

T.C.  
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI  
ANABİLİM DALI

**ALLOJENİK HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE  
NAKLİ YAPILAN HASTALARDA ABO KAN  
GRUBU UYUMSUZLUĞUNUN NAKİL  
SONUÇLARINA ETKİSİNİN  
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. DUYGU YILDIZ**

**UZMANLIK TEZİ**

**İZMİR 2016**

T.C.  
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI  
ANABİLİM DALI

**ALLOJENİK HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE  
NAKLİ YAPILAN HASTALARDA ABO KAN  
GRUBU UYUMSUZLUĞUNUN NAKİL  
SONUÇLARINA ETKİSİNİN  
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. DUYGU YILDIZ  
UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI  
PROF. DR. GÜNER HAYRİ ÖZSAN**

## İÇİNDEKİLER

<b>TABLolar</b> .....	<b>III</b>
<b>GRAfIKLER</b> .....	<b>III</b>
<b>TEŞEKKÜR</b> .....	<b>IV</b>
<b>KISALTMALAR</b> .....	<b>V</b>
<b>ÖZET</b> .....	<b>1</b>
<b>ABSTRACT</b> .....	<b>3</b>
<b>1. GİRİŞ VE AMAÇ</b> .....	<b>5</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER</b> .....	<b>6</b>
<b>2.1. Kök Hücreler</b> .....	<b>6</b>
2.1.1. Hematopoetik Kök Hücreler (HKH).....	6
2.1.2. Hematopoetik Kök Hücre Kaynakları.....	7
<b>2.2. Hematopoetik Kök Hücre Nakli (HKHN)</b> .....	<b>8</b>
2.2.1. Tanım .....	8
2.2.2. Hematopoetik Kök Hücre Nakli Çeşitleri .....	8
2.2.3. HKHN Hazırlama Rejimleri.....	10
<b>2.3. Allojenik Hematopoetik Kök Hücre Nakli</b> .....	<b>11</b>
2.3.1. Allojenik HKHN Öncesi Enfeksiyon Profilaksisi.....	12
2.3.2. Allojenik HKHN Öncesi GVHH'a Karşı Koruma.....	13
2.3.3. HKHN Sonrasında Görülen Komplikasyonlar.....	14
<b>2.4. ABO Uyumsuz Allojenik Hematopoetik Kök Hücre Transplantasyonu</b> .....	<b>17</b>
2.4.1. Major ABO Uyumsuzluğu .....	19
2.4.2. Minör ABO Uyumsuzluğu.....	21
2.4.3. İki Yönlü ABO Uyumsuzluğu .....	22
2.4.4. Non-ABO/Rh Antikorlar.....	23
<b>2.5. ABO Uyumsuzluklu HKHN'de Takip ve Transfüzyon Desteği</b> .....	<b>24</b>
<b>3. GEREÇ VE YÖNTEM</b> .....	<b>25</b>
<b>3.1. İstatistik</b> .....	<b>29</b>
<b>3.2. Etik Kurul Onayı ve Bütçe</b> .....	<b>29</b>
<b>4. BULGULAR</b> .....	<b>30</b>
<b>4.1. Allojenik HKHN Yapılan Hastaların ve Vericilerin Genel Özellikleri</b> .....	<b>30</b>
<b>4.2. Allojenik HKHN Sonuçlarının Değerlendirilmesi</b> .....	<b>31</b>

<b>4.3. ABO Kan Grubu Uyumsuzluğunun Allojenik HKHN Sonuçlarına Etkisi.....</b>	<b>34</b>
<b>5. TARTIŞMA .....</b>	<b>45</b>
<b>6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....</b>	<b>54</b>
<b>7. KAYNAKLAR.....</b>	<b>56</b>



## TABLÖLAR

<b>Tablo 1.</b> ABO Kan Grubu Uyumsuz Allojenik HKHN' de Transfüzyon Desteği .....	27
<b>Tablo 2.</b> Akut GVHH Modifiye Glucksberg Evrelemesi - 1 .....	28
<b>Tablo 3.</b> Akut GVHH Modifiye Glucksberg Evrelemesi - 2 .....	28
<b>Tablo 4.</b> Allojenik HKHN Sonrası GVHH ve mortalite sonuçları .....	32
<b>Tablo 5.</b> Allojenik HKHN Sonrası engrafman günleri ve ES, PLT replasman sayıları .....	33
<b>Tablo 6.</b> Allojenik HKHN yapılan hastalarda ABO kan grubu uyumlu ve uyumsuz grupların genel özellikleri .....	34
<b>Tablo 7.</b> ABO Kan grubu farklılığı ile GVHH arasındaki ilişki-1 .....	35
<b>Tablo 8.</b> ABO Kan grubu farklılığı ile relaps, mortalite ve sağkalım oranları arasındaki ilişki-1 .....	36
<b>Tablo 9.</b> ABO Kan grubu farklılığı ile engraftman günleri arasındaki ilişki-1 .....	37
<b>Tablo 10.</b> ABO Kan grubu farklılığı ile nakil sonrası ES, PLT replasman ihtiyacı arasındaki ilişki-1 .....	38
<b>Tablo 11.</b> ABO Kan grubu farklılığı ile GVHH arasındaki ilişki -2 .....	40
<b>Tablo 12.</b> ABO Kan grubu farklılığı ile relaps, mortalite ve sağkalım oranları arasındaki ilişki-2 .....	41
<b>Tablo 13.</b> ABO Kan grubu farklılığı ile engraftman günleri arasındaki ilişki-2 .....	42
<b>Tablo 14.</b> ABO Kan grubu farklılığı ile nakil sonrası ES, PLT replasman ihtiyacı arasındaki ilişki-2 .....	43

## GRAFİKLER

<b>Grafik 1.</b> Hastaların tanı dağılımı .....	30
<b>Grafik 2.</b> Alıcı ve vericilerin kan gruplarına göre dağılımı .....	31
<b>Grafik 3.</b> ABO kan grubu uyumuna göre toplam yaşam sürelerinin Kaplan-Meier eğrisi-1 ..	39
<b>Grafik 4.</b> ABO kan grubu uyumuna göre toplam yaşam sürelerinin Kaplan-Meier eğrisi-2 ..	44

## TEŞEKKÜR

Tezimin yazım sürecindeki katkılarından dolayı, başta değerli hocam ve tez danışmanım Prof. Dr. Güner Hayri ÖZSAN'a, anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Fatoş ÖNEN'e çalışmanın planlanmasından başlayarak sonuna kadar her aşamasında yardım ve tecrübelerini paylaşan Uzm. Dr. Doğuş TÜRKYILMAZ'a;

Hayatım boyunca desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen, her türlü fedakârlığı yapan canım anneme ve babama;

14 yıldır hep yanımda olan en sevdiğim sıra arkadaşım, dostum Melike YAKA HELVACIĞLU'na;

Uzmanlık eğitimi boyunca yanımda olan ve tez yazımı sürecinde bana her türlü desteği veren arkadaşım Dr. Merve KAYHAN'a;

Tezimin hazırlanması sürecinde teknik desteğini esirgemeyen Dr. İzzet ÜN'e;

İstatistik hesaplamalarımı yapmama yardımcı olan Dr. Burcu KENDİRLİ' ye teşekkür ederim.

Dr. Duygu YILDIZ

## KISALTMALAR

- AA:** Aplastik Anemi  
**ALL:** Akut Lenfoblastik Lösemi  
**AML:** Akut Myeloblastik Lösemi  
**ATG:** Anti-timosit Globülin  
**Bu:** Busulfan  
**CMV:** Sitomegalovirus  
**Cy:** Siklofosfamid  
**DEÜTF:** Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi  
**EBMT:** Avrupa Kemik İliği Nakli Topluluğu  
**ECOG:** Eastern Cooperative Oncology Group  
**EKG:** Elektrokardiyografi  
**EKO:** Ekokardiyografi  
**ERT:** Eritrosit  
**ES:** Eritrosit süspansiyonu  
**G-CSF:** Granülosit Koloni Uyarıcı Faktör  
**GVH:** Graft Versus Hastalık  
**GVHH:** Graft Versus Host Hastalığı  
**HKH:** Hematopoetik Kök Hücre  
**HKHN:** Hematopoetik Kök Hücre Nakli  
**HL:** Hodgkin Lenfoma  
**HLA:** İnsan Lökosit Antijeni  
**HSV:** Herpes Simplex Virüs  
**KML:** Kronik Myelositik Lösemi  
**MDS:** Myelodisplastik Sendrom  
**MKH:** Mezenşimal Kök Hücre  
**MM:** Multipl Myelom  
**MMF:** Mikofenolat Mofetil  
**MP:** Metilprednizolon  
**MTX:** Metotreksat  
**NEU:** Nötrofil  
**NHL:** Nonhodgkin Lenfoma

**NIH:** National Institute of Health  
**NRM:** Nonrelaps Mortalite  
**PCP:** Pneumocystis Carinii Pnömonisi  
**PLS:** Yolcu Lenfosit Sendromu  
**PLT:** Platelet  
**PNH:** Paroksismal Nokturnal Hemoglobinüri  
**PRCA:** Saf Kırmızı Hücre Aplazisi  
**SOS:** Sinüzoidal Obstrüksiyon Sendromu  
**TMS:** Trimetoprim Sülfometaksazol  
**TRM:** Transplant ilişkili mortalite  
**UKK:** Umbilikal kord kanı  
**VOD:** Venoklüzif Hastalık  
**VZV:** Varisella-Zoster Virüs



## ÖZET

# ALLOJENİK HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE NAKLİ YAPILAN HASTALARDA ABO KAN GRUBU UYUMSUZLUĞUNUN NAKİL SONUÇLARINA ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Duygu YILDIZ

Dokuz Eylül Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı

**AMAÇ:** Geriye dönük olarak yapılan bu çalışmamızın amacı allojenik hematopoetik kök hücre nakli (HKHN) yapılan hastalarda donör alıcı arasındaki ABO kan grubu uyumsuzluğunun graft versus host hastalığı (GVHH) gelişimi, engrafman günleri, mortalite ve sağkalım oranları gibi nakil sonuçlarına etkisinin değerlendirilmesidir.

**YÖNTEM:** Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi (DEÜTF), İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Kök Hücre Transplantasyon Ünitesinde Ocak 2009 – Ocak 2016 tarihleri arasında allojenik HKHN yapılan toplam 50 hasta çalışmaya dâhil edildi. Hastalar öncelikle alıcı donör arasında ABO kan grubu uyumsuzluğu olan ve olmayan olarak iki gruba ayrıldı. Alıcı donör arasında ABO kan grubu uyumsuzluğu olan gruptaki hastalar ise majör uyumsuzluk, minör uyumsuzluk ve iki yönlü uyumsuzluk olarak üç gruba ayrıldı. Gruplar akut GVHH gelişimi, kronik GVHH gelişimi, nötrofil engrafman günü, platelet engrafman günü, eritrosit engrafman günü, nakil sonrası 1 aylık süreçte eritrosit süspansiyonu ve platelet ihtiyacı, toplam yaşam süresi, relaps durumu, nonrelaps mortalite ve 1 yıllık sağ kalım sonuçları bakımından karşılaştırıldı. Sürekli değişkenler ortanca (en küçük - en büyük değerler); kategorik değişkenler sayı ve yüzdelerle özetlendi. Kategorik değişkenler ki-kare ve Fisher'in kesin testi kullanılarak, sürekli değişkenler Mann-Whitney U testi ile karşılaştırıldı. Hastaların yaşam analizleri Kaplan-Meier survival analiz yöntemiyle yapıldı.

**BULGULAR:** Allojenik HKHN yapılan hastaların %52'si erkek, %48'i kadın idi. Yaş ortalaması  $37,16 \pm 12,2$  idi. Hastaların %82'sini akut lösemiler oluşturmaktaydı. Hastaların %14'ünde minör kan grubu uyumsuzluğu, %10'unda major kan grubu uyumsuzluğu, %10'unda iki yönlü kan grubu uyumsuzluğu olmak üzere %34'ünde ABO kan grubu uyumsuzluğu vardı. Hastaların %78'inde akut GVHH, %26'sında kronik GVHH gelişti. %26'sında relaps gelişti. Nötrofil engrafmanı ortanca 11.gün, platelet engrafmanı ortanca 13.gün, eritrosit engrafmanı ise ortanca 14.günde gerçekleşti. 1 aylık eritrosit süspansiyonu ihtiyacı 4 ünite, platelet replasmanı ihtiyacı ise 6,5 ünite idi. ABO kan grubu uyumsuzluğu

olan 17 hastanın %29,4'unda ılımlı hemoliz izlendi, kan grubu değişimi ortanca 43,5. günde gerçekleşti. Alıcı donör arasındaki ABO kan grubu uyumsuzluğunun akut ve kronik GVHH gelişimi (p:0,51 ve p:0,53), n6trofil engraftmanı (p:0,7), platelet engraftmanı (p:0,12), relaps durumu (p:0,56), nonrelaps mortalite (p:0,46) üzerine etkisi saptanmadı. Eritrosit engraftmanı (p:0,18), nakil sonrası 1 aylık sũrete eritrosit sũspansiyonu (p:0,26) ve platelet ihtiyaı (p:0,21) major uyumsuz grupta belirgin olarak yũksek saptandı ancak istatistiksel olarak anlamlılık elde edilmedi. 1 yıllık sağ kalım (p:0,03) ve toplam yaşam sũresi (p:0,044) min6r kan grubu uyumsuzluğu olan grupta daha dũřũk saptandı.

**SONUÇ:** Allojenik HKHN kararı alınan hastalarda alıcı don6r arasındaki ABO kan grubu uyumsuzluğunun nakil için engel bir durum teşkil etmediği dũřũnũlmektedir. Ancak bu konuda kesin g6rũře varılabilmesi için, daha yũksek olgu sayısı içeren çalışmalara ihtiyaç vardır.

**ANAHTAR KELİMELELER:** Allojenik hematopoetik k6k hũcre nakli, ABO kan grubu uyumsuzluğu, engraftman, graft versus host hastalığı

## ABSTRACT

### EFFECTS OF THE ABO BLOOD TYPE INCOMPATIBILITY IN PATIENTS WITH ALLOGENEIC HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION

Dr. Duygu YILDIZ

Dokuz Eylül University Department of Internal Medicine

**OBJECTIVES:** This retrospective study aims to evaluate the effects of the ABO blood type incompatibility between donor and recipient on incidence of graft versus host disease (GVHD), engraftment, mortality rates and survival in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (SCT).

**METHODS:** We analyzed 50 patients receiving allogeneic SCT in Dokuz Eylül University Faculty of Medicine (DEÜTF), Hematology Department, Stem Cell Transplantation Unit between January 2009 - January 2016. Patients divided in two groups; ABO compatible and ABO incompatible. Then ABO incompatible patients divided in three groups; major ABO incompatible, minor ABO incompatible and bidirectional ABO incompatible. These groups were compared according to incidence of acute GVHD, chronic GVHD, engraftment of neutrophils, engraftment of platelets, engraftment of RBCs, RBC and platelets requirement within one month after transplantation, survival, relaps, non-relaps, mortality and one year life expectancy. We used chi-square and Fisher's exact test for comparing categorical variables and Mann-Whitney U test for continuous variables. Patients survivals were estimated with the method of Kaplan and Meier.

**RESULTS:** 52% of these allogeneic SCT patients were male and 48% of them were woman. Median age was  $37,16 \pm 12,2$ . 82% of these patients diagnosed with acute leukemia. 14% of these patients has minor ABO incompatibility, 10% of them have major ABO incompatibility and 10% of them have bidirectional ABO incompatibility. Acute GVHD developed in 78% of these patients, chronic GVHD developed in 26% of these patients. Median days of engraftment of neutrophils, platelets and RBC was 11, 13 and 14, respectively. Requirement of RBC at first month after transplantation was 4 units and for platelets it was 6,5 units. Mild hemolysis seen 29,4% of 17 patients with ABO blood type incompatibility, blood type change achieved at median 43,5 days. No effect of ABO blood type incompatibility between donor and recipient was found on development of acute or chronic GVHD ( $p:0,51$ ;  $p:0,53$ ), engraftment of neutrophils ( $p:0,7$ ), engraftment of platelets

(p:0,12), relaps(p:0,56), nonrelaps mortality (p:0,46). Engraftment of RBC (p:0,18), requirement of RBC (p:0,26) and platelets (p:0,21) at first month after transplantation was significantly higher in major ABO incompatible patients group but there was no statistical significance. Overall survival (p:0,044) and 1 year survival (p:0,03) was lower in minor ABO incompatible patients group.

**CONCLUSION:** Regarding our results we can concluded that ABO incompatibility between donor and recipient is not a drawback for allogeneic hematopoietic SCT. But these results need to be confirmed with the studies which include larger patient populations to be more certain.

**KEYWORDS:** Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation, ABO blood type incompatibility, engraftment, Graft versus Host Disease

## 1. GİRİŞ VE AMAC

Günümüzde HKHN uygulamaları, hematopoetik maligniteler başta olmak üzere kronik inflamatuvar hastalıklar, otoimmün hastalıklar, solid organ tümörleri gibi birçok hastalığın tedavisinde artan sıklıkta kullanılan bir tedavi yöntemi haline gelmiştir. Ancak HKHN işleminin tüm gelişmelere rağmen yüksek sayılabilecek oranda mortaliteye sahip olması, günümüzdeki uygulamalarını ömür beklentisinin yüksek olmadığı hastalıklarla sınırlamaktadır.

Literatürde mobilizasyon ve allojenik HKHN başarısını arttırmak amacıyla en uygun akraba veya akraba dışı vericiyi seçmek için HLA'ya ek olarak hangi özelliklerin etkili olabileceğini araştıran çok sayıda çalışma mevcuttur. Bu çalışmalarda genellikle üzerinde durulan etkenler verici özellikleri, yaş, cinsiyet, parite, ırk, CMV serolojisi, ABO kan grubudur. Nakil sonrası dönemde gelişen akut ve kronik GVHH, engrafman gecikmesi ve hastalık nüksü, nakil ilişkili mortalite olasılığını anlamlı derecede arttırmaktadır. Nakil kararı alınırken bu parametrelerin gözden geçirilmesi, nakil ilişkili mortalite ve morbidite oranlarında azalma sağlayacaktır. Bu sebeplerden dolayı başlangıçta uygun verici seçimi nakil başarısını etkileyen önemli faktörlerden birisidir.

İnsan lökosit antijeninin (HLA) genetik mirası ve ABO kan grubu sisteminin birbirinden bağımsız aktarılması, ABO kan grubu uyumsuzluğu olan donörlerden HLA uyumlu HKHN'ni mümkün kılmaktadır. Aslında, tüm HKHN'lerinin neredeyse yarısı ABO uyumsuz donörlerdendir. Bu durum alıcılarda akut veya gecikmiş hemolitik reaksiyonlar, gecikmiş eritrosit engrafmanı ve saf kırmızı hücre aplazisine sebep olabilmektedir. ABO uyumsuz HKHN'lerin potansiyel klinik risklerinin genel hayatta kalım süresi, relaps riski, akut veya kronik graft versus host hastalığı, platelet ve nötrofillerin engrafmanı açısından analizleri, yapılan çalışmalarda birbirleriyle uyumsuz sonuçlar vermektedir. Bu yüzden, ABO uyumsuz HKHN'leri için transplantasyon öncesinde donör-alıcı değerlendirmesi ve yönetimi major, minör ve birden çok farklılıkların olduğu durumlara göre özel yaklaşımlar gerektirmektedir.

Bu tez çalışmasında allojenik HKHN yapılan hastalarda donör alıcı arasındaki ABO kan grubu uyumsuzluğunun akut ve kronik GVHH gelişimi, nötrofil engrafman günü, platelet engrafman günü, eritrosit engrafman günü, nakil sonrası 1 aylık süreçte eritrosit süspansiyonu ve platelet ihtiyacı, toplam yaşam süresi, relaps durumu, nonrelaps mortalite ve 1 yıllık sağ kalım sonuçlarına etkisinin değerlendirilmesini amaçladık.

## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2.1. Kök Hücreler**

Kök hücreler, fonksiyonel olarak farklılaşmamış ve potansiyel olarak heterojen hücrelerdir. Bu hücreler; uygun bir çevreye yerleşme, çoğalma, çok sayıda farklılaşmış yeni hücreler oluşturma, kendini yenileme ve idame ettirme, bir hasar oluştuğunda burada yeni bir dokuyu oluşturabilme yeteneğine sahiptir [1]. Kök hücreler; totipotent, pluripotent ve multipotent kök hücreler olarak üç grupta incelenmektedir.

Totipotent kök hücreler, sınırsız farklılaşma ve farklı yönlere gidebilme yeteneğine sahip kök hücrelerdir. Erken embriyoner dönemde 4 hücreden 8 hücreye kadar olan tüm blastomerler totipotenttir [2].

Pluripotent kök hücreler, birçok dokunun oluşmasına kaynak olan kök hücrelerdir. İnsan embriyonel kök hücreleri blastokistin iç hücre kitlesinden elde edilirler ve pluripotenttirler. Embriyonel kök hücreler yüksek seviyede telomeraz aktivitesi içerirler, hücre replikasyonu ile aktivasyonda azalma gözlenmez, bu nedenle sınırsız proliferasyon kapasitesine sahiptirler [2].

Multipotent kök hücreler, yalnızca bir germ tabakasındaki hücreleri oluşturabilirler ve tek yönde farklılaşabilirler. Multipotent hücreler doğumla birlikte kordon kanında ve erişkin vücudunda özellikle kemik iliği ve yağ dokusunda bulunurlar. Hematopoetik kök hücreler bu gruptadır [3]. Erişkin kök hücreler, multipotent kök hücrelerdir. Kendini yenileyebilir, erişkin dokularda öncü ve özelleşmiş hücrelere farklılaşabilirler. Daha çok elde edildikleri dokuya dönüşme potansiyelleri vardır [4].

#### **2.1.1. Hematopoetik Kök Hücreler (HKH)**

Hematopoetik kök hücreler, eritrositlere, lökositlere ve trombositlere farklılaşabilen erişkin multipotent kök hücrelerdir [5]. Kendini yenileyebilirler ve uygun uyarılarla kardiyomyozit, adiposit, endotelial hücreler gibi diğer özelleşmiş dokulara farklılaşabilirler [6]. Doğum sonrası, HKH'ler kemik iliği, kordon kanı ve mobilize edilmiş periferik kan gibi hematopoetik dokularda bulunurlar. HKH'lerin en önemli belirteçlerinden birisi CD34' dür.

Hematopoetik kök hücreler, hematopoetik kök hücre naklinde (HKHN), kanserlerin graft versus tümör ile tedavisinde, immün tolerans indüksiyonunda, gen tedavisinde ve rejeneratif tıpta kullanılır [7]. Hematopoetik kök hücreler, diğer kök hücrelerin aksine günümüzde üzerinde çalışılabilen, klinik olarak müdahaleye açık hücreler olarak, son

yıllardaki gelişmelerle birlikte malign ve malign olmayan birçok hematolojik hastalığın tedavisinde gelecek için umut vermektedirler [7].

