LLM Dergi 2026;10(2):37-43 • 10.5578/llm.202602224

ARAŞTIRMA

# Hemoglobin S Taşıyıcı Donörlerde Kök Hücre Toplama Etkinliği, Hücresel Ürün Kalitesi ve Donör Güvenliği: Tek Merkez Deneyimi

## Stem Cell Collection Efficiency, Cellular Product Quality, and Donor Safety in Hemoglobin S Trait Donors: A Single-Center Experience

**Duygu Nurdan AVCI, Cem KİS, Osman ŞAHİN, Mutlu KASAR, Mahmut YERAL**

Başkent Üniversitesi Adana Dr. Turgut Noyan Uygulama ve Araştırma Merkezi, Hematoloji Anabilim Dalı, Adana, Türkiye

## ÖZ

**Amaç:** Hemoglobin S (HbS) taşıyıcılığının yaygın olduğu bölgelerde HLA uyumlu akraba donörlerin bir bölümü HbS taşıyıcısıdır. Bu çalışmanın primer amacı, HbS taşıyıcısı ve taşıyıcı olmayan donörlerde G-CSF ile periferik kan kök hücre mobilizasyonunun etkinliğini periferik kan CD34+ hücre sayısı ve toplanan CD34+ hücre dozu üzerinden karşılaştırmaktı. Sekonder amaçlar ürün özellikleri, alıcı engrafmanı ve donörlerin birinci ay ve birinci yıl güvenlik sonuçlarının değerlendirilmesiydi.

**Hastalar ve Yöntem:** Ocak 2010–Ocak 2023 arasında merkezimizde periferik kan kök hücresi toplanan 77 donör-alıcı çifti retrospektif olarak incelendi. HbS taşıyıcılığı hemoglobin elektroforezi ve HPLC ile doğrulandı. HLA uyumu HLA-A, -B, -C, -DRB1 ve -DQB1 lokuslarında yüksek çözünürlüklü yöntemle 10/10 olarak belirlendi. Filgrastim 10 µg/kg/gün, iki bölünmüş dozda dört gün uygulandı; dördüncü gün periferik kan CD34+ sayımı yapıldı ve ≥20 hücre/µL olduğunda afereze başlandı.

**Bulgular:** Kohortun 38'i (%49.4) HbS taşıyıcısı, 39'u (%50.6) taşıyıcı olmayan donördü. Periferik kan CD34+ hücre sayısı (ortanca 69 ve 66 hücre/µL; p= 0.842), toplanan CD34+ hücre dozu (8.04 ve 8.11x$10^6$/kg; p= 0.783), nötrofil engrafmanı (her iki grupta 19 gün; p= 0.476) ve trombosit engrafmanı (her iki grupta 15 gün; p= 0.212) açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. HbS taşıyıcısı donörlerde majör advers olay gözlenmedi. Birinci ay ve birinci yıl takip verileri HbS taşıyıcısı olmayan donörlerin 39/39'unda (%100) ve HbS taşıyıcısı donörlerin 38/38'inde (%100) mevcuttu; iki grupta da ateş, karın ağrısı, eklem ağrısı veya yeni klinik semptom kaydedilmedi.

**Sonuç:** Bu tek merkezli retrospektif kohortta HbS taşıyıcısı donörlerde periferik kök hücre mobilizasyonunun yeterli olduğu ve belirgin bir güvenlik sinyaline işaret eden komplikasyon gözlenmedi. Bununla birlikte, örneklem büyüklüğü nadir advers olayları dışlamak veya grupların eş değerliğini kanıtlamak için yeterli değildir.

**Anahtar Kelimeler:** Orak hücre taşıyıcı donör, donör güvenliği, hücresel ürün kalitesi

## ABSTRACT

**Objective:** In regions where hemoglobin S (HbS) trait is prevalent, a proportion of HLA-matched related donors also have HbS trait. The primary objective of this study was to compare the efficacy of G-CSF–induced peripheral blood stem cell mobilization between donors with and without HbS trait, based on peripheral blood CD34+ cell counts and collected CD34+ cell doses. The secondary objectives were to evaluate stem cell product characteristics, recipient engraftment, and donor safety outcomes at one month and one year.

**Patients and Methods:** We retrospectively evaluated 77 donor–recipient pairs who underwent peripheral blood stem cell collection at our center between January 2010 and January 2023.

**Makale atıfı:** Avcı DN, Kis C, Şahin O, Kasar M, Yeral M. Hemoglobin S taşıyıcı donörlerde kök hücre toplama etkinliği, hücresel ürün kalitesi ve donör güvenliği: Tek merkez deneyimi. LLM Dergi 2026;10(2):37-43.

## Yazışma Adresi

**Duygu Nurdan AVCI**

Başkent Üniversitesi Dr. Turgut Noyan Uygulama ve Araştırma Merkezi, Hematoloji Anabilim Dalı, Adana, Türkiye

**Geliş:** 30.07.2026 - **Kabul:** 26.08.2026

**E-posta:** nurduav@hotmail.com

HbS trait was confirmed using hemoglobin electrophoresis and high-performance liquid chromatography. HLA matching was established at the 10/10 level by high-resolution typing of the HLA-A, -B, -C, -DRB1, and -DQB1 loci. Filgrastim was administered at 10 µg/kg/day in two divided doses for four days. Peripheral blood CD34+ cells were measured on day 4, and apheresis was initiated when the CD34+ cell count was ≥20 cells/µL.

