

**BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ  
İMMÜNOLOJİ ANABİLİM DALI  
TRANSPLANTASYON İMMÜNOLOJİSİ TEZLİ YÜKSEK LİSANS  
PROGRAMI**

**POSTTRANSPLANT SİKLOFOSFAMİD TEMELLİ GRAFT VERSUS  
HOST HASTALIĞI PROFLAKSİSİ İLE YAPILAN HAPLOİDENTİK  
KÖK HÜCRE NAKİLLERİNDE DONÖR SEÇİMİ İLİŞKİLİ İMMUN  
VE İMMUN OLMAYAN DEĞİŞKENLERİN NAKİL SONRASI SAĞ  
KALIM SONUÇLARI ÜZERİNE ETKİLERİ: TEK MERKEZ  
DENEYİMİ, GERİYE DÖNÜK ANALİZ**

**HAZIRLAYAN**

**ŞAHİKA ZEYNEP AKI**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**ANKARA - 2025**

**BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ  
İMMÜNOLOJİ ANABİLİM DALI  
TRANSPLANTASYON İMMÜNOLOJİSİ TEZLİ YÜKSEK LİSANS  
PROGRAMI**

**POSTTRANSPLANT SİKLOFOSFAMİD TEMELLİ GRAFT VERSUS  
HOST HASTALIĞI PROFLAKSİSİ İLE YAPILAN HAPLOİDENTİK  
KÖK HÜCRE NAKİLLERİNDE DONÖR SEÇİMİ İLİŞKİLİ İMMUN  
VE İMMUN OLMAYAN DEĞİŞKENLERİN NAKİL SONRASI SAĞ  
KALIM SONUÇLARI ÜZERİNE ETKİLERİ: TEK MERKEZ  
DENEYİMİ, GERİYE DÖNÜK ANALİZ**

**HAZIRLAYAN**

**ŞAHİKA ZEYNEP AKI**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**PROF. DR. BİLKAY BAŞTÜRK**

**ANKARA – 2025**

**BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ**  
**SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

İmmunoloji Anabilim Dalı Transplant İmmunolojisi Tezli Yüksek Lisans Programı çerçevesinde Şahika Zeynep Akı tarafından hazırlanan bu çalışma, aşağıdaki jüri tarafından Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 16/01/2025

**Tez Adı:** Post-transplant siklofosamid temelli graft versus host hastalığı profilaksisi ile yapılan haploidentik kök hücre nakillerinde donör seçimi ilişkili immün ve immün olmayan değişkenlerin nakil sonrası sağ kalım sonuçları üzerine etkileri: tek merkez deneyimi, geriye dönük analiz

**Tez Jüri Üyeleri ( Unvanı, Adı - Soyadı, Kurumu )**

**İmza**

Prof Dr Bilkay Baştürk, Başkent Üniversitesi.....

.....

Prof Dr Füsun Özmen, Hacettepe Üniversitesi.....

.....

Dr Öğretim Üyesi Dorina Esendağlı, Başkent Üniversitesi...

.....

**ONAY**

Prof. Dr. Ayşe Hande Arslan

Enstitü Müdürü

Tarih: 16/01/2025

**BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ**  
**SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**  
**YÜKSEK LİSANS / DOKTORA TEZ ÇALIŞMASI ORJİNALLİK RAPORU**

Tarih: 16/01/2025

Öğrencinin Adı, Soyadı:ŞAHİKA ZEYNEP AKI

Öğrencinin Numarası:22120087

Anabilim Dalı:İMMUNOLOJİ

Programı:TRANSPLANTASYON İMMUNOLOJİSİ TEZLİ YÜKSEK LİSANS

Danışmanın Unvanı/Adı, Soyadı:PROF DR BİLKAY BAŞTÜRK

Tez Başlığı: Posttransplant siklofosfamid temelli graft versus host hastalığı profilaksisi ile yapılan haploidentik kök hücre nakillerinde donör seçimi ilişkili immun ve immun olmayan değişkenlerin nakil sonrası sağ kalım sonuçları üzerine etkileri: tek merkez deneyimi, geriye dönük analiz.

Yukarıda başlığı belirtilen Yüksek Lisans/Doktora tez çalışmamın; Giriş, Ana Bölümler ve Sonuç Bölümünden oluşan, toplam ..... sayfalık kısmına ilişkin, ... / ... / ..... tarihinde şahsım/tez danışmanım tarafından ..... adlı intihal tespit programından aşağıda belirtilen filtrelemeler uygulanarak alınmış olan orijinallik raporuna göre, tezimin benzerlik oranı % .....’dır. Uygulanan filtrelemeler:

1. Kaynakça hariç

2. Alıntılar hariç

3. Beş (5) kelimedenden daha az örtüşme içeren metin kısımları hariç

“Başkent Üniversitesi Enstitüleri Tez Çalışması Orijinallik Raporu Alınması ve Kullanılması Usul ve Esaslarını” inceledim ve bu uygulama esaslarında belirtilen azami benzerlik oranlarına tez çalışmamın herhangi bir intihal içermediğini; aksinin tespit edileceği muhtemel durumda doğabilecek her türlü hukuki sorumluluğu kabul ettiğimi ve yukarıda vermiş olduğum bilgilerin doğru olduğunu beyan ederim.

Öğrenci İmzası:.....

**ONAY**

Tarih: ... / ... / .....

Öğrenci Danışmanı Unvan, Ad, Soyad, İmza:

PROF DR BİLKAY BAŞTÜRK

## TEŞEKKÜR

İç Hastalıkları-Hematoloji uzmanı olarak yıllardır tecrübe kazandığım hematopoetik kök hücre naklinin temel konusu olan transplant immünolojisi alanında yüksek lisans programına katılmam konusunda beni teşvik ederek kariyerimde önemli katkılar sağlayan Prof. Dr. Sema Karakuş'a, ve danışmanlığımı üstlenerek beni her alanda destekleyen Prof. Dr. Bilkay Baştürk'e,

Başkent Üniversitesi Ankara Hastanesi Hematoloji B.D.'nin tüm öğretim üyeleri ve çalışanlarına,

Tezimin verilerinin sağlanması konusunda gösterdikleri yoğun çabadan dolayı başta Prof. Dr. Mahmut Yeral olmak üzere Başkent Üniversitesi Adana Dr. Turgut Noyan Uygulama ve Araştırma Merkezi Hematoloji B.D.'na ve Doku Tipleme Laboratuvarı Sorumlu Biyoloğu Dr. Miray Kavuzlu'ya,

Eğitim ve çalışma hayatım sırasında sonsuz sabır ve fedakarlıkla beni destekleyen aileme teşekkür ederim.

## ÖZET

**Şahika Zeynep Akı, Post-transplant siklofosfamid temelli graft versus host hastalığı profilaksisi ile yapılan haploidentik kök hücre nakillerinde donör seçimi ilişkili immun ve immun olmayan değişkenlerin nakil sonrası sağ kalım sonuçları üzerine etkileri: tek merkez deneyimi, geriye dönük analiz, Başkent Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Transplantasyon İmmünolojisi Tezli Yüksek Lisans Programı, 2025**

**Amaç:** PT-Cy +/- ATG temelli GvHH profilaksi yaklaşımı HLA uyumsuz haploidentik nakillerin başarı ile yapılabilmesini sağlamaktadır. HLA uyumsuz bölgenin seçimi, HLA uyumlu bölge sayısı, DSA varlığı, donörün yaşı, hasta- donör arası cinsiyet uyumu, hasta- donör arası akrabalık derecesi, kan grubu uyumu, CMV seropozitiflik durumu gibi faktörler uygun donör seçimi konusunda dikkate alınmaktadır. Bu çalışmada amacımız haploidentik kök hücre nakli yapılan hastalarda HLA ve HLA dışı faktörlerin nakil sonuçları üzerine etkisinin araştırılmasıdır. **Hastalar ve Yöntem:** Akut lösemi ve MDS tanısıyla haploidentik KHN yapılan 62 erişkin hasta analiz edilmiştir. Tüm hastalarda periferik kök hücre kaynağı ve PT-Cy temelli GvHH profilaksisi uygulanmıştır. Hazırlık rejimi olarak FluBu3 temelli rejimler kullanılmıştır. **Sonuçlar:** HLA uyumlu bölge sayısı 5/10 vs  $\geq 6/10$ , -DQB1, -B lider, -DRB1, -DP uyumu, hasta- donör arası akrabalık durumu, donör yaşının  $\geq 45$  olması durumunun nakil ilişkili değişkenler ve sağ kalım sonuçları ile ilişkisi gösterilememiştir. DP uyumu olan hastalarda genel sağ kalım anlamlı uzun bulunmuştur. İki yıllık genel sağ kalım olasılığı %49.4 ve ilerlemesiz sağ kalım %69.3 saptanmıştır. **Tartışma:** Çalışmamızda HLA uyumsuz bölge sayısı değil ama uyumsuz bölgenin neresi olduğu nakil sonuçlarında etki göstermiştir. PT-Cy temelli GvHH profilaksi yaklaşımları nakil sonrası erken dönemde yüksek enfeksiyon riskine sahiptir.

**Anahtar Kelimeler:** Haploidentik kök hücre nakli, post-transplant siklofosfamid, donör seçimi

## ABSTRACT

**Şahika Zeynep Akı, Immun and non-immun parameters in donor selection for haploidentical transplantation with post-transplant cyclophosphamide based GvHD prophylaxis: Single center experience, retrospective analysis, Baskent University Institute of Health Sciences, Immunology of Transplantation Thesis Master's Programme, 2025**

**Aim;** PT-Cy +/- ATG based GvHD prophylaxis makes it possible to perform HLA mismatched allogeneic transplantation. Selection of HLA mismatched locus, number of HLA mismatched locuses, presence of DSA, age of the donor, patient-donor sex mismatch, patient- donor relationship, ABO mismatch, CMV serostatus are taken into consideration for choosing the best donor. In this retrospective study we analyzed the role of immun and non-immune parameters on transplant outcomes in haploidentical transplantation. **Patients and Methods;** Sixty-two patients with acute leukemia and MDS who underwent haploidentical transplantation were analysed retrospectively. All patients received peripheral blood stem cell transplantation with PTCy based GvHD prophylaxis and FluBu3 based conditioning regimen. **Results;** Number of HLA mismatched locus, -DQB1, -B2-microglobulin match, -DRB1, -DP match, patient-donor relationship, donor age  $\geq 45$  years, did not show any significant effect on transplant outcomes and survival. DP matched patients showed better OS. Two year OS was 49.4% and PFS 69.3%. **Conclusion;** Not the number of HLA mismatched areas but the locus of HLA mismatched area showed a significant effect on transplant outcome. PT-Cy based GvHD prophylaxis has an increased risk of infectious complications early after allogeneic transplantation.