### **2.1.2. Hematopoetik Kök Hücre Kaynakları**

HKH'ler; kemik iliği, periferik kan, umbilikal kord kanı, fetal hematopoetik sistem ve embriyodan elde edilebilir.

#### **2.1.2.1. Kemik İliği**

Kök hücre naklinde ilk kullanılmış olan kök hücre kaynağı kemik iliğidir. Kemik iliği, genel anestezi altında ameliyathane koşullarında (asepsi-antisepsi kurallarına uygun ortam) krista iliaka posterior, krista iliaka anterior ya da sternumdan; bu işleme uygun iğneler ile aspirasyon ile alınır. Alınan ilik uygun bir antiagregan ve elektrolit süspansiyonu içeren steril bir kaba konur, hücre süspansiyonu yağ, kemik ve hücre artıklarını uzaklaştırmak için steril filtrelerden geçirilir.

Toplanan örneğin hacmi alıcının ağırlığına göre değişmekle beraber genellikle donör ağırlığına göre 10-15 ml/kg olarak alınır. Minimum çekirdekli hücre dozu alıcının ağırlığına göre  $2 \times 10^8$  /kg olarak hesaplanır [8]. İlik olgun eritrosit, lökosit, trombosit, mast hücresi, yağ hücresi, plazma hücresi, tüm serilerden progenitör hücreler ve hematopoetik kök hücre içerir.

Kemik iliği içeren bir HKHN daha düşük oranda Graft Versus Host Hastalığı (GVHH) oranıyla ilişkilidir. Kemik iliği T hücrelerinin oranının azaltılması GVHH sıklık ve şiddetini azaltır fakat sıklıkla engraftman gecikmesi sorunlarına neden olabilir [9].

#### **2.1.2.2. Periferik Kan**

Çevre kanından kök hücrelerin toplanması, HKH'lerin granülosit koloni uyarıcı faktör (G-CSF) gibi hematopoetik büyüme faktörlerinin etkisi ile kemik iliğinden çevre kanına göç ettirilmesi (mobilizasyonu) sonrası lökoferez işlemi ile yapılır. Minimum CD34+ hücre dozu  $2 \times 10^6$  /kg' dır.

Periferik HKH ve kemik iliği HKH arasındaki temel farklılıklar; toplanma biçimi, kök hücre ve T hücrelerinin hematopoetik hücre yerleşimi ve hücre sel immün düzelmeye kadar farklı süreçlere sahip olmaları ve kronik GVHH insidansındaki farklılıklardır. Periferik HKH nakilleri kemik iliği nakline göre daha fazla kronik GVHH ve daha düşük nüks ile ilişkilidir [10-12]. Zenginleştirilmiş CD34+ kök hücre toplanması veya T hücresi azaltma gibi graft manipülasyonu için, periferik HKH kullanımının kemik iliğine kıyasla daha yararlı olduğu görülmektedir [12].

### **2.1.2.3. Umbilikal kord kanı**

Kordon kanı çok çeşitli kök hücre ve öncül hücre içerir. Kordon kanı ürünleri genellikle akraba dışı allojenik HKHN de kullanılır. Aile üyeleri arasında gerçekleştirilen transplantasyonlarda özellikle çocuklarda kullanılabilir.

İlk aşamada plazma ve eritrositlerin uzaklaştırılması söz konusudur. Kök hücreler toplama ve ilk işlem sonrasında sıvı nitrojende dondurularak saklanır. Hücre dozu alıcının ağırlığına bağlı olarak belirlenir.

Kemik iliği ve periferik HKH'e kıyasla, umbilikal kord kanı çok daha az sayıda mononükleer hücre içermekte olduğundan, bu greft kaynağı vücut ağırlığı düşük olan hastalar veya çocuklar için daha uygundur. Düşük hücre dozu, çift umbilikal kord kanı transplantı adı verilen iki ayrı umbilikal kord kanı ünitesi kullanarak kısmen kompanse edilebilir. Fakat hem GVHH insidansı yükselir hem de maliyeti oldukça yüksek bir işlemdir. Umbilikal kord kanı transplantları için kullanılan çekirdekli hücrelerin sayısı  $2,5 \times 10^7$  /kg'dan fazla ve CD34+ hücrelerinin de  $1,7 \times 10^7$  /kg'dan fazla olması şartı aranır (en fazla 2 HLA eksik eşleşmesi ile). Umbilikal kord kanı transplantlarının majör avantajı, hızlı yararlanabilirlik ve kısmi HLA eksik eşleşmelerinin kabul edilmesidir [10, 13, 14].

## **2.2. Hematopoetik Kök Hücre Nakli (HKHN)**

### **2.2.1. Tanım**

Hematopoetik kök hücre nakli, hematopoetik sistemin yeniden yapılanmasını sağlamak amacıyla kişinin kendinden veya doku grubu uyumlu kişilerden kök hücrelerin toplanarak uygun koşullarda alıcıya nakledilmesidir. HKHN doğuştan ya da kazanılmış, benign veya malign birçok hastalıkta tedavi seçeneklerinde yer almaktadır. Özellikle kemoterapi ve/veya radyoterapinin başarısız olduğu durumlarda HKHN hayat kurtarıcı olabilmektedir [15] .

Erişkinde otolog HKHN'nin en sık endikasyonları, multipl myelom (MM), Hodgkin lenfoma (HL), nonHodgkin lenfoma (NHL), akut myeloblastik lösemi (AML)' dir. Allojenik HKHN'nin en sık endikasyonları ise akut myeloblastik lösemi (AML), akut lenfoblastik lösemi (ALL), myelodisplastik sendrom (MDS), tirozin kinaz inhibitörlerine dirençli kronik myelositik lösemi (KML), aplastik anemi (AA), lenfoma ve paroksizmal nokturnal hemoglobinüri (PNH)'dir [16].

### **2.2.2. Hematopoetik Kök Hücre Nakli Çeşitleri**

HKHN hasta ve donör arasındaki ilişki ve kök hücrelerin anatomik kaynağı arasındaki ilişkiye göre otolog HKHN, singeneik HKHN ve allojenik HKHN olarak üç gruba ayrılır.



Singeneik HKHN, genetik yapısı aynı olan ikiz kardeşten yapılan HKHN'dir. Tüm nakillerin yaklaşık %1'ini oluşturur. Ototolog HKHN'den üstünlüğü sağlıklı olduğu bilinen kök hücre kaynağından elde edilmesidir[17]. Allojenik HKHN'den farklı olarak alıcı-verici arasında genetik farklılık olmadığından graft versus host hastalığı veya graft versus tümör etkisi beklenmez.

Ototolog HKHN, yüksek doz kemoterapi ve/veya radyoterapi sonrası hastanın kendisinden toplanan HKH'lerin hastaya geri verilmesidir[18]. Asıl amaç yüksek doz kemoterapi ve/veya radyoterapi verebilmek ve bu myeloablatif hazırlık rejimi sonrası hematopoezin idamesini otolog HKH desteği ile sağlayabilmektir. Özellikle yüksek doz kemoterapiye yanıt veren malignitelerde kullanılmaktadır [19]. Ototolog HKHN'de kemik iliğinin hastaliksız olması ya da az hastalık hücresi içerir olması gerekmektedir. Ototolog kök hücre naklinin avantajı verici gerekmemesi, GVHH olmaması, ileri yaşlarda dahi uygulanabilirliği ve sitomegalovirus enfeksiyonu riskinin az olmasıdır. Dezavantajı ise otolog kök hücre nakli sonrası nüks görülme sıklığının allojenik HKHN'e göre daha yüksek oranda olmasıdır. Lösemi ve lenfoma hastalarında, gizli tümör hücrelerinin HKH'ler ile birlikte tekrar infüze edilmesine ilişkin ciddi endişeler mevcuttur. Bu sebeple tümör hücrelerini kök hücrelerden ayıklamak için birçok girişimde bulunulmuştur. Ancak bu girişimlerin relaps üzerine etkisi net değildir ve ayıklama işi rutin olarak uygulanmamaktadır. Ayıklama işine karşıt argümanlar maliyet ve iş yüküdür. Dahası lenfoma ve solid tümörlerde relaps daha önceden hastalığın yoğun olduğu bölgelerde olmaktadır ve bu; kök hücre ürünündeki tümör hücrelerinden değil, alıcıda bulunan rezidü tümör hücrelerinden relapsın geliştiğini göstermektedir [20].

Allojenik HKHN, HLA doku grubu uyumlu vericiden alıcıya kök hücrelerin hazırlama rejimi sonrası transfer edilmesidir. Uyumda en önemli gen çiftleri HLA-A, HLA-B, HLA-C ve HLA-DR içeren lokuslardır. Allojenik KHN yapılırken tam uyumlu kardeş, akraba ya da akraba dışı verici aranır. Ancak tam uyumlu verici bulunmaması durumunda rejeksiyona ve GVHH önlenmesine dikkat gösterilerek, kısmen uyumlu akraba verici, diğer özellikler de göz önünde bulundurularak seçilebilir [18]. Bu günlerde uluslararası akraba dışı gönüllü kayıtlarında yer alan verici sayısı beş milyon civarına çıkmış olsa da, uygun verici bulmak halen zor ve zaman alıcıdır.

Allojenik HKHN ile kök hücreler ve immün hücreler transplante edilir ve bu hücrelerden hastaya karşı reaksiyon gelişir, GVHH'a neden olur. Bu komplikasyonların riski,

büyük oranda majör histokompatibilite kompleks genleri tarafından kodlanan antijenlerin donör ve alıcı arasındaki uyum derecesi ile etkilenir. Sağlıklı verici ile alıcının HLA tam uyumlu olması transplant başarısını artırır. Allojenik HKHN'in avantajı kök hücrelerin kemoterapiye maruz kalmaması, kök hücre ürünlerinin tümör içermemesi ve graft versus tümör etkisidir. Dezavantajı ise GVHH, uygun verici bulunması oranının düşüklüğü (% 25-30), sitomegalovirus (CMV) enfeksiyonu ve yaşla artan risktir [21] .

### **2.2.3. HKHN Hazırlama Rejimleri**

Otolog veya allojenik HKHN öncesi kemoterapi, radyoterapi ve biyolojik tedavi kombinasyonlarının antineoplastik veya immüsupresif ajan olarak kullanımı 'hazırlama rejimi' olarak adlandırılır [22]. Hazırlama rejimi üç amaçla verilir: 1- kemik iliğinde yer oluşturmak 2-konağın grefti reddetmesini engellemek için immüsupresyon oluşturmak (bu durum otolog veya singeneik transplantasyonlarda gerekli değildir, major HLA antijenlerinde uyumsuzluk olduğunda immüsupresyona ihtiyaç artmaktadır, alıcının çoklu kan transfüzyonları sonrası minör doku grubu antijenlerine duyarlı hale gelmesi rejeksiyon riskini artırmaktadır), 3-hastalık eradikasyonu [22].

Otolog transplantasyonlarda hazırlama rejiminin asıl amacı rezidü kanseri ortadan kaldırmaktır. Yüksek doz tedavi ile oluşan kemik iliği baskılanması sonrası, önceden saklanmış hemopoetik hücreler ile kurtarıma sağlanır. Allojenik transplantasyonlarda da rejim bu amaçla kullanılır, fakat aynı zamanda engraftman için kemik iliğinde boş alan oluşturulmalı ve greft rejeksiyonunu önlemek için immüsupresyon sağlamalıdır [22].

Hazırlama rejimleri dozlarına göre miyeloablatif rejimler, nonmiyeloablatif rejimler ve azaltılmış yoğunluklu rejimler olarak 3 ana grupta değerlendirilir.

Miyeloablatif rejimler; konak immün sistemini, özellikle T lenfositlerini elimine ederek, immün aracılı başarısızlığı ortadan kaldırır, ayrıca altta yatan habis hastalığa ait rezidü hücreleri olabildiğince yok ederler. Bu rejimde otolog veya allojenik HKHN yapılmadan normal kemik iliği fonksiyonları başlatılamaz. Bu rejimle maksimum miyelosupresyon ve maksimum immüsupresyon olur [23]. Sıklıkla siklofosfamid ile birlikte 10 GY tüm beden ışınlanması ya da busulfanın kemik iliğinde aplaziye yol açacak dozda verilmesini kapsar.

Nonmiyeloablatif rejimler; yaşlı hastalar, yoğun sitotoksik rejimlerin kontrendike olduğu hastalar ve ciddi komorbiditeleri olan hastalar için geliştirilmiştir. Miyeloablatif hazırlık rejimleri oluşturdukları toksisite ile daha uzun süreli hospitalizasyon, veno-oklüzif hastalık (VOD) ve idiyomatik pnömoniyi içeren daha ciddi morbidite ve mortaliteye yol açar.

Nonmiyeloablatif rejimlerde bu risk azalmaktadır [24]. Nonmiyeloablatif rejimde çoğu hastada otolog veya allojenik HKH'ler verilirse de hemopoez kendiliğinden düzelir. Bu rejim konak malign hücrelerini tamamen temizlemez, hastalığı ortadan kaldırmak için allojenik graft versus tümör etkisini kullanır. Fludarabin ve/veya Anti timosit globülin içeren, 2 Gy'den az dozda total vücut ışınlaması içeren hazırlık rejimleri nonmiyeloablatif rejime örnektir.

Azaltılmış yoğunlukta rejimler, miyeloablatif ve nonmiyeloablatif sınıfına girmeyen ara grup bir rejimdir. Uzayan sitopenilere neden olur ve HKH desteğine ihtiyaç duyar. Bu rejimler genellikle fludarabin ve orta doz melfelan veya busulfan kombinasyonu içerir. [24]

### **2.3. Allojenik Hematopoetik Kök Hücre Nakli**

Allojenik HKHN sağlıklı gönüllü vericiden alınan hematopoetik kök hücrelerin, alıcıya malign hücreleri yok etmek amacıyla, yüksek doz kemoterapi sonrası verilmesi işlemidir [25]. Allojenik HKHN uzun soluklu bir süreçtir. Hastanın bilgilendirilmesi ve onamı alındıktan sonra hastanın allojenik HKHN için uygunluğunun değerlendirilmesi, uygun verici seçimi, kök hücre kaynağının seçilmesi, kök hücre ürününün elde edilmesi, ürünün infüzyonu veya saklamaya hazırlanması, hastaya hazırlık rejiminin ve immüsupresif tedavinin verilmesi, kök hücre infüzyonu yapılması, engrafman ve iyileşmenin kaydedilmesi, erken ve geç allojenik HKHN komplikasyonlarının izlemi ve tedavisini içerir [26].

Hematopoetik kök hücre nakillerinin başarılı bir engrafman ve post transplantasyon immün yapılanma ile sonuçlanabilmesi için HLA uyumu olmazsa olmaz koşuldur. Bu konuda en önemli gen çiftleri 6. kromozoma bağlı HLA-A, HLA-B, HLA-C ve HLA-DR lokuslarıdır. HLA uyumlu olma şansı dört kardeşte birdir. Uygun verici seçiminde öncelikli ölçüt, HLA tam uyumlu kardeş vericinin olmasıdır. Tam uyumlu kardeş verici yoksa bir antijen uyumsuz kardeş aranır. HLA uyumlu kardeşi olmayan hastalarda, ulusal ve uluslararası kemik iliği verici programları aracılığıyla akraba olmayan yakın HLA uyumu olan bir kişi ya da kısmi uyumlu akraba verici kullanılabilir [25].

Mobilizasyon ve HKHN başarısını arttırmayı sağlayacak kriterlerde HLA en önde gelen belirleyicidir. HLA tam uygun birden fazla verici saptandığı durumlarda verici adaylarının HLA dışı özellikleri de göz önüne alınmalıdır. Bazı verici özelliklerinin engrafman, GVHH ve rejeksiyon gibi durumları etkileyebileceği bilinmektedir. En uygun akraba veya akraba dışı vericiyi seçmek için HLA'ya ek olarak hangi özelliklerin etkili olabileceğini araştıran çok sayıda çalışma mevcuttur. Genellikle araştırılan verici yaşı, cinsiyeti, kilosu, ırk, CMV

serolojisi, ABO kan grubudur. Vericinin genç olması, erkek cinsiyet, verici kilosunun fazla olması, CMV seronegatifliğinin nakil başarısını artırdığı bilinmektedir [18, 27].

### **2.3.1. Allojenik HKHN Öncesi Enfeksiyon Profilaksisi**

HKHN'de enfeksiyon riski, naklin tipine (otolog ya da allojenik) ve kullanılan kök hücre kaynağına bağlıdır. Bağışıklık sisteminin yeniden yapılanması, kordon kanı kullanımında, greftte T hücre ayıklaması yapıldığında ya da HLA uyumsuz verici kullanıldığında daha yavaş olmaktadır. GVHH varlığı da bağışıklık sisteminin yapılanmasını yavaşlatmakta, bu durumun tedavisinde kullanılan immüsupresyon yaklaşımları beraberinde enfeksiyon riskinin artmasına neden olmaktadır.

#### **2.3.1.1. Antibakteriyel Profilaksi**

Nakil sonrası ilk 100 gün içinde, beklenen nötropeni süresi 7 günden daha fazla olanlarda, psödomonaslara da etkili olan fluorokinolon kullanımı, bakteriyel enfeksiyonların önlenmesi için erişkin hastalara önerilmektedir. Gram pozitif etkenlere yönelik ek bir profilaksiye gerek yoktur. Hipogammaglobulinemisi olan hastalarda intravenöz immünglobulin tedavisi önerilmektedir [28].

İlk 100 gün sonrasında sadece kronik GVHH'ı devam eden hastalarda, Streptococcus pneumoniae enfeksiyonlarına yönelik profilaktik antibakteriyel ilaç kullanımı önerilmekte olup, birinci seçim, dirençli pnömokok oranı düşükse, penisilin olmalıdır. Alternatif olarak, makrolidler, kinolonlar ya da ikinci kuşak sefalosporinler kullanılabilir [28].

#### **2.3.1.2. Antifungal Profilaksi**

Flukonazol, erken dönemde invaziv kandida enfeksiyonlarının önlenmesinde kullanılan ilaçtır. Uluslararası uzlaşya göre, hazırlayıcı rejimin başlangıcından ya da bitiminden itibaren engrafmanın sağlanmasına dek kullanılması önerilmektedir. Fakat HKHN sonrası 75. güne kadar koruyucu olarak kullanılmasının genel sağ kalıma olumlu etki yaptığı da gösterilmiştir[29].

Uzamış nötropeni, ciddi GVHH tedavisine gereksinimi olanlar gibi, yüksek invaziv küf mantarı enfeksiyonu riski taşıyanlara, küf mantarlarına etkin ilaçlarla, risk süresince profilaksi önerilmektedir. Posakonazolün, GVHH olanlarda invaziv küf mantarı enfeksiyonlarını önlemede etkin olduğu gösterilmiştir[29].

#### **2.3.1.3. Antiviral Profilaksisi**

CMV serolojisi pozitif olan olgular, CMV hastalığı açısından en yüksek risk altında olanlardır. HKHN sonrası 100 gün süreyle, risk altında olan tüm hastalara ya profilaksi

yaklaşımının ya da tarama testleriyle birlikte pre-emptif tedavi yaklaşımının uygulanması önerilmektedir. Birçok merkez sıkı tarama testleri uygulamalarıyla (antijenemi ya da CMV DNA izlemi), CMV hastalığı için valgansiklovir ya da gansiklovir ile pre-emptif tedavi uygulamaktadır. Profilaksi amacıyla uygulanan yaklaşım; tüm kan ürünlerinin lökosit filtresi ile verilmesidir [28].

Varisella-Zoster virüs (VZV) profilaksisi için VZV serolojisi pozitif olan tüm hastalara, en azından HKHN sonrası bir yıl süreyle asiklovir önerilmektedir [28].

Herpes Simplex virüs (HSV) profilaksisi için HSV seropozitif alıcılara, hazırlık rejimi ile birlikte asiklovir engrafman olana kadar ya da genellikle birinci ayın sonuna kadar verilmesi önerilmektedir [28].

#### **2.3.1.4. Antiprotozoal Profilaksisi**

Pneumocystis carinii pnömomisine (PCP) ve Toksoplazma Gondii'e karşı profilaksi amacıyla, hazırlık rejimi boyunca ve daha sonra engrafmanı takiben, trimetoprim-sülfametoksazol (TMS) en az 6 ay verilir. Engrafman süresini geciktirebilme etkisinden dolayı profilaksi kök hücre uygulanmasından önce kesilmesi ve engrafman sonrası tekrar başlanması önerilmektedir. Trimetoprim-sülfametoksazol alamayan hastalara, dapson veya pentamidin verilebilir [30].

#### **2.3.2. Allojenik HKHN Öncesi GVHH'a Karşı Koruma**

Allojenik HKHN sonrası gelişen pek çok farklı organ sistemini etkileyen GVHH, bu tedavinin uygulanabilirliğini kısıtlayan ve ölümcül olan en önemli komplikasyondur. Allojenik HKHN sonrası GVHH'a karşı tolerans gelişene kadar immünsupresif tedavi verilir. Sağlıklı vericinin bağışıklık hücrelerinin HLA tam uyumuna rağmen, HLA lokusu dışında yer alan ve minör doku uygunluk antijenleri olarak adlandırılan proteinleri kodlayan genetik farklılıkların, değişen risk oranı ile birlikte hastada yabancı bulunduğu antijenik yapıya karşı biyolojik tepkime göstermesi mümkündür. Ancak solid organ transplantasyonundan farklı olarak, verici immün sisteminin alıcı bedeninde yeniden yapılanması halinde alıcıya tolerans gelişmesi ile koruma kesilir [31]. GVHH profilaksisi ve tedavisinde başlıca kullanılan ilaçlar ve yöntemler metotreksat (MTX), siklosporin, sirolimus, takrolimus, anti-timosit globülin (ATG), mikofenolat mofetil (MMF), glikokortikoidler, donör T hücre depleasyonu ve fototerapidir.

Graft versus hastalık etkisi (GVH): Donör T hücrelerinin hastanın normal dokularında olduğu gibi kanser hücreleri üzerinde de tahribat yapması ve hastalığın eradike edilmesi

durumudur. Otolog HKHN olgularında %40-75 oranında nüks gözlenmesine karşılık allojenik HKHN olgularda %10-40 gibi daha düşük nüks oranı GVH etkisini düşündürür.

### **2.3.3. HKHN Sonrasında Görülen Komplikasyonlar**

Erken dönem komplikasyonlar, kullanılan ilacın tipine göre değişmekle birlikte yan etkiler ilk hafta içerisinde gelişir. 1-Tümör lizis sendromu, 2-Kemik iliğinin baskılanması (pansitopeni gelişmesi), 3-Ağızdan başlayarak tüm sindirim kanalının hasarı (mukozit), 4-Greft yetmezliği (engrafmanın gerçekleşmemesi), 5-Akut GVHH' dir.