**Results:** The cohort included 38 donors with HbS trait (49.4%) and 39 donors without HbS trait (50.6%). No statistically significant differences were observed in peripheral blood CD34+ cell counts (median, 69 vs. 66 cells/µL; p= 0.842), collected CD34+ cell doses (8.04 vs. 8.11 $\times 10^6$/kg; p= 0.783), neutrophil engraftment (median, 19 days in both groups; p= 0.476), or platelet engraftment (median, 15 days in both groups; p= 0.212). No major adverse events were observed among donors with HbS trait. At the one-month and one-year follow-up visits, no fever, abdominal pain, joint pain, or other new clinical symptoms were recorded in either group.

**Conclusion:** In this single-center retrospective cohort, peripheral blood stem cell mobilization was adequate in donors with HbS trait, and no complications indicative of a clinically apparent safety signal were observed. Nevertheless, the sample size was insufficient to exclude rare adverse events or establish equivalence between the groups.

**Key Words:** Sickle cell trait donor, donor safety, cell product quality

## GİRİŞ

Orak hücre hastalığı, kronik hemoliz, vazo-oklüzif olaylar ve ilerleyici organ hasarıyla seyreden kalıtsal bir hemoglobinopatidir. Allojeneik hematopoietik kök hücre nakli, uygun hastalarda küratif tedavi seçeneğidir. HbS taşıyıcılığı heterozigot bir durum olup bireylerin çoğu günlük yaşamda asemptomatiktir; bununla birlikte hipoksi, ağır dehidratasyon ve yoğun fiziksel stres gibi koşullarda klinik risklerin artabileceği bildirilmektedir.

HbS taşıyıcılığının sık olduğu bölgelerde HLA uyumlu akraba donör adaylarının bir bölümü taşıyıcı olabilir. G-CSF ile mobilizasyon sırasında lökositoz, inflamatuvar aktivasyon ve dalak büyümesi; aferez sırasında ise sıvı-elektrolit değişiklikleri ortaya çıkabilir. Bu nedenlerle HbS taşıyıcısı donörlerde mobilizasyon etkinliği ve donör güvenliğinin dikkatle değerlendirilmesi gerekir. Mevcut literatür sınırlı sayıda olgu ve tek merkez deneyimlerinden oluşmaktadır.

Bu çalışmanın primer sonlanım noktası HbS taşıyıcısı ve taşıyıcı olmayan donörlerde mobilizasyon etkinliğinin periferik kan mutlak CD34+ hücre sayısı ve alıcı ağırlığına göre toplanan CD34+ hücre dozu üzerinden karşılaştırılmasıydı. Sekonder sonlanım noktaları periferik lökosit ve CD34+ yüzdesi, nötrofil ve trombosit engrafman süreleri, aferez ilişkili advers olaylar ile donörlerin birinci ay ve birinci yıl klinik ve hematolojik takip sonuçlarıydı.

## HASTALAR ve YÖNTEM

### Çalışma Tasarımı ve Katılımcılar

Bu tek merkezli retrospektif kohort çalışmasında, Başkent Üniversitesi Adana Dr. Turgut Noyan Uygulama ve Araştırma Merkezinde Ocak 2010–Ocak 2023 tarihleri arasında orak hücre hastalığı nedeniyle allojeneik transplantasyon uygulanan alıcılar ve bu hastalar için kök hücre bağışında bulunan donörler değerlendirildi. Veriler Nucleus, PRANA ve hastane elektronik tıbbi kayıt sistemlerinden elde edildi. Yalnızca G-CSF ile mobilize edilen ve periferik kan afereziyle hematopoietik kök hücre toplanan çiftler analize alındı. Yalnız kemik iliği ürünü kullanılan bir ikinci transplantasyon kaydı ile kombine kemik iliği/periferik kan ürünü kullanılan bir kayıt dışlandı. Nihai analiz 77 bağımsız donör-alıcı çifti üzerinden yapıldı. Pediatrik ve erişkin akraba donörler çalışmaya dahil edildi; donör yaşı için alt yaş sınırı uygulanmadı ve hiçbir donör yalnızca 18 yaş altında olması nedeniyle dışlanmadı.

Bu çalışma Başkent Üniversitesi Tıp ve Sağlık Bilimleri Araştırma Kurulu tarafından onaylandı (Proje no: KA23/193; onay tarihi: 24.05.2023; evrak sayısı: E-94603339-604.01.02-233805). Çalışmanın retrospektif niteliği nedeniyle veriler kimliksizleştirilerek analiz edildi.

