



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

**ALLOJENİK KÖK HÜCRE NAKLİNDE, ALLOJENİK
KÖK HÜCRE NAKLİ VERİCİLERİNİN D VİTAMİNİ VE
PARATHORMON DÜZEYLERİ İLE TOPLANAN
ÜRÜNDEKİ KÖK HÜCRE MİKTARI VE ENGRAFMAN
İLİŞKİSİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Dicle UZUN

KAYSERİ – 2021



T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**ALLOJENİK KÖK HÜCRE NAKLİNDE, ALLOJENİK
KÖK HÜCRE NAKLİ VERİCİLERİNİN D VİTAMİNİ VE
PARATHORMON DÜZEYLERİ İLE TOPLANAN
ÜRÜNDEKİ KÖK HÜCRE MİKTARI VE ENGRAFMAN
İLİŞKİSİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Dicle UZUN

Danışman
Doç. Dr. Muzaffer KEKLİK

KAYSERİ – 2021

TEŞEKKÜR

Tez çalıőmam sűresince desteęini benden esirgemeyen deęerli hocam ve tez danıőmanım Doç. Dr. Muzaffer KEKLİK'e,

Uzmanlık eğitimim boyunca beraber çalıőtıęım, mesleki geliőimime sonsuz katkıları olan tűm saygıdeğer hoca ve asistan arkadaőlarıma,

Çalıőma verilerin temininde önemli yardımlarından dolayı aferez űnitesi hemőiresi Serpil BAYSAL'a ve sekreteri Ali KEKLİK'e,

Hayatım boyunca her zaman yanımda hissettięim, yaptıkları fedakarlıklarla bugűnlere gelmemi saęlayan canım aileme sonsuz teőekkűrlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR	iv
TABLO LİSTESİ	vi
ŞEKİL LİSTESİ	vii
ÖZET.....	viii
ABSTRACT	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. Kök Hücre Ve Hematopoez	4
2.1.1. Kök hücreler	4
2.1.2. Hematopietik kök hücre ve hematopoez.....	5
2.1.3. Hematopietik kök hücre kaynakları	6
2.1.3.1. Kemik iliği	6
2.1.3.2. Periferik kan	7
2.1.3.3. Umblikal kord kanı	7
2.2. Hematopietik Kök Hücre Nakli	8
2.3. Allojenik Kök Hücre Nakli	9
2.3.1. Tanım ve endikasyonlar.....	9
2.3.2. Hazırlama rejimleri	10
2.3.2.1. Myeloablatif hazırlama rejimleri.....	10
2.3.2.2. İndirgenmiş yoğunlukta hazırlama rejimleri	11
2.2.3.3. Radyasyon temelli hazırlama rejimleri	11
2.3.3. Uygun verici seçimi	11
2.3.4. Nakil öncesi verici değerlendirilmesi	12
2.3.5. Verici periferik kanından kök hücre toplanması.....	14
2.3.5.1. Mobilizasyon işlemi	14
2.3.5.2. Aferez işlemi	15
2.3.5.3. Hedeflenen kök hücre ürün miktarı.....	15
2.3.6. Engrafman.....	16
2.4. D Vitamini.....	18

2.4.1. D vitamini metabolizması.....	18
2.4.2. D Vitamini düzeyi.....	20
2.4.3. D Vitamininin fonksiyonları.....	20
2.4.4. D Vitamininin hematopoitik sistem üzerine etkileri.....	22
2.4.5. D Vitamini eksikliği tedavisi.....	22
2.5. Parathormon.....	23
2.5.1. Parathormonun klinik önemi.....	23
2.5.2. Parathormonun kemikler üzerine etkileri.....	24
2.5.3. Parathormonun böbrekler üzerine etkileri.....	24
2.5.4. Parathormonun diğer dokular üzerine etkileri.....	25
2.5.5. Parathormonun hematopoitik sistem üzerine etkileri.....	25
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	26
3.1. Çalışma şekli.....	26
3.2. Kök Hücre Vericileri.....	26
3.3. Kök Hücre Mobilizasyonu ve Aferez.....	27
3.4. Etik Kurul Onayı ve Bütçe.....	28
3.5. İstatistiksel Analiz.....	28
5.TARTIŞMA.....	35
6.SONUÇLAR.....	42
KAYNAKLAR.....	43

KISALTMALAR

AA	: Aplastik Anemi
AKHN	: Allojenik Kök Hücre Nakli
ALP	: Alkalen Fosfataz
ALT	: Alanin Amino Transferaz
AML	: Akut Myeloid Lösemi
Bu	: Busulfan
BUN	: Kan Üre Nitrojeni
C	: Karboksi
CLP	: Ortak Lenfoid Öncül
CMP	: Ortak Myeloid Öncül
CMV	: Sitomegalovirüs
CY	: Siklofosfamid
EBV	: Epstein Barr Virüsü
FGF-23	: Fibroblast Büyüme Faktörü 23
G-CSF	: Granülosit Koloni Stimüle Edici Faktör
GM-CSF	: Granülosit Makrofaj Koloni Stimüle Edici Faktör
GMP	: Granülosit Makrofaj Öncülü
GVHH	: Graft Versus Host Hastalığı
HBV	: Hepatit B Virüsü
HCV	: Hepatit C Virüsü
HIV	: İnsan İmmünyetmezlik Virüsü
HKH	: Hematopoietik Kök Hücre
HKHN	: Hematopoietik Kök Hücre Nakli
HLA	: İnsan Lökosit Antijeni
HSV	: Herpes Simpleks Virüsü
IFN- γ	: İnterferon Gama
İYHR	: İndirgenmiş Yoğunlukta Hazırlama Rejimleri
LDH	: Laktat Dehidrogenaz
LMPP	: Lenfoid Multipotent Öncül
LT-HSC	: Uzun Süreli Hematopoietik Kök Hücre
MDS	: Myelodisplastik Sendrom

MEP	: Megakaryosit Eritrosit Öncülü
MM	: Multipl Myelom
MPN	: Myeloproliferatif Neoplaziler
MPP	: Multipotent Öncül
N	: Amin
NK	: Doğal Öldürücü
PHPT	: Primer Hiperparatiroidizm
PTH	: Parathormon
PTH1r	: PTH1 Reseptörü
RANKL	: Nükleer Faktör Kappa β Ligand Reseptör Aktivatörü
RAR	: Retinoik Asit Reseptörü
RXR	: Retinoid X Reseptörü
ST-HSC	: Kısa Süreli Hematopoietik Kök Hücre
TBI	: Total Vücut Işınlaması
TEMĐ	: Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği
TNF- α	: Tümör Nekroz Faktör Alfa
UV	: Ultraviyole
VDR	: Vitamin D Reseptörü
VDRE	: Vitamin D Yanıt Elemanları
WNV	: Batı Nil Virüsü

TABLO LİSTESİ

Tablo 1.	Hematopoietik kök hücre kaynaklarının özellikleri	8
Tablo 2.	Verici serolojik testlerine göre gerekli açıklama ve tavsiyeler	13
Tablo 3.	HKHN’lerde hedeflenen kök hücre sayısı önerileri	16
Tablo 4.	Engrafman yetersizliğine etki eden başlıca faktörler	17
Tablo 5.	Vericilerin demografik özellikleri	29
Tablo 6.	Vericilerin aferez sonuçları ve hastaların engrafman günleri	30
Tablo 7.	Vericilerin laboratuvar bulguları	31
Tablo 8.	D vitamini düzeyleri ile klinik özelliklerin karşılaştırılması.....	32
Tablo 9.	D vitamin düzeyi ile platelet engrafman süreleri arasındaki korelasyon	33
Tablo 10.	Vericilerin parathormon düzeyleri ile klinik özelliklerinin karşılaştırılması	34

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Kök hücre çeşitleri	5
Şekil 2. Hematopoitik sistemin hiyerarşik organizasyonu	6
Şekil 3. D vitamini metabolizması	19
Şekil 4. Vericilerin cinsiyete göre dağılımı	29
Şekil 5. D vitamini düzeylerinin dağılımı.....	32
Şekil 6. D vitamini düzeyleri ile platelet engrafman sürelerinin karşılaştırılması.....	33
Şekil 7. Vericilerin parathormon düzeyleri.....	34



**ALLOJENİK KÖK HÜCRE NAKLİNDE, ALLOJENİK KÖK HÜCRE NAKLİ
VERİCİLERİNİN D VİTAMİNİ VE PARATHORMON DÜZEYLERİ İLE
TOPLANAN ÜRÜNDEKİ KÖK HÜCRE MİKTARI VE ENGRAFMAN
İLİŞKİSİ**

ÖZET

Amaç: Bu çalışmanın amacı allojenik kök hücre nakli vericilerinde mobilizasyon öncesi bakılan serum D vitamini ve parathormon düzeylerinin, toplanan kök hücre miktarı ve nakil sonrası alıcılarda oluşan engrafman süreleri üzerine etkisi olup olmadığının tespitine dayanmaktadır.

Hastalar ve Yöntem: Çalışmamızda Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Şahinur Dedeman Kemik İliği Nakli ve Kök Hücre Tedavi Merkezi'nde 2019-2021 yılları arasında yapılmış allojenik kök hücre naklinde verici olmuş 18 yaş ve üzeri 35 kişi ile alıcılarının yazılı ve elektronik ortamdaki verileri geriye dönük olarak incelendi. Daha önce bilinen paratiroid bez ile ilgili patoloji tanısı mevcut, akraba dışı ve kemik iliği kaynaklı kök hücre vericileri çalışmaya dahil edilmedi. Vericiler serum D vitamini ve parathormon düzeylerine göre düşük ve yüksek olarak gruplandırıldı. Bu değerlerin toplam ürün CD34+ hücre sayısı, nötrofil engrafman süresi ve platelet engrafman süresi ile muhtemel ilişkisi değerlendirilmeye çalışıldı.

Bulgular: Çalışma grubumuzda 11 (%31,4) kadın ve 24 (%68,6) erkek olmak üzere toplam 35 kök hücre vericisi bulunmaktadır. Vericilerin yaş ortalaması $39,4 \pm 13,8$ olarak hesaplandı. Tüm vericilere en az 4 gün süreyle G-CSF subkütan yolla uygulandı. G-CSF uygulamasının dördüncü gününden sonra, verici lökosit sayısının $>50.000/\text{mm}^3$ olması halinde aferez işlemine başlandı. G-CSF uygulama süresi ortalama $4,9 \pm 0,36$ gündü. Vericilerin %97,1'ine 1 seans, sadece 1(%2,9) vericiye 2 seans aferez işlemi uygulandı. Genel olarak G-CSF uygulamasının 5. gününde gönderilen periferik kan CD34+ hücre sayısı ortalaması $101,4 \pm 51,1/\text{mcl}$ iken toplam ürün CD34+ hücre sayısı ortalaması $6,7 \pm 1,3 \times 10^6/\text{kg}$ idi. Alıcılarda oluşan nötrofil engrafman günü ortalaması $17,0 \pm 4,1$ gün iken platelet engrafman günü ortalaması $14,5 \pm 5,4$ gündü. Vericilerin D vitamini düzeyleri ortalama $18,7 \pm 8,0$ ng/mL iken parathormon düzeyleri $34,8 \pm 18,3$ pg/mL idi. Araştırmamızdaki vericilerin D vitamini düzeyleri 20 ng/mL'in altında

olanlar düşük, 20 ng/mL ve üzerinde olanlar ise yüksek olarak kabul edildi. Vericilerin %54,3'ünde D vitamini seviyelerinin düşük olduğu görüldü. Yüksek D vitamini düzeyine sahip vericilerin alıcılarında platelet engrafman günlerinin, düşük D vitamini düzeyine sahip vericilere göre anlamlı düzeyde daha erken olduğu tespit edildi ($p=0,026$). Yüksek D vitamini düzeyine sahip vericilerde periferik CD34+ hücre sayısının daha az, toplam ürün CD34+ hücre sayısının daha fazla olduğu ancak anlamlı bir ilişki olmadığı görüldü ($p>0,05$). Yüksek D vitamini düzeyi olan vericilerin alıcılarındaki nötrofil engrafman sürelerinin ise daha erken olsa da anlamlı bir ilişki bulunmadığı görüldü ($p=0,286$). Platelet engrafman süreleri ile D vitamini düzeyleri arasında orta düzeyde negatif korelasyon olduğu tespit edildi.

Vericilerdeki parathormon düzeyleri 15 pg/mL'nin altında düşük, 15 pg/mL ve üzerinde olanlar yüksek olarak kabul edildi. Vericilerin %14,7'sinin parathormon düzeylerinin düşük olduğu görüldü. Yüksek parathormon düzeyine sahip olan vericilerde periferik kan CD34+ ve toplam ürün CD34+ hücre sayılarının daha az olduğu ancak aralarında anlamlı bir ilişki olmadığı tespit edildi ($p>0,05$). Ayrıca yüksek PTH düzeylerine sahip olan vericilerin alıcılarında oluşan nötrofil ve platelet engrafman günlerinin daha erken olduğu ancak anlamlı bir ilişki olmadığı görüldü ($p>0,05$).

Sonuç: Çalışmanın sonucunda, allojenik kök hücre naklinde mobilizasyon öncesi yüksek D vitamini düzeyine sahip vericilerin alıcılarındaki platelet engrafman süresinin, düşük D vitamini düzeyine sahip vericilere göre anlamlı düzeyde daha kısa olduğu tespit edildi. Yüksek D vitamini düzeyine sahip vericilerde saptanan toplam ürün CD34+ hücre sayısı ve alıcılarında oluşan nötrofil engrafman süreleri ile anlamlı bir ilişki bulunmadı. Yüksek parathormon düzeyine sahip olan vericilerde ise saptanan toplam ürün CD34+ hücre sayısı ile alıcılarında oluşan nötrofil ve platelet engrafman süreleriyle anlamlı bir ilişki olmadığı görüldü.

Anahtar kelimeler: D Vitamini, Parathormon, Allojenik Kök Hücre Nakli, Donör (Verici), CD34+ Hücre ve Engrafman

**THE RELATIONSHIP BETWEEN VITAMIN D AND PARATHORMONE
LEVELS OF ALLOGENEIC STEM CELL TRANSPLANT DONORS AND THE
AMOUNT OF STEM CELLS IN THE COLLECTED PRODUCT AND
ENGRAFTMENT IN ALLOGENEIC STEM CELL TRANSPLANTATION**

ABSTRACT

Aim: The aim of this study is to determine whether serum vitamin D and parathyroid hormone levels measured before mobilization in allogeneic stem cell transplant donors have an effect on the amount of stem cells collected and engraftment times in recipients after transplantation.

Patients and methods: In our study, 35 individuals aged 18 and over who were donors in allogeneic stem cell transplantation performed between 2019-2021 at the Şahinur Dedeman Bone Marrow Transplantation and Stem Cell Treatment Center at Erciyes University Faculty of Medicine, and the data of the recipients in written and electronic media were retrospectively has been examined. Stem cell donors with a previously known diagnosis of parathyroid gland pathology, unrelated and bone marrow derived stem cell donors were not included in the study. Donors were grouped as low and high according to serum vitamin D and parathyroid hormone levels. The possible relationship of these values with the total product CD34+ cell count, neutrophil engraftment time and platelet engraftment time was tried to be evaluated.

Results: There are a total of 35 stem cell donors in our study group, 11 (31.4%) female and 24 (68.6%) male. The average age of the donors was calculated as $39,4\pm 13,8$. All donors were applied G-CSF subcutaneously for at least 4 days. After the fourth day of G-CSF application, apheresis procedure was initiated if the donor leukocyte count was $>50.000/mm^3$. The average duration of G-CSF application was $4,9\pm 0,36$ days. 1 session was applied to 97.1% of the donors, and 2 sessions of apheresis were applied to only 1 (2.9%) donor. In general, on the 5th day of G-CSF application the average number of peripheral blood CD34+ cells was $101,4\pm 51,1/mcl$ while the average number of CD34+ cells in the total product was $6,7\pm 1,3\times 10^6/kg$. While the average of neutrophil engraftment days in the recipients was $17,0\pm 4,1$ days, the average platelet engraftment days was $14,5\pm 5,4$ days. Donors vitamin D levels were $18,7\pm 8,0$ ng/mL on average,

while parathyroid hormone levels were $34,8 \pm 18,3$ pg/mL. The donors in our study were considered low with vitamin D levels below 20 ng/mL, and those with 20 ng/mL and above as high. It was observed that 54.3% of the donors had low vitamin D levels. It was found that the platelet engraftment days were significantly earlier in donors with high vitamin D levels than donors with low vitamin D levels ($p=0.026$). In donors with high vitamin D levels, the number of peripheral CD34+ cells was lower and the total product CD34+ cell count was higher, but there was no significant relationship ($p>0.05$). It was observed that neutrophil engraftment times in the recipients of donors with high vitamin D levels were earlier, but there was no significant relationship ($p=0.286$). A moderate negative correlation was found between platelet engraftment times and vitamin D levels.

Parathyroid hormone levels in donors below 15 pg/mL were considered low, and those above 15 pg/mL were considered high. It was observed that 14.7% of the donors had low parathyroid hormone levels. It was found that the numbers of peripheral blood CD34+ and total product CD34+ cells in donors with high parathyroid hormone levels were lower, but there was no significant relationship between them ($p>0.05$). In addition, it was observed that the donors with high PTH levels had earlier neutrophil and platelet engraftment days in their recipients, but there was no significant relationship ($p>0.05$).

Conclusion: As a result of the study, it was determined that the platelet engraftment time in donors with high vitamin D level before mobilization in allogeneic stem cell transplantation were significantly shorter than donors with low vitamin D levels. No significant relationship was found between the total product CD34+ cell count and neutrophil engraftment times in donors with high vitamin D levels. In donors with high parathyroid hormone levels, it was observed that there was no significant relationship between the total product CD34+ cell count and neutrophil and platelet engraftment durations in their recipients.

Keywords: Vitamin D, Parathyroid hormone, Allogeneic Stem Cell Transplantation, Donor, CD34+ Cell and Engraftment

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Allojenik kök hücre nakli (AKHN); sağlıklı vericiden alınan hematopoietik kök hücrelerin (HKH) hastaya verilmesi ve böylece hastada verici hematopoietik sisteminin yapılandırılması işlemidir. Günümüzde birçok hematolojik malign hastalığın yanı sıra; bazı malign olmayan hematolojik hastalıklar, solid tümörler, kronik inflamatuvar ve otoimmün hastalıklar gibi birçok durumda da iyileşme sağlayan bir tedavi seçeneğidir. HKH'ler periferik kan, kemik iliği veya umbilikal kord kanından elde edilebilmektedir. Son yıllarda, erişkin hastalarda nakil sürecindeki avantajları nedeniyle HKH kaynağı olarak sıklıkla periferik kan tercih edilmektedir (1-3).

HKH yüzeyinde bulunan CD34 antijeni erken yönlenmiş bir progenitördür ve AKHN'de işaretleyici olarak kabul edilir (4). Normal koşullarda periferik kanda az sayıda CD34+ kök hücre bulunmaktadır. Bu nedenle HKH'ler, hematopoietik büyüme faktörü ve/veya kemoterapi gibi mobilizasyon uygulamaları ile kemik iliğinden periferik kana yönlendirilip hücre ayırma cihazları ile toplanmaktadır (5).

Ancak bazı vericilerde standart mobilizasyon uygulamaları ile yeterli sayıda kök hücre elde edilememektedir. Nakil merkezlerinde hedef toplam ürün CD34+ hücre sayısı için farklı eşik değerleri tercih edilse de genel olarak kabul edilen görüş; nakile devam edebilmek için toplam ürün CD34+ hücre sayısının en düşük sınır değerinin 2×10^6 /kg olmasıdır (6, 7).

AKHN'de hazırlama rejimi ile alıcılarda gelişen nötropeni ve trombositopeni tablosunun, kök hücre infüzyonu sonrasında hücre serilerinin tekrar oluşması ile ortadan

kalkması engrafman gelişimi ile sonlanır. Engrafman kök hücre nakli sonrası genel sağ kalım için önemli parametrelerden birini oluşturmaktadır (8).

