



T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

**HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE TRANSPLANTASYONU YAPILAN
TALASEMİ MAJÖR TANILI HASTALAR ARASINDA ABO UYUMLU
VE UYUMSUZ DONÖRLERLE NAKİL YAPILAN GRUPLARDA, NAKİL
SONRASI ENGRAFMAN SÜRESİ, GRAFT VERSUS HOST HASTALIĞI,
VENO-OKLUZİF HASTALIK, KİMERİZM, REJEKSİYON VE
MORTALİTENİN KARŞILAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

DR. HANDE AYGÜN

ANTALYA,2022



T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

**HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE TRANSPLANTASYONU YAPILAN
TALASEMİ MAJÖR TANILI HASTALAR ARASINDA ABO UYUMLU
VE UYUMSUZ DONÖRLERLE NAKİL YAPILAN GRUPLARDA, NAKİL
SONRASI ENGRAFMAN SÜRESİ, GRAFT VERSUS HOST HASTALIĞI,
VENO-OKLUZİF HASTALIK, KİMERİZM, REJEKSİYON VE
MORTALİTENİN KARŞILAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

DR. HANDE AYGÜN

TEZ DANIŞMANI: PROF. DR. OSMAN ALPHAN KÜPESİZ

“Kaynak gösterilerek tezimden yararlanılabilir”

ANTALYA,2022

TEŞEKKÜR

Asistanlığım boyunca yakın ilgi ve desteğini esirgemeyen, tez çalışmam boyunca bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşan değerli hocam Prof. Dr. Osman Alphan KÜPESİZ'e ve Çocuk Hematoloji ve Onkoloji ekibine,

Çocuk sağlığı ve hastalıkları eğitimim sırasında tecrübelerinden yararlanma fırsatı bulduğum hocalarıma,

Eğitimim ve tez hazırlama çalışmalarımda yardımlarını esirgemeyen değerli hocalarım Prof. Dr. Elif GÜLER'e ve Dr. Öğr. Üyesi Funda TAYFUN KÜPESİZ'e,

Yardımları ve verdiği destekten dolayı Uzm. Dr. Ayşe Nur AKINEL'e,

Hayatım boyunca desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen, her türlü fedakârlığı yapan annem, babam, kardeşim, babaannem ve anneanneme,

Bu zorlu süreçte sürekli yanımda olan emeği, manevi desteğiyle katkıda bulunan sevgili eşim Uzm. Dr. Baran AYGÜN'e teşekkürlerimi sunuyorum

İÇİNDEKİLER

Sayfa

Kısaltmalar Dizini

vi-vii

Şekiller ve Tablolar Dizini

vii-ix

1.GİRİŞ ve AMAÇ

1

2.GENEL BİLGİLER

2

2.1. Hemoglobin Yapısı

2

2.2. Talasemi Tanımı ve Tarihçesi

5

2.3. Epidemiyoloji

5

2.4. Talasemi Sınıflandırması ve Klinik

7

2.4.1. Alfa Talasemiler

8

2.4.2. Beta Talasemiler

9

2.5. Talasemi Komplikasyonları

17

2.5.1. Kardiyak Komplikasyonlar

17

2.5.2. Endokrin Komplikasyonlar

18

2.5.3. Hematolojik Komplikasyonlar

21

2.5.4. Kemik ile İlişkili Komplikasyonlar

22

2.5.5. Hepatobiliyer Komplikasyonlar

23

2.5.6. Renal Komplikasyonlar

24

2.5.7. Enfeksiyonlar

24

2.6. Talasemilerde Tedavi

27

2.6.1. Transfüzyon Tedavisi

27

2.6.2. Şelasyon Tedavisi

29

2.6.3. Splenektomi Tedavisi	32
2.6.4. Hematopoetik Kök Hücre Nakli	34
2.7. ABO Uyumsuz Hematopoetik Kök Hücre Nakli	38
2.7.1. Major Uyumsuzluk	39
2.7.2. Minör Uyumsuzluk	41
2.7.3. Karşılıklı Uyumsuzluk	41
2.8. ABO Uyumsuzluğunda Yönetim	42
2.9. Nakil İlişkili Komplikasyonlar	44
2.9.1. Graft Versus Host Hastalığı	44
2.9.2. Veno Okluzif Hastalık	44
2.9.3. Engrafman Sendromu	46
2.10. Talaseminin Önlenmesi	47
2.11. Prenatal Tanı	48
3. GEREÇ VE YÖNTEM	49
3.1. İstatistik	52
3.2. Etik Kurul	52
4. BULGULAR	53
5. TARTIŞMA	69
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	77
7. ÖZET	79
8. ABSTRACT	81
9. KAYNAKLAR	83

KISALTMALAR DİZİNİ

HKHN	Hematopoetik kök hücre nakli
GVHH	Graft versus host hastalığı
VOH	Veno okluzif hastalık
HLA	İnsan lökosit antijeni
CMV	Sitomegalovirüs
Hb	Hemoglobin
TM	Talasemi major
Kİ	Kemik iliği
PKH	Periferik kök hücre
KK	Kordon kanı
OEH	Ortalama eritrosit hacmi
OEHb	Ortalama eritrosit hemoglobini
RBC	Kırmızı kan hücresi
TDBH	Total demir bağlama kapasitesi
Mİ	Mentzer indeksi
USG	Ultrasonografi
MRG	Manyetik rezonans görüntüleme
HH	Hipogonadotropik hipogonadizm
PTH	Paratiroid hormon
DM	Diyabetes mellitus
ACTH	Adrenokortikotropin hormon
HBV	Hepatit B virüsü
HCV	Hepatit C virüsü
HIV	İnsan bağışıklık yetmezliği virüsü

BMD	Kemik mineral yoğunluğu
DEXA	Dual enerji x-ışını absorbsiyometri
TRIM	Transfüzyonla ilişkili immün modülasyon
DFO	Desferoksamin
DFP	Deferipron
DFX	Deferasiroks
BU	Busulfan
CY	Siklofosfamid
GF	Greft yetmezliği
TRM	Transplant ilişkili mortalite
MTX	Metotreksat
DLI	Donör lenfosit infüzyonu
SEHA	Saf eritrosit hücre aplazisi
DYHR	Düşük yoğunluklu hazırlık rejimi
YDHR	Yüksek yoğunluklu hazırlık rejimi
YLS	Yolcu lenfosit sendromu
KKT	Kordon kanı transplantasyonu
EBMT	Avrupa kemik iliği transplantasyon cemiyeti
TFS	Talasemisiz sağkalım
OS	Genel sağkalım

TABLÖLAR VE ŞEKİLLER DİZİNİ

Sekiller

2.1. Hemoglobın Yapısı

2.2. Hematopoez Aşamaları

2.3. β Talaseminin Sık Görüldüğü Ülkelerde Mutasyonların Dağılımı

2.5. Her Bölge İçin En Yaygın Yedi β Talasemi Mutasyonunu Gösteren Türkiye Haritası

2.6. β Talasemide Serbest α Globin Zincirlerinin Aşırı Üretiminin Etkileri

2.7. Beta Talasemi İntermediada Kan Transfüzyonu Endikasyonları

2.8. Düzenli Kan Transfüzyonu Alan ve Almayan Hastalarda Gelişen Komplikasyonlar

2.9. Beta Talasemi Majör Tipik Yüz Görünümü ve Kemik Değişiklikleri

2.10. Kötü Kontrollü β Talasemi Majorlü Hastaların Akciğer Grafilelerinde Görülebilecek Değişiklikler

2.11. Beta Talasemide Hemoglobın Özellikleri

2.12. Talasemide Büyüme ve Endokrin Komplikasyonlar

2.13. Talasemi Hastalarında Düşük Kemik Mineral Yoğunluğunun Patogenezi

2.14. Talasemili Hastalarda Kullanılan Demir Şelatörleri

2.15. Splenektomi Endikasyonları

2.16. ABO Uyumsuzluğunda Klinik Tipler

2.17. ABO Uyumsuz Nakillerde Kan Desteği Yönetimi

2.18. VOH Kriterleri – 2016 (EBMT)

4.1. Nakil Sonrası Öngörülen Genel Sağkalım Süreleri

4.2. Nakil Sonrası Öngörülen Talasemisiz Sağkalım Süreleri

Tablolar

4.1. Allojenik HKHN Yapılan Hastaların ve Donörlerin Genel Özellikleri

4.2. Allojenik Hematopoetik Kök Hücre Naklinde Gruplar Arasında ABO Kan Grubu Uyum Durumu

4.3. ABO Kan Grubu Uyumlu ve Uyumsuz Donörler ile HKHN Yapılan Hastaların Genel Özelliklerinin Karşılaştırılması

4.4. ABO Kan Grubu Uyumsuzluğunun Allojenik HKHN Sonuçlarına Etkisi

4.5. ABO Uyumsuz Donörlerle Allojenik HKHN Yapılan Hastaların Uyumsuz Gruplar Arasında Genel Özelliklerinin Karşılaştırılması

4.6. ABO Kan Grubu Uyumsuzluğu Türüne Göre Nakil Sonuçlarına Etkisi

4.7. Nakil Sonrası Öngörülen Genel Sağkalım Süreleri

4.8. Nakil Sonrası Öngörülen Talasemisiz Sağkalım Süreleri

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Günümüzde allojenik hematopoetik kök hücre transplantasyonu, transfüzyon bağımlı talasemilerde uygulanabilir tek küratif tedavi seçeneğidir. Son yıllarda, graft versus host hastalığı için daha iyi profilaksi, sitomegalovirus enfeksiyonlarına karşı daha etkin tedavi, gelişmiş aseptik teknikler, daha iyi HLA doku tiplendirme çalışmaları, sistemik antibiyotik tedavilerindeki gelişmeler gibi birçok faktör, hematopoetik kök hücre transplantasyonu (HKHN) sonuçlarında belirgin iyileşmelere sebep olmuştur. Bu gelişmeler sonucunda transfüzyon bağımlı talasemilerde tam kür oranı %80-90'lara kadar ulaşmıştır.

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

Başarılı bir allojenik kök hücre transplantasyonu için HLA uyumu kritik öneme sahipken ABO uyumsuzluğu transplantasyon başarısı için engel değildir. HLA ve ABO kan grubu sisteminin birbirinden bağımsız aktarılması, ABO kan grubu uyumsuzluğu olan donörlerden HLA uyumlu HKHN'ni mümkün kılmaktadır. ABO uyumsuzluğunun HKHN de, akut / gecikmiş hemoliz, saf kırmızı hücre aplazisi, gecikmiş eritrosit / trombosit / lökosit engrafmanı, akut / kronik GVHH, VOH ve sağkalım üzerine etkisini araştıran birçok çalışma olmakla beraber sonuçlar arasında farklılıklar mevcuttur. Bu nedenle, ABO uyumsuz HKHN'leri için transplantasyon öncesinde donör-alıcı değerlendirmesi ve yönetimi major, minör ve karşılıklı uyumsuzluklarının olduğu durumlara göre özel yaklaşımlar gerekmektedir.

Bu tez çalışmasında allojenik HKHN yapılan transfüzyon bağımlı talasemi tanılı çocuk hastalarda, alıcı ile donör arasındaki ABO kan grubu uyumsuzluğunun akut ve kronik GVHH gelişimi, VOH gelişimi, nakil sonrası toplamda yapılan eritrosit transfüzyonu sayısı, kilogram başına verilen eritrosit miktarı, eritrosit transfüzyonu yapılan sonuncu gün, eritrosit engraftmanı, lökosit engraftmanı, trombosit engraftmanı, gecikmiş engraftman, rejeksiyon durumu, transplant ilişkili mortalite, transplant sonrası ilk 100 gün içinde mortalite, öngörülen genel sağkalım (OS) ve talasemisiz sağkalım (TFS) süreleri üzerine etkisini incelemeyi amaçladık.

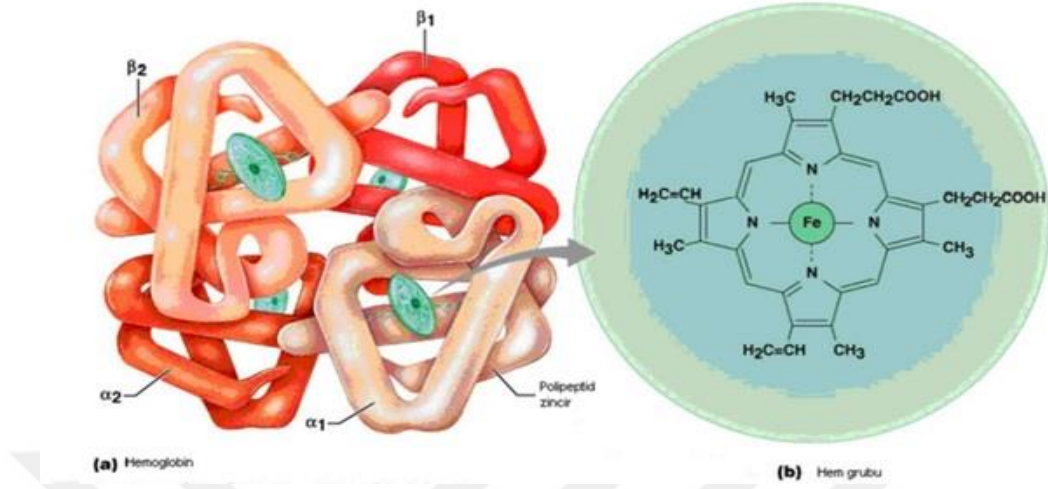
2.GENEL BİLGİLER

2.1 HEMOGLOBİN YAPISI

Hemoglobin, akciğerler ve dokular arasındaki oksijen, karbondioksit ve protonların taşınmasından sorumlu olan, eritrositlerde bulunan bir metalloproteindir.

Hemoglobin; hem ve 4 globin zincirinin bir araya gelmesinden oluşan, 64400 dalton ağırlığında tetramerik yapıdadır. Hem grubu ile globin zincirleri, birbirlerine kovalent bağlarla bağlanır. Hem; dört pirol halkası ve bir demir atomunun birleşmesinden, globin ise iki farklı globin çiftinin bir araya gelmesinden oluşur (şelil 2.1). Hemoglobin yapım yerlerine ve içerdikleri globin çeşitlerine göre isimlendirilir (1).

Şekil 2.1.Hemoglobin Yapısı



Hematopoez intrauterin dönemde başlar ve 3 aşamada gerçekleşir.

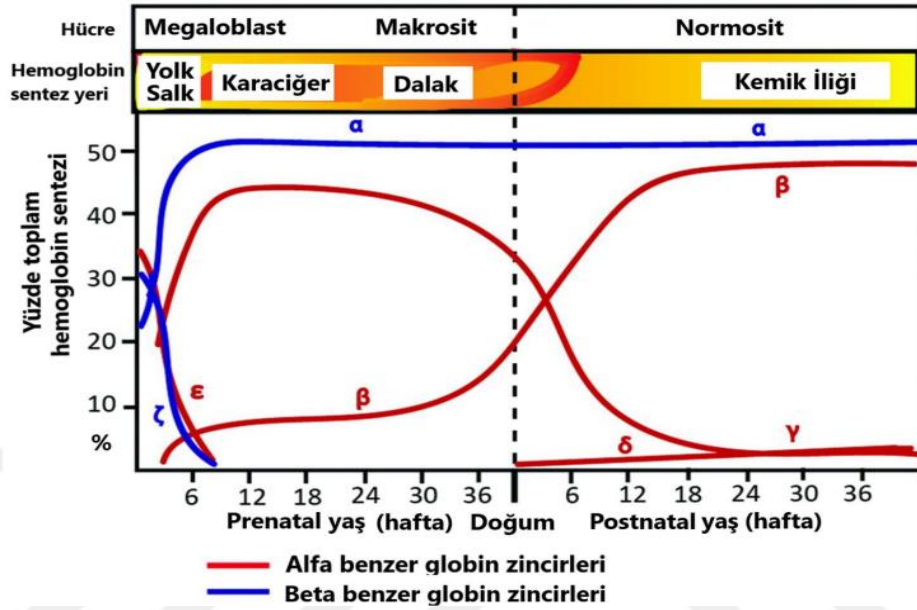
Gestasyonun 2-8. haftaları arasında yolk salkta üretilen embriyonik hemoglobinler hakimdir. Bunlar; 2 zeta 2 epsilon zinciri içeren Gower-1 ($\zeta_2\epsilon_2$), 2 alfa 2 epsilon zinciri içeren Gower-2 ($\alpha_2\epsilon_2$) ve 2 zeta 2 gama zinciri içeren Hb Portland ($\zeta_2\gamma_2$)'dır (2).

Gebeliğin 8. haftasından sonra hematopoez görevi yolk kesesinden karaciğere geçtiğinde, embriyonel hemoglobinler yerine 2 alfa 2 gama zinciri içeren HbF ($\alpha_2\gamma_2$), yani fetal hemoglobin fetüs dolaşımında artmaya başlar. HbF gestasyonun 24. haftasına kadar tüm hemoglobinlerin %90'ını oluşturur. Doğum yaklaştıkça Hb F miktarı giderek azalır. HbF miktarı doğumdan önce %40-50 oranında iken doğumdan sonra kademeli olarak düşmeye başlar, 3-4 yaş civarında %1'in altına düşerek yetişkinlerdeki düzeyine iner.

Gestasyonun 24. haftasından itibaren hematopoez kemik iliği (Kİ) ve dalakta yapılmaya başlanır. Bu dönemde üretilmeye başlanan hemoglobinler, erişkin tipi hemoglobinler olan HbA ve HbA2 dir. HbA 2 alfa ve 2 beta zincirinden oluşmuş olup ($\alpha_2\beta_2$), doğumda total hemoglobinlerin %30'unu oluşturur ve artarak postnatal 6-12. aylarda erişkin seviyesindeki düzeyi olan %95'in üzerine çıkar.

HbA2 ($\alpha_2\delta_2$) ise 2 alfa 2 delta zincirinden oluşan HbA2 ($\alpha_2\delta_2$) doğumda <%1 iken artarak 12.ay civarında erişkin düzeyi olan %2,0-3,4'e ulaşır (şekil 2.2). Yaşam boyu HbA/HbA2 oranı 30:1 olarak devam eder (2).

Şekil 2.2.Hematopoez Aşamaları (3)



Hemoglobin üretimindeki bu basamaklar alfa ve beta genlerinin bulunduğu kromozomlar tarafından koordine edilir. Globin zincir genleri iki farklı gen ailesine aittir. β zincir ailesi genleri 11. kromozom (11p) üzerinde bulunur, alfa zincir ailesi genleri 16. kromozomun kısa kolu (16p13.3) üzerinde bulunur. Bu kromozomlarda ortaya çıkan mutasyon sonucu globin zincirlerinden birinin azalması veya yokluğu, diğerinin artması ile sonuçlanarak hemoglobinin yapısının bozulmasına ve hatalı yapıda üretilen hemoglobin içeren eritrositlerin hemolizine yol açar. Beta globin zincirlerinin azalması veya yokluğu beta talasemi, alfa globin zincirlerinin defektif yapımı veya yapılmaması alfa talasemiye neden olur (3).

2.2.TALASEMİ TANIMI VE TARİHÇESİ

Talasemi sendromları, hemoglobin alt zincirlerini oluşturan globin zincirlerinin bozulmuş veya yetersiz yapımı sonucu ortaya çıkan, inefektif hematopoez ve artmış hemoliz ile sonuçlanan dünya üzerinde en sık görülen tek gen hastalıklarıdır ve otozomal resesif olarak kalıtılır.

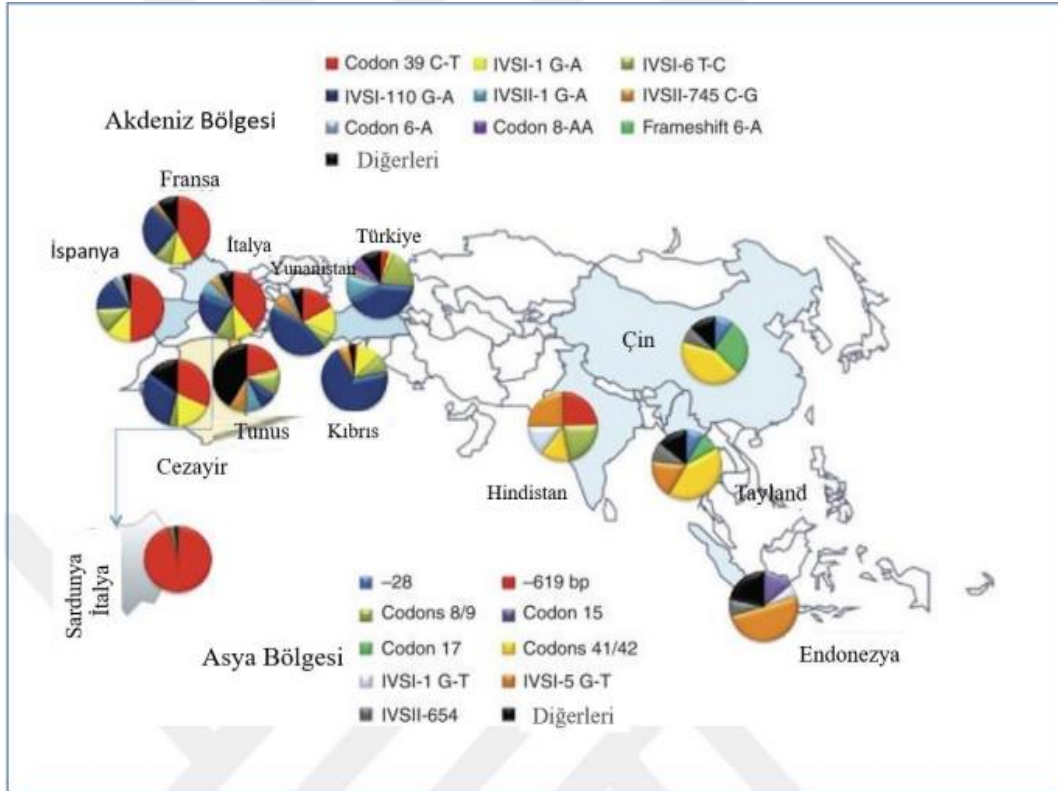
Talasemi ilk defa 1925 yılında Dr. Thomas B. Cooley tarafından, çocuklarda ağır anemi, masif splenomegali, büyüme geriliği ve iskelet deformitelerinin görüldüğü klinik tablo araştırılırken tarif edilmiştir (4).Bu sebeple hastalık uzun yıllar Cooley Anemisi olarak adlandırılmıştır. 1936'da George Whipple ve Lesley Bradford inceledikleri vakaların Akdeniz civarı ülkelerden geldiğini saptadıkları hastalığa Yunanca “thalas = deniz” ve “emia=kan” birleşiminden oluşan “thalassemia” adını vermişlerdir (5).Daha sonra bu hastalığın yalnız Akdeniz ülkeleri toplumlarında olmadığı, diğer toplumlarda da bulunduğu tespit edilmiştir.

2.3.EPIDEMİYOLOJİ

Talasemiler dünyadaki en yaygın monogenik bozukluklardır ve dünya çapında önemli bir sağlık sorunudur. Her yıl 300.000'den fazla çocuğun ciddi bir kalıtsal hemoglobin bozukluğu ile doğduğu ve bu doğumların yaklaşık %80'inin düşük ve orta gelirli ülkelerde meydana geldiği tahmin edilmektedir (şekil 2.3) (6). Talasemi sıklığının oranı ülkeler arasında farklılık göstermekte, hatta aynı ülkenin farklı bölgelerinde bile heterojenite göstermektedir. Dünya üzerinde Ortadoğu, Afrika'nın bir bölümü, Hindistan, Güneydoğu Asya, Akdeniz çevresindeki ülkelerde sık görülmektedir (7). Bu bölgelerdeki yüksek gen frekansı büyük olasılıkla plazmodyum falsiparum sıtmasının talasemi geni taşımayanlara yönelik seçiciliği ile ilişkilidir (8). Dünya Sağlık Örgütü yayınlarına göre tüm dünyada 270 milyon talasemi taşıyıcısı olduğu, bunların da 80 milyonunun beta talasemi taşıyıcısı olduğu tahmin edilmektedir (9). Dünya nüfusunun %3'ü beta talasemi taşıyıcısı, Güneydoğu Asya popülasyonunun %5-10'u da alfa talasemi taşıyıcısıdır (10).

Ülkemiz, talasemi taşıyıcılığının sık görüldüğü bir coğrafik bölgede bulunmaktadır. Türkiye’de yapılan çalışmalarda beta talasemi taşıyıcı sıklığının % 2–3 arasında olduğu, bölgelere göre ise sıklığının % 0,6–13 arasında değiştiği saptanmıştır (11). Özellikle Akdeniz kıyı şeridi, Çukurova, Ege ve Marmara bölgelerinde beta talasemi taşıyıcılığı yoğunluğu daha fazladır. Beta talasemi major hasta sıklığı ise en çok Muğla, Antalya ve Hatay’da görülmektedir (şekil 2.4) Duran Canatan ve arkadaşlarının yaptığı 10 yıllık çalışmada, evlilik öncesi tarama programı için başvuran 89.981 kişinin kan örneği incelenmiş ve Antalya’da beta talasemi taşıyıcılığı %6,5, alfa talasemi taşıyıcılığı ise %3,5 olarak bulunmuştur (12).

Şekil 2.3. β -talaseminin sık görüldüğü ülkelerde mutasyonların dağılımı (13)



Şekil.2.4. Ülkemizde beta talasemi major hasta popülasyonu haritası (14).



(sağ alt köşedeki rakamlar hasta sayısını ifade etmektedir)

2.4.TALASEMİNİN SINIFLANDIRMASI VE KLİNİĞİ

Talasemiler, hatalı üretilen globin zincirinin ismi ile adlandırılırlar. En sık görülen ve en önemli olanlar α ve β talasemilerdir. Alfa zincir sentezinin yokluğu ya da eksikliği alfa-talasemi, beta zincir sentezinin yokluğu ya da eksikliği beta-talasemi olarak adlandırılır (15).

Beta talasemilerde artan α globin zincirlerinin, alfa talasemilerde artan β globin zincirlerine göre daha az çözünür olmaları nedeniyle, β talasemilerdeki eritrosit membran hasarlanması daha fazla olmakta, bu da hastalıkların şiddeti açısından klinik farklılıklara neden olmaktadır (16, 17).

2.4.1.ALFA TALASEMİLER

Alfa zincir sentezinin yokluğu ya da eksikliği sonucunda ortaya çıkar. Normalde her ebeveynden gelen ikişer tane olmak üzere toplam 4 α globin geni bulunmaktadır. α talaseminin fenotipik bulguları mevcut α genlerinin sayısı ile ilişkilidir. 4 grup altında incelenir.

1. Sessiz α taşıyıcısı (- α / $\alpha\alpha$):

Tek bir α -gen delesyonu içerir. Yenidoğan döneminde kord kanında %2-5 oranında Hb Bart's (dört gama globinden oluşan anormal bir hemoglobin türü- γ_4) tespit edilir. Etkilenen bireyler klinik ve hematolojik olarak tamamen normaldirler. Hastalar, in- vitro hemoglobin zincir sentezi veya DNA çalışmaları ile tespit edilebilirler (18).

2. α talasemi taşıyıcısı (--/ $\alpha\alpha$) ya da (- α / $-\alpha$):

İki α -globin geninin delesyonu sonucu ortaya çıkar. Hafif hipokromik mikrositer anemi görülür. Transfüzyon gereksinimleri yoktur. Yenidoğan döneminde Hb Bart's %3-8 oranında bulunur ve 6 aydan sonra kaybolur. Demir eksikliği ve beta talasemi taşıyıcılığı dışlanan hastada genetik çalışmalar ile tanısı konulabilir (19).

3. Hemoglobin H hastalığı (HbH)(--/ $-\alpha$):

Üç α globin geninde delesyon sonucu oluşan, en önemli alfa talasemi formudur. Orta şiddette hemolitik anemi ile seyreder. Oksidatif stresin arttığı durumlarda artmış hemoliz nedeniyle ve adolesan, gebelik dönemlerinde kan transfüzyonu gerekebilir. Talasemik yüz görünümü, hepatosplenomegali, bacak ülserleri, hafif sarılık görülebilir (20).

4. Alfa talasemi major (--/--):

Dört alfa globin geninde delesyon olması sonucu ortaya çıkar. α -globin sentezlenemez ve alfa talaseminin en ağır formu olan Hb Bart's hidrops fetalis ortaya çıkar. α - globin üretilemediği için HbF ve HbA oluşamaz. Doğumda dört gama zincirinden oluşan Hb Bart's major hemoglobindir. Fetüste derin anemi ve hipoksi ortaya çıkar, derin anemi intrauterin dönemde kalp yetmezliği gelişimine

neden olur. Ciddi anemi, yaygın ödem, asit, belirgin hepatosplenomegali, iskelet ve kardiyovasküler anomaliler, hidrops fetalis sonucu intrauterin dönemde veya doğduktan kısa süre sonra ölürlere (21, 22).