### HLA ve HbS Değerlendirmesi

Donör-alıcı HLA uyumu HLA-A, -B, -C, -DRB1 ve -DQB1 lokuslarında yüksek çözünürlüklü moleküler tiplendirme ile değerlendirildi ve 10/10 uyum esas alındı. HbS taşıyıcılığı hemoglobin elektroforezi ve yüksek performanslı sıvı kromatografisi (HPLC) yöntemleriyle doğrulandı. Bireysel HbS yüzdeleri retrospektif kayıtlarda bulunmadığından analiz edilemedi. Alıcı genotipi standart nomenklatürle kaydedilebilen 62 hastanın 53'ünde HbSS ve dokuzunda HbS/$\beta^0$-talasemi idi. On beş alıcıda genotip bilgisi elektronik kayıtlarda bulunmadığından genotip dağılımı mevcut olgu analiziyle sunuldu. HbS/$\beta^+$-talasemi veya HbSC olarak kayıtlı alıcı yoktu.

### Hazırlama Rejimi ve GVHH Profilaksisi

Tüm alıcılara aynı hazırlama rejimi uygulandı. Hazırlama rejimi fludarabin toplam 150 mg/m$^2$ ,busulfan 3.2 mg/kg, siklofosfamid 29 mg/kg, anti-timosit globülin (ATG) 30 mg/kg ve 200 cGy total vücut ışınlamasından (TBI) oluşmaktaydı. Graft-versus-host hastalığı (GVHH) profilaksisi amacıyla transplantasyon sonrası +2., +3. ve +4. günlerde 33 mg/kg/gün dozunda siklofosfamid ve tüm alıcılara sirolimus ve mikofenolat mofetil uygulandı. Hazırlama rejimi ve GVHH profilaksisi donörün HbS taşıyıcılık durumuna göre farklılık göstermedi.

### Mobilizasyon ve Aferez Protokolü

HbS taşıyıcısı olan ve olmayan donörlerde aynı mobilizasyon protokolü uygulandı. Filgrastim toplam 10 µg/kg/gün dozunda, iki bölünmüş doz halinde uygulandı. Periferik kan CD34+ hücre sayısı dördüncü gün ölçüldü. Yetmiş beş donörde dördüncü gün CD34+ hücre sayısı ≥20 hücre/µL oldu ve aferez aynı gün gerçekleştirildi. Biri HbS taşıyıcısı, biri taşıyıcı olmayan iki donörde dördüncü gün CD34+ hücre sayısı 13 hücre/µL idi; bu donörlere bir gün daha aynı dozda filgrastim uygulandı ve aferez beşinci gün gerçekleştirildi. Hiçbir donörde plerixafor kullanılmadı. Aferez işlemi ortalama dört saat sürdü ve hiçbir donörde ikinci aferez seansı gerekmedi. Aferez sırasında antikoagülan olarak ACD-A kullanıldı; profilaktik heparin veya başka bir antitrombotik uygulanmadı.

Donörlere mobilizasyon süresince yeterli oral sıvı alımı önerildi. Donörler yatırılarak klinik gözlem altında tutuldu ve fiziksel stresin azaltılması amacıyla yatak istirahati sağlandı. HbS taşıyıcılığına göre farklı bir mobilizasyon protokolü uygulanmadı.

Aferez sırasında hedeflenen işlenmiş kan hacmi donörün tahmini toplam kan hacminin iki katıydı. Venöz erişim 65 donörde periferik venler yoluyla sağlanırken 12 donörde santral venöz kateter kullanıldı. Hiçbir donörde katater ilişkili komplikasyon gelişmedi. Retrospektif kayıtlarda mutlak işlenmiş kan hacmi ve toplam toplanan CD34+ hücre sayısı standart biçimde bulunmadığından toplama etkinliği (CE2) hesaplanamadı.

### Sonlanım Noktaları ve Tanımlar

Primer sonlanım noktaları dördüncü gündeki periferik kan mutlak CD34+ hücre sayısı (hücre/µL) ve alıcı vücut ağırlığına göre toplanan CD34+ hücre dozu ($\times 10^6$/kg) idi. Sekonder sonlanım noktaları periferik lökosit sayısı, CD34+ yüzdesi, nötrofil ve trombosit engrafman günleri, graft yetmezliği, aferez ilişkili komplikasyonlar ve donörlerin birinci ay ve birinci yıl takip sonuçlarıydı. ABO uyumsuzluğu yok, majör veya minör ABO uyumsuzluğu olarak sınıflandırıldı; diğer kan grubu sistemleri bu analiz kapsamında değerlendirilmedi.

### Donör Güvenliği ve Takip

Donörler aferez sonrası birinci ay ve birinci yılda polikliniк muayenesiyle değerlendirildi. Her iki takip zamanına ait klinik ve laboratuvar verileri HbS taşıyıcısı olmayan 39 donörün ve HbS taşıyıcısı 38 donörün tamamında mevcuttu; takip kaybı bulunmamaktaydı. Ateş, karın ağrısı, eklem ağrısı ve diğer yeni klinik semptomların varlığı sorgulandı; hemogram, transaminaz, kreatinin ve LDH sonuçları tıbbi kayıtlardan retrospektif olarak elde edildi. Advers olaylar JACIE kalite standartlarına uygun klinik kayıtlar üzerinden belirlendi. Retrospektif kayıtlarda CTCAE benzeri standart bir şiddet derecelendirmesi bulunmadığından advers olay derecesi analizi yapılmadı. Trombotik ve vasküler olaylar rutin klinik değerlendirme ve semptomlara dayalı kayıtlar üzerinden araştırıldı; asemptomatik olayları saptamaya yönelik sistematik görüntüleme veya laboratuvar taraması yapılmadı.

