



T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

SAĞLIKLI DONÖRLERDE HEMATOPOİETİK
KÖK HÜCRE SAYISI VE BUNU ETKİLEYEN
FAKTÖRLER

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Erol ÜNALDI

KAYSERİ - 2023



T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**SAĞLIKLI DONÖRLERDE HEMATOPOİETİK
KÖK HÜCRE SAYISI VE BUNU ETKİLEYEN
FAKTÖRLER**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Erol ÜNALDI

Tez Danışmanı
Prof. Dr. Musa KARAKÜKCÜ

KAYSERİ-2023

TEŞEKKÜR

Tez çalışmam boyunca bilgi ve deneyimleriyle bana destek olan ve yardımlarını esirgemeyen değerli danışman hocam Prof. Dr. Musa KARAKÜKCÜ'ye

Tez hazırlama sürecimde bana yol gösteren ve emeğini esirgemeyen değerli hocam Doç. Dr. Ebru YILMAZ'a

Süreç boyunca bana yardımcı olan Çocuk Kemik iliği Transplantasyon Ünitesi hemşiresi Gülbahar CİLAVDAROĞLU'na ve Çocuk Kemik iliği Transplantasyon Ünitesi koordinatörü Koray DÖRTERLER'e ve Erciyesi Üniversitesi Aferez Birimi Çalışanlarına

İstatistik çalışmalarında bana yardımcı olan Arş. Gör. İlayda YERLİTAŞ'a, Doç. Dr. Gözde ERTÜRK ZARARSIZ'a ve arkadaşım İsmail BAHADIR'a

Zorlu asistanlık sürecinde emeği geçen tüm hocalarıma, beraber çalıştığım asistan arkadaşlarıma ve bu zorlu süreci en başından sonuna birlikte göğüslediğimiz değerli dostum Dr. Mesut KARA'ya

Sadece bu çalışma sürecinde değil tüm hayatım boyunca desteklerini esirgemeyen kıymetli Anneme ve değerli Babama

Varlığıyla ve desteğiyle her zaman yanımda olan kardeşim Dr. Ebru VAROL'a

Hayatımıza anlam katan oğullarım Ömer Faruk ve Ahmet Selim'e

Gösterdiği sabır ve özveri ile dayanma gücümü arttıran yol arkadaşım, sevgili eşim Burcu'ya

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım...

Dr. Erol ÜNALDI

Kayseri, 2023

KISALTMALAR

AAP	: Amerikan Pediatri Akademi
ALL	: Akut Lenfoblastik Lösemi
Allo-HKHN	: Allojenik Hematopoietik Kök Hücre Nakli
AML	: Akut Miyeloid Lösemi
CMV	: Sitomegalovirüs
DSM	: Diagnostic and statistical manual of mental disorders
EKH	: Embriyojenik Kök Hücre
GVHH	: Graft Versus Host Hastalığı
HKH	: Hematopoietik Kök Hücre
HKHN	: Hematopoietik Kök Hücre Nakli
HL	: Hodgkin Lenfoma
HLA	: Human Leukocyte Antijen
ICD-10	: Uluslararası Hastalık Sınıflandırması-10
IL-2	: İnterlökin-2
iPKH	: İndüklenmiş Pluripotent Kök Hücre
LDH	: Laktat Dehidrogenaz
MCH	: Mean Corpuscular Hemoglobin
MCV	: Mean Corpuscular Volum
MHC	: Majör Histokompatibilite Kompleksi
MM	: Multiple Miyelom
NHL	: Non-Hodgkin Lenfoma
NMDP	: Ulusal İlik Donör Programı
PBQ	: Kişilik İnanç Ölçeği (Personality Belief Questionnaire)
PRCA	: Saf Kırmızı Hücre Aplazisi
RBC	: Kırmızı Kan Hücresi
VKI	: Vücut Kitle İndeksi
VOD	: Veno-Oklüziv Hastalık
WBC	: White Blood Cell

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
KISALTMALAR	ii
İÇİNDEKİLER.....	iii
TABLO LİSTESİ.....	v
ŞEKİL ve GRAFİK LİSTESİ	vii
ÖZET	viii
ABSTRACT	xi
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Kök Hücreler	3
2.1.1. Kök Hücre Çeşitleri	5
2.1.2. Hematopoietik Kök Hücre Nakli.....	7
2.1.2.1. Hematopoietik Kök Hücre Nakli Tarihi	8
2.1.2.2. Hematopoietik Kök Hücre Nakli Endikasyonları	8
2.1.2.3. Hematopoietik Kök Hücre Nakli Çeşitleri	9
2.1.2.4. Donör Seçimi.....	10
2.1.2.5. Kök Hücre Elde Edilmesi	12
2.1.2.6. Hematopoietik Kök Hücre Nakli Komplikasyonları.....	14
2.1.2.6.1. Greft Başarısızlığı.....	14
2.1.2.6.1.1. Enfeksiyonlar	15
2.1.2.6.1.2. Genito-Üriner Toksisite	15
2.1.2.6.1.3. Hepatik Toksisite.....	16
2.1.2.6.1.4. Akut Graft-Versus-Host Hastalığı.....	16
2.1.2.6.1.5. Kronik Graft-Versus-Host Hastalığı	18
2.1.2.6.1.6. Geç Komplikasyonlar	19
2.1.2.7. Donör Seçimini Etkileyen Faktörler	19
2.1.2.7.1. İnsanlarda Kişilik Özellikleri.....	21
3. MATERYAL ve METHOD	27
4. BULGULAR.....	35
5. TARTIŞMA.....	53
6. SONUÇ.....	59

7. KAYNAKÇA.....	61
ONAY.....	74



TABLO LİSTESİ

Tablo 1.	Allojenik hematopoietik kök hücre nakli için klinik endikasyonlar.....	9
Tablo 2.	Akut Graft-Versus-Host Hastalığı olan hastaların sınıflandırılması	17
Tablo 3.	Ulusal İlik Donör Programı (NMDP) kemik iliği donörleri tarafından bildirilen semptomlar. N = 9601 (88).....	21
Tablo 4.	Vericilerin cinsiyet dağılımı	35
Tablo 5.	Vericilerin yakınlık derecesi.....	36
Tablo 6.	Vericilerin yaş, boy, ağırlık ve vücut kitle indeksi verilerinin analizi.....	37
Tablo 7.	Vericilerin nakil yaş gruplarına göre verilerinin analizi.....	37
Tablo 8.	Vericilerin doku uyum dağılımları	38
Tablo 9.	Vericilerin kan gruplarının dağılımı	39
Tablo 10.	Vericilerin Sub Grubu Antijenleri ve Kell Kan Grubu dağılımları.....	40
Tablo 11.	Vericilerin tam kan sayımı parametrelerinin analizi.....	41
Tablo 12.	Vericilerin sedimentasyon ve CRP verilerinin analizi	41
Tablo 13.	Vericilerin koagülasyon verilerinin analizi	42
Tablo 14.	Vericilerin vitamin ve ferritin verilerinin analizi.....	42
Tablo 15.	Vericilerin lenfosit alt gruplarının dağılımı	43
Tablo 16.	Vericilerin immünglobulin düzeylerinin dağılımı	43
Tablo 17.	Vericilerin biyokimyasal verilerinin analizi.....	44
Tablo 18.	Vericilerin CD34/mikrolitre dağılımı	45
Tablo 19.	Cinsiyet ve nakil yaşa göre oluşturulan gruplar arasında CD34 düzeylerinin karşılaştırılması.....	45
Tablo 20.	Yaş, Vücut ağırlığı, Boy, 18 yaş altı boy SDS ve vücut ağırlığı SDS ve 18 Yaş Üstü VKI ile CD34 düzeyleri arasındaki korelasyon	46
Tablo 21.	Vericilerin tam kan sayımı parametreleri, CRP ve sedimentasyon verilerinin CD34 düzeyi ile korelasyonu	47
Tablo 22.	Vericilerin koagülasyon parametreleri ile CD34 düzeyleri arasındaki korelasyon	48
Tablo 23.	Vericilerin vitamin ve ferritin değerleri ile CD34 düzeyi arasındaki korelasyon analizi	48
Tablo 24.	Vericilerin biyokimyasal verileri ile CD34 düzeyleri arası korelasyon analizi.....	49

Tablo 25.	Hastaların CD34 düzeyi ile lenfosit alt grupları ve immünglobulin düzeyleri arasındaki korelasyon analizi.....	50
Tablo 26.	Vericilerin kan grupları ile CD34 düzeyleri arasındaki istatistiksel analiz.	51
Tablo 27.	Vericilerin Rh kan grubuna göre CD34 düzeyleri arasında istatistiksel analizi.....	51
Tablo 28.	Vericilerin kişilik özelliklerine göre CD34+ sayısı arasındaki istatistiksel analizi.....	52
Tablo 29.	Regresyon analizinin değerlendirilmesi.....	52



ŞEKİL ve GRAFİK LİSTESİ

Şekil 1.	Kök hücre gelişimi	5
Şekil 2.	Oosit gelişimi ve kök hücre oluşumu	7
Şekil 3.	Allojenik kök hücre nakli	12
Şekil 4.	PBQ-S1 Kişilik İnanç Ölçeği anketi ve skorlaması	33
Grafik 1.	Vericilerin cinsiyet dağılım grafiği	36
Grafik 2.	Vericilerin yakınlık derecesi dağılım grafiği	36
Grafik 3.	Vericilerin doku uyum dağılımları grafiği	38
Grafik 4.	Vericilerin kan gruplarının dağılım grafiği	39
Grafik 5.	Vericilerin Kan Sub grubu antijenleri ve Kell kan grubu dağılım grafiği ..	40
Grafik 6.	Vericilerin CD34 kök hücre sonuçlarının dağılımı	45

SAĞLIKLI DONÖRLERDE HEMATOPOİETİK KÖK HÜCRE SAYISI VE BUNU ETKİLEYEN FAKTÖRLER

ÖZET

Amaç: Hematopoietik kök hücre nakli (HKHN) birçok hematolojik, metabolik, immünolojik ve kalıtsal hastalıkların tedavisine umut olmuştur. Allojenik hematopoietik kök hücre nakli (Allo-HKHN), çeşitli hematolojik hastalıklar için potansiyel iyileştirici bir tedavi sunmaktadır. Allo-HKHN etkinliğini belirleyen birçok faktör vardır. Alıcının hastalığı, altta yatan komorbid nedenler, naklin yapılma zamanı gibi etkenlerin yanı sıra verici seçimi ve kök hücre miktarı ve kaynağı naklin başarısını oldukça etkilemektedir. Verici seçiminde insan lökosit antijeni (HLA) uyumu, yaş, cinsiyet, vücut ağırlığı, ABO kan grubu uyumu gibi parametreler değerlendirilir. Ayrıca vericiden toplanan CD34 pozitif kök hücre sayısında nakil başarısını etkileyen önemli faktörlerden biridir. Bu çalışmada Allo-HKHN’de sağlıklı vericilerden toplanan kök hücre sayısını etkileyen faktörleri ve vericilerin kişilik özelliklerinin kök hücre sayısı üzerine etkilerini araştırılmıştır.

Gereç Ve Yöntem: Allo-HKHN için nakil sırasında 1-53 yaş arasındaki kök hücre vericilerinin retrospektif olarak dosyalarından ve hastane veri tabanından bilgilerine ulaşılmıştır. Hastalara ait yaş, cinsiyet, vücut ağırlığı, tam kan sayımı parametreleri, sedimentasyon, serum ferritin, vitamin B12, folik asit, biyokimyasal değerler ve kemik iliği CD34 (+) kök hücre sayısı değerlendirmeye alınmıştır.

Ayrıca ulaşılabilen 47 sayıda 18 yaş üzerindeki vericiye PBQ-S1 Kişilik İnanç Ölçeği anketi uygulanmıştır. Bu teste göre 10 kişilik özelliği değerlendirilmiştir. Bu sayede kişilik özelliklerinin kök hücre sayısına etkisinin olup olmadığı araştırılmıştır.

Bulgular: Erciyes Çocuk Kemik İliği Nakli Merkez’inde 2011-2023 yılları arasında Allo-HKHN yapılan sağlıklı 159 verici çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya alınan donörlerin 74’ü erkek (%46,5); 85’i kadın (%53,5) idi. Vericilerin CD34 (+) düzeyleri, demografik özellikleri ve kişilik özellikleri ile CD34 (+) düzeyleri arasındaki korelasyon analizleri değerlendirilmiştir.

CD34 (+) kök hücre ortalaması $252,15 \pm 191,36$ /mikrolitre (min 23-max 1395/mikrolitre) olarak bulundu. CD34 (+) kök hücre sayısı erkeklerde ortalama $191 \pm 74,11$ /mikrolitre,

kızlarda ortalama $225 \pm 85,12$ /mikrolitre olarak bulundu. Arada istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.

Vericilerin nakil sırasındaki ortalama yaşı $14,03 \pm 10,49$ yıl (min 1-max 53 yıl) idi ve yaş ile CD34 arasında anlamlı düzeyde negatif korelasyon saptanmıştır. Vericilerin ortalama vücut ağırlıkları $45,4 \pm 27,6$ kg (min 8-max133 kg), ortalama boyları $1,39 \pm 0,28$ m (min 0,73-max 1,87m) olarak bulundu. Vücut ağırlığı, boy ve VKI ile CD34 (+) düzeyleri arasında anlamlı negatif korelasyon görüldü ancak onsekiz yaş altı boy SDS ve onsekiz yaş altı vücut ağırlığı SDS ile CD34 (+) düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı korelasyon görülmedi. Bu durum CD34 düzeylerinin obezite veya zayıflıktan çok, yaşla vücut kitlesi artmakta olduğu için yaş ile ilgili olduğunu göstermektedir.

Tam kan sayımı parametrelerinden WBC, platelet sayısı, nötrofil sayısı ve lenfosit sayısı ile CD34 arasında pozitif yönlü anlamlı korelasyon saptanırken, hemoglobin, MCV, ve MCH ile CD34 arasında negatif yönlü anlamlı korelasyon saptanmıştır. İstatistiksel olarak negatif/pozitif yönde korelasyonlar görülsede regresyon analizinde sadece lenfosit düzeyi anlamlı bulundu. Lenfositler yaşla azalırlar yani çocukluk çağında lenfosit sayısı da CD34 sayısı da yüksektir. Normal aralıklardaki lenfosit düzeylerindeki azalma yaşla ilgili olabilir, bu durum aynı zamanda CD34 kök hücre sayısındaki azalma ile ilişkili olabilir.

Vericilerin biyokimyasal verileri ile CD34+ düzeyleri arası korelasyon analizinde ürik asit, total bilirubin, direk bilirubin, total protein ve gama glutamil transferaz düzeyi ile anlamlı negatif korelasyon; kalsiyum, fosfor, aspartat amino transferaz, laktat dehidrogenaz ve alkalen fosfataz düzeyi arasında anlamlı pozitif korelasyon saptandı. Bu parametrelerden kalsiyum düzeyleri regresyon analizinde en anlamlı olan idi. Kalsiyum, kemik metabolizması kemik iliği kök hücreleri ile ilişkili olabilir ama bu konuda literatürde yeterli bilgi yok yeni araştırmalara ihtiyaç vardır.

Bu çalışmada kişilik özellikleri ile kök hücre sayısı arasındaki istatistiksel değerlendirilme yapılmıştır. Vericilerin kişilik özelliklerinin istatistiği PBQ kişilik inanç ölçeği yardımı ile değerlendirilmiş olup analiz sonucuna göre Antisozyal kişilik özelliğine yakınlığı olan verici sayısı 21, bu vericilerin CD34+ kök hücre ortalama değeri: $118,14$ standart sapması $69,69$ (min 30-max 322) /mikrolitre olarak görüldü. Narsist kişilik özelliğine yakınlığı olan vericilerin sayısı 21 olup bu vericilerin CD34+ kök hücre ortalama değeri: $209,23$

standart sapması 223,31 (min 50-max 1111) /mikrolitre olarak görüldü. Vericilerin kişilik özelliklerine göre CD34 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı sonuç tespit edilmiştir. Narsist kişilik özelliğine yatkınlığı olan vericilerde istatistiksel olarak anlamlı derecede CD34+ kök hücre sayısı yüksek tespit edildi.

Sonuç: HKHN sırasında hastaya verilen kök hücre sayısı nakil başarısını etkilemektedir. Kök hücre sayısına etki eden faktörlerin belirlenmesi kaliteli verici seçiminde yol gösterici olacaktır. Burada yaş çok önemli bir etkidir. Vücut ağırlığının yaşla artmasından dolayı yaşa göre değerleri alındığında anlamı ilişki bulunamadı. Lenfosit düzeylerindeki azalma da yaşla ilgili olabilir, bu durum aynı zamanda CD34 kök hücre sayısındaki azalma ile ilişkili olabilir. Diğer etki eden biyokimyasal faktörler hakkında literatürde yeterli çalışma yoktur ve bu konuda daha geniş çalışmalara ihtiyaç vardır. Kişilik özellikleri ile de kök hücre sayıları arasında anlamlı ilişki olabilir. Bu konuda daha geniş vaka serilerinde çalışmalara ihtiyaç olduğu açıktır.

Anahtar Kelimeler: Allojenik kök hücre nakli, kök hücre sayısı, donör, kişilik özellikleri

THE NUMBER OF HEMATOPOIETIC STEM CELLS IN HEALTHY DONORS AND AFFECTING FACTORS

ABSTRACT

Objective: Hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) has provided hope for the treatment of many hematological, metabolic, immunological and hereditary diseases. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (Allo-HSCT) offers a potential curative treatment for various hematological diseases. There are many factors that determine the effectiveness of allo-HSCT. Factors such as the recipient's disease, underlying comorbid causes, time of transplantation, as well as donor selection and the amount and source of stem cells greatly affect the success of the transplantation. In donor selection, parameters such as human leukocyte antigen (HLA) compatibility, age, gender, body weight, and ABO blood group compatibility are evaluated. In addition, the number of CD34 positive stem cells collected from the donor is one of the important factors affecting the success of transplantation. In this study, the factors affecting the number of stem cells collected from healthy donors in Allo-HSCT and the effects of the personality characteristics of the donors on the number of stem cells were investigated.

Materials And Methods: For allo-HSCT, information about stem cell donors between the ages of 1 and 53 at the time of transplantation was obtained retrospectively from their files and the hospital database. Age, gender, body weight, complete blood count parameters, sedimentation, serum ferritin, vitamin B12, folic acid, biochemical values and bone marrow CD34 (+) stem cell count of the patients were evaluated.

Additionally, the PBQ-S1 Personality Belief Scale survey was administered to 47 donors over the age of 18. According to this test, 10 personality traits were evaluated. In this way, it was investigated whether personality traits had an effect on the number of stem cells.

Results: 159 healthy donors who underwent Allo-HSCT at Erciyes Children's Bone Marrow Transplant Center between 2011 and 2023 were included in the study. 74 of the donors included in the study were male (46.5%); 85 of them were women (53.5%). Correlation analyzes between donors' CD34 (+) levels, demographic characteristics and personality traits and CD34 (+) levels were evaluated.

The average CD34 (+) stem cell was found to be $252.15 \pm 191.36/\text{microliter}$ (min 23-max

1395/microliter). The average CD34 (+) stem cell count was found to be 191 ± 74.11 /microliter in boys and 225 ± 85.12 /microliter in girls. There was no statistically significant difference.

The average age of donors at the time of transplantation was 14.03 ± 10.49 years (min 1-max 53 years) and a significant negative correlation was detected between age and CD34. The average body weight of the donors was 45.4 ± 27.6 kg (min 8-max 133 kg) and their average height was 1.39 ± 0.28 m (min 0.73-max 1.87 m). A significant negative correlation was observed between body weight, height and BMI and CD34 (+) levels, but no statistically significant correlation was observed between height SDS under eighteen years of age and body weight SDS under eighteen years of age and CD34 (+) levels. This shows that CD34 levels are related to age rather than obesity or thinness, as body mass increases with age.

While a positive significant correlation was detected between the complete blood count parameters WBC, platelet count, neutrophil count, and lymphocyte count and CD34, a negative significant correlation was detected between hemoglobin, MCV, and MCH and CD34. Although statistically negative/positive correlations were observed, only the lymphocyte level was found to be significant in the regression analysis. Lymphocytes decrease with age, that is, both the lymphocyte count and CD34 count are high in childhood. The decrease in lymphocyte levels within normal ranges may be related to age, and this may also be related to the decrease in the number of CD34 stem cells.

In the correlation analysis between biochemical data of donors and CD34 (+) levels, a significant negative correlation was found with uric acid, total bilirubin, direct bilirubin, total protein and gamma glutamyl transferase levels; A significant positive correlation was detected between calcium, phosphorus, aspartate amino transferase, lactate dehydrogenase and alkaline phosphatase levels. Of these parameters, calcium levels were the most significant in the regression analysis. Calcium and bone metabolism may be related to bone marrow stem cells, but there is not enough information on this subject in the literature and new research is needed.

In this study, a statistical evaluation was made between personality traits and stem cell number. The statistics of the personality characteristics of the donors were evaluated with the help of the PBQ personality belief scale, and according to the analysis results, the

number of donors with a tendency to antisocial personality trait was 21, the average CD34+ stem cell value of these donors was: 118.14, and the standard deviation was 69.69 (min 30-max 322) /microlitre. The number of donors with a predisposition to narcissistic personality traits was 21, and the mean CD34+ stem cell value of these donors was 209.23 and the standard deviation was 223.31 (min 50-max 1111)/microlitre. Statistically significant results were found between CD34 levels according to the personality characteristics of the donors. A statistically significant higher number of CD34+ stem cells was detected in donors with a predisposition to narcissistic personality traits.

Conclusion: The number of stem cells given to the patient during HSCT affects the success of the transplant. Determining the factors affecting the number of stem cells will guide the selection of a quality donor. Age is a very important factor here. Since body weight increases with age, no significant relationship was found when values were taken according to age. The decrease in lymphocyte levels may also be related to age, which may also be related to the decrease in the number of CD34 stem cells. There are not enough studies in the literature about other affecting biochemical factors and larger studies are needed on this subject. There may be a significant relationship between personality traits and stem cell numbers. It is clear that studies on larger case series are needed on this subject.

Keywords: Allogeneic stem cell transplantation, number of stem cells, donor, personality traits

1. GİRİŞ ve AMAÇ

İnsanoğlu var olduğundan bu yana yaşam kalitesini artırmak için, içgüdüsel olarak, hastalıklar ve tedavi yöntemleri üzerine sayısız çalışmalar yapmış ve yeni tedavi yöntemleri geliştirmiştir. Bu çalışmaların neticelerinden biri olan kök hücrelerin keşfi; tedavisi mümkün olmayan birçok malign ve benign hematolojik, metabolik, immünolojik ve kalıtsal hastalıkların tedavisine umut olmuştur.

Kök hücreler içerisinde hematopoietik kök hücreler; farklılaşarak tüm kan hücrelerini oluşturabilen ve kendini yenileyebilen kemik iliğine yerleşmiş pluripotent hücrelerdir. Bu hücreler kemik iliğinde hematopoeze girerek farklı faktörlerle granulositopoez, eritropoez ve trombopoez aşamalarından geçip olgun kan hücrelerini oluştururlar. En fazla kemik iliğinde olmakla birlikte, periferik kan ve kordon kanında da bulunmaktadır.

Hematopoietik kök hücre nakli (HKHN); uygun şartlarda sağlıklı vericilerden alınan hematopoietik kök hücrelerin hastanın kemik iliğine yerleştirilmesi işlemidir. Hedef; hastanın malign hücrelerinin yok edilmesi ve devamında sağlıklı donörden alınan kök hücreler ile hematopoiezin devamının sağlanmasıdır. Son yıllardaki gelişmelerle beraber HKHN çocukluk çağıının maligniteleri, kemik iliği yetmezlikleri ve metabolik hastalıklar gibi birçok hastalıkta güvenli bir şekilde kullanılan küratif bir tedavi seçeneği olarak karşımıza çıkmaktadır.

Günümüzde HKHN'leri allojenik nakil, otolog nakil ve singeneik nakil olarak 3 şekilde yapılmaktadır. Allojenik hematopoietik kök hücre nakli (Allo-HKHN) doku tipi tam

uyumlu ya da kısmen uyumlu sağlıklı donörden toplanıp sonrasında uygun hazırlama rejimi ile hastaya verilir. Allojenik kök hücre kaynakları kemik iliği, periferik kan ve kordon kanı olarak sıralanabilir. Allo-HKHN'nin etkinliğini belirleyen birçok faktör vardır. Alıcının hastalığı, altta yatan komorbid nedenler, naklin yapılma zamanı gibi etkenlerin yanı sıra donör seçimi ve hematopoietik kök hücre kaynağı da naklin başarısını oldukça etkilemektedir.

Donör seçiminde HLA uyumu, yaş, cinsiyet, vücut ağırlığı ABO kan grubu uyumu gibi parametreler ile değerlendirilir. Yapılan az sayıda çalışmada donörden toplanan kök hücre sayısında farklılıklar olduğu gözlemlenmiştir. Bu çalışmada retrospektif olarak nakil için seçilen donörlerin kayıtlarının taranması ve donörlerin kişilik özelliklerinin anket aracılığı ile belirlenmesi planlanmıştır. Donörlerin HLA uyumu cinsiyeti yaşı antropometrik ölçümleri kan değerleri gibi parametreler dijital verilerden ve hasta dosyalarından taranmış olup "PBQ-S1 Kişilik İnanç Ölçeği" anketi ile donörlerin değerlendirilmesi yapılmıştır.