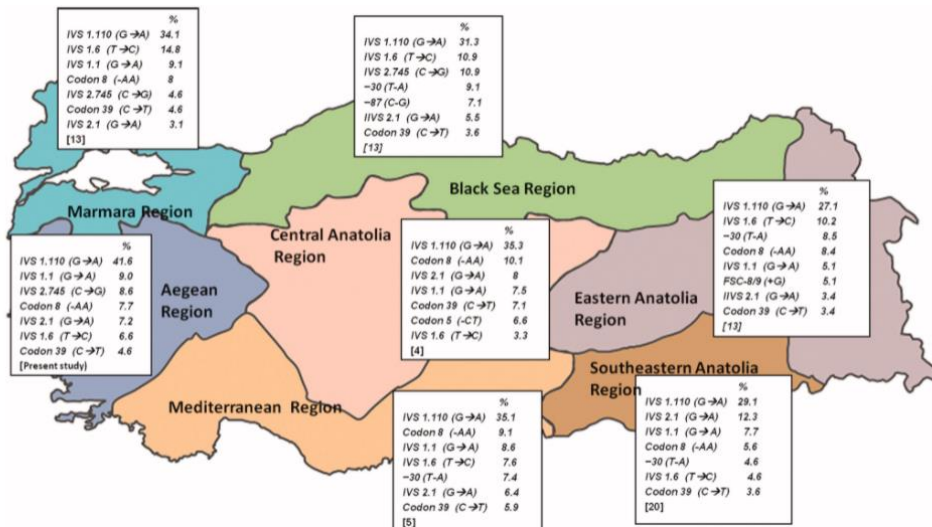
2.4.2.BETA TALASEMİLER

Beta zincir sentezinin yokluğu ya da eksikliği sonucunda ortaya çıkar. Alfa talasemiler delesyon sonucu oluşurken, beta talasemilerin büyük çoğunluğu nokta mutasyonlar sonucu ortaya çıkar.

Günümüzde dünyada β -talasemiye neden olan 400'den fazla mutasyon saptanmıştır. Bugüne kadar Türkiye'de yaklaşık 40 farklı β -talasemi mutasyonu rapor edilmiştir. Türkiye'de en sık saptanan mutasyon IVS-I-110 iken sonraki en sık rastlanan mutasyonlar IVS-I-1 , IVS-II-745, kodon 8, IVS-II-1, IVS-I-6, kodon 39 olarak bildirilmiştir, sıklık sıralamaları bölgelere göre yapılan çalışmalarda farklılık gösterebilmektedir (şekil 2.5) (23) .

Talasemi mutasyon grupları arasında hematolojik parametrelerde de farklılık olduğu, genotipin fenotip üzerindeki etkisinin kaçınılmaz olduğu çalışmalarla ortaya konmuştur (24, 25).

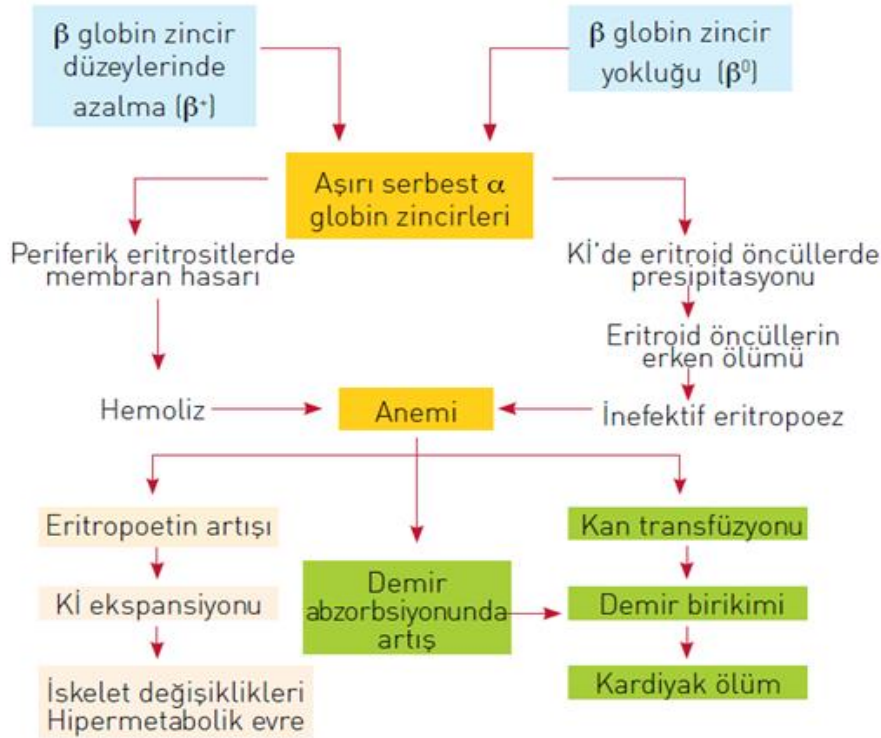
Şekil 2.5. Her bölge için en yaygın yedi β -talasemi mutasyonunu gösteren Türkiye haritası (23).



Beta geninde oluşan bu mutasyonlar ya hiç beta globin yapılamaması (β^0), ya da yetersiz yapılması (β^+) ile sonuçlanmaktadır. Bu durumda alfa zincir yapımında göreceli bir artış olmakta, beta zinciri ile eşleşemeyen alfa zincirleri de hücre içinde çökmektedirler. Oldukça insoluble olan bu çökeltiler hastalığın tipik özelliği olan hemolizin nedenini oluşturmaktadır. Hastalarda inefektif eritropoez ortaya çıkar. Eritrositlerin yaşam sürelerinde kısalma vardır. Kronik hemoliz nedeniyle kemik iliğinde belirgin eritroid hiperplazi ve ekstramedüller hematopoez odakları görülür. Ekstramedüller hematopoezin sıklıkla görüldüğü organlar karaciğer ve dalaktır. Bu nedenle hastalarda tipik kemik değişiklikleri ve hepatosplenomegali dikkati çeker (şekil 2.6) (17, 26).

Sağlıklı çocuklarda erken postnatal dönemde Hb F yüksek düzeydeyken, hayatın altıncı ayından sonra beta globin sentez artışıyla beraber HbA baskın hemoglobin haline gelir. Talasemide beta globin zincirinin yapımının bozuk olması hastalığa özgü klinik belirti ve bulguların, 6 ay ile 2 yaş arasında ortaya çıkmasına neden olur (27).

Şekil 2.6. β talasemide serbest α globin zincirlerinin aşırı üretiminin etkileri (28).



2.4.2.1. Beta Talasemi Minör (taşıyıcı)

Beta talasemi minör, tek bir defektif β -globin geni olan, normal hemoglobin düzeyi veya hafif anemi ile seyreden asemptomatik bir hastalık grubudur. Taşıyıcılar, hasta bir çocuğun ebeveynlerinin araştırılması veya evlilik öncesi tarama programı ile tespit edilirler. Olguların periferik kan yaymasında, eritrositlerde hipokromi, mikrositoz, anizositoz, poikilositoz, hedef hücre, bazofilik noktalanma görülebilir. Genellikle Hb düzeyi 9–11 g/dl, ortalama eritrosit hacmi (OEH) 50–70 fL arasında değişkenlik gösterir. Hb elektroforezinde HbA2 (>%3,5) ve HbF artmıştır (1, 29).

Anemiye eşlik eden ortalama eritrosit hacminde düşüklük demir eksikliği anemisi ile karışabilir, ikisi arasında bu ayrım yapmak için Mentzer indexi (Mİ) kullanılabilir. Mentzer indeksi, ortalama eritrosit hacminin (OEH), eritrosit sayısına (RBC) oranı ile hesaplanır. Mentzer indeksinin >13 olduğu durumlar demir eksikliği anemisi, <13 olduğu durumlar ise talasemi taşıyıcılığı lehine yorumlanmalıdır. Bazı olgularda beta talasemi taşıyıcılığına demir eksikliği anemisinin eşlik edebileceği ve bu durumda HbA2 seviyesinin düşük bulunarak taşıyıcılığı maskeleyebileceği unutulmamalıdır. Bu nedenle demir tedavisi sonrasında Hb elektroforezi tekrarlanmalıdır. Ferritin ve total demir bağlama kapasitesi (TDBK) normal olan ve Mİ düşük olanlarda ise Hb elektroforezi hemen istenmelidir. Bu yaklaşımla talasemi taşıyıcıları erken tanı alırlar ve gereksiz demir yüklenmesinden korunabilirler aynı zamanda bu gruba genetik danışmanlık sunulabilir (30, 31).

2.4.2.2. Beta Talasemi İntermedia

Her iki β globin geni de etkilenmiştir ve etkilenen genlerde ekspresyon azalmış olmakla beraber devam etmektedir.

β -Talasemi intermedia, asemptomatik taşıyıcı olan β -talasemi minör ve transfüzyona bağlı şiddetli anemi ile seyreden β -talasemi majör arasında orta derecede ağırlığa sahip bir klinik tablodur. β -Talasemi intermedia, belirli klinik durumlarda ve genellikle belirli periyotlar için aralıklı ya da daha sık transfüzyon

gerektirebilmekle birlikte hayatta kalmak için yaşam boyu düzenli transfüzyona ihtiyaç duymayan hasta grubunu ifade eder (32).

Hemoglobin seviyelerinin 7-10 g/dl arasında seyrettiği hafif anemi ve asemptomatik hafif prezentasyondan, 2-6 yaşlarında klinik olarak belirgin hale gelen daha şiddetli anemili bir duruma kadar uzanan geniş bir klinik spektruma sahiptir (33). Bu geniş klinik spektrum genetik mutasyonların heterojenitesi ile ilişkilidir.

Tranfözyon bağımlı olmayan talasemi intermedia tanılı hasta grubunda zamanla klinik komplikasyonlar gelişebilir (7).

- Büyüme ve gelişme geriliği
- Yüz kemiklerinde değişiklikler
- Hipersplenizm
- Ekstramedüller hematopoez
- Bacakta ülserler
- Patolojik kırıklar
- Kardiyak komplikasyonlar
- Pulmoner hipertansiyon
- Egzersiz kapasitesinde azalma

Bu komplikasyonların gerçekleşmesi durumunda uygun bir tedavi planı düzenlenir. Gerekirse kan transfüzyonuna başlanabilir (şekil 2.7) (34).

Talasemili hasta grubunda görülen bu komplikasyonlar; bozuk eritrosit yapımına bağlı yıkımın devam etmesi sonucunda vücutta biriken demir, inefektif eritropoez, düzeltilmemiş kronik anemi ve ekstramedüller eritropoeze bağlı olarak, daha yüksek hemoglobin seviyesi ile giden ve düzenli transfüzyon ihtiyacı olmayan talasemi intermedialı hastalarda düzenli transfüze edilen ve şelasyon tedavisi alan

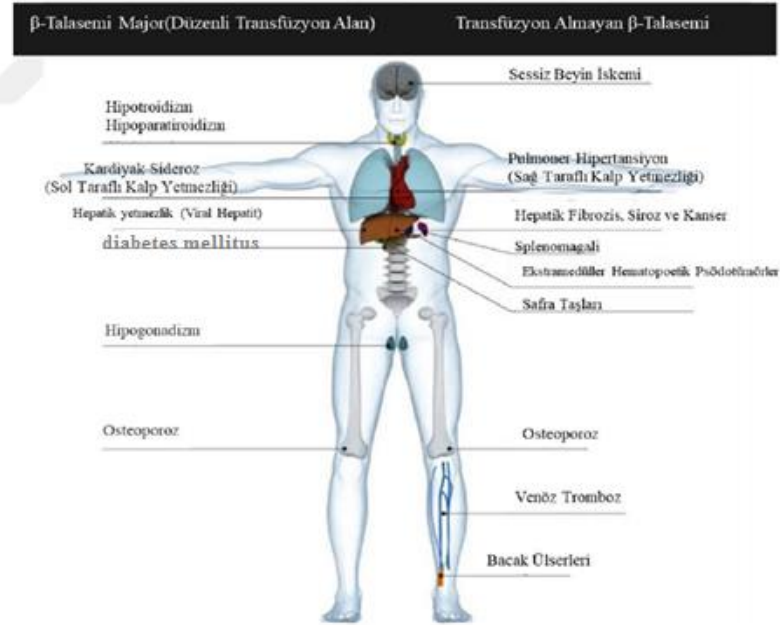
talasemi majorlu hastalara göre daha yaygın görülür ve daha şiddetli seyreder (şekil 2.8) (32).

Şekil 2.7. Beta Talasemi İntermediada Kan Transfüzyonu Endikasyonları

Düzenli transfüzyon endikasyonları	Nadiren transfüzyon endikasyonları
-Pulmoner hipertansiyon (PHT)	-Egzersiz toleransı
-Konjestif kalp yetmezliği (KKY)	-Kord basısı, Tromboz
-Büyüme geriliğine giden kalıcı semptomatik şiddetli anemi (Hb<6-7gr/dl)	-Gebelik
-Progresif iskelet deformiteleri	-Büyüme yetersizliği
-Aşamalı patolojik kırık	-Bacak ülseri, Priapizm
	-Şiddetli anemi (Hb <6-7 gr / dL)

Periferik yaymada hipokromik mikrositer anemi, anizopoikilositoz, hedef hücre, bazofilik noktalanma ve çekirdekli eritrositler görülebilir. Serum demir, serum ferritin ve transferrin doygunluğu artabilir. Hb elektroforezinde; HbA %80'e kadar artmış, HbA2 normal veya %7'ye kadar artmış, HbF %10'dan fazla olarak saptanır.

Şekil 2.8. Düzenli Kan Transfüzyonu Alan ve Almayan Hastalarda Gelişen Komplikasyonlar



(Düzenli olarak transfüze edilen β -talasemi majör hastalarına kıyasla transfüzyona bağlı olmayan talasemiler arasındaki yaygın klinik komplikasyon profilindeki farklılıklar. Şekil, mevcut çalışmalarda ve klinik ortamlarda bir grupta diğerine göre daha yüksek prevalansta gözlenen komplikasyonları göstermektedir, ancak bahsedilen tüm komplikasyonlar her iki durumda da değişen oranlarda mevcut olabilir (35).)

2.4.2.3. Beta Talasemi Major

β talasemi major, β^0 (β globin zincirinin yokluğu) veya β^+ (β globin zincirinde azalma) genleri bakımından homozigot ya da birleşik heterozigot yapıdadır.

Beta talasemi majörlü (TM) bebekler doğumda sağlıklıdır, çünkü beta globin üretimi fetal yaşam veya erken perinatal dönemde gerekli değildir. Doğum sırasında üretilen majör non-alfa globin gama globinidir, böylelikle erken postnatal yaşamdaki majör hemoglobin, fetal hemoglobindir (HbF, alfa 2 / gamma 2). 6. aydan itibaren gama (γ) globin zincir sentezinin azalması, β globin sentezinin azlığı ya da tamamen yokluğu ve hatalı eritrosit üretimi nedeniyle gelişen etkin olmayan eritropoez ve hemoliz sonucunda hayatın ilk yılında ilerleyici, şiddetli hemolitik anemi gelişir. Ağır mikrositik anemi, hafif sarılık, karaciğer ve dalak büyümesine bağlı karında şişlik ile 6.-24. aylarda kendini gösterir. Hasta çocuklar kilo alamaz ve giderek solgunlaşırlar. Beslenme problemleri, huzursuzluk, hipermetabolik durum ya da araya giren enfeksiyonlar nedeniyle tekrarlayan ateş nöbetleri görülebilir. İnefektif eritropoez ile ilişkili semptomlar (örn, kemik anormallikleri ve anormal iskelet gelişimi) bunları takip eder (36).

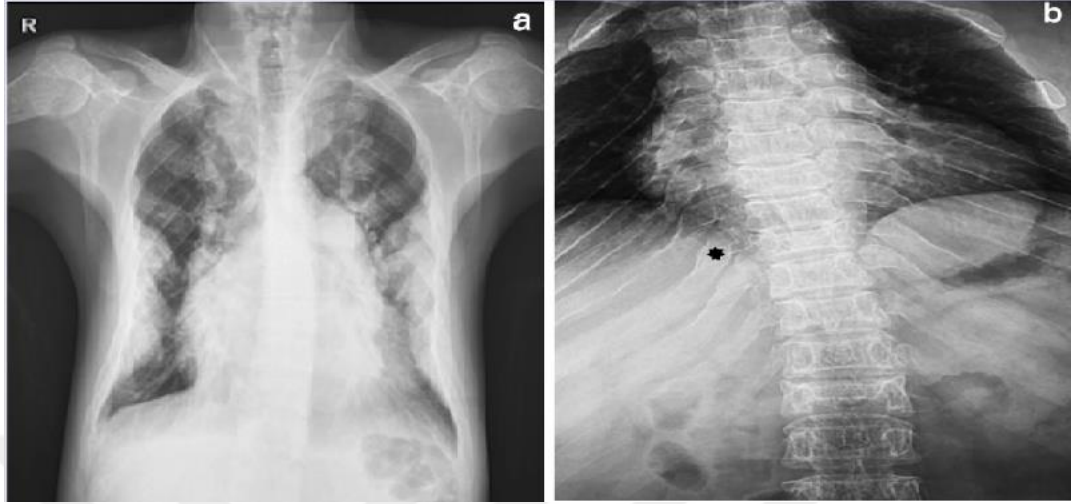
β -talasemi majörlü hastaların tedavi esası kan transfüzyonuna dayanır. Bu tedavideki amaç, doku oksijenizasyonunun bozulmasının engellenmesi ve hemoglobinin yükseltilerek aneminin önüne geçilmesidir. Hipoksinin engellenmesi büyüme ve gelişmenin yeterli düzeyde olması bakımından büyük önem taşır (18).

Büyümede gerilik, sarılık, solukluk, kas güçsüzlüğü, genu valgum, hepatosplenomegali, bacak ülserleri ortaya çıkar ve düzenli transfüzyon yapılmayan olgularda bu klinik özellikler belirginleşir. Splenomegali sonucunda eritrositler daha fazla dalakta tutulmaya başlar ve zamanla hipersplenizm tablosu yerleşir. İnefektif eritropoez ve eritrositlerin erken parçalanması hiperbilirubinemiye ve kolelitiazise neden olur (37). Tipik kraniyofasiyal görünüm (frontal öne çıkıklık, malar belirginleşme, deride kahverengi pigmentasyon, burun kökünde basıklık, mongoloid göz görünümü, maksiller hipertrofiye bağlı üst dişlerde düzensizlik) dikkati çeker. Ekstrameduller hematopoeze bağlı kitle oluşumları ve kemik değişiklikleri ortaya çıkar. İskelet değişiklikleri kranyum, uzun kemikler ve ellerde oluşur. Kranyumda diploik mesafenin genişlemesi ve subperiostal kemik gelişimi nedeniyle radyolojik incelemede fırçamsı görünüme neden olur. İskelet değişiklikleri, genellikle kemik iliğinin genişlemesine sekonder olan ve kafatasının güneş ışını görünümünü alması, uzun kemiklerin vertebra osteoporozu ile kortikal olarak incilmesi ve küçük el ve ayak kemiklerinin kortikal olarak incilmesi, epifiz kıkırdakların erken kapanmasıdır. Bunların sonucu olarak iskelet sistemi yakınmaları ortaya çıkabilmektedir (şekil 2.9 ve şekil 2.10) (38). Tedavi edilmeyen kronik anemi, kronik hipoksemiye neden olur ve kısa sürede kalp yetmezliği gelişir; tedavi edilmezse birkaç yıl içinde ölüm beklenir. Enfeksiyon, tedavi edilmeyen çocukta diğer yaygın ölüm nedenidir (39).

Şekil 2.9. Beta talasemi majör tipik yüz görünümü ve kemik değişiklikleri (40).



Şekil 2.10. Kötü Kontrollü β -talasemi Majorlü Hastaların Akciğer Grafilerinde Görülebilecek Değişiklikler



a) PA akciğer grafisi olan 21 yaşında bir erkek hastada kardiyomegali, osteopeni, kostovertebral bileşkede genişleme, kortekste incelme ve trabeküler kalınlaşma görülüyor. b) Başka bir hastadaki AP akciğer grafisinde benzer kaburga osteopenisi, kortikal incelme ve kostovertebral bileşke genişlemesi bulguları görülüyor (*) (38).

Periferik yaymada mikrositoz, hipokromi, anizositoz, poikilositoz (gözyaşı hücreleri) ve eritroblastlar görülebilir. Hemogloblin 7 gr/dL'nin altındadır. Ortalama eritrosit hacmi (OEH) 50-70 fL ve ortalama eritrosit hemoglobini (OEHb) 12-20 pg arasındadır. Splenomegali ve inefektif eritropoez nedeni ile retikulosit genellikle $>1\%$ 'dir. Splenomegali gelişmeden önce artmış hematopoez göstergesi olarak trombosit ve beyaz küre sayısında artış gözlenir. Serum demir ve ferritin seviyesi yaşa göre artmıştır. Transferrin saturasyonu $>80\%$ 'dir (41, 42).

β -talasemi majörde Hb varyantı talasemi majörün türüne göre değişir. β 0-talasemi homozigotta; HbA yok iken, HbF $92-95\%$ i oranında görülür. β + talasemi homozigot ve β +/ β 0 birleşik heterozigotta; HbA $10-30\%$ ve HbF $70-90\%$ düzeyinde görülür. HbA2 düzeyi TM homozigotlarda değişkendir (şekil 2.11) (41).

Şekil 2.11. Beta Talasemide hemoglobin özellikleri (27)

Beta talasemide hemoglobin özellikleri (>12 ay)				
Hb tipi	Normal	Talasemi sendromları		Taşıyıcı
		Homozigot β^0 talasemi	Homozigot β^+ veya Compound heterozigot β^+ / β^0 talasemi	β Talasemi minor
HbA	%96–98	0	%10–30	%92–95
HbF	<%1	%95–98	%70–90	%0,5–4
HbA2	%2–3	%2–5	%2–5	>%3,5

2.5.TALASEMİ KOMPLİKASYONLARI

2.5.1.KARDİYAK KOMPLİKASYONLAR

β -talasemi majör hastalarında, demir birikimine bağlı kardiyomiyopatinin neden olduğu kalp yetmezliği ve aritmiler gibi kardiyak komplikasyonlar birincil ölüm nedeni olarak kabul edilmektedir (43).

Kardiyak disfonksiyonun temel belirleyicisi demir yüküdür. Kardiyak demir birikimi hipertrofiye, genişlemeye ve miyokardiyal fibrozise yol açmaktadır. Miyokardda demir birikiminden dolayı oluşan kalp yetmezliği sıklıkla 20’li yaşlarda ortaya çıkar. Ölümlerin %70’i demir birikiminin yol açtığı kardiyak dekompanseasyona bağlıdır. İletim sistemi ve atriumlar ventriküllere oranla daha az etkilenir (44). Aritmilerden genellikle supraventriküler aritmiler görülmekle birlikte antiaritmik tedavi verilmesini gerektirecek ventriküler aritmiler de ortaya çıkabilir. Talasemi majorlu hastalarda en sık karşılaşılan ritim bozukluğu ise atriyal fibrilasyondur.

Dirençli aritmilerin görülmesi ile birlikte ejeksiyon fraksiyonunda azalma olması bir yıl içinde semptomatik kalp yetmezliği gelişeceğinin işareti olarak kabul edilir. Serum ferritin düzeyi >1,800 $\mu\text{g/L}$ düzeyine ulaşması miyokardiyal

demir birikimi başladığının bir göstergesi olarak kabul edilebilir. Kalpteki demir depolarını saptamak için miyokard biyopsisi yapılabilir ancak invaziv olması ve komplikasyonları nedeniyle tercih edilmemektedir. Miyokardiyal demir birikimi ölçümü için invaziv olmayan bir yöntem olan kardiyovasküler manyetik rezonans (MR) T2 kullanılır. Bu yöntem miyokardiyal demir ölçülmesi, ventrikül işlevlerinin belirlenmesi ve demir şelasyon tedavisine verilen kardiyak yanıtın değerlendirilmesi için altın standart haline gelmiştir (45, 46).

Klinik bulgu verdikten sonra kalpte geri dönüşümsüz değişiklikler olduğu için hastalar sıklıkla kısa sürede kaybedilmektedir. Kalp yetmezliği gelişen hastaların yarısından fazlasında yetmezlik geliştikten sonra beklenen yaşam süresi 3 aydan azdır ve üçte biri mortal seyreder (47). Bu nedenle tanının subklinik evrede konulması oldukça değerlidir. 10 yaşını geçmiş tüm hastalarda düzenli aralıklarla telekardiyografi, ekokardiyografi, 24 saatlik elektrokardiyografi monitorizasyonu, egzersiz radyonüklid sineanjiografi, yıllık kardiyak T2* MRG ile kardiyak durum değerlendirilmesi yapılmalıdır (48). Hastalardaki ekokardiyografi bulguları geç ortaya çıkmaktadır ve beklenen bulgu demir birikimine bağlı restriktif kardiyomyopati (49).

Kalp fonksiyonları bozulmuş hasta gruplarına transfüzyon öncesi hemoglobinin düzeyinin 10-11 gr/dl düzeyinde olacak şekilde sık sık düşük volümde transfüzyon yapılması önerilir. Ayrıca kalp yetmezliği olan hastalara 24 saatlik infüzyon ile desferrioksamin önerilmektedir. Uygun ve yeterli şelasyon tedavisi ile birlikte kardiyak düzelmeler gözlenmektedir (49).

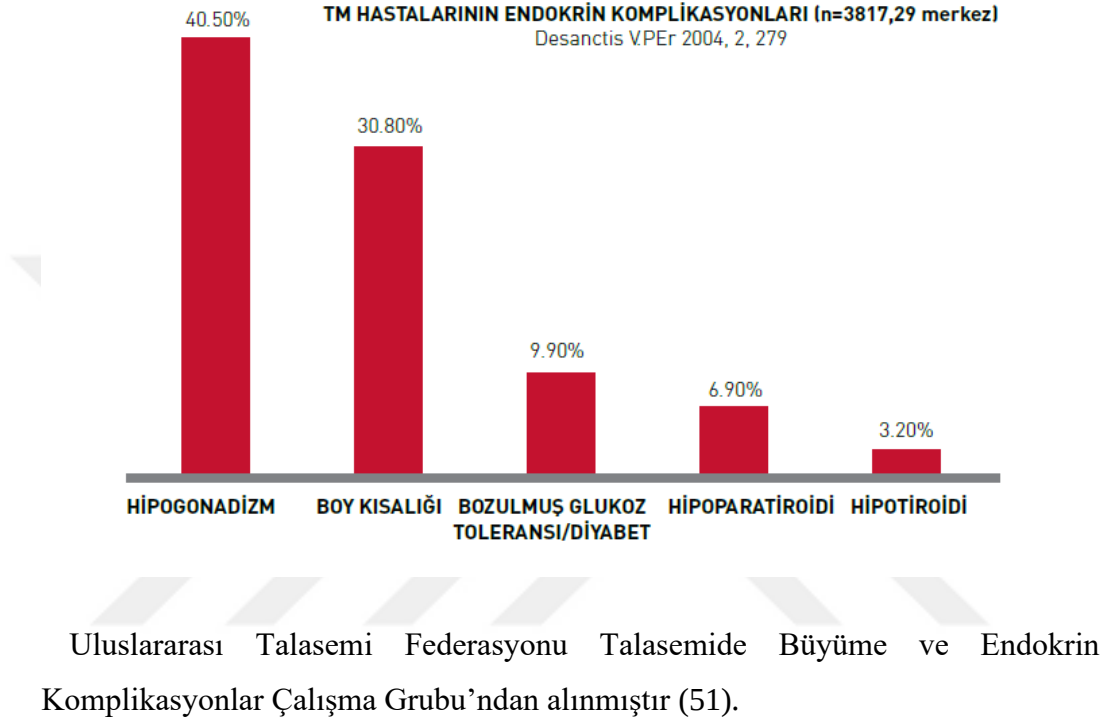
2.5.2.ENDOKRİN KOMPLİKASYONLAR

Talasemi majorlu hasta grubunda aşırı demir yükü ile ilişkili endokrinopati, kronik transfüzyon tedavisinin en sık bildirilen komplikasyonudur (50).

Uygun şelasyon tedavisinin erken başlanmasına rağmen, büyüme geriliği, seksüel maturasyonda gecikme ve infertilite gelişebilir. Endokrin komplikasyonların prevalansının belirlenmesi zordur. Bunun nedeni şelasyona başlama yaşı, şelasyonun tipi ve derecesi, transfüzyon öncesi hemoglobinin düzeyi ve iyi şelate edilmiş olgularda yaşam süresindeki uzamanın olgular arası farklılık

göstermesidir. Yirmi dokuz ülkeden 3817 TM olgusunun yer aldığı bir hasta örneğindeki endokrin komplikasyonlar şekilde gösterilmiştir (şekil 2.12) (51).

Şekil 2.12. Talasemide büyüme ve endokrin komplikasyonlar



Hipogonadotropik hipogonadizm (HH), talasemi majorlu hastalarda en sık görülen endokrin bozukluktur. Erken yaşlarda hipofiz bezinde ve gonadlardaki demir birikimi nedeni ile gelişir. Puberte öncesi dönemde hipotalamik-hipofiz-gonadal aks aktif olmadığı için tanı konması mümkün değildir. Erkeklerde gecikmiş, gelişmemiş veya durmuş pubertal seksüel gelişme; erişkin dönemlerinde azalmış libido, erektil disfonksiyon, bozulmuş spermatogenez şeklinde bulgu verirken kadınlarda ise gecikmiş puberte, sekonder seks karakter gelişimin olmaması ile bulgu verir. Azalmış gonadotropinler ve seks hormonları ile tanı konur. Tedavide hormon replasman tedavisi uygulanır. Bozulmuş fertilizasyonu olan hastalar için yardımcı üreme teknikleri kullanılır. Düzenli transfüzyon ve şelasyon tedavisi alan hastalarda HH görülme sıklığı azalmaktadır (52, 53).