Yetersiz kök hücre infüzyonu, nakil sonrası hematopoietik yeniden yapılanmayı olumsuz etkilemekte, engraftman gecikmesi ve greft yetmezliğine neden olabilmekte böylece nakil ilişkili mortalite riskini artırmaktadır. Bu durumlar göz önüne alındığında, uygun vericinin seçimi ile kök hücre naklinde mobilizasyon ve engrafman başarısını artırabilecek uygulamaların belirlenmesi büyük önem taşımaktadır (9-12).

Kemik yapısındaki hücrelerin oluşturduğu bağlantılar, kemik yapı ile kemik iliği hematopoezi arasında yakın bir ilişki olduğunu göstermektedir. Bu bağlamda kemik metabolizması üzerinde etkili D vitamini ve parathormon (PTH) gibi hormonların da bu etkileşimde önemli rolü olabileceği düşünülmektedir (13-16).

D vitamini insanlarda güneş ışığı ve kısmen de diyetle elde edilebilen, çok sayıda farklı fizyolojik fonksiyonda görev alan bir hormondur. D vitamini eksikliği, tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de yaygın olarak görülmektedir. Aktif D vitamini vitamin D reseptörüne (VDR) bağlanarak etki gösterir. VDR'nin hematopoietik kök hücrelerde, monositlerde, aktive B ve T lenfositlerde varlığı gösterilmiş; D vitamininin hematopoietik ve immün sistem düzenlenmesinde rol aldığı tespit edilmiştir (17). D vitamininin bu ilişkisi göz önüne alınarak, HKH davranışı üzerindeki olası etkileri ile ilgili son yıllarda yapılmış çok sayıda bulunmaktadır. Bu çalışmalardan birinde erişkin gönüllülere iki hafta boyunca D vitamini de içeren bir beslenme ürünü verilmiş ve periferik kan CD34+ hücre sayısında artış olduğu saptanmıştır (18). Hayvan embriyoları üzerinde yapılan bir diğer çalışmada da D vitamininin embriyonik HKH'lerin çoğalmasını artırdığı gösterilmiştir (19). Ayrıca D vitamininin farklılaşmayı destekleyen anti-lösemik etkileri nedeniyle hematolojik malignitelerin tedavisinde kullanımı da gündeme gelmiştir. AKHN yapılan hastalarda, nakil öncesindeki D vitamini eksikliğinin graft versus host hastalığı (GVHH), enfeksiyon ve nakil sonrası sağkalım oranlarını değiştirebileceği sonucuna ulaşılmıştır (20-22).

Parathormon esas olarak kemik ve böbrek olmak üzere birçok dokuya etki eden peptid yapıda bir hormondur (23). PTH hematopoietik kök hücre mikroçevresinin düzenlenmesinde rol oynadığı gösterilmiş bir diğer hormon olup, özellikle HKH

mobilizasyonu üzerinde olumlu etkilere sahiptir (24). Yapılan hayvan çalışmalarında, hem hematopoezin hem de HKH mikroçevresinin, osteoblastlarla birlikte PTH aktivitesi ile düzenleneceğini gösterilmiştir (25). Ayrıca bu çalışmalarda dışarıdan kısa süreli PTH uygulamasının kemik iliği alanındaki HKH'leri tüketmeden; dolaşımdaki HKH sayısını artırdığını, HKH'lerin periferik dolaşıma mobilizasyonunu uyardığını ve sonuçta başarılı bir engrafman sağladığını gösterilmiştir (15, 26).

Bu tez çalışmasında, allojenik kök hücre nakli vericilerinde mobilizasyon öncesi ölçülen serum D vitamini ve PTH düzeyleri ile toplanan üründeki kök hücre miktarı ve engrafman süreleri arasında anlamlı bir ilişki olup olmadığının belirlenmesi hedeflenmiştir.

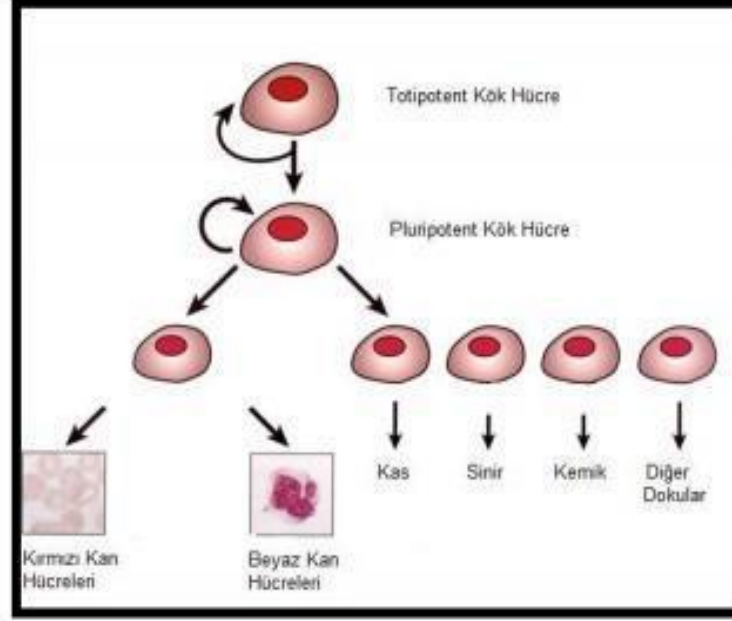
2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kök Hücre Ve Hematopoez

2.1.1. Kök hücreler

Kök hücreler, kendi kendilerini yenileme ve farklı hücre tiplerine farklılaşma yeteneğine sahip olan olgunlaşmamış öncül hücrelerdir. Çoğu doku tipinin oluşumunu sağlayan kök hücreler, pek çok yetişkin memeli dokusunda tanımlanmıştır (27).

Uygun koşullar altında birçok farklı dokunun hücrelerine farklılaşabilme özelliğine sahip olan kök hücreler, bu özelliklerine göre kendi aralarında gruplandırılır. Örneğin; kök hücre canlıının tamamını oluşturabilme özelliğindeyse bu hücreler totipotent kök hücre, eğer canlıının bütün doku ve organlarına farklılaşabilme özelliğindeyse bu hücreler pluripotent kök hücre ve farklılaşma özellikleri izole edildikleri dokuya göre sınırlanıyor ise bunlar da multipotent kök hücre olarak adlandırılmaktadır (28).

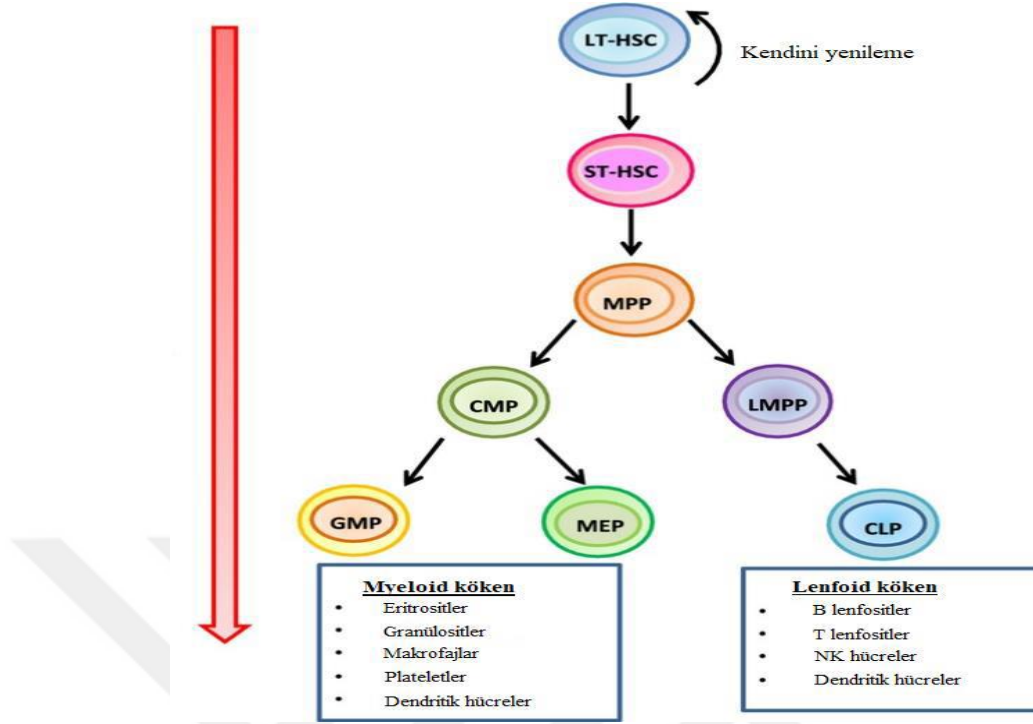


Şekil 1. Kök hücre çeşitleri (29)

2.1.2. Hematopoietik kök hücre ve hematopoez

Kemik iliği eritrosit, lökosit ve trombositlerden oluşan farklılaşmış kan hücrelerini üreten özel bir dokudur. Bütün bu farklılaşmış kan hücreleri, kemik iliğinde bulunan bir öncül hücreden köken alır. İşte bu kan hücrelerinin hepsinin kaynağını oluşturan öncül hücreye hematopoietik kök hücre adı verilir (30). Kemik iliği hücrelerinin yaklaşık %0,1'ini oluşturan HKH'ler morfolojik olarak normal görünümlü lenfositlere benzemektedir. HKH'yi tanımlamada kullanılan en iyi belirleyici bir yüzey antijeni olan CD34'dür (4).

Hematopoez, çeşitli hematopoietik büyüme faktörlerinin kontrolüyle HKH'lerden olgun kan hücrelerinin oluşma süreci olarak adlandırılmaktadır. Hematopoez ilk olarak embriyonik dönemde vitellüs kesesinde başlar ve daha sonra bu görevi aorta-gonad-mezonefroz bölgesi, plasenta, fetal karaciğer, dalak ve kemik iliği üstlenir. HKH'lerin farklılaşip olgun kan hücreleri oluşturmaya başlaması ilk olarak fetal karaciğerde görülür. Doğumun gerçekleşmesi ile birlikte HKH'ler kemik iliğine yerleşik olarak görevlerini yaşam boyu devam ettirirler (31-33).



Şekil 2. Hematopoietik sistemin hiyerarşik organizasyonu (31)

LT-HSC: long-term (uzun süreli) hematopoietik kök hücre, ST-HSC: short-term (kısa süreli) hematopoietik kök hücre, MPP: multipotent öncül, CMP: ortak myeloid öncül, LMPP: lenfoid multipotent öncül, GMP: granülosit makrofaj öncülü, MEP: megakaryosit eritrosit öncülü, CLP: ortak lenfoid öncül, NK: doğal öldürücü.

HKH'ler dokuya özgü en iyi karakterize edilmiş kök hücrelerdir; onlarca yıllık araştırma ve klinik uygulamalar, yalnızca kök hücre biyolojisinin ilkelerinin değil, aynı zamanda potansiyel risklerinin de derinlemesine anlaşılmasını sağlamıştır. Hematolojik maligniteler, bazı malign olmayan hematolojik hastalıklar, solid tümörler, kronik inflamatuvar hastalıklar ve otoimmün bozukluklar gibi çeşitli hastalıklarının tedavisinde, HKH'lerin yaygın kullanımı rutin klinik uygulamada önem taşımaktadır (34).

2.1.3. Hematopoietik kök hücre kaynakları

2.1.3.1. Kemik iliği

Hematopoietik kök hücre naklinde (HKHN), ilk olarak kullanılmış olan kök hücre kaynağı kemik iliğidir (2). HKH'ler ameliyathane koşullarında, genel veya spinal anestezi altında özel aspirasyon iğneleri ile posterior iliak kemikten aspirasyon

yapılarak toplanmaktadır. Vericiden alınması önerilen kemik iliği miktarı 20 ml/kg (verici ağırlığı) olarak sınırlandırılmıştır. Genellikle 15-20 ml/kg (alıcı ağırlığı) örnek alınması hedeflenir. Elde edilmesi gerekli çekirdekli hücre sayısı alıcı ağırlığına göre 2×10^8 /kg olarak belirlenmiştir (1).

2.1.3.2. Periferik kan

Sağlıklı kişilerde periferik kanda dolaşan HKH sayısı nakil için yetersizdir ve HKH'lerin kemik iliğinden periferik kana geçişini sağlamak gerekmektedir. Hematopoietik büyüme faktörleri ve/veya kemoterapilerin kullanılması ile periferik kanda dolaşan kök hücre sayısı yaklaşık 100 kat artırılır (2).

Genel anestezi gerektirmemesi, engrafman süresinin kemik iliği kaynaklı nakillere göre daha kısa olması önemli avantajlarından (35, 36). Bununla birlikte kemik iliği nakline göre daha yüksek oranda kronik GVHH geliştiğini bildiren yayınlar olması nedeniyle, özellikle çocuklarda ve erken evre hastalığı olanlarda kullanımı sınırlanmaktadır (35-37).

2.1.3.3. Umbilikal kord kanı

Yenidoğan bebeklerin umbilikal kord kanında HKH'lerin varlığının fark edilmesi sonrasında, umbilikal kord kanı ilk kez 1988 yılında tedavi amaçlı kullanılmıştır (38).

HKH'ler doğumla birlikte umbilikal kord veya plasentadan klempleme sonrası elde edilmekte ve dondurularak uzun yıllar saklanabilmektedir. Yapılan çalışmalar ile umbilikal kord kanında erişkin periferik kanından 10 kat daha fazla farklı tipte HKH olduğu gösterilmiştir (39).

GVHH oranlarının düşük olması önemli bir avantajdır ve insan lökosit antijeni (HLA) uyumlu verici bulunamadığında alternatif kök hücre kaynağıdır. Umbilikal kord kanının en önemli dezavantajlarından biri her kord kanı ünitesinin kemik iliğinin 1/10'u kadar çekirdekli hücre içermesidir ve bu yetersiz kök hücre sayısı gecikmiş engrafmana neden olabilmektedir. Bu nedenle daha çok vücut ağırlığı düşük alıcılar veya pediatrik hastalar için kullanımı daha uygundur (36, 38, 40, 41)

Tablo 1. Hematopoietik kök hücre kaynaklarının özellikleri (1, 2, 38, 40-43)

	Kemik iliği	Periferik kan	Umbilikal kord kanı
Avantajları	<ul style="list-style-type: none">➤ Tek işleme toplama yapılması➤ Santral katater gerekmemesi➤ Hematopoietik büyüme faktörü kullanımı gerekmemesi➤ Periferik kana oranla daha nadir kronik GVHH görülmesi	<ul style="list-style-type: none">➤ Genel anestezi gerekmemesi➤ Ayaktan yapılabilmesi➤ İşlem yerinde ağrı gibi durumların daha az görülmesi➤ Hastanede yatış süresinin kısa olması➤ Daha hızlı engrafman sağlanması➤ İleri evre hastalarda kemik iliğine oranla uzamış sağkalm sağlanması	<ul style="list-style-type: none">➤ Elde edilmesinin kolay olması ve ek işlem gerektirmemesi➤ Uzun süre saklanabilmesi➤ GVHH çok nadir görülmesi➤ Doku grubu uyumsuz nakillerde kullanılabilmesi
Dezavantajları	<ul style="list-style-type: none">➤ Genel anestezi ile yapılması➤ İnvaziv işlem olması➤ İşlem yerinde ağrı olması➤ Gecikmiş engrafman sağlanması	<ul style="list-style-type: none">➤ Santral katater gerekebilmesi➤ Hematopoietik büyüme faktörü ilişkili komplikasyonlar görülebilmesi➤ Hücre toplama işleminin birkaç gün sürebilmesi➤ Aferez ile ilgili komplikasyonlar görülebilmesi➤ Kemik iliğine göre daha sık kronik GVHH görülmesi	<ul style="list-style-type: none">➤ Daha az deneyim➤ Maliyet➤ Sınırlı miktarda kök hücre elde edilmesi➤ Gecikmiş engrafman sağlanması

2.2. Hematopoietik Kök Hücre Nakli

Hematopoietik kök hücre nakli, herhangi bir verici tipindeki HKH'lerin hematopoietik sistemi kısmen veya tamamen değiştirmek amacıyla bir alıcıya verildiği prosedürü ifade eder (43).

Kök hücreler hematopoietik büyüme faktörü ve/veya kemoterapi uygulaması ile kemik iliğinden periferik kana yönlendirilerek hücre ayırma cihazları ile toplanmaktadır. HKH yüzeyinde bulunan CD34 antijeni glikoprotein yapıda olup erken yönlendirilmiş bir progenitördür ve HKHN'de işaretleyici olarak kabul edilir (44).

HKHN; hematolojik malignitelerde, kemik iliği yetmezliklerinde, konjenital hematolojik hastalıklarda, immün yetmezliklerde ve bazı solid tümörlerde etkin bir tedavi yöntemi olduğu gibi, bazı nörolojik ve kalıtsal metabolik hastalıklarda da hastalığı düzeltebilmekte ya da iyileşme sağlayabilmektedir (45).

HKHN genel olarak; singeneik kök hücre nakli, olog kök hücre nakli, allojenik kök hücre nakli olmak üzere üç gruba ayrılır.

Singeneik kök hücre nakli, genetik olarak tam uyumlu kişiler (tek yumurta ikizleri) arasında yapılan HKHN çeşididir. Bu nakil türünde HLA ve tüm genetik özellikler aynıdır. Alıcı ve verici arasında genetik farklılık olmadığından singeneik kök hücre naklinde GVHH veya graft versus tümör etkisinin gözlenmesi beklenmez (46).

Olog kök hücre nakli; hastaya verilen yüksek doz kemoterapi sonrası, hastanın kendisinden elde edilmiş kök hücrelerin kendisine verilmesidir. Kemik iliğinde hematolojik yapılanmanın yeniden sağlanabilmesi için yüksek doz tedavi sonrası uygun ve yeterli HKH içeren ürünün kullanılması gerekmektedir (47). Olog kök hücre naklinin verici gerektirmemesi, GVHH gelişmemesi ve daha hızlı engrafman sağlanması gibi olumlu yönleri mevcuttur. Öte yandan, tümör hücreleriyle kontamine ürünün hastaya tekrar verilmesi ve daha yüksek nüks oranlarının izlenmesi gibi durumlar olumsuz yönlerini oluşturmaktadır (3, 48).

2.3. Allojenik Kök Hücre Nakli

2.3.1. Tanım ve endikasyonlar

Allojenik kök hücre nakli; sağlıklı vericiden alınan HKH'lerin hastaya verilmesi ve böylece hastada verici hematopoietik sisteminin yapılandırılması işlemidir. Steril şartlar altında kök hücre toplanması yapıldıktan sonra toplanan ürünün hastaya damar yoluyla infüzyon şeklinde verilmesiyle nakil işlemi gerçekleştirilir (1).

AKHN uzun soluklu ve multidisipliner bir süreçtir. Bu süreç hastanın bilgilendirilip onamı alındıktan sonra, hastanın nakil için uygunluk durumunun değerlendirilmesi, varsa çok sayıdaki verici arasından en uygun vericinin seçilmesi, toplanacak kök hücre kaynağının seçilmesi, kök hücre ürününün elde edilmesi, ürünün nakil veya saklamaya hazırlanması, hastaya uygun hazırlama rejiminin verilmesi, kök hücre infüzyonunun

yapılması, engrafman ve iyileşmenin oluşması, komplikasyonların tanısı, izlemi ve tedavisini içermektedir (49).

AKHN; aplastik anemi (AA), myelodisplastik sendrom (MDS), myeloproliferatif neoplaziler (MPN), akut ve kronik lösemiler gibi öncelikle kemik iliğinden kaynaklanan hematolojik maligniteler ve bozukluklar için tercih edilen nakil tipidir. Düşük dereceli lenfomalar ve multipl myelom (MM) gibi bazı hastalıklar için ise olog veya allojenik kök hücre nakil uygulama kararı değişkendir. Bu durumlarda, AKHN genellikle hastalık nüksünü kontrol etme ve nüks riskini azaltmada daha başarılı olmaktadır (50-57).

Ayrıca AKHN hematolojik maligniteler dışında bazı malign olmayan hematolojik hastalıklar, solid tümörler, kronik inflamatuvar ve otoimmün hastalıklar gibi birçok durumda da uygulanabilmektedir (58-61).

