

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**KAN GRUBU UYUŞUMSUZLUĞUNUN
HAPLOİDENTİK TRANSPLANT SONUÇLARINA
ETKİSİ VE KAN GRUBU DÖNÜŞÜM SÜRECİ**

Dr. Melis GÖKGÖZ

**İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. PERVİN TOPÇUOĞLU**

**ANKARA
2020**

ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

TEZ SINAVI TUTANAĞI

I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİNİN	
Adı, Soyadı	: Dr. Melis Gökğöz
Anabilim/Bilim Dalı	: İç Hastalıkları A.B.D.
Tez Danışmanı	: Prof. Dr. Pervin Topçuoğlu
Sınav tarihi: 08 /12 / 2020	

II. TEZ İLE İLGİLİ BİLGİLER	
Tezin Başlığı: Kan Grubu Uyuşumsuzluğunun Haploidentik Transplantasyon Sonuçlarına Etkisi ve Kan Grubu Dönüşüm Süreci	
Tezin Niteliği:	<input checked="" type="checkbox"/> Ana Dal Uzmanlık Tezi <input type="checkbox"/> Yan Dal Uzmanlık Tezi
Kaçıncı tez sınavı olduğu:	<input checked="" type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3

III. KARAR	
Yapılan tez sınavı sonucunda yukarıda belirtilen tezin "Tıpta Uzmanlık Tezi" olarak	
<input checked="" type="checkbox"/> Kabulüne	
<input type="checkbox"/> Reddine	
<input type="checkbox"/> Düzeltmeler yapıldıktan sonra tekrar değerlendirilmesine	
<input type="checkbox"/> Oy birliği <input type="checkbox"/> Oy çokluğu ile karar verilmiştir.	

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

Prof. Dr. Pervin TOPÇUOĞLU

Jüri Başkanı

Tez Danışmanı

Hematoloji Bilim Dalı

Prof. Dr. Oral NEVRUZ

Jüri Üyesi

Yüksek İhtisas Üniversitesi

Doç. Dr. Sinem CİVRİZ/BOZDAĞ

Jüri Üyesi

Hematoloji Bilim Dalı

ÖNSÖZ

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İç hastalıkları Anabilim Dalı'ndaki eğitimim süresince desteğini her zaman hissettiğim başta danışman hocam Prof. Dr. Pervin TOPÇUOĞLU'na ve tüm hocalarıma saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Çalışmamıza önemli katkıları bulunan Prof. Dr. Ender SOYDAN'a, AÜTF Kan Merkezi İdari ve Teknik Sorumlusu Biyolog Yeşim ÖZER'e

4 yıllık uzmanlık eğitimim boyunca yanımda olan, tez süresinde yardımlarını esirgemeyen asistan arkadaşlarıma ve uzmanlarıma teşekkür ederim.

Beni yetiştiren büyüten sevgili annem Emine VURAL'a ve babam Şevket VURAL' a, her daim desteğini hissettiğim kız kardeşim Gözde ÜLKÜ'ye,

Gösterdikleri sabır sevgi ve destek için kıymetli eşim Zafer GÖKGÖZ'e ve biricik kızım Defne GÖKGÖZ'e sevgi ve teşekkürlerimi sunarım

İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY	i
ÖNSÖZ.....	ii
İÇİNDEKİLER	iii
KISALTMALAR	v
ŞEKİLLER	vii
TABLolar	viii
1.GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Haploidentik Hematopoetik Kök Hücre Nakli.....	3
2.2. Eritrosit Kan Grup Antijenleri.....	5
2.3. ABO Kan Grubu Sistemi.....	6
2.4. Transfüzyon Reaksiyonları	6
2.4.1. İmmunolojik Transfüzyon Reaksiyonları.....	7
2.4.1.1. Hemolitik Olmayan Febril Reaksiyonlar	7
2.4.1.2. Anaflaktik Transfüzyon Reaksiyonları.....	8
2.4.1.3. Ürtikeryal Reaksiyonlar	9
2.4.1.4. Hemolitik Transfüzyon Reaksiyonları	10
2.4.1.5. Post Transfüzyon Purpura	11
2.4.2. İmmunolojik Olmayan Transfüzyon Reaksiyonları.....	11
2.4.2.1. Transfüzyon İlişkili Akut Akciğer Hasarı (TİAAH)	11
2.4.2.2. Transfüzyon İlişkili Dolaşım Yüklenmesi.....	13
2.4.2.3. Hipotermi	14
2.4.2.4. Koagulopati.....	14
2.4.2.5. Enfeksiyöz Komplikasyonlar	14
2.5. Verici Alıcı Abo Uyuşumsuzluğunda Kök Hücre Nakli	14
2.6. ABO Uyuşumsuzluğunun Kök Hücre Nakli Seyrine Etkisi.....	15
2.6.1. Major ABO Uyuşumsuz AHN	15
2.6.2. Minör ABO Uyuşumsuzluğu	16
2.6.3. İki Yönlü ABO Uyuşumsuzluğu	17
2.7. ABO Uyuşumsuzluğunda Transfüzyon	17
3. HASTALAR VE YÖNTEM	19
3.1. Kan Grubu Tayini, Antikor Titreleleri ve Coombs Testi Takibi	20

3.2. Engrafman	20
3.3. GvHH	21
3.4. Transplant İlişkili Ölüm (TİÖ)	21
4. BULGULAR	23
4.1. Engrafman Kinetikleri	23
4.2. Akut GvHH	23
4.3. Kronik GvHH	24
4.4. Saf Kırmızı Hücre Aplazi	24
4.5. Nüks	24
4.6. Nüks Dışı Ölüm	24
4.7. Erken Transplantasyon İlişkili Ölüm	24
4.8. Geç Transplantasyon İlişkili Ölüm	25
4.9. Sağ Kalım	25
4.10. Kan Grubu Dönüşüm Süreci	25
5. TARTIŞMA	31
ÖZET	36
SUMMARY	38
KAYNAKLAR	40

KISALTMALAR

- AHKN** : Allojenik Hematopoetik Kök Hücre Nakli
- DLI** : Donör Lökosit İnfüzyonu
- GvHH** : Greft Versus Host Hastalığı
- HHKN** : Haploidentik Hematopoetik Kök Hücre Nakli
- HOFR** : Hemolitik Olmayan Febril Reaksiyonlar
- HTR** : Hemolitik Transfüzyon Reaksiyonu
- IBMTR** : Uluslararası Kemik İliği Transplant Kayıt Merkezi
- IHA** : İzohemaglutinin
- IMA** : Anne Kaynaklı Kalıtsal Antijenler (İnherited Motheral Antigen)
- IPA** : Baba Kaynaklı Kalıtsal Antijenler (İnherited Pathernal Antigen)
- İYHR** : İndirgenmiş Yoğunlukta Hazırlık Rejimi
- KIR** : Killer Cell İmmunglobulin Like Receptor
- Kİ** : Kemik İliği
- MA** : Myeloablatif
- NRM** : Nüks Dışı Ölüm (Non Relaps Mortalite)
- PK** : Periferik Kan
- PTP** : Post Transfüzyon Purpura
- SKHA** : Saf Kırmızı Hücre Aplazisi
- SOS** : Sinüsoidal Obstrüksiyon Sendromu
- TIDY** : Transfüzyonla İlişkili Dolaşım Yüklenmesi

TRALI : Transfüzyonla İlişkili Akut Akciğer Hasarı

YDİP : Yaygın Damar içi Pıhtılaşma

YLS : Yolcu Lenfosit Sendromu



ŞEKİLLER

Şekil 1. Toplam Sağ Kalım.....	27
Şekil 2. Toplam Sağ Kalım- Gruplar Arası Karşılaştırma.....	28
Şekil 3. Toplam Sağkalım -Tüm Gruplar Arası Karşılaştırma	29



TABLÖLAR

Tablo 1. Hastaların Özellikleri	19
Tablo 2. Kan Grubu Uyuşum Durumunun Sonuçlarla İlişkisi	26
Tablo 3. Kan Grubu Uyuşumsuz Olanlarda Kan Grubu Dönüşüm Süreci.....	30



1.GİRİŞ ve AMAÇ

Allojenik Hematopoetik Kök Hücre Nakli (AHKN), malign ve malign olmayan hematolojik hastalıkları şifa ile tedavi etme potansiyeli olan bir tedavi yöntemidir. Bugün, bilgilerimize göre AHKN tedavisinde en iyi sonuçlar İnsan Lökosit Antijeni (Human Leucocyte Antigen- HLA) tam uyumlu kardeş vericilerden alınan kök hücreler ile yapılan nakillerle sağlanmaktadır. Ancak bir hastanın bir kardeşinin HLA tam uyumlu verici olma ihtimali %25'tir. Ayrıca bir toplumdaki bireylerin yaklaşık olarak %30'unun HLA tam uyumlu kardeş vericisi vardır. Hastaya aile içi HLA tam uyumlu verici bulunamaması halinde birçok merkezde sırasıyla akraba dışı HLA tam uyumlu verici taraması taraması yapılır. Şayet bu kaynaklardan da HLA tam uyumlu verici bulunamaz ise tekrar aile içi taramaya dönülür ve haploidentik vericiler taranır. Haploidentik hematopoetik kök hücre nakli (HHKN)'nde verici seçimi için bazı önemli kriterler vardır bunlardan en önemli ikisi vericinin psikolojik yeterliliği ve alıcının anti-HLA antikorlara sahip olmamasıdır. Bu iki ön şart sağlandıktan sonra HHKN'de verici seçiminde her ne kadar şart olmasa da ABO kan grubu uyumu da vericinin tercih edilme nedenlerinden biridir.

ABO uyumsuzluğu alıcıda nadiren bazı komplikasyonlara neden olabilmektedir (1-5).

- 1- Masif immün hemoliz
- 2- Gecikmiş eritrosit kimerizmi ve eritroid aplazi
- 3- Düşük engrafman oranları
- 4- Kısa toplam sağ kalım süresi
- 5- Gecikmiş antikor aracılı hemolitik anemi

ABO uyumsuzluğu HHKN 'de aşağıdaki gibi sınıflandırılmıştır:

- Major ABO uyumsuz HHKN – Alıcının, verici eritrositlerine karşı yönlendirilmiş antikorudur.

•Minör ABO uyumsuz HHKN – Vericide, alıcı eritrositlerine karşı antikor bulunur.

•İki yönlü uyumsuz HHKN – Major ve minör uyumsuzlukların kombinasyonu.

HHKN son yıllarda tam uyumlu aile dışı AHKN ile benzer başarıda sonuçlara ulaşmaktadır. HHKN'nin başarısı akraba dışı tam uyumlu AHKN'den üstün olduğu takdirde bu nakil stratejisi sayesinde neredeyse her merkez tarama yapmadan HHKN'e yönelecek nakiller çok daha az zaman kaybıyla uygulanacak ve ayrıca da ciddi bir ekonomik tasarruf sağlanmış olacaktır.

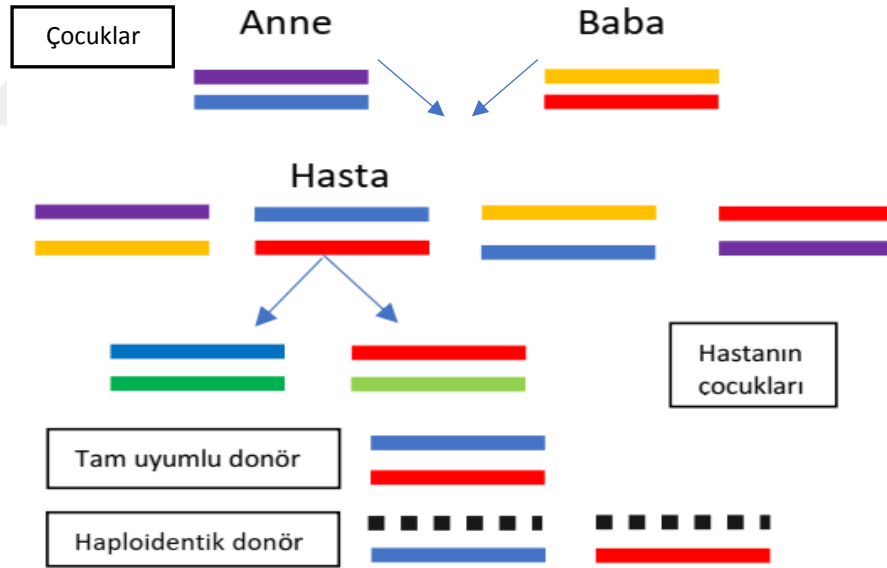
Bu çalışmada biz kan grubu uyumsuzluğunun HHKN üzerinde;

1. Alıcıda kan grubu dönüşüm süreci
2. Erken ve geç dönem hematolojik komplikasyonları
3. Transplant kinetiklerini incelemeyi amaçladık

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Haploidentik Hematopoetik Kök Hücre Nakli

Küratif amaçlı kök hücre nakli gereken ve hematolojik hastalığı olan ancak tam uyumlu vericisi olmayan hastalar günümüzde HHKN sayesinde tedavi olabilmektedirler. Bir HLA-haploidentik nakil donörü, ortak kalıtım yoluyla, alıcı ile tam olarak bir HLA haplotipini paylaşan ve paylaşılmayan haplotip üzerinde sıfırdan altıya kadar değişen sayıda HLA geni için uyuşmayan bir vericidir. Potansiyel HLA-haploidentik vericiler arasında biyolojik ebeveynler; biyolojik çocuklar; yarı uyumlu kardeşler; hatta hastanın annesinin kardeşleri, hastanın babasının kardeşleri, kuzenler veya torunlar gibi geniş bir verici havuzu vardır. Her insanda 6. kromozom üzerinde bulunan iki set HLA (haplotip) vardır; bir set babadan, bir set de anneden türetilir (6).



HHKN; donöre kolay ulaşma, bu sayede hem istenilen düzeyde hücre miktarı hem de donör lenfosit infuzyonu için ek hücre temininin hızlı olması, greft versus lösemi etkisi nedeniyle önemli avantajlara sahip iken artmış greft versus host hastalığı (GvHH) insidansı, gecikmiş immun yapılanma, artmış nüks ihtimali nedeniyle de bazı dezavantajlara sahiptir (7-9). Verici seçimin de ABO kan grubu uyumu, anneden geçen antijenler (Inherited mother antigen-IMA), babadan geçen antijenler (Inherited

paternal antigen-IPA), doğal öldürücü (NK) hücre üzerinde bulunan immün öldürücü alıcı (Killer cell immunglobulin like receptor-KIR), vericinin CMV durumu değerlendirilmelidir. Bir haploidentik vericiden hücre alınmasının önünde 2 mutlak engel vardır; vericinin psikolojik yetersiz olması ve hasta da akımsitometri ile ya da kompleman bağımlı sitotoksik değerlendirmede tespit edilecek düzeyde anti HLA antikoları (DSA) bulunmasıdır. HHKN'de en büyük sorun, yoğun çift yönlü alloreaktivite ve ciddi veya ölümcül GvHH ile sonuçlanan, HLA alloantijenlerine reaktif olan konak ve donör T hücrelerinin yüksek oranda bulunma sıklığıdır. HHKN için greft kaynağı olarak kemik iliği (Kİ) veya periferik kan (PK) kullanılabilir. Aslında bu iki hücre kaynağı hiçbir randomize çalışmada karşılaştırılmamıştır. Graft kaynağının genel sağkalımı (GS) etkilediğine dair bir kanıt yoktur, ancak nüks dışı ölüm (NRM), hastalık nüksü, GvHH ve sitokin salınım sendromu (SSS) oranlarını etkileyebilir. Genel olarak, greft kaynağının türünün seçimi kurumsal uzmanlık ve tercihten etkilenir. HHKN hastalarına GVHH insidansını azaltmak için T hücre depleasyonu ve replasyonu içeren methodlar uygulanır. Bu sayede GVHH oranı azaltılır ancak nüks riski arttırılmış olur (9).