Geç dönem komplikasyonlar, HKHN sonrası ilk 80. – 100.günden sonra gelişen komplikasyonlardır. 1-Kronik GVHH, 2-Relaps, 3-Hormonal kusurlar, 4-İkincil maligniteler, 5-İnfertilitedir.

#### **2.3.3.1. Graft Versus Host Hastalığı**

Graft versus host hastalığında, hastanın vericiden alınan kök hücreler tarafından oluşturulan, yeniden yapılanan bağışıklık sistemi, hastanın bazı organ ya da dokularını yabancı olarak algılamaktadır ve bu yüzden tepki vermektedir. Kemik iliği grefti, yeterli lenfositleri içermektedir. Nakil hastalarında ortaya çıkan bu durum T hücrelerinin alıcının organ ya da dokularına saldırısıdır. GVHH görülme sıklığı çeşitlidir. Aplastik anemisi ve immün yetmezliği olan hastalarda %10-35 oranında görülürken, akut lösemide görülme sıklığı % 45-50 oranındadır. GVHH klinik seyri ve zamana göre akut ve kronik GVHH olarak iki sınıfa ayrılmaktadır [32, 33].

Akut GVHH, önemli bir nakil komplikasyonu olmayı ve özellikle de steroid tedavisine dirençli olgularda yüksek morbidite ve mortalite etkeni olmayı hala sürdürmektedir. Akut GVHH görülme sıklığı %10-80 arasında seyretmektedir. En sık görüldüğü dönem miyeloablative hazırlık rejimlerinde kök hücre infüzyonundan sonraki 2-3. haftalar, nonmyeloablative hazırlık rejimlerinde ise 2-3. aylardır. Yaş, HLA uyum oranı, donörün immünolojik geçmişi ve cinsiyeti, uygulanan hazırlık rejimi ve GVHH profilaksisi; görülme sıklığı, şiddeti ve zamanında rol oynayabilmektedir [34].

Akut GVHH'nin etkilediği en temel organlar olan cilt, gastrointestinal sistem ve karaciğer dokusudur. Bu hastalığın gelişmesine yol açan mekanizmalar: 1- Organ ve dokularda hazırlık rejimi sonucu oluşan doku hasarı ile antijenlerin açığa çıkması veya HLA uyumsuzluğu 2- Donör kaynaklı T hücrelerinin [naif CD4+ ve CD 8+ hücreler ve düzenleyici T hücreleri] bu antijenlere yanıt olarak klonal olarak çoğalması 3-Sayıcı çoğalan bu T hücreleri ve bu hücrelerde kaynaklanan sitokinlerin doku hasarını daha da şiddetlendirmesidir.

Akut GVHH'nın prognozu ve sağ kalımında etkili olan en önemli faktör hastalığın evresidir. Hastalığın evresini belirleyen ve ilk kez Glucksberg ve ark. [35] tarafından 1974 yılında tanımlanan sistem; ciltte tutulan yüzeyin yaygınlığı, bilirubin yüksekliğinin derecesi ve ishale seyreden olgularda dışkı hacmini ölçme prensiplerine dayandırılmıştır. Evrenin ilerlemesine mortalitede artış eşlik etmektedir [35].

Tedavinin ilk basamağı etkin profilaksi rejimleridir. Evre 1 akut GVHH tedavisi topikal steroidler ve kalsinörin inhibitör düzeyinin terapötik aralıkta olması ile sağlanır. Daha ileri evrelerde sistemik kortikosteroid tedavisi başlanmalıdır. Genel olarak hastaların %44'ü steroid tedavisine yanıt vermektedir. Yanıt oranı organlara göre değerlendirildiğinde; cilt tutulumunda %43, gastrointestinal sistem tutulumunda %35, karaciğer tutulumunda ise %50 civarındadır [36]. Evre IV ve/veya nakil sonrası ilk iki haftada görülen akut GVHH'da steroid tedavisinin iv yoldan ve 2x500mg/gün metilprednizolon (MP) şeklinde verilmelidir. Evre II-III ve ilk 14 günden sonra görülen akut GVHH da ise alt GİS tutulumu varsa 2mg/kg iv MP, diğer olgularda ise 1mg/kg dozdan verilmelidir [37]. Hastanın tedavinin 48. saatinde tekrar değerlendirilmesi sonrası, hasta kötüleşmiyorsa Evre IV olgularda dozun 2x250mg'a düşülmesi, diğer evrelerdeki olgularda ise tedaviye aynı dozdan devam edilmelidir. Hastada kötüye gidiş varsa Evre II-III olgularda steroid dozunun 2mg/kg'a yükseltilmesi veya Mikofenolat Mofetil (MMF) 2x1 gr dozda steroid tedavisine eklenmelidir. Olgu Evre IV'e ilerlemişse MP dozunun 2x500 mg'a yükseltilmesi, Evre IV olgularda kötüye gidiş olduğu takdirde mezenseşimal kök hücre (MKH) infüzyonu ve beraberinde steroid doz azaltılması düşünülmelidir. Hasta iki gün sonra tekrar değerlendirildiğinde, düzelme gözleniyorsa alt GİS GVHH'da 2mg/kg dozda daha uzun süre kalınması, diğer olgularda ise steroid dozu azaltılmalıdır. Düzelmeyen Evre II olgularda steroid dozunun 2mg/kg'a yükseltilmesi veya 2x1 gramdan MMF eklenmesi, Evre III olgularda MKH infüzyonu, Evre IV olgularda ise MKH, infliksimab 10mg/kg/hafta, ATG 10-15 mg/kg/gün tedaviye eklenmesi ve beraberinde steroid dozu azaltılması düşünülebilir [36, 37].

Akut GVHH gelişen olguların yaklaşık %25 inde steroid tedavisine yanıt olmaz. Bu tablo relaps dışı mortalitenin başlıca nedenidir ve ikinci basamak tedavi mutlaka gereklidir. Bu tablo oldukça kötü prognozlu olup, bir ajanın diğerine üstünlüğü konusu tartışmalıdır. 72 saatlik steroid tedavisine karşın olumsuz yönde ilerleyen hastalar ve 7-14 gün içerisinde steroid tedavisine herhangi bir yanıt vermeyen hastalar, steroid dirençli akut GVHH olarak

tanımlanmaktadır. Bu grubun tedavisinde çok standart tanımlamalar olmasa da ATG, alemtuzumab, anti-tnf $\alpha$  antikorlar, fototerapi, sirolimus, MKH tedavisi kullanılabilir [34].

Kronik GVHH, allojenik HKHN sonrası gelişen ciddi komplikasyonlardan birisi olup, relaps dışı mortalitenin önemli nedenleri arasında yer almaktadır. Nakil sonrası uzun dönem takipli hastalarda %25-70 oranında görülebilmektedir, hastaların sağkalım ve yaşam kalitesini etkilemektedir [38]. En büyük risk faktörü daha önce hastada akut GVHH gelişmiş olmasıdır. Kronik GVHH; sjögren sendromu, bronşiolitis obliterans, primer biliyer siroz, immün sitopeni ve kronik immün yetmezlik gibi otoimmün hastalıklar ve immünolojik bozukluklara benzerlik gösteren çeşitli klinik bulgularla ortaya çıkan bir sendromdur. Klinik bulgular genellikle ilk 1 yıl içerisinde ortaya çıkmakla birlikte bazı olgularda yıllar sonra da ortaya çıkabilmektedir [39].

“National Institute of Health (NIH)” GVHH Çalışma Grubu’nun ilk olarak 2005 yılında yayınladığı kronik GVHH tanı, derecelendirme ve tedavi yanıt değerlendirme ölçütleri 2014 yılında gözden geçirilerek yeniden yayınlamıştır [40].

NIH tanı ölçütlerine göre kronik GVHH tanısı nakil sonrası oluşum zamanına değil, eşlik eden klinik bulgulara dayanmaktadır. Akut GVHH bulgularının eşlik etmediği klasik kronik GVHH bulguları nakil sonrası ilk 100 gün içerisinde de ortaya çıkabilmektedir. Kronik GVHH bulgularının akut GVHH bulguları ile birlikte görülmesi durumu overlap sendrom olarak tanımlanmaktadır [40].

Kronik GVHH tanısı koyduran belirti ve bulgular ciltte poikiloderma, liken planus benzeri bulgular, sklerotik bulgular, ağız veya genital sistemde liken planus ve liken sklerozis benzeri bulgular, özefagial web oluşumu, striktür veya stenoz gelişimi, akciğer biyopsisi ile tanı almış bronşiolitis obliterans sendromu, fasiit ve eklem kontraktürleridir.

NIH konsensus kararlarına göre cilt, ağız, gözler, gastrointestinal sistem, karaciğer, akciğerler, eklemler/fasia ve genital sistem bulguları her organ için 0-3 puan ile derecelendirmektedir. Tutulum olmaması 0, hafif şiddetli bulgular 1 (günlük hayatta anlamlı ölçüde gerileme yok), orta şiddetli bulgular (günlük hayatta anlamlı ölçüde bozulma var) 2 ve şiddetli bulgular 3 (günlük hayatta anlamlı ölçüde bozulma var ve bu durum tam fonksiyon kaybına yol açmakta) olarak derecelendirilmektedir. En fazla 2 organda derece 1 tutulum olması ve pulmoner GVHH bulgularının olmaması hafif şiddetli kronik GVHH, 3 organda derece 1 tutulum veya akciğer hariç en az 1 organda derece 2 tutulum, akciğerde derece 1 tutulum olması orta şiddetli kronik GVHH ve herhangi bir organ veya bölgede derece 3



tutulmuş olması veya akciğerde derece 2-3 tutulum olması şiddetli kronik GVHH olarak değerlendirilmektedir [40].

Kronik GVHH'da nakil ilişkili ölüm riskini arttıran etkenler arasında tanı aşamasında trombosit sayısının  $<100000/\text{mm}^3$  olması ve kronik GVHH bulgularının akut GVHH zemininde ilerleyici hastalık bulgusu olarak ortaya çıkması yer almaktadır [41].

Kronik GVHH tedavisinde hafif şiddetli olgularda topikal tedavi seçenekleri ve destek tedavileri yeterli olabilmektedir. Ağız, gözler ve genital bölgede sistemik tedavi etkili olamayabileceği için agresif lokal tedavi tercih edilebilmektedir. Orta veya şiddetli kronik GVHH olgularında sistemik tedavi gerekmektedir. Kronik GVHH sistemik tedavisinde birinci basamak tedavi seçeneğini lenfolitik etkisi ve antiinflamatuvar özelliği ile tek ajan kortikosteroidler veya diğer immünsupresif ajanlarla birlikte kortikosteroid tedavisi oluşturmaktadır[40].

Kronik GVHH tedavisinde kortikosteroid dirençli veya bağımlı olgularda veya intolerans nedeniyle kortikosteroid kullanılmayan hastalarda ikinci veya üçüncü basamak tedavi seçenekleri kullanılabilir. İkinci basamak tedavi seçenekleri arasında ekstrakorporeal fotoferez, rapamisin, pentostatin, rituksimab ve imatinib yer alırken, 3. basamak tedavi seçenekleri arasında MMF, yüksek doz kortikosteroidler, MTX, siklofosfamid, talidomid, daclizumab/ basiliksimab ve MKH uygulaması yer almaktadır [40].

#### **2.4. ABO Uyumsuz Allojenik Hematopoetik Kök Hücre Transplantasyonu**

İnsan lökosit antijenleri (HLA) olarak da adlandırılan insan major doku uyumluluk kompleksi kromozom 6p21 üzerinde üç parçaya ayrılmıştır: sınıf I (telomerik); sınıf II (sentromerik); sınıf III [42]. Bu genomik bölge, engrafman, klinik sonuçların öngörülebilmesi, GVHH'nın potansiyel zararının ve graft-versus-lösemi etkisinin faydalarının değerlendirilebilmesi açısından oldukça kritiktir. HLA'ların aksine ABO kan grubu uyumsuzluğu, HKHN için engel değildir [43]. ABO karbonhidrat glikoziltransferazları kodlayan bu genler kromozom 9q34 üzerinde bulunmaktadırlar ve HLA'ların kodlandığı genlerden çok uzaktadırlar ve bu yüzden birbirlerinden bağımsız olarak aktarılmaktadırlar [44]. Sonuç olarak, transplantasyonlarda HLA uyumlu donörlerin belli derecelerde ABO uyumsuz olma oranı %25 ile %50 arasında değişmektedir [45, 46]. Her ne kadar HLA uyumu, greft kaynağı, enfeksiyon riski, donör yaşı ve cinsiyeti gibi etkenler kadar belirgin olmasa da; genel survey, relaps oranı, akut veya kronik GVHH, platelet ve granülositlerin

engrafmanı açısından ABO uyumsuz HKHN'lerin klinik sonuçları ABO uyumlu HKHN'lerine göre daha aşağılarda beklenmektedir [47, 48].

ABO uyumsuzluğunun, pretransplantasyon (faz 1), transplantasyon (faz 2) ve engrafman sonrası (faz 3) zaman aralıklarında klinik sonuçları ve kan yönetimini etkileyecek önemli sonuçları vardır. ABO kan grubu antijenleri tüm vücutta immüno-dominant şekerlerdir ve eritrositlerin, plateletlerin, beyaz kan hücrelerinin, damar ve organ endotelinin üzerinde ve plazmada bulunur [49, 50]. Klinik laboratuvarında kan grubu tayini eritrosit üzerinde antijen aranarak (forward tip) veya plazmada kan grubu antikorlarının varlığı araştırılarak (reverse tip) tayin edilir. İzohemaglutininin denen bu antikorlar, hastanın hücrelerinin yüzeyinde bulunan antijenlere saldırılmaktadır. Bu antikorlar doğumda bulunmamakla birlikte, hayatın ilk yılı içinde ortaya çıkmaktadır. Bileşik moleküler testler yapılarak kompleks serolojik değerlendirmeler yapılabilmektedir [50].

HKHN'nin tersine, solid organ transplantasyonunun önündeki ciddi engellerden biri donör ve alıcının ABO uyumsuzluğudur ve greftin humoral rejeksiyonuna ve yüksek alıcı mortalitesine sebep olmaktadır. Bu tip rejeksiyonlar alıcı antikorlarının greftte bulunan uyumsuz alloantijenlerle cross-reaksiyon göstermesi sonucunda olur ve kompleman aktivasyonuna, çok ağır trombozise neden olarak greftin zarar görmesine neden olur [51]. Bu ABO bariyeri, böbrek ve karaciğer transplantasyonları için plazmaferez, intravenöz immünglobulin, rituksimab ve Anti-A/Anti-B titrelerine etkili farklı yöntemlerle aşılabilmektedir [52]. Yetişkinlerde ABO uyumsuz kardiyak transplantasyon, genel olarak kabul edilen bir uygulama değildir [53].

Hematopoetik progenitör hücre transplantasyonunda, ABO uyumsuzluğu ile ilişkili komplikasyonlar, solid organ transplantasyonlarından farklılıklar göstermektedir. ABO uyumsuzluğu major, minör veya iki yönlü olarak sınıflandırılmaktadır. Major ABO uyumsuz HKHN (A, AB, B grubu donörlerden O grubu alıcıya) alıcı plazmasında antidonör kan grubu antikorlarının bulunması olarak tanımlanmaktadır. Minör ABO uyumsuzluğu (O grubu donörlerden A, B, AB grubu alıcıya) donörden pasif olarak geçen kan grubu antikorları ile tanımlanmaktadır. İki yönlü uyumsuzluklarda (A grubundan B grubuna gibi) hem major hem minör uyumsuzluklar söz konusudur. HKHN için ABO uyumsuzluğundan kaynaklanan komplikasyonlar, büyük ölçüde alıcı ve donörün kanları içinde bulunan antijen ve antikor uyumsuzluklarından ve diğer immün sistem hücrelerinden kaynaklanmaktadır.

#### 2.4.1. Major ABO Uyumsuzluğu

Major ABO uyumsuzluğu, donörün immüdominant şekerinin (A: N-asetilgalaktozamin; B: galaktoz) alıcının kan grubu antikorları (Anti-A, Anti-B veya Anti-A,B) ile uyumsuz olması sonucu olur. Bu senaryo sıklıkla O grubu alıcılara A, B ve AB grubu donörlerden kök hücre transplantasyonu yapılmasıyla ortaya çıkar. Daha az sıklıkla Grup A ve B alıcılara AB grubu donörlerden greft almasıyla ortaya çıkar.

ABO uyumsuzluğunun major komplikasyonu greft infüzyonu sırasında eritrosit hemolizi, gecikmiş eritrosit engrafmanı ve saf kırmızı küre aplazisidir (PRCA). Tüm bu komplikasyonlar donör kan grubu antijenleri ve alıcı kan grubu antikorları (izohemaglutininler) arasındaki cross-reaksiyonlar sonucunda ortaya çıkmaktadır. Periferik kan aferezinden toplanan, kemik iliğinden veya kord kanından alınan kök hücre ürünleri, alıcının immün sistemi tarafından salgılanan antikorlar aracılığıyla bağlanıp yok edilebilmektedir. İnfüze edilen kırmızı hücre sayısı, greft kaynağına ve hücre işleme metoduna göre değişiklik gösterebilir. Mesela kriyoprezervasyon, transplantasyon sırasında akut hemolitik transfüzyon rejeksiyonuna neden olabilir [54]. Dahası bu majör uyumsuzluklar, klinik olarak azalmış retikülosit sayısı ile karakterize gecikmiş eritrosit engrafmanına neden olabilir ve eritrosit transfüzyon ihtiyacını arttırabilir. PRCA için ise [55], donör HKH'lerinden eritrosit oluşumu vardır. Ancak alıcının plazma hücrelerinden sürekli salınan izohemaglutininler nedeniyle kemik iliğinin yeniden yapılanması sağlanamaz [55]. Alıcı izohemaglutininleri, normal kemik iliğinin medüller öncüllerine koloni oluşturan eritroid evrede etki etmektedirler. Bu evre ABO antijen sunumunun olduğu en erken evredir [55]. Major ABO uyumsuzluklu transplantasyonlardan sonra eritropoezin tekrar sağlanabilme süresi, transplant öncesinde hazır bulunan antidonör izohemaglutinin miktarına, hedef antijen miktarına, izohemaglutinin azaltılma oranına, GVHH varlığına, transplantasyon yöntemlerine ve alıcının normal eritropoetik fonksiyonlarına bağlıdır [56]. PRCA genellikle bir hafta ile bir ay arasında düzelir; ancak, PRCA'nın 5 yılı aştığı vakalarda rapor edilmiştir [57]. Literatürde HKHN sonrası PRCA gelişimi, uygulanan yöntemlere göre farklılık gösterse de %6 ile %30 arasında rapor edilmiştir [58].

PRCA'nın düzelmesi genellikle immünsupresif ilaçların etki göstermeye başlamasına denk düşer; ancak eritropoetin, steroid, plazma değişimleri, rituksimab ve donör lenfosit infüzyonları da destekleyici olmaktadır [59]. Tüm bu ölçütler özellikle immünsupresyon

ilaçlarının etkisinin pik yapması ve donör lenfosit infüzyonları, genel transplantasyon sonrası ulaşılması gereken hedefler olmalıdır.

Transplantasyon sonrasında immünyetmezlik sırasında lamivudin kullanımı, majör ABO uyumsuzluklarda PRCA gelişimine neden olabilir [60].

HKH ürünlerinin içinde hacimsel olarak ne kadar eritrosit olacağı ile ilgili bir düzenleme yoktur. Bir stratejide, HKHN greftlerinde hemolizin önlenmesi için transplantasyon öncesinde HKH ürünlerinden eritrositlerin tamamen çıkartılması düşünülmüştür [61]. Ne yazık ki bu yöntem aynı zamanda ortalama progenitör hücre sayısını da azaltmıştır. Bu durum, kord kanı transplantasyonu gibi kullanılabilir az sayıda progenitör hücre olan durumlarda bu stratejiyi uygulanamaz duruma getirmektedir [61].

Bir başka yaklaşımda ise majör ABO uyumsuzluğu komplikasyonlarının önlenmesi için alıcı izohemaglutininleri azaltılmaya çalışılmıştır. Plazma değişimi veya uygunsuz immünadsorbsiyon filtreleri kullanılarak gerçekleştirilebilir [62]. Her ne kadar transplantasyon öncesinde alıcı izohemaglutininlerinin azaltılması immünohematolojik komplikasyonları azaltsa da, izohemaglutinin azaltımının en etkili yöntem olduğuna dair literatürde bir karar birliği bulunmamaktadır. Bazı çalışmalarda PRCA hastalarının transplantasyon öncesi izohemaglutinin titrelerinin PRCA gelişmeyen hastalara göre daha yüksek olduğunu göstermiştir.

HKHN öncesi donör sekretuar plazması kullanılarak izohemaglutinin azaltımının başarısı çalışmalarla gösterilmiştir. Donör nonsekretuar plazmasının daha önce bu amaçla kullanılıyor olmasına rağmen, sekretuar plazma kullanımının HKHN öncesinde alıcı anti-A ve/veya anti-B izohemaglutinin azaltımını daha iyi sağladığı gösterilmiştir [63].

Donör kan grubu kırmızı kürelerin yavaş infüzyonla verilmesi yoluyla alıcı plazmasında bulunan anti-A ve/veya anti-B izohemaglutininlerinin HKHN öncesinde bitirilmesi denenmiştir. Çok aşırı hidrasyon sağlanmasına ve uygulama öncesi antihistaminik kullanılmasına rağmen; ateş, rigor, hematüri ve frank hemoliz gibi eritrosit ilişkili transfüzyon reaksiyonları ortaya çıkabilmektedir [64]. Hemolitik tip reaksiyonların önüne geçebilmek için eritrosit transfüzyonu yerine sekretuar plazma kullanılabilir.

Özellikle gecikmiş engraftman açısından risk altında olan hastalarda (miyelofibrozis gibi) ve birden çok eritrosit transfüzyonu alan hastalarda ABO uyumlu donör seçilmesi elbette daha uygundur. Ancak, ABO uyumu klinik sonuçları; greft kaynağı, HLA uyum oranı, CMV ve diğer enfeksiyöz ajanlara maruziyet varlığı, donör yaşı ve cinsiyeti gibi diğer donör ilişkili

faktörlere göre çok daha az etkilemektedir. Sonuç olarak major ABO uyumsuzluğu, greft kaynağı ne olursa olsun, akut veya kronik GVHH, relaps oranı, genel survey gibi allojenik HKHN sonrası sonuçları etkilememektedir [18, 47, 58, 61] .

