R, Mohty M, Michallet M, de Witte T, Olavarria E, Kröger N. 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.
61. Bregante S, Dominetto A, Ghiso A, Raiola AM, Gualandi F, Varaldo R, Di Grazia C, Lamparelli T, Luchetti S, Geroldi S, Casarino L, Pozzi S, Tedone E, Van Lint MT, Galaverna F, Barosi G, Bacigalupo A. Improved outcome of alternative donor transplantations in patients with myelofibrosis: From unrelated to haploidentical family donors. *Biol Marrow Transplant* 2016;22:324-329.
62. Robin M, de Wreede LC, Wolschke C, Schetelig J, Eikema DJ, Van Lint MT, Knelange NS, Beelen D, Brecht A, Niederwieser D, Vitek A, Bethge W, Arnold R, Finke J, Volin L, Yakoub-Agha I, Nagler A, Poiré X, Einsele H, Chevallier P, Holler E, Ljungman P, Robinson S, Radujkovic A, McLornan D, Chalandon Y, Kröger N. Long term outcome after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for myelofibrosis. *Haematologica* 2019;104:1782-1788.



63. Kröger NM, Deeg JH, Olavarria E, Niederwieser D, Bacigalupo A, Barbui T, Rambaldi A, Mesa R, Tefferi A, Griesshammer M, Gupta V, Harrison C, Alchalby H, Vannucchi AM, Cervantes F, Robin M, Ditschkowski M, Fauble V, McLornan D, Ballen K, Popat UR, Passamonti F, Rondelli D, Barosi G. 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.
64. Bazarbachi A, Boumendil A, Finel H, Castagna L, Dominietto A, Blaise D, Diez-Martin JL, Tischer J, Gülbas Z, Wallet HL, Corral LL, Mohty M, Koc Y, Yakoub-Agha I, Schmid C, El Cheikh J, Arat M, Forcade E, Dreger P, Rocha V, García GG, Chalandon Y, Ferra C, Orvain C, Robinson S, Montoto S, Sureda A. Influence of donor type, stem cell source and conditioning on outcomes after haploidentical transplant for lymphoma - a LWP-EBMT study. *Br J Haematol* 2019;188:745-756.
65. Shanbhag S, Wagner-Johnston N, Ambinder RF, Jones RJ. Is It Time to Revisit the Role of Allogeneic Transplantation in Lymphoma? *Curr Oncol Rep*. 2019;21:65.
66. Dietrich S, Finel H, Martinez C, Tischer J, Blaise D, Chevallier P, Castagna L, Milpied N, Bacigalupo A, Corradini P, Mohty M, Sanz M, Hausmann A, Montoto S, Robinson S, Boumendil A, Sureda A, Dreger P. 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.
67. Schetelig J, de Wreede LC, van Gelder M, Andersen NS, Moreno C, Vitek A, Karas M, Michallet M, Machaczka M, Gramatzki M, Beelen D, Finke J, Delgado J, Volin L, Passweg J, Dreger P, Henseler A, van Biezen A, Bornhäuser M, Schönland SO, Kröger N. 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.
68. van Gorkom G, van Gelder M, Eikema DJ, Blok HJ, van Lint MT, Koc Y, Ciceri F, Beelen D, Chevallier P, Selleslag D, Blaise D, Foá R, Corradini P, Castagna L, Moreno C, Solano C, Müller LP, Tischer J, Hilgendorf I, Hallek M, Bittenbring J, Theobald M, Schetelig J, Kröger N; CLL subcommittee; Chronic Malignancies Working Party of the EBMT. 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.
69. Sureda A, Zhang MJ, Dreger P, Carreras J, Fenske T, Finel H, Schouten H, Montoto S, Robinson S, Smith SM, Boumendil A, Hamadani M, Pasquini MC. 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;124:1733-1742.
70. Robinson SP, Boumendil A, Finel H, Peggs KS, Chevallier P, Sierra J, Finke J, Poiré X, Maillard N, Milpied N, Yakoub-Agha I, Koh M, Kröger N, Nagler A, Koc Y, Dietrich S, Montoto S, Dreger P. 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.
 71. Cook G, Smith GM, Kirkland K, Lee J, Pearce R, Thomson K, Morris E, Orchard K, Rule S, Russell N, Craddock C, Marks DI; Clinical Trials Committee (CTC) of the British Society for Blood and Marrow Transplantation (BSBMT). 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.
 72. van Kampen RJ, Canals C, Schouten HC, Nagler A, Thomson KJ, Vernant JP, Buzyn A, Boogaerts MA, Luan JJ, Maury S, Milpied NJ, Jouet JP, Ossenkoppele GJ, Sureda A. 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.
 73. Dreger P, Sureda A, Ahn KW, Eapen M, Litovich C, Finel H, Boumendil A, Gopal A, Herrera AF, Schmid C, Diez-Martin JL, Fuchs E, Bolaños-Meade J, Gooptu M, Al Malki MM, Castagna L, Ciurea SO, Dominietto A, Blaise D, Ciceri F, Tischer J, Corradini P, Montoto S, Robinson S, Gülbaz Z, Hamadani M. PTCy-based haploidentical vs matched related or unrelated donor reduced-intensity conditioning transplant for DLBCL. Blood Adv 2019;3:360-369.
 74. Schmitz N, Lenz G, Stelljes M. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) for T-cell lymphomas. Blood 2018;132:245-253.
 75. Martinez CG, Gayoso J, Canals C, Finel H, Peggs K, Dominietto A, Castagna L, Afanasyev B, Robinson S, Blaise D, Corradini P, Itälä-Remes M, Bermúdez A, Forcade E, Russo D, Potter M, McQuaker G, Yakoub-Agha I, Scheid C, Bloor A, Montoto S, Dreger P, Sureda A; Lymphoma Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. 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;35:3425-3432.
 76. Ansell SM. Hodgkin lymphoma: 2018 update on diagnosis, risk-stratification, and management. Am J Haematol 2018;93:704-715.



77. Jones R, Horowitz MM. Should an HLA-matched donör still be considered the perfect donör? *Lancet* 2018;5:e388-e39.
78. Dehn J, Setterholm M, Buck K, Kempenich J, Beduhn B, Gragert L, Madbouly A, Fingerson S, Maier M. 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;22:2038-2046.
79. Dehn J, Spellman S, Hurley CK, Shaw BE, Barker JN, Burns LJ, Confer DL, Eapen M, Fernandez-Vina M, Hartzman R, Maier M, Marino SR, Mueller C, Perales MA, Rajalingam R, Pidala J. Selection of Unrelated Donors and Cord Blood Units for Hematopoietic Cell Transplantation: Guidelines from NMDP/ CIBMTR. *Blood* 2019;134:924-934.
80. Little AM, Green A, Harvey J, Hemmatpour S, Latham K, Marsh SG, Poulton K, Sage D. Hemmatpour, K. BSHI Guideline: HLA matching and donör selection for haematopoietic progenitor cell transplantation. *Int J Immunogenet* 2016;43:263-286.
81. Dehn J, Spellman S, Hurley CK, Shaw BE, Barker JN, Burns LJ, Confer DL, Eapen M, Fernandez-Vina M, Hartzman R, Maier M, Marino SR, Mueller C, Perales MA, Rajalingam R, Pidala J. Selection of Unrelated Donors and Cord Blood Units for Hematopoietic Cell Transplantation: Guidelines from NMDP/ CIBMTR. *Blood* 2019;134:924-934.
82. Shaw BE, Logan BR, Spellman SR, Marsh SGE, Robinson J, Pidala J, Hurley C, Barker J, Maier M, Dehn J, Wang H, Haagenson M, Porter D, Petersdorf EW, Woolfrey A, Horowitz MM, Verneris M, Hsu KC, Fleischhauer K, Lee SJ. Development of an Unrelated Donör Selection Score Predictive of Survival after HCT: Donör Age Matters Most. *Biol Blood Marrow Transplant* 2018;24:1049-1056.
83. Pidala J, Lee SJ, Ahn KW, Spellman S, Wang HL, Aljurj M, Askar M, Dehn J, Fernandez Viña M, Gratwohl A, Gupta V, Hanna R, Horowitz MM, Hurley CK, Inamoto Y, Kassim AA, Nishihori T, Mueller C, Oudshoorn M, Petersdorf EW, Prasad V, Robinson J, Saber W, Schultz KR, Shaw B, Storek J, Wood WA, Woolfrey AE, Anasetti C. Nonpermissive HLA-DPB1 mismatch increases mortality after myeloablative unrelated allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Blood* 2014;124:2596-2606.
84. Fleischhauer K, Shaw BE, Gooley T, Malkki M, Bardy P, Bignon JD, Dubois V, Horowitz MM, Madrigal JA, Morishima Y, Oudshoorn M, Ringden O, Spellman S, Velardi A, Zino E, Petersdorf EW; International Histocompatibility Working Group in Hematopoietic Cell Transplantation. Effect of T-cell-epitope matching at HLA-DPB1 in recipients of unrelated-donor hematopoietic-cell transplantation: a retrospective study. *Lancet Oncol* 2012;13:366-374.
85. Ludajic K, Balavarca Y, Bickeböller H, Pohlreich D, Kouba M, Dobrovolna M, Vrana M, Rosenmayr A, Fischer GF, Fae I, Kalhs P, Greinix HT. Impact of HLA-



- DPB1 allelic and single amino acid mismatches on HSCT. *Br J Haematol* 2008;142:436-443.
86. Bettens F, Passweg J, Schanz U, Chalandon Y, Heim D, Güngör T, Stussi G, Nicoloso G, Baldomero H, Gratwohl A, Tiercy JM. 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;18:608-616.
 87. Flomenberg N, Baxter-Lowe LA, Confer D, Fernandez-Vina M, Filipovich A, Horowitz M, Hurley C, Kollman C, Anasetti C, Noreen H, Begovich A, Hildebrand W, Petersdorf E, Schmeckpeper B, Setterholm M, Trachtenberg E, Williams T, Yunis E, Weisdorf D. 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.
 88. Fernandez-Vinã MA, Klein JP, Haagenson M, Spellman SR, Anasetti C, Noreen H, Baxter-Lowe LA, Cano P, Flomenberg N, Confer DL, Horowitz MM, Oudshoorn M, Petersdorf EW, Setterholm M, Champlin R, Lee SJ, de Lima M. 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;121:4603-4610.
 89. Confer DL, Abress LK, Navarro W, Madrigal A. Selection of Adult Unrelated Hematopoietic Stem Cell Donors: Beyond HLA. *Biol Blood Marrow Transplant* 2010;16:S8-S11.
 90. Schimdt AH, Lange V, Hofmann JA, Schetelig J, Pingel J. 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 Transpl* 2019;25:e39-e40).
 91. Bachanova V, Weisdorf DJ, Wang T, Marsh SGE, Trachtenberg E, Haagenson MD, Spellman SR, Ladner M, Guethlein LA, Parham P, Miller JS, Cooley SA. Donor KIR B Genotype Improves Progression-Free Survival of Non-Hodgkin Lymphoma Patients Receiving Unrelated Donor Transplantation. *Biol Blood Marrow Transpl* 2016;22:1602-1607.
 92. Mo X, Tang BL, Zhang XH, Zheng CC, Xu LP, Zhu XY, Wang Y, Liu HL, Yan CH, Chu XD, Chen H, Geng LQ, Liu KY, Sun ZM, Huang XJ. 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;139:2106-2115.
 93. Zheng, Zhu X, Tang B, Yao W, Song K, Tong J, Geng L, Liu H, Sun Z. 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;94:473-480.



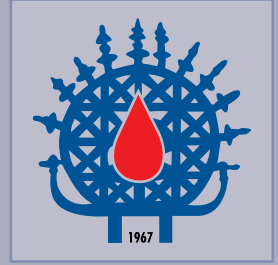
94. Gonzales- Vicent M, Molina B, Andion M, Sevilla J, Ramirez M, Pérez A, Díaz MA. Allogeneic hematopoietic transplantation using haploidentical donör vs. unrelated cord blood donör in pediatric patients: a single-center retrospective study. *Eur J Haematol* 2011;87:46-53.
95. Kanate AS, Szabo A, Raj RV, Bower K, Grulke R, Shah N, Ross KG, Cumpston A, Craig M, Pasquini MC, Shah N, Hari P, Hamadani M, Chhabra S. Comparison of raft acquisition and early direct charges of haploidentical related donör transplantation versus umbilical cord blood transplantation. *Biol Blood Marrow Transpl* 2019;25:1456-1464.
96. Brunstein CG, Fuchs EJ, Carter SL, Karanes C, Costa LJ, Wu J, Devine SM, Wingard JR, Aljaitawi OS, Cutler CS, Jagasia MH, Ballen KK, Eapen M, O'Donnell PV; Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network. Brunstein CG, Fuchs EJ, Carter SL, et al. Alternative donör 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;118:282-288.
97. Chen YB, Aldridge J, Kim HT, Ballen KK, Cutler C, Kao G, Liney D, Bourdeau G, Alyea EP, Armand P, Koreth J, Ritz J, Spitzer TR, Soiffer RJ, Antin JH, Ho VT. Reduced-intensity conditioning stem cell transplantation: Comparison of double umbilical cord blood and unrelated donör grafts. *Biol Blood Marrow Transplant* 2012;18:805-812.
98. Kongtim P, Ciurea SO, Cao K. Who is the best donör for haploidentical stem cell transplantation? *Semin Hematol* 2019;56:194-200.
99. Shimon A, Labopin M, Lorentino F, Van Lint MT, Koc Y, Gülbas Z, Tischer J, Bruno B, Blaise D, Pioltelli P, Afanasyev B, Ciceri F, Mohty M, Nagler A. Killer cell immunoglobulin-like receptor ligand mismatching and outcome after haploidentical transplantation with post-transplant cyclophosphamide. *Leukemia* 2019;33:230-239.
100. Canaani J, Savani BN, Labopin M, Huang XJ, Ciceri F, Arcese W, Tischer J, Koc Y, Bruno B, Gülbas Z, Blaise D, Maertens J, Ehninger G, Mohty M, Nagler A. 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;102:1066-1074.

KANITA DAYALI HEMATOPOİETİK KÖK HÜCRE
DONÖR KILAVUZU

KÖK HÜCRE KAYNAĞI SEÇİMİ

V. BÖLÜM

■ TÜRK HEMATOLOJİ DERNEĞİ





KÖK HÜCRE KAYNAĞI SEÇİMİ

Akraba allo nakillerde hangi hücresel ürünü tercih edelim?

Benin hastalık (kemik iliği yetersizliği ve hemoglobinopatiler gibi) gruplarında pediatrik ve yetişkin olgular için öncelikli olarak KİKH tercihi edilmelidir (Orta kanıt düzeyi) (1-3). Bacigalupo tarafından aplastik anemi tanılı 1886 hasta grubunun analizinde, HLA-tam uyumlu kardeşten KİKH kullanılan grupta PKKH kullananlara göre belirgin sağkalım avantajı olduğu saptanmış buna karşılık PKKH kullananlarda aGVHH ve kGVHH belirgin olarak artmış bulunmuştur (4). Erişkin hemoglobinopatili olgularda, alemtuzumab veya kemoterapi temelli rejimler kullanılarak yapılan nakillerde, PKKH ile aGVHH ve kGVHH oranı artmadan başarılı sonuçlar alınmaktadır (1).

Kötü huylu hematolojik hastalıklarda kür sağlanması amacı ile yapılan allojenik HKHN için kök hücre kaynağı olarak KİKH veya PKKH kullanılabilir. İlerlemiş kötü huylu hastalığı olanlarda PKKH kullanımı ile genel ve hastalıksız sağkalım avantajı, buna karşılık, selim ve kötü huylu hematolojik hastalıklarda aGVHH ve kGVHH oranında artış olabileceği dikkate alınmalıdır (Yüksek kanıt derecesi) (5-7,8).

Literatürde, HLA-uyumlu akrabadan nakil yapılan hematolojik kötü huylu olgular için kök hücre kaynağı olarak KİKH ile PKKH karşılaştıran birçok randomize kontrollü çalışma mevcuttur (8-11). Bu çalışmaların çoğunda, hematolojik kötü huylu hastalarda KİKH ile PKKH kullanımı arasında genel sağkalım, hastalıksız sağkalım, TRM, nüks, açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır. Bunların tamamında da PKKH ile KİKH'ne göre daha hızlı nötrofil ve trombosit engraftmanı sağlamıştır. Bu çalışmalarda her zaman anlamlı olmasa da PKKH ile aGVHH ve kGVHH oranı yönünden bir artış olduğunu saptamıştır. Blaise ve ark. PKKH ile daha şiddetli kGVHH oranının arttığını görmüştür (12). Diğer bir randomize kontrollü çalışmada daha önceki çalışmalara benzer olarak PKKH grubunda daha hızlı nötrofil ve trombosit engraftmanı gözlenirken, II, III ve IV derece aGVHH ve kGVHH oranı benzer olarak



bulunmuştur (13). Yazarlar, diğer çalışmalara göre GVHH oranında gözlenen farklılığın, GVHH insidansının daha yüksek olduğunu gösteren çalışmalarda metotreksat dozunu atlanması ve daha yüksek doz G-CSF (16 mcg/kg/gün) kullanımı ile ilgili olabileceğini belirtmektedir. İlave olarak, KİKH kullanan grupta daha yüksek nüks oranı ve daha düşük hastalısız sağkalım oranı gözlenirken, ilerlemiş hastalığa sahip olanlar içerisinde PKKH kullananlarda tahmini 2 yıllık sağkalım olasılığı daha fazla bulunmuştur. İlerlemiş hastalığı olmayan (remisyonda akut lösemi olguları, blast artışı olmayan MDS, gibi) grupta ise PKKH ile KİKH arasında sağkalım farkı bulunamamıştır. Diğer bir çalışmada, PKKH ile allojenik HKHN yapılan hastaların uzun dönem sonuçları ortalama 12,2 yıllık bir takip sonrası incelenmiştir. Sonuçlar PKKH alıcılarında daha uzun hastalısız sağkalım ve daha düşük nüks olasılığını gösterirken, genel sağkalım açısından iki grup arasında fark saptanmıştır (9). Randomize bir EBMT çalışmasında nüks, hastalısız sağkalım, nakil ilişkili mortalite (NRM) ve beklenen iki yıllık sağkalım sonuçları açısından PKKH ve KİKH kullanıcıları arasında anlamlı fark yok iken, akut II-IV derece aGVHH ve kGVHH sıklığı PKKH kullananlarda anlamlı olarak artmış bulunmuştur (8). Retrospektif IBMTR/EBMT çalışmasında, lösemili hastalarda HLA-tam uyumlu kardeşten PKKH ve KİKH kullanılarak yapılan allojenik HKHN altı yıllık takip sonuçları karşılaştırıldığında kGVHH sıklığı PKKH kolunda daha yüksek, nüks oranları ve genel sağkalımın ise her iki kolda benzer olduğu saptanmıştır (9).

Dokuz randomize klinik çalışmadaki toplam 1111 hematolojik kötü huylu hastanın dahil edildiği bir meta-analizde, PKKH grubunda KİKH grubuna göre nötrofil ve trombosit engrafmanın anlamlı daha hızlı olduğu, nüks oranının ise anlamlı daha az olduğu saptanmıştır. Genel sağkalım açısından iki grup arasında fark bulunamamıştır. Fakat ilerlemiş hastalığı olanlarda PKKH grubunda hastalısız sağkalım ve genel sağkalımın anlamlı daha iyi olduğu saptanmıştır. Ayrıca III-IV derece aGVHH ve yaygın kGVHH'nin PKKH kolunda anlamlı olarak arttığı görülmüştür (10).



HLA-tam uyumlu kardeş donörden allojenik HKHN yapılan hematolojik kötü huylu hastalardan oluşan 10 randomize klinik çalışmanın yer aldığı bir diğer meta analizde, PKKH ile KİKH grubu arasında üç yıllık genel sağkalım benzer bulunmuştur. Periferik kan grubunda anlamlı olarak daha uzun hastalıksız sağkalım, daha kısa engrafman süreleri, daha düşük nüks oranları ile daha yüksek oranda aGVHH ve kGVHH tespit edilmiştir (11).

Akraba KKKH benin ve kötü huylu hastalıklar için alternatif bir kök hücre kaynağı olabilir (Orta kanıt düzeyi) (12-23). Kordon kanı kök hücre (KKKH) ile aGVHH ve kGVHH gelişme riskinin düşük olmasına karşılık, graft yerleşmesinin gecikebileceği ve enfeksiyon sıklığının artabileceği rapor edilmektedir (23).

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

Benin hastalık (kemik iliği yetersizliği ve hemoglobinopatiler gibi) gruplarında pediatrik ve yetişkin olgular için öncelikli olarak KİHH tercih edilebilir (Orta kanıt düzeyi) (11,24-25,26-31,32-34). Orak hücre hastalığında akraba dışı PKKH kullanımı yüksek aGVHH ve kGVHH ve mortalite ile ilişkili bulunmuştur. Post transplant siklofosfamid kullanımı ile akraba dışı PKKH kullanılarak yapılan allojeneik HKHN sonuçları henüz olgunlaşmamıştır, randomize kontrollü çalışmalar beklenmelidir. Kötü huylu hematolojik hastalıklarda da, allojeneik HKHN için KİKH veya PKKH kaynağı olarak kullanılabilir. İlerlemiş kötü huylu hematolojik hastalıklarda PKKH ilişkili artan aGVHH ve kGVHH riski göz ardı edilebilir (Yüksek kanıt düzeyi) (35-44).

Topluca değerlendirildiğinde, HLA-uyumlu akraba dışı donörlerin yer aldığı PKKH ve KİKH kaynaklarının karşılaştırıldığı çalışmaların sonucunda sağkalım oranları benzer, PKKH kullanımı daha düşük graft yetmezliği ile ilişkili iken, KİKH kullanımı daha düşük kGVHH ile ilişkilidir. Retrospektif çalışmada PKKH kullanılan grupta kGVHH daha yüksek, aGVHH sıklığı, nüks, hastalıksız ve genel sağkalım açısından



benzer olduğu saptanmıştır. Diğer çalışmaların aksine ilerlemiş hastalığı olanlarda (tam remisyonda olmayan lösemi hastaları) PKKH kullananların hastalıksız ve genel sağkalım açısından anlamlı iyi olduğunu göstermiştir (6).

Kordon kanı kök hücresi HLA-tam uyumlu akraba veya akraba dışı donör bulunmadığında uygun bir alternatif kök hücre kaynağıdır (45-49). Kordon kanı nakillerinde genel sağkalım, kemik iliği ve PKKH grubundan anlamlı düşük gibi görülmektedir (Orta kanıt düzeyi). Yetişkinlerde yüksek nüks riski olan hastalıklarda çift ünite KKKH kullanımı tercih edilebilir (Düşük kanıt derecesi). Genel olarak çift ünite KKKH, tek ünite KKKH'ne göre göre klinik avantaj sağlamadığı bilinmektedir (Düşük kanıt derecesi) (45-50).

