**Sağlıklı Hematopoietik Kök Hücre Donörlerinde G-CSF ile Mobilizasyon Sırasında Gelişen Semptomatik Splenomegali ve Yönetimi: Donör Araştırma Takımı'nın (DART) Geriye Dönük Analizi**

**Giriş ve Genel Bilgiler**

Çeşitli malignite gelişen hastalarda, sitotoksik kemoterapi sonrasında, ciddi nötropeni, gelişimi beklenen ve önemli bir yan etkidir.

Granülosit koloni sitümülan faktör (G-CSF) (çoğu zaman filgrastrim), nötrofil öncülerinin büyümesini, proliferasyonunu, farklılaşmasını ve olgunlaşmasını teşvik ederek nötropenik durumu düzeltmek için kullanılır. Granülosit koloni sitümülan faktör, periferik kanda lökosit sayısını arttırmasının yanı sıra lökosit işlevsel kapasitesini de artırır. Hem otolog hem de allojenik kemik iliği nakli öncesinde hematopoietik kök hücrelerin kemik iliğinden periferik kan kök hücrelerine geçmesini sağlamak için kullanılan, mobilize edici bir ajandır (1,2).

Mobilize edici ajanlar kök hücre toplanması amacıyla sağlıklı bireylerde de kullanıldığı için yan etkilerinin düşük ve güvenilir olmaları istenir. Yaygın bir şekilde kullanılan orijinal molekül filgastrim, bu amaç için kullanılan en güvenli ajanlardan birisidir. Biobenzer filgrastim, lenograstrim ve plerixafor diğer mobilize edici ajanlar arasında sayılır.

Yine de, söz edilen mobilize ajanların nadir de olsa erken dönemde yan etkileri olabilir. Bunlar arasında halsizlik, kırgınlık, ateş, kemik, eklem ve baş ağrıları sayılabilir. Bazen G-CSF ilişkili trombositopeni görülebilir. Ancak bunların çoğu hafif derecede olup yönetilebilir durumdadır. Erken dönemde, daha nadir yan etkiler arasında, inme, miyokard infaktüsü (%0.1) gibi ciddi morbidite ve mortaliteye yol açan yan etkiler bulunabilir (3).

Mobilizasyon sırasında kullanılan G-CSF tedavisinin özellikle 4.-6. günlerinde dalak boyutunu geçici olarak artırdığı bildirilmiştir. Ancak, nadiren dalak büyüklüğü ile ilişkili sol üst kadranda ciddi karın ağrısı, akut batın tablosu ve nadiren dalak rüptürü gelişebileceği rapor edilmektedir (4-6). Literatürde G-CSF’in semptomatik splenomegaliye yol açabileceği bilinmesine rağmen bu ciddi komplikasyonun görülme oranı ve sıklığı artıracak risk faktörleri net olarak tanımlanmamıştır. Verilerin nadir olmasından dolayı semptomatik splenomegalinin hazırlayıcı nedenleri de ortaya konamamıştır.

Bu çalışmada, sağlıklı kök hücre donörlerinde G-CSF ile ilişkili semptomatik splenomegali gelişme sıklığının ve risk faktörlerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntem**

Çalışma çok merkezli, geriye dönük, kesitsel bir kayıt çalışması olacaktır**.**

Türk Hematoloji Derneği (THD) Donör Araştırma Takımı (DART) çalışması olarak yürütülecektir.

Çalışma Ocak 2010 - Aralık 2020 dönemini kapsayacaktır. Çalışma, periferik hematopoietik kök hücre mobilizasyonu ya da kemik iliği toplama amacıyla G-CSF kullanılan tüm pediatrik ve erişkin akraba ve akraba dışı donörleri kapsayacaktır. Bu donörlere ait semptomatik splenomegali sorgulanacaktır. Dalak rüptürü dahil olmak üzere semptomatik splenomegali verilerine ulaşılacaktır. Semptomatik splenomegali olan grup (Grup 1) ve olmayan bireyler (Grup 2) çalışma grupları olarak alınacaktır. Donörler arasında semptomatik splenomegalinin kaba oranı tespit edilecek ve grupların klinik özellikleri tanımlanacaktır. Semptomatik splenomegali için hazırlayıcı nedenler bakımından gruplar karşılaştırılacaktır. Semptomatik splenomegalinin yönetimine ait veriler değerlendirilecektir.

Bu amaç için yaklaşık 5000 donöre ait verilere ulaşılabileceği ön görülmektedir.

**Veri Toplama ve Güvenliği**

Akraba donör verileri, çalışmaya katılacak merkezlerin elektronik bilgi yönetim sisteminden ya da hasta/donör dosyalarından alınacaktır. Akrabadışı donör verileri, Türkiye Kök Hücre Koordinasyon Merkezi (TÜRKÖK) veri tabanından alınacaktır. Veri güvenliğinden projeye katılacak merkezlerin yürütücüleri sorumlu olacaktır.