**Key words:** Haploidentical transplantation, post-transplant cyclophosphamide, donor choice

# İÇİNDEKİLER

|                                                                         |    |
|-------------------------------------------------------------------------|----|
| TEŞEKKÜR .....                                                          | 1  |
| ÖZET .....                                                              | 2  |
| ABSTRACT .....                                                          | 3  |
| İÇİNDEKİLER.....                                                        | 4  |
| TABLolar LİSTESİ .....                                                  | 6  |
| ŞEKİLLER LİSTESİ .....                                                  | 7  |
| 1. GİRİŞ.....                                                           | 1  |
| 2. GENEL BİLGİLER .....                                                 | 3  |
| 2.1. Hematopoetik Kök Hücre Biyolojik Özellikleri.....                  | 3  |
| 2.2. Hematopoetik Kök Hücre Kaynakları.....                             | 3  |
| 2.3. Hematopoetik Kök Hücre Nakli Genel Bilgiler ve Nakil Tipleri ..... | 4  |
| 2.4. Allojeneik Kök Hücre Nakli Genel Bilgiler .....                    | 5  |
| 2.5. HLA Doku Grubu Uyumu .....                                         | 7  |
| 2.5.1. HLA tam uyumlu nakil tanımı.....                                 | 8  |
| 2.5.2. HLA uyumsuz nakil .....                                          | 8  |
| 2.5.3. Homozigot uyumsuzluk .....                                       | 9  |
| 2.5.4. Heterozigot uyumsuzluk .....                                     | 9  |
| 2.6. Haploidentik Allojeneik KHN .....                                  | 10 |
| 2.7. Haploidentik Allojeneik Kök Hücre Nakli Donör Seçimi.....          | 11 |
| 2.8. Allojeneik HKHN Sonrası Graft versus Host Hastalığı .....          | 14 |
| 2.8.1. Akut graft versus host hastalığı .....                           | 14 |
| 2.8.2. Kronik graft versus host hastalığı.....                          | 15 |
| 3. HASTALAR VE YÖNTEM .....                                             | 16 |
| 3.1. Araştırmanın Kapsamı.....                                          | 16 |
| 3.2. Araştırmanın Amacı .....                                           | 16 |
| 3.3. Araştırmaya Dahil Edilme Ölçütleri.....                            | 16 |
| 3.4. Araştırmadan Dışlama Ölçütleri.....                                | 16 |
| 3.5. Araştırmada Değerlendirilen Veriler.....                           | 17 |
| 3.6. Verilerin Sınıflandırılması ve Tanımlamalar .....                  | 17 |
| 3.7. İstatistiksel Değerlendirme.....                                   | 22 |

|                          |           |
|--------------------------|-----------|
| <b>4. BULGULAR .....</b> | <b>25</b> |
| <b>5. TARTIŞMA.....</b>  | <b>30</b> |
| <b>KAYNAKLAR.....</b>    | <b>33</b> |



## TABLÖLAR LİSTESİ

|                                                                                                                  | Sayfa |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| Tablo 2.1. Kök hücre kaynağı ve bağışçının hasta ile akrabalık ilişkisine göre allojeneik HKHN sınıflaması ..... | 5     |
| Tablo 2.2. Haploidentik HKHN’de donör seçimi önerileri .....                                                     | 14    |
| Tablo 3.1. Hasta, hastalık ve donör özellikleri .....                                                            | 23    |
| Tablo 3.2. Nakil özellikleri.....                                                                                | 24    |



## ŞEKİLLER LİSTESİ

|                                                                                                                   | Sayfa |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| Şekil 2.1. Hematopoezis; hematopoetik kök hücrenin kendini yenileyebilme, çoğalma ve farklılaşma kapasitesi ..... | 3     |
| Şekil 3.1. PT-Cy temelli GvHH profilaksisi ile haploidentik HKHN tedavi şeması.....                               | 20    |
| Şekil 3.2. Haploidentik bağışçı seçimi.....                                                                       | 21    |
| Şekil 4.1. Genel sağ kalım .....                                                                                  | 28    |
| Şekil 4.2. Hastalıksız sağ kalım .....                                                                            | 29    |
| Şekil 4.3. HLA 5/10 vs $\geq$ 6/10 uyumun sağ kalım üzerine etkisi.....                                           | 29    |
| Şekil 4.4. HLA-DP uyum durumunun sağ kalım ilişkisi.....                                                          | 29    |

## SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ

|        |                                                               |
|--------|---------------------------------------------------------------|
| AKHN   | allojeneik kök hücre nakli                                    |
| ALL    | akut lenfoblastik lösemi                                      |
| AML    | akut myeloid lösemi                                           |
| ATG    | anti-timosit globulin                                         |
| BSHI   | British Society for Histocompatibility and Immunogenetics     |
| Bu     | Busulfan                                                      |
| CIBMTR | Center for International Blood and Marrow Transplant Research |
| CMV    | sitomegalovirüs                                               |
| CsA    | Siklosporin A                                                 |
| Cy     | Siklofosfamid                                                 |
| DFS    | hastalıksız sağ kalım                                         |
| EBMT   | European Society for Blood and Marrow Transplantation         |
| ECOG   | Eastern Cooperative Oncology Group                            |
| Flu    | Fludarabin                                                    |
| G-CSF  | granülosit koloni stimüle edici faktö                         |
| GM-CSF | granülosit-makrofaj koloni stimüle edici faktör               |
| GvHH   | graft versus host hastalığı                                   |
| GRFS   | GvHH ve nüks olmaksızın sağ kalım                             |
| GvL    | graft versus lösemi etkisi                                    |
| HCT-CI | hematopoetik hücre nakli- komorbidite indeksi                 |
| HLA    | human lökosit antijen                                         |
| KNİ    | kalsinörin inhibitörleri                                      |
| KHN    | kök hücre nakli                                               |
| LSA    | Luminex tarama testi                                          |
| MDS    | myelodisplastik sendrom                                       |
| MMF    | mycofenolat mofetil                                           |
| MNS    | mutlak nötrofil sayısı                                        |
| NDM    | nüks dışı mortalite                                           |
| NGS    | next generation sequencing (yeni nesil dizileme)              |
| NIH    | National Institute of Health                                  |
| NIMA   | non-inherited maternal antijen                                |
| NIPA   | non-inherited paternal antijen                                |
| NİÖ    | nakil ilişkili ölüm                                           |
| ÖKH    | ölçülebilir kalıntı hastalık                                  |
| PBSC   | periferik kan kök hücre                                       |
| PRA    | panel reaktif antikor                                         |
| PT-Cy  | post transplant siklofosfamid                                 |
| SBT    | sekans bazlı tiplendirme                                      |
| SCF    | stem cell factor                                              |
| SSO    | sekans spesifik oligonükleotid                                |
| Tac    | tacrolimus                                                    |
| TBI    | tüm beden ışınlama                                            |
| TRAN   | Turkish Registry Ankara University                            |
| TRIS   | Turkish Registry Istanbul University                          |

# 1. GİRİŞ

Allojeneik hematopoetik kök hücre nakli (AHKHN) hematolojik pek çok kötü (malign), iyi huylu (benign) hastalığın ve bazı immünolojik bozuklukların tedavisinde şifa şansı veren bir tedavi seçeneği olarak uygulanmaktadır. Akut myeloid lösemi (AML), akut lenfoblastik lösemi (ALL) ve myelodisplastik sendrom (MDS) en sık uygulanan allojeneik kök hücre nakil endikasyonlarını oluşturmaktadır (1,2).

Allojeneik HKHN adayları için uygun bağışçı bulabilmek nakil başarısında en önemli etkenlerden birisidir. Uygun bağışçı seçimi yapılırken öncelikle HLA doku grubu uyumlu kardeş verici aranmaktadır. Yaşanılan coğrafik bölgeye göre değişmekle beraber hastaların ancak %25- 30'unda HLA uyumlu kardeş verici adayı bulunması mümkün olmaktadır (3). Aile içi verici adayı bulunmayan hastalar için gönüllü akraba dışı bağışçı adayları, kordon kanı bağışçıları, kısmen veya haploidentik uyumlu akraba verici adayları kök hücre nakli için alternatif bağışçı kaynağını oluşturmaktadır.

Avrupa Kan ve Kemik İliği Nakli Birliği'nin (EBMT) 2022 yılında yayınladığı HKH nakil endikasyon listesinde HLA tam uyumlu kardeş verici tüm endikasyonlarda ilk tercih edilmesi gereken standart bağışçı olarak önerilmektedir. Yüksek risk AML hastalarında 1. tam yanıtta ve nüks sonrası  $\geq 2$ . tam yanıtta tam uyumlu kardeş verici olmaması durumunda alternatif bağışçılar standart yaklaşımın bir parçası olarak önerilmektedir. Ph pozitif ölçülebilir kalıntı hastalığın saptandığı ALL hastalarında ve  $\geq 2$ . tam yanıtta standart kabul edilen alternatif vericiler diğer yüksek risk durumlarda da klinik seçenek olarak kullanılabilir. Myelodisplastik sendromda ise ek risk faktörlerine sahip orta risk hastalarda ( $>5\%$  kemik iliği blastı, olumsuz karyotip, belirgin sitopeni veya şiddetli kemik iliği fibrozisi), yüksek ve çok yüksek risk hastalarda haploidentik bağışçı adayları standart tedavi yaklaşımının bir parçası olarak önerilmektedir (4).

İnsan lökosit antijen (HLA) uyumlu bağışçı en az HLA-A, -B, -C ve DRB1 bölgelerinde uyumlu olması beklenirken, haploidentik bağışçılar bir haplotip uyumu ile birlikte  $\geq 2$  bölgede HLA antijen uyumsuzluğu göstermektedir. Allojeneik HKHN adayı olan tüm hastalar için tanı aşamasında HLA doku grubu tiplendirmesi ve aile içi bağışçı

taraması yapılmaktadır. Aile içi HLA tam uyumlu bağışçı saptanmayan hastalar için öncelikle ulusal ardından uluslararası bağışçı bankaları aracılığıyla akraba dışı verici araştırması yapılmaktadır. Etnik kökene göre değişmekle beraber Avrupa kökenli beyaz ırk için akraba dışı tarama ile bağışçı bulma olasılığı yaklaşık %70'e ulaşabilmektedir (5). Akraba dışı bağışçı tarama ve kök hücre temin süreci ortalama 2-4 ay zaman almaktadır. Bu süreyi beklemek her hasta için mümkün olmamakta ve yüksek riskli hastalarda aile içi HLA haploidentik uyumlu bağışçı adayları ile HKHN yapılmaktadır (6). Akraba dışı bağışçı adayları ile kıyaslandığında haploidentik bağışçı taraması ve kök hücre toplama işleminin yapılması 2-3 hafta gibi kısa süre içerisinde ve daha düşük bir maliyetle yapılabilmektedir. Ebeveynler, çocuklar, kardeşler ve diğer aile içi bireyler tek haplotip uyumu ile olası haploidentik bağışçı adaylarını oluşturmaktadır.