Akraba dışı KKKH ile KİKH ve PKKH'yı karşılaştıran randomize kontrollü çalışma yoktur fakat randomize olmayan birçok karşılaştırmalı çalışma mevcuttur. Selim ve kötü huylu hastalıkları olan çocuk ve erişkinlerde yapılan akraba dışı KKKH ile akraba dışı KİKH'yi kıyaslayan çalışmalarda KKKH kullanılan çocuklarda II-IV derece aGVHH ve kGVHH oranı anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur. Çocuklarda nüks oranı kemik iliği grubuna kıyasla KKKH grubunda daha düşük iken TRM ve genel sağkalımda 2 grup arasında anlamlı fark bulunamamıştır (17,46-52).

Erişkinlerde KKKH grubunda genel sağkalım KİKH grubundan anlamlı düşük bulunmuştur. Buna karşılık Grade II-IV aGVHH sıklığı KKKH grubunda daha düşük bulunmuştur. kGVHH, TRM ve nüks açısından KİKH grubundan farklı bulunamamıştır. Diğer taraftan 1525 erişkin lösemili hastada akraba dışı KKKH, KİKH ve PKKH karşılaştırıldığında, KKKH grubunda hastalıksız sağkalım 7-8/8 alel uyumlu KİKH veya PKKH ile benzer bulunmuştur. Transplant ilişkili mortalite KKKH grubunda 8/8 alel uyumlu KİKH veya PKKH grubuna göre anlamlı daha yüksek bulunmuştur. II-IV derece aGVHH ve kGVHH sıklığı kordon kanı grubunda 7-8/8 alel uyumlu PKKH grubuna göre anlamlı daha düşük, 8/8 alel uyumlu KİKH grubuna göre kGVHH daha düşük saptanmıştır. Nüks oranı açısından ise kök hücre kaynakları arasında fark bulunamamıştır (53).



Birinci veya ikinci tam remisyondaki erişkin ALL hastalarında akraba dışı KKKH ile akraba dışı KİKH veya PKKH nakilleri karşılaştırıldığında KKKH grubu daha yavaş engrafman süresine ve daha az II-IV derece aGVHH'na sahipken, kGVHH, hastalıksız ve genel sağkalım, TRM ve nüks açısından benzer bulunmuştur (54). Kordon kanı allojeneik HKHN sonuçları çalışmaların çoğunda akraba dışı HLA-tam uyumlu ve HLA bir uyumsuz nakil sonuçları ile benzer bulunmuştur.

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

Çocuk ve erişkin olgularda çift KKKH sonuçlarının benin ve kötü huylu hastalıkları içeren hastalarda tek KKKH ile prospektif ve retrospektif olarak karşılaştırıldığı 25 çalışmada (19-22,55-61) çift ünite KKKH, düşük nüks, yüksek II-IV derece aGVHH ve kGVHH sıklığı ile ilişkili bulunmuştur. Diğer taraftan NRM, hastalıksız ve genel sağkalım açısından çift ünite KKKH ve tek ünite KKKH ile benzer bulunmuştur (22).

Kordon kanı nakillerinde diğer kök hücre kaynaklarına göre uzamış nötrofil engraftmanı, gecikmiş immün yeniden yapılanması ve ünite içindeki düşük kök hücre miktarı gibi sorunları çözmek amacı ile kullanılan diğer bir yöntem kordon kanı hücrelerinin in vitro/exvivo 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 elasyonu, nikotinamid, valproik asit gibi) aracılığı ile sağlanmaya çalışılmaktadır. Literatürde ex vivo farklı yöntemler ile çoğaltılmış KKKH nakli yapılan toplamda 349 hastanın yer aldığı 15 klinik çalışmanın (bunların bir kısmı olgu sunumu bir kısmı da faz I, I/II, II/III çalışma) incelendiği sistematik analizde, nötrofil engraftmanı tarihsel kontroller ile karşılaştırıldığında anlamlı hızlı bulunmuştur (62-67).

Kötü huylu hastalıklarda kordon kanı kullanımı akılcı mı?

Günümüzde HLA tiplendirme ve KKKH seçiminin geliştirilmesi, hazırlama rejimlerinin düzenlenmesi, destekleyici ve önleyici enfeksiyon



tedavileri uygulanması sonucunda allojeneik HKHN hematolojik hastalığı olan pediatrik ve erişkin hastalarda iyi bir seçenektir.

Kötü huylu hastalıkları olan pediatrik olgularda akraba veya akraba dışı uygun bir PKKH veya KİKH nakli kaynağı bulunmadığı durumlarda KKKH kullanılabilir. Ancak bu olgularda engraftman gecikmesi, nakil sonrası enfeksiyon gelişimi, yüksek riskli kötü huylu hastalığı olanlarda ise nüks oranında artış olabileceği dikkate alınmalıdır (Orta kanıt düzeyi) (65-68). Akut myeloid lösemide indirgenmiş yoğunluklu rejim ile nüks dışı mortalite az olmasına rağmen, nüks oranı yüksek, hastalıksız yaşam ise düşük bildirilmiştir (67).

Çocuklarda akut lösemide KKKH ile allojeneik HKHN etkin bulunmuştur. Genel olarak AML hastalarının ALL'den daha iyi prognoza sahip olduğu; TR1'de AML'de toplam yaşamın %80'den fazla olarak belirtilmiştir. Bir meta analizde pediatrik AML'de TRM yüksek, kGVHH oranı daha az ve benzer toplam yaşam belirtilirken, AML'de uygun donör yoksa KKKH'nün uygun bir seçenek olduğu ifade edilmiştir (66).

Pediatrik kötü huylu hastalıklarda -ALL, AML, CML, JMML ve MDS'de ortalama nötrofil ve trombosit engraftman süresi sırasıyla 16 ve 35 gün olarak bulunmuştur. Ayrıca II-IV derece aGVHH ve kGVHH kümülatif insidansı sırasıyla %25,6 ve %13,5 olarak kaydedilmiştir. Aynı çalışmada 5-yıllık yaşam ve hastalıksız yaşam benin ve kötü huylu hastalık grubunda (peklik enflamatuvar hastalık, β -talasemi ve hemofagositik lenfhistiositoz) benzer bulunmuştur. Sonuçta acil durumda kordon kanı ile allojeneik HKHN'nin bu iki grup için de uygun olabileceği vurgulanmıştır (64).

Kötü huylu hastalıklarda kordon kanı ile haploidentik arasında tercih yaparken hastalık yükünü dikkate alalım mı?

Hastalık yükü içeren kötü huylu hastalıkları olan olgularda tek ünite KKKH ve myeloablatif rejimler kullanılarak kabul edilebilir toksisite ve işlem mortalitesi ile uzun süreli remisyon sağlayabilmektedir (Düşük kanıt düzeyi) (70). Konuma T ve ark. Ph-pozitif ALL hastalarında yaptığı



araştırmada akraba ve akraba dışı donör yoksa akraba dışı KKKH'nin erken dönemde kullanılabileceğini rapor etmiştir (70).

Akrabadan HLA-tam uyumlu KKKH kullanılan hastalarda akraba dışı HLA-uyumsuz donörlerden daha yüksek yaşam oranı ve daha az nüks oranı bildirilmiştir. Ayrıca bu çalışmada HLA-uyumlu akraba dışı nakil yapılanlardan nüks oranı, kordon kanından nakil yapılanlara göre daha fazla bulunmuştur (71). Diğer bir çalışmada ise HLA-uyumlu donörü olmayan yüksek riskli ALL'si olan çocuklarda manipüle edilmemiş haploidentik PKKH ürünü hem de KKKH ile allojeneik HHKN'nin uygun olabileceği belirtilmiştir (71).

Kötü huylu hastalıklarda KKKH ile haploidentik allojeneik HKHN arasında tercih yaparken hastalık yükünü dikkate almak gerekir. Yüksek riskli veya ilerlemiş çocukluk çağı akut lösemilerinde akraba dışı KKKH naklinin daha fazla işlem mortalitesi ve benzer yaşam sağladığı, fakat HLA-uyumlu akrabadan allojeneik HKHN'den daha iyi antilösemik etkisi olduğu belirtilmektedir (73).

Haploidentik nakillerde hangi hastalıkta hangi kök hücre kaynağını seçelim?

Haploidentik allojeneik HKHN kök hücre kaynağı olarak KİKH ya da PKKH kullanılabilir (Orta kanıt düzeyi). Genel olarak nakil sonrası siklofosamid kullanılarak yapılan nakillerde PKKH kullanımı kullanılanlarda aGVHH oranının fazlalığı bir tarafa alınırsa, hastalık tipinakil gidişini değiştirmemektedir.

Castagna ve ark. 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, KİKH ve PKKH arasında aGVHH ve kGVHH oranı, genel ve progresyonsuz sağkalım, nüks oranı, nötrofil ve trombosit engraftmanı açısından anlamlı fark bulunamamıştır (74). İndirgenmiş yoğunluklu hazırlama rejimi ile yapılan haploidentik nakil sonuçlarının değerlendirildiği retrospektif bir diğer çalışmada PKKH kullanımının KİKH'ne benzer kGVHH ve nüks oranı ve daha TRM



saptanmıştır (75). Retrospektif bir çalışmada 681 AML, ALL, MDS, HL, NHL tanılı hastalarda KİKH ile PKKH arasında hematopoetik toparlanma benzer, Grade II-IV aGVHH ve kGVHH riski KİKH grubunda PKKH'agöre anlamlı daha düşük bulunmuştur. İki yıllık genel sağkalım ve nüks dışı mortalite açısından 2 grup arasında fark saptanamamış ancak nüks riski KİKH grubunda daha yüksek bulunmuştur. Lenfomalı hastalarda KİKH ile nüks riskinin yüksek olmadığı belirtilmektedir (76). Retrospektif bir Fransız çalışması, hematolojik kötü huylu hastalarda nakil sonrası siklofosfamid kullanılarak yapılan allojeneik HKHN ile KİKH ile PKKH arasında II-IV veya III-IV derece aGVHH, kGVHH, nüks oranı, genel ve progresyonsuz sağkalım benzer bulunmuştur (77). Ruggeri ve ark. tarafından yapılan retrospektif EBMT çalışması, 451 AML veya ALL tanılı hastada nakil sonrası siklofosfamid kullanılarak yapılan haploidentik nakillerde kemik iliği ile daha yavaş engraftman süresi, daha az II-IV ve III-IV derece aGVHH sıklığı bildirilmiş, kGVHH, nüks bağlı ve nüks dışı mortalite arasında KİKH ve PKKH arasında fark olmadığı saptanmıştır. İki yıllık genel ve hastalıksız sağkalım benzer bulunmuştur (78).

Hodgkin lenfoma da, Mariotti ve ark. nakil sonrası siklofosfamid ile haploidentik allojeneik HKHN sonuçlarını retrospektif değerlendirilmiş, PKKH ve KİKH arasında nüks dışı mortalite, aGVHH ve kGVHH açısından fark bulunamamıştır. Progresyonsuz ve genel sağkalım PKKH grubunda anlamlı daha iyi bulunmuştur (79).

Myelofibrozisde kök hücre kaynağı olarak PKKH'nın KİKH'ne göre üstünlüğünü gösteren kanıtlar bulunamamıştır. Ancak çalışmaların çoğunluğunda akraba veya akraba dışı donörlerden elde edilen PKKH kullanıldığı tespit edilmiştir (80-82). ELN/EBMT uluslararası çalışma grubu uzlaşa raporunda HLA-uyumlu kardeş veya akraba dışı nakilde kök hücre kaynağı olarak PKKH önerilmektedir (80). Diğer yandan İtalyan grubunun yaptığı bir çalışmada myelofibrozisde 2011-2014 tarihleri arasında yapılan 37 allojeneik HKHN'nin 20'si haploidentik donörlerden yapılmış ve nakillerin çoğunluğunda KİKH kullanılmıştır (83).



T hücreli lenfomada haploidentik nakil yapılan hastalarda kök hücre kaynağını karşılaştıran bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bazarbachi içinde 88 periferik T hücreli lenfoma hastasının da olduğu toplam 474 haploidentik nakil yapılan lenfomalı hastaların sonuçlarının yer aldığı EBMT çalışmasında PKKH'nın 255 (%54) hastada kullanıldığı saptanmış, PKKH kullanılan grupta daha hızlı engraftman ve artmış aGVHH sıklığı tespit edilmiştir (35).

Orak hücre hastalığı olan erişkin hastalarda nakil sonrası siklofosfamid kullanılarak haploidentik allojeneik HKHN yapılan hastaların yer aldığı prospektif bir çalışmada kök hücre kaynağı olarak PKKH kullanılmıştır (83,84). Saraf ve ark. retrospektif çalışmasında yine orak hücre hastalığında nakil sonrası siklofosfamid kullanılarak yapılan haploidentik nakilde PKKH kullanmıştır (83). Erişkin ve çocuk orak hücreli hastaların yer aldığı prospektif çok merkezli toplamda 18 hastanın post-transplant siklofosfamid ve tiyotepa ile haploidentik nakil yapıldığı çalışmada kök hücre kaynağı olarak KİKH kullanılmıştır (84). 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) (85,86). PKKH 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 çoklu organ yetersizliğinden olduğu rapor edilmektedir.

Kök Hücre Ürünü Seçimi Konusunda Öneriler

- **Pediyatrik hastalarda akraba donörden yapılan nakillerde, benin hastalıklarda (kemik iliği yetersizliği ve hemoglobinopatiler gibi) kemik iliği ilk tercih olmalıdır (Orta kanıt düzeyi). Pediyatrik ve**



erişkin hastalarda kötü huylu hastalık gruplarında, kemik iliği veya periferik kan kök hücresi tercih edilmelidir (Yüksek kanıt düzeyi).

- Akrabadan kordon kanı kök hücresinin ve kötü huylu hastalıklar için alternatif bir kök hücre kaynağı olabilir (Orta kanıt düzeyi).
- Pediatrik hastalarda akraba dışı donörden yapılan nakillerde, benin hastalıklarda (kemik iliği yetersizliği ve hemoglobinopatiler gibi) kemik iliği öncelikli tercih olmalıdır (Orta kanıt düzeyi). Pediatrik ve erişkin hastalarda kötü huylu hastalık gruplarında, kemik iliği veya periferik kan kök hücresi tercih edilmelidir (Yüksek kanıt düzeyi).
- HLA-tam uyumlu akraba veya akraba dışı donör bulunmadığında, genel sağkalım oranının diğerlerine göre daha düşük olması beklenmekle birlikte, kordon kanı uygun bir alternatif kök hücre kaynağı olarak kullanılabilir (Orta kanıt düzeyi).
- Yetişkinlerde yüksek nüks riski olan hastalıklarda çift ünite kordon kanı kök hücresi kullanımı tercih edilebilir. Tek ünite veya çift ünite kordon kanı kök hücresi kullanımına yönelik açık bir öneri yoktur (Düşük kanıt düzeyi).
- Haploidentik nakillerde kök hücre kaynağı olarak kemik iliği ya da periferik kan kök hücresi kullanılmalıdır (Orta kanıt düzeyi). Haploidentik nakillerde kemik iliği veya periferik kan kök hücresi kullanımı seçimi hastalıklara göre değişmemektedir.

KAYNAKLAR

1. Gluckman E, Cappelli B, Bernaudin F, Labopin M, Volt F, Carreras J, Pinto Simões B, Ferster A, Dupont S, de la Fuente J, Dalle JH, Zecca M, Walters MC, Krishnamurti L, Bhatia M, Leung K, Yanik G, Kurtzberg J, Dhedin N, Kuentz M, Michel G, Apperley J, Lutz P, Neven B, Bertrand Y, Vannier JP, Ayas M, Cavazzana M, Matthes-Martin S, Rocha V, Elayoubi H, Kenzey C, Bader P, Locatelli F, Ruggeri A, Eapen M. Sickle cell disease: an international survey of results of HLA-identical sibling hematopoietic stem cell transplantation. Blood 2017;129:1548-1556.
2. Sheth S, Licursi M, Bhatia M. Sickle cell disease: time for a closer look at treatment options? Br J Haematol 2013;162:455-464.
3. King AA, Kamani N, Bunin N, Sahdev I, Brochstein J, Hayashi RJ, Grimley M, Abraham A, Dioguardi J, Chan KW, Douglas D, Adams R, Andreansky M, Anderson E, Gilman A, Chaudhury S, Yu L, Dalal J, Hale G, Cuvelier G, Jain A, Krajewski J, Gillio A, Kasow



- KA, Delgado D, Hanson E, Murray L, Shenoy S. Successful matched sibling donor marrow transplantation following reduced intensity conditioning in children with hemoglobinopathies. *Am J Hematol* 2015;90:1093-1098.
4. Bacigalupo A, Socié G, Schrezenmeier H, Tichelli A, Locasciulli A, Fuehrer M, Risitano AM, Dufour C, Passweg JR, Oneto R, Aljurf M, Flynn C, Mialou V, Hamladji RM, Marsh JC. 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.
 5. Schmitz N, Bacigalupo A, Hasenclever D, Nagler A, Gluckman E, Clark P, Bourquelot P, Greinix H, Frickhofen N, Ringdén O, Zander A, Apperley JF, Gorin C, Borkett K, Schwab G, Goebel M, Russell NH, Gratwohl A. Allogeneic bone marrow transplantation vs filgrastim-mobilised peripheral blood progenitor cell transplantation in patients with early leukaemia: first results of a randomised multicentre trial of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1998;21:995-1003.
 6. Friedrichs B, Tichelli A, Bacigalupo A, Russell NH, Ruutu T, Shapira MY, Beksac M, Hasenclever D, Socié G, Schmitz N. Long-term outcome and late effects in patients transplanted with mobilised blood or bone marrow: a randomised trial. *Lancet Oncol* 2010;11:331-338.
 7. Mielcarek M, Storer B, Martin PJ, Forman SJ, Negrin RS, Flowers ME, Inamoto Y, Chauncey TR, Storb R, Appelbaum FR, Bensinger WL. Long-term outcomes after transplantation of HLA-identical related G-CSF-mobilized peripheral blood mononuclear cells versus bone marrow. *Blood* 2012;119:2675-2678.
 8. Cornelissen JJ, van der Holt B, Petersen EJ, Vindelov L, Russel CA, Höglund M, Maertens J, Schouten HC, Braakman E, Steijjaert MM, Zijlman MJ, Slaper-Cortenbach I, Boogaerts MA, Löwenberg B, Verdonck LF. 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;31:855-864.
 9. Schmitz N, Eapen M, Horowitz MM, Zhang MJ, Klein JP, Rizzo JD, Loberiza FR, Gratwohl A, Champlin RE. 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.
 10. 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 meta-analysis of nine randomized trials. *J Clin Oncol* 2005;23:5074-5087.
 11. 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.
 12. Blaise D, Kuentz M, Fortanier C, Bourhis JH, Milpied N, Sutton L, Jouet JP, Attal M, Bordigoni P, Cahn JY, Boiron JM, Schuller MP, Moatti JP, Michallet M. 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;18:537-546.
13. Bensinger WI, Martin PJ, Storer B, Clift R, Forman SJ, Negrin R, Kashyap A, Flowers ME, Lilleby K, Chauncey TR, Storb R, Appelbaum FR. 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: 175-181.
 14. Kindwall-Keller TL, Hegerfeldt Y, Meyerson HJ, Margevicius S, Fu P, van Heeckeren W, Lazarus HM, Cooper BW, Gerson SL, Barr P, Tse WW, Curtis C, Fanning LR, Creger RJ, Carlson-Barko JM, Laughlin MJ. 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.
 15. Scaradavou A, Brunstein CG, Eapen M, Le-Rademacher J, Barker JN, Chao N, Cutler C, Delaney C, Kan F, Isola L, Karanes C, Laughlin MJ, Wagner JE, Shpall EJ. Double unit grafts successfully extend the application of umbilical cord blood transplantation in adults with acute leukemia. *Blood* 2013;121: 752-758.
 16. Ruggeri A, Sanz G, Bittencourt H, Sanz J, Rambaldi A, Volt F, Yakoub-Agha I, Ribera JM, Mannone L, Sierra J, Mohty M, Solano C, Nabhan S, Arcese W, Gluckman E, Labopin M, Rocha V. 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.
 17. Michel G, Galambrun C, Sirvent A, Pochon C, Bruno B, Jubert C, Loundou A, Yakoub-Agha I, Milpied N, Lutz P, Marie-Cardine A, Gandemer V, Blaise D, Michallet M, Rialland F, Renard C, Oudin C, Esmiol S, Seux M, Baumstarck K, Mohty M, Rocha V, Dalle JH. Single- vs double-unit cord blood transplantation for children and young adults with acute leukemia or myelodysplastic syndrome. *Blood* 2016;127:3450-3457.
 18. Lazaryan A, Weisdorf DJ, DeFor T, Brunstein CG, MacMillan ML, Bejanyan N, Holtan S, Blazar BR, Wagner JE, Arora M. 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.
 19. Paviglianiti A, Xavier E, Ruggeri A, Ceballos P, Deconinck E, Cornelissen JJ, Nguyen-Quoc S, Maillard N, Sanz G, Rohrlach PS, Garderet L, Volt F, Rocha V, Kroeger N, Gluckman E, Fegueux N, Mohty M. 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.
 20. Baron F, Ruggeri A, Beohou E, Labopin M, Mohty M, Blaise D, Cornelissen JJ, Chevallier P, Sanz G, Petersen E, Savani BN, Gluckman E, Nagler A4. 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.