#### **2.4.2. Minör ABO Uyumsuzluğu**

Anti-A ve anti-B'ler, bağırsak florası olgunlaşmaya başladığı sıralarda ortaya çıkar ve hayatın ilk 12-14 aylarında klinik olarak anlamlı seviyelere gelirler. Bu ABO antikoları plazmada tespit edilmeye başladıklarında, kişiden kişiye titreleri değişiklik gösterse de, artık kalıcıdırlar [65]. Minör ABO uyumsuzlukları şu durumlarda ortaya çıkar: 1- AB grubu bir alıcıya AB dışında herhangi bir kan grubundan kök hücre transplantasyonu yapıldığında ( Anti-A ve/veya anti-B içerebilen); 2- A grubu bir alıcıya O transplant yapılması (Anti-A içerir); 3- B grubu bir alıcıya O transplant yapılması (Anti-B içerir). Minör uyumsuzlukların insidansları, donör ve alıcı grupları arasında ABO gruplarının frekanslarına bağlıdır.

Minör ABO uyumsuzluklarının en belirgin göstergesi, alıcı hücrelerinin masif hemolizidir, genellikle transplantasyondan 7-14 gün sonra ortaya çıkar ve donör greftlerinde bulunan immün hücreler tarafından üretilen izohemaglutininler ile ilişkilidir [66, 67]. Eğer minör uyumsuzluğundan kaçınmak pek mümkün değilse, greft içeriğindeki izohemaglutinin azaltılması amacıyla, kök hücre infüzyonu sırasında plazma volümü azaltılabilir [67, 68]. Ancak, ABO uyumsuz platelet transfüzyonlarında olduğu gibi, donörün ABO antikor titreleri ile hemoliz arasında güçlü bir ilişki gösterilememiştir [66, 68]. Minör uyumsuzlukların olduğu durumlarda hastanın klinik ve laboratuvar verilerinin eritrosit hemolizi açısından dikkatli bir şekilde takibi ve hemoliz tespit edilirse uygun transfüzyon desteğinin başlanması gereklidir.

En sık karşılaşılan durumlardan birisi de yolcu lenfosit sendromudur (PLS) ve greft içeriğinde bulunan B lenfositlerin transplant sonrasında uyumsuzluğa neden olacak antikolar üretmesi sebebiyle olur [67]. PLS ilişkili hemoliz, transplant sonrası 5-15 gün içerisinde olabilir [66, 67] ve 6-8 hafta sonrasında nadir de olsa ortaya çıkabilir. PLS genelde yeterince ciddiye alınmaz veya atlanabilir; bu yüzden alıcının eritrosit antijenlerine karşı oluşmuş antikoların ölçümleri, hafif-orta derece hemolizlerde PLS göstergesi kabul edilir. Hatta direkt antiglobulin testleri (direkt coombs), laboratuvar testlerinin yanı sıra, PLS ilişkili hemolizlerin tespiti açısından oldukça kıymetlidir [69].

Minör ABO uyumsuzluklu HKHN'leri için, hemen hemen tüm donör lenfositleri, alıcı kırmızı hücre antijenlerine karşı antikor üretmektedir. Buna rağmen klinik olarak belirgin

hemoliz gelişme oranları %10-15 arasındadır (alıcı plazmasında direkt antikörlerin gösterilmesi). PLS gelişimi açısından birkaç risk faktörü belirtilmiştir: 1- Grup A veya AB alıcıların grup B donörlerle eşleştirilmesi; 2- HKH kaynağı olarak periferik kan kök hücrelerinin kullanılması ( Daha yüksek CD19+ B lenfosit oranı ve granülosit koloni stimülasyon faktörü varlığında olası TH<sub>2</sub>'ye dönüşüm) ; 3- metotreksat verilmeden (GVHH için) kalsinörün inhibitörlerinin uygulanması; 4- HLA uyumsuz kardeşlerin donör olarak kullanılması. Kord kanı grefti kullanılan minör ABO uyumsuz HKHN'lerde klinik olarak belirgin PLS gösterilmemiştir [70].

Minör ABO uyumsuz hastalar arasında sinüzoidal obstrüksiyon sendromuna (SOS) daha sık rastlanmaktadır. Çünkü kan grubu antijenleri hepatik sinüzoidal endotelial hücrelerden sunulmaktadır, Lapierre ve arkadaşları, donör kaynaklı izohemagglütinlerin sinüzoidal endotelial hücrelere saldırarak SOS gelişmesine sebep olabileceğini söylemektedirler [71]; ancak her nasılsa SOS gelişimi ile minör ABO uyumsuzluklu transplantasyonların ilişkisi istatistiksel olarak anlamlı bir seviyeye henüz ulaşmamıştır [60]. Özellikle veno-oklüziv hastalıklar açısından yüksek riskli hastalarda ABO uyumlu donörlerin seçilmesi eğer mümkünse tavsiye edilmektedir. Major ABO uyumsuzluklu HKHN'lerde yapılan çalışmalar gibi, minör ABO uyumsuzluklu HKHN'lerin sonuçları incelendiğinde, genel survey ve GVHH gelişimi açısından istikrarlı sonuçlar elde edilememiştir [18, 47, 58, 61].

Plazma azaltılması, kemik iliği transplantlarında B lenfosit içeriğini azaltmadığından PLS gelişimine etkisizdir. GVHH gelişiminin engellenmesi için rituksimab kullanımının PLS insidansını azalttığı gösterilmiştir [72]. Ek olarak, solid organ transplantasyonlarında greftin içeriğindeki B lenfosit miktarına bağlı olarak ve transplantasyon sonrasında immünsupresyon ilaçları arasında antiproliferatif ilaçlar yoksa PLS oluşabilir [73]. Bazı merkezlerde transplantasyon öncesinde kırmızı hücre değişimi yapılarak donör uyumsuz eritrositlerin hacimsel olarak azaltılmasına çalışılmıştır ancak bu yöntem geniş bir kabul görmemiştir. Çünkü kırmızı hücre değişimleri yetersiz olmakta ve çok ciddi bir rezidü kırmızı hücre geride kalmaktadır [66].

#### **2.4.3. İki Yönlü ABO Uyumsuzluğu**

İki yönlü uyumsuzluklar, hem major hem minör uyumsuzlukların bağımsız olarak bir arada olmaları durumudur. Örnek olarak B grubu alıcıya A grubu donörden transplant yapılırsa, alıcıdaki Anti-A'lar donör hücrelerindeki A antijenlerine bağlanacaklardır (major

uyumsuzluk), ve donör plazmasındaki Anti-B'ler alıcı hücrelerindeki B antijenlerine bağlanacaktır (minör uyumsuzluk). Böyle bir durumda transfüzyon ekibi, her iki tür uyumsuzluğun sebep olabileceği tüm olumsuzluklara hazır olmalıdırlar. Bu durumda kan ürünlerinin seçimi oldukça önemlidir ve AB plazma ürünleri ile O grubu kırmızı hücre transfüzyonu gerekir. İki yönlü ABO uyumsuzluğunun survey ve GVHH insidansı üzerinde istikrarlı etkisi gösterilememiştir [18, 47, 48, 58, 61].

#### **2.4.4. Non-ABO/Rh Antikorlar**

Hematopoetik kök hücre transplantasyonlarında ABO antijenlerinden farklı olarak RBC antijenlerine karşı oluşmuş antikorlar, çok sık olmasa da klinik olarak tespit edilebilirler [74]. Minör RBC antijenlerine karşı oluşmuş antikorlar, karaciğer transplantasyonlarında %1 ile %8.6 civarında raporlanmıştır. Çeşitli antikorlar da (anti-Jk<sup>b</sup>, Anti-M, anti-Le<sup>b</sup>, anti-Di<sup>b</sup>, anti-E, anti-Jk<sup>a</sup>, ve anti-K) bazıları daha uzun sürede ortaya çıksa da, ortalama bir ay içerisinde tespit edilebilmektedir [75]. Bu bulguların ışığında, transplant alloantikor oluşumunun, immüsupresif kullanımına rağmen peritransplant dönemde oluşabildiği görülmüştür. Transfüze edilen eritrosit hücre sayısı, antikor oluşan hastalarla oluşmayan hastalar arasında farklılık göstermemektedir, bu yüzden eritrosit antikorlarının oluşumu, eritrosit transfüzyon miktarıyla ilişkili bulunamamıştır. Minör eritrosit antijen alloimmünizasyonu için birden çok potansiyel immünizasyon faktörü bulunmaktadır. Bunlar HKH greftiyle birlikte donör kaynaklı lenfosit infüzyonu, transplant sonrasında oluşan donör kaynaklı lenfositler, donör ve alıcının sekretuar durumudur. Alıcının yaşı, o anki sağlık durumundan bağımsız olarak, HKHN'de non-ABO antikorların oluşmasında etkili olabilmektedir [75]. Non-ABO antikorların klinik etkileri genellikle önemsizdir. Ancak, Kidd kan grubu sistemine oluşmuş antikorlar (Jk) ciddi hemolizlere neden olabilir. Bu durumlarda donör daha önceden kidd antijenlerine karşı hassaslaşmıştır ancak transplantasyon öncesinde laboratuarda antikorlara rastlanamamıştır. Bu fenomen, kidd kan grubu tiplerine antikor üretmiş hastaların aynı antijenlere tekrar maruz kalması sonrasında daha dramatik bir yanıt vererek hemolize neden olmasıyla açıklanmaktadır [76].

Rh uyumsuzluklarıyla da karşılaşılabilir. D- bir alıcıya D+ bir donörden transplant yapılacaksa (D-major uyumsuzluğu), greft kaynağından eritrositlerin filtrelenmesi düşünülebilir. Minör uyumsuzluklarda alıcıya D- eritrosit transfüze edilmelidir. Eğer donör transplant esnasında anti-D antikoruna sahipse hemoliz çok daha ciddi ve erken başlangıçlı olabilir [77].

## 2.5. ABO Uyumsuzluklu HKHN'de Takip ve Transfüzyon Desteği

ABO uyumsuzluklu HKHN hastaları için birçok kabul edilebilir takip yöntemi ve transfüzyon destek metodu bulunmaktadır. Bir stratejide hemoglobın seviyelerini ve retikülosit sayısının yakın takibi ile transplant sonrası anti-A ve anti-B izohemaglütinin IgG ve IgM titrelerinin dördüncü günden itibaren haftalık takibi uygulanabilir. Transplantasyon öncesi değerlendirmede anti-A, anti-B titreleri 1:128'den büyük hastalar için IgG ve IgM titreleri transplant sonrasında 1:16'ya ulaşılan dek haftada iki kere; daha sonra tamamen kaybolana kadar haftada bir kere kontrol edilebilir. Hemaglütinin titreleri arka arkaya iki hafta tespit edilmeyene dek kontrol edilir ancak sürekli eritrosit transfüzyonu ihtiyacı olan hastalarda bu durum geçerli değildir. Minör ABO uyumsuzluklu HKHN hastaları için diğer stratejilerde, donör uyumlu kan ürünlerinin transfüzyonları uygulanmaktadır [70].

ABO uyumsuzluğu olan hastalarda platelet transfüzyonları oldukça zorlayıcı olabilir. Eğer imkan varsa, özellikle kemik iliği transplantasyon hastalarında, ABO uyumlu platelet transfüzyonları tercih edilmelidir çünkü daha doğru sayım yapılmasını mümkün kılar. Ek olarak, platelet transfüzyonu ile ABO uyumsuz plazma alan hastalarda genellikle hemolitik reaksiyonlar gelişmektedir [70]. Majör ABO uyumsuzluğu olan nakillerde plazmadaki verici antijenine karşı olan antikorlar kaybolana ve direk Coombs testi negatif olana kadar alıcı tipi eritrositler verilmelidir. A veya B antikorlarının pasif transferini önlemek için plazma içeren ürünler verici tipinde olmalıdır. Minör ABO uyumsuz nakillerde alıcı tipi eritrositler kaybolana kadar eritrositler vericinin kan grubundan, plazma ürünleri ise alıcı tipinde olmalıdır [70].

İki yönlü uyumsuzluk olan hastalarda plazma ve platelet transfüzyonu için ilk tercih AB grubu iken, eritrosit transfüzyonu için O grubudur. ABO uyumsuz platelet transfüzyonlarında, rastgele plateletler ek solüsyonlarda bekletilerek plazmanın alloantikor dozu azaltılmaya çalışılır [70].

Nonmiyeloablatif rejimli transplantasyon sonrasında hem donör hem alıcı kökenli hematopoetik ve immün fonksiyonlar, bir süre için yeni bir başlangıç süresinde olacaktır ve konak plazma hücrelerinden alloantikor üretimi geç olacaktır. Bu yüzden major ABO uyumsuzluklu donör-alıcı vakalarda nonmiyeloblatif rejimler kullanıldığında hemolitik reaksiyonlar ve gecikmiş eritrosit engraftmanı riski daha yüksektir [70].



### 3. GEREC VE YÖNTEM

Bu çalışmaya Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi (DEÜTF), İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Kök Hücre Transplantasyon Ünitesinde Ocak 2009 – Ocak 2016 tarihleri arasında allojenik HKHN yapılan toplam 50 hasta çalışmaya dâhil edildi. Tanı ve tedavi takipleri merkezimizde yürütülen hastalar yanında dış merkezde tanı alıp tedavi verilen ve nakil için hazır olgular da çalışmaya dâhil edildi. Çalışma için etik kurul onamı alındıktan sonra 50 hastanın verileri geriye dönük olarak değerlendirildi.

Allojenik HKHN yapılan hastaların yaşı, cinsiyeti, tanısı, hazırlık rejimi, allojenik HKHN tarihi, ürün CD34 sayısı, kan grubu, verici cinsiyeti, verici kan grubu, akut GVHH gelişimi ve evresi, kronik GVHH gelişimi ve evresi, nötrofil engrafman günü, platelet engrafman günü, eritrosit engrafman günü, nakil sonrası 1 aylık süreçte eritrosit süspansiyonu ve platelet ihtiyacı, toplam yaşam süresi, relaps durumu, nonrelaps mortalite ve 1 yıllık sağ kalım sonuçları retrospektif olarak taranarak kaydedildi. Hastalar öncelikle alıcı donör arasında ABO kan grubu uyumsuzluğu olan ve olmayan olarak iki gruba ayrıldı. Alıcı donör arasında ABO kan grubu uyumsuzluğu olan gruptaki hastalar ise majör uyumsuzluk, minör uyumsuzluk ve iki yönlü uyumsuzluk olarak üç gruba ayrıldı. Gruplar akut GVHH gelişimi, kronik GVHH gelişimi, nötrofil engrafman günü, platelet engrafman günü, eritrosit engrafman günü, nakil sonrası 1 aylık süreçte eritrosit süspansiyonu ve platelet ihtiyacı, relaps durumu, nonrelaps mortalite, 1 yıllık sağ kalım sonuçları ve toplam yaşam süresi bakımından karşılaştırıldı. Alıcı donör arasında ABO kan grubu uyumsuz olan hastalarda anti-A, anti-B antikor düzeyi, akut veya gecikmiş hemolitik reaksiyon gelişimi ve kan grubu değişim zamanına bakıldı.

Nakil öncesi dönemde bakılan donör ve alıcıların moleküler yöntemler ile belirlenen HLA A, B, C, DR, DQ lokusları incelendi. Alıcı ve verici arasındaki HLA uyum derecesi ve akrabalık derecesi değerlendirildi. Çalışmamızda vericilerin çoğunluğu HLA tam uyumlu kardeşlerden oluşturmaktaydı. Tam uyumlu kardeş bulunamadığında tek antijen uyumsuz akraba vericiler ile kök hücre nakli gerçekleştirilmişti. Bir hastaya ise tek yumurta ikizi kardeşinden allojenik HKHN (singeneik nakil) yapılmıştı.

Allojenik HKHN yapılan hastalara uygulanan hazırlık rejimleri incelendi. En sık kullanılan hazırlık rejimi, miyeablative bir rejim olan Bu/Cy idi. Uygulanan diğer hazırlık rejimleri ise tüm vücut ışınlanması/anti-timosit globülin/fludarabin (TBI/ATG/Flu), busulfan/fludarabin (Bu/Flu), busulfan/fludarabin/Tiotepa (Bu/Flu/Tiotepa), anti-timosit

globülin/siklofosfamid (ATG/Cy), fludarabin/siklofosfamid (Flu/Cy), tüm vücut ışınlanması/etoposid (TBI/VP-16), fludarabin/melfelan (Flu/Mel) idi.

Hasta ve donörün nakil öncesi bakılan kan grubu tayinleri değerlendirildi. ABO kan grubu uyumsuz olan hastalarda majör, minör, iki yönlü uyumsuzluk ayrımı yapıldı. Alıcı plazmasında anti-donör kan grubu antikorlarının bulunması majör kan grubu uyumsuzluğu (A, AB, B grubu donörlerden O grubu alıcıya ya da daha az sıklıkla AB grubu donörlerden Grup A ve B alıcılara greft verilmesi) olarak tanımlandı. Verici plazmasında alıcıya karşı anti-A/B antikorlarının bulunması minör kan grubu uyumsuzluğu (O grubu donörlerden A, B, AB grubu alıcıya ya da daha az sıklıkla grup A ya da B donörden AB grubu alıcıya greft verilmesi) olarak tanımlandı. B grubu alıcıdan A grubu donöre ya da A grubu alıcıdan B grubu donöre greft verilmesi ise, iki yönlü kan grubu uyumsuzluğu olarak tanımlandı ve bu durum hem majör hem de minör uyumsuzluk durumunun beraber olması durumudur.

ABO kan grubu uyumsuzluğu majör ve iki yönlü tipte olan hastalarda nakil öncesi alıcı ve donörden gönderilen anti-A/B antikor titreleri değerlendirildi. Bu titrelerde yükseklik olması halinde uygulanmış olan yöntemler değerlendirildi.

ABO kan grubu uyumsuzluğu olan hastalarda izlemde nakil sonrası hemoliz gelişimi için bakılan parametreler değerlendirildi. Bu parametreler, retikülosit sayısı, tam kan sayımı, LDH düzeyi, bilirubin düzeyi, haptoglobulin düzeyi ve direk coombs testi idi. Allojenik HKHN sonrası belli aralıklarla gönderilmiş olan kan grubu sonuçlarına bakıldı ve kan grubu değişim günleri kayıt edildi.

Alıcı ile donör arasında ABO kan grubu uyumsuzluğu olan allojenik HKHN'de uygulanmış olan transfüzyon politikası incelendi. Majör ABO uyumsuzluğu olan nakillerde plazmadaki verici antijenine karşı olan antikorlar kaybolana ve direk Coombs testi negatif olana kadar alıcı tipi eritrositler verilmişti. A veya B antikorlarının pasif transferini önlemek için plazma içeren ürünler verici tipinde verilmişti. Minör ABO uyumsuz nakillerde alıcı tipi eritrositler kaybolana kadar eritrositler vericinin kan grubundan, plazma ürünleri ise alıcı tipinde verilmişti. İki yönlü uyumsuzluğu olan hastalarda tüm eritrosit transfüzyonları O grubundan, plazma ürünleri ise AB grubundan verilmişti. (Tablo 2)

**Tablo 1. ABO Kan Grubu Uyumsuz Allojenik HKHN’ de Transfüzyon Desteği**

Uyumsuzluk tipi	Donör	Alıcı	Eritrosit Transfüzyonu	TDP/Platelet Transfüzyonu
<b>MAJOR UYUMSUZLUK</b>	A	0	0	A/AB
	B	0	0	B/AB
	AB	0	0	AB
	AB	A	0/A	AB
	AB	B	0/B	AB
<b>MINÖR UYUMSUZLUK</b>	0	A	0	A/AB
	0	B	0	B/AB
	0	AB	0	AB
	A	AB	A/0	AB
	B	AB	B/0	AB
<b>İKİ YÖNLÜ UYUMSUZLUK</b>	B	A	0	AB
	A	B	0	AB

Nakil sonrası takipte nötrofil engrafmanı birbirini takip eden 3 gün boyunca nötrofil sayısının 500 mm<sup>3</sup>/L'nin üzerinde olduğu ilk gün, trombosit engrafmanı ise birbirini takip eden 3 gün boyunca trombosit sayısının 20.000 mm<sup>3</sup>/L'nin üzerinde olduğu ilk gün olarak kabul edildi. Eritrosit süspansiyonu transfüzyonu gerekmeyen üç haftalık periyodun ilk günü de eritrosit engrafmanı olarak kabul edildi. Engrafman süresi, allojenik HKHN sonrası 7-21 gün arasında değişmektedir. Bu sürenin 21 günü aşması engraftman gecikmesi, 40 günü aşması ise engraftman başarısızlığı olarak değerlendirildi.

Akut GVVH tanısı ve evrelemesi, klinik veya biyopsi ile tespit edilenlerde modifiye Glucksberg sınıflamasına göre yapıldı. Akut GVHH'nın şiddetine göre en hafifi evre 1 kabul edilirken en ağır akut GVHH evresi 4 idi. Kronik GVHH tanısı ve evrelemesi ise “National Institute of Health (NIH)” GVHH Çalışma Grubu'nun 2014 yılında yayınladığı kronik GVHH tanı, derecelendirme ve tedavi yanıt değerlendirme ölçütlerine göre yapıldı. Hafif şiddetli, orta şiddetli ve şiddetli olarak 3 grupta değerlendirildi.

**Tablo 2. Akut GVHH Modifiye Glucksberg Evrelemesi - 1**

<b>EVRE</b>	<b>Cilt (%VYA) Döküntü</b>	<b>Karaciğer bilirubin (mg/dl)</b>	<b>Üst GİS Semptom</b>	<b>Alt GİS Diyare (ml)</b>
<b>0</b>	-	<2	-	<500
<b>1</b>	<%25	2.1-3	Dirençli bulantı, kusma veya anoreksi	500-999
<b>2</b>	%25-50	3.1-6	-	1000-1499
<b>3</b>	>%50 Yaygın eritrodermi	6.1-15	-	>1500
<b>4</b>	Ek olarak bül ve desquamasyon	>15	-	Ağrı, ileus, kanama, melena

**Tablo 3. Akut GVHH Modifiye Glucksberg Evrelemesi - 2**

<b>EVRE</b>	<b>Cilt</b>	<b>GİS</b>	<b>Karaciğer</b>
<b>1-hafif</b>	1-2	0	0
<b>2-orta</b>	0	1	0-1
	0	0-1	1
	1-3	1	0-1
	1-3	0-1	1
	3	0	0
<b>3-şiddetli</b>	0-3	0-2	2-3
	0-3	2-3	0-3
	0-3	0-3	4
<b>4-hayatı tehdit eden</b>	0-3	4	0-4
	4	0-4	0-4

Allojenik HKHN sonrası dönemde hastaların herhangi bir nedenle ölümüne ya da son izlem tarihine kadar olan poliklinik başvuru kayıtları ve hastanede yatışı olan hastaların servis izlem kayıtları incelendi. Her kontrolde kayıt edilmiş olan vital bulgular, fizik muayene bulguları ve laboratuvar bulguları değerlendirildi. Toplam yaşam süresi, transplantasyondan

sonra herhangi bir nedenle ölüme veya son izlem tarihi olan 30.4.2016'ya kadar geçen süre olarak hesaplandı.