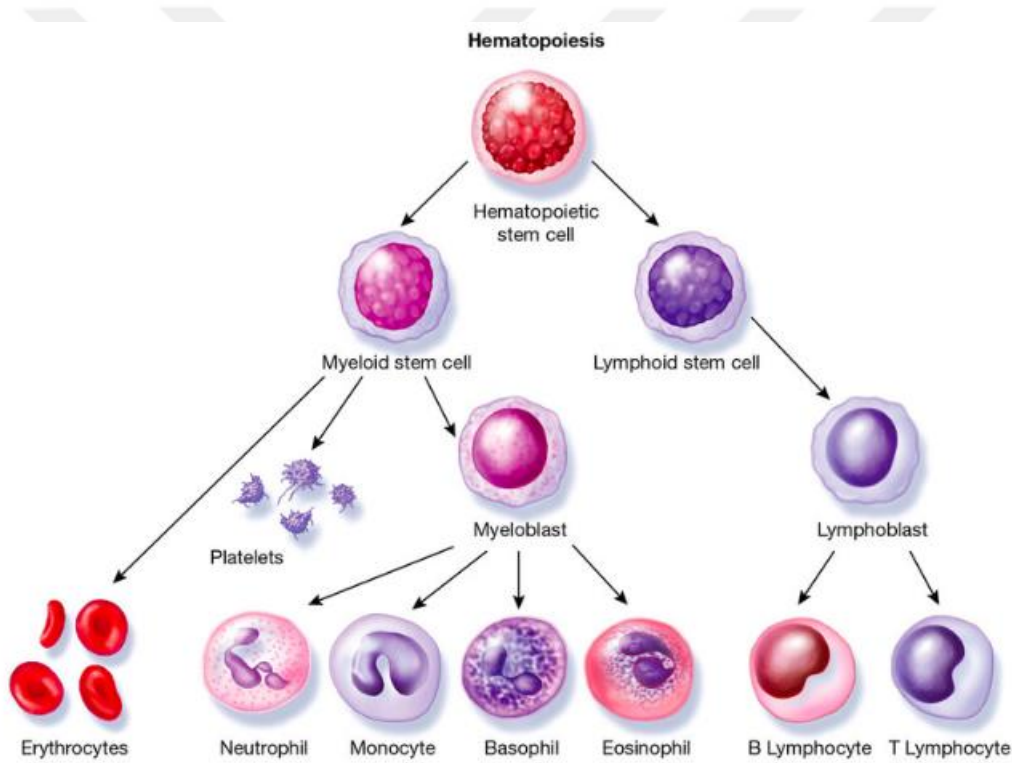
Haploidentik nakillerin 2000'li yıllara kadar yapılan uygulamaları alıcı ve verici kaynaklı çift taraflı yoğun alloreaktif T hücrelerden kaynaklanan graft başarısızlığı ve graft versus host hastalığı (GvHH) nedeniyle yüksek nakil ilişkili ölüm oranları ve graft başarısızlığı ile sonuçlanmıştır (7,8). Post-transplant siklofosamid (PTCy) temelli GvHH profilaksisi ile yapılan haploidentik kök hücre nakil uygulamalarında son yıllarda elde edilen başarılı sonuçlar sayesinde tüm dünyada haploidentik nakil uygulamalarında belirgin artış olmuştur. Akut lösemi hastalarında haploidentik allojeneik HKHN uygulamalarında immun yeniden yapılanma sürecinde primer hastalığın nüksü ve enfeksiyon gelişimi en önemli sorunları oluşturmaktadır. Haploidentik nakillerde HLA doku grupları dışında ileri donör yaşı, erkek hasta-erkek donör cinsiyet uyumu, CMV seronegatif donörden seropozitif hastaya nakil, kötü sitogenetik risk, tam remisyon elde etmemiş olmak, yüksek HCT-CI skoru ve hematopoetik kök hücre nakli öyküsü olumsuz prognostik belirteçler arasında yer almaktadır (9).

Bu geriye dönük çalışmada Başkent Üniversitesi Adana Dr Turgut Noyan Araştırma ve Uygulama Merkezi Kök Hücre Nakil Ünitesi'nde akut lösemi ve MDS tanılılarıyla PT-Cy/Takrolimus/MMF GvHH profilaksisi ile perifer kan kaynaklı kök hücreden haploidentik HKHN yapılan hastaların nakil sonuçları üzerinde HLA ve HLA dışı faktörlerin etkisi geriye dönük olarak analiz edilmiştir.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Hematopoetik Kök Hücre Biyolojik Özellikleri

Erişkin hematopoetik sistem, öncül hematopoetik kök hücre durumundan farklılaşarak olgun kan hücrelerine dönüşen bir hiyerarşi içerisinde çalışmaktadır. Erişkin hematopoetik kök hücreler çoğalabilme, kendini tamir edebilme ve yenileyebilme kapasitesine sahiptir. Hematopoetik büyüme faktörleri ve sitokinler aracılığıyla uyarılan kök hücrelerden köken alan ortak myeloid ve lenfoid öncül hücrelerden olgun kan hücreleri oluşmaktadır (10) (Şekil 2.1).



**Şekil 2.1.** Hematopoezis; hematopoetik kök hücrenin kendini yenileyebilme, çoğalma ve farklılaşma kapasitesi

### 2.2. Hematopoetik Kök Hücre Kaynakları

1945 yılında Nagasaki ve Hiroshima atom bombası saldırısı sonrasında kemik iliği kaynaklı kök hücre naklinin hematopoezi sağladığı gösterilmiştir. Zaman içerisinde granülosit koloni stimüle edici faktör (G-CSF) uyarısı ile perifer kana mobilize olmuş, aferez

yöntemiyle toplanmış kök hücrelerin (PBSC) ve kordon kanı kaynaklı kök hücrelerin de hematopoezi sağlamak üzere hematopoetik kök hücre naklinde kullanılabileceği gösterilmiştir (11) Çevre kanına kök hücre mobilizasyonu sağlayan ajanlar arasında G-CSF, plerixafor, granülosit makrofaj-CSF (GM-CSF) ve kök hücre faktörü (SCF) yer almaktadır. Günümüzde erişkin hastalarda G-CSF ile mobilize edilmiş perifer kan kök hücreler kullanılırken çocuk hastalarda ağırlıklı olarak kemik iliği kaynaklı kök hücreler kullanılmaktadır.

### **2.3. Hematopoetik Kök Hücre Nakli Genel Bilgiler ve Nakil Tipleri**

Hematopoetik kök hücre nakli hematolojik malign hastalıkların tedavisi ve/veya normal hematopoezin sağlanması için hematopoetik kök ve öncül hücrelerin kemoterapi ve/veya radyoterapiden oluşan uygun bir hazırlık rejimi ardından damar yolu ile verilmesi işlemidir. Hematopoetik kök hücre kaynağı olarak kişinin kendi hücrelerinin kullanıldığı nakiller otolog HKHN, ikiz kardeşten yapılan nakiller sinjeneik HKHN ve bir başka kişinin HKH'leri kullanılarak yapılan nakiller allojeneik HKHN olarak tanımlanmaktadır. Allojeneik HKHN'de donör kaynağı olarak öncelikle HLA tam uyumlu kardeş verici tercih edilmektedir. HLA tam uyumlu kardeş verici bulunamaması durumunda aile içi veya akraba dışı HLA tam uyumlu verici ve alternatif verici kaynakları (9/10 uyumlu akraba dışı verici veya aile içi yarı uyumlu haploidentik verici) kullanılabilmektedir (Tablo 2.1). Allojeneik HKHN ile alıcının kemik iliği hücreleri ve immun sistemi sağlıklı bağışçının kemik iliği kaynaklı kök hücreleri ve immun hücreleri ile yeniden yapılandırılarak hastalık kontrolü sağlanmaktadır (12) Son 60 yıl içerisinde allojeneik HKHN hematolojik malign ve benign pek çok hastalık durumu için deneysel bir tedavi şeklinden standart tedavi yaklaşımına gelişim göstermiştir (13). İnsan lökosit antijenleri (HLA) tiplendirmesi konusunda teknik gelişmeler allojeneik HKHN'nin klinik alanda kullanımı konusunda önemli katkılar sağlamıştır.

**Tablo 2.1.** Kök hücre kaynağı ve bağışçının hasta ile akrabalık ilişkisine göre allojeneik HKHN sınıflaması

| Kaynak                   | Allojeneik HKHN sınıflaması                                                                                                                                                           |
|--------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Kök hücre kaynağı</b> | I. Periferik kan<br>II. Kemik iliği<br>III. Kordon kanı                                                                                                                               |
| <b>Bağışçı kaynağı</b>   | I- Akraba<br>a. HLA tam uyumlu kardeş<br>b. HLA tam uyumlu aile içi<br>c. Haploidentik<br>d. Sinjeneik<br>II- Akraba dışı<br>a. Tam uyumlu akraba dışı<br>b. $\leq 9/10$ uyumlu donör |

Thomas ve ark.'ları 1977 yılında akut lösemi hastalarında allojeneik HKHN ile kür elde edilebileceğini ve hastalığın erken dönemlerinde nakil yapıldığında daha başarılı sonuçlar alınabileceğini göstermişlerdir (14). O günlerden günümüze klinik uygulamada elde edilen başarılı sonuçları zaman içerisinde GvHH'nın önlenmesi ve tedavisi, GvL etkisinin korunması, HLA uyum düzeyi, uygun donör seçimi, azaltılmış toksisiteli hazırlık rejimleri, alternatif verici kaynaklarından nakil uygulamaları, nakil sonrası nüksün önlenmesi alanlarında önemli gelişmeler takip etmiştir (12). Haploidentik kök hücre nakli ve posttransplant siklofosfamid temelli GvHH proflaksisi ile elde edilen başarılı sonuçlar allojeneik HKHN uygulama alanını genişletmiştir.

#### 2.4. Allojeneik Kök Hücre Nakli Genel Bilgiler

İlk allojeneik HKHN uygulaması > 50 yıl önce yapılmıştır. Yüksek riskli hematolojik malign hastalıklarda, konjenital veya edinsel kemik iliği yetmezliğinde şifa şansı veren bir tedavi seçeneği olarak uygulanmaktadır. Uygun hasta ve donör seçimi, optimal kök hücre kaynağı ve hazırlık rejiminin belirlenmesi ve destek tedaviler allojeneik KHN sonuçları üzerinde olumlu katkılar göstermiştir. Allojeneik KHN uygulamalarının %70'i hematolojik malign hastalıklar (AML %32, ALL %16, MDS %16, NHL %9) için yapılmaktadır. Erişkin

hastalarda kolay temin edilmesi ve hızlı engraftman sağlaması nedeniyle G-CSF ile uyarılmış periferik kan kök hücre kaynağı allojeneik KHN uygulamalarında öncelikle tercih edilmektedir (15). Periferik kök hücre ürününün yüksek T lenfosit içeriği kemik iliği kaynaklı kök hücre nakilleriyle kıyaslandığında artmış graft versus host hastalığı (GvHH) sıklığına eşlik etmektedir. Kemik iliği kaynaklı kök hücre nakillerinde görülen azalmış kronik GvHH sıklığı uzun dönem takiplerinde artan yaşam kalitesine eşlik etmektedir (16).

Allojeneik HKHN sonuçları üzerinde hasta, hastalık ve bağışçıya özgü değişkenler rol oynamaktadır. Hastalığın tedavi yanıtı, remisyon durumu, nakil tipi, kök hücre kaynağı, hazırlık rejimi yoğunluğu, infüze edilen kök hücre dozu, grifte dışarıdan yapılan müdahaleler, ABO kan grubu uyumu, viral enfeksiyonların reaktivasyonu, HLA ilişkili değişkenler, eşlik eden sağlık sorunları, yaş, enfeksiyon ilişkili sorunlar, nakil sonrası genel sağ kalım ve nakil ilişkili ölüm sonuçları üzerinde etkili faktörlerdir (17).

Yıllar içerisinde alternatif verici kaynakları ile uygulanan nakillerde elde edilen başarılı sonuçlar akut lösemi ve myelodisplastik sendrom (MDS) tedavisinde AKHN sayılarının artmasına olanak sağlamıştır.

EBMT/Akut lösemi çalışma grubunun olumsuz risk faktörü olan iki indüksiyon tedavi sonrası tam yanıt elde edilen 1295 AML hastasında yaptıkları geriye dönük analizde HLA- uyumlu kardeş (n=428), akraba dışı bağışçı (10/10 n= 554, 9/10 n=135) ve haploidentik bağışçı (n=178) sonuçları incelenmiştir. Tam uyumlu kardeş verici ile karşılaştırıldığında grade II-IV akut GvHH, yaygın kronik GvHH sıklığı ve nüks dışı mortalite sıklığı alternatif bağışçılarda anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Nüks sıklığı, lösemisiz sağ kalım ve genel sağ kalım ise gruplar arasında fark göstermemiştir. GvHH ve lösemi olmaksızın sağ kalım sonuçları 9/10 uyumlu nakiller dışında gruplar arasında fark göstermemiştir. Sonuç olarak olumsuz risk faktörüne sahip 1.tam yanıtta AML hastalarında 10/10 uyumlu akraba dışı bağışçı ve haploidentik bağışçı tam uyumlu kardeş bağışçının bir alternatifi olarak gösterilmiştir (18).