21. Zheng CC, Zhu XY, Tang BL, Zhang XH, Zhang L, Geng LQ, Liu HL, Sun JM. Double vs. single cord blood transplantation in adolescent and adult hematological malignancies with heavier body weight (≥ 50 kg). *Hematology* 2018;23:96-104.
22. Baron F, Ruggeri A, Beohou E4, Labopin M4, Mohty M3, Sanz J5, Vigouroux S6, Furst S7, Bosi A8, Chevallier P9, Cornelissen JJ10, Michallet M11, Sierra J12, Karakasis D13, Savani BN14, Gluckman E15, Nagler A4,16. 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.
23. 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;150:251-258.
24. Tiercy JM. How to select the best available related or unrelated donor of hematopoietic stem cells? *Haematologica* 2016;101:680-687.
25. Houdová L, Fetter M, Jindra P, Georgieva D. Optimal donor selection during verification process: which factors are worth knowing? *Transplant Proc* 2018;50:3082-3087.
26. Valcárcel D, Sierra J, Wang T, Kan F, Gupta V, Hale GA, Marks DI, McCarthy PL, Oudshoorn M, Petersdorf EW, Ringdén O, Setterholm M, Spellman SR, Waller EK, Gajewski JL, Marino SR, Senitzer D, Lee SJ. One-antigen mismatched related versus HLA-matched unrelated donor hematopoietic stem cell transplantation in adults with acute leukemia: Center for International Blood and Marrow Transplant Research results in the era of molecular HLA typing. *Biol Blood Marrow Transplant* 2011;17:640-648.
27. Kanda J, Fuji S, Kato S, Takami A, Tanaka J, Miyamura K, Ohashi K, Fukuda T, Ozawa Y, Kanamori H, Eto T, Kobayashi N, Iwato K, Morishima Y, Sakamaki H, Atsuta Y, Kanda Y. Decision analysis for donor selection in stem cell transplantation-HLA-8/8 allele-matched unrelated donor vs HLA-1 AG mismatched related donor. *Blood Cancer J* 2014;4:e263.
28. Tiercy JM. Unrelated hematopoietic stem cell donor matching probability and search algorithm. *Bone Marrow Res* 2012;2012:695018.
29. Bettens F, Passweg J, Schanz U, Chalandon Y, Heim D, Güngör T, Stussi G, Nicoloso G, Baldomero H, Gratwohl A, Tiercy JM. 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;18:608-616.
30. Fürst D, Müller C, Vucinic V, Bunjes D, Herr W, Gramatzki M, Schwerdtfeger R, Arnold R, Einsele H, Wulf G, Pfreundschuh M, Glass B, Schrezenmeier H, Schwarz K, Mytilineos J. High-resolution HLA matching in hematopoietic stem cell transplantation: a retrospective collaborative analysis. *Blood* 2013;122:3220-3229.
31. Zhao X, Zhao X, Huo M1, Fan Q, Pei X, Wang Y, Zhang X, Xu L, Huang X, Liu K, Chang Y. Donör-Specific Anti-Human Leukocyte Antigen Antibodies Predict Prolonged Isolated Thrombocytopenia and Inferior Outcomes of Haploidentical Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *J Immunol Res* 2017;1043836.
32. Yoshihara S, Maruya E, Taniguchi K, Kaida K, Kato R, Inoue T, Fujioka T, Tamaki H, Ikegame K, Okada M, Soma T, Hayashi K, Fujii N, Onuma T, Kusunoki Y, Saji H & Ogawa



- H. Risk and prevention of graft failure in patients with preexisting donor-specific HLA antibodies undergoing unmanipulated haploidentical SCT. Bone Marrow Transplant 2012;47:508-515.
33. Ciurea SO, Thall PF, Milton DR, Barnes TH, Kongtim P, Carmazzi Y, López AA, Yap DY, Popat U, Rondon G, Lichtiger B, Aung F, Afshar-Kharghan V, Ma Q, Fernández-Viña M, Champlin RE, Cao K. Complement-Binding Donor-Specific Anti-HLA Antibodies and Risk of Primary Graft Failure in Hematopoietic Stem Cell Transplantation. Biol Blood Marrow Transplant 2015;21:1392-1398.
 34. Oevermann L, Michaelis SU, Mezger M, Lang P, Toporski J, Bertaina A, Zecca M, Moretta L, Locatelli F, Handgretinger R. KIR B haplotype donors confer a reduced risk for relapse after haploidentical transplantation in children with ALL. Blood 2014;124:2744-2747.
 35. Bazarbachi A, Boumendil A, Finel H, Castagna L, Dominietto A, Blaise D, Diez-Martin JL, Tischer J, Gülbaz Z, Wallet HL, Corral LL, Mohty M, Koc Y, Yakoub-Agha I, Schmid C, El Cheikh J, Arat M, Forcade E, Dreger P, Rocha V, García GG, Chalandon Y, Ferra C, Orvain C, Robinson S, Montoto S, Sureda A. Influence of donor type, stem cell source and conditioning on outcomes after haploidentical transplant for lymphoma- a LWP-EBMT study. Br J Haematol 2020;188:745-756.
 36. Bacigalupo A. Alternative donor transplants for severe aplastic anemia. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2018;2018:467-473.
 37. 3Dallas GMT, Truong TH, Saraf SL, Joseph JJ, Rondelli D, Hsieh MM. Curative therapies - allogeneic hematopoietic cell transplantation from matched related donors using myeloablative, reduced intensity, and non-myeloablative conditioning in sickle cell disease. Semin Hematol 2018;55:87-93.
 38. Dehn J, Setterholm M, Buck K, Kempenich J, Beduhn B, Gragert L, Madbouly A, Fingerson S, Maier M. 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;22:2038-2046.
 39. Dehn J, Spellman S, Hurley CK, Shaw BE, Barker JN, Burns LJ, Confer DL, Eapen M, Fernandez-Vina M, Hartzman R, Maier M, Marino SR, Mueller C, Perales MA, Rajalingam R, Pidala J. Selection of Unrelated Donors and Cord Blood Units for Hematopoietic Cell Transplantation: Guidelines from NMDP/CIBMTR. Blood 2019;134:924-934.
 40. 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.
 41. 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.
 42. Bacigalupo A. Alternative donor transplants for severe aplastic anemia. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2018;30:467-473.



43. Bacigalupo A, Giammarco S. Haploidentical donor transplants for severe aplastic anemia. *Semin Hematol*. 2019;56:190-193.
44. Li C, Wu X, Feng X, He Y, Liu H, Pei F, Liao J, He L, Shi L, Li N, Liu Q, Liu S, Chen G, Su Q, Ren Y, Wang Y, Tan W. A novel conditioning regimen improves outcomes in beta-thalassemia major patients using unrelated donor peripheral blood stem cell transplantation. *Blood* 2012;120:3875-3878.
45. Guilcher GMT, Truong TH, Saraf SL, Joseph JJ, Rondelli D, Hsieh MM. Curative therapies allogeneic hematopoietic cell transplantation from matched related donors using myeloablative, reduced intensity, and nonmyeloablative conditioning in sickle cell disease. *Semin Hematol* 2018;55:87-93.
46. Gaziev D, Galimberti M, Lucarelli G, Polchi P, Giardini C, Angelucci E, Baronciani D, Sodani P, Erer B, Biagi MD, Andreani M, Agostinelli F, Donati M, Nesci S, Talevi N. Bone marrow transplantation from alternative donors for thalassemia: HLA-phenotypically identical relative and HLA-nonidentical sibling or parent transplants. *Bone Marrow Transplant* 2000;25:815-821.
47. Walters MC, De Castro LM, Sullivan KM, Krishnamurti L, Kamani N, Bredeson C, Neuberg D, Hassell KL, Farnia S, Campbell A, Petersdorf E. Indications and results of HLA-identical sibling hematopoietic cell transplantation for sickle cell disease. *Biol Blood Marrow Transplant* 2016;22:207-211.
48. Dallas MH1, Triplett B, Shook DR, Hartford C, Srinivasan A, Laver J, Ware R, Leung W. 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;19:820-830.
49. Foell J, Pfistering B, Rehe K, Wolff D, Holler E, Corbacioglu S. 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;52:938-940.
50. Arnold SD, Bhatia M, Horan J, Krishnamurti L. Haematopoietic stem cell transplantation for sickle cell disease - current practice and new approaches. *Br J Haematol* 2016;174:515-525.
51. Baronciani D, Angelucci E, Potschger U, Gaziev J, Yesilipek A, Zecca M, Orofino MG, Giardini C, Al-Ahmari A, Marktel S, de la Fuente J, Ghavamzadeh A, Hussein AA, Targhetta C, Pilo F, Locatelli F, Dini G, Bader P, Peters C. 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;51:536-541.
52. Passweg JR, Baldomero H, Bader P, Basak GW, Bonini C, Duarte R, Dufour C, Kröger N, Kuball J, Lankester A, Montoto S, Nagler A, Snowden JA, Styczynski J, Mohty M; European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). 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;53:1139-1148.



53. Brissot E, Labopin M, Stelljes M, Ehninger G, Schwerdtfeger R, Finke J, Kolb HJ, Ganser A, Schäfer-Eckart K, Zander AR, Bunjes D, Mielke S, Bethge WA, Milpied N, Kalhs P, Blau IW, Kröger N, Vitek A, Gramatzki M, Holler E, Schmid C, Esteve J, Mohty M, Nagler A. 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;10:130.
54. Schlenk RF, Döhner K, Mack S, Stoppel M, Király F, Götze K, Hartmann F, Horst HA, Koller E, Petzer A, Grimminger W, Kobbe G, Glasmacher A, Salwender H, Kirchen H, Haase D, Kremers S, Matzdorff A, Benner A, Döhner H. 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;28:4642-4648.
55. Yakoub-Agha I, Mesnil F, Kuentz M, Boiron JM, Ifrah N, Milpied N, Chehata S, Esperou H, Vernant JP, Michallet M, Buzyn A, Gratecos N, Cahn JY, Bourhis JH, Chir Z, Raffoux C, Socié G, Golmard JL, Jouet JP; French Society of Bone Marrow Transplantation and Cell Therapy. 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 malignancies: A Prospective Study From the French Society of Bone Marrow Transplantation and Cell Therapy. *J Clin Oncol* 2006;24:5695-5702.
56. Santoro N, Ruggeri A, Labopin M, Bacigalupo A, Ciceri F, Gülbaş Z, Huang H, Afanasyev B, Arcese W, Wu D, Koc Y, Tischer J, Santarone S, Giebel S, Mohty M, Nagler A. 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;10:113.
57. Peters C, Schrappe M, von Stackelberg A, Schrauder A, Bader P, Ebelt W, Lang P, Sykora KW, Schrum J, Kremens B, Ehlert K, Albert MH, Meisel R, Matthes-Martin S, Gungor T, Holter W, Strahm B, Gruhn B2, Schulz A, Woessmann W, Poetschger U, Zimmermann M, Klingebiel T. 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.
58. Zhang MJ, Davies SM, Camitta BM, Logan B, Tiedemann K, Eapen M, Thiel EL. 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.
59. Marks DI, Woo KA, Zhong X, Appelbaum FR, Bachanova V, Barker JN, Brunstein CG, Gibson J, Kebriaei P, Lazarus HM, Olsson R, Perales MA, Pidala J, Savani B, Rocha V, Eapen M. 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.
60. Kröger NM, Deeg JH, Olavarria E, Niederwieser D, Bacigalupo A, Barbui T, Rambaldi A, Mesa R, Tefferi A, Griesshammer M, Gupta V, Harrison C, Alchalby H, Vannucchi AM, Cervantes F, Robin M, Ditschowski M, Fauble V, McLornan D, Ballen K, Popat UR,



- Passamonti F, Rondelli D, Barosi G. 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.
61. Sun Y, Beohou E, Labopin M, Milpied N, Yakoub-Agha I, Piemontese S, Polge E, Houhou M, Huang XJ, Mohty M, Nagler A, Gorin NC; Acute Leukemia Working Party of the EBMT. 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:e352-354.
62. Piemontese S, Ciceri F, Labopin M, Arcese W, Kyrccz-Krzemien S, Santarone S, Huang H, Beelen D, Gorin NC, Craddock C, Gulbas Z, Bacigalupo A, Mohty M, Nagler A; Acute Leukemia Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). 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;10:24.
63. Robin M, Porcher R, Ciceri F, et al. Haploidentical transplant in patients with myelodysplastic syndrome. *Blood Adv* 2017;1:1876-1883.
64. de Witte T, Bowen D, Robin M, Malcovati L, Niederwieser D, Yakoub-Agha I, Mufti GJ, Fenaux P, Sanz G, Martino R, Alessandrino EP, Onida F, Symeonidis A, Passweg J, Kobbe G, Ganser A, Platzbecker U17, Finke J, van Gelder M, van de Loosdrecht AA, Ljungman P, Stauder R, Volin L, Deeg HJ, Cutler C, Saber W, Champlin R, Giralt S, Anasetti C, Kröger N. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for MDS and CMML: recommendations from an international expert panel. *Blood* 2017;129:1753-1762.
65. Ballen K, Logan BR, Chitphakdithai P, Stephen R. Spellman, Alexia Adams, Rebecca J. Drexler, Merry Duffy, Ann Kemp, Roberta King, Aleksandar Babic, Colleen Delaney, Chatchada Karanes, Joanne Kurtzberg, Lawrence Petz, Andromachi Scaradavou, Elizabeth J. Shpall, Clayton Smith, Dennis L. Confer, John P. Miller. Excellent outcomes after umbilical cord blood transplantation using a centralized cord blood registry. *Stem Cells Transl Med* 2018; 7(Suppl 1).
66. 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;32:192-202.
67. Rio B, Chevret S, Vigouroux S, Chevallier P, Fürst S, Sirvent A, Bay JO, Socié G, Ceballos P, Huynh A, Cornillon J, Françoise S, Legrand F, Yakoub-Agha I, Michel G, Maillard N, Margueritte G, Maury S, Uzunov M, Bulabois CE, Michallet M, Clement L, Dauriac C, Bilger K, Gluckman E, Ruggeri A, Buzyn A, Nguyen S, Simon T, Milpied N, Rocha V; Société Française de Greffe de Moelle et de Thérapie Cellulaire and Eurocord. 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;21:445-53.



68. Tang X, Chen J, Fang J, Sun X, Qin MQ, Li J, Zhu Y, Luan Z. 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;19:413-421.
69. Tang X, Fang J, Yu J, Li Z, Chen J, Sun X, Zhu Y, Hu S, Qin M, Tang Y, Luan Z. Clinical outcomes of unrelated cord blood transplantation in children with malignant and non-malignant diseases: Multicenter experience in China. *Pediatr Transplant* 2018;22.
70. 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;48:871-876.
71. Konuma T, Kato S, Ooi J, Oiwa-Monna M, Tojo A, Takahashi S. 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;94:289-296.
72. Milano F, Appelbaum FR, Delaney C. Cord-Blood Transplantation in Patients with Minimal Residual Disease. *N Engl J Med* 2016;375:2204-2205.
73. 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;118:282-288.
74. Castagna L, Bramanti S, Devillier R, Sarina B, Crocchiolo R, Furst S, El-Cheikh J, Granata A, Faucher C, Harbi S, Morabito L, Mariotti J, Puvnathan S, Weiller PJ, Chabannon C, Mokart D, Carlo-Stella C, Bouabdallah R, Santoro A, Blaise D. Haploidentical transplantation with post-infusion cyclophosphamide in advanced Hodgkin lymphoma. *Bone Marrow Transplant* 2017;52:683-688.
75. Bradstock K, Bilmon I, Kwan J, Blyth E, Micklethwaite K, Huang G, Deren S, Byth K, Gottlieb D. Influence of stem cell source on outcomes of allogeneic reduced-Intensity conditioning therapy transplants using haploidentical related donors, *Biol Blood Marrow Transplant*. 2015;21:1641-1645.
76. 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: 3002-3009.
77. Jacque 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, 2017, abst:2039.
78. 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.



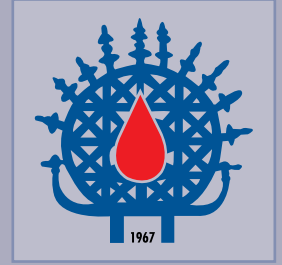
79. Mariotti J, Devillier R, Bramanti S, Giordano L, Sarina B, Furst S, Granata A, Maisano V, Pagliardini T, De Philippis , Kogan M, Faucher C, Harbi S, Chabannon C, Carlo-Stella C, Bouabdallah R, Santoro A, Blaise D, Castagna L. Peripheral Blood Stem Cells versus Bone Marrow for T Cell-Replete Haploidentical Transplantation with Post-Transplant Cyclophosphamide in Hodgkin Lymphoma. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2019 May 22.
80. Kroger NM, Deeg JH, Olavarria E, Niederwieser D, Bacigalupo A, Barbui T, Rambaldi A, Mesa R, Tefferi A, Griesshammer M, Gupta V, Harrison C, Alchalby H, Vannucchi AM, Cervantes F, Robin M, Ditschkowski M, Fauble V, McLornan D, Ballen K, Popat UR, Passamonti F, Rondelli D, Barosi G. 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.
81. Kröger N, Holler E, Kobbe G, Bornhäuser M, Schwerdtfeger R, Baumann H, Nagler A, Bethge W, Stelljes M, Uharek L, Wandt H, Burchert A, Corradini P, Schubert J, Kaufmann M, Dreger P, Wulf GG, Einsele H, Zabelina T, Kvasnicka HM, Thiele J, Brand R, Zander AR, Niederwieser D, de Witte TM. 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.
82. Rondelli D, Goldberg JD, Isola L, Price LS, Shore TB, Boyer M, Bacigalupo A, Rambaldi A, Scarano M, Klisovic RB, Gupta V, Andreasson B, Mascarenhas J, Wetzler M, Vannucchi AM, Prchal JT, Najfeld , Orazi A, Weinberg RS, Miller C, Barosi G, Silverman LR, Prosperini G, Marchiol, Hoffman R. MPD-RC 101 prospective study of reduced-intensity allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients with myelofibrosis. *Blood* 2014;124: 1183-1191.
83. Saraf SL, Oh AL, Patel PR, Sweiss K, Koshy M, Campbell-Lee S, Gowhari M, Jain S, Peace D, Quigley JG, Khan I, Molokie RE, Mahmud N, Gordeuk VR, Rondelli D. Haploidentical peripheral blood stem cell transplantation demonstrates stable engraftment in adults with sickle cell disease. *Biol Blood Marrow Transplant* 2018;24:1759-1765.
84. de la Fuente J, Dhedin N, Koyama T, Bernaudin F, Kuentz M, Karnik L, Socié G, Culos KA, Brodsky RA, DeBaun MR, Kassim AA. 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;25:1197-1209.
85. Abbaud R, Keller J, Slade M, DiPersio JF, Westervelt P, Rettig MP, Meier S, Fehniger TA, Abboud CN, Uy GL, Vij R, Trinkaus KM, Schroeder MA, Romee R. Severe cytokine-release syndrome after T cell-eplete 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;22:1851-1860.
86. Imus PH, Blackford AL, Bettinoti M, Luznik L, Fuchs EJ, Huff CA, Gladstone DE, Ambinder RF, Borrello IM, Fuchs RJ, Swinnen LJ, Wagner-Johnston N, Gocke CB, Ali SA, Bolaños-Meade FJ, Jones RJ, Dezern AE. severe cytokine release Syndrome after haploidentical peripheral blood stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2016;25:2431-2437

KANITA DAYALI HEMATOPOİETİK KÖK HÜCRE
DONÖR KILAVUZU

DONÖR BİLGİLENDİRME VE BİLGİLENDİRİLMİŞ ONAM ALMA

VI. BÖLÜM

■ TÜRK HEMATOLOJİ DERNEĞİ





DONÖR BİLGİLENDİRME VE BİLGİLENDİRİLMİŞ ONAM ALMA

Hematopoetik kök hücre nakli, kısa ve uzun vadede çok değişik etkileri olan ve hastanın sonraki yaşamını belirgin olarak etkileyebilecek bir tedavi yöntemi olduğundan hasta ve yakınlarının iş birliği 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 nakil merkezinde çalışmayan bir doktor 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, nakil 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.

Özel statüdeki donörler için hassas donörler kısmında belirtilen özel düzenlemeler yapılmalıdır.

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

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

Akraba dışı allojenik kullanım için kordon kanı bağıışı ile ilgili olarak bağıış 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 babasının 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

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 kordon kanı bağıışı için anneden yapılacak serolojik testler için onam belgesi

Veri paylaşımına ait onam belgesi

Kordon kanı bağıışı ile ilgili olarak yapılan genetik taramalar

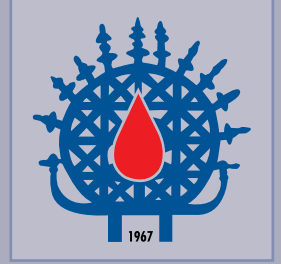
Donör bilgilendirme tutanağı (bilgilendirme işlemine katılanlar, bilgilendirme tarih ve saati, bilgilendirme alt başlıkları ve donörün sorduğu soruları ve cevapları içeren belge) (EU direktifleri, ulusal yönetmelikler, uluslararası standartlar).

KANITA DAYALI HEMATOPOİETİK KÖK HÜCRE
DONÖR KILAVUZU

ÖZEL STATÜDE DONÖRLER

VII. BÖLÜM

■ TÜRK HEMATOLOJİ DERNEĞİ





ÖZEL STATÜDE DONÖRLER

Kimleri özel statüde donör olarak kabul edelim?

Pediyatrik Donörler: On sekiz yaş ve altındaki pediyatrik donörler ebeveyn rızası ile akraba için donör 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 temsilcisi) tanımlanmalıdır. Avrupa Birliği direktifleri ve uluslararası standartlara (FACT-JACIE) göre bu kişiler; hastayı tedavi ve takip etmeyen bir sağlık personeli olabileceği gibi 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 50 yaş). Ancak akraba donörler için üst yaş sınırı konusunda tam bir fikir birliği yoktur. Akraba donörlerde kronolojik yaştan çok vericinin sağlık durumunun dikkate alınması gereklidir. Yaşlı donörler için dışlama ölçütlerinin yeterli tanımlanmamış olması, gelişebilecek olumsuzluklar yönünden bu donörleri risk altına sokmaktadır. Güncel ve 1211 PKKH donörünü kapsayan bir çalışmada, 60 yaş üzeri donörlerde daha çok aferez işlemine ihtiyaç duyulduğu, daha çok toplama volümü gerektiği, daha sık trombositopeni ve uzayan ağırlı durumlar geliştiği bildirilmiştir. İleri yaş donörlerde komorbid durumların sıklığı nedeni ile bu donörlerin NMDP'nin akraba dışı donör standartlarına göre dışlanması gerektiği bildirilmektedir.

Mental Yönden Yetersiz Donörler: Bu vericiler için mental retardasyonun derecesi ve genetiği önemli olmakla birlikte ebeveyn rızası önemlidir. Mental yönden yetersiz donörlerin dışlanmasıyla ilgili kanıt derecesi çok düşüktür (2-5). Bu donörlerde de sosyal hizmet uzmanı vb. donör haklarının savunan bağımsız 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 hemoglobinin S taşıyıcılığı oranı %30'lara ulaşmaktadır. Hemoglobin S taşıyıcıları kemik iliği ve periferik kan donörü olabilirler (Çok düşük kanıt derecesi) (5,6). Ancak sınırlı çalışmalarda belirtilen, şiddetli ağırlı durumlar ve organ hasarı gibi G-CSF ilişkisi riskleri göz ardı edilmemelidir.

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

Ailesinde kanser öyküsü olanlar

Aktif ve ilaç kullanımını gerektiren tüm sistemler ile ilgili hastalıklar

Psikiyatrik problemi olanlar (kontrol altında olan)

Preimplantasyon Genetik Tanı ile Donör Olmak İçin 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.

Özel statüde donörlerde bilgilendirilmiş onam işlemi için hangi düzenlemeleri yapalım?

Özel statüde 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 problemli 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 eksiksiz bilgilendirilmelidir.

Özel statüde donörlere kök hücre bağışının gönüllülük esasına bağlı olduğu, bağışı reddetme veya onamdan vazgeçme haklarının olduğu önemle hatırlatılmalıdır.

Bilgilendirme esnasında özel düzenleme yapıldığı konusunda bir toplantı tutanağı düzenlenmelidir (Uluslararası standartlar).

Özel statüde donörlerde medikal problemleri önlemek için ne yapalım?

Özel statüde donörler için minimal risk bir kişinin yaşamı süresince karşılaşılabileceği riskler olarak tanımlanır. Hematopoetik kök hücre toplama işleminin donöre medikal bir yararı olmadığı bir gerçektir. Bu yüzden donörün minimal riskten daha fazla risk almaması hedeflenmelidir. Ancak toplama işleminin her tür hematopoetik kök hücre bağışı için az da olsa medikal riskleri olabileceği bilinen bir gerçektir. Pediatrik donörlerde bağış işlemi ile ilişkili %1,1 ciddi komplikasyon geliştiği, 1/10.000 oranında ölüm riski olabileceği dikkate alınmalıdır. Bu risklerin önemli kısmı, G-CSF, santral kateter uygulamaları, KİKH toplama için girim travmaları, kan nakli komplikasyonları, anestezi komplikasyonları olarak sayılabilir.