2.3.2. Hazırlama rejimleri

AKHN'de hazırlama rejimlerinin verilmesinin temel amacı, altta yatan hastalığın ortadan kaldırılması ve verici hücrelerinin alıcı kemik iliğine yerleşebilmesi için yeterli immün sistem baskılanmasının sağlanmasıdır (3).

2.3.2.1. Myeloablatif hazırlama rejimleri

Myeloablatif hazırlama rejimlerinde amaç yüksek doz sitotoksik kemoterapi ve/veya radyoterapi ile kemik iliğini baskılamaktır (myeloablasyon). Myeloablasyon sonrasında immün sistemi baskılanmış olan alıcıya, vericiden alınan HKH'lerin nakledilmesi amaçlanır.

Total vücut ışınlanması (TBI), Siklofosfamid (CY), Busulfan (Bu) kombinasyonları ile oluşturulan klasik protokoller en sık kullanılan hazırlama rejimleridir. Mevcut rejimlerin birbirine karşı üstünlüğü net olarak gösterilememiştir (62).

Bu rejim sonrasında HKHN yapılmadığı takdirde normal kemik iliği fonksiyonu sağlanamaz. Bu nedenle myeloablatif rejimlerin, özellikle 50 yaş üstü ve performans durumu kötü olan hastalarda yüksek toksisite ile mortaliteyi artırması nedeniyle tercih edilmemesi önerilmektedir (63, 64).

2.3.2.2. İndirgenmiş yoğunlukta hazırlama rejimleri

İndirgenmiş yoğunlukta hazırlama rejimleri (İYHR); daha az toksisiteye sahip ancak tümörün yok edilmesini büyük ölçüde veya tamamen immünolojik graft versus tümör etkileri ile sağlayan, engrafman için yeterli immün baskılanmayı gerçekleştiren tedavi kombinasyonlarıdır. Myeloablative rejimlere göre kemoterapilerin veya TBI'nın dozu en az %30 azaltılmıştır (63).

İYHR kullanımı; yaşlılarda, eşlik eden önemli alt hastalıkları bulunan kişilerde, kemik iliği yetmezliklerinde, malign olmayan hastalıklarda sıklıkla tercih edilmektedir (65, 66).

2.2.3.3. Radyasyon temelli hazırlama rejimleri

HKHN'de radyasyon temelli hazırlama rejimlerinin tercih sebepleri başında etkili immün sistem baskılanması sağlayabilmesi gelmektedir. Ayrıca kemoterapinin geçişinin az olduğu merkezi sinir sistemi ve testis gibi bölgelere daha iyi geçişinin olması, bu bölgelerde daha etkin tedavi sağlaması ve bu bölgelerde oluşabilecek nüklere karşı daha etkili olması yine tercih sebeplerindedir.

En önemli özellikleri etkisinin hızlı ortaya çıkması, yarı ömrünün kısa olması ve etkili olabilmesi için tümöre kan akımının sağlanmasına gerek olmamasıdır. TBI tek bir doz halinde veya bölünmüş dozlarda verilebilir. Yapılan çalışmalar bölünmüş dozlarda farklı günler içerisinde verilen TBI rejiminin erken ve geç dönemde oluşabilecek komplikasyonları azalttığı gösterilmiştir (67).

2.3.3. Uygun verici seçimi

AKHN uzun süreli sağkalım ve tedavi şansı sunmakla birlikte ciddi morbidite ve mortalitesi olan bir işlem olduğundan dolayı nakil öncesi hastanın bilgilendirilmesi, hasta ve vericinin psikososyal durumu dahil tam bir medikal ön değerlendirilmeden geçirilmesi gerekmektedir (68).

AKHN sürecinde vericiler; tam uyumlu kardeş, akraba ya da akraba dışı kişiler arasından seçilir. Nakil başarısını etkileyen en önemli faktör alıcı ve verici arasındaki doku

uyumdur. Doku uyumunun esas belirleyicisi HLA proteinlerini kodlayan genlerin benzerliğidir (3, 69).

Yapılan özel test ile (HLA tiplendirmesi) alıcı ve verici arasında uygunluk taraması yapılır. Doku uyumunda en önemli HLA bölgeleri sınıf I HLA-A, HLA-B, HLA-C ve sınıf II HLA-DRB1 ve HLA-DQB1 olarak belirlenmiştir. Bu allellerin 10/10 eşleşmesi (tam uyum) AKHN için altın standarttır. Birden fazla HLA tam uyumlu vericinin varlığında vericinin yaşı, gönüllüğü, genel sağlık durumu, sitomegalovirüs serolojisi ve ABO kan grubu uyumu dikkate alınarak seçim yapılmalıdır (69). Tam uyumlu bir vericinin bulunmaması durumunda ise aile bireylerinden yapılan haploidentik nakiller diğer şartlar da göz önüne alınarak tercih edilebilir (70). Haploidentik nakil, alıcı ile verici arasında en az 2 HLA bölgesinde uyumsuzluk bulunması durumudur. Haploidentik nakillerde şiddetli greft rejeksiyonu ve GVHH olasılığı tam uyumlu nakillere göre daha yüksektir. Günümüzde HLA sisteminin keşfi ve GVHH'yi önleyici tedavilerin geliştirilmesi ile nakillerde başarı oranı giderek artmaktadır (71).

2.3.4. Nakil öncesi verici değerlendirilmesi

AKHN'de genel olarak canlıdan kök hücre elde edilmesi ve bu ürünlerin alıcıya nakledilmesi ile enfeksiyon ajanları (hepatit B ve C virüsleri, insan immün yetmezlik virüsleri gibi), genetik bozukluklar ve yaygın malign hastalıkların alıcıya geçişi mümkün olabilmektedir. Bu hastalıkların geçiş riskinin saptanması; vericinin yaşam stili ve tıbbi problemlerine yönelik detaylı bir öykü ve laboratuvar değerlendirmesi ile mümkün olmaktadır.

En doğrusu vericiler için önceden hazırlanmış standart bir sorgulama formunun kullanılmasıdır. Bu form vericinin varsa aktif şikayetlerine yönelik öykü bilgilerini, geçirdiği hastalıkları, kullandığı ilaçları, kimyasal ya da fiziksel etkenlere temasını, ameliyat ve diğer tıbbi girişimlerini, alerji öyküsünü, aşılarını, alışkanlıklarını, seyahat geçmişini ve aile öyküsünü kapsamalıdır (72).

Vericiler sorgulama sonrasında havayolu, iliak kemik girişi, vasküler giriş yollarını da içerecek şekilde ayrıntılı fizik muayene ile değerlendirilmelidir (1).

Vericilere rutin kullanımda yapılan serolojik testler aşağıda belirtilmiştir (72);

-Tam kan sayımı, hemoglobin elektroforezi, koagülasyon testleri, biyokimya profili

-ABO kan grubu, kırmızı hücre allo antikor taraması

-Doğurganlık çağındaki kadınlarda gebelik testi

-Mikrobiyolojik testler: Sitomegalovirüs (CMV) IgM ve IgG, Epstein Barr Virüsü (EBV) IgM ve IgG, Hepatit B Virüsü (HBV) ve Hepatit C Virüsü (HCV) belirteçleri, İnsan İmmünyetmezlik Virüsü (HIV) tip 1 ve 2, Herpes Simpleks Virüsü (HSV) Tip 1 IgM ve IgG, Treponema pallidum (sifiliz hastalığı), Toxoplazma IgM ve IgG.

Batı Nil Virüsü (WNV) ve Trypanosoma cruzi'ye (Chagas hastalığı) yönelik testlerin endemik bölgelerden gelen vericilere uygulanması önerilmektedir.

Tablo 2. Verici serolojik testlerine göre gerekli açıklama ve öneriler (72)

Serolojik testler	Açıklama	Öneriler
CMV		
Anti-CMV	Seropozitif vericilerden nakil yapılması kontrendike değildir. Ancak verici seçiminde göz önünde bulundurulmalıdır.	Allojenik vericiler nakil öncesinde seropozitiflik için değerlendirilmelidir.
EBV		
IgM ve IgG antikorları	Seropozitif vericilerden nakil yapılması kontraendike değildir.	Allojenik vericiler nakil öncesinde seropozitiflik için değerlendirilebilir
HBV		
HBs Ag	Tarama testi	İdeal olarak ürünün toplanmasından önceki 7 gün içinde; mümkün değilse ürünün toplanmasından önceki 30 gün içinde yapılmalıdır.
Anti-HBs Anti-HBc HBV-NAT (nükleik asit amplifikasyonu)	Tarama testi pozitif olduğunda doğrulama amacıyla istenmelidir	
HCV		
Anti-HCV	Tarama testi	İdeal olarak ürünün toplanmasından önceki 7 gün içinde; mümkün değilse ürünün toplanmasından önceki 30 gün içinde yapılmalıdır.
HCV-NAT (nükleik asit amplifikasyonu)	Tarama testi pozitif olduğunda doğrulama amacıyla istenmelidir.	
HIV tip 1 ve 2		
Anti-HIV 1 ve Anti-HIV 2	Tarama testi	İdeal olarak ürünün toplanmasından önceki 7 gün içinde; mümkün değilse ürünün toplanmasından önceki 30 gün içinde yapılmalıdır.
HIV-1 p24 antijeni HIV-NAT (nükleik asit amplifikasyonu)	Tarama testi pozitif olduğunda doğrulama amacıyla istenmelidir.	
Treponema pallidum (sifiliz)		
Treponemal olmayan tarama testi (Venereal Disease Research Laboratory - VDRL testi, Rapid Plasma Reagin - RPR testi)	Yanlış pozitif test sonuçları olasıdır.	İdeal olarak ürünün toplanmasından önceki 7 gün içinde; mümkün değilse ürünün toplanmasından önceki 30 gün içinde yapılmalıdır.
Özgül treponemal tanı testi (fluorescent treponemal antibody with absorption test – FTA-ABS)	Tarama testi pozitif olduğunda doğrulama amacıyla istenmelidir.	

Serolojik testler	Açıklama	Öneriler
Gebelik testi		
Kan veya idrar örneği ile	Mevcut kılavuz önerilerine dayalı	Çocuk doğurma potansiyeline sahip tüm kadın vericilere kök hücre mobilizasyon rejimine başlamadan veya anestezi uygulamasından yedi (7) gün önce ve eğer mümkünse alıcının hazırlık rejimine başlamasından yedi (7) gün önce yapılmalıdır
Hemoglobınopati taraması		
Hemoglobın elektroforezi	Orak hücreli anemi ve kombine hemoglobınopatilerde Mobilizasyon sırasında kullanılan granülosit koloni stimüle edici faktör vazo-oklüzif krizleri tetikleyebilir. Orak hücre taşıyıcılarında güvenli olduğu bildirilmektedir.	Kök hücre mobilizasyon rejimine başlanmadan önce yapılabilir
Kan grubu tayini		
ABO ve Rh tayini	Uyuşmazlık nakil için kontraendikasyon değildir. Ancak ABO ve Rh uyumlu verici tercih edilmeli; uyumsuz nakil yapılacaksa majör ve minör olmasına göre gerekli önlemler alınmalıdır.	Allojenik verici ve alıcılardan iki farklı zamanda alınan örneklerle ABO ve Rh tayini yapılmalıdır. Uyumsuz sonuçlar kök hücre mobilizasyonu öncesinde çözümlenmelidir. Verici örnekleri ilk değerlendirme sırasında ve kök hücre mobilizasyonu öncesinde alınabilir veya her iki örnek de kök hücre mobilizasyonu öncesinde alınabilir.
Ürünün toplanmasında gecikme olması durumunda testlerin tekrarı;		
30 gün	Mevcut kılavuz önerilerine dayalı	Gerekmez.
30 -90 gün		Sadece enfeksiyon hastalıkları serolojisi tekrarlanır.
>90 gün		Hemoglobınopati taraması hariç tüm testler tekrarlanır.

2.3.5. Verici periferik kanından kök hücre toplanması

2.3.5.1. Mobilizasyon işlemi

AKHN için normal koşullarda periferik kanda yeterli sayıda CD34+ hücre bulunmadığından dolayı HKH'lerin kemik iliğinden periferik kana geçişini sağlamak gerekmektedir. Sağlıklı vericilerde hematopoietik büyüme faktörleri ve/veya kemoterapi kullanılarak yapılan bu işlem mobilizasyon olarak adlandırılır. Hematopoietik büyüme faktörleri daha az yan etki görülmesi ve daha yüksek mobilizasyon etkinliği sağlaması nedeniyle kemoterapiye oranla daha sık tercih edilmektedir. Granülosit koloni stimüle

edici faktör (G-CSF) ve granülosit makrofaj koloni stimüle edici faktör (GM-CSF) klinik uygulamada en çok kullanılan hematopoietik büyüme faktörleridir (10, 73, 74).

G-CSF sitokinleri olan filgrastim ve lenograstim Avrupa'da HKH'lerin mobilizasyonu için piyasa onayına sahiptir. Önerilen dozlar; filgrastim ardışık 5-7 gün 10 mcg/kg/gün ve lenograstim ardışık 4-6 gün 10 mcg/kg/gün subkütan uygulama olarak belirtilmektedir. Periferik kandaki kök hücreler G-CSF uygulamasının genellikle 5. gününde toplanır. Ancak yeterli miktarda kök hücre elde edilene kadar 1-2 gün daha G-CSF ile mobilizasyona devam edilebilmektedir (75-77).

2.3.5.2. Aferez işlemi

Aferez işlemi, antikoagüle edilmiş kandan aferez cihazı ile kök hücrelerin toplanması prensibine dayanmaktadır (5).

Aferez cihazları arasında ekstrakorporeal hacim, venöz erişim, ürün hacmi ve hücre toplama etkinliği açısından farklılıklar bulunur. Bu işlem için dakikada 60-100 ml kan akımını sağlayacak uygun venöz erişim gereklidir. Etkin bir aferezin amacı, mümkün olan en az sayıda seansla, daha az hacimde ve daha kısa sürede hedeflenen kök hücre sayısına ulaşmaktır (78, 79).

Aferez işlemi, vücutta önemli fizyolojik değişiklikler meydana getirerek hem hemodinamik hem de dilüsyonel bazı komplikasyonlara neden olabilir. Komplikasyonlar nadir olmakla birlikte, en sık antikoagülan olarak kullanılan sitrata bağlı hipokalsemi ve bununla ilişkili parestezi olarak görülmektedir. Aferez işlemi esnasında profilaktik kalsiyum takviyesi ile hipokalsemi ilişkili semptomlar azaltılabilir. Bunun dışında aferez ilişkili komplikasyonlara; venöz giriş yerinde hasar, vazovagal reaksiyonlar, mekanik hemoliz, hava embolisi, trombositopeni, hipofibrinojemi ve stafilokoksik bakteriyemi gibi durumlar örnek gösterilebilir (79, 80).

2.3.5.3. Hedeflenen kök hücre ürün miktarı

Başarılı bir AKHN için, hazırlama rejimi sonrası alıcıda hematopoietik yeniden yapılanmayı sağlayabilecek yeterli miktarda kök hücre infüzyonu gereklidir. Yetersiz kök hücre infüzyonu, nakil sonrası hematopoietik yeniden yapılanmayı olumsuz etkilemekte, engrafman gecikmesi ve greft yetmezliğine neden olabilmekte; enfeksiyon, kanama ve nakil ilişkili mortalite riskini artırmaktadır (9, 12, 81).

HKH'yi tanımlamada kullanılan en iyi belirleyici bir yüzey antijeni olan CD34'dür. İdeal mobilizasyon için gerekli hedef CD34+ hücre sayısı henüz net olarak tanımlanmamış olup, çoğu merkezde nakilin türüne bağlı olarak farklı değerler kullanılmaktadır (6, 7, 9, 12, 38, 81).

Hopman ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, uyumlu akraba dışı vericilerde CD34+ hücre sayısının $4,2-4,5 \times 10^6/\text{kg}$ üzeri değerlerde olmasının GVHH riskini artırmaksızın sağ kalımı olumlu yönde etkilediği gösterilmiştir (6).

Başka bir çalışmada, HLA uyumlu kardeşten yapılan AKHN için CD34+ hücre sayısının $4 \times 10^6/\text{kg}$ altındaki değerlerde olması artmış mortalite ve gecikmiş engraftman ile ilişkisi gösterilmiştir. Akraba dışı vericiler için ise CD34+ hücre sayısının $6 \times 10^6/\text{kg}$ hedeflenmesi önerilmiştir (7).

Genel görüş olarak, yeterli mobilizasyon için CD34+ hücre sayısının en düşük eşik değeri $2 \times 10^6/\text{kg}$ olarak kabul edilmektedir. Tam ve hızlı hematopoietik yeniden yapılanma oluşması için ise ideal CD34+ hücre sayısının $\geq 4 \times 10^6/\text{kg}$ değerlerde olması önerilmektedir (6, 9, 12, 76, 82).

Tablo 3. HKHN'lerde hedeflenen kök hücre sayısı önerileri (8)

Hematopoietik kök hücre kaynağı	Nakil türü	Hücre miktarı
Kemik iliği	Otolog	Toplam ürün kök hücre miktarı: $2 \times 10^8/\text{kg}$
	Allojenik	Toplam ürün kök hücre miktarı: $3 \times 10^8/\text{kg}$
Periferik kan	Otolog	Minimum: $\text{CD34}^+ > 1 \times 10^6/\text{kg}$ Optimal: $\text{CD34}^+ > 2 \times 10^6/\text{kg}$
	Allojenik (myeloablative hazırlama rejimi ile)	Minimum: $\text{CD34}^+ > 2 \times 10^6/\text{kg}$ Optimal: $\text{CD34}^+ > 4 \times 10^6/\text{kg}$
	Allojenik (indirgenmiş yoğunlukta hazırlama rejimi ile)	Minimum: $\text{CD34}^+ > 2 \times 10^6/\text{kg}$ Optimal: $\text{CD34}^+ > 4-8 \times 10^6/\text{kg}$
Umbilikal kord kanı	HLA 4-6/6	Toplam ürün kök hücre miktarı $> 2.5-3 \times 10^7/\text{kg}$ $\text{CD34}^+ > 1 \times 10^5/\text{kg}$

2.3.6. Engrafman

AKHN'de hazırlama rejimini takip eden kemik iliği baskılanması sonrası, verici hematopoietik hücrelerinin alıcıda yerleşmesi ve yeni hücre serilerinin tekrar oluşması engrafman olarak adlandırılmaktadır (8).

AKHN sonrası alıcıda kalıcı hematopoezin kurulması kök hücrelerin engrafmanına bağlıdır. Engrafman; miyeloid seri, eritroid seri ve platelet engrafmanı olarak üç ayrı başlıkta incelenir.

Nötrofil engrafman günü; nötrofil sayısının ard arda 3 gün $500/\text{mm}^3$ üzerinde olduğu dönemdeki ilk gün veya bir kez $1.000/\text{mm}^3$ üzerinde olduğu gün, platelet engrafman günü; 1 hafta boyunca platelet desteği olmaksızın ard arda 3 gün platelet sayısının $20.000/\text{mm}^3$ üzerinde olduğu dönemdeki ilk gün veya bir kez $50.000/\text{mm}^3$ üzerinde olduğu gün olarak tanımlanmaktadır. Eritroid hücre engrafmanı ise transfüzyon desteği olmadan en az 8 gr/dL'lik hemoglobin seviyesi için kabul edilen sınırdır (8, 83).

Engrafman süresi nakil sonrası 7-21 gün arasında değişir. 21 günü aştığında 'engrafman gecikmesi', 40 günü aştığında ise 'engrafman başarısızlığı' olarak değerlendirilir.

Engrafman yetersizliği; erken (primer) ya da geç (sekonder) olabilmektedir. Primer greft (engrafman) yetmezliği, engrafman eşik değerlerinin nakil sonrası 28. günden sonraki herhangi bir zamanda elde edilememesi olarak tanımlanır. Sekonder greft (engrafman) yetmezliği başlangıçta engrafman kriterlerini karşılayan ancak daha sonra en az iki hücre grubunda greft fonksiyonunu kaybeden hastalarda ortaya çıkar (8, 11).