Erişkin hastalarda yüksek risk ALL'de ilk tam yanıtta allojeneik HKHN şifa şansı verebilen en önemli tedavi yaklaşımıdır. Alternatif bağışçı nakillerinin tam uyumlu kardeş nakilleri ile karşılaştırıldığı geriye dönük bir analizde tam uyumlu kardeş, tam uyumlu akraba dışı ve haploidentik bağışçı nakilleri arasında akut ve kronik GvHH

sıklığı, nüks, nüks dışı mortalite, lösemisiz sağ kalım ve genel sağ kalım sonuçları açısından fark bulunmamıştır (19).

Allojeneik HKHN’de 2. en sık nakil endikasyonu olan MDS’da 2014- 2017 yılları arasında yapılan tam uyumlu kardeş ve haploidentik nakil sonuçlarının geriye dönük analizinde engrafman süresi, nüks dışı ölüm, genel sağ kalım ve ilerlemesiz sağ kalım sonuçları tam uyumlu kardeş nakillerinde haplo nakillere göre anlamlı olarak iyi bulunmuştur (20).

## 2.5. HLA Doku Grubu Uyumı

İnsan lökosit antijenleri (HLA) 6. kromozom kısa kolu üzerinde bulunan 6p21.3 bölgesinde yer almaktadır ve farklı özelliklerde 220 gen içermektedir. Bu genlerin çoğu immun sistem proteinlerini üretmektedir. Yüksek oranda polimorfik olan HLA molekülünün 2024 yılı hla.allels.org verilerine göre sınıf I allel sayısı 27717 ve sınıf II allel sayısı 11910’dur. HLA sekans listesi IPD-IMGT/HLA veri tabanında (<http://www.ebi.ac.uk/ipd/imgt/hla/>) güncel haliyle yer almaktadır (21). İmmun sistemin temel yapısı kendinden olan ve olmayanı ayırt edebilmektir. Adaptif immün sistem aracılığıyla yabancı antijen yapılarına karşı hücresel hafıza oluşmaktadır. Allojeneik KHN’de adaptif immün sistem dahil tüm hematopoetik sistem yeni bir konakçıya transfer edilir. HLA molekülleri adaptif immün sistem ve konakçı arasında bağlantıyı sağlamaktadır (22). B hücre reseptörleri antijen yapıya bağımsız bağlanırken, T hücre reseptörleri HLA molekülleri ile sunulan antijenik yapıları tanımaktadır. Allojeneik HKHN sonrası immünolojik reaksiyonların gelişiminde HLA ilişkili faktörler temel rol oynamaktadır. Vücudumuzda tüm çekirdekli hücreler tarafından sunulan sınıf I HLA molekülleri CD8 pozitif sitotoksik T lenfositler tarafından tanınırken, antijen sunan hücre grubunda eksprese edilen sınıf II moleküller CD4 pozitif yardımcı T hücreler tarafından tanınmaktadır. Allojeneik HKHN’de en önemli sınıf I HLA molekülleri; HLA-A, HLA-B ve HLA-C, sınıf II HLA molekülleri ise; HLA-DP, HLA-DQ ve HLA-DR’dır (23,24).

HLA adlandırma; HLA ardından gen ailesi harf olarak belirtilir, asteriksle ayırarak antijen ve ardından allel aminoasit sekansı numaralandırılır (HLA-A\*01:01). Allel sonrası ifade edilen 3. Ve 4. alanlar genetik olarak farklı ama fenotipik olarak benzer olan HLA

proteinlerini tanımlar (HLA-A\*01:01:01:01) (25).

### **2.5.1. HLA tam uyumlu nakil tanımı**

İmmün sistemin temel özelliği kendinden olan ve olmayanı tanımasıdır. Allojeneik KHN’de donörün tüm hematopoetik sistemi ile birlikte yabancı antijenlere karşı gelişmiş adaptif immün sistemi de konakçıya transfer edilmektedir. HLA peptit bağlanma bölgelerinde bireysel farklılıklar bulunmaktadır. Bu farklılıkların nakil sonuçları üzerinde önemli etkisi bulunmaktadır. HLA genleri 6. Kromozomda yer almaktadır ve ebeveynler tarafında blok olarak haplotip uyumu ile aktarılmaktadır (25).

Allojeneik KHN’de ideal donör HLA tam uyumlu donördür. HLA geni yüksek oranda polimorfik özelliğe sahiptir. Yüksek ekspresyon özelliği olan lokuslar HLA-A, B, C ve DRB1, düşük ekspresyon özelliği gösteren lokuslar DRB3, DRB4, DRB5, DQ ve DP lokuslarıdır. Histokompatibilite ve İmmunogenetik İngiliz Topluluğu (BSHI) rehberine göre allojeneik KHN yapılacak olan tüm hastalarda ve donörlerde HLA uyum düzeyinden bağımsız olarak yüksek çözünürlük HLA-A, B, C ve DRB1, DQB1 ve DPB1 tanımlamasının yapılması önerilmektedir. HLA tam uyumlu kardeş veya aile içi donör bulunma olasılığı %25-30 arasındadır (25). Aile içi donör saptanmayan hastalar için akraba dışı tarama süreci başlatılır ve bu taramada beyaz ırk için %75’e yakın oranda uyumlu donör bulunabilir. Akraba dışı tarama Türkiye’de TÜRKÖK ulusal donör bankası ile başlatılır. TÜRKÖK donör bankasında 9/10 veya 10/10 HLA uyumlu donör bulunmaması durumunda uluslararası donör bankalarında tarama sürecini yürüten TRAN veya TRIS üzerinden tam uyumlu akraba dışı donör taraması sürdürülmektedir.

### **2.5.2. HLA uyumsuz nakil**

HLA 10/10 uyumlu aile içi veya akraba dışı donör olmayan hastalarda 9/10 uyumlu veya haploidentik uyumlu alternatif donörlerden nakil yapılabilir.

### 2.5.3. Homozigot uyumsuzluk

Hasta veya donör bir allel bölgesi için homozigot olursa ve karşı taraf aynı allel bölgesi için heterozigot olursa tek taraflı uyumsuzluk olarak değerlendirilir. Hem hastanın hem de donörün homozigot ve uyumsuz olduğu durum çift yönlü uyumsuzluk olarak değerlendirilir. Hastanın homozigot olduğu durumda verici heterozigot ise uyumsuzluk host vs graft (rejeksiyon) yönünde olmaktadır. Donörün homozigot ve alıcının heterozigot olduğu durumda uyumsuzluk graft vs host yönünde olmaktadır (26).

### 2.5.4. Heterozigot uyumsuzluk

Hematopoetik kök hücre nakli alıcılarında HLA tam uyumlu donör olmaması durumunda uyumsuz donörlerden nakil yapılmaktadır. Uyumsuzluk düzeyinin artması sağ kalım üzerine olumsuz etki göstermektedir (27). Pek çok çalışmada farklı HLA uyumsuzluklarının nakil sonuçları üzerine etkisi araştırılmıştır. Allojeneik KHN sonuçları üzerine önemli etki gösteren HLA genlerinin ortak özellikleri arasında; yüksek ekspresyon düzeyi, yüksek allelik çeşitlilik ve sınıf II HLA molekülü için HLA geni peptit bağlanma bölgesinin yapısının beta zincirden oluşması yer almaktadır (25). Bu durumda HLA-A, -B, -C ve -DRB1 yüksek ekspresyon özelliğine sahip HLA genlerini oluştururken, HLA-DRB3/4/5, -DQ ve -DP düşük ekspresyon özelliği gösteren HLA genleri olarak kabul edilmektedir (28). Sınıf II HLA alfa genleri (HLA-DRA, -DPA1 ve -DQA1) HLA uyumu için değerlendirilmezken 2021 yılında NMDP graft başarısızlık riskini azaltmak için hasta ve donörlerin HLA tiplendirmesine HLA-DQB1, -DRB3/4/5, -DQA1 ve -DPA1'in de eklenmesini önermiştir.

HLA uyumlu donör saptanmayan hastalarda alternatif donör kaynakları 9/10 akraba dışı donörler, haploidentik donörler ve kordon kanı donörlerdir. Günümüzde haploidentik donörler ile elde edilen başarılı sonuçlar tam uyumlu donörü olmayan hastalar için kolay ve kısa sürede ulaşılabilir donör kaynağı oluşturmuştur.

## 2.6. Haploidentik Allojeneik KHN

HLA genleri ebeveynler tarafından haplotip uyumu ile aktarılmaktadır. HLA haploidentik nakil hasta ve bağışçı aile bireyi arasında bir haplotip uyumunu tanımlamaktadır. Bu durumda HLA-A, -B, -C ve DRB1 alanında %50 uyum olması beklenmektedir. HLA uyumlu aile içi donör bulma ihtimalinden farklı olarak allojeneik HKHN endikasyonu olan hastalar için haploidentik donör bulabilme ihtimali > % 95'tir (29). Tarihsel olarak haploidentik HKHN artmış GvHH ve graft başarısızlığı riskine eşlik etmekteydi (30). Kök hücre ürününde T hücre depleksyonu ve megadoz kök hücre uygulamaları GvHH ve graft başarısızlığı riskini azaltmak konusunda etkili olsa da haploidentik HKHN uygulamalarının yaygınlaşması posttransplant siklofosfamid veya ATG temelli immunsupresif tedavi ile G-CSF mobilize kemik iliği hücrelerinin kullanımı ile olmuştur (31,32).

HLA uyumsuzluğu durumunda ortaya çıkan alıcı ve verici immun hücreleri kaynaklı sorunları aşmak amacıyla haploidentik HKHN'de klinik olarak 3 farklı yöntem uygulanmaktadır. Bu yaklaşımlar; 1-kök hücre ürününde ex vivo T hücre azaltılması; 2000'li yılların öncesinde uygulanan ve nakil ilişkili ölüm oranlarının ve başarısız nakil sonuçlarının yüksek oranda görüldüğü yöntemdir 2- ATG temelli yoğun immunsupresif tedavi ile birlikte G-CSF ile uyarılmış kemik iliği ve perifer kaynaklı kök hücrelerin infüzyonu (GIAC protokolü) ve 3- posttransplant siklofosfamid uygulaması (30-32).

Nakil hazırlık rejimlerinde GvHH'nın ve graft reddinin önlenmesi için kullanılan siklofosfamid immun sistemi baskılama özelliği olan bir anti- neoplastik ilaçtır. Alıcının immun sistemini baskılayarak graft reddine engel olmak için kullanılmaktadır. Luznik ve ark.'ları hayvan çalışmalarında kemik iliği nakli sonrası doğru zamanda ve yüksek dozda siklofosfamid verilmesi durumunda graft reddinin ve GvHH'nın engellenebileceği göstermişlerdir (33). Luznik ve ark.'ları hayvan çalışmalarının ardından 2008 yılında ileri evre hematolojik malignitesi olan hastalarda myeloablatif olmayan hazırlık rejimi ardından kemik iliği kaynaklı kök hücre ile yapılan haploidentik HKHN'de yüksek doz posttransplant siklofosfamid düşük graft reddi ve GvHH oranlarına eşlik ettiğini göstermişlerdir. Bu çalışma ile haploidentik HKHN'lerinde posttransplant siklofosfamid uygulamasının GvHH ve graft reddi riskini azaltmak konusunda etkili olduğu fakat nakil sonrası nüksün önemli bir sorun olmaya devam ettiği gösterilmiştir (32). Son yıllarda

haploidentik HKHN'lerinde elde edilen olumlu gelişmeler aile içi haploidentik donörlerden yapılan allojeneik nakil sayılarında belirgin artışa neden olmuştur (1-3). Günümüzde haploidentik HKHN'leri post- transplant siklofosfamid (PT-Cy) ve ATG temelli GvHH profilaksi yaklaşımı ile başarılı bir şekilde uygulanmaktadır (34,35).