Bu verilerden yola çıkarak bu tez çalışmada 2011-2023 yılları arasında Erciyes Üniversitesi Pediatri Kemik İliği Ünitesinde yapılan Allo-HKHN'nde sağlıklı donörlerden toplanan kök hücre sayısını etkileyen faktörleri ve donörlerin kişilik özelliklerinin kök hücre sayısı üzerindeki etkilerini araştırılmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

Kök hücreler, kendini yenileme ve birden fazla hücre soyuna farklılaşma yeteneğine sahip hücre türleridir. Doku ve organların yapı taşları olarak kabul edilirler. Son yıllarda, onarım ve rejeneratif tıp için çalışılmış ve kullanılmıştır. Bu hücreleri sınıflandırmanın bir yolu, farklılaşma kapasitelerine dayanmaktadır. Totipotent kök hücreler, bir embriyonun herhangi bir hücresine yol açabileceği gibi, aynı zamanda embriyonik olmayan dokuya da yol açabilir. Pluripotent kök hücreler, üç embriyonik germ tabakasından herhangi biri ile sınırlıdır; ancak ekstra embriyonik dokuya farklılaşamazlar. Multipotent kök hücreler yalnızca bir germ hattı dokusuna farklılaşabilir. Oligopotent ve unipotent kök hücreler, tek bir hücre soyuna bağlı yetişkin organ dokularında görülür. Bu hücreleri ayırt etmenin bir başka yolu da kökenlerine dayanmaktadır. Kök hücreler, kemik iliği, amniyotik hücreler, yağ dokusu, göbek kordonu ve plasenta dokusu dahil olmak üzere farklı kaynaklardan elde edilebilir. Kök hücreler, modern rejeneratif tıptaki rollerine 1950'lerde gerçekleşen ilk kemik iliği nakli ile başlamıştır. Kök hücre terapileri, şu anda, genetik kan hastalıklarını tedavi etmek için geleneksel kökenlerin ötesinde bir dizi klinik koşul için endikedir ve önemli başarılar elde etmiştir.

2.1. Kök Hücreler

Kök hücreler, yaşamın her aşamasında bulunan, kendini yenileme ve çoklu hücre soylarına farklılaşma yeteneğine sahip benzersiz bir hücre popülasyonudur. Bu hücreler, farklılaşmış doku ve organlardaki spesifik hücre tiplerinin türetildiği kaynak

olduklarından, yenidoğanların gelişiminde ve yaralanma veya hastalıktan sonraki restoratif süreçlerde anahtar araçlardır (1). Yaşamın yenidoğan aşamasında kök hücreler, sürekli gelişim için gerekli olan çok sayıda hücre tipine ve soyuna farklılaşmaya ve çoğalmaya hizmet ederken, yetişkinlerde birincil rolleri doğası gereği rejeneratif ve restoratifdir (2). Kök hücreler, onları belirli fizyolojik rollerine izin veren terminal olarak farklılaşmış hücrelerden ayıran benzersiz özelliklere sahiptir. Kök hücrelerin birden fazla hücre tipine farklılaşma yeteneği, potansiyel olarak adlandırılır ve kök hücreler, kökenlerinin yanı sıra farklılaşma potansiyellerine göre de sınıflandırılabilir. Totipotent veya omnipotent kök hücreler, embriyonik dokular oluşturabilir ve bir yetişkin için gerekli olan tüm hücre soylarına farklılaşabilir. Pluripotent kök hücreler, her üç germ katmanına da farklılaşabilirken, multipotent kök hücreler yalnızca bir tür germ hattı dokusuna farklılaşabilir. Oligopotent ve unipotent kök hücreler, bir hücre soyuna bağlanmış yetişkin organ dokularında görülen ve ancak o soy içinde hücre tiplerine çeşitlenebilen tiplerdir (1). Embriyonik kök hücreler, bir blastokistin iç hücre kütesinden elde edilir ve totipotenttir. Kullanım alanları genellikle yasal ve etik faktörler nedeniyle sınırlıdır ve bu nedenle mezenkimal kök hücreler tipik olarak tercih edilir. Mezenkimal kök hücreler, hem yenidoğan hem de yetişkin dokularından izole edilebilir, ancak, embriyonik kök hücrelerle ilişkili etik sorunlar olmadan klinik ve araştırma amaçlı kullanımlarına olanak tanıyan çoklu hücre tiplerine farklılaşma yeteneğini korurlar (3).

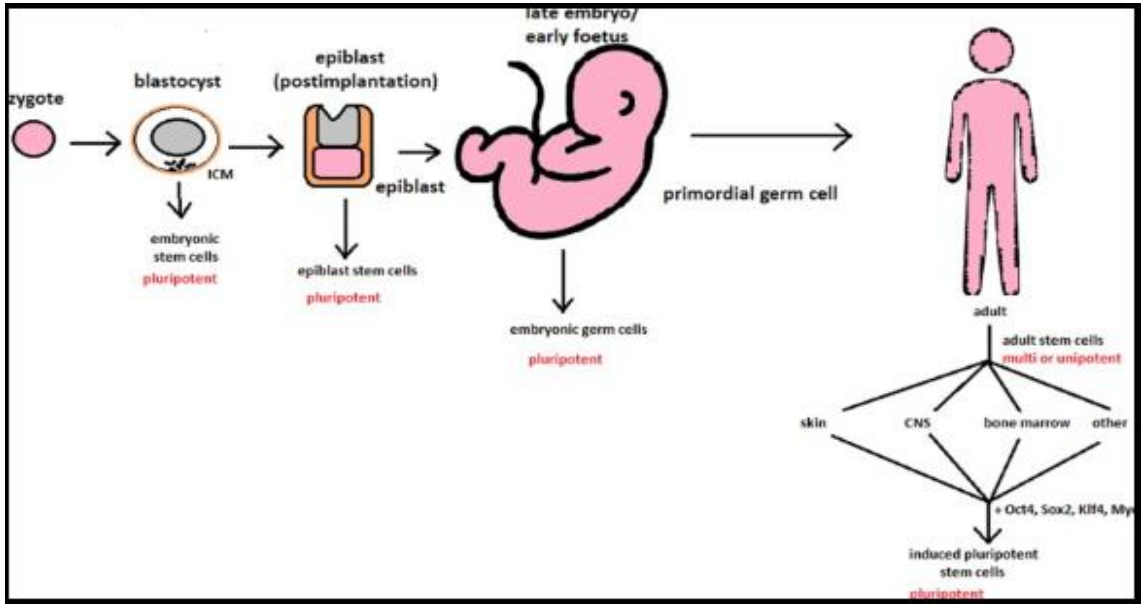
Kök hücrelerin diğer bir önemli özelliği, kendi kendini yenileme ve çoğalma yetenekleridir ve yaşlanan veya hasar görmüş hücrelerin yerini alacak sürekli bir soy kaynağı sağlar. Gelişim aşamasında bu çoğalma, bir yetişkine dönüşmek için gerekli olan büyümeye izin verir. Gelişim aşaması sona erdikten sonra, bu devam eden proliferasyon, doku veya organ yaralanması gerçekleştikten sonra hücresel düzeyde iyileşmeye ve restorasyona izin verir (2). Bu fizyolojik ve gelişimsel özellikler, kök hücreleri yalnızca bir avuç progenitör hücreden tüm doku ve organları oluşturabilme yetenekleri sayesinde rejeneratif tıp alanının ayrılmaz bir parçası haline getirir.

Kök hücreler, modern rejeneratif tıptaki rollerine 1956'da gerçekleşen ilk kemik iliği nakli ile başladı. Bu atılım, klinik tekniklerin daha da geliştirilmesi ve rafine edilmesiyle gelecekte olası tedavilere ışık tuttu ve kök hücrenin yolunu açtı (4, 5). Kök hücre tedavileri artık genetik kan hastalıklarını tedavi etmek için geleneksel kökenlerin ötesinde bir dizi klinik koşul için endikedir ve diğer tedavilerin yetersiz kaldığı yerlerde önemli

başarı elde etmiştir.

Şu anda rejeneratif tıp alanında kök hücrelerin en üretken klinik kullanımlarından biri kalıtsal kan hastalıklarını tedavi etmektir. Bu hastalıklarda genetik bir kusur veya kusurlar, hematopoietik kök hücre soyundan türetilen hücrelerin uygun işlevini engeller. Tedavi, normal işleyen kan hücrelerinin ömür boyu kendi kendini yenileyen kaynağı olarak hizmet etmesi için sağlıklı bir donörden genetik olarak normal hücrelerin implantasyonunu içerir. Ancak bu tedaviler uygun vericilerin mevcudiyeti ile sınırlıdır (6).

Şekil 1. Kök hücre gelişimi (20)



2.1.1. Kök Hücre Çeşitleri

Kök hücreler, normal biyolojik süreçler nedeniyle hasar görmüş ve yaşlanan hücrelerin yerini alması için kendi kendini yenileyen dokular için gereklidir. Hematopoietik kök hücrelerden türetilen hem miyeloid hem de lenfoid soy hücreleri nispeten kısa ömürlü hücre tipleridir ve sürekli yeni farklılaşmış yedek hücre kaynağı gerektirir (7). Hematopoietik kök hücreler (HKH), kemik iliğinde bulunan ve normal fizyolojik ve immünolojik işlevler için gereken çok sayıda kan hücresi türü için bir kaynak sağlayan hücrelerdir. HKH'ler prenatal dönemde hematopoieze başlarlar, postnatal dönemde de devam ederler. En fazla kemik iliğinde olmak üzere periferik kan, kordon kanı, prenatal döneme ait karaciğer ve dalak gibi organlarda da bulunurlar. Bu hücreler, asimetrik

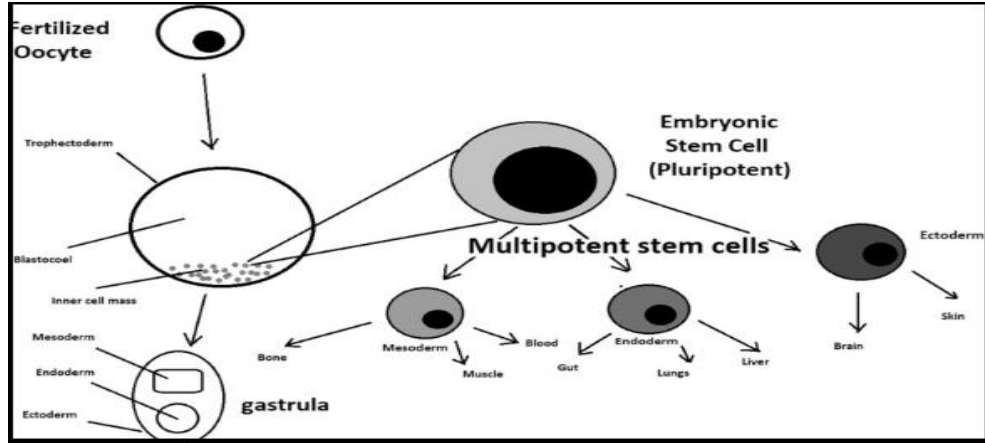
bölünme sürecinden geçmelerine izin veren fizyolojik bir niş içinde yaşarlar. Kök hücreler asimetrik olarak bölündüğünde, bölünmenin soyu bir özdeş yavru hücre içerir, ancak aynı zamanda farklılaşmış bir yavru hücrenin üretimi ile sonuçlanır. Bu yavru hücrelerin özel hücre tiplerine farklılaşması, hücrenin temas ettiği belirli mikro ortamlar, dışsal ipuçları ve büyüme faktörleri tarafından yönlendirilir. Bu mekanizma, nesillerin devam eden proliferasyonu ve farklılaşması meydana gelmesine rağmen, kemik iliği kök hücre sayılarının nispeten sabit kalmasına izin verir (7-9).

HKH'ler yetişkin dokusundan türetilmiş kök hücrelerin en çok çalışılan sınıfıdır ve klinik potansiyelleri rejeneratif tıp tarihinin erken dönemlerinde fark edilmiştir. 1960'lı yılların başında HKH'ler kemik iliğinden izole edildi ve kemik iliği kaynaklı kök hücre tedavilerinin etkinliğini göstermek için farelerde lösemi ile indüklenen terapötik modeller geliştirildi. Bu deneylerdeki başarı, tekniklerin daha da geliştirilmesine yol açtı ve 1970'ler ve 80'lerde klinik kök hücre nakilleri düzenli bir olay haline geldi ve bugün görmeye devam ettiğimiz kan hastalıkları üzerindeki etkisini yapmaya başladı (10, 11).

Kemik iliği, erişilebilirliği, kaynak olarak erken tanımlanması ve uzun araştırma geçmişi nedeniyle tarihsel olarak kök hücre toplama için baskın kök hücre elde edilme bölgesi olmuştur. Kök hücrenin kemik iliğinden izole edilmesi, invaziv ve ağrılı bir cerrahi prosedür içerir ve hastaneye yatma veya başka komplikasyonlar riski taşır. Hastalar ayrıca, diğer elde etme teknikleriyle karşılaştırıldığında, işlem sonrası artan ağrı ve işlem öncesi kaygı bildirmektedirler (12, 13). Bununla birlikte, kemik iliğinin başlangıçta periferik kan progenitor hücre toplama tekniklerinden 18 kat daha fazla hücre veren diğer toplama yöntemlerinden daha yoğun bir hücre kaynağı olduğu kanıtlanmıştır. Bununla birlikte, teknoloji ve yöntemler geliştikçe, periferik kan progenitor hücre toplanmasından önce hastaların bir sitokin tedavisi ile tedavi edilmesinin, istenen hücrelerin birçoğunu kan akışına mobilize ettiği ve bu tekniğin etkinliğini büyük ölçüde artırarak klinik olarak uygulanabilir hale getirdiği bulundu (14-16).

Genel olarak, bir kök hücre rezervuarı olarak kemik iliği, canlı bir kök hücre kaynağı olarak iyi anlaşılmış ve belgelenmiş geçmişi ve etkililik geçmişi ile ilgili bir klinik ve araştırma gerekliliği olmaya devam etmektedir. Avrupa Kan ve İlik Nakli Grubu'na göre, 1993-2005 döneminde kemik iliğinden elde edilen 27.770 hematopoietik kök hücre naklinden kaynaklanan yalnızca bir ölümcül olay kaydedildi (16).

Şekil 2. Oosit gelişimi ve kök hücre oluşumu (20)



Tarihsel olarak, en yaygın iki pluripotent kök hücre türü, embriyonik kök hücreleri (EKH) ve indüklenmiş pluripotent kök hücreleri (iPKH'ler) içerir (17). Bununla birlikte, EKH ve iPKH teknolojilerini geliştirmeye yönelik birçok araştırma çabasına rağmen, hala çok büyük klinik zorluklar bulunmaktadır. EKH ve iPKH teknolojilerinin ortaya koyduğu iki önemli sorun, nakledilen hücrelerin düşük hayatta kalma oranını ve tümörjenisiteyi içermesidir. Son zamanlarda araştırmacılar, amniyotik sıvı ve plasenta zarı gibi gebelik dokularından pluripotent kök hücreleri izole ettiler. Amniyotik epitel hücreleri ve amniyotik mezenkimal hücreler dahil olmak üzere insan amniyondan türetilen kök hücreler, birçok avantajlı özelliğe sahip olduğu bulunan nispeten yeni bir kök hücre kaynağıdır (17, 18).

Umbilikal Kord kök hücreleri, umbilikal kord kanı, perivasküler hücreleri, endotel hücreleri, koryon ve amniyon gibi çeşitli yerlerden alınabilir. Umbilikal kord kanı donör için minimum riskle alınabilir ve 1988'den beri hematopoietik kök hücre kaynağı olarak kullanılmaktadır. Kemik iliğinden elde edilen kök hücrelerle karşılaştırıldığında, umbilikal kord kaynaklı kök hücreler çok daha kolay bulunur (19, 20).

2.1.2. Hematopoietik Kök Hücre Nakli

HKHN, işlevsiz veya tükenmiş kemik iliği olan hastalarda sağlıklı hematopoietik kök hücrelerin uygulanmasını içerir. Bu, kemik iliği fonksiyonunu artırmaya yardımcı olur ve tedavi edilen hastalığa bağlı olarak, maligniteli tümör hücrelerini yok etmeye veya immün yetmezlik sendromları, hemoglobino patiler ve diğer hastalıklar gibi durumlarda işlevsiz olan kemik iliği hücrelerinin yerini alabilecek fonksiyonel hücreler oluşturmaya izin verir.

2.1.2.1. Hematopoietik Kök Hücre Nakli Tarihi

HKHN, ilk olarak 1950'lerde insanlarda araştırıldı ve sağlıklı kemik iliği bileşenlerinin miyelosuprese kemik iliğine infüzyonunun alıcıda işlevinin iyileşmesine neden olabileceğini gösteren fare modellerinde yapılan gözlemsel çalışmalarla keşfedildi (21). Bu, hayvan temelli çalışmalar, 1957'de New York'ta akut lösemili bir hastada monozigotik ikizlerde (syngeneic transplant) ilk başarılı kemik iliği nakli yapıldığında, insanlar üzerindeki klinik uygulamalar da kısa zamanda başladı ve işlemi gerçekleştiren doktor Donald E. Thomas, kemik iliği transplantasyonunun gelişimi konusundaki araştırmalarına devam etti ve daha sonra yaptığı çalışmalardan dolayı Nobel Fizyoloji ve Tıp Ödülü'nü aldı (22). İlk başarılı allojenik kemik iliği nakli, 1968'de Minnesota'da ciddi kombine immün yetmezlik sendromu olan bir pediatrik hasta için rapor edildi (23, 24).

2.1.2.2. Hematopoietik Kök Hücre Nakli Endikasyonları

HKHN için endikasyonlar, hastanın tıbbi durumuna, terapötik hedeflere ve kök hücrelerin mevcudiyetine ve kaynağına bağlıdır. 2006 yılında CIBMTR dünya çapında 400'den fazla nakil merkezinden veri toplayarak hematolojik malignitelerin (ve premalign durumların) allo-HKHN için en yaygın endikasyonlar olduğunu raporladı. Bu rapora göre Akut miyeloid lösemi (AML), allojenik HKHN'lerin %33'ünü, akut lenfoblastik lösemi (ALL) %16'sını, kronik miyeloid lösemi %6'sını, diğer lösemiler ve prelösemiler %18'ini, Hodgkin lenfoma (HL) ve Non - Hodgkin lenfoma (NHL) %12'sini ve multipl miyelom (MM) %3'ünü oluşturmaktadır (25). Sistemik ve retrospektif çalışmalar, geleneksel immünosüpresif tedavi ile karşılaştırıldığında, edinilmiş aplastik anemide, Şiddetli Kombine İmmün Yetmezliği Sendromu (SCID), Talasemi major, Orak Hücre Anemisi, Kronik granümatöz hastalık, Lökosit adezyon eksikliği, Chediak-Higashi sendromu, Kostman sendromu, Fanconi anemisi, Blackfan-Diamond anemisi ve enzimatik bozukluklar gibi bening hastalıklarda HKHN ile daha iyi bir sonuç göstermiştir. Ayrıca, kök hücre naklinin rolü, Sistemik Skleroz, Sistemik Lupus Eritematosus dahil olmak üzere otoimmün hastalıklarda araştırılmaktadır ve tekrarlayan-düzelen Multipl Skleroz gibi vakalarda şimdiden umut vericidir (26, 27).

Tablo 1. Allojenik hematopoietik kök hücre nakli için klinik endikasyonlar

Malign Bozukluklar	Malign Olmayan Bozukluklar
*Akut Miyeloid Lösemi	*Aplastik Anemi
*Akut Lenfoblastik Lösemi	*Paroksizmal Nokturnal
*Kronik Miyeloid Lösemi	Hemoglobinüri
*Miyelodisplastik Sendromlar	*Fanconi Aplastik Anemisi
*Miyeloproliferatif Bozukluklar	*Blackfan-Diamond Anemisi
*Non-Hodgkin Lenfoma	*Talasemi Majör
*Hodgkin Hastalığı	*Orak Hücre Anemisi
*Kronik Lenfositik Lösemi	*Şiddetli Kombine İmmün Yetmezlik
*Multipil Myeloma	*Wiskott-Aldrich Sendromu
*Jüvenil Kronik Miyeloid Lösemi	*Kalıtsal Metabolitik Hastalıklar

2.1.2.3. Hematopoietik Kök Hücre Nakli Çeşitleri

HKH; otolog, singeneik ve allojenik olmak üzere 3 çeşittir. HKH kaynağının seçimi donör mevcudiyetine ve transplantasyon endikasyonuna bağlıdır. Otolog kök hücre nakli alıcının kendisinden alınan kök hücrelerin özel koşullardan geçirilip yüksek doz kemoterapi veya radyoterapi verildikten sonra kendisine aktarılması iken, Allo-HKHN HLA tam uyumlu ya da kısmen uyumlu donörden alıcıya kök hücre transferidir. Singeneik kök hücre nakli ise tek yumurta ikizleri arasında yapılan kök hücre nakli olup alıcı ve donörün genetik özellikleri ve HLA antijenleri aynı olduğu için Graft versus Host Hastalığı (GVHH) beklenmez. Önceden sitotoksik tedavi ve kemik iliği veya periferik kanın ağır malign tutulumu genellikle otolog HKH'lerin kullanımını engeller. Allojenik nakiller için HLA uyumlu kardeş donörler tercih edilir; ancak hastaların %30 'undan daha azının uygun bir donörü vardır (28). Kardeş donörü olmayan hastaların, gönüllü kayıtları aracılığıyla fenotipik olarak HLA uyumlu akraba dışı bir donör bulma şansı % 30-40'tır (29). Kordon kanı HKH'lerinin gelişimi, pediatrik ve yetişkin hastalar için allojenik donör bulma şansını artırmıştır (30-32)

Otolog, singeneik veya allojenik HKH'ler, malign hematolojik ve hematolojik olmayan hastalıklar için miyeloablative kemoradyoterapi sonrası hematopoietik iyileşmeyi destekler. Singeneik veya allojenik HKH'ler, edinilmiş kemik iliği fonksiyonu bozuklukları (örn., aplastik anemi) ve konjenital hematopoietik veya immünolojik

kusurların (örn., talasemi ve şiddetli kombine immün yetmezlik sendromu) düzeltilmesi için kullanılır (33, 34).

Allo-HKHN, çeşitli hematolojik maligniteler için standart bir tedavi seçeneği haline gelmiştir (Tablo 1). Ek olarak allojenik HKHN, birçok immün yetmezlik durumu, metabolik bozukluk (örn; Hurler Sendromu) ve kusurlu hematopoietik durumlar (örn; şiddetli aplastik anemi, talasemi) için standart bir tedavidir.

2.1.2.4. Donör Seçimi

Allo-HKHN'de kök hücreler, alıcı dışındaki bir donörden elde edilir. Verici ve alıcı, genellikle 6. kromozomda yer alan Major Histocompatibility Complex (MHC) türetilen HLA için aynıdır veya "eşleşir" (35, 36). Bir haplotip olarak tanımlanan tek bir MHC aleli seti, her bir ebeveynden kalıtılır ve HLA çiftleriyle sonuçlanır. En önemli HLA'lar arasında HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-DR ve HLA-DQ lokusları bulunur. Kardeşler arasında, HLA-B ve HLA-C'yi kodlayan genler, MHC'de birbirine o kadar yakın yerleştirilmiştir ki, biri olmadan diğeri nadiren kalıtılır. Sonuç olarak, kardeşler arasındaki bir HLA eşleşmesi, HLA-A, -B ve -DR için eşleştirildikleri için " 6' da 6 " olarak anılır; ancak gerçekte tüm HLA antijenleri için eşleştirilirler (37).

Allo-HKHN için donör seçimi, hastanın hastalığı, hastalık durumu ve bir donör elde etmenin aciliyeti dahil olmak üzere çeşitli faktörleri hesaba katar. Bir hasta için Allo-HKHN düşünüldüğünde, tamamen HLA uyumlu bir kardeş tercih edilen donör kaynağıdır, çünkü bu allojenik kök hücre kaynağında greft reddi ve GVHH riski en düşüktür. Daha önce açıklandığı gibi, her ebeveynden bir haplotip kalıtılır ve basit Mendel genetiği ile iki kardeşin aynı haplotipleri paylaşma olasılığının 1:4 olması beklenir. HLA uyumlu bir kardeşe sahip olma olasılığı, belirli bir ailedeki kardeş sayısı ile artar (37).

Öncelikle HLA-A ve HLA-B lokusları arasında geçiş (mayoz sırasında kromozomlar arasında geçiş yapan genetik materyal) için yaklaşık %1 şans vardır. Tek bir HLA uyumsuzluğu olan bir kardeş kullanan Allo-HKHN'nin klinik sonuçları, HLA tam uyumlu bir kardeşe sahip olanlara benzerdir (38).

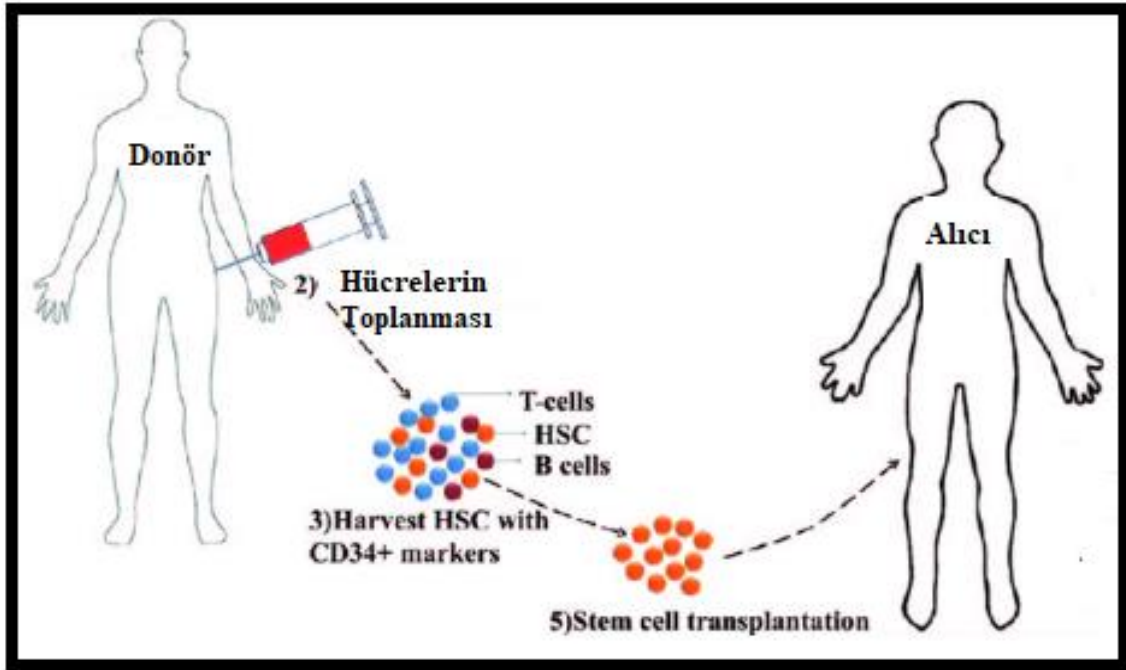
HLA tam uyumlu kardeş vericisi olmayan hastalar için, allojenik kök hücre kaynakları akraba olmayan HLA tam uyumlu donör, kısmen HLA uyumlu kordon kanı ünitesi veya kısmen HLA uyumlu aile üyesini içerir(39, 40). Yakın bir HLA uyumlu gönüllü

hematopoietik kök hücre donörü, yaklaşık altı milyon potansiyel donörü içeren Amerika Birleşik Devletleri'ndeki Ulusal İlik Donör Programı gibi bir kemik iliği donör sicili aracılığıyla tanımlanabilir. Birçok HLA fenotipi mümkündür, bu da bazen eşleşen akraba olmayan bir donörün tanımlanmasını zor ve zaman alıcı hale getirir. Hem hasta hem de donörün etnik kökenine bağlı olarak, HLA uyumlu akraba dışı donör belirleme olasılığı %50 ile %80 arasındadır.