### İstatistiksel Analiz

Analizler IBM SPSS Statistics 25.0 ve doğrulama amaçlı bağımsız hesaplamalar kullanılarak gerçekleştirildi. Dağılım Shapiro–Wilk testi ve grafiksel yöntemlerle değerlendirildi. Sürekli değişkenler ortalama ± standart sapma ve ortanca (çeyrekler arası aralık), kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak sunuldu. İki grup Mann–Whitney U testiyle; kategorik değişkenler Fisher'ın kesin testi veya 2×k tablolar için Fisher–Freeman–Halton exact testiyle karşılaştırıldı. İki grup karşılaştırıldığı için Dunn–Bonferroni testi kullanılmadı. Sürekli sonuçlarda etki büyüklüğü olarak sıra-biserial korelasyon ve bootstrap %95 güven aralığı verildi. İki yönlü $p < 0.05$ istatistiksel anlamlı kabul edildi. Anlamlı olmayan p-değerleri eş değerlik kanıtı olarak yorumlanmadı. Eksik veriler ilgili değişken bazında mevcut olgu analiziyle ele alındı; imputasyon yapılmadı.

## BULGULAR

### Kohort ve Alıcı Özellikleri

İki uygun olmayan ürün kaydının dışlanmasından sonra 77 donör-alıcı çifti analiz edildi. Alıcıların ortalama yaşı 29.31 ± 8.12 yıl olup 45'i (%58.4) erkekti. Yetmiş altı alıcı (%98.7) hidroksiüre kullanırken bir alıcı (%1.3) kullanmıyordu. Tüm alıcılara transplantasyon öncesi değişim transfüzyonu uygulanmıştı. Ferritin düzeyi 22 alıcıda (%28.6) ≥1000 ng/mL idi. Karaciğer T2* manyetik rezonans görüntüleme (MRG) 65 alıcıda (%84.4) yapılmamıştı; değerlendirilen 12 hastanın yedisinde demir birikimi saptandı. HbS taşıyıcısı donör grubundaki alıcılarda ferritin ≥1000 ng/mL ve T2* MRG dağılımı farklıydı (sırasıyla $p = 0.046$ ve $p = 0.020$). Bu dengesizlikler engrafman sonuçları için olası karıştırıcı faktörler olarak değerlendirildi. Alıcıların tamamının transplantasyon endikasyonu orak hücre hastalığıydı. Genotip bilgisi mevcut 62 alıcının 53'ü (%85.5) HbSS, dokuzu (%14.5) HbS/$\beta^0$-talasemi genotipindeydi; 15 alıcıda genotip kaydı bulunmamaktaydı.

### Donör özellikleri

Donörlerin 38'i (%49.4) HbS taşıyıcısı, 39'u (%50.6) taşıyıcı değildi. Donör yaş verisi 77 donörün tamamında mevcuttu; ortanca yaş 31 (24–40) yıl ve yaş aralığı 7–58 yıldı. Kohortta 18 yaş altında 10 donör (%13,0) bulunmaktaydı; bunların sekizi HbS taşıyıcısı olmayan, ikisi HbS taşıyıcısı donördü. Pediatrik donörler analizden dışlanmadı. Donörlerin 40'ı erkek, 36'sı kadın olup bir donörde cinsiyet kaydı eksikti. Yetmiş iki donör kardeş, dört donör kardeş dışı birinci derece akrabaydı; bir kayıtta yakınlık bilgisi eksikti. Kardeş

**Tablo 1. Hastaların klinik bilgileri**

| Değişken | HbS olmayan donör (n= 39) | HbS taşıyıcısı donör (n= 38) | p |
|---|---|---|---|
| Alıcı yaşı, yıl; ortanca (ÇAA) | 30.00 (23.50–34.50) | 29.00 (22.00–33.75) | 0.775 |
| Erkek, n (%) | 25 (64.1) | 20 (52.6) | 0.359 |
| Ferritin ≥1000 ng/mL, n (%) | 7 (17.9) | 15 (39.5) | 0.046 |
| Alloimmünizasyon, n (%) | 7 (17.9) | 7 (18.4) | 1.000 |
| Sorror orta risk, n (%) | 9 (23.1) | 12 (31.6) | 0.451 |
| T2* MRG yapılmadı, n (%) | 37 (94.9) | 28 (73.7) | 0.020 |
| T2* MRG: demir birikimi, n (%) | 2 (5.1) | 5 (13.2) | 0.020 |
| Alıcı genotipi: HbSS, n/N (%) | 23/39 (59.0) | 30/38 (78.9) | 0.181 |
| Alıcı genotipi: HbS/$\beta^0$-talasemi, n/N (%) | 6/39 (15.4) | 3/38 (7.9) | |
| Alıcı genotipi: kayıt yok, n/N (%) | 10/39 (25.6) | 5/38 (13.2) | |

ÇAA: Çeyrekler arası aralık. T2* MRG için p-değeri üç kategorili genel karşılaştırmaya aittir.