CIBMTR Donör Sağlığı ve Güvenliği Çalışma Grubu komitesinin ABD’de nakil merkezlerinin %70’inde akraba donörler için tespit ettiği çıkar çatışmalarının, 2012 yılında FACT-JACIE standartlarında yapılan özel düzenlemeler ile büyük ölçüde iyileşme sağlandığı bildirilmektedir. Standartlarda özel düzenlemelere yönelik tavsiyelere rağmen donör HLA sonuçlarının donör dışında bir başka kişiye açıklanması, donör takibinin yapılmaması, uygun olmayan mobilizasyon ajanları kullanımı gibi problemlerin devam ettiği anlaşılmaktadır (5-8).

Öncelikle ön görüşmede belirgin bir sağlık problemi tespit edilen bir donör adayına HLA tiplendirme yapılmaması en temel kurallardan birisidir.



İkinci olarak, özel statüde donörler, ancak başka bir uygun donörü bulunamayan hastalarda seçilmelidir. Hasta, hastalık riskleri ve diğer tedavi alternatifleri dikkate alınmalıdır. Kordon kanı seçeneği yeteri kadar değerlendirilmelidir.

Pediyatrik donörlerin bilgilendirmesi ve değerlendirilmesinde donör haklarını savunan ve kemik iliği nakli konusunda eğitim almış ancak nakil ekibi dışında bir uzmanın tüm sürece eşlik etmesi önem arz etmektedir. Bu kişi aileden biri de olmamalıdır. Sosyal hizmet uzmanları, avukatlar veya din adamları vb. tanımlanabilir (Uluslararası standartlar).

Üçüncü temel konu, medikal yönden sağlıklı ancak normal bir kemik iliğine sahip donörler, gerekli konsültasyonlar sonucunda bağış yapmaya uygun bulunurlar ise KİKH yoksa PKKH toplanmasına karar verilmesidir. Örneğin; anestezi komplikasyonu riski olan bir donör için PKKH toplanması, GCS-F maruziyeti istenmeyen bir pediyatrik donör veya ailesinde kanser öyküsü olan bir donör için kemik iliği toplanması tercih edilebilir.

Pediyatrik ve erişkin donörler için tanımlanan uygunluk ve donör dışlama ölçütleri hassas şekilde uygulanmalıdır. Bunun için kök hücre toplama öncesi gerekli konsültasyonlar tamamlanmalıdır (Uzman görüşü) (Bkz Pediyatrik ve erişkin donör dışlama tablosu). Mevcut uygunluk ve dışlama ölçütlerinin özel statüde donörlere uygulanabileceği konusu yeterince açık değildir. Bu donörlerin özelliklerine göre donör risklerini daha iyi tanımlayacak ileri çalışmalar gereklidir.

Pediyatrik donörlerde kemik iliği toplama işlemi ilk tercih olmalıdır. Hastanın kilosu fazla ve mobilizasyon şartı ise erken mobilizasyon ihtimali dikkate alınarak daha kısa süre G-CSF uygulaması yapılabilir. Kök hücre toplanması sırasında yüzeysel anestezi ve sedasyon uygulanmalıdır.

Özel statüde donörlerin mobilizasyonu sırasında özel düzenlemeler yapılmalıdır. Bu donörlerin mobilizasyonu boyunca hastanede yatışının planlanması, erişkin hematopoetik nakil merkezlerinin pediatri bölümleri ile hizmet seviyesi anlaşması yapması gibi (Uluslararası standartlar). Oluşabilecek herhangi bir yan etkinin kısa sürede kontrol



edilebilmesi için donör haklarını savunacak bir takım oluşturulması ve takımda multidisipliner çalışma anlayışının desteklenmesi tavsiye edilmektedir (9,10).

Özellikle KİKH için yüksek volümde hücre toplanmasından kaçınılmalıdır. Böylece kan transfüzyonu ihtiyacı sınırlanabilir. Ancak donörün kilosu, medikal problemleri ve toplanması gereken ürün miktarı dikkate alınarak gerektiğinde replasman amaçlı eritrosit transfüzyonu yapılmalıdır. Replasman amaçlı uygulanması planlanan kan ürünü önceden yeteri kadar test edilmeli ve hazır tutulmalıdır.

Hareket kabiliyeti kısıtlı donörlerde ve hemoglobino-pati taşıyıcılarında tromboz riskinden korunmak için santral kateter ihtiyacından kaçınılmalıdır. İleri yaş donörlerin ve hemoglobin S taşıyıcı donörlerin ağrısı daha şiddetli ve uzun süreli hissedebilecekleri dikkate alınarak yeterli analjezi sağlanmalıdır.

Anksiyete bozukluğu ya da ilaç bağımlılığı olan donörler için, bağıştan vaz geçme riskleri dikkate alınarak nakil öncesinde kök hücre ürünü toplama işlemi gerçekleştirilebilir. Özellikle ağır şizofreni veya antipsikotik ilaç gerektiren diğer psikiyatrik sorunu olan donörlerin dışlanması gerekmektedir.

Tablo 1. Özel statüde donörler

	Kaynaklar	Açıklama	Kanıt düzeyi
Hangi donör grubunu özel statüde donörler olarak tanımlayalım?	6 kaynak bulunmuştur.	4 uzlaş çalışması, biri geriye dönük risk değerlendirilmesini içeren bir çalışmadır.	Avrupa birliği direktifleri, Ulusal kanun ve yönetmelikler ²⁻¹¹
Hangi yaş grubunu pediatrik yaş grubunda donörler olarak tanımlayalım?	5 kaynak bulunmuştur. Her biri uzlaş çalışması	Ülkesel yaklaşımlardan, etik ve yasal durumlardan bahsedilmiş. Bir çalışma farklı yaş grubunu almıştır (yasal gerekçeler). Ülkelerin yasalarına uygundur.	Yüksek kanıt düzeyi ²⁻⁶



Tablo 1. devamı

Özel statüde donörlerde bilgilendirilmiş onam prosedürü önerileri?	1 kaynak bulunmuştur.	WMDA'nın rehberi niteliğinde bir yayındır. Akraba dışı donörlere yönelik hazırlanmıştır. Akraba donörler için benzer yayın bulunamamıştır.	Ulusal Yönetmelikler ve Uluslararası Standartlar ^{2,3}
Özel statüde donörlerde medikal problemler ve ortaya çıkmaması için öneriler?	1 uzlaş 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 ²³⁹
Özel statüde 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 yansıtması açısından değerli bir çalışma olarak düşünülebilir.	Uzman görüşü ¹²
Hemogloblin S trait donör, talasemi trait	Derleme ve tek merkezli çalışmalardır	Çalışmalarda net sonuçlar verilmektedir.	Çok düşük kanıt düzeyi ^{5,6}



Özel statüde donörlerde psikolojik ve sosyal problemleri önlemek için ne yapalım?

Özel statüde 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...)

Özel statüde 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 gücü 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).

Donörü Bilgilendirme ve Donörden Onam Alınması Konusunda Öneriler

- **Donörler hastayı bizzat takip etmeyen bir doktor veya hemşire tarafından bilgilendirilmelidir.**
- **Donör bilgilendirilmesinde kullanılacak alt başlıklar konusunda ulusal yönetmeliklere ve uluslararası standartlara uyulmalıdır.**
- **Kordon kanı bağıışı ile ilgili olarak, yürürlükteki kanun ve düzenlemelere uyumlu olarak bilgilendirilmiş onam anneden alınmalıdır.**
- **Pediyatrik donörler, aile içi yaşlı donörler (65 yaş 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).

- **Özel statüde donörler ancak uygun donör bulunmadığı durumlarda ve yüksek riskli hastalığı olan hastalar için tercih edilmelidir.**
- **Özel statüde donörler için bilgilendirilmiş onam alınması, donör değerlendirme ve donör uygunluğu verilmesi aşamalarında özel düzenlemeler yapılmalıdır (Kanun ve yönetmelikler, uluslararası standartlar).**

KAYNAKLAR

1. Pulsipher MA, Logan BR, Chitphakdithai P, Kiefer DM, Riches ML, Rizzo JD, Anderlini P, Leitman SF, Varni JW, Kobusingye H, Besser RM, Miller JP, Drexler RJ, Abdel-Mageed A, Ahmed IA, Akard LP, Artz AS, Ball ED, Bayer RL, Bigelow C, Bolwell BJ, Broun ER, Bunin NJ, Delgado DC, Duckworth K, Dvorak CC, Hahn TE, Haight AE, Hari PN, Hayes-Lattin BM, Jacobsohn DA, Jakubowski AA, Kasow KA, Lazarus HM, Liesveld JL, Linenberger M, Litzow MR, Longo W, Magalhaes-Silverman M, McCarty JM, McGuirk JP, Mori S, Prasad VK, Rowley SD, Rybka WB, Sahdev I, Schriber JR, Selby GB, Shaughnessy PJ, Shenoy S, Spitzer T, Tse WT, Uberti JP, Vusirikala M, Waller EK, Weisdorf DJ, Yanik GA, Navarro WH, Horowitz MM, Switzer GE, Shaw BE, Confer DL. Effect of Aging and Predonation Comorbidities on the Related Peripheral Blood Stem Cell Donor Experience: Report from the Related Donor Safety Study. Biol Blood Marrow Transpl 2019;25:699-711.
2. 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.
3. The American Academy of Pediatrics. Policy Statement-Children as Hematopoietic Stem Cell Donors, www.pediatrics.org/cgi
4. Peerzada JM, Wendler D. Hematopoietic stem cell transplant research with pediatric donors: when can institutional review boards approve it? Transplantation 2006;81:1616-1620.
5. Bitan M, van Walraven SM, Worel N, Ball LM, Styczynski J, Torrabadella M, Witt V, Shaw BE, Seber A, Yabe H, Greinix HT, Peters C, Gluckman E, Rocha V, Halter J, Pulsipher MA. 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;22:96-103.



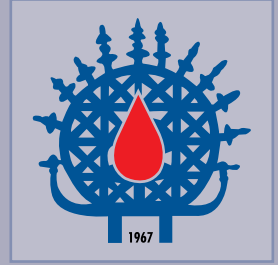
6. Styczynski J, Balduzzi A, Gil L, Labopin M, Hamladji RM, Marktel S, Yesilipek MA, Fagioli F, Ehler K, Matulova M, Dalle JH, Wachowiak J, Miano M, Messina C, Diaz MA, Vermynen C, Eyrich M, Badell I, Dreger P, Gozdzik J, Hutt D, Rascon J, Dini G, Peters C; European Group for Blood and Marrow Transplantation Pediatric Diseases Working Party. 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.
7. Anthias C, Shaw BE, Kiefer DM, Liesveld JL, Yared J, Kamble RT, D'Souza A, Hematti P, Seftel MD, Norkin M, DeFilipp Z, Kasow KA, Abidi MH, Savani BN, Shah NN, Anderlini P, Diaz MA, Malone AK, Halter JP, Lazarus HM, Logan BR, Switzer GE, Pulsipher MA, Confer DL, O'Donnell PV. Significant Improvements in the Practice Patterns of Adult Related Donor Care in US Transplantation Centers. *Biol Blood Marrow Transpl* 2016;22:520-527.
8. Anthias C, O'Donnell PV, Kiefer DM, Yared J, Norkin M, Anderlini P, Savani BN, Diaz MA, Bitan M, Halter JP, Logan BR, Switzer GE, Pulsipher MA, Confer DL, Shaw BE. European Group for Blood and Marrow Transplantation Centers with FACT-JACIE Accreditation Have Significantly Better Compliance with Related Donor Care Standards. *Biol Blood Marrow Transpl* 2016;22:514-519.
9. Worel N, Buser A, Hildegard T, Buser A, Greinix HT, Hägglund H, Navarro W, Pulsipher MA, Nicoloso de Faveri G, Bengtsson M, Billen A, Espino G, Fechter M, Giudice V, Hölig K, Kanamori H, Koda Y, Leitner G, Netelenbos T, Niederwieser D, van Walraven SM, Rocha V, Torosian T, Vergueiro C, Weisdorf D, Yabe H, Halter JP. 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 Transpl* 2015;21:2052-2060.
10. Eguchi S, Soyama A, Nagai K, Miyazaki Y, Kurihara S, Hidaka M, Ono S, Adachi T, Natsuda K, Hara T, Fujita F, Kanetaka K, Takatsuki M. The donor advocacy team: a risk management program for living organ, tissue, and cell transplant donors. *Surg Today* 2017;47:980-985.
11. Gereklioglu C, Asma S, Korur A, Tepebaşı S, Aytan P, Yeral M, Kozanoğlu I, Boga C, Özdoğu H. Granulocyte-colony stimulating factor administration among hemoglobin S trait donors: A single center experience from the Eastern Mediterranean region. *J Clin Apher* 2018;33:65-71.
12. Polomeni A, Bompont C, Gomez A, Brissot E, Ruggeri A, Belhocine R, Mohty M. 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;26.

KANITA DAYALI HEMATOPOİETİK KÖK HÜCRE
DONÖR KILAVUZU

HEMATOPOİETİK KÖK HÜCRE DONÖR DEĞERLENDİRMESİ

VIII. BÖLÜM

■ TÜRK HEMATOLOJİ DERNEĞİ





HEMATOPOİETİK KÖK HÜCRE DONÖR DEĞERLENDİRMESİ

Kök hücre bağıışı için donörler nakil ekibi dışında bulunan ve donör değerlendirmesi konusunda eğitimli 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?

Hematopoetik kök hücre bağıışı için donör değerlendirme işlemi başlatılmadan önce donörün kimliğinin doğrulanması gerekir. Donörün kimlik bilgileri (adı soyadı, T.C. kimlik numarası, doğum tarihi ve resimli diğer kimlik bilgileri) kontrol edilmelidir.

Donörü değerlendirirken, hangi standart soruları soralım?

Genel olarak canlıdan hücre tedarik edilmesi ve bu ürünlerin alıcıya nakledilmesi ile enfeksiyon ajanları (hepatit B ve C virüsü, insan immün yetmezlik virüsü gibi), genetik bozukluklar ve yaygın kötü huylu hastalıkların hastaya geçişi mümkün olabilmektedir. Bu hastalıkların geçiş riskinin değerlendirebilmesi 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 ark. ait belirtilen 1 numaralı kaynaktan donör sağlığının değerlendirilmesine yönelik Dünya İlik Donör Birliği (WMDA) önerileri yer almaktadır.

Donör değerlendirme işleminde kullanılmak üzere Türkiye Kök Hücre Koordinasyon Merkezi (TURKOK)'un kullandığı Donör Değerlendirme Test İstem ve Sonuç Formu'ndan (F003) yararlanılabilir (TURKOK.saglik.gov.tr).

Sorgulama sonunda donör, verdiği bilgilerin doğruluğunu onaylar.

Donörde nakil öncesi hangi testleri yapalım?

Donör değerlendirme işlemi sırasında en az aşağıdaki testlerin yapılması gerekir:

Tam kan sayımı, hemoglobin elektroforezi, koagülasyon testleri (PT, aPTT), biyokimya profili (kan şekeri, kan üre azotu, kreatinin, alanin transaminaz, alkalen fosfataz, içeren), ABO kan grubu tiplendirimi, eritrosit allo antikor taraması, doğurganlık çağında kadınlarda gebelik testi.

Mikrobiyolojik serolojik testlerden Tablo 2'de detayları belirtilen CMV IgM ve IgG, EBV IgM ve IgG, Hepatit B, Hepatit C belirteçleri, HIV 1 ve HIV 2, HSV Tip 1 IgM ve IgG, toxoplazma IgM ve IgG, VDRL-RPR yapılmalıdır.

Batı Nil virüsü, Cahagas hastalığına yönelik 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 Uluslararası 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 alınmaya 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 Nakil Merkezi arasında iletişim olmalıdır.

Kordon kanı Bağış Merkezi enfeksiyon 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
İnsan immünyetmezlik virüsü (HIV), tip 1 ve 2		
Anti-HIV 1 ve Anti-HIV 2	Tarama testi	İdeal olarak ürünün toplanmasından önceki 7 gün içinde; mümkün değilse ürünün toplanmasından önceki 30 gün içinde yapılmalıdır.
HIV-1 p24 antijeni HIV-NAT (nükleik asit amplifikasyonu)	Tarama testi pozitif olduğunda doğrulama amacıyla istenmelidir.	
Hepatit B virüsü (HBV)		
HBs Ag	Tarama testi	İdeal olarak ürünün toplanmasından önceki 7 gün içinde; mümkün değilse ürünün toplanmasından önceki 30 gün içinde yapılmalıdır.
Anti-HBs Anti-HBc HBV-NAT (nükleik asit amplifikasyonu)	Tarama testi pozitif olduğunda doğrulama amacıyla istenmelidir.	
Hepatit C virüsü (HCV)		



Tablo 2. devamı

Anti-HCV	Tarama testi	İdeal olarak ürünün toplanmasından önceki 7 gün içinde; mümkün değilse ürünün toplanmasından önceki 30 gün içinde yapılmalıdır.
HCV-NAT (nükleik asit amplifikasyonu)	Tarama testi pozitif olduğunda doğrulama amacıyla istenmelidir.	
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 lökositten 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.	Enfeksiyonun endemik olduğu bölgelerde veya bu bölgelere seyahat hikayesi olanlarda çalışılması düşünülebilir.
CMV (sitomegalovirüs)		
Anti-CMV	Seropozitif vericilerden nakil yapılması kontrendikedir. Ancak verici seçiminde göz önünde bulundurulmalıdır.	Allojeneik vericiler nakil öncesinde seropozitiflik için değerlendirilmelidir.



Tablo 2. devamı

EBV (Epstein Barr Virüsü)		
IgM ve IgG antikorları	Seropozitif vericilerden nakil yapılması kontrendike değildir.	Allojeneik vericiler nakil öncesinde seropozitiflik için değerlendirilebilir.
IgM ve IgG antikorları	Seropozitif vericilerden nakil yapılması kontrendike 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.	Enfeksiyonun endemik olduğu bölgelerde veya bu bölgelere seyahat hikayesi 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 bildirilmektedir.	Kök hücre mobilizasyon rejimine başlanmadan önce yapılabilir.
Kan grubu tayini		



Tablo 2. devamı

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 >30 gün; 90 gün >90 gün	Mevcut kılavuz önerilerine dayalı	Gerekmez. Sadece enfeksiyon hastalıkları serolojisi tekrarlanır. Hemoglobinopati taraması hariç tüm testler tekrarlanır.

Donörlere hangi konsültasyonları yaptıralım?

Seçilmiş tüm allojeneik HKHN donör adaylarına erkek adaylar için kardiyoloji ve üroloji konsültasyonu, kadın donörler için kardiyoloji 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 nakil 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 dahil tüm klinik,



laboratuvar ve konsültasyonlar Nakil Merkezi yöneticileri tarafından değerlendirilerek donör uygunluk formu imzalanır. Bkz: F003 Türkiye Kök Hücre Koordinasyon Merkezi'nin (TURKOK) kullandığı Donör Değerlendirme Test İstem ve Sonuç Formu (TURKOK.saglik.gov.tr).

Değerlendirme sonucunda donör aşağıda tanımlanan geçici dışlama ölçütlerine uyuyor ise bağış ertelenir. Kalıcı dışlama ölçütlerini karşılıyor ise donörler 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 Donör 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 anestezistler tarafından kabul görmüş bir sınıflamadır.

Pulmoner fonksiyonlar yönünden değerlendirme enfeksiyon belirtilerini maskeleyebilmesi nedeniyle mümkünse kortikosteroid uygulaması kök hücre bağışından önceki yedi 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 obstrüktif akciğer hastalığı yok; hafif obez; kontrol altında hafif hipertansiyon; tiroid hastalığı, kontrollü tip II diabetes; gebeliğin ilk 2 trimestirinde; nadiren inhaler kullanan astım hastalığı; kontrol altında epilepsi; sadece aşırı stres altında stabil anjina bulguları; kalp krizi >6 ay önce semptomsuz; >65 yaş
P3	Aktiviteleri kısıtlayan ağır sistemik hastalık	İnsülinle kontrollü tip 1 diabetes; 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 diabetes; aktivite yokken göğüs ağrısı veya nefes daralması; merdiven çıkamama, ilaçlara rağmen tekrarlayan anjina pectoris; kalp krizi veya inme son 6 ay içinde; kan basıncı >200/100.
P5	Ölmek üzere, opere olmadan yaşaması beklenmiyor	
P6	Kesinleşmiş beyin ölümü	

Avrupa Anesteziyoloji Derneği (ESA) ve Avrupa Kardiyoloji Derneği kılavuzlarında, kalp dışı yapılacak cerrahi öncesinde, kardiyak risk değerlendirmesinin, iskemik kalp ve/veya serebrovasküler hastalık öyküsü, kalp yetmezliği, insüline bağımlı diabetes, bozulmuş böbrek fonksiyonlarını göz önüne alınarak oluşturulmuş Lee indeksine göre yapılması önerilmektedir (Kanıt düzeyi A). Beyin natriüretik peptit (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 ve bu nedenle 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 önceki son 30 gün içinde, gebelik testi ise toplama işleminden önceki 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, hastanın ailesi ve donör hakları savunucusu bilgilendirilmeli ve yeniden onam alınmalıdır.**
- **Kordon kanı bankaları anne ve bebek donör taramaları ve uygunluk ölçütlerini içeren standart talimatlar bulundurmaktadır (Tümü için Kanun ve yönetmelikler, Uluslararası standartlar).**
- **Hematopoetik 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 Düzeyi
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, birbirini desteklemektedir.	Düşük Kanıt Düzeyi ¹⁻²⁶
Hangi durumlarda donörü aşılayalım? Hangi aşıları kullanalım?	13 kaynak bulundu. 3'ü uluslararası kök hücre nakli topluluklarının ve enfeksiyon hastalıklarının ortak kılavuzları olup, 5 ileriye dönük randomize kontrollü çalışma mevcuttur	Randomize çalışmalarda net sonuçlar mevcut, çalışmaların çoğu birbirleriyle 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 ²³⁻²⁹
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 birbirleriyle uyumlu, ancak önerilerin çoğunun kanıt düzeyi düşüktür.	Düşük Kanıt Düzeyi ³⁰⁻³³



Tablo 4. devamı

Güvenli olmayan hücresele ürün nakli için hastanın hangi durumlarını acil medikal ihtiyaç olarak değerlendirilebilir?	İlgili literatür bulunamamıştır.	Hasta açısından risk bulunmaktadır. 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 ^{1-7, 34-42}
Donör öyküsünde kullanılan standart sorulara hangi soruları ilave edelim? (Örneğin; orak hücreli anemi taşıyıcı donörler için ek öneriler olabilir mi?)	Randomize çalışma bulunamamıştır. Öneri olarak çeşitli kemik iliği bankalarının hazırladığı soru örnekleri vardır. 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 ⁴³⁻⁵⁷



Tablo 4. devamı

Donör uygunluğu ölçütleri: hangi pulmoner, kardiyak, böbrek fonksiyon testleri, hematolojik testleri kabul edelim?	Randomize çalışma bulunamamıştır. Derleme niteliğinde uzlaşa raporları mevcuttur.	Farklı konu başlıkları için ortak görüş birliğine varılmış olup, önerilerin yer aldığı yayınlar mevcuttur.	Düşük Kanıt Düzeyi ⁴⁷⁻⁴⁹
---	---	--	-------------------------------------

Hangi durumlarda donörü aşılalım ve hangi aşıları kullanalım?