Bu methodlar ;

1. T Hücre Depleasyonu: Megadoz CD34+ ile yapılan bu tip nakillerde yavaş immün yapılanma ve sık enfeksiyöz komplikasyonlar olması nedeniyle nüks dışı ölüm yüksek seyretmektedir (11).

2. GIAC Protokolü: (GCSF, Intensif İmmüspresyon, ATG, Combination of PB and BM) Yüksek GvHH oranları görülür (12).

3. Nakil Sonrası Siklofosomid: Ucuz bir yöntemdir. Graft manipülasyonu gerektirmez (13).

Bu methodlar kullanılarak uygulanan HHKN uygun vericisi bulunamayan birçok hastanın tedavisinde kullanılmaktadır.

2.2. Eritrosit Kan Grup Antijenleri

Kan grubu sistemi; tek bir genin veya yakından bağlantılı, homolog genlerin kontrolü altındaki bir veya daha fazla antijen grubu tarafından oluşturulur (14). Otuz altı kan grubu sistemi Uluslararası Kan Transfüzyonu Derneği tarafından belirtilmiştir (15). Klinik önemi olan ana kan grubu sistemleri aşağıda listelenmiştir.

Kan grubu antijeni; Eritrosit (RBC) yüzeyinde bulunan ve bir antikor tarafından serolojik olarak tanımlanan bir karbonhidrat ya da proteindir. Her kan grubu antijeni bir kan grubu sistemine aittir. Üç yüz kırk iki eritrosit antijeni tanımlıdır (16).

Eritrosit Fenotipi: Eritrosit yüzeyindeki antijenlerin kombinasyonu neticesinde bunlara karşılık gelen antikorların serolojik olarak saptanmasına karşılık gelir.

Eritrosit genotipi: Kan grubu antijenleri için lokuslardaki genetik sekansları veya DNA analizi ile bu antijenleri tahmin etme işlemini ifade eder.

KAN GRUBU	YAYGIN OLARAK BİLİLEN ANTİJENLER	FONKSİYON	DOKU DAĞILIMI	ANTİJENİN KLİNİK ÖNEMİ	ANTİKORLARIN KLİNİK ÖNEMİ
ABO	A, B, H		RBC'ler, trombositler, endotelial ve epitel dokuları	Doku nakli için uyumlu	HTR
Rh	D, C, c, E, e		RBC'ler, trombositler		HTR, HDFN
Glob	P, LKE		RBC'ler, epitelial ve hematopoietik olmayan dokular	Shiga toksinleri için reseptör, E. coli, S.Suis (bruselloz), parvovirus B19	P'ye otoantikordardan kaynaklanan paroksizmal soğuk hemoglobini
I	I, i		Tüm hücre zarları		Bulaşıcı hastalık sonrası otoimmün hemolitik anemi
MNSs	M veya N, S veya s	Chaperonin	RBC'ler	Sıtma türleri için reseptör P. Falciparum	HTR, HDFN
Kell	K (KEL1), k(KEL2)		RBC'ler		HTR, HDFN
Duffy	FY1 (Fy ^a), FY2(Fy ^b)	Kemokin reseptörü	RBC'ler, endotelial ve bazı epitel hücreleri (akciğer, böbrek), serebellumun Purkinje hücreleri	Belirli sıtma türleri için reseptör (Plasmodium vivax, P. knowlesi)	HTR, HDFN
Kidd	JK1 (Jk ^a), JK2 (Jk ^b)	Üre Transporter	RBC'ler, renal medulla		HTR, HDFN (nadir)
Lutheran	LU1 (LU ^a), LU2 (LU ^b), LU6/LU9, LU8/LU14		RBC'ler, endotel, epitel bazal tabakası	Orak hücre hastalığında RBC adezyonunda olası rol	

RBC: red blood cell; HTR: hemolitik transfüzyon reaksiyonu; HDFN: fetüs ve yenidoğanın hemolitik hastalığı

2.3. ABO Kan Grubu Sistemi

ABO antijenleri – İlk defa 1900 yılında Landsteiner tarafından tespit edilen aglutinasyon ABO kan grubu sisteminin keşfine yol açmıştır. ABO kan grubu sistemi dört ana eritrosit fenotipinden sorumludur: A, B, O ve AB. A ve B antijenleri, immüno dominant şekerler ("A" antijeni için n-asetilgalaktozamin ve "B" antijeni için D-galaktoz) ile tanımlanır; bunlar, "H" antijeni olarak bilinen karbonhidrat omurgasının üstüne eklenen karbonhidratlardır. Bu şekerlerin eklenmesinden sorumlu olan glikoziltransferaz enzimleri ABO geni tarafından kodlanır. Grup O bireylerde, ABO genindeki bir varyant, H antijenini değiştiremeyen bir proteinin çerçevesine ve üretimine neden olur. A ve B bireylerde, miras alınan alellerin kombinasyonuna bağlı olarak H omurgasına bir veya daha fazla şeker eklenir.

- A grubu bireylerde anti-B antikorları olacaktır
- B Grubu bireylerde anti-A antikorları olacaktır
- Grup O bireylerin hem anti-A hem de anti-B antikorları olacaktır
- Grup AB bireylerinde ne anti-A ne de anti-B antikorları bulunmaz

2.4. Transfüzyon Reaksiyonları

Transfüzyon reaksiyonları, tam kanın veya bileşenlerinden birinin transfüzyonu ile ilişkili advers olaylar olarak tanımlanır. Bunların şiddeti hafiften yaşamı tehdit eden duruma kadar değişebilir. Reaksiyonlar transfüzyon sırasında (akut transfüzyon reaksiyonları) veya günler ile haftalar sonra (gecikmiş transfüzyon reaksiyonları) meydana gelebilir ve bunlar immünolojik olabilir veya olmayabilir. Bir reaksiyonun spesifik olmayan, genellikle çakışan semptomlarla ortaya çıkmasından dolayı teşhisi zor olabilir. En yaygın belirti ve semptomlar ateş, titreme, ürtiker (kurdeşen) ve kaşıntıdır. Bazı semptomlar az veya hiç tedavi olmaksızın düzelir. Bununla birlikte, solunum sıkıntısı, yüksek ateş, hipotansiyon (düşük tansiyon) ve kırmızı idrar (hemoglobinüri) daha ciddi bir reaksiyona işaret edebilir. Transfüzyon reaksiyonları immünolojik ve immünolojik olmayan reaksiyonlar olarak sınıflandırılabilir. Bunlar: akut hemolitik, gecikmiş hemolitik, febril hemolitik olmayan, anafilaktik, basit alerjik, septik (bakteriyel kontaminasyon), transfüzyonla ilişkili akut akciğer hasarı (TRALI)

ve transfüzyonla ilişkili dolaşım aşırı yüklenmesi (TiDY). Tüm şüpheli reaksiyonlar, transfüzyonun derhal durdurulması, kan bankasının bilgilendirilmesi ve hastanın tedavisine başlanması ile sonuçlanmalıdır (17,18,19)

2.4.1. İmmunolojik Transfüzyon Reaksiyonları

2.4.1.1. Hemolitik Olmayan Febril Reaksiyonlar

Hemolitik Olmayan Febril Reaksiyonlar (HOFR) prevalansı tüm transfüzyon reaksiyonlarının en yaygın olanlarıdır. Transfüzyonların yaklaşık yüzde 0,1 ila 1'inde görülürler. Çocuklarda yetişkinlerden daha sık görülür. Eritrosit ve trombosit ürünlerinde HOFR 'lar eşit oranda izlenir (20,21). Lökosit azaltılması işlemi de HOFR riskini azaltır.

HOFR'ların mekanizması genellikle kan bileşenlerinin depolanması sırasında oluşan ve biriken sitokinlerden kaynaklanır (22-25). İlgili sitokinler arasında interlökin (IL) -1, IL-6, IL-8 ve tümör nekroz faktörü-alfa (TNFa) bulunur. Depolanan üründeki lökositlerin potansiyel bir sitokin kaynağı olduğu bilinmektedir. Ayrıca ürünün bekleme süresi uzadıkça ürün içinde hücrelerden salınan sitokinlerin miktarının arttığı da bilinmektedir.

HOFR görülen bir hasta da;

- Transfüzyon durdurulur.
- Antipiretik uygulanır.
- Enfeksiyon açısından hasta değerlendirilir.

HOFR Önlenmesi – En önemli yol lökofiltrasyon ve bekleme süresi kısa ürünün kullanılmasıdır. HOFR'ın önlenmesi için transfüzyon öncesi premedikasyon kullanımı önerilmemektedir (26).

2.4.1.2. Anafilaktik Transfüzyon Reaksiyonları

Anafilaktik transfüzyon reaksiyonları nadirdir, tahmini insidansı 20.000'de 1 ila 50.000'de 1'dir (27,28).

Anafilaksi, IgE aracılı (veya IgG aracılı) bir bağışıklık reaksiyonuna yanıt olarak mast hücreleri ve bazofiller tarafından histamin ve triptaz gibi mediatörlerin hızlı salınımı ve sistemik sonuçlarından kaynaklanır. Eritrosit, trombosit, granülosit ve plazma ürünlerinin (Taze Dondurulmuş Plazma [TDP], kriyopresipitat, intravenöz immün globulin [IVIG]) transfüzyonu ile ortaya çıkabilir.

Birkaç spesifik mekanizma tanımlanmıştır:

- IgA eksikliği olan hastalarda sınıfa özgü IgG anti-IgA antikorlarıdır. Seçici IgA eksikliği yaygındır, her 300 ila 500 kişiden yaklaşık 1 kişide görülür.
- Anti-haptoglobin antikorları geliştiren anhaptoglobinemi (yani konjenital haptoglobin eksikliği) hastalarında kan ürünü transfüzyonundan sonra anafilaksi tanımlanmıştır (29,30).
- Her 500 ila 1000 plazma değişiminden birinde meydana gelen plazma değişimi alıcılarında şiddetli laringeal ödem veya bronkospazm oluşabilir. Bu reaksiyonların bazıları, etilen okside veya aferez kitinin bileşenlerini sterilize etmek için kullanılan diğer maddelere aşırı duyarlılıktan kaynaklanabilir (31-34).

Anafilaktik transfüzyon reaksiyonları, tipik olarak bir transfüzyonun başlamasından sonraki birkaç saniye ila birkaç dakika içinde meydana gelen hızlı başlangıçlıdır. Hasta şok, hipotansiyon, anjiyoödem, solunum sıkıntısı ve / veya hırıltı yaşayabilir. Anafilaktik transfüzyon reaksiyonunun tanısı klinik olarak reaksiyonun zamanlamasına, potansiyel olarak hayatı tehdit eden semptomatolojiye hızlı ilerlemeye ve tedaviye hızlı cevaba dayanarak yapılır.

Anafilaktoid reaksiyon gelişen bir hastaya şu şekilde yaklaşılmalıdır;

- Transfüzyonun derhal kesilmesi
- Epinefrin, kas içinden 0.3 mL 1: 1000 solusyon
- İntravenöz sıvı resüsitasyonu
- Hava yolu açıklığı sağlanması, oksijenasyon
- Gerekirse vazopressörler

Anafilaktik transfüzyon reaksiyonlarının önlenmesi, olgudan sonra tanının konulması ve gelecekteki maruziyetlerden kaçınmaktan oluşur. Bileşenin alındığı kan merkezine, uygun önlemlerin alınabilmesi için bildirimde bulunulmalıdır.

Reaksiyonun anti-IgA antikorlarına bağlı olduğu kanıtlanırsa, IgA içermeyen kan ürünleri kullanılabilir.

2.4.1.3. Ürtikeryal Reaksiyonlar

Bir transfüzyon sırasında, sonunda veya kısa bir süre sonra ortaya çıkabilecek ürtikeryal reaksiyonlar en yaygın (1%-3%) transfüzyon reaksiyonlarından biridir, ancak bildirilmediği için gerçek prevalans bilinmez (35). Hırıltılı solunum, anjiyoödem, hipotansiyon yoktur. Ürtikeryal transfüzyon reaksiyonları, bağışlanan kan ürününün (veya alıcısının) plazmasındaki çözünen bir maddenin, sırasıyla alıcıda (veya üründe) önceden var olan IgE antikorları ile reaksiyona girmesiyle ortaya çıkar.

Ürtikeryal semptomların yönetiminde;

- Transfüzyonun durdurulması
- Difenhidramin uygulaması yeterlidir.
- Ürtiker azalırsa ve dispne, hipotansiyon veya anafilaksi kanıtı yoksa transfüzyona devam edilebilir.

2.4.1.4. Hemolitik Transfüzyon Reaksiyonları

Hemolitik transfüzyon reaksiyonları (HTR'ler), bağışıklık aracılı eritrosit yıkımı (hemoliz) ile karakterizedir. Akut (transfüzyondan sonraki 24 saat içinde veya sonrasında) veya gecikmiş (transfüzyondan günler ile haftalar sonra); ve hemoliz intravasküler (dolaşımda serbest hemoglobin salımı) veya ekstrasvasküler (retiküloendotelyal sistemle) olabilir.

Akut HTR'ler (AHTR'ler) transfüzyon sırasında veya transfüzyonun tamamlanmasından sonraki 24 saat içinde meydana gelen hemolitik reaksiyonlardır. AHTR'ler tipik olarak akut böbrek yetmezliğine, yaygın damar içi pıhtılaşmaya (YDİP) ve hemodinamik çökmeye yol açabilen hızlı intravasküler hemoliz ile ilişkilidir; klasik AHTR acil müdahale gerektiren tıbbi bir acil durumdur. Tipik semptomlar ve bulgular ateş, titreme, sırt veya göğüs ağrısı ve pembe / kırmızı serum, plazma veya idrarı içerir, ancak ateş, yan ağrısı ve kırmızı idrarın tam "klasik üçlüsü" nadiren görülür. Anestezi veya komada olan bir hastada YDİP (intravenöz kateter bölgelerinden sızma) kanıtı tek bulgu olabilir. AHTR'ler en sık, evrak veya işlem hatası (yanlış ürünün transfüzyonu) nedeniyle ABO kan grubu uyumsuzluğunun ortaya çıkmasında görülür.