Meade JB ve ark.'ları tarafından yapılan faz 3 randomize çalışmada hematolojik malignitesi olan hastalara 1:1 randomizasyon ile azaltılmış yoğunluk hazırlık rejimi ardından PT-Cy/Tac/MMF vs Tac/Mtx ile GvHH profilaksisi uygulanmıştır. Çok değişkenli analiz sonucunda PT-Cy/Tac/MMF ile GvHH profilaksisi alan hastalarda grade III-IV akut GvHH, kronik GvHH, nüks ve ölüm oranlarının anlamlı düzeyde düşük olduğu gösterilmiştir. Nakil sonrası 1. yılda yapılan değerlendirmede GvHH olmaksızın ve nüks olmaksızın sağ kalımın PT-Cy kolunda anlamlı olarak yüksek olduğu gösterilmiştir (%52.7 vs %34.9). GvHH şiddetinin de PT-Cy kolunda düşük olduğu gösterilmiştir (36).

## **2.7. Haploidentik Allojeneik Kök Hücre Nakli Donör Seçimi**

Haploidentik HKHN sonuçları üzerinde etkili en önemli değişkenlerden birisi uygun bağışçı seçimidir. HLA gen bölgesinin hiperpolimorfik olmasından dolayı allel olarak tanımlanan pek çok varyasyon, peptit bağlanma bölgesinde değişkenliğe neden olarak T hücrelere antijen sunumunu etkilemektedir. Allojeneik HKHN'de hastanın alloreaktif T hücreleri donör hücrelerine karşı immun yanıt oluşturarak rejeksiyon aracılığıyla graft kaybına neden olabilmektedir. Bağışçı kaynaklı immun reaktif hücreler de hasta kaynaklı antijenik yapıları hedef alarak GvH immun cevabına neden olabilmektedir. İmmüsupresif tedavi seçenekleri ve kök hücre ürününde T hücre depresyonu alloreaktif immun yanıtın baskılanmasını sağlamaktadır.

Haploidentik AHKHN'de donör seçimi konusunda HLA ilişkili etkenler (B-lider, DRB1, DQB1 ve DPB1 uyumu), donör spesifik antikor (DSA) varlığı ve HLA dışı etkenler (donör yaşı, cinsiyeti, akrabalık düzeyi, kan grubu uyumu, CMV PCR durumu) önemli rol oynamaktadır (37).

Haploidentik HKHN yapılacak hastanın birden fazla donör adayının olması durumunda en uygun donörün seçilmesi nakil başarısı üzerinde önemli etkiye sahiptir.

Avrupa Kan ve Kemik İliği Nakli Topluluğu (EBMT) uzlaşısı önerilerinde donör değerlendirmesinde HLA yapılarına özgü antikorlar, donör yaşı, erkek hasta için erkek donör olması, hasta- donör akrabalık ilişkisi, ABO kan grubu uyumu, KIR ligand uyumu, NK hücre alloreaktivitesi, CMV seropozitiflik durumu, NIMA/NIPA uyumsuzluk durumu bağışçı seçim ölçütleri arasında yer almaktadır (35). Çok merkezli gözlemsel bir çalışmada kemik iliği kaynaklı kök hücreler kullanılarak myeloablative olmayan hazırlık rejimi ve PT-Cy içeren profilaksi yaklaşımı ile yapılan haploidentik HKHN’de uyumsuz HLA sayısının nakil sonuçları üzerinde etkisinin olmadığı gösterilmiştir (38). Fuchs ve ark’larının AML veya MDS tanısıyla haploidentik HKHN yapılmış 1434 hastayı inceledikleri çalışmada kök hücre kaynağı olarak perifer kan veya kemik iliği, GvHH profilaksisi olarak PT-Cy temelli yaklaşımlar kullanılmıştır. Sonuç olarak HLA uyumsuz bölge sayısının değil, HLA uyumsuz alanın kendisinin nakil sonuçları üzerinde etkili olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada ayrıca HLA-B lider uyumunun ve HLA-DPB1 T hücre epitopunun non-permissive uyumsuz olmasının daha iyi bir genel sağ kalıma eşlik ettiği de gösterilmiştir (39).

Haploidentik KHN’de HLA sınıf I ve II uyumsuzluğunun nakil sonuçları üzerindeki etkisi konusunda genel olarak sınıf I antijen uyumsuzluğunun sağ kalım sonuçlarını olumsuz etkilediği ve sınıf II antijen uyumsuzluğunun tercih edilebileceği düşünülmektedir (37-39).

Raiola AM ve ark’ları tarafından yapılan geriye dönük analizde myeloablative hazırlık rejimi ve PT-Cy GvHH profilaksisi ile haploidentik allojeneik KHN yapılan hematolojik malignitesi olan 318 hastada HLA uyumsuzluk oranı ile genel sağ kalım, nüks sıklığı, nakil ilişkili ölüm oranları ve GvHH sıklığı verileri arasında anlamlı fark bulunmamıştır (40).

Bir başka geriye dönük incelemede CIBMTR veri tabanında bulunan haploidentik (n=1151) ve tam uyumlu akraba dışı bağışçı (n=185) graft başarısızlığı gelişme riski açısından değerlendirilmiştir. Bu çalışmada azaltılmış yoğunluk hazırlık rejimi ile PTCy temelli GvHH profilaksisi kullanılmıştır. Sonuç olarak bağışçı tipleri ile graft başarısızlığı arasında ilişki saptanmamıştır (41).

HLA sınıf I genler arasında en polimorfik genlerden birisi olan HLA-B lider uyumu haploidentik allojeneik KHN’de akut GvHH sıklığı, nakil ilişkili ölüm oranları ve sağ kalım parametreleri üzerinde olumlu etkiye sahiptir (42). HLA-B lider uyum durumu donör seçimi aşamasında Web tabanlı yazılım [http://www.ebi.ac.uk.ipd/imgt/hla/dpb\\_v2.html](http://www.ebi.ac.uk.ipd/imgt/hla/dpb_v2.html) adresinden test edilebilmektedir (43).

HLA-DPB1 ve diğer HLA genleri arasında %80 oranında uyumsuzluk bulunmaktadır. HLA-DPB1 uyumsuzluğunun “permissive” veya “non permissive” olması nakil sonuçları üzerinde etkili olmaktadır. T hücre epitopu üzerinden alloreaktivite derecesi belirlenen HLA- DPB1’in “permissive” olma durumu Web tabanlı yazılım [http://www.ebi.ac.uk.ipd/imgt/hla/dpb\\_v2.html](http://www.ebi.ac.uk.ipd/imgt/hla/dpb_v2.html) adresinden test edilebilmektedir (43). Malign olmayan hastalıklar için HLA- DPB1’in uyumlu olması “permissive uyumlu” durumundan daha üstündür (44).

HLA sınıf II uyumsuzluk durumu haploidentik allojeneik KHN’de sağ kalım parametreleri üzerinde olumlu etkiye sahiptir. Haploidentik nakil bağışçı seçimi aşamasında HLA -DR, DQ uyumsuzluğu ve DP non-permissive olan bağışçının seçilmesi sağ kalım üzerinde olumlu etki gösterirken, HLA-A uyumsuzluk durumu ise kronik GvHH sıklığında artışa neden olmaktadır (45).

Haploidentik AHKHN’de uygun donör seçimi konusunda en önemli değişkenlerden birisi donör spesifik antikor varlığıdır. Donörün sınıf I ve/veya sınıf II HLA antijen yapılarına karşı alıcıda bulunan antikorları tanımlayan donör spesifik antikor (DSA) kan transfüzyonu, gebelik, organ doku nakli, yabancı doku uyarısı gibi nedenlerle oluşmaktadır (46). Donör HLA yapısına karşı DSA tespit edilen hastalarda HKHN sonrası graft başarısızlığı veya reddi riski artmaktadır.

Akraba dışı donör taramalarında anti- HLA antikor varlığı dikkate alınarak donör seçimi önerilmektedir. Alternatif donör seçiminde DSA titresi> 5000 olan hastalar graft başarısızlığı açısından yüksek risk altındadır (47). Alternatif donörün olmadığı durumlarda desensitizasyon yöntemiyle antikor titresi azaltılarak nakil sürecine devam edilmesi önerilmektedir (48).

Özellikle HLA uyumsuz nakillerde pek çok çalışmada HLA yapısına karşı gelişmiş DSA ile primer graft başarısızlığı arasındaki ilişki gösterilmiştir. Primer graft başarısızlığında T hücre aracılı hücresel rejeksiyon ve humoral rejeksiyon birlikte rol oynamaktadır. DSA pozitif olan hastalarda engrafman süresi anlamlı uzun olmaktadır. Solid faz immunassay yöntemleriyle %10- 24 hastada DSA saptanmaktadır. MFI değeri> 1000 olması durumunda DSA pozitif kabul edilmektedir. DSA <5000 MFI hastalarda rejeksiyon riski> 5000 MFI olan hastalara göre daha az risklidir (%9 vs %54) (35).

Haploidentik AHKHN başarısında uygun donör seçimi önemli rol oynamaktadır. EBMT konsensus önerileri doğrultusunda donör seçimi nakil sonuçlarının optimize edilmesi konusunda katkı sağlamaktadır (35) (Tablo 2.2).

**Tablo 2.2.** Haploidentik HKHN’de donör seçimi önerileri

| <b>T hücre azaltılmış haploidentik nakil</b> | <b>T hücre korunmuş haploidentik nakil</b> |
|----------------------------------------------|--------------------------------------------|
| DSA olmaması (MFI <1000)                     | DSA olmaması (MFI <1000)                   |
| NK hücre alloreaktif donör                   | Genç donör                                 |
| Genç donör                                   | Erkek hasta için erkek donör               |
| Erkek hasta için erkek donör                 | Ebeveyn yerine kardeş veya çocuk           |
| 1. derece akraba                             | Ebeveynler arasında baba tercih            |
| Ebeveynler arasında anne tercih edilir       | edilir ABO kan grubu uyumlu donör          |
| ABO kan grubu uyumlu donör                   | KIR ligand uyumlu donör                    |
| CMV seropozitif hastaya pozitif donör        | Birinci derece akraba                      |
|                                              | NIMA uyumsuz donör                         |
|                                              | CMV seropozitif hastaya pozitif donör      |

## **2.8. Allojeneik HKHN Sonrası Graft versus Host Hastalığı**

### **2.8.1. Akut graft versus host hastalığı**

Akut GvHH allojeneik HKHN sonrası sık gelişen bir immun komplikasyondur. Nakil sonrası erken dönemde hayatı tehdit edebilen veya hayat koşullarında kısıtlılığa neden olan bir komplikasyondur. Donör kaynaklı immun efektör hücrelerin alıcı dokularını yabancı algılayarak hasar oluşturması ile karakterizedir. Genellikle nakil sonrası ilk 3 ay içerisinde gelişebilmekle beraber, herhangi bir dönemde de ortaya çıkabilmektedir. Hedef

organlar; cilt, karaciğer ve gastrointestinal sistemdir. GvHH gelişimini önlemek amacıyla nakil öncesinde tüm hastalara immunsupresif profilaksi uygulanmaktadır (49). Haploidentik HKHN’de bu profilaksi nakil +3 ve +4. Günden başlamak üzere posttransplant siklofosfamid + kalsinörin inhibitörleri ve mikofenolat mofetilden oluşan bir protokolden oluşmaktadır. Bu protokole nakil öncesi anti-timosit globulin de eklenebilmektedir (32).