Hematopoetik kök hücre nakli sonrası immün sistemdeki yetersizlik, ölümcül enfeksiyonlara 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 enfeksiyonlara karşı koruyucu olabilir ya da enfeksiyonlarla 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 aşılınması bazı etik sorunlar doğurabilir. Bu nedenle verici, sadece yaşı ve durumuna uygun aşı takvimi öneriyorsa aşılmalıdır. Eğer donöre canlı aşı yapılmışsa bu konuda çalışma olmamakla beraber kök hücre toplama işlemi için en az 4 hafta geçmesi önerilmektedir (23-29).

Donörün aşılmasının nakilden sonra hasta immünitesini artırdığı saptanan aşılar:

Evet: PCV (konjuge pnömokok aşısı) (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 aşılansması ile ilgili öneriler net değildir (pratik ve etik zorluklar). Yalnızca donörün yaşı, aşı öyküsü ve maruziyetleri göz önünde bulundurulduğunda endike olan aşılar yapılabilir.

Polisakkarid pnömokok aşısı antikor seviyelerini artırmadığı için önerilmemektedir. Donör konjuge pnömokok aşısı PCV7 ile aşılanır ise alıcıda 6 serotipe karşı gelişen antikor konsantrasyonları belirgin olarak artar. Donörün aşılanmış olması ilk 2 dozdan sonraki yanıtı artırırken 3. dozdan yani 12 aydan sonraki yanıtı artırmamaktadır. PPSV23 aşısının yararı gösterilememiştir. Alıcıya da posttransplant 3 doz konjuge pnömokok aşılması önerilir (50-52).

Donöre konjuge Hib aşısı yapılırsa alıcının posttransplant antikor düzeyleri artar.

Donöre tetanoz ve difteri aşısı yapılırsa alıcının posttransplant antikor düzeyleri artar. Donöre yapılan pretransplant Hib ve tetanoz aşısı sayesinde alıcının posttransplant erken dönemde aşı yanıtı artmakta, difteri aşısı antikor konsantrasyonunu artırmaktadır. HBV aşılması konusunda çelişkili veriler mevcuttur (50-52).

Donör Aşılama Önerileri

- **Donörler sadece yaş ve sağlık durumuna uygun şekilde aşılanmalıdır. Donörlere canlı aşılar yapılmamalıdır. Eğer yapılmış ise, bu konuda yeterli çalışma olmamasına rağmen, canlı aşılar uygulamasından kök hücre toplanmasına kadar en az 4 hafta geçmesi önerilmektedir (Çok düşük kanıt düzeyi).**

KAYNAKLAR

1. Rosario Pac M, Arnedo A, Montaner MD, Prieto P, García J, Izuel M, León P, López JA, Echevarría JM. [Epidemic outbreak of hepatitis B from the tattoo in gypsy families]. Rev Esp Salud Publica 1996;70:63-69.
2. Ernst E, Sherman KJ. Is acupuncture a risk factor for hepatitis? Systematic review of epidemiological studies. J Gastroenterol Hepatol 2003;18:1231-1236.
3. Hayes MO, Harkness GA. Body piercing as a risk factor for viral hepatitis: an integrative research review. Am J Infect Control 2001;29:271-274.



4. Slavin MA, Meyers JD, Remington JS, Hackman RC. Toxoplasma gondii infection in marrow transplant recipients: a 20 year experience. Bone Marrow Transplant 1994;13:549-557.
5. Villeneuve L, Cassaing S, Magnaval JF, Boisseau M, Huynh A, Demur C, Calot JP. Plasmodium falciparum infection following allogeneic bone-marrow transplantation. Ann Trop Med Parasitol 1999;93:533-535.
6. Lefrere F, Besson C, Datry A, Chaibi P, Leblond V, Binet JL, Sutton L. Transmission of Plasmodium falciparum by allogeneic bone marrow transplantation. Bone Marrow Transplant 1996;18:473-474.
7. Standards for Blood Banks and Transfusion Services. 31 th ed. Bethesda, Maryland, AABB, 2008.
8. Klein MB, Miller JS, Nelson CM, Goodman JL. 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.
9. Leiby DA, Lenes BA, Tibbals MA, Tames Olmedo MT. Prospective evaluation of a patient with Trypanosoma cruzi infection transmitted by transfusion. N Engl J Med 1999;341:1237-1239.
10. Leiby DA, Read EJ, Lenes BA, Yund AJ, Stumpf RJ, Kirchhoff LV, Dodd RY. Seroepidemiology of Trypanosoma cruzi, etiologic agent of Chagas' disease, in US blood donors. J Infect Dis 1997;176:1047-1052.
11. Dodd RY. Transmission of parasites by blood transfusion. Vox Sang 200;78:239-242.
12. Aljurf M, Gyger M, Alrajhi A, Sahovic E, Chaudhri N, Musa M, Ayoub O, Seth P, Aslam M, Al-Fiar F. Mycobacterium tuberculosis infection in allogeneic bone marrow transplantation patients. Bone Marrow Transplantation 1999;24:551-554.
13. Tavit B, Gulhan B, Ozcelik U, Cetin M, Tezcan I, Tuncer M, Uckan D. Tuberculin skin test positivity in pediatric allogeneic BMT recipients and donors in Turkey. Pediatric Transplantation 2007;11:414-418.
14. 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.
15. Ljungman P, Larsson K, Kumlien G, Aschan J, Barkholt L, Gustafsson-Jernberg A, Lewensohn-Fuchs I, Ringdén O. 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;34:347-350.



16. Bowden RA, Slichter SJ, Sayers M, Weisdorf D, Cays M, Schoch G, Banaji M, Haake R, Welk K, Fisher L, McCullough J, Miller W. A comparison of filtered leukocyte-reduced and cytomegalovirus (CMV) seronegative blood products for the prevention of transfusion-associated CMV infection after marrow transplant. *Blood* 1995;86:3598-3603.
17. Blajchman MA, Goldman M, Freedman JJ, Sher GD. Proceedings of a consensus conference: prevention of post-transfusion CMV in the era of universal leukoreduction. *Transfusion medicine reviews* 2001;15:1-20.
18. Ratko TA, Cummings JP, Oberman HA, Crookston KP, DeChristopher PJ, Eastlund DT, Godwin JE, Sacher RA, Yawn DH, Matuszewski KA; University Health System Consortium. Evidence-based recommendations for the use of WBC-reduced cellular blood components. *Transfusion* 2001;41:1310-1319.
19. 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.
20. Dictar M, Sinagra A, Verón MT, Luna C, Dengra C, De Rissio A, Bayo R, Ceraso D, Segura E, Koziner B, Riarte A. Recipients and donors of bone marrow transplants suffering from Chagas' disease: management and preemptive therapy of parasitemia. *Bone Marrow Transplant* 1998;21:391-393.
21. Congenital infection with *Trypanosoma cruzi*: from mechanisms of transmission to strategies for diagnosis and control. *Rev Soc Bras Med Trop* 2003;36:767-771.
22. Sacchi N, Costeas P, Hartwell L, Hurley CK, Raffoux C, Rosenmayr A, Greinix H; Quality Assurance and Clinical Working Groups of the World Marrow Donor Association. Haematopoietic stem cell donor registries: World Marrow Donor Association recommendation for evaluation for donor health. *Bone Marrow Transplant* 2008;42:9-14.
23. Muhsen IN, Aljurf M, Wingard JR, Poland GA, Komanduri KV, Whitaker JA, Hashmi SK. Vaccinating donors for hematopoietic cell transplantation: a systematic review and future perspectives. *Vaccine* 2018;36:6043-6052.
24. Storek J, Dawson MA, Lim LC, urman BE, Stevens-Ayers T, Viganego F, Herremans MM, Flowers ME, Witherspoon RP, Maloney DG, Boeckh M. Efficacy of donor vaccination before hematopoietic cell transplantation and recipient vaccination both before and early after transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2004;33:337-346.
25. Parkkali T, Käyhty H, Hovi T, Olander RM, Roivainen M, Volin L, Ruutu T, Lahdenkari M, Ruutu P. 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;39:179-188.
26. Ljungman P, Cordonnier C, Einsele H, Englund J, Machado CM, Storek J, Small T; Center for International Blood and Marrow Transplant Research; National Marrow Donor Program; European Blood and Marrow Transplant Group; American Society of Blood and Marrow Transplantation; Canadian Blood and Marrow Transplant Group; Infectious Disease Society of America; Society for Healthcare Epidemiology of America; Association of Medical Microbiology and Infectious Diseases Canada; Centers for Disease Control and Prevention. Vaccination of hematopoietic cell transplant recipients. Bone Marrow Transplantation 2009;44:521-526.
 27. Tomblyn M, Chiller T, Einsele H, Gress R, Sepkowitz K, Storek J, Wingard JR, Young JA, Boeckh MJ; Center for International Blood and Marrow Research; National Marrow Donor program; European Blood and Marrow Transplant Group; American Society of Blood and Marrow Transplantation; Canadian Blood and Marrow Transplant Group; Infectious Diseases Society of America; Society for Healthcare Epidemiology of America; Association of Medical Microbiology and Infectious Disease Canada; Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for Preventing Infectious Complications among Hematopoietic Cell Transplant Recipients: A Global Perspective. Biol Blood Marrow Transplant 2009;15:1143-1238.
 28. Molrine DC, Antin JH, Guinan EC, Soiffer RJ, MacDonald K, Malley R, Malinoski F, Troccoli S, Wilson M, Ambrosino DM. Donor immunization with pneumococcal conjugate vaccine and early protective antibody responses following allogeneic hematopoietic cell transplantation. Blood 2003;101:831-836.
 29. Rubin LG, Levin MJ, Ljungman P, Davies EG, Avery R, Tomblyn M, Bousvaros A, Dhanireddy S, Sung L, Keyserling H, Kang I; Infectious Diseases Society of America. 2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host. Clin Infect Dis 2014;58:309-318.
 30. Anthias C, Shaw BE, Kiefer DM, Liesveld JL, Yared J, Kamble RT, D'Souza A, Hematti P, Seftel MD, Norkin M, DeFilipp Z, Kasow KA, Abidi MH, Savani BN, Shah NN, Anderlini P, Diaz MA, Malone AK, Halter JP, Lazarus HM, Logan BR, Switzer GE, Pulsipher MA, Confer DL, O'Donnell PV. Significant improvements in the practice patterns of adult related donor care in US transplant centers. Biol Blood Marrow Transplant. Biol Blood Marrow Transplant 2016;22:520-527.
 31. Aprili G, Bosi A, Lombardini L, Pupella S, Vassanelli A; Italian Society of Transfusion Medicine and Immunohaematology; Italian Group for Bone Marrow Transplantation working group. Recommendations for managing



- the donation of haematopoietic stem cells from related and unrelated donors for allogeneic transplantation. *Blood Transfus* 2013;11:296-304.
32. van Walraven SM, Nicoloso-de Faveri G, Axedorph-Nygell UA, Douglas KW, Jones DA, Lee SJ, Pulsipher M, Ritchie L, Halter J, Shaw BE; WMDA Ethics and Clinical working groups. Family donor care management: principles and recommendations. *Bone Marrow Transplant* 2010;45:1269-1273.
 33. Tomblyn M, Chiller T, Einsele H, Gress R, Sepkowitz K, Storek J, Wingard JR, Young JA, Boeckh MJ; Center for International Blood and Marrow Research; National Marrow Donor program; European Blood and Marrow Transplant Group; American Society of Blood and Marrow Transplantation; Canadian Blood and Marrow Transplant Group; Infectious Diseases Society of America; Society for Healthcare Epidemiology of America; Association of Medical Microbiology and Infectious Disease Canada; Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for Preventing Infectious Complications among Hematopoietic Cell Transplant Recipients: A Global Perspective. *Biol Blood Marrow Transplant* 2009;15:1143-1238.
 34. Buisson M, Fleurent B, Mak M, Morand P, Chan L, Ng A, Guan M, Chin D, Seigneurin JM. Novel Immunoblot Assay Using Four Recombinant Antigens for Diagnosis of Epstein-Barr Virus Primary Infection and Reactivation. *J Clin Microbiol* 1999;37:2709-2714.
 35. 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.
 36. Ljungman P, Larsson K, Kumlien G, Aschan J, Barkholt L, Gustafsson-Jernberg A, Lewensohn-Fuchs I, Ringdén O. 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;34:347-350.
 37. Bowden RA, Slichter SJ, Sayers M, Weisdorf D, Cays M, Schoch G, Banaji M, Haake R, Welk K, Fisher L, McCullough J, Miller W. A comparison of filtered leukocyte-reduced and cytomegalovirus (CMV) seronegative blood products for the prevention of transfusion-associated CMV infection after marrow transplant. *Blood* 1995;86:3598-3603.
 38. Blajchman MA, Goldman M, Freedman JJ, Sher GD. Proceedings of a consensus conference: prevention of post-transfusion CMV in the era of universal leukoreduction. *Transfusion medicine reviews* 2001;15:1-20.
 39. Ratko TA, Cummings JP, Oberman HA, Crookston KP, DeChristopher PJ, Eastlund DT, Godwin JE, Sacher RA, Yawn DH, Matuszewski KA; University Health System Consortium. Evidence-based recommendations for the use of WBC-reduced cellular blood components. *Transfusion* 2001;41:1310-1319.



40. 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.
41. Dictar M, Sinagra A, Verón MT, Luna C, Dengra C, De Rissio A, Bayo R, Ceraso D, Segura E, Koziner B, Riarte A. Recipients and donors of bone marrow transplants suffering from Chagas' disease: management and preemptive therapy of parasitemia. *Bone Marrow Transplant* 1998;21:391-393.
42. 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, 5th ed. 2012.
43. Tulpule S, Shaw BE, Makoni P, Little AM, Madrigal JA, Goldman JM. Severe allergic reaction with anaphylaxis to G-CSF (lenograstim) in a healthy donor. *Bone Marrow Transplant* 2009;44:129-130.
44. Tholpady A, Chioseal I, Lyons JJ, Baird K, Leitman SF. Systemic hypersensitivity reaction mimicking anaphylaxis after first filgrastim administration in a healthy donor. *Transfusion* 2013;53:1146-1147.
45. WMDAdonörmedicalsuitabilityrecommendations. Retrieved from, <https://share.wmda.info/display/DMSR/Diabetes+mellitus#/>
46. Pulsipher MA, Chitphakdithai P, Miller JP, Logan BR, King RJ, Rizzo JD, Leitman SF, Anderlini P, Haagenson MD, Kurian S, Klein JP, Horowitz MM, Confer DL. Adverse events among 2408 unrelated donors of peripheral blood stem cells :results of a prospective trial from the National Marrow Donor Program. *Blood* 2009;113:3604-3611.
47. Dehn J, Setterholm M, Buck K, Kempenich J, Beduhn B, Gragert L, Madbouly A, Fingerson S, Maier M. 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;22:2038-2046.
48. Dehn J, Spellman S, Hurley CK, Shaw BE, Barker JN, Burns LJ, Confer DL, Eapen M, Fernandez-Vina M, Hartzman R, Maier M, Marino SR, Mueller C, Perales MA, Rajalingam R, Pidala J. Selection of Unrelated Donors and Cord Blood Units for Hematopoietic Cell Transplantation: Guidelines from NMDP/ CIBMTR. *Blood* 2019;134:924-934
49. Little AM, Green A, Harvey J, Hemmatpour S, Latham K, Marsh SG, Poulton K, Sage D, Hemmatpour, K. BSHI Guideline: HLA matching and donor selection for haematopoietic progenitor cell transplantation. *Int J Immunogenet* 2016;43:263-286.
50. İdilman R, Üstün C, Karayalçın S, Aktemel A, Turkyilmaz AR, Özcan M, Arslan O, Bozdayı AM, Van Thiel DH, Akan H. Hepatitis B virus vaccination of recipients



and donors of allogeneic Peripheral blood stem cell transplantation. Clin Transpl 2003;17:438-43.

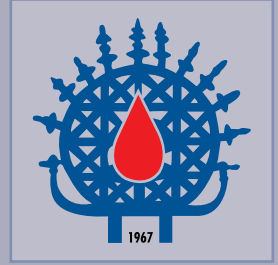
51. Ambati A, Boas LS, Ljungman P, Testa L, de Oliveira JF, Aoun M, Colturato V, Maeurer M, Machado CM. Evaluation of pretransplant influenza vaccination in hematopoietic SCT: a randomized prospective study. Bone Marrow Transplant 2015;50:858-864.
52. Leung AY, Chow HC, Kwok JS, Lui CK, Cheng VC, Yuen KY, Lie AK, Liang R. Safety of vaccinating sibling donors with live-attenuated varicella zoster vaccine before hematopoietic stem cell transplantation. Bone Marrow Transplant 2007;39:661-665.

KANITA DAYALI HEMATOPOİETİK KÖK HÜCRE
DONÖR KILAVUZU

DONÖR DIŞLAMA

IX. BÖLÜM

TÜRK HEMATOLOJİ DERNEĞİ





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 olduğu durumlarda kemik iliği kaynaklı ürün toplarken entübasyon için genel anesteziye kaçınılabilmektedir ve genellikle önerilmez. Egzersize bağlı astımı olan kişiler için anestezi uygundur.

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 (1,2).

Gastrointestinal hastalıklar: Aktif kanama olmayan ve tedavi ile belirtileri kontrol altında olan gastroözofageal reflü, peptik ülser hastalığı, çölyak hastalığı ve irritabl barsak sendromu olanlar donör olarak 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 splenomegalisi olan 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'nin uygulaması, tedarik işlemi ve daha sonrasında temas sporlarından uzak durmaları önerilmelidir (1-10).

Kronik pankreatitte etiyoloji araştırılmalıdır. Kronik pankreatite bağlı şiddetli organ bozukluğunda bağış genellikle önerilmez. Safra taşı olanlar kronik hemolitik anemi veya kötü huylu ile ilişkili değilse kabul edilir. Kolesistit tamamen iyileşmişse kabul edilebilir (1-10).

Enflamatuvar barsak hastalıkları donör olarak kabul edilmez. Sadece kemik iliğinden kök hücre toplamak için, bir yıldan fazla bir süre boyunca tamamen iyileşmiş ve immünosupresif ilacı kesilmiş enflamatuvar barsak hastaları kabul edilebilir (1-10).

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 (örneğin; Kardiyovasküler hastalıklar) donör olarak kabul edilebilir (1,11-15).

Glomerülonefrit öyküsü olan bireyler tamamen iyileşmişlerse, aktif enfeksiyon ve rezidüel böbrek fonksiyon bozukluğu yoksa bağışçı olarak kabul edilebilir. Kronik enfeksiyon veya sistemik hastalık (örneğin; sistemik lupus eritematozus, diabetes mellitus) ve/veya azalmış böbrek fonksiyonu ile iyileşme (<30 mL/dk) durumlarında, genel olarak bağış önerilmemektedir. G-CSF'nin, IgA nefropatisine veya önceden var olan mikroskobik hematüriye sahip kök hücre donörlerinde geçici idrar protein atılımını ve makroskopik hematüriyi artırabileceğine dair kanıtlar vardır. Buna dayanarak, immünize edilmiş glomerülonefrit öyküsü ve anormal idrar testlerine sahip donörlerin tercihen kemik iliği bağışında bulunmamaları makul olacaktır (1,11-15).

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 hastalıklara bağlı nefrektomi durumunda, genellikle başış önerilmemektedir. Travmatik yaralanma, böbrek başışı veya kalıtsal tek böbrekle doğum nedeniyle tek böbreği olanlar, normal böbrek fonksiyonlarına sahip iseler donör olarak kabul edilebilirler.

Renal kolik olan bireyler donör olarak kabul edilmez (1,11-15).

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, diabet, böbrek yetersizliği gibi) 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 (1,16-21).

Stabil olmayan koroner sendromlar, son 30 gün içinde miyokard enfarktüs geçirenler, dekompanse kalp yetmezliği, ciddi aritmi ve ağır kapak hastalığı daha fazla değerlendirme ve tedavi gerektirir. Son 30 gün içerisinde geçirilen miyokard enfarktüsü, kararsız koroner sendrom, dekompanse kalp yetmezliği, ciddi aritmi, ciddi kapak hastalığı olanlar donör olarak kabul edilmez (1,16-21).

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 biküspid aort kapağı varlığında verici olarak kabul edilir (1,16-21).

Düzeltilmemiş atrial 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 olunmaz (1,16-21).



Wolff-Parkinson-White/Lown-Ganong-Levine, kateter ablasyonu ile tedavi edilmedikçe ve EKG'de aksesuar yolları olmadıkça kabul edilemez (1,16-21).

Cerrahi olarak düzeltilmiş basit atrial septal defekt (ASD), ventriküler septal defekt (VSD), patent foramen ovale (PFO) veya düzeltilmemiş küçük asemptomatik VSD'si olanlar 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 (1,16-21).

Göz Hastalıkları: Enfeksiyöz olmayan enflamatuvar göz hastalıkları (üveit, iritis, iridosiklit, korioretinit, sklerit, konjonktivit), sistemik hastalıklarla (örneğin; 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 (1,14,22-28).

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 (1,14,22-28).

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

Enfekte kornea greftleri tarafından varyant Creutzfeldt-Jakob hastalığının bulaştığı bildirilmiştir ve bugüne kadar bildirilmemiş olsa da teorik olarak donöre bağış öncesi yapılan kornea nakli ile alıcıya bulaşma mümkün olabilir. Klinik hastalığın ortaya çıkmasına kadar uzun



gececeği göz önüne alınarak olgular bireysel olarak değerlendirilmelidir (1,14,22-28).

Hematolojik hastalıklar ve koagülasyon bozuklukları: Anemi hafif olduğunda (normalin alt sınırının <2 g/dL) veya donörlerin altta yatan durumu hematopoetik kök hücre bağışı için kontrendikasyon oluşturmamakça, aneminin düzeltilmesi durumunda, donör olunabilir. Hemolitik anemide hastalık enfeksiyon veya ilaca bağılıysa ve tamamen iyileşmişse kişi 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 (1,29-31).

Nötropenisi 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 (1,29-31).

Potansiyel olarak artan risk nedeniyle aşırı kanama olması beklenen trombosit hastalığı olan veya aşırı trombositozlu bireylerden kök hücre tedariği genellikle önerilmez. Kanseri 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 olmaları tavsiye edilmez. VTE'siz kalıtsal trombofili hastaları, örneğin; faktör V Leiden'lı kişiler antikoagülan profilaksisi verilmek şartıyla, uygun olabilir (1,29-31).