**Tablo 2. Donörlerin başlangıç özellikleri**

| Değişken | HbS olmayan (n= 39) | HbS taşıyıcısı (n= 38) | p |
|---|---|---|---|
| Yaş, yıl; ortanca (ÇAA) | 30.00 (21.00–38.50) | 33.00 (24.00–41.00) | 0.187 |
| Kadın, n/N (%) | 16/39 (41.0) | 20/37 (54.1) | 0.358 |
| Kardeş dışı akraba, n/N (%) | 0/39 (0) | 4/37 (10.8) | 0.051 |
| Komorbidite, n/N (%) | 2/39 (5.1) | 6/37 (16.2) | 0.148 |
| Majör ABO uyumsuzluğu, n/N (%) | 7/39 (17.9) | 5/37 (13.5) | 0.756 |
| Minör ABO uyumsuzluğu, n/N (%) | 0/39 (0) | 1/37 (2.7) | 0.487 |
| Yaş aralığı, min–maks | 7–55 | 7–58 | — |
| 18 yaş altı, n/N (%) | 8/39 (20.5) | 2/38 (5.3) | 0.087 |

ÇAA: Çeyrekler arası aralık.

**Tablo 3. Mobilizasyon, ürün ve engrafman sonuçları**

| Değişken | HbS olmayan | HbS taşıyıcısı | p | Sıra-biserial r (%95 GA) |
|---|---|---|---|---|
| Periferik lökosit, $\times10^3$/µL | 46.11 (38.95–53.49) | 43.32 (35.82–54.69) | 0.665 | -0.06 (-0.32–0.21) |
| Periferik CD34+, % | 0.14 (0.11–0.22) | 0.15 (0.12–0.21) | 0.748 | 0.04 (-0.24–0.30) |
| Periferik CD34+, hücre/µL; ortanca (ÇAA), min–maks | 66.00 (41.50–104.00). 13–280 | 69.00 (43.00–93.00). 13–210 | 0.842 | 0.03 (-0.25–0.29) |
| Toplanan CD34+ dozu, $\times10^6$/kg; ortanca (ÇAA), min–maks | 8.11 (7.38–8.56). 4.21–10.50 | 8.04 (7.22–8.62). 1.78–10.38 | 0.783 | 0.04 (-0.20–0.29) |
| Nötrofil engrafmanı, gün | 19.00 (17.00–20.00) | 19.00 (18.00–21.00) | 0.476 | 0.09 (-0.18–0.34) |
| Trombosit engrafmanı, gün | 15.00 (13.50–17.00) | 15.00 (14.25–18.00) | 0.212 | 0.16 (-0.10–0.42) |

ÇAA: Çeyrekler arası aralık, GA: Güven aralığı.

dışı akraba donörlerin tümü HbS taşıyıcısı gruptaydı; fark sınırda olmakla birlikte istatistiksel anlamlı değildi (p= 0.051).

### Mobilizasyon, ürün ve engrafman sonuçları

Yetmiş beş donörde aferez dördüncü gün gerçekleştirildi. Dördüncü gün periferik CD34+ hücre sayısı 13 hücre/µL olan iki donöre ek bir gün filgrastim uygulandı ve aferez beşinci gün yapıldı. Hiçbir donörde plerixafor kullanılmadı veya ikinci aferez seansı gerekmedi. Periferik kan CD34+ hücre sayısı tüm kohortta 13–280 hücre/µL, toplanan CD34+ hücre dozu 1.78–10.50 $\times10^6$/kg aralığındaydı. Aferezde 65 donörde periferik venöz erişim, 12 donörde santral venöz kateter kullanıldı ve her işlemde hedeflenen işlenmiş kan hacmi yaklaşık iki toplam kan hacmiydi. Periferik lökosit sayısı, periferik CD34+ yüzdesi, mutlak CD34+ hücre sayısı ve alıcı ağırlığına göre toplanan CD34+ hücre dozu bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Tüm sıra-biserial etki büyüklükleri küçük olup güven aralıkları sıfırı içeriyordu. Nötrofil ve trombosit engrafman süreleri de gruplar arasında farklı değildi ancak bu bulgular eşdeğerlik kanıtı olarak yorumlanmadı.

### Donör Güvenliği

HbS taşıyıcısı donörlerde hemodinamik, splenik, pulmoner, trombotik veya klinik olarak belirgin vasküler komplikasyon kaydedilmedi. Taşıyıcı olmayan grupta bir donörde hemodinamik komplikasyon ve bir donörde transaminaz yüksekliği kaydedildi. Birinci ay ve birinci yıl takip değerlendirmeleri HbS taşıyıcısı olmayan donörlerin 39/39'unda (%100) ve HbS taşıyıcısı donörlerin 38/38'inde (%100) mevcuttu; her iki takip zamanında da takip kaybı bulunmamaktaydı. Birinci ay ve birinci yılda ateş, karın ağrısı, eklem ağrısı veya diğer yeni klinik semptom bildirilmedi. Kreatinin ve LDH sınıflamaları tüm donörlerde normaldi. Bu gözlemler klinik kayıtlara dayanmakta olup asemptomatik trombotik olayların dışlandığı anlamına gelmemektedir.