Tablo 4. Engrafman yetersizliğine etki eden başlıca faktörler (8, 84, 85)

Engrafman yetersizliğine etki eden başlıca faktörler	
Hazırlama rejimi	Nakil öncesi verilen hazırlama rejimi tedavilerinin çeşidi ve dozları engrafman oluşumunda rol oynar. Myeloablatif hazırlama rejimleri ile yapılan nakillerde yoğunluğu azaltılmış hazırlama rejimleri ile yapılan nakillere göre engrafman süresinin daha uzun olduğu gösterilmiştir.
Kök hücre kaynağı	Periferik kan kaynaklı kök hücre ile yapılan nakillerde nötrofil ve trombosit engrafmanı diğer kök hücre kaynaklarına göre daha erken (sırasıyla 2-6 gün ve 5-8 gün) olmaktadır. Bu durum periferik kana mobilize edilmiş kök hücre sayısının, diğer kök hücre kaynaklarındaki hücrelerden daha fazla olması ile açıklanmaktadır.
Greftteki kök hücre (CD34+) sayısı	Yetersiz CD34+ hücre miktarı nakil sonrası hematopoietik yeniden yapılanmayı olumsuz etkilemekte, engrafman gecikmesi ve greft yetmezliğine neden olabilmekte; enfeksiyon, kanama ve nakil ilişkili mortalite riskini artırmaktadır.

GVHH ve profilaksisinde kullanılan ilaçlar	GVHH, AKHN'lerin başarısını engelleyen başlıca faktördür. GVHH'nin etkilediği başlıca organlar; deri, karaciğer, gastrointestinal sistem ve akciğerlerdir. Bununla beraber GVHH'nin kemik iliğini de etkilediğini düşündüren bir myelosüpresyon geliştirebileceği düşünülmektedir.
Verici tipi ve HLA eşleşmesi	Klasik çalışmalar HLA uyumsuzluğunun derecesi ile greft yetersizliği insidansı arasında yakın bir ilişki olduğunu göstermiştir, ancak birçoğu yalnızca sınırlı bir HLA eşleşmesi kullandığı için net bir sonuca varılamamıştır.
Diğer faktörler	Rezidüel hasta immünitesi, persistan veya progresif malignite durumları, enfeksiyonlar, splenomegali gibi durumlar engrafman yetersizliğine sıklıkla sebep olduğu gösterilmiştir.

2.4. D Vitamini

D vitamini insanlarda güneş ışığı ve kısmen de diyetle elde edilebilen, çok sayıda farklı fizyolojik fonksiyonda görev alan steroid yapıda bir hormondur (20, 86, 87).

Diyetle D vitamini; bitkilerde bulunan ergokalsiferol (previtamin D2) ve hayvan dokularında bulunan kolekalsiferol (previtamin D3) şeklinde alınabilmektedir. Diyetle özellikle balık, karaciğer, mantar, yumurta sarısı gibi besinlerde fazla miktarda bulunmaktadır. Ancak besinler genellikle yeterli miktarda D vitamini içermez, D vitaminin ana kaynağı güneş ışığına maruziyettir. Normal koşullarda insan vücudunda bulunan D vitaminin %90-95'i güneş ışığının etkisi ile sentezlenir (88, 89). Cildin güneş ışığına uzun süre maruz kalınması halinde ise previtamin D3'den lumisterol ve takisterol gibi aktif olmayan metabolitler sentezlenerek D vitaminin aşırı seviyelere ulaşması önlenir (14, 20).

2.4.1. D vitamini metabolizması

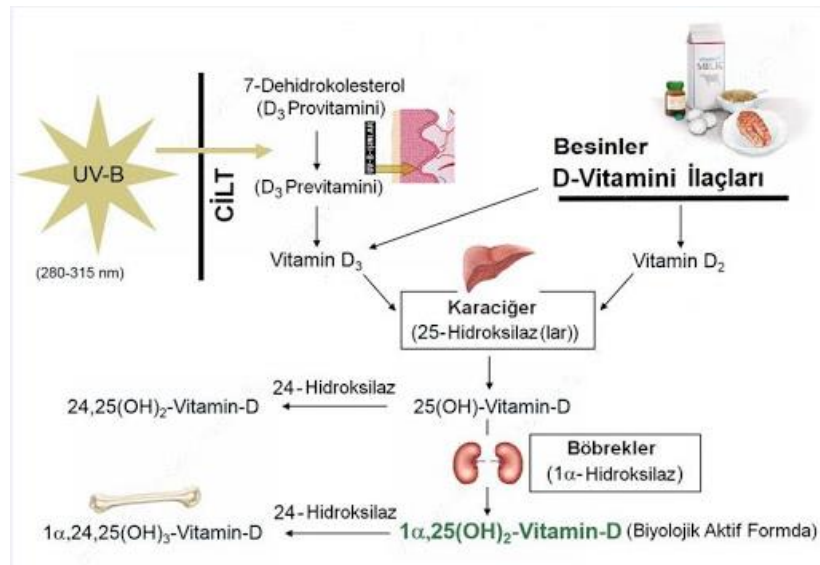
D vitamininin hedef dokulardaki etkisinin ortaya çıkması için biyolojik olarak aktif olmayan formunun çeşitli enzimatik yollar ile aktif formuna dönüşmesi gerekir. İlk olarak, ciltte 7-dehidrokolesterol'den ultraviyole (UV) ışın maruziyeti ile previtamin D3 üretilir. Previtamin D3, vitamin D bağlayıcı protein ile ciltten uzaklaştırılır. Karaciğerde ve daha az oranda da diğer dokularda 25-hidroksilaz enzimi ile C-25 bölgesinden hidroksilasyona uğrayarak 25-hidroksi vitamin D [25-(OH)D3] oluşur. 25-(OH)D3 kanda esas olarak dolaşan formdur ve böbrek proksimal tübülde 1-alfa hidroksilaz

enzimi ile biyolojik olarak en aktif form olan 1,25-dihidroksi vitamin D'ye [1,25-(OH)₂D₃] (kalsitriol) dönüştür (20, 87, 90).

Böbrekteki 1-alfa hidroksilaz enzim aktivitesi PTH tarafından uyarılır; fibroblast büyüme faktörü 23 (FGF-23), serum kalsiyum ve fosfor düzeyi tarafından inhibe edilir. 1-alfa hidroksilaz enzimi böbrek dışında; deri, prostat, paratiroid bez, kemik, kolon, akciğer, meme dokusu, monosit ve makrofajlar gibi birçok hücre veya dokuda da bulunabilmektedir. Böbrek dışı hücre ve dokulardaki hidroksilasyon işlemi esas olarak tümör nekroz faktör alfa (TNF- α) ve interferon gama (IFN- γ) gibi sitokinler tarafından kontrol edilir. Böbrek dokularında üretilen aktif D vitamininin farklı fonksiyonlar gösterdiği, daha çok intrakrin veya parakrin etki ile hücrelerin çoğalma ve farklılaşmasını düzenlediği düşünülmektedir (14, 20, 91).

Böbrekte 24-hidroksilaz enzimi ise kalsitriolden, 24,25-dihidroksi vitamin D üretimine neden olarak D vitamininin inaktivasyonunu sağlar. 24-hidroksilasyon sonrası çeşitli oksidatif tepkimeler ve glukuronik asit konjugasyonu ile oluşan bileşikler safra yoluyla atılır (20, 86, 92).

Kalsitriol; serum kalsiyum ve fosfor seviyeleri ile 1-alfa hidroksilaz ve 24-hidroksilaz enzim aktiviteleri arasındaki dengeyi düzenler. Serum kalsiyum ve D vitamini seviyeleri düşük olduğunda PTH 1-alfa hidroksilaz enzim aktivitesini artırır. Serum fosfat seviyesinin arttığı durumlarda ise FGF-23 1-alfa hidroksilaz enzimin baskılar, 24-hidroksilaz enzimini ise aktive eder (14, 20, 93).



Şekil 3. D vitamini metabolizması (88, 94, 95)

2.4.2. D Vitamini düzeyi

D vitamininin serum düzeyi 1,25-(OH)₂D₃ ve 25-(OH)D₃ olarak iki ayrı şekilde ölçülebilir. D vitaminin biyolojik olarak en aktif şekli olan 1,25-(OH)₂D₃'ün yarılanma ömrü kısa (3-6 saat) ve serum seviyesi 25-(OH)D₃'e göre 1000 kat daha düşük olduğundan düzey değerlendirilmesi için uygun değildir. 25-(OH)D₃'ün ise yarılanma ömrü 20 gün kadar olup, vücudun D vitamini havuzu hakkında daha iyi bilgi sağladığından dolayı rutin klinik uygulamada sıklıkla tercih edilmektedir (88, 96).

D vitamininin ideal düzeyi için net bir görüş birliği olmamakla birlikte; genel görüş serum 25-(OH)D₃ düzeyi 20 ng/mL üzeri olan değerlerin yeterli, 10 ng/mL-20 ng/mL arası olan değerlerin yetersizlik, 10 ng/mL altı olan değerlerin ise eksiklik olarak tanımlanmasıdır (97-100).

Ancak bazı çalışmalarda D vitaminin kemik dışı etkileri için serum 25-(OH)D₃ düzeyinin 30-50 ng/mL arasında olması önerilmektedir (101).

Serum 25-(OH)D₃ düzeyi <20 ve 10 ng/mL'nin altında olan hastaların sırasıyla %40 ile %51'inde artmış serum PTH düzeyi rapor edilmiştir. Bu hastalarda sekonder hiperparatiroidiye bağlı kemik kaybı hızlanmış olup, osteoporoz gelişme ihtimali artmıştır (102, 103).

2.4.3. D Vitamininin fonksiyonları

D vitamininin bilinen en önemli fonksiyonu kalsiyum homeostazını sağlamak ve böylece kemik mineralizasyonunu desteklemektir. Aksi halde serum kalsiyum ve fosfor düzeylerinin azalması kemik mineralizasyonunu bozarak çocuklarda raşitizm, erişkinlerde osteomalazi gibi hastalıklara neden olabilmektedir (104).

Aktif D vitamini biyolojik fonksiyonlarını, nükleer hormon reseptör ailesinin bir üyesi olan vitamin D reseptörüne bağlanarak gerçekleştirir. VDR, D vitaminin klasik rolüne en çok dahil olan organlar olan barsak, kemik ve böbrek dışındaki dokularda da mevcuttur.

1,25-(OH)₂D₃, VDR için bir ligand görevi görür ve ligandın VDR üzerine bağlanmasıyla; VDR retinoid X reseptörü (RXR) ile bir heterodimer oluşturur. Oluşan

VDR/RXR kompleksi vitamin D yanıt elemanları (VDRE) olarak bilinen hedef DNA dizileriyle etkileşime geçer ve böylece hedef genlerin transkripsiyonu düzenlenir (105).

Diyetle yeterli kalsiyum alınmaması gibi durumlarda serum kalsiyum düzeylerinin belirli bir seviyede tutulması önemlidir. Serum kalsiyum düzeyinde azalma olduğunda, paratiroid bezde bulunan kalsiyum duyarlı proteinler PTH salınımını uyarır. PTH böbrek proksimal tübülde 1-alfa hidroksilaz enzim aktivitesini uyararak 1,25-(OH)₂D₃ üretimini artırır. D vitamini ayrıca barsaktaki aktif kalsiyum emiliminden sorumlu proteinleri gen ifadenmesi yoluyla uyardığı bilinen tek hormondur. Kemikten kalsiyumun mobilize edilebilmesi için ise hem PTH hem de D vitamininin varlığı gerekmektedir. D vitamini ve PTH osteoblastlar veya stromal fibroblastlar üzerindeki spesifik reseptörlerine bağlanır, daha sonra osteoblast hücrelerinin yüzeyinde bulunan nükleer faktör kappα β ligand reseptör aktivatörü (RANKL) yapımını uyarır. RANKL osteoklastogenezisi uyarır ve istirahat halindeki osteoklastları aktive ederek kemik rezorpsiyonunu sağlar. D vitamini ve PTH ayrıca böbrek distal tübülde kalsiyum geri emilimi için de önemlidir (104, 106, 107).

Serum kalsiyum düzeyi belli bir eşiğin üzerine çıktığında ise paratiroid bezde bulunan kalsiyum duyarlı reseptörler PTH üretimini baskılar. Ayrıca tiroid bezinden kalsitonin hormonu salgılanarak kemikten kalsiyum mobilizasyonu engellenir (104, 108).

D vitamini paratiroid bezdeki hücre çoğalmasını azaltır, PTH sentez ve salınımını inhibe eder. D vitamininin PTH üzerine olan bu inhibisyonu önemli bir olumsuz geri bildirim düzenlemesini sağlar. Ciddi D vitamini eksikliğinde osteomalazi gelişmesinin yanı sıra, PTH'nın da artması ile kemik rezorpsiyonunu hızlanmakta ve patolojik kırık gelişim riski artmaktadır (14, 107).

Vücuttaki çoğu doku ve hücrenin VDR'ye sahip olduğunun keşfi sonrası D vitamininin iskelet sistemi dışı faydaları da saptanmıştır. D vitamini doğrudan veya dolaylı olarak; hücresel proliferasyon, farklılaşma, apoptoz ve anjiyogenezin düzenlenmesinden sorumlu 200'den fazla geni kontrol eder. Son yıllarda D vitamini eksikliği ve yetersizliğinin, yaygın kanserler, kardiyovasküler hastalıklar, metabolik sendrom, enfeksiyöz ve otoimmün hastalıkların dahil olduğu bir çok kronik hastalıklarla ilişki içinde olduğu gösterilmiştir (88, 90).

2.4.4. D Vitamininin hematopoietik sistem üzerine etkileri

Aktif D vitamininin biyolojik işlevini gerçekleştirmesini sağlayan VDR'ye ait VDR geninin, HKH'lerde yüksek oranda bulunan 33 genden biri olduğu saptanmıştır (19, 109). VDR'nin hematopoietik öncül hücrelerde, monositlerde, aktive B ve T lenfositlerde ve timositlerde varlığı gösterilmiştir (86, 110). D vitamini VDR ekspresyonu ile B ve T lenfositlerde, monositlerde, makrofajlarda, dendritik hücrelerde ve doğal öldürücü (NK) hücrelerde doğuştan gelen ve sonradan kazanılmış immünitede önemli bir rol oynar.

Fareler üzerinde yapılan bir çalışmada, VDR'ye sahip farelere aktif D vitamini verildiğinde HKH'lerin monosit/makrofaj yönünde farklılaşma ve olgunlaşma sağlandığı görülmüş; VDR'si çıkarılmış farelerde ise bu etkinin gerçekleşmediği gözlenmiştir (111). Hücre çalışmalarında, retinoik asit reseptörü (RAR) ve VDR'nin, RXR'ye bağlanmak için yarıştığı ve bu dengenin monositopoez ve granülopoez arasındaki dengeyi düzenlediği düşünülmüştür (20, 86, 112).

VDR'nin aktive edilmiş lenfositler üzerindeki varlığı, farklılaşmış hücreler üzerindeki immün sistem düzenlenmesinde rolü olduğunu düşündürmüştür. Genel olarak, VDR'nin uyarılmasının, IFN- γ 'yı baskılayarak yardımcı T hücre yanıtını desteklediği gösterilmiştir (110, 113). VDR, aynı zamanda, en temel immün yanıtlarda rol oynayan ve aynı zamanda otoimmüniteyi kısıtlayan bir lenfoid hücre alt kümesi olan NK hücrelerin gelişimi için çok önemli görünmektedir (114, 115).

D vitamininin farklılaşmayı destekleyen anti-lösemik etkileri nedeniyle hematolojik malignitelerin tedavisinde kullanımı gündeme gelmiştir. Özellikle MDS ve akut myeloid lösemi (AML) tedavisinde olası katkısını değerlendiren çalışmalar yapılmış ancak henüz rutin kullanıma girmesini sağlayacak yeterli kanıt elde edilememiştir (20-22, 90, 110, 116).

2.4.5. D Vitamini eksikliği tedavisi

Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (TEMED) tarafından; 19-70 yaş arasındaki erişkinlere kemik ve kas sağlığı için gerekli minimum günlük D vitamini ihtiyacı 600 IU, serum 25-(OH)D3 düzeyini 30 ng/mL düzeyinde tutacak ihtiyaç ise

1500-2000 IU olarak belirlenmiştir (117). Ancak yaşlılarda ve D vitamini eksikliği yönünden diğer riskli kişilerde (kronik karaciğer hastaları, kronik böbrek hastaları, malabsorbsiyona neden olan gastrointestinal sistem hastalığı olanlar gibi) daha yüksek günlük D vitamini dozu gerekliliği belirtilmiştir (117-119).

Kronik karaciğer hastalarında D vitamini eksikliğini tedavi etmek için 25-hidroksilasyon gerektirmeyen al fakalsidiol, kronik böbrek yetmezliğinde ise kalsitriol (0.25-0.50 mikrogr/gün) kullanılmalıdır. Kalsitriolün yarı ömrünün kısa ve hiperkalsemi riskinin yüksek olmasından dolayı tedavide serum kalsiyum düzeyleri takip edilmelidir (117).

Genel olarak tedavideki hedef serum 25-(OH)D3 düzeyini 30-50 ng/mL seviyesinde tutmaktır. Vitamin D3 tipleri daha etkin olması ve tedaviyi standardize etmesi nedeniyle sıklıkla tercih edilmektedir (120). D vitamini eksikliği olanlara (<10-20 ng/mL) 50000 IU/hafta D vitamini 6-8 hafta süre ile verilmeli ve serum 25-(OH)D3 düzeyinin 30 ng/mL ve üzerine çıkarılması hedeflenmelidir. Hedeflenen D vitamini düzeyine ulaştıktan sonra, D vitaminine günlük idame doz ile devam edilmelidir. Hedeflenen serum düzeyine ulaşılmadığı durumlarda ise D vitamini tedavisine 50000 IU/hafta 3-6 hafta süre ile devam edilebilmektedir (117, 121).

2.5. Parathormon

2.5.1. Parathormonun klinik önemi

Parathormon, paratiroid bezlerden salgılanan esas olarak kemik ve böbrek olmak üzere birçok dokuya etki eden peptid yapıda bir hormondur (23). PTH böbrekten kalsiyum geri emilimini ve kemik rezorpsiyonunu uyararak kalsiyum ve fosfat homeostazını düzenleyen ana hormonlardan biridir (122).

İnsan PTH'si biyolojik olarak aktif olan amin (N) terminal ile karboksi (C) terminal bulunduran 84 aminoasitlik bir peptiddir. PTH'nin N terminal bölgesindeki ilk iki aminoasit, böbrek ve kemik dahil olmak üzere birçok dokuda ifade edilen bir yüzey reseptörü olan PTH1 reseptörünün (PTH1r) aktivasyonu için zorunludur (123).

PTH salgılanmasını kontrol eden bölgesel bir hormon yoktur, salınımı esas olarak serum kalsiyum seviyesine bağlıdır. Serum PTH ve kalsiyum seviyeleri arasında ters

sigmoidal bir ilişki vardır; hipokalsemiye cevap olarak PTH salınımı artmakta, hiperkalsemi varlığında ise PTH salınımı baskılanmaktadır. PTH salınımı serum fosfat seviyesinden direkt olarak etkilenmemesine rağmen, fosfat artışı halinde hücre dışı sıvıdan kalsiyumun ayrılması ile serum kalsiyum seviyesindeki azalmayla indirekt olarak artmaktadır (122, 124).

2.5.2. Parathormonun kemikler üzerine etkileri

PTH'nin iskelet sistemi üzerine etkisi, kalsiyumun ana rezervuarı olan kemik üzerinde iki aşamalıdır. Erken aşamada kalsiyumun kemikten mobilizasyonu ile hücre dışı sıvılarla dengelemesiyle, geç aşamada ise kemik rezorpsiyonunun aktivasyonunu sağlayarak kalsiyumun (ayrıca fosfatın) salınmasını uyarmasıyla etkisini gerçekleştirir (125).