Hafif trombositopenisi olan kişiler ($100-130 \times 10^9/L$), bağış için kontrendike bir durum olmadığı sürece donör olma 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 olgularında, donörler yeterli faktör replasmanından sonra bağış için uygun olabilir (1,29-31).

Kanserler: Bazı çalışmalar solid organ nakillerinde donör kaynaklı kötü huylu hastalık geçiş riskini tanımlamaktadır, fakat hematopoetik kök hücre nakli için veri bulunamamıştır. Bunun temel nedeni, kötü huylu hastalık 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 (1,32-37).

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 (1,32-37).

Bazal hücreli karsinom veya uterin serviksin in situ karsinomu öyküsü olanlar verici olarak kabul edilebilir (1,32-37).

Kanser öyküsü olmayan, ancak BRCA1/2 pozitifliği olan ve meme kanseri önleme için antihormonal ilaç (tamoksifen/aromataz inhibitörleri) kullanan kadınlar, son ilaç dozundan 4 haftadan daha uzun bir süre geçmesi durumunda uygun olarak kabul edilir (1,32-37).



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 (1,24,38-50).

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 antikolar 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 olmak 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 (1,24,38-50).

Tiroid hastalığı (örneğin; Hashimoto tiroiditi, Graves hastalığı), pernisiyöz anemi, alopesi areata ve vitiligosu olan hastalar donör olmak için uygun olabilirler. Sadece topikal tedaviler gerektiren hafif veya orta şiddette sedef hastalığı olan kişiler donör olabilirler (1,24,38-50).

Anti-tiroid ilaç (tirostatik) kullanımı bir ay önce kesilmesi, radyoaktif ilaç kullanımından altı 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 diabet kontrol altında ve organ hasarı yoksa kabul edilebilir. Aktif otoimmün hepatitli bireylerin donör olması önerilmez. Enflamatuvar barsak hastalığında (ülseratif kolit, Crohn) üç aydır ilaç ihtiyacı olmayan



ve inflamasyon bulgusu olmayan asemptomatik olgular donör olabilirler (1,24,38-50).

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, periferik kaynaklı kök hücre toplanması önerilmemektedir (1,24,38-50).

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 (1,51-52).

Aktif osteomyeliti olan bireyler dışlanır. Osteomyelit öyküsü olan kişiler, tedavi edilirse ve osteomyelit iyileştiği belgelenirse donör olarak kabul edilebilir (1,51-52).

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 (1,51-52).

Müsküler distrofisi olan donörler, tedarik işleminin uzunluğunu tolere edebilmeleri halinde periferik kan kök hücresi bağışı için uygundur (1,51-52).

Kötü huylu hipertermi öyküsü olan kişiler sadece periferik kan kök hücresi bağışına uygundur (1,51-52).

Fibromiyalji etiyolojisinin iyi tanımlanmamış olması sebebiyle alıcının risk altında olması ve fibromiyalji hastalarının diğer insanların acı duymayacağı şeylere güçlü tepki gösterme eğilimi sebebiyle bu hastalığa sahip bireylerin donör olması önerilmez (1,51-52).

Alerjiler ve Alerjik Reaksiyonlar: Donörler alerjen 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 (1,53-56).

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 (1,53-56).

Endokrinolojik Hastalıklar: Tip 2 diabetes kan şekeri düzenlemesini sağlanması ve hastalığın donör için risk tekil edecek kronik komplikasyonları (makrovasküler ve mikrovasküler) olmaması durumunda donör olarak kabul edilebilir. Diyet veya oral antidiabetik ilaçlarla kontrol altında olan ve kardiyovasküler risk faktörleri olmayanlar donör olarak kabul edilebilir, insülin kullanımının olması durumlarında donör olarak kabul edilmez (1,57-61).

Tip 1 diabetes kontrol altında ve organ hasarı yoksa kabul edilebilir (1,57-61).

Gestasyonel Diabetes Mellitus: Diabetin iyileşmesi durumunda donör olarak kabul edilir (1,57-61).

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 diabetes hastalığı olması durumunda mikrovasküler etkiler ve arteriyel hasarlanma daha az görülmektedir (1,57-61).

Gut hastalığında kök hücre kaynağı olarak kemik iliği kullanılmalıdır. Periferik kök hücre kaynağı olması durumunda donöre granülosit koloni stimüle edici faktör (G-CSF) verilmesi gerekmektedir ve bu durum akut gut artritini aktive edebilmektedir (1,57-61).

Hiperlipidemi olan kişiler semptomatik kardiyovasküler hastalık yoksa donör olarak kabul edilebilir.



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 görülebilmektedir (1,57-61).

Osteoporozda öncelikle osteoporozu yol açan etiyolojik neden belirlenmeli ve o irdelenmelidir. Kök hücre kaynağı olarak kemik iliği kullanılması durumunda işlem sırasında pelvis ve torakolomber vertebralarda hasar meydana gelebilir. Bu nedenle periferik kandan kök hücre toplama tercih edilmelidir (1,57-61).

Addison olan hastalığı etiyolojik neden enfeksion-amiloid-malignensi ise donör olarak kabul edilemez. Adrenal yetmezlik gerekli replasman tedavisi ile kontrol altında ise donör olarak kabul edilebilir (1,57-61).

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 olacaktır (1,19).

Menenjit ve ensefalit tamamen düzeldiyse kişi donör olabilir (kompleman eksikliğine bağlı menenjit tablosu varsa donör olarak genellikle kabul edilmez). Epilepsi/nöbet öyküsü olanlarda eğer bu durumlar kontrol altındaysa donör olabilir (1,19).

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 saklamalıdır (1,19).

Migren ve Tourette sendromu kontrendike bir durum teşkil etmemektedir. Tourette sendromunda motor tiklere neden olduğu için kemik iliğinden kök hücre toplanması daha uygundur (1,19).

Sporadik, familial, klasik Jakob Crutzfeld Hastalığı olan kişiler 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 uluslararası mevzuatların dikkate alınması gerekir. Mevzuatlara göre engel yoksa hasta nakil merkezi tarafından değerlendirme yapılarak karar verilmelidir (1,19).

Psikiyatrik hastalıklar: Yeme düzeni bozuklukları (anoreksiya ve bulimiya nevroza): Uygun tedavi ile hastalık durumunu kontrol altında olması ve VKİ >16 olması durumunda kişiler donör olmak için uygundur (1,62).

Kişilik bozuklukları olanlar ve psikoz hastalar donör olarak önerilmemektedir (1,62).

Obsesif kompulsif bozukluk, dikkat eksikliği, dikkat eksikliği-hiperaktivite durumu kabul edilebilir. Açıklanamayan veya kronik yorgunluk sendromu durumu asemptomatik ve semptomları günlük hayatı etkilemiyorsa uygundur (1,62).

Madde bağımlılığı olanlar donör olarak uygundur. Ancak 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 gerektirir. Bu duruma yönelik tedavi aldığı dönemde sağlıklı olma durumunda donör olarak kabul edilir. Damar yolu ile madde kullananlar genelde donör olarak kabul edilmemektedir. Bu donörlerde altta yatan psikiyatrik hastalıklar ve enfeksiyon durumu riski olması nedeni ile dikkatli öykü ve fizik muayene yapılmalıdır. Öneri olarak; psikiyatrik hastalığı olan ve donör olarak seçilme durumunda kemik iliği seçilmeli ve nakil hazırlık rejimi başlamadan önce kök hücre toplanıp saklanmalıdır (1,62).

Depresyon öyküsü olanlar güncel durumda depresyon yoksa veya ilaç ve danışmalık desteği ile kontrol altında ise donör olarak kabul edilebilir. Burada dikkat edilecek nokta seçici seratonin geri alım inhibitörleri kullanımının birçok invivo ve invitro çalışmalarda kanama riskini artırdığı bilgisidir. Özellikle donör olarak seçilen kişi ilaç kullanımına ek olarak steroid olmayan antienflamatuvar ilaç veya kumadin kullanıyorsa kanama riski daha da artmaktadır. Aferez sonrası trombositopeni gelişme riski de göz önünde bulundurulmalıdır (1,62).



Gebelik döneminde kök hücre toplama önerilmemektedir. G-CSF kullanımı ve genel anestezi uygulaması gebe kadında önemli yan etkilere yol açabilir. Periferik kan kök hücre donörleri için G-CSF'nin gebelik ve emzirme döneminde güvenli olduğunu gösteren çalışmalar olsa da literatür bilgisine ulaşıncaya kadar gebelikte ve süt emzirme döneminde G-CSF uygulanmamalıdır (63).

Emzirme döneminde kök hücre toplanabilir ancak 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 (63).

Enfeksiyon Hastalıkları: Aktif hepatit B hastaları 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 (64-86).

Kesin veya önceden bilinen bir hepatit B geçmişine sahip olan donör adaylarında donörün tüm belirteçleri negatif veya donör HBcAb (+), HBsAg (-), Anti HBs >100 IU/L olması durumunda donör olarak kabul edilebilir (64-86).

Hepatit B enfekte bireyle ev paylaşanların Anti Hbs pozitifliği (>100 IU/L) olanlar donör olarak kabul edilebilir. Tüm hepatit belirteçleri negatif veya HBcAb (+), HBsAg (-), Anti-HBs (>100 IU/L) olması durumunda donör olarak kabul edilir (64-86).

Cinsel partnerinde hepatit B olan donör adayları Anti-HBs (+) ise uygundur. Tüm hepatit belirteçleri negatif veya HBcAb (+), HBsAg (-), Anti-HBs (>100 IU/L) olması durumunda donör olarak kabul edilir (64-86).

Eski cinsel partneri'nin hepatit B olan donör adayları Anti-HBs (+) ise uygundur. Tüm hepatit belirteçleri negatif veya HBcAb (+), HBsAg (-), Anti-HBs (>100 IU/L) olması durumunda donör olarak kabul edilir.



Hepatit C: Aktif hepatit C enfeksiyonu olanlar donör olarak uygun değildir. Çok nadir durumlarda böyle bir donör, talep eden merkezce kabul edilebilir. Hepatit C enfeksiyonu kan ve kök hücre nakli ile geçebilir. Önceden hepatit C enfeksiyonu geçirmiş olanlar donör olarak kabul edilmez. HCV enfeksiyonu başarılı bir şekilde tedavi edilmiş olsa bile HCV antikorı yıllarca pozitif kalır. Bu nedenle anti HCV testi mutlaka donör taramasında istenmelidir. HCV antikorı pozitif, ancak HCV-RNA negatif olması durumunda talep eden nakil merkezinin takdirine bağlı olarak kabul edilebilir (64-86).

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 enfeksiyon 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 (64-86).

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 enfeksiyon 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 durumlarında kişi donör olarak kabul edilebilir. CMV-IgG zayıf pozitif sonuçlar referans standart serolojisiyle (örneğin; immüno blot) doğrulanmalıdır (64-86).

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 yan etkilere neden olabilir. Doğru donör CMV serolojik durumu, donör seçiminde önemli bir rol oynar (64-86).

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 (64-86).

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 bölgesel asiklovir uygulanabilir. Nakil hazırlama rejimine başlandıysa donörü asiklovir ile tedavi etmeli ve toplama işlemine devam edilmelidir (64-86).

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. İmmünosupresif 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 almaktadır (64-86).

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. Nakil merkezi avidite testine göre değerlendirme yapılmalıdır (64-86).



Tüberküloz (mikobakteryum tüberkülozis kompleks) hastaları başarılı bir tedavi sonrası 2 yıl geçtikten sonra donör olarak kabul edilebilir. Kan veya kök hücre nakli ile tüberkülozun geçtiğine dair herhangi bir olgu 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 bilinmektedir 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 (64-86).

Sifiliz testi pozitifliği olanlar, tarama testinin yanlış pozitif olması veya başarılı tedavi almış olması veya güncel olarak tedavi alıyor olması durumlarında donör olarak kabul edilmektedir. Sifilizli hastalarda HIV ve hepatit enfeksiyon riski artmaktadır (64-86).

Sıtma: Malaria 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. Sıtma'nın 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 (64-86).

Epstein Barr virüsü (EBV): VCA-IgM pozitifliği durumunda EBV-PCR'nin değerlendirilmesi gerekmektedir.

VCA-IgM (-) ve VCA-IgG (+) veya (-) veya VCA-IgM (+), VCA IgG (+) ve EBV-PCR (-) olanlar donör olarak kabul edilebilir (64-86).

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 (lenfositöz, kan yaymasında atipik lenfositler) seroloji ile ilişkilendirilmeli ve donör güvenliği nedeniyle dikkate alınmalıdır. Seroloji sonuçlarını doğrulamak için daha spesifik immüno blotlar düşünülmelidir (64-86).

EBV-PCR (+) olanlar donör olarak kabul edilmez (64-86).

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 aşılınması tartışılabilir (87-92).

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 ilişkili karaciğer hasarı olanlarda G-CSF kullanımına dikkat edilmelidir. G-CSF ilişkili karaciğer fonksiyon testi yüksekliği olabilir (93-96).

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 12 aylık bir erteleme önerilmektedir, ancak nakili geciktirme riskinin, bulaşıcı bir hastalık edinme riskinden ağır basıldığı düşünülürse, nakil merkezi tarafından süre düşürülebilir. On



iki ay, hastalığa maruz kalma ile hastalığın modern nükleik asit testi analizleriyle tespit edilebileceği en erken dönem arasındaki "pencere dönemi" nin atlatılmasına izin verir (93-96).

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 olgularda 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 hastalıklarda akraba içi donörü dışlayalım?	Kortikosteroid bağımlı olan astım	Düşük dereceli kanıt düzeyi ¹
	Tekrarlayan öksürük ve solunum sıkıntılı olgular	Düşük dereceli kanıt düzeyi ^{1,2}
	Kistik fibrozis	Düşük dereceli kanıt düzeyi ¹
Hangi gastrointestinal hastalıklarda akraba içi donörü dışlayalım?	-Aktif kanama saptanan gastroözofageal reflü, peptik ülser hastalığı, divertikülozis, çölyak hastalığı ve irritabl barsak sendromu	Düşük dereceli kanıt düzeyi ¹
	-Devam eden veya kötü kontrol edilmiş divertikülit/divertiküloz	Düşük dereceli kanıt düzeyi ¹
	-Organ fonksiyon bozukluğu olan kalıtsal hemokromatozis	Düşük dereceli kanıt düzeyi ^{1,5,6,7}
	-Semptomatik ve organ yetmezliği olan Wilson hastalığı	Düşük dereceli kanıt düzeyi ¹
	-Nedeni açıklanamayan veya enfeksiyona bağlı olan karaciğer enzim yüksekliği	Düşük dereceli kanıt düzeyi ¹
	-Siroz (Child-Pugh Score B ve C)	Düşük dereceli kanıt düzeyi ¹
	-Sklerozan kolanjit	Düşük dereceli kanıt düzeyi ³
	-Akut kolesistit	Çok düşük dereceli kanıt düzeyi ⁹
	-Akut pankreatit	Düşük dereceli kanıt düzeyi ⁴
	-Kronik pankreatit- şiddetli organ bozukluğu yapan kronik pankreatit	Düşük dereceli kanıt düzeyi ⁴
	-Crigler-Najjar Syndrome	Çok düşük dereceli kanıt düzeyi ⁸
	-Enflamatuar barsak hastalığı	Çok düşük dereceli kanıt düzeyi ¹⁰



Tablo 6. devamı

Hangi böbrek hastalıklarında akraba içi donörü dışlayalım?	- Akut böbrek yetmezliği	Düşük dereceli kanıt düzeyi ¹
	-Kronik böbrek yetmezliği ile beraber başka komorbiditelerin varlığı	Düşük dereceli kanıt düzeyi ¹¹
	-Kronik genitoüriner enfeksiyonlar	Düşük dereceli kanıt düzeyi ^{1,14}
	-Renal kolik	Çok düşük dereceli kanıt düzeyi ¹⁵
Hangi böbrek hastalıklarında akraba içi donörü dışlayalım?	-Akut Glomerülonefritler	Düşük dereceli kanıt düzeyi ^{12,13}
	- Sistemik lupus eritematozus, diabetes mellitus gibi sistemik hastalığa bağlı ve/veya GFR <30 ml/dk altında kalarak iyileşmiş böbrek hasarı	Düşük dereceli kanıt düzeyi ¹
	-Kontrendikasyon listesine dahil olan hastalığa bağlı nefrektomi durumunda	Düşük dereceli kanıt düzeyi ¹
	-Yüksek kan basıncı, bozulmuş böbrek fonksiyonu veya serebral anevrizması olan polikistik böbrek hastalığı	Düşük dereceli kanıt düzeyi ¹
Hangi kardiyovasküler hastalıklarda akraba içi donörü dışlayalım?	-Son 30 gün içerisinde geçirilen miyokard enfarktüsü	Orta dereceli kanıt düzeyi ^{1,14,16-20}
	-Unstable koroner sendrom	Orta dereceli kanıt düzeyi ^{1,14,16-20}
	-Dekompanse kalp yetmezliği	Orta dereceli kanıt düzeyi ^{1,14,16-20}
	-Ciddi aritmi	Orta dereceli kanıt düzeyi ^{1,14,16-20}
	-Ciddi kapak hastalığı	Orta dereceli kanıt düzeyi ^{1,14,16-20}
	-Düzeltilmemiş atrial septal defekt (ASD) veya patent foramen ovale (PFO)	Çok düşük dereceli kanıt düzeyi ²¹
	-Büyük ventriküler septal defekt (VSD)	Çok düşük dereceli kanıt düzeyi ²¹
	-Fallot Tetralojisi (TOF), Büyük Arterlerin Transpozisyonu (TGA), Anormal pulmoner dolaşım gibi karmaşık konjenital defekt	Çok düşük dereceli kanıt düzeyi ²¹



Tablo 6. devamı

Hangi göz hastalıklarında akraba içi donörü dışlayalım?	-Enfeksiyöz olmayan akut veya kronik enflamatuvar göz hastalıkları (üveit, iritis, iridosiklit, koriorretinit, sklerit, konjonktivit)	Düşük dereceli kanıt düzeyi ^{1,22,23}
	-Sistemik hastalık ilişkili göz hastalıkları	Düşük dereceli kanıt düzeyi ^{1,24}
	-Kornea nakli olanlar	Düşük dereceli kanıt düzeyi ^{1,14,25-28}
Hangi hematolojik hastalıklar ve koagülasyon bozukluklarında akraba içi donörü dışlayalım?	-Hb normalin 2 g/dl altında ise Sferositoz, eliptositoz	Düşük dereceli kanıt düzeyi ^{1,29}
	-Talasemi majör/intermediate Orak hücreli anemi	Düşük dereceli kanıt düzeyi ^{1,30,31}
	-Kanama olması beklenen trombosit hastalığı olanlar trombositoz	Düşük dereceli kanıt düzeyi ¹
Hangi hematolojik hastalıklar ve koagülasyon bozukluklarında akraba içi donörü dışlayalım?	-Tekrarlayan VTE (12 ay içinde ≥ 2 atak)	Düşük dereceli kanıt düzeyi ¹
	-Semptomatik veya destek tedavi gerektiren VWF hastalığı, hemofilili olgular	Düşük dereceli kanıt düzeyi ¹
	Edinilmiş hemofilili ve/veya kanama diyatezi olanlar	
Hangi kanserlerde akraba içi donörü dışlayalım?	-İnvaziv kanserler	Orta dereceli kanıt düzeyi ^{1,32-37}
	-Remisyonundan sonra 5-10 yıl geçmemiş kanser öyküsü olanlar	Orta dereceli kanıt düzeyi ^{1,33-37}



Tablo 6. devamı

Hangi immün yetmezlikler ve otoimmün bozukluklarda akraba içi donörü dışlayalım?	Primer ve sekonder immün yetmezliği olan olgular	Düşük dereceli kanıt düzeyi ¹
	Sistemik multiorgan tutulumu olan hastalar 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	Düşük dereceli kanıt düzeyi ^{1,24,38-50}
	KontROLSÜZ Tip 1 diabet veya organ hasarı olanlar	Düşük dereceli kanıt düzeyi ¹
	Aktif otoimmün hepatitli bireyler Semptomatik enflamatuvar barsak hastalığı	Düşük dereceli kanıt düzeyi ^{1,47}
Hangi kas-iskelet hastalıklarında akraba içi donörü dışlayalım?	-Aktif osteomiyelit	Düşük dereceli kanıt düzeyi ¹
	-Semptomatik osteoperozu olanlarda kemik iliğinden kök hücre toplanması önerilmez	Düşük dereceli kanıt düzeyi ^{1,51}
	-Malign hipertermi öyküsü olan kişiler kemik iliğinden kök hücre toplanması önerilmez	Düşük dereceli kanıt düzeyi ¹
	-Fibromiyalji	Düşük dereceli kanıt düzeyi ^{1,52}
Hangi alerjiler ve alerjik reaksiyonlarda akraba içi donörü dışlayalım?	Alerjileri veya anafilaktik reaksiyonları olan donörler. (Alerjen maddelere karşı önleyici tedbir alınamaması durumunda)	Düşük dereceli kanıt düzeyi ¹
	G-CSF'ye karşı alerjik reaksiyonu olanlar	Düşük dereceli kanıt düzeyi ^{1,53-56}



Tablo 6. devamı

Hangi endokrinolojik hastalıklarda akraba içi donörü dışlayalım?	Kontrol edilemeyen Tip 1-2 Diabetes Mellitus	Düşük dereceli kanıt düzeyi ^{1,57}
	Semptomatik kardiyovasküler hastalık durumunda hiperlipidemi	Düşük dereceli kanıt düzeyi ¹
	VKİ >40 olması durumu	Düşük dereceli kanıt düzeyi ⁵⁸
	Enfeksiyon-amiloid-malignensi ilişkili ve semptomatik Adisson	Düşük dereceli kanıt düzeyi ¹
Hangi endokrinolojik hastalıklarda akraba içi donörü dışlayalım?	Gut	Düşük dereceli kanıt düzeyi ⁵⁹
	Obezite	Düşük dereceli kanıt düzeyi ⁶⁰
	Osteoporoz	Düşük dereceli kanıt düzeyi ⁶¹
	Adisson	Düşük dereceli kanıt düzeyi ¹
	Gonodotropin hormon ve GH kullanımı	Düşük dereceli kanıt düzeyi ¹
Hangi nörolojik hastalıklarda akraba içi donörü dışlayalım?	Serebrovasküler hastalık	Düşük dereceli kanıt düzeyi ¹⁹
	Creutzfeldt- Jacob hastalığı	Düşük dereceli kanıt düzeyi ¹
	Kontrol altına alınamayan epilepsi/nöbet	Düşük dereceli kanıt düzeyi ¹
	Semptomatik ve tedavi gerektiren menenjit/ensefalit	Düşük dereceli kanıt düzeyi ¹
Hangi psikiyatrik hastalıklarda akraba içi donörü dışlayalım?	Kişilik bozukluğu ve psikoz	Düşük dereceli kanıt düzeyi ^{1,62}
Gebelik ve emzirme dönemi	Gebelik dönemi	Düşük dereceli kanıt düzeyi ⁶³



