



**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**



**MİYELODİSPLASTİK SENDROM / AKUT LÖSEMİDE ALICI
VE VERİCİ HLA GENOTİPİNİN GVHD (GRAFT VERSUS
HOST HASTALIĞI), RELAPS OLMAKSIZIN SAĞKALIMA
(GRFS) ETKİSİ**

Dr. Uğur Arzu KULU

**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN
Prof. Dr. Meltem KURT YÜKSEL**

**ANKARA
2024**

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**MİYELODİSPLASTİK SENDROM / AKUT LÖSEMİDE ALICI
VE VERİCİ HLA GENOTİPİNİN GVHD (GRAFT VERSUS
HOST HASTALIĞI), RELAPS OLMAKSIZIN SAĞKALIMA
(GRFS) ETKİSİ**

Dr. Uğur Arzu KULU

**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN
Prof. Dr. Meltem KURT YÜKSEL**

**ANKARA
2024**

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı'na,

Tıpta Uzmanlık Tezi olarak hazırlayıp sunduğum “Myelodisplastik Sendrom/Akut Lösemide Alıcı ve Verici HLA Genotipinin GVHD (Graft versus Host Hastalığı), Relaps Olmaksızın Sağkalıma (GRFS) Etkisi” başlıklı tez; bilimsel ahlak ve değerlere uygun olarak tarafımdan yazılmıştır. Tezimin fikir/hipotezi tümüyle tez danışmanım ve bana aittir. Tezde yer alan araştırma tarafımdan yapılmış olup, tüm cümleler, yorumlar bana aittir.

Bu tez çalışmasıyla ilgili tüm süreçler **Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İnsan Araştırmaları Etik Kurulu** tarafından, 20/08/2024 tarihinde, İ07-559-24 numaralı kararla onaylanmıştır.

Yukarıda belirtilen hususların doğruluğunu beyan ederim.

Öğrencinin Adı Soyadı: Uğur Arzu Kulu

Tarih:

İmza:

ÖZGÜNLÜK RAPORU

MİYELODİSPLASTİK SENDROM/AKUT LÖSEMİDE ALICI VE
VERİCİ HLA GENOTİPİNİN GVHD (GRAFT VERSUS HOST
HASTALIĞI) RELAPS OLMAKSIZIN SAĞKALIMA (GFRS) ETKİSİ

ORJİNALLİK RAPORU

% **1**

BENZERLİK ENDEKSİ

% **1**

İNTERNET KAYNAKLARI

% **1**

YAYINLAR

% **1**

ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

Gönderim Tarihi: 09-Kas-2024 03:21PM (UTC+0300)

Gönderim Numarası: 2513686925

Dosya adı: SON_HAL.pdf (1.47M)

Kelime sayısı: 61563

Karakter sayısı: 254472

KABUL ONAY SAYFASI

ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ TEZ SINAVI TUTANAĞI

I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİNİN	
Adı, Soyadı : Uğur Arzu Kulu	Sınav tarihi: 25 / 11 / 2024
Anabilim/Bilim Dalı : İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı	
Tez Danışmanı : Prof. Dr. Meltem Kurt YÜKSEL	

II. TEZ İLE İLGİLİ BİLGİLER	
Tezin Başlığı: Miyelodisplastik Sendrom/Akut Lösemide Alıcı ve Verici HLA Genotipinin GVHD (Graft versus Host Hastalığı) Relaps Olmaksızın Sağkalıma (GRFS) Etkisi	
Tezin Niteliği:	☒ Ana Dal Uzmanlık Tezi ☐ Yan Dal Uzmanlık Tezi
Kaçıncı tez sınavı olduğu:	☒ 1 ☐ 2 ☐ 3

III. KARAR	
Yapılan tez sınavı sonucunda yukarıda belirtilen tezin "Tıpta Uzmanlık Tezi" olarak	
☒ Kabulüne	
☐ Reddine	
☐ Düzeltmeler yapıldıktan sonra tekrar değerlendirilmesine	
☒ Oy birliği ☐ Oy çokluğu ile karar verilmiştir.	

IV. AÇIKLAMALAR
Lütfen, tezin reddi veya düzeltme istenmesi durumunda gerekçeli açıklamalarınızı buraya yazınız

Jüri Başkanı
Prof. Dr. Meltem KURT YÜKSEL
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı

Jüri Üyesi
Prof. Dr. Simten DAĞDAŞ
Ankara Bilkent Şehir Hastanesi
Hematoloji Bilim Dalı

Jüri Üyesi
Prof. Dr. Zeynep Arzu YEGİN
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Hematoloji Bilim Dalı

ÖNSÖZ

Klinik bilgi ve deneyimleriyle tez sürecimi aydınlatan, asistanlık hayatım boyunca hekimliğiyle bana örnek olan çok sevgili ve saygıdeğer hocam Prof. Dr. Meltem Kurt Yüksel'e teşekkürü borç bilirim.

İstatistik analiz sürecinde tüm sorularıma sabırla cevap veren ve her zaman bir telefon uzağımda olduğunu bildiğim saygıdeğer Halk Sağlığı Ana Bilim Dalı Öğretim Üyesi Dr. Cemal Koçak'a destekleri için teşekkür ederim.

Saygıdeğer Prof. Dr. Klara Dalva'ya benimle paylaştığı zaman ve bilgisi için teşekkürü borç bilirim.

Başta Filiz Akal olmak üzere bu süreçte desteğini esirgemeyen tüm kit koordinatörlüğü çalışanlarına teşekkür etmek isterim.

Varlığıyla, bilgisiyle, mesleğe ve hayata dair kafama takılan en ufak soruda dahi yanımda olan çok sevgili ve saygıdeğer Doç. Dr. Volkan Atmış'a abiliği, insanlığı ve hekimliği ile bana öğrettikleri için en içten teşekkürlerimi borç bilirim.

Tez sürecimde desteğini esirgemeyen Dr. Ümit Yiğitbaşı'na teşekkür ederim. Asistanlık hayatım boyunca her zaman yanımda olan canım yol arkadaşım Dr. Şeyda Ayhan Yiğitbaşı'na tüm kalbimle teşekkür ederim. Tıp Fakültesi 3. sınıftan beri aynı evi paylaştığım, bir miyavlama kadar uzağımda olan yoldaşım, göz ağrım Maviş'ime, her zaman yanımda olan ve aynı havayı soluduğum ablam Sinem Kulu'ya ve farklı kıtalarda olsak da bir telefon uzağımda olduğunu bildiğim canım aileme anneme, babama, Duygu Ablama, Erdinç Abime, Arden'ime ve Çağan'ıma, bir gülüşleriyle hayatımı aydınlatan canlarıma teşekkür ederim.

Hayata dair benimsediğim "En güzel günlerimiz henüz yaşamadıklarımız" diyerek, bilim ve ilimle dolu nice güzel günlere.

Dr. Uğur Arzu KULU

İÇİNDEKİLER

Etik Beyan	ii
Özgünlük Raporu	iii
Kabul Onay Sayfası	iv
Önsöz	v
İçindekiler	vi
Simgeler ve Kısaltmalar	viii
Şekiller Dizini	xi
Tablolar Dizini	xii

1. ÖZET	1
2. ABSTRACT	3
3. GİRİŞ VE AMAÇ	5
4. GENEL BİLGİLER	8
4.1. Hematopoetik Kök Hücre Nakline Genel Bakış	8
4.2. Graft Versus Host Hastalığı Genel Bilgiler	11
4.3. GVHH'sız ve Relaps'sız Sağkalım (GRFS)	13
4.4. HLA ile İlgili Genel Bilgiler	15
4.4.1. HLA Alellerinin Tiplendirilmesi ve HLA'da Nomenklatur	16
4.4.2. HLA Antijenleri ve Allojenik Kök Hücre Nakillerinde Sonlanıma Etkisi	18
4.5. Histokompatibilite ve Minor Histokompatibilite Antijenleri	19
4.6. HLA'da Uyum Kavramı ve Donör Seçiminde HLA	19
4.7. HLA'da Etnik/İrksal Değişkenlikler ve HKHN'de Nakil Sonanımlarına Etkisi	20
4.8. KIR/Ligand Tiplendirme ve Allojenik Nakildeki Rolü	22
4.9. HLA-B Lider Tiplendirme ve Allojenik Nakildeki Rolü	24
4.10. HLA-DPB1 İzin Verilen (Permissive) ve İzin Verilmeyen (Non-permissive) Uyumsuzluk	24
4.11. Neandertal HLA'sının Allojenik Hematopoietik Kök Hücre Nakline Etkisi	25
5. GEREÇ VE YÖNTEM	27
5.1. Çalışma Protokolü	27
5.2. Hastaların Dahil Edilme ve Dışlama Kriterleri	27
5.3. Veri Toplama	28
5.4. Çalışma Tasarımı	28
5.5. İstatiksel Yöntemler	29

6. BULGULAR	31
6.1. Alıcı/Verici ve Transplantasyon Özellikleri	31
6.2. Post-transplantasyon Komplikasyonların Dağılımı	37
6.3. GRFS, OS ve PFS Dağılımı ve GRFS'yi Etkileyen Faktörler	38
6.4. Alıcı ve Vericide HLA Antijenlerinin Dağılımı	42
6.5. Tek Değişkenli Analizlerde Alıcı/Vericide En Sık Eksprese Olan Antijenlerin GVHH, Mortalite, Relaps ve GRFS'ye Etkisi	49
6.5.1. Alıcı ve Verici HLA-A Lokus Antijenlerinin GVHH, Mortalite, Relaps ve GRFS'ye Etkisi	50
6.5.2. Alıcı ve Verici HLA-B Lokus Antijenlerinin GVHH, Mortalite, Relaps ve GRFS'ye Etkisi	59
6.5.3. Alıcı ve Verici HLA-C Lokus Antijenlerinin GVHH, Mortalite, Relaps ve GRFS'ye Etkisi	67
6.5.4. Alıcı ve Verici HLA-DRB1 Lokus Antijenlerinin GVHH, Mortalite, Relaps ve GRFS'ye Etkisi	74
6.5.5. Alıcı ve Verici HLA-DQB1 Lokus Antijenlerinin GVHH, Mortalite, Relaps ve GRFS'ye Etkisi	81
6.6. Çok Değişkenli Analizlerde GVHH, Mortalite, Relaps ve GRFS'yi Etkileyen Faktörler	90
6.7. TÜRKKÖK ve Yurtdışı Vericilerinde OS, PFS ve GRFS Dağılımı	93
6.8. TÜRKKÖK ve Yurtdışı Vericilerinde HLA Antijenlerinin Dağılımı	95
6.9. Neandertal HLA'nın AHKHN Sonlanımlarına Etkisi	98
7. TARTIŞMA	100
8. SONUÇ VE ÖNERİLER	114
9. KAYNAKLAR	116

SİMGELER VE KISALTMALAR

%	: Yüzde
ALL	: Akut Lenfoblastik Lösemi
AML	: Akut Myeloid Lösemi
ANC	: Mutlak Nötrofil Sayısı
ARD	: Antijen Tanıma Bölgesi
ATG	: Antitimosit Globulin
a-GVHH	: Akut Graft-vs-Host Hatalığı
BTNL	: Butirofilin Benzeri
CD	: Yüzey farklılaşma antijenleri
CIBMTR	: Uluslararası Kan ve İlik Nakli
CMV	: Sitomegali Virüs
CSF	: Granülosit-koloni-uyarıcı faktör
CVID	: Yaygın Değişken İmmün Yetmezlik
CXCR-4	: CXC chemokine receptor tip 4
c-kit	: Tyrosine-protein kinase Kit
c-GVHH	: Kronik Graft-vs-Host Hatalığı
DAMP	: Hasar İlişkili Moleküler Patern
DFS	: Hastalıksız Sağkalım
DNA	: Deoksiribonükleik Asit
DRI	: Hastalık Risk İndeksi
EBMT	: Avrupa Kan ve Kemik İliği Transplantasyonu
FLT-3	: Fms benzeri tirozin kinaz-3
GRFS	: Graft-vs-Host Hastalığı ve Relaps olmaksızın Sağkalım
GvH	: Graft versus Host
GVHH	: Graft-vs-Host Hastalığı
HCT-CI	: Hematopoietik Hücre Nakli Komorbidite İndeksi
HKHN	: Hematopoietik Kök Hücre Nakli
HLA	: Human Lökosit Antijeni
HvG	: Host versus Graft
IPPS-R	: Gözden Geçirilmiş Uluslararası Prognostik Puanlama Sistemi
KDR	: Kinaz yüzey reseptörü

KIR	: Öldürücü İmmünoglobulin Benzeri Reseptör
Kİ	: Kemik iliği
KLL	: Kronik Lenfositik Lösemi
KML	: Kronik Myeloid Lösemi
KMML	: Kronik miyelomonositik lösemi
KMPH	: Kronik miyeloproliferatif hastalıklar
LD	: Bağlantı Dengesizliği
LMP	: İmmune Proteozom Geni
M	: Metiyonin
MDS	: Miyelodisplastik Sendrom
MDS-F	: Miyelodisplastik Sendrom-Fibrozis
MDS-IB1	: Miyelodisplastik Sendrom- Artmış Blastlı 1
MDS-IB2	: Miyelodisplastik Sendrom- Artmış Blastlı 2
MDS-LB	: Miyelodisplastik Sendrom- Düşük Blastlı
MHC	: Majör Histokompatibilite Kompleksi
miHA	: Minor Histokompatibilite Antijeni
MRD	: Akrabaiçi Tam Uyumlu Donör
MUD	: Akrafa dışı Tam Uyumlu Donör
MMUD	: Akrafa dışı Uyumsuz Donör
NGS	: Yeni Nesil Sekanslama
NK	: Doğal Öldürücü
NMDP	: Ulusal İlik Donör Programı
OKHN	: Otolog Kök Hücre Nakli
OS	: Genel Sağkalım
PAMP	: Patojen İlişkili Moleküler Patern
PCR	: Polimeraz Zincir Reaksiyonu
PFAPA	: Periyodik Ateş, Aftöz Stomatit, Farenjit ve Adenit
PK	: Periferik kan
PFS	: Prograsyonsuz Sağkalım
Post-Cy	: Post-transplant siklofosamid
SBT	: Dizilim Analizine Dayanan Tiplendirme
SNP	: Single Nucleotid Polymorphism
SSO	: Dizilime Özgü Oligonükleotidlerin Kullanıldığı Tiplendirme
SSP	: Dizilime Bağlı Hazırlama
T	: Treonin

TAP	: Antijen İşleme ile İlişkili Taşıyıcı
TCR	: T hücre Reseptörü
TNF-alfa	: Doku Nekroz Faktör- alfa
UKK	: Umblikal-kordon kanı
WBMT	: Dünya Kan ve İlik Nakli Ağı



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 6.1.	Nakilden Bağımsız Hastalık Tiplerinde GRFS, OS ve PFS.....	39
Şekil 6.2.	Tanıdan Bağımsız Nakil Tiplerinde GRFS, OS ve PFS Dağılımı	40
Şekil 6.3.	ALL’de Nakil Tiplerine Göre GRFS Dağılımı	40
Şekil 6.4.	HLA Uyumunda veya Uyumsuzluğunda GRFS, OS ve PFS Dağılımı	41
Şekil 6.5.	DRI’nin GRFS, OS ve PFS’ye Göre Dağılımı.....	41
Şekil 6.6.	Hazırlık Rejimi ve TCI skorunun GRFS Dağılımı.....	42
Şekil 6.7.	Verici Yaşında GRFS ve OS Dağılımı.....	42
Şekil 6.8.	Alıcı Yaşında GRFS ve OS	42
Şekil 6.9.	TÜRKKÖK ve Yurtdışı Vericilerinde GRFS, OS ve PFS.....	94
Şekil 6.10.	TÜRKKÖK ve Yurtdışı Vericilerinde MUD ve MMUD Nakil Tiplerine Göre GRFS ve OS	94
Şekil 6.11.	TÜRKKÖK ve Yurtdışı Vericilerinde MUD ve MMUD Nakillerinin Haploitendik Nakillerle GRFS ve OS Karşılaştırılması.....	95

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 6.1.	Hastalıkların Nakil Tiplerine Göre Alıcı ve Verici Özellikleri	32
Tablo 6.2.	Tanı ve Nakil Tiplerine Göre Transplantasyon Özellikleri	34
Tablo 6.3.	Nakil Tiplerine Göre Alıcı/Vericide HLA Moleküler Tiplendirmede Çözünürlük Dağılımı	35
Tablo 6.4.	Moleküler HLA Tiplendirmesine Göre Uyum Durumlarının Dağılımı	35
Tablo 6.5.	Nakil Tiplerine Göre Alıcı/Verici HLA-DPB1 Uyum/Uyumsuzluk Dağılımı....	36
Tablo 6.6.	Akraba Dışı Uyumsuz ve Haploidentik Nakillerde Alıcı/Donör HLA-B Leader Tiplendirme.....	36
Tablo 6.7.	Akraba-dışı Uyumsuz ve Haploidentik Nakillerde alıcı/donör KIR/Ligand tiplendirme	37
Tablo 6.8.	Hastalıklara Göre Post-transplantasyon Komplikasyonların Dağılımı.....	37
Tablo 6.9.	Nakil Tiplerine Göre Primer Hastalıklarda İlk GVHD ve Relaps Olmaksızın Sağkalım (GFRS) Sonlanım Olaylarının Dağılımı.....	39
Tablo 6.10.	Primer Hastalık/Nakil Tiplerine Göre GRFS Oranları	40
Tablo 6.11.	Alıcı ve Vericide HLA-A Antijenlerinin Primer Hastalıklara Göre Dağılımı....	43
Tablo 6.12.	Alıcı ve Vericide HLA-B Antijenlerinin Primer Hastalıklara Göre Dağılımı....	44
Tablo 6.13.	Alıcı ve Vericide HLA-C Antijenlerinin Primer Hastalıklara Göre Dağılımı....	46
Tablo 6.14.	Alıcı ve Vericide HLA-DRB1 Antijenlerinin Primer Hastalıklara Göre Dağılımı	48
Tablo 6.15.	Alıcı ve Vericide HLA-DQB1 Antijenlerinin Primer Hastalıklara Göre Dağılımı	49
Tablo 6.16.	Tanıdan Bağımsız Alıcı ve Verici HLA-A1, A11, A2, A24(9) ve A3 Antijenlerinin Karşılaştırılması.....	50
Tablo 6.17.	Alıcı ve /veya Vericide HLA-A1 Antijeninin Tanı Grupları İçinde Karşılaştırma.....	51
Tablo 6.18.	Tanı Gruplarına ve Alıcı/Verici HLA-A1 Ekspresyon Alt Tiplerine Göre Karşılaştırılması	51
Tablo 6.19.	Alıcı ve/veya Vericide HLA-A11 Antijeninin Tanı Grupları İçinde Karşılaştırma.....	52
Tablo 6.20.	Tanı Gruplarına ve Alıcı/Verici HLA-A11 Ekspresyon Alt Tiplerine Göre Karşılaştırılması	53
Tablo 6.21.	Alıcı ve/veya Vericide HLA-A2 Antijeninin Nakil Tipinden Bağımsız Tanı Grupları İçinde Karşılaştırma	54
Tablo 6.22.	Tanı Gruplarına ve Alıcı/Verici HLA-A2 Ekspresyon Alt Tiplerine Göre Karşılaştırılması	54
Tablo 6.23.	Alıcı ve /veya Vericide HLA-A24(9) Antijeninin Tanı Grupları İçinde Karşılaştırma.....	56

Tablo 6.24.	Tanı Gruplarına ve Alıcı/Verici HLA-A24(9) Ekspresyon Alt Tiplerine Göre Karşılaştırılması	56
Tablo 6.25.	Alıcı ve/veya Vericide HLA-A3 Antijeninin Nakil Tipinden Bağımsız Tanı Grupları İçinde Karşılaştırma	57
Tablo 6.26.	Tanı Gruplarına ve Alıcı/Verici HLA-A3 Ekspresyon Alt Tiplerine Göre Karşılaştırılması	58
Tablo 6.27.	Tanıdan Bağımsız Alıcı ve Vericide HLA-B18, B35, B44(12), B51(5) ve B8 Antijenlerinin Karşılaştırılması.....	59
Tablo 6.28.	Alıcı ve/veya Vericide HLA-B18 Antijeninin Nakil Tipinden Bağımsız Tanı Grupları İçinde Karşılaştırma	60
Tablo 6.29.	Tanı Gruplarına ve Alıcı/Verici HLA-B18 Ekspresyon Alt Tiplerine Göre Karşılaştırılması	60
Tablo 6.30.	Alıcı ve/veya Vericide HLA-B35 Antijeninin Tanı Grupları İçinde Karşılaştırma.....	61
Tablo 6.31.	Tanı Gruplarına ve Alıcı/Verici HLA-B35 Ekspresyon Alt Tiplerine Göre Karşılaştırılması	62
Tablo 6.32.	Alıcı ve/veya Vericide HLA-B51(5) Antijeninin Tanı Grupları İçinde Karşılaştırma.....	63
Tablo 6.33.	Tanı Gruplarına ve Alıcı/Verici HLA-B51(5) Ekspresyon Alt Tiplerine Göre Karşılaştırılması	63
Tablo 6.34.	Alıcı ve/veya Vericide HLA-B44(12) Antijeninin Tanı Grupları İçinde Karşılaştırma.....	64
Tablo 6.35.	Tanı Gruplarına ve Alıcı/Verici HLA-B44(12) Ekspresyon Alt Tiplerine Göre Karşılaştırılması.....	65
Tablo 6.36.	Alıcı ve/veya Vericide HLA-B8Antijeninin Nakil Tipinden Bağımsız Tanı Grupları İçinde Karşılaştırma	66
Tablo 6.37.	Tanı Gruplarına ve Alıcı/Verici HLA-B8 Ekspresyon Alt Tiplerine Göre Karşılaştırılması	66
Tablo 6.38.	Tanıdan Bağımsız Alıcı ve Vericide HLA-Cw12, Cw15,Cw4, Cw6 ve Cw7 antijenlerinin Karşılaştırılması.....	67
Tablo 6.39.	Alıcı ve/veya Vericide HLA-Cw12 Antijeninin Nakil Tipinden Bağımsız Tanı Grupları İçinde Karşılaştırma	68
Tablo 6.40.	Tanı Gruplarına ve Alıcı/Verici HLA-Cw12 Ekspresyon Alt Tiplerine Göre Karşılaştırılması	68
Tablo 6.41.	Alıcı ve/veya Vericide HLA-Cw 15 Antijeninin Nakil Tipinden Bağımsız Tanı Grupları İçinde Karşılaştırma	69
Tablo 6.42.	Tanı Gruplarına ve Alıcı/Vericide HLA-Cw15 Ekspresyon Alt Tiplerine Göre Karşılaştırılması.....	70
Tablo 6.43.	Alıcı ve/veya Vericide HLA-Cw4Antijeninin Nakil Tipinden Bağımsız Tanı Grupları İçinde Karşılaştırma	71
Tablo 6.44.	Tanı Gruplarına ve Alıcı/Verici HLA-Cw4 Ekspresyon Alt Tiplerine Göre Karşılaştırılması.....	71

Tablo 6.45.	Alicı ve/veya Vericide HLA-Cw6Antijeninin Nakil Tipinden Bağımsız Tanı Grupları İçinde Karşılaştırma	72
Tablo 6.46.	Tanı Gruplarına ve Alicı/Verici HLA-Cw 6 Ekspresyon Alt Tiplerine Göre Karşılaştırılması	73
Tablo 6.47.	Alicı ve/veya Vericide HLA-Cw7 Antijeninin Nakil Tipinden Bağımsız Tanı Grupları İçinde Karşılaştırma	73
Tablo 6.48.	Tanı Gruplarına ve Alicı/Verici HLA-Cw 7 Ekspresyon Alt Tiplerine Göre Karşılaştırılması	74
Tablo 6.49.	Tanıdan Bağımsız Alicı ve Vericide HLA-DR11(5), DR15(2),DR17(3),DR4 ve DR7 Antijenlerinin Karşılaştırılması	75
Tablo 6.50.	Alicı ve/veya Vericide HLA-DR 11 (5)Antijeninin Nakil Tipinden Bağımsız Tanı Grupları İçinde Karşılaştırma	76
Tablo 6.51.	Tanı Gruplarına ve Alicı/Verici HLA-DR 11(5) Ekspresyon Alt Tiplerine Göre Karşılaştırılması	76
Tablo 6.52.	Alicı ve/veya Vericide HLA-DR 15(2) Antijeninin Nakil Tipinden Bağımsız Tanı Grupları İçinde Karşılaştırma	77
Tablo 6.53.	Tanı Gruplarına ve Alicı/Verici HLA-DR 15(2) Ekspresyon Alt Tiplerine Göre Karşılaştırılması	78
Tablo 6.54.	Alicı ve/veya Vericide HLA-DR 17 (3)Antijeninin Nakil Tipinden Bağımsız Tanı Grupları İçinde Karşılaştırma	78
Tablo 6.55.	Tanı Gruplarına ve Alicı/vericide HLA-DR 17 (3) ekspresyonuna göre sonlanımlarının karşılaştırılması	79
Tablo 6.56.	Alicı ve/veya Vericide HLA-DR 4 Antijeninin Nakil Tipinden Bağımsız Tanı Grupları İçinde Karşılaştırma	79
Tablo 6.57.	Tanı Gruplarına ve Alicı/Verici HLA-DR4 Ekspresyon Alt Tiplerine Göre Karşılaştırılması	80
Tablo 6.58.	Alicı ve/veya Vericide HLA-DR 7Antijeninin Nakil Tipinden Bağımsız Tanı Grupları İçinde Karşılaştırma	80
Tablo 6.59.	Tanı Gruplarına ve Alicı/Verici HLA-DR 7 Ekspresyon Alt Tiplerine Göre Karşılaştırılması	81
Tablo 6.60.	Tanıdan Bağımsız Alicı ve Vericide HLA-DRQ2, DQ5 (1),DQ6(1), DQ7 (3) ve DQ8(3) antijenlerinin Karşılaştırılması	82
Tablo 6.61.	Alicı ve/veya Vericide HLA-DQ2 Antijeninin Nakil Tipinden Bağımsız Tanı Grupları İçinde Karşılaştırma	83
Tablo 6.62.	Tanı Gruplarına ve Alicı/Verici HLA-DQ 2 Ekspresyon Alt Tiplerine Göre Karşılaştırılması	83
Tablo 6.63.	Alicı ve/veya Vericide HLA-DQ 5(1)Antijeninin Nakil Tipinden Bağımsız Tanı Grupları İçinde Karşılaştırma	84
Tablo 6.64.	Tanı Gruplarına ve Alicı/Verici HLA-DQ 5(1) Ekspresyon Alt Tiplerine Göre Karşılaştırılması	85
Tablo 6.65.	Alicı ve/veya Vericide HLA-DQ 6(1) Antijeninin Nakil Tipinden Bağımsız Tanı Grupları İçinde Karşılaştırma	86

Tablo 6.66. Tanı Gruplarına ve Alıcı/Verici HLA-DQ 6(1) Ekspresyon Alt Tiplerine Göre Karşılaştırılması	86
Tablo 6.67. Alıcı ve/veya Vericide HLA-DQ 7(3) Antijeninin Nakil Tipinden Bağımsız Tanı Grupları İçinde Karşılaştırma	87
Tablo 6.68. Tanı Gruplarına ve Alıcı/Verici HLA-DQ 7(3) Ekspresyon Alt Tiplerine Göre Karşılaştırılması	88
Tablo 6.69. Alıcı ve/veya Vericide HLA-DQ 8(3)Antijeninin Nakil Tipinden Bağımsız Tanı Grupları İçinde Karşılaştırma	89
Tablo 6.70. Tanı Gruplarına ve Alıcı/Verici HLA-DQ 8(3) Ekspresyon Alt Tiplerine Göre Karşılaştırılması	89
Tablo 6.71. Bağımsız Değişkenlerin GRFS Olay Gelişme Riskine Etkisini İnceleyen Cox Regresyon Analizi.....	90
Tablo 6.72. Bağımsız Değişkenlerin GVHH Gelişme Riskine Etkisini İnceleyen Cox Regresyon Analizi.....	91
Tablo 6.73. Bağımsız Değişkenlerin Relaps Riskine Etkisini İnceleyen Cox Regresyon Analizi.....	91
Tablo 6.74. Bağımsız Değişkenlerin Mortalite Riskine Etkisini İnceleyen Cox Regresyon Analizi.....	92
Tablo 6.75. TÜRKKÖK ve Yurtdışı Vericilerinde GRFS, OS ve PFS	94
Tablo 6.76. TÜRKKÖK ve Yurtdışı Vericilerinde HLA-A Antijenlerinin Dağılımı.....	95
Tablo 6.77. TÜRKKÖK ve Yurtdışı Vericilerinde HLA-B Antijenlerinin Dağılımı	96
Tablo 6.78. TÜRKKÖK ve Yurtdışı Vericilerinde HLA-C Antijenlerinin Dağılımı	97
Tablo 6.79. TÜRKKÖK ve Yurtdışı Vericilerinde HLA-DRB1 Antijenlerinin Dağılımı	97
Tablo 6.80. Türkök ve Yurtdışı Vericilerinde HLA-DQB1 Antijenlerinin Dağılımı	98
Tablo 6.81. Neandertal HLA Alellerinin Nakil Sonlanımlarına Etkisi.....	99

1. ÖZET

Amaç: Çalışmanın temel amacı MDS/AML ve ALL’de alıcı ve verici HLA genotiplerinin Graft versus Host Hastalığı (GVHH), Relaps Olmaksızın Sağkalıma (GRFS) etkisi incelemektedir. Bugün allojenik hematopoetik kök hücre naklinde ideal sonlanım noktası olarak GVHH’siz ve relaps olmaksızın hematolojik tam iyileşmenin sağlanması kabul edilmektedir. Bu kapsamda 2015 yılında ortaya konan GRFS’de, alıcı ve vericideki HLA allel genotiplerinin etkisi incelenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışma tek merkezli retrospektif bir çalışmadır. Bu çalışmada Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı tarafından 01.01.2016-01.07.2024 tarihleri arasında, 5. Dünya Sağlık Örgütü Hematopoietik Tümörlerin Sınıflandırması kılavuzunca primer hastalık tanısı AML, ALL veya MDS olan ve ilk kez allojenik hematopoetik kök hücre nakli yapılmış toplamda 208 hasta dahil edilmiştir. Örneklem azlığı, HLA alellerindeki çeşitlilik ve çözünürlük düzeylerindeki farklılıklardan dolayı HLA genotipleri istatistiksel olarak analiz edilememiştir. Bu nedenle HLA genotipleri ‘‘Nomenclature for factors of HLA system,2010’’ ve ‘‘National Transplant Database HLA Conversion Chart For organ Allocation’’ kullanılarak HLA antijenlerine çevrilmiştir. HLA-A,B,C,DRB1 ve DQB1 lokusları için alıcı ve vericide en sık eksprese edilen beş HLA antijeni saptanmıştır. Çalışma kapsamında GRFS’de alıcı ve vericideki en sık eksprese edilen HLA antijenlerinin etkisi incelenmiştir.

Bulgular: Çalışmada primer hastalık dağılımları %63,5 (n:132) AML, %25,0 (n:52) ALL ve %11,5’ (n:24) MDS’ idi. AML tanısı olan hastalarda DRI skor dağılımı incelendiğinde %4,5 ‘ü çok yüksek risk, %28,7 yüksek risk, %50,7’si orta risk ve %16,1’i düşük riskti,.ALL tanılı hastaların DRI skor dağılımı %13,4’ü çok yüksek risk, %32,7 yüksek risk ve %53,9’i orta riskti. MDS tanısı olanların DRI skor dağılımı %45,8 (n:11) orta risk, ve %54,2 (n:13) yüksek riskti. Primer tanıdan nakile gidiş süresi ortalama $407,4 \pm 366,0$ (gün) ’di (ortanca: 301, min: 56, maks: 2151).AML hastalarının %36,3’ünde akraba içi tam uyumlu (MRD), %17,5’ünde akraba dışı tam uyumlu (MUD),%28,7’s,nde akraba dışı uyumsuz (MMUD) ve %17,5’sında haploidentik nakil yapıldı. ALL hastalarının %32,6’sında MRD, %23,0’sında MUD, %32,6’sında MMUD ve %11,8’inde haploidentik nakil yapıldı. MDS hastalarının %41,6’sında MRD,%16,6’sında MUD, %29,1 MMUD ve %12,7’sinde haploidentik nakil yapıldı. 208 nakilde % 54,4 (n:113) ‘ünde HLA tam uyumlu, %30,2 (n:63)

HLA tek lokus ve üzeri uyumsuz nakil ve %15,4 (n:32)'ünde haploidentik nakil yapılmıştır. GRFS tüm hastalarda 30. günde %83,2, 100. günde %60,5, 6. ayda %40,6, 1. yılda %28,1 ve 2. yılda %21,5'idi. Tüm hastaların ortalama GRFS sonlanım olayı süresi 4,4. aydı. Tüm popülasyonda görülen GRFS sonlanım olaylarının dağılımı %31,3 aGVHH III/IV (n:65), %27,4 relaps (n:57), %14,9 ölüm (n:31) ve % 5,3 (n:11) sistemik immunsupresif tedavi gerektiren cGVHH 'idi. (p: 0,010).

Çok değişkenli analizlerde 1'den fazla HLA lokusunda uyumsuzluk varlığında HLA uyumuna göre 1,69 kat (%95 GA:1,16-2,47) artmış GRFS olay sıklığı istatistiksel olarak anlamlı görüldü (p:0,006). 65 yaş ve üzeri alıcılarda, 65 yaş altına göre GRFS olay sıklığında istatistiksel olarak anlamlı şekilde 1,81 kat (%95 GA: 1,03-3,19) artırdığı görüldü (p:0,039). 40 yaş üzeri verici olmanın, 40 yaş ve altına göre GRFS olay sıklığını istatistiksel olarak anlamlı şekilde 1,44 kat (%95 GA: 1,03-2,01) artırdığı görüldü (p:0,032). Çok yüksek hastalık riskinde, düşük riske göre GRFS olaylarının 4,88 kat arttığı (%95 GA: 2,02-11,78) istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p <0,001). Yüksek riskte düşük riske göre 3,88 kat (%95 GA: 1,91-7,87) ve orta riskte 2,01 kat (%95 GA:1,00-4,03) GRFS olay sıklığında artış bulundu (p<0,001 ve p:0,048). TCI skoru yüksek olanlarda, düşük olanlara göre GRFS sonlanım olaylarında istatistiksel olarak anlamlı şekilde 1,96 kat (%95 GA: 1,14-3,38) artış bulundu (p:0,015). Tek değişkenli analizlerde p < 0,25 olduğu görülen ve cox regresyonuna dahil edilen HLA-A2,HLA-B35,HLA-Cw4,HLA-DR11,HLA-DR4 antijenlerinin GRFS sonlanım olayları arasına istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi.

Sonuç: Çalışmada çoklu analizlerde 1'den fazla HLA loksunda uyumsuzluk ileri alıcı ve donör yaşı, yüksek TCI skoru ve yüksek primer hastalık riskinin GRFS'yi olumsuz yönde etkileği gösterilmiş. Alıcı ve verici HLA antijen ekspresyonlarının GRFS üzerine etkisi olmadığı görülmüştür. Ancak tekli değişkenli analizlerde alıcı ve vericide HLA-A2,,HLA-A3,HLA-Cw12, Cw7 ve HLADR 11 (5) ekspresyonları ile primer hastalık ve nakil tipleri arasında GRFS ile ilişkisi ortaya konmuştur. Bu nedenle daha homojen ve geniş hasta ya da nakil gruplarıyla ileri bir analiz yapılması önerilmektedir.

Anahtar Kelimeler: GRFS, HLA alleli, HLA Antijenleri, AHKHN, Neandertal HLA'sı

2. ABSTRACT

Aim: The main aim of this study was to investigate the effect of donör and recipient HLA genotypes on Graft versus Host Disease (GVHD), Graft versus Host Disease (GVHD), and Graft versus Host Disease Free Survival (GRFS) in MDS/AML and ALL. Today, the ideal endpoint of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation is hematologic complete recovery without GVHD and relapse. In this context, we aimed to examine the effect of HLA allele genotypes in donör and recipient in GRFS, which was introduced in 2015.

Materials and Methods: The study was a single-center retrospective study. In this study, a total of 208 patients with AML, ALL or MDS as the primary disease diagnosis according to the 5th World Health Organization Classification of Hematopoietic Tumors guideline and who underwent allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for the first time between 01.01.2016-01.07.2024 by Ankara University Faculty of Medicine Hematology Department were included. HLA genotypes could not be statistically analyzed due to the small sample size, diversity in HLA alleles and differences in resolution levels. Therefore, HLA genotypes were converted to HLA antigens using the “Nomenclature for factors of HLA system, 2010” and “National Transplant Database HLA Conversion Chart For organ Allocation”. For HLA-A, B, C, DRB1 and DQB1 loci, the five most frequently expressed HLA antigens in the donör and recipient were identified. The study examined the effect of the most frequently expressed HLA antigens in the recipient and donör in GRFS.

Results: The primary disease distributions were AML 63.5% (n:132), ALL 25.0% (n:52) and MDS 11.5% (n:24). When the DRI score distribution of patients with AML was analyzed, 4.5% were very high risk, 28.7% were high risk, 50.7% were intermediate risk and 16.1% were low risk. The DRI score distribution of patients with ALL was 13.4% very high risk, 32.7% high risk and 53.9% intermediate risk. The DRI score distribution of patients with MDS was 45.8% (n:11) intermediate risk, and 54.2% (n:13) high risk. The mean time from primary diagnosis to transplantation was 407.4 ± 366.0 (days) (median: 301, min: 56, max: 2151). Among AML patients, 36.3% were fully matched (MRD), 17.5% were fully mismatched (MUD), 28.7% were mismatched (MMUD) and 17.5% were haploidentical. Among ALL patients, 32.6% underwent MRD, 23.0% MUD, 32.6% MMUD and 11.8% haploidentical transplantation. Among MDS patients, 41.6% underwent MRD, 16.6% MUD, 29.1% MMUD and 12.7% haploidentical transplantation. In 208 transplants, 54.4% (n:113) were HLA fully

matched, 30.2% (n:63) were HLA single locus or higher mismatched and 15.4% (n:32) were haploidentical. GRFS was 83.2% at 30 days, 60.5% at 100 days, 40.6% at 6 months, 28.1% at 1 year and 21.5% at 2 years in all patients. The median duration of the GRFS outcome event in all patients was 4.4 months. The distribution of GRFS outcome events in the whole population was 31.3% aGVHD III/IV (n:65), 27.4% relapse (n:57), 14.9% death (n:31) and 5.3% (n:11) cGVHD requiring systemic immunosuppressive therapy (p: 0.010).

Multivariate analyses showed a statistically significant 1.69-fold (95% CI: 1.16-2.47) increased GRFS event frequency in the presence of mismatch at more than 1 HLA locus compared to HLA concordance (p:0.006). Recipients aged 65 years and older had a statistically significant 1.81-fold (95% CI: 1.03-3.19) increased incidence of GRFS events compared to recipients younger than 65 years (p:0.039). Being a donor over 40 years of age statistically significantly increased the frequency of GRFS events by 1.44-fold (95% CI: 1.03-2.01) compared to those aged 40 years and younger (p:0.032). At very high disease risk, there was a statistically significant 4.88-fold (95% CI: 2.02-11.78) increase in GRFS events compared to low risk (p<0.001). There was a 3.88-fold (95% CI: 1.91-7.87) and 2.01-fold (95% CI: 1.00-4.03) increase in GRFS event frequency at high and intermediate risk, respectively (p<0.001 and p:0.048). A statistically significant 1.96-fold (95% CI: 1.14-3.38) increase in GRFS outcome events was found in those with a high TCI score compared to those with a low TCI score (p:0.015). There was no statistically significant difference between HLA-A2, HLA-B35, HLA-Cw4, HLA-DR11, HLA-DR4 antigens included in the cox regression and GRFS outcome events with $p < 0.25$ in univariate analysis.

Conclusion: Multiple analyses showed that advanced donor age, high TCI score and high risk of primary disease negatively affected GRFS. Recipient and donor HLA antigen expressions had no effect on GRFS. However, univariate analyses revealed an association between HLA-A2, HLA-A3, HLA-Cw12, Cw7 and HLADR 11 (5) expressions and primary disease and transplant types with GRFS. Therefore, further analysis with more homogeneous and larger patient or transplant groups is recommended.

Key Words: GRFS, HLA Allel, HLA Antigens, HSCT, Neandertal's HLA

3. GİRİŞ VE AMAÇ

Hematopoetik kök hücre nakli, miyelodysplastik sendrom (MDS), akut myeloid lösemi (AML) ve akut lenfoblastik lösemi (ALL) gibi hematolojik malignitelerin tek tedavi seçeneği olarak yer almaktadır. Bu süreçte, alıcı ve verici arasındaki HLA allel uyumu, transplantasyon sonuçlarını belirleyen en önemli faktörlerden biridir. HLA sistemi graft-versus-host hastalığı (GVHH) gelişimi ve hastalığın nüks oranı üzerinde doğrudan rol oynamaktadır. GVHH donör kaynaklı hücrelerin alıcı dokularına karşı oluşturduğu, birçok organın tutulduğu, patogenezi üzerine hala çalışmaların devam edildiği ciddi morbidite ve mortaliteye yol açabilen bir komplikasyondur. Birçok çalışmada farklı sonuçlar elde edilmekle birlikte GVHH insidansı %40-60 oranında değişmekle birlikte, mortalite oranı %15'e yaklaşmaktadır (1). aGVHH sıklığı GVHH profilaksisi, donör kaynağı ve HLA uyumu gibi birçok faktörden etkilenmektedir. Bu nedenle çalışmalarda a-GVHD insidansı ile farklı oranlar ortaya konmakta ve %40-50 arasında değişkenlik göstermektedir (2,3). aGVHH'de tutulan en sık tutulan sistem gastrointestinal sistem olmak üzere cilt ve karaciğer diğer sıklıkla tutulan organlar arasındadır. Kronik GVHH (c-GVHH) allojenik HKHN'de non-relaps mortalitenin %25'ini oluşturmaktadır (4). Akraba dışı/HLA uyumsuz HKHN, periferik kan donör kaynağı, ileri yaş, erkek alıcı- kadın verici, hastada ağır a-GVHD öyküsünün varlığı, tekrarlayan allojenik nakiller gibi çoklu risk faktörü olan cGVHH insidansı için farklı veriler bulunmaktadır (5,6,7). Ancak yetişkin grubunda yapılan retrospektif bir çalışmada allojenik HKHN sonrası 12. ayda, 24. ayda ve 36. ayda c-GVHH tanısı alan hastaların oranı sırasıyla %28, %38 ve %42 olduğu gösterilmiştir (6). cGVHH'de sıklıkla mukokutanoz, okuler, oral mukoza, karaciğer, gastroeintestinal sistem, akciğer, kas-iskelet sistemi tutulmaktadır. (5,8). Relaps ise allojenik kök hücre nakli sonrası patolojik ve/veya sitogenetik primer hastalığın nüks etmesidir. Transplantasyon başarısını gösteren en önemli faktörlerden biri de relaps varlığıdır. Primer hastalık riski, nakil öncesi hastalık durumu ve nakile girişte kalıntı hastalık varlığı relaps riskini belirleyen en önemli faktörlerdir.

Bir hematopoetik nakilden asıl beklenen, GVHH ve relaps olmaksızın hematolojik tam iyileşmenin sağlanmasıdır. Bu kapsamda ilk olarak 2015 yılında pediatrik ve yetişkin grubunun dahil edildiği 907 allojenik nakille yapılan retrospektif bir çalışmada GVHH ve relaps olmaksızın sağkalım (GRFS) nakilde ideal bir sonlanım noktası olarak karşımıza çıkmıştır (9). GRFS için sonlanım noktaları, grade III/IV aGVHH varlığı, sistemik immunsupresif tedavi gerektiren cGVHH varlığı, relaps ya da ölümdür (9). Farklı GRFS sonlanım noktaları üzerine

de çalışmalar bulunmakla birlikte birçok çalışmada 2015 yılındaki çalışma referans edilmektedir (10,11). Sonraki yıllarda ise GRFS'yi etkileyen faktörler üzerine durulmuş ve çeşitli sonuçlar elde edilmiştir. Çeşitli çalışmalarda primer hastalık riskinin GRFS'yi belirleyen en önemli faktör olduğu ortaya konmuştur (9-16). Benzer bir çalışmada HLA uyumu veya uyumsuzluğunun GRFS'ye etkisinin olmadığı da ortaya konmuştur (14). Bununla birlikte HLA genotipleri ile GRFS arasındaki ilişkiyi ortaya koyan çalışma bulunmamaktadır.

Majör Histokompatibilite Kompleks /İnsan Lökosit Antijeni (MHC/HLA) uyumu ya da uyumsuzluğu donör seçiminde kritik bir rol oynamaktadır. MHC/HLA genleri 6. Kromozom kısa kolunda bulunmakta ve Mendel kalıtım ilkesi ile genetik geçiş göstermektedir. HLA genleri sınıf I (HLA -A,-B,-C), sınıf II (HLA-DR,-DQ,-DP) ve sınıf III olmak üzere 3 alt gruba ayrılmaktadır (18,19). Sınıf 3 HLA genlerinin transplantasyon immunolojisindeki yeri bilinmemekle birlikte sınıf I ve sınıf 2 HLA molekülleri, antijen varlığında antijen tanıma bölgeleri (ARD) ile antijeni sırasıyla CD+8 ve CD4+ T hücrelerine sunarak immüne yanıtta rol oynarlar (18,20,21). Allojenik nakillerde HLA tiplendirmesi ve alıcı/verici HLA uyum varlığı önemli bir role sahiptir. Solid organ nakillerinden farklı olarak AHKHN'de allelik uyum aranmaktadır. HLA'da allelik tiplendirme moleküler yöntemlere dayanmaktadır. HLA'da çözünürlük kavramı ise bakılan alan sayısına göre düşük (HLA-A*02) , orta (HLA-DRB1*04:AB) ve yüksek (HLA-A*02:01,A*02:01:01 veya A*02:01:01:01) olarak üçe ayrılmaktadır (21,22,23). 4 alan yüksek çözünürlükte 4. alanda intron ve 5'/3' bölgeleri gibi herhangi bir kodlama karşılığı olmayan bölgelerdeki DNA dizilimi olması nedeniyle günümüzde nakil immunolojisinde donör seçiminde yüksek özünürlüklü HLA tiplendirmesinde 2 ve ya 3 alan tiplendirme kullanılmaktadır. Serolojik tiplendirme, eksojen bir antikorun kişide eksprese edilen MHC molekülüne karşı antikor-antijen çarpaz reaksiyonunun varlığına ya da yokluğuna göre MHC/HLA'nın antijenik gruplara ayrılması esasına dayanmaktadır (19). Düşük moleküler özünürlüklü HLA tiplendirme, tek alanda HLA antijen ekspresyonuna karşılık geldiği genel kanı olmakla birlikte HLA antijenlerinde bazı antijen grupları için alt tip (split antijen) ve üst grup (public antijen) bulunmaktadır. Bu nedenle her HLA antijeni için düşük moleküler tiplendirmenin karşılığı aynı olmayabilmektedir (örnek: HLA-B-15 düşük çözünürlüklü tiplendirmenin antijenik karşılığı HLA-B62 ya da B63 olabilmektedir). Bu nedenle HLA-B,C, DRB1 ve DQB1 loksundaki bazı antijenler için üst grup ve antijenik alt grup ayrımı HLA doku tiplendirmesinin ham verisine (allel dizilimi) dayanarak yapılmaktadır. Örnek olarak HLA-B*15:01 ve HLA-B*15:16 allellerinin antijenik alt grup karşılığı sırasıyla HLAB62 ve HLA-B63 verilebilir.

Çalışmamızın primer sonlanımı AML/ALL ve MDS 'de alıcı ve verici HLA genotiplerinin GRFS'ye etkisini incelemektedir. Ancak çalışmaya dahil edilen 208 alıcı ve verici HLA moleküler tiplendirilmesinde çözünürlük düzeylerinde farklılıklar ve allellerde gözlenen çeşitlilik nedeniyle HLA genotipleri istatistiksel olarak analiz edilememiştir. Bu nedenle çalışmada primer olarak alıcı ve vericide en sık görülen HLA antijen ekspresyonlarının ve ekspresyon alt tiplerinin GRFS'ye etkisi incelenmesi amaçlanmıştır.

HLA'da moleküler tiplendirme yöntemlerinin gelişmesi ve ileri tiplendirmelerinin (HLA-B Lider, KIR/Ligand tiplendirme, HLA-DPB1 izin verilen/izin verilmeyen tiplendirme) AHKHN klinik uygulamalarında yeri olmakla birlikte, HLA antijenlerinin nakil sonlanımlarına ve GRFS'e etkisi henüz net olarak bilinmemektedir. Bu nedenle çalışmamızda birincil olarak alıcı ve verici HLA antijenlerinin ekspresyon ve ekspresyon alt tip analizinin, HLA uyumundan bağımsız olarak GRFS'ye etkisi incelenmektedir.

Sekonder sonlanım noktaları ise toplam popülasyonda GRFS, OS ve PFS oranlarının ortaya konması, GRFS'ye etki eden HLA dışı faktörler, alıcı ve verici HLA antijenlerinin GVHH, relaps ve mortaliteye etkisi, alıcı ve vericilerde eksprese olan HLA antijenlerinin sıklığı, Türkiye Kök Hücre Koordinasyon Merkezi (TÜRKKÖK) ve yurtdışı vericilerinde GRFS, OS ve PFS'nin incelenmesi, TÜRKKÖK ve yurtdışı vericilerinde antijen ekspresyon dağılımlarındaki farklılıkların ortaya konmasıdır. Buna ek olarak sekonder sonlanım noktalarından biri de alıcı ve vericide Neandertal HLA varlığının nakil sonlanımlara etkisi incelenmesi amaçlanmıştır.

Elde edilecek bulgular, HLA antijenleri ile transplantasyon sonuçlarına olan etkisini, nakil süresince potansiyel tedavi ve takip stratejilerini belirlemeye yardımcı olacaktır. Böylelikle kemik iliği nakli uygulamalarında hasta sonuçlarının iyileştirilmesi ve sağkalım oranlarının artırılması hedeflenmektedir.

4. GENEL BİLGİLER

4.1. Hematopoetik Kök Hücre Nakline Genel Bakış

HKHN ilk olarak 1939 yılında aplastik anemisi olan hastaya kardeşinden yapılmıştır (24). Bugün ise hematopoetik kök hücre nakli (HKHN), hematolojik maligniteler veya kemik iliği yetmezliği sendromları olan birçok hasta için hayat kurtarıcı bir tedavi haline gelmiştir.

Dünya Kan ve İlik Nakli Ağı (WBMT) verilerine göre, global olarak her yıl yaklaşık 90.000 HKHN gerçekleştirilmekte olup, bunların %53'ü otolog ve %47'si allojenik nakiller oluşturmaktadır (25). Ancak HKHN uygulamasının yıllar içinde artış göstermesi beklenmektedir. 2022 yılında yayınlanan WBMT verileri kullanılarak yapılan retrospektif bir çalışmada, 1957-2019 yılları arasındaki hematopoetik kök hücre nakli (HKHN) verileri incelenmiştir. Çalışmada, HKHN sıklığında önemli bir artış olduğu ve yılda ortalama 84.000 HKHN yapıldığı tespit edilmiştir. Ayrıca, yapılan analizlerde yıllar içinde haploidentik nakillerde ve malign olmayan hastalıklar nedeniyle gerçekleştirilen HKHN sayısında artış olduğu belirtilmiştir (26). Türkiye'de HKHN sıklığına dair sınır literatür bulunmakla birlikte, son yıllarda HKHN merkezlerinin sayısında artış olduğu ve bu sayede daha fazla hastaya ulaşım sağlandığı bilinmektedir.

Hematopoetik kök hücre (HKH) ise kendini yenileyebilen, proliferasyon gösteren ve olgun kan hücre gruplarına diffrensiye olabilen hücre gruplarını ifade etmektedir (27). HKH'lerin olgun periferik kan hücrelerine diffrensiyonunda (hematopoez) ve proliferasyonunda ise HKH'lerin, stromada bulunan çözünülebilir sitokinler veya hücre yüzeyindeki reseptörlerin ligandlarla etkileşimi rol oynamaktadır (28). Hematopoetik kök hücreleri yüzeylerinde, CD+34 antijeni yanı sıra hematopoetik büyüme faktörleri için reseptörler de ekspre etmektedirler (kinaz yüzey reseptörü (KDR), vasküler endotelial büyüme faktörü ve c-kit/flt-3 gibi pozitif hematopoetik regulatorleri gibi) (29).

Kök hücre kemik iliği (Kİ), umbilikal- kordon kanı (UKK) ya da periferik- kan (PK) olmak üzere 3 farklı kaynaktan elde edilebilmektedir (30). Donör kaynakları karşılaştırıldığında kemik iliğinden yapılan HKHN'de daha az miktarda CD34+ hücreler elde edilmekte ve nötrofil/trombosit engraftman süreleri UKK ve PK'ya göre daha uzun olmaktadır. UKK'dan yapılan nakillerde ise diğer donör kaynaklarından farklı olarak tam bir HLA (Human Leukocyte

Antigen) uyumu aranmaz. Genellikle, donör ve alıcı arasında HLA-A, HLA-B ve HLA-DRB1 lokuslarında 3-6/6 uyum yeterli görülmekte ve diğer donör kaynaklarına göre azalmış graft-versus-host hastalığı (GVHH) riski ile ilişkili olduğu vurgulanmakta. Ancak UKK'da nakledilen grafta CD34+ hücre sayısı daha az bulunmaktadır. Bu durum, kemik iliğinin yeniden yapılandırma sürecini uzatmakta olup enfeksiyon riskini artırmakta ve nakilden sonraki erken dönemde artmış mortalite riskine neden olabilmektedir (31,32,33). Periferik kandan elde edilen HKH'ler ise diğer kök hücre kaynaklarına göre daha fazla miktarda CD34+ hücre olanağı sunmakta, daha hızlı nötrofil/trombosit engraftmanı ile birlikte diğer kök hücre kaynaklarına göre artmış GVHH riski taşımaktadır (31,32,34). Ancak GVHH profilaksisinde gelişen tedavi modaliteleri (ex-vivo T hücre azaltılması, Post-Cy kullanımı, abatesept, kalsinörin inhibitörleri) günümüzde yetişkin allojenik nakillerde en çok tercih edilen kök hücre kaynağı olarak PK kullanılmasına olanak sağlamıştır (32). Diğer kök hücre kaynaklarından farklı olarak periferik kandan hematopoetik kök hücre naklinde, kök hücre miktarını ve CD34+ hücrelerin periferik çıkışını arttırmak (mobilizasyon) için granülosit-koloni-uyarıcı faktör (G-CSF) ve/veya CXCR4 kemokin reseptör-4 (CXCR4) antagonistleri kullanılmaktadır. G-CSF'in mobilizasyondaki asıl mekanizması nötrofilleri uyarak metalloproteinaz-9 gibi proteolitik enzimlerin salınımını artırması ve stromada bulunan CD34+ hücrelerin periferik dolaşıma geçişini sağlamaktır. CXCR4 antagonistleri ise kemik iliğinde CD34+ hücrelerin adezyonunu azaltarak periferik kana mobilizasyonu arttırmaktadır (31,32,34).

Allojenik HKHN'de donör alttiplerine göre sinjeneik nakil, haploidentik, kardeş ve akraba dışı nakil olmak üzere 4 tip bulunmaktadır (32). Sinjerek nakil, ikiz kardeşler arasında yapılan nakil tipi olup, GVHH gelişme riski oldukça düşüktür ve uzun dönem immünsupresif tedavi ihtiyacı bulunmamaktadır (32,35). Haploidentik nakil ise alıcı ve vericide en az %50 HLA uyumunun (anne ya da babadan gelen bir haplotipin aynen kalıtıldığı) olduğu donörlerden yapılan nakildir (32). Bu donör tiplerinde HLA uyumsuzluk derecesine bağlı olarak graft rejeksiyonu ve GVHH riski mevcut olup nakil sonrası dönemde immune yeniden yapılandırma dönemi daha uzun sürebilmektedir (36). Kardeş-donör grubu ise HLA uyum oranlarının yüksek oranda bulunması (hastaların %25'inde tam uyumlu kardeş donör) nedeniyle bugün verici taramasında ilk basamakta donör taramasının yapıldığı grubu oluşturmaktadır. Günümüzde tam HLA-uyumlu kardeşten nakil allojenik nakillerde 1. tercih olarak kullanılmaktadır (32). Akraba dışı donörler ise HLA uyumlu aile üyesi olmayan hastalar için alternatif donör havuzunu oluşturmaktadır (32). Allojenik kök hücre nakillerinde donörden kaynaklı lenfoid efektör hücrelerinin ekspansiyonu ile tümöral hücre antijenlerinin tanınması ve eradikasyonu ile

seyreden graft-versus-tumör etkisi bulunmaktadır (37). Bu etki akut/kronik lösemiler ve lenfoma gibi maling hematolojik hastalıklarda küratif bir tedavi imkanı sağlamaktadır.

Allojenik HKHN’de uygun donör seçildikten sonra hazırlık rejiminin başlangıcı ve immune yeniden yapılandırmaya kadar geçen sürede 5 faz bulunmaktadır (38). 1. faz hazırlık fazıdır. Hastaya daha önce belirlenen hazırlık protokolüne uygun olarak kemoterapi, radyoterapi ya da immunoterapi uygulandığı dönemdir. Nakil sürecinde hazırlık rejiminin verildiği bu dönem zaman sklasında ‘-’ olarak ifade edilmektedir. 2. faz kök hücrenin infüze edildiği dönemdir, ‘0. gün’ olarak kabul edilmektedir. Pre-engrafman dönemi ise kemik iliğinin aplastik olarak kabul edildiği, post-nakil 30. günü (+30) kapsayan dönemdir. Bu dönemde hasta sitopeniktir. 4. faz erken post-transplant (engrafman dönemi) dönemdir, post nakil +100. güne kadar devam edebilmektedir. Bu dönemde ise hücrel immünitede yetmezlik vardır. Geç post- transplant (post-engrafman) dönemi ise 5. fazdır, + 100. günden itibaren imune yeniden yapılandırma tamamlanıncaya kadarki süreci (yaklaşık 2 yıl) kapsamaktadır (38,39). Donör kaynağı, CD34+ hücre sayısı, HLA uyumsuzluk varlığı, hazırlık rejiminin tipi, nakile girişte primer hastalığın durumu, post-nakil dönemde enfeksiyon ya da GVHH varlığı gibi birçok durum bu süreçleri etkileyebilmektedir (39).

Nakil sonrası dönemde donör kaynaklı immün sistemin yeniden yapılandırması allojenik nakil yapılan hastalarda uzun dönem sağkalımda en önemli basamaklardan birini oluşturmaktadır. İmmune yeniden yapılandırma birçok basamakta gerçekleşmekle birlikte ilk olarak innate immunitate fonksiyon kazanmaktadır (39). İnnate immunitenin iyileşmesi nakil sonrası 1. ayda gerçekleşmektedir (ilk olarak monositler bunu granulosit ve doğal öldürücü hücreler izlemektedir) (40,41). Adaptif immün sistemin yeniden yapılandırması ise daha yavaş olmakla birlikte bu süre post-nakil dönem 1-2 yıla kadar uzayabilmektedir (40). Primer hastalık, hazırlık rejimi, seroterapi kullanımı (anti-timosit globulin, anti-T-lenfosit globulin, anti CD 52 monoklonal antikoru gibi), HKH donör kaynağı ve GVHH varlığı, donör kaynaklı immunitede yeniden yapılandırmayı etkileyebilmektedir (42).