Kemikten kalsiyumun mobilize edilebilmesi için hem PTH hem de D vitamininin varlığı gerekmektedir. PTH böbrek proksimal tübülde 1-alfa hidroksilaz enzim aktivitesini uyarak 1,25-(OH)₂D₃ üretimini artırır. D vitamininin olumsuz geri bildirim mekanizması ile PTH salınımında düzenleyici etkisi önemlidir (126).

PTH kemikler üzerindeki mevcut etkileri ile hem anabolik hem de katabolik yönde katkılar sağlamaktadır. Kemikteki anabolik katkısını doğrudan osteoblastların farklılaşmasını artırarak ve apoptozisi azaltarak gösterir (127). Katabolik katkısını ise osteoklastların PTH reseptörleri olmadığından dolayı direkt osteoklastların aktivasyonu ile olmamakta, osteoklastların farklılaşmasını sağlayan hücre uyarıcı molekülleri artırarak sağlamaktadır. Bu konuda en iyi tanımlanmış mekanizma RANKL sistemidir (128). PTH ayrıca makrofaj koloni uyarıcı faktörü uyarması ile RANKL sistemine benzer şekilde osteoklastogenezi hızlandırır (125, 129).

2.5.3. Parathormonun böbrekler üzerine etkileri

PTH böbrek proksimal tübül üzerinden kalsiyum, sodyum, fosfatın geri emilimini inhibe eder; distal tübül üzerinden de kalsiyum, magnezyum, sodyum ve hidrojen iyonu emilimi artırır. Filtre edilen kalsiyumun yarıdan fazlası proksimal tübülden emilmesine ve proksimal tübül hücrelerinin PTH reseptörü ekspresyonuna karşın, PTH'nin kalsiyum geri emilimini uyarması distal tübülde olur. PTH'nin net etkisi kalsiyumun

tübüler geri emilimini arttırarak kalsiyum atılımını azaltmak ve fosfor emilimini azaltarak fosfor atılımını arttırmaktır (130).

PTH'nin böbrekler üzerinde yerine getirdiği diğer önemli bir fonksiyon ise 1.25-(OH)₂D₃ sentezi ve metabolizması için gerekli olan 1- α hidroksilaz enziminin aktivasyonunu sağlamaktır (131).

2.5.4. Parathormonun diğer dokular üzerine etkileri

PTH'nin kalsiyumun barsaklardan direkt emilimi üzerine herhangi bir etkisi yoktur. Etkisini böbreklerde 1,25-(OH)₂D₃ sentezini düzenleyip indirekt yoldan kalsiyum emilimini artırarak göstermektedir (132).

Bazı klinik çalışmalar PTH'nin karaciğer, yağ dokusu, kardiyovasküler ve nöromusküler sistemler üzerine etkileri olduğunu göstermiştir. Örneğin, lipit metabolizmasındaki değişikliklerin ve bozulmuş glikoz toleransının PTH fazlalığı ile birlikteliği gösterilmiştir. Benzer şekilde hiperparatiroidizm hastalarında hipertansiyon, sol ventrikül hipertrofisi ve nöromusküler anormalliklerin görülme sıklığı artmıştır. Ayrıca kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda vasküler kalsifikasyon ve hipertansiyon patogeneğinde de kronik PTH fazlalığı bulunduğu belirtilmiştir (127).

2.5.5. Parathormonun hematopoietik sistem üzerine etkileri

HKH'ler kemik iliğinde 'niş' adı verilen özel bir mikroçevrede bulunmaktadır (133). HKH nişinin, endosteal ve perivasküler stroma içindeki hem osteoblastlar hem de osteoprogenitör hücreler tarafından düzenlendiği düşünülmektedir (134-136). Artan kanıtlar osteoblastların; lenfoid, eritroid ve miyeloid hücre soylarının gelişimini de düzenlediğini göstermektedir (137, 138).

PTH'nin kemikte yeniden yapılanmayı sağlayan fizyolojik rolünün yanı sıra, kemik iliğindeki HKH nişini de düzenlediği gösterilmiştir (24). Yapılan hayvan çalışmalarında, hem hematopoezin hem de HKH nişinin, osteoblastlarla birlikte PTH aktivitesi ile düzenleneceğini gösterilmiştir (25). Ayrıca bu çalışmalarda dışarıdan kısa süreli PTH uygulamasının kemik iliği alanındaki HKH'leri tüketmeden; dolaşımdaki HKH sayısını artırdığını, HKH'lerin periferik dolaşıma mobilizasyonunu uyardığını ve sonuçta başarılı bir engrafman sağladığını gösterilmiştir (15).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Çalışma şekli

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Şahinur Dedeman Kemik İliği Nakli ve Kök Hücre Tedavi Merkezi'nde, Ekim 2019 – Mart 2021 tarihleri arasında yapılmış allojenik kök hücre nakillerinde verici olan kişiler ile alıcılarının yazılı ve elektronik ortamdaki verileri geriye dönük olarak incelendi.

3.2. Kök hücre vericileri

Çalışmaya hematopoietik kök hücre mobilizasyonu yapılmış olan 18-65 yaş aralığındaki toplam 35 erişkin kök hücre vericisi dahil edildi. Çalışma grubunda ortalama yaş 39 iken, kadın/erkek oranı 11/24 idi.

İçleme Ölçütleri:

- Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Şahinur Dedeman Kemik İliği Nakli ve Kök Hücre Tedavi Merkezi'nde, Ekim 2019 – Mart 2021 tarihleri arasında yapılmış allojenik kök hücre nakillerindeki vericiler
- 18-65 yaş aralığındaki vericiler
- Periferik kan kaynaklı kök hücre vericileri
- Kardeş/akraba vericiler

Dışlama Ölçütleri:

- 18 yaş altı ve 65 yaş üstü vericiler
- Kemik iliği kaynaklı kök hücre vericileri
- Akraba dışı kök hücre vericileri

Yaş, cinsiyet, boy, vücut ağırlığı, periferik kan CD34+ hücre sayısı, toplam ürün CD34+ hücre sayısı, uygulanan G-CSF dozu, uygulanan G-CSF süresi, aferez işlem sayısı, toplam ürün hacmi, toplam plazma hacmi, ürün canlılık oranı (%), nötrofil engrafman süresi ve platelet engrafman süresi verileri allojenik kök hücre nakli vericileri ve alıcılarına ait dosya kayıtlarından elde edildi.

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Şahinur Dedeman Kemik İliği Nakli ve Kök Hücre Tedavi Merkezi'nde, kök hücre mobilizasyonu öncesinde vericilerden rutin olarak istenen serum 25-hidroksi vitamin D düzeyi, parathormon, hemoglobin, lökosit, platelet, sedimentasyon, 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 elektronik ortamdan elde edilerek oluşturulan veri tabanına kaydedildi.

Çalışmaya alınan vericilerde mobilizasyon öncesinde bakılan serum 25-hidroksi vitamin D düzeyleri, Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Laboratuvarı'nda elektrokemilüminesans immünoanaliz yöntemiyle cobas 8000 Roche cihazı kullanılarak çalışılmıştır.

3.3. Kök hücre mobilizasyonu ve aferez

Mobilizasyon rejimi olarak, kök hücre vericilerine en az 4 gün süreyle 10 mcg/kg/gün dozunda G-CSF subkütan yolla uygulandı. Genel olarak G-CSF uygulamasının 5. gününde periferik kandaki CD34+ hücre sayısı akım sitometrik yöntemle değerlendirildi. Genel olarak periferik kan CD34+ hücre sayısı >10/mcl olan vericilerde aferez işlemine geçildi. Hedef periferik kan CD34+ hücre sayısına ulaşılamayan vericilerde G-CSF uygulamasına devam edildi.

Aferez işlemleri için Optia Apheresis System cihazı kullanıldı. Aferez işlemi hedeflenen toplam ürün CD34+ hücre sayısına ulaşana dek sürdürüldü. Bunun için alt sınır 2×10^6 /kg CD34+ hücre sayısı olarak kabul edildi. Genellikle G-CSF uygulamasının 5. gününde periferik kanda yeterli sayıda CD34+ hücre elde edildiğinde, aferez işlemi ile vericilerin kök hücreleri toplandı. İşlemler sırasında vericilerin kan hacimlerinin ortalama 2-3 katı kan işlendi. İşlemden vericilere antikoagülan olarak Asit Sitrat Dekstroz Solüsyon A (ACD-A) verildi.

3.4. Etik kurul onayı ve bütçe

Bu çalışma Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından 22.07.2020 tarihinde değerlendirilmiş ve 2020/388 karar numarası ile onaylanmıştır.

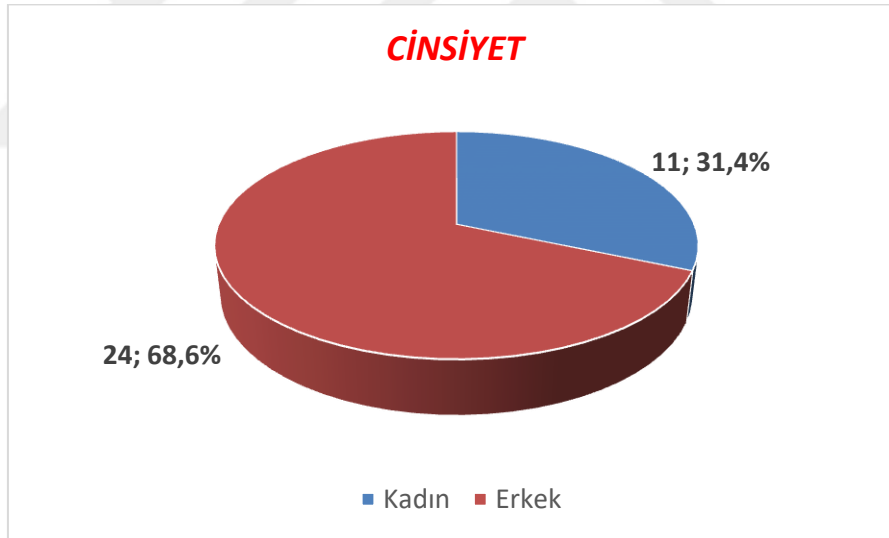
Çalışma esnasında veriler geriye dönük analiz edilmiş olup herhangi bir bütçe kullanımı gerekmemiştir.

3.5. İstatistiksel analiz

Verilerin analizi için SPSS 25.0 istatistik programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistiklerde sayı, yüzde, ortalama, standart sapma, ortanca, en küçük ve en büyük değerler kullanıldı. Analitik testlere geçmeden önce verilerin dağılımlarına Shapiro Wilk testi ile bakıldı. Normal dağılmayan bağımsız 2 nicel verinin analizinde Mann Whitney U testi kullanıldı. Normal dağılmayan nicel verilerin korelasyon analizine Spearman korelasyon analizi ile bakıldı. Tüm analizde 0,05'ten küçük çıkan p değerleri anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Araştırmamızda 11 (%31,4) kadın ve 24 (%68,6) erkek olmak üzere toplam 35 kök hücre vericisi bulunmaktadır (Şekil 4). Çalışma grubunda yaş ortalaması $39,4 \pm 13,8$ olarak hesaplandı (Tablo 5).



Şekil 4. Vericilerin cinsiyete göre dağılımı

Tablo 5. Vericilerin demografik özellikleri

	Ort±SS*	Ortanca	Min-Max
Yaş (yıl)	39,4±13,8	39	18-64
Boy (cm)	169,0±8,9	170	150-185
Kilo (kg)	78,1±15,4	76	50-115
BKİ (kg/m ²)	27,4±5,5	26,1	19,4-39,5

*Ortalama±Standart Sapma

Tüm vericilere en az 4 gün G-CSF uygulandı ve dördüncü günden sonra aferez işlemine başlandı. G-CSF uygulama süresi ortalama $4,9\pm 0,36$ gündü. Vericilerin %97,1'ine 1 seans, sadece 1 (%2,9) vericiye 2 seans aferez işlemi uygulandı.

G-CSF uygulamasının genel olarak 5. gününde bakılan periferik kan CD34+ hücre sayısı ortalaması $101,4\pm 51,1$ /mcl iken, toplam ürün CD34+ hücre sayısı ortalaması $6,7\pm 1,3\times 10^6$ /kg idi (**Tablo 6**).

Nakil sonrası hastalardaki nötrofil engrafman günü ortalaması $17,0\pm 4,1$ gün iken platelet engrafman günü ortalaması $14,5\pm 5,4$ gündü.

Tablo 6. Vericilerin aferez sonuçları ve hastaların engrafman günleri

	Ortalama	Standart Sapma
Periferik kan CD34+ hücre sayısı (/mcl)	101,4	51,1
Toplam ürün CD34+ hücre sayısı ($\times 10^6$/kg)	6,7	1,3
Uygulanan G-CSF dozu (mcg)	80,1	13,8
Toplam ürün hacmi (ml)	244,1	146,7
Ürün canlılık oranı (%)	98,8	2,7
Nötrofil engrafman günü	17,0	4,1
Platelet engrafman günü	14,5	5,4

Vericilerin laboratuvar bulguları **Tablo 7**'te verilmiştir.

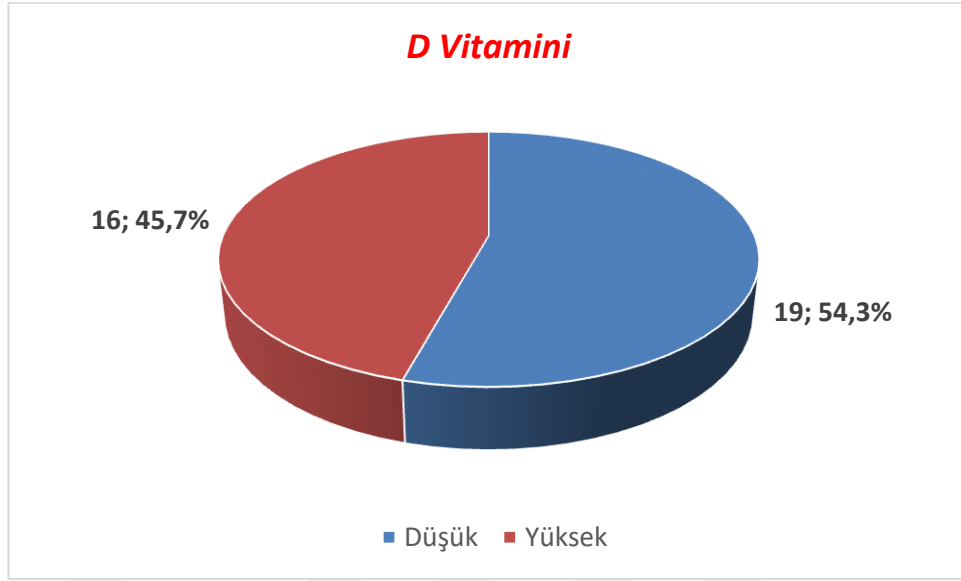
Vericilerin D vitamini düzeyleri ortalama $18,7\pm 8,0$ ng/mL iken parathormon düzeyleri $34,8\pm 18,3$ pg/mL idi. B12 vitamini düzeyleri ortalama $336,4\pm 90,2$ pg/mL iken folik asit düzeyleri $8,2\pm 2,5$ ng/mL idi.

Tablo 7. Vericilerin laboratuvar bulguları

	Ortalama	Standart Sapma
D vitamini (ng/mL)	18,7	8,0
Parathormon (pg/mL)	34,8	18,3
Hemoglobin (g/dL)	14,8	1,2
Lökosit ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	194,8	41,8
Platelet ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	259,0	70,0
Sedimentasyon (mm/s)	11,9	15,4
Ferritin (ng/mL)	102,2	67,1
B12 vitamini ($\mu\text{g/mL}$)	336,4	90,2
Folik asit (ng/mL)	8,2	2,5
Trigliserit (mg/dL)	195,2	142,8
Total kolesterol (mg/dL)	195,5	53,8
BUN (mg/dL)	14,0	3,2
Kreatinin (mg/dL)	0,7	0,1
Kalsiyum (mg/dL)	9,7	0,3
Magnezyum (mmol/L)	0,87	0,06
Alkalen fosfataz (U/L)	79,2	25,2
ALT (U/L)	26,8	24,2
Total protein (g/dL)	7,5	0,3
Albümin (g/dL)	4,7	0,2

4.1. Vericilerin D vitamini düzeyleri ile klinik özelliklerinin değerlendirilmesi

Araştırmamızdaki vericilerin D vitamini düzeyleri 20 ng/mL'nin altında olanlar düşük, 20 ng/mL ve üzerinde olanlar ise yüksek olarak kabul edildi (**Şekil 5**). Vericilerin %54,3'ünde D vitamini seviyelerinin düşük olduğu görüldü.



Şekil 5. D vitamini düzeylerinin dağılımı

Vericilerin klinik özelliklerinin D vitamini düzeylerine göre karşılaştırılması **Tablo 8**'de verilmiştir. Yüksek D vitamini düzeyine sahip vericilerin alıcılarında platelet engrafman sürelerinin, düşük D vitamini düzeyine sahip vericilere göre anlamlı düzeyde daha erken olduğu tespit edildi (**p=0,026**). Yüksek D vitamini düzeyine sahip vericilerde periferik kan CD34+ hücre sayısının daha düşük, toplam ürün CD34+ hücre sayısının daha yüksek olduğu ancak istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olmadığı görüldü ($p>0,05$). Yüksek D vitamini düzeyi olan vericilerin alıcılarındaki nötrofil engrafman süreleri ise daha erken olsa da istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,286$).

Tablo 8. D vitamini düzeyleri ile klinik özelliklerin karşılaştırılması

	Düşük D Vit (n=19) (Ort±SS)	Yüksek D Vit (n=16) (Ort±SS)	p*
Periferik kan CD34+ hücre sayısı (/mcl)	104,7±57,4	97,6±44,1	0,756
Toplam ürün CD34+ hücre sayısı ($\times 10^6$ /kg)	6,5±1,4	7,0±1,2	0,935
Toplam ürün hacmi (ml)	227,6±159,5	263,7±132,3	0,317
Ürün canlılık oranı (%)	99,1±2,0	98,5±3,3	0,961
Nötrofil engrafman günü	18,0±4,6	15,8±3,3	0,286
Platelet engrafman günü	16,4±6,0	12,3±3,5	0,026

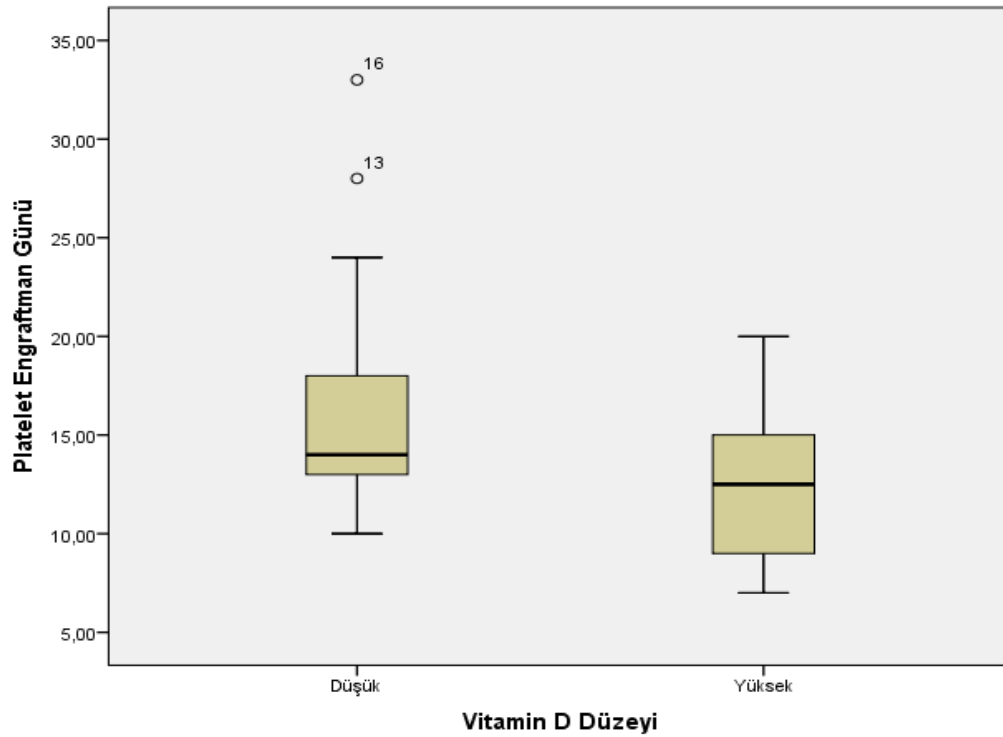
*Mann Whitney U testi kullanıldı.