## TARTIŞMA ve SONUÇ

Bu tek merkezli retrospektif çalışmada, aynı filgrastim ve aferez protokolünün uygulandığı 38 HbS taşıyıcısı ve 39 taşıyıcı olmayan periferik kan kök hücresi donörü karşılaştırıldı. Dördüncü gün periferik mutlak CD34+ hücre sayısı, toplanan CD34+ hücre dozu ile nötrofil ve trombosit engrafman süreleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Bu bulgular, incelenen kohortta HbS taşıyıcılığının mobilizasyon yetersizliği veya gecikmiş engrafmanla ilişkili olduğuna işaret etmemektedir. Bununla birlikte, anlamlı fark bulunmaması iki grubun biyolojik ya da klinik açıdan eşdeğer olduğunu kanıtlamaz.

Bulgularımız, aynı bölgede Gereklioglu ve arkadaşları tarafından bildirilen deneyimle genel olarak uyumludur (1). Söz konusu tek merkezli kesitsel kohortta Ocak 2013-Mart 2017 arasında değerlendirilen 147 donörün 11'inde (%7.48) HbS taşıyıcılığı saptanmış; HbS taşıyıcısı olan ve olmayan donörler arasında CD34+ hücre değerleri, kök hücre ürün özellikleri ile G-CSF sonrası erken ve geç klinik yan etkiler açısından anlamlı farklılık bildirilmemiştir. Kan basıncı ve QTc değerleri de her iki grupta normal sınırlarda kalmıştır. Bununla birlikte, yalnızca 11 HbS taşıyıcısı donör içermesi nedeniyle bu çalışma da nadir fakat ciddi advers olayları dışlamak için yeterli değildir. Bizim çalışmamız 38 HbS taşıyıcısı donör ile bölgesel deneyimi genişletmekte ve birinci ay ile birinci yıl izlem bulgularını sunmaktadır.

HbS taşıyıcılığının sık görüldüğü Doğu Akdeniz gibi bölgelerde, HLA uyumlu akraba donör adaylarının bir bölümünün HbS taşıyıcısı olması klinik açıdan önemlidir. Uygun HLA uyumlu donör seçeneklerinin sınırlı olduğu durumlarda, HbS taşıyıcısı bireylerin yalnız taşıyıcılık nedeniyle değerlendirme dışı bırakılması donör havuzunu daraltabilir. Bununla birlikte, mevcut veriler otomatik donör uygunluğu kararı vermek için yeterli değildir. Donör seçimi; klinik öykü, eşlik eden hastalıklar, hematolojik değerlendirme, HbS taşıyıcılığının doğrulanması ve bireysel risk analizi temelinde yapılmalıdır. Özellikle çalışmamızdaki tüm donörlerin akraba donör olması, sonuçların gönüllü akraba dışı donörlere doğrudan genellenmesini sınırlandırmaktadır.

Donör güvenliği her transplantasyon programında temel önceliktir. Sağlıklı periferik kök hücre donörlerinde G-CSF uygulamasından sonra en sık kemik-kas ağrısı, baş ağrısı, halsizlik ve geçici lökositoz bildirilmekte; splenomegali ve splenik rüptür gibi ciddi komplikasyonlar ise nadir görülmektedir (2,3). Çalışmamızda HbS taşıyıcısı donörlerde hemodinamik, splenik, pulmoner veya hastaneye yatış gerektiren majör klinik advers olay kaydedilmemiştir. Birinci ay ve birinci yıl poliklinik kontrollerinde ateş, karın ağrısı, eklem ağrısı veya yeni klinik semptom bildirilmemiştir. Bununla birlikte, retrospektif kayıtların hafif ve geçici semptomları eksik yakalayabileceği ve 38 kişilik taşıyıcı grubun nadir advers olayları dışlamak için yeterli olmadığı göz önünde bulundurulmalıdır. Bu nedenle sonuçlarımız "kesin güvenlik" kanıtı olarak değil, bu kohortta belirgin bir klinik güvenlik sinyali gözlenmemesi şeklinde yorumlanmalıdır.