### **3.1. İstatistik**

Hasta verilerinin tespitinde kemik iliği nakil dosyalarının yanı sıra hastanemizde kullanılmakta olan hasta veri tabanından faydalandı. Tüm hasta popülasyonunda ve gruplar arasında akut GVHH gelişimi ve evresi, kronik GVHH gelişimi ve evresi, nötrofil engrafman günü, platelet engrafman günü, eritrosit engrafman günü, nakil sonrası 1 aylık süreçte eritrosit süspansiyonu ve platelet ihtiyacı, toplam yaşam süresi, relaps durumu, nonrelaps mortalite ve 1 yıllık sağ kalım sonuçları hesaplandı. Veriler SPSS software 22 istatistik programı kullanılarak değerlendirildi. Sürekli değişkenler ortanca (en küçük - en büyük değerler); kategorik değişkenler sayı ve yüzdelerle özetlendi. Kategorik değişkenler ki-kare ve Fisher'in kesin testi kullanılarak, sürekli değişkenler Mann-Whitney U testi ile karşılaştırıldı. Analizlerde anlamlılık seviyesi  $p < 0,05$  kabul edildi. Risk ölçütü olarak rölatif risk ve %95 güven aralıkları hesaplandı. Hastaların yaşam analizleri Kaplan-Meier survival analiz yöntemiyle yapıldı. Sağkalım sürelerinin hesaplanmasında kök hücre infüzyonu yapılan ilk gün başlangıç olarak alındı. Mortaliteye etki eden faktörlerin belirlenmesinde ve göreceli risk tayininde cox regresyon testi ile multivariate regresyon analizi kullanıldı.

### **3.2. Etik Kurul Onayı ve Bütçe**

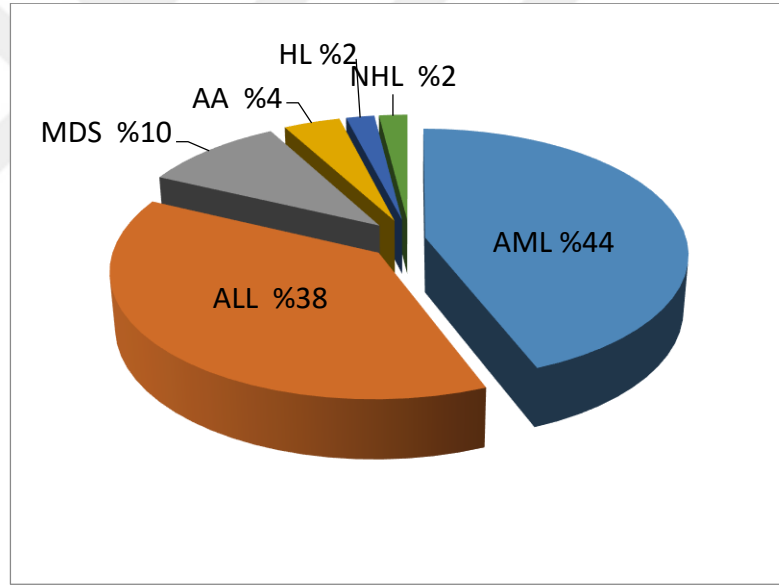
Bu çalışmaya başlamadan önce DEÜTF Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 07.04.2016 tarih ve 2016/09-03 karar numarası ile onay alınmıştır. Bu çalışma geriye dönük verilerin analizinden oluşmakta olup, herhangi bir bütçe kullanımı gerekmemiştir.

#### 4. BULGULAR

##### 4.1. Allojenik HKHN Yapılan Hastaların ve Vericilerin Genel Özellikleri

Bu çalışmaya Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi (DEÜTF), İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Kök Hücre Transplantasyon Ünitesinde Ocak 2009 – Ocak 2016 tarihleri arasında allojenik HKHN yapılan toplam 50 hasta çalışmaya dâhil edildi. Allojenik HKHN yapılan hastaların 26'sı erkek (%52), 24'ü (%48) kadın idi. Vericilerin 34'ü erkek (%68), 16'sı (%32) kadın idi. Alıcıların yaş ortalaması  $37,16 \pm 12,2$  idi. Ortanca yaş ise 35 olarak hesaplandı (en küçük 18-en büyük 64). Hastaların 22'si AML (%44), 19'u ALL (%38), 5'i MDS (%10), 2'si AA (%4), 1'i HL (%2), 1'i ise NHL (%2) tanısıyla izlemdeydi. Allojenik HKHN yapılan hastaların %82'sini akut lösemiler oluşturmaktaydı. Yapılan allojenik HKHN'de hastaların tanı dağılımı şekil 1'de verilmiştir.

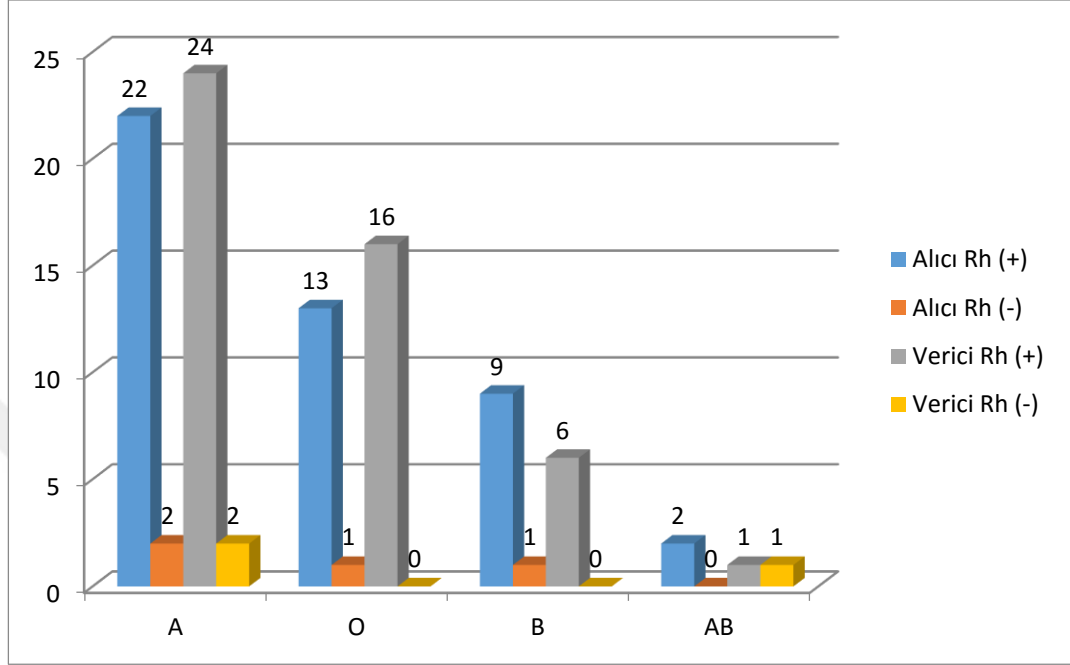
**Grafik 1. Hastaların tanı dağılımı**



AA:Aplastik Anemi ALL:Akut Lenfoblastik Lösemi AML:Akut Myeloblastik lösemi HL: Hodgkin Lenfoma NHL:Nonhodgkin Lenfoma MDS:Myelodisplastik Sendrom

Alıcı ve vericilerde kan grubu dağılımı 0 ve A kan grubu üzerine yoğunlaşmıştı. Alıcıların 24'ü A grubu (%48), 14'ü O grubu (%28), 10'u B grubu (%20), 2'si AB grubu (%4) idi. 46 hasta Rh+ (%92), 4 hasta Rh- (%8) idi. Vericilerin 26'sı A grubu (%52), 16'sı O grubu (%28), 6'sı B grubu (%20), 2'si AB grubu (%4) idi. 47 verici Rh+ (%94), 3 hasta Rh- (%6) idi. Alıcı ve vericilerin ABO ve Rh kan grubu dağılımı şekil 2'de verilmiştir.

**Grafik 2. Alıcı ve vericilerin kan gruplarına göre dağılımı**



Allojenik HKHN yapılan hastaların 33'ünde (%66) kan grup uyumsuzluğu yok idi. 17 hastada (%34) ABO kan grubu uyumsuzluğu vardı. 7 hastada (%14) minör kan grup uyumsuzluğu, 5 hastada (%10) major kan grup uyumsuzluğu var iken 5 hastada (%10) iki yönlü kan grup uyumsuzluğu vardı.

Hastalara verilen CD 34+ hematopoetik kök hücre miktarı ortalama  $5,57 \pm 2,3 \times 10^6/\text{kg}$ , ortanca  $5,29 \times 10^6/\text{kg}$  idi.

#### **4.2. Allojenik HKHN Sonuçlarının Değerlendirilmesi**

Hazırlama rejimi olarak hastaların 41'inde (%82) busulfan/siklofosfamid (Bu/Cy) kullanıldı. Kullanılan diğer hazırlık rejimleri ise tüm vücut ışınlaması/anti-timosit globülin/fludarabin (TBI/ATG/Flu), busulfan/fludarabin (Bu/Flu), busulfan/fludarabin/Tiotepa (Bu/Flu/Tiotepa), anti-timosit globülin/siklofosfamid (ATG/Cy), fludarabin/siklofosfamid (Flu/Cy), tüm vücut ışınlaması/etoposid (TBI/VP-16), fludarabin/melfelan (Flu/Mel) idi.

Allojenik HKHN yapılan hastaların 39'unda (%78) akut GVHH gelişirken, 7 hastada (%14) akut GVHH gelişmedi. 4 hastada (%8) ise ex olmaları nedeniyle akut GVHH gelişimi değerlendirilemedi. Akut GVHH gelişen hastaların 13 tanesinde (%33,3) evre1 akut GVHH, 7

tanesinde (%17,9) evre 2 akut GVHH, 17 tanesinde (%43,6) evre 3 akut GVHH, 2 tanesinde ise (%5,1) evre 4 akut GVHH gelişti. (Tablo 5)

Allojenik HKHN yapılan hastaların 13'ünde (%26) kronik GVHH gelişirken, 20 hastada (%40) kronik GVHH gelişmedi. 17 hastada (%34) ise ex olmaları nedeniyle kronik GVHH gelişimi değerlendirilemedi. Kronik GVHH gelişen hastaların 6'sında (%46,2) hafif şiddetli kronik GVHH, 7'sinde (%53,8) orta şiddetli kronik GVHH gelişirken, şiddetli kronik GVHH hiçbir hastada gelişmemiştir. (Tablo 5)

İzlemde 18 hastada (%36) relaps gelişirken, 32 hastada (%64) relaps gelişmemiştir. Relaps gelişen 18 olgunun 17 si (%94) mortal seyretmiştir. (Tablo 5)

Allojenik HKHN yapılan hastalarda nonrelaps mortalite(NRM) oranı 17 ölüm ile %34 olarak hesaplandı. 1.yıl toplam sağkalım oranı ise %34 olarak hesaplandı. (Tablo 5) Allojenik HKHN nakli yapılan 15 tanesi halen hayattadır. Ex olan 35 hastanın ortalama sağ kalım süresi 143,14±117 gün (en az 3 gün, en fazla 566 gün) , ortanca ise 121 gün olarak saptandı.

**Tablo 4. Allojenik HKHN Sonrası GVHH ve mortalite sonuçları**

<b>Allojenik HKHN Sonuçları</b>	<b>% (n)</b>
<b>Akut GVHH</b>	78 (39)
<b>Evre 1</b>	33,3 (13)
<b>Evre 2</b>	17,9 (7)
<b>Evre 3</b>	43,6 (17)
<b>Evre 4</b>	5,1 (2)
<b>Kronik GVHH</b>	26 (13)
<b>Hafif şiddetli</b>	46,2 (6)
<b>Orta şiddetli</b>	53,8 (7)
<b>Şiddetli</b>	0
<b>Relaps</b>	36 (18)
<b>Nonrelaps Mortalite</b>	34 (17)
<b>1 Yıllık Sağkalım</b>	34 (17)



Allojenik HKHN nakli sonrasında hastalarda nötrofil engrafmanı ortalama  $12,39\pm 3,6$  gün, ortanca ise 11, günde (en az 9, en fazla 32) gerçekleşti. 2 hastada 3. ve 11. günde ex olmaları nedeniyle nötrofil engrafmanı değerlendirilemedi. Platelet engrafmanı ise ortalama  $15,33\pm 6,6$  gün, ortanca ise 13, günde (en az 7 gün, en fazla 40 gün) gerçekleşti. 2 hasta 3. ve 11. günde ex olmaları nedeniyle platelet engrafmanı değerlendirilemedi. 3 hastada ise engraftman başarısızlığı gelişti. Eritrosit engrafmanı ise ortalama  $15,22\pm 5,6$  gün, ortanca ise 14, günde (en az 7 gün, en fazla 39 gün) gerçekleşti. 3 hastada 3. 11. ve 15. günde ex olmaları nedeniyle eritrosit engrafmanı değerlendirilemedi. 2 hastada ise engraftman başarısızlığı gelişti. (Tablo 6)

Hastalarda 1 aylık eritrosit replasmanı ihtiyacı ortalama  $5,2\pm 4,6$  ünite, ortanca ise 4 ünite (en az 0, en fazla 19 ünite), 1 aylık platelet süspansiyonu ihtiyacı ise ortalama  $9,84\pm 7,7$  ünite, ortanca ise 6,5 ünite (en az 2 ünite, en fazla 38 ünite) olarak saptandı. (Tablo 6)

**Tablo 5. Allojenik HKHN Sonrası engrafman günleri ve ES, PLT replasman sayıları**

<b>Allojenik HKHN Sonuçları</b>	<b>Ortalama<math>\pm</math>ss</b>	<b>Ortanca(Max.-Min.)</b>
<b>Neu engrafmanı</b> (gün)	12,39 $\pm$ 3,6	11 (9-32)
<b>Plt engrafmanı</b> (gün)	15,33 $\pm$ 6,6	13 (7-40)
<b>Ert engrafmanı</b> (gün)	15,22 $\pm$ 5,6	14 (7-39)
<b>1 aylık ES replasman sayısı</b> (ünite)	5,2 $\pm$ 4,6	4 (0-19)
<b>1 aylık PLT replasman sayısı</b> (ünite)	9,84 $\pm$ 7,7	6,5 (2-38)

ABO kan grubu uyumsuzluğu olan 17 hastanın 5 tanesinde (%29,4) ılımlı hemoliz izlenmiştir. ABO uyumsuz donörden nakil yapılan alıcılarda kan grubu değişimi ortalama

48,21±32,4. gün (en az 12, en fazla 135, gün) , ortanca 43,5. günde gerçekleşmiştir. 3 hastada ise hayatta kaldıkları süre boyunca kan grubu değişimi gerçekleşmemiştir.

#### 4.3. ABO Kan Grubu Uyumsuzluğunun Allojenik HKHN Sonuçlarına Etkisi

Hastalar öncelikle ABO kan grubu uyumsuzluğu olan ve olmayan olarak 2 gruba ayrıldı. Gruplar akut GVHH gelişimi, kronik GVHH gelişimi, nötrofil engrafman günü, platelet engrafman günü, eritrosit engrafman günü, nakil sonrası 1 aylık süreçte eritrosit süspansiyonu ve platelet ihtiyacı, sağ kalım süresi, relaps durumu, nonrelaps mortalite ve 1 yıllık sağ kalım sonuçları bakımından karşılaştırıldı.

**Tablo 6. Allojenik HKHN yapılan hastalarda ABO kan grubu uyumlu ve uyumsuz grupların genel özellikleri**

	ABO Kan Grubu		Total
	Uyumlu	Uyumsuz	
<b>Yaş</b>	34(18-64)	37 (18-55)	35 (18-64)
<b>Cinsiyet n (%)</b>			
<b>Erkek</b>	16 (%32)	10 (%20)	26 (%52)
<b>Kadın</b>	17 (%34)	7 (%14)	24 (%48)
<b>Cinsiyet uyumsuzluğu</b>	14	4	18
<b>Tanı n (%)</b>			
<b>AML</b>	13(%26)	9(%18)	22 (%44)
<b>ALL</b>	14(%28)	5(%10)	19(%38)
<b>Diğer</b>	6(%12)	3 (%6)	9 (%18)
<b>CD34 sayısı</b> (x10 <sup>6</sup> /kg)	5,3(2,1-11,4)	5,2(2,01-12,2)	5,29(2,01-12,2)

ABO kan grubu uyumlu olan hastaların 25 tanesinde (%80,6) akut GVHH gelişirken, ABO kan grubu uyumsuz olan hastaların 14 tanesinde (%93,3) akut GVHH izlendi. İki grup arasında akut GVHH gelişim açısından ortaya çıkan bu fark istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmedi. (p:0,26) (Tablo 8)

ABO kan grubu uyumlu olan hastaların 10 tanesinde (%43,5) kronik GVHH gelişirken, ABO kan grubu uyumsuz olan hastaların 3 tanesinde (%30) kronik GVHH izlendi. İki grup arasında kronik GVHH gelişim açısından ortaya çıkan bu fark istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmedi. (p:0,46) (Tablo 8)

**Tablo 7. ABO Kan grubu farklılığı ile GVHH arasındaki ilişki-1**

		ABO Kan Grubu		p değeri
		Uyumlu	Uyumsuz	
<b>Akut GVHH</b>	<b>%</b>	80,6	93,3	0,26
	<b>N</b>	25	14	
<b>Kronik GVHH</b>	<b>%</b>	43,5	30	0,46
	<b>N</b>	10	3	

ABO kan grubu uyumlu olan hastalarda nonrelaps mortalite oranı %33,3 iken ABO kan grubu uyumsuz olan hastalarda %35,3 olarak hesaplandı. . İki grup arasında nonrelaps mortalite açısından ortaya çıkan bu fark istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmedi. (p:0,19) (Tablo 9)

ABO kan grubu uyumlu olan hastalarda relaps oranı %33,3 iken ABO kan grubu uyumsuz olan hastalarda %41,2 olarak hesaplandı. . İki grup arasında relaps açısından ortaya çıkan bu fark istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmedi. (p:0,58) (Tablo 9)

ABO kan grubu uyumlu olan hastalarda 1 yıllık sağ kalım oranı %36,4 iken ABO kan grubu uyumsuz olan hastalarda %29,4 olarak hesaplandı. . İki grup arasında 1 yıllık sağkalım açısından ortaya çıkan bu fark istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmedi. (p:0,62) (Tablo 9)

**Tablo 8. ABO Kan grubu farklılığı ile relaps, mortalite ve sağkalım oranları arasındaki ilişki-1**

		ABO Kan Grubu		p değeri
		Uyumlu	Uyumsuz	
<b>NRM</b>	<b>%</b>	33,3	35,3	0,19
	<b>n</b>	11	6	
<b>Relaps</b>	<b>%</b>	33,3	41,2	0,58
	<b>n</b>	11	7	
<b>1Yıllık Sağkalım</b>	<b>%</b>	36,4	29,4	0,62
	<b>n</b>	12	5	

NRM: Nonrelaps mortalite

ABO kan grubu uyumlu olan hastalarda nötrofil engrafman günü ortalama  $12,6\pm 4,07$  gün iken ABO kan grubu uyumsuz olan hastalarda  $11,8\pm 2,7$  gün olarak hesaplandı. . İki grup arasında nötrofil engrafman günü açısından ortaya çıkan bu fark istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmedi. (p:0,32) (Tablo 10)

ABO kan grubu uyumlu olan hastalarda platelet engrafman günü  $14,5\pm 5,8$  gün iken ABO kan grubu uyumsuz olan hastalarda  $17\pm 7,9$  gün olarak hesaplandı. . İki grup arasında platelet engrafman günü açısından ortaya çıkan bu fark istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmedi. (p:0,17) (Tablo 10)

ABO kan grubu uyumlu olan hastalarda eritrosit engrafman günü  $14,4\pm 4,8$  gün iken ABO kan grubu uyumsuz olan hastalarda  $16,9\pm 6,9$  gün olarak hesaplandı. Eritrosit engrafman günü kan grubu uyumsuz olan hastalarda daha uzun olmasına rağmen, iki grup arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmedi. (p:0,13) (Tablo 10)

**Tablo 9. ABO Kan grubu farklılığı ile engraftman günleri arasındaki ilişki-1**

		ABO Kan Grubu		p değeri
		Uyumlu	Uyumsuz	
<b>Neu</b> <b>engraftmanı</b> (gün)	<b>ortalama±ss</b>	12,6±4,07	11,8± 2,7	0,32
	<b>Ortanca</b> <b>(min-max)</b>	12(10-32)	11(9-20)	
<b>Plt</b> <b>Engraftmanı</b> (gün)	<b>ortalama±ss</b>	14,5±5,8	17±7,9	0,17
	<b>Ortanca</b> <b>(min-max)</b>	13(7-33)	15,5(8-40)	
<b>Ert</b> <b>engraftmanı</b> (gün)	<b>ortalama±ss</b>	14,4±4,8	16,9±6,9	0,13
	<b>Ortanca</b> <b>(min-max)</b>	13(7-26)	14,5(12-39)	

ABO kan grubu uyumlu olan hastalarda nakil sonrası dönemde 1 aylık eritrosit süspansiyonu ihtiyacı  $4,3\pm 3,7$  ünite iken ABO kan grubu uyumsuz olan hastalarda  $6,7\pm 5,7$  ünite olarak hesaplandı. Replasman sayısı kan grubu uyumsuz olan hastalarda daha fazla olmasına rağmen, iki grup arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmedi. (p:0,18) (Tablo 11)

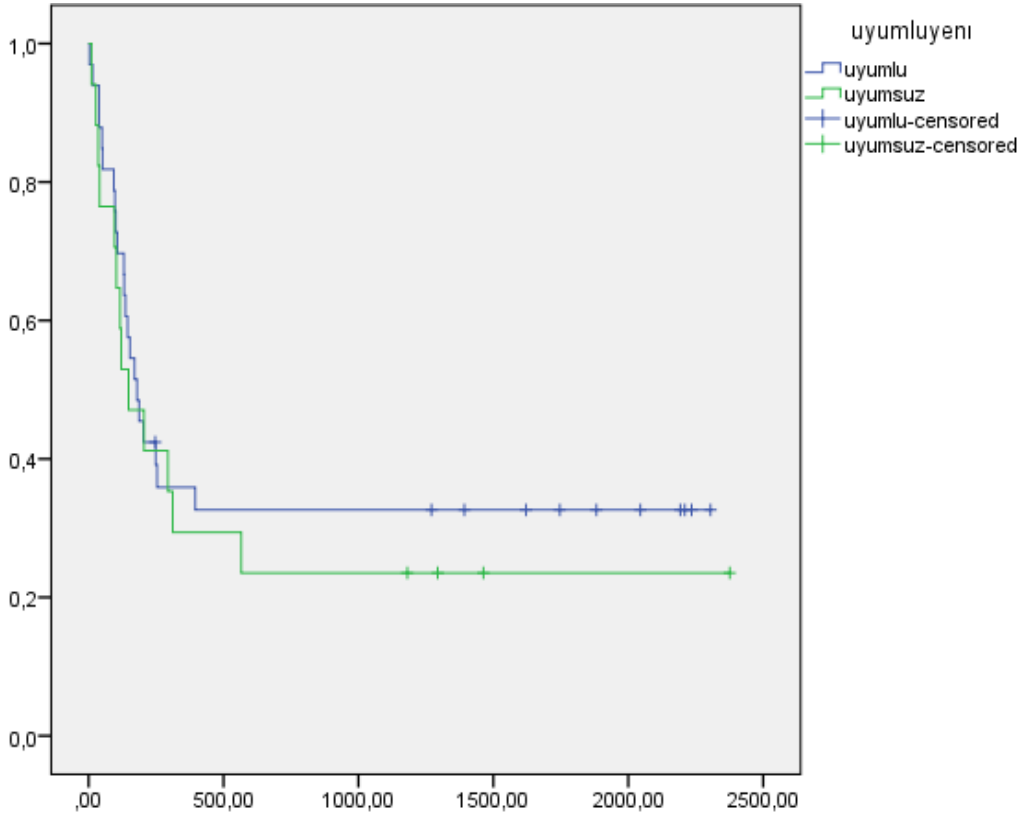
ABO kan grubu uyumlu olan hastalarda nakil sonrası dönemde 1 aylık platelet replasmanı ihtiyacı  $8,4\pm 7,6$  ünite iken ABO kan grubu uyumsuz olan hastalarda  $12,4\pm 7,3$  olarak hesaplandı. . İki grup arasında nakil sonrası dönemde 1 aylık platelet replasmanı açısından ortaya çıkan bu fark istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. (p:0,016) (Tablo 11)

**Tablo 10. ABO Kan grubu farklılığı ile nakil sonrası ES, PLT replasman ihtiyacı arasındaki ilişki-1**

		ABO Kan Grubu		p değeri
		Uyumlu	Uyumsuz	
<b>1 aylık ES replasman sayısı</b> (ünite)	<b>ortalama±ss</b>	4,3±3,7	6,7±5,7	0,18
	<b>Ortanca (min-max)</b>	4(0-15)	7(0-19)	
<b>1 aylık PLT replasman sayısı</b> (ünite)	<b>ortalama±ss</b>	8,4±7,6	12,4±7,3	<b>0,016</b>
	<b>Ortanca (min-max)</b>	6(2-38)	10(4-30)	

Hastalar ABO kan grubu uyumuna göre toplam yaşam süresi açısından karşılaştırıldığında ABO kan grubu uyumlu grupta toplam yaşam süresi ortalama 843,1±179,5 gün, kan grubu uyumsuz grupta 681,2±230,1 gün olarak saptandı. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi. (p:0,56) ABO kan grubu uyumuna göre toplam yaşam sürelerinin kaplan-meier eğrisi şekil 3’de gösterilmiştir.