Talasemide boy kısalığı yapan nedenler çok çeşitlidir. Bunlar arasında inefektif eritropoez nedeniyle gelişen kronik anemi, beslenme yetersizliği (çinko eksikliği), artmış demir birikimi nedeniyle gelişen kronik karaciğer hastalığı ve kardiyak yetersizlik, transfüzyona bağlı hepatit C, B, HIV gibi enfeksiyöz hastalıklar, endokrinolojik problemler (büyüme hormonu –IGF-1 aksında bozulma, hipofiz-gonadal aksta bozulma, hipotiroidi, hipoparatiroidi, diabetes mellitus), şelasyon tedavisinin iskelet gelişimi üzerine olumsuz etkisi ve psikososyal stres sayılabilir (54).

Hipotiroidi, genellikle ikinci dekada, anemisi ağır seyreden ve demir yükü fazla olan hastalarda, tiroid bezinde demir birikimine bağlı görülür. Düzenli transfüzyon ve uygun şelasyon tedavisi alan hastalarda hipotiroidi sıklığı düşüktür. Görülme sıklığı %6-16'dır (55). Serum ferritin konsantrasyonu ile tiroid fonksiyon bozukluğu arasında kuvvetli bir ilişki saptanmıştır (56). Orta-ağır hipotiroidide konstipasyon, kilo artışı, büyüme geriliği, konstipasyon, okul performansında gerileme, perikardiyal effüzyon, kalp yetmezliği görülebilir. On iki yaşından itibaren yıllık tiroid fonksiyonlarının izlenmesi önerilir. Tiroit fonksiyon testi bozukluğu olan hastalar erken dönemde yoğun şelasyon tedavisiyle geri döndürülebilir. Organ yetmezliklerinin şiddetine göre tedaviye cevap oranı değişmektedir (57).

Hipoparatiroidizm, daha az sıklıkta görülen bir endokrin bozukluktur. Hipokalsemiye bağlı parestezi, tetani bulgusu (Chvostek ve Trousseau) ve uzamış QT görülebilir. Serumda kalsiyum düşüklüğü dışında hiperfosfatemi, azalmış paratiroid hormon (PTH) ve 1,25 dihidroksi kalsiferol gözlenir (58).

Glukoz intoleransı ve takibinde gelişen diabetes mellitus, TM'li hastalarda kronik demir yükü, kronik karaciğer hastalığı, viral enfeksiyonlar ve genetik faktörlerin etkisi ile ortaya çıkan, yaygın görülen komplikasyonlardır. TM'li hastaların yaklaşık yarısında glikoz intoleransı mevcut iken, bu hastaların %10-20'sinde diabetes mellitus gelişir. Talasemide görülen glukoz intoleransı ve diabetesin esas nedenini kronik demir yüküne bağlı pankreatik beta hücre hasarı oluşturmaktadır (59). Talasemik DM hastalarında glisemik kontrolün takibi genel popülasyon ile benzerdir. Ancak, TM'de inefektif eritropoez, kısa eritrosit ömrü

ve sık kan transfüzyonları olduğu için 3 aylık kan şekeri düzeyi hakkında bilgi veren HbA1c güvenilir değildir. Bunun yerine bu hasta grubuna aylık fruktozamin değerlendirmesi yapılır (60).

Talasemi olgularında, değişen oranlarda biyokimyasal adrenal yetmezlik olduğu pek çok çalışmada gösterilmiştir, ancak klinik adrenal yetmezlik krizi çok nadirdir (60). Hayati tehlikesi olan akut adrenal yetmezlik riski nedeni ile yetişkinlerde yıllık bazal adrenocorticotropin hormon (ACTH) ve kortizol değerleri kontrol edilmelidir (61).

2.5.3. HEMATOLOJİK KOMPLİKASYONLAR

Eritrositlerin artan yıkımı ve inefektif eritropoez nedeniyle ortaya çıkan ekstramedüller hematopoez sonucunda dalakta retiküloendotelyal hiperplazi gelişir ve dalak hipertrofiye uğrar. Boyutları artan dalak, eritrositlerle beraber başka kan elemanlarını da yıkıma uğratmaya başlar. Pansitopeni ile kendini gösteren bu tabloya hipersplenizm adı verilir (62). β -talasemide splenomegali, kısmen kronik anemi ile başa çıkmak için kompensatuar bir reaksiyon olarak ortaya çıkmış olsada, hemoglobin düzeyi üzerinde olumlu etkisinden çok olumsuz etkisiyle ön plana çıkar. Splenektominin hemoglobin konsantrasyonunu iyileştirdiği ve transfüzyon ihtiyaçlarını ve toplam kan hacmini önemli ölçüde azalttığı gösterilmiştir (63).

Talasemi major hastalarında hiperkoagülabilitateye yatkınlık olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Birçok olguda iskemik ataklar, tekrarlayan arteriyel oklüzyon, pulmoner emboli ve venöz tromboemboliler saptanmıştır (64). Düzenli transfüzyon almayan, Hb <9 gr/dl olan, splenektomili ve kadın hastalarda tromboza daha sık rastlandığı bildirilmiştir (65, 66).

Düzenli aralıklarla alınan transfüzyonlar sonucunda hastalarda alloimmünizasyon meydana gelebilmektedir. İki yaşından sonra transfüze edilen hastalarda alloimmünizasyon riski yüksektir. Eğer hastaya düzenli transfüzyon programı başlanacak ise immuntolerans oluşmasını sağlamak için transfüzyonlara 2 yaşından önce başlanması önerilir (67, 68). Eritrosit antijenlerine karşı alloimmünizasyona yol açan antijenlerin başında Rh antijenleri ile Kell antijeni

gelmektedir. Alloimmünize olan olguda mutlaka Rh ve Kell uygunluğuna dikkat edilmelidir. Hastada bir antikor saptanmışsa başka bir anjijene karşı da antikor geliştirme riski yüksektir (69, 70).

İlk kan transfüzyonu uygulamasından önce genişletilmiş eritrosit antijen tanımlamasının yapılması, daha sonra oluşabilecek alloimmünizasyon sorunlarının çözümünde yardımcı olacaktır. Kullanılan eritrosit ürünü, en geç 14 günlük ve lökosit azaltılmış olmalıdır. Hastalar alloimmunizasyonu önlemek için fenotip uygun ABO, Rh (C, c, E, e) Kell uygun kan ile transfüze edilmelidir. Alloimmünizasyon değerlendirmesi için her transfüzyon öncesi antikor tarama ve tanımlaması yapılmalıdır (70).

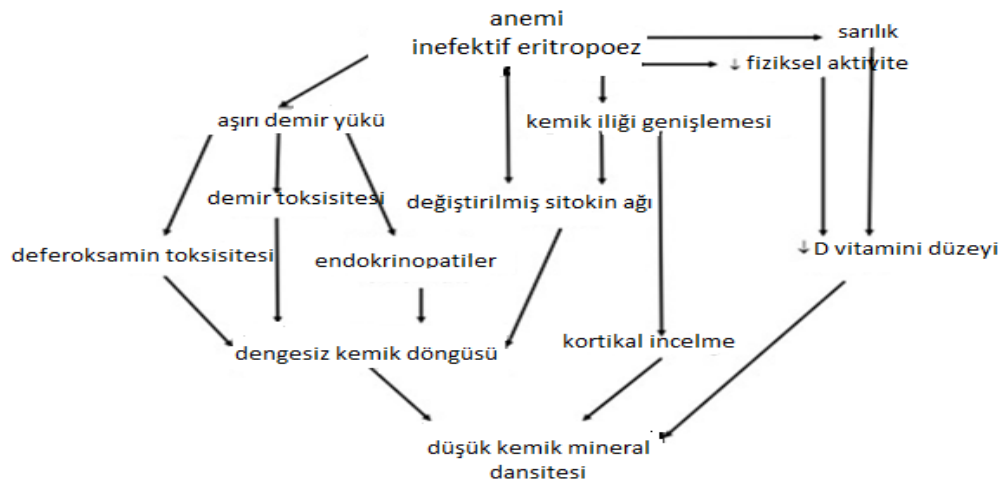
2.5.4.KEMİK İLE İLİŞKİLİ KOMPLİKASYONLAR

Osteopeni ve osteoporoz artmış kemik fraktürü riskiyle beraber talasemi majorlu hastaların %40-50'sinde görülen, hastaların hayat kalitelerini etkileyen bir komplikasyondur (71). Talasemi majörde yaşam beklentisinin artması nedeniyle osteoporoz önemli bir sorun olarak ortaya çıkmaktadır. Etyolojisi multifaktöriyeldir ve artmış kemik rezorpsiyonu ve bozulmuş yeniden şekillenme ile sonuçlanır (72). Kronik anemi ve inefektif eritropoez sonucunda ortaya çıkan kemik iliği ekspansiyonunun yol açtığı kortikal incelme, hipogonadizm, aşırı demir yüklenmesi, deferoksamin toksisitesi, kusurlu büyüme hormonu-insülin benzeri büyüme faktörü-1 aksı, çoklu endokrinopatiler, D vitamini eksikliği, azalmış fiziksel aktivite ve genetik faktörler kemik hasarının etyolojisinde rol oynar (şekil 2.13) (73).

Talasemi hastalarında osteoporozun geç teşhisi ve tedavinin gecikmesi, ağrıya, kırıklara ve spinal deformitelere neden olmaktadır. Multifaktöriyel olan bu morbiditenin potansiyel zararlarından korunmak için erken tarama, koruyucu önlemler ve tedavi önemlidir. Tanıda kemik mineral yoğunluğunu (BMD) gösteren dual enerji x-ışını absorbsiyometri (DEXA) altın standarttır. BMD ölçümünde DSÖ'nün kriterleri doğrultusunda T skorunun >-1 olması normal, -1 ve $-2,5$ arasında olması osteopeni, $-2,5$ altında olması osteoporoz olarak kabul edilir. Osteoporoz TM hastalarında morbiditenin önemli bir nedeni olduğundan

erken tanı için adölesan dönemden itibaren yıllık (65). Adölesan dönemden başlayarak yıllık DEXA ile BMD ölçümü yapılması önerilmektedir (72).

Şekil 2.13. Talasemi hastalarında düşük kemik mineral yoğunluğunun patogenezi (73).



Talasemi hastalarında kronik karaciğer hastalığının gelişmesindeki diğer önemli sebep ise sık kan transfüzyonuna bağlı viral hepatitlerdir. Hepatit B ve Hepatit C virüsleri (HCV), koruyucu önlemler ile yeni olgu sayısında azalma görülmekle birlikte halen TM hastaları için önemli bir sorun olmaya devam etmektedir (75). Bu yüzden TM tanısı konulan bir hasta hemen HBV açısından tetkik edilmeli ve aşılı değilse aşılama programı başlatılmalıdır. TM hastalarında karaciğerde demir

birikimi olması nedeniyle kronik hepatit C enfeksiyonu daha ağır seyreder. Ayrıca hepatit C virüsü (HCV) tedavisinde kullanılan ribavirin hemoliz yaptığı için TM hastalarındaki anemiyi derinleştirerek transfüzyon ihtiyacını artırır (58). Bu nedenle HCV enfeksiyonu olan talasemi hastalarında demir birikimi kontrolü daha da etkin yapılmaya çalışılmalıdır.

Hepatik komplikasyonların takibi için hastalarda en az 3 ayda bir karaciğer fonksiyon testlerine bakılmalıdır. Karaciğer demir birikimi seri ferritin ölçümleri ve non invazif yöntem olan karaciğer MR ile düzenli aralıklarla kontrol edilmelidir. Hepatik yetmezlik düşünülen olgularda serum transaminazları, batın USG, MR ile yeterli bilgi elde edilemezse o zaman bu hastalara karaciğer biyopsisi planlanmalıdır.

2.5.6.RENAL KOMPLİKASYONLAR

Talasemi hastalarında 1975'ten beri, artmış böbrek kan akımı, idrar konsantrasyon defekti ve renal tübüler asidoz gibi böbrek fonksiyon bozukluğu belirtileri bildirilmiştir. 613 hastanın dahil edildiği, transfüzyon bağımlı beta talasemi hastalarında komplikasyon sıklığını araştırmak için yapılan bir çalışmada renal komplikasyonlar hastaların %1.8 inde saptanmıştır (76).

Beta talasemi hastalarında gelişen tübüler ve glomerüler disfonksiyonun aneminin şiddetine, kan transfüzyonu sıklığına ve demir yüküne bağlı olabileceği ile ilişkilendirilmiştir (77).

2.5.7.ENFEKSİYONLAR

Transfüzyon bağımlı talasemilerde, 2000'li yıllardan önce enfeksiyon ve buna bağlı komplikasyonlar en sık ikinci ölüm sebebi olarak bildirilmekteydi (49). Enfeksiyonların, tedavi sonrasında kısmen demir birikiminin neden olduğu kardiyak ölümlerin azalmasına bağlı olarak, batılı ülkelerde en sık ölüm nedeni haline geldiği gösterilmiştir (78).

Transfüzyona bağımlı talasemilerde allojenik eritrosit süspansiyonu; transfüzyon ile bulaşan enfeksiyonların geçiş riski için doğrudan ve transfüzyonla ilişkili immun modülasyon (TRIM) ve aşırı demir birikimi için dolaylı riskleri

içeren önemli bir yük oluşturmaktadır (79-81). Depolama öncesi lökosit azaltılmış, 14 günü geçmemiş ürün ile yapılan eritrosit süspansiyonunun transfüzyonu, enfeksiyonları önlemede terapötik yarar sağlayabilir (74). Hastalığın inefektif eritropoez, hemoliz ve anemi gibi altta yatan patofizyolojik mekanizmaları da immun sistem üzerine olumsuz etkilerde bulunarak enfeksiyonlara yatkınlık yaratabilir (82). Ayrıca demir şelasyon tedavisi, splenektomi, santral venöz kateterler ve kök hücre nakli gibi diğer terapötik yaklaşımlar, morbidite ve mortalite ile sonuçlanan enfeksiyöz komplikasyonlara katkıda bulunabilir.

Transfüzyona bağımlı talasemilerde transfüzyon ile enfeksiyon bulaşma riski diğer çoklu transfüze edilen hastalardan farklı değildir. Eritrosit süspansiyonu yolu ile en sık bulaşan enfeksiyon ajanlar Hepatit C virusu, hepatit B virüsü (HBV), insan immun yetmezlik virüsü (HIV) ve sifilizdir. Transfüzyon bağımlı tüm talasemi hastaları HBV'ye karşı aşılanarak korunmalıdır. Hastalar yıllık olarak HCV ve HIV gibi transfüzyonla geçen enfeksiyonların yanısıra aşı ile kesin korunma sağlanamadığı için HBV açısından da tetkik edilmelidir. Anti-HBs titreleri düşerse ek doz aşı planlanmalıdır (83).

Transfüzyonel demir yükünün, protozoa, mantar, gram pozitif ve negatif bakteri gruplarının yaşamak ve çoğalmak için demire ihtiyaç duymaları nedeniyle, demir yüklenmesinin enfeksiyona yatkınlık açısından bir risk faktörü olduğu ileri sürülmektedir. *Yersinia enterocolitica*, *Klebsiella* türleri, *Escherichia coli*, *Streptococcus pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Listeria monocytogenes* ve *Legionella pneumophila* gibi bazı patojenlerin fazla demir varlığında virulans ve patojenitelerinin arttığı gösterilmiştir (84). Virüslerin demire ihtiyacı olmamasına karşın, yapılan çalışmalar, demirin viral enfeksiyonların riskini arttırdığını ve HCV'de antiviral tedaviye klinik yanıtı bozduğunu bildirmektedir (85, 86). Ayrıca demir yükü, HIV-1 enfeksiyonunun daha hızlı ilerlemesi ve kötü prognozuyla ilişkilidir (87). Kontrollü çalışmalar olmamasına karşın demir yükünün kontrol altına alınması enfeksiyonlara karşı terapötik fayda sağlayabilir (74).

Dalak, kan kaynaklı enfeksiyonlar için bir fagositik filtre olarak görev yapar, ayrıca antikor üreterek immun savunmada çok önemli bir fonksiyona sahiptir.

Talasemide enfeksiyonlara yatkınlıkta splenektomi önemli bir role sahiptir (88). Splenektomi sonrası en sık görülen enfeksiyonlar, S. Pneumonia, H. influenza tip B ve N.Meningitis'in yol açtığı fulminan sepsis, menenjit ya da pnömoni olarak tanımlanmaktadır. Splenektomi sonrası bu enfeksiyonların riski genel popülasyona göre 50 kat artar ve yaşam boyu artmış risk devam eder (89).

Desferoksamin şelasyonu, fulminan Yersinia spp sepsis enfeksiyonlarına eğilimi artırmaktadır (90). Ateşli hastalıklar sırasında önlem olarak, ateşli hastalığın DFO'ni siderofor olarak kullanan bir patojen nedenli olup olmadığı anlaşılncaya kadar veya enfeksiyon kontrol altına alınıncaya kadar, DFO'nin geçici olarak kesilmesi kuvvetle önerilir (74).

2.6.TALASEMİLERDE TEDAVİ

2.6.1.TRANSFÜZYON TEDAVİSİ

Talasemi major'de tedavinin en önemli kısmını düzenli yapılan transfüzyonlar içermektedir. Talasemi hastalarında düzenli bir kan transfüzyonunun amacı; doku oksijenlenmesini sağlayacak, büyümeyi engellemeyecek, kemik iliğindeki inefektif eritropoezi baskılayabilecek hemogloblin düzeyinin sağlanmasıdır. Aynı zamanda fiziksel aktivitenin artırılması, splenomegalinin önlenmesi, gastrointestinal demir emiliminin azaltılması amaçlanır (70, 91, 92). Düzenli transfüzyon tedavisi, talasemili hastalarda yaşam kalitesini artırır.

Talasemi tanısını yeni alan bir olguda, en az 2 hafta ara ile yapılan 2 farklı kan sayımında, enfeksiyon gibi diğer etkenler dışlandıktan sonra, hemogloblin değeri 7 g/dL'nin altında ise bu hasta grubuna düzenli transfüzyon programı başlatılmalıdır. Ama transfüzyon kararını vermek için hemogloblin değeri tek başına yeterli olmayabilir. Hastanın hemogloblin değeri 7g/dL'nin üzerinde olmasına rağmen hastada yüz değişiklikleri (burun kökü basıklığı, frontal belirginleşme, maksiller genişleme, kule kafa), büyüme geriliği, patolojik kırıklar, inefektif eritropoez bulguları ve progresif splenomegali bulguları varsa bu hasta grubuna da düzenli transfüzyon programı başlatılmalıdır (67).

Çocuk hastalarda transfüzyon öncesi hemogloblin değerinin 9-10.5 g/dL arasında tutulması sağlanarak ortalama hemogloblin düzeyinin 12gr/dl (max 14gr/dl) olması hedeflenir (109,110,111). Bu hedef için de 2-4 hafta aralıklarla yaklaşık 10-15 ml/kg eritrosit süspansiyonu ile transfüzyon önerilmektedir. Bu transfüzyon rejimi, normal büyüme-gelişme ile normal fiziksel aktiviteye olanak sağlarken, kemik iliği aktivitesini baskılar ve transfüzyon ile ilişkili demir birikiminin en aza inmesini sağlar (112,113). Eğer hastada eşlik eden kalp hastalığı, kemik iliği baskılanması gibi eşlik eden patolojiler de varsa transfüzyon öncesi hemogloblin değerinin 11-12 gr/dl düzeylerinde tutulması hedeflenmelidir. Hiperviskozite gelişmemesi için transfüzyon sonrası hemogloblin seviyesi 14-15 gr/dL'yi aşmamalıdır (67).

Splenektomi yapılmamış olan hastaların transfüzyon gereksinimleri, splenektomi yapılmış olanlara göre daha fazladır. Splenektomi yapılmamış talasemi majör olgularındaki ortalama transfüzyon gereksiniminin (0.43 mg/kg/gün), splenektomi yapılmış olanlardan (0.33mg/kg/gün) %30 daha fazla olduğu saptanmıştır (93).

Kan transfüzyonu sonrasında hemoglobin değerinin dalağı alınmış hastalarda 1 g/dl/hafta, dalağı alınmamış hastalarda ise 1.5 g/dl/hafta düşmesi beklenir. Eğer daha hızlı düşüyorsa; hipersplenizm, hepatomegali, eritrositlere karşı alloimmünizasyon, kanama, enfeksiyonlara bağlı artmış kan yıkımı gibi diğer nedenler araştırılmalıdır (94).

Transfüzyon bağımlı olmayan talasemi hastalarında ise transfüzyon tedavisinin rolünü değerlendiren klinik çalışmalar eksik olsa da transfüze edilen olgularda; bacak ülserleri, trombotik olaylar, pulmoner hipertansiyon, sessiz beyin enfarktleri ve ekstramedüller hematopoetik psödotümör gibi komplikasyonların anlamlı olarak daha az görüldüğü ortaya konmuştur (95). Yetmezlik bulguları ile gelen ve şiddetli anemisi (hemoglobin düzeyi <5 g / dl) olan hastalar transfüze edilmelidir. Eğer acil durum yoksa şiddetli anemi de olsa hasta kompanse durumdaysa gözlenmelidir. Hemoglobin düzeyi, ağır anemisi olan hastalarda dışında, transfüzyon tedavisinin başlatılması için bir gösterge olmamalıdır (70).

İlk kan transfüzyonu yapılmadan önce; viral seroloji ile HBsAg, Anti-HCV, Anti-HIV ve Anti-HAV taranmalıdır. Hastanın HBV ve HAV için bağışıklık durumu belirlenmelidir. Yapılabiliyorsa genişletilmiş eritrosit antijen Rh(C,c,E,e), Kell, Jka, Jkb, Fya, Fyb, MNS için tanımlama yapılmalıdır. Her 6 ayda bir viral seroloji kontrol edilmelidir (70).

Hastalar febril hemolitik transfüzyon reaksiyonu, alıcının HLA alloimmünizasyonu ve transfüzyon ilişkili enfeksiyonları önlemek için lökosit filtresinden geçirilmiş, en geç 14 günlük eritrosit süspansiyonu ile transfüze edilmelidirler. Tekrarlayan, ciddi alerjik transfüzyon reaksiyonu gelişen veya immünglobulin A(IgA) eksikliği olan hastalara yıkanmış eritrosit süspansiyonu verilmesi uygun olacaktır (74). Hastalar alloimmünizasyonu önlemek için fenotip

uygun ABO, Rh (C, c, E, e) Kell uygun kan ile transfüze edilmelidir. Mümkünse genişletilmiş fenotip uygun (D, C, c, E, e, K + duffy, kidd, lewis, MNS) eritrositler ile transfüze edilmelidir.

2.6.2.ŞELASYON TEDAVİSİ

Talasemili hastalarda, eritrosit transfüzyonları sonucu veya gastrointestinal yoldan demir emiliminin artmasıyla vücut demir yükü artar. Talasemi majörde kan transfüzyonları demir birikiminde ana neden iken, transfüzyona bağlı olmayan talasemilerde artmış gastrointestinal demir emilimi daha ön plandadır. İnsan vücudunda fazla demiri atacak bir mekanizma olmadığından, TM hastalarında düzenli kan transfüzyonları sonucunda aşırı demir birikimi kaçınılmazdır. Demir birikimi birçok dokuda toksik olup, kalp yetmezliği, siroz, karaciğer kanseri, büyüme geriliği ve birçok endokrin bozukluğa neden olmaktadır.

Şelasyon tedavisi, şelatörlerle idrar ve gaitadan demir atılımını arttırarak, kan transfüzyonlarının neden olduğu demir birikimini azaltmayı hedefler. Hasta düzenli transfüzyonun birinci yılını doldurduğunda ve/veya 12-15 transfüzyon sonrası ve/veya serum ferritini 1000ng/ml düzeyine ulaştığında demir şelasyonunun başlanması önerilmektedir (92).

Endikasyonu olan ve yaygın olarak kullanılan üç çeşit farklı ilaç bulunmaktadır. Bunlar desferoksamin, deferipron ve deferasirokstur. Bu ajanların, kullanım yaşı, dozu, uygulama yolları, yarılanma ömürleri, yan etkileri, izlem ve maliyetleri ile ilgili özellikler aşağıda bulunmaktadır (şekil 2.14).

Şekil 2.14. Talasemili hastalarda kullanılan demir şelatörleri (96).

	Desferoksamin (DFO)	Deferipron (DFP)	Deferasiroks (DFX)
Doz	25–60 mg/kg/gün (Günlük doz maksimum 60 mg/kg/gün)	75-100 mg/kg/gün (Maksimum 100 mg/kg/gün)	20-40 mg/kg/gün Tek doz maksimum 30 mg/kg/gün)
Yaş	> 2 yaş	> 3 yaş	> 2 yaş
Uygulama	Parenteral (Subkütan veya intravenöz) 8–12 saat, 5 -7g/hafta	Oral (tablet-süsp.) 3 dozda	Oral (suda çözünen tablet) Tek dozda
Yarılanma ömrü	20–30 dak	3–4 saat	8–16 saat
Yan etki	Lokal reaksiyonlar, oftalmolojik, işitsel, büyümede gecikme, alerjik, ciddi enfeksiyonlar.	Gastrointestinal bozukluklar, agranülositoz/ nütropeni, artralji	Gastrointestinal bozukluklar, döküntü, hafif ilerleyici olmayan kreatinin artışı, oftalmolojik, işitsel
Maliyet	Yüksek	Düşük	Düşük
İzlem	Yılda bir kez işitsel ve görsel ölçüm, ALT takibi, kreatinin ve idrarda protein	Haftalık tam kan sayımı ve aylık ALT ölçümü	Ayda bir kez serum kreatinin, ALT, Total, direk bilirubin ve hemogram tayini

İlk geliştirilen ilaç Desferoksamin'dir (DFO). Diğer ilaçların etkinliği bu ilaca göre kıyaslanır. Deferosiroks'un (DFX) etkinliği Desferoksamin'e (DFO) göre daha iyidir ancak daha yoğun tedavi durumunda kombinasyon gerekebilir. Gelişmiş ülkelerde kullanımı daha kolay olduğundan ilk tercih olarak deferosiroks kullanılmaktadır. Deferipron (DFP) karaciğer demir birikimi konusunda yeterli olmadığından ve sadece idrar ile atıldığından ilk tercih olmamaktadır (97). Deferipron tedavisi kardiyak demir birikimi durumunda tek başına veya kombine olarak kullanıldığında belirgin olarak diğer ajanlara üstünlük sağlar (98).

Düzenli transfüzyon alan hastalarda serum ferritin düzeyi 500'ün altına indiğinde, şelatör toksisite bulguları gelişmedikçe, şelatör dozu düşürülmeli ancak tedavi kesilmemelidir (92).

Şelatörlerin yan etki profillerine ve izlemlerine daha yakından bakacak olursak:

(Yan etkilerin yanlarında yazan şelatörler, ilgili yan etkinin en çok görüldüğü şelatörleri göstermektedir)

İşitme: DFX ve DFO kullananlarda, şelatör tedavisi öncesi işitme muayenesi yapılmalıdır. İşitme muayenesi 6 ayda ve işitme testi yılda bir tekrarlanmalıdır. Yeni başlayan işitme azlığı ve çınlama uyarıcı olmalıdır. Erken fark edilmesi halinde geri dönüşlü olabilir (99).

Görme: DFX ve DFO kullananlarda, özellikle yüksek dozlarda görmede azalma görülebilmektedir. Altı ayda bir görme muayenesi önerilir.

Nefrotoksisite: DFX ve DFO kullananlarda, kreatinin/BUN, üre, protein ve kreatinin değerlerine her üç ayda bir bakılmalıdır. Kreatinin seviyesi normalin iki katına çıkınca ilaç kesilmelidir. Normalin %50'si kadar artış durumunda ilaca ara verilmeli, %33-50 arasında artış olduğunda ise doz azaltılmalıdır. İdrar protein/kreatinin oranı 0,6 mg/mg'dan fazla olduğunda da tedaviye ara verilmelidir (36).

Büyüme: DFO kullananlarda, düzenli aralıklarla boy ve kilo artış hızı takip edilmelidir. Oturma halindeki boyun toplam boya oranı omurga hasarlarını erken fark etmek için faydalı olacaktır (100).

Hepatotoksisite: DFX, DFO, DFP kullananlarda, altı ayda bir karaciğer fonksiyon testlerine bakılmalıdır. ALT seviyesi normalin 5 katından fazla ise şelatör tedavisine ara verilmelidir.

Artropati: DFP tedavisi alanlarda artropati gelişirse ilaç kesilmeli ve düzelince düşük dozdan tekrar başlanmalıdır.

Hematolojik: DFP, DFX alan hastalarda ciddi nötropeni açısından tedavinin ilk aylarında haftalık hemogram takibi yapmak uygun olacaktır. Nötrofil sayısı

1500/mm³ altında ise tedaviye birkaç hafta ara verilmelidir. DFP ve DFX alan hastalarda ateşli dönemlerde nötropeni açısından hemogram bakılmalıdır. DFX alanlarda trombositopeni ve beklenenden fazla anemi görülebilir. Trombosit değeri 50.000/mm³ altında olanlarda DFX tedavisi uygun değildir (36).

Enfeksiyon riski: DFO alan hastalarda artmış oranda mukormikozis (Zygomycosis), Yersinia ve Vibrio vulnificus enfeksiyonu riski vardır. Bunun nedeni intravenöz verilen bu ilacın kanda siderefor denen şelat oluşturmaları ve bu tür organizmaların bu şelatların içindeki demiri çoğalmak için kullanabiliyor olmasıdır. Oral şelatörlerde bu yan etki gözlenmemiştir (101).

Çinko seviyesi: DFP kullananlarda, çinko seviyesi özellikle diyabetik olan hastalarda düşebilir. Deferipron alan büyüme gelişme geriliği de olan DM hastalarında 3-6 ayda bir çinko seviyesi ölçülmelidir.