Nötrofil engrafmanı (3 ardaşık günde ANC’ın $0.5 \times 10^9/L$ ve üzeri olması) ve trombosit engrafmanı (7 gün boyunca trasfüzyon ihtiyacı olmaksızın trombosit sayısının 3 gün boyunca $20 \times 10^9/L$ ve üzeri olması) varlığı hematolojik iyileşmeyi tanımlamaktadır (43). Kimerizm ise genetik olarak farklı olan iki hücre serisinin aynı organizmada bulunması durumunu ifade etmektedir (44).Allojenik nakillerde kimerizim ölçümü alıcıda donör kaynaklı hücrelerin varlığının ortaya konması için gereklidir. Tam donör kimerizmi kavramı ise 95 % ve üzeri

donör kaynaklı hücrelerin varlığını göstermektedir, %5-%95 arasında kimerizim varlığı ise karma kimerizim, <%5 ise donör kimerizimin yokluğu olarak tanımlanmaktadır (44,45).

4.2. Graft Versus Host Hastalığı Genel Bilgiler

Graft-versus-host hastalığı (GVHH) allojenik hematopoetik kök hücre transplantasyonu (HKHN) sonrası görülen endotelial hasarın eşlik ettiği donör hücrelerinin alıcı dokuya karşı oluşturduğu immünolojik bir yanıttır. GVHH insidansı %40-60 oranında değişmekle birlikte, mortalite oranı %15'e yaklaşmaktadır (1). GVHH tanısında klinik bulgu ve semptomlar ilk basamağı oluşturmakla birlikte kesin tanı için etkilenen organdan doku örneklemesi gerekmektedir. 2005'e kadar akut (post nakil +100 güne kadar olan) ve kronik (>+100 günde gelişen) olmak üzere iki farklı alt grupta sınıflandırılmaktaydı. Ancak 2005 yılında Ulusal Sağlık Enstitüleri (National Institutes of Health) tarafından yayınlanan uzlaşma raporunda akut GVHH (a-GVHD) ve/veya kronik GVHH (c-GVHD) kliniğinin ve başlangıç zamanı da dahil edilerek ayrı bir sınıflama yapılmıştır (46). Buna göre klasik akut GVHH 100. günden önce ortaya çıkan ve döküntülü vücut yüzey alanı yüzdesine, total bilirubin yüksekliğine ve ishal hacmine göre evrelendirilen klinik tabloyu oluşturmaktadır (2,47). Geç akut GVHH +100. günden sonra ortaya çıkan, kronik GVHH klinik bulguları olmaksızın akut GVHH bulgularını taşıyan tablo olarak tanımlanmaktadır. Geç akut GVHH ise klasik aGVHH 'nin devamı olarak prezente ise "persistan", klasik akut GVHH tedavi edildikten sonra +100 günden sonra tekrarlıyorsa "rekürren" veya daha önce herhangi bir akut GVHH olmaksızın ilk başlangıç 100. günden sonra ise "de novo" olarak alt gruplara ayrılmaktadır (2,46,48). a GVHH tutulan organların evrelerine göre a-GVHD için klinik derecelendirme grade 0-IV olarak yapılmaktadır (47). cGVHH ise aGVHH klinik bulgularının olmadığı "klasik" ve akut ve kronik GVHH klinik bulgularının beraber olduğu "overlap" olarak iki kategoriye ayrılmıştır (46). Overlap c-GVHD, kronik GVHH tanısı olan bir hastada tanı anında, c-GVHD seyrinin herhangi bir zaman diliminde ya da c-GVHD nedeniyle immünesupresyon alan hastada doz azaltımı esnasında ortaya çıkan bir ve ya daha fazla akut GVHH kliniğinin varlığını tanımlar (8). Güncel klinikte c-GVHD kliniğinin evrelemesi ve immünesupresyon tedavi gerekliliğinin ortaya konması amacıyla Ulusal Sağlık Enstitüleri tarafından 2014 yılında yayınlanan tanı ve evreleme çalışma grubu raporu tarafından oluşturulan skorlama sistemi kullanılmaktadır. c-GVHD organ spesifik bulgularla skorlanmakta ve tutulan organların toplam skorlarına göre hafif, orta ve ağır olmak üzere sınıflandırılmaktadır (8).

Akut GVHH allojenik HKHN’de mortalitenin önemli bir nedenidir. Grade II a-GVHD olanlarda 1. yıldaki kümülatif sağ kalım %70 iken, grade III-IV a-GVHD olanlarda bu oran %40’a düşmektedir (49). a-GVHD sıklığı GVHH profilaksisi, donör kaynağı ve HLA uyumu gibi birçok faktörden etkilenmektedir. Bu nedenle çalışmalarda a-GVHD insidansı ile farklı oranlar ortaya konmaktadır. Ancak bir çalışmada allojenik HKHN yapılan hastaların %40’ında Grade II-IV a-GVHD geliştiği gösterilmiştir (2). Çok merkezli bir başka çalışmada ise post nakil +100 günde kümülatif a-GVHD insidansı ise %49 olarak bulunmuştur (3). Patogeneizde 3 faz rol oynamaktadır. 1. faz, hazırlık rejiminin neden olduğu doku hasarı ve açığa çıkan patojenle ilişkili moleküler patern (PAMP) ve hasar ilişkili moleküler patern (DAMP)’lerin alıcıdaki antijen sunan hücreleri aktive ettiği dönemdir. 2. faz ise donör T hücrelerinin aktivasyonu ve proliferasyonunu kapsamaktadır. 3. faz ise sitotoksik hücre hasarı, inflamatuvar sitokinlerin salınımı ve doku nekroz faktör-alfa (TNF-alfa) salınımını seyreden doku hasarıdır. (2,50). HLA uyumsuzluğunun derecesi (akraba dışı donör veya HLA-uyumsuz donör), donör kaynağı (kordon kanına kıyasla periferik kan ve kemik iliği grefti ile daha yüksek akut GVHH riski), donör ve alıcı cinsiyet eşitsizliği (kadın donör-erkek alıcıda artmış risk), yüksek yoğunlukta hazırlık rejimi kullanılması, alıcı ve vericide CMV negatifliği ve ileri donör yaşı a-GVHH için risk faktörleri arasında yer almaktadır (49,51,52). Son yıllarda alıcı ve donördeki öldürücü hücre üzerinde bulunan, immunglobulin benzeri reseptör (KIR)- ligand etkileşimlerinin de a-GVHD gelişiminde ve a-GVHD riskini belirlemede rol oynadığı gösterilmiştir. aGVHH profilaksisi peri-transplantasyon ve post-transplantasyon dönemde uygulanan immunsupresyon tedavileri ile donör T hücreleri hedef alınarak yapılmaktadır (2). a-GVHH profilaksisinde ex-vivo T hücre azaltımı, metotreksat, kalsinörin inhibitörleri (takrolimus, siklosporin, sirolimus), anti-timosit globulin, abatacept ve post-transplant siklofosamid kullanılmaktadır (2). Tedavi kararında ise a-GVHD derecesi ve tutulan organ önemli yer oynamaktadır. Grade I-II izole üst gastrointestinal tutulumu olan hastalarda lokal steroid tedavisi sistemik tedavi yerini almaktadır. Genel olarak a-GVHD grade I cilt tutulumu topikal steroid tedavisi yeterli olmaktadır. Grade II-IV aGVHH ise sistemik immunesupresyon gündeme gelmektedir. Birinci basamakta ise 7-14 gün boyunca takibinde doz titrasyonunun yapıldığı, 1-2 mg/kg metilprednizolon (ya da eşdeğeri) yer almaktadır (2,5). Steroid tedavisinin 3-5.gününde klinik progresyonun devam etmesi ve ya 7-14. günde parsiyel klinik yanıt olması tedaviye yanıtızlık, doz titrasyonu sırasında klinik progresyon varlığı steroid bağımlılığı olarak tanımlanmaktadır (2). Standart tedaviye yanıtızlık ya da steroid bağımlılığı durumunda ise 2. basamak tedaviler gündeme gelmektedir. İkinci basamak tedavilerde ise ruksolitinib, ekstrakorporal fotoferez, mezenkimal kök hücre infüzyonu ve alfa-1 antitripsin yer almaktadır (2,5).

Kronik GVHH (c-GVHH) allojenik HKHN’de non-relaps mortalitenin %25’ini oluşturmaktadır (4). İleri yaşta yapılan nakiller c-GVHD ‘de insidansı artmaktadır (53). Pediatrik grubu ile yapılan bir çalışmada <2 yaş grubunda c-GVHD insidansı %9 iken, >15 grubunda ise %45 olduğu gösterilmiştir (54). Yetişkin grubunda yapılan bir başka retrospektif çalışmada ise allojenik HKHN sonrası 12. ayda, 24. ayda ve 36. ayda c-GVHD tanısı alan hastaların oranı sırasıyla %28, %38 ve %42 olduğu gösterilmiştir (6). c-GVHD patogenezi a-GVHD’den farklıdır. İmmune toleransın bozulduğu, otoreaktif ve alloreaktif donör T ve B hücreleri rol oynamaktadır (55). Allo-antijenlerin donör antijen sunucu hücreler tarafından tanınması ve bunun sonucunda kronik inflamasyon varlığı söz konusudur. Sonuç olarak etkilenen organda skar formasyonu ve fibrozis gelişmektedir (5,55). Sendrom klinik prezentasyon ve mekanizma olarak skleroderma, bronşititis obliterans ve primer biliyer kolanjit gibi otoimmün hastalıkların özelliğini taşımaktadır (53). Akraba dışı/HLA uyumsuz HKHN, periferik kan donör kaynağı, ileri yaş, erkek alıcı- kadın verici, hastada ağır a-GVHD öksünün varlığı, tekrarlayan allojenik nakillerde c-GVHD gelişme riski artmaktadır (5,6,7). Tanı etkilenen organın klinik bulguları ve laboratuvar ile konmaktadır (5). c-GVHD klinik olarak +100 günden sonra ve immune yeniden yapılandırmanın tamamlandığı post transplantasyon 2. yıla kadar karşımıza çıkmaktadır. Klinikte etkilenen organda (sıklıkla mukokutanoz, okuler, oral mukoza, karaciğer, gastrointestinal sistem, akciğer, kas-iskelet sistemi) kronik inflamasyon ve skleroza sekonder bulgularla karşımıza çıkmaktadır. Tedavide karar c-GVHD klinik bulguların derecesine göre yapılmaktadır (5,8). Hafif organ tutulumu gösteren c-GVHD’de topikal/lokal tedaviler 1. basamakta kullanılmaktadır. Genellikle orta ve ağır organ tutulumu ile seyreden c-GVHD vakalarında tedavide ise sistemik immunesupresyon tedavide yer almaktadır. 1. basamak tedavi steroid (1 mg/kg metilprednizolon) tedavisi oluşturmakla birlikte, steroid ile kombinasyon tedaviler de (kalsinörin, inhibitörleri, rutiksimab, mikofeninalt mofetil) yer almaktadır (5,46). 1. basamak tedavi ile ilk 4 haftada semptomlarda progresyon olması veya 8-12. haftalarda klinik yanıt olmaması halinde 2. basamak tedavilere geçilmesi önerilmektedir (56). 1. basamakta kullanılan ancak yanıt alınmayan ajanın başka bir ajanla değiştirilmesi temel yaklaşımdır. Ancak fotoferez, ibrutinib, m-TOR inhibitörleri (sirolimus, everolimus), Belumosudil, metotreksat, iksazomib, abatecep, etanercept gibi medikal tedaviler de c-GVHD’de 2. basamak tedavide yerini almaktadır (5,57).

4.3. GVHH’sız ve Relaps’sız Sağkalım (GRFS)

GVHH ve relaps olmaksızın sağkalım (GRFS) ilk olarak 2015 yılında MRD ve MUD yapılan 907 hastanın retrospektif olarak incelendiği bir çalışma ile ortaya konmuştur. Çalışma

kapsamında nakilde ideal iyileşme için sonlanım noktası olarak GVHH ve relaps olmaksızın post-transplantasyon 1. yıldaki sağ kalıma bakılmıştır. GRFS için sonlanım noktaları, grade III-IV a-GVHH varlığı, sistemik tedavi gerektiren c-GVHH varlığı, relaps veya ölüm olarak belirlenmiştir. 1. yılın sonunda OS oranı %63, DFS %53 ve GRFS %31 olduğu gösterilmiştir. Çalışmada donör tipinin (HLA tam uyumlu kardeş), donör yaşının (<21 yaş) ve hastalık risk durumunun (düşük riskli hastalık) GRFS’i belirleyen faktörler olduğu vurgulanmıştır(9).2016 yılında 20.937 remisyonda AML ile MRD veya MUD ile nakil olan hastaların incelendiği bir başka retrospektif çalışmada 3. yılda OS %58.7, DFS oranı %53.4 ve GRFS oranı %40.1 olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada öncekinden farklı olarak c-GVHH hastalarında sistemik tedavi gerekliliğinin cGVHD klinik derecesiyle korele olmadığı hipotezine dayanarak sistemik tedavi gerekliliği yerine “ağır cGVHH” hastalık varlığı GRFS için sonlanım noktası olarak kullanılmıştır. Çalışmada, kayıt tabanlı çok merkezli çalışmalarda standardizasyon amacıyla GRFS sonlanım noktalarında “cGVHD ‘de sistemik tedavi gerekliliği” yerine “ağır cGVHD” varlığının kullanılmasını önermektedir (12). 324 MDS ve MDS sekonder AML tanılı allojenik nakil yapılan yetişkin hasta grubunun dahil edildiği bir başka çalışmada ise 1. ve 3. yılda GRFS oranları %47.8 vs %34.5 olduğu gösterilmiş. Nakil sırasında >%3 blast varlığı, monosomal karyotip veya kötü prognostik sitogenetik risk, yüksek HCT-CI, myeloablatif hazırlık rejimi ve 2.5-5 mg/kg ATG ile nakil ya da ATG’sız nakiller düşük GRFS oranı ile ilişkilendirilmiştir (13). 1363 yetişkin T hücreli lösemi/lenfoma tanılı allojenik nakille yapılan bir çalışmada ise çok değişkenli analizinde erkek cinsiyet, yüksek yaş, kötü performans skoru, tanı ve transplantasyon arasındaki sürenin uzun olması ve tam remisyonun sağlanamaması düşük GRFS oranı ile ilişkilendirilmiştir. Bu çalışmada HLA uyum ve uyumsuzluğunun GRFS’ye etkisi de incelenmiş olup, HLA uyumsuzluğu ile GRFS arasında ilişki olmadığı vurgulanmıştır (14).Benzer bir sonuç 2019 yılında MRD, MUD, MMUD ve haploidentik nakil yapılan 104 NHL hastasının retrospektif olarak incelendiği bir çalışmada da gösterilmiştir (17). Bir başka çalışmada ise 2015 GRFS sonlanım noktaları kullanılarak tek lokus HLA uyumsuz grubunun da dahil edildiği, 23.302 pediatrik ve yetişkin hasta gruplarını içeren çok merkezli, tek uluslu (Japonya) bir çalışmada ise periferik kandan nakil yapılan grupta kemik iliği donörlerine göre daha fazla GRFS olayı olduğu vurgulanmıştır. Yüksek risk hastalık varlığı önceki çalışma ile benzer olarak kötü GRFS ile ilişkilendirilmiştir. Yetişkinde standart hastalık riskinde ise 1. yıldaki GRFS oranı %49 olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada ek olarak yetişkin grupta, kardeş periferik kandan donör ve akraba dışı kemikiliği donörden yapılan nakillerde GVHD’de ATG profilaksisi kullanımının daha iyi GRFS ile sonuçlandığı gösterilmiştir. Çalışmada aynı zamanda diğer çalışmalara göre daha yüksek GRFS oranının nedeni olarak GVHD ‘nın Japon popülasyonun genetik homojenite zemninde daha az şiddetli görülmesi olduğu

vurgulanmaktadır (15). 531 hastanın dahil edildiği bir başka çalışmada ise MUD nakillerinde MRD'ye göre azalmış GFRS oranıyla ilişkili olduğu vurgulanmıştır (16). 2017 ve 2019 yılında yapılmış farklı iki çalışmada ise GRFS sonlanım olaylarında tedaviye yanıt varlığının dahil edildiği ve sırasıyla "güncel" ve "dinamik" GRFS olarak farklı tanımlamalar geliştirilmiştir (10,11). Ancak birçok çalışmada GRFS tanımı için 2015 yılındaki çalışmadaki tanım ve sonlanım noktaları kullanılmaktadır (9,12,13,14).

4.4. HLA ile İlgili Genel Bilgiler

HLA kavramı ilk olarak 1958 yılında gebe bir kadında lökositlerde aglütinasyon varlığının gözlemlenmesi sonucu anti-lökosit antikorları olarak tıp dünyasına girmiştir (58).

Günümüzde ise birçok hastalığın patogenizinde rol oynadığı gösterilen spesifik MHC/HLA (majör histokompatibilite kompleks/insan lökosit antijeni) lokusları bulunmaktadır. HLA-B*51 ile Behçet hastalığı, HLA-B*27 allel varlığında ankilozan spondilit ve HLA-B* 52 alleli ile Takayasu arteriti birlikteliği buna örnek olarak verilebilmektedir (59,60,61). Behçet hastalığı ile benzer hastalık grubuna dahil olan PFAPA sendromunda ise HLA-B*15:01, HLA-B * 35:02, HLA- DPA1*02:02 alellerinin varlığı risk faktörü olduğu gösterilmiştir(63). HLA- DR3/4 varlığı ve HLA-A1-B8-DR3 haplotip varlığı otoimmün hepatit ile ilişkilendirilmektedir (64). 232 renal nakil yapılan hastalarda BK virus ile HLA alleli arasındaki ilişkinin incelendiği bir çalışmada ise HLA-DRB1*03 allel varlığının BK virus gelişimi için risk faktörü olduğu, HLA-B*13 varlığının ise BK viral enfeksiyon açısından koruyucu olduğu vurgulanmıştır (65). Yaygın değişkenlik immüne yetmezlik ile (CVID) sağlıklı kontrol grubundaki HLA allellerinin karşılaştırıldığı bir başka çalışmada ise HLA-B*27/35, HLA-C*04, HLA-DRB1*04 alellerinin hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı artmış oranda bulunduğu gösterilmiştir (62). HLA kavramı bugün ankilozan spondilit gibi hastalıkların tanısında kullanılmanın yanı sıra solid organ nakilleri ve hematopoetik kök hücre naklinde donör seçiminde önemli bir yere sahiptir.

Allojenik HKHN 'lerde alıcı ve donör arasındaki Majör Histokompatibilite Kompleks /İnsan Lökosit Antijeni (MHC/HLA) uyumu ya da uyumsuzluğu donör seçiminde kritik bir rol oynamaktadır. MHC/HLA immünolojik yanıtta rol oynayan hücre yüzey molekülleridir. MHC/HLA genleri 6. Kromozom kısa kolunda bulunmakta ve Mendel kalıtım ilkesi ile genetik geçiş göstermektedir. HLA genleri sınıf I, sınıf II ve sınıf III olmak üzere 3 alt gruba ayrılmaktadır (18). Sınıf I bölgesi, MHC'nin telomerik ucunda yer alır. Sınıf II ise sentromere yakın bölgeye yerleşirken, HLA-DRB1 ve HLA-B lokusları arasında kalan bölgede ise Sınıf III genleri bulunmaktadır. HLA sınıf I,polimorfik ve immünolojik özellik gösteren klasik sınıf

I (HLA -A,-B,-C) ve klasik olmayan HLA sınıf I (HLA- E, -F,-G), sınıf I benzeri (MICA, MICB) ve belirgin immün yanıt oluşturmeyen genlerin (HLA-H, J, K, L, X gibi psödogenler) yer aldığı genom bölgesidir (18,19). Sınıf I HLA molekülleri tüm çekirdekli hücrelerde bulunmaktadır. Sınıf I HLA molekülleri için antijen tanıma bölgeleri, ("ARD" HLA moleküllerinin T hücre reseptörleri ile etkileşime girdiği, polimorfizm gösteren ve immunolojik yanıtı neden olan bölgesidir.) HLA sınıf I, ağır zincir geninin ekzon 2 ve 3 'ü tarafından kodlanan alfa 1 ve alfa 2 alt birimlerinden oluşmaktadır (20,21,66). İmmunojen bir antijen varlığında HLA-sınıf I molekülü ARD bölgesi ile antijeni CD 8+ T hücre reseptörlerine sunarlar ve immunolojik yanıtı neden olmaktadır (20,21). HLA sınıf II ise antijen sunucu moleküller (HLA-DR,-DQ,-DP), antijeni işleyen moleküller (HLA- DM,-DO), immün proteozom geni (LMP) ve klas I'e antijen sunumunda rol oynayan antijen işleme ile ilişkili taşıyıcıyı (TAP) kodlayan genlerin bulunduğu genom bölgesidir (18). Klas II HLA molekülleri antijen sunan hücrelerde (dendritik hücre, makrofaj ve B hücreleri) bulunmaktadır. Klas II HLA moleküllerinde ise ARD bölgesi HLA klas II beta ve alfa zincir geni tarafından kodlanan beta 1 ve alfa 1 altbirimden oluşmaktadır (18,20,21,66). HLA- DR, -DQ ve -DP molekülleri, immunojen antijenleri ARD aracılığıyla CD⁴ T lenfositlere sunarak immüne yanıtta rol oynarlar (18). HLA klas III grubu ise immüne ilişkili ve ilişkili olmayan birçok gen içerdiği bilinmekte olup transplant immünolojisindeki yeri henüz bilinmemektedir.

Her sınıf için HLA allellerinin varlığı göz önüne alındığında toplum bazında HLA genotiplerinde beklenenden daha az oranda HLA haplotip çeşitliliği görülmektedir. Farklı HLA lokuslarındaki alellerin rastgele olmayan birlikteliği Bağlantı Dengezisi (Linkage Disequilibrium/LD) denmektedir (19,67) Bu eğilim, en çok B-Cw, DRB1-DRB3/4/5, DRB1-DQB1 arasında olmak üzere HLA-B ile HLA-DQB1 arasındaki bölge boyunca görülmektedir (19).Bağlantı dengesizliği (LD), HLA haplotiplerinin populasyon ve ırka göre farklılık göstermesinde rol oynamaktadır.

4.4.1. HLA Alellerinin Tiplendirilmesi ve HLA'da Nomenklatür

Serolojik tiplendirme, eksojen bir antikorun kişide eksprese edilen MHC molekülüne karşı antikor-antijen çarpaz reaksiyonunun varlığına ya da yokluğuna göre MHC/HLA'nın antijenik gruplara ayrılması esasına dayanmaktadır (19). Bu yöntemle saptanan HLA/MHC antijeni HLA-lokus-antijenik kod (örnek HLA-B22) olarak gösterilmektedir. Ancak farklı antijenlerin immunolojik fonksiyonlarının keşfedilmesiyle klinik uygulamalarda bugün HLA antijenik tiplendirme, bazı antijen grupları için alt tip (split antijen) ve üst grup (public antijen) tanımına yol açmıştır. Buna örnek olarak HLA-B22 üst grubunun HLA-B 54, HLA-B55 ve

HLA-B56 antijen alt tipleri verilebilir. Nomenklatürde ise alt antijen varlığında HLA ve lokusun adını takiben önce alt tipin adı, sonra parantez içinde ait olduğu üst grup yazılmaktadır (örnek: HLA-A55 (22)) (19).

1980'lere kadar HLA'lar serolojik yöntemlerle antijen düzeyinde tanımlanmaktaydı. Ancak moleküler biyolojinin ve teknolojinin gelişimiyle HLA alleleri genetik düzeyde tanımlanmaya başlanmıştır (21). Genetik düzeyde HLA polimorfizmini daha net ortaya koyan DNA bazlı tiplendirmeler, serolojik tiplendirmenin klinik uygulamada önüne geçmektedir. Moleküler düzeyde inceleme ARD'yi kodlayan HLA genlerinin sekansının ortaya konmasına dayanmaktadır (21). Moleküler tiplendirme, polimeraz zincir reaksiyonun da rol oynadığı yöntemlerine göre Dizilime Özgü Oligonükleotidlerin Kullanıldığı Tiplendirme (Sequence Specific Oligonucleotide typing (SSO)), Dizilime Bağlı Hazırlama (Sequence Specific Priming (SSP)) ve Dizilim Analizine Dayanan Tiplendirme (Sequence Based Typing (SBT)) yöntemlerinden oluşmaktadır. Bu yöntemler karşılaştırıldığında SBT ile tam olarak ARD gen diziliminin elde edilebileceği vurgulanmaktadır (21). Ancak PCR bazlı ölçümler olması ve DNA'nın bir bölümünün analizine olanak sağlaması bu yöntemlerin kısıtlılıklarını oluşturmaktadır. Bununla birlikte 2010 yılında Yeni Nesil Sekanslamanın (NGS) gelişmesiyle HLA tiplendirmesinde, daha geniş DNA dizilimlerinin analizine olanak sağlayan NGS altın standart haline gelmiştir. Ancak yüksek maliyet nedeniyle çoğu merkezde SBT ile HLA moleküler tiplendirme yapılmaktadır.

Moleküler tiplendirmede nomenklatürde "HLA" HLA gen bölgesini ifade etmektedir. HLA'dan sonra gelen ve '-' ile ayrılan kısım HLA geni üzerindeki lokusu tanımlamaktadır (örnek HLA-A; HLA geni A lokusunu belirtmekte). Lokus sonrası devam eden rakamlar/harfler ise çözünürlük tiplerine göre değişkenlik göstermektedir. HLA tiplendirmesi düşük (antijen düzeyinde), orta ve yüksek (allel düzeyinde) çözünürlükte olmaktadır (22,23). Düşük çözünürlüklü tiplendirme HLA tiplendirmesinde tanımlanan HLA lokusundan sonra '*' ile ayrılan ve rakam ile ifade edilen bölge, kodlanan antijeni göstermektedir (örnek: HLA-A*02; HLA geni A lokusunda kodlanan 02 antijeni) (21). Düşük çözünürlükte elde edilen sonuç aynı antijeni sentezleyen, aynı HLA lokusundaki farklı allel grubunu içermektedir. Yüksek çözünürlük ise bir HLA lokusunda ARD bölgesini (sınıf I için alfa 1 ve 2, sınıf 2 için alfa 1 ve beta 1) kodlayan allelerini tanımlamaktadır (21,22). İki, üç ya da dört alan, gen dizilimini göstermektedir ve her alanın farklı bir kodlamaya karşılık gelmektedir. 2. alan spesifik bir HLA allelindeki aminoasit sekansını göstermektedir (örnek: HLA-A*01:03 için HLA geni A lokusunda 01 antijenindeki aminoasit sekansının karşılığının 03 olduğunu göstermekte).

Yüksek bir çözünürlükte alıcı ve vericideki 1. ve 2. alanların özdeş olması, MHC molekülündeki ARD peptid dizilimlerinin aynı olduğunu göstermektedir (21). 3. ve 4. alan ise fenotip olarak benzer HLA proteinlerinin genetik düzeyde ayırımına olanak sağlamaktadır. 3. alan aynı aminoasidi sentezleyen DNA sekansında meydana gelen değişimi göstermektedir (örnek: HLA-A*01:01:02) (21). 4. alan ise intron ve 5'/3' bölgeleri gibi herhangi bir kodlama karşılığı olmayan bölgelerdeki DNA dizilimindeki değişikliği ifade etmektedir (örnek: HLA-A*01:01:02:01) (21). Günümüzde nakil immunolojisinde donör seçiminde yüksek çözünürlüklü HLA tiplendirmesinde 2 ve ya 3 alan tiplendirme kullanılmaktadır. SBT ve NGS ile yüksek çözünürlükte HLA tiplendirilmesi yapılmaktadır (21). Orta düzey tiplendirme ise antijenik olarak HLA geninin tiplendirildiği ancak allel düzeyinde tiplendirmenin yetersiz olduğu yöntemdir. Bu tiplendirmede belirsizlik çoklu allel kodları ile ifade edilmektedir (HLA-DRB1*04:AB 'de A HLA-DRB1*04:01, B ise HLA-DRB1*04:02 karşılık gelirken A ve B ayırımının moleküler tiplendirme ile yapılamadığını ve kişide bu iki allelden birinin bulunabileceğini göstermektedir) (23). Günümüzde akraba dışı nakillerde öncelikli olarak HLA tiplendirmesinde yüksek çözünürlüklü tiplendirme önerilmektedir (68,69).

4.4.2. HLA Antijenleri ve Allojenik Kök Hücre Nakillerinde Sonlanıma Etkisi

Solid nakillerden farklı olarak, AHKHN'lerde HLA allelik tiplendirme ve alıcı ve verici arasında uyum varlığı önemli bir yer tutmaktadır. Bu nedenle allojenik kök hücre nakillerinde günümüzde HLA moleküler tiplendirmenin, KIR/Ligand Tiplendirme ve daha yeni bir entite olan HLA-B Lider tiplendirmeler pratik kullanımda önemli yer tutmaktadır. Ancak allelik uyuma ek olarak eksprese olan HLA antijen tiplerinin de nakil sonlanımlarına katkısı olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. 8/8 uyumlu MUD nakli yapılan AML/ALL/MDS ve non-HL tanılı 7474 hastanın HLA antijen ekspresyonlarının nakil sonlanımlarının karşılaştırıldığı retrospektif bir çalışmada AML'de alıcıda en az bir allelde HLA-A1 ekspresyonda relapsta ve grade III/IV sıklığında azalma, A24 ekspresyonu olanlarda azalmış TRM, B27 ekspresyonda artmış relaps ve azalmış DFS, B58 'de artmış relaps azalmış GVHH ve B62(15) 'de azalmış TRM için anlamlı olduğu gösterilmiştir ($p<0,05$). Aynı çalışma özellikle HLA-B62(15) için azalmış TRM'nin allel alt tipinden bağımsız olduğunu vurgulamıştır (70). MUD/MMUD AHKHN yapılan 1328 AML hastalarının retrospektif olarak analiz edilen bir başka çalışmada ise alıcı/donörde güçlü affinite gösteren HLA-Bw4 epitop (B44 ve B51)-inhibitor KIR3DLI kombinasyon varlığında artmış relaps ile ilişkili olduğu vurgulanmakta. (71). Benzer bir başka çalışmada ise alıcıda HLA-A24 ekspresyonunda ve donörde KIR3DLI varlığında artmış relaps riski ile ilişkili bulunmuş (72). Alıcı ve vericide HLA'da heterojenite kaybının relaps ile

ilişkinsini gösteren çalışmalar bulunmakla birlikte HLA antijen ve nakil sonuçları arasında ilişkiyi ortaya koyan çalışmalar azdır (73,74).

4.5. Histokompatibilite ve Minor Histokompatibilite Antijenleri

Histokompatibilite/doku uyumu alıcı ve vericinin HLA genleri tarafından belirlenen hücre yüzeyi antijenleri arasında immünolojik benzerlik olarak tanımlanmaktadır. Solid organ nakillerden farklı olarak allojenik HKHN’de ise histokompatibilite/HLA uyum varlığı allel (DNA bazlı tiplendirmelerle) düzeyinde ortaya konmaktadır (18). Yapılan çalışmalarda ve nakil sonrası yapılan takiplerde edinilen bilgilerle HLA dışı minor histokompatibilite antijenlerinin (miHA) de varlığını ortaya konmuştur. Minor histokompatibilite antijenlerinin oluşum mekanizması tam bilinmemekle birlikte, HLA tam uyum varlığında dahi allellik varyasyonların farklı antijenik peptidlerin ekspresyonuna yol açarak immün yanıtta rol oynadığı vurgulanmaktadır (37). MiHa’ların otozomal kromozom ve Y-kromozomları üzerinden sentezlenen polimorfik yapıda peptid olduğu bilinmektedir (75,76). Tanımlanan 18 otozomal ve 10 Y-kromozom miHA antijeni bulunmaktadır (75,76). miHA’lar doku düzeyinde yaygın (otozomal HA-3,HA-8 ve birçok Y-kromozom tarafından kodlanan antijenlerdir) ve kısıtlı dağılım (sadece hematolojik hücrelerde eksprese olan çoğu otozomal miHA ve Y kromozomu tarafından kodlanan B8/HY, B52/H) göstermektedir (77). HKHN’de kadın donör-erkek alıcı nakilleri ya da donörde parite öyküsü varlığı miHA oluşumunda rol oynadığı düşünülmektedir. Bir çalışmada 3228 HLA özdeş kardeşten yapılan HKHN’de kadın donör-erkek alıcı ile yapılan nakillerde diğer cinsiyet uyumsuzluk varlığına göre en düşük relaps riski ve en yüksek GVHH riski olduğu ortaya konmuştur. Aynı çalışmada Y-kromozomu tarafından kodlanan miHA’ların graft-versus-host etkisinin yanı sıra graft- versus -lösemi etkisine sahip olduğu vurgulanmaktadır (78).

4.6. HLA’da Uyum Kavramı ve Donör Seçiminde HLA

Allojenik nakilde uyum oranları tiplendirilen HLA lokuslarının sayısına göre değişkenlik göstermektedir. Bakılan HLA lokusları -A,-B ve -DR ise her iki allel için uyum oranları 6 üzerinden; -A,-B,-C ve -DRB1 ise 8; -A,-B,-C, -DRB1 ve -DQB1 ise 10 ve -A,-B,-C, -DRB1, -DQB ve -DPB1 ise 12 üzerinden değerlendirilmektedir (32,37,79). 6/6,8/8, 10/10 ve ya 12/12 uyum varlığında tam uyumdan söz edilmektedir (79). Mendalyan katılım ilkesi baza alınarak bir kişide kardeşler arasında; %25 olasılıkla HLA özdeş kardeş, %50 oranında haploidentik uyum ve %25 oranında ise HLA uyumsuzluğu söz konusu olmaktadır (21). Allojenik nakil için ideal donör, HLA -A, -B,-C,-DRB1 ve DQB1 lokuslarında her iki allelde özdeş (10/10)

kardeşidir (mükemmel uyum). Ancak sadece donörlerin %15-30'u, ailedeki çocuk sayısına bağlı olarak, mükemmel uyumlu donöre sahip olabilmektedir (37). Uygun akraba içi donörü olmayanlarda ise 10/10 uyumlu akraba dışı donör diğer bir seçenektir. Hastanın etnisitesi ve HLA genotopinin sıklığına göre %30-70 hastada akraba dışı tam uyumlu donör bulunabilmektedir(37). Diğer alternatif donörler ise; haploidentik donörler (ortak kalıtım yoluyla, alıcı ile tam olarak bir HLA haplotipini paylaşan ve paylaşılmayan haplotip üzerinde değişen sayıda HLA geni varlığında 5-9/10 alelde uyum), akraba dışı kordon kanı (3-6/6 HLA-A, -B ve DRB1 lokuslarında uyum varlığında), uyumsuz akraba dışı donörlerden oluşmaktadır (HLA uyum oranı 7-9/10) (32,37,66, 79).

2019'da Ulusal İlik Donör Programı (NMDP) ve Uluslararası Kan ve İlik Nakli Araştırma Merkezi (CIBMTR) tarafından yayınlanan kılavuz, allojenik HKHN için potansiyel donörlerin HLA-A, -B, -C, -DRB1 ve -DPB1 ile tam uyumlu olmasını önermektedir. Ancak uyumsuzlukların sağkalımı önemli ölçüde etkilediği henüz gösterilmediğinden HLA-DRB3/4/5 ve -DQB1 ile eşleşmesi gerekmediğini vurgulamaktadır (80). Bununla birlikte, 2021 NMDP kılavuzu, HLA'ya duyarlı hastalarda greft başarısızlığı riskini en aza indirmek için hasta ve donör tiplemesinde ek olarak HLA-DQB1, -DRB3/4/5, -DQA1 ve -DPA1'i de içermesini önermektedir (81,82). 2021 yılında NMDP, NMDP / Be The Match programı kapsamında alıcıda ve olası tüm donörlerde HLA-A, -B, -C, -DRB1 ve -DPB1'de yüksek çözünürlüklü tiplendirme önermektedir (83). 2022 yılında Türk Hematoloji Derneği tarafından yayınlanan donör kılavuzunda ise allojenik HKHN'lerde akraba içi adaylarında HLA- DRB1 yüksek çözünürlüklü olacak şekilde, HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA -DRB1 ve HLA-DQB1 düşük çözünürlük tiplendirme yapılması, ebeveynlerde HLA haplotiplerinin bilinmemesi durumunda ise tüm lokusların yüksek çözünürlüklü çalışılması önerilmekte. Akraba dışı donörler ise HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA -DRB1 ve HLA-DQB1'ün yanında HLA- DPB1 lokusunu da içeren genişletilmiş ve yüksek çözünürlüklü tiplendirme önermektedir (84).

4.7. HLA'da Etnik/İrksal Değişkenlikler ve HKHN'de Nakil Sonuçlarına Etkisi

Tam uyumlu bir donör bulma oranları etnik kökene göre değişkenlik göstermektedir. Irk/etnisiteler arasında potansiyel donör bulmadaki kısıtlılıklar arasında HKHN'ye erişilebilirlik, etnik/kültürel yaklaşımlar ve kötü sosyoekonomik durum yer almaktadır. Bununla birlikte HLA haplotiplerinin popülasyon bazında değişkenlik göstermesi en önemli faktörlerden birini oluşturmaktadır. 2014 yılında Ulusal İlik Donör Programı (NMDP) tarafından yapılan bir çalışmada Kafkas ırkına mensup hastalarda 8/8 HLA tam uyumlu donör

bulunma olasılığı yaklaşık %75' iken, etnik azınlıklar ve karışık ırk popülasyonları için bu oranın önemli ölçüde azaldığı vurgulanmaktadır. Aynı çalışmada bunun nedeni olarak Afrika ve Asya popülasyonlarındaki HLA haplotiplerinde genetik çeşitliliğinin Avrupalılara kıyasla daha yüksek olması ve bu etnisiteye mensup donörlerin küresel havuzda daha az temsil edilmesi ve daha az bulunabilir olması gösterilmektedir (85). NMPD veri tabanı kullanılarak yapılan bir çalışmada ise 2012 yılında ırklar arasında potansiyel donör bulma oranları, Beyazlarda %74, Hispaniklerde %10, Zencilerde ve Asyalılarda %7 olduğu vurgulanmıştır (86,87). 2017 yılında Türkiye HLA genotiplerinin allojenik nakil yapılan hasta gruplarında (n: 841) ve aile bireylerinde (n:3071) incelendiği retrospektif bir çalışmada ise alıcıların %44 HLA identik donöre sahip oldukları gösterilmektedir (88).

Avrupa ve komşu bölgelerdeki (Kuzey Afrika ve Batı Asya) toplamda 145 popülasyonun HLA veri tabanının incelendiği bir çalışmada Ortadoğu'yu içine alan Batı Asyada HLA-A*24:02, HLA-B*35/*51/* 40:01/*40:02/*40:06/*57:01 ve *58:01 allelerinin Avrupa'ya göre daha sık görüldüğü vurgulanmıştır. Yine aynı çalışmada Batı Asya'da en sık HLA-C alelleri *07/*04:01/*04:07, DRB1 için ise *11, DQB1 için bölgesel farklılık göstermemekle birlikte en sık görülen allel *03 olduğu vurgulanmaktadır (89). Alman donör veri tabanında yer alan yabancı uyruklu donörlerin HLA allellerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada Türkiye için en sık HLA-A * 02:01/*24:02/*01:01, HLA-B* 51:01/*35:01/*18:01, HLA-C* 04:01/*07:01/*12:03 ve HLA-DR* 11:04/*07:01/*11:01 olduğu gösterilmiştir (90).Türkiye'de popülasyon bazında HLA genotiplerini ortaya koyan çalışmalar az olmakla birlikte 2017 genişletilmiş aile genotiplendirmesinin yapıldığı Ankara merkezli bir çalışmada en sık gözlenilen sınıf I HLA antijenleri HLA-A*02/*24, HLA-B*35/*51 ve HLA-C *07/*04 olduğu gösterilmiştir. Aynı çalışmada sınıf II HLA antijenlerinde ise en sık HLA-DRB1 *11/*04, HLA-DQB1* 03/*05 olduğu ortaya konmuştur (88). Türkiye HLA epitop frekanslarının incelendiği bir başka İstanbul merkezli çalışmada ise en sık HLA allelleri HLA-A02:01/24:02/01:01, HLA-B 51:01/*35:01/*18:01, HLA-C * 04:01/*07:01/*12:03, HLA-DRB1* 07:01/*11:01 ve HLA-DQB1* 03:01/03:02/05:02 olduğu gösterilmektedir (91). 2023 yılında İç Anadolu Bölgesinde 6100 sağlıklı gönüllü ile yapılan HLA genotiplendirmesinde ise en sık karşılaşılan alleller HLA-A* 02/*24/*03/*01, HLA-B*35/*44, HLA-C*07/*04/*12, HLA-DRB1* 11/*04/*13, HLA-DQB1* 03/*05/*06 ve HLA-DPB1*04:01/*02:01/04:02 olduğu gösterilmiştir (92).

HLA'da etnisite farklılıklarının HKHN sonlanımlara etkisini ortaya koyan çelişkili çalışmalar bulunmaktadır. Otolog nakiller için ırklar arasında HKHN sonlanımlarında fark olmadığı gösterilmektedir (93). 2021 yılında Landry'in yaptığı 30 literatür verisinin incelendiği

bir çalışmada etnisite farklılıklarının allojenik HKHN yapılan hastalardaki sağ kalımları karşılaştırıldığında; nakil sonlanımlarında ırksal farklılıklar olduğu vurgulanmaktadır. Aynı çalışmada Afro-Amerikan hastalarında Kafkas hastalara kıyasla mortalitede anlamlı artış olduğu gösterilmektedir (94). Bir başka çalışmada ise Beyazlarla karşılaştırıldığında Zencilerde kötü kümülatif sağkalım ve artmış transplantasyon ilişkili mortalite oranlarının olduğu, Hispanik ve Asya/Pasifik Adalılarda Beyazlarla benzer sonlanımlara sahip olduğu gösterilmiştir(95). Ancak HKHN erişebilirliğinin toplum bazında eşit olması halinde ırk ve etnisitenin HKHN sonlanımlarına etkisi olmadığını vurgulayan çalışmalar da bulunmaktadır (81). 2023 yılında CIBMTR allojenik HKHN’de ırk ve etnisiteye göre gerçek dünya verisinin incelendiği kesitsel bir çalışmada sağkalımda ırk ve etnik kökenin etkisinin olmadığı vurgulanmaktadır (96). Bir konsensus olmamakla birlikte allojenik HKHN’de hastalarda etnik grup analizinin nakil sonrası dönemde komplikasyonların ve mortalitenin predikte edeceğine ve bu nedenle pretransplant dönemde hastaların subetnik grup analizinin yapılmasını öneren çalışmalar bulunmaktadır (97,98).

4.8. KIR/Ligand Tiplendirme ve Allojenik Nakildeki Rolü

Allojenik nakil sonrası immune yeniden yapılandırma süresinde ilk olarak iyileşme gösteren innate immunité immunitéye ait hücrelerden biri de doğal öldürücü (NK) hücreleridir (39). NK hücreleri CD3⁻CD56⁺ immunofenotipine sahiptir. Bu hücreler patojenin moleküler özelliklerini tanıyan (germline-encoded patern) aktive ve inhibe edici reseptörleri eksprese etmektedirler (99,100). NK hücrelerinin sitotoksik etkisi bu iki reseptör arasındaki denge ile sağlanmaktadır. Bu reseptörler öldürücü-hücre-immunglobulin-benzeri reseptörler (KIRs) olarak adlandırılmakta olup aktive edici ve inhibe edici iki altıpi bulunmakta ve polimorfizm göstermektedir. KIR ekspresyonları populasyon bazında değişiklik göstermekle birlikte, 19q13.4 kromozomu üzerindeki lökosit reseptör kompleks ailesine ait genler tarafından HLA’dan bağımsız olarak kodlanmaktadır (99,101). KIR’ların bilinen çalışma prensibi “missing self” mekanizmasına dayanmaktadır (102).NK KIR reseptörleri için ligandları HLA-A, -B ve -C molekülleridir (103). Viral enfekte hücrelerde ve malign hücrelerde görülen azalmış MHC-I ekspresyonu ya da MHC-I yokluğunda, bu hücreler NK’lar tarafından sitotoksik etki ile elimine edilmektedir. Azalmış ya da kayıp olmuş MHC-I molekülü varlığında inhibitor KIR, ligandı olan MHC-I ile etkileşime girmediğinden NK hücresi o hücreyi anormal olarak algılar ve sitotoksik etki ile hücreyi elimine eder (102). Anormal hücre yüzeyinde eksprese olan ve aktive-edici KIR için ligand görevi olan “stress proteinlerinin” varlığı da NK hücre fonksiyonu için gerekli olduğu vurgulanmaktadır (99). Bugün en çok tanımlanan KIR/ligand kompleksleri

inhibe-edici KIR/ligand üzerinedir. Bunlardan KIR2DL1/HLA-C2 (Cw 2,4,5,6), KIR2DL2/HLA-C1 (Cw 1,3,7,8), KIR3DL1/HLA-Bw4 epitop ve EBV enfeksiyonu varlığında KIR3DL2/HLA-A3/11'dir (82,104,105). Bw4 epitoplarını taşıyan HLA alleleri ve HLA-C'deki C1 ve C2 alt sınıflaması, farklı pozisyonlardaki protein dizilimlerinde polimorfizm gösteren ancak aynı KIR reseptörleri ile değişik derecelerde inhibe edici reaksiyon veren ligand grubunu oluşturmaktadır (106). Bw4 epitopunu paylaşan HLA antijenleri B5, B5102, B5103, B13, B17, B27, B37, B38(16), B44(12), B47, B49(21), B51(5), B52(5), B53, B57(17), B58(17), B59, B63(15), B77(15), A9, A23(9), A24(9), A2403, A25(10), A32(19)'dir. Her HLA antijenin KIR reseptörü ile olan affinite derecesine göre inhibitor etki değişkenlik göstermektedir. Tanımlanan aktive-edici KIR/ligand kompleksleri ise az sayıda bulunmakla birlikte KIR2DS1/HLA-C2 ve KIR2DS2/HLA-A11 bu komplekse örnek olarak verilebilmektedir(105, 107).

Allojenik nakillerde donör/alıcı arasındaki KIR/KIR ligand uyumsuzluğunda graft-versus-host yönünde, host-versus-graft yönünde veya çift yönlü uyumsuzluk olmak üzere 3 farklı sonuç ortaya çıkmaktadır. Bu durum uygun donör seçiminde, KIR/KIR Ligand uyumsuzluğunda GVHD riski artmadan artmış graft-versus-lösemi etkisine olanak sağlamaktadır. GvH yönünde KIR/Ligand uyumsuzluğunda, KIR/ligand uyumla yapılan nakillere göre azalmış relaps ve artmış OS oranları ile ilişkisini ortaya koyan çalışmalar mevcuttur. Bu ilişki özellikle haploidentik AML nakillerinde ortaya konmaktadır (108,109). Ancak pediatrik yaş grubunda ALL nedeniyle haploidentik nakil yapılan hastalarda da donör KIR grup B haplotip (KIR2DS1,KIR2DS2,KIR2DS3,KIR2DS5,KIR2DL2 ve KIR2DL5 genlerinden en az birinin varlığı) varlığının relaps açısından koruyucu olduğu gösteren çalışmalar da bulunmaktadır (110). Graftaki T hücrelerinin, donör -NK hücre yeniden yapılandırmasında ve KIR ekspresyonundaki negatif etkisi nedeniyle NK-ilişkili GvH/GVL etkisini azalttığına vurgu yapan çalışmalar mevcuttur. Bu kapsamda çalışmalarda azaltılmış T-hücre ile yapılan nakillerde ve GvH yönündeki KIR/ligand uyumsuzluk varlığında artmış GvL etki ile nakil sonuçlanımlarında iyileşme olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır (111,112).

Allojenik HKHN'de NK-KIR-Ligand ve GvH mekanizması ve etkisinin ortaya konması ile birlikte, KIR tiplendirme ve analiz modellerine odaklanılmıştır. Ligand-Ligand, reseptör-ligand, KIR haplotipleri, gen-gen modeli ve allelik polimorfizm olmak üzere NK allorektivasyonun değerlendirildiği farklı KIR tiplendirme yöntemleri bulunmaktadır (113). 2019 yılında EBMT haploidentik nakillerdede donör seçiminde NK hücre allorektivasyonunun değerlendirmesi gerekliliğini vurgulamakla birlikte hangi KIR

tiplendirme yöntemlerinin kullanılması gerektiğine dair vurgu yapmamıştır (114). Ancak 2024 yılında yapılan EBMT ve CIBMTR veri tabanı kullanılarak yapılan bir çalışmada akraba dışı nakillerde KIR genotiplendirmenin (genom-genom, KIR haplotip ve allellik polimorfizm modelleri) nakil sonuçlarını predikte etmesinde kullanılmasının yetersiz olduğundan önerilmemektedir (115). Bugün güncel pratikte, donör ve alıcıda HLA-B ve HLA-C alelleri üzerinden KIR/Ligand tiplendirmesinin yapıldığı programlar bulunmaktadır (116).

4.9. HLA-B Lider Tiplendirme ve Allojenik Nakildeki Rolü

HLA-B ekzon 1'de 21. konumunda metiyonin (M) ve ya treonin (T) içeren NK/T hücre allereaktivasyonunda rol oynayan lider peptidlerini kodlamaktadır. HLA-A ve HLA-C'de ise her zaman metiyonin lider peptidi kodlanmaktadır. Allojenik nakilde HLA-B uyumsuzluk varlığında alıcı ve vericideki kodlanan lider peptid alttipi ve aralarındaki uyumsuzluğun NK-T hücre aktivasyonu ile allereaktivasyona yol açtığı ve a-GVHH riskinde artışa neden olduğu vurgulanmaktadır (117). Özellikle HLA-B uyumsuzluğunda ve alıcı ya da donörde M-lider varlığında grade III-IV a-GVHH sıklığında artış olduğu gösterilmektedir. Bir çalışmada HLA-B uyumunda alıcı ve vericideki M-lider ekspresyonu sayısı arttıkça mortalite ve a-GVHH riskinde de artış olduğu gösterilmiştir. Buna göre HLA-B uyumsuzluğunda alıcı/vericide HLA-B lider uyumsuzluğunda (MM/MT ve TT/MT) HLA-B lider uyumuna (MM/MM, TM/TM, TT/TT) göre artmış mortalite ve a-GVHH riski ile ilişkili olduğu vurgulanmaktadır (118). HLA-B dışı HLA uyumsuz nakillerde de HLA-B lider tiplendirmenin a-GVHH ve mortalite üzerine etkili olduğu vurgulayan bir başka retrospektif çalışmada ise HLA-DQB1 uyumsuz nakilde hastada MM lider fenotipi varlığında, TT fenotipine göre artmış NRM oranı olduğu gösterilmiştir. Aynı çalışmada HLA-DRB1 uyumsuz nakilde alıcıda MM ve ya MT fenotip varlığında, TT fenotipine göre artmış grade III-IV a-GVHH sıklığı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (119). HLA-B lider tiplendirme için güncel kılavuzlarda bir öneri olmamakla birlikte NMDP "Be The Match" programı haploidentik nakilde donör seçiminde risk belirleme araçları arasında HLA-B lider tiplendirmesine yer vermektedir (120). Güncel klinikte bazı kliniklerde HLA-B uyumsuzluk varlığında HLA-B leader hesaplama araçları kullanılmaktadır (121).

4.10. HLA-DPB1 İzin Verilen (Permissive) ve İzin Verilmeyen (Non-permissive) Uyumsuzluk

T hücrelerinin immunojenik yanıtında rol oynayan T hücre epitopları (TCE), HLA-DPB1 alleleri tarafından kodlanmaktadır. HLA-DPB1 allelerinin immunojenitesi grup 1

immunojen aleller (HLA-DPB1* 0901, *1001 ve *1701), grup 2 orta immunojenik aleller (HLA-DPB1* 0301, *1401 ve *4501) ve zayıf immunojenik aleller (HLA-DPB1* 0101, *0201, *0202 gibi) olmak üzere 3 gruba ayrılmaktadır. Alıcı ve vericide HLA-DPB1 allellerindeki uyumsuzluk varlığında ve allerdeki immunojenitenin denge durumuna göre GvH yönünde ya da HvG yönünde alloreaktivasyon gelişmektedir (122). Alıcı ve vericideki HLA-DPB1 uyumsuzluğunda klinik uygulamada, immunojenik yanıtta farklılıklardan dolayı “izin verilen” ve “izin verilmeyen” HLA-DPB1 uyumsuzluğu kavramları ortaya çıkmıştır. İzin verilmeyen uyumsuzluk varlığında artmış grade II-IV a-GVHH ve transplantasyon ilişkili mortalite varlığını ortaya koyan çalışmalar mevcuttur (122,123,124,125). Tam uyumlu kardeş donör nakillerinden farklı olarak akraba dışı donör nakillerinde HLA-DRPB1 uyumsuzluğu sık olarak karşımıza çıkmaktadır. Bunun nedeni olarak diğer sınıf II MHC lokuslarına göre HLA-DPB1’in kalıtımında daha düşük oranda bağlantı dengesizliği (LD) bulunması gösterilmektedir. Akraba dışı HLA tam uyumlu (8/8) nakil varlığında retrospektif olarak incelendiğinde HLA-DPB1 lokusunda %80 oranında uyumsuzluk olduğu gösterilmiştir (126). Bir başka çalışmada ise akraba-dışı HLA tam uyumlu (10/10) nakilde retrospektif yapılan inceleme ile HLA-DPB1 uyumsuzluk oranının %85 olduğu vurgulanmaktadır (127). Güncel pratikte ise kullanılan HLA-DPB1 uyumsuzluk varlığında izin verilen/izin verilmeyen uyumsuzluğunun analiz edildiği programlar bulunmaktadır (128). 2019 ‘da NMDP/CIBMTR tarafından yayınlanan kılavuzda akraba dışı donör seçim kılavuzunda da donör seçiminde HLA-DRPB1’de uyum veya izin verilen uyumsuzluğun öncelikli tercih edilmesi önerilmektedir (80).

4.11. Neandertal HLA’sının Allojenik Hematopoietik Kök Hücre Nakline Etkisi

Bugün Neandertal HLA’sının modern insanların genomunda eksprese edildiğini gösteren çalışmalar mevcuttur. Modern insan genomunda bulunan toplam Neandertal genom miktarının %3’ten az olduğu tahmin edilmektedir. Ancak Vernot ve Akey, 600’den fazla Avrupa ve Doğu Asya insanının genom analizi yaparak, modern insanlardaki Neandertal dizilerini tanımlamış ve bu dizilerin toplamda Neandertal genomunun yaklaşık %20’sini kapsadığını göstermiştir (129). Genomik olarak izole olduğu bilinen Sardunyada, Sars-Cov19 ile enfekte ve sağlıklı grubun incelendiği bir çalışmada Neandertal rs35044562 varyantına sahip olanlarda artmış şiddetli hastalık riski ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Ancak aynı çalışmada HLA-A*02:01/B*18:01/DRB*03:01 haplotipine sahip olanlarda, rs35044562 Neandertal varyantının neden olduğu artmış şiddetli hastalık riskinden koruyucu olduğu gösterilmiştir (130). Bir başka çalışmada T hücre reseptörü kodlayan genlerdeki Neandertal genom ekspresyonu incelenmiştir. Bu çalışmada TCR kodlayan genlerde Neandertal genomu varlığında azalmış BTNL3 ligand

aktivitesine neden olduğu gösterilmiştir (131). Butirofilin (BTN) ve butirofilin benzeri (BTNL/Btnl) heteromerleri, T hücre alt tiplerinin seleksiyonunda ve aktivasyonunda rol oynayan moleküllerdir (132). Bu nedenle Neandertal genomunun azalmış TCR ve BTNL3 ligand aktivitesi ile bozulmuş T hücre alt grup seleksiyonu ve aktivasyonuna neden olabileceği düşünülmektedir. 2011 yılında Neandertal kökenli sınıf 1 HLA allelerinin epidemiyolojik dağılımlarının incelendiği bir çalışmada ise HLA-A*02/*26/*66, HLA-B*07:02/51:01/*08/*03/*06 ve HLA-C*16:02/*07:02 allelerinin Avrasya bölgesinde sıklıkla eksprese edildiği gösterilmiştir (133). Aynı çalışmada bu neandertal alleleri ile modern insan genom dizilimleri arasında SNP görülmediği vurgulanmıştır.



5. GEREÇ VE YÖNTEM

5.1. Çalışma Protokolü

Çalışmamız retrospektif bir çalışma olup, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı tarafından 01.01.2016-01.07.2024 tarihleri arasında Dünya Sağlık Örgütü Hematopoietik Tümörlerin Sınıflandırması 5. kılavuzunca primer hastalık tanısı AML, ALL veya MDS olan ve allojenik hematopoietik kök hücre nakli yapılmış hastalar dahil edilmiştir. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı tarafından 2016 yılından itibaren Türkiye Kök Hücre Koordinasyon Merkezine kayıtlı verici veri tabanını kullanmaya başlamıştır. Donör seçiminin standardizasyonu açısından 2016 ve sonrasında allojenik hematopoietik kök hücre nakli yapılan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışma için Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan İ07-559-24 karar numarası ile 20/08/2024 tarihinde onay alınmıştır.

5.2. Hastaların Dahil Edilme ve Dışlama Kriterleri

Çalışmaya dahil edilme kriterleri:

- * 18 yaş üstü olmak
- * Ankara Üniversitesi Hematoloji Bilim Dalı tarafından nakil kararı verilen ve post-transplantasyon döneminde takibi yapılan hastalar
- * Donör kaynağı periferik kan olan nakiller
- * AML/ALL/MDS primer hastalığı nedeniyle ilk allojenik nakil yapılmış hastalar

Çalışmada dışlama kriterleri:

- * 18 yaş altında olmak
- * Ankara Üniversitesi Hematoloji Bilim Dalı tarafından post-transplantasyon döneminde takipten çıkan hastalar
- * Bifenotipik akut lösemi tanısı olanlar
- * Donör kaynağı kemik iliği olanlar
- * 1'den fazla AHKHN olanlar
- * HLA ham veriye ulaşılamayan ve HLA antijenik tiplendirme yapılamayan hastalar
- * Takip dosyası olmayan hastalar

5.3. Veri Toplama

AML/ALL veya MDS nedeniyle allojenik hematopoietik kök hücre yapılan hastalarda nakil öncesi hastalık durumu, alıcı/donör HLA uyumu ve nakil sonrası dönem takipleri elektronik sağlık kayıt sistemi ve hasta dosyası taranarak retrospektif olarak yapılmıştır.

5.4. Çalışma Tasarımı

Çalışmada HLA genotipini belirlemek için moleküler yöntem olarak PCR-SSOP yöntemi ve Luminex cihazı kullanılmıştır. Çalışma kapsamında tüm hastalarda HLA-A,B,C,DRB1 ve DQB1 lokuslarına bakılmıştır. 85 nakilde alıcıda HLA-DPB1 lokusuna bakılmıştır. 156 nakilde alıcıda yüksek çözünürlük HLA tiplendirmesi yapılırken bunların 106'sında donörde yüksek, 50'sinde donörde düşük çözünürlükle HLA moleküler tiplendirmesi yapılmıştır. 52 nakilde ise hem alıcıda hem vericide düşük çözünürlükte HLA tiplendirmesi yapılmıştır. Örneklem azlığı, HLA allellerdeki çeşitlilik ve çözünürlük düzeylerindeki farklılıklardan dolayı HLA genotipleri istatistiksel olarak analiz edilememiştir. Bu nedenle HLA genotipleri "Nomenclature for factors of HLA system,2010" ve "National Transplant Database HLA Conversion Chart For organ Allocation" kullanılarak HLA antijenlerine çevrilmiştir. Her lokus için alıcı ve vericide en sık eksprese olan HLA antijenleri istatistiksel analize dahil edilmiştir.

Alıcı yaşı ≥ 65 ve < 65 olarak gruplandırılmıştır. Çalışmada vericilerin yaş ortalaması $36,8 \pm 12,1$ 'di (ortanca: 35, min: 14, maks: 68) olması nedeniyle verici yaşı ≤ 40 yaş ve > 40 yaş olarak gruplandırılmıştır. Örneklem azlığı nedeniyle alıcı ve verici yaşında ileri gruplandırılmaya gidilmemiştir.