Vericilerin D vitamini düzeyleri ile alıcılardaki platelet engraftman süreleri arasındaki ilişkiye Spearman korelasyon analizi ile bakıldı (**Tablo 9**). Platelet engraftman süreleri ile D vitamini düzeyleri arasında orta düzeyde negatif korelasyon olduğu tespit edildi.

Tablo 9. D vitamin düzeyi ile platelet engraftman süreleri arasındaki korelasyon

	D Vitamini Düzeyi	
	r	p
Platelet Engraftman Günü	-0,359	0,034

*Spearman korelasyon analizi kullanıldı.



Şekil 6. D vitamini düzeyleri ile platelet engraftman sürelerinin karşılaştırılması

4.2. Hastaların parathormon düzeyleri ile klinik özelliklerinin değerlendirilmesi

Vericilerdeki parathormon düzeyleri 15 pg/mL'nin altındakiler düşük, 15 pg/mL ve üzerinde olanlar yüksek olarak kabul edildi. Vericilerin %14,7'sinin parathormon düzeylerinin düşük olduğu görüldü (**Şekil 7**).



Şekil 7. Vericilerin parathormon düzeyleri

Yüksek PTH düzeyine sahip olan vericilerde periferik kan CD34+ ve toplam ürün CD34+ hücre sayılarının daha düşük olduğu ancak aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkinin olmadığı tespit edildi ($p>0,05$). Ayrıca yüksek PTH düzeylerine sahip vericilerin alıcılarındaki nötrofil ve platelet engrafman sürelerinin daha erken olduğu ancak istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkinin olmadığı görüldü ($p>0,05$).

Tablo 10. Vericilerin parathormon düzeyleri ile klinik özelliklerinin karşılaştırılması

	Düşük PTH (n=5) (Ort±SS)	Yüksek PTH (n=30) (Ort±SS)	p*
Periferik kan CD34+ hücre sayısı (/mcl)	118,6±55,4	98,6±50,8	0,506
Toplam ürün CD34+ hücre sayısı ($\times 10^6$ /kg)	7,4±0,9	6,6±1,3	0,299
Toplam ürün hacmi (ml)	236,0±91,5	245,5±155,1	0,873
Ürün canlılık oranı (%)	99,5±0,2	98,7±2,9	0,945
Nötrofil engrafman günü	18,6±3,5	16,7±4,2	0,237
Platelet engrafman günü	15,0±3,2	14,4±5,7	0,395

5.TARTIŞMA

Hematopoyetik kök hücre nakli birçok hastalığın tedavisinde etkin ve tam iyileşme sağlayabilen bir tedavi seçeneğidir. Nakil sonrası dönemde, nakile bağlı oluşan komplikasyonlar önemli morbidite ve mortalite nedeni olmanın yanında uzun süren tedavi gereksiniminden dolayı yüksek maliyetler de getirmektedir. Ancak son zamanlarda verici seçimindeki gelişmeler, hastaya özel hazırlama rejimlerinin kullanımı ve daha iyi destekleyici tedaviler ile nakil ilişkili morbidite ve mortalitede önemli oranda azalma sağlanmaktadır.

Hematolojik hastalığın tedavisindeki güçlüklerle beraber, vericilerden toplanan yetersiz kök hücre miktarı ve hastalardaki geç engrafman süreleri gibi gibi bağışıklık sisteminde zayıflamaya sebep olan durumlar sonucu hasta mortalitesinin artmasında, D vitamini ve parathormon eksikliğinin etyolojik rolü aydınlatılabilir. Nakil sürecinde alınacak önlemlerle beraber verilecek tedavi ile D vitamini ve parathormon eksikliğinin engellenerek, gelişebilecek komplikasyonların oranında önemli azalmalar sağlanabilir.

Bu geriye dönük çalışmada, allojenik kök hücre vericilerinin mobilizasyon öncesinde bakılan serum D vitamini ve parathormon düzeylerinin, elde edilen ürünlerdeki kök hücre miktarı ve alıcılarda oluşan engrafman süreleri üzerine olan olası etkisinin değerlendirilmesi amaçlandı. Çalışmanın sonucunda, mobilizasyon öncesi vericilerde bakılan serum 25-hidroksi vitamin D düzeyinin, hastalardaki platelet engrafman sürelerine etkili olduğu gösterildi. Öte yandan, verici serum 25-hidroksi vitamin D düzeyinin toplam ürün CD34+ hücre sayısı ve nötrofil engrafman süreleri ile anlamlı

ilişkisinin olmadığı gösterildi. Mobilizasyon öncesinde vericilerde bakılan serum PTH düzeyinin ise toplam ürün CD34+ hücre sayısı, nötrofil ve platelet engrafman süreleri ile anlamlı ilişkisinin olmadığı gösterildi.

Başarılı bir AKHN için, hazırlama rejimi sonrası alıcıda hematopoietik yeniden yapılanmayı sağlayabilecek yeterli miktarda HKH infüzyonu gereklidir. Yetersiz HKH infüzyonu, nakil sonrası hematopoietik yeniden yapılanmayı olumsuz etkilemekte, engrafman gecikmesi ve greft yetmezliğine neden olabilmekte; enfeksiyon, kanama ve nakil ilişkili mortalite riskini artırmaktadır. Günümüzde mobilizasyon başarısızlığı AKHN sürecinde halen önemli bir sorun teşkil etmektedir (9, 12, 81). Bu nedenle, uygun verici seçimi ile kök hücre mobilizasyon başarısının artırılması ciddi önem taşımaktadır.

Mobilizasyon sonrası ve aferez işlemi öncesinde ölçülen periferik kan CD34+ hücre sayısı, ürün CD34+ hücre miktarını tahmin etmekte kullanılan en önemli belirleyicilerden biridir (139-142). Yapılan çalışmalarda aferez işlemi öncesi periferik kan CD34+ hücre sayısı için farklı eşik değerleri kullanılmıştır. Wuchter ve arkadaşlarının çalışmasında, CD34+ hücre sayısı 11-19/mcl arasında olan kişiler sınırda, 6-10/mcl arasında olanlar göreceli, 0-5/mcl arasında olanlar ise kesin olarak mobilizasyon başarısızlığına sebep olabilecek verici olarak tanımlanmıştır. Aynı çalışmada 20/mcl ve üzeri periferik kan CD34+ hücre sayısına sahip vericilerin %84,7'sinde, toplam üründe 2×10^6 /kg üzeri CD34+ hücre sayısına ulaşıldığı saptanmıştır (143). Lanza ve arkadaşlarının çalışmasında ise mobilizasyon başarısızlığı; G-CSF uygulamasının 6.gününe kadar periferik kan CD34+ hücre sayısının 20/mcl'nin altında olması ve/veya 2×10^6 /kg ürün CD34+ hücre sayısına ulaşmak için en az 3 aferez işleminin gerekmesi olarak tanımlanmıştır (144). Genel görüş olarak aferez işleminin başlatılması için periferik kan CD34+ hücre sayısı eşik değerinin 10/mcl kabul edilmesidir (143, 145). Çalışmamızda elde edilen periferik kan CD34+ hücre sayısı tüm vericilerde 10/mcl'nin üstünde olup ortanca değeri 101,4/mcl olarak hesaplanmıştır. Çalışmamızda periferik kan CD34+ hücre sayısının diğer çalışmalarla karşılaştırıldığında daha yüksek olduğu görülmektedir. Literatürdeki bazı çalışmalarda periferik kan CD34+ hücre sayımı G-CSF uygulamasının 4. gününde yapılırken, çalışmamızda genellikle G-CSF uygulamasının 5. gününde yapılmıştır. Periferik kan CD34+ hücre sayısı G-CSF uygulamasının 4. ve 5. günlerinde tepe değerine ulaşmakla

birlikte, 5. günde yapılan ölçümlerde kısmen daha yüksek değerlerin saptanabilmesi bu durumun muhtemel sebebi olabilir.

AKHN'de mobilizasyon başarısızlığının %5-40 arasında değişebildiğini gösteren çalışmalar bulunmaktadır (146, 147). Bu geniş dağılımın nedeni çalışmalarda hedef toplam ürün CD34+ hücre sayısı için farklı eşik değerlerinin tercih edilmesi olabilmektedir. Genel olarak kabul edilen görüş, nakile devam edebilmek için toplam ürün CD34+ hücre sayısının en düşük eşik değerinin $2 \times 10^6/\text{kg}$ olmasıdır (6). Ancak Stiff ve arkadaşlarının çalışmasında, daha hızlı nötrofil ve platelet engrafmanının sağlanması, hastanede yatış süresinin kısalması gibi olumlu etkilerin sağlanabilmesi için toplam ürün CD34+ hücre sayısının $4-5 \times 10^6/\text{kg}$ üzerinde olmasının hedeflenmesi önerilmektedir (148). Çalışmamızda toplam ürün CD34+ hücre sayısına bakıldığında tüm vericilerde en düşük eşik değer olan $2 \times 10^6/\text{kg}$ hücre sayısına ulaşıldığı görülmüş olup ortanca değerinin de $6,7 \times 10^6/\text{kg}$ olduğu saptanmıştır. Çalışmamızda mobilizasyon başarısızlığının diğer çalışmalarla karşılaştırıldığında daha az sıklıkta olduğu görülmektedir.

AKHN'de hazırlama rejimi sonrası alıcılarda gelişen nötropeni ve trombositopeni tablosunun, kök hücre infüzyonu sonrasında hücre serilerinin tekrar oluşması ile ortadan kalkması engrafman gelişimi ile sonlanır. Engrafman kök hücre nakli sonrası genel sağ kalım için en önemli parametrelerden birini oluşturmaktadır (149). Schmitz ve arkadaşlarının çalışmasında, periferik kan kaynaklı kök hücre ile yapılan AKHN sonrası nötrofil engrafman günü 12.gün, trombosit engrafman günü 15.gün saptanmıştır. Aynı çalışmada kemik iliği kaynaklı nakillerde ise nötrofil engrafmanı 15.gün, trombosit engrafman günü 20.gün olarak saptanmıştır (83). Bu nedenle çalışmamıza sonuçlar açısından standardizasyonu sağlamak için sadece periferik kan kaynaklı kök hücre ile AKHN yapılmış vericiler dahil edilmiştir.

Lee ve arkadaşlarının periferik kan kaynaklı kök hücre ile AKHN yapılan 252 hastayı içeren çalışmalarında, nötrofil ve platelet engrafman sürelerini ortalama 12. gün olarak saptanmışlardır (150). Kamel ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise periferik kan kaynaklı AKHN sonrası nötrofil ve platelet engrafman sürelerini sırasıyla 14. ve 11. gün olarak bulmuşlardır (151). Bizim çalışmamızda nötrofil ve trombosit engrafman süreleri ortalama sırasıyla 17. ve 14 gün olarak saptanmıştır. Çalışmamızın engrafman süreleri

sonucuna bakıldığında, literatürle benzer sonuçlar taşımakla birlikte daha büyük hasta serilerindeki çalışmalara ihtiyaç olduğu düşünülmüştür.

Kemiğin yapısını oluşturan hücreler ile kemik iliği mikroçevresi arasında karşılıklı bir etkileşim bulunmaktadır. Osteoblastlar, HKH'lerin mikroçevreye yerleşmesinde ve engrafmanında etkili olan CXCL12, anjiyopoietin-1 gibi adezyon moleküllerini salgırlar. Bazı çalışmalarda da osteoblastların HKH'lerin kendini yenilemesini sağlayan sinyal yollarını desteklediği gösterilmiştir (31, 152). Osteoklastların ise proteolitik enzimler salgılayarak ve adezyon faktörlerini inhibe ederek kök hücre mobilizasyonunu destekledikleri öne sürülmüştür (153). Ancak literatürde bu durumun tersini gösteren çalışmalar da vardır (154). Kemik yapısındaki hücrelerin oluşturduğu bu bağlantılar, kemik yapı ile kemik iliği hematopoiezi arasında yakın bir ilişki olduğunu göstermektedir (31). Bu bağlamda kemik metabolizması üzerinde etkili D vitamini ve PTH gibi hormonların da bu etkileşimde önemli rolü olabileceği öne sürülmektedir.

D vitamini; kemik ve mineral metabolizmasının yanı sıra birçok farklı fizyolojik olayda da görev almaktadır. D vitamini eksikliği, günümüzde pandemik bir hastalık olarak kabul edilmektedir (155). D vitamini eksikliği prevalansının yüksek olduğu ülkemizde, kök hücre vericilerinde de bu eksikliğin sık saptanabileceği öngörülebilir. Çalışmamızdaki kök hücre vericilerinde ortanca D vitamini düzeyi 18,7 ng/mL idi.

Aktif D vitamini, biyolojik işlevlerini VDR'ye bağlanarak gösterir. Vücuttaki çoğu doku ve hücrenin VDR'ye sahip olduğunun keşfi sonrası D vitaminin iskelet sistemi dışı etkileri de gösterilmiştir. Bu nedenle D vitamininin hematopoietik ve immün sistem üzerine olan olası etkileri uzun süredir araştırma konusu olmuştur (20, 86, 156, 157).

Hematopoietik sistemde; VDR'nin hematopoietik öncül hücrelerde, monositlerde, aktive B ve T lenfositlerde ve timositlerde varlığı saptanmıştır (86, 157). Fareler üzerinde yapılan bir çalışmada, VDR bulunan farelere aktif D vitamini verildiğinde HKH'lerde monosit/makrofaj yönünde farklılaşma ve olgunlaşma sağlandığı görülmüş; VDR çıkarılmış farelerde ise bu etkinin olmadığı gözlenmiştir (111, 112). İmmün sistem düzenlenmesinde ise, VDR'nin aktive edilmiş lenfositler ve NK hücreler üzerindeki varlığı ile farklılaşmış hücreler üzerinde rolü olduğunu düşündürmüştür (113, 115). İmmün sistem düzenleyici etkileri nedeniyle, çoğu çalışmada AKHN

yapılan hastalarda D vitamininin etkisi değerlendirilmiştir (13, 158-160). Kreutz ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, AKHN alıcılarında nakil öncesi mevcut D vitamini eksikliğinin yüksek dereceli akut GVHH riskini artırdığı gösterilmiştir (159). Bajwa ve arkadaşlarının 316 hasta ile yaptığı geriye dönük çalışmada ise D vitamini eksikliği olan alıcılarda şiddetli kronik GVHH'nın daha sık geliştiği saptanmıştır (13). Benzer şekilde, 2016 yılında yayınlanan ve AKHN yapılan hastalarda D vitamini takviyesinin immün yanıt düzenleyici etkisini değerlendiren ileriye dönük bir çalışmada, D vitamini takviyesi yapılan hastalarda kronik GVHH oranlarının azaldığı görülmüş; ayrıca D vitamini verilen gruplarda hiperkalsemi de dahil olmak üzere ciddi bir yan etki gelişmediği gösterilmiştir (160).

Mikrova ve arkadaşlarının çalışmasında, 18 sağlıklı erişkin gönüllüye iki hafta boyunca laktobasil, beta 1,3 glukan, ellagic asit ve D vitamini içeren beslenme ürünü (*Stem-Kine*) verilmiş ve periferik kan CD34+ hücre sayısında artış olduğu saptanmıştır (18). Fakat bu çalışmada D vitamini tek başına verilmediği için, D vitaminin olası izole etkisinin değerlendirilmesi mümkün değildir.

Grande ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, ortama suprafizyolojik dozda D vitamini eklendiğinde HKH'lerin monosit/makrofaj yönünde farklılaşması sağlandığı saptanmıştır. Bu farklılaşma esnasında CD34+ CD38- hücre sayısı azalmıştır. Bu durumun CD34+ CD38- hücrelerin sırasıyla CD34+ CD38+ ve CD34- CD38+ hücrelere farklılaşmasından kaynaklandığı belirtilmiştir. Fizyolojik dozda D vitamini verildiğinde de benzer etkinin olduğu ancak bu etkinin daha düşük seviyede kaldığı gözlemlenmiştir (161).

Cortes ve arkadaşlarının hayvan embriyoları üzerinde yaptığı çalışmada, D vitamininin embriyonik HKH'lerin çoğalmasını artırdığı gösterilmiştir. Bu etkiyi CXCL8'in (IL-8) VDR aracılı transkripsiyonel aktivasyonu üzerinden sağladığı belirtilmiştir. Bu bulguların ardından insan umbilikal kord kanı üzerinde inceleme yapılmış, aktif D vitamini verildiğinde umbilikal kord kanı HKH'lerinin de daha fazla çoğaldığı ve sağkalımın arttığı saptanmıştır (19).

Bizim çalışmamızda allojenik kök hücre naklinde mobilizasyon öncesi bakılan vericilerdeki D vitamini düzeyinin, periferik kan ve toplam ürün CD34+ hücre sayısı ile

anlamli iliskisinin olmadigi saptanmistir. Bu sonuç, yukarida bahsedilen alişmalar ve hayvan deneylerinin bulgularını desteklememektedir. Bu durumun istatistiksel anlamlılığa ulaşilamama nedeninin sınırlı sayıda verici ile yapılması ve kök hücre toplama sürecindeki teknik standardizasyon sorunları gibi durumlarının olabileceği tahmin edilmektedir.

Hansson ve arkadaşlarının AKHN yapılmış hastaların 8 yıla kadar olan takiplerini içeren ileriye dönük çalışmasında, nakil öncesi D vitamini düzeyi düşük olan hasta grubu, D vitamini yüksek olan hasta grubuna oranla daha geç nötrofil engrafman süresi, artmış nakil ilişkili mortalite ve nüks riski ile ilişkilendirilmiştir (162). Wallace ve arkadaşlarının AKHN yapılan pediatrik grupta yaptıkları çalışmada, nakil öncesi D vitamini düşük ve yüksek olan çocuklar arasında engrafman sürelerinde herhangi bir farklılık olmadığı saptanmıştır (163). Bajwa ve arkadaşlarının 2021 yılında yayınlanan çok merkezli geriye dönük çalışmasında ise nakil öncesi ölçülen D vitamini düzeyinin nakil sonrası nötrofil ve trombosit engrafman süresi, greft yetmezliği, akut veya kronik GVHD gibi sonuçlar üzerinde hiçbir etkisinin olmadığı belirtilmiştir (164). Literatürde allojenik kök hücre nakli yapılan hastalarda D vitamini düzeyinin nakil sonuçlarına etkisini değerlendiren çalışmalar bulunmakla birlikte, allojenik kök hücre nakli vericilerindeki D vitamini düzeylerinin engrafman süreleri gibi nakil sonrası sonuçlar üzerine olan olası etkilerini değerlendiren bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bizim alışmamızda, allojenik kök hücre naklinde mobilizasyon öncesi yüksek D vitamini düzeyine sahip vericilerin alıcılarında oluşan platelet engrafman süresinin, düşük D vitamini düzeyine sahip vericilere göre daha kısa olduğu tespit edilmiştir. Öte yandan, vericilerdeki D vitamini düzeyinin nötrofil engrafman süreleri ile anlamlı iliskisinin olmadığı gösterilmiştir. Bu durumun, çalışmamızın geriye dönük ve az sayıda vericiyle yapılmış olması gibi sınırlayıcı yönleri nedeniyle gelişmiş olabileceği düşünölmektedir. D vitamini eksikliğinin yaygınlığı, tedavisinin ucuz ve güvenilir olduğu göz önüne alındığında; D vitamininin kök hücre naklindeki olası etkileri ileri araştırmaları gerekli kılmaktadır.