Akraba olmayan bir donör kullanmanın önemli bir dezavantajı, HLA uyumlu akraba olmayan bir donörü belirlemek ve temin etmek için gereken ortalama sürenin yaklaşık 2-3 ay olmasıdır, bu zaman aralığı, hızla ilerleyen maligniteleri olan hastalar için çok uzun olabilir (41, 42). Allo-HKHN için akraba olmayan bir kemik iliği donörüne alternatif kök hücre kaynağı umbilikal kord kanıdır (41-43). Umbilikal kord kök hücrelerinin başlıca avantajları, 4 haftadan daha kısa sürede elde edilebilmeleri ve 6 HLA'dan 2'sine kadar eşleşmeyen umbilikal kord kanı ünitelerinin bile Allo-HKHN için kullanılabilir olmasıdır. Umbilikal kord kanı ünitelerinin en büyük dezavantajı ise özellikle yetişkinlerde nispeten yüksek derecede greft reddi ile ilişkili olmalarıdır (39-43). Engraftman ve tedaviye bağlı mortalite, umbilikal kord hücre dozu ile doğrudan ilişkili görünmektedir; genellikle mevcut olan küçük hacimli (50-150 mL) kord kanı, yetişkin hastalarda düşük kök hücre dozlarına neden olur. Hücre dozu sınırlaması, birden fazla kord kanı ünitesi kullanılarak veya haploidentik aile üyelerinden CD34 + hücrelerinin geçici desteğiyle aşılabılır (44, 45). Diğer önemli dezavantaj ise, kord kanı ünitesi bir kez kullanıldığında, donör lenfosit infüzyonu için veya greft yetmezliği durumunda geri dönüp ek hücreler almanın bir yolu olmamasıdır.

Allojenik hematopoietik kök hücrelerin diğer alternatif kaynağı, potansiyel alıcıyla en az bir haplotipi (haploidentik) paylaşan, hastanın birinci derece akrabaları arasında kısmen HLA uyumlu aileyi belirlemektir (40-46). Bir haploidentik aile üyesinin kullanılmasının en büyük avantajı, donörün hemen hemen tüm hastalar için hazır olmasıdır. Başlıca dezavantajlar, artan greft reddi riski, GVHD ve daha yüksek derecelerde HLA uyumsuzluğu ile artan ciddi immün düzensizliktir. Haplo Allo-HKHN, daha az yoğun şartlandırma rejimlerinin kullanımı ile yetişkinlerde uygulanabilirliğini artırmış olsada, öncelikle çocuklarda kullanımı sınırlandırılmıştır (47, 48).

Şekil 3. Allojenik kök hücre nakli (49)



2.1.2.5. Kök Hücre Elde Edilmesi

Allo-HKHN için hematopoietik kök hücreler, kemik iliği, periferik kan ve umbilikal kord kanından elde edilebilir. Kemik iliği hematopoietik kök hücreleri, genellikle yeterli sayıda hücre çıkarılana kadar posterior iliak krestten tekrarlanan aspirasyonlarla toplanır (50). Posterior iliak krestten yeterli hücre elde edilemiyorsa anterior iliak krest ve sternumdan da kemik iliği alınabilir. İnsanlarda gereken minimum nükleuslu kemik iliği hücre sayısı kesin olarak bilinmemektedir. Uygulamada, toplanan nükleuslu kemik iliği hücrelerinin sayısı genellikle $(1-3) \times 10^8/\text{kg}$ alıcı ağırlığı, tanıya, nakil öncesi hazırlama rejimi tipine ve yoğunluğuna bağlıdır. Kemik iliği bazen hastaya verilmeden önce istenmeyen hücreleri çıkarmak için in vitro deplese edilir. Donör ve alıcı arasında majör ABO uyumsuzluğu olan Allo-HKHN’de, hemolitik transfüzyon reaksiyonundan kaçınmak için olgun eritrositleri greftten çıkarmak gerekmektedir (51). Periferik kan hematopoietik kök hücreleri, Allo-HKHN’nin yaklaşık %60-70’inde kullanılır (52). Periferik kanda hematopoietik kök hücrelerin ve miyeloid progenitör hücrelerin konsantrasyonu oldukça düşüktür ve aferez yoluyla periferik kan hematopoietik kök hücrelerin toplanmasından önce, dolaşımdaki hematopoietik kök hücrelerin sayısı donöre granülosit koloni uyarıcı faktör (G-CSF; filgrastim) olmak üzere hematopoietik büyüme faktörleri uygulanarak artırılmaya veya "mobilizasyon - harekete geçirilmeye" çalışılır.

Prosedür, çok düşük bir komplikasyon insidansı ile ilişkilidir ve genellikle ayakta tedavi olarak yapılabilir. Hem otolog hem de allojenik ortamlarda, periferik kan kök hücrelerinin kullanımı, geleneksel kemik iliği transplantasyonu ile karşılaştırıldığında hematopoiezin hızlandırılmış iyileşmesi ile ilişkilendirilmiştir. Allojenik ortamda, periferik kan kök hücre aşısında daha yüksek sayıda T hücrelerinin varlığı, başlangıçta GVHD'nin daha fazla sıklığı ve şiddetiyle ilgili endişeleri artırmıştır. Birkaç büyük çalışma, Allo-HKHN ortamında periferik kan kullanımının hematolojik malignitelerde azalmış nüks oranı ve geç evre hastalığı olan hastalarda genel ve hastalıksız sağkalımda iyileşme ile ilişkili olduğunu göstermiştir (53). Bununla birlikte, periferik kan kullanımı, önemli derecede kronik GVHD riski ile ilişkilendirilmiştir. Toplandıktan ve işlendikten sonra, kemik iliği, periferik kan veya kord kanından alınan hematopoietik kök hücreler doğrudan infüze edilebilir veya dimetil sulfoksit (DMSO) ile işlenebilir ve dondurulabilir. Böylece daha sonra transplantasyon için gerekli olana kadar sıvı nitrojende saklanabilir (54).

Bir allojenik kök hücre kaynağı belirlendikten sonra, hastalara hematopoietik kök hücre infüzyonu için onları "koşullandırmak" veya "hazırlamak" amacıyla rejimler uygulanır. Çoğu hazırlayıcı rejim, radyasyon ve kemoterapinin bir kombinasyonunu kullanır (55-57). Ayrıca radyo-immünokonjugatlar ve/veya T hücrelerini hedefleyen monoklonal antikorlar (örn. alemtuzumab) içerebilirler (58). Spesifik bir hazırlama rejiminin seçimi, tedavi edilen hastalığa bağlıdır. En eski hazırlama rejimleri, hastalığın yok edilmesi için maksimum dozlarda kemoterapi ve/veya radyasyon (yani, "yüksek doz" rejimleri) uygulanmasına izin verecek ve aşı reddini önlemek için yeterince immünosupresif olacak şekilde tasarlanmıştır. Bu rejimlerde en sık kullanılan kemoterapi ajanları, 800 ila 1440 cGy arasında değişen dozlarda toplam lenfoid veya toplam vücut ışınlaması (TBI) içeren veya içermeyen alkile edici ajanlardır (örn., siklofosfamid ve/veya etoposid). Bu rejimlerde kullanılan kemoterapi ve radyasyon dozlarına "miyeloablatif" denir, çünkü bir kurtarma ürünü olarak hematopoietik kök hücrelerin infüzyonu olmadan neredeyse evrensel olarak ölümcül olan bir dereceye kadar miyelosupresyon ve immünosupresyona neden olurlar (59).

Etkili olmasına rağmen, TBI, ikincil maligniteler, kataraktlar ve endokrin disfonksiyon dahil olmak üzere bir dizi kısa ve uzun vadeli komplikasyonlarla ilişkilidir. Daha yakın zamanlarda, 200 cGy ile TBI'nin düşük dozda fraksiyone uygulama şekli, miyeloablatif olmayan transplantlara dahil edilmiştir (60). TBI içeren hazırlama rejimlerinin

toksisiteleri, radyasyon içermeyen rejimlerin geliştirilmesine yol açtı. Bunlardan en sık kullanılan kemoterapi, başlangıçta Santos ve arkadaşları tarafından geliştirilen ve daha sonra Tutschka ve diğerleri tarafından modifiye edilen busulfan ve siklofosfamid kombinasyonudur(61). Busulfan geleneksel olarak oral olarak 4 mg/kg şeklinde dört günlük doza bölünür ve birbirini izleyen dört günün her birinde verilir (toplam doz = 16 x mg/kg), ancak bu oral uygulama ilacın düzensiz absorpsiyonu ile sınırlıdır. Yüksek plazma seviyeleri, Veno-Oklüziv hastalık (VOD) ve diğer toksisite insidansındaki artışla ilişkilidir (62). Daha yakın zamanlarda, daha öngörülebilir ilaç dağılımına izin veren intravenöz bir busulfan formülasyonu elde edilebilir hale gelmiştir (63).

Miyeloablatif hazırlama rejimleri ile Allo-HKHN, 60 yaşından büyük hastalarda başarıyla uygulanmıştır; bununla birlikte, bu nakillerden sonra hayatta kalma, artan yaşla birlikte azalır ve bu, allojenik naklin uygulanmasını, bu prosedürden potansiyel olarak fayda sağlayabilecek az sayıda hastayla sınırlar. Geleneksel, miyeloablatif hazırlama rejimleriyle ilişkili önemli toksisiteler, allojenik transplantasyonun uygulanmasını iyi performans statüsüne sahip nispeten genç hastalara sınırlamıştır. Bu rejimler, erken nakil sonrası morbidite ve mortalite ile ilişkilendirilmiştir. Bununla birlikte, immün aracılı bir GVHH etkisinin allojenik HKHN'nin terapötik etkinliğinde merkezi bir rol oynadığının gösterilmesi, miyeloablatif hazırlamama rejimlerinin tümörün yok edilmesi için gerekli olmadığı hipotezine yol açtı ve çeşitli miyeloablatif olmayan ve "düşük yoğunluklu" hazırlama rejimleri bildirilmiştir (64, 65).

2.1.2.6. Hematopoietik Kök Hücre Nakli Komplikasyonları

Allojenik transplantasyonla ilişkili ve ona özgü önemli morbidite ve mortalite ile sonuçlanabilecek çeşitli akut ve geç komplikasyonlar vardır (65, 66). Nakil yapılan hastanın destekleyici bakımının altında yatan temel ilke, önlemedir. Nakil komplikasyonlarının çoğu, hazırlama rejimi ve nakil ile zamansal bir ilişkiye sahiptir. Nakil öncesi komorbiditelere dayalı, nüks olmayan mortalite ve sağkalımı güvenilir şekilde tahmin eden basit bir indeks geliştirilmiştir (67). Bu komorbidite indeksi, allojenik HKHN'den önce hasta danışmanlığı için yararlıdır.

2.1.2.6.1. Greft Başarısızlığı

Hematolojik fonksiyonun geri kazanılamaması veya kemik iliği fonksiyonunun kaybı greft yetmezliğini oluşturur. Greft reddi, konakçı orijinli immünolojik olarak yetkin

hücreler, donör orijinli nakledilen hücreleri yok ettiğinde meydana gelir (68). HLA uyumlu alıcıların %5-11'inde greft yetmezliği meydana gelebilir ve konakçı immün sistemi, enfeksiyonlar, ilaçlar veya yetersiz kök hücre dozu tarafından immünolojik greft reddi aracılık edebilir. Geç greft yetmezliğinin meydana geldiği bilinmesine rağmen, greft yetmezliği genellikle nakilden sonraki 60 gün içinde gerçekleşir. Alogreftlemeden sonra greft başarısızlık oranını arttırdığı bilinen bir dizi faktör vardır; bunların arasında infüze edilen düşük nükleuslu hücre sayısı, T-hücresi tükenmesi, HLA uyumsuzluğu ve miyeloablatif olmayan hazırlama rejiminin kullanılması yer almaktadır. Bu komplikasyon, alternatif veya HLA uyumsuz donörlerden nakil alan hastalarda, T hücresi tükenmiş nakillerde ve TBI içermeyen bir rejim alan aplastik anemili hastalarda daha yaygın olarak ortaya çıkmaktadır. Transfüzyon yapılmamış aplastik anemili hastalarda greft reddi olasılığı daha düşüktür.

2.1.2.6.1.1. Enfeksiyonlar

Transplantasyon sonrası immünosüpresif ajanların kullanılması nedeniyle, Allo-HKHN uygulanan hastalar, otolog kök hücre nakli yapılan hastalara kıyasla özellikle mantar ve viral enfeksiyonlar açısından yüksek risk altındadır. Enfeksiyon profilaksisi, bakteriyel, fungal ve viral patojenlere karşı korunmak için rutin olarak kullanılır. Flukonazolün sistemik ve yüzeysel mantar enfeksiyonlarının insidansını azalttığı, ancak dirençli Candida türlerinin insidansını etkilemediği gösterilmiştir; intrakonazolün küf enfeksiyonlarını azalttığı gösterilmiştir (69, 70). Aspergilloz, Allo-HKHN'den sonra enfeksiyona bağlı en yaygın ölüm nedenidir ve GVHH tedavisi için uzun süreli, sistemik kortikosteroid alan hastalarda invaziv mantar enfeksiyonu riski artmaktadır. Bununla birlikte, daha yeni anti-fungal ajanların (örn., vorikonazol, kaspofungin) transplant ortamında invaziv aspergillozu başarıyla tedavi ettiği gösterilmiştir. Sitomegalovirüs (CMV) ile klinik enfeksiyonlar, lökositler, plazma veya serumda CMV DNA'sının saptanması üzerine aşıkâr CMV hastalığından önce önleyici gansiklovir uygulaması yoluyla CMV reaktivasyonunu izleme stratejisi kullanılarak önemli ölçüde azaltılmıştır (71).

2.1.2.6.2. Genito-Üriner Toksikite

Hemorajik sistit gelişimi, şartlandırma rejimi içinde yüksek doz siklofosamid ile ilişkilidir. Bu komplikasyon, mesna (sodyum 2-sülfaniletansülfonat) ve agresif hidrasyon

kullanımıyla büyük ölçüde tedavi edilebilir. HKHN yapılan hastaların hemen hemen %25 ila 50'sinde akut böbrek hasarı gelişmektedir ve bunlarında uzun süreli takiplerinde yaklaşık %20'sinde kronik böbrek hastalığı gelişebilmektedir (72). Nakil sırasında diyaliz gerektiren akut böbrek yetmezliği nadiren görülür (73). Trombotik mikroanjiyopati, idiyopatik veya kalsinörin-inhibitörlerinin (örn., siklosporin) uygulanmasıyla ilişkili, allo-HKHN'den sonra ciddi bir komplikasyon olabilir, yüksek mortalite riski oluşturur veya son dönem böbrek hastalığı ile sonuçlanmaktadır (74). Uzun süre hayatta kalanlarda nefrotik sendrom ve membranöz nefropati tanımlanmıştır; bu komplikasyonların daha yaygın olarak kronik GVHH ve miyeloablatif olmayan hazırlama rejimi ile ilişkili olduğu görülmektedir (75).

2.1.2.6.3. Hepatik Toksisite

Transplantasyonla ilişkili en yaygın karaciğer komplikasyonu, karaciğerin veno okluziv hastalığıdır (VOD) (76). VOD, hepatik sinüzoidlerdeki endotel hasarından kaynaklanır ve açıklanamayan herhangi bir kilo alımı, ağırlı hepatomegali ve asit ile karakterize edilir; şiddetli VOD, yüksek ölüm oranı ile ilişkilidir. VOD için faydalı tedaviler nispeten sınırlıdır; bununla birlikte, VOD'nin defibrotid ile tedavisine ilişkin cesaret verici raporlar bulunmaktadır (77). Ursodiol'ün profilaktik kullanımı, özellikle busulfan içeren hazırlık rejimi alan hastalarda Allo-HKHN'i takiben hepatik komplikasyonları azaltmıştır (78).

2.1.2.6.1.4. Akut Graft-Versus-Host Hastalığı

GVHH, Allo-HKHN'nin önündeki en önemli engeli temsil eder. GVHH, genellikle nakilden sonraki ilk 100 gün içinde ortaya çıkan akut veya genellikle nakilden sonraki ilk 100 günden sonra ortaya çıkan kronik olmak üzere ikiye ayrılır. Akut GVHH gelişimi için risk faktörleri arasında kadın donör (özellikle multipar donör), hasta ve donörde daha ileri yaş ve donör veya hastanın CMV sero-pozitifliği ve akraba olmayan donör kullanımı yer almaktadır. Akut GVHH, cilt, gastrointestinal sistem ve karaciğer dahil olmak üzere çeşitli organ sistemlerinde semptomlarla kendini gösterir (79). Deri belirtileri makülopapüler döküntüden genelleştirilmiş eritrodermiye veya deskuamasyona kadar değişir. Karaciğer GVHH'nin ciddiyeti bilirubin ilişkili olup ayrıca gastrointestinal sistem ciddiyeti günlük diyare miktarına göre puanlanır. Organlar tek başına veya eş zamanlı olarak tutulabilir. Bununla birlikte, akut GVHH'nin gecikmiş de novo sunumları bildirilmiştir. Yapılan klinik derecelendirme sistemi klinik sonuç ile ilişkilidir. Şiddet

Derece I (hafif) ila Derece IV (şiddetli) olarak tanımlanır. HLA-genotipik olarak aynı greftlerin (T hücresi replet) alıcılarında ve GVHH profilaksisi için siklosporin ve metotreksat kullananlarda klinik olarak anlamlı GVHH (Derece II-IV) insidansı yaklaşık %40'tır. Artan HLA eşitsizliği, ortaya çıkan GVHH'nin hem insidansını hem de ciddiyetini artırır; fenotipik olarak eşleşen akraba olmayan donör greft alıcıları, %50-80 (Derece II-IV) GVHH insidansı oluşturur.

Tablo 2. Akut Graft-Versus-Host Hastalığı olan hastaların sınıflandırılması

Klinik evreleme				
Evre	Deri	Karaciğer	Bağırsak	
+	Döküntü < %25	BSA Toplam bilirubin 2-3 mg/dL	İshal 500-1000 mL/gün	
++	Döküntü %25-50 BSA	Toplam bilirubin 3-6 mg/dL	İshal 1000-1500 mL/gün	
+++	genelleştirilmiş eritroderma	Toplam bilirubin 6-15 mg/dL	İshal > 1500 mL/gün	
++++	Deskuamasyon ve bül	Toplam bilirubin > 15 mg/dL	İleuslu veya ileuslu ağrı	
Klinik derecelendirme				
Evre				
Seviye	Deri	Karaciğer	Bağırsak	PS
0 (yok)	0	0	0	0
I	+ ila ++	0	0	0
II	+ ila +++	+	+	+
III	++ ila +++	++ ila +++	++ ila +++	++
IV	++ ila ++++	++ ila ++++	++ ila ++++	+++
BSA = vücut yüzey alanı, PS = performans durumu				

Akut GVHH sıklıkla klinik bulgular temelinde teşhis edilebilir. Histolojik doğrulama, enfeksiyon gibi diğer olasılıkları dışlamada değerli olabilir. Derinin hafif GVHH'lığı vakuoler dejenerasyon ve bazal tabakanın lenfositler tarafından infiltrasyonunu gösterebilir. Daha ileri hastalıkta, akantoliz ile birlikte nekrotik diskeratotik hücrelerin histolojik bulguları belirgin epidermolize ilerleyebilir. Karaciğerde, erken GVHH'lığı diğer nedenlerin hepatitinden ayırt etmek zor olabilir.

GVHH için en iyi tedavi profilaksidir. Siklosporin ve metotreksatın profilaktik kullanımı, akut GVHH insidansının yanı sıra transplant hastalarının sağkalımını azaltmada etkilidir

ve GVHH profilaksisinin en sık kullanılan şeklidir. Siklosporin, interlökin-2 (IL-2) üretimini ve IL-2 reseptör ekspresyonunu inhibe ederek T hücresi aktivasyonunu önleyen siklik bir polipeptittir. GVHH profilaksisi olarak etkili olmakla birlikte, siklosporin hipertansiyon, nefrotoksisite, hipomagnezemi, nöbet riski, hipertrikoz, diş eti hiperplazisi, titreme ve anoreksi gibi önemli toksisitelere neden olabilir. Takrolimus, etki mekanizması, toksisite spektrumu ve farmakolojik etkileşimler açısından siklosporine çok benzeyen bir macolide laktondur.

Orta ila şiddetli GVHH uygun tedavi gerektirir. Tedavinin temel dayanağı uzun süredir kortikosteroid tedavisi olmuştur. Akut GVHH tedavisi, yüksek doz kortikosteroidler, Anti-Timosit Globulin (ATG) veya çeşitli monoklonal antikörleri içerir(80-82). Metilprednizolonun 2 mg/kg/gün dozunda hastaların %40-60'ında yanıt vermesi beklenebilir. Daha yüksek steroid dozlarının daha fazla fayda sağladığı gösterilmemiştir. Steroid refrakter GVHH, ikinci basamak tedavilere zayıf yanıt verir ve artan mortalite ile ilişkilidir. ATG, sınırlı başarı ile yaygın olarak ikinci basamak tedavi olarak kullanılır. Ön çalışmalarda etkinlik gösteren yeni tedaviler, ekstrakorporeal fototerapi ve mikofenolat mofetil ve takrolimus kombinasyonunu içerir. Genel olarak, derinin akut GVHH'lığı tedaviye en çok yanıt verirken karaciğerin GVHH'lığı en az yanıt verir. Akut GVHH için ölüm oranı %50 kadar yüksek olabilir.

2.1.2.6.1.5. Kronik Graft-Versus-Host Hastalığı

Kronik GVHH, uzun süreli hayatta kalanların %20-50'sinde görülür. Kronik GVHH en yaygın olarak nakilden sonraki 100 gün ile 2 yıl arasında ortaya çıkar ve bir dizi otoimmün hastalığa benzer polimorfik özelliklere sahiptir (83). Akut GVHH'lığı olan veya kemik iliği greftleri yerine periferik kan alan yaşlı hastalarda gelişmesi daha olasıdır; vakaların % 20'sinde önceden akut GVHH öyküsü yoktur (84). Olumsuz prognostik faktörler arasında trombositopeni, progresif bir klinik tablo, yaygın cilt tutulumu ve yüksek bilirubin yer alır (85). Sık görülen belirtiler arasında Sicca Sendromu, liken planus benzeri deri döküntüsü, skleroderma benzeri deri değişiklikleri, özofagus ve bağırsak fibrozu, pnömonit olan veya olmayan obstrüktif akciğer hastalığı ve hiperbilirubinemi olan veya olmayan yüksek alkalen fosfataz yer alır. Hipogamaglobulinemi dahil olmak üzere altta yatan immünolojik eksiklikler yaygındır ve hastaları enfeksiyöz olaylar için yüksek risk altına sokar.

Kronik GVHH sınırlı veya yaygın olabilir (85). Sınırlı hastalık, minimal karaciğer tutulumu olan veya hiç olmayan lokalize deri tutulumunu ifade ederken, yaygın hastalık, başka organ tutulumu olsun veya olmasın yaygınlaşmış deri tutulumunu gösterir. Sınırlı hastalığı olan hastalar % 60-70 uzun süreli sağkalım ile iyi bir prognoza sahipken, yaygın hastalığı olan hastalar %20-30 uzun süreli sağkalım yaşamaktadır. Kronik GVHH tedavisi, hastalığın boyutuna göre yönlendirilir. Fonksiyonel bozulmadan önce tedavinin başlatılması kritik öneme sahiptir. Kronik GVHH tedavileri arasında kortikosteroidler, siklosporin, ultraviyole tedavileri veya diğer immünosupresif ajanlar yer alır (86, 87). Alternatifler arasında azatiyoprin, psoralen-UV-A, ekstrakorporeal fotoferez ve talidomid bulunur. Kronik GVHH'lığının en yaygın ölüm nedeni enfeksiyon olmaya devam etmektedir, bu nedenle hepsi intravenöz immünoglobülinli veya intravenöz immünoglobulinsiz profilaktik antibiyotik almalıdır (87).

2.1.2.6.1.6. Geç Komplikasyonlar

Genç hastalarda hipotiroidizm, hipogonadizm veya büyüme hormonu eksikliği gibi endokrin toksisiteleri; pulmoner etkiler, obstrüktif akciğer hastalığı, pulmoner fibrozis, katarakt ve lökoensefalopati dahil diğer geç etkiler ortaya çıkabilir (65).

2.1.2.7. Donör Seçimini Etkileyen Faktörler

Allo-HKHN, çocuklarda birçok hastalık için küratif bir tedavidir. HKH vericileri yılda 15.000 üzerinde Allo-HKHN için greft sağlamakla birlikte bunların yaklaşık %70'i ilgili akraba ve %30'u da akraba olmayan hastalar içindir. Yakın zamana kadar en yaygın greft kaynağı kemik iliği olmasına rağmen periferik kandan toplanan hücrelerin kullanımı önemli ölçüde artış göstermiştir (88). Nakil öncesinde vericinin doldurduğu tarama anketi, vericilerden alınan kan tahlillerinin değerlendirilmesi kadar önem arz etmektedir. Çocuklar için HLA uyumlu donör bulmak her zaman mümkün değildir (89). Uygun bir kök hücre ürününün bulunması Allo-HKHN başarısı için mutlak ön koşuldur. Uygun kök hücre donörünün saptanması ve seçilmesi için birçok kriterin birlikte değerlendirilmesi gerekir. Kök hücre naklinde HLA uyumu kesinlikle istenen bir kriter olup pediatrik hastalarda en uygun donör HLA tam uygun kardeş vericidir. Kardeş vericisi olmayan hastalar için sırasıyla akrabalık varsa aile içi verici, gönüllü akraba dışı verici, haploidentik (yarı uyumlu) verici ve kordon kanı kök hücresi taraması yapılır. HLA

uyumu saptandıktan sonra genellikle CMV serolojisi uygun olan, genç, erkek ve ABO kan grubu uyumu olan vericiler kök hücre kaynağı olarak seçilir (90). Donör seçimine karar verilirken HLA uyumluluğu ve kök hücre kaynağının yanı sıra donör yaşı, cinsiyeti, kilosu, ABO kan grubu ve viral serolojik durumu da dikkate alınmalıdır (91).