GRFS için sonlanım noktaları grade III-IV aGVHH, sistemik immunsupresyon gerektiren cGVHH varlığı, relaps ya da ölüm olarak kabul edildi. OS, nakilden sonra herhangi bir nedene bağlı ölüm olarak kabul edildi. PFS post-trasplantasyon dönemde relaps ya da herhangi bir nedenle ölüm olarak tanımlandı.

TÜRKKÖK ve yurtdışı vericilerinde verici tespitinden nakle gidiş süresi 83 hasta üzerinden yapılmıştır. Klinik takiplerinde nakil öncesi dönemde relaps veya enfektif tablo gibi klinik kötüleşmeden dolayı nakil süreci uzamış olan (n:18) hastalar analize dahil edilmemiştir. Verici bulunması ve nakle gidiş süresine dahil edilmeyenler TÜRKKÖK'te %28,5 (n:16) ve yurtdışında %4,4 (n:2) idi. %38,9 (n:7)'unda donörün uygun olmaması /verici olmaktan vazgeçmesi, %16,7'si (n:3) relaps, %16,7'si (n:3) ek komorbid (kronik karaciğer hastalığı,

kronik obstruktif akciğer hastalığı evre-3 ve nefrolitiazis) durumların nakile uygunluğu açısından değerlendirilmesi ,%11,1'i aktif enfeksiyon (n:2), %11,1 'i SSS tulumu (n:2) ve %5,5'i (n:1) hasta isteği nedenlerinden dolayı verici bulma nakle gidiş süresi analizine alınmamıştır.

Modern insanda Neandertal HLA'larının epidemiyolojik dağılımını inceleyen 2011 yılında yayınlanan çalışmada, Avrasyada sıklıkla eksprese edildiği görülen modern insan genomuyla karşılaştırıldığında SNP gözlenmeyen alleller (HLA-A*02/*26/*66 ve HLA-B*07:02/*03/*6/*51:01/*08 ve HLA-C*07:02/*16:02) çalışmaya dahil edildi (133). Alıcı ve vericide HLA-A*02/*26/*66,HLA-B*07:02/*03/*6/*51:01/*08 ve/veya HLA-C*07:02/*16:02 allelerinden birinin en az bir allelde olması Neandertal HLA için pozitif olarak kabul edildi. Alıcı veya vericide HLA-B*51:01 ve HLA-C*07:02/16:02 alleleri için ham veriye ulaşamayan nakiller, neandertal HLA ve nakil sonlanımlarına dahil edilmedi (n:28).

Veri tabanında bulunan HLA-DRPB1 uyumsuzluğu izin verilen/izin verilmeyen uyum varlığı 'EMBL's European Bioinformatics Institute-HLA DP1 permissive/non-permissive mismatch calculator'' kullanılarak hesaplanmıştır (129). HLA-B lider tiplendirme 'EMBL's European Bioinformatics Institute-HLA-B leader typing calculator'' kullanılarak hesaplanmıştır.(121).KIR typing 'EMBL's European Bioinformatics Institute-KIR typing calculator'' kullanılarak yapılmıştır (116). Hastalık Risk İndeksi (Disease Risk Index) nakil öncesi dönemde "CIBMTR/Resources/Research-ToolsCalculators/Disease-Risk-Index-DRI-Assignment-Tool" kullanılarak hesaplanmıştır (136). Primer hastalıklarına göre düşük, orta, yüksek ve çok yüksek risk olarak kategorize edilmiştir. MDS hastalarında IPSS-R skorlaması 'https://qxmd.com/calculate/calculator/mds-revised-international-prognostic-scoring-system-ipss-r'' hesaplama aracı kullanılmıştır (137). Yaşa göre Hematopoietik Hücre Transplantasyonuna Özgü Komorbidite İndeksi (age-adjusted HCT-CI score) 138 nolu referans kullanılarak elde edilen sonuçlar '0', '1-2', '3-4' ve '5 ve üzeri' olmak üzere kategorize edilmiştir. Hazırlık rejimi miyeloablatif ve düşük yoğunluklu olarak iki gruba ve nakil hazırlama yoğunluğu (transplant conditioning intensity) 139 ve 140 nolu referans kullanılarak düşük, orta ve yüksek yoğunluk olarak ayrı bir sınıflandırma yapılmıştır.

5.5. İstatiksel Yöntemler

Araştırma verisi "SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 26.0 (SPSS Inc, Chicago, IL)" aracılığıyla bilgisayar ortamına yüklenmiş ve değerlendirilmiştir. Tanımlayıcı istatistikler ortalama±standart sapma, ortanca (en küçük-en büyük), frekans

dağılımı ve yüzde olarak sunulmuştur. Kategorik değişkenlerin değerlendirmesinde Pearson Ki-Kare, Yates Düzeltmeli Ki-kare ve Fisher'in Kesinlik Testi uygulanmıştır. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemler (Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk Testleri) kullanılarak incelenmiştir. Sürekli değişkenler normal dağılıma uyduklarında parametrik (Student t, ANOVA testi), uymadıklarında nonparametrik (Mann-Whitney U, Kruskal Wallis testi) testler ile karşılaştırılmıştır. Farklı bağımsız değişkenlerin GVHD, relaps, mortalite ve GRFS gelişme zamanını öngörmedeki etkileri COX regresyon analiziyle değerlendirilmiştir. Tüm analizler %95 güven aralığında değerlendirilmiş olup istatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ kabul edilmiştir.



6. BULGULAR

6.1. Alıcı/Verici ve Transplantasyon Özellikleri

Çalışmaya 01.01.2016-01.07.2024 tarihleri arasında AML/ALL ve MDS nedeniyle allojenik HKHN yapılan 208 hasta dahil edilmiştir. Alıcıların % 53,4 (n:111) erkek ve %46,6'sı (n:97) kadın cinsiyetti. Vericilerin %65,9 'u (n: 137) erkek, %33,1', (n:71) kadındı. Alıcı yaşı ortalaması $44,9 \pm 14,8$ 'di (ortanca: 48, min: 18, maks: 73). Vericilerin yaş ortalaması $36,8 \pm 12,1$ 'di (ortanca: 35, min: 14, maks: 68). Tüm nakillerde alıcı ve verici yaş grup dağılımı, 65 yaş altı alıcı ve 40 yaş ve altı verici % 57,3'ünde (n:119), 65 yaş altı alıcı ve 40 yaş üstü donör %33,2 'inde (n:69), 65 yaş üstü alıcı ve 40 yaş ve altı donör %5,2 (n:11), 65 yaş ve üstü alıcı ve 40 yaş üstü donör %4,3 (n:9) idi.,

Çalışmada primer hastalık dağılımları %63,5 AML, %25,0 ALL ve %11,5 MDS' idi. AML tanısı olan (n:132) hastaların % 69,9 (n:92)'u primer AML, %22,6 (n:30) 'si MDS'ye sekonder AML, %2,2 (n:3) 'si tedaviye sekonder AML ve %5,3 (n:7)'si diğer (n:5 KMPH'dan transforme ve n:2 KMML'den transforme) olarak gruplandırıldı. AML tanısı olan hastalarda DRI skor dağılımı incelendiğinde %4,5 'ü çok yüksek risk, %28,7 yüksek risk, %50,7'si orta risk ve %16,1'i düşük riskti, ALL tanısı olan (n:52) hastaların %32,6 (n:17) 'sı T-ALL ve % 67,4 (n:35) B-ALL'idi. ALL tanılı hastaların DRI skor dağılımı %13,4'ü çok yüksek risk, %32,7 yüksek risk ve %53,9'i orta riskti. MDS tanısı olan (n:24) hastaların % 25 (n:6) 'si MDS-LB'idi. MDS-LB'lerde IPPS-R skoruna göre dağılımı %16,6 (n:1) çok yüksek risk, %16,6 (n:1) yüksek risk,%16,6 (n:1) orta risk ve % 50,2 (n:3) düşük risk'idi. IPSS-R düşük riskli MDS-LB hastaları (n:3) %100'i ve orta riskli MDS-LB %100 (n:1) 'si transfüzyon bağımlıydı. MDS tanısı olan hastaların %37,5 (n:9)'sı MDS-IB1 'idi. MDS-IB1 'de IPSS-R skoruna göre dağılımı %66,7 (n:6) yüksek risk ve %33,3 (n:3) orta riskliydi. IPSS-R yüksek riskli MDS-IB1'in % 11,1 (n:1) transfüzyon bağımlıydı. MDS tanılı hastaların %25 (n:6)'ü MDS-IB2'idi. IPSS-R skoruna göre dağılımı %33,4 (n:2) çok yüksek risk, %33,4 (n:2) yüksek risk, %16,6 (n:1) orta risk ve %16,6 (n:1) düşük riskliydi. IPSS-R düşük riskli MDS-IB %100 (n:1) transfüzyon bağımlıydı. MDS tanılı hastaların %12,5(n:3) MDS-F'idi. IPSS-R skoruna göre dağılımı %33,35 (n:1) çok yüksek riskli, %33,35 (n:1) yüksek risk ve %33,3 (n:1) orta riskliydi. IPSS-R orta risk MDS-F (n:1) transfüzyon bağımlıydı. MDS tanısı olanların DIR skor dağılımı %45,8 (n:11) orta risk, ve %54,2 (n:13) yüksek riskti.

Primer tanıdan nakle gidiş süresi ortalama $407,4 \pm 366,0$ (gün) 'di (ortanca: 301, min: 56, maks: 2151). AML hastalarının %36,3'ünde akraba içi tam uyumlu (MRD), %17,5'ünde akraba dışı tam uyumlu (MUD), %28,7'sinde akraba dışı uyumsuz (MMUD) ve %17,5'sında haploidentik nakil yapıldı. ALL hastalarının %32,6'sında MRD, %23,0'sında MUD, %32,6'sında MMUD ve %11,8'inde haploidentik nakil yapıldı. MDS hastalarının %41,6'sında MRD, %16,6'sında MUD, %29,1 MMUD ve %12,7'sinde haploidentik nakil yapıldı. Alıcı ve donör özellikleri hastalık tiplerine göre Tablo 6.1'de gösterilmiştir.

Tablo 6.1. Hastalıkların Nakil Tiplerine Göre Alıcı ve Verici Özellikleri

	AML (n:132,%)				ALL (n:52,%)				MDS (n:24,%)			
	MRD n:48	MUD n:23	MMUD n:38	Haplo n:23	MRD n:17	MUD n:12	MMUD n:17	Haplo n:6	MRD n:10	MUD n:4	MMUD n:7	Haplo n:3
Alıcı Cinsiyet ve Parite												
Erkek	21 43,7	15 65,2	20 52,6	15 65,2	11 64,8	7 58,3	8 47,0	1 16,6	4 40,0	2 50,0	5 71,4	2 66,7
Nullipar	3 6,4	0 0	1 2,8	1 4,5	0 0	1 8,5	2 11,7	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0
≥ 1 parite	9 18,7	1 4,3	6 15,7	2 8,6	1 5,8	2 16,6	1 6,1	4 66,8	2 20,0	0 0	0 0	1 33,3
Parite bilinmeyen	15 31,2	7 30,5	11 28,9	5 21,7	5 29,4	2 16,6	6 35,2	1 16,6	4 40,0	2 50,0	2 28,6	0 0
Alıcı Yaş												
< 65	44 91,6	22 95,6	34 89,4	20 86,9	17 100	12 100	16 94,1	6 100	7 70,0	3 75,0	4 57,1	3 100
≥65	4 8,4	1 4,4	4 10,6	3 13,1	0 0	0 0	1 5,9	0 0	3 30,0	1 25,0	3 42,9	0 0
DRI												
düşük	9 18,7	1 4,3	7 18,4	3 13,2	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0
orta	18 37,5	13 56,5	23 60,5	14 60,8	6 35,3	7 58,3	11 64,8	4 66,7	6 60,0	2 50,0	1 14,3	2 66,7
yüksek	19 39,5	8 34,9	5 13,1	6 26,0	6 35,3	4 33,2	5 29,1	2 33,3	4 40,0	2 50,0	6 85,7	1 33,3
çok yüksek	2 4,3	1 4,3	3 8,0	0 0	5 29,4	1 8,5	1 6,1	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0
HCT-CI-yaş												
0	12 25,0	2 8,7	8 21,0	7 30,4	7 41,3	5 41,6	8 46,8	1 16,6	0 0	0 0	2 28,6	0 0
1-2	20 41,6	14 60,9	18 47,3	12 52,1	4 23,5	4 33,3	4 23,4	5 83,4	7 70,0	3 75,0	3 42,8	3 100
3-4	12 25,0	5 21,7	8 21,0	4 17,5	3 17,6	3 25,1	4 23,4	0 0	1 10,0	1 25,0	2 28,6	0 0
≥ 5	4 8,4	2 8,7	4 10,7	0 0	3 17,6	0 0	1 6,4	0 0	2 20,0	0 0	0 0	0 0
Donör Cinsiyet ve Parite												
Erkek	27 56,2	14 60,9	26 68,4	17 73,9	12 70,6	9 75,0	13 76,5	5 83,4	4 40,0	3 75,0	4 57,1	3 100
Nullipar	5 10,4	4 17,4	5 13,1	2 8,8	1 5,9	2 16,7	2 11,7	0 0	1 10,0	1 25,0	2 28,6	0 0
≥ 1 parite	14 29,1	2 8,7	3 8,0	4 17,3	3 17,6	0 0	1 5,9	1 16,6	5 50,0	0 0	1 14,3	0 0
Parite bilinmeyen	2 4,3	3 13,0	4 10,5	0 0	1 5,9	1 8,3	1 5,9	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0

Tablo 6.1. (Devamı) Hastalıkların Nakil Tiplerine Göre Alıcı ve Verici Özellikleri

	AML (n:132,%)				ALL (n:52,%)				MDS (n:24,%)			
	MRD n:48	MUD n:23	MMUD n:38	Haplo n:23	MRD n:17	MUD n:12	MMUD n:17	Haplo n:6	MRD n:10	MUD n:4	MMUD n:7	Haplo n:3
Donör Yaşı												
≤ 40	22 45,9	18 78,2	32 84,2	12 52,1	8 47,1	9 75,0	15 88,2	2 33,3	0 0	3 75,0	6 85,7	3 100
>40	26 54,1	5 21,8	6 15,8	11 47,9	9 52,9	3 25,0	2 11,8	4 66,7	10 100	1 25,0	1 14,3	0 0
Alıcı/Verici Yaş Dağılımı												
<65/≤ 40	22 45,8	17 73,8	28 73,6	10 43,4	8 47,1	9 75,0	14 82,3	2 33,3	0 0	2 50,0	4 57,1	3 100
<65/>40	22 45,8	5 21,7	6 15,7	10 43,4	9 52,9	3 25,0	2 11,7	4 66,7	7 70,0	1 25,0	0 0	0 0
≥65/≤ 40	0 0	1 4,5	4 10,7	2 8,7	0 0	0 0	1 6,0	0 0	0 0	1 25,0	2 28,5	0 0
≥65/>40	4 8,4	0 0	0 0	1 4,5	0 0	0 0	0 0	0 0	3 30,0	0 0	1 14,4	0 0
Alıcı/verici Cinsiyet Uyumu												
Uyumlu	22 45,8	10 43,4	16 42,1	11 47,8	10 58,8	9 75,0	8 47,0	2 33,3	4 40,0	1 25,0	2 28,6	2 66,7
Kadın -Erkek	16 33,3	6 26,2	14 36,8	7 30,4	4 23,5	2 16,6	7 41,1	4 66,7	3 30,0	2 50,0	2 28,6	1 33,3
Erkek -Kadın	10 20,9	7 30,4	8 21,1	5 21,8	3 17,7	1 8,4	2 11,9	0 0	3 30,0	1 25,0	3 42,8	0 0
Alıcı-Verici ABO uyumu												
Uyumlu	30 62,5	8 34,7	14 36,8	11 47,8	9 52,9	8 66,6	3 17,6	2 33,3	6 60,0	0 0	3 42,9	1 33,3
Major ABO uyumsuz	10 20,8	4 17,3	7 18,4	6 26,0	5 29,4	2 16,7	3 17,6	0 0	3 30,0	1 25,0	2 28,5	1 33,3
Minör ABO uyumsuz	6 12,5	9 39,1	14 36,8	5 21,8	3 17,7	2 16,7	11 64,8	4 66,7	0 0	3 75,0	1 14,3	1 33,3
Çift yönlü uyumsuz	2 4,2	2 8,3	3 8,0	1 8,6	0 0	0 0	0 0	0 0	1 10,0	0 0	1 14,3	0 0
Alıcı-Verici Rh Uyumu												
Uyumlu	45 93,7	22 95,6	33 86,8	23 100	17 100	12 100	17 100	5 83,3	8 80,0	4 100	6 85,7	3 100
Uyumsuz	3 6,3	1 4,4	5 13,2	0 0	0 0	0 0	0 0	1 16,7	2 20,0	0 0	1 14,3	0 0
Alıcı-Donör CMV IgG												
+/+	46 95,8	13 56,5	27 71,0	20 86,9	17 100	4 33,3	14 82,3	6 100	10 100	2 50,0	4 57,1	3 100
+/-	1 2,1	4 17,5	5 13,3	2 8,6	0 0	3 25,1	3 17,7	0 0	0 0	0 0	2 28,5	0 0
-/+	1 2,1	0	0	1 4,5	0	0	0	0	0	0	0	0
Bilinmeyen	0 0	6 26,0	6 15,7	0 0	0 0	5 41,6	0 0	0 0	0 0	2 50,0	1 14,4	0 0

208 nakilde % 54,4 (n:113) ‘inde HLA tam uyumlu, %30,2 (n:63) HLA tek lokus ve üzeri uyumsuz nakil ve %15,4 (n:32)’inde haploidentik nakil yapılmıştır. Akraba içi nakillerde donör dağılımı % 80,3 kardeş (n:86), %11,2 çocuk (n: 12), %3,7 baba (n:4), % 1,8 anne (n:2) ve %2,8) diğer (yeğen n:2, kuzen n:1) şeklindedir. Akraba dışı nakilde % 55,4 (n:56) TÜRK KÖK ve %44,6 (n: 45) yurtdışı donör bankası vericisi kullanılmıştır. MUD nakillerde %51,3’inde TÜRK KÖK (n:20) verici, %48,7 yurtdışı (n:19) ve MMUD nakillerinin % 58 ‘inde TÜRK KÖK (n:36) ve %41,9 yurtdışı (n:26) verici kullanıldı.

Haploidentik nakil yapılan hastalarda HLA uyum oranlarının dağılımı 8/10 (n:4), 7/10 (n:3), 6/10 (n:6), 5/10 (n:12), 3/10 (n:1), 10/12 (n:1), 9/12 (n:1), 8/12 (n:1), 7/12 (n:2) ve 6/12 (n:1)'di. Transplantasyon özellikleri Tablo 6.2 ve HLA moleküler tiplendirmede çözünürlük dağılımı Tablo 6.3'e gösterilmiştir.

Tablo 6.2. Tanı ve Nakil Tiplerine Göre Transplantasyon Özellikleri

	AML (n:132,%)				ALL (n:52,%)				MDS (n:24,%)			
	MRD n:48	MUD n:23	MMUD n:38	Haplo n:23	MRD n:17	MUD n:12	MMUD n:17	Haplo n:6	MRD n:10	MUD n:4	MMUD n:7	Haplo n:3
Hazırlık Rejimi												
Ablatif	36 75,0	12 52,1	26 68,4	14 60,8	17 100	12 100	16 94,1	5 83,3	6 60,0	1 25,0	3 42,9	1 33,3
Red. Int.	12 25,0	11 47,9	12 31,6	9 39,2	0 0	0 0	1 5,9	1 16,7	4 40,0	3 75,0	4 57,1	2 66,7
TCI Skoru												
Düşük	5 10,5	5 21,9	7 18,5	3 13,1	0 0	0 0	1 6,0	0 0	4 40,0	2 50,0	2 28,6	0 0
Orta	18 37,5	8 34,7	12 31,5	9 39,1	1 5,9	0 0	4 23,5	1 16,7	3 30,0	1 25,0	4 57,1	2 66,7
Yüksek	25 52,0	10 43,4	19 50,0	11 47,8	16 94,1	12 100	12 70,5	5 83,3	3 30,0	1 25,0	1 14,3	1 33,3
PRA serolojisi												
Negatif	4 8,3	18 78,2	27 71,0	18 78,2	1 5,9	7 58,3	14 82,3	5 83,3	2 20,0	0 0	4 57,1	3 100
Pozitif ¹	4 8,3	3 13,0	6 15,7	4 17,3	0 0	2 16,7	2 11,7	1 16,7	1 10,0	1 25,0	2 28,6	0 0
Bilinmeyen	40 83,4	2 8,8	5 13,3	1 4,5	16 94,1	3 25,0	1 6,0	0 0	7 70,0	3 75,0	1 14,3	0 0
CD³⁴ dozu (x10⁶/kg)												
<5	1 2,1	3 13,0	5 13,2	0 0	0 0	2 16,7	1 5,9	0 0	2 20,0	0 0	0 0	0 0
5-8	46 95,8	19 82,6	33 86,8	23 100	16 94,1	10 83,3	15 88,2	5 83,3	7 70,0	4 100	6 ² 100	3 100
>8	1 2,1	1 4,4	0 0	0 0	1 5,9	0 0	1 5,9	1 16,7	1 10,0	0 0	0 0	0 0
GVHD Profilaksi Rejimi												
ATG	6 12,5	19 82,6	31 81,5	1 4,3	2 11,7	12 100	16 94,1	0 0	1 10,0	3 75,0	6 85,7	0 0
PostCy	1 2,0	2 8,6	6 15,7	21 91,3	1 5,8	0 0	0 0	6 100	0 0	0 0	1 14,3	3 100
CNI+ MMF	16 33,3	4 17,3	13 34,3	22 95,6	4 23,6	2 16,7	2 11,8	6 100	1 10,0	0 0	1 14,3	3 100
CNI+MTX	31 64,5	18 78,2	25 65,7	1 4,4	13 76,4	10 83,3	15 88,2	0 0	9 90,0	4 100	6 85,7	0 0
Diğer ³	1 2,2	1 4,5	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0
HLA uyum oranları⁴												
10/10	46 95,8	18 78,2	0 0		16 94,1	12 100	0 0		9 90,0	3 75,0	0 0	
12/12	1 2,1	5 21,8	0 0		1 5,9	0 0	0 0		1 10,0	1 25,0	0 0	
9/10	0 0	0 0	16 42,1		0 0	0 0	12 70,5		0 0	0 0	4 57,1	
11/12	0 0	0 0	10 26,3		0 0	0 0	4 23,5		0 0	0 0	0 0	
10/12	0 0	0 0	10 26,3		0 0	0 0	1 6,0		0 0	0 0	3 42,9	
9/12	0 0	0 0	2 5,3		0 0	0 0	0 0		0 0	0 0	0 0	
8/8	1 2,1	0 0	0 0		0 0	0 0	0 0		0 0	0 0	0 0	

1-DSA negatif n:8, DSA bilinmiyor n:18

2-Bilinmiyor (n:1)

3-sirolimus+MMF (n:1) ve siklosporin monoterapi (n:1)

4-Haploidentik nakillerin (%15,3) HLA uyum oranları tabloda gösterilmemiştir.

Tablo 6.3. Nakil Tiplerine Göre Alıcı/Vericide HLA Moleküler Tiplendirmede Çözünürlük Dağılımı

Alıcı/verici çözünürlük*	MRD		MUD		MMUD		Haploidentik	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Düşük/Düşük	50	67,6	0	0	0	0	2	6,25
Yüksek/Düşük	21	27,0	0	0	0	0	29	90,6
Yüksek/Yüksek	4	5,4	39	100	62	100	1	3,15
TOPLAM	74	100	39	100	62	100	32	100

* PCR-SSOP yöntemi ve Luminex

Moleküler tiplendirmede alıcı ve vericide HLA-A lokusunda uyumsuzluk (n:54), akraba dışı uyumsuz nakillerin %45,1 (n:28) 'inde ve haploidentik nakillerin %81,25 (n:26) 'inde görüldü. MMUD nakilde moleküler HLA-A uyumsuzluğunda alıcı ve vericide antijenik uyum varlığı %7,1 (n:2) 'idi. HLA-B lokusunda uyumsuzluk (n:36), MMUD nakillerin % 16,1 (n:10)'inde ve haploidentik nakillerin % 81,2 (n:26)'inde görüldü. Akraba dışı uyumsuz nakilde moleküler HLA-B uyumsuzluğunda alıcı ve vericide antijenik uyum varlığı % 20 (n:2) idi. HLA-C lokusunda uyumsuzluk (n:29), MMUD nakillerin %3,2 (n:2)'inde ve haploidentik nakillerin %84,3 (n:27)'sinde görüldü. Haploidentik nakilde moleküler HLA-C uyumsuzluğunda alıcı ve vericide antijenik uyum varlığı % 3,7 (n:1) 'idi. HLA-DRB1 lokusundaki uyumsuzluk (n:25) dağılımı, MMUD % 1,6 (n:1) ve haploidentik nakillerde %75 (n:24) 'di. HLA-DRB1'de alıcı/verici arasında moleküler uyumsuzluk varlığında antijenik uyum görülmemiştir. HLA-DQB1 lokusundaki uyumsuzluk (n:27), akraba dışı uyumsuz nakillerde % 1,6 (n:1) ve haploidentik nakillerde % 81,25 (n:26)'idi. Moleküler tiplendirme HLA-DRQB1 lokus uyumsuzluğunda alıcı ve vericide antijenik uyum varlığı akraba dışı uyumsuz nakilde %100 (n:1) ve haploidentik nakillerde %7,4 (n:2) idi. Tüm çalışma grubundaki alıcı ve vericide HLA-A/B/C/DRB1 ve -DQB1 lokuslarındaki moleküler tiplendirmeye göre uyumluluk ve uyumsuzluk dağılımı Tablo 6.4'te gösterilmektedir.

Tablo 6.4. Moleküler HLA Tiplendirmesine Göre Uyum Durumlarının Dağılımı

	UYUMLU		UYUMSUZ	
	n	%	n	%
HLA-A	154	74,0	54	26,0
HLA-B	172	82,7	36	17,3
HLA-C	179	86,1	29	13,9
HLA-DRB1	183	88,0	25	12,0
HLA-DQB1	181	87,0	27	13,0

Çalışmada toplamda 45 nakilde alıcı ve verici arasında HLA-DPB1 lokusunda uyuma bakılmıştır. %33,3 (n:15) 'ünde HLA-DPB1 lokusu uyumlu, %66,7'si uyumsuz görüldü. HLA-DPB1 lokus uyum ve uyumsuzluğu Tablo 6.5'de gösterilmiştir. HLA-DPB1 izin verilmeyen uyumsuzluk haploidentik nakillerin %3,12 (n:1)'inde GvH yönünde, akraba-dışı uyumsuz

nakillerde ise %8,0 (n:5) ‘sinde GvH ve %8 (n:5) HvG yönünde görüldü. GvH izin verilmeyen uyumsuz haploidentik nakilde primer hastalık AML (n:1) ve akraba dışı uyumsuz nakilde AML (n:2) ve ALL (n:2) idi. HvG izin verilmeyen uyumsuzluk a. dışı uyumsuz nakilde primer hastalık AML (n: 5) idi.

Tablo 6.5. Nakil Tiplerine Göre Alıcı/Verici HLA-DPB1 Uyum/Uyumsuzluk Dağılımı (129)

		MRD n (%)	MUD n (%)	MMUD n (%)	Haplo n (%)
HLA-DPB1 uyumlu		3 (4,1)	6 (15,3)	2 (3,2)	4 (12,5)
HLA-DPB1 uyumsuz	Toplam	0	0	28 (45,1) ¹	2 (6,25)
	İzin verilen	0	0	17 (27,4)	1 (3,12)
	İzin verilmeyen	0	0	10 (16,2)	1 (3,12)
Bilinmeyen		71 (95,9)	33 (84,7)	32 (51,7)	26 (81,25)
TOPLAM		74 (100)	39 (100)	62 (100)	32 (100)

1-HLA-DPB1 uyumsuz a.dışı uyumsuz nakil yapılan n:1 nakilde donörde düşük çözünürlük moleküler inceleme nedeniyle HLA-DPB1 uyumsuzluk izin verilen/izin verilmeyen uyumsuzluk açısından değerlendirilememiştir.

Donör ve/veya ya alıcıda HLA moleküler tiplendirmede HLA-B uyumsuz (n:36) nakillerde nakil tiplerine göre HLA-B lider tiplendirme Tablo 6.6’da gösterilmiştir. HLA-B lokusunda uyumsuz olanların %47,2 (n:17) ‘sinde donör ve/veya alıcıda HLA-B düşük çözünürlüklü tiplendirildiğinden, HLA-B lider tiplendirme yapılamamıştır. MMUD nakilde HLA-B lider tiplendirmede alıcı/vericide TT/TT olanlarda primer hastalık dağılımı AML (n:1) ve ALL (n:2) ‘idi. HLA-B lider tiplendirme TM/TM olanlarda ise primer hastalık AML (n:3) ‘idi. Haploidentik HLA-B lider tiplendirme alıcı/vericide TT/TT olanlarda primer hastalık dağılımı AML (n:4), ALL (n:3) ve TM/TM olanlarda ise AML (n:1) idi. MMUD ve haploidentik nakilde HLA-B lider tiplendirme alıcı/vericide TT/TM olanlarda primer hastalık sırasıyla MDS (n:1) ve AML (n:1) ‘idi. MMUD HLA-B lider tiplendirme TM/TT olanlarda primer hastalık AML (n:1) ve ALL (n:1) ‘idi. MMUD nakilde HLA-B lider tiplendirme MM/MT olanlarda primer hastalık ise AML (n:1) idi.

Tablo 6.6. Akraba Dışı Uyumsuz ve Haploidentik Nakillerde Alıcı/Donör HLA-B Leader Tiplendirme (121)

			MMUD n:62 (%)	Haplo n:32 (%)
HLA-B uyumlu			52 (83,8)	6 (18,7)
HLA-B uyumsuz			10 (16,2)	26 (81,3)
HLA-B Lider Tiplendirme				
	Uyumlu	TT/TT	3 (4,8)	7 (21,9)
		TM/TM	3 (4,8)	1 (3,1)
	Toplam		6 (9,6)	8 (25,0)
	Uyumsuz	TT/TM	1 (1,6)	1 (3,1)
		TM/TT	2 (3,2)	0
		MM/MT	1 (1,6)	0
	Toplam		4 (6,5)	1 (3,1)
	Bilinmeyen		0	17 (53,1)

MMUD ve hploidentik nakillerde alıcı ve verici nakil tiplerine göre KIR/ligand tiplendirme Tablo 6.7’de gösterilmiştir. Alıcı ve/veya HLA-B ve/veya HLA-C lokuslarında uyumsuzluk varlığında (n:41), düşük çözünürlüklü tiplendirildiğinden, KIR/Ligand tiplendirme yapılamamıştır (n:20). GvH yönünde uyumsuzlukta primer hastalık MMUD nakilde AML (n:1), ALL (n:1) ve haploidentik nakillerde ise AML (n:1) idi.

Tablo 6.7. Akraba-dışı Uyumsuz ve Haploidentik Nakillerde alıcı/donör KIR/Ligand tiplendirme (116)

		MMUD n:62 (%)	Haplo n:32 (%)
Uyumlu		9	3
Uyumsuz	GvH yönünde uyumsuzluk	1	5
	HvG yönünde uyumsuzluk	2	1
	Toplam	3	6
Bilinmeyen		0	20
Toplam		12	29

6.2. Post-transplantasyon Komplikasyonların Dağılımı

En sık mortalite nedeni tüm popülasyonda %45,9 relaps, %24,6 enfeksiyon ve %8,2 GVHH’idi (p:0,055). Ortalama mortalite süresi (gün) $323 \pm 354,5$ (ortanç: 199,0, min: 0, maks: 2141) idi. Ortalama relaps için geçen süre (gün) $239 \pm 252,2$ (ortanç: 135, min:48, maks:1462) idi. Nakil sonrası dönemde komplikasyonlar Tablo 6.8’de gösterilmiştir.

Tablo 6.8. Hastalıklara Göre Post-transplantasyon Komplikasyonların Dağılımı

	AML (n:132,%)				ALL (n:52,%)				MDS (n:24,%)				TOPLAM n: 208
	MRD n:48	MUD n:23	MMUD n:38	Hap n:23	MRD n:17	MUD n:12	MMUD n:17	Hap. n:6	MRD n:10	MUD n:4	MMUD n:7	Hap. n:3	
GVHH Gelişen	30 62,5	10 43,4	24 63,1	15 65,2	12 70,5	8 66,6	11 64,7	3 50,0	8 80,0	1 25,0	5 71,4	2 66,7	129 62,0
aGVHH	28 58,3	8 34,7	24 63,1	15 65,2	9 52,9	8 66,6	10 58,8	3 50,0	8 80,0	1 25,0	5 71,4	2 66,7	121 93,8
aGVHH I-II	11 22,9	5 21,7	12 31,5	9 39,1	5 29,4	4 75,0	5 29,4	0 0	5 50,0	1 25,0	2 28,5	1 33,3	60 49,6
aGVHH III-IV	18 37,5	4 17,3	15 39,4	8 34,7	5 29,4	4 75,0	5 29,4	3 50,0	5 50,0	0 0	4 57,1	2 66,7	73 60,3
cGVHH	9 18,7	3 13,0	5 13,1	3 13,0	6 35,2	0 0	4 23,5	0 0	3 30,0	1 25,0	1 14,2	1 33,3	36 27,9
cGVHH IS	6 12,5	1 4,3	3 7,8	2 8,6	6 35,2	0 0	3 17,6	0 0	3 30,0	1 25,0	1 14,2	1 33,3	27 75,0
Ölüm	29 60,4	12 52,1	19 50,0	15 65,2	11 64,7	10 83,3	7 41,1	5 83,3	8 80,0	1 25,0	4 57,1	1 33,3	30 48,4
Relaps	15 31,2	11 47,8	13 34,2	7 30,4	5 29,4	6 50,0	5 28,4	1 16,7	2 20,0	1 25,0	0 0	0 0	66 31,7

GVHH gelişen hastalarda, AML’de en sık haploidentik nakillerde (%65,2), ALL’de MRD yapılan hastalarda (%70,5) ve MDS’de MRD nakillerinde (%80) görüldü. GVHH gelişen ALL-MRD grubunda %100 (n:12) myeloablatif hazırlık rejimi ve %50’sinde (n:6) >40 yaş verici kullanıldı. GVHH gelişen MDS-MRD hastalarında %100 (n:8) >40 yaş verici kullanıldı. aGVHH gelişen AML hastalarında en sık haploidentik (%65,2) , ALL hastalarında MUD nakillerinde (%66,6) ve MDS’de MRD nakillerinde (%80) görüldü. ALL-MUD nakillerinde aGVHH gelişenlerin %100 (n:8)’ünde myeloablatif hazırlık rejimi ve MDS-MRD aGVHH gelişen hastalarında %100’ünde >40 yaş verici kullanıldı. cGVHH gelişen hastalarda, AML’de en sık MRD nakillerinde (%18,7), ALL’de MRD nakillerinde (%35,2) ve MDS’de %33,3 haploidentik nakillerinde görüldü. cGVHH gelişen AML-MRD grubunda %100’ünde myeloablatif hazırlık rejimi, %77,7 (n:7)’inde aGVHH öyküsü, ALL-MRD grubunda %100’ünde myeloablatif hazırlık rejimi ve %50’sinde aGVHH öyküsü ve >40 yaş verici kullanıldı. Ölüm gelişen hastalarda, AML’de en sık haploidentik nakillerinde (%65,2), ALL ‘de en sık MUD nakillerinde (%83,3) ve MDS’de MMUD nakillerinde (%57,1) ‘inde görüldü. Ölüm gerçekleşen ALL-MUD nakillerinde %100 myeloablatif hazırlık rejimi ve MDS-MMUD nakillerinde %75’inde alıcı yaşı ≥ 65 idi.

6.3. GRFS, OS ve PFS Dağılımı ve GRFS’yi Etkileyen Faktörler

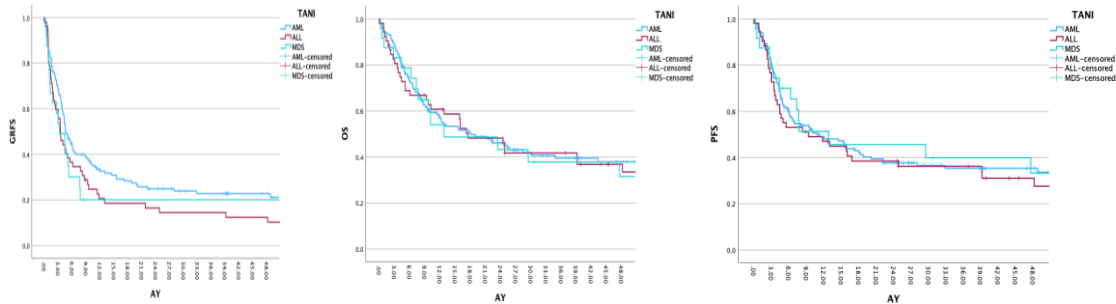
GRFS tüm hastalarda 30. günde %83,2, 100. günde %60,5, 6. ayda %40,6, 1. yılda %28,1 ve 2. yılda %21,5 idi. Tüm hastaların ortanca GRFS sonlanım olayı süresi 4,4. aydı. OS tüm hastalarda 30. günde % 93,2, 100. günde % 84,4, 6. ayda % 72,1, 1. yılda % 57,6 ve 2. yılda %46,4 ‘idi. PFS tüm hastalarda 30. günde % 93,8, 100. günde %75,8, 6. ayda % 59, 1. yılda % 48,2 ve 2. yılda % 38,7‘idi.

Nakil ve tanı grupları arasındaki ilk GRFS sonlanım noktası Tablo 6.9’da gösterilmiştir. Tüm populasyonda görülen GRFS sonlanım olaylarının dağılımı %31,3 aGVHH III/IV (n:65), %27,4 relaps (n:57), %14,9 ölüm (n:31) ve % 5,3 (n:11) sistemik immunsupresif tedavi gerektiren cGVHH idi. (**p: 0,010**).

Tablo 6.9. Nakil Tiplerine Göre Primer Hastalıklarda İlk GVHD ve Relaps Olmaksızın Sağkalım (GFRS) Sonlanım Olaylarının Dağılımı

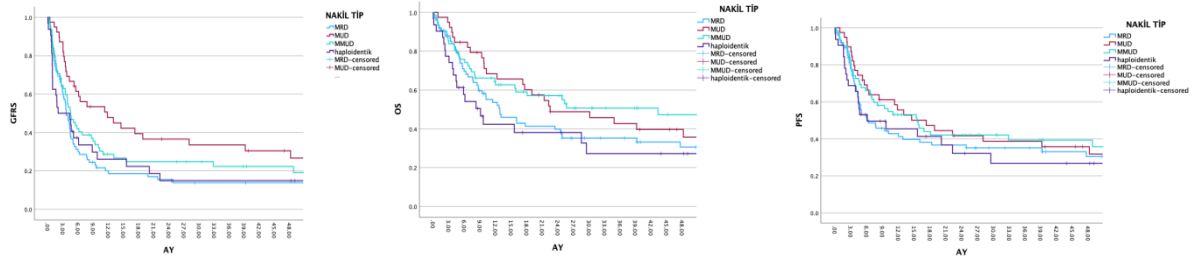
	MRD			MUD			MMUD			Haploidentik		
	AML	ALL	MDS	AML	ALL	MDS	AML	ALL	MDS	AML	ALL	MDS
GRFS’de ilk gerçekleşen sonlanım olayı n,%												
aGVHH III/IV	16 64,0	4 16,0	5 20,0	2 40,0	3 60,0	0 0	14 60,9	5 21,7	4 17,4	7 58,3	3 25,0	2 16,7
Sitemik IS cGVHH	1 16,7	5 83,3	0 0	0 0	0 0	1 100,0	1 33,3	2 66,7	0 0	1 100	0 0	0 0
Relaps	13 68,4	5 26,3	1 5,3	11 64,7	5 29,4	1 5,9	12 80,0	3 20,0	0 0	6 100	0 0	0 0
Ölüm	9 69,2	2 15,4	2 15,4	1 25,0	3 75,0	0 0	2 28,6	3 42,8	2 28,6	4 57,1	3 42,9	0 0
p	0,031			0,021			0,251			0,378		

Tanı grupları arasında, nakil tipinden bağımsız olarak GRFS oranları AML’de 30. günde %84,8, 100. günde %65,2 6. ayda %43,9, 1. yılda %32,6, ve 2. yılda %21,2’ idi. AML’de hastaların yarısında GRFS olayı ortalanca 4,5 ayda gerçekleşti. ALL’de 30. günde % 78,8, 100. günde %51,9, 6. ayda %34,6, 1. yılda %18,5 ve 2. yılda % 10,3’ idi. ALL’de hastaların yarısında GRFS olayı ortalanca 3,4. ayda gerçekleşti. MDS’de ise 30 günde % 79,2, 100. günde % 44,6, 6. ayda %25,1, 1. ve 2. yılda % 20,1 idi. MDS’de hastaların yarısında GRFS olayı ortalanca 3,2 ayda gerçekleşti. Tanı grupları ile GRFS, OS ve PFS oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi (p: 0,143, p:0,691 ve p: 0,850). Nakil tipinden bağımsız GRFS dağılımı Şekil 6.1’de gösterilmiştir.



Şekil 6.1. Nakilden Bağımsız Hastalık Tiplerinde GRFS, OS ve PFS

Tanıdan bağımsız nakil tiplerinde hastaların %50’inde GRFS ortalanca süresi (ay) MRD için 3,61, **MUD için 11,8**, MMUD için 4,5 ve haploidentik nakiller için 2,03’ idi. Tüm zaman dilimlerinde nakil tiplerinde GFRS karşılaştırılmasında MUD nakillerinde artmış GFRS oranı istatistiksel olarak anlamlı bulundu (**p:0,035**). OS ve PFS ‘de nakil tipleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (p:0,088 ve p: 0,518) Nakil tiplerine göre GRFS, OS ve PFS dağılımları Şekil 6.2’de gösterilmiştir.

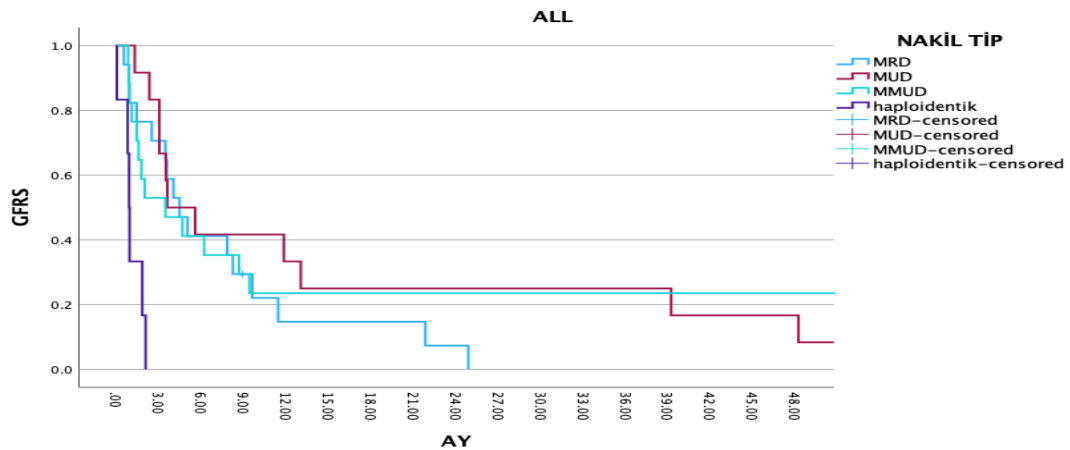


Şekil 6.2. Tanıdan Bağımsız Nakil Tiplerinde GRFS, OS ve PFS Dağılımı

Tanı gruplarının nakil tiplerine göre GRFS'ye etkisi incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı olarak farklı bulundu (p: 0,016) Ancak OS ve PFS'de istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (p: 0,760 ve p:0,829).ALL/haploidentik nakillerinde azalmış GRFS oranları diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı görüldü. Tanı grupları ve nakil tipleri arasında GRFS dağılımı Tablo 6.10 ve GRFS ve ALL'de nakil tiplerine göre GRFS dağılımı Şekil 6.3'de gösterilmiştir.

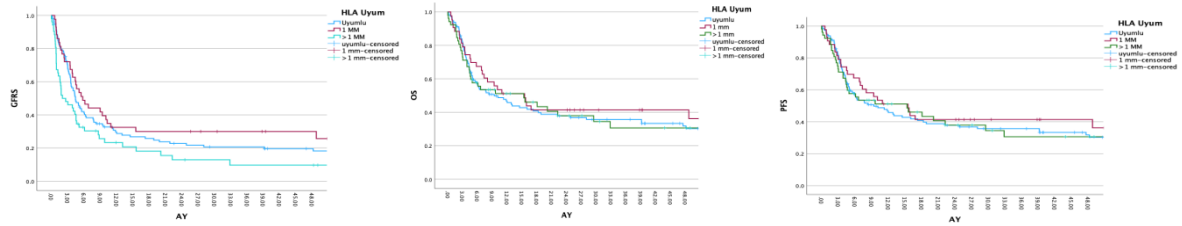
Tablo 6.10. Primer Hastalık/Nakil Tiplerine Göre GRFS Oranları

	+30.gün (%)	+100.gün (%)	+6. ay (%)	+1. yıl (%)	+2 yıl (%)	%50 GRFS,ay	p
AML/MRD	83,0	55,3	27,7	21,1	18,7	3,6	0,087
AML/MUD	91,3	82,6	64,9	51,0	36,5	17,2	
AML/MMUD	92,1	73,7	47,4	33,6	26,8	5,4	
AML/Haplo	66,9	60,9	43,0	33,5	19,1	4,6	
ALL/MRD	82,4	64,7	41,2	14,7	7,4	4,4	<0,001
ALL/MUD	91,7	58,3	41,7	33,3	25,0	3,5	
ALL/MMUD	76,5	47,1	35,3	23,5	23,5	3,4	
ALL/Haplo	33,3	0	0	0	0	0,8	
MDS/MRD	90,0	46,7	23,3	11,7	11,7	2,9	0,250
MDS/MUD	75,0	75,0	50,0	0	0	7,7	
MDS/MMUD	18,7	14,3	0	0	0	1,3	
MDS/Haplo	66,7	66,7	0	0	0	5,1	



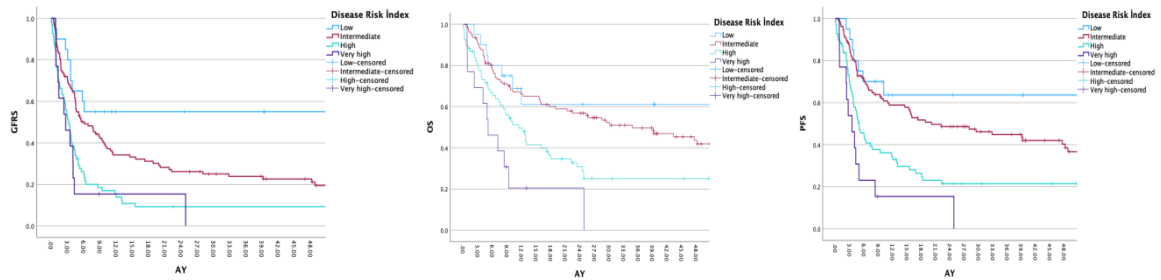
Şekil 6.3. ALL'de Nakil Tiplerine Göre GRFS Dağılımı

HLA uyumsuzluğunda azalmış GFRS oranı istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p:0.034$). 1 lokusta uyumsuzluk varlığı daha GFRS oranı için anlamlı görüldü. Hastaların yarısında GFRS sonlanım olayı geçen süre (ay), HLA tam uyumlularda 4,4, 1 lokus uyumsuzlukta 5,7 ve >1 lokus uyumsuzlukta 2,0' idi. HLA uyum/uyumsuzluk varlığında OS ve PFS oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi ($p:0,161$ ve $p:0,752$). HLA uyum/uyumsuzluk ve GFRS, OS ve PFS oranlarının dağılımı Şekil 6.4 'te gösterilmiştir.

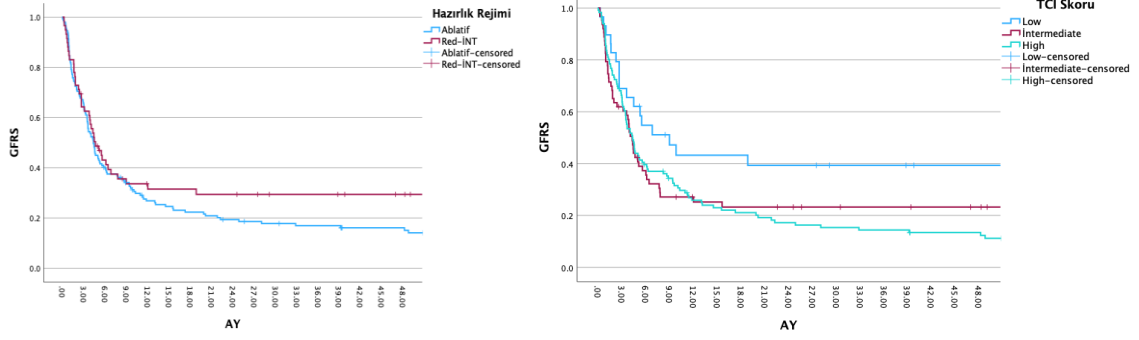


Şekil 6.4. HLA Uyumunda veya Uyumsuzluğunda GFRS, OS ve PFS Dağılımı

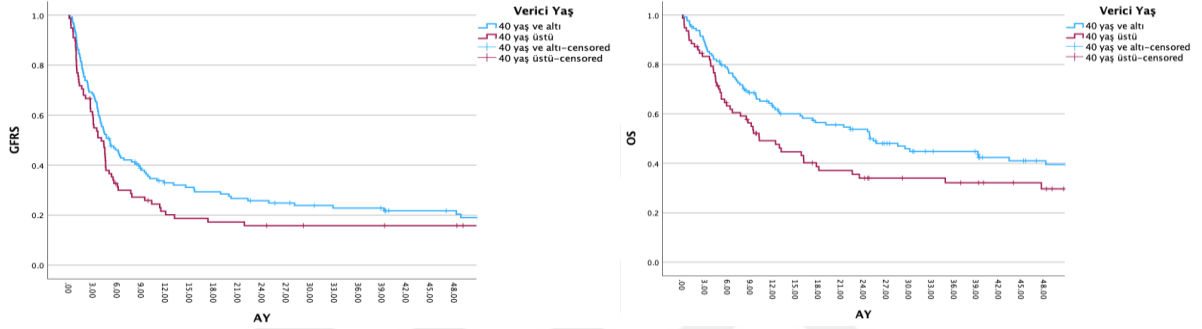
Tek değişkenli analizde primer hastalık riks skorlamasında risk arttıkça GRFS, OS ve PFS'de istatistiksel olarak anlamlı olarak azalma olduğu görüldü ($p<0,001$, Şekil 6.5). Hazırlık rejimleri arasında ve TCI skorları arasında GRFS açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p: 0,198$, $p:0,059$). Hazırlık rejimi ile OS ve PFS arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p:0,553$ ve $p:0,82$). TCI skoru ile OS ve PFS arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p: 0,265$ ve $p:0,197$). Verici yaş grupları arasında (≤ 40 yaş vs >40 yaş) GRFS ve PFS açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p:0,096$ ve $p:0,218$). Ancak artmış verici yaşı ile azalmış OS istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p:0,046$). Alıcı yaşı ile (≥ 65 vs <65) GRFS ve PFS arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p: 0,238$ vs $p:0,126$). Ancak ≥ 65 üzeri alıcıları da azalmış OS istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p:0,007$). DRI'de GRFS, OS ve PFS dağılımı Şekil 6.5. 'te gösterilmiştir. Hazırlık rejimi ve TCI skorunun GRFS Dağılımı Şekil 6.6'de gösterilmiştir. Verici yaşının GRFS ve OS dağılımı Şekil 6.7'da gösterilmiştir. Alıcı yaşında GRFS ve OS dağılımı Şekil 6.8'de gösterilmiştir.



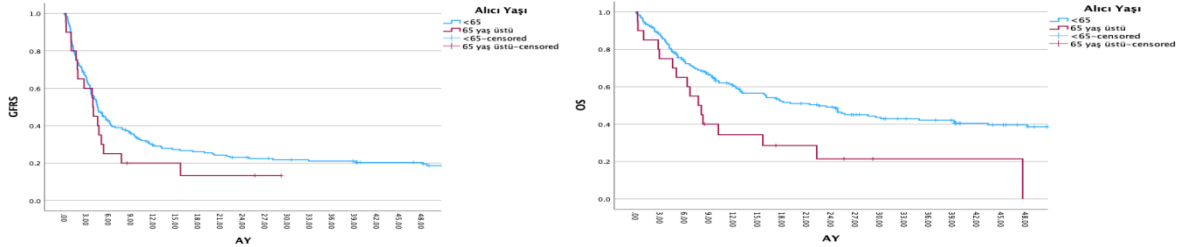
Şekil 6.5. DRI'nin GRFS, OS ve PFS'ye Göre Dağılımı



Şekil 6.6. Hazırlık Rejimi ve TCI skorunun GRFS Dağılımı



Şekil 6.7. Verici Yaşında GRFS ve OS Dağılımı



Şekil 6.8. Alıcı Yaşında GRFS ve OS

6.4. Alıcı ve Vericide HLA Antijenlerinin Dağılımı

Alıcı ve vericide en sık eksprese olan HLA-A antijenleri sırasıyla A2, A24(9),A3, A1 ve A11 olarak görüldü. Primer hastalık dağılımları arasında HLA-A69(28) antijeni ALL’de azalmış ekspresyonu istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p: 0,041). Alıcıda eksprese olan diğer HLA-A antijenleri ile primer hastalıklardaki dağılımda istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi. Alıcı ve vericide HLA-A antijen dağılımı Tablo 6.11’de gösterilmiştir.

Tablo 6.11. Alıcı ve Vericide HLA-A Antijenlerinin Primer Hastalıklara Göre Dağılımı

		AML		ALL		MDS		p	TOPLAM	
		n	%	n	%	n	%		n	%
Alıcı HLA-A 1	Yok	107	81,1	45	86,5	19	79,2	0,626	171	82,2
	Var	25	18,9	7	13,5	5	20,8		37	17,8
Verici HLA-A 1	Yok	108	81,9	46	88,7	18	75	0,465	172	82,6
	Var	24	18,1	6	11,5	6	25		36	17,4
Alıcı HLA-A11	Yok	114	86,4	48	92,3	18	75,0	0,121	180	86,5
	Var	18	13,6	4	7,7	6	25,0		28	13,5
Verici HLA-A11	Yok	111	84,1	47	90,4	16	66,7	0,033	174	83,6
	Var	21	15,9	5	9,6	8	33,3		34	16,4
Alıcı HLA-A 2	Yok	88	66,7	29	55,8	13	54,2	0,263	130	62,5
	Var	44	33,3	23	44,2	11	45,8		78	37,5
Verici HLA-A 2	Yok	90	68,2	30	57,7	12	50	0,147	132	63,4
	Var	42	31,8	22	42,3	12	50		76	36,6
Alıcı HLA-A 23(9)	Yok	117	88,7	50	96,2	22	91,7	0,278	189	90,4
	Var	15	11,3	2	3,8	2	8,3		19	9,6
Verici HLA-A 23(9)	Yok	121	91,7	48	92,3	21	87,5	0,768	190	91,3
	Var	11	8,3	4	7,7	3	12,5		18	8,7
Alıcı HLA-A 24(9)	Yok	94	71,3	34	65,4	16	66,7	0,714	144	69,2
	Var	38	28,7	18	34,6	8	33,3		64	30,8
Verici HLA-A 24(9)	Yok	87	66,0	30	57,7	18	75	0,819	135	64,9
	Var	45	34,0	22	42,3	6	25		73	34,1
Alıcı HLA-A 2403	Yok	130	98,5	50	96,2	24	100	0,588	203	97,6
	Var	2	1,5	2	3,8	0	0		5	2,4
Verici HLA-A 2403	Yok	131	99,3	51	98,1	23	95,8	0,412	205	98,6
	Var	1	0,7	1	1,9	1	4,2		3	1,4
Alıcı HLA-A 25(10)	Yok	131	99,3	51	98,1	24	100	0,672	206	99,0
	Var	1	0,7	1	1,9	0	0		2	1,0
Verici HLA-A 25(10)	Yok	131	99,3	51	98,1	24	100	0,672	206	99,0
	Var	1	0,7	1	1,9	0	0		2	1,0
Alıcı HLA-A 26(10)	Yok	114	86,4	48	92,3	22	91,7	0,457	184	88,4
	Var	18	13,6	4	7,7	2	8,3		24	11,6
Verici HLA-A 26(10)	Yok	116	87,9	46	88,7	22	91,7	0,867	184	88,4
	Var	16	12,1	6	11,5	2	8,3		24	11,6
Alıcı HLA-A 29(19)	Yok	130	98,5	50	96,2	24	100	0,448	204	98,1
	Var	2	1,5	2	3,8	0	0		4	1,9
Verici HLA-A 29(19)	Yok	130	98,5	50	96,2	24	100	0,448	204	98,1
	Var	2	1,5	2	3,8	0	0		4	1,9
Alıcı HLA-A3	Yok	97	73,5	40	76,9	21	87,5	0,290	158	75,9
	Var	35	26,5	12	23,1	3	12,5		50	24,1
Verici HLA-A3	Yok	100	75,8	40	76,9	22	91,7	0,242	162	77,8
	Var	32	24,2	12	23,1	2	8,3		46	22,2
Alıcı HLA-A30(19)	Yok	126	95,5	49	94,2	23	95,8	0,929	198	95,2
	Var	6	4,5	3	5,8	1	4,2		10	4,8
Verici HLA-A30(19)	Yok	126	95,5	49	94,2	23	95,8	0,929	198	95,2
	Var	6	4,5	3	5,8	1	4,2		10	4,8
Alıcı HLA-A31(19)	Yok	128	97,0	50	96,2	24	100	0,639	202	97,1
	Var	4	3,0	2	3,8	0	0		6	2,9
Verici HLA-A31(19)	Yok	127	96,2	50	96,2	24	100	0,623	201	96,6
	Var	5	3,8	2	3,8	0	0		7	3,4
Alıcı HLA-A32(19)	Yok	120	91,0	48	92,3	23	95,8	0,713	191	91,8
	Var	12	9,0	4	7,7	1	4,2		17	8,2
Verici HLA-A32(19)	Yok	121	91,7	50	96,2	23	95,8	0,477	194	93,3
	Var	11	8,3	2	3,8	1	4,2		14	6,7

Tablo 6.11. (Devamı) Alıcı ve Vericide Primer Hastalıklara Göre HLA-A Antijen Dağılımı

		AML		ALL		MDS		p	TOPLAM	
		n	%	n	%	n	%		n	%
Alıcı HLA-A33(19)	Yok	124	93,9	50	96,2	24	100	0,413	198	95,2
	Var	8	6,1	2	3,8	0	0		10	4,8
Verici HLA-A33(19)	Yok	124	93,9	51	98,1	24	100	0,250	199	95,7
	Var	8	6,1	1	1,9	0	0		9	4,3
Alıcı HLA-A66(10)	Yok	130	98,5	52	100	24	100	0,559	206	99,0
	Var	2	1,5	0	0	0	0		2	1,0
Verici HLA-A66(10)	Yok	130	98,5	52	100	24	100	0,559	206	99,0
	Var	2	1,5	0	0	0	0		2	1,0
Alıcı HLA-A68(28)	Yok	124	93,9	47	90,4	21	87,5	0,461	193	92,7
	Var	8	6,1	5	9,6	3	12,5		15	7,3
Verici HLA-A68(28)	Yok	120	91,0	50	96,2	22	91,7	0,482	192	91,8
	Var	12	9,0	2	3,8	2	8,3		16	8,2
Alıcı HLA-A69(28)	Yok	130	98,5	52	100	22	91,7	0,041	204	98,1
	Var	2	1,5	0	0	2	8,3		4	1,9
Verici HLA-A69(28)	Yok	130	98,5	52	100	24	100	0,559	206	99,0
	Var	2	1,5	0	0	0	0		2	1,0
Total		132	100	52	100	24	100		208	100

Alıcı ve vericide HLA-B antijen dağılımı tablo 6.12’de gösterilmiştir. Alıcı ve vericide en sık eksprese olan HLA-B antijenleri sırasıyla HLA-B 35, B 51(5), B44 (12), B18 ve B 8 ‘idi. Primer hastalık dağılımları arasında HLA-B51(5) ve HLA-B63(15) ise en sık ALL hastalarında eksprese edilmesi istatistiksel olarak anlamlı bulundu (Tablo 6.12). Diğer HLA-B antijenleri ile primer hastalıklardaki dağılımda istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi.