Tablo 6. devamı

Hangi enfeksiyon hastalıklarında akraba içi donörü dışlayalım?	Hepatit B enfeksiyonu (HBV-DNA PCR pozitif)	Düşük dereceli kanıt düzeyi ⁶⁴⁻⁶⁷
	Hepatit C enfeksiyonu (HCV-RNA PCR pozitif)	Düşük dereceli kanıt düzeyi ⁶⁸⁻⁷⁰
	CMV seropozitifliği	Düşük dereceli kanıt düzeyi ⁷¹⁻⁷³
	HIV	Düşük dereceli kanıt düzeyi ⁷⁴
	Aktif HSV enfeksiyonu	Düşük dereceli kanıt düzeyi ⁷⁵
	Toksoplazma	Düşük dereceli kanıt düzeyi ⁷⁶
	Aktif tüberküloz	Düşük dereceli kanıt düzeyi ⁷⁷⁻⁸³
	Sifiliz	Düşük dereceli kanıt düzeyi ⁸⁴
	Sıtma	Düşük dereceli kanıt düzeyi ⁸⁵
	EBV enfeksiyonu	Düşük dereceli kanıt düzeyi ^{76,86}
Hangi aşı uygulama durumlarında akraba içi donörü dışlayalım?	Özel durumlar dışında donör aşılınması önerilmemektedir.	Düşük dereceli kanıt düzeyi ⁸⁷⁻⁹²
Yaşam stili	Alkol kullanımı	Düşük dereceli kanıt düzeyi ⁹³
	Piercing, dövme, akupunktur	Düşük dereceli kanıt düzeyi ^{94,96} Yüksek dereceli kanıt ⁹⁵



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

Enfeksiyon hastalıkları	Creutzfeldt–Jakob Hastalığı, babesiosis, Chagas hastalığı, HIV enfeksiyonların, HBsAg veya anti-HCV pozitifliği olan olgular, ya da testlerinde belirsizlik olanlar, Human T lenfotropik virüs I ve II, leishmania, lepra, Lyme-hastalığı, menenjit, Q ateşi, tifo, malarya antikorları pozitif olan ve malarya için endemik bölgede yaşayan donörler kalıcı dışlanır. 2 yıla kadar brucella öyküsü olan, 12 ay öncesine kadar hepatit B veya hepatit C enfeksiyonu olan bir hasta ile cinsel birtokelliği olan olgular, kan nakli yapılan ya da pirsing veya dövme yapılan olgular, 6 aya kadar malarya için endemik 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 sonar malarya antikorları negatif olan olgular 2 yıla kadar osteomyelit, 5 aya kadar tam iyileşen sifilis 6 aya kadar tropikal bölgeye seyahat öyküsü olup ateşli bir durum geçirmeyenler 6 aya kadar toxoplazma 2 yıla kadar iyileşmiş tüberküloz
--------------------------------	--



Tablo 7. devamı

Cinsel temas	Kalıcı olarak enfeksiyonu tanımlanmamış olan partner ile temas, 3 haftaya kadar kızamık, kabakulak, kızamıkçık öyküsü olan partner ile cinsel temas, İnkübasyon dönemi boyunca, bir enfeksiyon hastalığı olan hasta ile cinsel temas, HIV enfeksiyonu olan partner ile temas Kalıcı olarak HBV enfeksiyonu olan partner ile temas (immünite gelişmemiş donörler için) Yakın zamanda HCV enfeksiyonu olan partner ile temas 12 ay öncesine kadar HBV ve HCV enfeksiyonu olan partner ile temas 12 ay öncesine kadar aynı evde yaşayan ve hepatit B enfeksiyonu olan partner ile temas öyküsü
Akciğer hastalıkları	Astım: kortikosteroid bağımlı olgular Tekrarlayan öksürük ve solunum sıkıntısı olan olgular Kistik fibrozis
Kardiyovasküler hastalıklar	Anjina pectoris, koroner arter hastalığı, ciddi kardiyak aritmi gibi kalp kalp hastalığı öyküsü olan olgular
Hipertansiyon	Sistolik arteriyel kan basıncı 180 mmHg ve diastolik kan basıncı ise 100 mmHg 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
Immün yetersizlik hastalıkları	Birden fazla organı tutan otoimmün hastalık, Kronik enflamatuvar hastalık (kalp, barsak, 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



Tablo 7. devamı

Alerji	Anafoksi öyküsü, asit-sitrat-dekstroz, iyot, lidokain ve G-CSF alerjisi olan olgular
Aşılar	Uygulamadan sonra 4 hafta geçmemiş olan atenüe bakteri ve virus aşıları uygulamaları (BSC, sarı humma, kızamık, kızamıkçık, kabakulak, tifo, canlı kolera) Uygulamadan sonra 1 yıl geçmemiş kuduz ve kene kaynaklı aşılar
Diabet	İnsüline bağımlı, veya oral antidiabetik 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

Pediatric donör adaylarından hangilerini dışlayalım?

Hematopoetik kök hücre nakilleri için HLA-uyumlu kardeşler, nakil öncesi ve sonrası dahil, hem pratik hem de biyolojik nedenlerden dolayı en iyi donör olarak kabul edilir. Nakillerde HLA-uyumlu kardeş donörler biyolojik olarak uyumlu olması ve kolay ulaşılabirlik açısından önemli bir kaynaktır. Pediatric donörlerin kullanımında en önemli faktör sağlıklı olan donörün zarar görmemesini sağlamaktır.

Pediatric hematopoetik kök hücre donörleri için tedarik işlemi ile ilgili olarak çok sayıda klinik problemlerin ortaya çıkabileceği düşünüldükçe gereksiz risklerden kaçınılması gerekir. Bunların başında işlemin psikososyal etkileri gelir. Donör güvenliğini sağlamak öncelikli hedef olduğu için, diğer donör kaynaklarına ulaşılamadığı takdirde aile içi pediatric 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. Yayınlarda çocukların sadece “tıbbi olarak uygunsuz” kök hücre bağışçısı olarak görev yapabilecekleri belirtilmektedir. Kemik iliği normal ancak enfeksiyon, akciğer, kalp, endokrin, immünolojik 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 değerlendirilme yapması 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 işlemden vazgeçilmedir.

Kök hücre toplamada G-CSF uygulamasının ağırlı olmasının, kemik iliği donörlerine göre, periferik kök hücre donörlerinin anksiyetenin daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Daha büyük donörler daha çok nakil prosedürleri, alıcının vereceği yanıt gibi daha yaygın endişe duyarken; daha küçük donörler donasyonla ilgili ağrı, dış görünüş, rutin aktivitelerine ara verme zorunluğu ve fiziksel değişikliklerden daha çok endişe duymaktadır. Küçük donörlerin 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 hissedebilirler, sinirli ve suçlayıcı olabilirler.

**Tablo 8. Pediatrik donör dışlama ölçütleri**

	Açıklama	Kanıt Düzeyi
Ailesel/kalıtsal hastalık		
G6PD eksikliği	G6PD eksikliği dışında sorunu olmayan kişiler donör olabilir	Çok düşük kanıt düzeyi ⁹⁷
Orak hücre hastalığı	Orak hücre taşıyıcılarında kök hücre toplanması sırasında teknik zorluklar yaşanabilir.	Çok düşük kanıt düzeyi ⁹⁸⁻⁹⁹
Talasemi majör	Taşıyıcı donörler kabul edilebilir.	Düşük kanıt düzeyi ¹⁰⁰
Primer immün yetmezlikler	Taşıyıcı donörler kabul edilebilir.	Çok düşük kanıt düzeyi ¹⁰¹⁻¹⁰²
Hurler Sendromu	Transplantasyon yapılan kişide düşük enzim düzeyleri görülebilir.	Çok düşük kanıt düzeyi ¹⁰³
Kemik iliği yetmezliği sendromları	Sensitif ve spesifik testler yapılmalıdır. Hastalık olmadığı tespit edildiğinde donör olabilir.	Düşük kanıt düzeyi ¹⁰⁴⁻¹⁰⁶
MDS/ ailevi AML sendromları	Periferik kök hücre mobilizasyonunda yetersizlik görülebilir. Yavaş ve tam olmayan engraftman, graft yetersizliği, erken relaps ve donör ilişkili myeloid kötü huylu hastalık gelişebilir.	Düşük kanıt düzeyi ¹⁰⁷⁻¹⁰⁸
Wiskoth-Aldrich Sendromu	Hafif semptomatik taşıyıcı donörlerde başarılı transplant yapılabilir.	Çok düşük kanıt düzeyi ¹⁰⁹
Kronik granülomatöz hastalık	Taşıyıcı donörler kabul edilebilir.	Çok düşük kanıt düzeyi ¹¹⁰
Akciğer hastalıkları		Çok düşük kanıt düzeyi ¹⁻²
Bronşit	Şiddetli kronik bronşit belirtileri olan kişiler bağışçı olarak kabul edilmemelidir.	Düşük kanıt düzeyi ¹⁻²



Tablo 8. devamı

Kronik bronşit, bronşektazi, kronik obstrüktif 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 topikal tedavi kullananlar donör olabilir.	Düşük kanıt düzeyi ¹⁻²
Gastrointestinal Hastalıklar		
Kronik enflamatuvar barsak hastalığı, Ülseratif kolit, Crohn	Aktif kanaması olmayan, tedavi altında stabil ve günlük hayatını devam edebilen hastalar donör olabilirler, ancak semptomları devam eden hastalardan donör olamazlar. İnflamasyonun olmadığı ve >3 ay immünosupresif tedavisi kesilmiş olgular donör olabilir, fakat inflamasyon varlığında ve immün sistemi baskılayan ilaçlar kullanan olgular donör olamazlar. Kalp, kan, barsak, tiroid, böbrek, akciğer, arter, ven ve mesane etkilenimi olanlar olamazlar.	Düşük kanıt düzeyi ^{1,3,4,8,10}
Karaciğer enzim yüksekliği	Etkene bağlı değerlendirilmelidir. Ancak enfeksiyona bağlı enzim yüksekliği mevcut ise adayın donör olması uygun değildir.	



Tablo 8. devamı

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, immün 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	



Tablo 8. devamı

Gastroözefageal Reflü, 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	Düşük kanıt düzeyi ¹⁻¹⁰
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.	Kanıt düzeyi belirtilemiyor
Akut glomerulonefrit	Devam eden semptomlar varlığında böbrek fonksiyonu GFR <30 ml/dk altında önerilmez. Tam iyileşmenin ardından 5 yıl sonra kabul edilebilir.	
Kardiyovasküler hastalıklar		



Tablo 8. devamı

Kardiyak, 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.	Kanıt düzeyi belirtilemiyor
Göz hastalıkları		
Glokom, ablatio retina	KontROLSUZ Olgular uygun değildir.	Kanıt düzeyi belirtilemiyor
Uveit/ irit/ sklerit	Akut inflamasyon varlığında uygun değil ancak iyileştiğinde donör olabilir.	
Hematolojik hastalıklar		
Anemi	Altta yatan 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.	Çok düşük kanıt düzeyi ^{1, 29-31}



Tablo 8. devamı

Orak hücre trait	Orak hücre taşıyıcılarının bağışçı olmasında G-CSF ile ilgili beklenmeyen advers olay, ciddi advers saptanmamış ancak G-CSF kullanımına dikkat.	Çok düşük kanıt düzeyi ⁹⁹
Sferositoz/ eliptositoz	Uygun değil	Düşük kanıt düzeyi ^{1, 29-31}
Koagülasyon bozukluğu	SVÖ, arteriyel tromboz, tekrarlayan venöz tromboz, hemofili veya vWF eksikliği olanlar donör olamaz.	
Kemik iliği yetmezliği	Hassas ve spesifik tanısal testlerle kardeş donörlerin etkilendiği gösterilerek bağışçı olabilirler	
Nötropeni, Lenfopeni	Etiyolojiye göre değerlendirme gerekmektedir ise de, $<1.0 \times 10^9$ nötrofil/L ya da $< 0.5 \times 10^9$ lenfosit/L altında donör olamaz.	
Lökositoz, Lenfositoz	Etiyolojiye göre değerlendirme gerekmektedir.	
İTP	Semptomatik ve kronik olgularda donör seçilemez, ancak iyileşmiş olgularda olabilir.	Çok düşük kanıt düzeyi ^{1, 29-31}
MDS/JMML	Etkilenen kardeş donörlerin kullanımıyla elde edilen sonuçlar suboptimal olup, PBSC mobilizasyonunda başarısızlık, yavaş ve yetersiz engrafman, greft yetmezliği, erken relapslar ve donör kaynaklı miyeloid kötü huylu hastalıklara yatkınlık vardır.	Çok düşük kanıt düzeyi ¹⁰⁷⁻¹⁰⁸
Kanserler	Donör Olamazlar	Yüksek kanıt düzeyi ^{1, 32-37}
İmmün yetmezlik hastalıkları		



Tablo 8. devamı

Primer immün yetmezlikler	Kardeş donörler önerilmekte ancak taşıyıcı durumundan bahsedilmemektedir. Hasta grup donör olamaz.	Düşük kanıt düzeyi ^{1, 24, 38-50}
Wiskott Aldrich Sendromu	Hafif semptomatik taşıyıcıdan X'e bağlı trombositopeni için başarılı bir transplant gerçekleştirildiği bildirilmektedir. Hasta grup donör olamaz.	Çok düşük kanıt düzeyi ¹⁰⁹
Kronik Granülatöz hastalık	Kardeş donörler önerilmekte ancak taşıyıcı durumundan bahsedilmemektedir. Hasta grup donör olamaz.	Çok düşük kanıt düzeyi ¹¹⁰
Kas iskelet hastalıkları		Çok düşük kanıt düzeyi ^{1,51-52}
Osteomyelit	Kür sonrası 2 yıl ertelenmeli	Çok düşük kanıt düzeyi ^{1,51-52}
Sistemik otoimmün hastalıklar	Eğer >1 organ etkilenmişse	
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.	Düşük kanıt düzeyi ^{1,53-56}
Endokrin hastalıklar		



Tablo 8. devamı

Diabetes Mellitus	İnsülin ya da oral antidiyabetik kullanım ihtiyacı olanlar	Düşük kanıt düzeyi ^{1,57-61}
Hipertiroidi, Hipotiroidi	Tiroid fonksiyonları normal olan olgular donör olabilirler, kontrolsüz olgular uygun değildir.	
Nörolojik Hastalıklar		
Epilepsi	Atak olmadan tedavisiz 3 yıl geçirenler donör olabilir.	Çok düşük kanıt düzeyi ^{1,19}
Serebral palsi	Uygulanabilen olgularda uygundur.	Çok düşük kanıt düzeyi ^{1,19}
Psikiyatrik hastalıklar		
Depresyon/mental durum bozukluğu olanlar		
Dikkat eksikliği, hiperaktivite	Kontrollü olgular uygundur.	Çok düşük kanıt düzeyi ^{1,62}
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 G-CSF uygulaması kontrendike olduğu için, hamileler periferik kök hücre donörü olamazlar.	Çok düşük kanıt düzeyi ⁶³
Enfeksiyon hastalıkları		Düşük kanıt düzeyi ⁸⁴⁻⁸⁶

**Tablo 8.** devamı

38,1°C'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	
Tifüs	X	
İnsan T lenfotropik virus I/II enfeksiyonu	X	
Leishmaniazis (Kala-azar)	X	
Lepra	X	
Menenjit	X	



Tablo 8. devamı

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.
---------	--



Tablo 8. devamı

Toksoplazma	Klinik iyileşme sonrası 6 ay gecikme	
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		Çok düşük kanıt düzeyi ^{76,86, 87-92}
Zayıflatılmış bakteri ve virüs içeren aşılar (BCG, sarı humma, kızamıkçık, kızamık, poliomyelit (oral), kabakulak, zayıflatılmış canlı tifo ateş aşısı, zayıflatılmış canlı kolera aşısı)	4 hafta ertelenmelidir	
Ölü bakteri içeren aşılar (Kolera, tifo, kapsüler polisakkarit tifo ateşi 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 12 ay geçmişse ve klinik bulgu yoksa kabul edilebilir	



Tablo 8. devamı

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 altta 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.	Çok düşük kanıt düzeyi ⁹³⁻⁹⁶
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. Annenin 18-35 yaş 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 °C).

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

Obstetrik problemler: 2.000 gramın altında yeni doğan, erken membran rüptürü, preeklampsi, 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.

Diabetik Donör: Risk durumu endokrin konsültasyonu ile belirlenir. Donör anti-diabet 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 mikrobiyal pozitiflik durumu olanlar. Donörde CMV pozitifliği olan donörler; Alıcı CMV negatif, CMV pozitif donör olması halinde alıcıya verilecek kan ürünleri filtreden geçirilerek lökosit 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 aşılanmalıdırlar. 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;

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' nin (WMDA) dışlama ölçütlerine uyulmalıdır** (Uzman görüşü).
- **Pediyatrik donörler aile içi donörler olduğundan, aile içi donör dışlama ölçütleri uygulanmalı, ilave olarak bilimsel çalışmalarda Pediyatrik Donör Dışlama Tablosu'nda yer alan hallerde dışlanmalıdır** (Uzman görüşü).
- **Obstetrik problemler 2.000 gr altında yeni doğan, erken membran rüptürü, 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).

KAYNAKLAR

1. Worel N, Buser A, Greinix HT, Häggglund H, Navarro W, Pulsipher MA, Nicoloso de Faveri G, Bengtsson M, Billen A, Espino G, Fechter M, Giudice V, Hölig K, Kanamori H, Kodera Y, Leitner G, Netelenbos T, Niederwieser D, van Walraven SM, Rocha V, Torosian T, Vergueiro C, Weisdorf D, Yabe H, Halter JP. Suitability criteria for adult related donors: a consensus statement Network for Blood and Marrow Transplantation Standing Committee on Donor Issues. Biol Blood Marrow Transplant 2015;21:2052-2060.
2. Tigue CC, McKoy JM, Evens AM, Trifilio SM, Tallman MS, Bennett CL. 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.
3. Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. Br J Surg 1973;60:646-649.
4. Donor suitability working group WMDA meeting Munich 2018.
5. Andrews NC. Disorders of Iron Metabolism. New England Journal of Medicine 1999;341:1986-1995.
6. Pietrangelo A. Haemochromatosis Gut 2003 Suppl 2:23-30.
7. Franchini M. Hereditary iron overload: Update on pathophysiology, diagnosis, and treatment. American Journal of Hematology 2006;81:202-209.
8. http://www.med-guidelines.org.uk/index.php/Crigler-Najjar_Syndrome
9. http://www.med-guidelines.org.uk/index.php/Gall-Bladder_Disease
10. http://www.med-guidelines.org.uk/index.php/Inflammatory_Bowel_Disease
11. Ahmad I, Kiss T, Lachance S, Roy J, Cohen S. Allogeneic hematopoietic stem cell collection from a donor with end-stage renal disease. Bone Marrow Transplant 2012;47:157-158.
12. Nasilowska-Adamska B, Perkowska-Ptasinska A, Tomaszewska A, Serwacka A, Marianska B. Acute glomerulonephritis in a donor as a side effect of allogeneic peripheral blood stem cell mobilization with granulocyte colonystimulating factor. J Hematol 2010;92:765-768.
13. Funakoshi Y, Nazneen A, Nakashima Y, Nakashima K, Okada M, Taguchi T, Moriuchi H. Possible involvement of G-CSF in IgA nephropathy developing in an allogeneic peripheral blood SCT donor. Bone Marrow Transplant 2010;45:1477-1478.



14. WMDA donor medical suitability recommendations. Retrieved from, http://www.worldmarrow.org/donorsuitability/index.php/Main_Page; 2016.
15. http://www.med-guidelines.org.uk/index.php/Kidney_Disease
16. Kristensen SD, Knuuti J, Saraste A, Anker S, Bøtker HE, Hert SD, Ford I, Gonzalez-Juanatey JR, Gorenk B, Heyndrickx GR, Hoeft A, Huber K, Jung B, Kjeldsen KP, Longrois D, Lüscher TF, Pierard L, Pocock S, Price S, Roffi M, Sirnes PA, Sousa-Uva M, Voudris V, Funck-Brentano C; Authors/Task Force Members. New ESC/ESA guidelines on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management. *Eur Heart J* 2014;35:2344-2345.
17. Fleisher LA, Fleischmann KE, Auerbach AD, Barnason SA, Beckman JA, Bozkurt B, Davila-Roman VG, Gerhard-Herman MD, Holly TA, Kane GC, Marine JE, Nelson MT, Spencer CC, Thompson A, Ting HH, Uretsky BF, Wijeyesundera DN; American College of Cardiology; American Heart Association. 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 Am Coll Cardiol* 2014;64:e77-e137.
18. De Hert S, Imberger G, Carlisle J, Diemunsch P, Fritsch G, Moppett I, Solca M, Staender S, Wappler F, Smith A; Task Force on Preoperative Evaluation of the Adult Noncardiac Surgery Patient of the European Society of Anaesthesiology. Preoperative evaluation of the adult patient undergoing non-cardiac surgery: guidelines from the European Society of Anaesthesiology. *Eur J Anaesthesiol* 2011;28:684-722.
19. Halter J, Kadera Y, Ispizua AU, Greinix HT, Schmitz N, Favre G, Beldomero H, Niederwieser D, Apperley JF, Gratwohl A. Severe events in donors after allogeneic hematopoietic stem cell donation. *Haematologica* 2009; 94:94-101.
20. Despotis, GJ, Goodnough, LT, Dynis, M, Baorto D, Spitznagel E. Adverse events in platelet apheresis donors: a multivariate analysis in a hospital-based program. *Vox Sanguinis* 1998;77:24-32.
21. http://www.med-guidelines.org.uk/index.php/Heart_Congenital_Defect
22. Parkkali T, Volin L, Siren MK, Ruutu T. Acute iritis induced by granulocyte colony-stimulating factor used for mobilization in a volunteer unrelated peripheral blood progenitor cell donor. *Bone Marrow Transplant* 1996;17:433-434.
23. Tsuchiyama J, Imajo K, Sakaguchi N, Yoshino T, Suzaki N, Kondo E, Kawata N, Okada K, Maeda T, Tomiyama Y, Tsubota T. 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.