Gecikmiş HTR'ler (GHTR'ler) transfüzyonun tamamlanmasından 24 saat sonra ortaya çıkan hemolitik reaksiyonlardır. Genellikle, günler ile haftalar sonra ortaya çıkarlar. GHTR'ler daha az şiddetlidir. Laboratuvar bulguları, anemide hafif bir artış (veya hemoglobinin transfüzyondan sonra beklendiği gibi artmaması) ve periferik kan yayması üzerindeki sferositleri içerebilecek ekstrasvasküler hemoliz kanıtı içerebilir. GHTR'ler hemen hemen her zaman Kidd veya Rh sisteminden bir yabancı eritrosit antijenine tekrar maruz kaldıktan sonra anamnestic bir yanıtta kaynaklanır. Daha önce maruz kalma, transfüzyon veya hamilelik nedeniyle olmuş olabilir. GHTR'ler genellikle, ilgili eritrosit antijenini içeren transfüzyonlardan ileride kaçınılması dışında herhangi bir tedavi gerektirmez.

2.4.1.5. Post Transfüzyon Purpura

Transfüzyon sonrası purpura (PTP) oldukça nadir bir transfüzyon reaksiyonudur. PTP esas olarak hamilelik veya transfüzyon sırasında maruz kalınan trombosit antijenlerine duyarlı hale gelen kadınlarda görülür.

PTP, daha önce karşılaşılan bir yabancı trombosit antijenine anamnestic bir yanıtın, alıcı tarafından anti-trombosit antikorlarının üretiminde bir artışa yol açtığı trombositleri içeren gecikmeli bir transfüzyon reaksiyonu olarak düşünülebilir. En yaygın olarak yer alan antijen, şimdi insan trombosit antijeni la, (HPA-1a) olarak da bilinen trombosit antijeni PlA1'dir (36).

PTP'li hastalar purpura, peteşi ve klinik olarak anlamlı kanamaya neden olan ciddi trombositopeni ile tanınabilir. PTP için başlangıçlı transfüzyondan yaklaşık 5 ile 10 gün içerisinde ve trombositopeni sıklıkla günler ile haftalar sürer.

Açıklanamayan trombositopenisi olan bir hasta önceki bir ile iki hafta içinde transfüzyon aldıysa, PTP tanısını mutlaka düşünmeliyiz. Tanı, yaygın bir trombosit antijenine, çoğunlukla HPA-1a / PlA1'e dolaşan bir alloantikör ve hastanın kendi trombositlerinde bu antijenin bulunmaması ile doğrulanır (37).

PTP için tercih edilen tedavi, genellikle beş gün boyunca yüksek dozlarda (günde 400 ila 500 mg / kg) intravenöz immün globulindir (IVIG); alternatif olarak, şiddetli trombositopeni içinse iki gün boyunca günde 1 g / kg IVIG verilebilir (38).

Daha sonra transfüzyon gerektiren PTP tanısı almış, HPA-1a/ PlA1-negatif hastalara, HPA-1a / PlA1-negatif ürün verilmelidir.

2.4.2. İmmunolojik Olmayan Transfüzyon Reaksiyonları

2.4.2.1. Transfüzyon İlişkili Akut Akciğer Hasarı (TİAAH)

TİAAH transfüzyon reaksiyonları içinde en ciddi olanlarından biridir. TİAAH Tip 1 ve Tip 2 olarak iki grupta incelenir.

Tip 1: a. Akut başlangıç

- Hipoksemi ($PaO_2 / FiO_2 \leq 300$ mmHg veya SpO_2 oda havasında $< \%90$) olacak

- Görüntülemelerde bilateral pulmoner ödemin açık kanıtı olacak

- Sol atrial hipertansiyon kanıtı olacak

b. Transfüzyon sırasında veya 6 saat içinde başlayacak

c. ARDS için alternatif bir risk faktörü ile ilişkisi olmayacak

Tip 2: ARDS için risk faktörleri mevcuttur (ancak ARDS tanısı konmamıştır) veya başlangıçta hafif bir ARDS vardır, aşağıdakilerin her ikisinin de olduğu ve transfüzyon nedeniyle solunum kötüleşmesi durumudur.

a. TİAAH tip I'in a ve b kategorilerinde anlatılan bulgulara ve

b. Transfüzyondan 12 saat önceki stabil solunum durumuna göre daha belirgin transfüzyondan kaynaklandığı düşünülen solunum durumu bozulması söz konusudur.

TİAAH, transfüze edilen hastaların yaklaşık 5000 transfüzyonlu kan bileşeninden 1'inde meydana geldiği gösterilmektedir (39-42).

Risk faktörleri;

Alıcı ilişkili olan risk faktörleri: Karaciğer nakli ameliyatı, kronik alkol kullanımı, şok, mekanik ventilasyonda daha yüksek pik hava yolu basıncı, mevcut sigara içimi, yüksek IL 8 seviyeleri, pozitif sıvı dengesidir (43).

Kan bileşeni risk faktörleri: Neredeyse tüm kan bileşenleri TİAAH ile ilişkilendirilmiştir ve allojenik kök hücreler de buna dahildir (44,45). Verici kadın ise TİAAH riski artar. (43)

TİAAH Tanısı için; hipoksemi (entübe bir hastada, oksijenizasyonda bir değişiklik veya artan oksijen gereksinimi olarak ortaya çıkabilir), göğüs

radıyografisinde pulmoner infiltrasyonlar, endotrakeal tüpten pembe köpüklü hava yolu sekresyonları, ateş,hipotansiyon, siyanoz kriterleri gereklidir.

TİAAH tedavisi esas olarak destek tedavisidir. Hastanın en uygun ventilasyonu, hemodinamik desteği, steroid tedavisi (tartışmalı) sağlanmalıdır.

2.4.2.2. Transfüzyon İlişkili Dolaşım Yüklenmesi

Transfüzyon İlişkili Dolaşım Yüklenmesi (TİDY), herhangi bir bireyde herhangi bir kan bileşeninin (Eritrositler, trombositler, TDP, Kriyopresipitat gibi) transfüzyonu ile meydana gelebilen bir dolaşım hacmi aşırı yüklenme şeklidir. TİDY'nin transfüzyon yapılan bireylerin yüzde 1 veya daha fazlasında meydana geldiği tahmin edilmektedir.

Hasta risk faktörleri arasında önceden var olan kalp ve muhtemelen böbrek fonksiyon bozukluğu vardır. TİDY için risk faktörleri olarak kısa boy, düşük vücut ağırlığı, erken ve ileri yaşlar (örn. <3 yaş,> 60 yaş) ve hipoalbuminemi ile artan kan ürünü hacmi de belirtilmiştir (46-49).

Muayene bulguları hipoksi ve /veya hipertansiyon, taşikardi, geniş bir nabız basıncı ve / veya juguler venöz distansiyonu içerebilir. Kardiyak muayenede S3 kalp sesi duyulabilir ve akciğer muayenesinde genellikle raller saptanır.

TİDY tedavisinde yeterli oksijenizasyon, ventilasyon, diürez sağlanmalıdır. Hastanın sonraki transfüzyonlarında TİDY riskini azaltmak için transfüzyon miktarları bazalde tutulmalıdır.

2.4.2.3. Hipotermi

2.4.2.4. Koagulopati

2.4.2.5. Enfeksiyöz Komplikasyonlar

2.5. Verici Alıcı Abo Uyuşumsuzluğunda Kök Hücre Nakli

Donör ve alıcı arasında ABO ve Rh uyuşumluluğu AHKN 'inde gerekli değildir (50,51). HLA ve ABO kan grubu antijenleri 6. ve 9. kromozomlar üzerinde bulunan genler tarafından kodlanır. ABO kan grubu antijenleri A, B ve O'yu içerir. Bu antijenler eritrolerde bulunur ve eritrositlerde antikorları yoktur ancak her insanın serum veya plazmasında antijenlere karşı antikorları vardır. (52). ABO ve Rh uyuşumsuzluğunda hemoliz, gecikmiş eritropoietik engrafman ve saf kırmızı hücre aplazisi (SKHA) ortaya çıkabilir. Ancak bu komplikasyonlar yaygın değildir. Mevcut çalışmaların meta-analizlerinde, AHKN'yi takiben herhangi bir ABO uyuşmazlığı ile sağkalım arasında ters bir ilişki olmadığı sonucuna varılmıştır (53).

Üç tip ABO uyuşumsuzluğu majör, minör ve iki yönlü olarak tanımlanmıştır. Majör ABO uyuşumsuzluğu antidonör izoaglutininler tarafından meydana gelir. Örneğin, alıcının O-kan grubu ve donörün A, B veya AB-kan grubu olması majör ABO uyuşumsuzluğudur. Minör ABO uyuşumsuzluğunda ise verici B lenfositleri alıcıya karşı izoaglutininler üretir; örneğin verici O-kan grubu olması ve alıcının A, B veya AB-kan grubu vardır. İki yönlü ABO uyuşumsuzluğu, verici ve alıcı birbirlerine karşı izohemaglutininlere (IHA) sahip olduğunda ortaya çıkar.

MAJOR ABO UYUMSUZ	MİNÖR ABO UYUMSUZ	İKİ YÖNLÜ UYUMSUZ
A → 0	0 → A	A → B
B → 0	0 → B	B → A
AB → 0	0 → AB	
AB → A	B → AB	
AB → B	A → AB	

Bu konuda yapılan üç çalışmadan elde edilen verilere göre; major ABO uyumsuzluğunun başarılı bir miyeloablative transplantasyon için bir engel teşkil etmediği gösterilmiştir (54-56).

Bazı gruplar ise ABO ile uyumsuz greft alan hastalarda şiddetli immün hemoliz ve transplant ile ilişkili ölüm insidansının yüksek olduğunu bildirmişlerdir (57,58).

2.6. ABO Uyumsuzluğunun Kök Hücre Nakli Seyrine Etkisi

2.6.1. Major ABO Uyumsuz AHSN

Major ABO ile uyumsuz AHSN 'de, alıcının izohemagglutinineri (İHA) donörün eritrositlerinin hemolizine neden olabilir. Kemik iliği kaynaklı greftlerde, kemik iliğindeki yüksek miktarda eritrosit nedeniyle hemoliz periferik kök hücre naklinden daha yaygındır. Major ABO uyumsuz AHSN de, eritrositlerin greftten uzaklaştırılmasıyla hemoliz önenebilir. Donör antijenleri içeren eritrositlerin, alıcının İHA'ları yoluyla imha edilmesinden dolayı eritrositlerin engraftmanı sırasında önemsiz düzeyde hemoliz de oluşabilir. Son olarak, bu reaksiyonlar, major ABO ile eşleşmeyen AHSN olan hastaların çoğunda saf kırmızı hücre aplazisine (SKHA)'ne neden olur. Antikor titreleri, nakil öncesi plazma veya tam kan değişimi ile majör ABO ile uyumsuz AHSN'de elimine edilebilir. Az miktarda eritrosit birkaç dakikalık yarılanma süresi ile hemoliz sayesinde dolaşımdan uzaklaştırılır. Plazmadaki antikorlar ile birleşen eritrositler İHA titrelerini azaltırlar. Düşük İHA titresi yüksek eritrosit içerikli ürün infuzyonunda güvenlidir. Ancak kemik iliği kaynaklı infuzyonlarda eritrosit hacmi fazla olacağından alıcıya yapılan plazmaferez ile İHA titresi azaltılabilir. İHA titresi plazmaferez işlem sayısı için önem arzeder ayrıca titre > 1/2048 olan alıcılarda plazmafereze ek olarak eritrosit deplesyonu da yapılmalıdır.

Major kan grubu uyumsuzluğunda eritrosit engraftmanın gecikmesi de beklenir (59).

SKHA, ABO uyumsuz kök hücre naklinde sık görülen ve uzun dönem devam edebilen bir komplikasyondur (60). Verici eritrositlerine yönlenerak sürekli hemolize

neden olan alıcı İHA uzun dönemde immun olmayan hemolitik olaylara neden olabilir. (61) İHA titreleri kök hücre nakli sonrası 6-8 hafta da düşer şayet bu süre 60 günü geçerse; plazma değişimi, immünoabsorpsiyon, immünsüpresif ilaçlar, donör lökosit infüzyonları (DLI), anti-lenfosit, anti-timosit globülinlerin uygulanması ve eritropoietin enjeksiyonu, CD20'ye karşı monoklonal bir antikor olan Rituksimab ve proteazom inhibitörü Bortezomib uygulanması gündeme gelebilir (62-67).

2.6.2. Minör ABO Uyuşumsuzluğu

Minör ABO uyuşumsuzluğunun en önemli komplikasyonu geç dönemde eritrositlerin hemolizi, genellikle transplantasyondan 7 ila 14 gün sonra ortaya çıkar. Verici greftinde bulunan antikor üreten immun hücreler tarafından İHA'lerin üretimi ile ilişkilidir. Greftin plazma indirilmesi, alıcının eritrositleri ile donör türevi İHA'lar arasındaki reaksiyonu azaltmak için faydalı olabilir. Bu yöntem, donör plazmasında anti-A veya anti-B titresi 1/256'dan fazla olduğunda yararlıdır. Ek olarak, eritrositler bir hücre ayırıcı kullanılarak değiştirilebilir bu yöntemde alıcı eritrositleri santrifüj edilir ve yerine O grubu eritrositler koyulur (68). Klinik açıdan en önemlisi, nakledilen lenfositler nakilden sonra uyuşumsuz kan grubu antikorları ürettiğinde ortaya çıkan yolcu lenfosit sendromudur (YLS) (69-71). YLS ile ilişkili hemoliz transplantasyondan 5 ila 15 gün sonra görülür ve 6 ila 8 hafta sonra gelişmesi nadirdir. Direk coombs testi diğer hemoliz parametreleri ile birlikte YLS tanısında son derece faydalı bilgiler sağlar. Minör ABO uyuşmazlığında, neredeyse tüm verici lenfositler alıcının kırmızı hücre antijenlerine karşı antikorlar üretir, ancak klinik olarak önemli hemoliz sıklığı %10 ila %15'tir.

YLS gelişimi için çeşitli risk faktörleri bildirilmiştir ve aşağıdakileri içermektedir:

- 1) Grup A veya Grup AB alıcılarını Grup B donörleri ile eşleştirmek
- 2) HKN kaynağı olarak periferik kan kök hücreleri kullanılması
- 3) GvHH profilaksisi için metotreksat olmadan kalsinörin inhibitörlerinin (T hücreleri üzerinde immünosüpresif etkileri nedeniyle) kullanılması

4) HLA uyumlu olmayan kardeş donörlerin kullanılması.

Sinüsoidal obstrüksiyon sendromunun (SOS), ABO minör uyşumsuz greftleri olan hastalarda daha yaygın olduğu bildirilmektedir. Kan grubu antijenleri hepatik sinüzoidal endotelial hücrelerde sunulduğu için Lapierre ve ark. ABO ile minör uyşumsuz HHKN 'de donör kökenli izohemaglutininlerin SOS gelişimine katkıda bulunarak sinüzoidal endotelial hücrelere saldırabileceğini öne sürmüşlerdir (72) . Özellikle veno-oklüziv hastalık riski yüksek olan hastalarda, mümkün olduğunda, ABO uyşumlu donörlerin seçilmesi önerilmektedir. Plazma deplesyonu kemik iliğı transplantasyonlarının B lenfosit içeriğini azaltmaz ve bu nedenle YLS insidansını etkilemez. GvHH'yi önlemek için rituksimab kullanmanın ise YLS insidansını azalttığı bildirilmektedir (73).