Tablo 6.12. Alıcı ve Vericide HLA-B Antijenlerinin Primer Hastalıklara Göre Dağılımı

		AML		ALL		MDS		p	TOPLAM	
		n	%	n	%	n	%		n	%
Alıcı HLA-B13	Yok	125	94,7	47	90,4	23	95,8	0,500	195	93,8
	Var	7	5,3	5	9,6	1	4,2		13	6,2
Verici HLA-B13	Yok	126	95,5	47	90,4	23	95,8	0,388	196	94,2
	Var	6	4,5	5	9,6	1	4,2		12	5,8
Alıcı HLA-B15	Yok	131	99,2	52	100	24	100	0,749	207	99,5
	Var	1	0,8	0	0	0	0		1	0,5
Verici HLA-B15	Yok	132	100	52	100	24	100	*	208	100
	Var	0	0	0	0	0	0		0	0
Alıcı HLA-B18	Yok	118	89,4	44	84,6	20	83,3	0,546	182	87,5
	Var	14	10,6	8	15,4	4	16,7		26	12,5
Verici HLA-B18	Yok	113	85,6	44	84,6	21	87,5	0,946	178	85,6
	Var	19	14,4	8	15,4	3	12,5		30	14,4
Alıcı HLA-B27	Yok	126	95,5	50	96,2	23	95,8	0,977	199	95,7
	Var	6	4,5	2	3,8	1	4,2		9	4,3
Verici HLA-B27	Yok	126	95,5	50	96,2	23	95,8	0,977	199	95,7
	Var	6	4,5	2	3,8	1	4,2		9	4,3
Alıcı HLA-B35	Yok	82	62,1	41	78,8	15	62,5	0,088	138	66,3
	Var	50	37,9	11	21,2	9	37,5		70	33,7
Verici HLA-B35	Yok	82	62,1	39	75,0	14	58,3	0,199	145	69,7
	Var	50	37,9	13	25,0	10	41,7		73	30,1
Alıcı HLA-B37	Yok	130	98,5	49	94,2	24	100	0,170	203	97,6
	Var	2	1,5	3	5,8	0	0		5	2,4
Verici HLA-B37	Yok	130	98,5	49	94,2	24	100	0,170	203	97,6
	Var	2	1,5	3	5,8	0	0		5	2,4
Alıcı HLA-B38(16)	Yok	124	93,9	51	98,1	24	100	0,250	199	95,7
	Var	8	6,1	1	1,9	0	0		9	4,3
Verici HLA-B38(16)	Yok	124	93,9	51	98,1	24	100	0,250	199	95,7
	Var	8	6,1	1	1,9	0	0		9	4,3

Tablo 6.12. (Devamı) Alıcı ve Vericide HLA-B Antijenlerinin Primer Hastalıklara Göre Dağılımı

		AML		ALL		MDS		p	TOPLAM	
		n	%	n	%	n	%		n	%
Alıcı HLA-B39(16)	Yok	128	97,0	51	98,1	22	91,7	0,333	201	96,6
	Var	4	3,0	1	1,9	2	8,3		7	3,4
Verici HLA-B39(16)	Yok	129	97,3	52	100	21	95,8	0,008	202	97,1
	Var	3	2,7	0	0	3	4,2		6	2,9
Alıcı HLA-B41	Yok	126	95,5	51	98,1	23	95,8	0,704	200	96,1
	Var	6	4,5	1	1,9	1	4,2		8	3,9
Verici HLA-B41	Yok	126	95,5	51	98,1	23	95,8	0,704	200	96,1
	Var	6	4,5	1	1,9	1	4,2		8	3,9
Alıcı HLA-B42	Yok	129	97,3	52	100	24	100	0,416	205	98,6
	Var	3	2,7	0	0	0	0		3	1,4
Verici HLA-B42	Yok	129	97,3	52	100	24	100	0,416	205	98,6
	Var	3	2,7	0	0	0	0		3	1,4
Alıcı HLA-B44(12)	Yok	113	85,6	41	78,8	21	95,8	0,471	175	84,1
	Var	19	14,4	11	21,2	3	4,2		33	15,9
Verici HLA-B44(12)	Yok	115	87,1	41	78,8	21	95,8	0,343	177	85,1
	Var	17	12,9	11	21,2	3	4,2		31	14,9
Alıcı HLA-B48	Yok	131	99,2	52	100	24	100	0,749	207	99,5
	Var	1	0,8	0	0	0	0		1	0,5
Verici HLA-B48	Yok	131	99,2	52	100	24	100	0,749	207	99,5
	Var	1	0,8	0	0	0	0		1	0,5
Alıcı HLA-B49(21)	Yok	121	91,7	49	94,2	21	95,8	0,605	192	91,8
	Var	11	8,3	3	5,8	3	4,2		16	8,2
Verici HLA-B49(21)	Yok	120	90,9	49	94,2	21	95,8	0,598	190	91,3
	Var	12	9,1	3	5,8	3	4,2		18	8,7
Alıcı HLA-B50(21)	Yok	126	95,5	51	98,1	24	100	0,420	201	96,6
	Var	6	4,5	1	1,9	0	0		7	3,4
Verici HLA-B50(21)	Yok	126	95,5	51	98,1	24	100	0,420	201	96,6
	Var	6	4,5	1	1,9	0	0		7	3,4
Alıcı HLA-B51(5)	Yok	100	75,8	30	57,7	18	75,0	0,047	148	71,2
	Var	32	24,2	22	42,3	6	25,0		60	28,8
Verici HLA-B51(5)	Yok	99	75,0	31	59,6	19	79,2	0,078	149	71,6
	Var	33	25,0	21	40,4	5	20,8		59	28,4
Alıcı HLA-B52(5)	Yok	125	94,7	47	90,6	22	91,7	0,544	194	93,3
	Var	7	5,3	5	9,4	2	8,3		14	6,7
Verici HLA-B52(5)	Yok	126	95,5	47	90,6	21	95,8	0,277	194	93,3
	Var	6	4,5	5	9,4	3	4,2		14	6,7
Alıcı HLA-B53	Yok	130	98,5	51	98,1	24	100	0,802	205	98,6
	Var	2	1,5	1	1,9	0	0		3	1,4
Verici HLA-B53	Yok	130	98,5	51	98,1	24	100	0,802	205	98,6
	Var	2	1,5	1	1,9	0	0		3	1,4
Alıcı HLA-B55(22)	Yok	121	91,7	50	96,2	23	95,8	0,477	194	93,3
	Var	11	8,3	2	3,8	1	4,2		14	6,7
Verici HLA-B55(22)	Yok	121	91,7	50	96,2	23	95,8	0,477	194	93,3
	Var	11	8,3	2	3,8	1	4,2		14	6,7
Alıcı HLA-B57(17)	Yok	129	97,3	49	94,2	23	95,8	0,483	201	96,6
	Var	3	2,7	3	5,8	1	4,2		7	3,4
Verici HLA-B57(17)	Yok	128	97,0	49	94,2	23	95,8	0,682	200	96,1
	Var	4	3,0	3	5,8	1	4,2		8	3,9
Alıcı HLA-B58(17)	Yok	129	97,3	52	100	23	95,8	0,418	204	98,1
	Var	3	2,7	0	0	1	4,2		4	1,9
Verici HLA-B58(17)	Yok	129	97,3	52	100	23	95,8	0,418	204	98,1
	Var	3	2,7	0	0	1	4,2		4	1,9
Alıcı HLA-B60(40)	Yok	127	96,2	50	96,2	23	95,8	0,996	200	96,1
	Var	5	3,8	2	3,8	1	4,2		8	3,9
Verici HLA-B60(40)	Yok	128	97,0	50	96,2	23	95,8	0,937	201	96,6
	Var	4	3,0	2	3,8	1	4,2		7	3,4
Alıcı HLA-B61(40)	Yok	126	95,5	50	96,2	22	91,7	0,678	198	95,2
	Var	6	4,5	2	3,8	2	8,3		10	4,8
Verici HLA-B61(40)	Yok	128	97,0	50	96,2	23	95,8	0,937	201	96,6
	Var	4	3,0	2	3,8	1	4,2		7	3,4

Tablo 6.12. (Devamı) Alıcı ve Vericide HLA-B Antijenlerinin Primer Hastalıklara Göre Dağılımı

		AML		ALL		MDS		p	TOPLAM	
		n	%	n	%	n	%		n	%
Alıcı HLA-B62(15)	Yok	128	97,0	51	98,1	24	100	0,649	203	97,6
	Var	4	3,0	1	1,9	0	0		5	2,4
Verici HLA-B62(15)	Yok	129	97,3	51	98,1	24	100	0,757	204	98,1
	Var	3	2,7	1	1,9	0	0		4	1,9
Alıcı HLA-B63(15)	Yok	131	99,2	48	92,3	24	100	0,016	203	97,6
	Var	1	0,8	4	7,7	0	0		5	2,4
Verici HLA-B63(15)	Yok	131	99,2	49	94,2	24	100	0,064	204	98,1
	Var	1	0,8	3	5,8	0	0		4	1,9
Alıcı HLA-B64(14)	Yok	130	98,5	52	100	24	100	0,559	206	99,0
	Var	2	1,5	0	0	0	0		2	1,0
Verici HLA-B64(14)	Yok	130	98,5	52	100	24	100	0,559	206	99,0
	Var	2	1,5	0	0	0	0		2	1,0
Alıcı HLA-B65(14)	Yok	126	95,5	52	100	23	95,8	0,298	201	96,6
	Var	6	4,5	0	0	1	4,2		7	3,4
Verici HLA-B65(14)	Yok	126	95,5	52	100	23	95,8	0,298	201	96,6
	Var	6	4,5	0	0	1	4,2		7	3,4
Alıcı HLA-B7	Yok	120	90,9	48	92,3	22	91,7	0,953	190	91,3
	Var	12	9,1	4	7,7	2	8,3		18	8,7
Verici HLA-B7	Yok	118	89,4	48	92,3	22	91,7	0,812	188	90,4
	Var	14	10,6	4	7,7	2	8,3		20	9,6
Alıcı HLA-B75(15)	Yok	131	99,2	51	98,1	23	95,8	0,412	205	98,6
	Var	1	0,8	1	1,9	1	4,2		3	1,4
Verici HLA-B75(15)	Yok	131	99,2	52	100	23	95,8	0,207	206	99,0
	Var	1	0,8	0	0	1	4,2		2	1,0
Alıcı HLA-B8	Yok	116	87,9	49	94,2	22	91,7	0,417	187	89,9
	Var	16	12,1	3	5,8	2	8,3		21	10,1
Verici HLA-B8	Yok	116	87,9	49	94,2	22	91,7	0,417	187	89,9
	Var	16	12,1	3	5,8	2	8,3		21	10,1
Total		132	100	52	100	24	100		208	100

*Moleküler HLA tiplendirmede HLA-B 15:29:01 (n:1)

**İstatiksel olarak hesaplanamadı

Alıcıda en sık eksprese olan HLA-C antijenleri sırasıyla HLA-Cw7,Cw4, Cw12, Cw6 ve Cw15’idi. Vericide ise sırasıyla HLA-Cw4,Cw7,Cw12,Cw6 ve Cw15’idi. HLA-C antijenleri ile primer hastalıklardaki dağılımda istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi. Alıcı ve vericide HLA-C antijen dağılımı Tablo 6.13’te gösterilmiştir.

Tablo 6.13. Alıcı ve Vericide HLA-C Antijenlerinin Primer Hastalıklara Göre Dağılımı

		AML		ALL		MDS		p	TOPLAM	
		n	%	n	%	n	%		n	%
Alıcı HLA-Cw1	Yok	120	90,9	51	98,1	22	91,7	0,233	193	92,7
	Var	12	9,1	1	1,9	2	8,3		15	7,3
Verici HLA-Cw1	Yok	121	91,7	52	100	23	95,8	0,087	196	94,2
	Var	11	8,3	0	0	1	4,2		12	5,8
Alıcı HLA-Cw10(3)	Yok	121	91,7	50	96,2	22	91,7	0,556	193	92,7
	Var	11	8,3	2	3,8	2	8,3		15	7,3
Verici HLA-Cw10(3)	Yok	122	92,5	49	94,2	22	91,7	0,890	193	92,7
	Var	10	7,5	3	4,8	2	8,3		15	7,3
Alıcı HLA-Cw12	Yok	104	78,8	40	76,9	17	70,8	0,689	161	77,5
	Var	28	21,2	12	23,1	7	29,2		47	22,5
Verici HLA-Cw12	Yok	104	78,8	39	75	15	62,5	0,225	158	75,9
	Var	28	21,2	13	25	9	37,5		50	24,1
Alıcı HLA-Cw14	Yok	123	93,2	44	84,6	22	91,7	0,190	189	90,4
	Var	9	6,8	8	15,4	2	8,3		19	9,6

Tablo 6.13. (Devamı) Alıcı ve Vericide HLA-C Antijenlerinin Primer Hastalıklara Göre Dağılımı

		AML		ALL		MDS		p	TOPLAM	
		n	%	n	%	n	%		n	%
Verici HLA-Cw14	Yok	123	93,2	44	84,6	22	91,7	0,190	189	90,4
	Var	9	6,8	8	15,4	2	8,3		19	9,6
Alıcı HLA-Cw15	Yok	118	89,4	43	82,7	19	79,2	0,259	180	86,5
	Var	14	10,6	9	17,3	5	20,8		28	13,5
Verici HLA-Cw15	Yok	117	88,7	43	82,7	21	95,8	0,556	181	87,1
	Var	15	11,3	9	17,3	3	4,2		27	12,9
Alıcı HLA-Cw16	Yok	114	86,4	45	86,5	22	91,7	0,771	181	87,1
	Var	18	13,6	7	13,5	2	8,3		27	12,9
Verici HLA-Cw16	Yok	118	89,4	45	86,5	22	91,7	0,773	185	89,0
	Var	14	10,6	7	13,5	2	8,3		23	11,0
Alıcı HLA-Cw17	Yok	123	93,2	51	98,1	23	95,8	0,396	197	94,8
	Var	9	6,8	1	1,9	1	4,2		11	5,2
Verici HLA-Cw17	Yok	123	93,2	51	98,1	23	95,8	0,396	197	94,8
	Var	9	6,8	1	1,9	1	4,2		11	5,2
Alıcı HLA-Cw18	Yok	132	100	51	98,1	24	100	0,222	207	99,5
	Var	0	0	1	1,9	0	0		1	0,5
Verici HLA-Cw18	Yok	132	100	51	98,1	24	100	0,222	207	99,5
	Var	0	0	1	1,9	0	0		1	0,5
Alıcı HLA-Cw2	Yok	123	93,2	48	92,3	22	91,7	0,954	193	92,7
	Var	9	6,8	4	7,7	2	8,3		15	7,3
Verici HLA-Cw2	Yok	124	93,9	48	92,3	22	91,7	0,874	194	93,3
	Var	8	6,1	4	7,7	2	8,3		14	6,7
Alıcı HLA-Cw4	Yok	83	62,9	3913	75	15	62,5	0,276	137	65,9
	Var	49	37,1		25	9	37,5		71	34,1
Verici HLA-Cw4	Yok	86	65,2	3814	73,1	15	62,5	0,526	139	66,9
	Var	46	34,8		26,9	9	37,5		69	33,1
Alıcı HLA-Cw5	Yok	123	93,2	49	94,2	24	100	0,420	196	94,2
	Var	9	6,8	3	4,8	0	0		12	5,8
Verici HLA-Cw5	Yok	121	91,7	49	94,2	23	95,8	0,690	193	92,7
	Var	11	8,3	3	4,8	1	4,2		15	7,3
Alıcı HLA-Cw6	Yok	115	87,1	40	76,9	23	95,8	0,065	178	85,6
	Var	17	12,9	12	23,1	1	4,2		30	14,4
Verici HLA-Cw6	Yok	115	87,1	40	76,9	23	95,8	0,065	178	85,6
	Var	17	12,9	12	23,1	1	4,2		30	14,4
Alıcı HLA-Cw7	Yok	84	63,7	29	55,8	16	66,7	0,541	129	62,1
	Var	48	36,3	23	44,2	8	33,3		79	37,9
Verici HLA-Cw7	Yok	91	69,0	35	67,4	17	70,8	0,951	143	69,8
	Var	41	31,0	17	32,6	7	29,2		65	31,2
Alıcı HLA-Cw8	Yok	125	94,7	52	100	23	95,8	0,241	200	96,1
	Var	7	5,3	0	0	1	4,2		8	3,9
Verici HLA-Cw8	Yok	125	94,7	52	100	23	95,8	0,241	200	96,1
	Var	7	5,3	0	0	1	4,2		8	3,9
Alıcı HLA-Cw9(3)	Yok	125	94,7	49	94,2	23	95,8	0,959	197	94,8
	Var	7	5,3	3	4,8	1	4,2		11	5,2
Verici HLA-Cw9(3)	Yok	127	96,2	50	96,2	23	95,8	0,996	200	96,1
	Var	5	3,8	2	3,8	1	4,2		8	3,9
Total		132	100	52	100	24	100		208	100

Alıcıda en sık eksprese olan HLA-DRB1 antijenleri sırasıyla HLA-DR11(5), DR4, DR7, DR15(2) ve DR17(3) idi. Vericide en sık eksprese olan antijenler sorasıyla HLA-DR11(5), DR4, DR15(2), DR17(3) ve DR7'idi. HLA-DRB1 antijenleri ile primer hastalıklardaki dağılımda istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi. Alıcı ve vericide HLA-DRB1 antijen dağılımı Tablo 6.14'te gösterilmiştir.

Tablo 6.14. Alıcı ve Vericide HLA-DRB1 Antijenlerinin Primer Hastalıklara Göre Dağılımı

		AML		ALL		MDS		p	TOPLAM	
		n	%	n	%	n	%		n	%
Alıcı HLA-DR1	Yok	113	85,6	47	90,4	20	83,3	0,616	180	86,5
	Var	19	14,4	5	9,6	4	16,7		28	13,5
Verici HLA-DR1	Yok	113	85,6	47	90,4	20	83,3	0,616	180	86,5
	Var	19	14,4	5	9,6	4	16,7		28	13,5
Alıcı HLA-DR10	Yok	127	96,2	48	92,3	24	100	0,272	199	95,7
	Var	5	3,8	4	7,7	0	0		9	4,3
Verici HLA-DR10	Yok	128	97,0	49	94,2	24	100	0,405	201	96,6
	Var	4	3,0	3	5,8	0	0		7	3,4
Alıcı HLA-DR11(5)	Yok	77	58,3	31	59,6	14	58,3	0,987	122	58,7
	Var	55	41,7	21	40,4	10	41,7		86	41,3
Verici HLA-DR11(5)	Yok	80	60,6	28	53,8	14	58,3	0,703	122	58,7
	Var	52	39,4	24	46,2	10	41,7		86	41,3
Alıcı HLA-DR12(5)	Yok	127	96,2	50	96,2	24	100	0,623	201	96,6
	Var	5	3,8	2	3,8	0	0		7	3,4
Verici HLA-DR12(5)	Yok	127	96,2	50	96,2	24	100	0,623	201	96,6
	Var	5	3,8	2	3,8	0	0		7	3,4
Alıcı HLA-DR13	Yok	117	88,6	43	82,7	22	91,7	0,441	182	87,5
	Var	15	11,4	9	17,3	2	8,3		26	12,5
Verici HLA-DR13	Yok	114	86,4	42	80,8	22	91,7	0,415	178	85,6
	Var	18	13,6	10	19,2	2	8,3		30	14,4
Alıcı HLA-DR14	Yok	115	87,1	48	92,3	21	87,5	0,604	184	88,5
	Var	17	12,9	4	7,7	3	12,5		24	11,5
Verici HLA-DR14	Yok	116	87,9	49	94,2	21	87,5	0,428	186	89,4
	Var	16	12,1	3	5,8	3	12,5		22	10,6
Alıcı HLA-DR15(2)	Yok	113	85,6	41	78,8	20	83,3	0,536	174	83,7
	Var	19	14,4	11	21,2	4	16,7		34	16,3
Verici HLA-DR15(2)	Yok	110	83,6	42	80,8	20	83,3	0,585	170	81,7
	Var	22	16,4	10	19,2	4	16,7		38	18,3
Alıcı HLA-DR16(2)	Yok	120	90,9	47	90,4	20	83,3	0,522	187	89,9
	Var	12	9,1	5	9,6	4	16,7		21	10,1
Verici HLA-DR16(2)	Yok	120	90,9	47	90,4	20	83,3	0,522	187	89,9
	Var	12	9,1	5	9,6	4	16,7		21	10,1
Alıcı HLA-DR17(3)	Yok	107	81,1	48	92,3	21	87,5	0,150	176	84,6
	Var	25	18,9	4	7,7	3	12,5		32	15,4
Verici HLA-DR17(3)	Yok	106	80,3	47	90,4	21	87,5	0,216	174	83,7
	Var	26	19,7	5	9,6	3	12,5		34	16,3
Alıcı HLA-DR18(3)	Yok	130	98,5	51	98,1	24	100	0,802	205	98,6
	Var	2	1,5	1	1,9	0	0		3	1,4
Verici HLA-DR18(3)	Yok	130	98,5	52	100	24	100	0,559	206	99,0
	Var	2	1,5	0	0	0	0		2	1,0
Alıcı HLA-DR4	Yok	90	68,2	39	75	18	75	0,582	147	70,7
	Var	42	31,8	13	25	6	25		61	29,3
Verici HLA-DR4	Yok	92	69,7	43	82,7	18	75	0,195	153	73,6
	Var	40	30,3	9	17,3	6	25		55	26,4
Alıcı HLA-DR7	Yok	112	84,8	44	84,6	18	75	0,475	174	83,7
	Var	20	15,2	8	15,4	6	25		34	16,3
Verici HLA-DR7	Yok	113	85,6	44	84,6	18	75	0,422	175	84,1
	Var	19	14,4	8	15,4	6	25		33	15,8
Alıcı HLA-DR8	Yok	128	97,0	49	94,2	23	95,8	0,682	200	96,2
	Var	4	3,0	3	5,8	1	4,2		8	3,8
Verici HLA-DR8	Yok	128	97,0	49	94,2	23	95,8	0,682	200	96,2
	Var	4	3,0	3	5,8	1	4,2		8	3,8
Alıcı HLA-DR9	Yok	129	97,7	51	98,1	24	100	0,757	204	98,1
	Var	3	2,3	1	1,9	0	0		4	1,9
Verici HLA-DR9	Yok	129	97,7	51	98,1	24	100	0,757	204	98,1
	Var	3	2,3	1	1,9	0	0		4	1,9
Total		132	100	52	100	24	100		208	100

Alıcı ve vericide en sık ekprese olan HLA-DQB1 antijenleri sırasıyla HLA-DQ7 (3), DQ5 (1), DQ2, DQ6(1) ve DQ 8(3) idi. HLA-DQB1 antijenleri ile primer hastalıklardaki dağılımda istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi. Alıcı ve vericide HLA-DQB1 antijen dağılımı Tablo 6.15'te gösterilmiştir.

Tablo 6.15. Alıcı ve Vericide HLA-DQB1 Antijenlerinin Primer Hastalıklara Göre Dağılımı

		AML		ALL		MDS		p	TOPLAM	
		n	%	n	%	n	%		n	%
Alıcı HLA-DQ2	Yok	91	69,6	4111	78,8	15	62,5	0,267	147	70,7
	Var	41	30,4		21,2	9	37,5		61	29,3
Verici HLA-DQ2	Yok	92	69,9	4012	76,9	15	62,5	0,404	147	70,7
	Var	40	30,1		23,1	9	37,5		61	29,3
Alıcı HLA-DQ4	Yok	122	92,5	48	92,3	22	91,7	0,992	192	91,8
	Var	10	7,5	4	7,7	2	8,3		16	8,2
Verici HLA-DQ4	Yok	122	92,5	50	96,2	22	91,7	0,626	194	93,3
	Var	10	7,5	2	3,8	2	8,3		14	6,7
Alıcı HLA-DQ5(1)	Yok	81	61,3	33	63,5	13	54,2	0,737	127	61,0
	Var	51	38,7	19	36,5	11	45,8		81	39,0
Verici HLA-DQ5(1)	Yok	82	62,1	34	65,4	14	58,3	0,831	130	62,5
	Var	50	37,9	18	34,6	10	41,7		78	37,5
Alıcı HLA-DQ6(1)	Yok	105	79,5	35	67,3	21	87,5	0,092	161	77,4
	Var	27	20,5	17	32,7	3	12,5		47	22,6
Verici HLA-DQ6(1)	Yok	100	75,8	33	63,5	20	83,3	0,120	153	73,5
	Var	32	24,2	19	36,5	4	16,7		55	26,5
Alıcı HLA-DQ7(3) 1	Yok	68	51,5	23	44,2	14	58,3	0,482	105	50,4
	Var	64	48,5	29	55,8	10	41,7		103	49,6
Verici HLA-DQ7(3) 1	Yok	68	51,5	21	40,4	14	58,3	0,260	103	49,6
	Var	64	48,5	31	59,6	10	41,7		105	50,4
Alıcı HLA-DQ8(3)	Yok	102	77,2	44	84,6	20	83,3	0,483	166	79,8
	Var	30	22,8	8	15,4	4	16,7		42	20,2
Verici HLA-DQ8(3)	Yok	105	79,5	46	88,4	20	83,3	0,359	171	82,2
	Var	27	20,5	6	11,6	4	16,7		37	17,8
Alıcı HLA-DQ9(3)	Yok	124	93,9	49	94,2	23	95,8	0,935	196	94,2
	Var	8	6,1	3	5,8	1	4,2		12	5,8
Verici HLA-DQ9(3)	Yok	124	93,9	49	94,2	23	95,8	0,935	196	94,2
	Var	8	6,1	3	5,8	1	4,2		12	5,8
Total		132	100	52	100	24	100		208	100

HLA-DPB1 lokusunun antijenik karşılığı olmaması nedeniyle antijenik tiplendirme yapılamamıştır.

6.5. Tek Değişkenli Analizlerde Alıcı/Vericide En Sık Ekprese Olan Antijenlerin GVHH, Mortalite, Relaps ve GRFS'ye Etkisi

Alıcı ve vericide en sık ekprese olan antijenler GVHH, mortalite, relaps ve GRFS sonlanım noktaları arasındaki istatistiksel olarak analiz edilmiştir.

6.5.1. Alıcı ve Verici HLA-A Lokus Antijenlerinin GVHH, Mortalite, Relaps ve GRFS'ye Etkisi

HLA-A lokusunda alıcı ve vericide en sık eksprese olan HLA-A1, A11, A2, A24(9) ve A3 antijenleri tanıdan bağımsız ve alıcı ve verici ekspresyonuna göre GVHH, mortalite, relaps ve GRFS sonlanım olayları arasındaki ilişki Tablo 6.16'da gösterilmiştir

Tablo 6.16. Tanıdan Bağımsız Alıcı ve Verici HLA-A1, A11, A2, A24(9) ve A3 Antijenlerinin Karşılaştırılması

			GVHH				Ölüm				Relaps				GRFS			
			Yok		Var		Yok		Var		Yok		Var		Yok		Var	
			n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Alıcı*	A1	Yok	69	87,3	102	79,1	69	80,2	102	83,6	116	81,7	55	83,3	38	86,4	133	81,1
		Var	10	12,7	27	20,9	17	19,8	20	16,4	26	18,3	11	16,7	6	13,6	31	18,9
	p		0,140				0,583				0,847				0,510			
	A11	Yok	66	83,5	114	88,4	74	86,0	106	86,9	120	84,5	60	90,9	38	86,4	142	86,6
		Var	13	16,5	15	11,6	12	14,0	16	13,1	22	15,5	6	9,1	6	13,6	22	13,4
	p		0,877				1,000				0,276				1,000			
	A2	Yok	53	67,1	77	59,7	51	59,3	79	64,8	80	56,3	50	75,8	25	56,8	105	64,0
		Var	26	32,9	52	40,3	35	40,7	43	35,2	62	43,7	16	24,2	19	43,2	59	36,0
	p		0,305				0,468				0,009				0,386			
	A24(9)	Yok	55	69,6	89	69,0	59	68,6	85	69,7	97	68,3	47	71,2	31	70,5	113	68,9
		Var	24	30,4	40	31,0	27	31,4	37	30,3	45	31,7	19	28,8	13	29,5	51	31,1
Verici**	A1	Yok	70	88,6	102	79,1	70	81,4	102	83,6	117	82,4	55	83,3	38	86,4	134	81,7
		Var	9	11,4	27	20,9	16	18,6	20	16,4	25	17,6	11	16,7	6	13,6	30	18,3
	p		0,091				0,712				1,000				0,654			
	A11	Yok	66	83,5	108	83,7	72	83,7	102	83,6	116	81,7	58	87,9	36	81,8	138	84,1
		Var	13	16,5	21	16,3	14	16,3	20	16,4	26	18,3	8	12,1	8	18,2	26	15,9
	p		1,000				1,000				0,317				0,818			
	A2	Yok	52	65,8	80	62,0	49	57,0	83	68,0	83	58,5	49	74,2	23	52,3	109	66,5
		Var	27	34,2	49	48,0	37	43,0	39	32,0	59	41,5	17	25,8	21	47,7	55	33,5
	p		0,657				0,110				0,031				0,112			
	A24(9)	Yok	52	65,8	83	64,3	58	67,4	77	63,1	91	64,1	44	66,7	30	68,2	105	64,0
		Var	27	34,2	46	35,7	28	32,6	45	36,9	51	35,9	22	33,3	14	31,8	59	36,0
	p		0,882				0,557				0,757				0,723			
	A3	Yok	59	74,7	103	79,8	63	73,3	99	81,1	112	78,9	50	75,8	31	70,5	131	79,9
		Var	20	25,3	26	20,2	23	26,7	23	18,9	30	21,1	16	24,3	13	29,5	33	20,1
			0,394				0,181				0,720				0,219			

*Alıcıda antijen varlığı: Alıcı/verici +/+ veya +/- ekspresyon alt tiplerini kapsamaktadır

**Vericide antijen varlığı: Alıcı/verici +/+ ve ya -/+ ekspresyon alt tiplerini kapsamaktadır

Tüm nakillerde tanıdan bağımsız olarak alıcı ve/veya vericide HLA-A2 relaps sıklığında azalma için istatistiksel olarak anlamlı görüldü. (Tablo 6.16). Tanıdan bağımsız olarak HLA-A2 ekspresyon alt tip analizinde +/+ (70) %21,4 (n:15), +/- (n:8) %12,5 (n:1) ve -/- (n:6) 'da %33,3 (n:2)'sinde relaps gelişmiştir (p:0,055).

Primer hastalıklarına göre HLA-A1 antijenlerinin alıcı ve/veya vericideki antijen ekspresyonu ve ekspresyon alt tiplerine göre GVHH, mortalite, relaps ve GRFS sonlanım noktaları arasındaki analiz Tablo 6.17 ve Tablo 6.18’de gösterilmiştir.

Tablo 6.17. Alıcı ve /veya Vericide HLA-A1 Antijeninin Tanı Grupları İçinde Karşılaştırma

			AML				ALL				MDS			
			HLA-A1				HLA-A1				HLA-A1			
			Yok		Var		Yok		Var		Yok		Var	
			n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Alıcı*	GVHH	Yok	47	43,9	6	24,0	17	37,8	1	14,3	5	26,3	3	60,0
		Var	60	56,1	19	76,0	28	62,2	6	85,7	14	73,7	2	40,0
	p		0,109				0,399				0,289			
	Ölüm	Yok	46	43,0	11	44,0	16	35,6	3	42,9	7	36,8	3	60,0
		Var	61	57,0	14	46,0	29	64,4	4	57,1	12	63,2	2	40,0
	p		1,000				0,697				0,615			
	Relaps	Yok	70	65,4	16	64,0	30	66,7	5	71,4	16	84,2	5	100
		Var	37	34,6	9	36,0	15	33,3	2	28,6	3	15,8	0	0
Verici**	p		1,000				1,000				1,000			
	GRFS	Yok	29	27,1	3	12,0	5	11,1	1	14,3	4	21,1	2	40,0
		Var	78	72,9	22	88,0	40	89,9	6	85,7	15	78,9	3	60,0
	p		0,184				1,000				0,568			
	GVHH	Yok	48	44,0	5	21,7	17	37,8	1	14,3	5	27,8	3	50
		Var	61	56,0	18	78,3	28	62,2	6	85,7	13	72,2	3	50
	p		0,061				0,224				0,317			
	Ölüm	Yok	47	43,1	10	43,5	16	35,6	3	42,9	7	38,9	3	50,0
Verici**		Var	62	56,9	13	56,5	29	64,4	4	57,1	11	61,1	3	50,0
	p		1,000				0,709				0,633			
	Relaps	Yok	72	66,1	14	60,9	30	66,7	5	71,4	15	83,3	6	100
		Var	37	33,9	9	39,1	15	33,3	2	28,6	3	16,7	0	0
	p		0,638				0,803				0,285			
	GRFS	Yok	29	26,6	3	13,0	5	11,1	1	14,3	4	22,2	2	33,3
		Var	80	73,4	20	87,0	40	89,9	6	85,7	14	78,2	4	67,7
	p		0,194				0,807				0,586			

*Alıcıda antijen varlığı: Alıcı/verici ++ veya +/- ekspresyon alt tiplerini kapsamaktadır

**Vericide antijen varlığı: Alıcı/verici ++ ve ya -/+ ekspresyon alt tiplerini kapsamaktadır

Tablo 6.18. Tanı Gruplarına ve Alıcı/Verici HLA-A1 Ekspresyon Alt Tiplerine Göre Karşılaştırılması

		GVHH				Ölüm				Relaps				GRFS			
		Yok		Var		Yok		Var		Yok		Var		Yok		Var	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
AML (n:132)	+/+	5	22,7	17	77,3	10	45,5	12	54,3	14	63,6	8	36,4	3	13,6	19	86,4
	+/-	1	33,3	2	66,7	1	33,3	2	66,7	2	66,7	1	33,3	0	0	3	100
	-/+	0	0	1	100	0	0	1	100	0	0	1	100	0	0	1	100
	-/-	47	44,3	59	55,7	46	43,4	60	56,6	70	66,0	36	34,0	29	27,4	77	72,6
	p	0,233				0,819				0,587				0,364			
ALL (n:52)	+/+	1	14,3	6	85,7	3	42,9	4	57,1	5	71,4	2	28,6	1	14,3	6	85,7
	-/-	17	37,8	28	62,2	16	35,6	29	64,4	30	66,7	15	23,3	5	11,1	40	88,9
	p	0,224				0,709				0,803				0,807			
MDS (n:24)	+/+	3	60,0	2	40,0	3	60,0	2	40,0	5	100	0	0	2	40,0	3	60,0
	-/+	0	0	1	100	0	0	1	100	1	100	0	0	0	0	1	100
	-/-	5	27,8	13	72,2	7	38,9	11	61,1	15	83,0	3	16,7	4	22,2	14	77,8
	p	0,309				0,481				0,565				0,604			

Tanı grupları arasında HLA-A1 alıcı ve/veya vericideki ekspresyonunda ve ekspresyon alt tip analizinde nakil sonuçları açısından istatistiksel fark görülmedi (Tablo 6.17 ve Tablo 6.18). Ancak hastalıkların HLA-A1 ekspresyon alt tiplerinin nakil tiplerine göre analizinde, MDS’de MUD nakillerinde, +/+ (n:3) ekspresyonuna sahip hastalarda mortalite %0, -/- ekspresyonu olanlarda (n:1) mortalite %100 idi (**p: 0,046**). Aynı hasta grubu ve nakilde +/+ (n:3)’de relaps oranı %0 iken -/- olan grupta relaps oranı %100 idi (**p:0,046**). AML ve ALL’de nakil tipleri ve alıcı/verici ekspresyonu arasında sonuçlar noktasında istatistiksel anlamlı bir fark görülmedi.

Primer hastalıklarına göre HLA-A11 antijenlerinin alıcı ve/veya vericideki antijen ekspresyonu ve ekspresyon alt tiplerine göre GVHH, mortalite, relaps ve GRFS sonuçları arasındaki analiz Tablo 6.19 ve Tablo 6.20’de gösterilmiştir.

Tablo 6.19. Alıcı ve/veya Vericide HLA-A11 Antijeninin Tanı Grupları İçinde Karşılaştırma

			AML				ALL				MDS			
			HLA-A11				HLA-A11				HLA-A11			
			Yok		Var		Yok		Var		Yok		Var	
			n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Alıcı*	GVHH	Yok	46	40,4	7	38,9	14	29,2	4	100	6	33,3	2	33,3
		Var	68	59,6	11	61,1	34	70,8	0	0	12	66,7	4	66,7
	p		1,000				0,004				1,000			
	Ölüm	Yok	49	43,0	8	44,4	18	37,5	1	25,0	7	38,9	3	50,0
		Var	65	57,0	10	55,6	30	62,5	3	75,0	11	61,1	3	50,0
	p		1,000				0,618				0,633			
	Relaps	Yok	73	64,0	13	72,2	31	64,6	4	100	16	88,9	5	83,3
		Var	41	36,0	5	27,8	17	35,4	0	0	2	11,1	1	16,7
Verici**	p		0,601				0,147				0,722			
	GRFS	Yok	28	24,6	4	22,2	5	10,4	1	25	5	27,8	1	16,7
		Var	86	75,4	14	77,8	43	89,6	3	75	13	72,2	5	83,3
	p		0,830				0,380				0,586			
	GVHH	Yok	46	41,4	7	33,3	14	29,8	4	80,0	6	37,5	2	25,0
		Var	65	58,6	14	66,7	33	70,2	1	20,0	10	62,5	6	75,0
	p		0,629				0,025				0,540			
	Ölüm	Yok	48	43,2	9	42,9	17	36,2	2	40,0	7	43,8	3	37,5
Verici**		Var	63	56,8	12	57,1	30	63,8	3	60,0	9	56,3	5	62,5
	p		1,000				0,866				0,770			
	Relaps	Yok	72	64,9	14	66,7	30	63,8	5	100	14	87,5	7	87,5
		Var	39	35,1	7	33,3	17	36,2	0	0	2	12,5	1	12,5
	p		1,000				0,101				1,000			
	GRFS	Yok	27	24,3	5	23,8	4	8,5	2	40,0	5	31,3	1	12,5
		Var	84	75,7	16	76,2	43	91,5	3	60,0	11	68,7	7	87,5
	p		1,000				0,036				0,317			

*Alıcıda antijen varlığı: Alıcı/verici +/+ ve ya +/- ekspresyon alt tiplerini kapsamaktadır

**Vericide antijen varlığı: Alıcı/verici +/+ veya +/- ekspresyon alt tiplerini kapsamaktadır

Tablo 6.20. Tanı Gruplarına ve Alıcı/Verici HLA-A11 Ekspresyon Alt Tiplerine Göre Karşılaştırılması

		GVHH				Ölüm				Relaps				GRFS			
		Yok		Var		Yok		Var		Yok		Var		Yok		Var	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
AML (n:132)	+/+	6	37,5	10	62,5	6	37,5	10	62,5	11	68,8	5	31,3	3	18,8	13	81,2
	+/-	1	50,0	1	50,0	2	100	0	0	2	100	0	0	1	50,0	1	50,0
	-/+	1	20,0	4	80,0	3	60,0	2	40,0	3	75,0	1	25,0	2	40,0	3	60,0
	-/-	45	41,3	64	58,7	46	42,2	63	57,8	70	64,2	39	35,8	26	23,9	83	76,1
	p	0,794				0,326				0,738				0,644			
ALL (n:52)	+/+	4	100	0	0	1	25,0	3	75,0	4	100	0	0	1	25,0	3	75,0
	-/+	0	0	1	100	1	100	0	0	1	100	0	0	1	100	0	0
	-/-	14	29,8	33	70,2	17	36,2	37	63,8	30	63,8	17	36,2	4	8,5	43	91,5
	p	0,014				0,374				0,261				0,012			
MDS (n:24)	+/+	2	33,3	4	66,7	3	50,0	3	50,0	5	83,6	1	16,4	1	16,4	5	83,6
	-/+	0	0	2	100	0	0	2	100	2	100	0	0	0	0	2	100
	-/-	6	37,5	10	62,5	7	43,8	9	56,2	14	87,5	2	12,5	5	31,3	11	68,7
	p	0,570				0,443				0,827				0,543			

ALL’de alıcı ve /veya vericide HLA-A11 varlığında istatistiksel olarak GVHH sıklığında azalma için anlamlı görüldü (Tablo 6.19). ALL’de alıcı/verici HLA-A11 ekspresyon alt tiplerinin analizinde -/- ekspresyonunda artmış GVHH oranı istatistiksel olarak anlamlı görüldü (Tablo:6.5.1.4.). ALL’de HLA-A11 ekspresyon alt tiplerinin nakil tiplerine göre analizinde, MMUD nakillerde +/+ (n:3) ekspresyonunda GVHH oranı %0 (n:0), -/- (n:13) ekspresyonunda % 76,9 (n:10) ve -/+ (n:1) ekspresyonunda %100,’idi (**p:0,032**). ALL’de vericide HLA-A11 ekspresyonu varlığında (+/+ ve ya -/+) azalmış GRFS sonlanım sıklığı ile istatistiksel olarak anlamlı bulundu. ALL’de alıcı/verici HLA-A11 altıp tip analizinde GRFS sonlanım olayı gelişme oranları +/+ ekspresyonda %75, -/+’da %0 ve -/- ‘de %91,5 idi (p:0,012, Tablo 6.20). Ancak bu ilişki nakil tipleri ve alıcı/verici ekspresyon alt tip analizinde istatistiksel olarak anlamlı görülmedi. MDS ve AML’ de alıcı ve/veya vericide HLA-A11 ekspresyonunda ve ekspresyon alt tip analizinde GVHH, mortalite, relaps ve GRFS olayı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi.

Primer hastalıklarına göre HLA-A2 antijenlerinin alıcı ve/veya vericideki antijen ekspresyonu ve ekspresyon alt tiplerine göre GVHH, mortalite, relaps ve GRFS sonlanım noktaları arasındaki analiz Tablo 6.21 ve Tablo 6.22de gösterilmiştir.

Tablo 6.21. Alıcı ve/veya Vericide HLA-A2 Antijeninin Nakil Tipinden Bağımsız Tanı Grupları İçinde Karşılaştırma

			AML				ALL				MDS			
			HLA-A2				HLA-A2				HLA-A2			
			Yok		Var		Yok		Var		Yok		Var	
			n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Alıcı*	GVHH	Yok	36	40,9	17	38,6	12	41,4	6	26,1	5	38,5	3	27,3
		Var	52	59,1	27	61,4	17	48,6	17	73,9	8	61,5	8	72,7
	p		0,852				0,379				0,562			
	Ölüm	Yok	34	38,6	23	52,3	9	31,0	10	43,5	8	61,5	2	18,2
		Var	54	61,4	21	47,7	20	69,0	13	56,5	5	38,5	9	81,8
	p		0,142				0,397				0,032			
	Relaps	Yok	48	54,5	38	86,4	20	69,0	15	65,2	12	92,3	9	81,8
		Var	40	45,5	6	13,6	9	31,0	8	34,8	1	7,7	2	18,2
Verici**	p		<0,001				1,000				0,439			
	GRFS	Yok	17	19,3	15	34,1	3	10,3	3	13,0	5	38,5	1	9,1
		Var	71	80,7	29	65,9	26	89,7	20	87,0	8	61,5	10	90,9
	p		0,084				0,762				0,098			
	GVHH	Yok	36	40,0	17	40,5	12	40,0	6	27,3	4	33,3	4	33,3
		Var	54	60,0	25	59,5	18	60,0	16	72,7	8	66,7	8	66,7
	p		1,000				0,390				1,000			
	Ölüm	Yok	34	37,8	23	54,8	8	26,7	11	50,0	7	58,3	3	25,0
Verici**		Var	56	62,2	19	45,2	22	73,3	11	50,0	5	41,7	9	75,0
	p		0,089				0,144				0,214			
	Relaps	Yok	51	56,7	35	83,3	21	70,0	14	63,6	11	91,7	10	83,3
		Var	39	43,3	7	16,7	9	30,0	8	36,4	1	8,3	2	16,7
	p		0,003				0,767				0,537			
	GRFS	Yok	17	18,9	15	35,7	2	6,7	4	18,2	4	33,3	2	16,7
		Var	73	81,1	27	64,3	28	93,3	18	81,8	8	66,7	10	83,3
	p		0,049				0,199				0,346			

*Alıcıda antijen varlığı: Alıcı/verici ++ ve ya +/- ekspresyon alt tiplerini kapsamaktadır

**Vericide antijen varlığı: Alıcı/verici ++ ve ya -/+ ekspresyon alt tiplerini kapsamaktadır

Tablo 6.22. Tanı Gruplarına ve Alıcı/Verici HLA-A2 Ekspresyon Alt Tiplerine Göre Karşılaştırılması

		GVHH				Ölüm				Relaps				GRFS			
		Yok		Var		Yok		Var		Yok		Var		Yok		Var	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
AML (n:132)	+/+	15	39,5	23	60,5	21	55,3	17	44,7	33	86,8	5	13,2	14	36,8	24	63,2
	+/-	2	33,3	4	66,7	2	33,3	4	66,7	5	83,3	1	16,7	1	16,7	5	83,7
	-/+	2	50,0	2	50,0	2	50,0	2	50,0	2	50,0	2	50,0	1	25,0	3	75,0
	-/-	34	40,5	50	59,5	32	38,1	52	61,9	46	54,8	38	45,2	16	19,0	68	81,0
	p	0,962				0,326				0,004				0,194			
ALL (n:52)	+/+	5	23,8	16	76,3	10	47,6	11	52,4	13	61,9	8	38,1	3	14,3	18	85,7
	+/-	1	50,0	1	50,0	0	0	2	100	2	100	0	0	0	0	2	100
	-/+	1	100	0	0	1	100	0	0	1	100	0	0	1	100	0	0
	-/-	11	39,3	17	60,7	8	28,6	20	71,4	19	67,9	9	32,3	2	7,1	26	92,9
	p	0,327				0,190				0,628				0,035			
MDS (n:24)	+/+	3	27,3	8	72,7	2	18,2	9	81,8	9	81,8	2	18,2	1	0,9	10	90,9
	-/+	1	100	0	0	1	100	0	0	1	100	0	0	1	100	0	0
	-/-	4	33,3	8	66,7	7	58,3	5	41,7	11	91,7	1	8,3	4	33,3	8	66,7
	p	0,336				0,072				0,720				0,085			

AML’de alıcı ve/veya vericide HLA-A2 ekspresyonu varlığında azalmış relaps sıklığı ile ilişkili görüldü. AML’de nakil tipinden bağımsız olarak vericide HLA-A2 ekspresyon varlığında azalmış GRFS olayı ile ilişkili bulundu (Tablo 6.21.) AML’de HLA-A2 ekspresyon alt tip analizinde +/+, +/- ve -/+ varlığında relaps riskinde azalma istatistiksel olarak anlamlı görüldü (Tablo 6.22). Tanı grupları arasında HLA-A2 ekspresyon alt tiplerinin nakil tiplerine göre analizinde ise AML’de MRD nakli yapılan ve ++ (n:15) ekspresyonunda relaps (n:1) oranı %6,7, -/- (n:33) ekspresyonunda %42,4 (n:14)’idi (**p:0,013**). MUD nakillerinde ise ++ (n:7) ekspresyonunda relaps (n:1) oranı %14,3 iken -/- (n:16) ekspresyonunda %62,5 (n:10)’idi (**p:0,033**). Tablo 6.21’de gösterilen vericide HLA-A2 ekspresyonu varlığında AML’de istatistiksel olarak anlamlı azalmış GRFS olayı ekspresyon alt tip analizinde görülmedi. Ancak nakil tipleri ve ekspresyon alt tip analiz edildiğinde AML’de MUD nakillerinde ++ (n:7) ekspresyonunda GRFS olay oranı %28,6 (n:2), -/- (n:16) ekspresyonda GRFS olay oranı %75 (n:12)’idi (**p:0,036**). AML’de nakil tipi ve ekspresyon alt tip analizinde GVHH ve mortalite arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. ALL’de alıcı ve vericide HLA-A2 ekspresyonu yokluğunda (-/-) artmış GRFS olayı ile istatistiksel olarak anlamlı görüldü (Tablo 6.22). ALL’de nakil tipleri ve ekspresyon alt tipleri analiz edildiğinde GVHH, mortalite, relaps ve GRFS olay sıklığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. MDS’de alıcıda HLA-A2 ekspresyonu varlığında (++) ve ya +/- artmış mortalite ile istatistiksel olarak anlamlı bulundu (Tablo 6.21). Ancak bu ilişki alıcı/verici ekspresyon alt tip analizinde istatistiksel olarak anlamlı bulunmamakla birlikte mortalite oranları ++ olanlarda %81,8, -/- olanlarda %41,6 ve +/- ‘da 0 ‘idi (Tablo 6.22). MDS’de nakil tipleri ve ekspresyon alt tipleri analiz edildiğinde MMUD nakil ve ++ (n:3) ekspresyonunda mortalite oranı %100, -/- ekspresyonunda (n:4) mortalite oranı %25 ‘idi (**p:0,047**). MDS’de nakil tipleri ve ekspresyon alt tipleri analiz edildiğinde GVHH, relaps ve GRFS olay sıklığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı.

Primer hastalıklarına göre HLA-A24 (9) antijenlerinin alıcı ve/veya vericideki antijen ekspresyonu ve ekspresyon alt tiplerine göre GVHH, mortalite, relaps ve GRFS sonlanım noktaları arasındaki analiz Tablo 6.23 ve Tablo 6.24’te gösterilmiştir.

Tablo 6.23. Alıcı ve /veya Vericide HLA-A24(9) Antijeninin Tanı Grupları İçinde Karşılaştırma

			AML				ALL				MDS			
			Yok		Var		Yok		Var		Yok		Var	
			n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Alıcı*	GVHH	Yok Var	39 55	41,5 58,9	14 24	36,8 63,2	10 24	29,4 70,6	8 10	44,4 55,6	6 10	37,5 62,5	2 6	25,0 75,0
	p		0,697				0,362				0,540			
	Ölüm	Yok Var	39 55	41,5 58,9	18 20	47,4 52,6	15 19	44,1 55,9	4 14	22,2 77,8	5 11	31,3 68,8	5 3	62,5 37,5
	p		0,565				0,142				0,143			
	Relaps	Yok Var	60 34	63,8 36,2	26 12	68,4 31,6	24 10	70,6 29,4	11 7	61,1 38,9	13 3	81,3 18,7	8 0	100 0
	p		0,689				0,544				0,190			
	GRFS	Yok Var	23 71	24,5 75,5	9 29	23,7 76,3	5 29	14,7 85,3	1 17	5,6 94,4	3 13	18,8 81,3	3 5	37,5 62,5
	p		1,000				0,326				0,317			
Verici**	GVHH	Yok Var	36 51	44,1 58,6	17 28	37,8 62,2	9 21	30,0 70,0	9 13	40,9 59,1	7 11	38,9 61,1	1 5	16,7 83,3
	p		0,712				0,557				0,317			
	Ölüm	Yok Var	38 49	43,7 56,3	19 26	42,2 57,8	14 16	46,7 53,3	5 17	22,7 77,3	6 12	33,3 66,7	4 2	66,7 33,3
	p		1,000				0,090				0,151			
	Relaps	Yok Var	54 33	62,1 37,9	32 13	71,1 28,9	22 8	73,3 26,7	13 9	59,1 40,9	15 3	83,3 16,7	6 0	100 0
	p		0,340				0,372				0,285			
	GRFS	Yok Var	22 65	25,3 74,7	10 35	22,2 77,8	5 25	16,7 83,3	1 21	4,5 95,5	3 15	16,7 83,8	3 3	50,0 50,0
	p		0,831				0,176				0,102			

*Alıcıda antijen varlığı: Alıcı/verici +/- ve ya +/- ekspresyon alt tiplerini kapsamaktadır

**Vericide antijen varlığı: Alıcı/verici +/- ve ya +/- ekspresyon alt tiplerini kapsamaktadır

Tablo 6.24. Tanı Gruplarına ve Alıcı/Verici HLA-A24(9) Ekspresyon Alt Tiplerine Göre Karşılaştırılması

		GVHH				Ölüm				Relaps				GRFS			
		Yok		Var		Yok		Var		Yok		Var		Yok		Var	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
AML (n:132)	+/+	14	38,9	22	61,1	17	47,2	19	52,8	25	69,4	11	30,6	9	25,0	27	75,0
	+/-	0	0	2	100	1	50,0	1	50,0	1	50,0	1	50,0	0	0	2	100
	-/+	3	33,3	6	66,7	2	22,2	7	77,8	7	77,8	2	22,2	1	11,1	8	88,9
	-/-	36	42,4	49	57,6	37	43,5	48	56,5	53	62,4	32	37,6	22	25,9	63	74,1
	p	0,634				0,595				0,701				0,655			
ALL (n:52)	+/+	8	44,4	10	55,6	4	22,2	14	77,8	11	61,1	7	38,9	1	5,6	17	94,4
	+/-	0	0	1	100	0	0	1	100	1	100	0	0	0	0	1	100
	-/+	1	33,3	2	66,7	1	33,3	2	66,7	1	33,3	2	66,7	0	0	3	100
	-/-	9	30,0	21	70,0	14	46,7	16	53,3	22	73,3	8	26,7	5	16,7	25	83,3
	p	0,663				0,320				0,412				0,588			
MDS (n:24)	+/+	1	16,7	5	83,3	4	66,7	2	33,3	6	100	0	0	3	50,0	3	50,0
	+/-	1	50,0	1	50,0	1	50,0	1	50,0	2	100	0	0	0	0	2	100
	-/-	6	37,5	10	66,5	5	31,3	11	68,8	13	81,3	3	18,7	3	18,8	13	81,3
	p	0,570				0,314				0,424				0,223			

Tanı grupları arasında HLA-A24 (9) alıcı ve/veya vericideki ekspresyon ve ekspresyon alt tip analizinde nakil sonlanımları açısından istatistiksel fark görülmedi (Tablo 6.23 ve Tablo

6.24). AML’de HLA-A24(9) ekspresyon alt tiplerinin nakil tiplerine göre analizinde, MUD nakillerinde +/+ (n:5) ekspresyon varlığında relaps oranı %0, -/- (n:18) ekspresyon varlığında %61,1 (n:11)’idi (**p: 0,016**). Aynı hasta grubunda MUD nakillerinde +/+ (n:5) GRFS sonlanım olay oranı %20 (n:1), -/- (n:18) ekspresyon varlığında GRFS sonlanım olay oranı %72,2 (n:13) ‘idi (**p: 0,034**). AML ‘de ekspresyon alt tiplerinin nakil tiplerine göre analizinde GVHH ve mortalite arasında anlamlı fark görülmedi. ALL’de nakil tipi ve alıcı/verici ekspresyon alt tip analizinde ise MRD nakillerinde +/+ ekspresyonunda (n:6) mortalite %100, -/- (n:11) ekspresyonunda mortalite % 45,5 (n:5) ‘idi (**p:0,025**). Aynı tanı grubunda MRD nakillerde +/+ (n:6) ekspresyonunda relaps oranı %66,7 (n:4), -/- (n:11) ekspresyonunda relaps oranı %9,1 (n:1)’idi. (p:0,013). ALL ‘de ekspresyon alt tiplerinin nakil tiplerine göre analizinde GVHH ve GRFS olayı arasında anlamlı fark görülmedi. MDS’de nakil tipi ve alıcı/verici ekspresyonları arasında sonlanım noktalarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı.

Primer hastalıklarına göre HLA-A3 antijenlerinin alıcı ve/veya vericideki antijen ekspresyonu ve ekspresyon alt tiplerine göre GVHH, mortalite, relaps ve GRFS sonlanım noktaları arasındaki analiz Tablo 6.25 ve Tablo 6.26’da gösterilmiştir.

Tablo 6.25. Alıcı ve/veya Vericide HLA-A3 Antijeninin Nakil Tipinden Bağımsız Tanı Grupları İçinde Karşılaştırma

			AML				ALL				MDS			
			HLA-A3				HLA-A3				HLA-A3			
			Yok		Var		Yok		Var		Yok		Var	
			n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Alıcı*	GVHH	Yok	38	39,2	15	42,9	16	40,0	2	16,7	6	28,6	2	66,7
		Var	59	60,8	20	57,1	24	60,0	10	83,3	15	71,4	1	33,3
	p		0,841				0,136				0,190			
	Ölüm	Yok	39	40,2	18	51,4	13	32,5	6	50,0	9	42,9	1	33,3
		Var	58	59,8	17	48,6	27	67,5	6	50,0	12	57,1	2	66,7
	p		0,320				0,270				0,754			
	Relaps	Yok	65	67,0	21	60,0	26	65,0	9	75,0	19	90,5	2	66,7
		Var	32	33,0	14	40,0	14	35,0	3	25,0	2	9,5	1	33,3
	p		0,536				0,517				0,243			
GRFS	Yok	21	21,6	11	31,4	4	10,0	2	16,7	6	28,6	0	0	
	Var	76	78,4	24	68,6	36	90,0	10	83,3	15	71,4	3	100	
p		0,258				0,526				0,285				
Verici**	GVHH	Yok	38	38,0	15	46,9	15	37,5	3	25,0	6	27,3	2	100
		Var	62	62,0	17	53,1	25	62,5	9	75,0	16	72,7	0	0
	p		0,411				0,425				0,037			
	Ölüm	Yok	40	40,0	17	53,1	13	32,5	6	50,0	10	45,5	0	0
		Var	60	60,0	15	46,9	27	67,5	6	50,0	12	54,5	2	100
	p		0,222				0,270				0,212			
	Relaps	Yok	66	66,0	20	62,5	26	65,0	9	75,0	20	90,9	1	59,0
		Var	34	34,0	12	37,5	14	35,0	3	25,0	2	9,1	1	50,0
	p		0,832				0,517				0,094			
GRFS	Yok	21	21,0	11	34,4	4	10,0	2	16,7	6	27,3	0	0	
	Var	79	79,0	21	65,6	36	90,0	10	83,3	16	72,7	2	100	
p		0,155				0,526				0,394				

*Alıcıda antijen varlığı: Alıcı/verici +/+ ve ya +/- ekspresyon alt tiplerini kapsamaktadır

**Vericide antijen varlığı: Alıcı/verici +/+ ve ya -/+ ekspresyon alt tiplerini kapsamaktadır

Tablo 6.26. Tanı Gruplarına ve Alıcı/Verici HLA-A3 Ekspresyon Alt Tiplerine Göre Karşılaştırılması

		GVHH				Ölüm				Relaps				GRFS			
		Yok		Var		Yok		Var		Yok		Var		Yok		Var	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
AML (n:132)	+/+*	15	48,4	16	51,6	16	51,6	15	58,4	19	61,3	12	38,7	10	32,3	21	67,7
	+/-	0	0	4	100	2	50,0	2	50,0	2	50,0	2	50,0	1	25,0	3	75,0
	-/+	0	0	1	100	1	100	0	0	1	100	0	0	1	100	0	0
	-/-	38	39,6	58	60,4	38	39,6	58	60,4	64	66,7	32	33,3	20	20,8	76	79,2
	p	0,236				0,424				0,743				0,186			
ALL (n:52)	+/+	2	18,2	9	81,8	6	54,5	5	45,6	8	72,7	3	27,3	2	18,2	9	81,8
	+/-	0	0	1	100	0	0	1	100	1	100	0	0	0	0	1	100
	-/+	1	100	0	0	0	0	1	100	1	100	0	0	0	0	1	100
	-/-	15	38,5	24	61,5	13	33,3	26	66,7	25	64,1	14	35,9	4	10,3	35	89,7
	p	0,263				0,413				0,729				0,850			
MDS (n:24)	+/+	2	100	0	0	0	0	2	100	1	50,0	1	50,0	0	0	2	100
	+/-	0	0	1	200	1	100	0	0	1	100	0	0	0	0	1	100
	-/-	6	28,6	15	71,4	9	42,9	12	57,1	19	90,5	2	9,5	6	28,6	15	71,4
	p	0,095				0,242				0,236				0,656			

*Moleküler uyumsuzluk olup antijenik uyum olan n:1, nakil tipi MMUD

HLA-A3 alıcı ve/veya vericide ekspresyonunda ve ekspresyon alt tiplerinde hastalık alt tipleri ve sonlanım noktaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi. Primer hastalıkta nakil tipi ve alıcı/verici ekspresyon alt tiplerinin analizinde AML’de MRD naklinde +/+ (n:11) ekspresyonunda GVHH oranı % 36,4 (n:4), -/- (n:37) ekspresyonda % 70,3 (n:26)’idi (**p: 0,041**). AML’de nakil tipleri ve HLA-A3 antijenik ekspresyon alt tipleri arasında mortalite, relaps ve GRFS olay arasında istatistiksel anlamlı bir fark görülmemiştir.