24. Hough RE, Snowden JA, Wulffraat NM. Haemopoietic stem cell transplantation in autoimmune diseases: a European perspective. *Br J Haematol* 2005;128:432-459.
25. Lang CJ, Heckmann JG, Neundorfer B. Creutzfeldt-Jakob disease via dural and corneal transplants. *J Neurol Sci* 1998;160:128-139.
26. Tullo AB, Buckley RJ, Kelly T, Head MW, Bennett P, Armitage WJ, Ironside JW. Transplantation of ocular tissue from a donor with sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Clin Experiment Ophthalmol* 2006;34:645-649.
27. Armstrong RA. Creutzfeldt-Jakob disease and vision. *Clin Exp Optom* 2006;89:3-9.
28. Oishi A, Otani A, Sasahara M, Kojima H, Nakamura H, Yodoi Y, Yoshimura N. Granulocyte colony-stimulating factor protects retinal photoreceptor cells against light-induced damage. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008;49:5629-5635.
29. Pilo F, Baronciani D, Depau C, Targhetta C, Pani M, Manconi R, Fadda MG, Mamusa AM, Angelucci E. Safety of hematopoietic stem cell donation in glucose 6 phosphate dehydrogenase-deficient donors. *Bone Marrow Transplant* 2013;48:36-39.
30. Adler BK, Salzman DE, Carabasi MH, Vaughan WP, Reddy VV, Prchal JT. Fatal sickle cell crisis after granulocyte colony-stimulating factor administration. *Blood* 2001;97:3313-3314.
31. Grigg AP. Granulocyte colony-stimulating factor-induced sickle cell crisis and multiorgan dysfunction in a patient with compound heterozygous sickle cell/beta⁰ thalassemia. *Blood* 2001;97:3998-3999.
32. Niederwieser D, Gentilini C, Hegenbart U, Lange T, Moosmann P, Pönisch W, Al-Ali H, Raida M, Ljungman P, Tyndall A, Urbano-Ispizua A, Lazarus HM, Gratwohl A. Transmission of donor illness by stem cell transplantation: should screening be different in older donors? *Bone Marrow Transplant* 2004;34:657-665.
33. Nalesnik MA, Woodle ES, Dimaio JM, Vasudev B, Teperman LW, Covington S, Taranto S, Gockerman JP, Shapiro R, Sharma V, Swinnen LJ, Yoshida A, Ison MG. Donor-transmitted malignancies in organ transplantation: assessment of clinical risk. *Am J Transplant* 2011;11:1140-1147.
34. Green M, Covington S, Taranto S, Wolfe C, Bell W, Biggins SW, Conti D, DeStefano GD, Dominguez E, Ennis D, Gross T, Klassen-Fischer M, Kotton C, LaPointe-Rudow D, Law Y, Ludrosky K, Menegus M, Morris MI, Nalesnik MA, Pavlakis M, Pruett T, Sifri C, Kaul D. 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.



35. Gandhi MJ, Strong DM. Donor derived malignancy following transplantation: a review. *Cell Tissue Bank* 2007;8:267-286.
36. Otero L, de Souza DC, de Cassia Tavares R, Gomes BE, Padilha TF, Bouzas LF, de Souza Fernandez T, Abdelhay E. 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;35:734-736.
37. Browne PV, Lawler M, Humphries P, McCann SR. Donor-cell leukemia after bone marrow transplantation for severe aplastic anemia. *N Engl J Med* 1991; 325:710-713.
38. Smith CI, Aarli JA, Biberfeld P, Bolme P, Christensson B, Gahrton G, Hammarström L, Lefvert AK, Lönnqvist B, Matell G, Myasthenia gravis after bonemarrow transplantation. Evidence for a donor origin. *N Engl J Med* 1983;309:1565-1568.
39. Grau JM, Casademont J, Monforte R, Marín P, Grañena A, Rozman C, Urbano-Márquez A. Myasthenia gravis after allogeneic bone marrow transplantation: report of a new case and pathogenetic considerations. *Bone Marrow Transplant* 1990;5:435-437.
40. 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.
41. Sturfelt G, Lenhoff S, Sallerfors B, Nived O, Truedsson L, Sjöholm AG. 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.
42. Lazarus JH. Pre-conception counselling in Graves' disease. *Eur Thyroid J* 2012;1:24-29.
43. Vial T, Gallant C, Choqu-Kastylevsky G, Descotes J. Treatment of drug-induced agranulocytosis with haematopoietic growth factors: a review of the clinical experience. *BioDrugs Clin Immunotherap Biopharmac Gene Ther* 1999;11:185-200.
44. Tajiri J, Noguchi S. Antithyroid drug-induced agranulocytosis: how has granulocyte colony-stimulating factor changed therapy? *Thyroid* 2005;15:292-297.
45. Tighe CC, McKoy JM, Evens AM, Trifilio SM, Tallman MS, Bennett CL. 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.
46. Campbell IK, Rich MJ, Bischof RJ, Hamilton JA. 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.



47. Burt RK, Fassas A, Snowden J, van Laar JM, Kozak T, Wulffraat NM, Nash RA, Dunbar CE, Arnold R, Prentice G, Bingham S, Marmont AM, McSweeney PA. Collection of hematopoietic stem cells from patients with autoimmune diseases. *Bone Marrow Transplant* 2001;28:1-12.
48. Rivero Fernandez M, Lopez San Roman A, Garrido Gomez E, Rodríguez Gandía MA, Ruiz Del Arbol Olmos L, Milicua Salameo JM. Filgrastim in refractory Crohn's disease with an intraabdominal abscess. *Gastroenterol Hepatol* 2007;30:232-233.
49. Roth L, Macdonald JK, McDonald JW, Chande N. Sargramostim (GM-CSF) for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;CD008538.
50. Snowden JA, Biggs JC, Milliken ST, Fuller A, Staniforth D, Passuello F, Renwick J, Brooks PM. 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.
51. Gladden K, Spill GR. Iliac fracture after a bone marrow biopsy. *Pm R* 2011;3:1150-1152.
52. <http://www.med-guidelines.org.uk/index.php/Fibromyalgia>
53. 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.
54. 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, 5th ed. Retrieved from, <http://www.factwebsite.org>; 2012.
55. Tulpule S, Shaw BE, Makoni P, Little AM, Madrigal JA, Goldman JM. Severe allergic reaction with anaphylaxis to G-CSF (lenograstim) in a healthy donor. *Bone Marrow Transplant* 2009;44:129-130.
56. Tholpady A, Chioseal I, Lyons JJ, Baird K, Leitman SF. Systemic hypersensitivity reaction mimicking anaphylaxis after first filgrastim administration in a healthy donor. *Transfusion* 2013;53:1146-1147.
57. WMDA donor medical suitability recommendations. <https://share.wmda.info/display/DMSR/Diabetes+mellitus#/>
58. Pulsipher MA, Chitphakdithai P, Miller JP, Logan BR, King RJ, Rizzo JD, Leitman SF, Anderlini P, Haagenson MD, Kurian S, Klein JP, Horowitz MM, Confer DL. Adverse events among 2408 unrelated donors of peripheral blood stem cells :results of a prospective trial from the National Marrow Donor Program. *Blood* 2009;113:3604-3611.



59. Spitzer T, McAfee S, Poliquin C, Colby C. 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.
60. Adams JP, Murphy PG. Obesity in anaesthesia and intensive care. *Br J Anaesth* 2000;85:91-108 .
61. WMDAdonormedicalsuitabilityrecommendaitions.Retrievedfromhttps://share.wmda.info/display/DMSR/Osteoporosis
62. WMDAdonormedicalsuitabilityrecommendaitions.Retrievedfromhttps://share.wmda.info/display/DMSR/Depression#
63. Dalal PG, Bosak J, Berlin C. Safety of the breast-feeding infant after maternal anesthesia. *Pediatric Anesthesia* 2014;24:359-371.
64. Locasciulli A, Alberti A, Bandini G, Polchi P, Arcese W, Alessandrino P, Bosi A, Testa M, Bacigalupo A. Allogeneic Bone Marrow Transplantation From HBsAg+ Donors: A Multicenter Study From the Gruppo Italiano Trapianto di Midollo Osseo (GITMO). *The American Society of Hematology* 1995.
65. Chakrabarti S, Mukherjee S. Prevention and treatment of hepatitis virüs infections in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Mediterranean Journal of Hematology and Infectious Diseases*, 2009;1:e2009017.
66. Lau GK, Lie AK, Kwong YL, Lee CK, Hou J, Lau YL, Lim WL, Liang R. A case-controlled study on the use of HBsAg-positive donors for allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Blood* 2000;96:452-458.
67. Strasser SI, McDonald G.B. Hepatitis viruses and hematopoietic cell transplantation: A guide to patient and donor manegement. *Blood* 1999;93:1127-1136.
68. Shuhart MC, Myerson D, Childs BH, Fingeroth JD, Perry JJ, Snyder DS, Spurgeon CL, Bevan CA, McDonald GB. Marrow transplantation from hepatitis C virüs seropositive donors: Transmission rate and clinical course. *Blood* 1994;pp 3229-3235.
69. Vance EA, Soiffer RJ, McDonald GB, Myerson D, Fingeroth J, Ritz J. Prevention of transmission of hepatitis C virus in bone marrow transplantation by treating the donor with alphainterferon. *Transplantation* 1996;62:1358-1360.
70. Tong MJ, Blatt LM, McHutchison JG, Co RL, Conrad A. Prediction of response during interferon alfa 2b therapy in chronic hepatitis C patients using viral and biochemical characteristics: A comparison. *Hepatology* 1997;26:1640-1645.
71. Pergam SA, Xie H, Sandhu R, Pollack M, Smith J, Stevens-Ayers T, Ilieva V, Kimball LE, Huang ML, Hayes TS, Corey L, Boeckh MJ. Efficiency and Risk Factors for CMV Transmission in Seronegative Hematopoietic Stem Cell



- Recipients. Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American SHERociety for Blood and Marrow Transplantation. 2012;18:1391-1400.
72. Nichols WG, Corey L, Gooley T, Davis C, Boeckh M. 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;185:273-282.
 73. Walker CM, van Burik JA, De For TE, Weisdorf DJ. Cytomegalovirus infection after allogeneic transplantation: comparison of cord blood with peripheral blood and marrow graft sources. Biol Blood Marrow Transplant 2007;13:1106-1115.
 74. WMDAdonormedicalsuitabilityrecommendaitons. Retrievedfrom,<https://share.wmda.info/display/DMSR/HIV+infection#>
 75. Styczynski J, Reusser P, Einsele H, de la Camara R, Cordonnier C, Ward KN, Ljungman P, Engelhard D; Second European Conference on Infections in Leukemia. 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 Transplantation 2004;43:757-770 .
 76. Guidelines for Preventing Infectious Complications among Hematopoietic Cell Transplant Recipients: A Global Perspective. Biology of Blood and Marrow Transplantation: Journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation, 2009;15: 1143-1238.
 77. 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;2:2852-2886.
 78. Ahmad S. Pathogenesis, immunology, and diagnosis of latent Mycobacterium tuberculosis infection. Clin Dev Immunol 2011;17.
 79. Golden MP, Vikram HR. Extrapulmonary tuberculosis: an overview. Am Fam Phys 2005;72:1761-1768.
 80. World Health Organisation. Global Tuberculosis Report 2012
 81. 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
 82. Morris MI, Daly JS, Blumberg E, Kumar D, Sester M, Schluger N, Kim SH, Schwartz BS, Ison MG, Humar A, Singh N, Michaels M, Orlowski JP, Delmonico F, Pruett T, John GT, Kotton CN. Diagnosis and Management of Tuberculosis in Transplant Donors: A Donor-Derived Infections Consensus Conference Report. American Journal of Transplantation 2012;12:2288-2300.



83. Ip MSM, Yuen KY, Woo PCY, Luk WK, Tsang KW, Lam WK, Liang RH. Risk factors for pulmonary tuberculosis in bone marrow transplant recipients. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 1998;158:1173-1177.
84. WMDAdonormedical suitability recommendations. <https://share.wmda.info/display/DMSR/Syphilis#/>
85. WMDAdonormedical suitability recommendations. Retrieved from <https://share.wmda.info/display/DMSR/Malaria#/>
86. Buisson M, Fleurent B, Mak M, Morand P, Chan L, Ng A, Guan M, Chin D, Seigneurin JM. Novel Immunoblot Assay Using Four Recombinant Antigens for Diagnosis of Epstein-Barr Virus Primary Infection and Reactivation. *Journal of Clinical Microbiology* 1999;37:2709-2714.
87. Muhsen IN., Aljurf M, Wingard JR, Poland GA, Komanduri KV, Whitaker JA, Hashmi SK. Vaccinating donors for hematopoietic cell transplantation: a systematic review and future perspectives. *Vaccine* 2018;36:6043-6052.
88. Storek J, Dawson M, Lim L, Burman BE, Stevens-Ayers T, Viganego F, Herremans MM, Flowers ME, Witherspoon RP, Maloney DG, Boeckh M. Efficacy of donor vaccination before hematopoietic cell transplantation and recipient vaccination both before and early after transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2003;33:337-346.
89. Parkkali T, Käyhty H, Hovi TR, Olander RM, Roivainen M, Volin L, Ruutu T, Lahdenkari M, Ruutu P. 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;39:179-188.
90. Wimperis JZ, Brenner MK, Prentice HG, Reittie JE, Karayiannis P, Griffiths PD, Hoffbrand AV. Transfer of a functioning humoral immune system in transplantation of T-lymphocyte-depleted bone marrow. *Lancet* 1986;32:339-343
91. Ambati A, Boas LS, Ljungman P, Testa L, de Oliveira JF, Aoun M, Colturato V, Maeurer M, Machado CM. Evaluation of pretransplant influenza vaccination in hematopoietic SCT: a randomized prospective study. *Bone Marrow Transplant* 2015;50:858-864.
92. Leung AY, Chow HC, Kwok JS, Lui CK, Cheng VC, Yuen KY, Lie AK, Liang R. Safety of vaccinating sibling donors with live-attenuated varicella zoster vaccine before hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2007;39:661-665.
93. WMDA donor medical suitability recommendations. Retrieved from <https://share.wmda.info/display/DMSR/Alcohol+intake#/>



94. Rosario Pac M, Arnedo A, Montaner MD, Prieto P, García J, Izuel M, León P, López JA, Echevarría JM. Epidemic outbreak of hepatitis B from the tattoo in gypsy families. *Rev Esp Salud Publica* 1996;70:63-69.
95. Ernst E, Sherman KJ. Is acupuncture a risk factor for hepatitis? Systematic review of epidemiological studies. *J Gastroenterol Hepatol* 2003;18:1231-1233.
96. Hayes MO, Harkness GA. Body piercing as a risk factor for viral hepatitis: an integrative research review. *Am J Infect Control* 2001;29:271-274.
97. Pilo F, Baronciani D, Depau C, Targhetta C, Pani M, Manconi R, Fadda MG, Mamusa AM, Angelucci E. Safety of hematopoietic stem cell donation in glucose 6 phosphate dehydrogenase-deficient donors. *Bone Marrow Transplant* 2013;48:36-39.
98. Adler BK, Salzman DE, Carabasi MH, Vaughan WP, Reddy VV, Prchal JT. Fatal sickle cell crisis after granulocyte colony- stimulating factor administration. *Blood* 2001;97:3313-3314.
99. Gereklioglu C, Asma S, Korur A, Tepebaşı S, Aytan P, Yeral M, Kozanoglu I, Boga C, Ozdogu H. Granulocyte-colony stimulating factor administration among hemoglobin S trait donors: A single center experience from the Eastern Mediterranean region. *J Clin Apher.* 2018;33:65-71.
100. Mathews V, Srivastava A, Chandy M. Allogeneic stem cell transplantation for thalassemia major. *Hematol Oncol Clin North Am* 2014;28:1187-1200.
101. Dvorak CC, Hassan A, Slatter MA, Hönig M, Lankester AC, Buckley RH, Pulsipher MA, Davis JH, Güngör T, Gabriel M, Bleesing JH, Bunin N, Sedlacek P, Connelly JA, Crawford DF, Notarangelo LD, Pai SY, Hassid J, Veys P, Gennery AR, Cowan MJ. 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;134:935-943.
102. Balashov D, Shcherbina A, Maschan M, Trakhtman P, Skvortsova Y, Shelikhova L, Laberko A, Livshits A, Novichkova G, Maschan A. 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;21:1955-1962.
103. Boelens JJ, Wynn RF, O'Meara A, Veys P, Bertrand Y, Souillet G, Wraith JE, Fischer A, Cavazzana-Calvo M, Sykora KW, Sedlacek P, Rovelli A, Uiterwaal CS, Wulffraat N. Outcomes of hematopoietic stem cell transplantation for Hurler's syndrome in Europe: a risk factor analysis for graft failure. *Bone Marrow Transplant* 2007;40:225-233.
104. Devillier R, Dalle JH, Kulasekararaj A, D'aveni M, Clément L, Chybicka A, Vigouroux S, Chevallier P, Koh M, Bertrand Y, Michallet M, Zecca M, Yakoub-



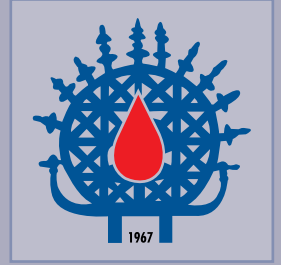
- Agha I, Cahn JY, Ljungman P, Bernard M, Loiseau P, Dubois V, Maury S, Socié G, Dufour C, Peffault de Latour R. Unrelated alternative donör transplantation for severe acquired aplastic anemia: a study from the French Society of Bone Marrow Transplantation and Cell Therapies and the EBMT Severe Aplastic Anemia Working Party. *Haematologica* 2016;101:884-890.
105. Samarasinghe S, Webb DK. How I manage aplastic anaemia in children. *Br J Haematol* 2012;157:26-40.
106. Dufour C, Veys P, Carraro E, Bhatnagar N, Pilon M, Wynn R, Gibson B, Vora AJ, Steward CG, Ewins AM, Hough RE, de la Fuente J, Velangi M, Amrolia PJ, Skinner R, Bacigalupo A, Risitano AM, Socie G, Peffault de Latour R, Passweg J, Rojo A, Tichelli A, Schrezenmeier H, Hochsmann B, Bader P, van Biezen A, Aljurf MD, Kulasekararaj A, Marsh JC, Samarasinghe S2. 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;171:585-594.
107. de Witte T, Bowen D, Robin M, Malcovati L, Niederwieser D, Yakoub-Agha I, Mufti GJ, Fenaux P, Sanz G, Martino R, Alessandrino EP, Onida F, Symeonidis A, Passweg J, Kobbe G, Ganser A, Platzbecker U, Finke J, van Gelder M, van de Loosdrecht AA, Ljungman P, Stauder R, Volin L, Deeg HJ, Cutler C, Saber W, Champlin R, Giralt S, Anasetti C, Kröger N. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for MDS and CMML: recommendations from an international expert panel. *Blood* 2017;129:1753-1762.
108. 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;1310:111-118.
109. Ozsahin H, Cavazzana-Calvo M, Notarangelo LD, Schulz A, Thrasher AJ, Mazzolari E, Slatter MA, Le Deist F, Blanche S, Veys P, Fasth A, Bredius R, Sedlacek P, Wulffraat N, Ortega J, Heilmann C, O'Meara A, Wachowiak J, Kalwak K, Matthes-Martin S, Gungor T, Ikinciogullari A, Landais P, Cant AJ, Friedrich W, Fischer A. 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;111:439-445.
110. Soncini E1, Slatter MA, Jones LB, Hughes S, Hodges S, Flood TJ, Barge D, Spickett GP, Jackson GH, Collin MP, Abinun M, Cant AJ, Gennery AR. Unrelated donör and HLA-identical sibling haematopoietic stem cell transplantation cure chronic granulomatous disease with good long-term outcome and growth. *Br J Haematol* 2009;145:73-83.

KANITA DAYALI HEMATOPOİETİK KÖK HÜCRE
DONÖR KILAVUZU

DONÖR TAKİBİ

X. BÖLÜM

TÜRK HEMATOLOJİ DERNEĞİ





DONÖR TAKİBİ

Donör takibini nasıl ve ne kadar süre yapalım?

Hematopoetik kök hücre donörleri G-CSF uygulamasından sonra 10 yıl, G-CSF uygulanmayan donörler ise işlemten sonra 12 ay takip edilmelidir (Çok düşük kanıt düzeyi) (1-2). 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).

Hematopoetik 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 bağlı 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. G-CSF kullanımı sonrası MDS/AML risk artışı bugüne dek saptanmamakla birlikte bu konudaki çekince, bu donörlerin izlem süresinin uzun olmasının gerekesidir.

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 donörler 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 TURKOK 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

- **Hematopoetik 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 TURKOK ile iletişime geçilerek kullanılan mevcut donör takip işlemi geliştirilebilir.**

KAYNAKLAR

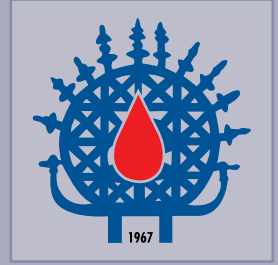
1. Walreven SM, Nicoloso-de Faveri G, Axdorph-Nygell UA, Douglas KW, Jones DA, Lee SJ, Pulsipher M, Ritchie L, Halter J, Shaw BE; WMDA Ethics and Clinical working groups. Family donör care management: principles and recommendations. Bone Marrow Transplant 2010;45:1269-1273.
2. Schmidt A, Mengling T, Hernández-Frederick CJ, Rall G, Pingel J, Schetelig J, Ehninger G. Retrospective Analysis of 37,287 Observation Years after Peripheral Blood Stem Cell Donation. Biol Blood Marrow Transplant 2017;23:1011-1020.

KANITA DAYALI HEMATOPOİETİK KÖK HÜCRE
DONÖR KILAVUZU

DONÖR KAYITLARI

XI. BÖLÜM

TÜRK HEMATOLOJİ DERNEĞİ





DONÖR KAYITLARI

Avrupa Birliği'nin 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, GVHH, yan etki ve mortalite bilgileri

İşlem Takip Dosyası: Kordon kanı saklanmasını 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 belirtildiği 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 kullanıldıktan ya da imha edildikten sonraki 30 yıl boyunca saklanmalıdır** (Tümü için Ulusal kanun ve yönetmelikler, uluslararası standartlar).

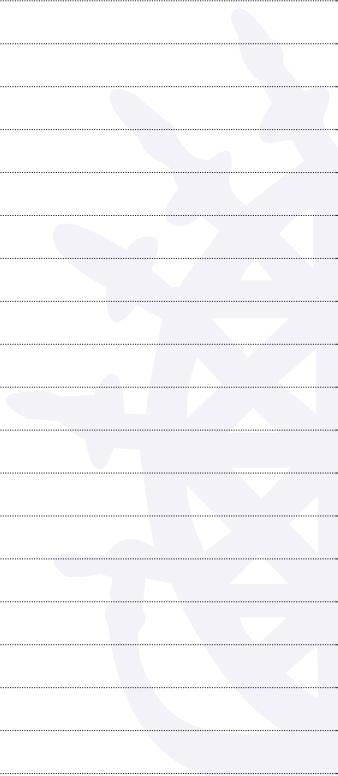
Teşekkür

Kılavuzu özen ile gözden geçiren ve değerli katkıları olan Klara Dalva, Mutlu Arat, Fatma Oğuz Savran, Leyla Kaynar, Neslihan Andıç ve Gürhan Poçan'a teşekkür ederiz.





NOTLAR





Dernek Adresi: Mall of İstanbul Rezidans Süleyman Demirel Bulvarı
7A Blok No: 26, 34306 Başakşehir, İSTANBUL

Her Türlü Gönderim ve Yazışmalar İçin Adres:

Turan Güneş Bulv. İlkbahar Mah. Fahreddin Paşa Sokağı (eski 613. Sok.) No: 8 Çankaya, ANKARA

Tel : +90 312 490 98 97 (pbx)

Faks : +90 312 490 98 68

E-posta : thd@thd.org.tr - thdofis@thd.org.tr