2.6.3. İki Yönlü ABO Uyuşumsuzluğu

Çift yönlü uyşumsuzluk hem majör hem de minör uyşumsuzluğun eşzamanlı varlığıdır. Örneğin, Grup B alıcısı Grup A donöründen kök hücre alırsa, alıcıdaki anti-A antikorları donör hücrelerindeki A antijeni ile uyşumlu değildir ve donör plazmasındaki anti-B, alıcının hücreleri üzerinde eksprese edilen B antijeni ile uyşumlu değildir. Üründen eritrosit ve plazma arındırma yöntemleri kullanılabilir. Bu durumlarda, nakil ekibi her iki uyşumsuzluğun komplikasyonlarını ele almak için hazırlanmalıdır. Kan ürünlerinin seçimi AB plazma ürünleri ve grup O eritrositleri gerektirir. İki yönlü ABO uyşumsuzluğunun GvHH 'nin sağkalımı ve insidansı üzerindeki etkisi de tutarlı bir şekilde belirlenmemiştir.

2.7. ABO Uyuşumsuzluğunda Transfüzyon

ABO uyşumsuz KHN hastaları için transfüzyon desteğini izlemenin ve sağlamanın birçok kabul edilebilir yolu vardır. Bir strateji, transplantasyon sonrası anti-A ve anti-B izohemagglutinin IgG ve IgM titrelerini KHN sonrası 4. günden başlayarak haftalık olarak izlerken hemoglobin düzeylerini ve retikülosit sayılarını yakından takip etmektir. Transplantasyon öncesi değerlendirme sırasında titre > 1: 128 olduğunda, IgG ve IgM, transplanttan sonra 1:16'nın altındaki değerlere ulaşana kadar

haftada iki kez, sonra da tamamen yok olana kadar haftalık olarak değerlendirilebilir. Hemaglutinin titre miktar tayini, kalıcı eritrosit transfüzyon gereksinimleri olan hastalar hariç, birbirini takip eden 2 hafta boyunca saptanamayana kadar takip edilir. Diğer stratejiler, ABO minör uyşumsuz KHN hastalarında verici uyşumlu kan transfüzyonunu içerir.

ABO uyşumsuz KHN hastalarında trombosit transfüzyonları karmaşık olabilir. Mevcut olduğunda, ABO uyşumlu trombosit transfüzyonları tercih edilir. Trombosit transfüzyonu yoluyla ABO uyşumlu olmayan plazma alan hastalarda bazen hemolitik reaksiyonlar olduğu bildirilmektedir (74,76). Majör ABO uyşumsuzluğu olan hastalar, nakilden sonraki ilk dönemde verici tipinde trombosit ve plazma ve alıcı tipi RBC transfüzyonu alır. ABO kan grubunun dönüşümü gözleendiğinde ve anti-verici tipi alloantikör titreleri tespit edilemediğinde verici kan tipine geçer. Minör ABO uyşumsuzluğu olan hastalarda transplantasyondan sonra trombositler alıcı tipi ve eritrositler donör kan grubu tipi şeklinde nakledilir. İki yönlü uyşumsuzluğu olan hastalar için, ilk kan grubu seçimi trombosit ve plazma infüzyonları için AB ve eritrosit transfüzyonları için tip O'dır.

3. HASTALAR VE YÖNTEM

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı (n:37) ve Ankara Medicana International Hastanesi Hematoloji Bölümü Kök Hücre Nakil Ünitelerinde (n:86) 2012-2020 yılları arasında hematolojik bir hastalık nedeniyle haploidentik hematopoetik kan kök hücre nakli yapılan hastaların 123'ü çalışmaya alındı. Tüm olguların 79'unda ABO uyumu varken 44'ünde ABO uyumsuzluğu saptandı. Kan grubu uyumlu olan hastaların 74'ü için periferik kan (PK), 4'ü için kemik iliği (Kİ), 1 olgu içinse PK+Kİ kök hücre kaynağı olarak kullanılmıştır. Kan grubu uyumsuzluğu olanlarda ise 39 hastada PK, 3 hastada Kİ, 2 hastada da PK+Kİ kök hücre kaynağı idi. Kan grubu uyumlu olan hastaların 30'una miyeloablative (MA) hazırlık rejimi uygulanırken, 49'una indirgenmiş yoğunlukta hazırlık rejimi (İYHR) uygulanmıştır. Kan grubu uyumsuzluğu olanlarda ise MA hazırlık rejimi 26 hastaya uygulanırken İYHR 18 hastaya uygulandı. Her iki grupta da nakile alınan hastalarda AML tanı hastalar ağırlıktaydı. Hasta özellikleri, nakil tipi, hastalık durumları tablo 1 'de gösterilmiştir

Tablo 1. Hastaların Özellikleri

	Kan grubu uyumsuzluk tipi				p*
	ABO Uyumsuzlu	Minör uyumsuz	Majör uyumsuz	İki yönlü uyumsuz	
	median (min-max) / n(%)				
Yaş	48 (18-70)	39 (19-62)	49 (19-71)	31 (22-53)	0,399**
Cinsiyet					0,142
Kadın	32 (%40,5)	11 (%52,4)	5 (%27,8)	4 (%80)	
Erkek	47 (%59,5)	10 (%47,6)	13 (%72,2)	1 (%20)	
Kök Hücre Kaynağı					0,709
Periferik Kan (PK)	74 (%93,7)	19 (%90,5)	16(%88,9)	4(%80)	
Kemik İliği (Kİ)	4(%5,1)	1(%4,8)	1(%5,6)	1(%20)	
PK+Kİ	1(%1,3)	1(%4,8)	1(%5,6)	-	
Hazırlık rejimi					0,022
MA	30 (%38)	10 (%47,6)	11 (%61,1)	5 (%100)	
İYHR	49 (%62)	11 (%52,4)	7 (%38,9)	-	
CD34 Hücre miktarı (10⁶/kg)	5 (0,9-9,13)	4,82 (1,7-11,5)	3,86 (0,9-9,6)	4,02 (1-8,6)	0,886
Hastalık alt tipi					0,706
ALL	17 (%21,5)	3 (%14,3)	4 (%22,2)	2 (%40)	
AML	35 (%44,3)	12 (%57,1)	11 (%61,1)	3 (%60)	
Lenfoma	6 (%7,6)	2 (%9,5)	-	-	
MDS	3 (%3,8)	2 (%9,5)	2 (%11,1)	-	
Aplastik anemi	5 (%6,3)	1 (%4,8)	-	-	
Diğer	13 (%16,5)	1 (%4,8)	1 (%5,6)	-	
Nakile girerken hastalık durumu					0,888
Aktif hastalık	46 (%58,2)	11 (%52,4)	9 (%50)	4 (%80)	
Ototolog sonrası ENGF yetmezlik	1 (%1,3)	-	-	-	
Remisyon	32 (%40,5)	10 (%47,6)	9 (%50,0)	1 (%20)	

*Ki-kare testi, **Kruskall-Wallis testi

3.1. Kan Grubu Tayini, Antikor Titreleeri ve Coombs Testi Takibi

Tranplantasyon öncesi alıcı-verici kan grupları, antikor titreleeri, direk ve indirekt coombs testleri rutin olarak bakılmaktadır. Kan grubu uyumsuz olanlarda kan grubu verici tipine dönene kadar haftada bir veya iki defa veyahutta taburculuk sonrası her kontrole geldiklerinde alıcıda kan grubu, antikor titreleeri ve Coombs testine bakılmaktadır.. Kan gruplaması hem ileri hem de karşıt gruplama yöntemi ile tayin edilmektedir. Kan grubu uyumsuzluğu aşağıdaki gibi tanımlanmaktadır:

ABO uyumsuzluğunda transplantasyon öncesi (faz I), transplantasyon (faz II) ve yamanma dönemi sonrası (faz III) olmak üzere üç ayrı periyotta değerlendirilir. Kan grubu tiplendirmesi eritrosit yüzeyindeki antijenler (ileri gruplama) ve plazmadaki kan grubu antikorlarının kısaca izohemaglutininlerin (karşıt gruplama) belirlenmesi esasına göre yapılır. Hasta ve vericisi arasında ABO uyumsuzluğu hem alıcı hem de vericideki eritrosit antijenleri ve izohemaglutininler esas alınarak üç alt tipe ayrılır. Major ABO uyumsuzluğu için alıcı kaynaklı ABO antikor kaybı ve verici kaynaklı ABO antijeni saptandığı gün, Minör ABO uyumsuzluğu için hem alıcı kaynaklı ABO antijen kaybı hem de verici kaynaklı ABO antikor saptandığı gün kan grubu dönüşüm günü kabul edil.(75)

Kan grubu majör uyumsuzlarda transplantasyon öncesi eğer kök hücre kaynağı kemik iliği ise eritrosit deplesyonu; minör kan grubu uyumsuzluğunda alıcıda antikor titresi 1/256 ve üzerinde ise alıcıda plazma değişimi yapılmıştır.

3.2. Engrafman

Nötrofil için üç gün ard arda $> 0,5 \times 10^9/L$ olmasının ilk günü, trombosit için ard arda yedi gün transfüzyon yapılmadığında trombosit sayısının $> 20 \times 10^9 /L$ olması ve eritrosit için retikülosit düzeyinin $>30 \times 10^9 /L$ olması olarak tanımlandı. Eritrosit engrafmanı sadece Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı'nda yapılan haploidentik nakiller için değerlendirilebilmiştir. Diğer merkezde hasta takiplerinde retikülosit sayısı her hastadan istenmediği için eritrosit engrafmanı değerlendirilememiştir.

3.3. GvHH

GvHH, 100 günlük bir süre kullanılarak başlangıç zamanına göre akut ve kronik olarak değerlendirildi. Akut GvHH' nı derecelendirmek için Uluslararası Kemik İliği Transplant Kayıt (IBMTR) derecelendirme sistemi kullanıldı. Akut GvHH'nın ciddiyeti, deri, karaciğer ve gastrointestinal sistemin tutulum derecesinin değerlendirilmesi ile belirlenir. İstatistiksel analiz yapar iken Grade II-IV akut GvHH GvHH var olarak kabul ettik.

Kronik GvHH sınırlı ve yaygın olarak sınıflandırılmıştır: Sınırlı kronik GvHH lokalize cilt tutulumu ve / veya hepatik fonksiyon bozukluğu olarak kabul edildi. Yaygın GVHH, ya genel cilt tutulumu ya da lokalize cilt tutulumu ya da karaciğer fonksiyon bozukluğu artı aşağıdakilerden en az biri var ise kabul edildi.

* Kronik ilerleyen hepatit, köprü nekrozu veya sirozu gösteren karaciğer histolojisi

* Göz tutulumu (Schirmer testi <5 mm)

* Minör tükürük bezlerinin veya oral mukozanın tutulumu

* Diğer herhangi bir hedef organın katılımı

3.4. Transplant İlişkili Ölüm (TİÖ)

Bir nakilden sonraki ilk 100 gün içindeki nakille ilişkili ölümlerin (ölüm oranı), alıcının çeşitli nakil öncesi tedavilerinin ve / veya nakil öncesi hazırlık (kemoterapi, radyasyon) rejiminin toksisitelerine bağlı olduğu varsayılmıştır. İlk 100 gün içinde ölüm erken TİÖ olarak değerlendirilmiştir.

Yöntem

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İbni Sina Hastanesi ve Ankara Medica International Hastanesi Hematoloji Bölümlerindeki ve aynı hastanelerin kan bankası kayıtları hasta dosyaları ve bilgisayar tabanlı veri kayıtları kullanılarak yerel etik kurul izni alındıktan sonra taranarak çalışma verileri toplan.

İstatistik

İstatistiksel analiz için SPSS 23.0 for Windows programı kullanıldı. Sürekli değişkenlerin normallik analizi Kolmogorov Smirnov testi ve beraberinde tanımlayıcı istatistiklerden skewness ve kurtosis ile değerlendirildi. Tüm verilerde en az bir grupta veriler normal dağılmadığından tüm testler parametrik olmayan testler ile yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler; kategorik değişkenler için sayı ve yüzde, sayısal değişkenler için ortanca (minumum-maksimum) olarak verildi. Bağımsız iki grupta sayısal değişkenlerin fark analizi Mann Whitney-U testi ile ve birden fazla grup için Kruskall Wallis testi yapıldı. Bağımsız gruplarda oranların karşılaştırılması Ki-Kare Analizi ile yapıldı. Toplam sağkalım nakil tarihinden ölüme veya hastanın son takip süresine kadar geçen süre olarak tanımlanmıştır. Sağkalım analizi Kaplan Meier Survival Analizi ile hesaplanmıştır. İstatistiksel anlamlılık seviyesi $p<0,05$ olarak kabul edildi

4. BULGULAR

4.1. Engrafman Kinetikleri

Tüm hastalar önce ABO uyuşum durumuna göre engrafman kinetikleri açısından değerlendirildiğinde;

Nötrofil engrafmanı; ABO uyuşumlu grupta %81 (n=64), minör uyuşumsuz grupta %71,4 (n=15), majör uyuşumsuz grupta %72,2 (n=13), çift yönlü uyuşumsuz grupta %60 (n=3) olarak nötrofil engrafmanı saptandı. Nötrofil engrafman zamanları; ABO uyuşumlu grupta ortanca değer 18,5 (11-38) gün, minör uyuşumsuz grupta ortanca değer 19 (0-27) gün, majör uyuşumsuz grupta ortanca değer 18(13-27) gün, çift yönlü uyuşumsuz grupta ortanca değer 18(14-40) gün olarak saptandı. Her iki parametre açısından istatistiksel fark yoktu. (TABLO 2)

Trombosit engrafmanı ABO uyuşumlu grupta %58 (n=46), minör uyuşumsuz grupta %52 (n=11), majör uyuşumsuz grupta %50 (n=9), iki yönlü uyuşumsuz grupta %80 (n=4) olarak saptandı. Trombosit engrafman zamanları; ABO uyuşumlu grupta ortanca değer 20 (11-116) gün, minör uyuşumsuz grupta ortanca değer 16,5(0-33) gün, majör uyuşumsuz grupta ortanca değer 17(11-25) gün, iki yönlü uyuşumsuz grupta ortanca değer 22(13-25) gün olarak saptandı. Trombosit engrafmanı açısından da istatistiksel farklılık yoktu. (TABLO 2)

Eritrosit engrafmanları sadece Ankara Üniversitesi Hematoloji Bilim Dalı verileri ile değerlendirilebildi. ABO uyuşumlu grupta ortanca değer 26(14-82) gün, minör uyuşumsuz grupta ortanca değer 18(0-44) gün, majör uyuşumsuz grupta ortanca değer 27(19-33) gün, iki yönlü uyuşumsuz grupta ortanca değer 36(31-41) gün olarak saptandı. İstatistiksel fark yoktu. (TABLO 2)

4.2. Akut GvHH

Akut GvHH insidansı açısından değerlendirildiğinde; grade II-IV akut GVHH ABO uyuşumlu grupta %25,3 (n=20), minör uyuşumsuz grupta %19 (n=4), majör

uyuşumsuz grupta %22,2 (n=4), iki yönlü uyuşumsuz grupta %80 (n=4) olarak saptandı. Gruplar arasında Akut GVHH açısından fark yoktu. (TABLO 2)