**Grafik 3. ABO kan grubu uyumuna göre toplam yaşam sürelerinin Kaplan-Meier eğrisi-1**



ABO kan grubu uyumsuzluğu olan hastalar majör uyumsuzluk, minör uyumsuzluk ve iki yönlü uyumsuzluk olarak üç gruba ayrıldı ve kan grubu uyumlu grupla beraber toplamda oluşan dört grup; akut GVHH gelişimi, kronik GVHH gelişimi, nötrofil engrafman günü, platelet engrafman günü, eritrosit engrafman günü, nakil sonrası 1 aylık süreçte eritrosit süspansiyonu ve platelet ihtiyacı, sağ kalım süresi, relaps durumu, nonrelaps mortalite ve 1 yıllık sağ kalım sonuçları bakımından karşılaştırıldı.

Akut GVHH gelişimi ABO kan grubu uyumlu grupta %80,6 iken, majör ABO kan grubu uyumsuz olan hastalarda %100, minör ABO kan grubu uyumsuz olan hastalarda %100, iki yönlü kan grubu uyumsuz olan hastalarda %80 olarak hesaplandı. Dört grup arasında akut GVHH açısından ortaya çıkan bu fark istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmedi. (p:0,51) (Tablo 12)

Kronik GVHH gelişimi ABO kan grubu uyumlu grupta %43,5 iken, majör ABO kan grubu uyumsuz olan hastalarda %50, minör ABO kan grubu uyumsuz olan hastalarda 0, iki

yönlü kan grubu uyumsuz olan hastalarda %40 olarak hesaplandı. Dört grup arasında kronik GVHH açısından ortaya çıkan bu fark istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmedi. (p:0,53) (Tablo 12)

**Tablo 11. ABO Kan grubu farklılığı ile GVHH arasındaki ilişki -2**

		ABO Kan Grubu				p değeri
		Uyumlu	Majör	Minör	İki yönlü	
<b>Akut GVHH</b>	<b>%</b>	80,6	100	100	80	0,51
	<b>n</b>	25	5	5	4	
<b>Kronik GVHH</b>	<b>%</b>	43,5	50	0	40	0,53
	<b>n</b>	10	1	0	2	

Nonrelaps mortalite oranı ABO kan grubu uyumlu grupta %33,3 iken, majör ABO kan grubu uyumsuz olan hastalarda %20, minör ABO kan grubu uyumsuz olan hastalarda %57,1, iki yönlü kan grubu uyumsuz olan hastalarda %20 olarak hesaplandı. Dört grup arasında nonrelaps mortalite açısından ortaya çıkan bu fark istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmedi. (p:0,46) (tablo 13)

Relaps gelişimi ABO kan grubu uyumlu grupta %33,3 iken, majör ABO kan grubu uyumsuz olan hastalarda %60, minör ABO kan grubu uyumsuz olan hastalarda %42,9, iki yönlü kan grubu uyumsuz olan hastalarda %20 olarak hesaplandı. Dört grup arasında relaps açısından ortaya çıkan bu fark istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmedi. (p:0,56) (tablo 13)

1 yıllık sağkalım oranı ABO kan grubu uyumlu grupta %36,4 iken, majör ABO kan grubu uyumsuz olan hastalarda %20, minör ABO kan grubu uyumsuz olan hastalarda 0, iki yönlü kan grubu uyumsuz olan hastalarda %80 olarak hesaplandı. Dört grup arasında 1 yıllık sağkalım açısından ortaya çıkan bu fark istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. (p:0,03) (tablo 13)



**Tablo 12. ABO Kan grubu farklılığı ile relaps, mortalite ve sağkalım oranları arasındaki ilişki-2**

		ABO Kan Grubu				p değeri
		Uyumlu	Majör	Minör	İki yönlü	
NRM	%	33,3	20	57,1	20	0,46
	n	11	1	4	1	
Relaps	%	33,3	60	42,9	20	0,56
	n	11	3	3	1	
1 Yıllık Sağkalım	%	36,4	20	0	80	0,03
	n	12	1	0	4	

Nötrofil engrafman günü ABO kan grubu uyumlu grupta  $12,6\pm 4,07$  iken, majör ABO kan grubu uyumsuz olan hastalarda  $13,2\pm 4,6$  gün, minör ABO kan grubu uyumsuz olan hastalarda  $11,5\pm 1,3$  gün, iki yönlü kan grubu uyumsuz olan hastalarda  $11\pm 0,7$  gün olarak hesaplandı. Dört grup arasında nötrofil engrafman günü açısından ortaya çıkan bu fark istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmedi. (p:0,70) (tablo 14)

Platelet engrafman günü ABO kan grubu uyumlu grupta  $14,5\pm 5,9$  iken majör ABO kan grubu uyumsuz olan hastalarda  $14,3\pm 5,9$  gün, minör ABO kan grubu uyumsuz olan hastalarda  $21,3\pm 9,9$  gün, iki yönlü kan grubu uyumsuz olan hastalarda  $13,6\pm 4,03$  gün olarak hesaplandı. Dört grup arasında platelet engrafman günü açısından ortaya çıkan bu fark istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmedi. (p:0,12) (tablo 14)

Eritrosit engrafman günü ABO kan grubu uyumlu grupta  $14,4\pm 4,8$  iken majör ABO kan grubu uyumsuz olan hastalarda  $20,7\pm 12,7$  gün, minör ABO kan grubu uyumsuz olan hastalarda  $16,6\pm 2,8$  gün, iki yönlü kan grubu uyumsuz olan hastalarda  $14,2\pm 1,4$  gün olarak hesaplandı. Majör ABO kan grubu uyumsuz olan grupta eritrosit engrafman süresi belirgin olarak uzun olmasına rağmen bu fark istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmedi. (p:0,18) (tablo 14)

**Tablo 13. ABO Kan grubu farklılığı ile engraftman günleri arasındaki ilişki-2**

		ABO Kan Grubu				p değeri
		Uyumlu	Majör	Minör	İki yönlü	
<b>Neu</b> <b>engraftmanı</b> (gün)	<b>Ortalama±ss</b>	12,6±4,07	13,2±4,6	11,5±1,3	11±0,7	0,70
	<b>Ortanca</b> <b>(min-max)</b>	12(10-32)	11(9-20)	11,5 (10-13)	11(10-12)	
<b>Plt</b> <b>engraftmanı</b> (gün)	<b>Ortalama±ss</b>	14,5±5,9	14,3±5,9	21,3±9,9	13,6±4,03	0,12
	<b>Ortanca</b> <b>(min-max)</b>	13(7-33)	12(10-21)	18,5 (13-40)	15(8-18)	
<b>Ert</b> <b>engraftmanı</b> (gün)	<b>Ortalama±ss</b>	14,4±4,8	20,7±12,7	16,6±2,8	14,2±1,4	0,18
	<b>Ortanca</b> <b>(min-max)</b>	13(7-26)	16(12-39)	18(13-19)	14(12-16)	

Allojenik HKHN sonrası 1 aylık eritrosit süspansiyonu replasman sayısı ABO kan grubu uyumlu grupta  $4,3\pm 3,7$  iken majör ABO kan grubu uyumsuz olan hastalarda  $5,2\pm 4,8$  ünite, minör ABO kan grubu uyumsuz olan hastalarda  $8\pm 6,2$  ünite, iki yönlü kan grubu uyumsuz olan hastalarda  $6,6\pm 6,8$  ünite olarak hesaplandı. Minör ve iki yönlü ABO kan grubu uyumsuz olan grupta replasman sayısı belirgin olarak fazla olmasına rağmen bu fark istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmedi. (p:0,26) (tablo 15)

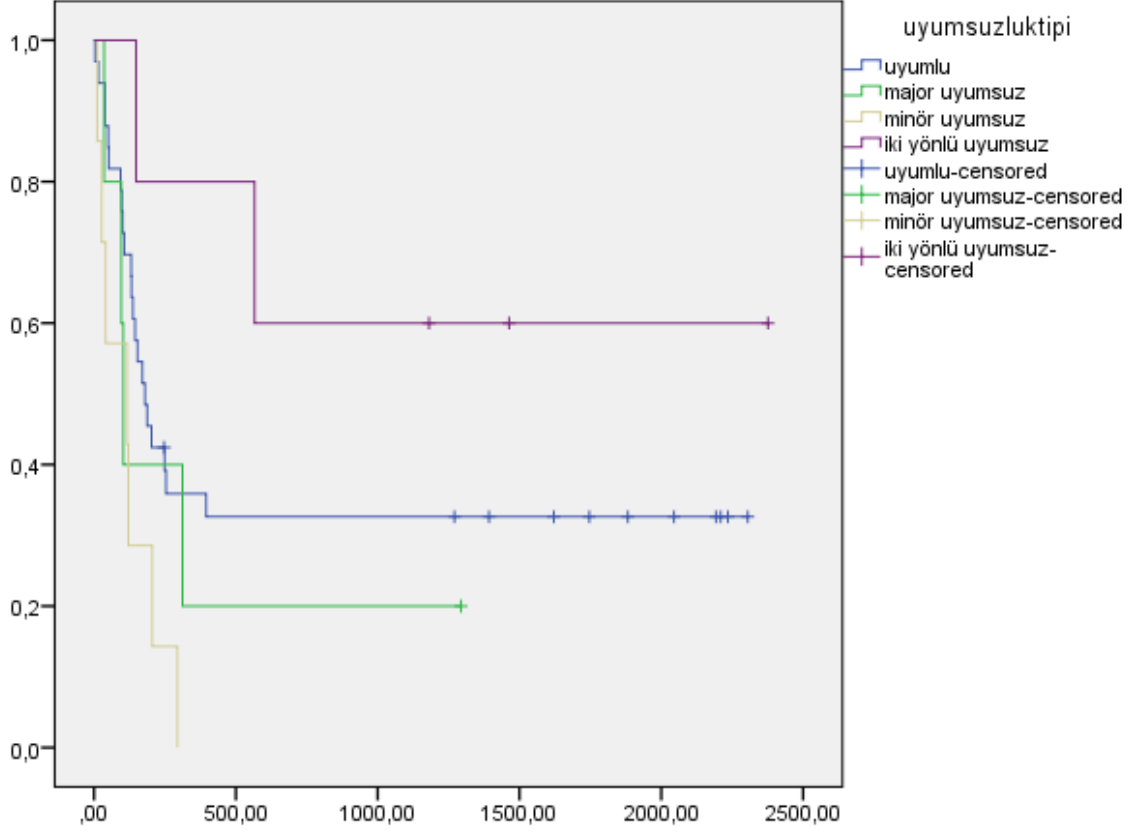
Allojenik HKHN sonrası 1 aylık platelet süspansiyonu replasman sayısı ABO kan grubu uyumlu grupta  $8,4\pm 7,6$  iken, majör ABO kan grubu uyumsuz olan hastalarda  $15,4\pm 10,6$  ünite, minör ABO kan grubu uyumsuz olan hastalarda  $12,5\pm 5,9$  ünite, iki yönlü kan grubu uyumsuz olan hastalarda  $9,4\pm 5,1$  ünite olarak hesaplandı. Major ve minör ABO kan grubu uyumsuz olan grupta replasman sayısı belirgin olarak fazla olmasına rağmen bu fark istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmedi. (p:0,21) (tablo 15)

**Tablo 14. ABO Kan grubu farklılığı ile nakil sonrası ES, PLT replasman ihtiyacı arasındaki ilişki-2**

		ABO Kan Grubu				p değeri
		Uyumlu	Majör	Minör	İki yönlü	
1 aylık es replasman sayısı (ünite)	<b>Ortalama</b> ±ss	4,3±3,7	5,2±4,8	8±6,2	6,6±6,8	0,26
	<b>Ortanca</b> (min-max)	4(0-15)	7(0-10)	8(1-19)	4(0-18)	
1 aylık PLT replasman sayısı (ünite)	<b>Ortalama</b> ±ss	8,4±7,6	15,4±10,6	12,5±5,9	9,4±5,1	0,21
	<b>Ortanca</b> (min-max)	6(2-38)	17(4-30)	15(5-21)	8(5-18)	

Hastalar ABO kan grubu uyumuna göre toplam yaşam süresi açısından karşılaştırıldığında ABO kan grubu uyumlu grupta toplam yaşam süresi ortalama 843,1±179,5 gün, majör uyumsuzlarda 368,2±211,1 gün, minör uyumsuzlarda 116,5±39 gün, iki yönlü uyumsuzlarda 1568,4±446,2 gün olarak saptandı. (P:0,044) Minör uyumsuzlukda, iki yönlü uyumsuz ve kan grubu uyumlu gruba göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde toplam yaşam süresi düşük izlendi. (p:0,006 ve p:0,035) ABO kan grubu uyumuna göre toplam yaşam sürelerinin kaplan-meier eğrisi şekil 4’de gösterilmiştir. (P:0,044)

**Grafik 4. ABO kan grubu uyumuna göre toplam yaşam sürelerinin Kaplan-Meier eğrisi-2**



Çalışmamızda AHKHN yapılan hastalarda majör ve iki yönlü kan grubu uyumsuzluğu olan hastalarda nakil öncesi alıcılarda Anti-A/B titreleri bakıldı. Majör ve iki yönlü kan grubu uyumsuzluğu olan toplam 10 hastanın antikor titreleri değerlendirildiğinde sadece 1 hastanın Anti-A titresi 1/32+ idi. Aplastik anemi tanılı bu hasta B Rh+ kan grubunda idi ve A Rh+ donörden yapılacak, iki yönlü kan grubu uyumsuzluğu olan nakil öncesi alıcı Anti-A titresi 1/32+ olması nedeniyle hastaya plazmaferez yapıldı ve 5 ünite O Rh+ eritrosit transfüzyonu ile alıcının eritrositleri dilüe edildi. İşlem sonrası kontrol Anti-A titresinin 1/2 + liğe gerilediği izlendi ve sonrasında allojenik HKHN yapıldı.

## 5. TARTIŞMA

Günümüzde HKHN uygulamaları, hematopoetik maligniteler başta olmak üzere kronik inflamatuvar hastalıklar, otoimmün hastalıklar, solid organ tümörleri gibi birçok hastalığın tedavisinde artan sıklıkta kullanılan bir tedavi yöntemi haline gelmiştir. Ancak HKHN işleminin tüm gelişmelere rağmen yüksek sayılabilecek oranda mortaliteye sahip olması, günümüzdeki uygulamalarını ömür beklentisinin yüksek olmadığı hastalıklarla sınırlamaktadır.

Literatürde mobilizasyon ve allojenik HKHN başarısını arttırmak amacıyla en uygun akraba veya akraba dışı vericiyi seçmek için HLA'ya ek olarak hangi özelliklerin etkili olabileceğini araştıran çok sayıda çalışma mevcuttur. Bu çalışmalarda genellikle üzerinde durulan etkenler verici özellikleri, yaş, cinsiyet, parite, ırk, CMV serolojisi, ABO kan grubu ve HLA uyumudur [27]. Nakil sonrası dönemde gelişen akut ve kronik GVHH, engraftman gecikmesi ve hastalık nüksü, nakil ilişkili mortalite olasılığını anlamlı derecede arttırmaktadır. Nakil kararı alınırken bu parametrelerin gözden geçirilmesi, nakil ilişkili mortalite ve morbidite oranlarında azalma sağlayacaktır. Bu sebeplerden dolayı başlangıçta uygun verici seçimi nakil başarısını etkileyen önemli faktörlerden birisidir. [27, 78]

İnsan lökosit antijeninin (HLA) genetik mirası ve ABO kan grubu sisteminin birbirinden bağımsız aktarılması, ABO kan grubu uyumsuzluğu olan donörlerden HLA uyumlu HKHN'ni mümkün kılmaktadır. Aslında, tüm HKHN'lerinin neredeyse yarısı ABO uyumsuz donörlerdendir [70]. Bu durum alıcılarda akut veya gecikmiş hemolitik reaksiyonlar, gecikmiş eritrosit engraftmanı ve saf kırmızı hücre aplazisine sebep olabilmektedir. ABO uyumsuz HKHN'lerin potansiyel klinik risklerinin genel hayatta kalım süresi, relaps riski, akut veya kronik graft-versus-host hastalığı, platelet ve nötrofillerin engraftmanı açısından analizleri, yapılan çalışmalarda birbirleriyle uyumsuz sonuçlar vermektedir. Bu yüzden, ABO uyumsuz HKHN'leri için transplantasyon öncesinde donör-alıcı değerlendirmesi ve yönetimi major, minör ve birden çok farklılıkların olduğu durumlara göre özel yaklaşımlar gerektirmektedir.

Bu çalışmada Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi (DEÜTF), İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Kök Hücre Transplantasyon Ünitesinde Ocak 2009 – Ocak 2016 tarihleri arasında allojenik HKHN yapılan toplam 50 hasta çalışmaya alındı. Çalışmada donör alıcı arasındaki ABO kan grubu uyumsuzluğunun GVHH gelişimi,

engrafman günleri, mortalite oranları gibi nakil sonuçlarına etkisi retrospektif olarak değerlendirildi.

Çalışmamızda allojenik HKHN yapılan hastaların 26'sı erkek (%52), 24'ü (%48) kadın idi. Yaş ortalaması  $37,16 \pm 12,2$  / yıl, ortanca yaş ise 35 (en küçük 18-en büyük 64) idi. Allojenik HKHN için yaş sınırı geçmişte 50-60 yaş olarak kabul edilirken, günümüzde bu sınır 70-75 yaşa kadar yükselmiştir. Bunun sebebi olarak nonmiyeloablatif hazırlık rejimlerinin kullanılmaya başlanması ilişkilendirilmiştir. Bu rejim, miyeloablatif hazırlama rejimlerinin toksisitesini tolere edemeyecek hasta gruplarında allojenik HKHN yapılmasını mümkün kılmıştır [79].

Başarılı bir allojenik periferik kök hücre nakli için yeterli CD34+ hematopoetik kök hücre sayısına gereksinim vardır. Çalışmamızda hastalara verilen CD 34+ hematopoetik kök hücre miktarı ortalama  $5,57 \pm 2,3 \times 10^6$ /kg, ortanca  $5,29 \times 10^6$ /kg idi (en düşük  $2,01 \times 10^6$ /kg, en yüksek  $12,2 \times 10^6$ /kg). Bugün dünyanın birçok merkezinde  $2.0-2.5 \times 10^6$  CD34+ hücre/kg sayısı başarılı bir transplantasyon için minimal sayı olarak kabul edilmektedir [80]. Fakat ideal olarak amaçlanan değer ise  $4-5 \times 10^6$  CD34+ hücre/kg olarak kabul edilmektedir [81].

Allojenik HKHN yapılan hastaların tanıları incelendiğinde; 22'si AML (%44), 19'u ALL (%38), 5'i MDS (%10), 2'si AA (%4), 1'i HL (%2), 1'i ise NHL (%2) tanısıyla izlemdeydi. Allojenik HKHN yapılan hastaların %82'sini akut lösemiler oluşturmaktaydı. Allojenik HKHN'nin AML ve ALL için son derece etkili bir tedavi seçeneği olduğu gösterilmiştir [82]. 2005 yılında Erker ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada Allojenik HKHN yapılan 143 hastanın %35'i AML, %21,7'si ALL, %15,4'ü NHL, %8,4'ü KML idi [58]. 2000 yılında Çin'de yapılan bir çalışmada hastaların %31'i AML, %16'sı ALL, %22'si lenfoid malignitelere [83]. Bizim çalışmamızda olduğu gibi, literatürdeki diğer çalışmalarda da allojenik HKHN yapılan hastaların genel ağırlığını akut lösemiler oluşturmaktadır.