2.6.3.SPLENEKTOMİ

Transfüzyon bağımlı/bağımsız talasemilerde ortak patofizyolojik sonuç başlıca dalakta olmak üzere retiküloendotelial sistemde eritrositlerin artmış yıkımı ve bunun neticesinde gelişen dalak büyümesidir (splenomegali). Splenektomi gereksinimi talasemi hastalarının çoğunda olmaktadır (şekil 2.15). Transfüzyona bağımlı talasemi hastalarında splenektominin temel amacı kan yıkımını ve transfüzyon gereksinimini azaltmak, böylelikle vücutta biriken demiri azaltmaktır (102).

Splenektomi; çocuklarda fatal enfeksiyon riski nedeniyle erken çocukluk çağında önerilmemektedir. Bu işlem genellikle beş yaşından sonra yapılmalıdır.

Yapılan çalışmalar sonucunda, splenektomi sonrası hayatı tehdit eden enfeksiyonlara ek olarak, venöz tromboz ve pulmoner hipertansiyon risklerinin de artmış olması nedeniyle tüm rehberlerde splenektomi belirli endikasyonlarla sınırlandırılmıştır (103).

Şekil 2.15. Splenektomi Endikasyonları (74).

Endikasyon	Yorum
Demir şelasyon tedavisi ile yeterince kontrol edilemeyecek düzeyde artmış kan gereksinimi	Yıllık (%75 hematokritli) transfüzyon volümünde artış (200-220 ml/kg/yıl) Alloimmunizasyon, eşlik eden enfeksiyonlar ve yetersiz transfüzyon tedavisi dışlanmalıdır
Hipersplenizm	Sitopeniler
Semptomatik splenomegali	Sol üst kadranda ağrısı ya da erken doyumluk hissi gibi eşlik eden belirtiler Olası splenik rüptür riski için endişe uyandıracak düzeyde masif splenomegali

Splenektomi sonrası postoperatif dönemde trombositoz sık görülür ve platelet sayısı 1.000.000-2.000.000 /mm³ seviyelerine ulaşabilmektedir. Tüm rehberler, trombositozu olan hastalarda perioperatif dönemde tromboprofilaksi yapılmasını önermektedir.

Splenektominin başlıca komplikasyonları; sepsis, trombofili, pulmoner hipertansiyon ve demir yüklenmesidir.

Splenektomi sonrası uzun dönemde görülen en önemli risk faktörü, hayatı tehdit eden sepsistir. Splenektomili hastalarda rastlanan, enfeksiyona en sık neden olan patojenler, Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae tip b ve Neisseria meningitidis olup bu enfeksiyonları geliştiren splenektomili hastalarda mortalite oranları yüksektir (104). Bu nedenle bu etkenlere karşı operasyondan 2 hafta önce ve operasyon sonrasında her 3-5 yılda bir immunoprofilaksi yapılması önerilir. Bunlar dışında da yıllık influenza aşılması önerilmektedir (74).

Talasemili hastalarda tromboembolik komplikasyon riski artmıştır ve bu risk splenektomili hastalarda daha da yükselmektedir. Bunun başlıca nedenlerinden biri, değişikliğe uğramış eritrosit ve eritroblastların üzerindeki anyonik fosfolipidlerin prokoagulan etkilerinin olması ve hücrelerin dalak yokluğunda dolaşımında dramatik olarak artış göstermesidir (66, 105).

Talasemi majorlu pek çok hastada dalağın boyutu ve demir yükü karaciğerinkine yaklaşır ve bu durum dalağın demirin biriktiği major organlardan

biri olduğuna işaret etmektedir. Splenektomi sonrasında vücudun total demir depolama kapasitesi azalır. Demir, etkin olarak şelate edilmez ise, karaciğer, kalp ve diğer organlara yönlendirilecek ve bu organlardaki demir birikimi artacaktır (106).

Bir çalışmada, splenektomili hastaların, splenektomisiz hastalarla karşılaştırıldığında daha yüksek oranda myokardial demir birikimine sahip oldukları tespit edilmiştir (106).

2.6.4. HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE TRANSPLANTASYONU

Talasemi majörün uygulanabilir tek küratif tedavi seçeneği hematopoetik kök hücre transplantasyonudur (HKHN). Beta talasemili hastalarda başarılı ilk transplantasyon Thomas ve arkadaşları tarafından 1981 yılında hiç transfüzyon almamış 14 aylık bir erkek hastaya tam uyumlu kız kardeşinden yapılmıştır (107). İlk transplantasyondan sonra Pesaro grubu 1000'den fazla TM'li hastaya HLA doku grubu uygun kardeşten HKHN yapılmıştır. Pesaro Merkezi'nin kayıtlarına göre, 900 nakil yapılan hastada 20 yıllık talasemisiz yaşam oranı %73 bulunmuştur (108). Son yıllarda, graft versus host hastalığı için daha iyi profilaksi, sitomegalovirus enfeksiyonlarına karşı daha etkin tedavi, gelişmiş aseptik teknikler, daha iyi HLA doku tiplleme çalışmaları, sistemik antibiyotik tedavilerindeki gelişmeler gibi birçok faktör, HKHN sonuçlarında belirgin iyileşmelere sebep olmuştur (109). Bu gelişmeler ile birlikte TM'de tam kür oranı %80-90'lara ulaşmıştır.

Seksenli yıllarda Pesaro grubu 17 yaşından küçük hastalarda transplant sonuçlarını önceden tahmin etmek için prognostik bir şema geliştirmiştir (110). Bu prognostik şema, demir yükü ile ilgili üç değişkeni kapsamaktadır:

1. Transplantasyon öncesi alınan şelasyonun yaşam boyunca kalitesi (düzenli / düzensiz)
2. Hepatomegali (kosta sınır altında 2 cm'den fazla büyüme olarak tanımlanmıştır)
3. Karaciğer biyopsi sonucunda pre-transplant fibrozis varlığı

Bu değişkenlere göre hasta 3 gruba ayrılmaktadır:

1. Düşük risk grubu (Class I): Risk faktörlerinden hiçbirisi yok

2. Orta risk grubu (Class II): 1 veya 2 risk faktörü olanlar

3. Yüksek risk grubu (Class III): Her 3 risk faktörüne sahip olanlar

Pesaro grubunun transplantasyon serisi değerlendirildiğinde genel yaşam ve talasemisiz yaşam oranlarının 3 grup arasında farklılıklar gösterdiği görülmüştür. Genel yaşam ve talasemisiz yaşam sırasıyla, düşük risk grubunda %94 ve %87, orta risk grubunda %84 ve %81, yüksek risk grubunda ise %70 ve %58 olarak bulunmuştur (109).

Lucarelli ve arkadaşlarının “Pesaro kriterleri” olarak bilinen hastaları transplantasyon öncesi değerlendirme kriterleri birçok merkez tarafından uygun bulunarak günümüzde yaygın olarak kullanılmaktadır. Hastaları transplantasyona hazırlama aşamasında kullanılan hazırlayıcı rejimler bu sınıflama göz önünde tutularak belirlenmektedir.

Geniş kemik iliği mesafesi ve çoklu transfüzyon nedeniyle talasemi majorlu hastalarda myelosupresyon ve immünsupresyon önem taşımaktadır. Günümüzde talasemi majorlu olgularda en yaygın kullanılan busulfan (BU) içeren hazırlama rejimleridir. Pesaro deneyiminde hazırlama rejimi olarak genelde BU 14 mg/kg ve siklofosfamid (CY) 200 mg/kg kullanılmıştır. Bu protokol ile yüksek riskli olgularda yüksek rejeksiyon/talasemiye dönüş ve mortalite görülmesi sonrasında talasemik klonların daha iyi eradikasyonu ve daha güçlü immünsüpresyonu amacıyla BU (14 mg/kg) ve CY (160 mg/kg)'e hidroksiüre, azathioprine ve fludarabin ekleyerek oluşturdukları yeni hazırlayıcı rejim (protokol 26) ile

rejeksiyonu %30 dan %8 e indirdiklerini bildirmişlerdir (111). <4 yaş olgularda yüksek rejeksiyon riski nedeniyle BU ve CY tedavisine thiotepe 10 mg/kg eklenmesini öneren çalışmalar da mevcuttur (112).

Son yıllarda toksisiteyi azaltacak yeni tedavi protokolleri konusunda çalışmalar yapılmaktadır. Bernardo ve arkadaşları akraba dışı donör ağırlıklı 60 olguda treosulfan, thiothepa ve fludarabin den oluşan protokol ile greft yetmezliğini (GF) %9, transplant ilişkili mortaliteyi (TRM) ise %7 olarak bildirmişlerdir (113). Azaltılmış yoğunlukta tedaviler ile yapılan nakillerde ise TRM azalmış olarak bulunmuş fakat GF riskinin daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (114, 115).

HKHN yapılan talasemi majorlu olgularda GVHH profilaksisi için genellikle siklosporin A ve methotraxate (MTX) verilmektedir.

HKHN, HLA tam uyumlu kardeşten ya da HLA Class I ve Class II lokuslarının her ikisi için de yüksek uygunluk sağlandığında akraba dışı donörden yapılabilir (74). Kök hücre kaynağı olarak sıklıkla kemik iliği kullanılmakla birlikte son yıllarda periferik kan ve kordon kanı da kök hücre kaynağı olarak kullanılmaktadır.

Periferik kandan kök hücre toplanması işleminin ayaktan yapılabilmesi ve donörün hastanede kalma gereksinimi olmaması önemli bir avantajdır. Ayrıca transplantasyon sonrasında nötrofil ve trombosit engraftmanlarının kemik iliği transplantasyonuna oranla daha erken dönemde olduğunu gösteren birçok çalışma yayınlanmıştır. Hastanın hastanede kalış süresinin de daha az olması nedeniyle periferik kök hücre transplantasyonunun kemik iliği transplantasyonuna oranla daha az maliyetli olduğu kabul edilmektedir (74, 116-119). Buna karşılık periferik kök hücre kullanılan olgularda kronik GVHH riskinin daha yüksek olduğu bilinmektedir. Ancak hastalısız yaşam ve genel yaşam yönünden kemik iliği kullanılan olgular ile arasında fark bulunamamıştır (120).

Kök hücre kaynağı olarak kordon kanı kullanılan transplantasyonlarda verilecek kök hücre miktarının kısıtlı olması nedeniyle kordon kanı ile yapılan nakillerde engraftman daha geç ve greft yetmezliği daha sıktır. Bu nedenle çoğu olguda kardeş kordon kanı ile birlikte kemik iliği kombine olarak kullanılmaktadır. Bu

yöntemle Türkiye’den de kısıtlı sayıda hastaya transplantasyon yapılmıştır. Diğer yöntemlerdeki başarılı sonuçlar nedeniyle kordon kanının talasemili hastalarda kök hücre kaynağı olarak kullanımı tartışmalıdır (121).

Transplantasyon sonrası dönemde hastanın demir yükü dikkatle izlenmelidir. Transfüzyon almamasına rağmen transplantasyon sonrası dönemde serum ferritini uzun süre yüksek kalmakta ve komplikasyonlara neden olabilmektedir. Angelucci ve arkadaşları desferroxamine tedavisi ve flebotomi ile demir yükünün başarılı bir şekilde azaltılabildiğini göstermişlerdir (122, 123).

Kimerizm, genetik olarak farklı olan iki hücre grubunun aynı organizmada bulunması durumudur. Kimerizm analizi, allojeneik kök hücre nakli sonrası kalan alıcı hücrelerinin miktarını tespit etmek amacıyla yapılan bir testtir. Kimerizm allo-kök hücre transplantasyonlarından sonra greftin kabulü ya da reddinin takibinde yol göstericidir. Kimerizm takibi rutin olarak transplantasyon sonrası 1,3,6. ve 12. aylarda daha sonra yıllık olarak yapılmalıdır.

Kimerizm izleminin bir diğer önemli yanı ise erken dönemde progresif kimerizm düşmesi gözleendiğinde grefte destek için bazı uygulamalar yapılabilmesidir. Böyle bir durum gözleendiğinde öncelikle immünsupresif tedavinin kesilmesi önerilir. İkinci olarak ise donör lenfosit infüzyonu (DLI) uygulanabilir.

Allo-kök hücre naklinden sonra görülen kimerizm verici ve alıcıdan köken alan hücrelerin varlığına göre değişik şekillerde gelişebilir. Alıcının hematopoetik dokularında verici kaynaklı hücrelerin $>95\%$ bulunması tam kimerizm olarak adlandırılır ve verici hematopoezinin konağına yerini aldığına işaret eder. Alıcıda verici kaynaklı hücrelerin $5-95\%$ arasında bulunması ise mikst kimerizm olarak ifade edilir, lenfositler gibi hücresel kompartmanlarda hem verici hem de alıcı hücrelerin varlığını gösterir (124).

Beta talasemili olgularda transplantasyon sonrası dönemde periferik kanda normal ve talasemik hücre popülasyonunun varlığı ile karakterize olan mikst kimerizm oldukça sık görülmektedir. Mikst kimerizm tesbit edilen olgularda iki yıl içinde rejeksiyon görülme sıklığı daha yüksektir. Buna karşılık her iki hücre

populasyonu karşılıklı tolerans ile normal yaşamlarını sürdürerek olgunun transfüzyona gereksinimi olmaksızın Hb düzeyini kabul edilebilir sınırlar içinde devam ettirebilmektedir.

Beta talasemili hastalarda mikst kimerizm durumu stabil kaldığı ve değişmediği sürece, alıcıda %20 düzeyinde donör hücresi varlığı bile hastanın Hb düzeyini kabul edilebilir sınırlar içinde tutarak transfüzyon gereksinimi olmadan hastanın normal yaşamını devam ettirebilmesi için yeterli olabilir (108).

Pediyatrik Hematoloji Derneği, Pediyatrik KİT Alt Komitesi de “Çocukluk Çağı Hastalıklarında Ulusal Kemik İliği Transplantasyon Endikasyonları” raporunda doku tipi uygun kardeşi olan tüm hastalara demir yüküne bağlı doku hasarı ve hepatit komplikasyonları gelişmeden önce erken dönemde, allogeneik hematopoetik kök hücre transplantasyonunu rutin olarak kuvvetle önermiştir.

2.7.ABO UYUMSUZ ALLOJENİK HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE TRANSPLANTASYONU

Başarılı bir allojenik kök hücre transplantasyonu için HLA uyumu kritik öneme sahipken ABO uyumsuzluğu transplantasyon başarısı için engel değildir. Çünkü HLA antijenleri immatür pluripotent kök hücrelerde eksprese edilirken ABO kan grup antijenleri pluripotent veya erken hematopoetik progenitör hücrelerde eksprese edilmezler.

Uygun kardeşten yapılan allojenik hematopoetik kök hücre nakli (HKHN) serilerinin %30-40’ında alıcı-verici arasında ABO kan grubu uyumsuzluğu mevcut olup bu durum akraba olmayan donörle yapılan nakillere benzer veya kısmen daha yüksektir.

ABO uyumsuzluğunun HKHN de, akut/gecikmiş hemoliz, saf kırmızı hücre aplazisi, gecikmiş eritrosit/trombosit/granülosit engrafmanı, akut/kronik GVHH ve sağkalım üzerine etkisini araştıran birçok çalışma olmakla beraber sonuçlar arasında farklılıklar mevcuttur.

Üç grup ABO uyumsuzluğu vardır (şekil 2.16) (125):

1. **Major uyumsuzluk (transplantların %20-25'i):** Alıcı plazması donör eritrosit antijenlerine karşı izohemaglutininler içerir. Bu antikorlar plazmada olduğu sürece kök hücre transfüzyonunda ve transfüzyon sonrasında devam eden hemoliz söz konusudur.
2. **Minör uyumsuzluk (transplantların %20-25'i):** Donör B lenfositlerinin alıcı eritrositlerine karşı oluşturduğu izohemaglutininler mevcuttur. Transplantasyondan 2-4 hafta sonra gecikmiş hemolize neden olur.
3. **İki yönlü uyumsuzluk (transplantların %5'i):** Hem donör hem de alıcı birbirlerine karşı izoaglutininler geliştirir.

Şekil 2.16. ABO Uyumsuzluğunda Klinik Tipler (125).

Uyumsuzluk Tipi	Donör	Alıcı	Eritrosit Transfüyonu	TDP/Trombosit Transfüzyonu
Major uyumsuzluk	A	O	O	A, AB
	B	O	O	B, AB
	AB	O	O	AB
	AB	A	A, O	AB
	AB	B	B, O	AB
Minör uyumsuzluk	O	A	O	A, AB
	O	B	O	B, AB
	O	AB	O	AB
	A	AB	A, O	AB
	B	AB	B, O	AB
İki yönlü uyumsuzluk	B	A	O	AB
	A	B	O	AB

2.7.1.MAJOR ABO UYUMSUZLUĞU

Major ABO uyumsuz nakillerdeki komplikasyonlar greft infüzyonu sırasında eritrositlerde hemoliz, gecikmiş eritrosit engraftmanı ve saf kırmızı hücre aplazisi (SKHA) olarak sıralanabilir.

Major ABO uyumsuz nakillerde iyi bir eritropoez için pretransplant anti-donör izohemaglutinin titreleri, mevcut hedef antijen miktarı, izohemaglutinin klirensi, GVHH varlığı, nakil hazırlık rejimi ve asıl alıcının eritropoetik fonksiyonu önemlidir.

Hemolizin başlangıcı ve süresi, alıcı plazmasındaki izohemaglutininin titresine ve izohemaglutininlerin plazmadan kaybolma hızına, kullanılan hazırlık rejimine, kök hücre kaynağına ve hedef antijenin miktarına bağlıdır. Alıcı plazmasında yüksek titrede ABO antikorları varsa graft ile birlikte verilen eritrositler akut intravasküler hemolize uğrayabilir. Kemik iliği kaynaklı kök hücre transfüzyonunda akut ve hızlı hemoliz, periferik kaynaklı kök hücre transplantasyonuna göre sık görülür. Bunun sebebi ise donör kemik iliği kök hücrelerinin hedef antijen olan eritrositlerden daha zengin olmasıdır (126).

Doğal oluşan anti A/B antikorları esas olarak IgM yapısında olmakla birlikte değişen oranlarda IgG de bulunabilir (127). O kan grubundaki bireyler sıklıkla anti-A/B IgG üretirler. Alıcı IgG antikorları yeni yerleşen donör kök hücreleri tarafından üretilen eritrositlerin hemolizine neden olabilir.

Hasta kaynaklı izohemaglutininlerin kandan kaybolması tam bir miyeloablasyon yapıldığı durumda bile haftaları bulmaktadır. Yapılan bir çalışmada miyeloablatif hazırlık rejimi kullanılan transplantasyon sonrası ABO uyumlu ve minör uyumsuz hastalarda %3 üzerinde retikülosit yüzdesi sırasıyla medyan 21 ve 22. Günde, ABO major uyumsuz hastalarda 32. Günde saptanmıştır. Bununla birlikte 100. Güne kadar yapılan eritrosit transfüzyonlarının sayısı major ABO uyumsuzluğu olan grupta uyumlu olanlara göre 2 misli fazla bulunmuştur (128).

Major ABO uyumsuz transplantasyonlarında gelişebilecek diğer immunolojik temelli bir komplikasyon saf eritrosit hücre aplazisidir (SEHA). Hazırlayıcı rejimden kurtulan plazma hücrelerinin oluşturduğu izohemaglutininler kemik iliğindeki eritrosit prekürsörlerinin büyümelerini inhibe ederek SEHA oluşumuna neden olabilir (129).

Eritrosit engrafmanında gecikme ihtimali , B hücreleri ve plazma hücrelerinin daha uzun süre canlı kalabildiği düşük yoğunluklu hazırlık rejimlerinde (DYHR) daha yüksektir. SEHA, yüksek doz hazırlık rejimi (YDHR) ile %5-16 oranında bildirilirken DYHR ile %6-50 oranında değişen oranlarda bildirilmektedir (130). DYHR uygulanan hastalarda, HKHN sonrası eritrosit üretimi otolog eritroid iyileşmeye bağlı olarak erken dönemde yeterli olabilir, ancak kimerik denge

donör kaynaklı yöne kaymaya başlayınca nakil sonrası 2-4. aylarda otolog eritrosit üretimi azalır. Karışık kimerizm döneminde bu hücreler alıcı tipinde izohemaglutininin üretmeye devam ederler.

2.7.2.MİNÖR ABO UYUMSUZLUĞU

Minör ABO uyumsuzluğunda hemoliz, kök hücreleri kontamine eden canlı B lenfositleri tarafından üretilen yeni izohemaglutininler aracılığı ile olur (yolcu lenfosit sendromu/YLS). YLS, anti-A ve anti-B salgılayan plazma hücreleri ile olur. Hemoliz transplantasyondan 7-15 gün sonra başlar, başlangıç anidir, destek tedavi uygulanır.

Greftin B hücre içeriğine bağlı olarak hemoliz görülme insidansı artar. Bunun dışında SEHA için belirtilen non-miyeloablatif hazırlık rejimlerinde, GVHH için verilen anti-B hücre tedavisinin yetersiz kalması gibi risk faktörleri minör ABO uyumsuzluğuna bağlı hemoliz gelişimi için de risk faktörüdür.

Kemik iliği greftlerine göre daha fazla CD10 ve CD20 hücre içeren periferik kan greftlerinde nakil sonrası daha sık hemoliz beklenebilir (131). Hemoliz insidansı kemik iliği transplantları için %5-10 iken, periferik kan kök hücre transplantlarında bu oran %33'e kadar yükselebilir. Kordon kanı transplantasyonunda (KKT), ABO antijenlerine maruz kalmamış saf umbilikal kord kanı B lenfositlerinin izohemaglutininin geliştirmedeği bildirilmiştir (132).

2.7.3.KARŞILIKLI UYUMSUZLUK

İki yönlü uyumsuzluklar, hem major hem minör uyumsuzlukların bağımsız olarak bir arada olmaları durumudur. Örnek olarak B grubu alıcıya A grubu donörden transplantasyon yapılırsa, alıcıdaki Anti-A'lar donör hücrelerindeki A antijenlerine bağlanacaklardır (majör uyumsuzluk), ve donör plazmasındaki Anti-B'ler alıcı hücrelerindeki B antijenlerine bağlanacaktır (minör uyumsuzluk). Böyle bir durumda her iki uyumsuzlukta da ayrı ayrı görülebilecek komplikasyonlar için hazırlıklı olunmalıdır.

2.8.ABO UYUMSUZLUĞUNDA YÖNETİM

Hematopoetik nakil hazırlama rejimi öncesi hem alıcının hem de vericinin hemaglutinin titreleri tespit edilmelidir.

Major uyumsuzluk durumunda kök hücre ürününü vermeden önce eritositlerin azaltılması gerekir (133). Ne yazık ki bu süreç hematopoetik progenitör hücre ürününün progenitör hücre içeriğini azaltabilir (134). Major uyumsuz kök hücre nakillerinde diğer bir yaklaşım uyumsuz alıcı izohemaglutinin titrelerini (antikor titresi $\geq 1/256$ ise) azaltmaktır. Bunun için plazma değişimi veya ulaşılabiliriyorsa immunoadsorpsiyon kolonu da kullanılabilir. Bir plazma volüm değişimi dolaşımdaki antikörlerin yaklaşık %60-70 ini uzaklaştıracaktır. Plazma değişimine nakilden 3-4 gün önce başlanmalıdır ve reboundu önlemek için beraberinde immunsupresif tedavi başlanmalıdır. Antikor titresinin $1/16$ 'nın altına indirilmesi amaçlanır. Nakil sonrası kan ürünü desteği gereken hastalarda, engraftman gerçekleşene kadar, öncelikle alıcı tipi eritrosit, donör tipi plazma ve trombosit tercih edilmelidir.

Minör ABO uyumsuzluk durumunda üründeki izohemaglutinin titresi $1/128$ 'in üzerindeyse, üründe bulunan plazma uzaklaştırılmalıdır. Nakilden önce alıcıya O kan grubu ile eritrosit transfüzyonu ve/veya eritrosit değişimi yaparak alıcı eritrositlerinin %30 un altına indirilmesi sağlanabilir. Nakil sonrası kan ürünü desteği gereken hastalarda, engraftman gerçekleşene kadar, öncelikle alıcı tipi eritrosit, plazma ve trombosit gereksiniminde ise alıcı eritrositlerine karşı izohemaglutinin içermeyen öncelikle alıcı tipi bileşenler tercih edilir.

İki yönlü uyumsuzluk durumunda kök hücre ürününde hem eritrosit hem de plazma azaltımı yapılmaya çalışılır. O kan grubu ile transfüzyon ve/veya eritrosit değişimi yapılarak alıcı eritrositleri dilüe edilir. Eğer alıcıda $1/256$ 'nın üzerinde izohemaglutinin varsa plazma değişimi uygulanır. Nakil sonrası kan ürünü desteği gereken hastalarda, engraftman gerçekleşene kadar, AB kan grubu plazma ve trombositler tercih edilmelidir.

ABO uyumsuz transplantasyonlarda ani ve gecikmiş hemolizin yönetiminde kök hücre kaynağı önemli bir husustur. Periferik kan hematopoetik kök hücre ürünü

genellikle 20 ml den az eritrosit içerirken kemik iliği kök hücre ürününde eritrosit hacmi bir ünite kana eşit veya daha fazla olabilir (135). Bu nedenle majör kan grubu uyumsuzluklarında kemik iliği ürünlerinde sıklıkla eritrosit deplesyonu uygulanır.

Hematopoetik kök hücre nakli sonrası ABO uyumsuz hastalar hem klinik hem de kan bankası tarafından takip edilmelidir (şekil 2.17). Örneğin major veya majör/minör ABO uyumsuz transplantlarda Anti A ve/veya anti B titresi transplantasyon sonrası dönemde 2 hafta ile 1 ay arasında görülmelidir. Minör ve majör/minör ABO uyumsuz transplantlarda direkt coombs testine nakil sonrası +1 ve sonrasında +21. güne kadar 2 günde bir bakılmalıdır. Akut hemoliz riski yüksekse hemoliz varlığını klinik olarak takip için LDH, retikülosit sayımı, bilirubin değerlerine transplantasyon sonrası ilk 21 gün boyunca haftada 2 veya 3 kez bakılmalıdır.

Şekil 2.17. ABO uyumsuz nakillerde kan desteği yönetimi (133).

	Eritrosit	Plazma
Majör uyumsuzluk (Öm: Alıcı O, >Donör A)	Üründen eritrosit deplesyonu (<25 ml veya < 1 ml/kg) Pre ve Post transplant dönemde 0 grubu eritrosit transfüzyonu	Donör tipinde trombosit ve plazma ver, ulaşamazsan volüm azaltılmış trombosit ürünleri Alıcının anti-A titresi >1/256 ise pretransplant plazma değişimi düşün
Minör Uyumsuzluk (Öm: Alıcı B, Donör O)	0 grubu eritrosit transfüzyonu Nakil öncesi 0 grup ile eritrosit değişimi veya 0 grup ile hipertransfüzyon	Donör titresi >1/256 ise ani gelişen hemolizi önlemek için kök hücre ürününden plazma uzaklaştır Anti-B izohemaglutinini azaltılmış trombosit veya plazma ver veya volüm azaltılmış trombosit +1. Gün başlayıp 2-3 günde bir +21 e kadar direkt coombs takibi (yolcu lenfosit sendromu nedeniyle olan hemoliz için)
İki yönlü Uyumsuzluk (Öm: Alıcı B, Donör A)	0 grubu eritrosit transfüzyonu Kök hücre ürününden eritrosit deplesyonu 0 grubu ile eritrosit değişimi veya 0 grubu ile hipertransfüzyon	Donör titresi >1/256 ise ani gelişen hemolizi önlemek için kök hücre ürününden plazma uzaklaştır Nakil öncesi ve sonrası AB grubu plazma ve trombosit kullan, veya volüm azaltılmış trombosit İzohemaglutinin titresi >1/256 ise plazma değişimi düşün +1. Gün başlayıp 2-3 günde bir +21 e kadar direkt coombs takibi (yolcu lenfosit sendromu nedeniyle olan hemoliz için)
Rh uyumsuzluğu	Nakil öncesi ve sonrasında 0 negatif eritrosit transfüzyonu	Rhogam düşün

2.9.NAKİL İLİŞKİLİ KOMPLİKASYONLAR

2.9.1.GRAFT VERSUS HOST HASTALIĞI

Graft-versus-host hastalığı (GVHH), donörden alınıp hastaya kök hücrelerle birlikte aktarılan sağlıklı T-lenfositlerin aracılık ettiği şiddetli immünolojik reaksiyon sonucu organ fonksiyon bozukluğu ile seyreden kompleks bir klinik sendromdur. Ortaya çıkış zamanı ve klinik özelliklerine göre sınıflandırılır.

Akut GVHH; allojenik hematopoetik kök hücre transplantasyonu sonrası ilk 100 gün içerisinde ortaya çıkabilir. Bunun dışında nakil sonrası >100.günde ortaya çıkan GVHH, klinik belirti ve bulgularıyla akut GVHH ile uyumlu olup beraberinde kronik GVHH eşlik etmiyorsa bu durum “tekrarlayan” veya “geç başlangıçlı” akut GVHH olarak isimlendirilir (136). Sıklıkla cilt, karaciğer ve bağırsaklar tutulur. Klinik olarak yaygın eritematöz makülopapüler deri döküntüleri, bazı olgularda büller, bulantı, kusma, karın ağrısı, sulu bazen kanlı ishal ve sarılık şeklinde ortaya çıkabilir.

Kronik GVHH; genelde HKHN den 100 gün sonrasında ortaya çıksa da HKHN’den sonra herhangi bir zamanda da ortaya çıkabilir. Akut GVHH nin bulgularını göstermez. Genelde cilt, ağız, karaciğer ve göz gibi organları tutar. Daha az sıklıkta da gastrointestinal sistem, akciğer ve eklemler etkilenir.