Allo-HKHN'nin başarısı birçok faktöre bağlıdır. Bunlar hastanın yaşı, ek hastalık varlığı, bulaşıcı hastalık varlığı, klonal bozukluk varlığı, malign hastalıklarda hastalığın tedaviye direnci ve malign olmayan hastalıklarda hastalığın tipi ile ilişkili greft reddi riski şeklindedir (90).

HKHN gerektiren çocuklarda sıklıkla kardeş çocuklar bir hematopoietik kök hücre kaynağı olarak değerlendirilmektedir. Potansiyel olarak, çocuklar yetişkinler (kardeş, ebeveyn veya diğer aile üyeleri) için de bağış yapabilmektedir.

Amerika Birleşik Devletleri'ndeki çocuklarda yılda iki bin Allo-HKHN gerçekleştirilmektedir. Bunların yaklaşık üçte biri için, HKHN donörü aynı zamanda bir çocuktur.

Amerikan Pediatri Akademisi (AAP), HKHN donörlerinin doğrudan tıbbi fayda sağlama potansiyeli olmadan risklerle karşı karşıya olduğunu kabul ederek, yakın zamanda, reşit olmayanların standart bir nakil için ne zaman HKHN donörü olarak hizmet edebileceğini belirten kılavuzlar yayınladı. AAP'nin 2011 bildirisinde, reşit olmayan bir kişinin yaptığı bağışın etik açıdan kabul edilebilir olabilmesi için yerine getirilmesi gereken kriterler önerilmiştir.

Bağış için tıbbi olarak eşdeğer doku uyumlu yetişkin bir akrabanın olmaması ilk zorunlu kriterdir. Bu kavramsal paradigma içinde, birkaç müteakip adım izlenmektedir. Histolojik ve klinik olarak uyumlu kardeşler söz konusu olduğunda, potansiyel vericinin yaşı, rızaya göre daha büyük veya ona en yakın olan tercih edilmelidir. Verici ve alıcı arasında sağlıklı bir ilişkinin var olması da bu adımlarda yer almaktadır. Reşit olmayan yabancılar için bağış yapılması ve uluslararası kayıtlara kaydedilmesi umbilikal kord bağışı dışında kabul edilmemektedir.

Alıcının nakilden fayda görme olasılığı üçüncü kriteri oluşturmaktadır. Reşit olmayan bir kişinin yaptığı bağış dikkate alındığında, özellikle de potansiyel alıcı bir kardeşe, vericinin nakilden kaynaklanan psikososyal yükü dikkatle değerlendirilmelidir. Bu konu, bağışçıya yönelik genel riskler ile hem bağışçıdan hem de alıcıdan beklenen faydalar

arasında dikkatli bir dengeye duyulan ihtiyacı güçlendiren dördüncü koşulla sıkı sıkıya iç içe geçmiş durumdadır. Bu kriter ışığında, kök hücre toplama yönteminin doğru seçimi çok önemlidir. Horowitz ve ark. tarafından 9601 verici üzerinde yapılan bir çalışmada cinsiyetlere göre verici yakınmaları belirlenmiş ve kemik iliği donörlerinin kemik iliği toplanmasından sonraki şikayetlerini anket ile belirleyen bu çalışmada kemik iliği vericilerinin bildirdiği semptomlar değerlendirilmiştir (88).

Tablo 3. Ulusal İlik Donör Programı (NMDP) kemik iliği donörleri tarafından bildirilen semptomlar. $N = 9601$ (88)

Belirti	Kadınlar ($n = 4106$)	Erkekler ($n = 5495$)
Yorgun*	%85	%76
Toplama Alanı Ağrısı*	%78	%75
Sırt ağrısı	%67	%68
Mide bulantısı*	%63	%40
Boğaz ağrısı*	%62	%57
Ağrı Oturması*	%62	%57
Baş dönmesi*	%53	%42
Baş ağrısı*	%40	%32
Kusma*	%39	%17
IV Bölgesi Ağrısı*	%37	%23
Ateş	%22	%22
Bandaj Ağrısı*	%19	%26
Yerinde Kanama*	%10	%8
Bayılma*	%7	%5
* Erkekler ve kadınlar arasında $P < 0,05$		

Potansiyel çocuk donörlerin karar verme sürecine dahil edilmesi ve karar verme sürecinde psikolojik değerlendirmenin yakından takibi bağış prosedürüyle ilgili psikolojik ve duygusal yükün en aza indirilmesinde yararlı olabilecektir. Son olarak, ebeveyn izni ve donör onayının alınması zorunludur (92).

2.1.2.7.1. İnsanlarda Kişilik Özellikleri

Kişilik kavramı, 18. yüzyıldan sonra, günümüzde kullanılan anlamına ve kelime yapısına erişmiştir. Kişilik kelimesinin literatürde İngilizce karşılığı “personality” şeklinde değerlendirilmekte olup, “person” yani kişi kelime kökünden gelmektedir. Kişilik

kavramı Latinceye karşımıza “Persona” kelimesi şeklinde çıkar. Antik Roma’da bir aktör tarafından giyilen bir maskedir ve aktörün başka bir bireyi ve onun kişiliği ile davranışlarını canlandırmasına olanak sağlar. Kişilik kavramı üzerine gerçekleştirilen incelemeler iki bin yılı aşkın bir tarihe sahiptir ve kökeni M.Ö. 370’e Hipokrat’a kadar dayandırılmaktadır. Hipokrat, kişilik özelliklerini ve insan davranışlarını vücutta yer alan dört sıvı ile bağdaştırarak ele almış ve bu sıvıları dört mizaç ile tanımlamıştır. Bu mizaçlar; öfkeli mizaç, melankolik mizaç, iyimser mizaç ve soğukkanlı mizaç olarak belirtilmiştir. Yunan hekim Galen hastalıkların ve bireysel farklılıkların mizaçlardaki dengesizlikler ile açıklanmasının mümkün olduğunu ve insanların bu dört mizaçtan birini sergileme eğiliminde olduğunu belirtmiştir.

Konfüçyüs (MÖ 551-479) 'kan ve hayati öz' kombinasyonunu kullanmıştır. Yunan filozofu ve doğa bilimci Theophrastus (MÖ 371 - c. 287) 'karakterler' terimini kullanmış ve on sekizinci yüzyıl Fransa'sında Galenus, Hipokrat'ın 'mizaç' terimi yeniden kullanılmıştır. 'Kişilik' terimi, on sekizinci yüzyıldan beri bir kişinin ayırt edici niteliklerini belirtme amacı ile yaygın bir şekilde kullanılmaktadır (93).

Patolojik kişilikler de yıllar içinde ilgi uyandırmıştır. MÖ 4. yüzyıldan beri filozoflar bizi biz yapan şeyin ne olduğunu anlamaya çalışmışlardır. Theophrastus, kişilik tiplerinin çok yönlü doğasının sistematik bir tanımını yayımlayan ilk kişidir. Birkaç yüz yıl sonra, Aelius Galenus (MS 130-200), iyimser, duygusuz, sinirli ve melankolik tanımı ile Hipokrat'ın dört mizahını kişilik özelliklerine bağlamıştır (93, 94).

Fransız doktor Philippe Pinel (1745-1826), psikiyatri literatürüne anormal bir kişiliği dahil eden ilk kişiydi. Pinel, " manie sans délire " (sanrısız mani) terimini tanıttı. Bu süre zarfında, ajitasyon durumlarına atıfta bulunmak için 'mani' terimi kullanıldı.

Fransız psikolog Théodule Ribot (1839–1916), normal ve anormal karakterleri tanımladı. Bir kişinin karakterinin çocukluktan yetişkinliğe kadar istikrarlı olduğuna dikkat çekti. Ribot, üç temel kişilik tipi; hassas, aktif ve kayıtsız şekllindedir.

Alman psikiyatr Kurt Schneider (1887–1967), genel olarak kişilik özellikleri ile eş tuttuğu 'psikopat' kavramları üzerine çalışmalar yaptı. Mevcut kişilik özelliklerine çok benzeyen 10 tane kişilik özelliği önerdi (95).

Yıllar boyunca biraz farklı tanımlamalar kullanılmasına rağmen, anormal kişilik özellikleri kabaca; bireyin kültürünün beklentilerinden belirgin şekilde sapan, bireyin

benzersiz yaşam tarzını ve adaptasyon tarzını karakterize eden yaygın bir düşünce, duygu ve davranış modeli ile karakterize edilir (93, 96). Bu tür özellikler, onları taşıyanlar için açıkça sorun yaratır. Kişilik özelliklerindeki değişimin ergenlik veya erken yetişkinlik döneminde başlaması muhtemeldir (93, 96).

Beck ve Freeman, Kişilik İnanç Anketini (PBQ) geliştirerek, kişilik özelliklerinin altında yatan ve resmi olarak kabul edilen işlevsiz inançları değerlendirdi (97). Ölçeğin, ayakta tedavi gören büyük bir psikiyatrik örneklemede yeterli iç tutarlılığa ve test-tekrar test güvenilirliğine sahip olduğu gösterilmiştir (98). PBQ'nin inançlardaki değişikliklere duyarlı olduğu bulunmuştur. Orijinal PBQ'nin Türkçe versiyonunun geçerlilik ve güvenilirliği Turkcapar ve ark. tarafından test edilmiştir (99). Bu formun orijinal versiyonunu geliştiren araştırmacılar daha sonra orijinal PBQ formundan seçilen 65 farklı madde içeren bir PBQ-SF geliştirdiler (100). Orijinal PBQ-SF'nin Türkçe versiyonunun geçerlilik ve güvenilirliği Taymur ve arkadaşları tarafından değerlendirilmiştir (101). Toplamda 10 ölçek, 10 kişilik özelliğini değerlendirmektedir: Paranoid, Şizoid, Antisozyal, Borderline, Histrionik, Narsist, Çekingen, Bağımlı, Obsesif-Kompulsif ve Pasif-Agresif. PBQ-SF, 0'dan ("Hiç inanmıyorum") 4'e ("Tamamen inanıyorum") kadar puanlanan, kendi kendini bildiren Likert tipi bir ankettir.

Paranoid kişilik özelliği; psikiyatrik değerlendirmede şüpheli, affetmez ve kıskanç özellikleri içeren bir kişilik özelliği olarak tanımlanmaktadır. Şüpheliğe ek olarak, aşırı öz-önem ve düşmanlık özelliklerini de ekleyerek fanatik, mızırmız ve hassas olarak değerlendirilir. Paranoid düşünceler, Alzheimer Demansı'nda ve edinilmiş beyin hasarından sonra da gelişebilmektedir (102).

Şizoid kişilik özelliği; künt, izole, bağlantısız ve mesafeli olarak tanımlanmaktadır. Şizoid kişilik özelliğinin etiyolojisine ilişkin net veriler az olmasına rağmen, kalıtımın yatkınlığa önemli ölçüde katkıda bulunduğu varsayılmaktadır. Kişisel bildirim anketlerini kullanan ikiz çalışmaları, şizoid kişilik özelliği için kalıtsallık oranlarının yaklaşık %30 olduğunu bildirmektedir. Şizoid kişilik özelliğine sahip bireyler, erken yetişkinlikte başlayan ve çeşitli nedenler ile ortaya çıkan sosyal ortamlardayken sınırlı bir duygu ifadesi sahiptirler, yakın ilişkileri ne arzular ne de bundan zevk alır. Yalnız aktiviteleri seçerler. Cinsel deneyimlere ilgi yok veya çok azdır. Sadece birkaç aktiviteden zevk alırlar. Yakın arkadaşları veya sırdaşları yoktur. Övgü veya eleştiriye kayıtsız görünürler.

Duygusal soğukluk veya tarafsızlık gösterirler. (103).

Antisosyal kişilik özelliği; pişmanlık duymadan sömürücü ve suçlu davranışlarla sosyal sorumsuzluğa odaklanan, derinden kökleşmiş ve katı, işlevsiz bir düşünce süreci olarak tanımlanmaktadır. Başkalarının haklarının çiğnenmesi ve ihlal edilmesi, yasalara uymama, tutarlı istihdamı sürdürememe, aldatma, kişisel kazanç için manipülasyon ve istikrarlı ilişkiler kuramama gibi belirtiler bu kişilik özelliğinin yaygın belirtileridir. Antisosyal kişilik özelliğinde sahip bireyler; tutuklanma nedeni olan eylemlerde bulunmak gibi yasal davranışlarla ilgili sosyal normlara uyulmazlar. Aldatma, tekrar tekrar yalan söyleme, takma ad kullanma veya zevk veya kişisel çıkar için başkalarını kandırma özellikleri mevcuttur. Dürtüsellikleri vardır veya plan yapmazlar. Genellikle fiziksel kavgalar veya saldırılarla birlikte sinirlilik ve saldırganlık hali vardır. Kendisinin veya başkalarının güvenliğini pervasızca hiçe sayabilirler. Sorumsuzluk, çalışma davranışını sürdürmede başarısızlık veya parasal yükümlülükleri yerine getirmede başarısızlık yaşarlar. Pişmanlık duymama, başka birini incitmiş, kötü davranmış ya da ondan çalmış olmayı umursamayabilirler. (104)

Borderline kişilik özelliği; reddedilmeye karşı aşırı duyarlılık ve bunun sonucunda kişilerarası ilişkilerde, benlik algısında, duygulanımda ve davranışta istikrarsızlık ile karakterizedir. Borderline kişilik özelliğine sahip bireylerde, Gerçek ya da hayali terk edilmekten kaçınmak için çılgınca çabalar harcanması, aşırı idealleştirme ve değersizleştirme arasında gidip gelen, değişken ve yoğun kişiler arası ilişkiler modelidir. Kendi kendine zarar verme potansiyeline sahip en az iki alanda dürtüsellik vardır. (örneğin para harcama, madde kullanımı, dikkatsiz araba kullanma, seks, aşırı yeme vb.) Duygusal dengesizlik vardır yani uygunsuz, yoğun öfke veya öfkeyi kontrol etmede güçlük görülebilir. (örneğin sık sık öfke nöbetleri, sürekli öfke, tekrarlayan fiziksel kavgalar.) (105).

Histrionik kişilik özelliği; abartılı duygusallık ve dikkat çekme davranışları vardır. Histrionik bir kişilik özelliğine sahip bireylerin, ilgi odağı olmadığında rahatsız olma, baştan çıkarıcı veya kışkırtıcı davranış, değişken ve sık duyguları vardır. Dikkat çekmek için görünüşü kullanırlar. Dramatik veya abartılı duygular yaşarlar. Telkin edilebilirler (başkalarından kolayca etkilenirler). İlişkileri olduğundan daha samimi olarak görürler. (106).

Narsisistik kişilik özelliği; bir büyüklük, hayranlık ihtiyacı ve empati eksikliği modeli olarak değerlendirilmektedir. Kendini beğenmişlik, beğenilme gereksinimi ve duygusalıktan yoksunluk mevcuttur. Büyük bir kendini beğenmişlik duygusuna sahiptir (örneğin, başarıları abartır, başarıları fiilen tamamlamadan üstün olarak tanınmayı bekler). Başarı, güç, güzellik veya mükemmel aşk fantezileriyle meşguldür. "Özel" olduklarına ve ancak diğer özel kişiler (ya da kurumlar) tarafından anlaşılabilceğine ya da ancak onlarla ilişki kurması gerektiğine inanır. Aşırı hayranlık gereksinimi vardır. Uygun olmayan ayrıcalıklı muamele beklentisi ya da beklentilerine uyum gibi bir hakka sahip olduğu duygusu vardır. Sömürücüdür ve kendi amaçlarına ulaşmak için başkalarından yararlanır. Empatiden yoksundur ve başkalarının ihtiyaçları ile özdeşleşmeye isteksizdir. Sık sık başkalarını kıskanır veya başkalarının onları kıskandığına inanır. Kibirli davranış ve tutumlar gösterir (107).

Çekingen kişilik özelliği; genellikle suskun ve 'Aptalca bir şey söylemenin' potansiyel utancından sürekli korkan bireyler olarak değerlendirilmektedirler. Yetersizlik duyguları, yaygın bir sosyal içe kapanma modeli ve olumsuz değerlendirmeye karşı aşırı duyarlılık vardır. Onaylanmama, eleştiri veya reddedilme gibi korkular nedeniyle önemli kişiler arası temas içeren bir meslekle ilgili faaliyetlerden kaçınma mevcuttur. Sevileceklerinden emin olmadıkça insanlarla ilişki kurmak istemezler. Alay edilme veya utandırılma korkusu nedeniyle yakın ilişkilerde kendini kısıtlama gösterirler. Normal sosyal durumlarda reddedilmek veya eleştirilmekle meşguldür. Yetersizlik duyguları nedeniyle yeni kişilerarası durumlarda çekingenlik gösterir. Kendini sosyal olarak beceriksiz, kişisel olarak çekici olmayan ve diğer insanlardan aşağı görür. Utanç verici olabilecekleri için kişisel riskler almaya veya yeni faaliyetlerde bulunmaya alışılmadık derecede isteksizdir (108).

Obsesif kompulsif kişilik özelliği; Obsesyonlar, sıkıntıya neden olan müdahaleci düşünceler veya dürtüler olarak tanımlanır; Hastalar, düşüncelerini başka yöne çevirerek veya ritüeller gerçekleştirerek bu sıkıntıyı etkisiz hale getirmeye çalışırlar. Kompulsiyonlar, hastanın kaygı/sıkıntı yaratan obsesyonlara tepki olarak veya rahatsız edici bir durumun ortaya çıkmasını önlemek için baskı altında hissettiği eylemlerdir. Bu zorlamalar mantıksız veya aşırı olabilir. En yaygın saplantılar arasında kirlenme korkuları, saldırganlık/zarar görme korkuları, cinsel korkular, dini korkular ve her şeyi "doğru" yapma ihtiyacı yer alır. Bu obsesyonları telafi edici kompulsiyonlar, yıkama ve

temizleme, kontrol etme, güvence arama, tekrarlama, sıralama ve düzenlemeyi içerir (109). Bazı zamanlarda çoğu kişide belirgin bir sıkıntıya neden olan yineleyici düşünceler, dürtüler veya imgeleri vardır. Kişi, bu tür düşünceleri, dürtüleri veya imgeleri başka bir düşünce veya eylemle (yani, bunların yerine bir zorlama koyarak) bastırmaya çalışır. Kişinin bir saplantıya tepki olarak gerçekleştirmek zorunda hissettiği yineleyici davranışlar veya zihinsel eylemler vardır. Davranışlar ve zihinsel eylemler kaygıyı ve sıkıntıyı azaltmayı aynı zamanda korkulan bazı durumları önlemeyi amaçlar; ancak bu davranışlar ve zihinsel eylemler, önlemek için tasarlandıkları şeylerle gerçekçi bir şekilde bağlantılı değildir; açıkça aşırıdır. Saplantılar zaman alıcıdır, klinik olarak belirgin bir sıkıntıya, sosyal, mesleki ve diğer önemli işlevsellik alanlarında bozulmaya neden olur.

Pasif-agresif kişilik özelliği; somurtkan, inatçı, verimsiz, ertelemeye ve engellemeye eğilimli bireylerde düşünülen kişilik özelliğidir ve 'negativistik' olarak da adlandırılır. Özellikleri; rutin sosyal veya mesleki görevlere karşı pasif direniş, yanlış anlaşılma şikayetleri, asık suratlı tartışmacılık, eleştiri ve otoriteyi küçümseme, görece şanslı olanlara haset ve içerleme, kişisel talihsizliğin abartılı şikayetleri ve düşmanlık ile pişmanlık arasında gidip gelmeyi içerir. (110).

Bağımlı kişilik özelliği; Başkalarından aşırı miktarda tavsiye veya güvence almadan günlük kararlar alamazlar. Başkalarının kendi ile alakalı önemli kararların çoğunu vermesine izin verir (örneğin nerede yaşayacakları, hangi işi yapacakları). Reddedilme korkusuyla, yanlış olduklarına inansa bile insanlarla aynı fikirde olurlar. Projeleri başlatmakta veya kendi başına bir şeyler yapmakta güçlük çekerler. Diğer insanların ondan hoşlanmasını sağlamak için hoş olmayan veya küçük düşürücü şeyler yapmaya gönüllüdürler. Yalnızken kendini rahatsız veya çaresiz hisseder ya da yalnız kalmaktan kaçınmak için her şeyi yapar. Yakın ilişkiler sona erdiğinde harap veya çaresiz hisseder. Sıklıkla terk edilme korkusuyla meşguldür. Eleştiri veya onaylamama ile kolayca incinirler. (111).

3. MATERYAL ve METHOD

Çalışmamız Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, KANKA Pediatri Kemik İliği Transplantasyon Polikliniğine Allo-HKHN için verici olan 1-68 yaş arasındaki olguların dosya kayıtlarına bakılarak istatistiksel açıdan kök hücre sayıları ile kişilerin klinik ve kişilik özelliklerinin değerlendirmesi amacıyla yapılmıştır. Çalışmaya dahil edilecek donörler belirlenirken özellikle kemik iliği vericileri çalışmamıza dahil edilme kriteri idi. Vericilerden kemik iliği toplanması sırasında kök hücre miktarlarının çalışılması gerekli idi. Böylece sağlıklı vericilerin kemik iliği kök hücre sayıları belirlenmiş oldu.

Dışlama kriteri olarak ise nakil öncesinde GCSF verildiği tespit edilen periferik kök hücre ve kemik iliği vericileri çalışmaya dahil edilmemiştir. Vericilere ait yaş, cinsiyet, vücut ağırlığı, kemik iliği CD34 + hücre sayısı verileri Allo-HKHN vericileri ve alıcılarına ait dosya kayıtlarından elde edildi. Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi KANKA Pediatri Kemik İliği Nakli ve Kök Hücre Tedavi Merkezi'nde, kök hücre mobilizasyonu öncesinde vericilerden rutin olarak istenen hemoglobin, lökosit, platelet, sedimentasyon, serum ferritin, vitamin B12, folik asit, kan üre nitrojeni (BUN), kreatinin, kalsiyum, magnezyum, alkalen fosfataz (ALP), alanin amino transferaz (ALT), laktat dehidrogenaz (LDH), total protein, albümin düzeylerine ait veriler verici dosyalarından taranarak veri tabanına kaydedildi. Ayrıca vericilerin kişilik özelliklerinin hematopoietik kök hücre sayısına etkisinin değerlendirilmesi amacıyla PBQ-S1 Kişilik İnanç Ölçeği anketi uygulanmıştır. PBQ-S1 Kişilik İnanç Ölçeği anketi ve skorlaması Şekil-1'de belirtilmiştir.

PBQ-S1

Kişilik İnanç Ölçeği-Kısa Form-V.1

Adı-Soyadı: _____ Tarih: _____

Lütfen aşağıdaki ifadeleri okuyunuz ve HER BİRİNE NE KADAR İNANDIĞINIZI belirtiniz. Her bir ifadeyle ilgili olarak ÇOĞU ZAMAN nasıl hissettiğinize göre karar veriniz.

4	3	2	1	0
Tümüyle inanıyorum	Çok fazla inanıyorum	Orta derecede inanıyorum	Biraz inanıyorum	Hiç inanmıyorum

Örnek

1. Dünya tehlikeli bir yerdir.
(Lütfen daire içine alınız.)

NE KADAR İNANIYORSUNUZ?

4	3	2	1	0
Tümüyle	Çok	Orta	Biraz	Hiç
	Fazla	Derecede		

NE KADAR İNANIYORSUNUZ?

	4	3	2	1	0
	Tümüyle inanıyorum	Çok fazla inanıyorum	Orta derecede inanıyorum	Biraz inanıyorum	Hiç inanmıyorum
1. Aşağılanma veya yetersizlikle karşılaşmak katlanılamaz bir şeydir.	4	3	2	1	0
2. Ne pahasına olursa olsun rahatsızlık verici durumlardan kaçınmalıyım.	4	3	2	1	0
3. Eğer insanlar dostça davranıyorlarsa beni kullanmaya ya da sömürmeye çalışıyor olabilirler.	4	3	2	1	0
4. Bir yandan yetkili kişilerin hakimiyetine karşı direnmeli ama aynı zamanda takdir ve benimsemelerini sağlamalıyım.	4	3	2	1	0
5. Rahatsızlık verici duygulara katlanamam.	4	3	2	1	0
6. Kusurlar, eksikler ya da yanlışlar hoş görülemez.	4	3	2	1	0
7. Diğer insanlar sıklıkla çok şey isterler.	4	3	2	1	0
8. İlgi merkezi olmalıyım.	4	3	2	1	0

NE KADAR İNANIYORSUNUZ?

	4	3	2	1	0
	Tümüyle İnanıyorum	Çok fazla inanıyorum	Orta derecede inanıyorum	Biraz inanıyorum	Hiç inanmıyorum
9. Eğer bir sistemim olmazsa herşey darmadağın olur.	4	3	2	1	0
10. Hak ettiğim saygının gösterilmemesi veya hakkım olanı alamamak katlanılmaz bir durumdur.	4	3	2	1	0
11. Her şeyde kusursuz iş çıkarmak önemlidir.	4	3	2	1	0
12. Diğer insanlarla birlikte bir şeyler yapmaktansa kendi başıma yapmaktan daha çok hoşlanırım	4	3	2	1	0
13. Eğer dikkat etmezsem başkaları beni kullanmaya ya da yönlendirmeye çalışır.	4	3	2	1	0
14. Diğer insanların gizli amaçları vardır.	4	3	2	1	0
15. Olabilecek en kötü şey terk edilmektir.	4	3	2	1	0
16. Diğer insanlar ne kadar özel biri olduğumu fark etmelidirler.	4	3	2	1	0
17. Diğer insanlar bilerek beni aşağılıyorlar.	4	3	2	1	0
18. Karar verirken diğer insanların yardımına ya da bana ne yapacağımı söylemelerine gereksinim duyarım.	4	3	2	1	0
19. Ayrıntılar son derece önemlidir.	4	3	2	1	0
20. İnsanlar çok fazla patronluk tasarlarsa onların isteklerini dikkate almamaya hakkım vardır.	4	3	2	1	0
21. Yetkili kişiler sınırlarımı bilmeyen, sürekli iş isteyen, müdahaleci ve denetleyicidirler.	4	3	2	1	0
22. İstedığımı almanın yolu, insanları etkilemek ya da eğlendirmektir.	4	3	2	1	0
23. Kârlı çıkabilmek için elimden gelen her şeyi yapmalıyım.	4	3	2	1	0

NE KADAR İNANIYORSUNUZ?