4.3. Kronik GvHH

Kronik GVHH insidansı açısından değerlendirildiğinde; ABO uyşumlu grupta %17 (n=14), minör uyşumsuz grupta %28 (n=6), majör uyşumsuz grupta %11 (n=2), iki yönlü uyşumsuz grupta %40 (n=2) olarak saptandı. Gruplar arasında kronik GvHH açısından da fark yoktu. (TABLO 2)

4.4. Saf Kırmızı Hücre Aplazi

Saf kırmızı hücre aplazi açısından değerlendirildiğinde; ABO uyşumlu grupta %5 (n=1), major uyşumsuz grupta %14 (n=1), olarak saptandı. Gruplar arasında fark yoktu. (TABLO 2)

4.5. Nüks

Nüks durumu; ABO uyşumlu grupta %25,3 (n=20), minör uyşumsuz grupta %14,3 (n=3), majör uyşumsuz grupta %22,2 (n=4), iki yönlü uyşumsuz grupta 2 (%40) idi. Gruplar açısından istatistiksel fark yoktu. (TABLO 2)

4.6. Nüks Dışı Ölüm

Nüks dışı ölüm; ABO uyşumlu grupta %65,5 (n=38), minör uyşumsuz grupta %78,6 (n=11), majör uyşumsuz grupta %72,7 (n=8), iki yönlü uyşumsuz %60 (n=3) idi. Gruplar açısından istatistiksel fark yoktu. (TABLO 2)

4.7. Erken Transplantasyon İlişkili Ölüm

Erken TİÖ; ABO uyşumlu grupta %39,7 (n=23), minör uyşumsuz grupta %64,3 (n=9), majör uyşumsuz grupta %63,6 (n=7), iki yönlü uyşumsuz grupta %40 (n=2) idi. Gruplar açısından istatistiksel fark yoktu. (TABLO 2)

4.8. Geç Transplantasyon İlişkili lm

Geç transplantasyon ilişkili lm; ABO uyuyumlu grupta %29,3 (n=17), minör uyuyumsuz grupta %14,3 (n=2), majör uyuyumsuz grupta %9,1 (n=1), iki yönlü uyuyumsuz grupta %20 (n=1) idi. Gruplar açısından istatistiksel fark yoktu. (TABLO 2)

4.9. Sağ Kalım

Tüm gruplar açısından bakıldığında toplam sağ kalım; 771 gün (577-964 gün) olarak saptanmıştır. ABO uyuyumlu grupta 749 gün (514-985 gün), minör uyuyumsuz grupta 749 gün (344-1154), majör uyuyumsuz grupta 762 gün (374-1149 gün), iki yönlü uyuyumsuz grupta 324 gün (0-685 gün) idi. Gruplar açısından toplam sağ kalım verisinde istatistiksel fark yoktu. (TABLO 2)

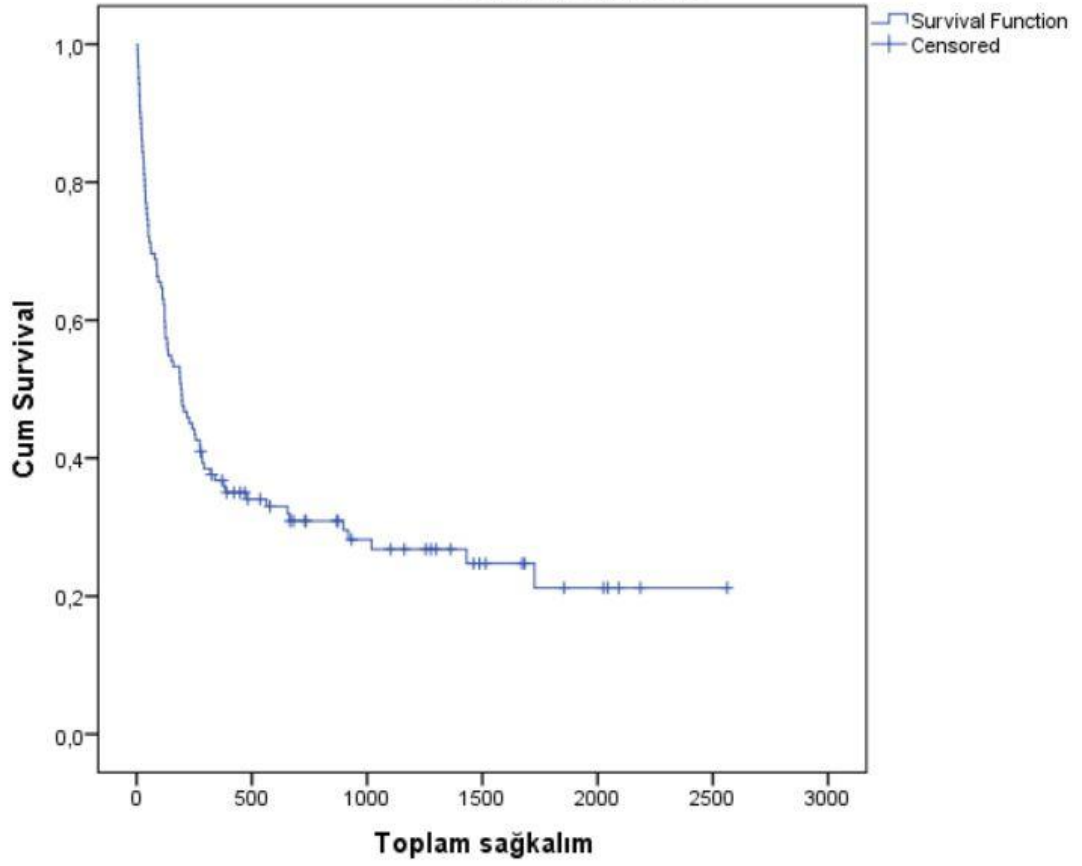
4.10. Kan Grubu Dönüşüm Süreci

ABO uyuyumsuz grup kan grubu dönüşüm süreci açısından sadece AÜTF Hematoloji Bilim Dalı'nda HHKN olan hasta grubunda değerlendirilebilebilmiştir. (TABLO 3) Yalnızca bir olguda kan grubu dönüşümü tam olarak (ileri ve karşıt gruplarda) gerçekleşmiştir. (10 nolu olgu). Dokuz olguda yalnızca ileri gruplama verici tipine dnmştir. (8,9,12,13,14,15,16,18,19 nolu olgular)

Tablo 2. Kan Grubu Uyuşum Durumunun Sonuçlarla İlişkisi

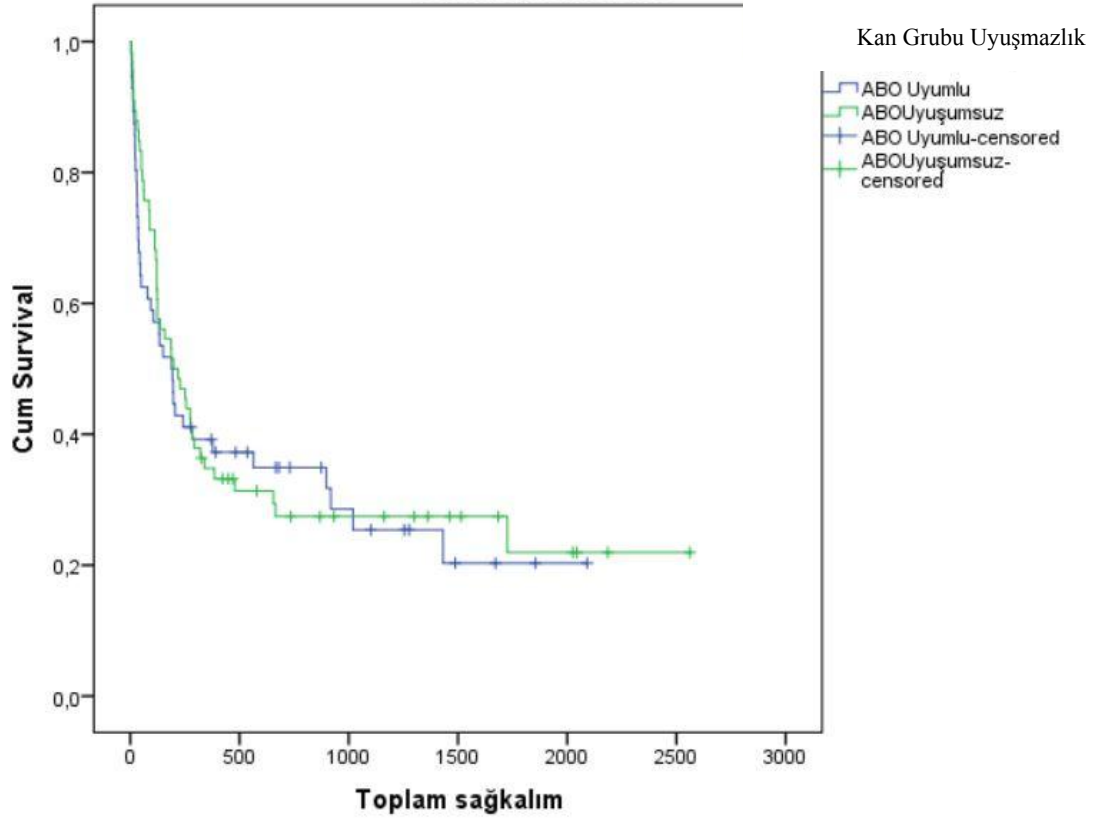
	Kan grubu uyumsuzluk tipi				p*
	ABO Uyuşumlu	Minör uyumsuz	Majör uyumsuz	İki yönlü uyumsuz	
	median (min-max) / n(%)				
Nötrofil engrafman					0,543
Var	64 (%81)	15 (%71,4)	13 (%72,2)	3 (%60)	
Yok	15 (%19)	6 (%28,6)	5 (%27,8)	2 (%40)	
Nötrofil engrafman zamanı	18,5 (11-38)	19 (0-27)	18 (13-27)	18 (14-40)	0,947**
Trombosit engrafman					0,644
Var	46 (%58,2)	11 (%52,4)	9 (%50)	4 (%80)	
Yok	33 (%41,8)	10 (%47,6)	9 (%50)	1 (%20)	
Trombosit engrafman zamanı	20 (11-116)	16,5 (0-33)	17 (11-25)	22 (13-25)	0,227**
Eritrosit engrafman					0,401
Var	15 (%75)	4 (%50)	4 (%57,1)	2 (%100)	
Yok	5 (%25)	4 (%50)	3 (%42,9)	-	
Eritrosit engrafman zamanı	26 (14-82)	18 (0-44)	27 (19-33)	36 (31-41)	0,404**
CMV enfeksiyon ve/veya reaktivasyonu	42 (%53,2)	7 (%33,3)	8 (%44,4)	2 (%40)	0,412
Akut GVHH					0,583
Akut GVHH yok	44 (%55,7)	14 (%66,7)	8 (%44,4)	4 (%80)	
Grade 2-4 GVHH	20 (%25,3)	4 (%19)	4 (%22,2)	1 (%20)	
N/A	15 (%19)	3 (%14,3)	6 (%33,3)	-	
Kronik GVHH					0,159
Kronik GVHH yok	40 (%50,6)	4 (%19)	10 (%55,6)	2 (%40)	
Kronik GVHH var	14 (%17,7)	6 (%28,6)	2 (%11,1)	2 (%40)	
N/A	25 (%31,6)	11 (%52,4)	6 (%33,3)	1 (%20)	
SKHA					0,828
Var	1 (%5)	-	1 (%14,3)	-	
Yok	18 (%90)	7 (%87,5)	6 (%85,7)	2 (%100)	
N/A	1 (%5)	1 (%12,5)	-	-	
Nüks durumu	20 (%25,3)	3 (%14,3)	4 (%22,2)	2 (%40)	0,592
Nüks dışı ölüm	38 (%65,5)	11 (%78,6)	8 (%72,7)	3 (%60)	0,766
Erken transplant ilişkili ölüm	23 (%39,7)	9 (%64,3)	7 (%63,6)	2 (%40)	0,235
Geç transplant ilişkili ölüm	17 (%29,3)	2 (%14,3)	1 (%9,1)	1 (%20)	0,389

*Ki-kare testi, **Kruskall-Wallis testi



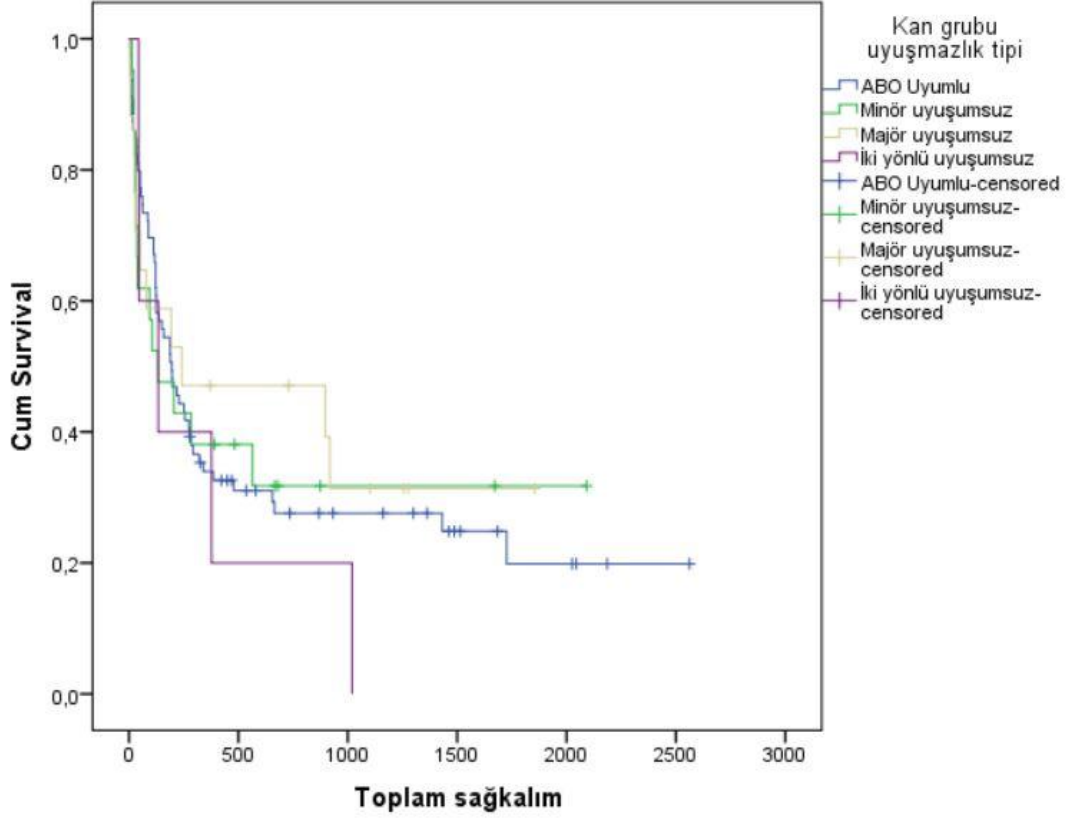
Şekil 1. Toplam Sağ Kalım

ORTALAMA				ORTANCA			
TAHMİNİ	STD SAPMA	95% GÜVEN ARALIĞI		TAHMİNİ	STD SAPMA	95% GÜVEN ARALIĞI	
		ALT SINIR	ÜST SINIR			ALT SINIR	ÜST SINIR
771,169	98,680	577,756	964,581	193,000	42,209	110,270	275,730