ALL’de ise MUD naklinde GRFS sonlanım olay oranları +/+ (n:2) ekspresyonda %50 (n:1), -/- (n:10) ekspresyonda %100 (n:10) ‘idi (**p:0,020**). MDS’de nakil tipleri ve alıcı/verici ekspresyon alt tip analizinde ise MUD’da +/+ (n:1) ekspresyon varlığında %100 (n:1) mortalite ve -/- ekspresyonunda (n:.) ise mortalite %0’idi (**p:0,046**). Aynı hastalık ve nakil grubunda +/+ (n:1) ekspresyonda relaps %100, -/-’de (n:3) %100’idi (**p:0,046**). MDS’de ise MRD nakillerinde +/+ (n:1) ekspresyon varlığında GVHH %0 iken, -/- (n:9) ekspresyonunda %88,9 (n:8)’idi. (**p:0,035**).

6.5.2. Alıcı ve Verici HLA-B Lokus Antijenlerinin GVHH, Mortalite, Relaps ve GRFS'ye Etkisi

HLA-B lokusunda alıcı ve vericide en sık eksprese olan HLA-B18, B35, B44(12), B51(5) ve B8 antijenleri tanıdan bağımsız ve alıcı ve verici ekspresyonuna göre GVHH, mortalite, relaps ve GRFS sonlanım olayları arasındaki ilişki Tablo 6.27'de gösterilmiştir.

Tablo 6.27. Tanıdan Bağımsız Alıcı ve Vericide HLA-B18, B35, B44(12), B51(5) ve B8 Antijenlerinin Karşılaştırılması

			GVHH				Ölüm				Relaps				GRFS			
			Yok		Var		Yok		Var		Yok		Var		Yok		Var	
			n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Alıcı*	B18	Yok	70	88,6	112	86,8	75	87,2	107	87,7	122	85,9	60	90,9	39	88,6	143	87,2
		Var	9	11,4	17	13,2	11	12,8	15	12,3	20	14,1	6	9,1	5	11,4	21	12,8
	p		0,830				1,000				0,373				1,000			
	B35	Yok	51	64,6	87	67,4	56	65,1	82	67,2	93	65,5	45	68,2	25	56,8	113	68,9
		Var	28	35,4	42	32,6	30	34,9	40	32,8	49	34,5	21	31,8	19	43,2	51	31,1
	p		0,763				0,768				0,754				0,152			
	B44(12)	Yok	65	82,3	110	85,3	73	84,9	102	83,6	115	81,0	60	90,9	38	86,4	137	83,5
		Var	14	16,7	19	14,7	13	15,1	20	16,4	27	19,0	6	9,1	6	13,6	27	16,5
	p		0,564				0,849				0,101				0,817			
	B51(5)	Yok	57	72,2	91	70,5	55	64,0	93	76,2	101	71,1	47	71,2	28	63,6	120	73,2
		Var	22	27,8	38	29,5	31	36,0	29	23,8	41	38,9	19	28,8	16	36,4	44	26,8
Verici**	p		0,875				0,063				1,000				0,261			
	B8	Yok	74	93,7	113	87,6	77	89,5	110	90,2	128	90,1	59	89,4	41	93,2	146	89,0
		Var	5	6,3	16	12,4	9	10,5	12	9,8	14	9,9	7	10,6	3	6,8	18	11,0
	p		0,235				1,000				1,000				0,416			
	B18	Yok	70	88,6	108	83,7	74	86,0	104	85,2	120	84,5	58	87,9	39	88,6	139	84,8
		Var	9	11,4	21	16,3	12	14,0	18	14,8	22	15,5	8	12,1	5	11,4	25	15,2
	p		0,417				1,000				0,672				0,633			
	B35	Yok	48	60,8	87	67,4	54	62,8	81	66,4	91	64,1	44	66,7	24	54,5	111	67,7
		Var	31	39,2	42	32,6	32	37,2	41	33,6	51	35,9	22	33,3	20	45,5	53	32,3
	p		0,370				0,659				0,757				0,113			
	B44(12)	Yok	65	82,3	112	86,8	73	84,9	104	85,2	116	81,7	61	92,4	37	84,1	140	85,4
		Var	14	17,7	17	13,2	13	15,1	18	14,8	26	18,3	5	7,6	7	15,9	24	14,6
Verici**	p		0,424				1,000				0,058				0,814			
	B51(5)	Yok	59	74,7	90	69,8	57	66,3	92	75,4	103	72,5	46	69,7	25	56,8	120	73,2
		Var	20	25,3	39	30,2	29	33,7	30	24,6	39	27,5	20	30,3	19	43,2	44	26,8
	p		0,527				0,162				0,741				0,351			
	B8	Yok	73	92,4	114	88,4	76	88,4	111	91,0	127	89,4	60	90,9	40	90,9	147	89,6
		Var	6	7,6	15	11,6	10	11,6	11	9,0	15	10,6	6	9,1	4	9,1	17	10,4
	p		0,478				0,642				0,810				0,803			

*Alıcıda antijen varlığı: Alıcı/verici +/- ve ya +/- ekspresyon alt tiplerini kapsamaktadır

**Vericide antijen varlığı: Alıcı/verici +/- ve ya +/- ekspresyon alt tiplerini kapsamaktadır

Alıcı ve/veya vericide hastalık alt tiplerinden bağımsız olarak antijenik ekspresyonda GVHH, mortalite, relaps ve GRFS arasından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Primer hastalıklarına göre HLA-B18 antijenlerinin alıcı ve/veya vericideki antijen ekspresyonu ve ekspresyon alt tiplerine göre GVHH, mortalite, relaps ve GRFS sonlanım noktaları arasındaki analiz Tablo 6.28 ve Tablo 6.29'da gösterilmiştir.

Tablo 6.28. Alıcı ve/veya Vericide HLA-B18 Antijeninin Nakil Tipinden Bağımsız Tanı Grupları İçinde Karşılaştırma

			AML				ALL				MDS			
			HLA-B18				HLA-B18				HLA-B18			
			Yok		Var		Yok		Var		Yok		Var	
			n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Alıcı*	GVHH	Yok	47	39,8	6	42,9	17	38,6	1	12,5	6	30,0	2	50,0
		Var	71	60,2	8	67,1	27	61,4	7	87,5	14	70,0	2	50,0
	p		1,000				0,153				0,439			
	Ölüm	Yok	51	43,2	6	42,9	16	36,4	3	37,5	8	40,0	2	50,0
		Var	67	56,8	8	67,1	28	63,6	5	62,5	12	60,0	2	50,0
	p		1,000				0,951				0,711			
	Relaps	Yok	77	65,3	9	64,3	28	63,6	7	87,5	17	85,0	4	100
		Var	41	34,7	5	35,7	16	36,4	1	12,5	3	15,0	0	0
	p		0,943				0,186				0,408			
Verici**	GVHH	Yok	47	41,6	6	31,6	17	38,6	1	12,5	6	28,6	2	66,7
		Var	66	58,4	13	68,4	27	61,4	7	87,5	15	71,4	1	33,3
	p		0,459				0,153				0,190			
	Ölüm	Yok	49	43,4	8	42,1	16	36,4	3	37,5	9	42,9	1	33,3
		Var	64	56,6	11	57,9	28	63,6	5	62,5	12	57,1	2	66,7
	p		1,000				0,951				0,754			
	Relaps	Yok	74	65,5	12	63,2	28	63,6	7	87,5	18	85,7	3	100
		Var	39	34,5	7	26,8	16	36,4	1	12,5	3	14,3	0	0
	p		1,000				0,186				0,484			
	GRFS	Yok	28	24,8	4	21,1	6	13,6	0	0	5	23,8	1	33,3
		Var	85	75,2	15	78,9	38	86,4	8	100	16	76,2	2	66,7
	p		0,726				0,267				0,722			

*Alıcıda antijen varlığı: Alıcı/verici ++ ve ya +/- ekspresyon alt tiplerini kapsamaktadır

**Vericide antijen varlığı: Alıcı/verici ++ ve ya +/- ekspresyon alt tiplerini kapsamaktadır

Tablo 6.29. Tanı Gruplarına ve Alıcı/Verici HLA-B18 Ekspresyon Alt Tiplerine Göre Karşılaştırılması

		GVHH				Ölüm				Relaps				GRFS			
		Yok		Var		Yok		Var		Yok		Var		Yok		Var	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
AML (n:132)	+/+	6	46,2	7	53,8	6	46,2	7	53,8	8	61,5	5	38,5	3	23,1	10	76,9
	+/-	0	0	1	100	0	0	1	100	1	100	0	0	0	0	1	100
	-/+	0	0	6	100	2	33,3	4	66,7	4	66,7	2	33,3	1	16,7	5	83,3
	-/-	47	42,0	65	58,0	49	43,8	63	56,2	73	65,2	39	34,8	28	25,0	84	75,0
	p	0,169				0,787				0,893				0,907			
ALL (n:52)	+/+	1	14,3	6	85,7	2	28,6	5	71,2	6	85,7	1	14,3	0	0	7	100
	+/-	0	0	1	100	1	100	0	0	1	100	0	0	0	0	1	100
	-/+	0	0	1	100	1	100	0	0	1	100	0	0	0	0	1	100
	-/-	17	39,5	26	60,5	15	34,9	28	65,1	27	62,8	16	37,2	6	14,0	37	86,0
	p	0,424				0,294				0,485				0,701			
MDS (n:24)	+/+	2	66,7	1	33,3	1	33,3	2	66,7	3	100	0	0	1	33,3	2	66,7
	+/-	0	0	1	100	1	100	0	0	1	100	0	0	1	100	0	0
	-/+	6	30,0	14	70,0	8	40,0	12	60,0	17	85,0	3	15,0	4	20,0	16	80,0
	p	0,350				0,470				0,710				0,185			

Tanı grupları arasında HLA-B18 alıcı ve/veya vericideki ekspresyonunda ve ekspresyon alt tip analizinde nakil sonuçları açısından istatistiksel fark görülmedi (Tablo 6.28 ve Tablo 6.29). Ancak hastalıkların HLA-B18 ekspresyon alt tiplerinin nakil tiplerine göre analizinde, ALL’de haploidentik nakilde +/- (n:1) ekspresyon varlığında mortalite %0, ancak +/- ekspresyonda (n:5) mortalite %100 olarak görüldü (**p: 0,014**). AML ve MDS hastalarında nakil tipi ve alıcı/vericide HLA-B18 ekspresyon alttip analizinde sonuçlarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi.

Primer hastalıklarına göre HLA-B35 antijenlerinin alıcı ve/veya vericideki antijen ekspresyonu ve ekspresyon alt tiplerine göre GVHH, mortalite, relaps ve GRFS sonuçları arasındaki analiz Tablo 6.30 ve Tablo 6.31’de gösterilmiştir.

Tablo 6.30. Alıcı ve/veya Vericide HLA-B35 Antijeninin Tanı Grupları İçinde Karşılaştırma

			AML				ALL				MDS			
			HLA-B35				HLA-B35				HLA-B35			
			Yok		Var		Yok		Var		Yok		Var	
			n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Alıcı*	GVHH	Yok	32	39,0	21	42,0	13	31,7	5	45,5	6	40,0	2	22,2
		Var	50	51,0	29	58,0	28	68,3	6	54,5	9	60,0	7	77,8
	p		0,855				0,385				0,371			
	Ölüm	Yok	33	40,2	24	48,0	18	43,9	1	9,1	5	33,3	5	55,6
		Var	49	59,8	26	52,0	23	56,1	10	90,1	10	66,7	4	44,4
	p		0,469				0,033				0,285			
	Relaps	Yok	53	64,6	33	66,0	26	63,4	9	81,8	14	93,3	7	77,8
		Var	29	35,4	17	34,0	15	36,6	2	18,2	1	6,7	2	22,2
Verici**	p		1,000				0,248				0,265			
	GRFS	Yok	17	20,7	13	30,0	5	12,2	1	9,1	3	20,0	3	33,3
		Var	65	79,3	35	70,0	36	87,8	10	90,1	12	80,0	6	66,7
	p		0,295				0,777				0,465			
	GVHH	Yok	31	37,8	22	44,0	12	30,8	6	46,2	5	35,7	3	30,0
		Var	51	52,2	28	56,0	27	69,2	7	53,8	9	64,3	7	70,0
	p		0,583				0,313				0,770			
	Ölüm	Yok	34	41,5	23	46,0	16	41,0	3	23,1	4	28,6	6	60,0
		Var	48	58,5	27	74,0	23	59,0	10	76,9	10	72,4	4	40,0
Verici**	p		0,717				0,328				0,124			
	Relaps	Yok	54	65,9	32	64,0	24	61,5	11	84,6	13	92,9	8	80,0
		Var	28	34,1	18	36,0	15	38,5	2	15,4	1	7,1	2	20,0
	p		0,852				0,125				0,348			
	GRFS	Yok	18	22,0	14	28,0	4	10,3	2	15,4	2	14,3	4	40,0
		Var	64	78,0	36	72,0	35	99,7	11	84,7	12	85,7	6	60,0
	p		0,531				0,776				0,151			

*Alıcıda antijen varlığı: Alıcı/verici +/- ve ya +/- ekspresyon alt tiplerini kapsamaktadır

**Vericide antijen varlığı: Alıcı/verici +/- ve ya +/- ekspresyon alt tiplerini kapsamaktadır

Tablo 6.31. Tanı Gruplarına ve Alıcı/Verici HLA-B35 Ekspresyon Alt Tiplerine Göre Karşılaştırılması

		GVHH				Ölüm				Relaps				GRFS			
		Yok		Var		Yok		Var		Yok		Var		Yok		Var	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
AML (n:132)	+/+*	20	42,6	27	57,4	23	48,9	24	51,1	31	66,0	16	34,0	14	29,8	33	70,2
	+/-	1	33,3	2	66,7	1	33,3	2	66,7	2	66,7	1	33,3	1	33,3	2	66,7
	-/+	2	66,7	1	33,3	0	0	3	100	1	33,3	2	66,7	0	0	3	100
	-/-	30	38,0	49	62,0	33	41,8	46	58,2	52	65,8	27	34,2	17	21,5	62	78,5
	p	0,752				0,377				0,713				0,532			
ALL (n:52)	+/+ *	3	33,3	6	66,7	1	11,1	8	88,9	7	77,8	2	22,2	1	11,1	8	88,9
	+/-	2	100	0	0	0	0	2	100	2	100	0	0	0	0	2	100
	-/+	3	75,0	1	25,0	2	50,0	2	50,0	4	100	0	0	1	25,5	3	75,0
	-/-	10	27,0	27	73,0	16	43,2	21	56,8	22	59,5	15	40,5	4	10,8	33	89,2
	p	0,055				0,196				0,222				0,803			
MDS (n:24)	+/+	2	22,2	7	77,8	5	55,6	4	44,4	7	77,8	2	22,2	3	33,3	6	66,7
	-/+	1	100	0	0	1	100	0	0	1	100	0	0	1	100	0	0
	-/-	5	35,7	9	64,3	4	28,6	10	71,4	13	92,9	1	7,1	2	14,3	12	85,7
	p	0,281				0,212				0,525				0,123			

*HLA-B lokusunda moleküler uyumsuzluk, nakil tipi MMUD

AML’de nakil tipi ve alıcı/verici HLA-B35 ekspresyon alt tip analizinde MRD nakillerinde +/+ (n:16) ekspresyonda GVHH oranı % 37,5 (n:6),-/- (n:32) ekspresyonunda ise %75 (n:24) idi (**p:0,025**). AML’de nakil tipi ve ekspresyon alt tip analizinde mortalite, relaps ve GRFS olayları arasında istatistiksel bir fark bulunmadı. ALL’de alıcıda HLA-B35 ekspresyonunda (+/+ ve ya +/-) artmış mortalite ile istatistiksel olarak anlamlı bulundu (Tablo 6.30). Ancak bu ilişki alıcı/verici ekspresyon alttip analizinde anlamlı bulunmadı (Tablo 6.31). ALL ve MDS’de de nakil tipi ve antijen ekspresyon alt tip analizinde GVHH, mortalite, relaps ve GRFS olayı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

Primer hastalıklarına göre HLA-B51(5) antijenlerinin alıcı ve/veya vericideki antijen ekspresyonu ve ekspresyon alt tiplerine göre GVHH, mortalite, relaps ve GRFS sonlanım noktaları arasındaki analiz Tablo 6.32 ve Tablo 6.33’de gösterilmiştir.

Tablo 6.32. Alıcı ve/veya Vericide HLA-B51(5) Antijeninin Tanı Grupları İçinde Karşılaştırma

			AML				ALL				MDS			
			HLA-B51(5)				HLA-B51(5)				HLA-B51(5)			
			Yok		Var		Yok		Var		Yok		Var	
			n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Alıcı*	GVHH	Yok Var	39 61	39,0 62,0	14 18	43,8 56,2	12 18	40,0 60,0	6 16	27,3 72,7	6 12	33,3 66,7	2 4	33,3 66,7
	p		0,681				0,341				1,000			
	Ölüm	Yok Var	39 61	39,0 62,0	18 14	56,2 43,8	8 22	26,7 73,3	11 11	50,0 50,0	8 10	44,4 55,6	2 4	33,3 66,7
	p		0,104				0,144				0,633			
	Relaps	Yok Var	65 35	65,0 35,0	21 11	65,6 34,4	19 11	63,3 36,7	16 6	72,7 27,3	17 1	94,4 5,6	4 2	66,7 33,3
	p		1,000				0,558				0,075			
	GRFS	Yok Var	21 79	21,0 79,0	11 21	34,4 65,6	2 28	6,7 93,3	4 18	18,2 81,8	5 13	27,8 72,2	1 5	16,7 83,3
	p		0,155				0,199				0,586			
Verici**	GVHH	Yok Var	39 60	39,4 60,6	14 19	42,4 57,6	13 18	41,9 58,1	5 16	23,8 76,2	7 12	36,8 63,2	1 4	20,0 80,0
	p		0,838				0,239				0,477			
	Ölüm	Yok Var	40 59	40,4 59,6	17 16	51,5 48,5	8 23	25,8 74,2	11 10	52,4 47,6	9 10	47,4 52,6	1 4	20,0 80,0
	p		0,312				0,078				0,269			
	Relaps	Yok Var	65 34	65,7 34,3	21 12	63,6 36,4	20 11	64,5 35,5	15 6	71,4 28,6	18 1	94,7 5,3	3 2	60,0 40,0
	p		0,836				0,765				0,037			
	GRFS	Yok Var	21 78	21,2 78,8	11 22	33,3 66,7	2 29	6,5 93,7	4 17	19,0 81,0	6 13	31,6 68,4	0 5	0 100
	p		0,167				0,163				0,147			

*Alıcıda antijen varlığı: Alıcı/verici +/- ve ya +/- ekspresyon alt tiplerini kapsamaktadır

**Vericide antijen varlığı: Alıcı/verici +/- ve ya +/- ekspresyon alt tiplerini kapsamaktadır

Tablo 6.33. Tanı Gruplarına ve Alıcı/Verici HLA-B51(5) Ekspresyon Alt Tiplerine Göre Karşılaştırılması

		GVHH				Ölüm				Relaps				GRFS			
		Yok		Var		Yok		Var		Yok		Var		Yok		Var	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
AML (n:132)	+/+	14	45,2	27	54,8	17	54,8	14	45,2	20	64,5	11	35,5	11	35,5	20	64,5
	+/-	0	0	1	100	1	100	0	0	1	100	0	0	0	0	1	100
	-/+	0	0	2	100	0	0	2	100	1	50,0	1	50,0	0	0	2	100
	-/-	39	39,2	59	60,8	39	39,2	59	60,8	64	65,3	34	34,7	21	21,4	77	78,6
	p	0,505				0,171				0,863				0,319			
ALL (n:52)	+/+	4	20,0	16	80,0	11	55,0	9	45,0	14	70,0	6	30,0	4	20,0	16	80,0
	+/-	2	100	0	0	0	0	2	100	2	100	0	0	0	0	2	100
	-/+	1	100	0	0	0	0	1	100	1	100	0	0	0	0	1	100
	-/-	11	37,9	18	62,1	8	27,6	21	72,4	18	62,1	11	37,9	2	6,9	27	93,1
	p	0,053				0,129				0,597				0,492			
MDS (n:24)	+/+	1	20,0	4	80,0	1	20,0	4	80,0	3	60,0	2	40,0	0	0	5	100
	+/-	1	100	0	0	1	100	0	0	1	100	0	0	1	100	0	0
	-/-	6	33,3	12	66,7	8	44,4	10	55,6	17	94,4	1	5,6	5	27,8	13	62,2
	p	0,301				0,298				0,111				0,093			

Tablo 6.32’de MDS’de vericide HLA-B51(5) ekspresyonunda (+/+ ve ya -/+) artmış relaps riskinde istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Ancak antijen ekspresyon alt tip analizinde AML, ALL ve MDS’de nakil sonlanımları için anlamlı bir fark görülmedi (Tablo 6.33). AML ve MDS’de nakil tipleri ve alıcı/verici ekspresyon alt tipleri arasında sonlanım noktalarında istatistiksel anlamlı bir fark görülmedi. ALL’de nakil tipleri ve alıcı/verici ekspresyonu analizinde ise MUD’da +/+ (n:2) ekspresyonu olanlarda GRFS olay oranı %50 (n:1), -/- (n:10) ekspresyonda %100’idi (**p:0,020**). Ancak ALL’de nakil tipi ve ekspresyon alt tip analizinde GVHH, mortalite ve relaps için anlamlı bir fark bulunmadı.

Primer hastalıklarına göre HLA-B44(12) antijenlerinin alıcı ve/veya vericideki antijen ekspresyonu ve ekspresyon alt tiplerine göre GVHH, mortalite, relaps ve GRFS sonlanım noktaları arasındaki analiz Tablo 6.34 ve Tablo 6.35’de gösterilmiştir.

Tablo 6.34. Alıcı ve/veya Vericide HLA-B44(12) Antijeninin Tanı Grupları İçinde Karşılaştırma

			AML				ALL				MDS			
			HLA-B44(12)				HLA-B44(12)				HLA-B44(12)			
			Yok		Var		Yok		Var		Yok		Var	
			n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Alıcı*	GVHH	Yok	45	39,8	8	42,1	14	34,1	4	36,4	6	28,6	2	66,7
		Var	68	60,2	11	57,9	27	65,9	7	63,6	15	71,4	1	33,3
	p		1,000				0,891				0,190			
	Ölüm	Yok	51	45,1	6	31,6	15	36,6	4	36,4	7	33,3	3	100
		Var	62	54,9	13	68,4	26	63,4	7	63,6	14	66,7	0	0
	p		0,323				1,000				0,028			
	Relaps	Yok	70	61,9	16	84,2	27	65,9	8	72,7	18	85,7	3	100
		Var	43	38,1	3	15,8	14	34,1	3	27,3	3	14,3	0	0
Verici**	GVHH	Yok	45	39,1	8	47,1	14	34,1	4	36,4	6	28,6	2	66,7
		Var	70	60,9	9	52,9	27	65,9	7	63,6	15	71,4	1	33,3
	p		0,600				0,891				0,190			
	Ölüm	Yok	51	44,3	6	35,3	15	36,6	4	36,4	7	33,3	3	100
		Var	64	55,7	11	64,7	26	63,4	7	63,6	14	66,7	0	0
	p		0,603				0,989				0,028			
	Relaps	Yok	71	61,7	15	88,2	27	65,9	8	72,7	18	85,7	3	100
		Var	44	38,3	2	11,8	14	34,1	3	27,3	3	14,3	0	0
Verici**	GVHH	Yok	28	24,3	4	23,5	5	12,2	1	9,1	4	19,0	2	66,7
		Var	87	75,7	13	76,5	36	87,7	10	90,9	17	81,0	1	33,3
	p		0,053				0,666				0,484			
	Relaps	Yok	71	61,7	15	88,2	27	65,9	8	72,7	18	85,7	3	100
		Var	44	38,3	2	11,8	14	34,1	3	27,3	3	14,3	0	0
	p		0,053				0,666				0,484			
	GRFS	Yok	28	24,3	4	23,5	5	12,2	1	9,1	4	19,0	2	66,7
		Var	87	75,7	13	76,5	36	87,7	10	90,9	17	81,0	1	33,3
Verici**	p		0,941				0,775				0,075			

*Alıcıda antijen varlığı: Alıcı/verici +/+ ve ya +/- ekspresyon alt tiplerini kapsamaktadır

**Vericide antijen varlığı: Alıcı/verici +/+ ve ya +/- ekspresyon alt tiplerini kapsamaktadır

Tablo 6.35. Tanı Gruplarına ve Alıcı/Verici HLA-B44(12) Ekspresyon Alt Tiplerine Göre Karşılaştırılması

		GVHH				Ölüm				Relaps				GRFS			
		Yok		Var		Yok		Var		Yok		Var		Yok		Var	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
AML (n:132)	+/+	8	50,0	8	50,0	5	31,3	11	68,7	14	87,5	2	12,5	3	18,8	13	81,2
	+/-	0	0	3	100	1	33,3	2	66,7	2	66,7	1	33,3	0	0	3	100
	-/+	0	0	1	100	1	100	0	0	1	100	0	0	1	100	0	0
	-/-	45	40,2	67	59,8	50	44,6	62	55,4	69	61,6	43	38,4	28	25,0	84	75,0
	p	0,344				0,483				0,197				0,223			
ALL (n:52)	+/+	4	36,4	7	63,6	4	36,4	7	63,6	8	72,7	3	27,3	1	9,1	10	90,9
	-/-	14	34,1	27	65,9	15	36,6	26	63,4	27	65,9	14	34,1	5	12,2	36	87,8
	p	0,891				0,989				0,666				0,775			
MDS (n:24)	+/+	2	66,7	1	33,3	3	100	0	0	3	100	0	0	2	66,7	1	33,3
	-/-	6	28,6	15	71,4	7	33,3	14	66,7	18	85,7	3	14,3	4	19,0	17	81,0
	p	0,190				0,028				0,484				0,075			

Alıcı ve/veya vericide HLA-B44(12) ekspresyonunda MDS’de mortalite riskinde azalma istatistiksel olarak anlamlı bulundu (Tablo 6.34) Aynı hasta grubunda alıcı/verici HLA-44 (12) ekspresyon alt tiplerinin analizinde +/+ ekspresyon varlığında azalmış mortalite ile istatistiksel olarak anlamlı bulundu (Tablo 6.35.). Hastalıkların HLA-B44(12) ekspresyon alt tiplerinin nakil tiplerine göre analizinde AML’de MRD nakillerde +/+ (n:9) GVHH oranı %33,3 (n:3) iken -/- (n:39) ekspresyonu olanlarda GVHH oranı %69,2 (n:27)’idi (**p:0,045**). Ancak AML’de nakil tipi ve ekspresyon alttip analizinde mortalite,relaps ve GRFS olay sıklığı arasında itatistiksel bir fark bulunmadı. ALL ve MDS’de nakil tipi ve ekspresyon alt tip analizinde sonlanım noktalarında anlamlı bir fark bulunmadı.

Primer hastalıklarına göre HLA-B8 antijenlerinin alıcı ve/veya vericideki antijen ekspresyonu ve ekspresyon alt tiplerine göre GVHH, mortalite, relaps ve GRFS sonlanım noktaları arasındaki analiz Tablo 6.36 ve Tablo 6.37’de gösterilmiştir.

Tablo 6.36. Alıcı ve/veya Vericide HLA-B8Antijeninin Nakil Tipinden Bağımsız Tanı Grupları İçinde Karşılaştırma

			AML				ALL				MDS			
			HLA-B8				HLA-B8				HLA-B8			
			Yok		Var		Yok		Var		Yok		Var	
			n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Alıcı*	GVHH	Yok Var	50 66	43,1 56,9	3 13	18,8 81,2	16 33	32,7 67,3	2 1	66,7 33,3	8 14	36,4 63,6	0 2	0 100
	p		0,100				0,229				0,296			
	Ölüm	Yok Var	49 67	42,2 57,8	8 8	50,0 50,0	19 30	38,8 61,2	0 3	0 100	9 13	40,9 59,1	1 1	50,0 50,0
	p		0,598				0,176				0,803			
	Relaps	Yok Var	74 42	63,8 46,2	12 4	75,0 25,0	35 14	71,4 28,6	0 3	0 100	19 3	86,4 13,6	2 0	100 0
	p		0,577				0,010				0,577			
	GRFS	Yok Var	29 87	25,0 75,0	3 13	18,8 81,2	6 43	12,2 87,8	0 3	0 100	6 16	27,3 72,7	0 2	0 100
Verici**	p		0,584				0,519				0,394			
	GVHH	Yok Var	49 67	42,2 57,8	4 12	25,0 75,0	16 33	32,7 67,3	2 1	66,7 33,3	8 14	36,4 63,6	0 2	0 100
	p		0,277				0,299				0,296			
	Ölüm	Yok Var	48 68	41,4 58,6	9 7	56,3 43,7	19 30	38,8 61,2	0 3	0 100	9 13	40,9 59,1	1 1	50,0 50,0
	p		0,291				0,176				0,803			
	Relaps	Yok Var	73 43	62,9 37,1	13 3	81,2 18,8	35 14	71,4 28,6	0 3	0 100	19 3	86,4 13,6	2 0	100 0
	p		0,174				0,010				0,577			
	GRFS	Yok Var	28 88	24,1 75,9	4 12	25,0 75,0	6 43	12,2 87,8	0 3	0 100	6 16	27,3 72,7	0 2	0 100
	p		0,940				0,519				0,394			

*Alıcıda antijen varlığı: Alıcı/verici +/- ve ya +/- ekspresyon alt tiplerini kapsamaktadır

**Vericide antijen varlığı: Alıcı/verici +/- ve ya +/- ekspresyon alt tiplerini kapsamaktadır

Tablo 6.37. Tanı Gruplarına ve Alıcı/Verici HLA-B8 Ekspresyon Alt Tiplerine Göre Karşılaştırılması

		GVHH				Ölüm				Relaps				GRFS			
		Yok		Var		Yok		Var		Yok		Var		Yok		Var	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
AML (n:132)	+/+	3	20,0	12	80,0	8	53,3	7	46,7	12	80,0	3	20,0	3	20,0	12	80,0
	+/-	0	0	1	100	0	0	1	100	0	0	1	100	0	0	1	100
	-/+	1	100	0	0	1	100	0	0	1	100	0	0	1	100	0	0
	-/-	49	42,6	66	57,4	48	41,7	67	58,3	73	63,5	42	36,5	28	24,3	87	75,7
	p	0,173				0,423				0,261				0,309			
ALL (n:52)	+/+	2	66,7	1	33,3	0	0	3	100	0	0	3	100	0	0	3	100
	-/-	16	32,7	33	67,3	19	38,8	30	61,2	35	71,4	14	28,6	6	12,2	43	87,8
	p	0,229				0,176				0,010				0,519			
MDS (n:24)	+/+	0	0	2	100	1	50,0	1	50,0	2	100	0	0	0	0	2	100
	-/-	8	36,4	14	63,6	9	40,9	13	59,1	19	86,4	3	13,6	6	27,3	16	72,7
	p	0,296				0,803				0,577				0,394			

ALL'de Alıcı ve/veya vericide HLA-B8 ekspresyonu varlığında relaps riskinde artış istatistiksel olarak anlamlı görüldü (Tablo 6.36). Aynı hasta grubunda ekspresyon alt tip analizinde ise +/- ekspresyon varlığında relaps riskinde artış -/- ekspresyona göre anlamlı

bulundu (Tablo 6.37). Hastalıkların HLA-B8 ekspresyon alt tiplerinin nakil tiplerine göre analizinde ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi.

6.5.3. Alıcı ve Verici HLA-C Lokus Antijenlerinin GVHH, Mortalite, Relaps ve GRFS'ye Etkisi

HLA-C lokusunda alıcı ve vericide en sık eksprese olan HLA-Cw12,Cw15,Cw4,Cw6 ve Cw7 antijenleri tanıdan bağımsız ve alıcı ve verici ekspresyonuna göre GVHH, mortalite, relaps ve GRFS sonlanım olayları arasındaki ilişki Tablo 6.38'de gösterilmiştir

Tablo 6.38. Tanıdan Bağımsız Alıcı ve Vericide HLA-Cw12, Cw15,Cw4, Cw6 ve Cw7 antijenlerinin Karşılaştırılması

			GVHH				Ölüm				Relaps				GRFS			
			Yok		Var		Yok		Var		Yok		Var		Yok		Var	
			n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Alıcı*	Cw12	Yok	60	75,9	101	78,3	68	79,1	93	76,2	110	77,5	51	77,3	34	77,3	127	74,4
		Var	19	24,1	28	21,7	18	20,9	29	23,8	32	22,5	15	22,7	10	22,7	37	25,6
	p		0,734				0,737				1,000				1,000			
	Cw15	Yok	68	86,1	112	86,7	75	87,2	105	86,1	122	85,9	58	87,9	36	81,8	144	87,8
		Var	11	13,9	17	13,3	11	12,8	17	13,9	20	14,1	8	12,1	8	18,2	20	12,2
	p		1,000				0,840				0,828				0,322			
	Cw4	Yok	50	63,3	87	67,4	55	64,0	82	67,2	94	66,2	43	65,2	25	56,8	112	68,3
		Var	29	36,7	42	32,6	31	36,0	40	32,8	48	33,8	23	34,8	19	43,2	52	31,7
	p		0,540				0,658				0,877				0,158			
	Cw6	Yok	67	84,8	111	86,0	74	86,0	104	85,2	125	88,0	53	80,3	36	81,8	142	86,6
		Var	12	15,2	18	14,0	12	14,0	18	14,8	17	12,0	13	18,7	8	18,2	22	13,4
Verici**	p		0,840				1,000				0,144				0,469			
	Cw7	Yok	50	63,3	79	61,2	52	60,5	77	63,1	88	62,0	41	62,1	27	61,4	102	62,2
		Var	29	36,7	50	38,8	34	39,5	45	36,9	54	38,0	25	37,9	17	38,6	62	37,8
	p		0,883				0,772				1,000				1,000			
	Cw12	Yok	57	72,2	101	78,3	67	77,9	91	74,6	107	75,4	51	77,3	33	75,0	125	76,2
		Var	22	17,8	28	21,7	19	12,1	31	25,4	35	14,6	15	22,7	11	25,0	39	23,8
	p		0,321				0,624				0,862				0,845			
	Cw15	Yok	69	87,3	112	86,7	76	88,4	105	86,1	124	87,3	57	86,4	37	84,1	144	87,8
		Var	10	12,7	17	13,3	10	11,4	17	13,9	18	12,7	9	13,6	7	15,9	20	12,2
	p		1,000				0,680				0,828				0,613			
	Cw4	Yok	50	63,3	89	69,0	57	66,3	82	67,2	95	66,9	44	66,7	25	56,8	114	69,5
		Var	29	36,7	40	31,0	29	36,7	40	32,8	47	30,1	22	33,3	19	43,2	50	30,5
	p		0,449				1,000				1,000				0,148			
	Cw6	Yok	67	84,8	111	86,0	74	86,0	104	85,2	125	88,0	53	80,3	36	81,8	142	86,6
		Var	12	15,2	18	14,0	12	14,0	18	14,8	17	12,0	13	18,7	8	18,2	22	13,4
	p		0,840				1,000				0,144				0,469			
	Cw7	Yok	56	70,9	87	67,4	58	67,4	85	69,7	97	68,3	46	69,7	34	77,3	113	68,9
		Var	23	29,1	42	32,6	28	32,6	37	30,3	45	31,7	20	30,3	10	22,7	51	31,1
	p		0,646				0,763				0,874				1,000			

*Alıcıda antijen varlığı: Alıcı/verici +/- ve ya +/- ekspresyon alt tiplerini kapsamaktadır

**Vericide antijen varlığı: Alıcı/verici +/- ve ya +/- ekspresyon alt tiplerini kapsamaktadır

Alıcı ve/veya vericide hastalık tiplerinden bağımsız olarak antijenik ekspresyonda GVHH, mortalite, relaps ve GRFS arasından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Primer hastalıklarına göre HLA-Cw12 antijenlerinin alıcı ve/veya vericideki antijen ekspresyonu ve ekspresyon alt tiplerine göre GVHH, mortalite, relaps ve GRFS sonlanım noktaları arasındaki analiz Tablo 6.39 ve Tablo 6.40'ta gösterilmiştir.

Tablo 6.39. Alıcı ve/veya Vericide HLA-Cw12 Antijeninin Nakil Tipinden Bağımsız Tanı Grupları İçinde Karşılaştırma

			AML				ALL				MDS			
			HLA-Cw12				HLA-Cw12				HLA-Cw12			
			Yok		Var		Yok		Var		Yok		Var	
			n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Alıcı*	GVHH	Yok	40	38,5	13	46,4	14	35,0	4	33,3	6	35,3	2	28,6
		Var	64	61,5	15	53,6	26	65,0	8	66,7	11	64,7	5	71,4
	p		0,517				0,915				0,751			
	Ölüm	Yok	49	47,1	8	28,6	12	30,0	7	58,3	7	41,2	3	42,9
		Var	55	52,9	20	71,4	28	70,0	5	41,7	10	58,8	4	57,1
	p		0,089				0,074				0,939			
	Relaps	Yok	70	67,3	16	57,1	25	62,5	10	83,3	15	88,2	6	85,7
		Var	34	32,7	12	42,9	15	27,5	2	16,7	2	11,8	1	14,3
Verici**	p		0,373				0,177				0,865			
	GRFS	Yok	28	26,9	4	14,3	3	7,5	3	25,0	3	17,6	3	42,9
		Var	76	73,1	24	85,7	37	92,5	9	75,0	14	82,4	4	57,1
	p		0,217				0,096				0,195			
	GVHH	Yok	40	38,5	13	46,4	13	33,3	5	38,5	4	26,7	4	44,4
		Var	64	61,5	15	53,6	26	66,7	8	61,5	11	73,3	5	55,6
	p		0,517				0,736				0,371			
	Ölüm	Yok	49	47,1	8	28,6	12	30,8	7	53,8	6	40,0	4	44,4
Verici**		Var	55	52,9	20	71,4	27	79,2	6	46,2	9	60,0	5	55,6
	p		0,089				0,135				0,831			
	Relaps	Yok	70	67,3	16	57,1	24	61,5	11	84,6	13	86,7	8	88,9
		Var	34	32,7	12	42,9	15	38,5	2	15,4	2	13,3	1	11,1
	p		0,373				0,125				0,873			
	GRFS	Yok	28	26,9	4	14,3	3	7,7	3	23,1	2	13,3	4	44,4
		Var	76	73,1	24	85,7	36	92,3	10	76,9	13	86,7	5	55,6
	p		0,217				0,133				0,088			

*Alıcıda antijen varlığı: Alıcı/verici +/- ve ya +/- ekspresyon alt tiplerini kapsamaktadır

**Vericide antijen varlığı: Alıcı/verici +/- ve ya +/- ekspresyon alt tiplerini kapsamaktadır

Tablo 6.40. Tanı Gruplarına ve Alıcı/Verici HLA-Cw12 Ekspresyon Alt Tiplerine Göre Karşılaştırılması

		GVHH				Ölüm				Relaps				GRFS			
		Yok		Var		Yok		Var		Yok		Var		Yok		Var	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
AML (n:132)	+/+	13	46,4	15	53,6	8	28,6	20	71,4	16	57,1	12	42,9	4	14,3	24	85,7
	-/-	40	38,5	64	61,5	49	47,1	55	52,9	70	67,3	34	32,7	28	26,9	76	73,1
	p	0,517				0,089				0,373				0,217			
ALL (n:52)	+/+	4	33,3	8	66,7	7	58,3	5	41,7	10	83,3	2	16,7	3	25,0	9	75,0
	-/-	14	35,0	26	65,0	12	30,0	28	70,0	25	62,5	15	37,5	3	7,5	37	92,5
	p	0,915				0,074				0,177				0,096			
MDS (n:24)	+/+	2	28,6	5	71,4	3	42,9	4	57,1	6	85,7	1	14,3	3	42,9	4	57,1
	-/+	2	100	0	0	1	50,0	1	50,0	2	100	0	0	1	50,0	1	50,0
	-/-	4	26,7	11	73,3	6	40,0	9	60,0	13	86,7	2	13,3	2	13,3	13	86,7
	p	0,112				0,962				0,854				0,229			

Tanı grupları arasında HLA-Cw12 alıcı ve/veya vericideki ekspresyonunda ve ekspresyon alt tip analizinde nakil sonuçları açısından istatistiksel fark görülmedi (Tablo 6.39 ve Tablo 6.40). Hastalıkların HLA-Cw12 ekspresyon alt tiplerinin nakil tiplerine göre analizinde ALL’de MUD nakillerinde +/- (n:5) ekspresyonu olanların %100’de oranında, +/- (n:18) % 50’sinde GRFS sonuçları olayı gerçekleşti (**p:0,043**). Aynı hasta grubunda haploidentik nakillerde ise +/- (n:3) ekspresyona sahip olanlarda %33,3 (n:1), +/- (n:20)ekspresyonu olanlarda %85 (n:17) oranında GRFS sonuçları olayı gerçekleşti (**p:0,043**). ALL’de haploidentik nakillerde +/- (n:1) ekspresyonu olanlarda mortalite %0, +/- (n:5) olanlarda ise %100’idi (**p:0,014**). MDS’de ise nakil tipleri ve ekspresyon alt tip analizinde sonuçları noktalarında istatistiksel anlamlı fark görülmedi.

Primer hastalıklarına göre HLA-Cw15 antijenlerinin alıcı ve/veya vericideki antijen ekspresyonu ve ekspresyon alt tiplerine göre GVHH, mortalite, relaps ve GRFS sonuçları arasındaki analiz Tablo 6.41 ve Tablo 6.42’de gösterilmiştir.

Tablo 6.41. Alıcı ve/veya Vericide HLA-Cw 15 Antijeninin Nakil Tipinden Bağımsız Tanı Grupları İçinde Karşılaştırma

			AML				ALL				MDS			
			HLA-Cw15				HLA-Cw15				HLA-Cw15			
			Yok		Var		Yok		Var		Yok		Var	
			n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Alıcı*	GVHH	Yok	48	40,7	5	35,7	14	32,6	4	44,4	6	31,6	2	40,0
		Var	70	59,3	9	64,3	29	67,4	5	55,6	13	58,4	3	60,0
	p		0,781				0,495				0,722			
	Ölüm	Yok	52	44,1	5	35,7	16	37,2	3	33,3	7	36,8	3	60,0
		Var	66	55,9	9	64,3	27	62,8	6	66,7	12	63,2	2	40,0
	p		0,776				0,826				0,350			
	Relaps	Yok	77	65,3	9	64,3	29	67,4	6	66,7	16	84,2	5	100
		Var	41	34,7	5	35,7	14	32,7	3	33,3	3	15,8	0	0
Verici**	p		0,943				0,964				0,342			
	GRFS	Yok	28	23,7	4	28,6	4	9,3	2	22,2	4	21,1	2	40,0
		Var	90	76,3	10	71,4	39	90,7	7	77,8	15	78,9	3	60,0
	p		0,689				0,270				0,384			
	GVHH	Yok	48	41,0	5	33,3	14	32,6	4	44,4	7	33,3	1	33,3
		Var	69	59,0	10	66,7	29	67,4	5	55,6	14	66,7	2	66,7
	p		0,781				0,495				1,000			
	Ölüm	Yok	52	44,4	5	33,3	16	37,2	3	33,3	8	38,1	2	66,7
Verici**		Var	65	55,6	10	66,7	27	62,8	6	66,7	13	61,9	1	33,3
	p		0,581				0,826				0,348			
	Relaps	Yok	77	65,8	9	60,0	29	67,4	6	66,7	18	85,7	3	100
		Var	40	34,2	6	40,0	14	32,7	3	33,3	3	14,3	0	0
	p		0,775				0,964				0,484			
	GRFS	Yok	28	23,9	4	26,7	4	9,3	2	22,2	5	23,8	1	33,3
		Var	89	76,1	11	73,3	39	90,7	7	77,8	16	76,2	2	6,7
	p		0,816				0,270				0,722			

*Alıcıda antijen varlığı: Alıcı/verici +/- ve ya +/- ekspresyon alt tiplerini kapsamaktadır

**Vericide antijen varlığı: Alıcı/verici +/- ve ya +/- ekspresyon alt tiplerini kapsamaktadır

Tablo 6.42. Tanı Gruplarına ve Alıcı/Vericide HLA-Cw15 Ekspresyon Alt Tiplerine Göre Karşılaştırılması

		GVHH				Ölüm				Relaps				GRFS			
		Yok		Var		Yok		Var		Yok		Var		Yok		Var	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
AML (n:132)	+/+	5	38,5	8	61,5	5	38,5	8	61,5	8	61,5	5	38,5	4	30,8	9	69,2
	+/-	0	0	1	100	0	0	1	100	1	100	0	0	0	0	1	100
	-/+	0	0	2	100	0	0	2	100	1	50,0	1	5,0	0	0	2	100
	-/-	48	41,4	68	58,6	52	44,8	64	55,2	76	65,5	40	34,5	28	24,1	88	75,9
	p	0,552				0,471				0,845				0,738			
ALL (n:52)	+/+	3	37,5	5	62,5	3	37,5	5	62,5	5	62,5	3	37,5	2	25,0	6	75,0
	+/-	1	100	0	0	0	0	1	100	1	100	0	0	0	0	1	100
	-/+	1	100	0	0	0	0	1	100	1	100	0	0	0	0	1	100
	-/-	13	31,0	29	69,0	16	38,1	26	61,9	28	66,7	14	33,3	4	9,5	38	90,5
	p	0,255				0,753				0,786				0,605			
MDS (n:24)	+/+	1	33,3	2	66,7	2	66,7	1	33,3	3	100	0	0	1	33,3	2	66,7
	+/-	1	50,0	1	50,0	1	50,0	1	50,0	2	100	0	0	1	50,0	1	50,0
	-/-	6	31,6	13	68,4	7	36,8	12	63,2	16	84,2	3	15,8	4	21,1	15	78,9
	p	0,871				0,603				0,637				0,626			

Tanı grupları arasında HLA-Cw15 alıcı ve/veya vericideki ekspresyonunda ve ekspresyon alt tip analizinde nakil sonuçları açısından istatistiksel fark görülmedi (Tablo 6.41 ve Tablo 6.42). Hastalıkların HLA-Cw15 ekspresyon alt tiplerinin nakil tiplerine göre analizinde AML’de MUD nakli yapılan hastalarda +/+ (n:3) ekspresyonu olanlarda %100, -/- (n:20) ekspresyonu olanların %35 (n:7)’inde GVHH gelişti (**p:0,034**). ALL ve MDS’de ise nakil tipleri ve ekspresyon alttip analizinde sonuçları noktalarında istatistiksel anlamlı fark görülmedi.

Primer hastalıklarına göre HLA-Cw4 antijenlerinin alıcı ve/veya vericideki antijen ekspresyonu ve ekspresyon alt tiplerine göre GVHH, mortalite, relaps ve GRFS sonuçları arasındaki analiz Tablo 6.43. ve Tablo 6.44’de gösterilmiştir.

Tablo 6.43. Alıcı ve/veya Vericide HLA-Cw4Antijeninin Nakil Tipinden Bağımsız Tanı Grupları İçinde Karşılaştırma

			AML				ALL				MDS			
			HLA-Cw4				HLA-Cw4				HLA-Cw4			
			Yok		Var		Yok		Var		Yok		Var	
			n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Alıcı*	GVHH	Yok	31	37,3	22	44,9	13	33,3	5	38,5	6	40,0	2	22,2
		Var	52	62,7	27	55,1	26	66,7	8	71,5	9	60,0	7	77,8
	p		0,463				0,736				0,371			
	Ölüm	Yok	33	39,8	24	49,0	17	43,6	2	15,4	5	33,3	5	55,6
		Var	50	60,2	25	51,0	22	56,4	11	84,6	10	66,7	4	44,4
	p		0,364				0,067				0,285			
	Relaps	Yok	54	65,1	32	65,3	26	66,7	9	69,2	14	93,3	7	77,8
		Var	29	34,9	17	34,7	13	33,3	4	30,8	1	6,7	2	22,2
Verici**	p		1,000				0,864				0,265			
	GRFS	Yok	17	20,5	15	30,6	5	12,8	1	7,7	3	20,0	3	33,3
		Var	66	79,5	34	69,4	34	87,2	12	92,3	12	80,0	6	66,7
	p		0,211				0,616				0,465			
	GVHH	Yok	32	37,2	21	45,7	12	31,6	6	42,9	6	40,0	2	22,2
		Var	54	62,8	25	54,3	26	68,4	8	57,1	9	60,0	7	77,8
	p		0,358				0,448				0,371			
	Ölüm	Yok	35	40,7	22	47,8	17	44,7	2	14,3	5	33,3	5	55,6
Verici**		Var	51	59,3	24	52,2	21	55,3	12	85,7	10	66,7	4	44,4
	p		0,465				0,056				0,285			
	Relaps	Yok	56	65,1	30	65,2	25	65,8	10	71,4	14	93,3	7	77,8
		Var	30	34,9	16	34,8	13	34,2	4	28,6	1	6,7	2	22,2
	p		1,000				0,701				0,265			
	GRFS	Yok	17	19,8	15	32,6	5	13,2	1	7,1	3	20,0	3	33,3
		Var	69	80,2	31	67,4	33	86,8	13	92,9	12	80,0	6	66,7
	p		0,135				0,547				0,465			

*Alıcıda antijen varlığı: Alıcı/verici ++ ve +/- ekspresyon alt tiplerini kapsamaktadır

**Vericide antijen varlığı: Alıcı/verici ++ ve +/- ekspresyon alt tiplerini kapsamaktadır

Tablo 6.44. Tanı Gruplarına ve Alıcı/Verici HLA-Cw4 Ekspresyon Alt Tiplerine Göre Karşılaştırılması

		GVHH				Ölüm				Relaps				GRFS			
		Yok		Var		Yok		Var		Yok		Var		Yok		Var	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
AML (n:132)	+/+	20	45,5	24	54,5	21	47,7	23	52,3	29	65,9	15	34,1	14	31,8	30	68,2
	+/-	2	40,0	3	60,0	3	60,0	2	40,0	3	60,0	2	40,0	1	20,0	4	80,0
	-/+	1	50,0	1	50,0	1	50,0	1	50,0	1	50,0	1	50,0	1	50,0	1	50,0
	-/-	30	37,0	51	63,0	32	39,5	49	60,5	53	65,4	28	34,6	16	19,8	65	80,2
	p	0,820				0,698				0,965				0,386			
ALL (n:52)	+/+	4	33,3	8	66,7	2	16,7	10	83,3	8	66,7	4	33,3	1	8,3	11	91,7
	+/-	1	100	0	0	0	0	1	100	1	100	0	0	0	0	1	100
	-/+	2	100	0	0	0	0	2	100	2	100	0	0	0	0	2	100
	-/-	11	29,7	26	70,3	17	45,9	20	54,1	24	64,9	13	35,1	5	13,5	32	86,5
	p	0,108				0,159				0,669				0,884			
MDS (n:24)	+/+	2	22,2	7	77,8	5	55,6	4	44,4	7	77,8	2	22,2	3	33,3	6	66,7
	-/-	6	40,0	9	60,0	5	33,3	10	66,7	14	93,3	1	6,7	3	20,0	12	80,0
	p	0,371				0,285				0,265				0,465			

Tanı grupları arasında HLA-Cw4 alıcı ve/veya vericideki ekspresyonunda ve ekspresyon alt tip analizinde nakil sonuçları açısından istatistiksel fark görülmedi (Tablo 6.43 ve Tablo 6.44). Hastalıkların HLA-Cw4 ekspresyon alt tiplerinin nakil tiplerine göre analizinde, AML’de MRD nakillerinde +/+ (n:17) ekspresyonda %35,3 (n:6), -/- (n:31) ekspresyonu olanların %77,4 (n:24) oranında GVHH gelişti (**p: 0,006**). ALL ve MDS’de ise nakil tipleri ve HLA-Cw4 ekspresyon alttip analizinde sonuçları noktalarında istatistiksel anlamlı fark görülmedi.

Primer hastalıklarına göre HLA-Cw6 antijenlerinin alıcı ve/veya vericideki antijen ekspresyonu ve ekspresyon alt tiplerine göre GVHH, mortalite, relaps ve GRFS sonuçları noktaları arasındaki analiz Tablo 6.45 ve Tablo: 6.46’da gösterilmiştir.

Tablo 6.45. Alıcı ve/veya Vericide HLA-Cw6Antijeninin Nakil Tipinden Bağımsız Tanı Grupları İçinde Karşılaştırma

			AML				ALL				MDS			
			HLA-Cw6				HLA-Cw6				HLA-Cw6			
			Yok		Var		Yok		Var		Yok		Var	
			n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Alıcı*	GVHH	Yok Var	45 70	39,1 60,9	8 9	47,1 52,9	14 26	35,0 65,0	4 8	33,3 66,7	8 15	34,8 65,2	0 1	0 100
	p		0,600				0,9,15				0,470			
	Ölüm	Yok Var	49 66	42,6 67,4	8 9	47,1 52,9	15 25	37,5 62,5	4 8	33,3 66,7	10 13	43,5 56,5	0 1	0 100
	p		0,796				0,793				0,388			
	Relaps	Yok Var	77 38	67,0 33,0	9 8	52,9 47,1	28 12	72,0 28,0	7 5	58,3 41,7	20 3	87,0 13,0	1 0	100 0
	p		0,283				0,450				0,699			
	GRFS	Yok Var	26 89	22,6 77,4	6 11	35,3 64,7	4 36	10,0 90,0	2 10	16,7 83,3	6 17	26,1 73,9	0 1	0 100
Verici**	p		0,255				0,526				0,555			
	GVHH	Yok Var	45 70	39,1 60,9	8 9	47,1 52,9	14 26	35,0 65,0	4 8	33,3 66,7	8 15	34,8 65,2	0 1	0 100
	p		0,600				0,9,15				0,470			
	Ölüm	Yok Var	49 66	42,6 67,4	8 9	47,1 52,9	15 25	37,5 62,5	4 8	33,3 66,7	10 13	43,5 56,5	0 1	0 100
	p		0,796				0,793				0,388			
	Relaps	Yok Var	77 38	67,0 33,0	9 8	52,9 47,1	28 12	72,0 28,0	7 5	58,3 41,7	20 3	87,0 13,0	1 0	100 0
	p		0,283				0,450				0,699			
	GRFS	Yok Var	26 89	22,6 77,4	6 11	35,3 64,7	4 36	10,0 90,0	2 10	16,7 83,3	6 17	26,1 73,9	0 1	0 100
	p		0,255				0,526				0,555			

*Alıcıda antijen varlığı: Alıcı/verici +/+ ve ya +/- ekspresyon alt tiplerini kapsamaktadır

**Vericide antijen varlığı: Alıcı/verici +/+ ve ya -/+ ekspresyon alt tiplerini kapsamaktadır

Tablo 6.46. Tanı Gruplarına ve Alıcı/Verici HLA-Cw 6 Ekspresyon Alt Tiplerine Göre Karşılaştırılması

		GVHH				Ölüm				Relaps				GRFS			
		Yok		Var		Yok		Var		Yok		Var		Yok		Var	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
AML (n:132)	+/+	8	50,0	8	50,0	8	50,0	8	50,0	9	56,3	7	43,8	6	37,5	10	62,5
	+/-	0	0	1	100	0	0	1	100	0	0	1	100	0	0	1	100
	-/+	0	0	1	100	0	0	1	100	0	0	1	100	0	0	1	100
	-/-	45	39,5	69	60,5	45	39,5	69	60,5	77	67,5	37	32,5	26	22,8	88	77,2
	p	0,570				0,610				0,205				0,513			
ALL (n:52)	+/+	4	33,3	8	66,7	4	33,3	8	66,7	7	58,3	5	41,7	2	16,7	10	83,3
	-/-	14	35,0	26	65,0	15	37,5	25	62,5	28	70,0	12	30,0	4	10,0	36	90,0
	p	0,915				0,793				0,450				0,526			
MDS (n:24)	+/+	0	0	1	100	0	0	1	100	1	100	0	0	0	0	1	100
	-/-	8	34,8	15	65,2	10	43,5	13	56,5	20	87,0	3	17,0	6	26,1	17	73,9
	p	0,470				0,388				0,699				0,555			

Tanı grupları arasında HLA-Cw6 alıcı ve/veya vericideki ekspresyonunda ve ekspresyon alt tip analizinde nakil sonlanımları açısından istatistiksel fark görülmedi (Tablo 6.45 ve Tablo 6.46). Tanı gruplarının nakil tipleri ve HLA-Cw6 ekspresyon alt tip analizinde sonlanım noktalarında istatistiksel anlamlı fark görülmedi.

Primer hastalıklarına göre HLA-Cw7 antijenlerinin alıcı ve/veya vericideki antijen ekspresyonu ve ekspresyon alt tiplerine göre GVHH, mortalite, relaps ve GRFS sonlanım noktaları arasındaki analiz Tablo 6.47 ve Tablo 6.48’de gösterilmiştir.