	4	3	2	1	0
	Tümüyle inanıyorum	Çok fazla inanıyorum	Orta derecede inanıyorum	Biraz inanıyorum	Hiç inanmıyorum
24. Eğer insanlar benimle ilgili bir şeyler açığa çıkarırlarsa, bunu bana karşı kullanacaklardır.	4	3	2	1	0
25. İnsan ilişkileri karışıktır ve özgürlüğe engeldir.	4	3	2	1	0
26. Beni ancak benim gibi zeki insanlar anlayabilirler.	4	3	2	1	0
27. Çok üstün biri olduğum için özel muamele ve ayrıcalıkları hak ediyorum.	4	3	2	1	0
28. Benim için başkalarından bağımsız ve özgür olmak önemlidir.	4	3	2	1	0
29. Çoğu durumda yalnız başıma kaldığımda kendimi daha iyi hissedirim.	4	3	2	1	0
30. Her zaman en yüksek standartlara ulaşmaya çalışmak gereklidir yoksa her şey darmadağın olur.	4	3	2	1	0
31. Rahatsız edici duygular giderek artar ve kontrolden çıkar.	4	3	2	1	0
32. Vahşi bir ortamda yaşıyoruz ve güçlü olan hayatta kalır.	4	3	2	1	0
33. Başkalarının dikkatini çektiğim durumlardan kaçınmalı ve mümkün olduğunca göze çarpmamalıyım.	4	3	2	1	0
34. Başkalarının bana olan ilgilerini sürdürmezsem benden hoşlanmazlar.	4	3	2	1	0
35. Eğer bir şey istiyorsam onu elde etmek için ne gerekirse yapmalıyım.	4	3	2	1	0
36. Diğer bir insana “bağlanıp” kalmaktansa yalnız olmak daha iyidir.	4	3	2	1	0
37. İnsanları eğlendirmedikçe ya da etkilemedikçe bir hiçim.	4	3	2	1	0

NE KADAR İNANIYORSUNUZ?

	4	3	2	1	0
	Tümüyle inanıyorum	Çok fazla inanıyorum	Orta derecede inanıyorum	Biraz inanıyorum	Hiç inanmıyorum
38. Eğer ilk önce harekete geçip üstünlük kurmazsam karşımdaki bana üstünlük kurar.	4	3	2	1	0
39. İnsanlarla ilişkilerimde herhangi bir gerginlik işareti bu ilişkinin kötüye gideceğini gösterir bu nedenle o ilişkiyi bitirmeliyim.	4	3	2	1	0
40. Eğer en yüksek düzeyde iş yapmıyorsam başarısız olurum.	4	3	2	1	0
41. Zaman sınırlarına uymak, istenenlere itaat etmek ve uyumlu olmak onuruma ve kendi yeterliliğime doğrudan bir darbedir.	4	3	2	1	0
42. Genellikle bana haksız davranılıyor. Bu nedenle ne şekilde olursa olsun payımı almak hakkımdır.	4	3	2	1	0
43. İnsanlar bana yakınlaşırlarsa benim “gerçekten” ne olduğum ortaya çıkar ve benden uzaklaşırlar.	4	3	2	1	0
44. Muhtaç ve zayıfım.	4	3	2	1	0
45. Yalnız başıma bırakıldığımda çaresizim.	4	3	2	1	0
46. Diğer insanlar benim ihtiyaçlarımı gidermelidir.	4	3	2	1	0
47. İnsanların beklediği şekilde kurallara uyarsam bu benim davranış özgürlüğüme engel olacaktır.	4	3	2	1	0
48. Eğer fırsat veririm insanlar beni kullanırlar.	4	3	2	1	0
49. Her zaman hazırlıklı olmalıyım.	4	3	2	1	0
50. Özel hayatım insanlara yakın olmaktan çok daha fazla önemlidir.	4	3	2	1	0
51. Kurallar keyfidir ve beni sıkır.	4	3	2	1	0

NE KADAR İNANIYORSUNUZ?

	4	3	2	1	0
	Tümüyle inanıyorum	Çok fazla inanıyorum	Orta düzeyde inanıyorum	Biraz inanıyorum	Hiç inanmıyorum
52. İnsanların beni görmezden gelmeleri berbat bir durumdur.	4	3	2	1	0
53. İnsanların ne düşündüğünü önemsemem.	4	3	2	1	0
54. Mutlu olabilmek için diğer insanların dikkatini çekmeye ihtiyacım var.	4	3	2	1	0
55. Eğer insanları eğlendirirsem benim güçsüzlüğümü farketmezler.	4	3	2	1	0
56. İşimi yaparken ya da kötü bir durumla karşılaştığımda bana yardım etmesi için her zaman yanımda birilerinin olmasına gereksinim duyarım.	4	3	2	1	0
57. Yaptığım bir işte herhangi bir hata ya da kusur felakete yol açabilir.	4	3	2	1	0
58. Çok yetenekli olduğum için mesleğimde ilerlerken insanlar benim yolumdan çekilmelidir.	4	3	2	1	0
59. Eğer başkalarını ben sıkıştırmazsam, onlar beni boyun eğmeye zorlar.	4	3	2	1	0
60. Diğer insanlara uygulanan kurallara uymak zorunda değilim.	4	3	2	1	0
61. Bir şeyi yapmanın en iyi yolu zor kullanmak ve kurnazlıktır.	4	3	2	1	0
62. Her zaman birilerine ulaşabilecek durumda olmalıyım.	4	3	2	1	0
63. Temelde yalnızım- kendimi daha güçlü bir kişiye bağlayamadığım müddetçe.	4	3	2	1	0
64. Diğer insanlara güvenemem.	4	3	2	1	0
65. Diğer insanlar kadar mücadele gücüm yok.	4	3	2	1	0

<u>PBQ Alt Ölçeği</u>	<u>Ham skor için toplanacak maddeler</u>	<u>Test skoru</u>
Çekingen	1, 2, 5, 31, 33, 39, 43	(Ham skor-10.86)/6.46
Bağımlı	15, 18, 44, 45, 56, 62, 63	(Ham skor-9.26)/6.12
Pasif		
Agresif	4, 7, 20, 21, 41, 47, 51	(Ham skor-8.09)/5.97
Obsesif		
Kompulsif	6, 9, 11, 19, 30, 40, 57	(Ham skor-10.56)/7.20
Antisosyal	23, 32, 35, 38, 42, 59, 61	Ham skor-4.25)/4.30
Narsisistik	10, 16, 26, 27, 46, 58, 60	(Ham skor-3.42)/4.23 (
Histriyonik	8, 22, 34, 37, 52, 54, 55	Ham skor-6.47)/6.09
Şizoid	12, 25, 28, 29, 36, 50, 53	(Ham skor-8.99)/6.46
Paranoid	3, 13, 14, 17, 24, 48, 49	(Ham skor-6.99)/6.22
Borderline	31, 44, 45, 49, 56, 64, 65	(Ham skor-8.07)/6.05

Şekil 4. PBQ-S1 Kişilik İnancı Ölçeği anketi ve skorlaması

Kişilik inançları, kişilik özelliklerinin anahtarı olarak değerlendirilmektedir. İşlevsiz inançlar, sürekli olarak kişinin kendisi ve başkaları hakkında bilişsel ve duygusal yargılarını önyargılı hale getirebilen köklü olumsuz şemaları yansıtmaktadır. Bu olumsuz şemalar, belirli kişilik özellikleri ile bağlantılı olduğundan, rahatsızlığın derecesi, belirli inanç kümelerinin onaylanması ölçülerek tahmin edilebilir. Kişilik İnanç Anketi başlangıçta bu kişilik özellikleri ile ilişkili işlevsel olmayan inançları değerlendirmek için bir klinik ve araştırma aracı olarak geliştirilmiş 65 maddelik bir kişisel bildirim envanteri olsa da sonrasında güvenilirliği kanıtlanarak kişilik özelliklerinin ciddiyetini öngören bir ölçü olarak kullanımı yaygınlaşmıştır. Anket formundaki her soru DSM'deki her bir kişilik özellikliğine karşılık gelen çekingen, bağımlı, pasif-agresif, obsesif-kompulsif, antisosyal, narsisistik, histriyonik, şizoid ve paranoid tutumlar ve inançlarla ilgili olup bu kişilik tipleri için toplam 65 soru içermektedir (99).

Çalışmamız Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nda girişimsel olmayan klinik araştırma başvurumuz 31.05.2023 Tarihinde değerlendirilmiş ve 2023/385 numaralı etik kurul onayı gerçekleştikten sonra çalışmamız başlamıştır.

İstatistiksel çalışma

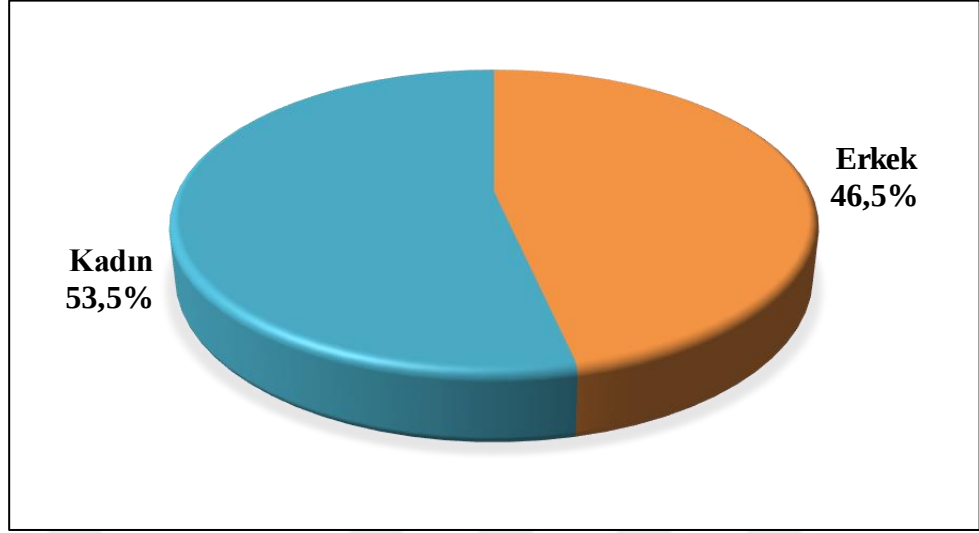
Veri normalliğini değerlendirmek için histogram, q-q grafikleri ve Shapiro-Wilk testi uygulandı. Verilerin özetlenmesinde aritmetik ortalama ve standart sapma, min-max, sıklık ve yüzde istatistikleri kullanıldı. Gruplar arasında klinik parametreleri karşılaştırmak için Mann-Whitney U testi ve Kruskal-Wallis H Testi kullanıldı. Nicel veriler ile CD 34/mikrolitre arasındaki ilişki Spearman korelasyon analizi ile yapıldı. CD34 risk faktörlerini belirlemek için tek değişkenli ve çok değişkenli doğrusal regresyon analizi uygulanmıştır. Çoklu modele $p < 0.25$ anlamlı değişkenler dahil edilmiş ve bağımsız risk faktörlerini belirlemek için Backward LR yöntemi uygulanmıştır. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak kabul edildi. Verilerin analizi TURCOSA (Turcosa Analytics Ltd Co, Turkey, www.turcosa.com.tr) istatistik yazılımında analiz edilmiştir.

4. BULGULAR

Erciyes Üniversitesi KANKA Çocuk Kemik İliği Nakli Merkezin’de 2011-2023 yılları arasında hematopoietik kök hücre nakli yapılan 159 verici çalışmaya alınmıştır. Çalışmaya alınan vericilerin 74’ü erkek (%46,5); 85’i kadın (%53,5) idi (Tablo 4) (Grafik 1). Yakınlık dereceleri incelendiğinde vericilerden 133 kişi kardeş (%83,6); 10 kişi anne (%6,2); 10 kişi baba (%6,2); 3 kişi hala (%1,8) ve birer kişi amca, dayı ve teyze (%0,6) idi (Tablo 5) (Grafik 2).

Tablo 4. Vericilerin cinsiyet dağılımı

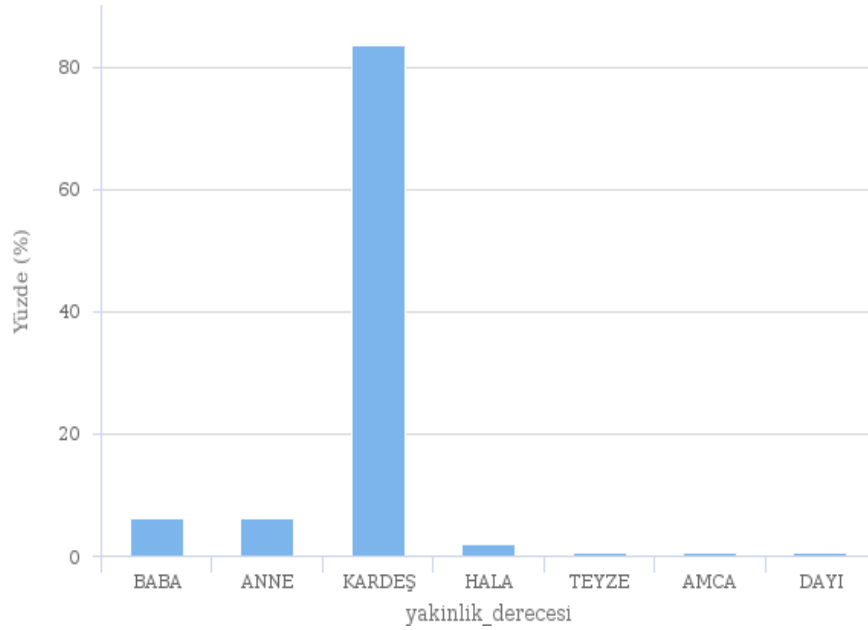
Cinsiyet	Frekans (n)	%
Erkek	74	46,5
Kadın	85	53,5



Grafik 1. Vericilerin cinsiyet dağılım grafiği

Tablo 5. Vericilerin yakınlık derecesi

Yakınlık Derecesi	Frekans (n)	%
Kardeş	133	83,6
Baba	10	6,2
Anne	10	6,2
Hala	3	1,8
Teyze	1	0,6
Amca	1	0,6
Dayı	1	0,6



Grafik 2. Vericilerin yakınlık derecesi dağılım grafiği

Çalışmamıza alınan vericilerin yaş ortalaması $19,67 \pm 10,87$ yıl (min:2,00; max:63,00 yıl) olup nakil zamanındaki yaş ortalamaları $14,03 \pm 10,49$ yıl (min:1,00; max:53,00 yıl) idi. Ayrıca boy ortalamaları $1,39 \pm 0,28$ m; vücut ağırlığı ortalamaları $45,45 \pm 27,66$ kg ve vücut kitle indeksi (VKI) ortalamaları $20,52 \pm 6,55$ idi (Tablo 6).

Tablo 6. Vericilerin yaş, boy, ağırlık ve vücut kitle indeksi verilerinin analizi

	n	Minimum	Maximum	Ortalama $\pm$ Std. Sapma
Yaş (yıl)	159	2,00	63,00	$19,67 \pm 10,87$
Nakil Zamanındaki Yaş (yıl)	159	1,00	53,00	$14,03 \pm 10,49$
Boy (m)	136	0,73	1,87	$1,39 \pm 0,28$
Boy (SDS)	97	-3.66	4.06	$-0,06 \pm 1,61$
Vücut Ağırlığı (Kg)	149	8,00	133,00	$45,45 \pm 27,66$
Ağırlık (SDS)	103	-3,14	4.89	-0.07 ± 1.45
Vücut Kitle İndeksi	136	12,60	46,02	$20,52 \pm 6,55$

Çalışmamıza alınan vericiler yaş gruplarına göre analizi; 1-10 yaş arası 73 verici ortalama $5,56 \pm 2,90$ yıl (min:1 max:10), 11-20 yaş arası 53 verici ortalama $15,13 \pm 2,89$ yıl (min:11 max:20), 21-30 yaş arası 16 verici ortalama $25,56 \pm 3,61$ yıl (min:21 max:30), 31-53 yaş arası 17 verici ortalama $36,11 \pm 5,30$ yıl (min:32 max:53) şeklindeydi. (Tablo 7)

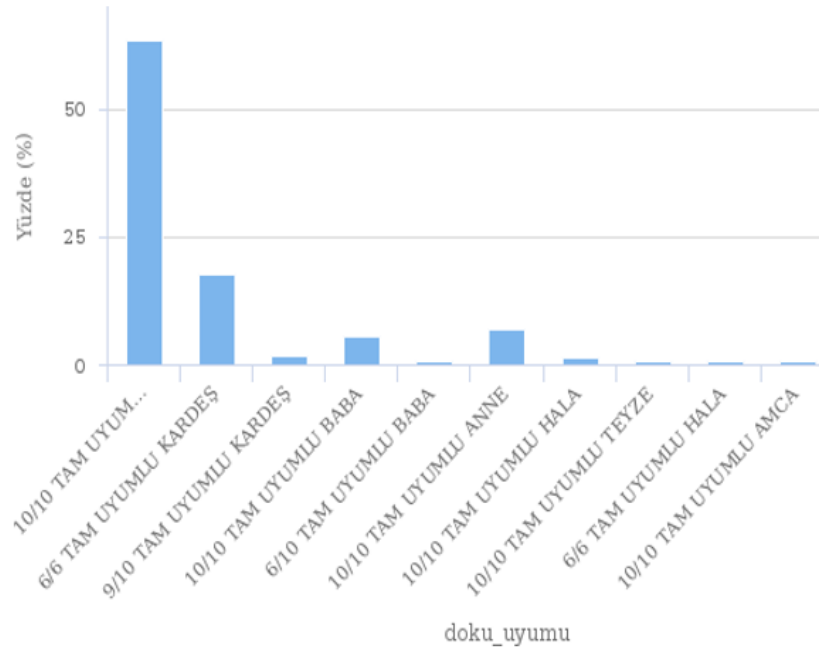
Tablo 7. Vericilerin nakil zamanı yaş gruplarına göre verilerinin analizi

	n	Minimum	Maximum	Ortalama $\pm$ Std. Sapma
1-10 Nakil Sırasındaki Verici Yaş Aralığı	73	1	10	$5,56 \pm 2,90$
11-20 Nakil Sırasındaki Verici Yaş Aralığı	53	11	20	$15,13 \pm 2,89$
21-30 Nakil Sırasındaki Verici Yaş Aralığı	16	21	30	$25,56 \pm 3,61$
31-53 Nakil Sırasındaki Verici Yaş Aralığı	17	32	53	$36,11 \pm 5,30$

Çalışmamıza alınan vericilerin doku uyumları 101 donörde 10/10 tam uyumlu kardeş (%63,52); 28 vericilerde 6/6 tam uyumlu kardeş (%17,61) ve sonra sırayla 11 vericide 10/10 tam uyumlu anne (%6,91); 9 vericilerde 10/10 tam uyumlu baba (%5,66); 3 vericilerde 9/10 tam uyumlu kardeş (%1,88); 2 vericilerde 10/10 tam uyumlu hala (%1,25) şeklinde idi (Tablo 7). Sonuç olarak 10/10 tam uyumlu verici sayısı 126 (%79,20); 6/6 tam uyumlu verici sayısı 29 (%18,23) ve 9/10 tam uyumlu verici sayısı 3 (%1,88) ve 6/10 tam uyumlu verici sayısı 1 (%0,62) idi (Grafik 3).

Tablo 8. Vericilerin doku uyum dağılımları

	Frekans(n)	%
10/10 Tam Uyumlu Kardeş	101	63,52
6/6 Tam Uyumlu Kardeş	28	17,61
10/10 Tam Uyumlu Anne	11	6,91
10/10 Tam Uyumlu Baba	9	5,66
9/10 Tam Uyumlu Kardeş	3	1,88
10/10 Tam Uyumlu Hala	2	1,25
6/10 Tam Uyumlu Baba	1	0,62
10/10 Tam Uyumlu Teyze	1	0,62
6/6 Tam Uyumlu Hala	1	0,62
10/10 Tam Uyumlu Amca	1	0,62
10/10 Tam Uyumlu Dayı	1	0,62

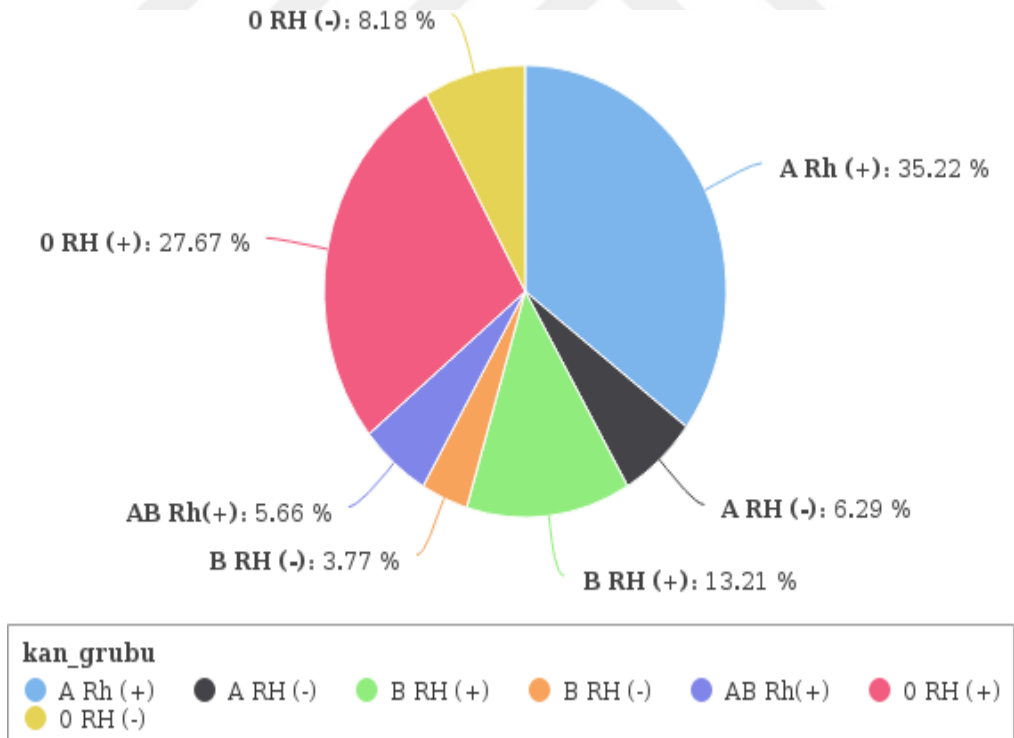


Grafik 3. Vericilerin doku uyum dağılımları grafiği

Çalışmamıza alınan vericilerin kan grupları incelendiğinde A Rh (+) verici sayısının 56 kişi ile (%35,22) en sık izlenmiş ve sonra sırasıyla 0 Rh (+) verici 44 kişi (%27,67); B Rh (+) verici 21 kişi (%13,21); 0 Rh (-) verici 13 kişi (%8,18); A Rh (-) verici 10 kişi (%6,29); AB Rh (+) verici 9 kişi (%5,66) ve B Rh (-) verici 6 kişi (%3,77) saptanmıştı (Tablo 9) (Grafik 3).

Tablo 9. Vericilerin kan gruplarının dağılımı

Kan Grubu	Frekans (n)	%
A Rh (+)	56	35,22
0 Rh (+)	44	27,67
B Rh (+)	21	13,21
0 Rh (-)	13	8,18
A Rh (-)	10	6,29
AB Rh (+)	9	5,66
B Rh (-)	6	3,77

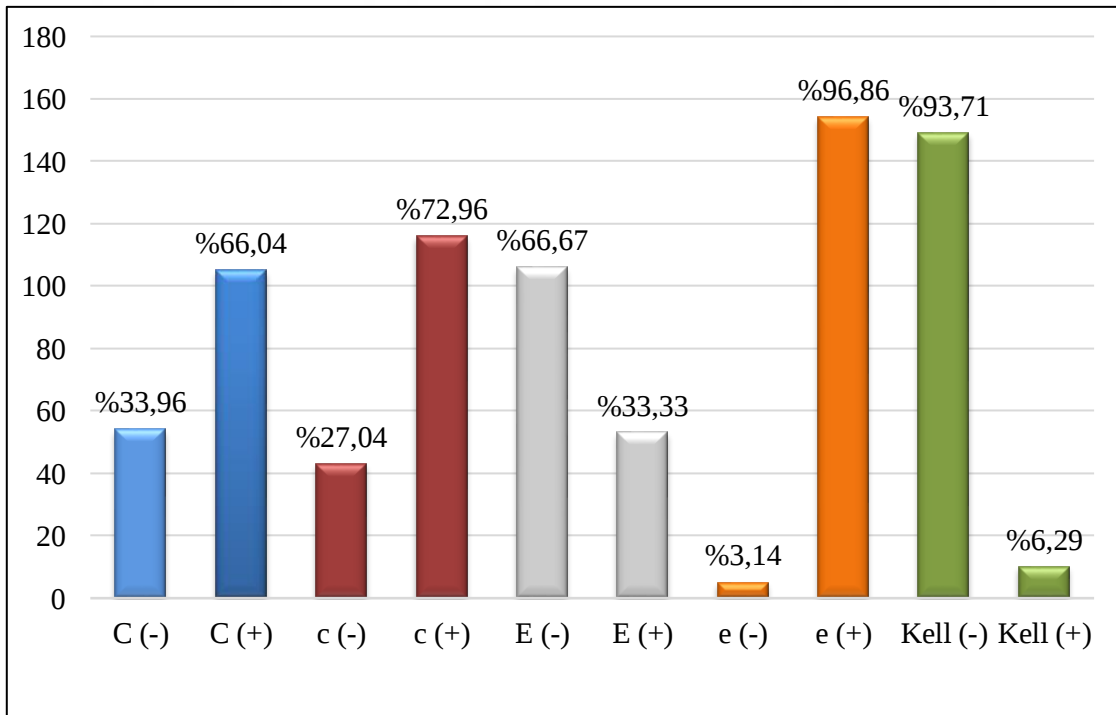


Grafik 4. Vericilerin kan gruplarının dağılım grafiği

Çalışmamıza alınan vericilerin sub gruplarında C antijeni negatif olan verici sayısı 54 (%33,96), C antijeni pozitif olan verici sayısı 105 (%66,04); c antijeni negatif verici sayısı 43 (%27,04), c antijeni pozitif verici sayısı 116 (%72,96); E antijeni negatif verici sayısı 106 (%66,67), E antijeni pozitif verici sayısı 53 (%33,33); e antijeni negatif verici sayısı 5 (%3,14); e antijeni pozitif verici sayısı 154 (%96,86) olarak saptanmıştı. Kell kan grubu sisteminde Kell negatif verici sayısı 149 (%93,71) ve Kell pozitif verici sayısı 10 (%6,29) idi (Tablo 10) (Grafik 4).