HKHN sonrası akut GVHH görülme oranı donöre ve kullanılan GVHH profilaksisine göre değişmekle birlikte %40 civarlarındayken, kronik GVHH ise %50-70 sıklıkta görülmektedir (137, 138).

2.9.2.VENO-OKLUZİF HASTALIK

Sinüzoidal obstrüksiyon sendromu olarak da bilinen veno-okluzif hastalık (VOH), genellikle myeloablatif kök hücre nakli sonrası ortaya çıkan, hepatomegali, sağ üst kadranda ağrısı, sarılık ve asitle karakterize, hayati tehlikesi olan bir komplikasyondur.

VOH gelişimine sebep olan faktörler 3 gruba ayrılmaktadır, bunlar transplant ile ilişkili faktörler, hastanın ve altta yatan hastalığın özelliklerine bağlı faktörler ve hepatik faktörlerdir.

Transplant ile ilişkili faktörler; kök hücre nakli öncesi verilen hazırlık rejimi, donör türü, HLA uyumu, GVHH profilaksisi ve kullanılan ilaçlardır. Yüksek doz busulfan kullanılan, siklofosfamid içeren veya tüm vücut ışınlama yapılan hazırlık rejimlerinde VOH riski daha yüksektir.

Hasta ile ilişkili faktörler; 1 yaştan altında olmak, metabolik sendrom varlığıdır. Total parenteral nutrisyon ile beslenme, vankomisin veya asiklovir gibi antimikrobiyal-antiviral tedavi alan hastalarda, anormal akciğer difüzyon kapasitesi olanlarda da VOH riskinin yüksek olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur.

Karaciğer ilişkili faktörler; nakil öncesi hepatit öyküsü olan veya karaciğer fonksiyon testlerinde bozukluk olan hastalardır. Büyük serili çalışmalarda, VOH gelişme riskinin AST düzeyi yüksek olan olgularda 3-10 kat daha yüksek olduğu ve AST yüksekliği ile şiddetli VOH gelişmesi arasında pozitif korelasyon olduğu ortaya konmuştur (139).

VOH; sıvı retansiyonu, asit, sarılık, kilo artışı ($\geq 5\%$) ve ağırlı hepatomegali ile karakterize bir sendromdur. VOH'a sıklıkla solunum yetmezliği, böbrek yetmezliği, kalp yetmezliği, hepatik ensefalopati gibi çoklu organ yetmezliğini gösteren tablolar eşlik edebilir. Biyokimyasal parametrelere bakıldığında karaciğer fonksiyon testlerinde ve bilirubin düzeylerinde artma, hepatorenal sendrom gelişen olgularda kreatinin düzeyinde artma; şiddetli olgularda karaciğer yetmezliğine sekonder protrombin zamanında uzama ve diğer karaciğer sentez fonksiyonlarında azalma, trombosit transfüzyonuna dirençli trombositopeni saptanabilir.

Semptomlar tipik olarak nakil sonrası ilk 3 hafta içerisinde başlamakla birlikte VOH profilaksisi için defibrotid verilmesi ve azaltılmış yoğunluklu hazırlık rejimlerinin kullanılmasıyla birlikte daha geç başlayan VOH olgularının da sıklığı artmıştır.

2016 yılında Avrupa Kemik İliği Transplantasyon Cemiyeti (European Society of Blood and Marrow Transplantation, EBMT) tarafından tanı kriterleri revize edilmiştir (şekil 2.18) (139).

Şekil 2.18. VOH Kriterleri – 2016 (EBMT)

<i>Nakil sonrası ilk 21 günde görülen klasik VOD</i>	<i>>21 gün geç başlangıçlı VOD</i>
Bilirubin $\geq$ 2 mg/dl olması ve aşağıdaki kriterlerden en az ikisinin eşlik etmesiyle tanı konulur:	Klasik VOD bulgularının 21. günden sonra görülmesi
Ağrılı hepatomegali	VEYA
>%5 kilo artışı	Histopatolojik olarak ispatlanmış VOD
Asit	VEYA
	Aşağıdaki kriterlerden 2 veya daha fazlasının bulunması:
	Bilirubin $\geq$ 2 mg/dl
	Ağrılı hepatomegali
	>%5 kilo artışı
	Asit
	VE VOD'nin hemodinamik veya ultrasonografik bulgularının eşlik etmesi

EBMT tarafından geliştirilen bu skorlama sistemi bilirubin düzeyi ve değişim hızı, transaminaz enzim düzeyleri, kilo artışı, kreatinin düzeyi ve hastalığın başlangıç zamanı göz önüne alınarak oluşturulmuştur (139). Şiddetli VOH transplant sonrası +100. güne kadar kontrol altına alınamazsa ölümcül seyredebilir. Coppell ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada şiddetli VOH sonrası mortalite %84 olarak bulunmuştur. Çoğu hastanın ölüm sebebi ise ortaya çıkan çoklu organ yetmezliğidir (140). VOH'ın tedavisindeki etkinliği nedeniyle, EBMT tarafından oluşturulan skorlama sisteminde yüksek riske giren hasta grubu için defibrotid profilaksisi önerilmektedir.

2.9.3.ENGRAFMAN SENDROMU

Engrafman, hazırlık rejimi sonrası gelişen aplaziyi takiben, verilen lenfohematopoetik hücrelerin konakçıda yerleşmesi ve hücre serilerinin tekrar ortaya çıkarak tam kan tablosunun düzelmesi durumu olarak tanımlanmaktadır. Klinik çalışmalarda standardizasyon sağlanması amacıyla engrafman kriterleri konusunda genel bir görüş birliği sağlanmıştır.

i. Nötrofil: Nakil sonrası takipte nötrofil engrafmanı birbirini takip eden 3 gün boyunca mutlak nötrofil sayısının 500 mm³/dL'nin üzerinde olduğu ilk gün

ii. Trombosit: birbirini takip eden 3 gün boyunca trombosit sayısının 20.000 mm³/dL'nin üzerinde olduğu ilk gün

iii. Eritrosit: Eritrosit süspansiyonu transfüzyonu gerekmeyen üç haftalık periyodun ilk günü

Engrafman süresi, allojenik HKHN sonrası 7-21 gün arasında değişmektedir. Bu sürenin 21 günü aşması engrafman gecikmesi, 40 günü aşması ise engrafman başarısızlığı olarak değerlendirilir.

Engrafman Sendromu, allojenik HKHN sonrası nötrofil engrafman sırasında veya sonrasında ortaya çıkan, nonenfeksiyöz ateş, eritematöz döküntü, kilo artışı, ödem, asit, nonkardiyak pulmoner ödem, plevral efüzyon ile giden, çoklu organ fonksiyon bozukluğunun gelişmesi ile mortalitesi yükselen sendromdur.

Farklı tanımlama kriterlerinin kullanılması nedeniyle engrafman sendromu sıklığı %7-90 gibi çok geniş bir aralıkta tanımlanmaktadır. Allojenik nakillerde daha önce yapılan çalışmalarda oranlar otolog nakillere göre daha az olarak bildirilsede, güncel literatüre bakıldığında oranın %10 civarında olduğu bildirilmektedir (141).

2.10.TALASEMİNİN ÖNLENMESİ

Talasemi major hastalığının morbidite ve mortalitesi ile ilgili toplum bilinçlendirilmesi büyük önem taşımaktadır. Ülkemizde 08.03.2003 tarihinde Sağlık Bakanlığı tarafından belirlenen 33 ilde Hemoglobinopati Önleme Programı başlatılmıştır. Programın amacı; evlilik öncesi tarama programları ile taşıyıcı olan bireylerin tespit edilip, evlilik sonrası genetik danışma alarak gebelik planlaması, mümkünse tüp bebek yöntemi ile sağlıklı bebek sahibi olmalarıdır. Toplumda genetik hastalıkların önlenmesi için en etkili yöntemlerden birisi genetik danışmadır.

2.11.PRENATAL TANI

Hemoglobinopatilerde ilk prenatal tanı 1976 yılında Kan ve arkadaşları tarafından fetal fibroblastlardan elde edilen DNA ile hibridizasyon yapılarak konmuştur, konulan tanı ise alfa talasemidir (142). 1986'dan sonra otomatik polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) tekniğı kullanılmaya başlanmıştır. Prenatal tanıda fetal DNA; kordosentez, koryon villus örnekleme, amniyosentez, anne kanında fetal DNA yöntemleri ile elde edilir. Elde edilen fetal DNA örneğinden moleküler tanı yöntemleri ile hemoglobinopati olup olmadığı araştırılır.



3.GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi (AÜTF), Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji ve Onkoloji Bilim Dalı, Kök Hücre Transplantasyon Ünitesinde 1998– 2021 yılları arasında allojenik hematopoetik kök hücre nakli yapılan toplam 201 hasta dahil edildi. Çalışma için etik kurul onamı alındıktan sonra 201 hastanın verileri geriye dönük olarak değerlendirildi.

Allojenik HKHN yapılan transfüzyon bağımlı talasemi hastalarının yaşı, cinsiyeti, talasemi klasifikasyonları, transplantasyon yaşları, kaçınıcı transplantasyonları olduğu, donörlerin akraba/akraba dışı olduğu, hasta ve donör kan grupları, kök hücre kaynağı, HLA ve ABO kan grubu uyumları, ABO uyumsuzluğu varsa minör/majör/karşılıklı uyumsuzluk olarak sınıflandırılması, uyumsuzluk durumunda deplesyon yapıp yapılmadığı, nakil öncesi verilen hazırlayıcı rejim ve GVHH profilaksileri, nakil sonrası en son kaçınıcı günde, kaç kez ve kilo başına yapılan eritrosit replasman miktarı, eritrosit, nötrofil ve trombosit engraftmanlarının günleri, engraftmanın gecikip gecikmediği, nakil sonrası alıcının direk coombs testi, akut GVHH/ kronik GVHH / VOH gelişip gelişmediği, kimerizm, rejeksiyon durumu, genel mortalite, durumları, mortalite gelişmesi halinde ne ile ilişkili olduğu, nakil sonrası ilk 100 günde ölüm, öngörülen genel sağkalım ve talasemisiz sağkalım süreleri retrospektif olarak taranarak kaydedildi. Hastalar öncelikle alıcı ve donör arasında ABO kan grubu uyumsuzluğu olan ve olmayan olarak iki gruba ayrıldı. Alıcı ve donör arasında ABO kan grubu uyumsuzluğu olan gruptaki hastalar ise majör uyumsuzluk, minör uyumsuzluk ve karşılıklı uyumsuzluk olarak üç gruba ayrıldı. Fakat karşılıklı uyumsuzluk grubundaki hasta sayısının az olması nedeniyle (10 hasta, %5) alt gruplar major uyumsuzluk ve minör + karşılıklı uyumsuzluk olarak ikiye ayrıldı. Gruplar ABO kan grubu uyumsuzluğunun akut ve kronik GVHH gelişimi, VOH gelişimi, nakil sonrası toplamda yapılan eritrosit transfüzyonu sayısı, kilogram başına verilen eritrosit miktarı, eritrosit transfüzyonu yapılan sonuncu gün, eritrosit engraftmanı, lökosit engraftmanı, trombosit engraftmanı, gecikmiş engraftman, rejeksiyon durumu, transplant ilişkili mortalite, transplant sonrası ilk

100 gün içinde mortalite, öngörülen genel sağkalım süresi, öngörülen talasemisiz sağkalım açısından birbirleriyle karşılaştırıldı.

Alıcılar Pesaro evrelemesine göre sınıflandırıldı. Pesaro evrelemesi transplantasyon öncesi bazı risk faktörlerine bakılarak yapılan, transplantasyon sonrası sonuçları önceden tahmin etmek için kullanılan prognostik bir şemadır. Bu risk faktörleri şelasyonun düzensiz olması, hepatomegali varlığı (karaciğerin kot altı 2 cm üzerinde ele gelmesi), karaciğer biyopsisinde fibrozis saptanmasıdır. Bu risk faktörlerinden hiçbirine sahip olmayanlar class 1, bir veya ikisine sahip olanlar class 2, her üç risk faktörüne de sahip olanlar class 3 olarak sınıflandırıldı.

Nakil öncesi dönemde bakılan donör ve alıcıların moleküler yöntemler ile belirlenen HLA A, B, C, DR, DQ lokusları analiz edildi. Alıcı ve verici arasındaki HLA uyum derecesi ve akrabalık derecesi değerlendirildi. Çalışmamızda vericilerin çoğunluğu HLA tam uyumlu kardeşlerden, geri kalanı ise akraba ve akraba dışı vericilerden oluşmaktaydı. Tam uyumlu kardeş bulunamadığında tek antijen uyumsuz akraba vericiler ile kök hücre nakli gerçekleştirilmişti.

Allojenik HKHN yapılan hastalara uygulanan hazırlık rejimleri ve GVHH profilaksileri incelendi. En sık kullanılan hazırlık rejimi, miyeloablatif bir rejim olan busulfan / siklofosfamid rejimiydi. Uygulanan diğer hazırlık rejimleri ise busulfan / siklofosfamid / fludarabin; thiotepa / treosulfan / fludarabin; busulfan / siklofosfamid / fludarabin / thiotepa kombinasyonlarıydı. Siklofosfamid alan her hastanın hazırlık rejimine, siklofosfamidin yan etkilerini önlemek amacıyla mesna tedavisi de eklenmiştir. GVHH profilaksisi olarak da metotreksat/siklosporinA ve metotreksat/siklosporinA/ATG kullanılmıştır.

Kök hücre kaynağı olarak sadece kemik iliği veya periferik kan kök hücre ile kemik iliği ve periferik kök hücre beraber kullanıldı.

Hasta ve donörün nakil öncesi bakılan kan gruplarına bakılarak ABO kan grubu uyumsuz olan hastalarda majör, minör, karşılıklı uyumsuzluk ayrımı yapıldı. Alıcı plazmasında anti-donör kan grubu antikorlarının bulunması majör kan grubu uyumsuzluğu (A, AB, B grubu donörlerden O grubu alıcıya ya da daha az sıklıkla AB grubu donörlerden Grup A ve B alıcılara greft verilmesi) olarak tanımlandı.

Verici plazmasında alıcıya karşı anti A/B antikorlarının bulunması minör kan grubu uyumsuzluğu (O grubu donörlerden A, B, AB grubu alıcıya ya da daha az sıklıkla grup A ya da B donörden AB grubu alıcıya greft verilmesi) olarak tanımlandı. B grubu alıcıdan A grubu donöre ya da A grubu alıcıdan B grubu donöre greft verilmesi ise karşılıklı uyumsuzluk olarak tanımlandı ve bu durum hem majör hem de minör uyumsuzluk durumunun beraber olması durumudur. Kan grubu uyumsuzluğu tespit edilen hastalara plazmalarındaki antikor titrelerine bakılarak deplesyon yapılıp yapılmadığı, yapılması durumunda ise hangi yöntemin tercih edildiği kaydedildi.

ABO kan grubu uyumsuzluğu olan hastalarda izlemde nakil sonrası hemoliz gelişimi için direk coombs parametresi değerlendirildi. Aynı zamanda hastalara nakil sonrası en son kaçınıcı güne kadar, toplamda kaç kez eritrosit transfüzyonu yapıldığı ve kilo başına verilen eritrosit miktarı kaydedildi.

Nakil sonrası takipte nötrofil engrafmanı birbirini takip eden 3 gün boyunca nötrofil sayısının 500 mm³ /L'nin üzerinde olduğu ilk gün, trombosit engrafmanı ise birbirini takip eden 3 gün boyunca trombosit sayısının 20.000 mm³ /L'nin üzerinde olduğu ilk gün olarak kabul edildi. Eritrosit süspansiyonu transfüzyonu gerekmeyen üç haftalık periyodun ilk günü de eritrosit engrafmanı olarak kabul edildi. Engrafman süresi, nakil sonrası ilk 1 ay içinde ve 1 ay sonrasında olarak 2 grupta değerlendirildi. Nakilden 1 ay sonraya uzayan engrafman gecikmiş engrafman olarak kabul edildi.

Allojenik HKHN sonrası dönemde hastaların herhangi bir nedenle ölümüne ya da son izlem tarihine kadar olan poliklinik başvuru kayıtları ve hastanede yatışı olan hastaların servis izlem kayıtları incelendi. Nakil sonrası kimerizm, rejeksiyon durumu (olması halinde kaçınıcı günde gerçekleştiği), mortalite (nakil sonrası ilk 100 gün içerisinde olanlar ayrıca değerlendirildi), öngörülen genel sağkalım ve öngörülen talasemisiz sağkalım süreleri kaydedildi.

3.1.İSTATİSTİK

Hasta verilerinin tespitinde kök hücre nakli arşiv dosyalarının yanı sıra hastanemizde kullanılmakta olan hasta veri tabanı sisteminden faydalanıldı. Verilerin analizinde SPSS 28.0 istatistik programı kullanılarak değerlendirildi. Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma, medyan en düşük, en yüksek, frekans ve oran değerleri kullanılmıştır. Değişkenlerin dağılımı Kolmogorov Simirnov testi ile ölçüldü. Nicel bağımsız verilerin analizinde; ANOVA (Tukey test), bağımsız örneklem t test, Kruskal-Wallis, Mann-Whitney U testleri kullanıldı. Bağımlı nicel verilerin analizinde; eşleştirilmiş örneklem t test, Wilcoxon testi kullanıldı. Nitel bağımsız verilerin analizinde; ki-kare test, ki-kare test koşulları sağlanmadığında Fischer test kullanıldı. Analizlerde anlamlılık seviyesi $p<0,05$ olarak kabul edildi. Sağkalım analizinde Kaplan Meier (Log-rank) kullanıldı.

3.2.ETİK KURUL ONAYI VE BÜTÇE

Bu çalışmaya başlamadan önce AÜTF Etik Kurulu'ndan 01.12.2021 tarih ve KAEK-853 karar numarası ile onay alınmıştır. Bu çalışma geriye dönük verilerin analizinden oluşmakta olup, herhangi bir bütçe kullanımı gerekmemiştir.

4.BULGULAR

4.1.Allojenik HKHN Yapılan Hastaların ve Donörlerin Genel Özellikleri

Bu çalışmaya Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi (AÜTF), Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji ve Onkoloji Bilim Dalı, Kök Hücre Transplantasyon Ünitesinde 1998– 2021 yılları arasında allojenik hematopoetik kök hücre nakli yapılan 0-18 yaş arası toplam 201 hasta dahil edildi.

Hematopoetik kök hücre nakli yapılan hastaların tümü transfüzyon bağımlı talasemiydi ve bu hasta grubunun hepsine allojenik kök hücre nakli yapıldı. HKHN sonrası hastaların ortalama takip süreleri $74,0 \pm 58,6$ ay idi. HKHN yapılan hastaların yaş ortalaması $99,2 \pm 66,0$ ay olarak hesaplandı.

HKHN öncesinde kök hücre alıcılarına verilen hazırlık rejimleri 4 farklı gruba ayrıldı. Rejim 1 busulfan / siklofosfamid; rejim 2 busulfan / siklofosfamid / fludarabin; rejim 3 thiotepa / treosulfan / fludarabin; rejim 4 busulfan / siklofosfamid / fludarabin / thiotepa olarak sınıflandırıldı. Rejim gruplarının siklofosfamid içermesi sebebiyle, hemorajik sistiti önlemeye yönelik tüm grupların hazırlık rejimlerine mesna tedavisi de eklendi.

HKHN öncesinde GVHH profilaksisi için hastaların tamamına metotreksat ve siklosporin A tedavileri verildi. Bu nedenle HKHN öncesi GVHH profilaksisinde ATG alan ve almayan gruplara tabloda yer verildi.

HKHN sonrası, 6 hasta dışında kalan hastaların dosyalarında kimerizm verileri mevcuttu. Kimerizm verileri olmayan hastaların dördü nakil sonrası erken dönemde mortalite gelişen hastalarken, kalan ikisi ise nakil sonrası dönemde takiplerine gelmeyen hastaları içermektedir. Kimerizm durumu bilinmeyen hastaların 3'ünde ABO uyumu var iken kalan 3'ünde ABO uyumsuzdu. Nakil sonrası tam kimerizm ya da stabil mikst kimerizm gelişen hasta grubuna tabloda 'kimerizm var' olarak yer verilirken, primer ve sekonder greft yetmezliği gelişen gruba tabloda 'kimerizm yok' olarak yer verildi. Kimerizm gerçekleşmeyen

hastaların 4'ünde primer greft yetmezliği, 17'sinde sekonder greft yetmezliği gelişti.

HKHN sonrası hastaların izlemi sağlıklı izlem / hastalıklı izlem olarak sınıflandırıldı. Sağlıklı izlem içerisinde rejeksiyon ya da mortalite gelişen hastalar dışındaki hastalar dahil edilirken, hastalıklı izlem grubuna ise nakil sonrası dönemde rejeksiyon gelişen hastalar dahil edildi. Tüm hasta grubu içerisinde toplamda 20 alıcıda nakil sonrası rejeksiyon gelişti, bunlardan 3'nde mortalite gelişmesi sebebiyle hastalıklı izlem grubu içerisine dahil edilmedi.



Tablo 4.1. Allojenik HKHN Yapılan Hastaların ve Donörlerin Genel Özellikleri

		n	%
Cinsiyet	Kadın	109	54.2%
	Erkek	92	45.8%
Tanı Class	I	33	16.4%
	II	126	62.7%
	III	42	20.9%
Kaçmıcı Transplant	I	198	98.5%
	II	3	1.5%
Donör			
Kardeş		161	80.1%
Akraba		19	9.5%
Akraba Dışı		21	10.4%
HLA Uyumu	9/10	2	1.0%
	10/10	199	99.0%
Kök Hücre Kaynağı			
Kemik İliği		75	37.3%
Periferik Kök Hücre		18	9.0%
Kemik İliği ve Periferik Kök Hücre		108	53.7%
Hazırlayıcı Rejim			
Rejim 1		146	72.6%
Rejim 2		19	9.5%
Rejim 3		28	13.9%
Rejim 4		8	4.0%
GVHH profilaksisinde ATG	yok	56	27.9%
	var	145	72.1%
Alıcı Kan Grubu	A RH -		2.0%
	A RH +		35.3%
	B RH -		1.0%
	B RH +		14.9%
	AB RH +		6.5%
	O RH -		5.0%
	O RH +		35.3%
Verici Kan Grubu	A RH -		3.0%
	A RH +		33.8%
	B RH -		1.0%
	B RH +		14.9%
	AB RH -		0.5%
	AB RH +		4.0%
	O RH -		4.0%
	O RH +		38.8%
ABO Uyumsuzluk Türü	Karşılıklı	10	5.0%
	Major	22	10.9%
	Minör	33	16.4%
	Yok	136	67.7%

Tablo 4.1. - devamı

<i>Alıcı Antikor</i>			
Anti A		18	9.0%
Anti A ve B		2	1.0%
Anti B		11	5.5%
Yok		170	84.6%
<i>Verici Antikor</i>			
Anti A		26	12.9%
Anti B		17	8.5%
Yok		158	78.6%
Deplesyon	yapılmadı	189	94.0%
	yapıldı	12	6.0%
Nakil Sonrası Direk Coombs	negatif	42	20.9%
	pozitif	75	37.3%
Akut GVHH	yok	169	84.1%
	var	32	15.9%
Kronik GVHH	yok	177	88.1%
	var	24	11.9%
VOH	yok	170	84.6%
	var	31	15.4%
Kimerizm	yok	21	10.4%
	var	174	86.6%
Stabil Mikst Kimerizm		48	27.6%
Tam Kimerizm		126	72.4%
Nakil Sonrası Sağlıklı İzlem	var	165	82.1%
Nakil Sonrası Hastalıklı İzlem	var	17	8.5%
Nakil Sonrası İlk 100 Gün İçerisinde Ölüm (TRM)	var	4	2.0%
Nakil Sonrası Ölüm	var	19	9.5%
<i>Ölüm Nedeni</i>			
Akut GVHH		5	2.5%
Aplazi + Enfeksiyon		1	0.5%
Enfeksiyon		6	3.0%
Kanama		2	1.0%
Kronik GVHH		1	0.5%
VOH		1	0.5%
Bilinmiyor		3	1.5%
Rejeksiyon	yok	181	90.0%
	var	20	10.0%

4.2.Allojenik Hematopoetik Kök Hücre Naklinde Gruplar Arasında ABO Kan Grubu Uyum Durumu

Tablo 4.2. Allojenik Hematopoetik Kök Hücre Naklinde Gruplar Arasında ABO Kan Grubu Uyum Durumu

		Uyumsuzluk		Minör		Karşılıklı		Majör	
		Yok		Uyumsuzluk		Uyumsuzluk		Uyumsuzluk	
		n	%	n	%	n	%	n	%
Alıcı Kan Grubu	A RH-	4	2,9%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
	A RH+	47	34,6%	18	54,5%	4	40,0%	2	9,1%
	B RH-	1	0,7%	0	0,0%	1	10,0%	0	0,0%
	B RH+	18	13,2%	5	15,2%	5	50,0%	2	9,1%
	AB RH+	2	1,5%	10	30,3%	0	0,0%	1	4,5%
	O RH-	8	5,9%	0	0,0%	0	0,0%	2	9,1%
	O RH+	56	41,2%	0	0,0%	0	0,0%	15	68,2%
Verici Kan Grubu	A RH-	4	2,9%	0	0,0%	1	10,0%	1	4,5%
	A RH+	47	34,6%	6	18,2%	5	50,0%	10	45,5%
	B RH-	2	1,5%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
	B RH+	17	12,5%	4	12,1%	4	40,0%	5	22,7%
	AB RH-	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	1	4,5%
	AB RH+	2	1,5%	1	3,0%	0	0,0%	5	22,7%
	O RH-	8	5,9%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
	O RH+	56	41,2%	22	66,7%	0	0,0%	0	0,0%

4.3.ABO Kan Grubu Uyumsuzluğunun Allojenik HKHN Sonuçlarına Etkisi

Hastalar öncelikle ABO kan grubu uyumsuzluğu olan ve olmayan olarak 2 gruba ayrıldı. Hastaların 136'sında (%67,7) kan grup uyumsuzluğu yok iken, 65 hastada (%32,3) ABO kan grubu uyumsuzluğu vardı. ABO kan grubu uyumsuzluğu olan hastalar kendi içlerinde majör uyumsuzluk, minör uyumsuzluk ve karşılıklı uyumsuzluk olarak üç gruba ayrıldı. Karşılıklı uyumsuzluk grubundaki hasta sayısının az olması (10 hasta) nedeniyle istatistiksel analiz hatalı sonuçlanabileceği için gruplar majör uyumsuzluk ve minör + karşılıklı uyumsuzluk olarak iki alt gruba ayrıldı.

Gruplar HKHN sonrası akut GVHH gelişimi, kronik GVHH gelişimi, VOH gelişimi, nötrofil engrafman günü, trombosit engrafman günü, eritrosit engrafman

günü, direk coombs pozitifliği, kimerizm, hastalıklı izlem, sağlıklı izlem, hastalıklı sağkalım, genel sağkalım, ilk 100 gün içerisinde mortalite, genel mortalite durumu, öngörülen genel sağkalım süreleri ve öngörülen talasemisiz sağkalım süreleri açısından birbirleriyle karşılaştırıldı.

ABO uyumsuzluk olan ve olmayan gruplar arasında cinsiyet dağılımı, klasifikasyon, transplant sayısı, HLA uyumu, kök hücre kaynağı, GVHH profilaksisinde ATG kullanımı oranları anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir (tablo 4.3).

ABO uyumsuzluk olan grupta kardeş donör oranı ABO uyumsuzluk olmayan gruptan anlamlı olarak daha yüksekti ($p=0.002$). ABO uyumsuzluk olan ve olmayan gruplar arasında hazırlayıcı rejim dağılımı anlamlı farklılık göstermiştir ($p=0.003$) (tablo 4.3).

Tablo 4.3. ABO Kan Grubu Uyumlu ve Uyumsuz Donörler ile HKHN Yapılan Hastaların Genel Özelliklerinin Karşılaştırılması

		ABO Uyumsuzluk (-)		ABO Uyumsuzluk (+)		p
		n	%	n	%	
Cinsiyet	Kadın	76	55,9%	33	50,8%	0,496 ^{X²}
	Erkek	60	44,1%	32	49,2%	
Tanı Class	I	19	14,0%	14	21,5%	0,144 ^{X²}
	II	84	61,8%	42	64,6%	
	III	33	24,3%	9	13,8%	
Kaçıncı Transplant	I	134	98,5%	64	98,5%	1,000 ^{X²}
	II	2	1,5%	1	1,5%	
<i>Donör</i>						
Kardeş		118	86,8%	43	66,2%	0,002 ^{X²}
Akraba		10	7,4%	9	13,8%	
Akraba Dışı		8	5,9%	13	20,0%	
HLA Uyumu	9/10	2	1,5%	0	0,0%	1,000 ^{X²}
	10/10	134	98,5%	65	100,0%	
<i>Kök Hücre Kaynağı</i>						
Kemik İliği		47	34,6%	28	43,1%	0,102 ^{X²}
Periferik Kök Hücre		16	11,8%	2	3,1%	
Kİ + PKH		73	53,7%	35	53,8%	
<i>Hazırlayıcı Rejim</i>						
Rejim 1		102	75,0%	44	67,7%	0,003 ^{X²}
Rejim 2		17	12,5%	2	3,1%	
Rejim 3		15	11,0%	13	20,0%	
Rejim 4		2	1,5%	6	9,2%	
GVHH	yok	40	29,4%	16	24,6%	0,478 ^{X²}
Proflaksisinde ATG var		96	70,6%	49	75,4%	

^{X²} Ki-kare test (Fischer test)

(PKH: periferik kök hücre)

ABO uyumsuzluk olan grupta alıcı kan grubu O olma oranı ABO uyumsuzluk olmayan gruptan anlamlı olarak daha düşüktü (p=0,008). ABO uyumsuzluk olan ve olmayan gruplar arasında verici kan grubu dağılımı anlamlı (p> 0.05) farklılık göstermemiştir (tablo 4.3).