**Tablo 4. Donör güvenliği ve takip sonuçları**

| Sonuç | HbS olmayan (n= 39) | HbS taşıyıcısı (n= 38) | p |
|---|---|---|---|
| Hemodinamik komplikasyon | 1/39 (2.6) | 0/38 (0) | 1.000 |
| Transaminaz yüksekliği | 1/39 (2.6) | 0/38 (0) | 1.000 |
| Birinci ay klinik semptom | 0/39 (%0) | 0/38 (%0) | 1.000 |
| Birinci yıl klinik semptom | 0/39 (%0) | 0/38 (%0) | 1.000 |
| Birinci ay WBC, /µL | 7500.00 (6275.00–8600.00) | 7600.00 (5850.00–8475.00) | 0.882 |
| Birinci ay trombosit, /µL | 190000.00 (170000.00–240000.00) | 190000.00 (159250.00–250000.00) | 0.923 |
| Birinci yıl WBC, /µL | 6500.00 (5100.00–7450.00) | 6500.00 (5700.00–7300.00) | 0.352 |
| Birinci yıl trombosit, /µL | 210000.00 (200000.00–280000.00) | 250000.00 (200000.00–300000.00) | 0.119 |
| Birinci ay takip verisi mevcut, n/N (%) | 39/39 (%100) | 38/38 (%100) | — |
| Birinci yıl takip verisi mevcut, n/N (%) | 39/39 (%100) | 38/38 (%100) | — |

Tablo 4'te sunulan tüm sonuçlar için değerlendirilebilir donör sayısı HbS taşıyıcısı olmayan grupta 39/39 ve HbS taşıyıcısı grupta 38/38 idi; takip kaybı yoktu.

HbS taşıyıcılığı çoğunlukla asemptomatik olmakla birlikte hipoksi, ağır dehidratasyon, yoğun fiziksel efor ve dolaşım stazı gibi koşullar altında klinik riskler ortaya çıkabilir (4). Ayrıca HbS taşıyıcılığında venöz tromboembolizm ve özellikle pulmoner emboli riskinin artabileceğini bildiren epidemiyolojik çalışmalar bulunmaktadır (5,6). Çalışmamızda klinik trombotik veya vasküler olay kaydedilmemiştir ancak değerlendirme semptomlar ve rutin klinik kayıtlara dayanmış, asemptomatik olayları saptamak amacıyla sistematik görüntüleme, D-dimer veya endotelyal aktivasyon belirteçleri kullanılmamıştır. Dolayısıyla klinik olay gözlenmemesi, HbS taşıyıcılığında trombotik risk artışı bulunmadığının kanıtı değildir.

Mobilizasyon ve aferez sürecinde donörlerin yatırılarak izlenmesi, yeterli oral hidrasyonun önerilmesi ve fiziksel stresin azaltılması; dehidratasyon ve yoğun efor gibi teorik tetikleyicilerin sınırlandırılmasına katkı sağlamış olabilir. Aferez sırasında ACD-A kullanılmış, profilaktik heparin veya başka bir antitrombotik tedavi uygulanmamıştır. HbS taşıyıcısı olan ve olmayan donörlere aynı mobilizasyon protokolünün uygulanması gruplar arası karşılaştırılabilirliği güçlendirmektedir. Bununla birlikte, koruyucu uygulamaların güvenlik sonuçlarına bağımsız katkısı retrospektif çalışma tasarımı nedeniyle belirlenemez.

Başlangıç özellikleri açısından kardeş dışı birinci derece akraba donörlerin yalnız HbS taşıyıcısı grupta bulunması bir dengesizlik oluşturmuş, iki uygun olmayan ürün kaydının dışlanmasından sonra bu fark sınırda kalmıştır (p= 0.051). Alıcı ferritin düzeyi ve karaciğer T2* MRG dağılımı da donör grupları arasında farklıdır. Demir yükü ve alıcıya ait diğer klinik özellikler engrafmanı etkileyebileceğinden bu değişkenler potansiyel karıştırıcı faktörlerdir. T2* MRG'nin 65 alıcıda bulunmaması, demir yükünün ayrıntılı ve standart biçimde değerlendirilmesini engellemiştir. Ferritin tüm alıcılarda mevcut olmakla birlikte tek başına organ demir yükünü tam olarak yansıtmayabilir.

HbS taşıyıcısı donörlerin hematolojik maligniteler, kemik iliği yetmezliği sendromları veya immün yetmezlikler gibi orak hücre hastalığı dışındaki endikasyonlarda kullanılabilmesi klinik olarak önemli bir araştırma alanıdır. Ancak mevcut çalışmadaki alıcıların tamamı orak hücre hastalığı nedeniyle transplantasyon uygulanmış bireylerden oluştuğu için bulgularımız bu farklı endikasyonlarda güvenli veya etkili kullanımı kanıtlamamaktadır. Yeterli CD34+ hücre mobilizasyonu ve bu kohortta belirgin bir güvenlik sinyali görülmemesi, diğer transplantasyon endikasyonlarında prospektif çalışmalar yürütülmesi için gerekçe oluşturabilir. Gelecekte HbS yüzdesini, başlangıç hematolojik parametrelerini, standart advers olay derecelendirmesini ve uzun dönem vasküler sonuçları içeren geniş, çok merkezli çalışmalar gereklidir.