Tablo 10. Vericilerin Sub Grubu Antijenleri ve Kell Kan Grubu dağılımları

Rh Alt Grupları	Frekans (n)	%
C (-)	54	33,96
C (+)	105	66,04
c (-)	43	27,04
c (+)	116	72,96
E (-)	106	66,67
E (+)	53	33,33
e (-)	5	3,14
e (+)	154	96,86
Kell Kan Grubu	Frekans (n)	%
Kell (-)	149	93,71
Kell (+)	10	6,29



Grafik 5. Vericilerin Kan Sub grubu antijenleri ve Kell kan grubu dağılım grafiği

Çalışmamıza alınan vericilerin tam kan sayımı parametreleri ortalamaları WBC: $7,52 \pm 1,71$; nötrofil sayısı: $3,66 \pm 1,27$; lenfosit sayısı: $3010,3 \pm 1195,45$; monosit sayısı: $0,50 \pm 0,19$; eozinofil sayısı: $0,23 \pm 0,23$; bazofil sayısı: $0,04 \pm 0,04$; hemoglobin sayısı: $13,09 \pm 1,72$; MCV: $77,80 \pm 9,14$; MCH: $26,05 \pm 3,65$; MCHC: $33,22 \pm 1,67$; RDW: $14,37 \pm 2,56$; RBC: $5,08 \pm 0,59$; platelet sayısı: $311,32 \pm 92,99$ şeklinde idi (Tablo 11).

Tablo 11. Vericilerin tam kan sayımı parametrelerinin analizi

	n	Minimum	Maximum	Mean $\pm$ Std. Sapma
WBC ($10^3/\text{ul}$)	159	4,66	12,25	$7,52 \pm 1,71$
Nötrofil Sayısı ($10^3/\text{ul}$)	155	1,64	8,23	$3,66 \pm 1,27$
Lenfosit Sayısı ($10^3/\text{ul}$)	155	1,23	7,8	$3,01 \pm 1,19$
Monosit Sayısı ($10^3/\text{ul}$)	155	0,20	1,64	$0,50 \pm 0,19$
Eozinofil Sayısı ($10^3/\text{ul}$)	155	0,00	1,53	$0,23 \pm 0,23$
Bazofil Sayısı ($10^3/\text{ul}$)	155	0,00	0,40	$0,04 \pm 0,04$
Hemoglobin (g/dl)	159	8,20	18,10	$13,09 \pm 1,72$
MCV (fl)	159	53,10	97,60	$77,80 \pm 9,14$
MCH (pg)	159	16,40	36,50	$26,05 \pm 3,65$
MCHC (g/dl)	159	26,90	36,30	$33,22 \pm 1,67$
RDW (%)	155	11,80	27,50	$14,37 \pm 2,56$
RBC ($10^6/\text{ul}$)	155	3,16	7,21	$5,08 \pm 0,59$
Platelet Sayısı ($10^3/\text{ul}$)	159	140	699	$311,32 \pm 92,99$

Çalışmamıza alınan vericilerin sedimentasyon ortalaması $10,46 \pm 10,17$ iken CRP ortalaması $2,97 \pm 4,07$ idi (Tablo 12).

Tablo 12. Vericilerin sedimentasyon ve CRP verilerinin analizi

	n	Minimum	Maximum	Mean $\pm$ Std. Sapma
Sedimentasyon (mm/h)	150	2	62	$10,46 \pm 10,17$
CRP (mg/dl)	155	0,01	30,50	$2,97 \pm 4,07$

Çalışmamıza alınan vericilerin koagulasyon verilerinin ortalamalarına bakıldığında aPTT: $28,19 \pm 2,58$, PT: $11,74 \pm 0,85$; INR: $1,04 \pm 0,10$; Fibrinojen: $253,06 \pm 54,25$ ve D-Dimer: $254,59 \pm 117,51$ idi (Tablo 13).

Tablo 13. Vericilerin koagulasyon verilerinin analizi

Koagulasyon Verileri	n	Minimum	Maximum	Mean $\pm$ Std. Sapma
PT	157	10,00	14,10	$11,74 \pm 0,85$
INR	158	0,87	1,60	$1,04 \pm 0,10$
aPTT	158	20,4	37,4	$28,19 \pm 2,58$
Fibrinojen (mg/dL)	158	151,00	431,00	$253,06 \pm 54,25$
D-dimer	156	32,0	790,00	$254,59 \pm 117,51$

Çalışmamıza alınan vericilerin vitamin ve ferritin verilerinin ortalamalarında folik asit: $10,70 \pm 4,80$; vitamin B12: $359,91 \pm 151,94$; Ferritin: $43,11 \pm 38,90$ idi (Tablo 14).

Tablo 14. Vericilerin vitamin ve ferritin verilerinin analizi

	n	Minimum	Maximum	Mean $\pm$ Std. Sapma
Folik Asit (ng/ml)	135	1.97	25,00	$10,70 \pm 4,80$
Vit B12 (pg/ml)	127	119.7	907	$359,91 \pm 151,94$
Ferritin (mg/L)	152	1,9	239	$43,11 \pm 38,90$

Çalışmamıza alınan vericilerin lenfosit alt gruplarına bakıldığında CD 3 (%): $71,35 \pm 6,32$; CD3: $2117,97 \pm 773,00$; CD4 (%): $41,43 \pm 6,83$; CD4: $1230,00 \pm 503,01$; CD8 (%): $25,00 \pm 6,31$; CD 8: $739,17 \pm 320,97$; CD 19 (%): $16,17 \pm 6,48$; CD 19: $522,75 \pm 416,01$; CD 16-56 (%): $10,50 \pm 5,20$; CD16-56: $298,89 \pm 162,89$; CD 45 (%): $99,73 \pm 0,53$; CD45: $2985,04 \pm 1185,28$ idi (Tablo 15).

Tablo 15. Vericilerin lenfosit alt gruplarının dağılımı

	n	Minimum	Maximum	Mean $\pm$ Std. Sapma
CD3 (%)	153	55,20	86,90	71,35 $\pm$ 6,32
CD3 sayısı	153	788	4993	2117,97 $\pm$ 773,00
CD4 (%)	153	22,70	62,9	41,40 $\pm$ 6,83
CD4 sayısı	153	452	3299	1230,00 $\pm$ 503,01
CD8 (%)	153	9,4	47,80	25,00 $\pm$ 6,31
CD8 sayısı	153	177	1992	739,17 $\pm$ 320,97
CD19 (%)	153	3,1	38,5	16,17 $\pm$ 6,48
CD19 sayısı	153	55	2760	522,75 $\pm$ 416,01
CD16-56 (%)	152	1,80	27,2	10,50 $\pm$ 5,20
CD16-56 sayısı	152	45	923,0	298,89 $\pm$ 162,89
CD45 (%)	152	94,7	100,0	99,73 $\pm$ 0,53
CD45 sayısı	152	1229	7761	2985,04 $\pm$ 1185,28

Çalışmamıza alınan hastaların immünglobulin düzeylerinin ortalamaları incelendiğinde immünglobulin A: 141,35 $\pm$ 79,95; immünglobulin M: 110,23 $\pm$ 52,64; immünglobulin G: 1117,50 $\pm$ 297,91; immünglobulin E: 119,91 $\pm$ 184,72 olarak saptanmıştır (Tablo 16).

Tablo 16. Vericilerin immünglobulin düzeylerinin dağılımı

	n	Minimum	Maximum	Mean $\pm$ Std. Sapma
Immunoglobulin A (g/dl)	157	18,7	396	141,35 $\pm$ 79,95
Immunoglobulin M(g/dl)	157	28,70	352	110,23 $\pm$ 52,64
Immunoglobulin G(g/dl)	157	438	2210	1117,50 $\pm$ 297,91
Immunoglobulin E(g/dl)	100	3,08	1270	119,91 $\pm$ 184,72

Çalışmamıza alınan vericilerin biyokimyasal verilerin ortalamaları incelendiğinde Glukoz: 90,16 $\pm$ 14,66; Kan Üre Azotu: 11,79 $\pm$ 3,48; Kreatinin: 0,54 $\pm$ 0,19; ÜrikAsit:4,12 $\pm$ 1,17; Kalsiyum:9,69 $\pm$ 0,46; Fosfor: 4,36 $\pm$ 0,83; Magnezyum:0,86 $\pm$ 0,09; Sodyum:139,51 $\pm$ 2,12; Potasyum: 4,37 $\pm$ 0,35; Aspartat Amino Transferaz:25,92 $\pm$ 10,25; Alanin Amino Transferaz:17,58 $\pm$ 11,31; Total Bilirubin: 0,44 $\pm$ 0,32; Direk Bilirubin:0,18 $\pm$ 0,12; Total Protein: 7,91 $\pm$ 0,49; Albumin: 4,63 $\pm$ 0,35; Laktat Dehidrogenaz: 255,86 $\pm$ 65,99; Trigliserit:114,09 $\pm$ 78,34; LDL: 78,71 $\pm$ 26,35;

HDL:49,72 $\pm$ 14,14; Alkalen Fosfataz:178,65 $\pm$ 88,48; Gama Glutamil Transferaz: 14,75 $\pm$ 10,29 şeklinde idi (Tablo 17).

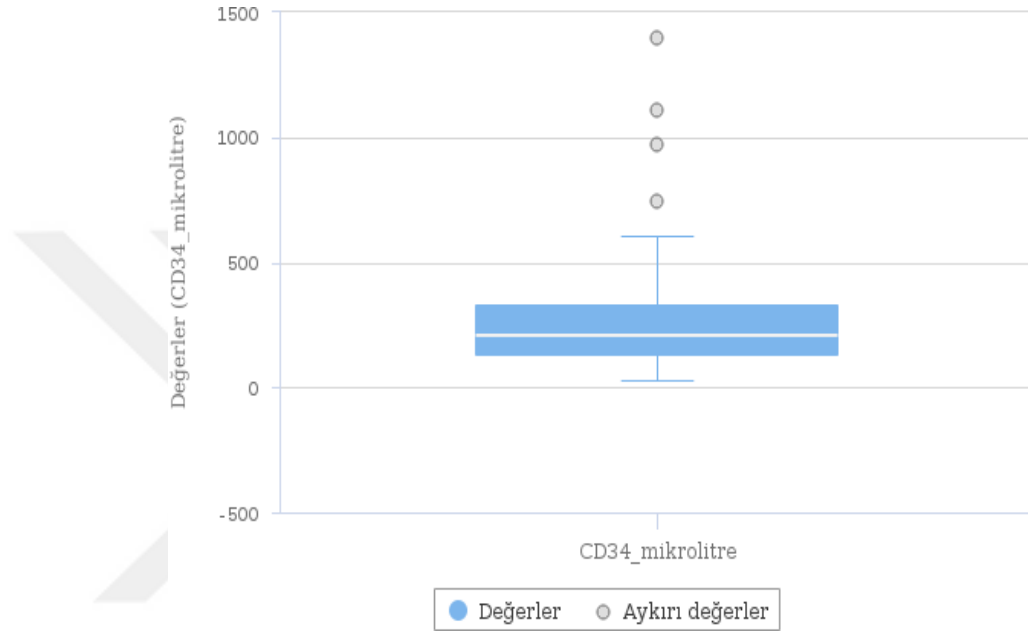
Tablo 17. Vericilerin biyokimyasal verilerinin analizi

	n	Minimum	Maximum	Mean $\pm$ Std. Sapma
Glukoz (mg/dL)	158	51,00	147,00	90,16 $\pm$ 14,66
Kan Üre Azotu (mg/dL)	157	2,40	26,00	11,79 $\pm$ 3,48
Kreatinin (mg/dL)	157	0,17	1,17	0,54 $\pm$ 0,19
Ürik Asit (mg/dL)	158	1,60	9,00	4,12 $\pm$ 1,17
Kalsiyum (mg/dL)	159	8,56	10,81	9,69 $\pm$ 0,46
Fosfor (mg/dL)	158	2,39	6,8	4,36 $\pm$ 0,83
Magnezyum (mmol/L)	158	0,17	1,14	0,86 $\pm$ 0,09
Sodyum (mmol/L)	159	135,00	148,00	139,51 $\pm$ 2,12
Potasyum (mmol/L)	158	3,60	5,50	4,37 $\pm$ 0,35
Aspartat Amino Transferaz (u/L)	159	10,00	79,00	25,92 $\pm$ 10,25
Alanin Amino Transferaz (u/L)	159	6,00	110,00	17,58 $\pm$ 11,31
Total Bilirubin (mg/dL)	158	0,09	2,3	0,44 $\pm$ 0,32
Direk Bilirubin (mg/dL)	159	0,02	1,00	0,18 $\pm$ 0,12
Total Protein (gr/dL)	157	6,10	8,53	7,19 $\pm$ 0,49
Albumin (gr/dL)	158	3,80	5,7	4,63 $\pm$ 0,35
Laktat Dehidrogenaz (u/L)	156	104,00	573,00	255,86 $\pm$ 65,99
Trigliserit (mg/dL)	158	34,00	451,00	114,09 $\pm$ 78,34
LDL (mg/dL)	157	28,00	162,00	78,71 $\pm$ 26,35
HDL (mg/dL)	158	17,70	122,00	49,72 $\pm$ 14,14
Alkalen Fosfataz (u/L)	155	35,00	477,00	178,65 $\pm$ 88,48
Gama Glutamil Transferaz (u/L)	155	5,00	85	14,75 $\pm$ 10,29

Çalışmamıza alınan hastaların CD34 değerleri incelendiğinde 159 hastada $252,15 \pm 191,36$ şeklinde idi (Tablo 18).

Tablo 18. Vericilerin CD34/mikrolitre dağılımı

	n	Minimum	Maximum	Mean $\pm$ Std. Sapma
CD 34/mikrolitre	159	23	1395	$252,15 \pm 191.36$



Grafik 6. Vericilerin CD34 kök hücre sonuçlarının dağılımı

Çalışmamıza alınan vericiler cinsiyete göre ve nakil yaşına göre ikiye gruba ayrıldı ve cinsiyete göre CD34 düzeylerinin gruplar arası ortalama değerlerinde istatistiksel analizinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. Nakil yaşı gruplarına göre CD34 düzeylerinin gruplar arası ortalama değerlerinde 14 yaş altı yaş grubunda analizinde istatistiksel olarak negatif yönlü anlamlı farklılık saptanmıştır ($p < 0,05$) (Tablo 19).

Tablo 19. Cinsiyet ve nakil yaşa göre oluşturulan gruplar arasında CD34 düzeylerinin karşılaştırılması

		n	Ortanca $\pm$ Ortalama sıra	P
Cinsiyet	Kadın	85	$225 \pm 85,12$	0,133
	Erkek	74	191 ± 74.11	
Nakil Yaş	14 Yaş Altı	98	$318,81 \pm 205,19$	<0.001*
	14 Yaş Üstü	61	$145,06 \pm 97,20$	0,865

Çalışmamıza alınan vericilerin yaş, vücut ağırlığı, boy, 18 yaş altı vücut ağırlığı SDS ve boy SDS ve 18 yaş üstü VKI ile CD34 düzeyleri arasındaki korelasyon araştırılmış olup yaş, nakil yaşı, vücut ağırlığı, boy ve VKI ile CD34 arasında anlamlı düzeyde negatif korelasyon saptanmıştı ($p<0,05$) ancak 18 yaş altı vücut ağırlığı ve boy SDS ile CD 34 arasında herhangi bir korelasyon saptanmamıştı (Tablo 20).

Tablo 20. Yaş, Vücut ağırlığı, Boy, 18 yaş altı boy SDS ve vücut ağırlığı SDS ve 18 Yaş Üstü VKI ile CD34 düzeyleri arasındaki korelasyon

		CD 34/mikrolitre
Yaş	Korelasyon Katsayısı	-,527**
	P	<0,001
Nakil Yaşı	Korelasyon Katsayısı	-,618**
	P	<0,001
Vücut Ağırlığı (kg)	Korelasyon Katsayısı	-,610**
	P	<0,001
Ağırlık SDS	Korelasyon Katsayısı	,043
	P	,666
Boy (m)	Korelasyon Katsayısı	-,583**
	P	<0,001
Boy SDS	Korelasyon Katsayısı	,114
	P	,263
VKI	Korelasyon Katsayısı	-,484**
	P	<0,001

Çalışmamıza alınan vericilerin tam kan sayımı parametreleri, CRP ve sedimentasyon verilerinin CD34 düzeyi ile korelasyonu araştırıldığında WBC, platelet sayısı, nötrofil ve lenfosit sayısı ile CD34 arasında pozitif yönlü anlamlı korelasyon saptanırken hemoglobin sayısı, MCV, MCH ve CRP ile CD34 arasında negatif yönlü anlamlı korelasyon saptandı ($p<0,0$) (Tablo 21).

Tablo 21. Vericilerin tam kan sayımı parametreleri, CRP ve sedimentasyon verilerinin CD34 düzeyi ile korelasyonu

		CD 34/mikrolitre
WBC (10 ³ /ul)	Korelasyon Katsayısı	,245**
	p	,002
Plt (10 ³ /ul)	Korelasyon Katsayısı	,366**
	p	<0,001
Neu(10 ³ /ul)	Korelasyon Katsayısı	,173*
	p	,031
Lenfosit (ul)	Korelasyon Katsayısı	,455**
	p	<0,001
Monosit (10 ³ /ul)	Korelasyon Katsayısı	,008
	p	,920
Hgb (g/dl)	Korelasyon Katsayısı	-,209**
	p	,008
Eozinofil (10 ³ /ul)	Korelasyon Katsayısı	,092
	p	,253
Bazofil (10 ³ /ul)	Korelasyon Katsayısı	,002
	p	,974
MCV (fl)	Korelasyon Katsayısı	-,292**
	p	<0,001
MCH(pg)	Korelasyon Katsayısı	-,208**
	p	,008
MCHC (g/dl)	Korelasyon Katsayısı	,090
	p	,258
RDW (%)	Korelasyon Katsayısı	,119
	p	,140
RBC (10 ⁶ /ul)	Korelasyon Katsayısı	,076
	p	,344
Sedimentasyon (mm/h)	Korelasyon Katsayısı	,060
	p	,463
CRP (mg/dl)	Korelasyon Katsayısı	-,211***
	p	,008

Çalışmamıza alınan vericilerin koagulasyon parametrelerinden sadece fibrinojen ile CD34 düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı negatif yönlü korelasyon saptandı (p<0,05) (Tablo 22).

Tablo 22. Vericilerin koagülasyon parametreleri ile CD34 düzeyleri arasındaki korelasyon

		CD 34/mikrolitre
Protrombin Zamanı	Korelasyon Katsayısı	,079
	p	,320
INR	Korelasyon Katsayısı	,062
	p	,433
aPTT	Korelasyon Katsayısı	,019
	p	,809
Fibrinojen	Korelasyon Katsayısı	-,179**
	p	,024
D-dimer	Korelasyon Katsayısı	,051
	p	,521

Çalışmamıza alınan vericilerin vitamin ve ferritin değerleri ile CD34 düzeyleri arasında korelasyon araştırılmış olup folik asit ve Vit B12 düzeyi ile CD34 düzeyi arasında anlamlı pozitif korelasyon ve ferritin düzeyi ile CD34 düzeyi arasında anlamlı negatif korelasyon saptanmıştır ($p<0,05$) (Tablo 23).

Tablo 23. Vericilerin vitamin ve ferritin değerleri ile CD34 düzeyi arasındaki korelasyon analizi

		CD 34/mikrolitre
Folik Asit ng/Ml	Korelasyon Katsayısı	,305*
	p	,001
Vit B12 pg/Ml	Korelasyon Katsayısı	,373*
	p	,001
Ferritin (mg/L)	Korelasyon Katsayısı	-,210*
	p	,009

Çalışmamıza alınan vericilerin biyokimyasal verileri ile CD34 düzeyleri arası korelasyon analizinde ürik asit, total bilirubin, direk bilirubin, total protein ve gama glutamil transferaz düzeyi ile anlamlı negatif korelasyon; kalsiyum, fosfor, aspartat amino transferaz, LDH ve alkalen fosfataz düzeyi arasında anlamlı pozitif korelasyon saptandı ($p<0,05$) (Tablo 24).

Tablo 24. Vericilerin biyokimyasal verileri ile CD34 düzeyleri arası korelasyon analizi

		CD 34/mikrolitre
Glukoz (mg/dL)	Korelasyon Katsayısı	,118
	p	,139
Kan Üre Azotu (mg/dL)	Korelasyon Katsayısı	,031
	p	,692
Kreatinin (mg/dL)	Korelasyon Katsayısı	,575
	P	,001
ÜrikAsit (mg/dL)	Korelasyon Katsayısı	-,352**
	p	<0,001
Kalsiyum (mg/dL)	Korelasyon Katsayısı	,330**
	p	<0,001
Fosfor (mg/dL)	Korelasyon Katsayısı	,596**
	p	<0,001
Magnezyum (mmol/L)	Korelasyon Katsayısı	,074
	p	,350
Sodyum (mmol/L)	Korelasyon Katsayısı	,055
	p	,485
Potasyum (mmol/L)	Korelasyon Katsayısı	,119
	p	,136
Aspartat Amino Transferaz (u/L)	Korelasyon Katsayısı	,352**
	p	<0,001
Alain Amino Transferaz (u/L)	Korelasyon Katsayısı	,136
	p	,087
Total Bilirubin (mg/dL)	Korelasyon Katsayısı	-,222**
	p	,005
Direk Bilirubin (mg/dL)	Korelasyon Katsayısı	-,203**
	p	,011
Total Protein (gr/dL)	Korelasyon Katsayısı	-,229**
	p	,004
Albumin (gr/dL)	Korelasyon Katsayısı	,074*
	p	,350
Laktat Dehidrogenaz (u/L)	Korelasyon Katsayısı	,276**
	p	<0,001
Trigliserit (mg/dL)	Korelasyon Katsayısı	,015
	p	,845
LDL (mg/dL)	Korelasyon Katsayısı	,025
	p	,754
HDL (mg/dL)	Korelasyon Katsayısı	,135
	p	,089
Alkalen Fosfataz (u/L)	Korelasyon Katsayısı	,424**
	p	<0,001
Gama Glutamil Transferazn (u/L)	Korelasyon Katsayısı	-,304**
	p	<0,001

Çalışmamıza alınan vericilerin CD 34/mikrolitre düzeyleri ile lenfosit alt grupları ve immünglobulin düzeyleri arasındaki korelasyon tablo 25’te gösterilmiştir.

Tablo 25. Hastaların CD34 düzeyi ile lenfosit alt grupları ve immünglobulin düzeyleri arasındaki korelasyon analizi

	CD 34/mikrolitre	
CD 3 (%)	Korelasyon Katsayısı	-,216
	p	,007
CD3 sayısı	Korelasyon Katsayısı	,418**
	p	<0,001
CD4 (%)	Korelasyon Katsayısı	,128
	p	,115
CD4 sayısı	Korelasyon Katsayısı	,382**
	p	<0,001
CD 8 (%)	Korelasyon Katsayısı	,150
	p	,063
CD8 sayısı	Korelasyon Katsayısı	,307**
	p	<0,001
CD19 (%)	Korelasyon Katsayısı	,420**
	p	<0,001
CD19 sayısı	Korelasyon Katsayısı	,534**
	p	<0,001
CD16-56 (%)	Korelasyon Katsayısı	-,203**
	p	,012
CD16-56 sayısı	Korelasyon Katsayısı	,116
	p	,154
CD45 (%)	Korelasyon Katsayısı	,157
	p	,052
CD45 sayısı	Korelasyon Katsayısı	,463*
	p	<0,001
Ig A	Korelasyon Katsayısı	-,478**
	p	<0,001
Ig M	Korelasyon Katsayısı	,112
	p	,160
Ig G	Korelasyon Katsayısı	-,360**
	p	<0,001
Ig E	Korelasyon Katsayısı	,104
	p	,303

Çalışmamıza alınan vericilerin kan gruplarına göre CD34 düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 26).

Tablo 26. Vericilerin kan grupları ile CD34 düzeyleri arasındaki istatistiksel analiz

Kan_grubu	N	Ortanca	Minimum	Maksimum	p Değeri
A Rh (+)	56	239	30	1395	0.775
A RH (-)	10	249.5	58	455	
B RH (+)	21	210	44	553	
B RH (-)	6	188.5	79	539	
AB Rh(+)	9	153	93	971	
0 RH (+)	44	213.5	23	747	
0 RH (-)	13	157	44	431	

Çalışmamıza alınan vericilerin Rh kan grubuna göre CD34 düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı ($p<0,05$) (Tablo 27).