Tablo 4.3. devamı

		ABO Uyumsuzluk (-)		ABO Uyumsuzluk (+)		p
		n	%	n	%	
Alıcı Kan Grubu	A	51	37,5%	24	36,9%	0,008 ^{x²}
	B	19	14,0%	13	20,0%	
	AB	2	1,5%	11	16,9%	
	O	64	47,1%	17	26,2%	
Verici Kan Grubu	A	51	37,5%	23	35,4%	0,105 ^{x²}
	B	19	14,0%	13	20,0%	
	AB	2	1,5%	7	10,8%	
	O	64	47,1%	22	33,8%	

^{x²} Ki-kare test

ABO uyumsuzluk olan ve olmayan gruplar arasında nakil sonrası direk coombs pozitifliği, akut GVHH, kronik GVHH, VOH gelişimleri ve kimerizm durumları arasında anlamlı ($p>0.05$) farklılık bulunmamıştır (tablo 4.4). ABO uyumsuzluk olan ve olmayan gruplar arasında, 0 kan grubu alıcıların oranı ABO uyumsuz olmayan grupta, ABO uyumlu olan gruba göre anlamlı olarak daha yüksekti ($p=0.008$) (tablo 4.3). HKHN sonrası kimerik olmayan 21 hastanın 15'i ABO uyumlu gruptanken kalan 6'sı ABO uyumsuz gruptandı. ABO uyumlu grupta kimerik olmayan hastaların 4'ünde primer greft rejeksiyonu gelişirken kalan 11'inde sekonder greft rejeksiyonu gelişti. ABO uyumsuz grupta kimerik olmayan hastaların 6'sında da sekonder greft rejeksiyonu gerçekleşti. Bu hastaların 1'i minör, 1'i karşılıklı kalan 4'ü ise major uyumsuzluk grubuna aitti.

Tablo 4.4. ABO Kan Grubu Uyumsuzluğunun Allojenik HKHN Sonuçlarına Etkisi

		ABO Uyumsuzluk (-)		ABO Uyumsuzluk (+)		p
		n	%	n	%	
Nakil Sonrası Direk Coombs	negatif	27	19,9%	15	23,1%	0,648 ^{x²}
	pozitif	45	33,1%	30	46,2%	
Akut GVHH	yok	115	84,6%	54	83,1%	0,788 ^{x²}
	var	21	15,4%	11	16,9%	
Kronik GVHH	yok	122	89,7%	55	84,6%	0,298 ^{x²}
	var	14	10,3%	10	15,4%	
VOH	yok	113	83,1%	57	87,7%	0,398 ^{x²}
	var	23	16,9%	8	12,3%	
Kimerizm	yok	15	11,0%	6	9,2%	0,737 ^{x²}
	var	118	86,8%	56	86,2%	
<i>Stabil Mikst Kimerizm</i>		<i>31</i>	<i>26,3%</i>	<i>17</i>	<i>30,4%</i>	0,702
<i>Tam Kimerizm</i>		<i>87</i>	<i>73,7%</i>	<i>39</i>	<i>69,6%</i>	

^{x²} Ki-kare test (Fischer test)

ABO uyumsuzluk olan ve olmayan gruplar arasında eritrosit transfüzyonu sayısı, eritrosit transfüzyonu miktarı, eritrosit transfüzyonu yapılan sonuncu gün, trombosit transfüzyonu yapılan sonuncu gün anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir. ABO uyumsuzluk olan ve olmayan gruplar arasında trombosit ve lökosit engrafmanı anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir. ABO uyumsuzluk olan ve olmayan gruplar arasında eritrosit, trombosit ve lökosit engrafman zamanlarında gecikme anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir (tablo 4.4).

Tablo 4.4. devamı

	ABO Uyumsuzluk (-)		ABO Uyumsuzluk (+)		p
	Ort.±ss/n-%	Medyan	Ort.±ss/n-%	Medyan	
Eritrosit Transfüzyonu Sayısı	4,9 ± 4,1	4,0	5,2 ± 7,2	4,0	0,970 ^m
<i>Tranfüzyonu Yapılan</i>					
<i>Sonuncu Gün</i>					
Eritrosit	16,9 ± 11,5	14,0	17,1 ± 15,1	14,0	0,999 ^m
Trombosit	20,6 ± 15,6	16,0	17,7 ± 15,3	14,0	0,119 ^m
Eritrosit T. Miktarı (ml/kg)	38,8 ± 25,0	36,0	49,1 ± 72,6	40,0	0,438 ^m
Trombosit Engrafmanı (gün)	22,9 ± 11,3	20,0	20,5 ± 8,7	18,0	0,974 ^m
Lökosit Engrafmanı (gün)	14,8 ± 4,5	15,0	14,5 ± 2,5	14,0	0,315 ^m
Eritrosit Engrafmanı					
< 1 Ay oldu	110	80,9%	54	83,1%	0,707 ^{χ²}
Eritrosit Engrafmanı					
≥ 1 ay oldu	12	8,8%	4	6,2%	0,583 ^{χ²}
Lökosit Engrafmanı					
< 1 Ay oldu	118	86,8%	56	86,2%	0,905 ^{χ²}
Lökosit Engrafmanı					
≥ 1 ay oldu	1	0,7%	1	1,5%	1,000 ^{χ²}
Trombosit					
Engrafmanı < 1 Ay oldu	91	66,9%	48	73,8%	0,319 ^{χ²}
Trombosit					
Engrafmanı ≥ 1 ay oldu	25	18,4%	9	13,8%	0,854 ^{χ²}

^m Mann-whitney u test / ^{χ²} Ki-kare test

ABO uyumsuzluk olan ve olmayan gruplar arasında nakil sonrası sağlıklı izlem, hastalıklı izlem, ilk 100 gün içerisinde ölüm, genel mortalite ve rejeksiyon oranı anlamlı (p> 0.05) farklılık göstermemiştir. ABO uyumsuzluk olan grupta takip süresi ABO uyumsuzluk olmayan gruptan anlamlı (p <0.05) olarak daha düşüktü (tablo 4.4).

Tablo 4.4. devamı

		ABO Uyumsuzluk (-)		ABO Uyumsuzluk (+)		p
		Ort.±ss/n-%	Medyan	Ort.±ss/n-%	Medyan	
Nakil Sonrası Sağlıklı İzlem	var	110	80,9%	55	84,6%	0,743 ^{X²}
Nakil Sonrası Hastalıklı İzlem	var	12	8,8%	5	7,7%	0,743 ^{X²}
Nakil Sonrası İlk 100 Gün İçerisinde Ölüm	var	3	2,2%	1	1,5%	0,751 ^{X²}
Nakil Sonrası Ölüm	var	14	10,3%	5	7,7%	0,555 ^{X²}
Rejeksiyon	var	14	10,3%	6	9,2%	0,814 ^{X²}
Takip süresi		80,58 ± 60,17	67,83	60,18 ± 52,85	45,50	0,017 ^m

^m Mann-whitney u test / ^{X²} Ki-kare test

Minör/karşılıklı ve majör uyumsuzluk olan gruplar arasında cinsiyet dağılımı, klasifikasyon, transplant sayısı, HLA uyumu, kök hücre kaynağı, GVHH profilaksisinde ATG kullanımı oranları anlamlı (p>0.05) farklılık göstermemiştir (tablo 4.5).

Tablo 4.5. ABO Uyumsuz Donörlerle Allojenik HKHN Yapılan Hastaların Uyumsuz Gruplar Arasında Genel Özelliklerinin Karşılaştırılması

		Minör/Karşılıklı Uyumsuzluk		Majör Uyumsuzluk		p
		n	%	n	%	
Cinsiyet	Kadın	22	51,2%	11	50,0%	0,929 ^{X²}
	Erkek	21	48,8%	11	50,0%	
Tamı Class	I	8	18,6%	6	27,3%	0,477 ^{X²}
	II	30	69,8%	12	54,5%	
	III	5	11,6%	4	18,2%	
Kaçıncı Transplant	I	42	97,7%	22	100,0%	0,662 ^{X²}
	II	1	2,3%	0	0,0%	
Donör						
Kardeş		28	65,1%	15	68,2%	0,709 ^{X²}
Akraba		7	16,3%	2	9,1%	
Akraba Dışı		8	18,6%	5	22,7%	
HLA Uyumu	9/10	0	0,0%	0	0,0%	1,000 ^{X²}
	10/10	43	100,0%	22	100,0%	
Kök Hücre Kaynağı						
Kemik İliği		18	41,9%	10	45,5%	0,990 ^{X²}
Periferik Kök Hücre		2	4,7%	0	0,0%	0,545 ^{X²}
Kİ+PK		23	53,5%	12	54,5%	0,855 ^{X²}
GVHH	yok	10	23,3%	6	27,3%	0,722 ^{X²}
	var	33	76,7%	16	72,7%	

^{X²} Ki-kare test (Fischer test)

Majör uyumsuzluk olan grupta deplesyon yapılma oranı minör/karşılıklı uyumsuzluk olan gruptan anlamlı olarak daha yüksekti ($p=0,047$). Minör/karşılıklı ve majör uyumsuzluk olan gruplar arasında nakil sonrası direk coombs pozitifliği, akut GVHH, kronik GVHH, VOH gelişimleri ve kimerizm durumları arasında anlamlı ($p>0.05$) farklılık bulunmamıştır (tablo 4.6).

Tablo 4.6. ABO Kan Grubu Uyumsuzluğu Türüne Göre Nakil Sonuçlarına Etkisi

		Minör/Karşılıklı Uyumsuzluk		Majör Uyumsuzluk		p
		n	%	n	%	
Deplesyon	yok	38	88,4%	15	68,2%	0,047 ^{X²}
	var	5	11,6%	7	31,8%	
Nakil Sonrası Direk Coombs	negatif	12	27,9%	3	13,6%	0,123 ^{X²}
	pozitif	17	39,5%	13	59,1%	
Akut GVHH	yok	36	83,7%	18	81,8%	0,846 ^{X²}
	var	7	16,3%	4	18,2%	
Kronik GVHH	yok	35	81,4%	20	90,9%	0,314 ^{X²}
	var	8	18,6%	2	9,1%	
VOH	yok	37	86,0%	20	90,9%	0,572 ^{X²}
	var	6	14,0%	2	9,1%	
Kimerizm	yok	2	4,7%	4	18,2%	0,074 ^{X²}
	var	39	90,7%	17	77,3%	

^{X²} Ki-kare test (Fischer test)

Minör/karşılıklı ve majör uyumsuzluk olan gruplar arasında eritrosit transfüzyonu sayısı, eritrosit transfüzyonu miktarı, eritrosit transfüzyonu yapılan sonuncu gün, trombosit transfüzyonu yapılan sonuncu gün anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir. Minör/karşılıklı ve majör uyumsuzluk olan gruplar arasında trombosit ve lökosit engrafmanı anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir. Minör/karşılıklı ve majör uyumsuzluk olan gruplar arasında eritrosit, trombosit ve lökosit engrafman zamanlarında gecikme anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir (tablo 4.6).

Tablo 4.6. devamı

		Minör/Karşılıklı Uyumsuzluk		Majör Uyumsuzluk		p
		Ort.±ss/n-%	Medyan	Ort.±ss/n-%	Medyan	
Eritrosit Transfüzyonu Sayısı		5,6 ± 8,4	4,0	4,2 ± 2,6	4,0	0,474 ^m
<i>Tranfüzyonu Yapılan</i>						
Eritrosit		15,0 ± 6,5	13,0	21,9 ± 25,4	16,5	0,241 ^m
Trombosit		18,7 ± 17,9	14,0	15,4 ± 6,2	14,0	0,837 ^m
Eritrosit T. Miktarı (ml/kg)		52,1 ± 85,5	40,0	42,2 ± 26,4	37,5	0,987 ^m
Trombosit Engrafmanı (gün)		20,9 ± 9,3	18,0	19,6 ± 7,5	21,0	0,351 ^m
Lökosit Engrafmanı (gün)		14,4 ± 2,6	14,0	14,8 ± 2,4	16,0	0,937 ^m
Eritrosit Engrafmanı						
< 1 Ay	oldu	38	88,4%	16	72,7%	0,111 ^{X²}
Eritrosit Engrafmanı						
≥ 1 ay	oldu	2	4,7%	2	9,1%	0,652 ^{X²}
Lökosit Engrafmanı						
1 Ay	oldu	38	88,4%	18	81,8%	0,469 ^{X²}
Lökosit Engrafmanı						
≥ 1 ay	oldu	1	2,3%	0	0,0%	1,000 ^{X²}
Trombosit						
Engrafmanı < 1 Ay	oldu	33	76,7%	15	68,2%	0,457 ^{X²}
Trombosit						
Engrafmanı ≥ 1 ay	oldu	7	16,3%	2	9,1%	0,092 ^{X²}

^m Mann-whitney u test / ^{X²} Ki-kare test

Minör/karşılıklı ve majör uyumsuzluk olan gruplar arasında nakil sonrası sağlıklı izlem, hastalıklı izlem, ilk 100 gün içerisinde ölüm, genel mortalite, rejeksiyon oranı ve takip süresi anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir (tablo 4.6).

Tablo 4.6. devamı

		Minör/Karşılıklı Uyumsuzluk		Majör Uyumsuzluk		p
		Ort.±ss/n-%	Medyan	Ort.±ss/n-%	Medyan	
Nakil Sonrası Sağlıklı İzlem	var	38	88,4%	17	77,3%	0,186 ^{X²}
Nakil Sonrası Hastalıklı İzlem	var	2	4,7%	3	13,6%	0,186 ^{X²}
Nakil Sonrası İlk 100 Gün İçerisinde Ölüm	var	0	0,0%	1	4,5%	0,338 ^{X²}
Nakil Sonrası Ölüm	var	3	7,0%	2	9,1%	1,000 ^{X²}
Rejeksiyon	var	2	4,7%	4	18,2%	0,075 ^{X²}
Takip süresi		63,39 ± 54,28	45,97	53,92 ± 50,58	29,53	0,421 ^m

^m Mann-whitney u test / ^{X²} Ki-kare test

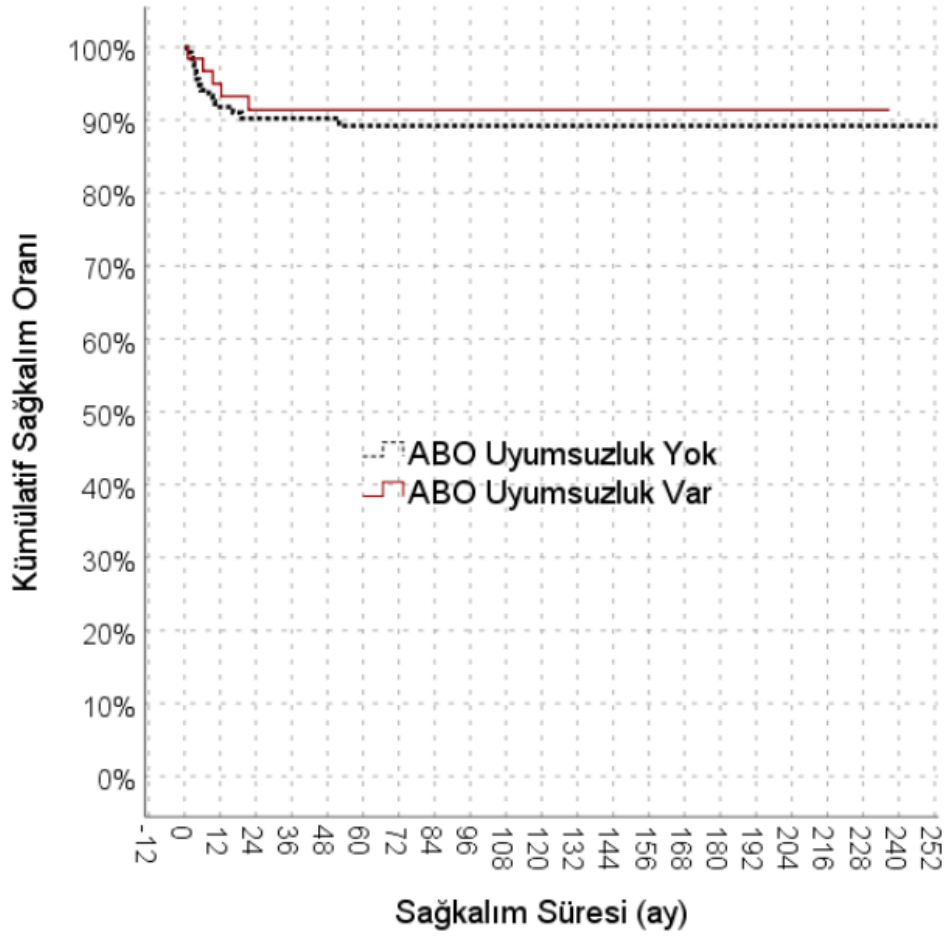
ABO uyumsuzluk olan ve olmayan gruplar arasında nakil sonrası öngörülen genel sağkalım süresi anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir (tablo 4.7).

Tablo 4.7. Nakil Sonrası Öngörülen Genel Sağkalım Süreleri

	Öngörülen Sağkalım Süresi (ay)	% 95 Güven Aralığı	p
ABO Uyumsuzluk Yok	226,782	213,864 - 239,701	0,658
ABO Uyumsuzluk Var	217,379	201,022 - 233,736	
Toplam	228,253	217,743 - 238,764	

Kaplan-Meier (Log Rank)

Şekil 4.1. Nakil Sonrası Öngörülen Genel Sağkalım Süreleri



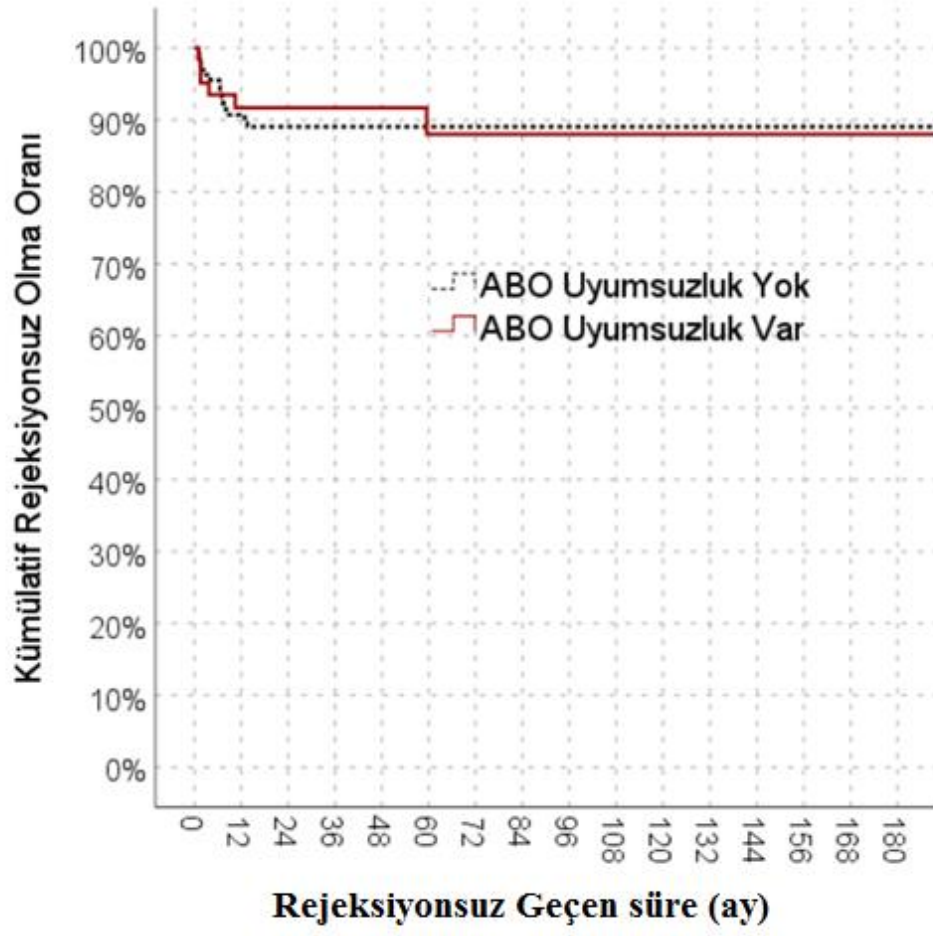
ABO uyumsuzluk olan ve olmayan gruplar arasında nakil sonrası öngörülen rejeksiyonsuz geçen süre anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir (tablo 4.8).

Tablo 4.8. Nakil Sonrası Öngörülen Talasemisiz Sağkalım Süreleri

	Öngörülen Rejeksiyonsuz Geçen Süre (ay)	% 95 Güven Aralığı		p
ABO Uyumsuzluk Yok	225,832	212,459	239,204	0,923
ABO Uyumsuzluk Var	188,508	170,823	206,192	
Toplam	226,022	214,867	237,177	

Kaplan-Meier (Log Rank)

Şekil 4.2. Nakil Sonrası Öngörülen Talasemisiz Sağkalım Süreleri



5.TARTIŞMA

Allojenik hematopoetik kök hücre transplantasyonu, transfüzyon bağımlı talasemilerin uygulanabilir tek küratif tedavi seçeneğidir. Son yıllarda, graft versus host hastalığı için daha iyi profilaksi, sitomegalovirus enfeksiyonlarına karşı daha etkin tedavi, gelişmiş aseptik teknikler, daha iyi HLA doku tipleme çalışmaları, sistemik antibiyotik tedavilerindeki gelişmeler gibi birçok faktör, HKHN sonuçlarında belirgin iyileşmelere sebep olmuştur. Bu gelişmeler sonucunda transfüzyon bağımlı talasemilerde tam kür oranı %80-90'lara kadar ulaşmıştır.

Literatürde allojenik HKHN başarısını arttırmak amacıyla en uygun akraba veya akraba dışı vericiyi seçmek için HLA'ya ek olarak hangi özelliklerin etkili olabileceğini araştıran çok sayıda çalışma mevcuttur. Bu çalışmalarda genellikle üzerinde durulan etkenler verici özellikleri, yaş, cinsiyet, parite, ırk, CMV serolojisi, ABO kan grubu ve HLA uyumudur (143).

Başarılı bir allojenik kök hücre transplantasyonu için HLA uyumu kritik öneme sahipken ABO uyumsuzluğu transplantasyon başarısı için engel değildir. HLA ve ABO kan grubu sisteminin birbirinden bağımsız aktarılması, ABO kan grubu uyumsuzluğu olan donörlerden HLA uyumlu HKHN'ni mümkün kılmaktadır. ABO uyumsuzluğunun HKHN'de, akut / gecikmiş hemoliz, saf kırmızı hücre aplazisi, gecikmiş eritrosit / trombosit / lökosit engraftmanı, akut / kronik GVHH, VOH ve sağkalım üzerine etkisini araştıran birçok çalışma olmakla beraber sonuçlar arasında farklılıklar mevcuttur. Bu yüzden, ABO uyumsuz HKHN'leri için transplantasyon öncesinde donör-alıcı değerlendirmesi ve yönetimi major, minör ve karşılıklı uyumsuzlukların olduğu durumlara göre özel yaklaşımlar gerekmektedir.

Bu çalışmaya Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi (AÜTF), Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji ve Onkoloji Bilim Dalı, Kök Hücre Transplantasyon Ünitesinde 1998– 2021 yılları arasında allojenik hematopoetik kök hücre nakli yapılan 0-18 yaş arası toplam 201 hasta dahil edildi. Çalışmada donör alıcı arasındaki ABO kan grubu uyumsuzluğunun GVHH, VOH, engraftman

süreleri, rejeksiyon durumları, mortalite oranları, sağkalım süreleri gibi nakil sonuçlarına etkisi retrospektif olarak değerlendirildi. ABO kan grubu uyumsuzluğunun HKHN sonuçlarına etkisi ile ilgili literatüre bakıldığında sadece pediatrik popülasyonda yapılan çalışma sayısının kısıtlı olduğu görülmektedir (145-148). Benzer şekilde transfüzyon bağımlı talasemili pediatrik popülasyonda da literatürde çalışma sayısı oldukça kısıtlı sayıdadır (145,147).

Bizim çalışmamızda HKHN yapılan hastaların 92'si erkek (%45,8), 109'u (%54,2) kadın idi. Alıcıların nakil yapılan yaş ortalaması $99,2 \pm 66,0$ aydı. Ortanca yaş ise 86,2 ay olarak hesaplandı.

Çalışmamızda hastaların %67'sinde ABO kan grup uyumsuzluğu yok iken %16'sında minör, %10'unda major, %5'inde karşılıklı uyumsuzluk olmak üzere hastaların %32'sinde ABO kan grup uyumsuzluğu vardı. Literatüre bakıldığında allojenik HKHN' de HLA uyumlu donörlerin belli derecelerde ABO uyumsuz olma oranı %25 ile %50 arasında değişmektedir (144).

ABO kan grup antijenlerinin ve antijenlere karşı oluşturulan anti-A/B antikorlarının GVHH'nın patogenezinde rolü halen tartışmalıdır. Çalışmamızda alıcı ve donör arasında ABO kan grubu uyumsuzluğunun akut GVHH ve kronik GVHH gelişmesi üzerine istatistiksel olarak anlamlı düzeyde etkisi saptanmamıştır ($p=0.78$ ve $p=0.29$). Aynı zamanda uyumsuz grubun kendi içinde yapılan alt analizinde de anlamlı düzeyde etki saptanmamıştır ($p=0.84$ ve $p=0.31$). Atay ve arkadaşlarının 2015 yılında allojenik HKHN yapılan 51 beta talasemi major tanılı çocuk hasta ile yaptığı çalışmada, major uyumsuzluk olan grupta kronik GVHH daha fazla görülmesine rağmen ABO uyumsuzluğunun akut ve kronik GVHH gelişimi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark oluşturmadığı gösterilmiştir (145). Wang ve arkadaşlarının 2010 yılında hematolojik maligniteleri olan yetişkin ve çocuk 1856 hasta ile yaptığı çalışmada ABO kan grubu uyumlu ve uyumsuz gruplar arasında akut GVHH ve kronik GVHH gelişimi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (149). Helming ve arkadaşlarının 2007 yılında hematolojik malignite ve aplastik anemileri olan 216 çocuk hasta ile yaptıkları çalışmada ABO uyumlu ve uyumsuz grup arasında akut GVHH insidansı açısından anlamlı fark saptanmamıştır (146). Mielcarek ve

arkadaşlarının 2000 yılında hematolojik maligniteleri olan 1676 yetişkin ve çocuk hasta ile yaptığı çalışmada ABO uyumlu ve uyumsuz gruplar arasında GVHH insidansı açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır (150). Literatürde, bizim çalışmamızdaki GVHH gelişimi açısından benzer çalışmaların aksine daha önce yapılan çalışmalarda farklı sonuçların da olduğu görüldü. Bununla birlikte ABO antijenlerinin sadece kırmızı kan hücrelerinde değil, aynı zamanda endotel hücrelerinde ve ayrıca von Willebrand faktörü gibi plazma proteinlerinde eksprese edildiği bilinmektedir. Böylece, ABO antijenleri vücut dokuları boyunca geniş bir dağılım gösterir ve minör veya karşılıklı ABO uyumsuzluğunda donörün plazmasında alıcının kan grubu antijenlerine karşı oluşmuş anti-A/B antikorlar alıcının endotel hücrelerine bağlanarak GVHH oluşumunda rol oynayabilir (151). Bu düşünce doğrultusunda; Stussi ve arkadaşlarının 2002 yılında hematolojik malignitelere ve aplastik anemiye sahip 562 yetkin ve çocuk hasta ile yaptığı retrospektif araştırmada akut GVHH oranının minör kan grubu uyumsuzluğu olan grupta, kan grubu uyumlu gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede arttığı saptanmıştır. Ancak bu farklılık sadece hafif akut GVHH de saptanmış, orta ve ağır GVHH’da (evre 2-4) gruplara arasında farklılık saptanmamıştır (152). Seebach ve arkadaşlarının 2005 yılında lösemili 3103 yetişkin ve çocuk hasta ile yaptığı çalışmada karşılıklı uyumsuzlukta akut GVHH insidansının ABO uyumlu olan gruba göre anlamlı istatistiksel anlamlı derecede arttığını saptamıştır (153). Literatürde alıcı ve verici arasındaki ABO kan grubu uyumsuzluğunun GVHH gelişimi üzerine etkisinde çelişkili yayınlar olsa da genel görüş GVHH insidansını etkilemediği yönündedir.