### **2.8.2. Kronik graft versus host hastalığı**

Kronik GvHH allojeneik HKHN sonrası uzun dönem takiplerde yaşam kalitesi ve sağ kalım sonuçları üzerinde etki gösteren önemli bir komplikasyondur (49). Kronik GvHH ilişkili bulgu ve belirtiler heterojen olup, bağ doku hastalıklarına benzer bulgular ile karakterizedir. Donör seçimi, perifer kankök hücre kaynağı ve hazırlık rejimi ilişkili parametreler kronik GvHH gelişimi konusunda etkili olmaktadır. Kronik GvHH tanı, evreleme ve tedavi yanıt önerileri NIH tarafından 2014 yılında yayınlanmıştır (50). Uygulanan profilaksi yaklaşımına göre değişmekle beraber kr GvHH sıklığı % 30- 50 oranında görülmektedir. Kronik GvHH gelişimi nakil sonrası erken dönemde doku hasarının tetiklediği erken inflamasyon süreci ile başlamaktadır. Erken inflamasyonu takip eden dönemde timus hasarından kaynaklanan T ve B hücre disregülasyonu ve sonrasında doku hasarı sonucu oluşan fibrozis kr GvHH gelişim fazlarını oluşturmaktadır (51).

### 3. HASTALAR VE YÖNTEM

#### 3.1. Araştırmanın Kapsamı

Bu geriye dönük analiz Başkent Üniversitesi Adana Dr Turgut Noyan Eğitim ve Araştırma Hastanesi KHN Ünitesi (JACIE akredite merkez) veri tabanı üzerinden yapılmıştır. Eylül 2012- Ocak 2024 tarihleri arasında akut myeloid lösemi, myelodisplastik sendrom ve akut lenfoblastik lösemi tanılarıyla PT-Cy temelli GvHH proflaksisi ile ilk haploidentik HKHN yapılan  $\geq 17$  yaş erişkin hastalar çalışmaya dahil edilmiştir.

#### 3.2. Araştırmanın Amacı

PT-Cy temelli GvHH proflaksisi ile haploidentik AHKHN yapılan hastalarda HLA ilişkili ve immün olmayan risk faktörlerinin nakil sonuçları üzerine etkisi geriye dönük analizde değerlendirilmiştir.

#### 3.3 Araştırmaya Dahil Edilme Ölçütleri

1. Akut myeloid lösemi, akut lenfoblastik lösemi veya myelodisplastik sendrom tanılı hastalar
2.  $\geq 17$  yaş erişkin hastalar, çalışmaya dahil olmak için üst yaş sınırı belirlenmemiştir.
3. PT-CY temelli GvHH proflaksisi alan hastalar
4. Ex vivo T hücre depleasyonu yapılmamış olmak
5. Geriye dönük analiz için dosya kayıtlarının incelenmesine bilgilendirilmiş onam vermiş hastalar

#### 3.4 Araştırmadan Dışlama Ölçütleri

1.  $< 17$  yaş hastalar
2. Dosya kayıtlarının incelenmesine onam vermeyen hastalar

3. PT-Cy dışı GvHH profilaksisi ile nakile alınan hastalar
4. Ex vivo T hücre depleasyonu yapılan hastalar

### 3.5. Araştırmada Değerlendirilen Veriler

Hastaların HLA doku grubu uyum düzeyleri, engrafman günleri, akut ve kronik GvHH sıklığı, enfeksiyon sıklığı (CMV reaktivasyonu, BK polioma hemorajik sistit, bakteriyel enfeksiyon), nakil ilişkili ölüm sıklığı, nüks sıklığı, hastalıksız sağ kalım ve genel sağ kalım verileri analiz edilmiştir. Hasta ve bağışçı HLA doku grubu sonuçları Adana Dr Turgut Noyan Eğitim ve Araştırma Hastanesi EFI Akredite İmmunoloji Laboratuvarı'ndan elde edilmiştir.

### 3.6. Verilerin Sınıflandırılması ve Tanımlamalar

**Haploidentik bağışçı**, aile bireyleri arasında yapılan taramada doku grubu HLA-A, -B, -C, DRB1 ve DQB1'de  $\geq 2$  alanda uyumsuzluk olarak tanımlanmıştır. HLA 5/10 uyumlu hastalar ile  $> 5/10$  uyum (6/10, 7/10, 8/10) düzeyine sahip hastalar analiz edilmiştir.

**ECOG performans durumu**; hastaların fonksiyonel durumunu, kişisel ihtiyaçlarını karşılayabilme durumlarını, fiziksel aktivite yapabilme güçlerini yansıtmaktadır. Hastaların nakil öncesi performans durumlarına 0- 5 arası puan verilerek 0 tam aktif hastayı 5 ise ölüm durumunu tanımlamaktadır. ECOG  $> 2$  olumsuz risk ölçütü olarak kabul edilmiştir.

**Karnofsky performans durumu** da hastaların fonksiyonel durumunu, kişisel ihtiyaçlarını karşılayabilme durumlarını, fiziksel aktivite yapabilme güçlerini yansıtan bir ölçek olup %100 tam aktif hastayı ve %0 ölüm durumunu tanımlamaktadır. Karnofsky skoru %80 eşik değerine göre sınıflandırılmıştır.

**HCT-CI**; hastaların eşlik eden ko-morbid sorunlarına göre yapılan risk değerlendirmesidir. Tüm organ sistemleri sorunun şiddetine göre ölçeklendirilir ve HCT-

CI  $\geq 3$  olumsuz risk faktörü olarak değerlendirilmiştir.

**EBMT skoru;** Nakil ilişkili bir ölçeklendirme sistemidir. Hasta, hastalık, donör ve nakil ilişkili değişkenleri içerir. Hastanın yaşı, hastalık durumu, donör tipi, tanıdan itibaren nakile kadar geçen süre ve hasta – donör arası cinsiyet uyumu ölçütleri kullanılarak yapılan risk değerlendirmesidir. 0-2 puan düşük risk grubu hastayı, 3-4 orta risk grubunu ve  $\geq 5$  yüksek risk grubunu tanımlamaktadır.

**Tanı risk durumu;** düşük risk ve yüksek risk hastalık olarak sınıflandırılmıştır. AML, ALL ve MDS için CIBMTR veri tabanında yer alan “Disease risk index” skoru hesaplanarak sınıflandırma yapılmıştır (52).

**Ölçülebilir kalıntı hastalık;** Tanı aşamasında gönderilen flow-cytometri ve sitogenetik incelemelerin sonuçları ile takip yapılmaktadır. Sitogenetik bir özelliğe sahip olan hastalarda sitogenetik belirteç ile, olmayan hastalarda tanı anı lösemik hücre immunfenotip bulgularının flow-sitometri ile takibi tedavi yanıt değerlendirmesinde kullanılmaktadır.

**Akut GvHH;** Allojeneik HKHN sonrası gelişen, nakil sonrası erken dönemin hayatı tehdit eden önemli bir komplikasyondur. Donör kaynaklı immun hücrelerin hastanın dokularına karşı gösterdiği reaksiyondur. Tanı ve derecelendirmesi MAGIC (The Mount Sinai Acute GVHD International Consortium) ölçütlerine göre yapılmaktadır (53).

**Kronik GvHH;** tanı ve derecelendirmesi National Institute of Health (NIH) 2014 ölçütlerine göre yapılmıştır (50).

**Kan grubu uyumu;** Allojeneik HKHN’de alıcı ve verici arasında kan grubu farklılığı olabilmektedir. Alıcıda anti- donör ABO antikor bulunması durumu majör uyumsuz (ör; alıcı O donör A grubu), verici B lenfositlerin alıcıya karşı antikor üretmesi durumu minör uyumsuz (ör; alıcı A donör O grubu) olarak değerlendirilmiştir. Alıcı ile verici arasında A-B veya B-A kan grubu şeklinde uyumsuzluk olması çift yönlü uyumsuzluk olarak tanımlanmıştır.

**Nötrofil engrafmanı;** nakil sonrası mutlak nötrofil sayısının (MNS)  $\geq 500/\mu\text{L}$  olduğu ardışık 3 günün 3. Günü olarak kabul etmektedir.

**Platelet engrafmanı;** nakil sonrası son 7 gün içerisinde platelet transfüzyonu yapmadan platelet sayısının  $\geq 20000/\mu\text{L}$  olduğu ardışık 3 günün ilk günü olarak tanımlanmaktadır.

**Primer graft yetersizliği** periferik kök hücre naklinde; nakil +30. gün donör kimerizminin olmadığı durumda, eşlik eden pansitopeni ile beraber MNS  $< 500/\mu\text{L}$  olmasıdır. Tam donör kimerizmi  $> \%95$ , karma donör kimerizm  $\%5-95$  ve kimerizm olmaması  $< \%5$  olarak tanımlanmaktadır.

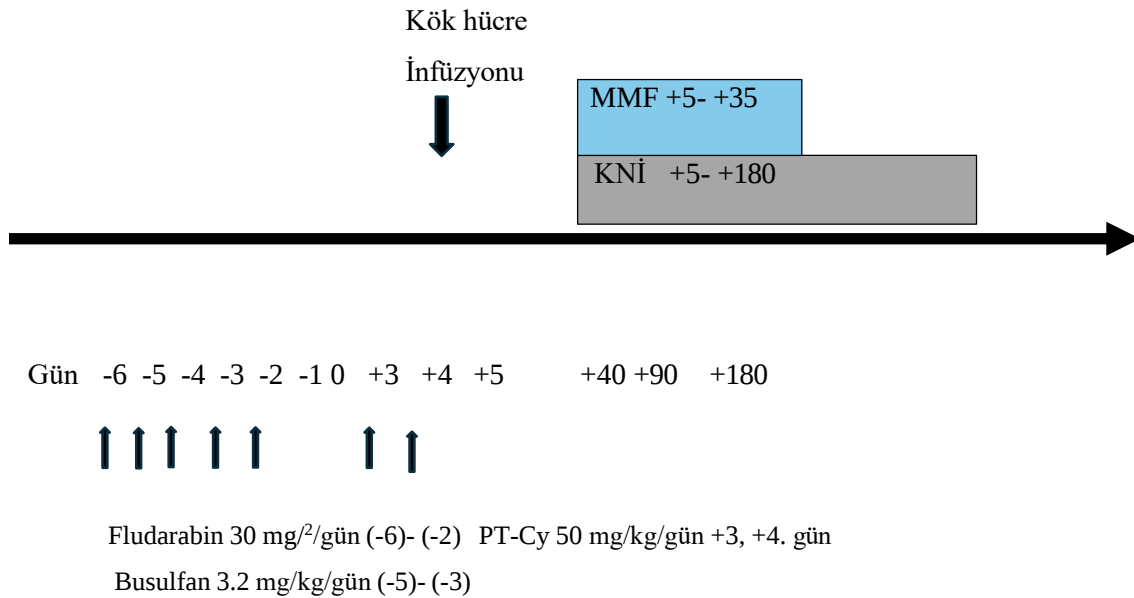
**Nakil ilişkili ölüm (NİÖ)** primer hastalığın nüksü dışı nedenlerle ölümü tanımlamaktadır. Nüks tanımı; morfolojik olarak perifer kanda blast görülmesi veya kemik iliğinde  $> \%5$  blast saptanmasıdır. Genel sağ kalım tanımı; nakilden itibaren herhangi bir nedenle ölüme kadar geçen süredir. Hastalıksız sağ kalım nakilden itibaren nüks/ilerleme olana kadar geçen süredir.