Parathormon, hematopoitik kök hücre mikroçevresinin düzenlenmesinde rol oynadığı gösterilmiş bir diğer hormon olup, özellikle HKH mobilizasyonu üzerinde olumlu etkilere sahiptir. Bu etki dolayısı ile nakil sonrasında da olumlu sonuçlara sahip olabileceği düşünölmektedir. PTH'nın, hematopoitik büyüme faktörleri salgılayan

osteoblastları aktive ettiği ve böylece HKH sayısını artırdığı çoğu çalışmada gösterilmiştir (165-168).

Weber ve arkadaşlarının çalışmasında PTH'nın NOTCH sinyal yolağını uyararak HKH havuzunu olumlu yönde etkilediği saptanmıştır (167).

Brunner ve arkadaşlarının çalışmasında, PTH ve G-CSF'nin farelerdeki HKH mobilizasyonuna olan etkisi karşılaştırılmıştır. G-CSF'ye benzer şekilde, PTH uygulaması sonrasında periferik kan HKH sayısının 1,5-9,8 kat arttığı saptanmıştır. Endojen G-CSF'ye yönelik antikor verildiğinde ise PTH'nın mobilizasyona olumlu etkisi azalmıştır. Bu nedenle PTH'nın, HKH mobilizasyonunu endojen G-CSF salınımı üzerinden desteklediği düşünülmüştür (15). Brunner ve arkadaşlarının insanlar üzerinde yaptığı bir çalışmada da, primer hiperparatiroidizme (PHPT) sahip kişilerde dolaşımdaki HKH'lerde belirgin bir artış olduğu bulunmuştur (26).

Ballen ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, daha önce mobilizasyon başarısızlığı olan otolog KHN hastalarına PTH ve G-CSF verilmiş, PTH'nın G-CSF ile beraber kullanımı ile hastaların % 45'inin mobilizasyon kriterlerini karşıladığı belirtilmiştir. Aynı çalışmada hastaların nakil sonrası takiplerinde nötrofil engrafman süresi ortalama 11 (8-12 gün arası), platelet engrafman süresi ortalama 19 gün (12-36 gün arası) olarak, literatürde bildirilen engrafman sürelerine benzer şekilde saptanmıştır (166). Bu verilerin varlığı ile; osteoporoz tedavisinde klinik onayı bulunan PTH uygulamasının, kök hücre naklinde de yeni bir tedavi seçeneği oluşturabileceği tahmin edilmektedir.

Bizim çalışmamızda, allojenik kök hücre naklinde mobilizasyon öncesi vericilerde bakılan serum PTH düzeyinin, toplam ürün CD34+ hücre sayısı, nötrofil ve platelet engrafman süreleri ile anlamlı ilişkisinin olmadığı gösterildi. Bu durumun, çalışmamızın geriye dönük ve az sayıda vericiyle yapılmış olması gibi sınırlayıcı yönleri nedeniyle gelişmiş olabileceği düşünülmektedir.

Çalışmamızın sonuçları ve literatürdeki veriler göz önüne alındığında; allojenik kök hücre naklinde mobilizasyon öncesi vericilerde bakılan serum D vitamini ve parathormon düzeylerinin, nakil sürecindeki olası etkilerinin aydınlatılıp klinik uygulamaya dahil edilebilmesi için daha kapsamlı ve çok merkezli ileri çalışmalara ihtiyaç olduğu görüşüne ulaşılmıştır.

6.SONUÇLAR

- Çalışmaya alınan AKHN'lerinde kök hücre vericilerinin çoğunluğunu erkek vericiler oluşturmaktadır.
- AKHN verici popülasyonununda D vitamini eksikliğinin yaygın olduğu saptanmıştır.
- AKHN'de mobilizasyon öncesi yüksek serum 25-hidroksi vitamin D düzeyine sahip vericilerin alıcılarındaki platelet engrafman süresinin daha erken olduğu tespit edilmiştir.
- AKHN vericilerinde mobilizasyon öncesi ölçülen serum 25-hidroksi vitamin D düzeylerinin, toplam ürün CD34+ hücre sayısı ve nötrofil engrafman süresi üzerine etkisinin olmadığı gösterilmiştir.
- AKHN vericilerinde mobilizasyon öncesi ölçülen serum PTH düzeylerinin, toplam ürün CD34+ hücre sayısı, nötrofil ve platelet engrafman süresi üzerine etkisinin olmadığı gösterilmiştir.
- Allojenik kök hücre nakli vericilerinde ölçülen serum D vitamini ve parathormon düzeylerinin nakil sürecindeki olası etkilerini değerlendirmek için ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Chen SH, Wang TF, Yang KL. Hematopoietic stem cell donation. *International journal of hematology*. 2013;97(4):446-55.
2. 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.
3. Copelan EA. Hematopoietic stem-cell transplantation. *New England Journal of Medicine*. 2006;354(17):1813-26.
4. Papayannopoulou T, editor *Mechanisms of stem-/progenitor-cell mobilization: the anti-VLA-4 paradigm*. Seminars in hematology; 2000: Elsevier.
5. Reddy RL. Mobilization and collection of peripheral blood progenitor cells for transplantation. *Transfusion and Apheresis Science*. 2005;32(1):63-72.
6. Hopman RK, DiPersio JF. Advances in stem cell mobilization. *Blood reviews*. 2014;28(1):31-40.
7. Törlén J, Ringdén O, Le Rademacher J, Batiwalla M, Chen J, Erkers T, et al. Low CD34 dose is associated with poor survival after reduced-intensity conditioning allogeneic transplantation for acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. 2014;20(9):1418-25.
8. Transplantation M. *European Group for Blood and Marrow Transplantation MED-AB FORMS MANUAL*
9. Teipel R, Schetelig J, Kramer M, Schmidt H, Schmidt AH, Thiede C, et al. Prediction of hematopoietic stem cell yield after mobilization with granulocyte-colony-stimulating factor in healthy unrelated donors. *Transfusion*. 2015;55(12):2855-63.
10. Kindwall-Keller T. Peripheral stem cell collection: from leukocyte growth factor to removal of catheter. *Journal of clinical apheresis*. 2014;29(4):199-205.
11. Nakamae H, Storer B, Sandmaier BM, Maloney DG, Davis C, Corey L, et al. Cytopenias after day 28 in allogeneic hematopoietic cell transplantation: impact of recipient/donor factors, transplant conditions and myelotoxic drugs. *Haematologica*. 2011;96(12):1838-45.

12. Pulsipher MA, Chitphakdithai P, Logan BR, Leitman SF, Anderlini P, Klein JP, et al. Donor, recipient, and transplant characteristics as risk factors after unrelated donor PBSC transplantation: beneficial effects of higher CD34+ cell dose. *Blood*. 2009;114(13):2606-16.
13. Bajwa RP, Taylor K, Hoyt AR, Kamboj M, Auletta JJ, Stanek J, et al. Effects of Vitamin D Levels on Outcomes after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Children. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2019;25(3):S239-S40.
14. Bikle D. Nonclassic actions of vitamin D. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2009;94(1):26-34.
15. Brunner S, Zaruba M-M, Huber B, David R, Vallaster M, Assmann G, et al. Parathyroid hormone effectively induces mobilization of progenitor cells without depletion of bone marrow. *Experimental hematology*. 2008;36(9):1157-66.
16. Yu EW, Kumbhani R, Siwila-Sackman E, DeLelys M, Preffer FI, Leder BZ, et al. Teriparatide (PTH 1-34) treatment increases peripheral hematopoietic stem cells in postmenopausal women. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*. 2014;29(6):1380-6.
17. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2011;96(7):1911-30.
18. Mikirova NA, Jackson JA, Hunninghake R, Kenyon J, Chan KW, Swindlehurst CA, et al. Nutraceutical augmentation of circulating endothelial progenitor cells and hematopoietic stem cells in human subjects. *Journal of translational medicine*. 2010;8:34.
19. Cortes M, Chen MJ, Stachura DL, Liu SY, Kwan W, Wright F, et al. Developmental Vitamin D Availability Impacts Hematopoietic Stem Cell Production. *Cell reports*. 2016;17(2):458-68.
20. Medrano M, Carrillo-Cruz E, Montero I, Perez-Simon JA. Vitamin D: Effect on Haematopoiesis and Immune System and Clinical Applications. *International journal of molecular sciences*. 2018;19(9).

21. Harrison JS, Bershadskiy A. Clinical experience using vitamin d and analogs in the treatment of myelodysplasia and acute myeloid leukemia: a review of the literature. *Leukemia research and treatment*. 2012;2012:125814.
22. Cao H, Xu Y, de Necochea-Campion R, Baylink DJ, Payne KJ, Tang X, et al. Application of vitamin D and vitamin D analogs in acute myelogenous leukemia. *Experimental hematology*. 2017;50:1-12.
23. Shimizu E, Selvamurugan N, Westendorf JJ, Partridge NC. Parathyroid hormone regulates histone deacetylases in osteoblasts. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2007;1116:349-53.
24. Calvi L, Adams G, Weibrecht K, Weber J, Olson D, Knight M, et al. Osteoblastic cells regulate the haematopoietic stem cell niche. *Nature*. 2003;425(6960):841-6.
25. Zhu J, Garrett R, Jung Y, Zhang Y, Kim N, Wang J, et al. Osteoblasts support B-lymphocyte commitment and differentiation from hematopoietic stem cells. *Blood*. 2007;109(9):3706-12.
26. Brunner S, Theiss HD, Leiss M, Grabmaier U, Grabmeier J, Huber B, et al. Enhanced stem cell migration mediated by VCAM-1/VLA-4 interaction improves cardiac function in virus-induced dilated cardiomyopathy. *Basic research in cardiology*. 2013;108(6):388.
27. Odorico JS, Kaufman DS, Thomson JA. Multilineage differentiation from human embryonic stem cell lines. *Stem cells (Dayton, Ohio)*. 2001;19(3):193-204.
28. Pittenger MF, Mackay AM, Beck SC, Jaiswal RK, Douglas R, Mosca JD, et al. Multilineage potential of adult human mesenchymal stem cells. *science*. 1999;284(5411):143-7.
29. Weissman IL. Stem cells: units of development, units of regeneration, and units in evolution. *cell*. 2000;100(1):157-68.
30. Fortier LA. Stem cells: classifications, controversies, and clinical applications. *Veterinary Surgery*. 2005;34(5):415-23.
31. Ho MS, Medcalf RL, Livesey SA, Traianedes K. The dynamics of adult haematopoiesis in the bone and bone marrow environment. *British journal of haematology*. 2015;170(4):472-86.

32. Zhang CC, Lodish HF. Cytokines regulating hematopoietic stem cell function. *Current opinion in hematology*. 2008;15(4):307-11.
33. Durand C, Dzierzak E. Embryonic beginnings of adult hematopoietic stem cells. *Haematologica*. 2005;90(1):100-8.
34. Bryder D, Rossi DJ, Weissman IL. Hematopoietic stem cells: the paradigmatic tissue-specific stem cell. *The American journal of pathology*. 2006;169(2):338-46.
35. Ljungman P, Bregni M, Brune M, Cornelissen J, de Witte T, Dini G, et al. Allogeneic and autologous transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe 2009. *Bone Marrow Transplant*. 2010;45(2):219-34.
36. Champlin RE, Schmitz N, Horowitz MM, Chappuis B, Chopra R, Cornelissen JJ, et al. Blood stem cells compared with bone marrow as a source of hematopoietic cells for allogeneic transplantation. IBMTR Histocompatibility and Stem Cell Sources Working Committee and the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Blood*. 2000;95(12):3702-9.
37. Schrezenmeier H, Passweg JR, Marsh JC, Bacigalupo A, Bredeson CN, Bullorsky E, et al. Worse outcome and more chronic GVHD with peripheral blood progenitor cells than bone marrow in HLA-matched sibling donor transplants for young patients with severe acquired aplastic anemia. *Blood*. 2007;110(4):1397-400.
38. Panch SR, Szymanski J, Savani BN, Stroncek DF. Sources of Hematopoietic Stem and Progenitor Cells and Methods to Optimize Yields for Clinical Cell Therapy. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. 2017;23(8):1241-9.
39. Cohen Y, Nagler A. Umbilical cord blood transplantation--how, when and for whom? *Blood reviews*. 2004;18(3):167-79.
40. Gluckman E, Rocha V. Donor selection for unrelated cord blood transplants. *Current opinion in immunology*. 2006;18(5):565-70.
41. Schönberger S, Niehues T, Meisel R, Bernbeck B, Laws HJ, Kögler G, et al. Transplantation of haematopoietic stem cells derived from cord blood, bone marrow or peripheral blood: a single centre matched-pair analysis in a heterogeneous risk population. *Klinische Padiatrie*. 2004;216(6):356-63.

42. Reddy RL. Mobilization and collection of peripheral blood progenitor cells for transplantation. *Transfusion and apheresis science : official journal of the World Apheresis Association : official journal of the European Society for Haemapheresis*. 2005;32(1):63-72.
43. Ljungman P, Bregni M, Brune M, Cornelissen J, De Witte T, Dini G, et al. Allogeneic and autologous transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe 2009. *Bone marrow transplantation*. 2010;45(2):219-34.
44. Aschan J. Allogeneic haematopoietic stem cell transplantation: current status and future outlook. *British medical bulletin*. 2006;77-78:23-36.
45. Haining WN, Duncan C, Lehmann LE. Principles of bone marrow and stem cell transplantation. *Nathan and Oski's hematology of infancy and childhood*. 2008:397-452.
46. Goldman L AD. *Cecil Medicine Hematoloji*. 23 th Ed. ed2011.
47. Armitage JO. The history of autologous hematopoietic cell transplantation. *Thomas' Hematopoietic Cell Transplantation: Stem Cell Transplantation, Fourth Edition: John Wiley and Sons*; 2009. p. 8-14.
48. Khaddour K, Hana CK, Mewawalla P. *Hematopoietic Stem Cell Transplantation*. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing

Copyright © 2020, StatPearls Publishing LLC.; 2020.

49. P. T. 6. Ulu Kök Hüc Ted Kong 2010.
50. Armistead PM, de Lima M, Pierce S, Qiao W, Wang X, Thall PF, et al. Quantifying the survival benefit for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in relapsed acute myelogenous leukemia. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. 2009;15(11):1431-8.
51. Sharma P, Shinde SS, Damlaj M, Hefazi Rorghabeh M, Hashmi SK, Litzow MR, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplant in adult patients with myelodysplastic syndrome/myeloproliferative neoplasm (MDS/MPN) overlap syndromes. *Leukemia & lymphoma*. 2017;58(4):872-81.
52. Cornelissen JJ, van der Holt B, Verhoef GE, van't Veer MB, van Oers MH, Schouten HC, et al. Myeloablative allogeneic versus autologous stem cell

- transplantation in adult patients with acute lymphoblastic leukemia in first remission: a prospective sibling donor versus no-donor comparison. *Blood*. 2009;113(6):1375-82.
53. Papageorgiou SG, Castleton A, Bloor A, Kottaridis PD. Allogeneic stem cell transplantation as treatment for myelofibrosis. *Bone Marrow Transplant*. 2006;38(11):721-7.
 54. Kahl C, Leisenring W, Deeg HJ, Chauncey TR, Flowers ME, Martin PJ, et al. Cyclophosphamide and antithymocyte globulin as a conditioning regimen for allogeneic marrow transplantation in patients with aplastic anaemia: a long-term follow-up. *British journal of haematology*. 2005;130(5):747-51.
 55. Crawley C, Lalancette M, Szydlo R, Gilleece M, Peggs K, Mackinnon S, et al. Outcomes for reduced-intensity allogeneic transplantation for multiple myeloma: an analysis of prognostic factors from the Chronic Leukaemia Working Party of the EBMT. *Blood*. 2005;105(11):4532-9.
 56. van Kampen RJ, Canals C, Schouten HC, Nagler A, Thomson KJ, Vernant JP, et al. Allogeneic stem-cell transplantation as salvage therapy for patients with diffuse large B-cell non-Hodgkin's lymphoma relapsing after an autologous stem-cell transplantation: an analysis of the European Group for Blood and Marrow Transplantation Registry. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2011;29(10):1342-8.
 57. Kako S. [Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for patients with aplastic anemia]. [Rinsho ketsueki] *The Japanese journal of clinical hematology*. 2020;61(9):1388-94.
 58. Wirths S, Bethge W, Henes JC. [Allogeneic stem cell transplantation : An option for autoimmune diseases?]. *Zeitschrift fur Rheumatologie*. 2016;75(8):780-5.
 59. Bacigalupo A. Allogeneic stem cell transplantation for nonmalignant diseases. *Current opinion in hematology*. 2016;23(6):493-4.
 60. Tolar J, Mehta PA, Walters MC. Hematopoietic cell transplantation for nonmalignant disorders. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. 2012;18(1 Suppl):S166-71.

61. Barrett D, Fish JD, Grupp SA. Autologous and allogeneic cellular therapies for high-risk pediatric solid tumors. *Pediatric clinics of North America*. 2010;57(1):47-66.
62. Apperley J, Carreras E, Gluckman E, Gratwohl A, Masszi T. *Haematopoietic stem cell transplantation—the EBMT Handbook*. ESH & EBMT, Paris; 2008.
63. Bacigalupo A, Ballen K, Rizzo D, Giralt S, Lazarus H, Ho V, et al. Defining the intensity of conditioning regimens: working definitions. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. 2009;15(12):1628-33.
64. Jethava YS, Sica S, Savani B, Socola F, Jagasia M, Mohty M, et al. Conditioning regimens for allogeneic hematopoietic stem cell transplants in acute myeloid leukemia. *Bone Marrow Transplant*. 2017;52(11):1504-11.
65. Baron F, Zachée P, Maertens J, Kerre T, Ory A, Seidel L, et al. Non-myeloablative allogeneic hematopoietic cell transplantation following fludarabine plus 2 Gy TBI or ATG plus 8 Gy TLI: a phase II randomized study from the Belgian Hematological Society. *Journal of hematology & oncology*. 2015;8(1):1-8.
66. Gyurkocza B, Sandmaier BM. Conditioning regimens for hematopoietic cell transplantation: one size does not fit all. *Blood*. 2014;124(3):344-53.
67. Deeg HJ, Flournoy N, Sullivan KM, Sheehan K, Buckner CD, Sanders JE, et al. Cataracts after total body irradiation and marrow transplantation: a sparing effect of dose fractionation. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*. 1984;10(7):957-64.
68. Blume KG, Amlon MD. The evaluation and counseling of candidates for hematopoietic cell transplantation. *Thomas' hematopoietic cell transplantation*: Wiley-Blackwell; 2009. p. 443-60.
69. Little AM, Green A, Harvey J, Hemmatpour S, Latham K, Marsh SG, et al. BSHI Guideline: HLA matching and donor selection for haematopoietic progenitor cell transplantation. *International journal of immunogenetics*. 2016;43(5):263-86.
70. Graze P, Gale R, editors. *Autotransplantation for leukemia and solid tumors*. Transplantation proceedings; 1978.

71. Aschan J. Allogeneic haematopoietic stem cell transplantation: current status and future outlook. *British medical bulletin*. 2006;77(1):23-36.
72. Hematopoietik Kök Hücre Nakli DONÖR KILAVUZU Ocak 2020.
73. Ozkan MC, Sahin F, Saydam G. Peripheral blood stem cell mobilization from healthy donors. *Transfusion and Apheresis Science*. 2015;53(1):13-6.
74. Gertz MA. Current status of stem cell mobilization. *British journal of haematology*. 2010;150(6):647-62.
75. Kröger ECCDMMN. The EBMT Handbook/ Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies 2019.
76. Motabi IH, DiPersio JF. Advances in stem cell mobilization. *Blood reviews*. 2012;26(6):267-78.
77. Jansen J, Hanks S, Thompson JM, Dugan MJ, Akard LP. Transplantation of hematopoietic stem cells from the peripheral blood. *J Cell Mol Med*. 2005;9(1):37-50.
78. Brauninger S, Bialleck H, Thorausch K, Seifried E, Bonig H. Mobilized allogeneic peripheral stem/progenitor cell apheresis with Spectra Optia v. 5· 0, a novel, automatic interface-controlled apheresis system: results from the first feasibility trial. *Vox sanguinis*. 2011;101(3):237-46.
79. Halter J, Kodera Y, Ispizua AU, Greinix HT, Schmitz N, Favre G, et al. Severe events in donors after allogeneic hematopoietic stem cell donation. *Haematologica*. 2009;94(1):94-101.
80. McLeod BC SZ, Weinstein R, Winters JL. *Apheresis: Principles and Practice*, 3rd edition, Chapter 3, Bethesda, AABB Press, 2010.
81. de Kruijf EFM, Fibbe WE, van Pel M. Cytokine-induced hematopoietic stem and progenitor cell mobilization: unraveling interactions between stem cells and their niche. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2020;1466(1):24-38.
82. Mosaad YM. Hematopoietic stem cells: an overview. *Transfusion and apheresis science : official journal of the World Apheresis Association : official journal of the European Society for Haemapheresis*. 2014;51(3):68-82.
83. Schmitz N, Beksac M, Hasenclever D, Bacigalupo A, Ruutu T, Nagler A, et al. Transplantation of mobilized peripheral blood cells to HLA-identical siblings with standard-risk leukemia. *Blood*. 2002;100(3):761-7.