Literatürde ABO uyumsuz allojenik HKHN ve VOH arasındaki ilişki ile ilgili yeterli sayıda çalışma bulunmamaktadır. Lapierre ve arkadaşlarının 2005 yılında 186 çocuk hasta ile yaptığı çalışmada ABO uyumsuz plazma içeren trombosit ile transfüzyon yapılanlarda VOH gelişme riski artmış bulunmuştur (154). Hepatik endotelial hücrelerin yüzeyinde eksprese edilen A ve/veya B kan grubu antijenleri ekspre edilmektedir, ABO uyumsuz plazma içeren trombosit transfüzyonu sonucu alıcının kan grubu antijenlerine karşı plazmada bulunan antikorlar hepatik endotel hücrelerine bağlanarak VOH gelişiminde rol oynayabilir. Benzer şekilde minör ve karşılıklı ABO uyumsuzluğunda da donör plazmasında alıcı kan grubu

antijenlerine karşı oluşmuş olan antikorlar VOH riskini arttırabilir. Özkurt ve arkadaşlarının 2009 yılında 147 yetişkin hasta ile yaptığı çalışmada minör uyumsuz grupta, ABO uyumlu gruba göre VOH insidansı istatistiksel olarak anlamlı p değerine yakın olarak daha yüksek bulunmuştur (155). Atay ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise ABO kan grubu uyumsuzluğu ile VOH insidansı anlamlı fark göstermemiştir (145). Çalışmamızda ABO uyumsuzluğu VOH için bir risk faktörü değildir ($p=0.39$). ABO uyumsuzluğunun kendi içerisinde yapılan alt analizde de VOH için anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0.57$). Çalışma bulgularımız literatür verilerini destekler niteliktedir.

Eritrosit antijenleri uyumsuzluğunda infüzyon esnasında ve geç dönemde gelişebilecek hemolizi önlemek önemlidir ve potansiyel olarak ciddi immünohematolojik komplikasyonlarla karşılaşılabilir. Minör uyumsuzluk durumunda donör B lenfositlerinin alıcı eritrositlerine karşı oluşturduğu izohemaglutininler transplanttan 2-4 hafta sonra gecikmiş hemolize neden olur. Majör uyumsuzlukta ise verici kırmızı küre hücreleri üzerinde eksprese edilen ABO antijenlerine karşı alıcının plazmasında bulunan izoaglutininler donör eritrositlerinin akut ve gecikmiş hemolizine sebep olabilir. Karşılıklı uyumsuzlukta ise majör ve minör uyumsuzlukta olan risklerin tamamı mevcuttur. Atay ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada major uyumsuzluk olan grupta nakil sonrası son eritrosit transfüzyonuna kadar geçen süre ve eritrosit engraftmanı ABO uyumlu gruba göre anlamlı olarak daha uzun bulunmuştur (145). Stussi ve arkadaşlarının yaptığı retrospektif çalışmada, majör kan grubu uyumsuzluğunda eritrosit engraftman süresinin uzadığı saptanmış ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (152). Wang ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ABO kan grubu uyumlu hastalarda majör ve karşılıklı uyumsuzluk olan grup ile karşılaştırıldığında 100 günlük eritrosit süspansiyonu ihtiyacının istatistiksel olarak anlamlı derecede az olduğu saptanmıştır (149). Seebach ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada major uyumsuzlukta nakil sonrası eritrosit transfüzyonu ihtiyacının ABO uyumlu gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha uzun olduğu saptanmıştır (153). Literatürde genel görüş, alıcı ve verici arasındaki ABO kan grubu uyumsuzluğunun eritrosit engraftmanı ve nakil sonrası yapılan eritrosit transfüzyon ihtiyacında artışa sebep olacağı yönündedir. Bizim çalışmamızda ise

literatürden farklı olarak allojenik HKHN sonrası kaç kez eritrosit transfüzyonu yapıldığı, en son eritrosit transfüzyonu yapılan gün, toplamda kilogram başına verilen eritrosit miktarı, gecikmiş eritrosit engrafmanı (nakil sonrası ≥ 1 ay) ABO uyumlu-uyumsuz ($p=0.97$, $p=0.99$, $p=0.43$, $p=0.58$) ve ABO uyumsuz grupta da ($p=0.47$, $p=0.24$, $p=0.98$, $p=0.65$) kendi içlerinde karşılaştırılmış fakat hem sayısal hem de istatistiksel olarak anlamlı farka rastlanmamıştır. Çalışmamızda hemoliz belirteci olarak nakil sonrası direk coombs parametresi kullanılmış olup gruplar arasında nakil sonrası direk coombs pozitifliği açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

Çalışmamızda allojenik HKHN sonrası lökosit ve trombosit engrafmanlarının günleri ve gecikmiş lökosit ve trombosit engrafman (nakil sonrası ≥ 1 ay) için ABO uyumlu-uyumsuz ($p=0.31$, $p=0.97$, $p=1.00$, $p=0.85$) ve ABO uyumsuz grupta da ($p=0.93$, $p=0.35$, $p=1.00$, $p=0.09$) kendi içinde karşılaştırılmış fakat hem sayısal hem de istatistiksel olarak anlamlı farka rastlanmamıştır. Gutierrez Aguirre ve arkadaşlarının 2014 yılında yaptığı hematolojik malignite ve aplastik anemileri olan 121 yetişkin ve çocuk hasta ile yaptığı çalışmada allojenik HKHN yapılan hastalarda lökosit ve trombosit engrafmanı üzerine ABO kan grubu uyumunun etkisi saptanmamıştır (156). Atay ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ABO uyumlu ve uyumsuz gruplar arasında lökosit ve trombosit engrafman süreleri benzer bulunmuştur (145). Marenchino ve arkadaşlarının 2011 yılında 19 allojenik HKHN yapılmış multipl myelom hastası ile yapılan çalışmada donör alıcı arasında ABO kan grubu uyumsuzluğunun lökosit ve trombosit engraftmanı üzerine etkisi açısından anlamlı fark bulunmamıştır (157). Helming ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada lökosit engrafmanı ABO uyumsuzluğundan etkilenmiştir (146). Seebach ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada major uyumsuzlukta lökosit engrafmanının ABO uyumlu gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha uzun olduğu saptanmıştır (153). Literatürde genel görüş ABO kan grubu uyumsuzluğunun nötrofil ve trombosit engrafman süresine etkisi olmadığı yönündedir, çalışma bulgularımız literatür verilerini destekler niteliktedir.

Çalışmamızda allojenik HKHN sonrası rejeksiyon gelişimi açısından ABO kan grubu uyumlu-uyumsuz gruplar ($p=0.81$) arasında ve uyumsuz grupta ($p=0.07$) kendi içlerinde anlamlı fark izlenmemiştir. Helming ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada ABO uyumlu ve uyumsuz grup arasında rejeksiyon oranı açısından anlamlı fark saptanmamıştır (146). Seebach ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ABO uyumlu ve uyumsuz gruplar arasında rejeksiyon oranı açısından anlamlı fark saptanmamıştır (153). Logan ve arkadaşlarının 2015 yılında hematolojik malignite, aplastik anemi, metabolik hastalık, hemoglobinopati ve immün yetmezlikleri olan 1737 yetişkin ve çocuk hasta ile yaptığı çalışmada rejeksiyon oranı açısından gruplar arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (158). Wang ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ABO kan grubu uyumlu ve uyumsuz olan gruplar arasında iki yıl içinde olan rejeksiyon açısından anlamlı fark bulunmamıştır (149). Stussi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada kan grubu uyumsuzluğunun nakil sonrası rejeksiyon ile ilişkisi saptanmamıştır (152). Çalışma sonuçlarımız literatür verilerini destekler niteliktedir.

Çalışmamızda allojenik HKHN sonrası tüm gruplarda izlem süresi ortalama $74,0 \pm 58,6$ ay olarak hesaplanmıştır. Gruplar içine bakılacak olursa ABO uyumlu grupta ortalama $80,58 \pm 60,17$ ay iken ABO uyumsuz grupta ortalama $60,18 \pm 52,85$ ay olarak hesaplanmıştır. Nakil sonrası izlem süresi ABO uyumlu grupta uyumsuz gruba göre anlamlı oranda daha yüksek bulunurken ($p=0.017$), ABO uyumsuz grupların kendi içinde yapılan gruplamada gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0.421$). ABO uyumlu ve uyumsuz gruplar arasında HKHN sonrası öngörülen genel sağkalım ve talasemisiz sağkalım süreleri arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0.658$ ve $p=0.923$). Atay ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ABO uyumlu ve uyumsuz gruplar arasında talasemisiz yaşam süresi ve genel sağkalım arasında anlamlı fark saptanmamıştır (145). Seebach ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ABO uyumlu ve uyumsuz gruplar, ayrıca ABO uyumsuz grubunda kendi içinde sağ kalım açısından anlamlı fark saptanmamıştır (153). Logan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada minör uyumsuzluğu olan grupta genel sağkalım, ABO uyumlu gruba göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük saptanmıştır (158). Literatürde genel görüş ABO kan grubu

uyumsuzluğunun sağ kalımı etkilemediği yönündedir ve çalışmamızın sonuçları literatür verilerini destekler niteliktedir.

Çalışmamızda transplant ilişkili mortalite ile transplant sonrası ilk 100 gün içinde mortalite için ABO uyumlu-uyumsuz gruplar ($p=0.555$, $p=0.751$) ve ABO uyumsuz grupların kendi aralarında ($p=1.00$, $p=0.338$) anlamlı fark saptanmamıştır. Atay ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada transplant ilişkili mortalite ile transplant sonrası ilk 100 gün içinde mortalite için ABO uyumlu ve uyumsuz gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır (145). Wang ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ABO kan grubu uyumlu ve uyumsuz olan gruplar arasında 3 yıllık nonrelaps mortalite açısından anlamlı fark bulunmamıştır (149). Kluump ve arkadaşlarının 2006 yılında yaptığı hemotolojik malignitelere sahip 240 yetişkin ve çocuk hasta ile yaptığı çalışmada transplant ilişkili mortalite için ABO uyumlu ve uyumsuz gruplar istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (159). Logan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ilk 100 günlük ve genel nonrelaps mortalite oranı minör kan grubu uyumsuzluğu olan grupta, ABO uyumlu gruba göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır (158). Literatürde çelişkili yayınlar olsa da genel görüş, ABO kan grubu uyumsuzluğunun transplant ilişkili mortalite oranlarını etkilemediği yönündedir ve çalışmamızın sonuçları literatür verilerini destekler niteliktedir.

Literatüre bakıldığında ABO uyumsuzluğunun HKHN sonuçları üzerine etkilerini inceleyen çalışmalar genel olarak, pediatrik ve yetişkin popülasyonu bir arada içermekte olup, hematopoetik kök hücre alıcılarının tanılarını çoğunlukla hematolojik maligniteler ve aplastik anemiler oluşturmaktadır. Bizim çalışmamızdaki hasta popülasyonuna benzer hasta grubunu içeren literatürdeki tek çalışma ise Atay ve arkadaşlarının beta talasemi majör tanılı 51 çocuk hasta ile yaptığı çalışmadır (145). Bizim çalışmamız, literatürdeki benzer çalışmalarla karşılaştırıldığında HKHN yapılmış olan talasemi majör tanılı çocuklar ile yapılan en geniş hasta popülasyonuna sahip çalışmadır.

Sonuç olarak alıcı ile donör arasındaki ABO kan grubu uyumsuzluğunun akut ve kronik GVHH gelişimi, VOH gelişimi, nakil sonrası toplamda yapılan eritrosit transfüzyonu sayısı, kilogram başına verilen eritrosit miktarı, eritrosit

transfüzyonu yapılan sonuncu gün, eritrosit engrafmanı, lökosit engraftmanı, trombosit engraftmanı, gecikmiş engrafman, rejeksiyon durumu, transplant ilişkili mortalite, transplant sonrası ilk 100 gün içinde mortalite, öngörülen genel sağkalım süresi, öngörülen talasemisiz sağkalım süresi üzerine etkisi saptanmadı. Nakil sonrası izlem süresi ABO uyumlu grupla nakil yapılan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı oranda uzun bulunmuştur.

Bu sonuçlarla, allojenik HKHN kararı alınan hastalarda alıcı ile donör arasındaki ABO kan grubu uyumsuzluğunun nakil için engel bir durum teşkil etmediği düşünülmektedir. Ancak bu konuda kesin görüşe varılabilmesi için, daha yüksek pediyatrik olgu sayısı içeren transfüzyon bağımlı talasemi tanılı hastalarla yapılan çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

6.SONUÇ VE ÖNERİLER

- 1) Allojenik HKHN yapılan hastaların tamamı transfüzyon bağımlı talasemi hastalarından oluşmaktaydı.
- 2) Allojenik HKHN yapılan hastaların %16,4'ünde minör kan grubu uyumsuzluğu, %10,9'unda major kan grubu uyumsuzluğu, %5'inde karşılıklı kan grubu uyumsuzluğu olmak üzere; hastaların %32,3'ünde ABO kan grubu uyumsuzluğu vardı.
- 3) Allojenik HKHN yapılan hastaların %15,9'unda akut GVHH, %11,9'unda kronik GVHH gelişmiştir.
- 4) Allojenik HKHN yapılan hastaların %15,4'sında VOH gelişmiştir.
- 5) Allojenik HKHN sonrası hastaların %37,3'ünde direk coombs pozitif olarak saptanmıştır.
- 6) Allojenik HKHN sonrası lökosit engraftmanı ortalama 14. günde, trombosit engraftmanı ortalama 19. günde gerçekleşti.
- 7) Nakil sonrası dönemde eritrosit yapılan sonuncu gün ortalama 14. Gün, kilogram başına verilen eritrosit transfüzyonu miktarı ortalama 36 mililitre, toplamda yapılan eritrosit transfüzyonu sayısı ortalama 4 idi. Hastaların %81,6'sında nakil sonrası ilk 1 ay içinde eritrosit engraftmanı gerçekleşti.
- 8) Allojenik HKHN sonrası hastaların %72,4'ü tam kimerik, %27,6'sı ise stabil mikst kimerikti.
- 9) Allojenik HKHN sonrası hastaların %10'unda rejeksiyon gelişti.
- 10) Allojenik HKHN sonrası hastaların takip süresi ortalama 62.,4 aydı.
- 11) Allojenik HKHN sonrası hastaların %9,5'unda transplant ilişkili mortalite gelişti, hastaların %2'sinde nakil sonrası ilk 100 gün içinde mortalite gelişti.

- 12) Alıcı ve donör arasında ABO kan grubu uyumsuzluğunun ve uyumsuzluk türünün akut GVHH, kronik GVHH ve VOH gelişmesi üzerine istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi izlenmemiştir.
- 13) Alıcı ve donör arasındaki kan grubu uyumsuzluğunun ve uyumsuzluk türünün eritrosit, lökosit ve trombosit engrafmanı üzerine etkisi istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır.
- 14) Alıcı ve donör arasındaki kan grubu uyumsuzluğunun ve uyumsuzluk türünün nakil sonrası eritrosit transfüzyonu yapılan sonuncu gün, kilogram başına verilen eritrosit miktarı ve eritrosit transfüzyonu yapılan sonuncu gün üzerine etkisi istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır.
- 15) Çalışmamızda ABO uyumlu-uyumsuz grup arasında ve uyumsuz grubun kendi içinde HKHN sonrası sağlıklı izlem ve hastalıklı izlem durumlarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.
- 16) Alıcı ve donör arasındaki kan grubu uyumsuzluğunun ve uyumsuzluk türünün transplant ilişkili mortalite ve transplant sonrası ilk 100 gün içindeki mortalite üzerine etkisi istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır.
- 17) Alıcı ve donör arasındaki kan grubu uyumsuzluğunun ve uyumsuzluk türünün öngörülen genel ve talasemisiz sağkalım süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

Allojenik hematopoetik kök hücre transplantasyonu, transfüzyon bağımlı talasemilerin uygulanabilir tek küratif tedavi seçeneğidir ve tam kür oranı %80-90'lara kadar ulaşmıştır. Nakil ilişkili morbidite ve mortalite oranlarında azalma sağlanması için uygun verici seçimi önemli faktörlerdendir. Uygun verici seçiminde HLA uyumuna ek olarak verici yaşı, cinsiyeti, parite, CMV serolojisi, ABO kan grubu uyumluluğu dikkat edilmesi gereken özelliklerdir.

Literatüre bakıldığında ABO uyumsuzluğunun HKHN sonuçları üzerine etkilerini inceleyen çalışmalar genel olarak, pediatrik ve yetişkin popülasyonu bir arada içermekte olup, hematopoetik kök hücre alıcılarının tanılarını çoğunlukla hematolojik maligniteler ve aplastik anemiler oluşturmaktadır. Bizim çalışmamızdaki hasta popülasyonuna benzer hasta grubunu içeren literatürdeki tek çalışma ise Atay ve arkadaşlarının beta talasemi majör tanılı 51 çocuk hasta ile

yaptığı çalışmadır (145). Bizim çalışmamız, literatürdeki benzer çalışmalarla karşılaştırıldığında HKHN yapılmış olan talasemi majör tanılı çocuklar ile yapılan en geniş hasta popülasyonuna sahip çalışmadır.

Çalışmamızda elde edilen sonuçlar ve literatürdeki benzer çalışmaların sonuçları incelendiğinde, allojenik HKHN kararı alınan pediatrik popülasyondaki transfüzyon bağımlı talasemi tanılı hastalarda alıcı ile donör arasındaki ABO kan grubu uyumsuzluğunun nakil için engel bir durum teşkil etmediği ve allojenik HKHN sonuçlarını önemli ölçüde etkilemediği kanısındayız. Ancak bu konuda kesin görüşe varılabilmesi için, daha yüksek pediatrik olgu sayısı içeren transfüzyon bağımlı talasemi tanılı hastalarla yapılan çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. ÖZET

AMAÇ: Tez çalışmamızın amacı, allojenik hematopoetik kök hücre nakli yapılan transfüzyon bağımlı talasemi tanılı çocuk hastalarda, alıcı ile donör arasındaki ABO kan grubu uyumsuzluğunun graft versus host hastalığı gelişimi, veno okluzif hastalık gelişimi, engraftman günleri, rejeksiyon durumu, mortalite ve sağkalım oranları gibi nakil sonuçlarına etkisini değerlendirmektir.

YÖNTEM: Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi (AÜTF), Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji ve Onkoloji Bilim Dalı, Kök Hücre Transplantasyon Ünitesinde 1998– 2021 yılları arasında allojenik hematopoetik kök hücre nakli yapılan transfüzyon bağımlı talasemi tanılı, 0-18 yaş arası toplam 201 hasta dahil edildi. Hastalar öncelikle alıcı ve donör arasında ABO kan grubu uyumsuzluğu olan ve olmayan olarak iki gruba ayrıldı. Alıcı donör arasında ABO kan grubu uyumsuzluğu olan gruptaki hastalar ise majör uyumsuzluk, minör uyumsuzluk ve karşılıklı uyumsuzluk olarak üç gruba ayrıldı. Karşılıklı uyumsuzluk olan gruptaki hasta sayısının az olması nedeniyle istatistik

sonuçlarında hata olmaması açısından alt gruplar, minör+karşılıklı uyumsuz grup ve major uyumsuz grup olarak ikiye ayrıldı. Gruplar akut ve kronik GVHH gelişimi, VOH gelişimi, nakil sonrası toplamda yapılan eritrosit transfüzyonu sayısı, kilogram başına verilen eritrosit miktarı, eritrosit transfüzyonu yapılan sonuncu gün, eritrosit engraftmanı, lökosit engraftmanı, trombosit engraftmanı, gecikmiş engraftman, rejeksiyon durumu, transplant ilişkili mortalite, transplant sonrası ilk 100 gün içinde mortalite, öngörülen genel sağkalım süresi, öngörülen talasemisiz sağkalım süresi açısından karşılaştırıldı. Sürekli değişkenler ortanca (en küçük-en büyük değerler); kategorik değişkenler sayı ve yüzdelilerle özetlendi. Nicel bağımsız verilerin analizinde ANOVA, bağımsız örneklem t test, Kruskal-Wallis, Mann-Whitney u test kullanıldı. Bağımlı nicel verilerin analizinde eşleştirilmiş örneklem t test, Wilcoxon testi kullanıldı. Nitel bağımsız verilerin analizinde ki-kare test, Fischer test kullanıldı. Sağkalım analizinde Kaplan Meier kullanıldı.

BULGULAR: Allojenik HKHN yapılan hastaların tamamını transfüzyon bağımlı talasemi hastaları oluşturmaktaydı. Hastaların %16'sında minör, %10'unda major, %5'inde karşılıklı uyumsuzluk olmak üzere; hastaların %32'sinde ABO kan grubu uyumsuzluğu vardı. Hastaların %16'sında akut GVHH, %12'sinde kronik GVHH %15'inde VOH, %10'unda otolog rekonstitüsyon gelişti. Lökosit engraftmanı ortanca 14. günde, trombosit engraftmanı ortanca 19. günde gerçekleşti. Eritrosit engraftmanı %81'inde nakil sonrası ilk bir ay içinde gerçekleşti. Nakil sonrası kilogram başına verilen eritrosit transfüzyonu miktarı ortanca 36 ml, toplamda yapılan eritrosit transfüzyonu sayısı ortanca 4 idi. Alıcı ve donör arasındaki ABO kan grubu uyumsuzluğunun akut ve kronik GVHH gelişimi ($p=0.78$ ve $p=0.29$), VOH gelişimi ($p=0.39$), nakil sonrası toplamda yapılan eritrosit transfüzyonu sayısı ($p=0.97$), kilogram başına verilen eritrosit miktarı ($p=0.43$), eritrosit transfüzyonu yapılan sonuncu gün ($p=0.99$), lökosit engraftmanı ($p=0.31$), trombosit engraftmanı ($p=0.97$), otolog rekonstitüsyon durumu ($p=0.81$), transplant ilişkili mortalite ($p=0.55$), transplant sonrası ilk 100 gün içinde mortalite ($p=0.75$), öngörülen genel sağkalım süresi ($p=0.65$), öngörülen hastalıklı sağkalım süresi ($p=0.92$) üzerine etkisi saptanmadı.

SONUÇ: Alıcı ile donör arasındaki ABO kan grubu uyumsuzluğunun nakil için engel bir durum teşkil etmediği ve allojenik HKHN sonuçlarını önemli ölçüde etkilemediği kanısındayız. Ancak bu konuda kesin görüşe varılabilmesi için, daha yüksek çocuk olgu sayısı içeren transfüzyon bağımlı talasemi tanılı hastalarla yapılan çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

ANAHTAR KELİMELEER: allojenik hematopoetik kök hücre nakli, ABO kan grubu uyumsuzluğu, engrafman, graft versus host hastalığı, veno okluzif hastalık



8.ABSTRACT

INTRODUCTION AND PURPOSE: The aim of this thesis is to evaluate the effect on transplant outcomes such as development of graft versus host disease of ABO blood group incompatibility between donor and recipient, development of veno-occlusive disease, engraftment days, rejection status and mortality and survival rates in pediatric patients with a diagnosis of transfusion-dependent thalassemia who underwent allogeneic hematopoietic stem cell transplantation.

PATIENTS AND METHOD: A total of 201 patients aged 0-18 years with a diagnosis of transfusion-dependent thalassemia who underwent allogeneic hematopoietic stem cell transplantation were included between the years 1998 and 2021 at Akdeniz University Faculty of Medicine (AUFM), Department of Pediatrics, Hematology and Oncology, Stem Cell Transplantation Unit. The patients were first divided into two groups between the recipient and the donor as

those with and without ABO blood group incompatibility. Among the recipient donor, patients in the group with ABO blood group incompatibility were divided into three groups as major incompatibility, minor incompatibility and mutual incompatibility. Due to the small number of patients in the mutual incompatibility group, to avoid errors in statistical results, subgroups were divided into minor+mutual discordant group and major discordant group. The groups were compared in terms of development of acute and chronic GVHD, VOD development, the number of total erythrocyte transfusions after transplantation, amount of erythrocyte per kilogram, the last day of erythrocyte transfusion, erythrocyte engraftment, leukocyte engraftment, platelet engraftment, delayed engraftment, rejection status, transplant-related mortality, mortality in the first 100 days after transplant, predicted overall survival time. Continuous variables summarized with median (the smallest and the biggest values); categorical variables summarized with numbers and percentages. ANOVA, unpaired t test, Kruskal-Wallis, Mann-Whitney u test were used in the analysis of quantitative independent data. Paired sample t-test, Wilcoxon test were used in the analysis of dependent quantitative data. Chi-square test and Fischer test were used in the analysis of qualitative independent data. Kaplan Meier was used for survival analysis.

FINDINGS: All of the patients who underwent allogeneic HSCT consisted of transfusion-dependent thalassemia patients. While 16% of the patients had minor, 10% major and 5% mutual incompatibility; 32% of the patients had ABO blood group incompatibility. Acute GVHD in 16% of patients, chronic GVHD in 12% of patients, VOD in 15% of patients and autologous reconstitution developed in the 10% of the patients. While leukocyte engraftment occurred on the median 14th day, platelet engraftment occurred on the median 19th day. Erythrocyte engraftment occurred in 81% of patients within the first month after transplantation. The median amount of erythrocyte transfusion per kilogram after transplantation was 36 ml, and the median number of erythrocyte transfusions in total was 4. The effect of ABO blood group incompatibility between the donor and the recipient on development of acute and chronic GVHD ($p=0.78$ and $p=0.29$), VOD development ($p=0.39$), the number of total erythrocyte

transfusions after transplantation ($p=0.97$), amount of erythrocyte per kilogram ($p=0.43$), the last day of erythrocyte transfusion ($p=0.99$), leukocyte engraftment ($p=0.31$), platelet engraftment ($p=0.97$), autologous reconstitution status ($p=0.81$), transplant-related mortality ($p=0.55$), mortality in the first 100 days after transplant ($p=0.75$), predicted overall survival time ($p=0.65$), predicted diseased survival time ($p=0.92$) was not detected.

RESULT: We are of the opinion that the ABO blood group incompatibility between the donor and the recipient does not constitute an obstacle for transplantation and does not significantly affect the results of allogeneic HSCT. However, so as to reach a definite opinion on this topic, it is necessary to have studies with patients diagnosed with transfusion-dependent thalassemia with a higher number of children.

KEY WORDS: allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, ABO blood group incompatibility, engraftment, graft versus host disease, veno-occlusive disease

9.KAYNAKLAR

1. Jn. L, The thalassemias and related disorders: quantitative disorders of hemoglobin synthesis In: Lee GJ FJ, Lukens J, Paraskevas F, Greer JP, Rodgers GM, editor. Wintrobe's Clinical Hematology. 17. Baltimore: Williams Wilkins; 1999. p. 1405-48.
2. Rm. K, Nelson Text Book of Pediatrics. 20 ed: Elsevier; 2016. 2308 p.
3. Wynn R, Bhat R, Monagle P. Normal Hematopoiesis and the Physiology of Blood. In Pediatric Hematology: A Practical Guide: Cambridge University Press; 2017.
4. Cooley Tb, Witwer Er, Lee P. Anemia in children: with splenomegaly and peculiar changes in the bones report of cases. American Journal of Diseases of Children. 1927;34(3):347-63.

5. Günçağ D PY, Atamer T. Talasemi In: D. G, editor. Klinik Hematoloji. İstanbul: Nobel Matbaacılık; 2003. p. 137-47.
6. Weatherall DJ. The inherited diseases of hemoglobin are an emerging global health burden. Blood, The Journal of the American Society of Hematology. 2010;115(22):4331-6.
7. Weatherall DJ, Clegg JB. The thalassaemia syndromes: John Wiley & Sons; 2008.
8. Vip Viprakasit RO. Genetik Temel, Patofizyoloji ve Tanı. In: Cappellini MD CA, Porter J, Taher A, Viprakasit V, editor. Talaseminin Klinik Yönetim Rehberi. Lefkoşa: Uluslararası Talasemi Federasyonu; 2014. p. 17.
9. Quek L, Thein SL. Molecular therapies in β -thalassaemia. British journal of haematology. 2007;136(3):353-65.
10. RM K. Nelson Text Book of Pediatrics. 20 ed. Elsevier, editor2016. 2349-50 p.
11. Canatan D, Kose MR, Ustundag M, Haznedaroglu D, Ozbas S. Hemoglobinopathy control program in Turkey. Public Health Genomics. 2006;9(2):124-6.
12. Canatan D, Delibas S. Report on ten years' experience of premarital hemoglobinopathy screening at a center in Antalya, southern Turkey. Hemoglobin. 2016;40(4):273-6.
13. Cao A, Kan YW. The prevention of thalassemia. Cold Spring Harbor perspectives in medicine. 2013;3(2):a011775.
14. Aydınok Y. Talasemide demir yükü ve şelasyon. In: Canatan D, editor. Talasemi ve Hemoglobinopatiler,. Antalya2007. p. 159-73.
15. Arcasoy A, Canatan DD. Türkiye'de talasemi ve hemoglobinopatiler. Ulusal Hemoglobinopati Konseyi-Sağlık Bakanlığı. 2002;2:13-7.
16. Winichagoon P, Fucharoen S, Chen P, Wasi P. Genetic factors affecting clinical severity in β -thalassemia syndromes. Journal of pediatric hematology/oncology. 2000;22(6):573-80.
17. DeBaun M VE. Hemoglobinopathies. In: Kliegman RM BR, Jenson HB, Stanton BF, editor. Nelson Textbook of Pediatrics. 18 ed. Philadelphia, Pennsylvania: Saunders Elsevier; 2007. p. 2025-32.