Şekil 2. Toplam Sağ Kalım- Gruplar Arası Karşılaştırma

Kan grubu uyuşmazlık tipi	ORTALAMA				ORTANCA			
	TAHMİNİ	STD SAPMA	95% GÜVEN ARALIĞI		TAHMİNİ	STD SAPMA	95% GÜVEN ARALIĞI	
			ALT SINIR	ÜST SINIR			ALT SINIR	ÜST SINIR
ABO Uyuşumlu	657,207	116,902	428,079	886,336	189,000	39,911	110,774	267,226
ABO Uyuşumsuz	780,814	132,587	520,942	1040,685	198,000	60,423	79,572	316,428
TOPLAM	771,169	98,680	577,756	964,581	193,000	42,209	110,270	275,730



Şekil 3. Toplam Sağkalım -Tüm Gruplar Arası Karşılaştırma

Kan grubu uyuşmazlık tipi	ORTALAMA				ORTANCA			
	TAHMİNİ	STD SAPMA	95% GÜVEN ARALIĞI		TAHMİNİ	STD SAPMA	95% GÜVEN ARALIĞI	
			ALT SINIR	ÜST SINIR			ALT SINIR	ÜST SINIR
ABO Uyumlu	749,871	120,040	514,592	985,150	196,000	39,006	119,548	272,452
Minör uyuşumsuz	749,794	206,615	344,829	1154,758	133,000	84,681	,000	298,976
Majör uyuşumsuz	762,000	197,692	374,523	1149,477	241,000	505,029	,000	1230,857
İki yönlü uyuşumsuz	324,200	184,256	,000	685,343	134,000	96,399	,000	322,942
Overall	771,169	98,680	577,756	964,581	193,000	42,209	110,270	275,730

Tablo 3. Kan Grubu Uyuşumsuz Olanlarda Kan Grubu Dönüşüm Süreci

	VERİCİ KG	HASTA KG	MAJOR	MİNÖR	MAJOR + MİNÖR	D ANTİJENİ	İLERİ GRUPLAMA	KARŞIT GRUPLAMA	DİRECT COOMBS
1.	B+	O-	MAJOR + RH UYUMSUZ	-	-	D Antijen oluşumu:+ 26. GÜN	0	anti- B antikorlu kaybolmuş :+ 19. GÜN	Negatif (hiç pozitif olmamış)
2.	B+	AB+	-	MİNÖR UYUMSUZ	-		NA	NA	NA
3.	AB+	B+	MAJOR UYUMSUZ	-	-		NA	NA	NA
4.	A+	O+	MAJOR UYUMSUZ	-	-		NA	NA	NA
5.	O-	B-	-	MİNÖR UYUMSUZ	-		KAN GRUBU(B Rh -) GÖRÜNSE DE ANTİJENLERİ NEGATİF NAKİLE GİRMİŞ (önceki nakil etkisi ??)	NAKİLE GİRERKEN anti-B antikorları Pozitifmiş	NA
6.	O-	A-	-	MİNÖR UYUMSUZ	-		NA	NA	NA
7.	A+	A-	-	-	-		NA	NA	NA
8.	A+	B-	-	-	MAJOR VE MİNÖR UYUMSUZ +RH UYUMSUZ	D Antijen :+ 113. GÜN	A antijeni oluşumu:+ 113. GÜN Sonrasında A antijeni kaybolmuş	Önceki nakilden dolayı antikorları yok . Nakil sonrasında da antikorlar negatifte kalmış Antikor oluşturmamış B olarak kalmış	NA (BAKILMAMIŞ)
9.	O+	B+	-	MİNÖR UYUMSUZ	-		B Antijeni tekrar negatifleşmiş:+117. GÜN		Negatif
10.	A-	O+	MAJOR UYUMSUZ + RH UYUMSUZ	-	-	D Antijeni Kaybolmuş:+ 349 GÜN	A Antijeni oluşmuş:+349 GÜN	anti-A antikorlu Kaybolmuş: + 349 GÜN	pozitif :+408 GÜN
11.	AB+	B+	MAJOR UYUMSUZ	-	-		YETERLİ SÜRE GEÇMESİNE RAĞMEN DÖNÜŞÜM OLUŞMAMIŞ	YETERLİ SÜRE GEÇMESİNE RAĞMEN DÖNÜŞÜM OLUŞMAMIŞ	*
12.	B+	A+	-	-	MAJOR VE MİNÖR UYUMSUZ		+262. GÜN hala B antijeni yok	+262. GÜN halen anti-A ve anti-B oluşmamış	negatif
13.	O+	A+	-	MİNÖR UYUMSUZ	-		A antijeni kaybolmuş :+260 GÜN	antikor oluşmamış	negatif: +260.GÜN
14.	A+	O+	MAJOR UYUMSUZ	-	-		A antijeni oluşmuş :+231 GÜN	anti-A antikorlu kaybolmuş: +161. GÜN	negatif:+231. GÜN
15.	O+	B+	-	MİNÖR UYUMSUZ	-		B Antijeni Kaybolmuş: +198. GÜN	KARŞIT B OLARAK KALMIŞ	NEGATİF:+198 GÜN
16.	B+	AB-	-	MİNÖR UYUMSUZ +RH UYUMSUZ	-		A Antijeni Kaybolmuş :+117. GÜN	KARŞIT AB OLARAK KALMIŞ	POZİTİF :+117. GÜN
17.	A+	A-	-	-	-	D Antijeni oluşmuş: +284		-	NEGATİF
18.	O+	A+	-	MİNÖR UYUMSUZ	-		A Antijeni kaybolmuş:+455.GÜN	antikor oluşmamış A olarak kalmış	NEGATİF
19.	A-	O+	MAJOR UYUMSUZ + RH UYUMSUZ	-	-	D Antijeni Kaybolmuş:+288. GÜN	A Antijeni oluşmuş:+267. GÜN	anti A kaybolmuş: +270. GÜN	NEGATİF:0267. GÜN POZİTİF:+288. GÜN

5. TARTIŞMA

Hematopoetik kök hücre kaynağı olarak haploidentik uyumlu vericinin hücrelerini kullanmak uyumlu verici olmadığı zaman hayat kurtarıcı bir seçenektir. Haploidentik nakillerin vericiye kolay ulaşma, istenilen düzeyde hücre toplanabilmesi, greft versus lösemi etkisi gibi avantajları var iken gecikmiş immun yapılanma, artmış nüks ve GvHH da önemli dezavantajlarıdır. Verici-alıcı ABO uyumsuzluğunun bu hastalarda akut ve gecikmiş hemolitik reaksiyonlar açısından artmış riske ve gecikmiş eritroid engrafmanına yol açtığı düşünülmektedir (7,8,9,74,75). Ancak yine de klinik çalışmalar çelişkili olduğundan ABO uyumsuzluğunun bu konuda sahip olduğu kesin rol belirsizdir. Bu dezavantajları en az seviyeye indirmek için verici- alıcı optimizasyonu birincil öneme sahiptir.

Bu çalışmada verici – alıcı ABO uyumlu olan ve ABO tam uyumlu olmayan HHKN yapılan hastaların MA ve İYHR'lerinin de etkisi altında; engrafman kinetikleri, GvHH, hastaliksız ve toplam sağ kalım süreleri ve kan grubu dönüşüm süreçleri karşılaştırıldı. Nötrofil engrafmanı, trombosit engrafmanı ve eritrosit engrafmanı ABO uyumlu grupta daha fazla oranda görülmesine rağmen ABO uyumsuz olmayan tüm gruplarla karşılaştırıldığında istatistiksel bir fark olmadığını gördük. Bu durumda nötrofil, trombosit ve eritrosit engrafmanının ABO kan grubu uyumsuz durumu ve donör tipinden etkilenmediği görüldü.

Damodar ve ark. yaptığı 2017 yılına ait bir çalışmada benzer şekilde ABO uyumsuz nakillerde uyumlu grup ile karşılaştırma yapıldığında nötrofil engrafman oranlarının istatistiksel anlamlı farklı olmadığı görülmüş (77). Ancak Avrupa Kemik İliği Nakil Cemiyetinin 2017 yılında AML hastalarıyla yaptığı bir başka çalışmada ise 100. gün engrafman oranlarının ABO majör uyumsuz grupta istatistiksel olarak daha düşük olduğu rapor edilmiştir (78)

Kanda ve ark. 2009 yılında 1208 hasta ile yaptıkları başka bir meta-analiz çalışmasında ise aile içi vericiden yapılan nakillerde engrafman sürelerinin kan grubu uyumsuzluğu ile ilgisi olmadığı rapor edilirken akraba dışı nakillerde ise tüm engrafman sürelerinin uyumlu gruba göre uzadığı görülmüştür (8).

2019 yılında yapılan bir geriye dönük çalışmada ise Yang ve ark. AML hastalarında ABO kan grubu uyuşumunun HHKN'de engrafman üzerine etkisi olmadığını raporladılar(79).

Bizim çalışmamızda da ABO kan grubu uyuşum durumunun engrafmanı etkilemediği görüldü. Bu bilgiler ışığında ABO kan grubu uyuşumunun HHKN engrafman sonuçları üzerine etkisinin tartışmalı olduğu açıktır. Yine de Avrupa Kemik İliği Nakil Cemiyeti 2019 yılı Mart ayında yayınladığı konsensüs raporunda ABO uyuşumlu vericinin HHKN için seçilmesini önermektedir (80).

Akut GvHH, ABO kan grubu minör uyuşumsuz HHKN' de greft kaynağı kemik iliği ise ABO uyuşumlu olan ya da olmayan diğer gruplara kıyasla daha fazla görüldüğü Avrupa Kemik İliği Nakil Cemiyeti'nin 2017 yılında AML hastalarıyla yaptığı çalışmada rapor edilmiştir (78).

Goldman ve ark. 1994-2000 yılları arasında yapılan AHKN hastalarını içeren ve heterojen hastalık grubunun olduğu bir çalışmada ABO uyuşumsuzluğunun akut GvHH üzerine olumsuz bir etkisi görülmemiştir (82).

1988 yılında Bacigalipo yaptığı çalışmada; kan grubu uyuşumsuzluğun akut GVHH üzerine olumsuz etkisi olduğunu belirtmiştir. (83)

Bizim çalışmamız ise ABO uyuşumsuzluğunun akut GVHH (Grade II-IV) açısından olumsuz etkisi olmadığı yönündeydi. Burada GVHH profilaksi rejimlerinin farkı, kadından erkek hastaya nakil, hazırlık rejiminin etkisinin dışında, donör spesifik antikör titreleri, KIR ligand uyumu, NIMA uyum oranı ve HLA lokuslarının hangilerinin uyuşumlu / uyuşumsuz olduğu gibi son yıllarda kök hücre pratiğine giren parametrelerin de etkisinin olduğunu düşünmekteyiz.

Çalışmamızdaki Sınırlı ve Yaygın Kr. GVHH kendi arasında istatistiksel olarak karşılaştırılmayacak durumda olduğu için yorum yapılamamaktadır.

CMV reaktivasyonu, ABO uyumsuzluğunda daha fazla oranda görülmekle birlikte istatistiksel olarak ABO uyumsuz grup ile farklılık göstermedi. (TABLO 2) CMV reaktivasyonu azalmış greft fonksiyonu ve artmış ilaç toksisitesi ile birlikte.

Çalışmaya aldığımız hastalardan ikisinde saf eritroid dizi aplazisi gözlemlendi. Hastalardan biri ABO uyumsuzluğunda iken diğeri ABO uyumsuz grupta idi. Her iki hastanın da kız çocukları kök hücre vericisi idi. Hastalardan biri grade 2-4 akut GVHD geçirdi ve aynı hasta 78. günde ölmüştür. Diğer hastanın plazmaferez ve steroidler ile verici tipi kan grubuna döndüğü görüldü.

Saf eritroid aplazi gelişen hastalar genelde alıcı-verici ABO majör uyumsuz olan hastalardır. Bu hastalarda verici anti isoagglutinini yaklaşık 2-3 ay devam eder. Transplantasyon öncesi verici anti isoagglutinininin titresinin yüksek olması saf eritroid aplazi gelişme riskini arttırmaktadır (84). Bizim çalışmamızda ABO uyumlu ve uyumsuzlarda birer olguda bu komplikasyon gelişmiştir.

Nüks dışı ölüm açısından çalışmamızda ABO uyumsuz ve uyumsuzluğunun etkisi saptanamadı Bu sonuç Igor B. Resnick ve ark. yaptığı ABO uyumsuz AHKN hastalarının sonuçlarını içeren çalışma ile çelişmektedir (81). Ancak Avrupa Kemik İliği Nakil Cemiyetinin 2017 yılında yayınladığı ve üst satırlarda atıfta bulunduğumuz konsensusa göre de ABO uyumsuz grubun nüks dışı ölüm üzerine etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Damodar ve ark.'nın yaptığı ve yine yukarıdaki satırlarda atıfta bulunduğumuz çalışmada da ABO uyumsuzluğunun nüks dışı ölüm üzerine etkisi gösterilmemiştir. Bu durum greft kaynağına, hasta popülasyonuna ve kohortun büyüklüğüne bağlı olarak değişebilir (78). Ayrıca verici yaşı da nüks dışı ölümü etkileyen faktörlerden biridir. Bizim çalışmamızda da benzer olarak ABO uyumsuzluğunun nüks dışı ölüme etkisi görülmedi.

Transplantasyon ilişkili ölüm aslında HLA uyumsuz durumu azaldıkça artış gösteren olumsuz bir parametredir. Çalışmamızda erken ve geç transplant ilişkili ölüm tüm gruplar arasında istatistiksel farklı değildi.

Yang ve ark. HHKN uyguladığı 42 hastalık bir seride de bizim çalışmamıza benzer nitelikte kan grubu uyumsuzluğunun transplantasyon ilişkili ölüm üzerine etkisi saptanmamıştır.

Grube ve ark. ise ABO minör uyumsuz olan ve periferik kök hücre ile yapılan allojenik nakillerde transplant ilişkili ölümün arttığını rapor etmişlerdir (85).

Literatürde akut GvHH ile transplantasyon ilişkili ölümün birlikte daha sık görüldüğü ve özellikle iki yönlü nakillerde bunun arttığına dair yayınlar mevcuttur. Kanda'nın 2009 yılında yaptığı meta-analiz bunu destekler niteliktedir (8).

Worel ve ark. yaptığı AHKN hastalarını içeren bir çalışmada ABO uyumlu grupta transplantasyon ilişkili ölüm görülmez iken uyumsuz grupta %28 oranında transplant ilişkili ölüm izlenmiştir (86).

Toplam sağ kalım ABO uyumlu ve ABO uyumsuz gruplarda istatistiksel anlamlı olarak saptanmadı. Domadar ve ark. yaptığı çalışmada bizim çalışmamızla benzer sonuçlar içermekteyken, Logan ve ark. 5000'den fazla hasta içeren Uluslararası Kan ve Kemik İliği Transplant Araştırma Merkezi deneyimi ile Majör ABO uyumsuzluğunun azalmış genel sağkalım ile ilişkili olduğu gösterildi. Özellikle, ayrı tek bir kurumda (Stanford) geriye dönük analizde aynı yazarlar, minör ABO uyumsuzluğunun artmış toplam sağ kalım ile ilişkili olduğunu göstermiştir (87).