84. Bensinger W, Appelbaum F, Rowley S, Storb R, Sanders J, Lilleby K, et al. Factors that influence collection and engraftment of autologous peripheral-blood stem cells. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1995;13(10):2547-55.
85. Sargin D. GRAFT FONKSİYONU VE KİMERİZM. 7 ULUSAL KEMİK İLİĞİ TRANSPLANTASYONU ve KÖK HÜCRE TEDAVİLERİ KONGRESİ.
86. Hall AC, Juckett MB. The role of vitamin D in hematologic disease and stem cell transplantation. *Nutrients*. 2013;5(6):2206-21.
87. Hollis BW. Assessment and interpretation of circulating 25-hydroxyvitamin D and 1,25-dihydroxyvitamin D in the clinical environment. *Endocrinology and metabolism clinics of North America*. 2010;39(2):271-86, table of contents.
88. Holick MF. Vitamin D Deficiency. *New England Journal of Medicine*. 2007;357(3):266-81.
89. Fidan F, Alkan BM, Tosun A. Pandemic Era: Vitamin D Deficiency and Insufficiency. *Osteoporoz*. 2014;20(2):0-.
90. Christakos S, Hewison M, Gardner DG, Wagner CL, Sergeev IN, Rutten E, et al. Vitamin D: beyond bone. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2013;1287(1):45-58.
91. Hollis BW, Wagner CL. Clinical review: The role of the parent compound vitamin D with respect to metabolism and function: Why clinical dose intervals can affect clinical outcomes. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2013;98(12):4619-28.
92. Teske KA, Bogart JW, Sanchez LM, Yu OB, Preston JV, Cook JM, et al. Synthesis and evaluation of vitamin D receptor-mediated activities of cholesterol and vitamin D metabolites. *European journal of medicinal chemistry*. 2016;109:238-46.
93. Shimada T, Hasegawa H, Yamazaki Y, Muto T, Hino R, Takeuchi Y, et al. FGF-23 is a potent regulator of vitamin D metabolism and phosphate homeostasis. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*. 2004;19(3):429-35.
94. Rosen CJ. Clinical practice. Vitamin D insufficiency. *The New England journal of medicine*. 2011;364(3):248-54.

95. Şenkal E, Ünüvar E, Seren L, Canan G, Durankuş F. D Vitamini Bakılmasının Gerekliliği ve Düzeylerinin Yorumu. *Çocuk Dergisi*. 2018;18(3):97-102.
96. Adams JS HB. Vitamin D: Synthesis, metabolism and clinical measurement. *Disorders of bone and mineral metabolism*, 2th edition (Coe FL, Favus MJ). .
97. Sempos CT, Heijboer AC, Bikle DD, Bollerslev J, Bouillon R, Brannon PM, et al. Vitamin D assays and the definition of hypovitaminosis D: results from the First International Conference on Controversies in Vitamin D. *British journal of clinical pharmacology*. 2018;84(10):2194-207.
98. Giustina A, Adler RA, Binkley N, Bouillon R, Ebeling PR, Lazaretti-Castro M, et al. Controversies in Vitamin D: Summary Statement From an International Conference. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2019;104(2):234-40.
99. Lips P, Cashman KD, Lamberg-Allardt C, Bischoff-Ferrari HA, Obermayer-Pietsch B, Bianchi ML, et al. Current vitamin D status in European and Middle East countries and strategies to prevent vitamin D deficiency: a position statement of the European Calcified Tissue Society. *European journal of endocrinology*. 2019;180(4):P23-p54.
100. Bouillon R, Carmeliet G. Vitamin D insufficiency: Definition, diagnosis and management. *Best practice & research Clinical endocrinology & metabolism*. 2018;32(5):669-84.
101. Pludowski P, Holick MF, Grant WB, Konstantynowicz J, Mascarenhas MR, Haq A, et al. Vitamin D supplementation guidelines. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*. 2018;175:125-35.
102. Valcour A, Blocki F, Hawkins DM, Rao SD. Effects of age and serum 25-OH-vitamin D on serum parathyroid hormone levels. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2012;97(11):3989-95.
103. Garg MK, Tandon N, Marwaha RK, Menon AS, Mahalle N. The relationship between serum 25-hydroxy vitamin D, parathormone and bone mineral density in Indian population. *Clinical endocrinology*. 2014;80(1):41-6.
104. DeLuca HF. Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. *The American journal of clinical nutrition*. 2004;80(6 Suppl):1689s-96s.
105. Plum LA, DeLuca HF. Vitamin D, disease and therapeutic opportunities. *Nature reviews Drug discovery*. 2010;9(12):941-55.

106. Hossein-nezhad A, Holick MF. Vitamin D for health: a global perspective. *Mayo Clinic proceedings*. 2013;88(7):720-55.
107. Lips P. Vitamin D physiology. *Progress in biophysics and molecular biology*. 2006;92(1):4-8.
108. Shinki T, Ueno Y, DeLuca HF, Suda T. Calcitonin is a major regulator for the expression of renal 25-hydroxyvitamin D3-1alpha-hydroxylase gene in normocalcemic rats. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1999;96(14):8253-8.
109. Riddell J, Gazit R, Garrison BS, Guo G, Saadatpour A, Mandal PK, et al. Reprogramming committed murine blood cells to induced hematopoietic stem cells with defined factors. *Cell*. 2014;157(3):549-64.
110. Luong QT, Koeffler HP. Vitamin D compounds in leukemia. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*. 2005;97(1-2):195-202.
111. Brown G, Choudhry MA, Durham J, Drayson MT, Michell RH. Monocytically differentiating HL60 cells proliferate rapidly before they mature. *Experimental cell research*. 1999;253(2):511-8.
112. Labrecque J, Allan D, Chambon P, Iscove NN, Lohnes D, Hoang T. Impaired granulocytic differentiation in vitro in hematopoietic cells lacking retinoic acid receptors alpha1 and gamma. *Blood*. 1998;92(2):607-15.
113. O'Kelly J, Hisatake J, Hisatake Y, Bishop J, Norman A, Koeffler HP. Normal myelopoiesis but abnormal T lymphocyte responses in vitamin D receptor knockout mice. *The Journal of clinical investigation*. 2002;109(8):1091-9.
114. Yu S, Cantorna MT. Epigenetic reduction in invariant NKT cells following in utero vitamin D deficiency in mice. *The Journal of Immunology*. 2011;186(3):1384-90.
115. Yu S, Zhao J, Cantorna MT. Invariant NKT cell defects in vitamin D receptor knockout mice prevents experimental lung inflammation. *The Journal of Immunology*. 2011;187(9):4907-12.
116. Glotzbecker B, Ho VT, Aldridge J, Kim HT, Horowitz G, Ritz J, et al. Low levels of 25-hydroxyvitamin D before allogeneic hematopoietic SCT correlate with the development of chronic GVHD. *Bone Marrow Transplant*. 2013;48(4):593-7.

117. OSTEOPOROZ ve METABOLİK KEMİK HASTALIKLARI TANI ve TEDAVİ KILAVUZU.
118. Gloth FM, 3rd, Gundberg CM, Hollis BW, Haddad JG, Jr., Tobin JD. Vitamin D deficiency in homebound elderly persons. *Jama*. 1995;274(21):1683-6.
119. Hamid Z, Riggs A, Spencer T, Redman C, Bodenner D. Vitamin D deficiency in residents of academic long-term care facilities despite having been prescribed vitamin D. *Journal of the American Medical Directors Association*. 2007;8(2):71-5.
120. Tripkovic L, Lambert H, Hart K, Smith CP, Bucca G, Penson S, et al. Comparison of vitamin D2 and vitamin D3 supplementation in raising serum 25-hydroxyvitamin D status: a systematic review and meta-analysis. *The American journal of clinical nutrition*. 2012;95(6):1357-64.
121. Dawson-Hughes B, Heaney RP, Holick MF, Lips P, Meunier PJ, Vieth R. Estimates of optimal vitamin D status. *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*. 2005;16(7):713-6.
122. Brown EM. Four-parameter model of the sigmoidal relationship between parathyroid hormone release and extracellular calcium concentration in normal and abnormal parathyroid tissue. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 1983;56(3):572-81.
123. Hodsman AB, Bauer DC, Dempster DW, Dian L, Hanley DA, Harris ST, et al. Parathyroid hormone and teriparatide for the treatment of osteoporosis: a review of the evidence and suggested guidelines for its use. *Endocrine reviews*. 2005;26(5):688-703.
124. Grant FD, Conlin PR, Brown EM. Rate and concentration dependence of parathyroid hormone dynamics during stepwise changes in serum ionized calcium in normal humans. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 1990;71(2):370-8.
125. Avila E, Barrera D, Díaz L. [Calcitropic actions of parathyroid hormone and vitamin D-endocrine system]. *Revista de investigacion clinica; organo del Hospital de Enfermedades de la Nutricion*. 2007;59(4):306-17.

126. Khan A, Bilezikian J. Primary hyperparathyroidism: pathophysiology and impact on bone. *CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne*. 2000;163(2):184-7.
127. Murray TM, Rao LG, Divieti P, Bringhurst FR. Parathyroid hormone secretion and action: evidence for discrete receptors for the carboxyl-terminal region and related biological actions of carboxyl-terminal ligands. *Endocr Rev*. 2005;26(1):78-113.
128. Yasuda H, Shima N, Nakagawa N, Yamaguchi K, Kinosaki M, Mochizuki S, et al. Osteoclast differentiation factor is a ligand for osteoprotegerin/osteoclastogenesis-inhibitory factor and is identical to TRANCE/RANKL. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1998;95(7):3597-602.
129. Bringhurst FR, Demay MB, Kronenberg HM. Hormones and disorders of mineral metabolism. In: Larsen PR, Kronenberg HM, Melmad S, Polonsky KS, editors.
130. van Abel M, Hoenderop JG, van der Kemp AW, Friedlaender MM, van Leeuwen JP, Bindels RJ. Coordinated control of renal Ca(2+) transport proteins by parathyroid hormone. *Kidney international*. 2005;68(4):1708-21.
131. Talmage RV, Krintz FW, Buchanan GD. Effect of parathyroid extract and phosphate salts on renal calcium and phosphate excretion after parathyroidectomy. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine Society for Experimental Biology and Medicine (New York, NY)*. 1955;88(4):600-4.
132. Renkema KY, Alexander RT, Bindels RJ, Hoenderop JG. Calcium and phosphate homeostasis: concerted interplay of new regulators. *Annals of medicine*. 2008;40(2):82-91.
133. Asada N, Takeishi S, Frenette PS. Complexity of bone marrow hematopoietic stem cell niche. *International journal of hematology*. 2017;106(1):45-54.
134. Nilsson SK, Johnston HM, Coverdale JA. Spatial localization of transplanted hemopoietic stem cells: inferences for the localization of stem cell niches. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2001;97(8):2293-9.

135. Kiel MJ, Yilmaz ÖH, Iwashita T, Yilmaz OH, Terhorst C, Morrison SJ. SLAM family receptors distinguish hematopoietic stem and progenitor cells and reveal endothelial niches for stem cells. *cell*. 2005;121(7):1109-21.
136. Ding L, Saunders TL, Enikolopov G, Morrison SJ. Endothelial and perivascular cells maintain haematopoietic stem cells. *Nature*. 2012;481(7382):457.
137. Panaroni C, Wu JY. Interactions between B lymphocytes and the osteoblast lineage in bone marrow. *Calcified tissue international*. 2013;93(3):261-8.
138. Visnjic D, Kalajzic Z, Rowe DW, Katavic V, Lorenzo J, Aguila HL. Hematopoiesis is severely altered in mice with an induced osteoblast deficiency. *Blood*. 2004;103(9):3258-64.
139. Saraceni F, Shem-Tov N, Olivieri A, Nagler A. Mobilized peripheral blood grafts include more than hematopoietic stem cells: the immunological perspective. *Bone Marrow Transplant*. 2015;50(7):886-91.
140. Mohty M, Hübel K, Kröger N, Aljurf M, Apperley J, Basak GW, et al. Autologous haematopoietic stem cell mobilisation in multiple myeloma and lymphoma patients: a position statement from the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2014;49(7):865-72.
141. Fu P, Bagai RK, Meyerson H, Kane D, Fox RM, Creger RJ, et al. Pre-mobilization therapy blood CD34+ cell count predicts the likelihood of successful hematopoietic stem cell mobilization. *Bone Marrow Transplant*. 2006;38(3):189-96.
142. Szwajcer D, Jennings-Coutts A, Giftakis A, Wall DA. Identification of the CD34 enumeration on the day before stem cell harvest that best predicts poor mobilization. *Transfusion*. 2011;51(3):587-90.
143. Wuchter P, Ran D, Bruckner T, Schmitt T, Witzens-Harig M, Neben K, et al. Poor mobilization of hematopoietic stem cells-definitions, incidence, risk factors, and impact on outcome of autologous transplantation. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. 2010;16(4):490-9.
144. Lanza F, Lemoli RM, Olivieri A, Laszlo D, Martino M, Specchia G, et al. Factors affecting successful mobilization with plerixafor: an Italian prospective survey in 215 patients with multiple myeloma and lymphoma. *Transfusion*. 2014;54(2):331-9.

145. Hosing C, Saliba RM, Hamerschlak N, Kutner JM, Sakashita AM, Kondo AT, et al. Peripheral blood stem cell yield calculated using preapheresis absolute CD34+ cell count, peripheral blood volume processed, and donor body weight accurately predicts actual yield at multiple centers. *Transfusion*. 2014;54(4):1081-7.
146. Bailén R, Pérez-Corral AM, Pascual C, Kwon M, Serrano D, Gayoso J, et al. Factors predicting peripheral blood progenitor cell mobilization in healthy donors in the era of related alternative donors: Experience from a single center. *Journal of clinical apheresis*. 2019;34(4):373-80.
147. Namdaroglu S, Korkmaz S, Altuntas F. Management of mobilization failure in 2017. *Transfusion and apheresis science : official journal of the World Apheresis Association : official journal of the European Society for Haemapheresis*. 2017;56(6):836-44.
148. Stiff PJ, Micallef I, Nademanee AP, Stadtmauer EA, Maziarz RT, Bolwell BJ, et al. Transplanted CD34(+) cell dose is associated with long-term platelet count recovery following autologous peripheral blood stem cell transplant in patients with non-Hodgkin lymphoma or multiple myeloma. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. 2011;17(8):1146-53.
149. Cluzeau T, Lambert J, Raus N, Dessaux K, Absi L, Delbos F, et al. Risk factors and outcome of graft failure after HLA matched and mismatched unrelated donor hematopoietic stem cell transplantation: a study on behalf of SFGM-TC and SFHI. *Bone Marrow Transplant*. 2016;51(5):687-91.
150. Lee HS, Park LC, Lee EM, Shin SH, Kim YS, Moon JH, et al. Predictive factors for rapid neutrophil and platelet engraftment after allogenic peripheral blood stem cell transplantation in patients with acute leukemia. *Annals of hematology*. 2013;92(12):1685-93.
151. Kamel AM, El-Sharkawy N, Mahmoud HK, Khalaf MR, El Haddad A, Fahmy O, et al. Impact of CD34 subsets on engraftment kinetics in allogeneic peripheral blood stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2005;35(2):129-36.
152. Lévesque JP, Helwani FM, Winkler IG. The endosteal 'osteoblastic' niche and its role in hematopoietic stem cell homing and mobilization. *Leukemia*. 2010;24(12):1979-92.

153. Ding L, Morrison SJ. Haematopoietic stem cells and early lymphoid progenitors occupy distinct bone marrow niches. *Nature*. 2013;495(7440):231-5.
154. Rao M, Supakorndej T, Schmidt AP, Link DC. Osteoclasts are dispensable for hematopoietic progenitor mobilization by granulocyte colony-stimulating factor in mice. *Experimental hematology*. 2015;43(2):110-4.e1-2.
155. Holick MF. The vitamin D deficiency pandemic and consequences for nonskeletal health: mechanisms of action. *Molecular aspects of medicine*. 2008;29(6):361-8.
156. Ros-Soto J, Anthias C, Madrigal A, Snowden JA. Vitamin D: is it important in haematopoietic stem cell transplantation? A review. *Bone Marrow Transplant*. 2019;54(6):810-20.
157. Soto JR, Anthias C, Madrigal A, Snowden JA. Insights Into the Role of Vitamin D as a Biomarker in Stem Cell Transplantation. *Frontiers in immunology*. 2020;11:966.
158. von Bahr L, Blennow O, Alm J, Björklund A, Malmberg KJ, Mougiakakos D, et al. Increased incidence of chronic GvHD and CMV disease in patients with vitamin D deficiency before allogeneic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2015;50(9):1217-23.
159. Kreutz M, Eissner G, Hahn J, Andreesen R, Drobnik W, Holler E. Variations in 1 alpha,25-dihydroxyvitamin D3 and 25-hydroxyvitamin D3 serum levels during allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2004;33(8):871-3.
160. Caballero-Velázquez T, Montero I, Sánchez-Guijo F, Parody R, Saldaña R, Valcarcel D, et al. Immunomodulatory Effect of Vitamin D after Allogeneic Stem Cell Transplantation: Results of a Prospective Multicenter Clinical Trial. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2016;22(23):5673-81.
161. Grande A, Montanari M, Tagliafico E, Manfredini R, Zanocco Marani T, Siena M, et al. Physiological levels of 1alpha, 25 dihydroxyvitamin D3 induce the monocytic commitment of CD34+ hematopoietic progenitors. *Journal of leukocyte biology*. 2002;71(4):641-51.
162. Hansson ME, Norlin AC, Omazic B, Wikström AC, Bergman P, Winiarski J, et al. Vitamin d levels affect outcome in pediatric hematopoietic stem cell

- transplantation. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. 2014;20(10):1537-43.
163. Wallace G, Jodele S, Howell J, Myers KC, Teusink A, Zhao X, et al. Vitamin D deficiency and survival in children after hematopoietic stem cell transplant. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2015;21(9):1627-31.
164. Bajwa RPS, Taylor K, Hoyt A, Kamboj MK, Stanek J, Mahadeo KM, et al. Vitamin D has no impact on outcomes after HSCT in children-A retrospective study. *Pediatric transplantation*. 2021:e14008.
165. Huber BC, Grabmaier U, Brunner S. Impact of parathyroid hormone on bone marrow-derived stem cell mobilization and migration. *World journal of stem cells*. 2014;6(5):637-43.
166. Ballen KK, Shpall EJ, Avigan D, Yeap BY, Fisher DC, McDermott K, et al. Phase I trial of parathyroid hormone to facilitate stem cell mobilization. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. 2007;13(7):838-43.
167. Weber JM, Forsythe SR, Christianson CA, Frisch BJ, Gigliotti BJ, Jordan CT, et al. Parathyroid hormone stimulates expression of the Notch ligand Jagged1 in osteoblastic cells. *Bone*. 2006;39(3):485-93.
168. Adams GB, Martin RP, Alley IR, Chabner KT, Cohen KS, Calvi LM, et al. Therapeutic targeting of a stem cell niche. *Nature biotechnology*. 2007;25(2):238-43.