18. Cunningham MJ SV, Nathan DG OS. Cunningham M, et al. The Thalassemias. Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood. 7 ed. Philadelphia: WB Saunders; 2009. p. 1015-106.
19. Higgs DR. Alpha thalassemia: an overview. In: HA P, editor. Current Views on Thalassemia. Switzerland: Publishers HA; 1992. p. 31-40.
20. Fucharoen S, Viprakasit V. Hb H disease: clinical course and disease modifiers. ASH Education Program Book. 2009;2009(1):26-34.
21. Lanzkowsky P. Manual of Pediatric Hematology and Oncology. San Diego: Academic Press; 1999. 137-200 p.
22. Harteveld CL, Higgs DR. α -thalassaemia. Orphanet journal of rare diseases. 2010;5(1):13.
23. Ozkinay F, Onay H, Karaca E, Arslan E, Erturk B, Ece Solmaz A, et al. Molecular basis of β -thalassemia in the population of the Aegean region of Turkey: identification of a novel deletion mutation. Hemoglobin. 2015;39(4):230-4.
24. Öney S, Öztürk Z, Küpesiz A, Keser İ, Yeşilipek MA. Beta-talasemi taşıyıcılarında beta-globin gen mutasyon tipi ve hematolojik fenotip arasındaki ilişki. Türk Çocuk Hematoloji Dergisi. 2008;2(4):23-8.
25. Arpacı A, Gul BU, Ozcan O, Ilhan G, El C, Dirican E, et al. Presentation of two new mutations in the 3' untranslated region of the β -globin gene and evaluating the molecular spectrum of thalassemia mutations in the Mediterranean region of Turkey. Annals of Hematology. 2021;100(6):1429-38.
26. Altay Ç. The frequency and distribution pattern of β -thalassemia mutations in Turkey. Turk J Haematol. 2002;19(2):309-15.
27. Küpesiz OA. Beta Talasemi Majorde Tanı. Hemoglobinopatiler. Türk Hematoloji Derneği. 2014;4(1):94-8.
28. Vip Viprakasit RO. Genetik Temel, Patofizyoloji ve Tanı. In: Cappellini MD CA, Porter J, Taher A, Viprakasit V, editor. Talaseminin Klinik Yönetim Rehberi. Lefkoşa: Uluslararası Talasemi Federasyonu; 2014. p. 19.
29. Weatherall D, Clegg J. Thalassemia—a global public health problem. Nature medicine. 1996;2(8):847-9.

30. Taher A, Isma'eel H, Cappellini MD. Thalassemia intermedia: revisited. *Blood Cells, Molecules, and Diseases*. 2006;37(1):12-20.
31. Fatma O, Uzunhan TA, Binnetoğlu FK, Vehid HE. Hipokrom mikrositer anemide demir eksikliği anemisi ve talasemi taşıyıcılığı oranları. *Çocuk Dergisi*. 2009;9(3):116-22.
32. Asadov C, Alimirzoeva Z, Mammadova T, Aliyeva G, Gafarova S, Mammadov J. β -Thalassemia intermedia: a comprehensive overview and novel approaches. *International journal of hematology*. 2018;108(1):5-21.
33. Bazarbachi A, Chaya BF, Moukhadder HM, Taher AT. Non-transfusion-dependent thalassaemia: a panoramic survey from pathophysiology to treatment. *EMJ*. 2016;1(4):53-61.
34. Karimi M, Cohan N, De Sanctis V, Mallat NS, Taher A. Guidelines for diagnosis and management of Beta-thalassemia intermedia. *Pediatric hematology and oncology*. 2014;31(7):583-96.
35. Musallam KM, Rivella S, Vichinsky E, Rachmilewitz EA. Non-transfusion-dependent thalassemias. *haematologica*. 2013;98(6):833.
36. Talaseminin Klinik Yönetim Rehberi. Cappellini MD CA, Porter J, Taher A, Viprakasit V, editor. Lefkoşa: Uluslararası Talasemi Federasyonu; 2014.
37. Bain BJ. Sick cell haemoglobin and its interactions with other variant haemoglobins and with thalassaemias. *Haemoglobinopathy diagnosis*. 2006;2:139-89.
38. Hajimoradi M, Haseli S, Abadi A, Chalian M. Musculoskeletal imaging manifestations of beta-thalassemia. *Skeletal Radiology*. 2021:1-14.
39. Birgens H, Ljung R. The thalassaemia syndromes. *Scandinavian journal of clinical and laboratory investigation*. 2007;67(1):11-26.
40. Choudhry VP. Thalassemia minor and major: current management. *The Indian Journal of Pediatrics*. 2017;84(8):607-11.
41. Galanello R, Origa R. Beta-thalassemia. *Orphanet journal of rare diseases*. 2010;5(1):1-15.
42. Orkin SH FD, Ginsburg D, Look AT, Lux SE, Nathan DG. Thalassemias. In: FA NDaO, editor. *Hematology and Oncology of Infancy and Childhood*. 8 ed. Philadelphia: Elsevier; 2015. p. 715-68.

43. Ersoy Dursun F, Açıksarı G, Özkök S, İncealtın O. Evaluation of electrocardiography, echocardiography and cardiac T2* for cardiac complications in beta thalassemia major. *The International Journal of Cardiovascular Imaging*. 2021;1-10.
44. Zurlo M, De Stefano P, Borgna-Pignatti C, Di Palma A, Melevendi C, Piga A, et al. Survival and causes of death in thalassaemia major. *The Lancet*. 1989;334(8653):27-30.
45. Anderson L, Holden S, Davis B, Prescott E, Charrier C, Bunce N, et al. Cardiovascular T2-star (T2*) magnetic resonance for the early diagnosis of myocardial iron overload. *European heart journal*. 2001;22(23):2171-9.
46. Kohgo Y, Ikuta K, Ohtake T, Torimoto Y, Kato J. Body iron metabolism and pathophysiology of iron overload. *International journal of hematology*. 2008;88(1):7-15.
47. Pepe A, Meloni A, Rossi G, Caruso V, Cuccia L, Spasiano A, et al. Cardiac complications and diabetes in thalassaemia major: a large historical multicentre study. *British journal of haematology*. 2013;163(4):520-7.
48. Li D, Dhawale P, Rubin PJ, Haacke EM, Gropler RJ. Myocardial signal response to dipyridamole and dobutamine: demonstration of the BOLD effect using a double-echo gradient-echo sequence. *Magnetic resonance in medicine*. 1996;36(1):16-20.
49. Borgna-Pignatti C, Rugolotto S, De Stefano P, Zhao H, Cappellini MD, Del Vecchio GC, et al. Survival and complications in patients with thalassemia major treated with transfusion and deferoxamine. *haematologica*. 2004;89(10):1187-93.
50. Fung EB, Harmatz PR, Lee PD, Milet M, Bellevue R, Jeng MR, et al. Increased prevalence of iron-overload associated endocrinopathy in thalassaemia versus sickle-cell disease. *British journal of haematology*. 2006;135(4):574-82.
51. De Sanctis V, Eleftheriou A, Malaventura C. Prevalence of endocrine complications and short stature in patients with thalassaemia major: a multicenter study by the Thalassaemia International Federation (TIF). *Pediatric endocrinology reviews: PER*. 2004;2:249-55.

52. De Sanctis V, Elsedfy H, Soliman AT, Elhakim IZ, Pepe A, Kattamis C, et al. Acquired hypogonadotropic hypogonadism (AHH) in thalassaemia major patients: an underdiagnosed condition? *Mediterranean journal of hematology and infectious diseases*. 2016;8(1).
53. Cassinerio E, Baldini I, Alameddine R, Marcon A, Borroni R, Ossola W, et al. Pregnancy in patients with thalassemia major: a cohort study and conclusions for an adequate care management approach. *Annals of hematology*. 2017;96(6):1015-21.
54. Singh P, Seth A. Growth and endocrine issues in children with thalassemia. *Pediatric Hematology Oncology Journal*. 2017;2(4):98-106.
55. Zervas A, Katopodi A, Protonotariou A, Livadas S, Karagiorga M, Politis C, et al. Assessment of thyroid function in two hundred patients with β -thalassemia major. *Thyroid*. 2002;12(2):151-4.
56. Soliman AT, Al Yafei F, Al-Naimi L, Almarri N, Sabt A, Yassin M, et al. Longitudinal study on thyroid function in patients with thalassemia major: High incidence of central hypothyroidism by 18 years. *Indian journal of endocrinology and metabolism*. 2013;17(6):1090.
57. Magro S, Puzzonia P, Consarino C, Galati M, Morgione S, Porcelli D, et al. Hypothyroidism in patients with thalassemia syndromes. *Acta haematologica*. 1990;84(2):72-6.
58. Taher AT. Thalassemia. *Hematol Oncol Clin N Am*: Elsevier; 2018. p. 32.
59. Ho J. Assessment of prevalence and associated risk factors for secondary diabetes in Canadian children: *Medicine*; 2006.
60. De Sanctis V, Soliman AT, Elsedfy H, Skordis N, Kattamis C, Angastiniotis M, et al. Growth and endocrine disorders in thalassemia: The international network on endocrine complications in thalassemia (I-CET) position statement and guidelines. *Indian journal of endocrinology and metabolism*. 2013;17(1).
61. Mancarella M, Maira D, Ferla V, Capecci M, Motta I, Cassinerio E, et al. Adrenal Insufficiency: An Emerging Challenge in Thalassemia? *Blood*. 2016;128(22):4830.

62. Gibbons R, Higgs D. The β thalassemias. DJ Weatherall, JB Clegg, editor. The Thalassemia syndromes 4th edition Blackwell Scientific, Oxford UK. 2001:287-356.
63. Aessopos A, Farmakis D, Deftereos S, Tsironi M, Polonifi A, Moyssakis I, et al. Cardiovascular effects of splenomegaly and splenectomy in β -thalassemia. *Annals of hematology*. 2005;84(6):353-7.
64. Eldor A, Rachmilewitz EA. The hypercoagulable state in thalassemia. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2002;99(1):36-43.
65. Taher A, Isma'eel H, Mehio G, Bignamini D, Kattamis A, Rachmilewitz EA, et al. Prevalence of thromboembolic events among 8,860 patients with thalassaemia major and intermedia in the Mediterranean area and Iran. *Thrombosis and haemostasis*. 2006;96(10):488-91.
66. Cappellini M, Grespi E, Cassinerio E, Bignamini D, Fiorelli G. Coagulation and splenectomy: an overview. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2005;1054(1):317-24.
67. Cappellini M-D, Cohen A, Porter J, Taher A, Viprakasit V. Guidelines for the management of transfusion dependent thalassaemia (TDT): Thalassaemia International Federation Nicosia, Cyprus; 2014.
68. Porter JB. Practical management of iron overload. *British journal of haematology*. 2001;115(2):239-52.
69. A B. Immunological aspects of blood transfusions. *Transplant immunology* 2002. p. 183-90.
70. F TK. Talasemide kan transfüzyonu. In: AB A, editor. Talasemi. 1 ed. Ankara Türkiye Klinikleri 2020. p. 21-5.
71. Voskaridou E, Terpos E. New insights into the pathophysiology and management of osteoporosis in patients with beta thalassaemia. *British Journal of Haematology*. 2004;127(2):127-39.
72. Haidar R, Musallam KM, Taher AT. Bone disease and skeletal complications in patients with β thalassemia major. *Bone*. 2011;48(3):425-32.
73. Gaudio A, Morabito N, Catalano A, Rapisarda R, Xourafa A, Lasco A. Pathogenesis of thalassemia major-associated osteoporosis: a review with insights

from clinical experience. *Journal of clinical research in pediatric endocrinology*. 2019;11(2):110.

74. Cappellini MD CA, Porter J, Taher A, Viprakasit V. Talaseminin Klinik Yönetim Rehberi. Lefkoşa: Uluslararası Talasemi Federasyonu; 2014. 16-53 p.

75. Lai ME, Origa R, Danjou F, Leoni GB, Vacquer S, Anni F, et al. Natural history of hepatitis C in thalassemia major: a long-term prospective study. *European journal of haematology*. 2013;90(6):501-7.

76. Yaghobi M, Miri-Moghaddam E, Majid N, Bazi A, Navidian A, Kalkali A. Complications of transfusion-dependent β -thalassemia patients in Sistan and Baluchistan, south-east of Iran. *International journal of hematology-oncology and stem cell research*. 2017;11(4):268.

77. Musallam KM, Taher AT. Mechanisms of renal disease in β -thalassemia. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2012;23(8):1299-302.

78. Modell B, Khan M, Darlison M, Westwood MA, Ingram D, Pennell DJ. Improved survival of thalassaemia major in the UK and relation to T2* cardiovascular magnetic resonance. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*. 2008;10(1):1-8.

79. Vamvakas EC, Blajchman MA. Transfusion-related mortality: the ongoing risks of allogeneic blood transfusion and the available strategies for their prevention. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2009;113(15):3406-17.

80. Blajchman M. Transfusion immunomodulation or TRIM: what does it mean clinically? *Hematology*. 2005;10(sup1):208-14.

81. Marx J. Iron and infection: competition between host and microbes for a precious element. *Best practice & research Clinical haematology*. 2002;15(2):411-26.

82. Wanachiwanawin W, Siripanyaphinyo U, Fucharoen S, Wasi P, Mawas F, Wiener B, et al. Activation of monocytes for the immune clearance of red cells in β^0 -thalassaemia/HbE. *British journal of haematology*. 1993;85(4):773-7.

83. Singh H, Pradhan M, Singh R, Phadke S, Naik S, Aggarwal R, et al. High frequency of hepatitis B virus infection in patients with β -thalassemia receiving multiple transfusions. *Vox sanguinis*. 2003;84(4):292-9.

84. Weinberg E. Microbial pathogens with impaired ability to acquire host iron. *Biometals*. 2000;13(1):85-9.
85. Weinberg ED. Iron availability and infection. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-General Subjects*. 2009;1790(7):600-5.
86. Pietrangelo A. Hemochromatosis gene modifies course of hepatitis C viral infection. *Gastroenterology*. 2003;124(5):1509-23.
87. Gordeuk VR, Delanghe JR, Langlois MR, Boelaert JR. Iron status and the outcome of HIV infection: an overview. *Journal of Clinical virology*. 2001;20(3):111-5.
88. Di Sabatino A, Carsetti R, Corazza GR. Post-splenectomy and hyposplenic states. *The Lancet*. 2011;378(9785):86-97.
89. Hansen K, Singer DB. Asplenic-hyposplenic overwhelming sepsis: postsplenectomy sepsis revisited. *Pediatric and Developmental Pathology*. 2001;4(2):105-21.
90. Schubert Sr, Autenrieth IB. Conjugation of hydroxyethyl starch to desferrioxamine (DFO) modulates the dual role of DFO in *Yersinia enterocolitica* infection. *Clinical Diagnostic Laboratory Immunology*. 2000;7(3):457-62.
91. Porter J. Blood transfusion: quality and safety issues in thalassemia, basic requirements and new trends. *Hemoglobin*. 2009;33(sup1):S28-S36.
92. Beta Talasemi Klavuzu Türk Hematoloji Derneği 2011.
93. Cohen AR, Glimm E, Porter JB. Effect of transfusional iron intake on response to chelation therapy in β -thalassemia major. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2008;111(2):583-7.
94. Canatan D, Aydınok Y (Editörler): Talasemi hakkında herşey. A Eleftheriou: About Thalassemia Antalya. 2005:22-35.
95. Taher AT, Musallam KM, Karimi M, El-Beshlawy A, Belhoul K, Daar S, et al. Overview on practices in thalassemia intermedia management aiming for lowering complication rates across a region of endemicity: the OPTIMAL CARE study. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2010;115(10):1886-92.
96. Aydınok Y. Şelasyon Tedavisi: Türk Hemotoloji Derneği; 2014.

97. Aslan V. Talasemide Demir Yüğü ve Yönetimi. In: CANATAN D, editor. Talasemide Endokrin Komplikasyonlar 2018.
98. Pennell DJ, Berdoukas V, Karagiorga M, Ladis V, Piga A, Aessopos A, et al. Randomized controlled trial of deferiprone or deferoxamine in beta-thalassemia major patients with asymptomatic myocardial siderosis. *Blood*. 2006;107(9):3738-44.
99. Olivieri NF, Buncic JR, Chew E, Gallant T, Harrison RV, Keenan N, et al. Visual and auditory neurotoxicity in patients receiving subcutaneous deferoxamine infusions. *New England Journal of Medicine*. 1986;314(14):869-73.
100. De Sanctis V, Pinamonti A, Di Palma A, Sprocati M, Atti G, Gamberini M, et al. Growth and development in thalassaemia major patients with severe bone lesions due to desferrioxamine. *European journal of pediatrics*. 1996;155(5):368-72.
101. Boelaert JR, de Locht M, Van Cutsem J, Kerrels V, Cantinieaux B, Verdonck A, et al. Mucormycosis during deferoxamine therapy is a siderophore-mediated infection. In vitro and in vivo animal studies. *The Journal of clinical investigation*. 1993;91(5):1979-86.
102. Rachmilewitz EA, Giardina PJ. How I treat thalassemia. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2011;118(13):3479-88.
103. Taher A, Musallam K, Karimi M, El-Beshlawy A, Belhoul K, Daar S, et al. Splenectomy and thrombosis: the case of thalassemia intermedia. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2010;8(10):2152-8.
104. Koren A, Haasz R, Tiatler A, Katzuni E. Serum immunoglobulin levels in children after splenectomy: A prospective study. *American Journal of Diseases of Children*. 1984;138(1):53-5.
105. Borgna-Pignatti C, Rugolotto S, De Stefano P, Piga A, Di Gregorio F, Gamberini MR, et al. Survival and disease complications in thalassemia major. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1998;850(1):227-31.
106. Aydinok Y, Bayraktaroglu S, Yildiz D, Alper H. Myocardial iron loading in patients with thalassemia major in Turkey and the potential role of splenectomy in myocardial siderosis. *Journal of pediatric hematology/oncology*. 2011;33(5):374-8.

107. Thomas ED, Sanders JE, Buckner CD, Papayannopoulou T, Borgna-Pignatti C, De Stefano P, et al. Marrow transplantation for thalassaemia. *The Lancet*. 1982;320(8292):227-9.
108. Angelucci E, Baronciani D. Allogeneic stem cell transplantation for thalassemia major. *Haematologica*. 2008;93(12):1780-4.
109. Angelucci E. Hematopoietic stem cell transplantation in thalassemia. *Hematology 2010, the American Society of Hematology Education Program Book*. 2010;2010(1):456-62.
110. Lucarelli G, Galimberti M, Polchi P, Angelucci E, Baronciani D, Giardini C, et al. Bone marrow transplantation in patients with thalassemia. *New England Journal of Medicine*. 1990;322(7):417-21.
111. Sodani P, Gaziev D, Polchi P, Erer B, Giardini C, Angelucci E, et al. New approach for bone marrow transplantation in patients with class 3 thalassemia aged younger than 17 years. *Blood*. 2004;104(4):1201-3.
112. Isgro A, Gaziev J, Sodani P, Lucarelli G. Progress in hematopoietic stem cell transplantation as allogeneic cellular gene therapy in thalassemia. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2010;1202(1):149-54.
113. Bernardo ME, Piras E, Vacca A, Giorgiani G, Zecca M, Bertaina A, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in thalassemia major: results of a reduced-toxicity conditioning regimen based on the use of treosulfan. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2012;120(2):473-6.
114. Hongeng S, Pakakasama S, Chuansumrit A, Sirachainan N, Sura T, Ungkanont A, et al. Reduced intensity stem cell transplantation for treatment of class 3 Lucarelli severe thalassemia patients. *American journal of hematology*. 2007;82(12):1095-8.
115. Iannone R, Casella JF, Fuchs EJ, Chen AR, Jones RJ, Woolfrey A, et al. Results of minimally toxic nonmyeloablative transplantation in patients with sickle cell anemia and β -thalassemia. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2003;9(8):519-28.
116. Lickliter J, McGlave P, DeFor T, Miller J, Ramsay N, Verfaillie C, et al. Matched-pair analysis of peripheral blood stem cells compared to marrow for allogeneic transplantation. *Bone marrow transplantation*. 2000;26(7):723-8.

117. Diaz M, Kanold J, Vicent M, Halle P, Madero L, Demeocq F. Using peripheral blood progenitor cells (PBPC) for transplantation in pediatric patients: a state-of-the-art review. *Bone marrow transplantation*. 2000;26(12):1291-8.
118. Kořístek Z, Štěrbá J, Havranová D, Mayer J. Technique for PBSC harvesting in children of weight under 10 kg. *Bone marrow transplantation*. 2002;29(1):57-61.
119. Yesilipek M, Hazar V, Küpesiz A, Kızılörs A, Uguz A, Yegin O. Peripheral blood stem cell transplantation in children with beta-thalassemia. *Bone marrow transplantation*. 2001;28(11):1037-40.
120. Ghavamzadeh A, Iravani M, Ashouri A, Mousavi SA, Mahdavi N, Shamshiri A, et al. Peripheral blood versus bone marrow as a source of hematopoietic stem cells for allogeneic transplantation in children with class I and II beta thalassemia major. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2008;14(3):301-8.
121. Locatelli F, Rocha V, Reed W, Bernaudin F, Ertem M, Grafakos S, et al. Related umbilical cord blood transplantation in patients with thalassemia and sickle cell disease. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2003;101(6):2137-43.
122. Angelucci E, Muretto P, Lucarelli G, Ripalti M, Baronciani D, Erer B, et al. Phlebotomy to reduce iron overload in patients cured of thalassemia by bone marrow transplantation. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 1997;90(3):994-8.
123. Muretto P, Angelucci E, Lucarelli G. Reversibility of cirrhosis in patients cured of thalassemia by bone marrow transplantation. *Annals of internal medicine*. 2002;136(9):667-72.
124. Yılmaz S. Kadınlarda fetal Y kromozom mikrokimerizminin nicel polimer zincir reaksiyon yöntemi ile saptanması: Biyoteknoloji Enstitüsü; 2005.
125. F D. Allojeneik hematopoietik kök hücre nakli sırasında abo kan grubu uyumsuzluğunun sonuçları ve yapılması gerekenler. In: M Ö, editor. *Hematolog*. 1 ed. İstanbul: Galenos; 2011. p. 115-24.

126. Stroncek D, Clay M, Smith J, Herr G, Ilstrup S, Kunkel L, et al. Composition of peripheral blood progenitor cell components collected from healthy donors. *Transfusion*. 1997;37(4):411-7.
127. Stussi G, Huggel K, Lutz H, Schanz U, Rieben R, Seebach JD. Isotype-specific detection of ABO blood group antibodies using a novel flow cytometric method. *British journal of haematology*. 2005;130(6):954-63.
128. Worel N, Greinix H, Schneider B, Kurz M, Rabitsch W, Knöbl P, 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.
129. Blume KG, Forman SJ, Appelbaum FR. *Thomas' hematopoietic cell transplantation*: John Wiley & Sons; 2008.
130. Bolan CD, Leitman SF, Griffith LM, Wesley RA, Procter JL, Stroncek DF, et al. Delayed donor red cell chimerism and pure red cell aplasia following major ABO-incompatible nonmyeloablative hematopoietic stem cell transplantation. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2001;98(6):1687-94.
131. Bornhäuser M, Ordemann R, Paaz U, Schuler U, Kömpf J, Hölig K, et al. Rapid engraftment after allogeneic ABO-incompatible peripheral blood progenitor cell transplantation complicated by severe hemolysis. *Bone marrow transplantation*. 1997;19(3):295-7.
132. Snell M, Chau C, Hendrix D, Fox R, Downes K, Creger R, et al. Lack of isohemagglutinin production following minor ABO incompatible unrelated HLA mismatched umbilical cord blood transplantation. *Bone marrow transplantation*. 2006;38(2):135-40.
133. O'Donnell MR. Blood group incompatibilities and hemolytic complications of hematopoietic cell transplantation. *Thomas' Hematopoietic Cell Transplantation: Stem Cell Transplantation*. 2015;1:955-62.
134. Booth GS, Gehrie EA, Bolan CD, Savani BN. Clinical guide to ABO-incompatible allogeneic stem cell transplantation. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2013;19(8):1152-8.

135. Gajewski JL, Johnson VV, Sandler SG, Sayegh A, Klumpp TR. A review of transfusion practice before, during, and after hematopoietic progenitor cell transplantation. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2008;112(8):3036-47.
136. Filipovich AH, Weisdorf D, Pavletic S, Socie G, Wingard JR, Lee SJ, 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. *Biology of blood and marrow transplantation*. 2005;11(12):945-56.
137. Arora M, Nagaraj S, Witte J, DeFor T, MacMillan M, Burns L, et al. New classification of chronic GVHD: added clarity from the consensus diagnoses. *Bone marrow transplantation*. 2009;43(2):149-53.
138. Socié G. Chronic GVHD: a new risk score? *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2011;117(24):6408-9.
139. Ayşe Tülin FIRATLI TUĞLULAR TE. Veno-Occlusive Disease After Stem Cell Transplantation. *Türkiye Klinikleri J Hematol-Special Topics*. 2017;10(4):258-65.
140. Coppel JA, Richardson PG, Soiffer R, Martin PL, Kernan NA, Chen A, et al. Hepatic veno-occlusive disease following stem cell transplantation: incidence, clinical course, and outcome. *Biology of blood and marrow transplantation*. 2010;16(2):157-68.
141. Spitzer T. Engraftment syndrome: double-edged sword of hematopoietic cell transplants. *Bone marrow transplantation*. 2015;50(4):469-75.
142. Kan YW, Dozy AM, Trecartin R, Todd D. Identification of a nondeletion defect in α -thalassemia. *New England Journal of Medicine*. 1977;297(20):1081-4.
143. D. L. Confer and J. P. Miller, et al. Optimal Donor Selection: Beyond HLA. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 2007 Vol. 13 Pages 83-86.
144. G. S. Booth, E. A. Gehrie, C. D. Bolan and B. N. Savani, et al. Clinical Guide to ABO-Incompatible Allogeneic Stem Cell Transplantation. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 2013 Vol. 19 Issue 8 Pages 1152-1158.
145. D. Atay, F. Erbey, A. Akcay and G. Ozturk, et al. Is ABO mismatch another risk factor for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in pediatric thalassemic patients? *Pediatric transplantation* 2015 Vol. 19 Issue 6 Pages 645-6143.

146. A. Helming, A. Brand, R. Wolterbeek, M. Van Tol, R. Egeler and L. Ball, et al. ABO incompatible stem cell transplantation in children does not influence outcome. *Pediatric Blood & Cancer* 2007 Vol. 49 Issue 3 Pages 313-317.
147. R. Naithani, M. Sachdev, R. Uttam, N. Dayal and R. Rai, et al. ABO incompatibility and bone marrow transplantation in children with thalassemia major. *Pediatric Transplantation* 2016 Vol. 20 Issue 1 Pages 180-181.
148. T. Sever, S. Kirkiz, Z. Kaya and U. Kocak, et al. Impact of peri-transplant RBC transfusion and ABO incompatibility on acute graft-versus-host disease in pediatric hematopoietic stem cell transplant patients. *Transfusion and Apheresis Science* 2022 Pages 103352.
149. Z. Wang, M. L. Sorrow, W. Leisenring, G. Schoch, D. G. Maloney, B. M. Sandmaier, et al. The impact of donor type and ABO incompatibility on transfusion requirements after nonmyeloablative haematopoietic cell transplantation. *British journal of haematology* 2010 Vol. 149 Issue 1 Pages 101-110.
150. M. Mielcarek, W. Leisenring, B. Torok-Storb and R. Storb, et al. Graft-versus-host disease and donor-directed hemagglutinin titers after ABO-mismatched related and unrelated marrow allografts: evidence for a graft-versus-plasma cell effect. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology* 2000 Vol. 96 Issue 3 Pages 1150-1156.
151. Eastlund T, et al. Histo-kan grubu ABO sistemi ve doku nakli *Transfüzyon* 1998 **38** : 975-988.
152. G. Stussi, J. Muntwyler, J. Passweg, L. Seebach, U. Schanz, J. Gmür, et al. Consequences of ABO incompatibility in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplantation* 2002 Vol. 30 Issue 2 Pages 87-93.
153. J. D. Seebach, G. Stussi, J. R. Passweg, F. R. Loberiza Jr, J. L. Gajewski, A. Keating, et al. ABO Blood Group Barrier in Allogeneic Bone Marrow Transplantation Revisited. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 2005 Vol. 11 Issue 12 Pages 1006-1013.
154. V. Lapierre, C. Mahé, A. Aupérin, F. Stambouli, N. Oubouzar, D. Tramalloni, et al. Platelet transfusion containing ABO-incompatible plasma and

hepatic veno-occlusive disease after hematopoietic transplantation in young children. *Transplantation* 2005 Vol. 80 Issue 3 Pages 314-319.

155. Z. Ozkurt, Z. Yegin, I. Yenicesu, S. Aki, M. Yagci and G. Sucak, et al. *Transplantation proceedings* 2009 Publisher: Elsevier Pages: 3851-3858.

156. C. H. Gutiérrez-Aguirre, A. Gómez-De-León, J. Alatorre-Ricardo, O. G. Cantú-Rodríguez, O. González-Llano, J. C. Jaime-Pérez, et al. Allogeneic peripheral blood stem cell transplantation using reduced-intensity conditioning in an outpatient setting in ABO-incompatible patients: are survival and graft-versus-host disease different? *Transfusion* 2014 Vol. 54 Issue 5 Pages 1269-1277.

157. D. Marenchino, L. Maddalena, R. Balbo, I. Avonto, G. Menardi, M. Prucca, et al. Consequences of ABO incompatibility in multiple myeloma patients undergoing peripheral blood stem cell transplantation after reduced intensity conditioning *Blood Transfusion* 2011 Vol. 9 Issue 1 Pages 79.

158. A. C. Logan, Z. Wang, K. Alimoghaddam, R. M. Wong, T. Lai, R. S. Negrin, et al. ABO Mismatch Is Associated with Increased Nonrelapse Mortality after Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 2015 Vol. 21 Issue 4 Pages 746-754.

159. T. Klumpp, J. Herman, J. Ulicny, R. Emmons, M. Martin and K. Mangan, et al. Lack of effect of donor–recipient ABO mismatching on outcome following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Bone marrow transplantation* 2006 Vol. 38 Issue 9 Pages 615-620.