Nüks açısından ABO uyumlu ve ABO uyumsuz gruplarda istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı.

Blin ve ark. yaptığı çalışmanın çoklu değişken analizlerinde ABO uyumsuzluğunun istatistiksel anlamlılığa yakın olarak artmış nüks oranları ile birlikte olduğu rapor edilmiştir (88). Literatürde HHKN sonrası nüks ile ilgili çalışmalar HLA ifadesinin kaybı üzerine yoğunlaştığı için bu konu da tartışma için yeterli homojen bilgi elde edilemedi.

Sonuçta bizim verilerimizde ABO uyumsuz nakillerin uyumlu nakiller ile karşılaştırıldığında; engrafman kinetikleri, akut ve kronik GVHH, nüks, nüks dışı ölüm ve toplam sağ kalım üzerine olumsuz etkisi izlenmemiştir.

Çalışmamızın zayıf yanları; çalışmamız heterojen bir hasta grubunda yapılmıştır, teknik nedenlerden dolayı diğer merkezde eritrosit engrafman dinamikleri bakılamamış ve bu değerler istatistik dışı bırakılmıştır. Kan grubu dönüşüm süreci parametrelerinin istatistik yapılabilir düzende temini sağlanamamıştır.



ÖZET

KAN GRUBU UYUMSUZLUĞUNUN HAPLOİDENTİK TRANSPLANT SONUÇLARINA ETKİSİ VE KAN GRUBU DÖNÜŞÜM SÜRECİ

Giriş ve Amaç: AHKN malign ve malign olmayan hematolojik hastalıkları şifa ile tedavi etme potansiyeli olan bir tedavi yöntemidir. AHKN tedavisinde en iyi sonuçlar HLA tam uyumlu kardeş vericilerden alınan kök hücreler ile yapılan nakillerle sağlanmaktadır. Ancak bir hastanın bir kardeşinin HLA tam uyumlu verici olma ihtimali %25'tir. Kaynakların taranması sonucu HLA tam uyumlu verici bulunamaz ise tekrar aile içi taramaya dönülür ve haploidentik vericiler taranır. HHKN nde verici seçimi için her ne kadar şart olmasa da ABO kan grubu uyumunu da vericinin tercih edilme nedenlerinden biridir. Bu çalışmada biz kan grubu uyumsuzluğunun HHKN üzerinde; alıcıda kan grubu dönüşüm sürecini,erken ve geç dönem hematolojik komplikasyonları, ,transplant kinetiklerini incelemeyi amaçladık.

Hastalar-Metod: Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı ve Ankara Medica International Hastanesi Hematoloji Bölümü Kök Hücre Nakil Ünitelerinde 2012-2020 yılları arasında hematolojik bir hastalık nedeniyle haploidentik periferik kan kök hücre nakli yapılan hastaların 123'ü çalışmaya alındı. İstatistiksel analiz için SPSS 23.0 for Windows programı kullanıldı. Sürekli değişkenlerin normallik analizi Kolmogorov Smirnov testi ve beraberinde tanımlayıcı istatistiklerden skewness ve kurtosis ile değerlendirildi. Tüm verilerde en az bir grupta veriler normal dağılmadığından tüm testler non-parametrik yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler; kategorik değişkenler için sayı ve yüzde, sayısal değişkenler için ortanca (minumum-maksimum) olarak verildi. Bağımsız iki grupta sayısal değişkenlerin fark analizi Mann Whitney-U testi ile ve birden fazla grup için Kruskal Wallis testi yapıldı. Bağımsız gruplarda oranların karşılaştırılması Ki-Kare Analizi ile yapıldı. Sağkalım analizi Kaplan Meier Survival Analizi ile yapıldı. İstatistiksel anlamlılık seviyesi $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

Bulgular: Tüm hastalar önce ABO uyum durumuna göre engrafman kinetikleri açısından değerlendirildiğinde; Nötrofil ve Trombosit engrafmanı açısından da istatistiksel farklılık yoktu. Eritrosit engrafmanları sadece Ankara Üniversitesi

Hematoloji Bilim Dalı verileri ile değerlendirildi. İstatiksel fark yoktu. Akut ve Kronik GvHD insidansı açısından da istatiksel farklılık yoktu. Saf eritroid aplazi açısından değerlendirildiğinde; ABO uyumlu grupta %5 (n=1), major uyumsuz grupta %14 (n=1), olarak saptandı. Gruplar arasında fark yoktu. Nüks, Nüks Olmayan Mortalite, Erken transplant ilişkili mortalite, Geç transplant ilişkili mortalite, Toplam ve Lösemisiz sağ kalım açısından da gruplar arasında fark yoktu. ABO uyumsuz grup sadece AÜTF Hematoloji Bilim Dalı 'nda HHKN olan hasta grubunda değerlendirilebildi. İstatistiksel olarak anlamlı bir sonuca ulaşamadı.

Tartışma ve Sonuç: Bu çalışmada verici ve alıcı ABO uyumlu olan ve ABO uyumlu olmayan HHKN yapılan hastaların miyeloablative ve non miyeloablative hazırlık rejimlerinin de etkisi altında; engraftman kinetikleri, akut ve kronik GvHD, relaps, relaps olmayan mortalite, toplam sağ kalım ve lösemisiz sağ kalım üzerine olumsuz etkisi izlenmemiştir. Çalışmamızdaki sınırlı ve yaygın Kr. GVHD kendi arasında istatistiksel olarak karşılaştırılmayacak durumda olduğu için yorum yapılamamaktadır.

SUMMARY

EFFECT OF BLOOD GROUP MISMATCH ON HAPLOIDENTIC TRANSPLANT RESULTS AND BLOOD GROUP TRANSFORMATION PROCESS

Introduction: AHSCT is a treatment method that has the potential to cure malignant and non-malignant hematological diseases. The best results in AHSCT treatment are obtained by transplantation with stem cells from HLA fully compatible sibling donors. However, the probability of a sibling of a patient being a fully HLA compatible donor is 25%. If the HLA fully compatible donor is not found as a result of the scanning of the bone marrow donation programs, haploidentic donors are screened in the family. Although it is not necessary for the donor selection in AHSCT, ABO blood group compatibility is one of the reasons why donors are preferred. We aimed to examine the recipient's blood group conversion process to the donor type, early and late transplantation complications in the recipient.

Patients-Method : 123 of the patients who underwent haploidentic peripheral blood stem cell transplantation due to a hematological disease between 2012-2020 in Ankara University Faculty of Medicine Hematology Department and Ankara Medicana International Hospital Hematology Department Stem Cell Transplantation Units. SPSS 23.0 for Windows program for statistical analysis was used. Normality analysis of continuous variables was evaluated with Kolmogorov Smirnov test and descriptive statistics, skewness and kurtosis. All tests were performed non-parametric, since data were not normally distributed in at least one group in all data. Descriptive statistics; Numbers and percentages for categorical variables were given as median (minimum-maximum) for numeric variables. Differential analysis of numerical variables in two independent groups was performed using Mann Whitney-U test and Kruskal Wallis test was performed for more than one group. Comparison of proportions in independent groups was made by Chi-Square Analysis. Survival analysis was done by Kaplan Meier Survival Analysis. Statistical significance level was accepted as $p < 0.05$.

Results: When all patients were first evaluated in terms of engraftment kinetics according to ABO compalibility status; There was no statistical difference in terms of

neutrophil and platelet engraftment. Erythrocyte engraftments were evaluated only with the data of Ankara University Hematology Department. There was no statistical difference. There was also no statistical difference in terms of the incidences of acute and chronic GVHD. When evaluated in terms of pure erythroid aplasia; It was found to be 5% (n = 1) in the ABO-compatible group and 14% (n = 1) in the major non-conforming group, but not statistically important. There was no difference between the groups in terms of relapse, non-relapse mortality, early transplant-related mortality, late transplant-related mortality, and overall survival. ABO incompatible group could only be evaluated in the patient group with AHSCT in AUTF Hematology Department. No statistically significant result reached.

Discussion and results: In this study, under the influence of the myeloablative and reduced intensive conditioning regimen of the patients who are ABO compatible and incompatible AHSCT; No negative effects on engraftment kinetics, acute and chronic GVHD, relapse, non-relapse mortality, and overall survival were observed. We cannot make any interpretation to limited and extensive chronic GvHD because the number of patient among the groups was not enough to make a statistical analysis. inadequate cases among the groups. due to .

KAYNAKLAR

1. Bolan CD, Childs RW, Procter JL, Barrett AJ, Leitman SF. Massive immune haemolysis after allogeneic peripheral blood stem cell transplantation with minor ABO incompatibility. *Br J Haematol.* 2001;112(3):787.
2. Rowley SD, Liang PS, Ulz L. Transplantation of ABO-incompatible bone marrow and peripheral blood stem cell components. *Bone Marrow Transplant.* 2000;26(7):749.
3. Bolan CD, Leitman SF, Griffith LM, Wesley RA, Procter JL, Stroncek DF, Barrett AJ, Childs RW. Delayed donor red cell chimerism and pure red cell aplasia following major ABO-incompatible nonmyeloablative hematopoietic stem cell transplantation *Blood.* 2001;98(6):1687.
4. Aung FM, Lichtiger B, Bassett R, Liu P, Alousi A, Bashier Q, Ciurea SO, de Lima MJ, Hosing C, Kebriaei P, Nieto Y, Oran B, Parmar S, Qazilbash M, Shah N, Khouri I, Champlin RE, Popat U Incidence and natural history of pure red cell aplasia in major ABO-mismatched haematopoietic cell transplantation. *Br J Haematol.* 2013 Mar;160(6):798-805. Epub 2013 Jan 18.
5. Jonathan Canaani, Bipin N Savani, Myriam Labopin, Xiao-jun Huang, Fabio Ciceri, William Arcese, Johanna Tischer, Yener Koc, Benedetto Bruno, Zafer Gülbas, Didier Blaise, Johan Maertens, Gerhard Ehninger, Mohamad Mohty, Arnon Nagler. Impact of ABO incompatibility on patients' outcome after haploidentical hematopoietic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia - a report from the Acute Leukemia Working Party of the EBMT. *Haematologica* June 2017 102: 1066-1074
6. Anasetti C, Amos D, Beatty PG, Appelbaum FR, Bensinger W, Buckner CD, et al. Effect of HLA compatibility on engraftment of bone marrow transplants in patients with leukemia or lymphoma. *N Engl J Med.* 1989;320:197-204
7. Gragert L, Eapen M, Williams E, Freeman J, Spellman S, Baitty R, Hartzman R, Rizzo JD, Horowitz M, Confer D, Maiers M HLA match likelihoods for hematopoietic stem-cell grafts in the U.S. registry. *N Engl J Med.* 2014;371(4):339.
8. Kanda Y, Chiba S, Hirai H, Sakamaki H, Iseki T, Kodera Y, Karasuno T, Okamoto S, Hirabayashi N, Iwato K, Maruta A, Fujimori Y, Furukawa T, Mineishi S,

Matsuo K, Hamajima N, Imamura M Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation from family members other than HLA-identical siblings over the last decade (1991-2000). *Blood*. 2003;102(4):1541.

9. Wang Y, Liu DH, Xu LP, Liu KY, Chen H, Chen YH, Han W, Shi HX, Huang XJ. Superior graft-versus-leukemia effect associated with transplantation of haploidentical compared with HLA-identical sibling donor grafts for high-risk acute leukemia: an historic comparison *Biol Blood Marrow Transplant*. 2011 Jun;17(6):821-30. Epub 2010 Sep 8.
10. Ash RC, Horowitz MM, Gale RP, van Bekkum DW, Casper JT, Gordon-Smith EC, Henslee PJ, Kolb HJ, Lowenberg B, Masaoka T Bone marrow transplantation from related donors other than HLA-identical siblings: effect of T cell depletion. *Bone Marrow Transplant*. 1991 Jun;7(6):443-52.
11. Aversa F, Tabilio A, Velardi A, Cunningham I, Terenzi A, Falzetti F, Ruggeri L, Barbabietola G, Aristei C, Latini P, Reisner Y, Martelli MF Treatment of high-risk acute leukemia with T-cell-depleted stem cells from related donors with one fully mismatched HLA haplotype. *N Engl J Med*. 1998;339(17):1186
12. Lu DP, Dong L, Wu T, Huang XJ, Zhang MJ, Han W, et al. Conditioning including antithymocyte globulin followed by unmanipulated HLA-mismatched/haploidentical blood and marrow transplantation can achieve comparable outcomes with HLA-identical sibling transplantation. *Blood*. 2006;107:3065-73.
13. Luznik L, O'Donnell PV, Symons HJ, Chen AR, Leffell MS, Zahurak M, et al. HLAhaploidentical bone marrow transplantation for hematologic malignancies using nonmyeloablative conditioning and high-dose, posttransplantation cyclophosphamide. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2008;14:641-50.
14. Daniels G, Reid ME. *Transfusion*. 2010 Feb;50(2):281-9. Epub 2009 Nov 09. Blood groups: the past 50 years
15. Flegel WA. *Transfusion*. 2015 Jul;55 Suppl 2:S47-58. Pathogenesis and mechanisms of antibody-mediated hemolysis.
16. Technical Manual, 19th edition, Fung M, Eder AF, Spitalnik SL, et al (Eds), AABB Press, Bethesda, MD 2017.

17. Sirianni G, Perri G, Callum J, Gardner S, Berall A, Selby D. A Retrospective Chart Review of Transfusion Practices in the Palliative Care Unit Setting. *Am J Hosp Palliat Care*. 2018 Oct 18;;1049909118806456.
18. McClosky ME, Cimino Brown D, Weinstein NM, Chappini N, Taney MT, Marryott K, Callan MB. Prevalence of naturally occurring non-AB blood type incompatibilities in cats and influence of crossmatch on transfusion outcomes. *J. Vet. Intern. Med*. 2018 Nov;32(6):1934-1942.
19. Land KJ, Townsend M, Goldman M, Whitaker BI, Perez GE, Wiersum-Osselton JC. International validation of harmonized definitions for complications of blood donations. *Transfusion*. 2018 Nov;58(11):2589-2595.
20. Heddle NM. Pathophysiology of febrile nonhemolytic transfusion reactions. *Curr Opin Hematol* 1999; 6:420
21. Menis M, Forshee RA, Anderson SA, et al. Febrile non-haemolytic transfusion reaction occurrence and potential risk factors among the U.S. elderly transfused in the inpatient setting, as recorded in Medicare databases during 2011-2012. *Vox Sang* 2015; 108:251.
22. Heddle NM, Klama LN, Griffith L, et al. A prospective study to identify the risk factors associated with acute reactions to platelet and red cell transfusions. *Transfusion* 1993; 33:794.
23. Shanwell A, Kristiansson M, Remberger M, Ringdén O. Generation of cytokines in red cell concentrates during storage is prevented by prestorage white cell reduction. *Transfusion* 1997; 37:678.
24. Stack G, Snyder EL. Cytokine generation in stored platelet concentrates. *Transfusion* 1994; 34:20.
25. Muylle L, Joos M, Wouters E, et al. Increased tumor necrosis factor alpha (TNF alpha), interleukin 1, and interleukin 6 (IL-6) levels in the plasma of stored platelet concentrates: relationship between TNF alpha and IL-6 levels and febrile transfusion reactions. *Transfusion* 1993; 33:195.
26. Ning S, Solh Z, Arnold DM, Morin PA. Premedication for the prevention of nonhemolytic transfusion reactions: a systematic review and meta-analysis. *Transfusion* 2019; 59:3609.