Tablo 27. Vericilerin Rh kan grubuna göre CD34 düzeyleri arasında istatistiksel analizi

Rh Kan Grubu	n	Minimum	Maximum	Ortalama $\pm$ Std. Sapma	P
Rh+	128	23	1395	256,85 $\pm$ 198,56	,928
Rh-	28	44	747	231,10 $\pm$ 192,79	

Çalışmamıza alınan vericilerin kişilik özelliklerinin istatistiği PBQ kişilik inanç ölçeği yardımı ile değerlendirilmiş olup analiz sonucuna göre Antisozyal kişilik özelliğine yatkınlığı olan verici sayısı 21, bu vericilerin CD34+ kök hücre ortalama değeri: 118.14 standart sapması 69,69 (min 30-max 322) /mikrolitre olarak görüldü. Narsist kişilik özelliğine yatkınlığı olan vericilerin sayısı 21 olup bu vericilerin CD34+ kök hücre ortalama değeri: 209,23 standart sapması 223,31 (min 50-max 1111) /mikrolitre olarak görüldü. 2 verici şizoid kişilik özelliğine yatkınlığı ve yine 1 verici pasif agresif kişilik özelliğine yatkınlığı olduğu görüldü. Vericilerin kişilik özelliklerine göre CD34 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı sonuç tespit edilmiştir. Narsist kişilik özelliğine yatkınlığı olan vericilerde istatistiksel olarak anlamlı derecede CD34+ kök hücre sayısı yüksek tespit edildi. Vericilerin kişilik özelliklerinin analiz sonuçları Tablo 28’de gösterilmiştir. ($p<0.05$)

Tablo 28. Vericilerin kişilik özelliklerine göre CD34+ sayısı arasındaki istatistiksel analizi

	n	Minimum	Maximum	Ortalama $\pm$ Std. Sapma	P
Antisosyal	21	30	322	118,14 $\pm$ 69,69	,018
Narsist	21	50	1111	209,23 $\pm$ 223,31	

CD34 kök hücre sayısına etki eden risk faktörlerini belirlemek için tek değişkenli ve çok değişkenli doğrusal regresyon analizi uygulanmış olup, çoklu modelde $p < 0.25$ anlamlı değişkenler dahil edilmiş ve bağımsız risk faktörlerini belirlemek için Backward LR yöntemi uygulanmıştır. CD34 kök hücre sayısı risk analizi için nakil yaşı açısından yapılan regresyon analizinde anlamlılık düzeyi (significance) $p < .05$ olduğundan regresyon modeli anlamlıdır. İlişkinin yorumlamasına yönelik yapılan regresyon analiz sonuçlarına göre; nakil yaşının CD34 kök hücre sayısına negatif yönde anlamlı bir etkisinin olduğu görülmektedir. Modelin açıklama gücü olarak ifade edilen R^2 değeri: .179 olarak hesaplanmıştır ($R = .423$; $R^2 = .179$; $p < .05$). Ayrıca CD34 kök hücre sayısı risk analizi için lenfosit değeri açısından yapılan regresyon analizinde anlamlılık düzeyi (significance) $p < .05$ olduğundan regresyon modeli anlamlıdır. İlişkinin yorumlamasına yönelik yapılan regresyon analiz sonuçlarına göre; lenfosit değerinin CD34 kök hücre sayısına pozitif yönde anlamlı bir etkisinin olduğu görülmektedir. Modelin açıklama gücü olarak ifade edilen R^2 değeri: .113 olarak hesaplanmıştır ($R = .336$; $R^2 = .113$; $p < .05$). Yine CD34 kök hücre sayısı risk analizi için kalsiyum değeri açısından yapılan regresyon analizinde anlamlılık düzeyi (significance) $p < .05$ olduğundan regresyon modeli anlamlıdır. İlişkinin yorumlamasına yönelik yapılan regresyon analiz sonuçlarına göre; kalsiyum değerinin CD34 kök hücre sayısına pozitif yönde anlamlı bir etkisinin olduğu görülmektedir. Modelin açıklama gücü olarak ifade edilen R^2 değeri: .057 olarak hesaplanmıştır ($R = .238$; $R^2 = .057$; $p < .05$). (Tablo 29)

Tablo 29. Regresyon analizinin değerlendirilmesi

Bağımsız Değişken	Bağımlı Değişken	B	Std. Hata	(β)	R	R^2	P
CD34/mikrolitre	Lenfosit	.054	.012	.336	.336	.113	.000***
	Kalsiyum	100.219	32.594	.238	.238	.057	.002***
	Nakil Yaşı	-7.713	1.318	-0.423	.423	.179	.000***

5. TARTIŞMA

HKHN, normal hematopoiezi eski haline getirmek ve/veya maligniteyi tedavi etmek için hematopoietik kök ve progenitör hücrelerin intravenöz infüzyonudur. HKH'ler, periferik kan ve göbek kordonu kanı dahil olmak üzere kemik iliği dışındaki çeşitli kaynaklardan da elde edilebilir. HKHN, lenfoma, lösemi, immün yetersizlikler, konjenital metabolik kusurlar, hemoglobinopatiler ve miyelodisplastik ve miyeloproliferatif sendromlar dahil olmak üzere bir dizi hastalık için önemli bir tedavi yöntemidir. Allo-HKHN, çeşitli hematolojik hastalıklar için potansiyel iyileştirici bir tedavi sunmaktadır. Allo-HKHN, hasta yüksek doz kemoterapi ve tüm vücut ışınlaması aldıktan sonra verilen HLA uyumlu veya uyumsuz donörden hematopoietik hücreler gerektirir. Allo-HKHN'de kullanılan hematopoietik kök hücreler, HLA olarak benzer, ancak aynı olmayan bir donörden alınmalıdır. Bu nedenle, donör genellikle bir kız kardeş veya erkek kardeştir, ancak bazı durumlarda akraba dışı bireyler de donör olabilmektedir. Bununla birlikte, transplantasyon prosedürü genellikle hasta yaşı, kondisyon yoğunluğu, greft tipi, enfeksiyonların varlığı gibi birçoğu son yıllarda önemli ölçüde değişmiş olan çeşitli transplantla ilgili faktörlere bağlıdır (112).

Bir HKH'nin niteliği, nişten gelen sinyallere ve büyüme faktörlerine ne kadar doğru ve verimli bir şekilde yanıt verdiğini açıklar. Genç ve oldukça işlevsel bir HKH, niş içindeyken çoğalmak ve eylemsiz kalmak ya da nişten çıktığında farklılaşmak için büyüme faktörlerine verimli bir şekilde yanıt verecektir. Genç bir HKH, bölünürken bu özelliğini her iki yavru hücrelerine de düzgün bir şekilde iletmektedir. Bununla birlikte, çoğu hücreyel ve hücrelerarası sürecin verimliliği, yaşlanırken azalmaya başlar.

HKH'lerinde işlevselliğinde azalma görülmektedir (113). Yaşlanma, canlıların kaçınılmaz fizyolojik bir sonucudur ve kök hücre işlevini ve niteliğini bozmaktadır. Bu nedenle yaşlanma, HKH'lerin küratif tedavi için kullanılmasının önünde büyük bir engel oluşturmaktadır. Yaşlanmanın HKH'lerin düzgün çalışma yeteneğini etkilediği ve bunun sonuçta hücre ölümüne (apoptoz), yaşlanmaya, yenilenme potansiyelinin kaybına yol açabileceği tanımlanmaktadır. HKH çalışmalarındaki önemli ilerlemelerden, kısmen kök hücrelerimizin de bizimle birlikte yaşlanmasından dolayı yaşlandığımız açıktır. Yaşlanmış HKH niteliği, hücreye özgü yolların ve çevresel değişikliklerin bir sonucu olarak bozulmaktadır. Yaşlanma ile HKH işlevselliği azaldığı gibi HKH sayısının da azaldığı bilinmektedir. (114) Bu çalışmada; vericilerin nakil zamanındaki yaşları minimum: 1 maksimum:53 (ortalama:14.03, standart sapma:10.49) şeklinde idi. Ayrıca yine çalışmamızda CD34 kök hücre sayısını minimum:23/mikrolitre, maksimum:1395/mikrolitre (mean:252.15, standart sapma:191.36) şeklinde idi. Nakil yaşı ve CD34 kök hücre düzeyleri arasındaki korelasyon incelendiğinde korelasyon katsayısı: -,618 ve $p>0.001$ olarak görüldü. Bu korelasyon analizinde nakil yaşı ile CD34 kök hücre sayısı arasında negatif anlamlı korelasyon mevcuttu.

Allo-HKHN'nin tekrarlayan veya refrakter hastalığı olan hematolojik maligniteli hastalarda ve direnç veya nüks riski yüksek olanlarda daha düşük nüks oranları sağladığı ve sağkalımı iyileştirdiği bildirilmişti (115). Allo-HKHN, lenfoblastik lenfomalı erişkinlerde remisyon sonrası tedavi olarak konvansiyonel kemoterapiye tercih edilmektedir. Bununla birlikte, Allo-HKHN, hastanın yaşam kalitesini derinden etkileyen oldukça agresif bir tıbbi tedavidir. Hematolojik malignitesi olan hastalar için Allo-HKHN'nin avantajlarına rağmen, bu hastalarda sıklıkla Allo-HKHN'den sonra yaygın olarak görülen GVHH gelişmektedir. GVHH, donörün hücrelerinin yalnızca altta yatan maligniteye veya bozukluğa saldırmasına değil, aynı zamanda cildi, gastrointestinal sistemi ve karaciğeri olumsuz etkilemesine neden olmakta ve bu nedenle GVHH hastaların yaşam kalitesini önemli ölçüde etkilemektedir (116). Hazırlama kemoterapisinin ardından, donör kök hücreleri ve birlikte infüze edilen donör bağışıklık hücreleri, konakçıyı enfeksiyondan ve nüks etmeden koruması beklenen yeni doğal ve adaptif bağışıklık sistemleri oluşturmaktadır (116). Böylesine etkileyici ve inanılmaz bir tedavi şekli olan HKHN öncesinde alıcıların değerlendirilmesi donörlerinde değerlendirilmesi büyük önem arz etmekteydi. Çeşitli alıcı ve donör risk faktörleri,

allojenik hematopoietik kök hücrelerle transplantasyondan sonra başarı sonucunu etkilemektedir. HKHN öncesinde bütün bağışçılar dikkatlice değerlendirilmeli ve tam olarak şeffaf bir bilgilendirilme yapılmalı ayrıca vericiler baskı altında kalmadan bilgilendirilmiş onam verebilmelidir. Donörler ve greft ürünleri, kök hücre toplanması sırasında donörün sağlığını veya nakil sonrasında alıcının sağlığını riske atabilecek enfeksiyonların ve diğer hastalıkların bulaşmasını önlemek için risk oluşturabilecek ajanlar açısından ayrıntılı incelenmelidir. En önemli alıcı risk faktörleri, hasta yaşı, komorbidite, performans durumu, sitomegalovirüs (CMV) durumu ve tanı, evre ve sitogenetik risk gibi hastalık hususlarıdır. Hasta yaşının sonuç üzerindeki etkisi, transplantasyonla ilişkili risk faktörleri çalışıldığı sürece incelenmiştir.

Michael M. Schundeln ve arkadaşarının yapmış olduğu retrospektif bir çalışmada 27 erkek verici, 18 kadın verici, yaş aralığı 1-17 yaş olan 45 sağlıklı verici değerlendirilmiş ve CD34+ kök hücre sayısı ile yaş arasında negatif bir korelasyon olduğu tespit edilmiştir (117). Bizim çalışmamızda vericilerin nakil yaşına göre oluşturulan gruplarda 14 yaş altı ve 14 yaş üstü gruplar ile CD34+ kök hücre düzeyi arasında korelasyon değerlendirilmiş olup 14 yaş altı nakil yaşı grubu ile CD34+ sayısı arasında negatif yönlü anlamlı farklılık göstermiştir ($p<0,001$).

HLA uyumsuzluğu, nakil hastaları için mortaliteyi önceden belirleyebilen ve tanımlanan ilk donör faktörü olarak bilinmekte ve allo-HKHN'de donör seçiminde ana kriter HLA uyumluluğu olarak kabul edilmektedir. Her iki HLA tipi de 6. kromozomun kısa kolunda bulunmaktadır ve hücrelerin çoğunda, özellikle yabancı antijenlerin tanınması için hematopoietik hücrelerde eksprese edilmektedir. Uyumlu HLA, GVHH riskini, greft yetmezliğini, ölüm oranını azaltır ve hastaliksız sağkalımı artırır. HLA-DRB4 için 13 alel ile HLA-B için 699 alel arasında değişen HLA polimorfizmi, başarılı HKHN için önemli sınırlamalardan biridir. Ayrıca, allo-HKHN'deki minör uyumsuzluğun, hafif GVHH riskinin artmasıyla ilişkili olabileceği belirtilmiştir. En iyi hematopoietik kök hücre donörleri HLA uyumlu kardeşler veya akraba olmayan vericiler olsada, hastaların sadece %30'undan daha azı uyumlu kardeş donöre sahip olacak kadar şanslıdır (118). Bizim çalışmamızda da Allo-HKHN yapılan 159 hastanın 133'si kardeş olup bu sayı tüm katılımcıların %83,6'sını oluşturmakta idi.

Uyumlu HLA nakil sonrası komplikasyon riskini azalttığı ve hastaliksız sağkalımı

artırdığı için HLA uyumsuzluğu olan donörler yerine nakiller için HLA-özdeş kardeşlerin kullanılması sıklıkla tercih edilmektedir. Ayrıca, uzun yıllardır, akraba dışı verici nakillerinin akraba verici nakillerinden daha karmaşık olduğu bilinmektedir. Bu nedenle, akraba olmayan donörlerin kullanımı çoğunlukla hastalık riski yüksek olan hastalarla sınırlandırılmakta idi. Bu, akraba olmayan bir donör kullanıldığında risk artışını değerlendirmeyi daha zor hale getirmiş önemli bir faktördür. Tanı konulduktan sonraki 1 yıl içinde nakil olan KML'li hastalarda, uyumlu akraba dışı donör kullanıldığında hastalıksız sağkalımda %10'luk bir düşüş tespit edilmişti (119). Bununla birlikte, bu çalışmada HLA-C'de tiplendirme yapılmamıştı ve bu antijenindeki uyumsuzluk akraba olmayan donör nakillerinde artan riskten sorumlu tutulmakta idi ve HLA-DQ veya HLA-DP'deki uyumsuzlukların sonucu etkilemediği bildirilmişti (38). Son zamanlarda HLA-DP uyumsuzluğunun nakille ilişkili ölümler için önemli bir risk faktörü oluşturabileceği öne sürülmüştü (120). HLA-A, -B, -C veya -DRB1'de 1 dizi uyumsuzluğu olan nakil alan hastalarda, akraba olmayan eşleştirilmiş donör nakli alanlara kıyasla, göreceli ölüm riskinde % 20'lik önemli bir artış saptanmıştır (121). Nakil hastalarında, HLA-A, -B, -C veya -DR'deki her ek donör lokus uyumsuzluğu için sağkalım tahminlerinde yaklaşık %10'luk artan bir azalma öngörüsü vardır. Mevcut donörleri seçmek için DNA dizisi eşleştirme kullanılırsa, genel hasta sağkalımı %10'a kadar iyileştirilebilmektedir. Hangi hastaların uyumsuz nakil alması gerektiğini doğrulayacak prospektif veri olmamasına rağmen, ilk remisyondaki yüksek riskli hastalar, primer indüksiyonda başarısız olan hastalar ve nükseden lösemili hastalar, HLA uyumsuzluğu olan akraba olmayan donör nakilleri için kabul edilebilir adaylar olabilmektedir (122). Bizim çalışmamızda da çalışmamıza alınan donörlerin doku uyumları 101 donörde 10/10 tam uyumlu kardeş (%63,52); 28 donörde 6/6 tam uyumlu kardeş (%17,61) ve sonra sırayla 11 donörde 10/10 tam uyumlu anne (%6,91); 9 donörde 10/10 tam uyumlu baba (%5,66); 3 donörde 9/10 tam uyumlu kardeş (%1,88); 2 donörde 10/10 tam uyumlu hala (%1,25) ve 1'er donör olan 6/10 tam uyumlu baba, 10/10 tam uyumlu teyze ve 6/6 tam uyumlu hala (%0,62) şeklinde idi.

Bizim çalışmamızda vericilerin VKI ortalaması $20,52 \pm 6,55$ ve albümin düzeyi ortalaması $4,63 \pm 0,35$ şeklindeydi. Vericilerin vücut ağırlığı minimum:8kg, maksimum: 133kg (ortalama: 45.45, standart sapma: 27.66) şeklinde görüldü ve vücut ağırlığı ile CD34 kök hücre düzeyleri arasındaki korelasyon analizinde korelasyon kat sayısı -,610, $p<0.001$

görüldü. Her ne kadar vücut ağırlığı ile CD34 kök hücre düzeyi arasında pozitif yönde anlamlı bir korelasyon görülsede, bunun yaşla ilgili kilo arşına bağlı olduğu düşünülerek vücut ağırlığı SDS değeri ile CD34 kök hücre sayısı arasındaki korelasyon analizine bakıldığında anlamlı bir korelasyon görülmedi.

İlk başarılı majör ABO uyumsuz nakil 1978 yılında Buckner ve ark. tarafından gerçekleştirilmiştir. Eritrosit antijenleri uyumsuzluğunda infüzyon esnasında ve geç dönemde hemolizi gerçekleşebilir ve potansiyel olarak ciddi immunohematolojik komplikasyonlarla karşılaşılabilir (123). ABO uyumsuzluğunun nötrofil engraftmanı üzerinde engelleyici bir etkisinin olmadığı ancak bazı belirli uyumsuzlukların nakil sonrası saf kırmızı hücre aplazisine (PRCA) neden olabileceği bildirilmektedir (124). PRCA, ABO uyumsuzluğu olan HKHN vakalarının %7,5-%26,1'inde meydana gelmiştir (125). A/O (verici/alıcı) kan grubu, nakil sonrası PRCA için önemli bir risk faktörüdür; ancak ABO uyumsuzluğu olan kordon kanı hematopoietik kök hücrelerin transplantasyonunun PRCA ile sonuçlanmadığı bildirilmektedir (125). Bizim çalışmamızda da çalışmamıza alınan donörlerin kan grupları incelendiğinde A Rh (+) donör sayısının 56 kişi ile (%35,22) en sık izlenmiş ve sonra sırasıyla 0 Rh (+) donör 44 kişi (%27,67); B Rh (+) donör 21 kişi (%13,21); 0 Rh (-) donör 13 kişi (%8,18); A Rh (-) donör 10 kişi (%6,29); AB Rh (+) donör 9 kişi (%5,66) ve B Rh (-) donör 6 kişi (%3,77) saptanmıştı.

Çalışmamıza alınan vericilerin immünglobulin düzeylerinin ortalamaları incelendiğinde İmmünglobulin A: $141,35 \pm 79,95$; İmmünglobulin M: $110,23 \pm 52,64$; İmmünglobulin G: $1117,50 \pm 297,91$; immünglobulin E: $119,91 \pm 184,72$ olarak saptanmıştı. İmmunoglobulin G ile CD34 kök hücre düzeyleri arasındaki korelasyon analizinde korelasyon katsayısı: $-0,360$, $p < 0,001$ olarak görüldü, İmmunoglobulin A ile CD34 kök hücre düzeyleri arasındaki korelasyon analizinde ise korelasyon katsayısı: $-0,478$, $p < 0,001$ olarak görüldü. Her ne kadar IgG ve IgA ile CD34 kök hücre düzeyleri arasında anlamlı negatif yönde korelasyon mevcut olsada yapılan regresyon analizinde IgG ve IgA düzeylerinin CD34 kök hücre düzeyine etkilerinde anlamlı bir sonuç bulunamamıştır. Yaş ile beraber Immunoglobulin düzeylerinde görecelide olsa da artma olduğu ancak CD34 kök hücre sayısının yaş ile beraber azaldığı bilinmektedir ve çalışmamızda görülen negatif anlamlı korelasyon bununla ilişkilendirilebilir.

HKHN işlemi genellikle güvenli kabul edilse de donörlerde sağlık riskleri, rahatsızlık ve yan etkiler bildirilmektedir. HKHN'nin en bilinen yan etkileri, kemik ve eklem ağrısı, baş ağrısı, yorgunluk, ateş, uykusuzluk, mide bulantısı, nefes darlığı, ödem ve döküntü gibi fiziksel rahatsızlıklar (126) olup psikolojik olarak da birkaç hastalık raporlanmıştır (127). Yayımlanan birkaç yayında pediatrik donörlerin, bağış yapmayanlara göre daha yüksek kaygı ve daha düşük benlik saygısı, orta düzeyde travma sonrası stres, depresyon, davranış sorunları, kimlik sorunları, suçluluk ve kızgınlık yaşadığı bildirilmiştir (127). Genç donörlerin ayrıca bağışın tıbbi yönlerinden ve acıdan korkabildiği ve bağış konusunda endişe ve kararsızlık yaşayabildiği de bildirilmiştir (128, 129). HKHN hastalarında psikolojik sıkıntı, artan mortalite ve daha yüksek GVHH riski dahil olmak üzere kötü sağlık sonuçlarıyla ilişkilendirilmektedir (130). Psikolojik stresle ilgili faktörler potansiyel olarak hipotalamo-hipofizer aksa etki ederek sempatik sinir sistemi eksenleri yoluyla transplantasyonu takiben hücre engraftmanı ve iyileşmesini etkileyebilmektedir (130). Bizim bu çalışmamızda Antisosyal kişilik özelliğine yakınlığı olan verici sayısı 21, bu vericilerin CD34+ kök hücre ortalama değeri: 118.14 standart sapması 69,69 (min 30-max 322) /mikrolitre olarak görüldü. Narsist kişilik özelliğine yakınlığı olan vericilerin sayısı 21 olup bu vericilerin CD34+ kök hücre ortalama değeri: 209,23 standart sapması 223,31 (min 50-max 1111) /mikrolitre olarak görüldü. Vericilerin kişilik özelliklerine göre CD34 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı sonuç tespit edilmiştir. Narsist kişilik özelliğine yakınlığı olan vericilerde istatistiksel olarak anlamlı derecede CD34+ kök hücre sayısı yüksek tespit edildi.

6. SONUÇ

Çalışmamıza 2011-2023 yılları arasında HKHN yapılan 159 verici dahil edilmiş olup, 159 vericiden 85'i kadın 74'ü erkek olup kadınların ortalama CD34+ düzeyi daha yüksek olup cinsiyete göre anlamlı farklılık saptanmamıştı.

Nakil yaşı, Regresyon analizi değerlendirildiğinde nakil yaşının negatif yönde anlamlı olarak CD34 kök hücre düzeylerini etkileyebileceği öngörülmüştür.

Vücut ağırlığı, boy ve VKİ ile CD34 düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif korelasyon saptanmıştı ancak 18 yaş altı vücut ağırlığı SDS ve 18 yaş altı boy SDS ile CD34 düzeyi ile anlamlı bir korelasyon saptanmadı. Bu durum CD34 düzeylerinin obezite veya zayıflıktan çok, yaşla vücut kitlesi artmakta olduğu için yaş ile ilgili olduğunu göstermektedir

Tam kan sayımı parametrelerinden WBC, platelet sayısı, nötrofil sayısı ve lenfosit sayısı ile CD34 arasında pozitif yönlü anlamlı korelasyon saptanırken, hemoglobin, MCV, ve MCH ile CD34 arasında negatif yönlü anlamlı korelasyon saptanmıştı. İstatistiksel olarak negatif/pozitif yönde korelasyon analizi görülse de regresyon analizinde bakılan bu parametrelerden sadece lenfosit düzeyi CD34 kök hücre düzeyi üzerinde pozitif yönde anlamlı olarak etki edebileceği görüldü. Lenfositler yaşla azalırlar yani çocukluk çağında lenfosit sayısı da CD34 sayısı da yüksektir. Normal aralıklardaki lenfosit düzeylerindeki artışın, her ne kadar yaş ile CD34 kök hücre sayısı azalsa bile, CD34 kök hücre sayısını pozitif yönde etkileyebileceği düşünülmekle beraber daha ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Ürik asit, total bilirubin, direk bilirubin, total protein ve gama glutamil transferaz düzeyi ile anlamlı negatif korelasyon; kalsiyum, fosfor, aspartat amino transferaz, albümin, laktat dehidrogenaz ve alkalen fosfataz düzeyi arasında anlamlı pozitif korelasyon saptanmıştı. Yine bu değerlendirmelerde istatistiksel olarak negatif/pozitif yönde korelasyon analizi görülsede, regresyon analizinde, bakılan bu parametrelerden sadece kalsiyum düzeyi CD34 kök hücre düzeyi üzerinde pozitif yönde anlamlı olarak etki edebileceği görüldü. Normal aralıklardaki kalsiyum düzeylerindeki artışın, her ne kadar yaş ile CD34 kök hücre sayısı azalsa bile, CD34 kök hücre sayısını pozitif yönde etkileyebileceği düşünülmekle beraber daha ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır

AB0 ve Rh kan gruplarına göre oluşturulan gruplar arasında CD34 düzeyi istatistiksel anlamlı farklılık göstermemişti.

Kişilik özellikleri ile CD34+ kök hücre sayısı arasındaki değerlendirme; CD34+ kök hücre sayısı Narsist kişilik özelliğine yatkınlığı olan vericilerde, Antisosyal kişilik özelliğine yatkınlığı olan vericilere göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek tespit edilmiştir. Daha kapsamlı ve çok merkezli çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

7. KAYNAKÇA

1. Kolios G, Moodley Y. Introduction to stem cells and regenerative medicine. *Respiration*. 2013;85(1):3-10.
2. Dekoninck S, Blanpain C. Stem cell dynamics, migration and plasticity during wound healing. *Nat Cell Biol*. 2019;21(1):18-24.
3. Ding DC, Shyu WC, Lin SZ. Mesenchymal stem cells. *Cell Transplant*. 2011;20(1):5-14.
4. Simpson E, Dazzi F. Bone Marrow Transplantation 1957-2019. *Front Immunol*. 2019;10:1246.
5. Dameshek W. Editorial: Bone Marrow Transplantation—A Present-Day Challenge. *Blood*. 1957;12(4):321-3.
6. Morgan RA, Gray D, Lomova A, Kohn DB. Hematopoietic Stem Cell Gene Therapy: Progress and Lessons Learned. *Cell Stem Cell*. 2017;21(5):574-90.
7. Adams GB, Scadden DT. The hematopoietic stem cell in its place. *Nature Immunology*. 2006;7(4):333-7.
8. Venkei ZG, Yamashita YM. Emerging mechanisms of asymmetric stem cell division. *J Cell Biol*. 2018;217(11):3785-95.
9. Weissman IL, Shizuru JA. The origins of the identification and isolation of hematopoietic stem cells, and their capability to induce donor-specific transplantation tolerance and treat autoimmune diseases. *Blood*. 2008;112(9):3543-53.
10. Rossi L, Challen GA, Sirin O, Lin KK, Goodell MA. Hematopoietic stem cell characterization and isolation. *Methods Mol Biol*. 2011;750:47-59.
11. Siddiq S, Pamphilon D, Brunskill S, Doree C, Hyde C, Stanworth S. Bone marrow harvest versus peripheral stem cell collection for haemopoietic stem cell donation in healthy donors. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009(1):Cd006406.
12. Switzer GE, Bruce JG, Harrington D, Haagenson M, Drexler R, Foley A, et al. Health-related quality of life of bone marrow versus peripheral blood stem cell donors: a prespecified subgroup analysis from a phase III RCT-BMTCTN protocol 0201. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. 2014;20(1):118-27.