**DSA analizi;** Donör spesifik antikor pozitifliği Luminex teknolojisi ile test edilmiştir. PRA sınıf I ve sınıf II antikor tarama için One Lambda kiti (One Lambda, Inc. 22801 Roscoe Blvd. West Hills, CA 91304 USA) kullanılmıştır. MFI değeri  $> 1000$  olan hastalar pozitif olarak değerlendirilmiştir. DSA saptanması için C1q analizi ve flow çapraz uyum kullanılmamıştır.

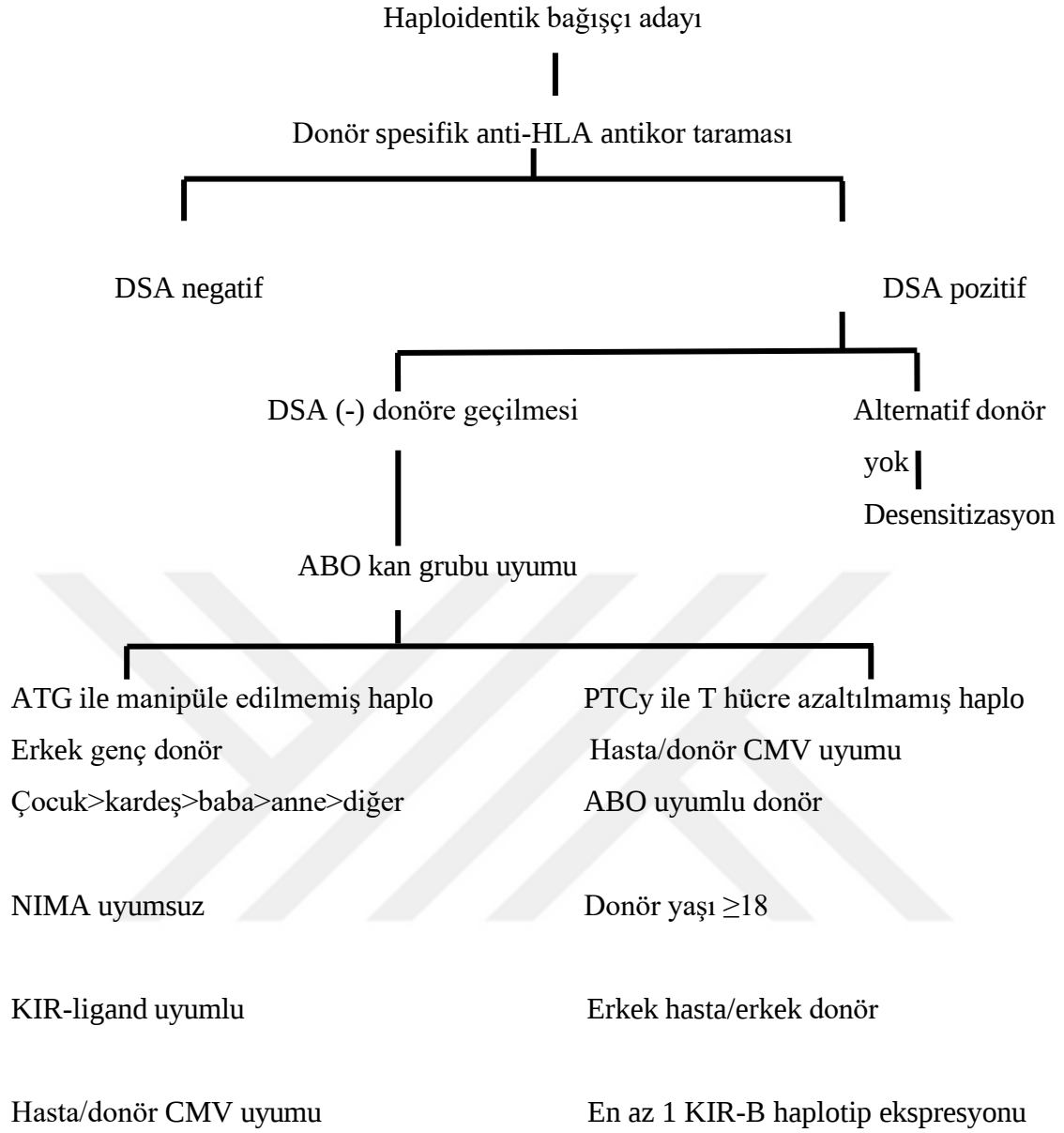
**HLA tiplendirmesi;** HLA doku grubu tiplendirmesi için düşük çözünürlüklü analizde SSO (sequence-specific oligonucleotides) yöntemi [Lifecodes SSO Typing Kit (Immucor GTI Diagnostics, Inc. 20925 Crossroads Circle Waukesha, WI 53186 USA)] kullanılmaktadır. Yüksek çözünürlük analizde SBT [sekans bazlı tiplendirme (Sanger sekans HITACHI- 3130xl Genetic Analyzer)] ve NGS [yeni nesil dizileme, Illumina-Miniseq cihazı] kullanılmaktadır. Her iki analizde de GENDX HLA –A, -B, -C, -DR, -DQ kiti (Genome Diagnostics B.V. Yalelaan 48, 3584CM, Utrecht, the Netherlands) kullanılmıştır.

Bu çalışmada HLA doku grubu uyum düzeyi en az 5/10 alanda uyum olarak kabul edilmiştir. Hastaların 25'i (%40,32) 5/10 uyumlu bulunurken, 23'ü (%37) 6/10, 12'si (%19) 7/10 ve 2'si (%3) 8/10 uyumlu saptanmıştır. Kategorik analiz için hastalar 5/10 uyumlu ve >5/10 uyumlu olarak sınıflandırılmıştır. Yüksek çözünürlük doku grubu bulunan hasta/ donör sonuçlarında HLA-B lider, KIR ligand ve HLA- DP uyum analizi [http://www.ebi.ac.uk.ipd/imgt/hla/dpb\\_v2.html](http://www.ebi.ac.uk.ipd/imgt/hla/dpb_v2.html) veri tabanı üzerinden yapılmıştır. HLA-DQB1, HLA-DRB1 uyum sonuçları da analize dahil edilmiştir.

Tüm hastalarda G-CSF ile mobilize edilmiş periferik kök hücre kaynağı kullanılmıştır. İnfüze edilen periferik kök hücre miktarı ortalama  $7.93 \times 10^6/\text{kg}$  (aralık  $5-16.4 \times 10^6/\text{kg}$ ). GvHH profilaksisi olarak PT-Cy 50 mg/kg/gün +3 ve +4. Gün, KNI/MMF kombinasyonu +5. Günden itibaren kullanılmıştır. KNI olarak 28/62 hastada tacrolimus (hedef ilaç düzeyi 5-12 ng/ml), 33 hastada siklosporin (hedef ilaç düzeyi 150-350 ng/ml) kullanılmıştır. MMF  $3 \times 15 \text{ mg/kg}$  maksimum  $3 \times 1000 \text{ mg}$  dozunda +5- +35 gün arasında kullanılmıştır. İmmüsupresif tedavi doz azaltılarak kesilmesi +180 güne kadar tamamlanmıştır. Hazırlık rejimi olarak fludarabin/busulfan temelli azaltılmış yoğunluk hazırlık rejimi kullanılmıştır. Tedavi şeması şekil 3.1'de, bağışçı seçim yaklaşımı şekil-3.2'de özetlenmiştir. Hasta, hastalık ve nakil özellikleri ilişkili veriler tablo 3.1 ve 3.2.'de yer almaktadır. Toplam 62 hasta çalışmaya dahil edilmiştir.



**Şekil 3.1.** PT-Cy temelli GvHH profilaksisi ile haploidentik HKHN tedavi şeması



**Şekil 3.2.** Haploidentik bağışçı seçimi

Çalışmanın birincil sonlanım noktası nüks sıklığı, nakil ilişkili ölüm oranları, graft yetersizliği ve sağ kalım analizidir. Çalışmanın ikincil sonlanım noktası akut ve kronik GvHH sıklığı, enfeksiyon (viral, fungal, bakteriyel) sıklığıdır. Nüks veya hastalıkta ilerleme bulgusu olmaksızın gerçekleşen ölüm nüks dışı ölüm olarak tanımlanmaktadır.

### 3.7. İstatistiksel Değerlendirme

Tüm istatistiksel analizler IBM SPSS Statistics 25.0 (IBM Corp., Armonk, NY, ABD) yazılımı kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Nicel değişkenler, normal dağılım gösteriyorsa ortalama  $\pm$  standart sapma, normal dağılım göstermiyorsa ortanca (minimum-maksimum) değerleri ile sunulmuştur. Nitel değişkenler ise frekans (yüzde) olarak ifade edilmiştir. Değişkenlerin dağılımı Shapiro-Wilk testi ile değerlendirilmiş; normal dağılmayan sürekli değişkenlerin iki grup arasındaki karşılaştırmasında Mann-Whitney U, üç veya daha fazla grup arasındaki karşılaştırmasında ise Kruskal-Wallis testi uygulanmıştır. Kategorik değişkenler için Ki-kare ( $\chi^2$ ) testi kullanılmış, beklenen sıklıkların 5'in altında kaldığı durumlarda Exact Ki-kare veya Fisher'in Exact testi tercih edilmiştir. Genel sağkalım (OS) ve ilerlemesiz sağkalım (PFS) analizleri, Kaplan-Meier yöntemiyle gerçekleştirilip Log-Rank testi ile gruplar arasındaki farklılıklar değerlendirilmiştir. Tüm istatistiksel testlerde  $p < 0,05$  değeri anlamlılık sınırı olarak kabul edilmiştir.