Toplanan veriler minimum donör temel verilerini kapsayacaktır. Bunlar kısaca; Yaş, cinsiyet, VKI, DM, hemoglobinopati, HT ve tromboz öyküsü yanı sıra alkol ve sigara kullanımı, splenomegali ve mobilizasyon öncesi lökosit sayısını kapsayacaktır. Temel donör verileri dışında splenomegaliye bağlı semptomlar, mobilizasyon sonrası lökosit sayısı ve semptomatik splenomegalinin yönetimine ait ilave veriler sorgulanacaktır.

Donör özelliklerinin yanı sıra, semptomatik splenomegali ile mobilizasyon sırasında kullanılan G-CSF’in dozu, kullanım süresi, frekansı arasında bir ilişki olup olmadığına yönelik analiz yapılacaktır.

**İstatistik**

Veriler bilgisayarda SPSS 22.0 programı (Version 22.0, SPSS Inc., Chicago, IL, USA) kullanılarak analiz edilecektir. Gruplar arası kıyaslamada Mann-Whitney U testi kullanılacaktır. Gruplar arasındaki farklar ki kare ya da Fisher’ exact testi ile analiz edilecektir.

Dalak rüptürünün gelişmesi ile ilişkili olan faktörler bir lojistik regresyon analizi ile analiz edilecektir.

**Merkez Seçme Kriteri**

Türkiye'de faaliyet gösteren ve allojenik hematopoietik kemik iliği nakli yapan tüm erişkin ve pediatrik kemik iliği nakil merkezleri çalışmaya davet edilecektir.

**Dışlama kriterleri:** Kayıt bilgileri eksik olan ve doğruluğu teyit edilemeyen donörler, plerixafor kullananlar çalışmadan dışlanacaktır.

Çalışma, Başkent Üniversitesi Tıp ve Sağlık Birimleri Araştırma Kurulunun onayı alındıktan sonra başlatılacaktır**.**

Araştırma Kurulundan onay alındıktan sonra THD'den çalışmaya katılacak merkezler için çağrı yapılacaktır. Katılacak merkezler belirlendikten sonra her merkezden “Multidisipliner Araştırmalar Ön Değerlendirme ve Onay Formunun” (Form MAODOF11-01) tamamlanması istenecektir. Nakil öncesinde donörlerin veri paylaşımı ve kullanımına ait verdikleri onam, çalışma için yeterli kabul edilecektir.

**Beklentiler ve Bilimsel Katkılar**

* Türkiye verisi olarak bu çalışma kök hücre mobilizasyonunda nadir de olsa gelişebilen semptomatik splenomegalinin gelişme sıklığı ortaya konacaktır,
* Semptomatik splenomegaliye ait risk faktörleri belirlenecektir,
* Semptomatik splenomegalinin tedavi yönetimine ait bilgiye ulaşılacaktır,
* Semptomatik splenomegali riski ve bununla ilgili mortalite riskinin azaltılması mümkün olacaktır.

**Kaynaklar**

1. A.M. Mac Connachie. Colony stimulating factors: G-CSFs –Filgratim (Neupogen) and Lenograstim (Granocyte). Intensive and Critical Care Nursing 1998; 14:49-50
2. J.C.C. Borletts, M.Bosschaert, H.M. Vrehen, M.M.E. Schneider, J.Strijp, M. K. Small, et al. Effect of escalating doses of recombinant human granulocyte colony stimulating factor (Filgrastim) on circulating neutophils in healthy subjects. Clinical Therapeutics 1998; 20:722-736.
3. N.M. Nuamah, H. Goker, Y.A. Kilic, H. Dagmoura, A. Cakmak. Spontaneous splenic rupture in a healthy allogeneic donor of peripheral-blood stem cell following the administration of granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF). A case report and review of the literature. Haematologica 2006; 91:p. ECR08
4. R. Veerapan, M. Morrison, S. Williams, D.Variakojis. [Splenic rupture in a patient with plasma cell myeloma following G-CSF/GM-CSFadministration for stem cell transplantation and review of the literature.](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17563733/). Bone MarrowTransplant. 2007;40:361-4.
5. D.Stroncek, T. Shawker, D.Follmann, S.F.Leitman. G-CSF-induced spleen size changes in peripheral blood progenitor cell donors. Transfusion 2003; 43:609-13.
6. F. Falzetti, F. Aversa, O. Minelli, A. Tabilio. Spontaneous rupture of spleen during peripheral blood stem-cell mobilization in a healthy donor. Lancet 1999; 353: 555