**Sınırlılıklar**

Çalışmanın tek merkezli, retrospektif yapısı ve sınırlı örneklem büyüklüğü temel sınırlılıklardır. HbS yüzdeleri, başlangıç donör hemoglobin, hematokrit, trombosit ve retikülosit değerleri veri setinde standardize biçimde bulunmamaktadır. Advers olaylar prospektif bir form ve CTCAE benzeri bir şiddet sınıflamasıyla toplanmamıştır; hafif ve geçici olaylar eksik kaydedilmiş olabilir. Trombotik olaylar için sistematik tarama yapılmamıştır. T2* MRG verisindeki yüksek eksiklik ve alıcı ferritin dağılımındaki dengesizlik engrafman değerlendirmesini etkileyebilir. Çalışma nadir advers olayları dışlayacak güce sahip değildir ve formal eşdeğerlik/non-inferiority tasarımı değildir. Alıcı genotipi 15 hastada elektronik kayıtlarda bulunmadığından genotipe göre alt grup analizi yapılamadı. Aferezde hedeflenen işlenmiş hacim iki toplam kan hacmi olmakla birlikte, mutlak işlenmiş kan hacmi ve toplam toplanan CD34+ hücre sayısı retrospektif kayıtlarda standart biçimde bulunmadığından toplama etkinliği (CE2) hesaplanamadı.

Bu tek merkezli retrospektif kohortta, HbS taşıyıcısı donörlerde G-CSF ile periferik kan kök hücre mobilizasyonunun yetersiz olduğuna veya belirgin bir klinik güvenlik sinyaline işaret eden bulgu gözlenmedi. Mobilizasyon, toplanan CD34+ hücre dozu ve engrafman sonuçları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamış olsa da bu durum eşdeğerliği kanıtlamamaktadır. HbS taşıyıcısı donörlerin değerlendirilmesi bireysel risk analizi, uygun hidrasyon ve yakın klinik izlemle yapılmalıdır. Bulguların farklı transplantasyon endikasyonlarına genellenebilmesi için daha büyük, prospektif ve çok merkezli çalışmalara ihtiyaç vardır.

## YAPAY ZEKA DESTEĞİ BEYANI

Makale hazırlığı sırasında dil ve anlatımın gözden geçirilmesi amacıyla yapay zeka destekli araçlardan yararlanılmıştır. Tüm içerik yazarlar tarafından denetlenmiş olup nihai metnin doğruluğu ve bütünlüğünden yazarlar sorumludur.

## ETİK KURUL ONAYI

Bu çalışma Başkent Üniversitesi Tıp ve Sağlık Bilimleri Araştırma Kurulu tarafından onaylanmıştır (Proje no: KA23/193; onay tarihi: 24.05.2023; evrak sayısı: E-94603339-604.01.02-233805).

## HAKEM DEĞERLENDİRMESİ

Dış bağımsız.

## ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazarların çıkar çatışması bulunmamaktadır.

## MALİ AÇIKLAMA

Çalışma için doğrudan veya dolaylı mali destek alınmadı. Çalışma ile ilgili herhangi bir firma veya kişi ile ilgili ticari bağlantı yoktur.

## YAZAR KATKISI

Literatür taranması: DNA, MY; Vakaların takip ve tedavi aşamaları: DNA, MK, CK, OŞ; Verilerin toplanması: MK, CK, OŞ; Makalenin yazımı: DNA; Onaylama: Tüm yazarlar.

## TEŞEKKÜR

Yazarlar, çalışmanın istatistiksel analizine sağladığı katkılar nedeniyle Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik Anabilim Dalından Caner İncekaş'a teşekkür eder.

## KAYNAKLAR

1. Gereklioglu C, Asma S, Korur A, Tepebaşı S, Aytan P, Yeral M, et al. Granulocyte-colony stimulating factor administration among hemoglobin S trait donors: A single center experience from the Eastern Mediterranean region. J Clin Apher 2018;33(1):65-71. https://doi.org/10.1002/jca.21566
2. Pulsipher MA, Chitphakdithai P, Miller JP, Logan BR, King RJ, Rizzo JD, et al. Adverse events among 2408 unrelated donors of peripheral blood stem cells: results of a prospective trial from the National Marrow Donor Program. Blood 2009;113(15):3604-11. https://doi.org/10.1182/blood-2008-08-175323
3. Hölig K. G-CSF in healthy allogeneic stem cell donors. Transfus Med Hemother 2013;40(4):225-35. https://doi.org/10.1159/000354196
4. Ashley-Koch A, Yang Q, Olney RS. Sickle hemoglobin (HbS) allele and sickle cell disease: A HuGE review. Am J Epidemiol 2000;151(9):839-45. https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a010288
5. Folsom AR, Tang W, Roetker NS, Kshirsagar AV, Derebail VK, Lutsey PL, et al. Prospective study of sickle cell trait and venous thromboembolism incidence. J Thromb Haemost 2015;13(1):2-9. https://doi.org/10.1111/jth.12787
6. Noubiap JJ, Temgoua MN, Tankeu R, et al. Sickle cell disease, sickle trait and the risk for venous thromboembolism: A systematic review and meta-analysis. Thromb J 2018;16:27. https://doi.org/10.1186/s12959-018-0179-z
7. Carreras E, Dufour C, Mohty M, Kröger N, editors. The EBMT Handbook: Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies. 7th ed. Cham: Springer; 2019. https://doi.org/10.1007/978-3-030-02278-5
8. FACT-JACIE International Standards for Hematopoietic Cellular Therapy Product Collection, Processing, and Administration. 8th ed. Omaha/Barcelona: FACT-JACIE; 2021.