27. Bjerrum OJ, Gersild C. Class-specific anti-IgA associated with severe anaphylactic transfusion reactions in a patient with pernicious anemia. *Vox Sang* 1971; 21:411.
28. Pineda AA, Taswell HF. Transfusion reactions associated with anti-IgA antibodies: report of four cases and review of the literature. *Transfusion* 1975; 15:10.
29. Koda Y, Watanabe Y, Soejima M, et al. Simple PCR detection of haptoglobin gene deletion in anhaploglobinemic patients with antihaploglobin antibody that causes anaphylactic transfusion reactions. *Blood* 2000; 95:1138.
30. Shimada E, Tadokoro K, Watanabe Y, et al. Anaphylactic transfusion reactions in haptoglobin-deficient patients with IgE and IgG haptoglobin antibodies. *Transfusion* 2002; 42:766.
31. Sutton DM, Nair RC, Rock G. Complications of plasma exchange. *Transfusion* 1989; 29:124.
32. Reuther PA. Plasma exchange therapy in neurological disorders: a clinician's overview. In: *Therapeutic Hemapheresis*, MacPherson JL, Kasprisin DO (Eds), CRC Press, Boca Raton 1985. p.27.
33. Leitman SF, Boltansky H, Alter HJ, et al. Allergic reactions in healthy plateletpheresis donors caused by sensitization to ethylene oxide gas. *N Engl J Med* 1986; 315:1192.
34. Hirayama F. Current understanding of allergic transfusion reactions: incidence, pathogenesis, laboratory tests, prevention and treatment. *Br J Haematol* 2013; 160:434.
35. Tobian AA, King KE, Ness PM. Transfusion premedications: a growing practice not based on evidence. *Transfusion* 2007; 47:1089.
36. Savage WJ, Tobian AA, Savage JH, et al. Atopic predisposition of recipients in allergic transfusion reactions to apheresis platelets. *Transfusion* 2011; 51:2337.
37. Legler TJ, Köhler M, Mayr WR, et al. Genotyping of the human platelet antigen systems 1 through 5 by multiplex polymerase chain reaction and ligation-based typing. *Transfusion* 1996; 36:426.
38. Becker T, Panzer S, Maas D, et al. High-dose intravenous immunoglobulin for post-transfusion purpura. *Br J Haematol* 1985; 61:149.

39. Silliman CC, Boshkov LK, Mehdizadehkashi Z, et al. Transfusion-related acute lung injury: epidemiology and a prospective analysis of etiologic factors. *Blood* 2003; 101:454.
40. Popovsky MA, Moore SB. Diagnostic and pathogenetic considerations in transfusion-related acute lung injury. *Transfusion* 1985; 25:573.
41. Wallis JP. Transfusion-related acute lung injury (TRALI)--under-diagnosed and under-reported. *Br J Anaesth* 2003; 90:573.
42. Rana R, Fernández-Pérez ER, Khan SA, et al. Transfusion-related acute lung injury and pulmonary edema in critically ill patients: a retrospective study. *Transfusion* 2006; 46:1478.
43. Toy P, Gajic O, Bacchetti P, et al. Transfusion-related acute lung injury: incidence and risk factors. *Blood* 2012; 119:1757.
44. Silliman CC, Ambruso DR, Boshkov LK. Transfusion-related acute lung injury. *Blood* 2005; 105:2266.
45. Looney MR, Gropper MA, Matthay MA. Transfusion-related acute lung injury: a review. *Chest* 2004; 126:249.
46. Alam A, Lin Y, Lima A, et al. The prevention of transfusion-associated circulatory overload. *Transfus Med Rev* 2013; 27:105.
47. Lieberman L, Maskens C, Cserti-Gazdewich C, et al. A retrospective review of patient factors, transfusion practices, and outcomes in patients with transfusion-associated circulatory overload. *Transfus Med Rev* 2013; 27:206.
48. Menis M, Anderson SA, Forshee RA, et al. Transfusion-associated circulatory overload (TACO) and potential risk factors among the inpatient US elderly as recorded in Medicare administrative databases during 2011. *Vox Sang* 2014; 106:144.
49. Murphy EL, Kwaan N, Looney MR, et al. Risk factors and outcomes in transfusion-associated circulatory overload. *Am J Med* 2013; 126:357.e29.
50. Wirk B, Klumpp TR, Ulicny J, et al. Lack of effect of donor-recipient Rh mismatch on outcomes after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Transfusion* 2008; 48:163.
51. Canaani J, Savani BN, Labopin M, et al. ABO incompatibility in mismatched unrelated donor allogeneic hematopoietic cell transplantation for acute myeloid

- leukemia: A report from the acute leukemia working party of the EBMT. *Am J Hematol* 2017; 92:789.
52. Shokrgozar N, Tamaddon G . ABO Blood Grouping Mismatch in Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Clinical Guides. *Int J Hematol Oncol Stem Cell Res.* 2018 Oct 1;12(4):322-328.
 53. Kanda J, Ichinohe T, Matsuo K, et al. Impact of ABO mismatching on the outcomes of allogeneic related and unrelated blood and marrow stem cell transplantations for hematologic malignancies: IPD-based meta-analysis of cohort studies. *Transfusion* 2009; 49:624.
 54. Maciej Zaucha J, Mielcarek M, Takatu A, et al. Engraftment of early erythroid progenitors is not delayed after non-myeloablative major ABO-incompatible haematopoietic stem cell transplantation. *Br J Haematol* 2002; 119:740.
 55. Canals C, Muñoz-Díaz E, Martínez C, et al. Impact of ABO incompatibility on allogeneic peripheral blood progenitor cell transplantation after reduced intensity conditioning. *Transfusion* 2004; 44:1603.
 56. Wang Z, Sorror ML, Leisenring W, et al. The impact of donor type and ABO incompatibility on transfusion requirements after nonmyeloablative haematopoietic cell transplantation. *Br J Haematol* 2010; 149:101.
 57. Worel N, Kalhs P, Keil F, et al. ABO mismatch increases transplant-related morbidity and mortality in patients given nonmyeloablative allogeneic HPC transplantation. *Transfusion* 2003; 43:1153.
 58. Cohn CS. Transfusion support issues in hematopoietic stem cell transplantation. *Cancer Control.* 2015;22(1):52-9.
 59. Seebach JD, Stussi G, Passweg JR, et al. ABO blood group barrier in allogeneic bone marrow transplantation revisited. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2005;11(12):1006-13.
 60. PRCA is a common complication after major ABO-mismatched HSCT that occurs in the absence of erythroid engraftment
 61. Severe hemolytic anemia due to multiple red cell alloantibodies after an ABO-incompatible allogeneic bone marrow transplant. López A, de la Rubia J, Arriaga F, Jiménez C, Sanz GF, Carpio N, Marty ML. *Transfusion.* 1998 Mar;38(3):247-51.

62. Helbig G, Stella-Holowiecka B, Wojnar J, et al. Pure red-cell aplasia following major and bi-directional ABO-incompatible allogeneic stem-cell transplantation: recovery of donor-derived erythropoiesis after long-term treatment using different therapeutic strategies. *Ann Hematol.* 2007;86(9):677-83.24.
63. Santamaria A, Sureda A, Martino R, et al. Successful treatment of pure red cell aplasia after major ABO-incompatible T cell-depleted bone marrow transplantation with erythropoietin. *Bone marrow Transplant.* 1997;20(12):1105-7.25.
64. Worel N, Greinix H, Schneider B, et al. Regeneration of erythropoiesis after related-and unrelated-donor BMT or peripheral blood HPC transplantation: a major ABO mismatch means problems. *Transfusion.* 2000;40(5):543-50.26.
65. Verholen F, Stalder M, Helg C, et al. Resistant pure red cell aplasia after allogeneic stem cell transplantation with major ABO mismatch treated by escalating dose donor leukocyte infusion. *EurJHaematol.* 2004;73(6):441-6.27.
66. Labar B, Bogdanić V, Nemet D, et al. Antilymphocyte globulin for treatment of pure red cell aplasia after major ABO incompatible marrow transplant. *Bone Marrow Transplant.* 1992;10(5):471-2.28.
67. Roychowdhury DF, Linker CA. Pure red cell aplasia complicating an ABO-compatible allogeneic bone marrow transplantation, treated successfully with antithymocyte globulin. *Bone Marrow Transplant.* 1995;16(3):471-2
68. Worel N, Greinix HT, Supper V, et al. Prophylactic red blood cell exchange for prevention of severe immune hemolysis in minor ABO-mismatched allogeneic peripheral blood progenitor cell transplantation after reduced-intensity conditioning. *Transfusion.* 2007;47(8):1494-502.
69. Daniel-Johnson J, Schwartz J. How do I approach ABO-incompatible hematopoietic progenitor cell transplantation? *Transfusion.* 2011;51:1143-1149.52.
70. Karafin MS, Blagg L, Tobian AA, et al. ABO antibody titers are not predictive of hemolytic reactions due to plasma-incompatible platelet transfusions. *Transfusion.* 2012;52:2087-2093.53.
71. Hareuveni M, Merchav H, Austerlitz N, et al. Donor anti-Jk(a) causing hemolysis in a liver transplant recipient. *Transfusion.* 2002;42:363-367.

72. Lapiere V, Mahe C, Auperin A, et al. Platelet transfusion containing ABO-incompatible plasma and hepatic veno-occlusive disease after hematopoietic transplantation in young children. *Transplantation*. 2005;80:314-319
73. Yazer MH, Triulzi DJ. Immune hemolysis following ABO-mismatched stem cell or solid organ transplantation. *Curr Opin in Hematology*. 2007;14:664-670.
74. Mair B, Benson K. Evaluation of changes in hemoglobin levels associated with ABO-incompatible plasma in apheresis platelets. *Transfusion*. 1998;38:51-55.74.
75. Topcuoglu P, *Turkiye Klinikleri j Hematol-special Topics* 2018;11(1):87-92
76. Shanwell A, Ringden O, Wiechel B, et al. A study of the effect of ABO incompatible plasma in platelet concentrates transfused to bone marrow transplant recipients. *Vox Sang*. 1991;60:23-27
77. Sharat Damodar , Ryan Shanley , Margaret MacMillan , Celalettin Ustun , Daniel Weisdorf Donor-to-Recipient ABO Mismatch Does Not Impact Outcomes of Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation Regardless of Graft Source *BBMT* 2017 May; 23(5):795-804
78. Jonathan Canaani, Bipin N Savani, Myriam Labopin, Xiao-jun Huang Fabio Ciceri, William Arcese Johanna Tischer Yener Koc, Benedetto Bruno,11 Zafer Gülbas, Didier Blaise, Johan Maertens, Gerhard Ehninger, Mohamad Mohty and Arnon Nagler *Haematologica* 2017 Volume 102(6):1066-1074 Impact of ABO incompatibility on patients' outcome after haploidentical hematopoietic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia - a report from the Acute Leukemia Working Party of the EBMT
79. Nan Yang, Lixun Guan, D, E, F Zhanxiang Liu, B, E Yi Ding, B Chengying Zhu, C Lan Luo, B Feiyan Wang, B Shu Fang, B Zhe Gao, F Zhenyang Gu, A. *Ann Transplant*. 2019; 24: 350–358. ABO Blood Type Incompatibility Is Not a Risk Factor of Outcomes for Acute Myeloid Leukemia (AML) Patients After Unmanipulated Haplo-Identical Peripheral Blood Hematopoietic Stem Cell Transplantation.
80. The European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) consensus recommendations for donor selection in haploidentical hematopoietic cell transplantation Stefan O. Ciure et al. *Bone Marrow Transplantation* (2020) 55:12–24

81. Igor B Resnick, Panagiotis D Tsirigotis, Michael Y Shapira, Memet Aker, Menachem Bitan, Simcha Samuel, Ali Abdul-Hai, Aliza Ackerstein, Reuven Or, Shimon Slavin ABO incompatibility is associated with increased non-relapse and GVHD related mortality in patients with malignancies treated with a reduced intensity regimen: a single center experience of 221 patients Biol Blood Marrow Transplant. 2008 Apr;14(4):409-17.
82. James Goldman, Jane Liesveld Diane Nichols Joanna Heal Neil Blumberg ABO incompatibility between donor and recipient and clinical outcomes in allogeneic stem cell transplantation. Leukemia Research Volume 27, Issue 6, June 2003, Pages 489-491
83. A. Bacigalupo, M.T. Van Lint, D. Occhini, et al. ABO-compatibility and acute graft-versus-host disease following allogeneic bone marrow transplantation Transplantation, 45 (1988), pp. 1901-1904
84. Fleur M. Aung, Benjamin Lichtiger, Roland Bassett, Ping Liu, Amin Alousi, Qaiser Bashier, Stefan O. Ciurea Marcos J. de Lima, Chitra Hosing, Partow Kebriaei, Yago Nieto. Incidence and natural history of pure red cell aplasia in major ABO-mismatched haematopoietic cell transplantation Biol Blood Marrow Transplant. 2016 May; 22(5): 961–965.
85. Matthias Grube , Daniel Wolff , Norbert Ahrens , Philipp Y Herzberg , Wolfgang Herr , Ernst Holler ABO blood group antigen mismatch has an impact on outcome after allogeneic peripheral blood stem cell transplantation. Clin Transplant. 2016 Nov;30(11):1457-1465
86. Nina Worel 1 , Peter Kalhs, Felix Keil, Erika Prinz, Karin Moser, Axel Schulenburg, Margit Mitterbauer, Christine Mannhalter, Wolfgang R Mayr, Ilse Schwarzinger, Paul Höcker, Klaus Lechner, Hildegard T Greinix. ABO mismatch increases transplant-related morbidity and mortality in patients given nonmyeloablative allogeneic HPC transplantation. Transfusion. 2003 Aug;43(8):1153-61.
87. Logan AC, Wang Z, Alimoghaddam K, et al. ABO mismatch is associated with increased nonrelapse mortality after allogeneic hematopoietic cell transplantation. Biol Blood Marrow Transplant. 2015;21(4): 746-754.

- 88.** Blin N, Traineau R, Houssin S, et al. Impact of donor-recipient major ABO mismatch on allogeneic transplantation outcome according to stem cell source. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2010;16:1315–23





İNSAN ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU KARARI



Tarih: 28.05.2020

Sayın
Prof.Dr.Pervin TOPÇUOĞLU
İç Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji Bilim Dalı Öğretim Üyesi

Sorumluluğunuzda yürütülmesi planlanan “Kan Grubu Uyuşumsuzluğunun Haploidentik Transplant Sonuçlarına Etkisi Ve Kan Grubu Dönüşüm Süreci” başlıklı araştırmanız incelenerek, başvuru dosyasında belirtilen diğer merkezlerden izin belgelerinin alınması şartıyla etik açıdan uygun bulunmuştur.

Karar no:İ4-254-20

Prof.Dr.Nuray YAZIHAN
(Başkan)

Doç.Dr.Başak Ceyda MEÇO
(Başkan Yardımcısı)

Doç.Dr.Beyza DOĞANAY ERDOĞAN
(Üye)