Çalışmamızda allojenik HKHN yapılan hastaların %66'sında ABO kan grup uyumsuzluğu yok iken %14'ünde minör kan grubu uyumsuzluğu, %10'unda major kan grubu uyumsuzluğu, %10'unda iki yönlü kan grubu uyumsuzluğu olmak üzere; hastaların %34'ünde ABO kan grubu uyumsuzluğu vardı. Literatüre bakıldığında allojenik HKHN' de HLA uyumlu donörlerin belli derecelerde ABO uyumsuz olma oranı %25 ile %50 arasında değişmektedir [70].

Çalışmamızda allojenik HKHN yapılan hastaların %78 inde akut GVHH gelişmiştir. Bu hastaları hastaların %51'i evre1-2 , %43,6'sı evre3 , %5,1'i ise evre 4 akut GVHH'dir.

Çalışmamızda hastaların %26'sında kronik GVHH gelişirken, bunların %46,2'si hafif şiddetli, %53,8'i orta şiddetlidir. Şiddetli kronik GVHH hiçbir hastada gelişmemiştir. 2005 yılında Almanya'da yapılan, 143 allojenik HKHN yapılan hastanın değerlendirildiği bir çalışmada hastaların %52,1' inde akut GVHH gelişmiştir. Bunların %63,5'u grade 1-2, %21,6'sı grade 3, %14,9'u grade 4 akut GVHH'dir [58]. Yine aynı çalışmada hastanın %21'inde kronik GVHH gelişmiştir. Bunların üçte biri sınırlı iken, üçte ikisi yaygın kronik GVHH'dir [58]. Literatürde allojenik HKHN sonrası akut GVHH gelişme oranı %10-80 arasında değişmektedir [58, 78, 84]. Çalışmamızda akut GVHH insidansının yüksek olma sebebi, hastaların büyük bir çoğunluğunda miyeloablatif hazırlama rejimi kullanılmış olması sebebiyle, konak dokusunda miyeloablatif rejim sonrası kapsamlı hasar gelişmesi ve donör T hücrelerinden MHC antijen salınımının artmasıyla inflamatuvar ve sitokinden zengin çevrenin oluşması olabilir.

Hem allojenik hem otolog kök hücre naklinde başarılı transplantasyon süreci hızlı engrafman gerektirir. Nakil sonrası takipte nötrofil engrafmanı birbirini takip eden 3 gün boyunca nötrofil sayısının  $500 \text{ mm}^3/\text{L}$ 'nin üzerinde olduğu ilk gün, trombosit engraftmanı birbirini takip eden 3 gün boyunca trombosit sayısının  $20.000 \text{ mm}^3/\text{L}$ 'nin üzerinde olduğu ilk gün, eritrosit süspansiyonu transfüzyonu gerekmeyen üç haftalık periyodun ilk günü de eritrosit engraftmanı olarak kabul edilmektedir [85]. Engrafman süresi, allojenik HKHN sonrası 7-21 gün arasında değişmektedir. Kemik iliği kaynaklı allojenik nakil yapılan hastalarda engrafman süresi allojenik periferik kök hücre nakli yapılan hastalardaki beklenen engrafman süresinden daha uzun beklenmektedir. Çalışmamızda allojenik HKHN yapılan hastalarda nötrofil engrafmanı ortanca 11. günde, platelet engrafmanı ortanca 13. Günde, eritrosit engrafmanı ise ortanca 14. günde gerçekleşti. Nakil sonrası dönemde 1 aylık eritrosit replasmanı ihtiyacı ortanca 4 ünite, platelet replasmanı ihtiyacı ise ortanca 6,5 ünite olarak saptandı. Çalışma bulgularımız literatür ile uyumluydu [58, 78]. Genellikle transplantasyon sonrası +8 ve +21 günler arasında hastaların %85'inde engraftman sağlanmış olur. Bu süre 21 günü aştığında engrafman gecikmesi, 40 günü aştığında ise engrafman başarısızlığı söz konusudur. Bu çalışmada 3 hastada platelet engraftman başarısızlığı, 2 hastada ise eritrosit engraftman başarısızlığı izlendi.

Eritrosit antijenleri uyumsuzluğunda infüzyon esnasında ve geç dönemde gelişebilecek hemolizi önlemek önemlidir ve potansiyel olarak ciddi immünohematolojik komplikasyonlarla karşılaşılabilir. Minör uyumsuzluk (transplantların %20-25'i)

durumunda donör B lenfositlerinin alıcı eritrositlerine karşı oluşturduğu izohemaglutininler transplattan 2-4 hafta sonra gecikmiş hemolize neden olur. Majör uyumsuzlukda ise (transplantların %20-25'i) verici kırmızı küre hücreleri üzerinde eksprese edilen ABO antijenlerine karşı alıcının plazmasında bulunan izoaglutininler donör eritrositlerinin akut ve gecikmiş hemolizine sebep olabilir. İki yönlü uyumsuzluk da ise (transplantların %5'i) majör ve minör uyumsuzlukda olan risklerin tamamı mevcuttur. Çalışmamızda ABO kan grubu uyumsuzluğu olan 17 hastanın %29,4 ün de geç başlangıçlı ılımlı hemoliz gelişmiştir. Hemoliz gelişen hastaların bir tanesinde majör uyumsuzluk, iki tanesinde minör uyumsuzluk, iki tanesinde ise iki yönlü uyumsuzluk vardı. Minör ABO uyumsuzluğunda hemoliz insidansı kemik iliği transplantları için %5-10 iken, periferik kan kök hücre transplantlarında bu oran %33'e kadar çıkabilir. Umbilikal kord kanı (UKK) transplantasyonunda, ABO antijenlerine maruz kalmamış saf UKK B lenfositlerinin izohemaglutinin geliştirmedeği görülmüştür [86]. Hemolizin önlenmesi amacıyla izoaglutininlerin uzaklaştırılması için çeşitli yöntemler mevcuttur. Major ABO kan grubu uyumsuzluğunda alıcı plazmasındaki izoaglutinin titresi 1/32 ve üzerinde ise AB grubu plazma/albumin ile plazma değişimi ve/veya kök hücre ürününde eritrosit depleasyonu; minör kan grubu uyumsuzluğunda ise verici plazmasındaki izoaglutinin titesi 1/256 ve üzerinde ise kök hücre ürününden plazma uzaklaştırılması ya da alıcının eritrositlerinin 0 grubu eritrositler ile dilüe edilmesi önerilmektedir [87]. Çalışmamızda Allojenik HKHN yapılan hastalardan aplastik anemi tanılı B Rh+ kan grubunda olan bir hastaya A Rh+ donörden yapılacak, iki yönlü kan grubu uyumsuzluğu olan nakil öncesi alıcı Anti-A titresi 1/32 olması nedeniyle hastaya plazmeferez yapıldı ve 5 ünite O Rh+ eritrosit transfüzyonu ile alıcının eritrositleri dilüe edilmiştir. Yapılan işlemler sonrası Anti-A titresi 1/2'ye gerilemiş ve sonrasında nakil yapılmıştır.

Majör ABO kan grubu uyumsuzluğunda donör eritrositlerinin akut ve gecikmiş hemolizi, gecikmiş eritrosit engraftmanı ve saf kırmızı hücre aplazisine(PRCA) yol açan verici öncül eritrositlerinin yıkımı olabilir. PRCA, alıcının plazma hücrelerinden sürekli salınan izohemaglutininler nedeniyle donör hematopoetik kök hücrelerinden eritrosit oluşumunun olmasına rağmen, kemik iliğinin yeniden yapılanmasının sağlanamamasıdır. Çalışmamızda saf eritroid aplazi gelişen hasta olmamıştır. Çalışmalarda major ABO uyumsuz nakil sonrası PRCA gelişimi %6-30 oranında olduğu gösterilmiştir. [55, 66, 84, 88] Bizim çalışmamızda PRCA gelişmemesinin sebebi, çoğunlukla miyeloablatif hazırlık rejimi kullanılmış olması ve GVHH profilaksisi için kullanılan CsA ve MTX kombinasyonunun PRCA



gelişimine karşı koruyucu etkisi olmasından dolayı olabilir. Diğer bir olası sebep ise major kan grubu uyumsuzluğu olan hasta sayısının az olması olabilir.

ABO kan grup antijenlerinin ve antijenlere karşı oluşturulan anti-A/B antikorlarının Graft-versus Lösemi ve Graft-versus Plazma hücre etkilerinin yanı sıra GVHH'nin patogenezinde rolü ise halen tartışmalıdır. Çalışmamızda alıcı donör arasında ABO kan grubu uyumsuzluğunun akut GVHH ve kronik GVHH gelişmesi üzerine istatistiksel olarak anlamlı düzeyde etkisi saptanmadı (p:0,51 ve p:0,53). Logan ve arkadaşlarının 2015 yılında 1737 allojenik HKHN yapılan hasta ile yaptığı çalışmada grade 2-4 ve grade 3-4 akut GVHH gelişimi açısından gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmamış [89]. 2003 yılında Worel ve arkadaşlarının yaptığı 42 hastalık çalışmada donör alıcı arasındaki kan grubu uyumsuzluğunun akut GVHH ve kronik GVHH gelişimi açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunmamış [90]. Kluump ve arkadaşlarının 2006 yılında yaptığı 240 hastalık çalışmada grade 2-4 akut GVHH ABO kan grubu uyumlu olan grupta %23, majör uyumsuzlarda % 20, minör uyumsuzlarda % 37, iki yönlü uyumsuzlarda % 30 oranında izlenmiştir (p:0,44). Aynı çalışmada yaygın kronik GVHH gelişme oranı ABO kan grubu uyumlularda %14, majör uyumsuzlarda % 17, minör uyumsuzlarda % 23, iki yönlü uyumsuzlarda % 30 saptanmıştır. (p:0,53) istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır [91]. Seebach ve arkadaşlarının 2005 yılında yaptığı çalışmada ABO kan grubu uyumsuz ve uyumlu hastalar karşılaştırıldığında iki yönlü uyumsuz hastalarda grade 3-4 akut GVHH oranının arttığı gösterilmiş ancak grade 2-4 GVHH gelişme oranında gruplar arasında fark saptanmamış [47]. Wang ve arkadaşlarının 2009 yılında 503 hasta ile yaptığı çalışmada ABO kan grubu uyumlu ve uyumsuz gruplar arasında grade 2-4 akut GVHH ve kronik GVHH gelişimi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamış (p:0,72 ve p:0,57) [92]. Marenchino ve arkadaşlarının 2011 yılında yaptığı çalışmada ABO kan grubu uyumunun GVHH gelişimini etkilemediği görülmüş [93]. Stussi ve arkadaşlarının 562 hasta ile yaptığı retrospektif araştırmada akut GVHH oranının minör kan grubu uyumsuzluğu olan grupta, kan grubu uyumlu gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede arttığı saptanmış (p:0,009). Ancak bu farklılık sadece hafif akut GVHH de saptanmış, orta ve ağır GVHH'da (evre 2-4) gruplara arasında farklılık saptanmamış (p:0,78) [84]. Literatürde alıcı ve verici arasındaki ABO kan grubu uyumsuzluğunun GVHH gelişimi üzerine etkisinde çelişkili yayınlar olsa da genel görüş GVHH insidansını etkilemediği yönündedir.

Çalışmamızda alıcı donör arasında ABO kan grubu uyumsuzluğunun nonrelaps mortalite üzerine etkisine bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi (p:0,19). Worel ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada nonrelaps mortalitenin kan grubu uyumsuz olan grupta istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha yüksek olduğu bulunmuş. Ancak survey açısından bir fark olmadığı saptanmış [90]. Kluump ve arkadaşlarının 2006 yılında yaptığı 240 hastalık çalışmada transplant ilişkili mortalite ABO kan grubu uyumlularda %29, majör uyumsuzlarda %21, minör uyumsuzlarda %20, iki yönlü uyumsuzlarda %46 saptanmış. Sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı saptanmamış (p:0,21)[91]. Logan ve arkadaşlarının 2015 yılında 1737 allojenik HKHN yapılan hasta ile yaptığı çalışmada ilk 100 günlük ve genel nonrelaps mortalite oranı minör kan grubu uyumsuzluğu olan grupta, ABO uyumlu gruba göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptanmış (p:0,033 ve p:0,015) [89]. Wang ve arkadaşlarının 2009 yılında 503 hasta ile yaptığı çalışmada ABO kan grubu uyumlu ve uyumsuz olan gruplar arasında 3 yıllık survey ve nonrelaps mortalite açısından anlamlı fark bulunmamış (p:0,17 ve p:0,79) [92]. Literatürde çelişkili yayınlar olsa da genel görüş, ABO kan grubu uyumsuzluğunun nonrelaps mortalite ve transplant ilişkili mortalite oranlarını etkilemediği yönündedir ve çalışmamızın sonuçları literatür ile uyumludur.

Çalışmamızda alıcı donör arasında ABO kan grubu uyumsuzluğunun 1 yıllık sağ kalım üzerine olan etkisine bakıldığında, minör kan grubu uyumsuzluğu olan grupta istatistiksel olarak anlamlı düzeyde 1 yıllık sağ kalım düşük izlendi. (p:0,03) Genel sağ kalıma bakıldığında ise minör uyumsuzlukta, iki yönlü uyumsuz ve kan grubu uyumlu gruba göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde genel sağ kalım düşük izlendi. (p:0,006 ve p:0,035) Çalışmamızda saptanan minör kan grubu uyumsuzluğu olan grupta düşük sağ kalımın sebebinin, transplant alıcılarının her grupta olan hastalık dağılımının ve nakil öncesi hastalık durumunun (kontrollü ya da ileri evre hastalık) heterojenitesinden ve gruplarda olan hasta sayılarının azlığından kaynaklandığı düşünülmüştür. Diğer bir olası sebep ise, PRCA gelişimi ve klinik olarak gelişen hemoliz dışında, diğer immünohematolojik faktörler de (yolcu lenfosit sendromuna bağlı fark edilmeyen hemoliz, immün hemoliz gibi) sağ kalım üzerine etkili olabilir. Logan ve arkadaşlarının 2015 yılında 1737 allojenik HKHN yapılan hasta ile yaptığı çalışmada hastaların %17'inde minör, %18'inde major, %4'ünde iki yönlü kan grubu uyumsuzluğu olmak üzere toplamda %39'unda kan grubu uyumsuzluğu vardı. Minör uyumsuzluğu olan grupta genel sağkalım 1,27 yıl olarak saptanmış ve ABO uyumlu gruba göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük saptanmış (p:0,005) [89]. Literatürde ABO kan grubu uyumsuz

hastalarda düşük sağ kalım, özellikle iki yönlü uyumsuzluk olan hastalarda; kök hücre kaynağı olarak kemik iliği kullanılan allojenik HKHN' lerinden sonra raporlanmıştır. İki yönlü uyumsuzluğu olan hastalardaki bu artışın sebebinin, majör ve minör uyumsuzluğun sinerjistik yan etkilerinin artmasına bağlı olabileceği düşünölmüştür [61, 84, 94, 95]. Ancak literatürde genel görüş ABO kan grubu uyumsuzluğunun sağ kalımı etkilemediği yönündedir [18, 47, 48, 58, 61, 84].

Çalışmamızda ABO kan grubu uyumuma göre gruplar arasında relaps gelişimi açısından anlamlı fark izlenmedi. 2009 yılında Amerika'da 503 hasta ile yapılan bir çalışmada ABO kan grubu uyumlu ve uyumsuz olan gruplar arasında iki yıl içinde olan relaps açısından anlamlı fark bulunmamış (p:0,36) [92]. Logan ve arkadaşlarının 2015 yılında 1737 allojenik HKHN yapılan hasta ile yaptığı çalışmada relaps oranı açısından gruplar arasında anlamlı bir farklılık saptanmamış [89]. Stussi ve arkadaşlarının 2002 yılında yaptığı retrospektif çalışmada kan grubu uyumsuzluğunun nakil sonrası relaps ile ilişkisi saptanmamış (p:0,53) [84]. Çalışma sonuçlarımız literatür ile uyumludur.

Çalışmamızda alıcı donör arasındaki kan grubu farklılığının nötrofil ve platelet engrafmanı üzerine etkisi istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı (p:0,7 ve 0,12). Gutierrez-Aguirre ve arkadaşlarının 2014 yılında yaptığı 121 hastalık çalışmada allojenik HKHN yapılan hastalarda nötrofil ve platelet engraftmanı üzerine ABO kan grubu uyumunun etkisi saptanmamış (p:0,73 ve p:0,54) [78]. Marenchino ve arkadaşlarının 2011 yılında 19 allojenik HKHN yapılmış multipl myelom hastası ile yapılan çalışmada donör alıcı arasında ABO kan grubu uyumsuzluğunun nötrofil ve platelet engraftmanı üzerine etkisi açısından anlamlı fark bulunmamış (p:0,85 ve p:0,33) [93]. Literatürde genel görüş ABO kan grubu uyumsuzluğunun nötrofil ve platelet engrafman süresine etkisi olmadığı yönündedir, çalışma bulgularımız literatür ile uyumludur.

Major ABO uyumsuzluğunda (transplantların %20-25'i) alıcı ABO antikorları yeni yerleşen donör kök hücreleri tarafından üretilen eritrositlerin hemolizine neden olarak eritrosit engraftmanında gecikmeye neden olabilir. Çalışmamızda majör kan grubu uyumsuzluğu olan grupta eritrosit engraftman süresi diğer gruplara kıyasla belirgin uzamış olarak saptandı, ancak alıcı donör arasındaki kan grubu farklılığının eritrosit engraftmanı üzerine etkisi istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı (p:0,18). Çalışmamızda alıcı donör arasındaki ABO kan grubu uyumlu olan hastalarda nakil sonrası 1 aylık eritrosit süspansiyonu ihtiyacı rakamsal olarak ABO kan grubu uyumsuz olan gruba göre belirgin düşük izlendi ancak

istatistiksel anlamlı fark izlenmedi (p:0,26). Hasta sayısının daha fazla olması durumunda (hasta grubumuzda majör kan grubu uyumsuz hasta sayısı 5 idi) eritrosit engraftmanı ve nakil sonrası eritrosit süspansiyonu ihtiyacının istatistiksel anlamlılığa ulaşacağı düşünülmektedir. Nakil sonrası dönemde 1 aylık platelet replasmanı ihtiyacı ise ABO kan grubu uyumlu olan grupta istatistiksel olarak anlamlı oranda düşük izlendi (p:0,016). Marenchino ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada allojenik HKHN sonrasında 100 gün içinde verilen eritrosit ve platelet transfüzyon sayıları karşılaştırıldığında ABO kan grubu uyumlu ve minör uyumsuz olan grup ile majör ve iki yönlü kan grubu uyumsuz olan gruplar karşılaştırıldığında eritrosit ve platelet ihtiyacı istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuş (p<0,01). Major ve iki yönlü uyumsuz olan hastalarda ABO uyumlu ve minör uyumsuz olan gruba kıyasla transfüzyon ihtiyacı istatistiksel olarak anlamlı derecede fazla bulunmuş [93]. Stussi ve arkadaşlarının 2002 yılında yaptığı 562 hastalı retrospektif çalışmada majör kan grubu uyumsuzluğunda eritrosit engraftman süresinin uzadığı saptanmış ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş (p:0,001) [84].

Wang ve arkadaşlarının 2009 yılında 503 hasta ile yaptığı çalışmada ABO kan grubu uyumlu hastalarda majör ve iki yönlü grup ile karşılaştırıldığında 100 günlük eritrosit süspansiyonu ihtiyacının istatistiksel olarak anlamlı derecede az olduğu (p:0,006), platelet ihtiyacının ise rakamsal olarak az ancak istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptanmış (p:0,15) [92]. Minör kan grubu uyumsuz ve kan grubu uyumlu grubun karşılaştırılmasında ise nakil sonrası 100 günlük eritrosit süspansiyonu ve platelet ihtiyacı açısından anlamlı bir fark bulunmamış. [92] Worel ve arkadaşları miyeloablative transplantasyon sonrası ABO uyumlu ve minör uyumsuz hastalarda %3 üzerinde retikülosit sayısını sırasıyla medyan 21 ve 22. günde fakat ABO major uyumsuz hastalarda 32. Günde saptamışlar ve 100. Güne kadar yapılan eritrosit transfüzyonlarının sayısını major ABO uyumsuzluğu olan hastalarda uyumlu olanlara göre 2 misli fazla bulmuşlardır (major 12, uyumlu 6, minör 8 ünite) [55]. Literatürde genel görüş, alıcı ve verici arasındaki ABO kan grubu uyumsuzluğunun eritrosit engraftmanı ve nakil sonrası yapılan eritrosit ve platelet transfüzyon ihtiyacında artışa sebep olacağı yönündedir. Bizim çalışmamızda istatistiksel olarak anlamlılık elde edilememesinin nedeni hasta sayısının az olması ile ilişkili olduğu düşünülmüştür.

Sonuç olarak alıcı donör arasındaki ABO kan grubu uyumsuzluğunun akut ve kronik GVHH gelişimi, nötrofil engraftmanı, platelet engraftmanı, relaps durumu, nonrelaps mortalite üzerine etkisi saptanmadı. Eritrosit engraftmanı, nakil sonrası 1 aylık süreçte

eritrosit süspansiyonu ve platelet ihtiyacı major uyumsuz grupta belirgin olarak yüksek saptandı ancak istatistiksel olarak anlamlılık elde edilmedi. 1 yıllık sağ kalım ve genel sağkalım minör kan grubu uyumsuzluğu olan grupta daha düşük saptandı. Bu sonuçlarla, allojenik HKHN kararı alınan hastalarda alıcı donör arasındaki ABO kan grubu uyumsuzluğunun nakil için engel bir durum teşkil etmediği düşünülmektedir. Ancak bu konuda kesin görüşe varılabilmesi için, daha yüksek olgu sayısı içeren çalışmalara ihtiyaç vardır.



## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Allojenik HKHN yapılan hastaların %82'sini akut lösemiler oluşturmaktaydı.
2. Çalışmamızda hastalara verilen CD 34+ hematopoetik kök hücre miktarı ortalama  $5,57 \pm 2,3 \times 10^6/\text{kg}$ , ortanca  $5,29 \times 10^6/\text{kg}$  idi (en düşük  $2,01 \times 10^6/\text{kg}$ , en yüksek  $12,2 \times 10^6/\text{kg}$ ).
3. Allojenik HKHN yapılan hastaların %14'ünde minör kan grubu uyumsuzluğu, %10'unda major kan grubu uyumsuzluğu, %10'unda iki yönlü kan grubu uyumsuzluğu olmak üzere; hastaların %34'ünde ABO kan grubu uyumsuzluğu vardı.
4. Allojenik HKHN yapılan hastaların %78 inde akut GVHH gelişmiştir. Bu hastaların %51'i evre1-2 , %43,6'sı evre3 , %5,1'i ise evre 4 akut GVHH'dir.
5. Hastaların %26'sında kronik GVHH gelişirken, bunların %46,2'si hafif şiddetli, %53,8'i orta şiddetlidir. Şiddetli kronik GVHH hiçbir hastada gelişmemiştir.
6. Allojenik HKHN sonrası nötrofil engraftmanı ortanca 11. günde, platelet engraftmanı ortanca 13. Günde, eritrosit engraftmanı ise ortanca 14. günde gerçekleşti.
7. Nakil sonrası dönemde 1 aylık eritrosit replasmanı ihtiyacı ortanca 4 ünite, platelet replasmanı ihtiyacı ise ortanca 6,5 ünite olarak saptandı.
8. Çalışmamızda ABO kan grubu uyumsuzluğu olan 17 hastanın %29,4 ün de geç başlangıçlı ılımlı hemoliz gelişmiştir. Hemoliz gelişen hastaların bir tanesinde majör uyumsuzluk, iki tanesinde minör uyumsuzluk, iki tanesinde ise iki yönlü uyumsuzluk vardı.
9. Çalışmamızda saf kırmızı hücre aplazisi (PRCA) gelişen hasta olmamıştır.
10. Alıcı donör arasında ABO kan grubu uyumsuzluğunun akut GVHH ve kronik GVHH gelişmesi üzerine istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi izlenmedi.
11. Alıcı donör arasında ABO kan grubu uyumsuzluğunun nonrelaps mortalite üzerine istatistiksel olarak anlamlı etkisi saptanmadı.
12. Çalışmamızda alıcı donör arasında ABO kan grubu uyumsuzluğunun 1 yıllık sağ kalım ve genel sağ kalım üzerine olan etkisine bakıldığında, minör kan grubu uyumsuzluğu olan grupta istatistiksel olarak anlamlı düzeyde 1 yıllık sağ kalım ve toplam yaşam süresi düşük izlendi.
13. ABO kan grubu uyumuma göre gruplar arasında relaps gelişimi açısından anlamlı fark izlenmedi.

14. Çalışmamızda alıcı donör arasındaki kan grubu farklılığının nötrofil ve platelet engraftmanı üzerine etkisi istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı.

15. Majör kan grubu uyumsuzluğu olan grupta eritrosit engraftman süresi diğer gruplara kıyasla belirgin uzamış olarak saptandı, ancak istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı.

16. Alıcı donör arasındaki ABO kan grubu uyumlu olan hastalarda nakil sonrası 1 aylık eritrosit süspansiyonu ihtiyacı rakamsal olarak ABO kan grubu uyumsuz olan gruba göre belirgin düşük izlendi ancak istatistiksel anlamlı fark izlenmedi.

17. Nakil sonrası dönemde 1 aylık platelet replasmanı ihtiyacı ise ABO kan grubu uyumlu olan grupta istatistiksel olarak anlamlı oranda düşük izlendi.

Günümüzde, birçok malign ve benign hematolojik hastalığın tedavisinde artan sıklıkta kullanılan bir tedavi yöntemi haline gelen allojenik HKHN; yüksek sayılabilecek oranda mortaliteye sahip olması nedeniyle uygulaması ömür beklentisinin yüksek olmadığı hastalıklarla sınırlanmaktadır. Nakil ilişkili morbidite ve mortalite oranlarında azalma sağlanması için uygun verici seçimi önemli faktörlerdendir. Uygun verici seçiminde HLA uyumuna ek olarak verici yaşı, cinsiyeti, parite, CMV serolojisi, ABO kan grubu uyumluluğu dikkat edilmesi gereken özelliklerdir. Alıcı verici arasındaki ABO kan grubu uyumsuzluğunun nakil sonuçlarına etkisini değerlendiren çalışmalar mevcuttur ve bu çalışmalarda çelişkili sonuçlar mevcuttur. Özellikle akut lösemilerde tercih edilen bu yöntemde mortalite ve morbidite oranlarının azaltılması için bu faktörlerin değerlendirildiği daha fazla olgunun ele alındığı çalışmalara ihtiyaç vardır.

## 7. KAYNAKLAR

1. Rippon, H. and A. Bishop, *Embryonic stem cells*. Cell proliferation, 2004. **37**(1): p. 23-34.
2. Bishop, A.E., L.D. Buttery, and J.M. Polak, *Embryonic stem cells*. J Pathol, 2002. **197**(4): p. 424-9.
3. Thomson, J.A., et al., *Embryonic stem cell lines derived from human blastocysts*. science, 1998. **282**(5391): p. 1145-1147.
4. Pansky, A., B. Roitzheim, and E. Tobiasch, *Differentiation potential of adult human mesenchymal stem cells*. Clinical laboratory, 2006. **53**(1-2): p. 81-84.
5. Govindan, R., et al., *Molecular interactions in stem cell homing and bone marrow transplantation therapy*. Int J Pharm, 2012. **3**(4): p. 210-3.
6. Chotinantakul, K. and W. Leeanansaksiri, *Hematopoietic stem cell development, niches, and signaling pathways*. Bone marrow research, 2012. **2012**.
7. Mosaad, Y.M., *Hematopoietic stem cells: an overview*. Transfus Apher Sci, 2014. **51**(3): p. 68-82.
8. THOMAS, E.D. and R. STORB, *Technique for human marrow grafting*. Blood, 1970. **36**(4): p. 507-515.
9. Kernan, N.A., et al., *GRAFT REJECTION IN RECIPIENTS OF T-CELL-DEPLETED HLA-NONIDENTICAL MARROW TRANSPLANTS FOR LEUKEMIA: Identification of Host-Derived Antidonor Alloctyotoxic T Lymphocytes I*. Transplantation, 1987. **43**(6): p. 842-847.
10. Gratwohl, A., et al., *The EBMT activity survey 2007 with focus on allogeneic HSCT for AML and novel cellular therapies*. Bone marrow transplantation, 2009. **43**(4): p. 275-291.
11. Beelen, D.W., et al., *Transplantation of filgrastim-mobilized peripheral blood stem cells from HLA-identical sibling or alternative family donors in patients with hematologic malignancies: a prospective comparison on clinical outcome, immune reconstitution, and hematopoietic chimerism*. Blood, 1997. **90**(12): p. 4725-4735.
12. Elmaagacli, A.H., et al., *Outcome of transplantation of highly purified peripheral blood CD34+ cells with T-cell add-back compared with unmanipulated bone*



*marrow or peripheral blood stem cells from HLA-identical sibling donors in patients with first chronic phase chronic myeloid leukemia.* Blood, 2003. **101**(2): p. 446-453.

13. Gluckman, E. and V. Rocha, *Donor selection for unrelated cord blood transplants.* Current opinion in immunology, 2006. **18**(5): p. 565-570.

14. Brunstein, C.G., et al., *Allogeneic hematopoietic cell transplantation for hematologic malignancy: relative risks and benefits of double umbilical cord blood.* Blood, 2010. **116**(22): p. 4693-4699.

15. Leung, A.Y. and Y.-L. Kwong, *Haematopoietic stem cell transplantation: current concepts and novel therapeutic strategies.* British medical bulletin, 2009: p. ldp040.

16. Holowiecki, J., *Indications for hematopoietic stem cell transplantation.* Pol Arch Med Wewn, 2008. **118**(11): p. 658-63.

17. Deeg, H.-J., H.-G. Klingemann, and G.L. Phillips, *A guide to bone marrow transplantation.* 2012: Springer Science & Business Media.

18. Kollman, C., et al., *Donor characteristics as risk factors in recipients after transplantation of bone marrow from unrelated donors: the effect of donor age.* Blood, 2001. **98**(7): p. 2043-2051.

19. Hoffman R. Benz E, S.S., Furie B, Cohen H, Silberstein L, , *Hematopoietic Stem cell transplantation.* . HematologyBasic Principles and Practice 3rd edition, New York: Churchill Livingstone;, 2005. **1551-69.**

20. Bacigalupo, A., et al., *Defining the intensity of conditioning regimens: working definitions.* Biology of blood and marrow transplantation, 2009. **15**(12): p. 1628-1633.

21. Armitage, J.O., *Bone marrow transplantation.* N Engl J Med, 1994. **330**(12): p. 827-38.

22. Ljungman, P. and A. Gratwöhl. *Indications and current practice for allogeneic and autologous Hsct for haematological diseases, solid tumours and immune diseases. cap. 17: 319-326 in Apperley J, Carreras E, Gluckman E, Gratwohl A e Masszi T. in The EBMT Hand Book-haematopoietic Stem Cell Transplantation-EBMT/ESH, Forum Service Editore Itália-. 2008.*

23. Thomas, E.D., et al., *One hundred patients with acute leukemia treated by chemotherapy, total body irradiation, and allogeneic marrow transplantation.* Blood, 1977. **49**(4): p. 511-533.

24. Storb, R.F., et al., *Non-myeloablative transplants for malignant disease*. Hematology Am Soc Hematol Educ Program, 2001: p. 375-91.
25. Goldman, L. and D. Ausiello, *Cecil medicine*. Vol. 702. 2008: Saunders Elsevier Philadelphia^ ePA PA.
26. Aerts, E., et al., *Haematopoietic stem cell mobilisation and apheresis: a practical guide for nurses and other allied health care professionals*. Barcelona: European Group Blood and Marrow Transplantation–Nurses Group, 2012.
27. Confer, D.L. and J.P. Miller, *Optimal donor selection: beyond HLA*. Biology of Blood and Marrow Transplantation, 2007. **13**: p. 83-86.
28. Tomblyn, M., et al., *Guidelines for preventing infectious complications among hematopoietic cell transplantation recipients: a global perspective*. Biology of Blood and Marrow Transplantation, 2009. **15**(10): p. 1143-1238.
29. Maertens, J., et al., *European guidelines for antifungal management in leukemia and hematopoietic stem cell transplant recipients: summary of the ECIL 3—2009 update*. Bone marrow transplantation, 2011. **46**(5): p. 709-718.
30. Hartmann, M., et al., *Antiinfective prophylaxis with ceftazidime and teicoplanin in children undergoing high-dose chemotherapy and bone marrow transplantation*. Pediatric hematology and oncology, 1994. **11**(1): p. 63-73.
31. Storb, R., et al., *Methotrexate and cyclosporine compared with cyclosporine alone for prophylaxis of acute graft versus host disease after marrow transplantation for leukemia*. New England Journal of Medicine, 1986. **314**(12): p. 729-735.
32. Storb, R. *Graft rejection and graft-versus-host disease in marrow transplantation*. in *Transplantation proceedings*. 1989.
33. Hill, R.S., et al., *Mixed hematologic chimerism after allogeneic marrow transplantation for severe aplastic anemia is associated with a higher risk of graft rejection and a lessened incidence of acute graft-versus-host disease*. Blood, 1986. **67**(3): p. 811-6.
34. Garnett, C., J.F. Apperley, and J. Pavlů, *Treatment and management of graft-versus-host disease: improving response and survival*. Therapeutic advances in hematology, 2013. **4**(6): p. 366-378.
35. Glucksberg, H., et al., *CLINICAL MANIFESTATIONS OF GRAFT-VERSUS-HOST DISEASE IN HUMAN RECIPIENTS OF MARROW FROM HL-A-MATCHED SIBLING DONOR*, S. Transplantation, 1974. **18**(4): p. 295-304.

36. Martin, P.J., et al., *A retrospective analysis of therapy for acute graft-versus-host disease: initial treatment*. Blood, 1990. **76**(8): p. 1464-1472.
37. Mielcarek, M., et al., *Initial therapy of acute graft-versus-host disease with low-dose prednisone does not compromise patient outcomes*. Blood, 2009. **113**(13): p. 2888-2894.
38. Lee, S.J. and M.E. Flowers, *Recognizing and managing chronic graft-versus-host disease*. ASH Education Program Book, 2008. **2008**(1): p. 134-141.
39. Flowers, M. and G. Vogelsang, *Clinical manifestations and natural history*, in *Chronic Graft Versus Host Disease: Interdisciplinary Management*. 2009, Cambridge University Press New York, NY. p. 56-69.
40. Jagasia, M.H., et al., *National institutes of health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: I. The 2014 diagnosis and staging working group report*. Biology of Blood and Marrow Transplantation, 2015. **21**(3): p. 389-401. e1.
41. Arora, M., et al., *Chronic GVHD risk score: a Center for International Blood and Marrow Transplant Research analysis*. Blood, 2011: p. blood-2010-12-323824.
42. Campbell, R.D. and J. Trowsdale, *Map of the human MHC*. Immunology today, 1993. **14**(7): p. 349-352.
43. Sieff, C., et al., *Changes in cell surface antigen expression during hemopoietic differentiation*. Blood, 1982. **60**(3): p. 703-713.
44. Yamamoto, F., *Review: ABO blood group system--ABH oligosaccharide antigens, anti-A and anti-B, A and B glycosyltransferases, and ABO genes*. Immunohematology/American Red Cross, 2003. **20**(1): p. 3-22.
45. Rowley, S., M. Donato, and P. Bhattacharyya, *Red blood cell-incompatible allogeneic hematopoietic progenitor cell transplantation*. Bone marrow transplantation, 2011. **46**(9): p. 1167-1185.
46. Kimura, F., et al., *Impact of ABO-blood group incompatibility on the outcome of recipients of bone marrow transplants from unrelated donors in the Japan Marrow Donor Program*. Haematologica, 2008. **93**(11): p. 1686-1693.
47. Seebach, J.D., et al., *ABO blood group barrier in allogeneic bone marrow transplantation revisited*. Biology of Blood and Marrow Transplantation, 2005. **11**(12): p. 1006-1013.

48. Blin, N., et al., *Impact of donor-recipient major ABO mismatch on allogeneic transplantation outcome according to stem cell source*. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, 2010. **16**(9): p. 1315-1323.
49. Breimer, M.E., et al., *Blood group A and B antigen expression in human kidneys correlated to A1/A2/B, Lewis, and secretor status*. *Transplantation*, 2006. **82**(4): p. 479-485.
50. Daniels, G., *The molecular genetics of blood group polymorphism*. *Human genetics*, 2009. **126**(6): p. 729-742.
51. Costanzo, M.R., et al., *The International Society of Heart and Lung Transplantation Guidelines for the care of heart transplant recipients*. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*, 2010. **29**(8): p. 914-956.
52. Tanabe, M., et al., *Current progress in ABO-incompatible liver transplantation*. *European journal of clinical investigation*, 2010. **40**(10): p. 943-949.
53. Cooper, D., *Clinical survey of heart transplantation between ABO blood group-incompatible recipients and donors*. *The Journal of heart transplantation*, 1989. **9**(4): p. 376-381.
54. Rowley, S., *MINI-REVIEW-Hematopoietic stem cell transplantation between red cell incompatible donor-recipient pairs*. *Bone marrow transplantation*, 2001. **28**(4): p. 315-322.
55. Worel, N., et al., *Regeneration of erythropoiesis after related-and unrelated-donor BMT or peripheral blood HPC transplantation: a major ABO mismatch means problems*. *Transfusion*, 2000. **40**(5): p. 543-550.
56. Badros, A., et al., *ABO mismatch may affect engraftment in multiple myeloma patients receiving nonmyeloablative conditioning*. *Transfusion*, 2002. **42**(2): p. 205-209.
57. Volin, L. and T. Ruutu, *Pure red-cell aplasia of long duration after major ABO-incompatible bone marrow transplantation*. *Acta haematologica*, 1990. **84**(4): p. 195-197.
58. Erker, C.G., et al., *The influence of blood group differences in allogeneic hematopoietic peripheral blood progenitor cell transplantation*. *Transfusion*, 2005. **45**(8): p. 1382-1390.

59. Sorà, F., et al., *Rituximab for pure red cell aplasia after ABO-mismatched allogeneic peripheral blood progenitor cell transplantation*. *Transfusion*, 2005. **45**(4): p. 643-645.
60. Ozkurt, Z., et al. *Impact of ABO-incompatible donor on early and late outcome of hematopoietic stem cell transplantation*. in *Transplantation proceedings*. 2009. Elsevier.
61. Benjamin, R.J., et al., *ABO incompatibility as an adverse risk factor for survival after allogeneic bone marrow transplantation*. *Transfusion*, 1999. **39**(2): p. 179-187.
62. Bensinger, W.I., et al., *ABO-incompatible marrow transplants*. *Transplantation*, 1982. **33**(4): p. 427-9.
63. Curley, C., et al., *Outcomes after major or bidirectional ABO-mismatched allogeneic hematopoietic progenitor cell transplantation after pretransplant isoagglutinin reduction with donor-type secretor plasma with or without plasma exchange*. *Transfusion*, 2012. **52**(2): p. 291-297.
64. Stussi, G., et al., *Prevention of pure red cell aplasia after major or bidirectional ABO blood group incompatible hematopoietic stem cell transplantation by pretransplant reduction of host anti-donor isoagglutinins*. *haematologica*, 2009. **94**(2): p. 239-248.
65. Quillen, K., et al., *A practical strategy to reduce the risk of passive hemolysis by screening plateletpheresis donors for high-titer ABO antibodies*. *Transfusion*, 2011. **51**(1): p. 92-96.
66. Bolan, C.D., et al., *Massive immune haemolysis after allogeneic peripheral blood stem cell transplantation with minor ABO incompatibility*. *British journal of haematology*, 2001. **112**(3): p. 787-795.
67. Daniel-Johnson, J. and J. Schwartz, *How do I approach ABO-incompatible hematopoietic progenitor cell transplantation?(CME)*. *Transfusion*, 2011. **51**(6): p. 1143-1149.
68. Roback, J.D., et al., *AABB technical manual*. Bethesda, MD: American Association of Blood Banks (AABB), 2008.
69. Zantek, N.D., et al., *The direct antiglobulin test: a critical step in the evaluation of hemolysis*. *American journal of hematology*, 2012. **87**(7): p. 707-709.
70. Booth, G.S., et al., *Clinical guide to ABO-incompatible allogeneic stem cell transplantation*. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2013. **19**(8): p. 1152-8.

71. Lapierre, V., et al., *Platelet transfusion containing ABO-incompatible plasma and hepatic veno-occlusive disease after hematopoietic transplantation in young children*. *Transplantation*, 2005. **80**(3): p. 314-319.
72. Yazer, M.H. and D.J. Triulzi, *Immune hemolysis following ABO-mismatched stem cell or solid organ transplantation*. *Current opinion in hematology*, 2007. **14**(6): p. 664-670.
73. Cserti-Gazdewich, C.M., et al., *Passenger lymphocyte syndrome with or without immune hemolytic anemia in all Rh-positive recipients of lungs from rhesus alloimmunized donors: three new cases and a review of the literature*. *Transfusion medicine reviews*, 2009. **23**(2): p. 134-145.
74. Borge, P., et al. *Delayed Red Blood Cell Chimerism in an HSC Transplant for Sickle Cell Disease Associated with a Non-ABO Alloantibody*. in *Transfusion*. 2010. WILEY-BLACKWELL PUBLISHING, INC COMMERCE PLACE, 350 MAIN ST, MALDEN 02148, MA USA.
75. Żupańska, B., et al., *Multiple red cell alloantibodies, including anti-Dib, after allogeneic ABO-matched peripheral blood progenitor cell transplantation*. *Transfusion*, 2005. **45**(1): p. 16-20.
76. Tormey, C.A. and G. Stack, *The persistence and evanescence of blood group alloantibodies in men*. *Transfusion*, 2009. **49**(3): p. 505-512.
77. Gajewski, J.L., et al., *A review of transfusion practice before, during, and after hematopoietic progenitor cell transplantation*. *Blood*, 2008. **112**(8): p. 3036-3047.
78. Gutierrez-Aguirre, C.H., et al., *Allogeneic peripheral blood stem cell transplantation using reduced-intensity conditioning in an outpatient setting in ABO-incompatible patients: are survival and graft-versus-host disease different?* *Transfusion*, 2014. **54**(5): p. 1269-77.
79. Servais, S., et al., *Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: what is the upper age limit?* *Revue médicale de Liège*, 2013. **68**(1): p. 38.
80. Flomenberg, N., et al., *The use of AMD3100 plus G-CSF for autologous hematopoietic progenitor cell mobilization is superior to G-CSF alone*. *Blood*, 2005. **106**(5): p. 1867-1874.

81. Dreger, P., et al., *G-CSF-mobilized peripheral blood progenitor cells for allogeneic transplantation: safety, kinetics of mobilization, and composition of the graft*. British journal of haematology, 1994. **87**(3): p. 609-613.
82. Christiansen, N., *Allogeneic bone marrow transplantation for the treatment of adult acute leukemias*. Hematology/oncology clinics of North America, 1993. **7**(1): p. 177-200.
83. Wu, T. and D. Lu, *Blood and marrow transplantation in the People's Republic of China*. Bone marrow transplantation, 2008. **42**: p. S73-S75.
84. Stussi, G., et al., *ABO-INCOMPATIBILITY-Consequences of ABO incompatibility in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation*. Bone marrow transplantation, 2002. **30**(2): p. 87-94.
85. Soll, E., et al., *Relevance of marrow fibrosis in bone marrow transplantation: a retrospective analysis of engraftment*. Blood, 1995. **86**(12): p. 4667-4673.
86. Snell, M., et al., *Lack of isohemagglutinin production following minor ABO incompatible unrelated HLA mismatched umbilical cord blood transplantation*. Bone marrow transplantation, 2006. **38**(2): p. 135-140.
87. Worel, N., *ABO-Mismatched Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation*. Transfusion Medicine and Hemotherapy, 2015. **43**(1): p. 3-12.
88. Lee, J.H., et al., *Changes of isoagglutinin titres after ABO-incompatible allogeneic stem cell transplantation*. British journal of haematology, 2003. **120**(4): p. 702-710.
89. Logan, A.C., et al., *ABO mismatch is associated with increased nonrelapse mortality after allogeneic hematopoietic cell transplantation*. Biology of Blood and Marrow Transplantation, 2015. **21**(4): p. 746-754.
90. Worel, N., et al., *ABO mismatch increases transplant-related morbidity and mortality in patients given nonmyeloablative allogeneic HPC transplantation*. Transfusion, 2003. **43**(8): p. 1153-1161.
91. Klumpp, T.R., et al., *Lack of effect of donor–recipient ABO mismatching on outcome following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation*. Bone marrow transplantation, 2006. **38**(9): p. 615-620.

92. Wang, Z., et al., *The impact of donor type and ABO incompatibility on transfusion requirements after nonmyeloablative haematopoietic cell transplantation*. British journal of haematology, 2010. **149**(1): p. 101-110.
93. Marenchino, D., et al., *Consequences of ABO incompatibility in multiple myeloma patients undergoing peripheral blood stem cell transplantation after reduced intensity conditioning*. Blood Transfusion, 2011. **9**(1): p. 79.
94. Goldman, J., et al., *ABO incompatibility between donor and recipient and clinical outcomes in allogeneic stem cell transplantation*. Leukemia research, 2003. **27**(6): p. 489-491.
95. Stussi, G., et al., *Graft-versus-host disease and survival after ABO-incompatible allogeneic bone marrow transplantation: a single-centre experience*. British journal of haematology, 2001. **113**(1): p. 251-253.