13. Cutler C, Antin JH. Peripheral blood stem cells for allogeneic transplantation: a review. *Stem Cells*. 2001;19(2):108-17.
14. Singhal S, Powles R, Kulkarni S, Treleaven J, Sirohi B, Millar B, et al. Comparison of marrow and blood cell yields from the same donors in a double-blind, randomized study of allogeneic marrow vs blood stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2000;25(5):501-5.
15. Körbling M, Anderlini P. Peripheral blood stem cell versus bone marrow allotransplantation: does the source of hematopoietic stem cells matter? *Blood*. 2001;98(10):2900-8.
16. Bosi A, Bartolozzi B. Safety of bone marrow stem cell donation: a review. *Transplant Proc*. 2010;42(6):2192-4.
17. Liu QW, Huang QM, Wu HY, Zuo GS, Gu HC, Deng KY, et al. Characteristics and Therapeutic Potential of Human Amnion-Derived Stem Cells. *Int J Mol Sci*. 2021;22(2).
18. Miki T. Stem cell characteristics and the therapeutic potential of amniotic epithelial cells. *Am J Reprod Immunol*. 2018;80(4):e13003.
19. Gluckman E, Broxmeyer HA, Auerbach AD, Friedman HS, Douglas GW, Devergie A, et al. Hematopoietic reconstitution in a patient with Fanconi's anemia by means of umbilical-cord blood from an HLA-identical sibling. *N Engl J Med*. 1989;321(17):1174-8.
20. Zakrzewski W, Dobrzyński M, Szymonowicz M, Rybak Z. Stem cells: past, present, and future. *Stem Cell Research & Therapy*. 2019;10(1).
21. Barnes DW, Corp MJ, Loutit JF, Neal FE. Treatment of murine leukaemia with X rays and homologous bone marrow; preliminary communication. *Br Med J*. 1956;2(4993):626-7.
22. Thomas ED, Lochte HL, Jr., Lu WC, Ferrebee JW. Intravenous infusion of bone marrow in patients receiving radiation and chemotherapy. *N Engl J Med*. 1957;257(11):491-6.
23. Gatti RA, Meuwissen HJ, Allen HD, Hong R, Good RA. Immunological reconstitution of sex-linked lymphopenic immunological deficiency. *Lancet*. 1968;2(7583):1366-9.
24. Pandrowala A, Desai M, Madkaikar M, Kulkarni S, Shobhavat L, Mishra J, et al.

- Changing outcomes of stem cell transplantation in primary immunodeficiencies: Results from a tertiary-care charitable trust hospital in Mumbai. *Journal of Allergy and Clinical Immunology: Global*. 2023;2(3).
25. Hatzimichael E, Tuthill M. Hematopoietic stem cell transplantation. *Stem Cells Cloning*. 2010;3:105-17.
 26. Peinemann F, Grouven U, Kroger N, Bartel C, Pittler MH, Lange S. First-line matched related donor hematopoietic stem cell transplantation compared to immunosuppressive therapy in acquired severe aplastic anemia. *PLoS One*. 2011;6(4):e18572.
 27. Burt RK, Balabanov R, Han X, Sharrack B, Morgan A, Quigley K, et al. Association of nonmyeloablative hematopoietic stem cell transplantation with neurological disability in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *JAMA*. 2015;313(3):275-84.
 28. Anasetti C, Hansen JA. Effect of HLA incompatibility in marrow transplantation from unrelated and HLA-mismatched related donors. *Transfus Sci*. 1994;15(3):221-30.
 29. Anasetti C, Petersdorf EW, Martin PJ, Woolfrey A, Hansen JA. Trends in transplantation of hematopoietic stem cells from unrelated donors. *Curr Opin Hematol*. 2001;8(6):337-41.
 30. Gluckman E, Broxmeyer HE, Auerbach AD, Friedman HS, Douglas GW, Devergie A, et al. Hematopoietic Reconstitution in a Patient with Fanconi's Anemia by Means of Umbilical-Cord Blood from an HLA-Identical Sibling. *New England Journal of Medicine*. 1989;321(17):1174-8.
 31. Kurtzberg J, Laughlin M, Graham ML, Smith C, Olson JF, Halperin EC, et al. Placental blood as a source of hematopoietic stem cells for transplantation into unrelated recipients. *N Engl J Med*. 1996;335(3):157-66.
 32. Wagner JE, Kernan NA, Steinbuch M, Broxmeyer HE, Gluckman E. Allogeneic sibling umbilical-cord-blood transplantation in children with malignant and non-malignant disease. *Lancet*. 1995;346(8969):214-9.
 33. Fischer A, Landais P, Friedrich W, Morgan G, Gerritsen B, Fasth A, et al. European experience of bone-marrow transplantation for severe combined immunodeficiency. *Lancet*. 1990;336(8719):850-4.

34. Lucarelli G, Galimberti M, Polchi P, Angelucci E, Baronciani D, Giardini C, et al. Bone marrow transplantation in patients with thalassemia. *N Engl J Med.* 1990;322(7):417-21.
35. McCluskey J, Peh CA. The human leucocyte antigens and clinical medicine: an overview. *Rev Immunogenet.* 1999;1(1):3-20.
36. Mangum DS, Caywood E. A clinician's guide to HLA matching in allogeneic hematopoietic stem cell transplant. *Hum Immunol.* 2022;83(10):687-94.
37. Hurley CK, Wade JA, Oudshoorn M, Middleton D, Kukuruga D, Navarrete C, et al. A special report: histocompatibility testing guidelines for hematopoietic stem cell transplantation using volunteer donors *. *Tissue Antigens.* 1999;53(4):394-406.
38. Flomenberg N, Baxter-Lowe LA, Confer D, Fernandez-Vina M, Filipovich A, Horowitz M, et al. Impact of HLA class I and class II high-resolution matching on outcomes of unrelated donor bone marrow transplantation: HLA-C mismatching is associated with a strong adverse effect on transplantation outcome. *Blood.* 2004;104(7):1923-30.
39. Kernan NA, Bartsch G, Ash RC, Beatty PG, Champlin R, Filipovich A, et al. Analysis of 462 transplantations from unrelated donors facilitated by the National Marrow Donor Program. *N Engl J Med.* 1993;328(9):593-602.
40. Rubinstein P, Carrier C, Scaradavou A, Kurtzberg J, Adamson J, Migliaccio AR, et al. Outcomes among 562 recipients of placental-blood transplants from unrelated donors. *N Engl J Med.* 1998;339(22):1565-77.
41. Aversa F, Tabilio A, Velardi A, Cunningham I, Terenzi A, Falzetti F, et al. Treatment of high-risk acute leukemia with T-cell-depleted stem cells from related donors with one fully mismatched HLA haplotype. *N Engl J Med.* 1998;339(17):1186-93.
42. Yakoub-Agha I, Mesnil F, Kuentz M, Boiron JM, Ifrah N, Milpied N, et al. Allogeneic marrow stem-cell transplantation from human leukocyte antigen-identical siblings versus human leukocyte antigen-allelic-matched unrelated donors (10/10) in patients with standard-risk hematologic malignancy: a prospective study from the French Society of Bone Marrow Transplantation and Cell Therapy. *J Clin Oncol.* 2006;24(36):5695-702.
43. Grewal SS, Barker JN, Davies SM, Wagner JE. Unrelated donor hematopoietic cell

- transplantation: marrow or umbilical cord blood? *Blood*. 2003;101(11):4233-44.
44. Laughlin MJ, Eapen M, Rubinstein P, Wagner JE, Zhang MJ, Champlin RE, et al. Outcomes after transplantation of cord blood or bone marrow from unrelated donors in adults with leukemia. *N Engl J Med*. 2004;351(22):2265-75.
 45. Barker JN, Weisdorf DJ, Wagner JE. Creation of a Double Chimera after the Transplantation of Umbilical-Cord Blood from Two Partially Matched Unrelated Donors. *New England Journal of Medicine*. 2001;344(24):1870-1.
 46. Fernández MN, Regidor C, Cabrera R, García-Marco JA, Forés R, Sanjuán I, et al. Unrelated umbilical cord blood transplants in adults: Early recovery of neutrophils by supportive co-transplantation of a low number of highly purified peripheral blood CD34+ cells from an HLA-haploidentical donor. *Experimental Hematology*. 2003;31(6):535-44.
 47. Henslee-Downey PJ, Abhyankar SH, Parrish RS, Pati AR, Godder KT, Neglia WJ, et al. Use of Partially Mismatched Related Donors Extends Access to Allogeneic Marrow Transplant. *Blood*. 1997;89(10):3864-72.
 48. O'Donnell PV, Luznik L, Jones RJ, Vogelsang GB, Leffell MS, Phelps M, et al. Nonmyeloablative bone marrow transplantation from partially HLA-mismatched related donors using posttransplantation cyclophosphamide. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2002;8(7):377-86.
 49. Sampath B, Kathirvelu P, Sankaranarayanan K. *Stem Cell Therapy and Regenerative Medicine in Autoimmune Diseases*. IntechOpen; 2021.
 50. Buckner CD, Clift RA, Sanders JE, Stewart P, Bensinger WI, Doney KC, et al. Marrow harvesting from normal donors. *Blood*. 1984;64(3):630-4.
 51. Seebach JD, Stussi G, Passweg JR, Loberiza FR, Gajewski JL, Keating A, et al. ABO Blood Group Barrier in Allogeneic Bone Marrow Transplantation Revisited. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2005;11(12):1006-13.
 52. Gratwohl A, Baldomero H, Frauendorfer K, Urbano-Ispizua A, Joint Accreditation Committee ISfCT, European Group for B, et al. EBMT activity survey 2004 and changes in disease indication over the past 15 years. *Bone Marrow Transplant*. 2006;37(12):1069-85.
 53. Stem Cell Trialists' Collaborative G. 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(22):5074-87.
54. Rowley SD, Feng Z, Chen L, Holmberg L, Heimfeld S, MacLeod B, et al. A randomized phase III clinical trial of autologous blood stem cell transplantation comparing cryopreservation using dimethylsulfoxide vs dimethylsulfoxide with hydroxyethylstarch. *Bone Marrow Transplant*. 2003;31(11):1043-51.
 55. Thomas ED, Storb R, Clift RA, Fefer A, Johnson L, Neiman PE, et al. Bone-marrow transplantation (second of two parts). *N Engl J Med*. 1975;292(17):895-902.
 56. Weissman IL. Translating stem and progenitor cell biology to the clinic: barriers and opportunities. *Science*. 2000;287(5457):1442-6.
 57. Armitage JO. Bone Marrow Transplantation. *New England Journal of Medicine*. 1994;330(12):827-38.
 58. Simpson DR. T-Cell Depleting Antibodies. *BioDrugs*. 2003;17(3):147-54.
 59. Baranov A, Gale RP, Guskova A, Piatkin E, Selidovkin G, Muravyova L, et al. Bone marrow transplantation after the Chernobyl nuclear accident. *N Engl J Med*. 1989;321(4):205-12.
 60. Niederwieser D, Maris M, Shizuru JA, Petersdorf E, Hegenbart U, Sandmaier BM, et al. Low-dose total body irradiation (TBI) and fludarabine followed by hematopoietic cell transplantation (HCT) from HLA-matched or mismatched unrelated donors and postgrafting immunosuppression with cyclosporine and mycophenolate mofetil (MMF) can induce durable complete chimerism and sustained remissions in patients with hematological diseases. *Blood*. 2003;101(4):1620-9.
 61. Tutschka PJ, Copelan EA, Klein JP. Bone marrow transplantation for leukemia following a new busulfan and cyclophosphamide regimen. *Blood*. 1987;70(5):1382-8.
 62. Andersson BS, Kashyap A, Gian V, Wingard JR, Fernandez H, Cagnoni PJ, et al. Conditioning therapy with intravenous busulfan and cyclophosphamide (IV BuCy2) for hematologic malignancies prior to allogeneic stem cell transplantation: A phase II study. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2002;8(3):145-54.
 63. Giralt S, Estey E, Albitar M, van Besien K, Rondón G, Anderlini P, et al.

- Engraftment of Allogeneic Hematopoietic Progenitor Cells With Purine Analog-Containing Chemotherapy: Harnessing Graft-Versus-Leukemia Without Myeloablative Therapy. *Blood*. 1997;89(12):4531-6.
64. Slavin S, Nagler A, Naparstek E, Kapelushnik Y, Aker M, Cividalli G, et al. Nonmyeloablative Stem Cell Transplantation and Cell Therapy as an Alternative to Conventional Bone Marrow Transplantation With Lethal Cytoablation for the Treatment of Malignant and Nonmalignant Hematologic Diseases. *Blood*. 1998;91(3):756-63.
 65. Antin JH. Long-Term Care after Hematopoietic-Cell Transplantation in Adults. *New England Journal of Medicine*. 2002;347(1):36-42.
 66. Güneş D. Complications of hematopoietic stem cell transplantation. *Istanbul Bilim University Florence Nightingale Transplantation Journal*. 2016;1(2):92-6.
 67. Sorror ML, Maris MB, Storb R, Baron F, Sandmaier BM, Maloney DG, et al. Hematopoietic cell transplantation (HCT)-specific comorbidity index: a new tool for risk assessment before allogeneic HCT. *Blood*. 2005;106(8):2912-9.
 68. Champlin RE, Horowitz MM, van Bekkum DW, Camitta BM, Elfenbein GE, Gale RP, et al. Graft failure following bone marrow transplantation for severe aplastic anemia: risk factors and treatment results. *Blood*. 1989;73(2):606-13.
 69. Goodman JL, Winston DJ, Greenfield RA, Chandrasekar PH, Fox B, Kaizer H, et al. A Controlled Trial of Fluconazole to Prevent Fungal Infections in Patients Undergoing Bone Marrow Transplantation. *New England Journal of Medicine*. 1992;326(13):845-51.
 70. Winston DJ, Maziarz RT, Chandrasekar PH, Lazarus HM, Goldman M, Blumer JL, et al. Intravenous and oral itraconazole versus intravenous and oral fluconazole for long-term antifungal prophylaxis in allogeneic hematopoietic stem-cell transplant recipients. A multicenter, randomized trial. *Ann Intern Med*. 2003;138(9):705-13.
 71. Sullivan KM, Dykewicz CA, Longworth DL, Boeckh M, Baden LR, Rubin RH, et al. Preventing opportunistic infections after hematopoietic stem cell transplantation: the Centers for Disease Control and Prevention, Infectious Diseases Society of America, and American Society for Blood and Marrow Transplantation Practice Guidelines and beyond. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2001:392-421.

72. Kemmner S, Verbeek M, Heemann U. Renal dysfunction following bone marrow transplantation. *Journal of Nephrology*. 2017;30(2):201-9.
73. Pulla B, Barri YM, Anaissie E. Acute renal failure following bone marrow transplantation. *Renal Failure*. 1998;20(3):421-35.
74. Ruutu T, Barosi G, Benjamin RJ, Clark RE, George JN, Gratwohl A, et al. Diagnostic criteria for hematopoietic stem cell transplant-associated microangiopathy: results of a consensus process by an International Working Group. *Haematologica*. 2007;92(1):95-100.
75. Srinivasan R, Balow JE, Sabnis S, Lundqvist A, Igarashi T, Takahashi Y, et al. Nephrotic syndrome: an under-recognised immune-mediated complication of non-myeloablative allogeneic haematopoietic cell transplantation. *Br J Haematol*. 2005;131(1):74-9.
76. Deleve LD, Shulman HM, McDonald GB. Toxic Injury to Hepatic Sinusoids: Sinusoidal Obstruction Syndrome (Veno-Occlusive Disease). *Seminars in Liver Disease*. 2002;22(1):027-42.
77. Richardson PG, Murakami C, Jin Z, Warren D, Momtaz P, Hoppensteadt D, et al. Multi-institutional use of defibrotide in 88 patients after stem cell transplantation with severe veno-occlusive disease and multisystem organ failure: response without significant toxicity in a high-risk population and factors predictive of outcome. *Blood*. 2002;100(13):4337-43.
78. Essell JH, Schroeder MT, Harman GS, Halvorson R, Lew V, Callander N, et al. Ursodiol prophylaxis against hepatic complications of allogeneic bone marrow transplantation. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med*. 1998;128(12 Pt 1):975-81.
79. Aladağ E, Kelkitli E, Göker H. Acute Graft-Versus-Host Disease: A Brief Review. *Turkish Journal of Hematology*. 2020;37(1).
80. Martin PJ, Schoch G, Fisher L, Byers V, Anasetti C, Appelbaum FR, et al. A retrospective analysis of therapy for acute graft-versus-host disease: initial treatment. *Blood*. 1990;76(8):1464-72.
81. O'Reilly RJ. Allogeneic bone marrow transplantation: current status and future directions. *Blood*. 1983;62(5):941-64.
82. Jacobsohn DA, Vogelsang GB. Novel Pharmacotherapeutic Approaches to

- Prevention and Treatment of GVHD. *Drugs*. 2002;62(6):879-89.
83. Shulman HM, Kleiner D, Lee SJ, Morton T, Pavletic SZ, Farmer E, et al. Histopathologic diagnosis of chronic graft-versus-host disease: National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: II. Pathology Working Group Report. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2006;12(1):31-47.
 84. Lee SJ, Vogelsang G, Flowers ME. Chronic graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2003;9(4):215-33.
 85. Filipovich AH, Weisdorf D, Pavletic S, Socie G, Wingard JR, Lee SJ, et al. National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: I. Diagnosis and staging working group report. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2005;11(12):945-56.
 86. Vogelsang GB. How I treat chronic graft-versus-host disease. *Blood*. 2001;97(5):1196-201.
 87. Couriel D, Carpenter PA, Cutler C, Bolanos-Meade J, Treister NS, Gea-Banacloche J, et al. Ancillary therapy and supportive care of chronic graft-versus-host disease: national institutes of health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic Graft-versus-host disease: V. Ancillary Therapy and Supportive Care Working Group Report. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2006;12(4):375-96.
 88. Horowitz MM, Confer DL. Evaluation of hematopoietic stem cell donors. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2005:469-75.
 89. Karakükcü M YE, Özcan A. Haploidentik hematopoietik kök hücre nakilleri. Kansoy S, editör. *Çocuklarda Kök Hücre Nakli*. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2020. p.26- 32. Haploidentical Hematopoietic Stem Cell Transplantations.
 90. Aksoylar S ÖG, Akcan M. Verici kaynakları, seçimi ve güvenliği. Kansoy S, editör. *Çocuklarda Kök Hücre Nakli*. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2020. p.18-25. Donor Sources, Selection and Safety.
 91. Wang Y, Wu DP, Liu QF, Xu LP, Liu KY, Zhang XH, et al. Donor and recipient age, gender and ABO incompatibility regardless of donor source: validated criteria for donor selection for haematopoietic transplants. *Leukemia*. 2018;32(2):492-8.
 92. Wells RJ. The American Academy of Pediatrics policy statement--children as

- hematopoietic stem cell donors. *Pediatric blood & cancer*. 2011;57(6):1086-7; author reply 8.
93. Ekselius L. Personality disorder: a disease in disguise. *Upsala Journal of Medical Sciences*. 2018;123(4):194-204.
 94. Crocq M-A. Milestones in the history of personality disorders. *Dialogues in Clinical Neuroscience*. 2013;15(2):147-53.
 95. Tyrer P, Reed GM, Crawford MJ. Classification, assessment, prevalence, and effect of personality disorder. *Lancet*. 2015;385(9969):717-26.
 96. American Psychiatric Association A, Association AP. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-IV: American psychiatric association Washington, DC; 1994.
 97. Beck AT, Beck JS. The personality belief questionnaire. Unpublished assessment instrument Bala Cynwyd, PA: The Beck Institute for Cognitive Therapy and Research. 1991.
 98. Beck AT, Butler AC, Brown GK, Dahlsgaard KK, Newman CF, Beck JS. Dysfunctional beliefs discriminate personality disorders. *Behaviour research and therapy*. 2001;39(10):1213-25.
 99. Türkçapar MH, Örsel M S, Ugurlu M, Sargin E, Turhan M, Akkoyunlu S, et al. Reliability and validity of Turkish version of personality belief questionnaire. *TURKISH JOURNAL CLINICAL PSYCHIATRY*. 2007;10(4):177-91.
 100. Butler AC, Beck AT, Cohen LH. The Personality Belief Questionnaire-Short Form: Development and Preliminary Findings. *Cognitive Therapy and Research*. 2007;31(3):357-70.
 101. Taymur İ, Turkcapar M, Orsel S, Sargin E, Akkoyunlu S. Validity and reliability of the Turkish Version of the Personality Belief Questionnaire-Short Form (PBQ-STF) in the university students. *J Clin Psychiatry*. 2011;14:199-209.
 102. Lee RJ. Mistrustful and Misunderstood: a Review of Paranoid Personality Disorder. *Current Behavioral Neuroscience Reports*. 2017;4(2):151-65.
 103. Fariba KA, Madhanagopal N, Gupta V. Schizoid Personality Disorder. *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing Copyright © 2023, StatPearls Publishing LLC.; 2023.
 104. Fisher KA, Hany M. Antisocial Personality Disorder. *StatPearls*. Treasure Island

- (FL): StatPearls Publishing Copyright © 2023, StatPearls Publishing LLC.; 2023.
105. Chapman J, Jamil RT, Fleisher C. Borderline Personality Disorder. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing Copyright © 2023, StatPearls Publishing LLC.; 2023.
 106. French JH, Shrestha S. Histrionic Personality Disorder. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing Copyright © 2023, StatPearls Publishing LLC.; 2023.
 107. Mitra P, Fluyau D. Narcissistic Personality Disorder. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing Copyright © 2023, StatPearls Publishing LLC.; 2023.
 108. Fariba KA, Sapra A. Avoidant Personality Disorder. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing Copyright © 2023, StatPearls Publishing LLC.; 2023.
 109. Brock H, Hany M. Obsessive-Compulsive Disorder. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing Copyright © 2023, StatPearls Publishing LLC.; 2023.
 110. Hopwood CJ, Wright AGC. A Comparison of Passive–Aggressive and Negativistic Personality Disorders. *Journal of Personality Assessment*. 2012;94(3):296-303.
 111. Disney KL. Dependent personality disorder: a critical review. *Clinical psychology review*. 2013;33(8):1184-96.
 112. Petersen SL. Alloreactivity as therapeutic principle in the treatment of hematologic malignancies. Studies of clinical and immunologic aspects of allogeneic hematopoietic cell transplantation with nonmyeloablative conditioning. *Dan Med Bull*. 2007;54(2):112-39.
 113. Narbonne P. The effect of age on stem cell function and utility for therapy. *Cell Med*. 2018;10:2155179018773756.
 114. Ahmed AS, Sheng MH, Wasnik S, Baylink DJ, Lau KW. Effect of aging on stem cells. *World J Exp Med*. 2017;7(1):1-10.
 115. Yang L, Tan Y, Shi J, Zhao Y, Zhu Y, Hu Y, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation should be in preference to conventional chemotherapy as post-remission treatment for adults with lymphoblastic lymphoma. *Bone Marrow Transplant*. 2018;53(10):1340-4.
 116. McDonald GB. How I treat acute graft-versus-host disease of the gastrointestinal tract and the liver. *Blood*. 2016;127(12):1544-50.
 117. Schundeln MM, Walde G, Basu O, Havers W, Kremens B. Quantification of nucleated cells, CD34-positive cells and CFU-GM colonies in single bone marrow

- samples and bone marrow harvests derived from healthy children. *Pediatr Hematol Oncol*. 2014;31(4):340-8.
118. Rafiee M, Abbasi M, Rafieemehr H, Mirzaeian A, Barzegar M, Amiri V, et al. A concise review on factors influencing the hematopoietic stem cell transplantation main outcomes. *Health Sci Rep*. 2021;4(2):e282.
 119. Weisdorf DJ, Anasetti C, Antin JH, Kernan NA, Kollman C, Snyder D, et al. Allogeneic bone marrow transplantation for chronic myelogenous leukemia: comparative analysis of unrelated versus matched sibling donor transplantation. *Blood*. 2002;99(6):1971-7.
 120. Madrigal A, Shaw BE. Immunogenetic factors in donors and patients that affect the outcome of hematopoietic stem cell transplantation. *Blood Cells Mol Dis*. 2008;40(1):40-3.
 121. Lee SJ, Klein J, Haagenson M, Baxter-Lowe LA, Confer DL, Eapen M, et al. High-resolution donor-recipient HLA matching contributes to the success of unrelated donor marrow transplantation. *Blood*. 2007;110(13):4576-83.
 122. Fiorenza S, Turtle CJ. Associations between the Gut Microbiota, Immune Reconstitution, and Outcomes of Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Immunometabolism*. 2021;3(1).
 123. Buckner CD, Clift RA, Sanders JE, Williams B, Gray M, Storb R, et al. ABO-incompatible marrow transplants. *Transplantation*. 1978;26(4):233-8.
 124. Rožman P, Košir A, Bohinjec M. Is the ABO incompatibility a risk factor in bone marrow transplantation? *Transplant immunology*. 2005;14(3-4):159-69.
 125. Wada S, Asano-Mori Y, Yamamoto H, Yuasa M, Kageyama K, Kaji D, et al. No post-transplant pure red cell aplasia development in 106 major ABO incompatible cord blood transplantation. *Bone Marrow Transplantation*. 2019;54(5):765-8.
 126. Lee MH, Jang JH, Min HJ, Jang HI, Nah JH, Lyu CJ, et al. Predictors of general discomfort, limitations in activities of daily living and intention of a second donation in unrelated hematopoietic stem cell donation. *Bone Marrow Transplantation*. 2017;52(2):258-63.
 127. Packman WL, Crittenden MR, Fischer JBR, Schaeffer E, Bongar B, Cowan MJ. Siblings' Perceptions of the Bone Marrow Transplantation Process. *Journal of Psychosocial Oncology*. 2008;15(3-4):81-105.

128. Kinrade LC. Preparation of sibling donor for bone marrow transplant harvest procedure. *Cancer Nursing*. 1987;10(2):77-81.
129. MacLeod KD, Whitsett SF, Mash EJ, Pelletier W. Pediatric sibling donors of successful and unsuccessful hematopoietic stem cell transplants (HSCT): a qualitative study of their psychosocial experience. *Journal of pediatric psychology*. 2003;28(4):223-30.
130. Costanzo ES, Juckett MB, Coe CL. Biobehavioral influences on recovery following hematopoietic stem cell transplantation. *Brain Behav Immun*. 2013;30 Suppl(Suppl):S68-74.



**T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA**

Dr. Erol ÜNALDI'ya ait “Sağlıklı Donörlerde Hematopoietik Kök Hücre Sayısı Ve Bunu Etkileyen Faktörler” adlı çalışma jürimiz tarafından Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı’nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tarih:

İmza

Başkan :

Üye :

Üye :