Tablo 6.47. Alıcı ve/veya Vericide HLA-Cw7 Antijeninin Nakil Tipinden Bağımsız Tanı Grupları İçinde Karşılaştırma

			AML				ALL				MDS			
			HLA-Cw7				HLA-Cw7				HLA-Cw7			
			Yok		Var		Yok		Var		Yok		Var	
			n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Alıcı*	GVHH	Yok Var	37 47	44,0 56,0	16 32	33,3 66,7	8 21	27,6 72,4	10 13	43,5 56,5	5 11	31,3 68,7	3 5	37,5 62,5
	p		0,270				0,232				0,759			
	Ölüm	Yok Var	33 51	39,3 60,7	24 24	50,0 50,0	13 16	44,8 55,2	6 17	26,1 73,9	6 10	37,5 62,5	4 4	50,0 50,0
	p		0,275				0,163				0,558			
	Relaps	Yok Var	53 31	63,1 36,9	33 15	68,8 31,2	22 7	75,9 24,1	13 10	56,5 43,5	13 3	81,3 18,7	8 0	100 0
	p		0,572				0,234				0,190			
	GRFS	Yok Var	19 65	22,6 77,4	13 35	27,1 72,9	5 24	17,2 82,8	1 22	4,3 95,7	3 13	18,7 81,3	3 5	37,5 62,5
	p		0,673				0,148				0,317			
Verici**	GVHH	Yok Var	40 51	44,0 56,0	13 28	31,7 68,3	11 24	31,4 68,6	7 10	41,2 58,8	5 12	29,4 70,6	3 4	42,9 57,1
	p		0,250				0,488				0,525			
	Ölüm	Yok Var	36 55	39,6 60,4	21 20	51,2 48,8	15 20	42,9 57,1	4 13	23,5 76,5	7 10	41,2 58,8	3 4	42,9 57,1
	p		0,256				0,227				0,939			
	Relaps	Yok Var	58 33	63,7 36,3	28 13	68,3 31,7	25 10	71,4 28,6	10 7	58,8 41,2	14 3	82,4 17,6	7 0	100 0
	p		0,695				0,529				0,235			
	GRFS	Yok Var	22 69	24,2 75,8	10 31	24,4 75,6	5 30	14,3 85,7	1 16	5,9 94,1	3 14	17,6 82,4	3 4	42,9 57,1
	p		1,000				0,374				0,195			

*Alıcıda antijen varlığı: Alıcı/verici +/+ ve ya +/- ekspresyon alt tiplerini kapsamaktadır

**Vericide antijen varlığı: Alıcı/verici +/+ ve ya -/+ ekspresyon alt tiplerini kapsamaktadır

Tablo 6.48. Tanı Gruplarına ve Alıcı/Verici HLA-Cw 7 Ekspresyon Alt Tiplerine Göre Karşılaştırılması

		GVHH				Ölüm				Relaps				GRFS			
		Yok		Var		Yok		Var		Yok		Var		Yok		Var	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
AML (n:132)	+/+	13	34,2	25	65,8	19	50,0	19	50,0	26	68,4	12	31,6	10	26,3	28	73,7
	+/-	3	30,0	7	70,0	5	50,0	5	50,0	7	70,0	3	30,0	3	30,0	7	70,0
	-/+	0	0	3	100	2	66,7	1	33,3	2	66,7	1	33,3	0	0	3	100
	-/-	37	45,7	44	54,3	31	38,3	50	61,7	51	63,0	30	37,0	19	23,5	62	76,5
	p	0,258				0,497				0,928				0,739			
ALL (n:52)	+/+	7	41,2	10	58,8	4	23,5	13	76,5	10	58,8	7	41,2	1	5,9	16	94,1
	+/-	3	50,0	3	50,0	2	33,3	4	66,7	3	50,0	3	50,0	0	0	6	100
	-/-	8	27,6	21	72,4	13	44,8	16	55,2	22	75,9	7	24,1	5	17,2	24	82,8
	p	0,453				0,345				0,311				0,326			
MDS (n:24)	+/+	3	42,9	4	57,1	3	42,9	4	57,1	7	100	0	0	3	42,9	4	57,1
	+/-	0	0	1	100	1	100	0	0	1	100	0	0	0	0	1	100
	-/-	5	31,3	11	68,7	6	37,5	10	62,5	13	81,2	3	18,8	3	18,8	13	81,2
	p	0,665				0,468				0,424				0,395			

Tanı grupları arasında HLA-Cw7 alıcı ve/veya vericideki ekspresyonunda ve ekspresyon alt tip analizinde nakil sonuçları açısından istatistiksel fark görülmedi (Tablo 6.47 ve Tablo 6.48). Hastalıkların nakil tipleri ve HLA-Cw7 ekspresyon alt tip analizinde AML’de MUD naklinde +/+ (n:8) ekspresyonu olanların %25 (n:2), -/- (n:15) ekspresyonu olanların ise %80 (n:12) inde GRFS sonuçları olayı gerçekleştirdi (**p:0,010**). ALL ve MDS’de ise nakil tipleri ve HLA-Cw7 ekspresyon alt tip analizinde sonuçları noktalarında istatistiksel anlamlı fark görülmedi.

6.5.4. Alıcı ve Verici HLA-DRB1 Lokus Antijenlerinin GVHH, Mortalite, Relaps ve GRFS’ye Etkisi

HLA-DRB1 lokusunda alıcı ve vericide en sık eksprese olan HLA-DR11(5), DR15(2), DR17(3), DR4 ve DR7 antijenleri tanıdan bağımsız ve alıcı ve verici ekspresyonuna göre GVHH, mortalite, relaps ve GRFS sonuçları olayları arasındaki ilişki Tablo 6.49’da gösterilmiştir.

Tablo 6.49. Tanıdan Bağımsız Alıcı ve Vericide HLA-DR11(5), DR15(2),DR17(3),DR4 ve DR7 Antijenlerinin Karşılaştırılması

			GVHH				Ölüm				Relaps				GRFS			
			Yok		Var		Yok		Var		Yok		Var		Yok		Var	
			n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Alıcı*	DR 11(5)	Yok	46	58,2	76	58,9	50	58,1	72	59,0	82	57,7	40	60,6	21	47,7	101	61,6
		Var	33	41,8	53	41,1	36	41,9	50	41,0	60	42,3	26	39,4	23	52,3	63	38,4
	p		1,000				1,000				0,763				0,121			
	DR 15(2)	Yok	67	84,8	107	82,9	71	82,6	103	84,4	119	83,8	55	83,3	37	84,1	137	85,3
		Var	12	15,2	22	17,1	15	17,4	19	15,6	23	16,2	11	16,7	7	15,9	27	14,7
	p		0,847				0,849				1,000				1,000			
	DR 17(3)	Yok	66	83,5	110	85,3	74	86,0	102	83,6	121	85,2	55	83,3	39	88,6	137	85,3
		Var	13	16,5	19	14,7	12	14,0	20	16,4	21	14,8	11	16,7	5	11,4	27	14,7
	p		0,843				0,699				0,837				0,487			
Verici**	DR 11(5)	Yok	44	55,7	78	60,5	49	57,0	73	59,8	80	56,3	42	63,6	21	47,7	101	61,6
		Var	35	44,3	51	39,5	37	43,0	49	40,2	62	43,7	24	36,4	23	52,3	63	38,4
	p		0,562				0,775				0,365				0,121			
	DR 15(2)	Yok	68	86,1	102	79,1	72	83,3	98	80,3	116	81,7	54	81,8	39	88,6	131	79,9
		Var	11	13,9	27	20,9	14	16,7	24	19,7	26	18,3	12	18,2	5	11,4	33	20,1
	p		0,267				0,588				1,000				0,271			
	DR 17(3)	Yok	66	83,5	108	83,7	72	83,3	102	83,6	120	84,5	54	81,8	38	86,4	136	82,9
		Var	13	16,5	21	16,3	14	16,7	20	16,4	22	15,5	12	18,2	6	13,6	28	17,1
	p		1,000				1,000				0,688				0,654			
Verici**	DR 4	Yok	60	75,9	93	72,1	68	79,1	85	69,7	101	71,1	52	78,8	33	75,0	120	73,2
		Var	19	24,1	36	27,9	18	20,9	37	30,3	41	28,9	14	21,2	11	25,0	44	26,8
	p		0,628				0,152				0,311				1,000			
	DR 7	Yok	64	81,0	111	86,0	75	87,2	100	82,0	121	85,2	54	81,8	38	86,4	137	85,3
		Var	15	19,0	18	14,0	11	12,8	22	18,0	21	14,8	12	18,2	6	13,6	27	14,7
	p		0,336				0,341				0,545				0,817			

*Alıcıda antijen varlığı: Alıcı/verici +/- ve ya +/- ekspresyon alt tiplerini kapsamaktadır

**Vericide antijen varlığı: Alıcı/verici +/- ve ya +/- ekspresyon alt tiplerini kapsamaktadır

Alıcıda hastalıktan bağımsız olarak alıcıda HLA-DR4 ekspresyon (+/+ veya +/-) varlığında artmış mortalite ile ilişkili görüldü (Tablo 6.49).

Primer hastalıklarına göre HLA-DR11(5) antijenlerinin alıcı ve/veya vericideki antijen ekspresyonu ve ekspresyon alt tiplerine göre GVHH, mortalite, relaps ve GRFS sonlanım noktaları arasındaki analiz Tablo 6.50 ve Tablo 6.51’de gösterilmiştir.

Tablo 6.50. Alıcı ve/veya Vericide HLA-DR 11 (5)Antijeninin Nakil Tipinden Bağımsız Tanı Grupları İçinde Karşılaştırma

			AML				ALL				MDS			
			HLA-DR 11(5)				HLA-DR 11(5)				HLA-DR 11(5)			
			Yok		Var		Yok		Var		Yok		Var	
			n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Alıcı*	GVHH	Yok	31	40,3	22	40,0	10	32,3	8	38,1	5	35,7	3	30,0
		Var	46	59,7	33	60,0	21	67,7	13	61,9	9	64,3	7	70,0
	p		1,000				0,769				0,770			
	Ölüm	Yok	32	41,6	25	45,5	12	38,7	7	33,3	6	42,9	4	40,0
		Var	45	58,4	30	54,5	19	61,3	14	66,7	8	57,1	6	60,0
	p		0,723				0,774				0,889			
	Relaps	Yok	47	61,0	39	70,9	23	74,2	12	57,1	12	85,7	9	90,0
		Var	30	39,0	16	29,1	8	25,8	9	42,9	2	14,3	1	10,0
Verici**	p		0,270				0,238				0,754			
	GRFS	Yok	14	18,2	18	32,7	4	12,9	2	9,5	3	21,4	3	30,0
		Var	63	81,8	37	67,3	27	87,1	19	90,5	11	78,6	7	70,0
	p		0,065				0,708				0,633			
	GVHH	Yok	31	38,8	22	42,3	8	28,6	10	41,7	5	35,7	3	30,0
		Var	49	61,2	30	57,7	20	71,4	14	58,3	9	64,3	7	70,0
	p		0,719				0,388				0,770			
	Ölüm	Yok	32	40,0	25	48,1	11	39,3	8	33,3	6	42,9	4	40,0
Verici**		Var	48	60,0	27	51,9	17	60,7	16	66,7	8	57,1	6	60,0
	p		0,375				0,775				0,889			
	Relaps	Yok	48	60,0	38	73,1	20	71,4	15	62,5	12	85,7	9	90,0
		Var	32	40,0	14	26,9	8	28,6	9	37,5	2	14,3	1	10,0
	p		0,138				0,562				0,754			
	GRFS	Yok	14	17,5	18	34,6	4	14,3	2	8,3	3	21,4	3	30,0
		Var	66	82,5	34	65,4	24	85,7	22	91,7	11	78,6	7	70,0
	p		0,037				0,503				0,633			

*Alıcıda antijen varlığı: Alıcı/verici ++ ve +/- ekspresyon alt tiplerini kapsamaktadır

**Vericide antijen varlığı: Alıcı/verici ++ ve +/- ekspresyon alt tiplerini kapsamaktadır

Tablo 6.51. Tanı Gruplarına ve Alıcı/Verici HLA-DR 11(5) Ekspresyon Alt Tiplerine Göre Karşılaştırılması

		GVHH				Ölüm				Relaps				GRFS			
		Yok		Var		Yok		Var		Yok		Var		Yok		Var	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
AML (n:132)	+/+	22	42,3	30	57,7	25	48,1	27	51,9	38	73,1	14	26,9	18	34,6	34	65,4
	+/-	0	0	3	100	0	0	3	100	1	33,3	2	66,7	0	0	3	100
	-/-	31	40,3	46	59,7	32	41,6	45	58,4	47	61,0	30	39,0	14	18,2	63	81,8
	p	0,348				0,238				0,187				0,062			
ALL (n:52)	+/+	8	38,1	13	61,9	7	33,3	14	66,7	12	57,1	9	42,9	2	9,5	19	90,5
	+/-	2	66,7	1	33,3	1	33,3	2	66,7	3	100	0	0	0	0	3	100
	-/-	8	28,6	20	71,4	11	39,3	17	60,7	20	71,4	8	28,6	4	14,3	24	85,7
	p	0,382				0,906				0,265				0,711			
MDS (n:24)	+/+	3	30,0	7	70,0	4	40,0	6	60,0	9	90,0	1	10,0	3	30,0	7	70,0
	+/-	5	35,7	9	64,3	6	42,9	8	57,1	12	85,7	2	14,3	3	21,4	11	78,6
	p	0,770				0,889				0,754				0,633			

AML'de vericide (+/+ veya +/-) HLA-DR11(5) ekspresyon varlığında azalmış GRFS sonlanım olayı ile ilişkili görüldü (Tablo 6.50). Ancak alıcı/verici ekspresyon alt tip analizinde

HLA-DR11(5) ekspresyonu ile sonlanım noktaları arasında istatistiksel bir fark görülmedi (Tablo 6.51). Hastalıkların nakil tipleri ve HLA-DR11(5) ekspresyon alt tip analizinde AML’de MUD nakillerde +/+ (n:11) ekspresyonu olanlarda %36,4 (n:4) ve -/- (n:12) ekspresyonu olanlarda %83,3 (n:10) GRFS sonlanım olayı gerçekleşti (**p:0,021**). AML’de haploidentik nakilde ise +/+ (n:10) ekspresyonu olanlarda %50, +/- (n:3) ekspresyonda %100 ve -/- (n:10) ekspresyonu olanlarda ise %100 oranın GRFS sonlanım olayı gerçekleşti (**p:0,016**). MDS’de MUD nakillerinde +/+ (n:2) ekspresyon varlığında GRFS olayı %0, -/- (n:2) ekspresyon varlığında GRFS olayı %100’idi (**p:0,046**). ALL ‘de ise nakil tipleri ve HLA-DR11 (5) ekspresyon alt tip analizinde sonlanım noktalarında istatistiksel anlamlı fark görülmedi.

Primer hastalıklarına göre HLA-DR15(2) antijenlerinin alıcı ve/veya vericideki antijen ekspresyonu ve ekspresyon alt tiplerine göre GVHH, mortalite, relaps ve GRFS sonlanım noktaları arasındaki analiz Tablo 6.52 ve Tablo 6.53’te gösterilmiştir.

Tablo 6.52. Alıcı ve/veya Vericide HLA-DR 15(2) Antijeninin Nakil Tipinden Bağımsız Tanı Grupları İçinde Karşılaştırma

			AML				ALL				MDS			
			HLA-DR 15(2)				HLA-DR 15(2)				HLA-DR 15(2)			
			Yok		Var		Yok		Var		Yok		Var	
			n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Alıcı*	GVHH	Yok	46	40,7	7	36,8	16	39,0	2	18,2	5	25,0	3	75,0
		Var	67	59,3	12	63,2	25	61,0	9	81,8	15	75,0	1	25,0
	p		0,806				0,197				0,053			
	Ölüm	Yok	49	43,4	8	42,1	14	34,1	5	45,5	8	40,0	2	50,0
		Var	64	56,6	11	57,9	27	65,9	6	54,5	12	60,0	2	50,0
	p		1,000				0,489				0,711			
	Relaps	Yok	76	67,3	10	52,6	26	63,4	9	81,8	17	85,0	4	100
Verici**		Var	37	32,7	9	47,4	15	36,6	2	18,2	3	15,0	0	0
	p		0,298				0,248				0,408			
	GRFS	Yok	28	24,8	4	21,1	5	12,2	1	9,1	4	20,0	2	50,0
		Var	85	75,2	15	78,9	36	87,8	10	90,9	16	80,0	2	50,0
	p		0,726				0,775				0,206			
	GVHH	Yok	46	41,8	7	31,8	16	40,0	2	16,7	6	30,0	2	50,0
		Var	64	58,2	15	68,2	24	60,0	10	83,3	14	70,0	2	50,0
Verici**	p		0,478				0,136				0,439			
	Ölüm	Yok	49	44,5	8	36,6	14	35,0	5	41,7	9	45,0	1	25,0
		Var	61	55,5	14	63,4	26	65,0	7	58,3	11	55,0	3	75,0
	p		0,638				0,674				0,459			
	Relaps	Yok	74	67,3	12	54,5	25	62,5	10	83,3	17	85,0	4	100
		Var	36	32,7	10	45,5	15	37,5	2	16,7	3	15,0	0	0
	p		0,327				0,177				0,408			
	GRFS	Yok	29	26,4	3	13,6	5	12,5	1	8,3	5	25,0	1	25,0
		Var	81	73,6	19	86,4	35	87,5	11	91,7	15	75,0	3	75,0
	p		0,279				0,692				1,000			

*Alıcıda antijen varlığı: Alıcı/verici +/+ ve ya +/- ekspresyon alt tiplerini kapsamaktadır

**Vericide antijen varlığı: Alıcı/verici +/+ ve ya -/+ ekspresyon alt tiplerini kapsamaktadır

Tablo 6.53. Tanı Gruplarına ve Alıcı/Verici HLA-DR 15(2) Ekspresyon Alt Tiplerine Göre Karşılaştırılması

		GVHH				Ölüm				Relaps				GRFS			
		Yok		Var		Yok		Var		Yok		Var		Yok		Var	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
AML (n:132)	+/+	7	36,8	12	63,2	8	42,1	11	57,9	10	52,6	9	47,4	4	21,1	15	78,9
	-/+	1	25,0	3	75,0	1	25,0	3	75,0	3	75,0	1	25,0	0	0	4	100
	-/-	45	41,3	64	58,7	48	44,0	61	56,0	73	67,0	36	33,0	28	25,7	81	74,3
	p	0,768				0,748				0,440				0,470			
ALL (n:52)	+/+	2	18,2	9	81,8	5	45,5	6	54,5	9	81,8	2	18,2	1	9,1	10	90,9
	-/+	0	0	1	100	0	0	1	100	1	100	0	0	0	0	1	100
	-/-	16	40,0	24	60,0	14	35,0	26	65,0	25	62,5	15	37,5	5	12,5	35	87,5
	p	0,308				0,608				0,376				0,891			
MDS (n:24)	+/+	2	66,7	1	33,3	1	33,3	2	66,7	3	100	0	0	1	33,3	2	66,7
	+/-	1	100	0	0	1	100	0	0	1	100	0	0	1	100	0	0
	-/+	0	0	1	100	0	0	1	100	1	100	0	0	0	0	1	100
	-/-	5	26,3	14	73,7	8	42,1	11	57,9	16	84,2	3	15,8	4	21,1	15	78,9
	p	0,219				0,532				0,825				0,308			

Tanı grupları arasında HLA-DR15 (2) alıcı ve/veya vericideki ekspresyonunda ve ekspresyon alt tip analizinde nakil sonlanımları açısından istatistiksel fark görülmedi (Tablo 6.52 ve Tablo 6.53).Primer hastalıkların nakil tipleri ve HLA-DR15(2) ekspresyon alt tip analizinde sonlanım noktalarında istatistiksel anlamlı fark görülmedi.

Primer hastalıklarına göre HLA-DR17(3) antijenlerinin alıcı ve/veya vericideki antijen ekspresyonu ve ekspresyon alt tiplerine göre GVHH, mortalite, relaps ve GRFS sonlanım noktaları arasındaki analiz Tablo 6.54 ve Tablo 6.55’de gösterilmiştir.

Tablo 6.54. Alıcı ve/veya Vericide HLA-DR 17 (3)Antijeninin Nakil Tipinden Bağımsız Tanı Grupları İçinde Karşılaştırma

			AML				ALL				MDS			
			HLA-DR 17 (3)				HLA-DR 17 (3)				HLA-DR 17 (3)			
			Yok		Var		Yok		Var		Yok		Var	
			n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Alıcı*	GVHH	Yok	42	39,5	11	44,0	16	33,3	2	50,0	8	38,1	0	0
		Var	65	60,7	14	56,0	32	66,7	2	50,0	13	61,9	3	100
	p		0,659				0,501				0,190			
	Ölüm	Yok	47	43,9	10	40,0	19	39,6	0	0	8	38,1	2	66,7
		Var	60	56,1	15	60,0	29	60,4	4	100	13	61,9	1	33,3
	p		0,824				0,114				0,348			
	Relaps	Yok	69	64,5	17	68,0	34	70,8	1	25,0	18	85,7	3	100
		Var	38	35,5	8	32,0	14	29,2	3	75,0	3	14,3	0	0
	p		0,819				0,060				0,484			
Verici**	GVHH	Yok	27	25,2	5	20,0	6	12,5	0	0	6	28,6	0	0
		Var	80	74,8	20	80,0	42	87,5	4	100	15	71,4	3	100
	p		0,796				0,452				0,285			
	Ölüm	Yok	42	39,6	11	42,3	16	34,0	2	40,0	8	38,1	0	0
		Var	64	60,4	15	57,7	31	66,0	3	60,0	13	61,9	3	100
	p		0,826				0,790				0,190			
	Relaps	Yok	45	42,5	12	46,2	19	40,4	0	0	8	38,1	2	66,7
		Var	61	57,5	14	53,8	28	59,6	5	100	13	61,9	1	33,3
	p		0,826				0,074				0,348			
Verici**	Relaps	Yok	68	64,2	18	69,2	34	72,3	1	20,0	18	85,7	3	100
		Var	38	35,8	8	30,8	13	27,7	4	80,0	3	14,3	0	0
	p		0,819				0,018				0,484			
	GRFS	Yok	26	24,5	6	23,1	6	12,8	0	0	6	28,6	0	0
		Var	80	75,5	20	76,9	41	87,2	5	100	15	71,4	3	100
	p		1,000				0,396				0,285			

*Alıcıda antijen varlığı: Alıcı/verici +/+ ve ya +/- ekspresyon alt tiplerini kapsamaktadır

**Vericide antijen varlığı: Alıcı/verici +/+ ve ya -/+ ekspresyon alt tiplerini kapsamaktadır

Tablo 6.55. Tanı Gruplarına ve Alıcı/vericide HLA-DR 17 (3) ekspresyonuna göre sonlanımlarının karşılaştırılması

		GVHH				Ölüm				Relaps				GRFS			
		Yok		Var		Yok		Var		Yok		Var		Yok		Var	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
AML (n:132)	+/+	10	41,7	14	58,3	10	41,7	14	58,3	16	66,7	8	33,3	5	20,8	19	79,2
	+/-	1	100	0	0	0	0	1	100	1	100	0	0	0	0	1	100
	-/+	1	50,0	1	50,0	2	100	0	0	2	100	0	0	1	50,0	1	50,0
	-/-	41	39,0	64	61,0	45	42,9	60	57,1	67	63,8	38	36,2	26	24,8	79	75,2
	p	0,649				0,331				0,634				0,751			
ALL (n:52)	+/+	2	50,0	2	50,0	0	0	4	100	1	25,0	3	75,0	0	0	4	100
	+/-	0	0	1	100	0	0	1	100	0	0	1	100	0	0	1	100
	-/+	16	34,0	31	66,0	19	40,4	28	59,6	34	72,3	13	27,7	6	12,8	41	87,2
	p	0,620				0,203				0,054				0,697			
MDS (n:24)	+/+	0	0	3	100	2	66,7	1	33,3	3	100	0	0	0	0	3	100
	-/-	8	38,1	13	61,9	8	38,1	13	61,9	18	85,7	3	14,3	6	28,6	15	71,4
	p	0,190				0,348				0,484				0,285			

HLA-DR17(3) vericide ekspresyonunda (+/+ veya -/+) ALL'de artmış relaps riski ile ilişkili görüldü (Tablo 6.54). Ancak alıcı/verici ekspresyon alt tip analizinde HLA-DR17(3) ekspresyonu ile sonlanım noktaları arasında istatistiksel bir fark görülmedi (Tablo 6.55). Primer hastalıkların nakil tipleri ve HLA-DR 17(3) ekspresyon alt tip analizinde sonlanım noktalarında istatistiksel anlamlı fark görülmedi.

Primer hastalıklarına göre HLA-DR4 antijenlerinin alıcı ve/veya vericideki antijen ekspresyonu ve ekspresyon alt tiplerine göre GVHH, mortalite, relaps ve GRFS sonlanım noktaları arasındaki analiz Tablo 6.56 ve Tablo 6.57'de gösterilmiştir.

Tablo 6.56. Alıcı ve/veya Vericide HLA-DR 4 Antijeninin Nakil Tipinden Bağımsız Tanı Grupları İçinde Karşılaştırma

			AML				ALL				MDS			
			HLA-DR4				HLA-DR4				HLA-DR4			
			Yok		Var		Yok		Var		Yok		Var	
			n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Alıcı*	GVHH	Yok	37	41,1	16	38,1	14	35,9	4	30,8	5	27,8	3	50,0
		Var	53	58,9	26	61,9	25	64,1	9	69,2	13	72,2	3	50,0
	p		0,849				0,736				0,317			
	Ölüm	Yok	42	46,7	15	35,7	17	43,6	2	15,4	9	50,0	1	16,7
		Var	48	53,3	27	64,3	22	56,4	11	84,6	9	50,0	5	83,3
	p		0,262				0,067				0,151			
	Relaps	Yok	56	62,2	30	71,4	25	64,1	10	76,9	16	88,9	5	83,3
		Var	34	37,8	12	28,6	14	35,9	3	23,1	2	11,1	1	16,7
	p		0,333				0,393				0,722			
	GRFS	Yok	22	24,4	10	23,8	6	15,4	0	0	5	27,8	1	16,7
		Var	68	75,6	32	76,2	33	84,6	13	100	13	72,2	5	83,3
	p		1,000				0,133				0,586			
Verici**	GVHH	Yok	39	42,4	14	35,0	16	37,2	2	22,2	5	27,8	3	50,0
		Var	53	57,6	26	65,0	27	62,8	7	77,8	13	72,2	3	50,0
	p		0,447				0,390				0,317			
	Ölüm	Yok	42	45,7	15	37,5	17	39,5	2	22,2	9	50,0	1	16,7
		Var	50	54,3	25	62,5	26	60,5	7	77,8	9	50,0	5	83,3
	p		0,447				0,327				0,151			
	Relaps	Yok	57	62,0	29	72,5	28	65,2	7	77,8	16	88,9	5	83,3
		Var	35	38,0	11	27,5	15	34,8	2	22,2	2	11,1	1	16,7
	p		0,321				0,462				0,722			
	GRFS	Yok	22	23,9	10	25,0	6	14,0	0	0	5	27,8	1	16,7
		Var	70	76,1	30	75,0	37	86,0	9	100	13	72,2	5	83,3
	p		1,000				0,233				0,586			

*Alıcıda antijen varlığı: Alıcı/verici +/+ ve ya +/- ekspresyon alt tiplerini kapsamaktadır

**Vericide antijen varlığı: Alıcı/verici +/+ ve ya -/+ ekspresyon alt tiplerini kapsamaktadır

Tablo 6.57. Tanı Gruplarına ve Alıcı/Verici HLA-DR4 Ekspresyon Alt Tiplerine Göre Karşılaştırılması

		GVHH				Ölüm				Relaps				GRFS			
		Yok		Var		Yok		Var		Yok		Var		Yok		Var	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
AML (n:132)	+/+	14	35,9	25	64,1	14	35,9	25	64,1	28	71,8	11	28,2	9	23,1	30	76,9
	+/-	2	66,7	1	33,3	1	33,3	2	66,7	2	66,7	1	33,3	1	33,3	2	66,7
	-/+	0	0	1	100	1	100	0	0	1	100	0	0	1	100	0	0
	-/-	37	41,6	52	58,4	41	46,1	48	53,9	55	61,8	34	38,2	21	23,6	68	76,4
	p	0,590				0,461				0,629				0,346			
ALL (n:52)	+/+	2	22,2	7	77,8	2	22,2	7	77,8	7	77,8	2	22,2	0	0	9	100
	+/-	2	50,0	2	50,0	0	0	4	100	3	75,0	1	25,0	0	0	4	100
	-/+	14	35,9	25	64,1	17	43,6	22	56,4	25	64,1	14	35,9	6	15,4	33	84,6
	p	0,589				0,140				0,691				0,323			
	p	0,317				0,151				0,722				0,586			
MDS (n:24)	+/+	3	50,0	3	50,0	1	16,7	5	83,3	5	83,3	1	16,7	1	16,7	5	83,3
	-/-	5	27,8	13	72,2	9	50,0	9	50,0	16	88,9	2	11,1	5	27,8	13	72,2
	p	0,317				0,151				0,722				0,586			
	p	0,317				0,151				0,722				0,586			
	p	0,317				0,151				0,722				0,586			

Tanı grupları arasında HLA-DR4 alıcı ve/veya vericideki ekspresyonunda ve ekspresyon alt tip analizinde nakil sonuçları açısından istatistiksel fark görülmedi (Tablo 6.56 ve Tablo 6.57). Primer hastalıkların nakil tipleri ve HLA-DR4 ekspresyon alt tip analizinde sonuçları noktalarında istatistiksel anlamlı fark görülmedi.

Primer hastalıklarına göre HLA-DR7 antijenlerinin alıcı ve/veya vericideki antijen ekspresyonu ve ekspresyon alt tiplerine göre GVHH, mortalite, relaps ve GRFS sonuçları arasındaki analiz Tablo 6.58 ve Tablo 6.59’da gösterilmiştir.

Tablo 6.58. Alıcı ve/veya Vericide HLA-DR 7Antijeninin Nakil Tipinden Bağımsız Tanı Grupları İçinde Karşılaştırma

			AML				ALL				MDS			
			HLA-DR7				HLA-DR7				HLA-DR7			
			Yok		Var		Yok		Var		Yok		Var	
			n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Alıcı*	GVHH	Yok	45	40,2	8	40,0	13	29,5	5	62,5	7	38,9	1	16,7
		Var	67	59,8	12	60,0	31	70,5	3	37,5	11	61,1	5	83,3
	p		1,000				0,072				0,317			
	Ölüm	Yok	52	46,4	5	25,0	17	38,6	2	25,0	6	33,3	4	66,7
		Var	60	53,6	15	75,0	27	61,4	6	75,0	12	66,7	2	33,3
	p		0,089				0,461				0,151			
	Relaps	Yok	75	67,0	11	55,0	30	68,2	5	62,5	15	83,3	6	100
		Var	37	33,0	9	45,0	14	31,8	3	37,5	3	16,7	0	0
	p		0,318				0,753				0,285			
	GRFS	Yok	29	25,9	3	15,0	5	11,4	1	12,5	4	22,2	2	33,3
		Var	83	74,1	17	85,0	39	88,6	7	87,5	14	77,8	4	66,7
Verici**	p		0,295				0,926				0,586			
	GVHH	Yok	44	38,9	9	47,4	13	29,5	5	62,5	7	38,9	1	16,7
		Var	69	61,1	10	52,6	31	70,5	3	37,5	11	61,1	5	83,3
	p		0,614				0,072				0,317			
	Ölüm	Yok	52	46,0	5	26,3	17	38,6	2	25,0	6	33,3	4	66,7
		Var	61	54,0	14	73,7	27	61,4	6	75,0	12	66,7	2	33,3
	p		0,136				0,461				0,151			
	Relaps	Yok	76	67,3	10	52,6	30	68,2	5	62,5	15	83,3	6	100
		Var	37	32,7	9	47,4	14	31,8	3	37,5	3	16,7	0	0
	p		0,298				0,753				0,285			
	GRFS	Yok	29	25,7	3	15,8	5	11,4	1	12,5	4	22,2	2	33,3
		Var	84	74,3	16	84,2	39	88,6	7	87,5	14	77,8	4	66,7
	p		0,353				0,926				0,586			

*Alıcıda antijen varlığı: Alıcı/verici +/+ ve ya +/- ekspresyon alt tiplerini kapsamaktadır

**Vericide antijen varlığı: Alıcı/verici +/+ ve ya -/+ ekspresyon alt tiplerini kapsamaktadır

Tablo 6.59. Tanı Gruplarına ve Alıcı/Verici HLA-DR 7 Ekspresyon Alt Tiplerine Göre Karşılaştırılması

		GVHH				Ölüm				Relaps				GRFS			
		Yok		Var		Yok		Var		Yok		Var		Yok		Var	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
AML (n:132)	+/+	8	44,4	10	55,6	5	27,8	13	62,2	10	55,6	8	44,4	3	16,7	15	83,3
	+/-	0	0	2	100	0	0	2	100	1	50,0	1	50,0	0	0	2	100
	-/+	1	100	0	0	0	0	1	100	0	0	1	100	0	0	1	100
	-/-	44	39,6	67	60,4	52	46,8	59	53,2	75	67,6	36	32,4	29	26,1	82	73,9
	p	0,394				0,201				0,378				0,629			
ALL (n:52)	+/+	5	62,5	3	37,5	2	25,0	6	75,0	5	62,5	3	37,5	1	12,5	7	87,5
	-/-	13	29,5	31	70,5	17	38,6	27	61,4	30	68,2	14	31,8	5	11,4	39	88,6
	p	0,072				0,461				0,753				0,926			
MDS (n:24)	+/+	1	16,7	5	83,3	4	66,7	2	33,3	6	100	0	0	2	33,3	4	66,7
	-/-	7	38,9	11	61,1	6	33,3	12	66,7	15	83,3	3	16,7	4	22,2	14	77,8
	p	0,317				0,151				0,285				0,586			

Tanı grupları arasında HLA-DR7 alıcı ve/veya vericideki ekspresyonunda ve ekspresyon alt tip analizinde nakil sonuçlarını açısından istatistiksel fark görülmedi (Tablo 6.58. ve Tablo 6.59). Primer hastalıkların nakil tipleri ve HLA-DR7 ekspresyon alt tip analizinde ALL’de MMUD nakillerde +/+ (n:3) ekspresyon varlığında mortalite %100, -/- (n:14) ekspresyon varlığında mortalite %28,6 (n:4)’idi (**p:0,023**). Aynı tanı grubunda MUD nakillerinde +/+ (n:2) ekspresyonda GRFS olay oranı %50, -/- (n:10) ‘da ise %100’idi (**p:0,020**). MDS’de ise MUD nakillerinde +/+ (n:1) ekspresyon varlığında GVHH %100’ünde, -/- (n:3) %0 oranında gerçekleşti (**p:0,046**).AML’de nakil tipleri ve HLA-DR7 ekspresyon alt tip analizinde sonuçların noktalarında istatistiksel anlamlı fark görülmedi.

6.5.5. Alıcı ve Verici HLA-DQB1 Lokus Antijenlerinin GVHH, Mortalite, Relaps ve GRFS’ye Etkisi

HLA-DQB1 lokusunda alıcı ve vericide en sık eksprese olan HLA-DQ2,DQ5(1), DQ6(1),DQ7(3) ve DQ(3) antijenleri tanıdan bağımsız ve alıcı ve verici ekspresyonuna göre GVHH, mortalite, relaps ve GRFS sonuçların olayları arasındaki ilişki Tablo 6.60’da gösterilmiştir.

Tablo 6.60. Tanıdan Bağımsız Alıcı ve Vericide HLA-DRQ2, DQ5 (1),DQ6(1), DQ7 (3) ve DQ8(3) antijenlerinin Karşılaştırılması

			GVHH				Ölüm				Relaps				GRFS			
			Yok		Var		Yok		Var		Yok		Var		Yok		Var	
			n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Alıcı*	DQ2	Yok	55	69,6	92	71,3	63	73,3	84	68,9	100	70,4	47	71,2	32	72,7	115	70,1
		Var	24	30,4	37	28,7	23	26,7	38	31,1	42	29,6	19	28,8	12	27,3	49	29,9
	p		0,876				0,538				1,000				0,853			
	DQ5(1)	Yok	49	62,0	78	60,5	49	57,0	78	63,9	87	61,3	40	60,6	27	61,4	100	61,0
		Var	30	38,0	51	39,5	37	43,0	44	36,1	55	38,7	26	39,4	17	38,6	64	39,0
	p		0,884				0,317				1,000				1,000			
	DQ6(1)	Yok	64	81,0	97	75,2	66	76,7	95	77,9	111	78,2	50	75,8	36	81,8	125	76,2
		Var	15	19,0	32	24,8	20	23,3	27	22,1	31	21,8	16	24,2	8	18,2	39	23,8
	p		0,394				0,868				0,724				0,544			
	DQ7(3)	Yok	38	48,1	67	51,9	41	47,7	64	52,5	73	51,4	32	48,5	20	45,5	85	51,8
		Var	41	51,9	62	48,1	45	52,3	58	47,5	69	48,6	34	51,5	24	54,5	79	48,2
	p		0,669				0,574				0,766				0,499			
	DQ8(3)	Yok	67	84,8	99	76,7	74	86,0	92	75,4	111	78,2	55	83,3	37	84,1	129	78,7
		Var	12	15,2	30	23,3	12	14,0	30	24,6	31	21,8	11	16,7	7	15,9	35	21,3
	p		0,213				0,079				0,460				0,528			
Verici**	DQ2	Yok	55	69,6	92	71,3	61	70,9	86	70,5	100	70,4	47	71,2	31	70,5	116	70,7
		Var	24	30,4	37	28,7	25	29,1	36	29,5	42	29,6	19	28,8	13	29,5	48	29,3
	p		0,876				1,000				1,000				1,000			
	DQ5(1)	YokVar	52	65,8	78	60,5	50	58,1	80	65,6	90	63,4	40	60,6	28	63,6	102	62,2
			27	34,2	51	39,5	36	41,9	42	34,4	52	36,6	26	39,4	16	36,4	62	37,8
	p		0,464				0,310				0,759				1,000			
	DQ6(1)	Yok	60	75,9	93	72,1	66	76,7	87	71,3	106	74,6	47	71,2	36	81,8	117	71,3
		Var	19	24,1	36	27,9	20	23,3	35	28,7	36	25,4	19	28,8	8	18,2	47	28,7
	p		0,628				0,427				0,615				0,183			
	DQ7(3)	Yok	36	45,6	67	51,9	40	46,5	63	51,6	70	49,3	33	50,0	20	45,5	83	50,6
		Var	43	54,4	62	48,1	46	53,5	59	48,4	72	50,7	33	50,0	24	54,5	81	49,4
	p		0,394				0,484				1,000				0,612			
	DQ8(3)	Yok	66	83,5	105	81,4	75	87,2	96	78,7	114	80,3	57	86,4	37	84,1	134	81,7
		Var	13	16,5	24	18,6	11	13,8	26	21,3	28	19,7	9	13,6	7	15,9	30	18,3
	p		0,852				0,141				0,334				0,826			

*Alıcıda antijen varlığı: Alıcı/verici +/- ve ya +/- ekspresyon alt tiplerini kapsamaktadır

**Vericide antijen varlığı: Alıcı/verici +/- ve ya +/- ekspresyon alt tiplerini kapsamaktadır

Alıcı ve/veya vericide hastalık alt tiplerinden bağımsız olarak antijenik ekspresyonda GVHH, mortalite, relaps ve GRFS arasından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Primer hastalıklarına göre HLA-DQ2 antijenlerinin alıcı ve/veya vericideki antijen ekspresyonu ve ekspresyon alt tiplerine göre GVHH, mortalite, relaps ve GRFS sonlanım noktaları arasındaki analiz Tablo 6.61 ve Tablo 6.62’de gösterilmiştir.

Tablo 6.61. Alıcı ve/veya Vericide HLA-DQ2 Antijeninin Nakil Tipinden Bağımsız Tanı Grupları İçinde Karşılaştırma

			AML				ALL				MDS			
			HLA-DQ2				HLA-DQ2				HLA-DQ2			
			Yok		Var		Yok		Var		Yok		Var	
			n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Alıcı*	GVHH	Yok	37	40,7	16	39,0	12	29,3	6	54,5	6	40,0	2	22,2
		Var	54	59,3	25	61,0	29	70,7	5	45,5	9	60,0	7	77,8
	p		1,000				0,118				0,371			
	Ölüm	Yok	42	46,2	15	36,6	17	41,5	2	18,2	4	26,7	6	66,7
		Var	49	53,8	26	63,4	24	58,5	9	81,8	11	73,3	3	33,3
	p		0,346				0,154				0,054			
	Relaps	Yok	59	64,8	27	65,9	29	70,7	6	54,5	12	80,0	9	100
		Var	32	35,2	14	34,1	12	29,3	5	45,5	3	20,0	0	0
	p		1,000				0,310				0,151			
Verici**	GVHH	Yok	37	40,2	16	40,0	12	30,0	6	50,0	6	40,0	2	22,2
		Var	55	59,8	24	60,0	28	70,0	6	50,0	9	60,0	7	77,8
	p		1,000				0,202				0,371			
	Ölüm	Yok	40	43,5	17	42,5	17	42,5	2	16,7	4	26,7	6	66,7
		Var	52	56,5	23	57,5	23	57,5	10	83,3	11	73,3	3	33,3
	p		1,000				0,103				0,054			
	Relaps	Yok	59	64,1	27	67,5	29	72,5	6	50,0	12	80,0	9	100
		Var	33	35,9	13	32,5	11	27,5	6	50,0	3	20,0	0	0
	p		0,843				0,145				0,151			
	GRFS	Yok	22	23,9	10	25,0	5	12,5	1	8,3	4	26,7	2	22,2
		Var	70	76,1	30	75,0	35	87,5	11	91,7	11	73,3	7	77,8
	p		1,000				0,692				0,808			

*Alıcıda antijen varlığı: Alıcı/verici +/- ve ya +/- ekspresyon alt tiplerini kapsamaktadır

**Vericide antijen varlığı: Alıcı/verici +/- ve ya +/- ekspresyon alt tiplerini kapsamaktadır

Tablo 6.62. Tanı Gruplarına ve Alıcı/Verici HLA-DQ 2 Ekspresyon Alt Tiplerine Göre Karşılaştırılması

		GVHH				Ölüm				Relaps				GRFS			
		Yok		Var		Yok		Var		Yok		Var		Yok		Var	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
AML (n:132)	+/+	15	39,5	23	60,5	15	39,5	23	60,5	25	65,8	13	34,2	9	23,7	29	76,3
	+/-	1	33,3	2	66,7	0	0	3	100	2	66,7	1	33,3	0	0	3	100
	-/+	1	50,0	1	50,0	2	100	0	0	2	100	0	0	1	50,0	1	50,0
	-/-	36	40,4	53	59,6	40	44,9	49	55,1	57	64,0	32	36,0	22	24,7	67	75,3
	p	0,985				0,155				0,770				0,637			
ALL (n:52)	+/+	6	54,5	5	45,5	2	18,2	9	81,8	6	54,5	5	45,5	1	9,1	10	90,9
	+/-	0	0	1	100	0	0	1	100	0	0	1	100	0	0	1	100
	-/+	12	30,0	28	70,0	17	42,5	23	57,5	29	72,5	11	27,5	5	12,5	35	87,5
	p	0,242				0,248				0,186				0,891			
MDS (n:24)	+/+	2	22,2	7	77,8	6	66,7	3	33,3	9	100	0	0	2	22,2	7	77,8
	+/-	6	40,0	9	60,0	4	26,7	11	73,3	12	80,0	3	20,0	4	26,7	11	73,3
	p	0,371				0,054				0,151				0,808			

Tanı grupları arasında HLA-DQ2 alıcı ve/veya vericideki ekspresyonunda ve ekspresyon alt tip analizinde nakil sonuçları açısından istatistiksel fark görülmedi (Tablo 6.61 ve Tablo 6.62). Tanı gruplarının nakil tipleri ve HLA-DQ2 ekspresyon alt tip analizinde ALL’de MMUD nakilde +/- (n:3) mortalite %100, -/- (n:14) ekspresyonu olanlarda %28,6 (n:4)’idi (**p:0,023**). MDS’de MUD nakillerinde +/- (n:1) ekspresyon varlığında GVHH %100’ünde, -/- (n:3) olanlarda ise %0’ında gerçekleşti (**p:0,046**). Aynı hasta grubunda MMUD nakillerde +/- (n:3) ekspresyonda mortalite %0, -/- (n:4) ekspresyonda ise %100’dü (**p:0,008**). AML’de nakil tipleri ve HLA-DQ2 ekspresyon alttip analizinde sonuçlar istatistiksel anlamlı fark görülmedi.

Primer hastalıklarına göre HLA-DQ5 (1) antijenlerinin alıcı ve/veya vericideki antijen ekspresyonu ve ekspresyon alt tiplerine göre GVHH, mortalite, relaps ve GRFS sonuçları arasındaki analiz Tablo 6.63 ve Tablo 6.64’te gösterilmiştir.

Tablo 6.63. Alıcı ve/veya Vericide HLA-DQ 5(1)Antijeninin Nakil Tipinden Bağımsız Tanı Grupları İçinde Karşılaştırma

			AML				ALL				MDS			
			HLA-DQ 5(1)				HLA-DQ 5(1)				HLA-DQ 5(1)			
			Yok		Var		Yok		Var		Yok		Var	
			n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Alıcı*	GVHH	Yok	32	39,5	21	42,2	12	36,4	6	31,6	5	38,5	3	27,3
		Var	49	60,5	30	58,8	21	63,6	13	68,4	8	61,5	8	72,7
	p		0,857				0,771				0,562			
	Ölüm	Yok	34	42,0	23	45,1	11	33,3	8	42,1	4	30,8	6	54,5
		Var	47	58,0	28	54,9	22	66,7	11	57,9	9	69,2	5	45,5
	p		0,857				0,562				0,239			
	Relaps	Yok	55	67,9	31	60,8	20	60,6	15	78,9	12	92,3	9	81,8
		Var	26	32,1	20	39,2	13	39,4	4	21,1	1	7,7	2	18,2
Verici**	p		0,455				0,227				0,439			
	GRFS	Yok	21	25,9	11	21,6	3	9,1	3	15,8	3	23,1	3	27,3
		Var	60	74,1	40	78,4	30	90,9	16	84,2	10	76,9	8	72,7
	p		0,678				0,467				0,813			
	GVHH	Yok	34	41,5	19	38,0	13	38,2	5	27,8	5	35,7	3	30,0
		Var	48	58,5	31	62,0	21	61,8	13	72,2	9	63,3	7	70,0
	p		0,718				0,548				0,770			
	Ölüm	Yok	35	42,7	22	44,0	11	32,4	8	44,4	4	28,6	6	60,0
Verici**		Var	47	57,3	28	56,0	23	67,6	10	55,6	10	71,4	4	40,0
	p		1,000				0,546				0,124			
	Relaps	Yok	56	68,3	30	60,0	21	61,8	14	77,8	13	92,9	8	80,0
		Var	26	31,7	20	40,0	13	38,2	4	22,2	1	7,1	2	20,0
	p		0,352				0,354				0,348			
	GRFS	Yok	22	26,8	10	20,0	3	8,8	3	16,7	3	21,4	3	30,0
		Var	60	73,2	40	80,0	31	91,2	15	83,3	11	78,6	7	70,0
	p		0,410				0,400				0,633			

*Alıcıda antijen varlığı: Alıcı/verici +/- ve ya +/- ekspresyon alt tiplerini kapsamaktadır

**Vericide antijen varlığı: Alıcı/verici +/- ve ya +/- ekspresyon alt tiplerini kapsamaktadır

Tablo 6.64. Tanı Gruplarına ve Alıcı/Verici HLA-DQ 5(1) Ekspresyon Alt Tiplerine Göre Karşılaştırılması

		GVHH				Ölüm				Relaps				GRFS			
		Yok		Var		Yok		Var		Yok		Var		Yok		Var	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
AML (n:132)	+/+	19	39,6	29	60,4	22	45,8	26	54,2	29	60,4	19	39,6	10	20,8	38	79,2
	+/-	2	66,7	1	33,3	1	33,3	2	66,7	2	66,7	1	33,3	1	33,3	2	66,7
	-/+	0	0	2	100	0	0	2	100	1	50,0	1	50,0	0	0	2	100
	-/-	32	40,5	47	59,5	34	43,0	45	57,0	54	68,4	25	31,6	21	26,6	58	73,4
	p	0,526				0,620				0,793				0,726			
ALL (n:52)	+/+	5	27,8	13	72,2	8	44,4	10	55,6	14	77,8	4	22,2	3	16,7	15	83,3
	+/-	1	100	0	0	0	0	1	100	1	100	0	0	0	0	1	100
	-/-	12	36,4	21	63,6	11	33,3	22	66,7	20	60,6	13	39,4	3	9,1	33	90,1
	p	0,316				0,547				0,358				0,674			
MDS (n:24)	+/+	3	30,0	7	70,0	6	60,0	4	40,0	8	80,0	2	20,0	3	30,0	7	70,0
	+/-	0	0	1	100	0	0	1	100	1	100	0	0	0	0	1	100
	-/-	5	38,5	8	61,5	4	30,8	9	69,2	12	92,3	1	7,7	3	23,1	10	76,9
	p	0,703				0,255				0,628				0,782			

Tanı grupları arasında HLA-DQ5 (1) alıcı ve/veya vericideki ekspresyonunda ve ekspresyon alt tip analizinde nakil sonlanımları açısından istatistiksel fark görülmedi (Tablo 6.63 ve Tablo 6.64). Hastalıkların nakil tipleri ve HLA-DQ5(1) ekspresyon alt tip analizinde AML’de MUD nakillerinde +/+ (n:7) ekspresyonu olanlarda %85,7 (n:6) oranında relaps ve -/- (n:16) ekspresyonu olanlarda %31,3 (n:5) oranında relaps gelişti (**p:0,016**). MDS’de MUD nakillerinde +/+ (n:2) ekspresyon varlığında %100’ünde GRFS olayı, -/- (n:2) ekspresyonda %0 GRFS olayı gerçekleşti (**p:0,046**). ALL’de nakil tipleri ve HLA-DQ5(1) ekspresyon alt tip analizinde sonlanım noktalarında istatistiksel anlamlı fark görülmedi.

Primer hastalıklarına göre HLA-DQ6 (1) antijenlerinin alıcı ve/veya vericideki antijen ekspresyonu ve ekspresyon alt tiplerine göre GVHH, mortalite, relaps ve GRFS sonlanım noktaları arasındaki analiz Tablo 6.65 ve Tablo 6.66’da gösterilmiştir.

Tablo 6.65. Alıcı ve/veya Vericide HLA-DQ 6(1) Antijeninin Nakil Tipinden Bağımsız Tanı Grupları İçinde Karşılaştırma

			AML				ALL				MDS			
			HLA-DQ 6(1)				HLA-DQ 6(1)				HLA-DQ 6(1)			
			Yok		Var		Yok		Var		Yok		Var	
			n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Alıcı*	GVHH	Yok	45	42,9	8	29,6	13	37,1	5	29,4	6	28,6	2	66,7
		Var	60	57,1	19	70,4	22	62,9	12	70,6	15	71,4	1	33,3
	p		0,273				0,758				0,190			
	Ölüm	Yok	46	43,8	11	40,7	11	31,4	8	47,1	9	42,9	1	33,3
		Var	59	56,2	16	59,3	24	68,6	9	52,9	12	57,1	2	66,7
	p		0,830				0,360				0,754			
	Relaps	Yok	69	65,7	17	63,0	23	65,7	12	70,6	19	90,5	2	66,7
		Var	36	34,3	10	37,0	12	34,3	5	29,4	2	9,5	1	33,3
Verici**	p		0,823				1,000				0,243			
	GRFS	Yok	28	26,7	4	14,8	3	8,6	3	17,6	5	23,8	1	33,3
		Var	77	73,3	23	85,2	32	91,4	14	82,4	16	76,2	2	66,7
	p		0,313				0,337				0,722			
	GVHH	Yok	42	42,0	11	34,4	12	36,4	6	31,6	6	30,0	2	50,0
		Var	58	58,0	21	65,6	21	63,6	13	68,4	14	70,0	2	50,0
	p		0,536				0,771				0,439			
	Ölüm	Yok	46	46,0	11	34,4	11	33,3	8	42,1	9	45,0	1	25,0
Verici**		Var	54	54,0	21	65,6	22	66,7	11	57,9	11	55,0	3	75,0
	p		0,307				0,562				0,459			
	Relaps	Yok	67	67,0	19	59,4	21	63,6	14	73,7	18	90,0	3	75,0
		Var	33	33,0	13	40,6	12	36,4	5	26,3	2	10,0	1	25,0
	p		0,523				0,548				0,408			
	GRFS	Yok	28	28,0	4	12,5	3	9,1	3	15,8	5	25,0	1	25,0
		Var	72	72,0	28	87,5	30	90,9	16	84,2	15	75,0	3	75,0
	p		0,098				0,467				1,000			

*Alıcıda antijen varlığı: Alıcı/verici ++ ve ya +/- ekspresyon alt tiplerini kapsamaktadır

**Vericide antijen varlığı: Alıcı/verici ++ ve ya -/+ ekspresyon alt tiplerini kapsamaktadır

Tablo 6.66. Tanı Gruplarına ve Alıcı/Verici HLA-DQ 6(1) Ekspresyon Alt Tiplerine Göre Karşılaştırılması

		GVHH				Ölüm				Relaps				GRFS			
		Yok		Var		Yok		Var		Yok		Var		Yok		Var	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
AML (n:132)	+/+	7	28,0	18	72,0	10	40,0	15	60,0	15	60,0	10	40,0	3	12,0	22	88,0
	+/-	1	50,0	1	50,0	1	50,0	1	50,0	2	100	0	0	1	50,0	1	50,0
	-/+	4	57,1	3	42,9	1	14,3	6	85,7	4	57,1	3	42,9	1	14,3	6	85,7
	-/-	41	41,8	57	58,2	45	45,9	53	54,1	65	66,3	33	33,7	27	27,6	71	72,4
	p	0,462				0,420				0,655				0,293			
ALL (n:52)	+/+	5	29,4	12	70,6	8	47,1	9	52,9	12	70,6	5	29,4	3	17,6	14	82,4
	+/-	1	50,0	1	50,0	0	0	2	100	2	100	0	0	0	0	2	100
	-/+	12	36,4	21	63,6	11	33,3	22	66,7	21	63,6	12	36,4	3	9,1	30	90,9
	p	0,796				0,348				0,533				0,584			
MDS (n:24)	+/+	2	66,7	1	33,3	1	33,3	2	66,7	2	66,7	1	33,3	1	33,3	2	66,7
	+/-	0	0	1	100	0	0	1	100	1	100	0	0	0	0	1	100
	-/+	6	30,0	14	70,0	9	45,0	11	55,0	18	90,0	2	10,0	5	25,0	15	75,0
	p	0,350				0,640				0,485				0,801			

Tanı grupları arasında HLA-DQ6 (1) alıcı ve/veya vericideki ekspresyonunda ve ekspresyon alt tip analizinde nakil sonuçları açısından istatistiksel fark görülmedi (Tablo 6.65 ve Tablo 6.66). Hastalıkların nakil tipleri ve HLA-DQ6(1) ekspresyon alt tip analizinde MDS’de MRD nakillerinde +/+ (n:1) ekspresyonu olanlarda %100’ünde relaps, -/- (n:9) ekspresyonu olanların %11,1 (n:1) ‘inde relaps gelişti (**p:0,035**). AML ve ALL’de nakil tipleri ve HLA-DQ6(1) ekspresyon alt tip analizinde nakil sonuçları noktalarında anlamlı bir fark bulunmadı.

Primer hastalıklarına göre HLA-DQ7 (3) antijenlerinin alıcı ve/veya vericideki antijen ekspresyonu ve ekspresyon alt tiplerine göre GVHH, mortalite, relaps ve GRFS sonuçları arasındaki analiz Tablo 6.67 ve Tablo 6.68’de gösterilmiştir.

Tablo 6.67. Alıcı ve/veya Vericide HLA-DQ 7(3) Antijeninin Nakil Tipinden Bağımsız Tanı Grupları İçinde Karşılaştırma

			AML				ALL				MDS			
			HLA-DQ 7(3)				HLA-DQ 7(3)				HLA-DQ 7(3)			
			Yok		Var		Yok		Var		Yok		Var	
			n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Alıcı*	GVHH	Yok	24	35,3	29	45,3	9	39,1	9	31,0	5	35,7	3	30,0
		Var	44	64,7	35	54,7	14	70,9	20	69,0	9	64,3	7	70,0
	p		0,288				0,571				0,770			
	Ölüm	Yok	28	41,2	29	45,3	7	30,4	12	41,4	6	42,9	4	40,0
		Var	40	58,8	35	54,7	16	69,6	17	58,6	8	57,1	6	60,0
	p		0,726				0,563				0,889			
	Relaps	Yok	43	63,2	43	67,2	18	78,3	17	58,6	12	85,7	9	90,0
		Var	25	36,8	21	32,8	5	21,7	12	41,4	2	14,3	1	10,0
	p		0,716				0,152				0,754			
Verici**	GVHH	Yok	23	33,8	30	46,9	8	38,1	10	32,3	5	35,7	3	30,0
		Var	45	66,2	34	53,1	13	61,9	21	67,7	9	64,3	7	70,0
	p		0,156				0,769				0,770			
	Ölüm	Yok	28	41,2	29	45,3	6	28,6	13	41,9	6	42,9	4	40,0
		Var	40	58,8	35	54,7	15	71,4	18	58,1	8	57,1	6	60,0
	p		0,726				0,389				0,889			
	Relaps	Yok	42	61,8	44	68,8	16	76,2	19	61,3	12	85,7	9	90,0
		Var	26	38,2	20	31,2	5	23,8	12	38,7	2	14,3	1	10,0
	p		0,466				0,369				0,754			
	GRFS	Yok	14	20,6	18	28,1	3	14,3	3	9,7	3	21,4	3	30,0
		Var	54	79,4	46	71,9	18	85,7	28	90,3	11	78,6	7	70,0
	p		0,417				0,610				0,633			

*Alıcıda antijen varlığı: Alıcı/verici +/+ ve ya +/- ekspresyon alt tiplerini kapsamaktadır

**Vericide antijen varlığı: Alıcı/verici +/+ ve ya -/+ ekspresyon alt tiplerini kapsamaktadır

Tablo 6.68. Tanı Gruplarına ve Alıcı/Verici HLA-DQ 7(3) Ekspresyon Alt Tiplerine Göre Karşılaştırılması

		GVHH				Ölüm				Relaps				GRFS			
		Yok		Var		Yok		Var		Yok		Var		Yok		Var	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
AML (n:132)	+/+*	29	47,5	32	52,5	28	45,9	33	54,1	42	68,9	19	31,1	18	29,5	43	70,5
	+/-	0	0	3	100	1	33,3	2	66,7	1	33,3	2	66,7	0	0	3	100
	-/+	1	33,3	2	66,7	1	33,3	2	66,7	2	66,7	1	33,3	0	0	3	100
	-/-	23	35,4	42	64,5	27	41,5	38	58,5	41	63,1	24	36,9	14	21,5	51	78,5
	p	0,254				0,921				0,608				0,376			
ALL (n:52)	+/+	8	28,6	20	71,4	12	42,9	16	57,1	16	57,1	12	42,9	3	10,7	25	89,3
	+/-	1	100	0	0	0	0	1	100	1	100	0	0	0	0	1	100
	-/+	2	66,7	1	33,3	1	33,3	2	66,7	3	100	0	0	0	0	3	100
	-/-	7	35,0	13	65,0	6	30,0	14	70,0	15	75,0	5	25,0	3	15,0	17	85,0
	p	0,295				0,696				0,284				0,855			
MDS (n:24)	+/+	3	30,0	7	70,0	4	40,0	6	60,0	9	90,0	1	10,0	3	30,0	7	70,0
	-/-	5	35,7	9	64,3	6	42,9	8	57,1	12	85,7	2	14,3	3	21,4	11	78,6
	p	0,770				0,889				0,754				0,633			

* HLA-DQB1 looksunda moleküler uyumsuzluk, nakil tipi MMUD

Tanı grupları arasında HLA-DQ7(3) alıcı ve/veya vericideki ekspresyonunda ve ekspresyon alt tip analizinde nakil sonlanımları açısından istatistiksel fark görülmedi (Tablo 6.67 ve Tablo 6.68). Hastalıkların nakil tipleri ve HLA-DQ7(3) ekspresyon alt tip analizinde AML’de haploidentik nakillerinde +/+(n:9) ekspresyonu olanlarda %33,3 (n:3)’ünde, +/- (n:3) ve -/+(n:3) olanlarda %66,7 (n:2)’inde, -/- (n:8)’inde %100 mortalite gelişti (**p:0,040**). Aynı hasta ve nakil grubunda sırasıyla GRFS olay hastaların %44,4 (n:4)’ünde, +/-,-/+ ve -/- ekspresyonu olanlarda %100 ‘ünde gerçekleşti (**p:0,019**). MDS’de MUD nakillerinde +/+(n:2) ekspresyonu olanların %0’ında, -/- (n:2) olanların %100’ünde GRFS sonlanım olayı gerçekleşmiştir (**p:0,046**). ALL’de nakil tipleri ve HLA-DQ5(1) ekspresyon alt tip analizinde sonlanım noktalarında istatistiksel anlamlı fark görülmedi

Primer hastalıklarına göre HLA-DQ8 (3) antijenlerinin alıcı ve/veya vericideki antijen ekspresyonu ve ekspresyon alt tiplerine göre GVHH, mortalite, relaps ve GRFS sonlanım noktaları arasındaki analiz Tablo 6.69 ve Tablo 6.70’de gösterilmiştir.

Tablo 6.69. Alıcı ve/veya Vericide HLA-DQ 8(3)Antijeninin Nakil Tipinden Bağımsız Tanı Grupları İçinde Karşılaştırma

			AML				ALL				MDS			
			HLA-DQ 8(3)				HLA-DQ 8(3)				HLA-DQ 8(3)			
			Yok		Var		Yok		Var		Yok		Var	
			n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Alıcı*	GVHH	Yok	45	44,1	8	26,7	16	36,4	2	25,0	6	30,0	2	50,0
		Var	57	55,9	22	73,3	28	63,6	6	75,0	14	70,0	2	50,0
	p		0,095				0,534				0,439			
	Ölüm	Yok	47	46,1	10	33,3	18	40,9	1	12,5	9	45,0	1	25,0
		Var	55	53,9	20	66,7	26	59,1	7	87,5	11	55,0	3	75,0
	p		0,295				0,125				0,459			
	Relaps	Yok	64	62,7	22	73,3	29	65,9	6	75,0	18	90,0	3	75,0
		Var	38	37,3	8	26,7	15	34,1	2	25,0	2	10,0	1	25,0
Verici**	p		0,384				0,614				0,408			
	GRFS	Yok	26	25,5	6	20,0	6	13,6	0	0	5	25,0	1	25,0
		Var	76	74,5	24	80,0	38	86,4	8	100	15	75,0	3	75,0
	p		0,633				0,267				1,000			
	GVHH	Yok	44	41,9	9	33,3	16	34,8	2	33,3	6	30,0	2	50,0
		Var	61	58,1	18	66,7	30	65,2	4	66,7	14	70,0	2	50,0
	p		0,511				0,944				0,439			
	Ölüm	Yok	48	45,7	9	33,3	18	39,1	1	16,7	9	45,0	1	25,0
Verici**		Var	57	54,3	18	66,7	28	60,9	5	83,3	11	55,0	3	75,0
	p		0,282				0,282				0,459			
	Relaps	Yok	66	62,9	20	74,1	30	65,2	5	83,3	18	90,0	3	75,0
		Var	39	37,1	7	25,9	16	34,8	1	16,7	2	10,0	1	25,0
	p		0,366				0,374				0,408			
	GRFS	Yok	26	24,8	6	22,2	6	13,0	0	0	5	25,0	1	25,0
		Var	79	75,2	21	77,8	40	87,0	6	100	15	75,0	3	75,0
	p		1,000				0,347				1,000			

*Alıcıda antijen varlığı: Alıcı/verici +/- ve ya +/- ekspresyon alt tiplerini kapsamaktadır

**Vericide antijen varlığı: Alıcı/verici +/- ve ya +/- ekspresyon alt tiplerini kapsamaktadır

Tablo 6.70. Tanı Gruplarına ve Alıcı/Verici HLA-DQ 8(3) Ekspresyon Alt Tiplerine Göre Karşılaştırılması

		GVHH				Ölüm				Relaps				GRFS			
		Yok		Var		Yok		Var		Yok		Var		Yok		Var	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
AML (n:132)	+/+*	8	30,8	18	69,2	8	30,8	18	69,2	19	73,1	7	26,9	5	19,2	21	80,8
	+/-	0	0	4	100	2	50,0	2	50,0	3	75,0	1	25,0	1	25,0	3	75,0
	-/+	1	100	0	0	1	100	0	0	1	100	0	0	1	100	0	0
	-/-	44	43,6	57	56,4	46	45,5	55	54,5	63	62,4	38	37,6	25	24,8	76	75,2
	p	0,132				0,354				0,622				0,321			
ALL (n:52)	+/+	2	33,3	4	66,7	1	16,7	5	83,3	5	83,3	1	16,7	0	0	6	100
	+/-	0	0	2	100	0	0	2	100	1	50,0	1	50,0	0	0	2	100
	-/-	16	36,4	28	63,6	18	40,9	26	59,1	29	65,9	15	34,1	6	13,6	38	86,4
	p	0,570				0,281				0,603				0,540			
MDS (n:24)	+/+	2	50,0	2	50,0	1	25,0	3	75,0	3	75,0	1	25,0	1	25,0	3	75,0
	-/-	6	30,0	14	70,0	9	45,0	11	55,0	18	90,0	2	10,0	5	25,0	15	75,0
	p	0,439				0,459				0,408				1,000			

* HLA-DQB1 looksunda moleküler uyumsuzluk, nakil tipi MMUD

Tanı grupları arasında HLA-DQ8(3) alıcı ve/veya vericideki ekspresyonunda ve ekspresyon alt tip analizinde nakil sonlanımları açısından istatistiksel fark görülmedi (Tablo 6.69 ve Tablo 6.70). Primer hastalıkların nakil tipleri ve HLA-DQ 8(3) ekspresyon alt tip analizinde sonlanım noktalarında istatistiksel anlamlı fark görülmedi.

6.6. Çok Değişkenli Analizlerde GVHH, Mortalite, Relaps ve GRFS'yi Etkileyen Faktörler

GVHH, mortalite, relaps gelişimi ve GRFS'de tekli analizlerde $p < 0,25$ ilişki bulunan bağımsız değişkenler COX regresyon analizine alındı. Analizlerde Backward LR yöntemi kullanıldı. Elde edilen sonuçlar Tablo 6.71, Tablo 6.72, Tablo 6.73 ve Tablo 6.74'te gösterilmiştir.

Tablo 6.71. Bağımsız Değişkenlerin GRFS Olay Gelişme Riskine Etkisini İnceleyen Cox Regresyon Analizi

	HR	%95 GA		p
HLA Uyum				
1 MM (ref: uyumlu)	1,097	0,706	1,704	0,680
>1 MM (ref: uyumlu)	1,698	1,167	2,470	0,006
Alıcı Yaşı				
65 yaş ve üzeri (ref: 65 yaş altı)	1.815	1.031	3.195	0,039
Verici Yaşı				
40 yaş üzeri (ref.: 40 yaş ve altı)	1,441	1.032	2.012	0,032
DRI				
Orta (ref.: düşük)	2,017	1,008	4,036	0,048
Yüksek (ref.: düşük)	3,883	1,916	7,873	<0,001
Çok Yüksek (ref.: düşük)	4,883	2,023	11,783	<0,001
TCI				
Orta (ref.:düşük)	1,344	0,758	2,383	0,311
Yüksek (ref.: düşük)	1,966	1,143	3,381	0,015

Son modele 9. adımda ulaşıldı. Omnibus $p < 0,001$

Backward LR yöntemine dahil edilen bağımsız değişkenler: HLA uyumu Alıcı Yaşı, Verici Yaşı, Tanı, DRI, HCT-CI yaş, Hazırlık Rejimi, TCI Skoru, HLA-A2,HLA-B35,HLA-Cw4,HLA-DR11,HLA-DR4

1'den fazla HLA lokusunda uyumsuzluk varlığında HLA uyumuna göre 1,69 kat (%95 GA:1,16-2,47) artmış GRFS olay sıklığı istatistiksel olarak anlamlı görüldü ($p:0,006$). 65 yaş ve üzeri alıcılarda, 65 yaş altına göre GRFS olay sıklığında istatistiksel olarak anlamlı şekilde 1,81 kat (%95 GA: 1,03-3,19) artırdığı görüldü ($p:0,039$). 40 yaş üzeri verici olmanın, 40 yaş ve altına göre GRFS olay sıklığını istatistiksel olarak anlamlı şekilde 1,44 kat (%95 GA: 1,03-2,01) artırdığı görüldü ($p:0,032$). Çok yüksek hastalık riskinde, düşük riske göre GRFS olaylarının 4,88 kat arttığı (%95 GA: 2,02-11,78) istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0,001$). Yüksek riskte düşük riske göre 3,88 kat (%95 GA: 1,91-7,87) ve orta riskte 2,01 kat (%95 GA:1,00-

4,03) GRFS olay sıklığında artış bulundu ($p<0,001$ ve $p:0,048$). TCI skoru yüksek olanlarda, düşük olanlara göre GRFS sonlanım olaylarında istatistiksel olarak anlamlı şekilde 1,96 kat (%95 GA: 1,14-3,38) artış bulundu ($p:0,015$).

Tablo 6.72. Bağımsız Değişkenlerin GVHH Gelişme Riskine Etkisini İnceleyen Cox Regresyon Analizi

	HR	%95 GA		p
Alıcı Yaşı 65 yaş ve üzeri (ref.: 65 yaş altı)	2.632	1.512	4.582	<0,001

Son modele 6. adımda ulaşıldı. Omnibus $p<0,001$

Backward LR yöntemine dahil edilen bağımsız değişkenler: HCT-CI yaşı, Alıcı Yaşı, Verici Yaşı, HLA-A1,HLA-B18,HLA-B35

Alıcı yaşı 65 yaş ve üzeri olanlarda, 65 altı yaş alıcılara göre, GVHH gelişme riskinin istatistiksel olarak anlamlı şekilde 2,63 kat (%95 GA:1,51-4,5) arttığı görüldü ($p<0,001$).

Tablo 6.73. Bağımsız Değişkenlerin Relaps Riskine Etkisini İnceleyen Cox Regresyon Analizi

	HR	%95 GA		p
Tanı ALL (ref.: AML) MDS (ref.: AML)	0,685 0,310	0,360 0,091	1,302 1,056	0,248 0,061
DRI Orta (ref.: düşük) Yüksek (ref.: düşük) Çok Yüksek (ref.: düşük)	1,930 6,023 16,651	0,577 1,793 3,903	6,455 20,228 71,034	0,286 0,004 <0,001
TCI Orta (ref.:düşük) Yüksek (ref.: düşük)	0,740 2,086	0,246 0,778	2,228 5,596	0,592 0,144
HLA-A2 Negatif (ref.: en az bir pozitif)	1,908	1,085	3,357	0,025
HLA-B44(12) Negatif (ref.: en az bir pozitif)	2,826	1,131	7,059	0,026
HLA-Cw6 Negatif (ref.: en az bir pozitif)	0,482	0,253	0,919	0,027

Son modele 7. adımda ulaşıldı. Omnibus $p<0,001$

Backward LR yöntemine dahil edilen bağımsız değişkenler: Nakil Tipi, Tanı, Alıcı Yaşı, Verici Yaşı, DRI, HCT-CI-yaşı, Hazırlık Rejimi, TCI Skoru, HLA-A11,HLA-A2,HLA-B44(12), HLA-Cw6

Yüksek DRI skorunda düşük riske göre 6,02 kat (%95 GA: 0,057-6,45), çok yüksek riskte ise düşük riske göre 16,65 kat (%95GA: 3,90-71,03) relaps riskini arttırdığı istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p:0,004$ ve $p<0,001$). HLA-A2'nin alıcı ve vericide eksprese edilmemesi durumunun, alıcı veya vericinin en az birinde ekspresyon varlığına göre relaps riskini 1,90 kat arttırdığı (%95 GA: 1,08-3,35) istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p:0,025$). HLA-B44(12) nin

alıcı ve vericide eksprese edilmemesi durumunun, alıcı veya vericinin en az birinde ekspresyon varlığına göre relaps riskini 2,82 kat arttırdığı (%95 GA: 1,13-7,05) istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p:0,026). HLA-Cw6'nın alıcı ve vericide eksprese edilmemesi durumunun alıcı veya vericinin en az birinde ekspresyon varlığına göre relaps riskini 0,48 kat arttırdığı (%95 GA: 0,25-0,91) istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p:0,027).

Tablo 6.74. Bağımsız Değişkenlerin Mortalite Riskine Etkisini İnceleyen Cox Regresyon Analizi

	HR	%95 GA		p
HCT-CI Yaş Skoru				
1-2 (ref: 0)	1,942	1,152	3,276	0,013
3-4 (ref: 0)	1,789	0,984	3,253	0,057
≥5 (ref: 0)	3,347	1,600	7,003	0,001
Alıcı Yaşı				
65 yaş ve üzeri (ref: 65 yaş altı)	2,360	1,313	4,241	0,004
DRI				
Orta (ref.: düşük)	1,231	0,553	2,741	0,661
Yüksek (ref.: düşük)	2,473	1,103	5,545	0,028
Çok Yüksek (ref.: düşük)	4,877	1,819	13,073	0,002
Hazırlık Rejimi				
Ablatif (ref.:red. int.)	0,666	0,425	1,044	0,076
HLA-B51(5)				
Negatif (ref.: en az bir pozitif)	1,426	0,932	2,183	0,102
HLA-DQB8				
Negatif (ref.: en az bir pozitif)	0,608	0,394	0,938	0,025

Son modele 7. adımda ulaşıldı.,Omnibus p<0,001

Backward LR yöntemine dahil edilen bağımsız değişkenler: Nakil Tipi, Alıcı Yaş, Verici Yaş, DRI, HCT-CI,Hazırlık Rejimi,TCI Skor,HLA-A2,HLA-A3,HLA-B51(5),HLA-DQB8

HCT-CI yaş skorunda 1 veya 2 olanlarda, 0 ' a göre mortalite riskinde 1,94 kat (%95 GA: 1,15-3,27) artış istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü (p: 0,013). HCT-CI yaş skoru ≥5 olanlarda, 0'a göre mortalite riskinde 3,34 kat (%95 GA: 1,60- 7,00) artış istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü (p:0,001). Alıcı yaşı 65 yaş ve üzeri olanlarda, 65 yaş altı olanlara göre mortalite riskinin 2,3 kat (%95GA: 1,31-4,24) arttığı görüldü (p:0,004). DRI çok yüksek olanlarda düşük olanlara göre mortalite 4,87 kat (%95 GA:1,81-13,07) fazlaydı (p:0,002). Yüksek DRI skorunda düşük skora göre mortaliteyi 2,4 kat (%95 GA:1,10-5,54) arttırdığı anlamlı bulundu (p:0,028) HLA-DQB8 'ın alıcı ve vericide eksprese edilmemesi durumunun alıcı veya vericinin en az birinde ekspresyon varlığına göre mortaliteyi 0,60 kat arttırdığı (%95GA:0,39-0,93) istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p:0,025).

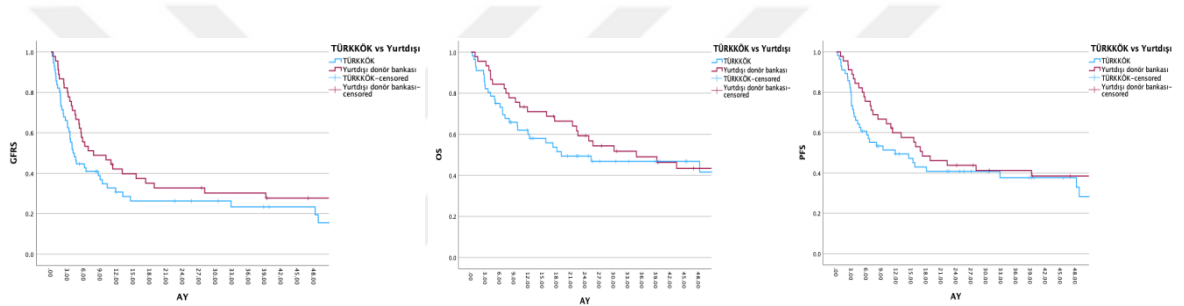
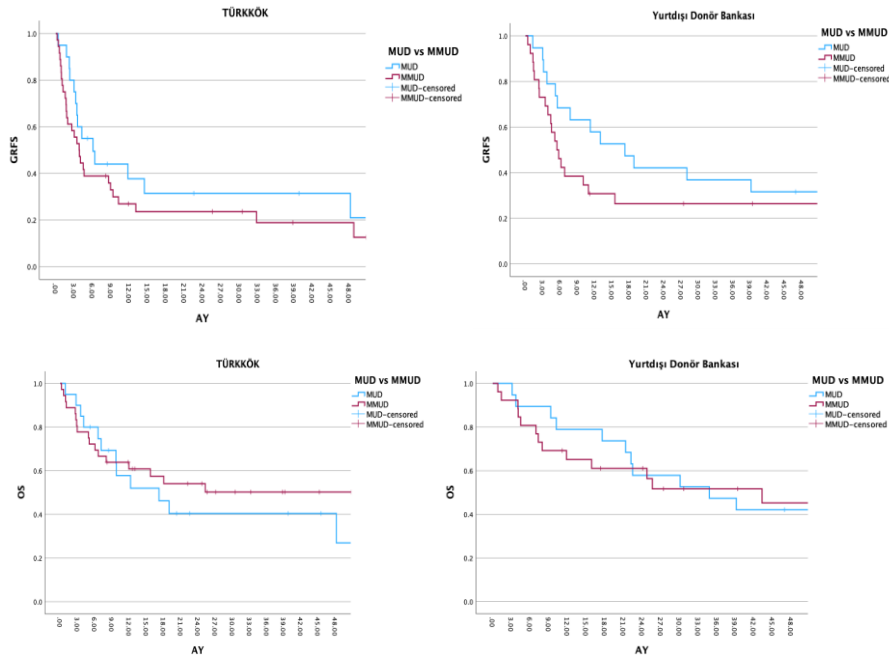
6.7. TÜRKKÖK ve Yurtdışı Vericilerinde OS, PFS ve GRFS Dağılımı

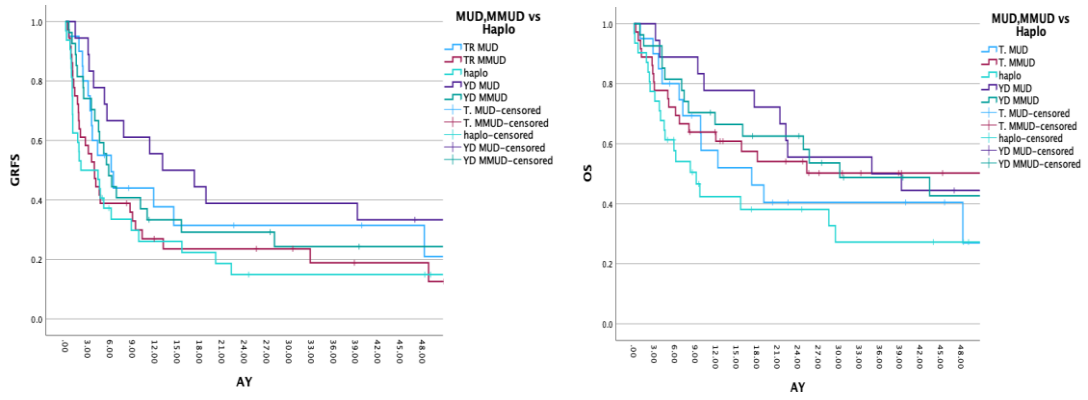
Akraba dışı nakilde % 55,4 (n:56) TÜRKKÖK ve %44,6 (n: 45) yurtdışı donör bankası vericisi kullanılmıştır. MUD nakillerde %51,3 'inde TÜRKKÖK (n:20) verici, %48,7 yurtdışı (n:19) ve MMUD nakillerinin % 58'inde TÜRKKÖK (n:36) ve %41,9 yurtdışı (n:26) vericikullanıldı. TÜRKKÖK vericiler MUD nakillerinde %55'inde AML, %30'unda ALL ve %15'inde MDS tanısı olan hastalara kullanıldı. MMUD nakillerinde %63,9 AML, %27,8 ALL ve %8,3 MDS tanısı olan hastalara uygulandı. Yurtdışı vericiler MUD nakillerinin %63,2'sinde AML, %31,6'sında ALL ve %5,3 MDS tansında kullanıldı. Aynı verici grubu MMUD nakillerinde %57,7 AML, %26,9 ALL ve %15,4 MDS tanısı nedeniyle kullanıldı. Yurtdışı verici nakillerinin %71,2'inde Almanya (n: 32), % 15,6 'inde Polonya (n:7), %4,4'ünde Amerika (n:2) ve İsrail (n:2), %2,2 Güney Kıbrıs (n:1) ve İspanya (n:1) donör bankasına kayıtlı donörler tarafından yapılmıştır. TÜRKKÖK ve yurtdışı vericilerinde verici tespitinden nakile gidiş süresi 83 hasta üzerinden yapılmıştır.

TÜRKKÖK vericilerinde vericinin belirlenmesi ve nakile gidişte süre (gün) ortalama $69,7 \pm 29,6$ (ortanca: 64,0, min: 15,max:126)'idi. Yurtdışı vericilerinde ise bu süre (gün) ortalama $97,3 \pm 51,9$ (ortanca:93,0, min:14,max:243) 'idi. Gruplar arasında vericinin bulunması ile nakil arasındaki süre TÜRKKÖK vericilerinde yurtdışı vericilerine göre istatistiksel olarak daha kısa sürede olduğu görüldü (p:0,004). Ancak verici tipleri arasında GRFS, OS ve PFS için istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi. TÜRKKÖK ve yurtdışı vericilerinde GRFS, OS ve PFS dağılımı Tablo 6.75'de ve Şekil 6.9'de gösterilmiştir. TÜRKKÖK ve yurtdışı vericilerinde MMUD ve MUD nakil tiplerinde göre GRFS, OS ve PFS dağılımlarında fark görülmemiştir (p:0,103, p:0,681 ve p: 939). TÜRKKÖK ve yurtdışı vericilerinde MUD ve MMUD nakil tiplerine göre GRFS ve OS sağkalım analizi Şekil 6.10 'da gösterilmiştir. TÜRKKÖK ve yurtdışı vericilerinde MUD ve MMUD nakil tiplerinin haploitendik nakil tiplerine göre sağkalım analizinde GRFS, OS ve PFS'de istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi (p: 0,123, p: 0,213 ve p: 0,574). TÜRKKÖK ve yurtdışı vericilerinde MUD ve MMUD nakil tiplerinin haploitendik nakil tiplerine göre sağkalım analizinde GRFS ve OS grafiği Şekil 6.11'de gösterilmiştir.

Tablo 6.75. TÜRKKÖK ve Yurtdışı Vericilerinde GRFS, OS ve PFS

	+30.gün	100. gün	6 ay	1. yıl	2. yıl
GRFS (%)					
TÜRKKÖK	85,7	60,7	44,6	30,7	26,3
Yurtdışı	95,6	77,8	55,6	42,1	32,7
p	0,126				
OS (%)					
TÜRKKÖK	92,9	82,1	75	60	49,4
Yurtdışı	95,6	91,1	84,4	71	59,3
p	0,451				
PFS (%)					
TÜRKKÖK	91,1	71,4	60,7	49,4	40,8
Yurtdışı	95,6	86,7	75,6	59,9	43,8
p	0,264				

**Şekil 6.9. TÜRKKÖK ve Yurtdışı Vericilerinde GRFS, OS ve PFS****Şekil 6.10. TÜRKKÖK ve Yurtdışı Vericilerinde MUD ve MMUD Nakil Tiplerine Göre GRFS ve OS**



Şekil 6.11. TÜRKKÖK ve Yurtdışı Vericilerinde MUD ve MMUD Nakillerinin Haploitendik Nakillerle GRFS ve OS Karşılaştırılması

6.8. TÜRKKÖK ve Yurtdışı Vericilerinde HLA Antijenlerinin Dağılımı

TÜRKKÖK vericilerinde en sık eksprese olan HLA-A antijenleri sırasıyla A2, A24(9), ve A11 idi. Yurtdışı vericilerinde ise en sık eksprese olan HLA-A antijenleri sırasıyla A24(9), A2 ve A3 idi. Ancak istatistiksel olarak antijenler ekspresyonunda verici tipleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi. TÜRKKÖK ve yurtdışı vericileri arasında HLA-A antijen ekspresyon dağılımı Tablo 6.76’de gösterilmiştir.

Tablo 6.76. TÜRKKÖK ve Yurtdışı Vericilerinde HLA-A Antijenlerinin Dağılımı

	TÜRKKÖK (n:56)		YURTDIŞI (n:45)		p
	n	%	n	%	
HLA-A 1	11	11,0	9	11,2	1,000
HLA-A11	12	12,0	8	10,0	0,803
HLA-A 2	22	22,0	17	22,3	1,000
HLA-A 23(9)	2	2,0	2	2,0	0,823
HLA-A 24(9)	18	18,0	18	23,5	0,531
HLA-A 2403	3	3,0	0	0	0,115
HLA-A 25(10)	0	0	1	1,0	0,262
HLA-A 26(10)	4	4,0	6	7,0	0,301
HLA-A 29(19)	2	2,0	0	0	0,200
HLA-A3	11	11,0	12	15,0	0,477
HLA-A30(19)	2	2,0	1	1,0	0,691
HLA-A31(19)	1	1,0	0	0	0,368
HLA-A32(19)	5	5,0	1	1,0	0,156
HLA-A33(19)	4	4,0	1	1,0	0,257
HLA-A66(10)	0	0	1	1,0	0,262
HLA-A68(28)	3	3,0	3	4,0	0,782
Toplam eksprese olan antijen n,%	100	100	80	100	

TÜRKKÖK vericileride en sık eksprese olan HLA-B antijenleri sırasıyla HLA-B35, B51(5) ve B18 ‘idi. Yurtdışı vericilerinde en sık eksprese olan HLA-B antijenleri sırasıyla HLA-B 35, B51(5) ve B 44(12)’idi. HLA-B44(12) antijeni istatistiksel olarak anlamlı olarak yurtdışı vericilerinde daha sık eksprese edildiği görüldü (p:018). TÜRKKÖK ve yurtdışı vericileri arasında HLA-B antijen ekspresyon dağılımı Tablo 6.77 ’de gösterilmiştir.

Tablo 6.77. TÜRKKÖK ve Yurtdışı Vericilerinde HLA-B Antijenlerinin Dağılımı

	TÜRKKÖK (n:56)		YURTDIŞI (n:45)		p
	n	%	n	%	
HLA-B13	4	3,9	4	4,7	0,747
HLA-B18	10	9,9	6	7,1	0,594
HLA-B27	2	2,1	1	1,2	0,691
HLA-B35	24	23,7	18	21,4	0,840
HLA-B37	1	0,9	2	2,5	0,434
HLA-B38(16)	2	2,1	4	4,7	0,261
HLA-B39(16)	1	0,9	2	2,5	0,434
HLA-B41	1	0,9	1	1,2	0,876
HLA-B42	0	0	1	1,2	0,262
HLA-B44(12)	2	2,1	8	9,5	0,018
HLA-B48	1	0,9	0	0	0,368
HLA-B49(21)	3	2,9	1	1,2	0,422
HLA-B50(21)	1	0,9	3	3,5	0,211
HLA-B51(5)	12	11,8	16	19,0	0,115
HLA-B52(5)	5	4,9	3	3,5	0,676
HLA-B53	2	2,1	0	0	0,200
HLA-B55(22)	3	2,9	0	0	0,115
HLA-B57(17)	2	2,1	0	0	0,200
HLA-B58(17)	2	2,1	2	2,5	0,823
HLA-B60(40)	2	2,1	3	3,5	0,476
HLA-B61(40)	3	2,9	0	0	0,115
HLA-B63(15)	3	2,9	0	0	0,115
HLA-B64(14)	0	0	1	1,2	0,262
HLA-B65(14)	4	3,9	2	2,5	0,569
HLA-B7	6	5,9	3	3,5	0,478
HLA-B8	5	4,9	3	3,5	0,676
Toplam eksprese olan antijen n,%	101	100	84	100	

TÜRKKÖK ve yurtdışı vericileride en sık eksprese olan HLA-C antijenleri sırasıyla HLA-Cw 4, Cw12 ve Cw7 ‘idi. HLA-Cw5 istatistiksel olarak anlamlı olarak yurtdışı vericilerinde daha sık eksprese edildiği görüldü (p: 0,011).TÜRKKÖK ve yurtdışı vericileri arasında HLA-C antijen ekspresyon dağılımı Tablo 6.78’te gösterilmiştir.

Tablo 6.78. TÜRKKÖK ve Yurtdışı Vericilerinde HLA-C Antijenlerinin Dağılımı

	TÜRKKÖK (n:56)		YURTDIŞI (n:45)		p
	n	%	n	%	
HLA-Cw1	2	2,3	1	1,3	0,691
HLA-Cw10(3)	5	5,3	3	3,7	0,676
HLA-Cw12	18	19,3	14	17,7	1,000
HLA-Cw14	5	5,3	6	7,5	0,480
HLA-Cw15	7	7,5	8	10,1	0,576
HLA-Cw16	7	7,5	1	1,3	0,057
HLA-Cw17	1	1,1	2	2,8	0,434
HLA-Cw2	3	3,2	2	2,8	0,834
HLA-Cw4	19	20,4	17	21,5	0,835
HLA-Cw5	0	0	5	6,3	0,011
HLA-Cw6	7	7,5	8	10,1	0,576
HLA-Cw7	13	13,9	9	11,3	0,810
HLA-Cw8	4	4,3	3	3,7	0,925
HLA-Cw9(3)	2	2,3	0	0	0,200
Toplam eksprese olan antijen n,%	93	100	79	100	

TÜRKKÖK vericilerinde en sık eksprese olan HLA-DRB1 antijenleri sırasıyla HLA-DR11(5), DR15(2) ve DR1 ‘idi. Yurtdışı vericilerinde en sık HLA-DRB1 antijen ekspresyonu sırasıyla HLA-DR11(5), DR4 v e DR7’idi. HLA-DRB1 antijen ekspresyonunda TÜRKKÖK ve yurtdışı vericileri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. TÜRKKÖK ve yurtdışı vericileri arasında HLA-DRB1 antijen ekspresyon dağılımı Tablo 6.79’da gösterilmiştir.

Tablo 6.79. TÜRKKÖK ve Yurtdışı Vericilerinde HLA-DRB1 Antijenlerinin Dağılımı

	TÜRKKÖK (n:56)		YURTDIŞI (n:45)		p
	n	%	n	%	
HLA-DR1	10	9,8	8	9,5	1,000
HLA-DR10	3	2,9	2	2,6	0,834
HLA-DR11(5)	25	24,5	16	19,0	0,417
HLA-DR12(5)	2	2,3	0	0	0,200
HLA-DR13	8	7,8	7	8,3	1,000
HLA-DR14	8	7,8	3	3,5	0,222
HLA-DR15(2)	14	13,7	5	5,9	0,123
HLA-DR16(2)	5	4,9	8	9,5	0,237
HLA-DR17(3)	9	8,8	7	8,3	1,000
HLA-DR18(3)	0	0	1	1,3	0,262
HLA-DR4	7	6,8	12	14,2	0,079
HLA-DR7	8	7,8	10	11,9	0,311
HLA-DR8	3	2,9	4	4,7	0,487
HLA-DR9	0	0	1	1,3	0,262
Toplam eksprese olan antijen n,%	102	100	84	100	

TÜRKKÖK vericilerinde en sık eksprese olan HLA-DQB1 antijenleri sırasıyla HLA-DQ7(3), DQ5(1) ve DQ6(1)'di. Yurtdışı vericilerinde en sık eksprese olan antijenler ise sırasıyla HLA-DQ7(3), DQ5(1) ve DQ2 'di. HLA-DQ8(3) ekspresyonu istatistiksel olarak yurtdışı vericilerinde daha fazla eksprese olduğu görüldü (p:0,046).TÜRKKÖK ve yurtdışı vericileri arasında HLA-DQB1 antijen ekspresyon dağılımı Tablo 6.80.'de gösterilmiştir.

Tablo 6.80. Türkkök ve Yurtdışı Vericilerinde HLA-DQB1 Antijenlerinin Dağılımı

	TÜRKKÖK (n:56)		YURTDIŞI (n:45)		p
	n	%	n	%	
HLA-DQ2	14	14,2	14	17,7	0,511
HLA-DQ4	4	4,1	5	6,3	0,487
HLA-DQ5(1)	26	26,2	20	25,3	1,000
HLA-DQ6(1)	19	19,2	9	11,3	0,179
HLA-DQ7(3)	30	30,3	22	27,8	0,692
HLA-DQ8(3)	3	3,0	8	10,1	0,046
HLA-DQ9(3)	3	3,0	1	1,5	0,422
Toplam eksprese olan antijen n,%	99	100	79	100	

TÜRKKÖK vericilerinin olduğu nakillerin %51,'sinde (n:29) alıcıda HLA-DPB1 lokusuna bakılmıştır. Yurtdışı vericilerinin olduğu nakillerin %15,5'inde alıcıda (n:7) HLA-DPB1 lokusuna bakılmıştır. TÜRKKÖK ve yurtdışı vericileri nakillerinde, alıcı /verici HLA-DPB1 moleküler uyum ve uyumsuzluğunun analizinde anlamlı bir fark görülmemiştir (p: 0,115). TÜRKKÖK vericilerinde alıcı ile HLA-DPB1 uyumu %27,6 (n:8) ve uyumsuzluk oranı %72,4' (n:21) idi. HLA-DPB1 uyumsuzlarda izin verilen uyumsuzluk TÜRKKÖK'te % 57,1 (n:12), yurtdışı vericilerde % 71,4 (n:5) 'idi. HLA-DPB1 uyumsuzlarda izin verilmeyen uyumsuzluk TÜRKKÖK'te % 42,9 (n:9), yurtdışı vericide %14,3 (n:1) 'idi (p:0,112).

6.9. Neandertal HLA'nın AHKHN Sonlanımlarına Etkisi

Alıcı ve vericide HLA-A*02/*26/*66 ve HLA-B*07:02/*03/*6/*51:01/*08 ve HLA-C*07:02/*16:02 allerinden birinin en az bir allelede olması pozitif olarak kabul edildi. Alıcı veya vericide HLA-B*51:01 ve HLA-C*07:02/16:02 alleleri için ham veriye ulaşılamayan nakiller, Neandertal HLA ve nakil sonlanımlarına dahil edilmedi (n:28)..Alıcı veya vericide Neandertal HLA allel varlığında nakil sonları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. Alıcı ve vericide Neandertal HLA varlığının nakil sonlanımlarına etkisi Tablo 6.81'de gösterilmiştir.

Tablo 6.81. Neandertal HLA Alellerinin Nakil Sonlanımlarına Etkisi

	GVHH (n,%)		Ölüm (n,%)		Relaps (n,%)		GRFS (n,%)	
	Yok	Var	Yok	Var	Yok	Var	Yok	Var
Alıcıda Neandertal HLA Alleli								
Yok	24 43,6	31 56,4	23 41,8	32 58,2	37 67,3	18 32,7	15 27,3	40 72,7
Var	44 35,2	81 64,8	58 46,4	67 53,6	88 70,4	37 29,6	27 21,6	98 78,4
p	0,318		0,627		0,726		0,446	
Verici Neandertal HLA Alleli								
Yok	24 42,9	32 57,1	23 41,1	33 58,9	37 66,1	19 33,9	14 25,9	42 75,0
Var	44 35,5	80 64,5	58 46,8	66 53,2	88 71,0	36 29,0	28 22,6	96 77,4
p	0,407		0,520		0,600		0,708	
Alıcı/Verici HLA Allel								
+/+	42 34,7	79 65,3	56 46,3	65 53,7	86 71,1	35 28,9	26 21,5	95 78,5
+/-	2 50,0	2 50,0	2 50,0	2 50,0	2 50,0	2 50,0	1 25,0	3 75,0
-/+	2 66,7	1 33,3	2 66,7	1 33,3	2 66,7	1 33,3	2 66,7	1 33,3
-/-	22 42,3	30 57,7	21 40,4	31 59,6	35 67,3	17 32,7	13 25,0	39 75,0
p	0,521		0,768		0,804		0,325	

7. TARTIŞMA

Çalışmada miyelodisplastik sendrom/akut lösemide alıcı ve verici HLA genotiplerinin GRFS'ye etkisinin ortaya konması amaçlanmıştır. Ancak örneklem azlığı, HLA allellerinin dağılımındaki çeşitlilik ve moleküler tiplendirmede çözünürlükteki farklılıklar nedeniyle istatistiksel olarak genotip analizi edilememiştir. Bu nedenle alıcı ve vericide her lokus için en sık eksprese olan HLA antijenlerinin GRFS'ye etkisi incelendi. Çalışmada AML, ALL ve MDS nedeniyle 1. allojenik hematopoietik kök hücre nakli yapılan 208 hasta retrospektif olarak incelendi. En sık görülen GRFS sonlanım olayı aGVHH III/IV (%31,3) idi. GRFS oranları tüm hastalarda 30. günde %83,2, 100. günde %60,5, 6. ayda %40,6, 1. yılda %28,1 ve 2. yılda %21,5 'idi. Literatür taramasına göre yapılan farklı çalışmalarda 1. yılda GRFS oranları %31 (9), %47,8 (13) ve %49 (15) idi. Ancak bu çalışmalarda PK ve BM donör kaynaklarının birlikte incelenmesi ve bizim çalışmamızda sadece PK donör kaynağının kullanılmış olması diğer çalışmalara göre 1. yılda azalmış GRFS oranı ile ilişkilendirilmiştir. OS tüm hastalarda 30. günde % 93,2, 100. günde % 84,4, 6. ayda % 72,1, 1. yılda % 57,6 ve 2. yılda %46,4 'idi. PFS tüm hastalarda 30. günde % 93,8, 100. günde %75,8, 6. ayda % 59, 1. yılda % 48,2 ve 2. yılda % 38,7'idi. Sağkalımlar karşılaştırıldığında tüm zaman aralıklarında GRFS oranlarının OS ve PFS'ye göre daha düşük olduğu görüldü.

Tek değişken analizlerde GRFS'yi etkileyen faktörler incelendiğinde tanı, hazırlık rejimi, TCI skoru, alıcı ve verici yaşında GRFS ile istatistiksel anlamlı bir fark bulunmadı. Ancak HLA lokusları arasında >1 uyumsuzluk varlığında azalmış GFRS istatistiksel olarak anlamlı bulundu (Şekil 6.4). Ancak GRFS'den farklı olarak ileri alıcı yaşı (≥ 65) ve verici yaşı (>40) ile azalmış OS istatistiksel olarak anlamlı bulundu (Şekil 6.7 ve Şekil 6.8). Nakil tipleri karşılaştırıldığında MUD nakillerinde diğer nakil tiplerine göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek Graft-versus-Host Hastalıksız ve relapssız sağkalım görülmüştür. Çalışmamızdan farklı olarak 2016 yılında yapılan, MRD, MUD ve haploidentik nakillerin dahil edildiği retrospektif çalışmada ise MUD nakillerinde MRD 'ye göre azalmış GFRS oranları istatistiksel olarak anlamlı görülmüş (16). Bir başka MRD, MUD, MMUD ve haploidentik nakillerin dahil edildiği çalışmada ise nakil tipleri ve GFRS arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir (17). Çalışmamızda MRD ve MUD nakli yapılan hasta gruplarında DRI skor dağılımı arasında fark görülmedi (%48 vs %41 yüksek/çok yüksek risk). Önceki çalışmalarda PK ve BM donör kaynaklarının dahil edilmesi ve MUD nakillerinde ATG kullanımının, çalışmamızda görülen MUD nakillerinde artmış GFRS oranı ile ilişkilendirilmiştir. Aynı zamanda çalışmamızda

MRD nakil grubunda MUD nakil grubuna göre %94,6'sında alıcı ve/veya vericide düşük çözünürlük (vs %0) kullanılması nedeniyle yüksek çözünürlükte olası uyumsuzluk ve MRD'de %60'ında (vs %23) >40 yaş donör kullanılması iki nakil tipindeki GRFS oranlarının farkını açıklamaktadır. Primer hastalıklarda nakil tiplerinin GRFS 'de istatistiksel olarak anlamlı olarak fark görüldü. Bu ilişki OS ve PFS'de görülmedi. GRFS'de gözlenen bu fark ALL-haploidentik nakillerdeki azalmış GRFS oranlarından kaynaklandığı düşünülmüştür (Şekil 6.3).

Tek değişkenli analizde DRI skorlamasında yüksek hastalık riski olanlarda düşük GRFS ve artmış GRFS olay sıklığı bulundu. Literatür taramasında birçok çalışmada artmış hastalık riski düşük GRFS oranları ile ilişkilendirilmiştir. (9-16). Aynı zamanda DRI skoru ve GRFS arasındaki benzer ilişki OS ve PFS için de istatistiksel olarak anlamlı bulundu. İstatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte miyeloablatif hazırlık rejimi ve yüksek TCI skoru olanlarda daha düşük GRFS görüldü (Şekil 6.6). Hazırlık rejiminin GRFS'ye etkisine yönelik farklı sonuçlar ortaya koyan çalışmalar bulunmakta. Retrospektif çalışmalarda miyeloablatif hazırlık rejiminde yüksek GRFS oranları istatistiksel olarak anlamlı olduğunu gösteren çalışmalar mevcut. (11,15). Ancak bir başka çalışmada ise hazırlık rejimi ile GRFS arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki kurulamıştır (17). MDS ve MDS sekonder AML tanılı allojenik nakil yapılan bir başka çalışma ise miyeloablatif rejim düşük GRFS oranları ile ilişkili olduğu görülmüştür (13).

Alıcı ve verici HLA antijenlerinin ekspresyonlarının GRFS sonlanım olaylarında etkisi incelendi. Bu kapsamda literatür taramasında benzer bir çalışma görülmedi. Çalışmada nakil tipinden bağımsız olarak ALL 'de vericide HLA-A11 ekspresyonu varlığında GRFS ilişkili olaylardan koruyucu olduğu istatistiksel olduğu gösterilmiştir. Ancak ALL hastalarının %44,2'ünde yüksek/çok yüksek risk olması ve %96,1'inde myeloablatif hazırlık rejimi kullanılması nedeniyle vericide HLA-A11 ekspresyonu ile GRFS arasında direkt ilişki kurulamamıştır. AML'de nakil tipinden bağımsız olarak vericide HLA-A2 ekspresyon varlığında azalmış GRFS olayı ile ilişkili bulundu. Bununla birlikte bu hasta grubunda vericide HLA-A2 ekspresyonu olanlarla (+/+ veya -/+) olmayanlara (+/- veya -/-) göre hastalık risk dağılımında ve hazırlık rejimlerinde anlamlı bir fark olmaması, vericide HLA-A2 ekspresyonunun GRFS sonlanım noktalarından koruyuculuğunu desteklemektedir. AML'de nakil tiplerine göre ileri analizde MUD nakillerinde HLA-A2'de +/+ ekspresyonda azalmış GRFS sonlanım olayı anlamlı görüldü. Ancak AML-MUD nakillerinde +/+ ekspresyonu olanlarda %14,2 yüksek risk hastalık (vs %50 yüksek/çok yüksek risk) olması nedeniyle direkt ilişki kurulamamıştır. Ekspresyon alt tip analizinde, ALL'de HLA-A2 -/- ekspresyonunda nakil tipinden bağımsız olarak artmış GRFS olayı istatistiksel olarak anlamlı bulundu. HLA-A2 -/-

ekspresyonu olanlarda primer hastalık riski yüksek/çok yüksek %39,3 ve diğer ekspresyon alt tiplerinde (+/+, +/- ve -/+) %54,1 olması alıcı ve vericide HLA-A2 ekspresyon yokluğunda artmış GRFS olayı ile ilişkilendirilmiştir. Ancak ekspresyon alt tip gruplarında örneklem azlığı nedeniyle kesin bir kanıya varılamamaktadır. AML’de MUD nakillerinde alıcı ve vericide HLA-A24(9) ekspresyonu varlığında (+/+) azalmış GRFS olay sıklığı ile ilişkili bulundu. MUD nakli yapılan AML hastalarında +/+ HLA-A24(9) ekspresyona sahip hastaların %20’si yüksek/çok yüksek riskliydi. HLA-A24(9) -/- ekspresyonuna sahip olanlarda ise %44,5’inde yüksek/çok yüksek riskti. Primer hastalıkta risk dağılımına bakıldığında MUD nakli olan AML hastalarında A24(9) ekspresyonu ile azalmış GRFS olayı ile direkt ilişki kurulamamıştır. ALL’de MUD nakillerinde HLA-A3 +/+ ekspresyonun varlığında azalmış GRFS olayı görüldü. Bu hasta gruplarında +/+ olanlarda DRI % 50 çok yüksek ve %50 orta risk, -/- olanlarda %40 yüksek ve %60 orta riskliydi. Primer hastalık risk dağılımında, ekspresyon alt tip grupları arasında hazırlık rejimleri ve verici yaş dağılımında anlamlı fark olmaması HLA-A3’ün ALL-MUD nakillerindeki GRFS olay üzerine koruyucu etkisini desteklemektedir. ALL’de MUD nakillerinde alıcı ve vericide HLAB51(5)’de (+/+) ekspresyon varlığında artmış GRFS sonlanım olay riski için istatistiksel olarak anlamlı görüldü. Ancak bu hasta grubunda +/+ ekspresyonu olanlarda %50’sinde çok yüksek hastalık riski ve >40 yaş verici varlığı ve -/- ekspresyonu olanlarda %40 yüksek hastalık riski ve %80 ‘ninde ≤40 yaş verici kullanılması nedeniyle HLA-B51(5) ekspresyonu ile GRFS arasında direkt ilişki kurulamamıştır.

Tek değişkenli analizde, AML’de MUD nakilde alıcı ve vericide HLA-Cw12 ekspresyonu (+/+) varlığında GRFS sonlanım olaylarında artmış risk ile ilişkili iken haploidentik nakillerde koruyucu olduğu görülmüştür. Ancak AML-MUD ve +/+ ekspresyonu olanlarda %80 ‘ninde yüksek/çok yüksek risk ve -/- ekspresyonu olanların %27,5’inde yüksek/çok yüksek DRI skoru olması nedeniyle bu nakil grubunda HLA-Cw12 varlığında artmış GRFS olay riski için direkt ilişkili kurulamamıştır. Haploidentik nakil yapılan hastalarda ise +/+ ekspresyonu olanlarda DRI skor dağılımı %33,3 yüksek, orta ve düşük risk ve -/- ekspresyon grubunda ise %25 yüksek, % 65 orta ve %10 düşüktü. DRI skorlarına göre haploidentik nakil yapılan AML hastalarında HLA-Cw12 +/+ ekspresyonda azalmış GRFS olay oranı ile ilişkilendirilmiştir. Ancak haploidentik nakillerde çoklu HLA lokus uyumsuzluklarının HLA-Cw12’nin bu koruyucu etkisine katkı sağlayabileceği de göz önünde bulundurulmalıdır. AML’de MUD nakillerinde alıcı ve vericide HLA-Cw7 ekspresyonu (+/+) varlığında GRFS sonlanım olaylarından koruyucu olduğu görüldü. Bu hastaların DRI skorlarına bakıldığında HLA-Cw7 +/+ ekspresyonunda %25 yüksek/çok yüksek risk (vs %46,7) olması GRFS olaylarından koruyucu etkisini zayıflatmaktadır. AML’de MUD ve haploidentik nakillerde alıcı

ve vericide HLA-DR11(5) ekspresyonun (+/+) varlığında azalmış GRFS olayı ile ilişkili görüldü. Benzer bir sonuç MUD yapılan MDS hastalarında da saptanmıştır. Bu hasta gruplarında DR11(5) dağılımlarında, hazırlık rejimlerinde ve verici yaş grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmaması, alıcı ve vericide HLA-DR11(5) varlığının GRFS sonlanım noktalarından koruyuculuğunu desteklemektedir. ALL'de MUD nakillerinde HLA-DR7'de +/+ ekspresyon varlığında azalmış GRFS sonlanım olayı istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Ancak ALL'de MUD yapılan nakillerde GRFS olaylarından koruyucu etkisi de +/- ekspresyon grubunda %50'inde yüksek/çok çok yüksek (vs %100 orta risk) DRI skorları ve örneklem azlığı nedeniyle kabul edilmemiştir. MDS'de MUD naklinde HLA-DQ5(1) için +/+ ekspresyonunda artmış GRFS olayı ile ilişkilendirildi. Hastalar arasında DRI dağılımında fark yoktu, ancak +/+ ekspresyona sahip %50 'sinde miyeloablatif rejim (vs %0) kullanılması nedeniyle bu hasta gruplarında HLA-DQ5(1) ile artmış GRFS ilişkisini zayıflatmaktadır. AML'de haploidentik nakillerde HLA-DQ7(3) 'de +/+ ekspresyon varlığında azalmış GRFS olay riski için anlamlı bulunmuştur. Hastaların DRI dağılımında ve verici yaş gruplarının ekspresyon alt tipleri arasında fark olmaması DQ7(3) 'nin alıcı ve vericide ekspresyonu varlığında AML-haploidentik nakillerde koruyuculuğunu desteklemektedir. Ancak haploidentik nakillerde eşlik eden çoklu HLA lokus uyumsuzluklarının GRFS olayları arasında ilişki olabileceği ve +/+ ekspresyonu olanlarda %55,5 (vs %0) azalmış yoğunluklu hazırlık rejimi kullanılmış olması bu ilişkiyi zayıflatmaktadır. MDS'de MUD nakillerde alıcı ve vericide HLA-DQ7(3) ekspresyon varlığında azalmış GRFS olayı ile ilişkilendirilmiştir. Ancak bu hasta gruplarında +/+ ekspresyon varlığında ancak gruplar arasında örneklem azlığı nedeniyle MDS-MUD nakillerinde HLA-DQ7(3) 'de +/+ ekspresyon varlığında azalmış GRFS olayı ile ilişki kurulamamıştır.

Çoklu değişken analizlerde GRFS'yi etkileyen faktörler incelendiğinde, 1'den fazla lokusta HLA uyumsuzluk varlığında, 65 yaş ve üzeri alıcı, 40 yaş üzeri verici, orta/yüksek/çok yüksek DRI skoru ve yüksek TCI skoru azalmış Graft-vs-Host-Hastalıksız ve relapssız sağkalım için anlamlı bulundu. Artmış donör yaşı ile azalmış GRFS arasındaki ilişkiyi ortaya koyan çalışmalar mevcut (9). Ancak diğer çalışmalarda GRFS ile donör yaşı ile arasında bir ilişki kurulamamıştır. Bir retrospektif çalışmada ise artmış alıcı yaşı ile (>50 yaş) azalmış GRFS oranı istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü (14). MDS ve MDS sekonder AML tanılı allojenik nakil yapılan yetişkin hasta grubunun dahil edildiği bir başka çalışma miyeloablatif rejim düşük GRFS oranları ile ilişkili olduğu görülmüştür (13). Bizim çalışmada da benzer bir sonuç elde edilerek yüksek TCI skoru düşük GRFS için risk faktörü olduğu gösterilmiştir.

Literatür taraması ve çalışmamızdaki bulgular kapsamında primer hastalık riski GRFS'yi belirleyen en önemli faktör olarak kabul edilmekte. Önceki çalışmalarda BM ve PK donör kaynaklarının ve farklı hastalık gruplarının dahil edilmesinin, GRFS'yi etkileyen faktörlerde farklı çalışmalarda farklı sonuçlara neden olduğu düşünülmüştür (10,11,15,16,17). Mevcut çalışmada periferik kök hücre donör kaynağı ve AML/ALL ve MDS dahil edildi. 1'den fazla lokusta HLA uyumsuzluğu, ileri alıcı ve verici yaşı, yüksek TCI ve DRI skoru, ile düşük GRFS ile ilişkilendirilmiştir. HLA uyumu/uyumsuzluğu ve GRFS arasındaki ilişkiyi ortaya koyan çalışmalar az olmakla birlikte çalışmamızda 1 'den fazla HLA lokusunda uyumsuzluk varlığında artmış GRFS sonlanım olay riski anlamlı görüldü. Ancak 1363 yetişkin T hücreli lösemi/lenfoma tanılı allojenik nakille yapılan bir çalışmada da HLA uyumsuzluğu ile GRFS arasında ilişki olmadığı gösterilmiştir (14). Çalışmamızdan farklı olarak elde edilen bu sonuç, çalışmada BM donör kaynaklarının da dahil edilmesi kaynaklı olduğu düşünülmüştür. Tek değişkenli analizlerde $p < 0,25$ olduğu görülen ve cox regresyonuna dahil edilen HLA-A2,HLA-B35,HLA-Cw4,HLA-DR11,HLA-DR4 antijenlerinin GRFS sonlanım olayları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi. Nakil tiplerinin GRFS'ye etkisi tek değişken analizlerde $p>0,25$ ($p:0.315$) olması nedeniyle cox regresyonuna dahil edilmemiştir.

Çalışma kapsamında hastaların %62 'sinde GVHH gelişti. GVHH gelişiminin nakil tiplerine göre dağılımı %38,8 MRD,%14,7 MUD,%31 MMUD ve %15,5 haploidentik nakillerdi. MRD nakillerinde gözlenen artmış GVHH sıklığı bu nakil tiplerinde alıcı/verici HLA çözünürlük tiplendirmelerinin % 68'inde düşük/düşük ve %26'ında yüksek/düşük ile yapılması düşünülmüştür. Tanıya göre GVHH sıklığına bakıldığında %61,2 AML, %26,4 ALL ve %12,4 MDS olacak şekilde aGVHH I-IV ve/veya cGVHH geliştiği görülmüştür.

GRFS dışı sonlanım noktalarında alıcı ve verici HLA antijen ekspresyonlarının tek değişkenli analizinde GVHH sıklığına etkisi incelendi. Çalışmada ALL'de alıcı ve vericide HLA-A11 ekspresyonu (+/+) varlığında azalmış GVHH riski ile ilişkili görüldü. Aynı hasta grubunda MMUD nakillerinde alıcı ve vericide HLA-A11 ekspresyonu varlığında GVHH için koruyuculuk diğer nakil tiplerine göre anlamlı bulundu. HLA-A11 -/-'u olan nakillerde, +/+ ekspresyonu olanlardan farklı olarak, izin verilmeyen HLA-DPB1 uyumsuzluğu (n:2), minor ABO uyumsuzluk (n:8), $CD34 >8 \times 10^6/kg$ (n:1), DSA pozitifliği (n:1), 10/12 HLA uyumlu (n:1), PostCy/ATG almadan nakil (n:1) GVHH risk faktörleri olması nedeniyle ALL-MMUD nakillerde HLA-A11 ekspresyonu ile GVHH arasındaki ilişki kurulamamıştır. Ancak çalışma kapsamında nakil tipinden bağımsız olarak alıcı ve vericide HLA-A11 ekspresyonunda ALL'de azalmış GVHH sıklığı ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür. Literatürde HLA-A11 ile ALL'de

GVHH sonlanımı arasında ilişkiye ortaya koyan bir çalışma bulunamadı. AML’de MRD naklinde HLA-A3’de +/- antijenik ekspresyon varlığında GVHH’de azalmış risk ile ilişkili bulunmuştur. GVHH ‘de risk faktörleri karşılaştırıldığında +/- olan grupta % 22,2 (vs %47,1) ‘ünde kadın donör-erkek alıcı varlığı ve %5,5 (n:5) 40 yaş ve üzeri donör (vs %56,8) varlığı nedeniyle HLA-A3’te GVHH koruyucu etkisi net olarak ortaya konamamıştır. 2021 yılında retrospektif olarak yapılan bir çalışmada da AML’de MUD nakillerinde alıcıda HLA-A3 ekspresyonunun en az bir allelde eksprese edilmesi ile GVHH arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (70). MRD nakillerinde AML’de alıcı ve vericide HLA-B35 eksoresyonu birlikteliğinde azalmış GVHH sıklığı için anlamlı bulundu. B35 +/- ekspresyona sahip hastaların %6,25’inde ve +/- olanlarda %21,8’inde PostCy/ATG profilaksisi verilmiş olması AML-MRD’de HLA-B35 ekspresyonunda GVHH riskinde azalmayı desteklemektedir. Ancak Literatürde HLA-B35 ile AML’de GVHH sonlanımı arasında ilişkiye ortaya koyan bir çalışma bulunamadı. AML’de MRD nakillerinde alıcı ve vericide HLA-B44(12) birlikte ekspresyonunda (+/+) GVHH’den koruyucu olduğu görüldü. Ancak AML-MRD’de +/- ekspresyonu olanlarda %25 (vs %40,9) kadın donör erkek alıcı, %50’sinde ABO uyumsuzluk (vs %94,8) ve %44,4’ünde PostCy/ATG profilaksi varlığı (vs %10,2) olması nedeniyle HLA-B44(12)’nin bu hasta grubundaki GVHH’de koruyuculuğu net olarak ortaya konamamıştır. AML’de MUD nakillerinde yapılan bir çalışmada da alıcıda HLA-B44(12) ekspresyonunun en az bir allelde eksprese edilmesi ile GVHH arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (70). AML’de MUD nakillerinde HLA-Cw15 +/- ekspresyon varlığında artmış GVHH riski ile ilişkilendirildi. Bu hasta gruplarında GVHH risk faktörlerinde anlamlı bir fark olmaması HLA-Cw15 ‘in artmış GVHH ile ilişkisini kuvvetlendirmektedir. AML’de HLA-Cw4 ‘ün alıcı ve vericide eksprese edildiği MRD nakillerinde azalmış GVHH riski ile ilişkili bulundu. Bu hasta gruplarında GVHH risk faktörlerinde anlamlı bir fark olmaması HLA-Cw4’in bu azalmış GVHH ile ilişkisini kuvvetlendirmektedir. MDS’de MUD nakillerinde alıcı ve vericide HLA-DR7 ekspresyonunda artmış GVHH riski ile ilişkili bulundu. GVHH risk faktörleri gruplar arasında karşılaştırıldığında anlamlı bir fark görülmedi, ancak örneklem azlığı nedeniyle MDS-MUD ‘da DR7 ekspresyon varlığında artmış GVHH risli arasında net ilişki kurulamamıştır. MDS’de MUD nakillerinde örneklem az olmakla birlikte, alıcı ve vericide HLA-DQ2 ekspresyonunda artmış GVHH riski ile ilişkili olduğu görüldü. Ancak GVHH risk faktörlerinin dağılımında anlamlı fark olmamasının yanı sıra örneklem azlığı nedeniyle direkt olarak ilişki kurulamamıştır. Ancak literatür kapsamında HLA-Cw15,HLA-Cw4,HLA-DR7ve DQ2 ekspresyonu ile GVHH arasında ilişkiyi gösteren bir çalışmada bulunamadı.

Tek değişkenli analizlerde $p < 0,25$ olduğu görülen ve cox regresyonuna dahil edilen HLA-A1,HLA-B18,HLA-B35 antijenleri ile GVHH arasında anlamlı bir fark bulunmadı. Çalışmada ileri alıcı yaşı (≥ 65 yaşı) artmış GVHH sıklığı ile ilişkili bulundu. Çalışmalar ve literatürler ileri donör yaşıda artmış GVHH riski üzerine durmakla birlikte cGVHH için ileri alıcı yaşı risk faktörü olduğunu gösteren yayınlar mevcuttur (2,5,6,7).

Çalışmada hastaların %31,7'sinde relaps gelişti. Ortalama relaps için geçen süre (gün) $239 \pm 252,2$ (ortanç: 135, min:48, maks:1462)'idi. Relaps gelişiminin nakil tiplerine göre dağılımı MRD %33,3, MUD ve MMUD'da %27,3 ve haploidentik nakilde % 12,1'idi. Primer tanıya göre relaps dağılımına bakıldığında ise %68,7 AML, %25,8 ALL ve %4,5 MDS'idi. Mortalite oranı tüm hasta popülasyonunda %48,4'idi. Ortalama mortalite süresi (gün) $323 \pm 354,5$ (ortanç: 199,0, min: 0, maks: 2141)'idi. En sık mortalite nedeni tüm popülasyonda %45,9 relaps, %24,6 enfeksiyon ve %8,2 GVHH'idi. Mortalitenin nakil tiplerine göre dağılımı MRD'de %39,3 MUD'da %18,9, MMUD'da %24,6 ve haploidentik nakilde % 17,2'idi. Primer tanıya göre relaps dağılımına bakıldığında ise %61,5 AML, %27 ALL ve %11,5 MDS'idi.

GRFS dışı sonlanım noktalarında alıcı ve verici HLA antijen ekspresyonlarının tek değişkenli analizinde relaps ve mortaliteye etkisi incelendi. MUD nakli yapılan MDS hastalarında HLA-A1 alıcı ve vericide eksprese (+/+) edildiğinde azalmış mortalite ve relaps ile ilişkili bulundu. Ancak bu hasta grubunda ++ grubunda DRI %100 orta risk iken -/- 'de %44,4 yüksek risk olması nedeniyle HLA-A1 antijen ekspresyonu ile MDS'de relaps ve mortalite arasında ilişki kurulamamıştır. Ancak literatür kapsamında, AML (n:2895) /ALL (n:1386) /MDS(n:570) ve NHL (n:923) tanıli hastaların dahil edildiği, alıcıda HLA antijen ekspresyonlarının MUD nakillerinde nakil sonlanımlarına ilişkisinin incelendiği bir çalışmada, toplam popülasyonda alıcıda HLA-A1 ekspresyonu varlığında azalmış relaps riski ve artmış TRM anlamlı bulundu ($p:0,013$ ve $p:0,002$) (70). Tanıdan ve nakil tipinden bağımsız olarak alıcı ve/veya vericide (+/+,+/- veya -/+ varlığında) HLA-A2 ekspresyon varlığında azalmış relaps riski ile ilişkili bulundu. Tanı tipleriyle karşılaştırıldığında ise AML'de alıcı/veya vericide (+/+,+/- veya -/+) HLA-A2 ekrpesyonda ve özellikle ++ ekspresyon varlığında relapstan koruyucu olduğu görüldü. Nakil tipleri ile karşılaştırıldığında ise bu etki MRD ve MUD nakillerinde istatistiksel anlamlı olarak bulundu. AML 'de MRD yapılan hastalarda ++ ve -/- ekspresyon alt gruplarında DRI skorları arasında anlamlı bir fark görülmeydi. Ancak AML 'de MUD yapılan hastalarda ++ ekspresyonu olanların %14,3'ünde DRI yüksek/çok yüksek risk iken -/- ekspresyonu olanlarda ise %50,1'inde DRI yüksek/çok yüksek riskti. AML'de MRD nakli yapılan grupta hastalarda primer hastalıkta risk dağılımında anlamlı bir fark

olmaması ve MUD nakillerinde - /- ekspresyonu olanların %50,1'inde yüksek/çok yüksek hastalık riski olması nedeniyle HLA-A2'nin AML'de relapstan koruyuculuğu MRD nakillerinde anlamlı olarak kabul edildi. Ancak alıcıda HLA antijen ekspresyonunun incelendiği bir çalışmada AML'de MUD nakillerde HLA-A2 ekspresyonu ile relaps arasında bir istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi (70). Literatür taramasında AML'de haploidentik nakilde alıcı ve verici arasındaki HLA-A2 uyumsuzluk kaybında artmış relaps riski ile ilişkilendiren çalışmalar mevcut. (73). Ancak bu çalışmada HLA-A2 uyumsuzluk varlığında artmış relapstan koruyucu etkisinin olup olmadığı örneklem azlığı nedeniyle ortaya konamamıştır. MDS'de MMUD nakilde alıcı ve vericide HLA-A2 ekspresyonu (+/+) artmış mortalite ile ilişkili görüldü. Bu hasta grubunda -/- ekspresyona göre yüksek risk hastalık riskine sahip hastaların daha az oranda olması MDS'de MMUD nakilde ++ ekspresyon varlığında artmış mortalite ile ilişkisini kuvvetlendirmektedir. Aynı zamanda MUD nakli yapılan MDS hastalarının da olduğu retrospektif bir çalışmada en az bir allelde HLA-A2 ekspresyon varlığında azalmış TRM riski istatistiksel olarak anlamlı bulundu (70). Ancak çalışmamızda HLA-A2 'nin mortaliteden koruyucu etkisi sadece MDS grubunda MMUD nakil yapılan grupta gözlenmiştir.

AML'de MUD nakillerinde alıcı ve vericide HLA-A24(9) ekspresyonu varlığında (+/+) azalmış relaps sıklığı ile ilişkili bulundu. Ancak MUD nakli yapılan AML hastalarında HLA-A24(9) 'da ++ ekspresyona sahip hastaların %20'inde DRI yüksek riskli iken -/- ekspresyonuna sahip olanlarda ise %44,5'unda yüksek/çok yüksek riskti. Bu nedenle MUD nakli olan AML hastalarında A24(9) ekspresyonu ile azalmış relaps riski ile direk ilişki kurulamamıştır. ALL'de ise MRD nakillerinde alıcı ve vericide HLA-A24(9) ekspresyonu varlığında (+/+) artmış mortalite ve relaps riski ile ilişkili bulundu. MRD nakli yapılan ALL'de HLA-A24(9) ++ ekspresyonunda hastaların DRI dağılımı %66,7'yüksek risk, %16,1 çok yüksek ve orta riskliydi. Aynı hasta grubunda HLA-A24(9) -/- ekspresyonunda DRI dağılımı % 36,4 çok yüksek,%45,5 orta ve %18,2 yüksek riskti. Bu nedenle ALL'de MRD nakilinde HLA-A24(9) ekspresyonu ile relaps ve mortalite arasında bir ilişki kurulamamıştır. Ancak ALL hastalarının dahil edildiği MUD nakli yapılan bir çalışmada ise alıcıda HLA-A24 ekspresyonunda artmış relaps riski için anlamlı bulundu (70). ALL'de haploidentik nakilde vericide (-/+) HLA-B18 ekspresyonunda, -/- ekspresyonuna göre artmış mortalite ile ilişkili görüldü. Ancak örneklem azlığı ve -/- ekspresyonda DRI % 40 (n:2) yüksek risk olması ve -/+ ekspresyonda DRI %100 orta risk olması nedeniyle ALL artmış mortalite ile HLA-B18 ekspresyonu arasında net bir ilişki kurulamamıştır. Nakil tipinden bağımsız olarak ALL'de alıcıda HLA-B35 ekspresyonu varlığında (+/+ veya +/-) artmış mortalite ile ilişkili bulundu.

Ancak ALL’de alıcıda HLA-B35 ekspresyonu olanlarda olmayanlara göre daha düşük DRI dağılımı (%36,4 yüksek vs % 48,8 yüksek/çokyüksek) olması ve bu ilişkinin ekspresyon alt grup analizlerinde görülmemesi nedeniyle, HLA-B35’in alıcıda ekspresyonu ile artmış mortalite arasında ilişki kurulamamıştır. MDS’de vericide HLA-B51(5) ekspresyonunda (+/+) artmış relaps riski ile anlamlı görüldü. MDS’de +/+ ekspresyona sahip olanlarda DRI % 80 (n:4) yüksek,% 20 (n:1) orta risk, +/- (n:1)’de % 100 yüksek risk,-/- ekspresyonda ise % 44,4 (n:8) yüksek,%55,6 (n:10) orta riskti. MDS hastalarında antijen ekspresyonundaki DRI skor dağılımına bakıldığında, primer hastalık riskinden bağımsız olarak MDS’de vericide HLA-B51(5) ekspresyonun artmış relaps riski ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür. Ancak ekspresyon alt tip analizinde -/+ grubun olmaması bu ilişkiyi zayıflatmaktadır. Aynı zamanda, HLA-B51(5) ‘in inhibitor KIR3DL1 reseptörü için ligand görevi gören Bw4 epitopuna sahip olması, KIR/ligand etkileşimi ile azalmış relaps riskinde rolü olabileceği akılda tutulmalıdır (105,107). MDS’de HLA-B44(12) alıcı ve vericide birlikte eksprese edildiğinde (+/+) nakil tipinden bağımsız olarak mortalitede azalma ile ilişkili görüldü. MDS’de HLA-B44(12) ekspresyon alt grupları arasında HCT-yaş skoru arasında fark bulunmadı. Ancak -/- alt grubunda %57,1 (vs %33,3) yüksek primer hastalık riski olması nedeniyle HLA-B44 (12) ile MDS’de mortalite arasında bir ilişki kurulamamıştır. ALL’de nakil tipinden bağımsız olarak alıcı ve vericide HLA-B8 varlığında (+/+) artmış relaps riski bulundu. ALL’de DRI risk skor dağılımı +/+ ekspresyonu olanlarda %66,7 (n:2) orta ve %33,3 (n:1) çok yüksek riskti. -/- ekspresyonu olan grupta ise %53,1 (n:26), %34,7 (n:17) ve %12,2 (n:6) çok yüksek riskti. DRI dağılımına bakıldığında ALL’de HLA-B8 ekspresyon varlığının nakil tipinden bağımsız olarak artmış relaps riski ile uyumlu olabileceği düşünülmüştür. Ancak HLA-B8’de +/+ ekspresyon grubunda örneklem azlığı nedeniyle direkt ilişki kurulamamıştır. ALL’de haploidentik nakillerde HLA-C12w ekspresyonun mortalite üzerine ortaya konulan koruyucu etkisi, örneklem azlığı nedeniyle direkt olarak ilişkilendirilmemiştir. Tanıdan bağımsız olarak alıcıda HLA-DR4 ekspresyonu (+/+ veya +/-) varlığında artmış mortalite ile ilişkili bulundu. HCT-yaş skor dağılımında hastalar arasında anlamlı bir fark olmaması DR4 ve artmış mortalite ilişkisini kuvvetlendirmektedir. Toplam popülasyonda ekspresyonu +/+ ve +/- olanlarda mortalite %69,3 ve -/+ veya -/- olanlarda %53,7 olması bunu desteklemektedir. Ancak DR4 ile artmış mortalite arasındaki ilişki tanı grupları ve ekspresyon alt tip analizlerinde gösterilememiştir. Bununla birlikte literatür taramasında bu korelasyonu ortaya koyan bir çalışma bulunamamıştır. ALL’de nakil tipinden bağımsız olarak vericide HLA-DR17(3) ekspresyon (+/+ veya +/-) varlığında artmış relaps riski ile ilişkili görüldü. Ancak ALL’de vericide DR17(3) ekspresyon eden grupta primer hastalık yüksek/çok yüksek risk %60 iken ve vericide antijen ekspresyonu olmayan grupta (+/- veya -/-) ise %44,7 ‘idi. DRI dağılımındaki

hasta grupları arasında bulunan farktan dolayı DR17(3) ile artmış relaps riski arasında kesin bir kanıya varılamamıştır. Alıcı ve vericide (+/+) HLA-DR7 ekspresyon arlığında MMUD nakil yapılan ALL hastalarında artmış mortalite ile ilişkili görüldü. Ancak bu hasta grubunda +/- ekspresyona sahip olan hastaların DRI skorlarması %66,6'sında yüksek /çok yüksek risk ve +/- ekspresyona sahip olanlarda ise %28,6 yüksek risk olması nedeniyle mortalite ile direkt ilişki kurulmamıştır. ALL'de MMUD nakilde alıcı ve vericide HLA-DQ2 ekspresyonu varlığında artmış mortalite riski, +/- ekspresyonu olanlarda %66,6 yüksek/çok yüksek DRI skoru ve +/- olanlarda ise %28,6'sında yüksek DRI skoru olması nedeniyle ilişkilendirilememiştir. MDS'de MMUD nakillerinde ise hastalarda DRI ve HCT-CI yaş skorlamalarında fark olmaması nedeniyle alıcı ve vericide HLA-DQ2 (+/+) ekspresyonunda azalmış mortalite ile ilişkili olabileceği görüldü. Ancak literatür taramasında bunu destekleyen bir çalışma bulunamamıştır. AML'de MUD nakillerinde HLA-DQ5(1) alıcıda ve vericide eksprese edildiğinde artmış relaps riski ile ilişkili bulundu. Bu hastalarda +/- ekspresyonu olan grupta primer hastalıkta DRI skoru %42,3 yüksek/çok yüksek ve +/- olanlarda ise %37,5 oranında yüksek riskti. DRI dağılımında ekspresyon grupları arasında anlamlı bir fark olmaması nedeniyle AML MUD nakillerinde alıcı ve vericide HLA-DQ5(1) ekspresyonunun artmış relaps riski ile ilişkili olabileceği düşünüldü. Ancak literatür taramasında bunu destekleyen bir çalışma bulunamamıştır. MDS MRD nakillerinde DQ6'da +/- (%100'ünde DRI yüksek risk) ekspresyonda artmış relaps riski, +/-'de %33,3'ünde primer hastalık yüksek risk olması nedeniyle direkt ilişki kurulamamıştır. AML'de haploidentik nakillerde HLA-DQ7(3) 'de +/- ekspresyon varlığında azalmış relaps riski için anlamlı bulunmuştur. Hastaların DRI dağılımına bakıldığında ekspresyon alttipleri arasında fark olmaması (yüksek risk +/-'de %22,2, +/-'de %0, +/-'da %33,3 ve +/-'da 37,5) DQ7(3) 'nin alıcı ve vericide ekspresyonu varlığında AML haploidentik nakillerde koruyuculuğunu desteklemektedir. Ancak haploidentik nakillerde eşlik eden çoklu HLA lokus uyumsuzluklarının AML'de azalmış relaps riski ile ilişkili olduğu göz önünde bulundurulmalıdır.

Çok değişkenli analizlerde tüm çalışma grubunda, primer hastalık riski yüksek ve çok yüksek olanlarda artmış relaps riski görüldü. Tek değişkenli analizlerde $p < 0,25$ olduğu görülen ve cox regresyonuna relaps için HLA-A11,HLA-A2,HLA-B44(12), HLA-Cw6 antijenleri dahil edildi. HLA-A2 ve HLA-B44(12) 'nin alıcı ve vericide eksprese edilmemesinin, en az birinde ve en az bir allelde eksprese edilmesine göre artmış relaps riski anlamlı bulundu. HLA-A2 ekspresyonu için elde edilen bu bulgu, tek merkezli MUD nakil yapılan AML/ALL/MDS ve NHL'de MUD nakli yapılan hasta gruplarının alıcıda HLA antijen ekspresyonun nakil sonlanımlarına etkisi inceleyen çalışmada gösterilmemiştir (70). Ancak

çalışmamızda diğer çalışmadan farklı olarak HLA-B44(12) ekspresyonunda da azalmış relaps riski için anlamlı olduğu görülmüştür. HLA-B44(12) Bw4 epitopunu taşımaktadır ve bu epitopa sahip HLA antijenlerinin inhibitor KIR3DL1 receptörleri için ligand olduğu bilinmektedir (105). Bu da B44 (12) ekspresyonunda azalmış relaps riski desteklemektedir. Tekli analizlerden istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiş olup, çoklu analizde ise Cw6 antijeninin alıcı veya vericide en az birinde ve en az bir allelden eksprese edilmesi artmış relaps ile ilişkilendirilmiştir. Ancak HLA-Cw6 ‘nın inhibe edici KIR2DL1 ve aktive edici KIR2DS1 için ligand olması Cw6 ‘nın ekspresyon varlığında relaps riskinin alıcı ve donörde KIR/Ligand etkileşiminde rol oynadığı düşünülmektedir (105,107). Çalışmamızda HLA-Cw6 ekspresyonunda azalmış relaps riski anlamlı bulunmakla birlikte alıcı ve vericinin KIR/Ligand tiplendirmelerinin relapstaki net etkinin ortaya konması için gerekli olabileceği düşünülmektedir.

Çoklu değişken analizde mortaliteye etkisi olan faktörler incelendiğinde ise ileri alıcı yaşı, HTC-CI yaş skoru ≥ 5 olması çok yüksek primer hastalık varlığı artmış mortalite için anlamlı bulundu. Tek değişkenli analizlerde $p < 0,25$ olduğu görülen ve cox regresyonuna mortalite için HLA-A2,HLA-A3,HLA-B51(5),HLA-DQB8 antijenleri dahil edildi. Alıcı veya vericide en az birinde ve en az bir allelden HLA-DQB8 ekspresyonu, çoklu analizde artmış mortalite ile ilişkili bulundu. Literatür taramasında HLA-DQB8 ekspresyonu ile AHKHN ‘de artmış mortalite ile ilişkisini ortaya koyan bir çalışma bulunamadı.

Alıcı ve vericilerde en az bir allelden eksprese olan HLA antijenlerinin dağılımı incelendi. Alıcı ve vericide en sık eksprese olan HLA-A antijenleri A2 (%32,5 ve %36,6), A24(9) (%30,8 ve %34,1),A3 (%24,1ve %22,2), A1 (%17,8 ve%17,4) ve A11(%13,5 ve %16,4) olarak görüldü. Alıcı ve vericide en sık eksprese olan HLA-B antijenleri HLA-B 35 (%33,7 ve % 30,1), B 51(5) (%28,8 ve %28,4) ve B44 (12) (% 15,9 ve %14,9), B18 (%12, 5 ve %14,4) ve HLA -B8 (alıcıların ve vericilerin %10,1’inde) olarak görüldü. HLA-C lokusunda ise alıcıda en sık eksprese olan antijenler Cw7 (%37,9),Cw4 (%34,1), Cw12 (%22,5), Cw6 (14,4) ve Cw15 (%13,5) idi. Vericide ise sırasıyla Cw4 (%33,1),Cw7 (%31,2), Cw12 (%24,1),Cw6 (%14,4) ve Cw15 (%12,9) olarak bulundu. Alıcıda HLA-DRB1 lokusunda eksprese olan antijenler HLA-DR11(5) (%41,3),DR4(%29,3), DR7 (%16,3),DR15(2) (%16,3) ve DR17(3) (%15,4) ve vericide ise HLA-DR11(5) (%41,3),DR4 (%26,4), DR15(2) (%18,3),DR17(3) (%16,3) ve DR7 (%15,8) olarak bulundu. Alıcı ve vericide en sık eksprese olan HLA-DQB1 antijenleri sırasıyla HLA-DQ7 (3) (%49,6 ve %50,4), DQ5 (1) (%39 ve %37,5), DQ2 (alıcıların ve vericilerinde %29,3’ü),DQ6(1) (%22,6 ve %26,5) ve DQ 8(3) (%20,2 ve %17,8) olarak bulundu. Literatüre bakıldığında çalışmamızda saptanan HLA antijen

dağılımını destekleyen birçok çalışma bulunmaktadır. Türkiye'de popülasyon bazında HLA genotiplerini ve antijenik ekspresyonlarını ortaya koyan çalışmalar az olmakla birlikte 2017 genişletilmiş aile genotiplendirmesinin yapıldığı Ankara merkezli bir çalışmada en sık gözlenen HLA antijenleri HLA-A*02/*24, HLA-B*35/*51, HLA-C *07/*04 HLA-DRB1 *11/*04 ve HLA-DQB1* 03/*05 olduğu gösterilmiştir (88). 2023 yılında İç Anadolu Bölgesinde 6100 sağlıklı gönüllü ile yapılan HLA genotiplendirmesinde ise çalışmamızla benzer sonuçlar elde edilmiştir (92). Türkiye HLA epitop frekanslarının incelendiği bir başka İstanbul merkezli çalışmada ise en sık HLA allelleri HLA-A02:01/24:02/01:01, HLA-B 51:01/*35:01/*18:01, HLA-C * 04:01/*07:01/*12:03, HLA-DRB1* 07:01/*11:01 ve HLA-DQB1* 03:01/03:02/05:02 olduğu gösterilmiştir (91). Aynı çalışmada bulunan en sık HLA allellerinin antijenik karşılığına bakıldığında ise en sık HLA-A2, 24 (9), A1, HLAB 51(5), B35 ve B18, HLA-Cw4, Cw7 ve Cw12, DRB7 ve DR11(5), DQ7 (3), DQ8(3) ve DQ5(1) çalışmamızla benzer sonuçları göstermiştir. Ancak çalışmamızla karşılaştırıldığında HLA lokuslarında eksprese olan antijenlerin sıklık sıralamasında farklılıklar görülmekte ve bunun nedeni olarak da coğrafi bölgelere göre HLA ekspresyonundaki farklı frekanslar olduğu kabul edilmiştir. Çalışmamızda HLA-C ve HLA-DRB1 lokuslarında alıcı ve vericide eksprese olan antijenlerin dağılımındaki farklılıklar ise yurtdışı verici kaynaklı olduğu düşünülmüştür. Yurtdışı ve TÜRKÖK verici HLA antijen ekspresyon dağılımları daha sonra ele alınacaktır.

Primer hastalık dağılımları arasında alıcıda eksprese olan HLA-C, DRB1 ve DQB1 lokus antijenlerinin primer hastalıklar arasındaki dağılımında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. ALL'de azalmış HLA-A69(28) antijeni ekspresyonu ve artmış HLA-B51(5) ve HLA-B63(15) ekspresyonu istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Ancak kontrol grubu olmaması ve örneklem azlığı nedeniyle direkt ilişki kurulamıştır. Ancak 2010 yılında Türkiye'de pediatrik hasta gruplarında AML ve ALL'de eksprese olan antijenlerin kontrol grubu ile karşılaştırıldığı bir çalışmada ise farklı olarak ALL'de B7 antijeninde kontrol grubuna göre azalmış ekspresyon görüldü (134). Ancak aynı çalışmada çalışmamızda gözlenen artmış B51(5) ve 63(15) ekspresyonunda kontrol grubu ile arasında bir fark görülmedi.

Çalışmada nakillerin %26,9 (n:56) 'unda TÜRKÖK verici ve %21,6 (n:45) 'sında yurtdışı verici kullanıldı. Yurtdışı verici nakillerinin %71,2'inde Almanya (n: 32), % 15,6 'inde Polonya (n:7), %4,4'ünde Amerika (n:2) ve İsrail (n:2), %2,2 Güney Kıbrıs (n:1) ve İspanya (n:1) donör bankasına kayıtlı donörler kullanıldı. TÜRKÖK vericilerinde yurtdışı donör nakillerine göre, vericinin bulunması ve nakile gidiş süresi istatistiksel olarak daha kısa bulundu. Verici grupları arasında GRFS, OS ve PFS oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı

bir fark görülmedi (Şekil 6.9). Benzer bir sonuç tek merkezli yurtdışı ve TÜRKKÖK vericilerinin incelmediği çalışmada da elde edilmiştir (141).

MUD/MMUD nakillerde yurtdışı ve TÜRKKÖK vericilerinde eksprese edilen HLA antijenleri karşılaştırıldı. TÜRKKÖK vericilerinde en sık eksprese olan HLA-A antijenleri A2 (%22), A24(9) (%18) ve A11 (%12) iken yurtdışı vericilerinde A24(9) (%23,5), A2 (%22,3) ve A3 (%15) olarak görüldü. Ancak HLA-A antijenleri ekspresyonunda verici tiplerinde fark bulunmadı. TÜRKKÖK vericilerinde en sık eksprese olan HLA-B antijenleri HLA-B35 (%23,7), B51(5) (%11,8) ve B18 (%9,9) iken yurtdışı vericilerinde ise HLA-B 35 (%21,4), B51(5) (%19) ve B 44(12) (%9,5) olarak görüldü. Verici tipleri karşılaştırıldığında yurtdışı vericilerinde HLA-B44(12) antijeninde artmış ekspresyon sıklığı istatistiksel olarak anlamlı bulundu. TÜRKKÖK ve yurtdışı vericilerinde en sık eksprese olan HLA-C antijenler sırasıyla HLA-Cw 4 (%20,4 ve %21,5), Cw12 (%19,3 ve %17,7) ve Cw7(%13,9 ve % 11,3). Yurtdışı vericilerinde HLA-Cw5 antijeninde artmış ekspresyon sıklığı istatistiksel olarak anlamlı bulundu. HLA-DRB1 lokusunda en sık eksprese olan antijenler TÜRKKÖK vericilerinin %24,5’inde HLA-DR11(5), %13,7’sinde DR15(2) ve %9,8’inde DR1 olarak görüldü. Yurtdışı vericilerinin ise %19’unda HLA-DR11(5), %14,2’sinde DR4 ve %11,9’unda DR7’idi. Ancak HLA-DRB1 lokusunda eksprese edilen antijenlerin dağılımında verici tipleri arasında anlamlı bir fark görülmedi. HLA-DQB1 lokusundan eksprese olan antijenlere bakıldığında TÜRKKÖK vericilerinin %30,3’ünde HLA-DQ7(3), %26,2’sinde DQ5(1) ve %19,2’sinde DQ6(1) idi. Yurtdışı vericilerinde ise %27,8 DQ7(3), %25,3DQ5(1) ve %17,7 DQ2 olarak görüldü. Yurtdışı vericilerinde HLA-DQ8(3) ‘de, TÜRKKÖK vericilerine göre artmış ekspresyon istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

Çalışma grubundaki alıcı ve vericide HLA antijenleri ile TÜRKKÖK verici antijen ekspresyon dağılımı arasında benzerlik söz konudur. Ancak bazı antijenik alt grupların dağılımına bakıldığında sıralamada farklılıklar görülmektedir. Örneğin HLA-A11 çalışma genelinde alıcı ve vericide en sık eksprese olan beşinci HLA-A antijeni iken, TÜRKKÖK’te en sık üçüncü HLA-A antijeni olarak bulunmuştur. Bu farklılıkların TÜRKKÖK vericilerindeki örneklem sayısından ve çalışmada vericilerin genel antijen ekspresyon dağılımında yurtdışı vericilerinin de dahil edilmesinden kaynaklandığı düşünülmüştür. Avrupa ve komşu bölgelerdeki toplamda 145 popülasyonun HLA veri tabanının incelendiği bir çalışmada da popülasyon bazında görülen HLA allellerindeki bölgesel farklılıklar, çalışmamızda da TÜRKKÖK ve yurtdışı HLA antijen ekspresyonundaki farklılıklar olarak ortaya konmuştur (89). Yurtdışındaki verici sayısının az olması nedeniyle, popülasyon genelindeki HLA antijen ekspresyonundaki farklılıklar incelenememiştir. Ancak yurtdışı vericilerinin %71,2’sini Almanyadan olması ve 2009 yılında

Almanya kökenli ve Türk kökenli vericilerin HLA allelerinin karşılaştırıldığı retrospektif bir çalışmayla benzer dağılım gösterdiği görülmüştür (90).

Çalışmada alıcı veya vericide en az bir alelde Neandertal HLA allel varlığının nakil sonlanımlarına etkisi incelendi. 2011 yılında yayınlanan ve Avrasyada sıklıkla eksprese edildiği görülen modern insan genomuyla karşılaştırıldığında SNP gözlenmeyen alleller (HLA-A*02/*26/*66 ve HLA-B*07:02/*03/*6/*51:01/*08 ve HLA-C*07:02/*16:02) çalışmaya dahil edildi (133). Ancak GVHH sıklığı, GRFS sonlanım olayları, relaps ve mortalite riski ile anlamlı bir ilişki bulunmadı. Alıcı veya vericide HLA-B*51:01 ve HLA-C*07:02(16:02) alleleri için ham veriye ulaşamayan nakiller analize Neandertal HLA ve nakil sonlanımlarına dahil edilmemesi örneklem boyutunu küçültmüştür Bu nedenle daha geniş bir çalışma popülasyonu ile bu ilişkinin araştırılması önerilmektedir.

8. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızda tek değişkenli analizlerde alıcı ve verici HLA antijenlerindeki ekspresyon tipleri ile GRFS, GVHH, relaps ve mortalite arasında istatistiksel olarak anlamlı olarak artmış/azalmış risk görüldü. Benzer bir sonuç nakil tipleri ve primer hastalık alt tip analizinde de gösterilmiştir. Ancak örneklem azlığı, GRFS ve GVHH’de Cox regresyon analizinde bu ilişkinin gösterilmemiş olması antijen ekspresyonu ile sonlanım noktaları arasında direkt bir ilişki kurulmasını zorlaştırmaktadır. Buna ek olarak sağ kalım analizinde MUD nakillerinde diğer nakil tiplerinde göre yüksek GFRS oranları istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Ancak tek değişken analizinde GFRS olayı ile nakil tipleri incelendiğinde $p > 0,25$ olması nedeniyle cox regresyonuna alınmamıştır. Çok değişken analizlere bakıldığında GRFS’de 1’den fazla HLA lokusunda uyumsuzluk varlığında, 65 yaş ve üzeri alıcı, 40 yaş üzeri verici, orta/yüksek/çok yüksek DRI skoru ve yüksek TCI skoru azalmış GRFS oranı için anlamlı bulundu. Ancak regresyona dahil edilen HLA-A2,HLA-B35,HLA-Cw4,HLA-DR11,HLA-DR4 antijenlerinin GRFS sonlanım olayları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi. Çalışmamızda sadece PK donörlerinin dahil edilmesi, bu donör gruplarında GFRS’yi etkileyen faktörlerin belirlenmesinde etkili olduğu düşünülmektedir.

GVHH’de ise regresyon analizinde ileri alıcı yaşı (≥ 65 yaş) artmış GVHH sıklığı ile ilişkili bulundu. Ancak aynı sonlanım noktası için regresyona dahil edilen HLA-A1,HLA-B18,HLA-B35 antijenleri ile GVHH arasında anlamlı bir fark bulunmadı. Relapsta çok değişkenli analizlerde tüm çalışma grubunda, primer hastalık riski yüksek/çok yüksek olanlarda artmış risk görüldü. Tek değişkenli analizlerde $p < 0,25$ olduğu görülen ve cox regresyonuna dahil edilen HLA-A11,HLA-A2,HLA-B44(12), HLA-Cw6 antijenlerinde, HLA-A2 ve HLA-B44(12) ‘nin alıcı ve vericide eksprese edilmemesinin, en az birinde ve en az bir allelde eksprese edilmesine göre artmış relaps riski anlamlı bulundu. Mortalitede ise çoklu değişken analizde ileri alıcı yaşı, HTC-CI yaş skoru ≥ 5 olması, çok yüksek primer hastalık varlığı artmış risk için anlamlı bulundu. Mortalitede regresyonuna dahil edilen HLA-A2, A3,B51(5), DQB8(3) antijenlerinde ise alıcı veya vericide, en az birinde ve en az bir allelden HLA-DQB8(3) ekspresyonu, çoklu analizde artmış mortalite ile ilişkili bulundu.

TÜRKKÖK ve yurtdışı vericileri arasında OS, PFS ve GRFS arasında fark görülmedi. Ancak TÜRKKÖK vericilerinde yurtdışı donör nakillerine göre, vericinin bulunması ve nakile gidiş süresi istatistiksel olarak daha kısa bulundu. Verici tiplerinde HLA antijen ekspresyon sıklığı

karşılaştırıldığında yurtdışı vericilerinde, HLA-B44(12), HLA-Cw5 ve HLA-DQ8(3) 'de artmış ekspresyon sıklığı görüldü.

Neandertal HLA varlığı ile nakil sonlanımları arasında fark görülmedi. Ancak çalışmada Neandertal HLA'sı olarak referans edilen HLA allelleri 2011 yılındaki çalışmaya dayanmaktadır. Literatür taramasında Neandertal HLA'sının global dağılımı üzerine güncel benzer bir çalışma bulunmamaktadır. Bu nedenle çalışmamızda incelenen Neandertal HLA 'larının daha güncel Neandertal HLA global verileri ve daha büyük örneklem grupları ile çalışılması önerilmektedir.

Literatür kapsamında AHKHN yapılan hastalarda alıcı ve vericide HLA antijen ekspresyonlarının ve ekspresyon alt tiplerinin GRFS ve nakil sonlanımları ile ilişkisini ortaya koyan çalışma bulunmamaktadır. Yine sekonder sonlanımlarından olan Türkiye TÜRKÖK ve yurtdışı vericilerinde HLA antijen ekspresyon sıklığının ve farklılıklarının ortaya konduğu bir çalışma olmaması ve Neandertal HLA'nın nakil sonlanımlarına etkisi incelemesi nedeniyle özgünlüğü yüksek bir çalışma niteliğindedir. Ancak çalışmamızda antijen ekspresyon alt gruplarındaki örneklem azlığı çalışmanın en önemli kısıtlılığını oluşturmaktadır. Çalışmamızın özellikle alıcı ve vericide düşük çözünürlüklü HLA tiplendirme ve ham veriye ulaşılamaması nedeniyle KIR/Ligand ya da HLA-B lider tiplendirmenin yapılamadığı durumlarda, HLA antijenlerinin nakil ve hastalıklara göre nakil sonlanımlarına etkisini ön görmede etkili olacağı düşünülmektedir. Ancak nakil tipleri ve hastalık alt tiplerinin, ekspresyon alt tiplerine göre analize dahil edilmesi gruplar arasında örneklem büyüklüğünü azaltmıştır. Bu nedenle çalışma kapsamında elde edilen sonuçların daha geniş ve homojen alt gruplarla korele edilmesi önerilmektedir.

9. KAYNAKLAR

1. Ramachandran V, Kolli SS, Strowd LC. Review of Graft-Versus-Host Disease. *Dermatol Clin*. 2019;37(4):569-582.
2. Holler E, Grainix H, Zeiser R. Acute Graft-Versus-Host-Disease. In: *EBMT Handbook*. 2024. Chapter 43, pages 385-393.
3. Reshef R, et al. Acute GVHD diagnosis and adjudication in a multicenter trial: a report from the BMT CTN 1202 biorepository study. *J Clin Oncol*. 2021; 39:1878-1886.
4. Grube M, Holler E, Weber D, et al. Risk factors and outcome of chronic graft-versus-host disease after allogeneic stem cell transplantation-results from a single-center observational study. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2016; 22:1781-1791.
5. Wolff D, Peric Z, Lawitschka A. Chronic Graft-Versus-Host Disease. In: *EBMT Handbook*. 2024. Chapter 44, pages 395-410.
6. Bachier CR, Aggarwal SK, Hennegan K, et al. Epidemiology and Treatment of Chronic Graft-versus-Host Disease Post-Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation: A US Claims Analysis. *Transplant Cell Ther*. 2020;27(5):504.e1-504.e6.
7. Baird K, Cooke K, Schultz KR. Chronic graft-versus-host disease (GVHD) in children. *Pediatr Clin N Am*. 2010; 57:297-320.
8. Jagasia MH, Greinix HT. 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. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2015;21(3):389-401.e1.
9. Holtan SG, DeFor TE, Lazaryan A, et al. Composite end point of graft-versus-host disease-free, relapse-free survival after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Blood*. 2015 Feb 19;125(8):1333-1338.
10. Solomon S, Sizemore C, Zhang X, et al. Current GVHD-Free, Relapse-Free Survival - a Dynamic Endpoint to Better Define Efficacy Following Allogeneic Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2017;23:1208-1214.
11. Holtan SG, Zhang L, DeFor TE, et al. Dynamic Graft-versus-Host Disease-Free, Relapse-Free Survival: Multistate Modeling of the Morbidity and Mortality of Allotransplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2019;25(9):1884-1889.
12. Ruggeri A, Labopin M, Ciceri F, et al. Definition of GvHD-free, relapse-free survival for registry-based studies: an ALWP-EBMT analysis on patients with AML in remission. *Bone Marrow Transplant*. 2016;51:610-611.
13. Park SS, Jeon YW, Min GJ, et al. Graft-versus-Host Disease-Free, Relapse-Free Survival after Allogeneic Stem Cell Transplantation for Myelodysplastic Syndrome. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2019 Jan;25(1):63-72.

14. Muranushi H, Shindo T, Hishizawa M, et al. GVHD-free, relapse-free survival provides novel clues for optimizing allogeneic-HSCT for adult T-cell leukemia/lymphoma. *Bone Marrow Transplant*. 2020;56:155-166.
15. Inamoto Y, Kimura F, Kanda J, et al. Comparison of graft-versus-host disease-free, relapse-free survival according to a variety of graft sources: antithymocyte globulin and single cord blood provide favorable outcomes in some subgroups. *Haematologica*. 2016 Dec;101(12):1592-1602.
16. Solh M, Zhan X, Connor K, et al. Factors Predicting Graft-versus-Host Disease-Free, Relapse-Free Survival After Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation: Multivariable Analysis from a Single Center. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2016;22:1403-1409
17. Jeon YW, Yoon S, Min GJ, et al. Risk factors predicting graft-versus-host disease and relapse free survival after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in relapsed or refractory non-Hodkin's lymphoma. *Annals of Hematology*. 2019;98:1743-1753
18. Rajalingam R, Zhang Q, Cecka JM, Reed EF. Major histocompatibility complex. *Transplant Immunology*. 2016;Chapter 5:85-103.
19. Dalva K. Her Yerde Karşında; Nedir Bu HLA Tiplendirimi? In: XXXI. Ulusal Hematoloji Kongresi; 2004.
20. Kumbala D, Zhang R. Essential concept of transplant immunology for clinical practice. *World J Transplant*. 2013;3(4):113-118.
21. Mangum S, Caywood E. A clinician's guide to HLA matching in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Hum Immunol*. 2022; 83:687-694.
22. Nunes E, Heslop H, Viana MF, Taves C, et al. Definitions of histocompatibility typing terms. *Blood*. 2011;118(23).
23. Katovich Hurley C. Naming HLA diversity: A review of HLA nomenclature. *Hum Immunol*. 2021;82(7):457-465.
24. Osgood EE, Riddle MC, Mathews TJ. Aplastic anemia treated with daily transfusion and intravenous marrow. *Ann Intern Med*. 1939; 13:357-67.
25. Niederwieser D, Baldomero H, Atsuta Y. One and Half Million Hematopoietic Stem Cell Transplants (HSCT). Dissemination, Trends and Potential to Improve Activity By Telemedicine from the Worldwide Network for Blood and Marrow Transplantation (WBMT). *Blood*. 2019;134.
26. Niederwieser D, Baldomero H, Bazuaye N, Bupp C. One and a half million hematopoietic stem cell transplants: continuous and differential improvement in worldwide access with the use of non-identical family donors. *Haematologica*. 2022;107(5):1045-1053.
27. Shizuru JA, Negrin RS, Weissman IL. Hematopoietic stem and progenitor cells: clinical and preclinical regeneration of the hematolymphoid system. *Annu Rev Med*. 2005; 56:509-538.

28. Alcorn MJ, Holyoake TL, Richmond L, et al. CD34-positive cells isolated from cryopreserved peripheral-blood progenitor cells can be expanded ex vivo and used for transplantation with little or no toxicity. *J Clin Oncol.* 1996; 14:1839-1847.
29. Zandstra PW, Lauffenburger DA, Eaves CJ. A ligand-receptor signaling threshold model of stem cell differentiation control: a biologically conserved mechanism applicable to hematopoiesis. *Blood.* 2000; 96:1215-1222.
30. Skinner R, Lennard A, Veys P. The transplant. In: Cant AJ, Galloway AJG, editors. *Practical hematopoietic stem cell transplantation.* 1st ed. Oxford: Blackwell Publishing; 2007. p. 23.
31. Copelan EA. Hematopoietic Stem-Cell Transplantation. *N Engl J Med.* 2006;354(17).
32. Meriç N. Overview of hematopoietic stem cell transplantation. *J Exp Clin Med.* 2023;40(1):127-131.
33. Wang JC, Doedens M, Dick JE. Primitive human hematopoietic cells are enriched in cord compared with adult bone marrow or mobilized-peripheral blood as measured by the quantitative in vivo SCID-repopulating cell assay. *Blood.* 1997; 89:3919-3824
34. Hatzimichael E, Tuthill M. Hematopoietic stem cell transplantation. *Stem Cells and Cloning: Adv Appl.* 2010;3:105-107.
35. Mohyuddin GR, Faisal MS, Badar T, Bashir Q. A case control study of syngenic transplantation versus autologous transplantation for multiple myeloma: two decades of experiences from single center. *Leuk Lymphoma.* 2018;59(2):515-8.
36. Petersdorf EW. Stem cell transplantation for hematologic malignancies. In: *Hematopoietic stem cell transplantation,* 2nd ed. USA: Humana Press; 2008. p. 26.
37. Mosad YM. Immunology of Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *J Mol Cell Immunol.* 2014;43(8):858-887.
38. Kepenekli Kadayıfçı E. When does immune recovery occur after stem cell transplantation? *J Pediatr Inf.* 2019;13(3):e97-e102.
39. Ogonek J, Juric MK, Ghimire S. Immune Reconstitution after Allogenic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Front Immunol.* 2016;7(507).
40. van den Brink MR, Velardi E, Perales MA. Immune reconstitution following stem cell transplantation. In: *American Society of Hematology;* 2015.
41. Storek J, Geddes M, Khan F. Reconstitution of the immune system after hematopoietic stem cell transplantation in humans. *Semin Immunopathol.* 2008; 30:425-437.
42. Bhatt ST, Bednarski JJ. Immune Reconstitution in Pediatric Patients Following Hematopoietic Cell Transplant for Non-malignant Disorders. *Front Immunol.* 2020; 11:1988.
43. Valcárcel D, Sánchez-Ortega I, Sureda A. Graft Failure. In: *EBMT Handbook.* 2024. Chapter 41, pages 365-372.

44. Sargın D. Graft Fonksiyonu ve Kimerizim. In: 7. Ulusal Kemik İliği Transplantasyonu ve Kök Hücre Tedavileri Kongresi; 2012.
45. Kharfan-Dabaja MA, Kumar A, Ayala E, et al. Standardizing definitions of hematopoietic recovery, graft rejection, graft failure, poor graft function, and donor chimerism in allogeneic hematopoietic cell transplantation: a report on behalf of the American Society for Transplantation and Cellular Therapy. *Transplant Cell Ther.* 2021;27(8):642-649.
46. Filipovich AH, Weisdorf D, Pavletic S, et al. National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: I. Diagnosis and staging working group report. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2005; 11:945-956.
47. Harris AC, Young R, Devine S, et al. International, multicenter standardization of acute graft-versus-host disease clinical data collection: a report from the Mount Sinai Acute GVHD International Consortium. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2016;22(1):4-10.
48. Lee SJ. Classification systems for chronic graft-versus-host disease. *Blood.* 2017;129(1):30-37.
49. Khoury HJ, et al. Improved survival after acute graft-versus-host disease diagnosis in the modern era. *Haematologica.* 2017;102:958-966.
50. Malard F, Holler E, Sandmaier BM, et al. Acute graft-versus-host disease. *Nat Rev Dis Primers.* 2023; 9:27.
51. Hahn T, et al. Risk factors for acute graft-versus-host disease after human leukocyte antigen-identical sibling transplants for adults with leukemia. *J Clin Oncol.* 2008; 26:5728-5734.
52. 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; 98:2043-2051.
53. Sobkowiak-Sobierajska A, Lindemans C, Sykora T, et al. Management of chronic graft-versus-host-disease in children and adolescents with ALL: present status and model for a personalized management plan. *Front Pediatr.* 2022; 10:808103.
54. Zecca M, Prete A, Rondelli R, et al. Chronic graft-versus-host disease in children: incidence, risk factors, and impact on outcome. *Blood.* 2002;100:1192-1200.
55. Cooke KR, Luznik L, Sarantopoulos S, et al. The biology of chronic graft-versus-host disease: a task force report from the National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2017; 23:211-234.
56. Penack O, Marchetti M, Ruutu T, et al. Prophylaxis and management of graft versus host disease after stem-cell transplantation for haematological malignancies: updated consensus recommendations of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *Lancet Haematol.* 2020;7(2):e157-e167.
57. Wolff D, Fatobene G, Rocha V, et al. Steroid-refractory chronic graft-versus-host disease: treatment options and patient management. *Bone Marrow Transplant.* 2021;56(9):2079-87.

58. Rood JJV, Eernisse JG, Leeuwen AV Leucocyte Antibodies in Sera from Pregnant Women, *Nature* 1958; 181:1735-1736
59. Yazıcı Y, Hatemi G, Bodagji B, Cheon JH. Behçet Syndrome. *Nat Rev.* 2021; 7:87.
60. Zhu W, He X, Cheng K, et al. Ankylosing spondylitis: etiology, pathogenesis, and treatments. *Bone Res.* 2019; 7:22.
61. Sahin E, et al. Takayasu's arteritis is associated with HLA-B52, but not with HLA-B51 in Turkey. *Arthritis Res Ther.* 2012;14:R27.
62. Özbek B, Tan C, Yaz I, Kosukcu C. Frequency of HLA Class I and Class II alleles in patients with COVID from Turkey. *Immunol Invest.* 2021;50(4):363-371.
63. Manthiram K, Preite S, Dedeoglu F, et al. Common genetic susceptibility loci link PFAPA syndrome, Behçet's disease, and recurrent aphthous stomatitis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2020 Jun 23;117(25):14405-14411.
64. Yüksel M, Armutlu A, Nazmi F, Ceylaner S. A novel insight into the pathophysiology of autoimmune hepatitis: An immune activator mutation in the FLT3 receptor. *Hepatology Forum.* 2021; 2:112-116.
65. Kavuzlu M, Baştürk B, Ataç FB. Investigation of the relationship between BK virus and human leukocyte antigens in kidney transplant recipients. *Exp Clin Transplant.* 2020; 1:51-54.
66. Nowak J. Role of HLA in hematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant.* 2008;42:S71-S76.
67. Slatkin M. Linkage disequilibrium--understanding the evolutionary past and mapping the medical future. *Nat Rev Genet.* 2008 Jun;9(6):477-485.
68. Tiercy JM. How to select the best available related or unrelated donor of hematopoietic stem cells? *Haematologica.* 2016 Jun;101(6):680-687.
69. Little AM, Akbarzad-Yousefi A, Anand A, et al. BSHI guideline: HLA matching and donor selection for haematopoietic progenitor cell transplantation. *Int J Immunogenet.* 2021;48: 75-109.
70. Bydume CC, Wang T, Sees JA, et al. Specific Class I HLA Supertypes but Not HLA Zygosity or Expression Are Associated with Outcomes following HLA-Matched Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation: HLA Supertypes Impact Allogeneic HCT Outcomes. *Transplantation and Cellular Therapy.* 2021;27(142):1-11
71. Boudreau JE, Giglio F, Gooley TA, et al. KIR3DL1/HLA-B subtypes govern acute myelogenous leukemia relapse after hematopoietic cell transplantation. *J Clin Oncol.* 2017;35(20):2268-2278.
72. Ploeg K, Luduec JB, Stevenson P, et al. HLA-A alleles influencing NK cell function impact AML relapse following allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Blood Adv.* 2020 Oct 13; 4(19):4955-4964.

73. Villalobos IB, Takahashi Y, Akatsuka Y, et al. Relapse of leukemia with loss of mismatched HLA resulting from uniparental disomy after haploidentical hematopoietic stem cell transplantation. *BLOOD* 2010;115:3158-3161
74. Muñiz P, Kwon M, Carbonell D et al. Clinical Utility of the Detection of the Loss of the Mismatched HLA in Relapsed Hematological Patients After Haploidentical Stem Cell Transplantation With High-Dose Cyclophosphamide. *Front. Immunol.* 2021 12:642087.
75. Spierings E, Goulmy E. Expanding the immunotherapeutic potential of minor histocompatibility antigens. *J Clin Invest.* 2005;115:3397-3400.
76. Spierings E, Wieles B, Goulmy E. Minor histocompatibility antigens—big in tumour therapy. *Trends Immunol.* 2004; 25:56-60.
77. Vogt MHJ, van den Muijsenberg JW, Goulmy E, et al. The DBY gene codes for an HLA-DQ5-restricted human male-specific minor histocompatibility antigen involved in graft-versus-host disease. *Blood.* 2002; 99:3027-3032.
78. Randolph SS, Gooley TA, Warren EH, et al. Female donors contribute to a selective graft-versus-leukemia effect in male recipients of HLA-matched, related hematopoietic stem cell transplants. *Blood.* 2004;103:347-352.
79. Spellman SR. Hematology 2022-what is complete HLA match in 2022? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2022;2022(1):83-89.
80. Dehn J, Spellman S, Hurley CK, et al. Selection of unrelated donors and cord blood units for hematopoietic cell transplantation: guidelines from the NMDP/CIBMTR. *Blood.* 2019 Sep 19;134(12):924-934.
81. Sigmund AM, Zhao Q, Jiang J. Impact of Race and Geographic Area of Residence on Outcomes After Allogeneic Stem Cell Transplant. *Front Oncol.* 2022; 12:801879.
82. Hansasuta P, Dong T, Thananchai H, et al. Recognition of HLA-A3 and HLA-A11 by KIR3DL2 is peptide-specific. *Eur J Immunol.* 2004;34(6):1673-1679.
83. National Marrow Donor Program (NMDP) / Be The Match. NMDP Policy for HLA Confirmatory Typing Requirements for Unrelated Adult Donors and HLA Typing Requirement for Patients. NMDP; 2021. Number: P00079.
84. Türk Hematoloji Derneği. Kanıta Dayalı Hematopoietik Kök Hücre Donör Kılavuzu. 2022. Bölüm 3, sayfa 8-31.
85. Gragert L, Eapen M, Williams E, et al. HLA match likelihoods for hematopoietic stem-cell grafts in the US registry. *N Engl J Med.* 2014;371:339-348.
86. Majhail NS, Nayyar S, Burton SN, et al. Racial disparities in hematopoietic cell transplantation in the United States. *Bone Marrow Transplant.* 2012;47(11).
87. NMPD Reports and Statistics. InsideNMDP [Internet]. 2010. Available from: http://insidenmdp/UPDATES/Reports/Documents/2010_Facts_and_Figures_Final11.pdf

88. Kaya Z, Gönen S, Çalışkan B. HLA Genotypes in Turkish Hematopoietic Cell Recipients and Likelihood of Finding a Matched Donör Through Family Searches. *Exp Clin Transplant*. 2017; 10.6002/ect.2016.0135.
89. Nunes JM, Buhler S, Rossli A, Sanchez-Mazas A, et al. The HLA-net GENERATE pipeline for effective HLA data analysis and its application to 145 population samples from Europe and neighbouring areas. *Tissue Antigens*. 2014; 83:307-323.
90. Pingel J, Solloch UV, Hofmann JA, Lange V, Ehninger G, Schmidt AH. High-resolution HLA haplotype frequencies of stem cell donors in Germany with foreign parentage: How can they be used to improve unrelated donor searches? *Hum Immunol*. 2013; 74:330-340.
91. Oguz FS, Oguz SR, Ogret Y, Karadeniz TS, et al. Distribution of HLA epitope frequencies in Turkish population. *Turk J Biochem*. 2022;47(3):289-295.
92. Yantır E, Gündüz E, Çolak E. HLA Alleles, Genotype and Haplotype Analyzes from Central Anatolia Region of Turkey. *Balkan Med J*. 2023; 40:358-366.
93. Hari PN, Majhail NS, Zhang MJ, et al. Race and outcomes of autologous hematopoietic cell transplantation for multiple myeloma. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2010; 16:395-402.
94. Landry I. Racial disparities in hematopoietic stem cell transplant: a systematic review of the literature. *Stem Cell Investig*. 2021; 8:24.
95. Baker KS, Davies SM, Majhail NS, et al. Race and socioeconomic status influence outcomes of unrelated donor hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2009; 15:1543-1554.
96. Auletta JJ, Kou J, Chen M, et al. Real-World Data Showing Trends and Outcomes by Race and Ethnicity in Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation: A Report from the Center for International Blood and Marrow Transplant Research. *Transplant Cell Ther*. 2023 Jun;29(6):346.e1-346.e10.
97. McErlean G, Bajel A, Bhattacharyya A. If we do not count it, it does not count: ethnicity in allogeneic haemopoietic stem cell transplant in Australia. *Intern Med J*. 2023; 53:2155-2158.
98. Halagan M, Manor S, Shriki N. East Meets West—Impact of Ethnicity on Donör Match Rates in the Ezer Mizion Bone Marrow Donör Registry. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2017; 23: 1381-1386.
99. Mehta RS, Rezvani K. Can we make a better match or mismatch with KIR genotyping? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2016;2016(1):106-118.
100. Parham P, Moffett A. Variable NK cell receptors and their MHC class I ligands in immunity, reproduction and human evolution. *Nat Rev Immunol*. 2013; 13:133-144.
101. Bashirova AA, Martin MP, McVicar DW, Carrington M. The killer immunoglobulin-like receptor gene cluster: tuning the genome for defense. *Annu Rev Genomics Hum Genet*. 2006; 7:277-300.
102. Ljunggren HG, Kärre K. In search of the 'missing self': MHC molecules and NK cell recognition. *Immunol Today*. 1990 Jul;11(7):237-244.

103. Ohlén C, Kling G, Höglund P, et al. Prevention of allogeneic bone marrow graft rejection by H-2 transgene in donor mice. *Science*. 1989 Nov 3;246(4930):666-668.
104. Moretta A, Moretta L. HLA class I specific inhibitory receptors. *Curr Opin Immunol*. 1997 Oct;9(5):694-701.
105. Dębska-Zielkowska J, Moszkowska G, Zieliński M, et al. KIR Receptors as Key Regulators of NK Cells Activity in Health and Disease. *Cells*. 2021;10(7):1777.
106. Ugolotti E, Vanni I, Raso A, et al. Human leukocyte antigen-B (-Bw6/-Bw4 I80, T80) and human leukocyte antigen-C (-C1/-C2) subgrouping using pyrosequence analysis. *Human Immunology* Volume 72, Issue 10, October 2011, Pages 859-868
107. Stewart CA, Laugier-Anfossi F, Vély F, et al. Recognition of peptide-MHC class I complexes by activating killer immunoglobulin-like receptors. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005;102(37):13224-13229.
108. Ruggeri L, Cappani M, Urbani E, et al. Effectiveness of donor natural killer cell alloreactivity in mismatched hematopoietic stem cell transplantation. *Science*. 2002;295(5562):2097-2100.
109. Ruggeri L, Mancusi A, Capanni M, et al. Donor natural killer cell allorecognition of missing self in haploidentical hematopoietic transplantation for acute myeloid leukemia: challenging its predictive value. *Blood*. 2007 Jul 1;110(1):433-440.
110. Oevermann L, Michaelis SU, Mezger M, et al. KIR B haplotype donors confer a reduced risk for relapse after haploidentical transplantation in children with ALL. *Blood*. 2014 Oct 23;124(17):2744-2747.
111. Hsu KC, Keever-Taylor CA, Wilton A, et al. Improved outcome in HLA-identical sibling hematopoietic stem-cell transplantation for acute myelogenous leukemia predicted by KIR and HLA genotypes. *Blood*. 2005 Jun 15;105(12):4878-4884.
112. Giebel S, Locatelli F, Lamparelli T, et al. Survival advantage with KIR ligand incompatibility in hematopoietic stem cell transplantation from unrelated donors. *Blood*. 2003 Aug 1;102(3):814-819.
113. Dhuyser A, Aarnink A, Pérès M, et al. KIR in Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation: Need for a Unified Paradigm for Donor Selection. *Front Immunol*. 2022 Feb 15;13:821533.
114. Ciurea SO, Al Malki MM, Kongtim P, et al. The European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) Consensus Recommendations for Donor Selection in Haploidentical Hematopoietic Cell Transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2019; 55:12-24.
115. Schetelig J, Baldauf H, Heidenreich F, et al. Donor KIR genotype based outcome prediction after allogeneic stem cell transplantation: no land in sight. *Front Immunol*. 2024;15.
116. EMBL's European Bioinformatics Institute. KIR Ligand Calculator. [internet] Available from: <https://www.ebi.ac.uk/ipd/kir/matching/ligand/>

117. Petersdorf EW, Carrington M, O'hUigin C, et al. Role of HLA-B exon 1 in graft-versus-host disease after unrelated haemopoietic cell transplantation: a retrospective cohort study. *Lancet Haematol*. 2020 Jan;7(1):e50-e60.
118. Paczesny S. HLA-B leads survival after HCT. *Blood*. 2020;136(3):267-268.
119. Petersdorf EW, Stevenson P, Bengtsson M, et al. HLA-B leader and survivorship after HLA-mismatched unrelated donor transplantation. *Blood*. 2020 Jul 16;136(3):362-369.
120. NMDP, Be The Match. Risk-predictor tool guides haploidentical donor selection for HCT [Internet].
121. EMBL's European Bioinformatics Institute. HLA-B Leader Mismatch Calculator. [internet] Available from: https://www.ebi.ac.uk/ipd/imgt/hla/matching/b_leader/
122. Zino E, Frumento G, Marktel S, et al. A T-cell epitope encoded by a subset of HLA-DPB1 alleles determines nonpermissive mismatches for hematologic stem cell transplantation. *Blood*. 2004 Feb 15;103(4):1417-1424.
123. Crocchiolo R, Zino E, Vago L, et al. Nonpermissive HLA-DPB1 disparity is a significant independent risk factor for mortality after unrelated hematopoietic stem cell transplantation. *Blood*. 2009 Aug 13;114(7):1437-1444.
124. Pidala J, Lee SJ, Ahn KW, et al. Nonpermissive HLA-DPB1 mismatch increases mortality after myeloablative unrelated allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Blood*. 2014 Oct 16;124(16):2596-2606.
125. Oran B, Saliba RM, Carmazzi Y, et al. Effect of nonpermissive HLA-DPB1 mismatches after unrelated allogeneic transplantation with in vivo T-cell depletion. *Blood*. 2018 Mar 15;131(11):1248-1257.
126. Fleischhauer K, Shaw BE. HLA-DP in unrelated hematopoietic cell transplantation revisited: challenges and opportunities. *Blood*. 2017 Aug 31;130(9):1089-1096.
127. Petersdorf EW, Malkki M, O'hUigin C, et al. High HLA-DP Expression and Graft-versus-Host Disease. *N Engl J Med*. 2015;373:599-609.
128. EMBL's European Bioinformatics Institute. DPB1 T-Cell Epitope Algorithm v2.0.[internet]Availablefrom: https://www.ebi.ac.uk/ipd/imgt/hla/matching/dpb_v2/
129. VernotB ve Akey JM.Resurrecting Surviving Neandertal Lineages from Modern Human Genomes.SCIENCE.2014;343(6174):1017-1021
130. Mocci S., Littera R, Tranquilli S,et al.A Protective HLA Extended Haplotype Outweighs the Major COVID-19 Risk Factor Inherited From Neanderthals in the Sardinian Population.Front Immunol. 2022 13:891147
131. Corcoran M, Chernyshev M,Mandolesi M, et al. Archaic humans have contributed to large-scale variation in modern human T cell receptor genes. *Immunity*.2023: 56, 635–652
132. Willcox CR, Vantourout P, Salim M et al. Butyrophilin-like 3 Directly Binds a Human Vg4+ T Cell Receptor Using a Modality Distinct from Clonally-Restricted Antigen. *Immunity*.2019: 51, 813–825

133. Abi-Rached L, Jobin MJ, Kulkarni S, et al. The Shaping of Modern Human Immune Systems by Multiregional Admixture with Archaic Humans. *SCIENCE*.2011; 334:89-94
134. OZDILLI K, OGUZ FS, ANAK S, et al. The Frequency of HLA Class I and II Alleles in Turkish Childhood Acute Leukaemia Patients. *The Journal of International Medical Research*.2010; 38: 1835 – 1844
135. Bakhtiari T, Ahmadvand M, Yaghmaie M, et al. Investigation of KIR/HLA relationship and other clinical variables after T-cell-replete haploidentical bone marrow transplantation in patients with acute myeloid leukemia (AML). *BMC Immunol*. 2023;24(1):10.
136. Disease Risk Index (DRI) Assignment Tool. [internet] Available from: <https://cibmtr.org/CIBMTR/Resources/Research-Tools-Calculators/Disease-Risk-Index-DRI-Assignment-Tool>
137. [internet] Available from: <https://qxmd.com/calculator/mds-revised-international-prognostic-scoring-system-ipss-r>
138. [internet] Available from: <https://mdcalc.com/calc//hematopoietic-cell-transplantation-specific-comorbidity-index-hct-ci>
139. Bacigalupo A, Ballen K, Rizzo D, et al. Defining the intensity of conditioning regimens, working definitions. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, Vol. 15, issue 12. Elsevier Science; December 2009:1628-1633.
140. Spyridonidis A, Labopin M, Savani BN, et al. 'Redefining and measuring transplant conditioning intensity in current era: a study in acute myeloid leukemia patients'' *Bone Marrow Transplantation* (2020) 55:1114–1125
141. Yüksel MK, Seval GC, Dalva K et al, YURTIÇİ VE YURT DIŞI GÖNÜLLÜ AKRABA DIŞI VERİCİLERDE HLA ÖZDEŞLİK DURUMU: 10/10 >9/10 MU YOKSA EN BÜYÜK HLADPB1 MI?, 13. Ulusal Kemik İliği Transplantasyonu ve Hücresel Tedaviler Kongresi, 2021, Sözlü Bildirim, Referans No: 145