**Tablo 3.1.** Hasta, hastalık ve donör özellikleri

| Özellikler                          | n = 62                  |
|-------------------------------------|-------------------------|
| Hasta yaşı, yıl, ortanca (dağılım)  | 32.5 (17-66)            |
| Hasta cinsiyeti<br>Erkek/ Kadın     | 35 (%56.5) / 27 (%43.5) |
| Hastalık, n (%)                     |                         |
| AML                                 | 36 (58.1)               |
| MDS                                 | 3 (4.8)                 |
| ALL                                 | 23 (37.1)               |
| Tanı risk durumu                    |                         |
| Düşük risk                          | 18 (%29.03)             |
| Yüksek risk                         | 44 (%70.97)             |
| Nakil öncesi hastalık yanıtı, n (%) |                         |
| Tam yanıt 1                         | 39 (62.9)               |
| Tamyanıt $\geq 2$                   | 8 (12.9)                |
| Nüks/dirençli hastalık              | 6 (9.7)                 |
| Değerlendirilmedi                   | 9 (14.5)                |
| Donör yaşı, yıl, ortanca (dağılım)  | 42.5 (10-72)            |
| Kategorik yaş dağılımı              |                         |
| $\leq 45$ yaş                       | 33 (%53.23)             |
| $> 45$ yaş                          | 29 (%46.77)             |
| Donör cinsiyeti<br>Erkek/ Kadın     | 42 (%67.7) / 20 (%32.3) |
| Hasta/ Donör cinsiyet uyumu (%)     |                         |
| Kadın/Erkek                         | 21 (33.9)               |
| Kadın/Kadın                         | 7 (11.3)                |
| Erkek/Erkek                         | 22 (35.5)               |
| Erkek/Kadın                         | 12 (19.3)               |
| Hasta/Donör kan grubu uyumu, n(%)   |                         |
| Uyumlu                              | 47 (75.8)               |
| Major uyumsuz                       | 10 (16.2)               |
| Minor uyumsuz                       | 3 (4.8)                 |
| A-B karşılıklı uyumsuz              | 2 (3.2)                 |

**Tablo 3.2.** Nakil özellikleri

| Özellik                                               | n(%)                  |
|-------------------------------------------------------|-----------------------|
| Nakil öncesi ölçülebilir kalıntı hastalık             |                       |
| Pozitif                                               | 18                    |
| Negatif                                               | 14                    |
| Bilinmiyor                                            | 30                    |
| HCT-CI, n(%)                                          |                       |
| ≤ 3                                                   | 44 (% 70.97)          |
| >3                                                    | 18 (% 29.03)          |
| EBMT risk skoru, n(%)                                 |                       |
| 0                                                     | 8 (%12.9)             |
| 1                                                     | 21 (%33.87)           |
| 2                                                     | 33 (%53.23)           |
| Karnofsky performans skoru                            |                       |
| ≥ 80                                                  | 58 (%93.55)           |
| < 80                                                  | 4 (% 6.45)            |
| ECOG skoru                                            |                       |
| 0-2                                                   | 49 (%79.03)           |
| >2                                                    | 13 (% 20.97)          |
| Hazırlık rejimi, n(%)                                 |                       |
| FluBu3                                                | 59 (95.2)             |
| FluBuCy                                               | 1 (1.6)               |
| FluBu3Etoposide                                       | 1 (1.6)               |
| TBI 13.2 Gy-Cy                                        | 1 (1.6)               |
| HLA uyum düzeyi                                       |                       |
| 5/10                                                  | 25 (%40.32)           |
| ≥6/10                                                 | 37 (%59.68)           |
| <b>Nötrofil engraftmanı, ortalanca gün (dağılım)</b>  | <b>14 (11-28 gün)</b> |
| <b>Trombosit engraftmanı, ortalanca gün (dağılım)</b> | <b>15 (11-33 gün)</b> |
| HLA uyum oranı, n(%)                                  |                       |
| 5/10                                                  | 25 (40.3)             |
| 6/10                                                  | 23 (37.1)             |
| 7/10                                                  | 12 (19.4)             |
| 8/10                                                  | 2 (3.2)               |
| HLA-B lider uyumu (n=53 hasta)                        |                       |
| Uyumlu                                                | 36 (67.9)             |
| Uyumsuz                                               | 17 (32.1)             |
| KIR uyumu (n=53)                                      |                       |
| Uyumlu                                                | 19 (35.8)             |
| Uyumsuz                                               | 34 (64.15)            |
| GvHH/HvG yönünde                                      | 19/15                 |
| Graft başarısı, n=40 hasta (%)                        |                       |
| ≥ %95                                                 | 35 (87.5)             |
| GvHH, sıklığı n(%)                                    |                       |
| aGvHH                                                 | 25 (40.3)             |
| krGvHH                                                | 15 (24.2)             |
| aGvHH derecesi n (%)                                  |                       |
| II-IV                                                 | 14 (22.6)             |
| III-IV                                                | 6 (9.7)               |
| KrGvHH derecesi n(%)                                  |                       |
| Hafif                                                 | 7 (11.3)              |
| Orta                                                  | 4 (6.5)               |
| Şiddetli                                              | 4 (6.5)               |
| CMV reaktivasyonu, ilk 100 gün n(%)                   | 55 (88.71)            |
| BK hemorajik sistit, n(%)                             | 34 (54.8)             |
| Nüks                                                  |                       |
| Var                                                   | (24.2)                |

#### 4. BULGULAR

Geriye dönük analizde  $\geq 17$  yaş 62 hasta (35 erkek ve 27 kadın) çalışmaya dahil edilmiştir. Nakil sonrası ortalama takip süresi 19.9 ay (0.5- 144 ay). Hasta yaşı ortalama 32.5 olup 17-66 yaş arasındadır.

**Çalışma grubu;** akut myeloid lösemi (n=36), akut lenfoblastik lösemi (n=23) ve myelodisplastik sendrom (n=3) hastalarından oluşmaktadır.

**Risk ve nakil öncesi tedavi yanıtı;** Tanı anı hastalık risk indeksi 18 hastada düşük (%29.03) ve 44 hastada (%70.97) yüksek olarak değerlendirilmiştir. Nakil aşamasında hastaların %63'ü 1. tam yanıtta ve %13'ü  $\geq 2$ . tam yanıtlıydı. Nakil aşamasında ölçülebilir kalıntı hastalık (ÖKH) analizi 32 hasta için yapılmış ve 18/32 hasta (%56.25) pozitif saptanmıştır. Tanı ile nakil arasında geçen süre ortalama 210 gündür (31- 3814 gün).

**Nakil ilişkili risk değerlendirmesinde;** iyi risk özellikleri olarak %71 hastada HCT-CI  $\leq 3$  düşük risk, %94 hastada Karnofsky performans skoru  $\geq 80$  ve %46 hastada EBMT risk skoru  $< 3$  olarak değerlendirilmiştir.

**Donör özellikleri;** donör yaşı ortalama 42.5 (10-72) olup 29/62 (%46.8) donör  $> 45$  yaşındadır. Donör cinsiyet dağılımı %67.2 erkek (n=41) ve %32.79 kadındır (n=20). Hasta- donör arası akrabalık ilişkisi; ebeveyn (n=22; 8 anne, 14 baba), kardeş (n=21), çocuk (n=17), diğer akrabalar (n=2). Veri olmaması nedeniyle NIMA ve NIPA analizi yapılamamıştır. HLA uyum düzeyi 5/10 olan 25 hasta (%40.32) ve  $\geq 6/10$  olan 37 hasta (%59.68) saptanmıştır.

**Hazırlık rejimi;** olarak 61/62 hastada FluBu3 temelli azaltılmış yoğunluk hazırlık rejimi ve 1 hastada myeloablatif TBI<sub>13.2 Gy</sub> - Cy hazırlık rejimi kullanılmıştır. Tüm hastalara PT-Cy +/- ATG temelli kalsinörin inhibitörü/MMF kombinasyonundan oluşan (57/62 hasta PT-Cy/KNİ/MMF ve 3/62 hasta PT-Cy/ATG/KNİ/MMF) GvHH profilaksisi uygulanmıştır.

**Donör spesifik antikor (DSA);** Haploidentik bağışçı belirlenmesinde 1. basamakta yer alan DSA tarama sonucuna 36/62 hastada ulaşılmıştır. Luminex tarama testinde (LSA) pozitiflik saptanan 2 hastada donör spesifik antikor (DSA) testi >11000 MFI değeri ile pozitif saptanmış ve nakil öncesi desensitizasyon uygulanmıştır. DSA pozitifliği devam eden hastalarda mümkün olduğunda alternatif vericiler tercih edilmiştir. Bağışçı seçimi konusunda DSA dışında hasta ile cinsiyet (erkek hasta- erkek bağışçı), kan grubu, CMV uyumu, genç yaş, akrabalık durumu dikkate alınarak karar verilmiştir.

**HLA haplotip uyumu;** %40 hastada (n=25) 5/10 düzeyinde saptanmıştır. HLA-A, B, C, DRB1 ve DQB1 lokuslarında hasta/donör homozigot haplotip 9/62 hastada saptanmıştır. HvG reaksiyonu açısından risk oluşturan hasta-homozigot/bağışçı-heterozigot haplotip 17/62 hastada saptanmıştır. Bu hastalarda graft yetersizliği izlenmemiştir. GvH yönünde risk oluşturan hasta/donör heterozigot/homozigot birlikteliği 33/62 hastada saptanmıştır.

HLA-B lider analizinde 36/53 hastada (%68) B-lider uyum saptanmıştır. KIR ligand analizinde 19/53 hasta uyumlu (%35.8), 18/53 hasta GvH yönünde uyumsuz (%34) ve 16/53 hasta HvG yönünde uyumsuz (%30) saptanmıştır. HLA-DP yüksek çözünürlük sonucu bulunan 25/29 hastada (%86) DP permissive saptanmıştır.

**GvHH;** akut GvHH; 25/62 hastada (%40.32) saptanırken, şiddetli akut GvHH 6 hastada gözlenmiştir (%9.6). Kronik GvHH 15 /62 hastada (%24.19) ve orta- şiddetli kronik GvHH 8 hastada (%12.9) gözlenmiştir.

**Nakil sağ kalım verileri;** Nüks 15/62 hastada (%24.2) saptanmıştır. Kimerizm analizi değerlendirilen 53 hastada tam donör kimerizmi %92.45 ve karma kimerizm %6.4 oranında saptanmıştır. Nakil ilişkili ölüm 12 hastada (%19.35) ve ilk 100 gün içerisinde ölüm 10 hastada (%16.13) saptanmıştır.

Genel sağ kalım (OS) süresi ortanca 20,37 ay (%95 CI; 47.783- 83,339) ve ilerlemesiz sağ kalım süresi (PFS) 18.12 ay (0.47- 150.63) olarak saptanmıştır. İki yıl takip süresi sonunda OS %49.4 ve PFS %69.3'tür (Şekil 4.1 ve 4.2 sırasıyla).

**Enfeksiyon etkenleri;** açısından değerlendirmede ilk 100 gün içerisinde 54/62 (%87) hastada CMV reaktivasyonu saptanırken, 34/62 (%54) hastada BK hemorajik sistit gözlenmiştir. BK hemorajik sistit tespit edilen 18/34 (%53) hastada makroskopik hematüri saptanmıştır. Bakteriyel enfeksiyon saptanan 48/62 hastanın 44’ünde etken olarak gram negatif bakteriler tespit edilmiştir. Fungal enfeksiyon 16/62 (%25.8) hastada saptanmıştır.

**HLA uyum düzeyi;** 5/10 uyum için OS  $34,08 \pm 33,82$  ay; 6 ve üzeri uyum için OS  $38,63 \pm 43,78$  ay,  $p=0,714$  ve ilerlemesiz sağ kalım açısından  $33,38 \pm 34,32$  ay vs  $36,31 \pm 43,98$  ay,  $p=0,769$ . HLA uyum düzeyinin 5/10 olması vs  $\geq 6/10$  olması arasında sağ kalım değişenlerinde anlamlı fark saptanmamıştır (şekil 4.3). HLA gruplarına göre genel sağ kalım ortalama süreleri arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (Log Rank (Mantel-Cox)  $p=0,745$ ).

HLA uyum düzeyi ile kimerizm oranları 5/10 uyumda %95,24 ve  $\geq 6/10$  uyumda %90.63 ( $p=1,000$ ), nüks sıklığı %20 vs %27,03 ( $p=0,526$ ), akut GvHH %40 vs %40,54 ( $p=1,000$ ) ve kronik GvHH gelişimi %28 vs %21,62,  $p=0,565$ ) ve şiddetli GvHH formlarının oluşumu açısından da anlamlı fark saptanmamıştır.

DQB1 uyumlu ve uyumsuz gruplar arasındaki karşılaştırmada yalnızca tam donör kimerizm yönünden %76,92 vs %97,5 istatistiksel olarak anlamlı bir fark ( $p=0,042$ ) saptanmıştır; buna göre uyumsuz grupta karma kimerizm daha yüksek oranda görülmektedir. Nüks ( $p=0,505$ ), sağ kalım ( $p=0,315$ ), akut ve kronik GvHH varlığı/şiddeti ( $p>0,05$ ) ile OS ( $p=0,664$ ) ve PFS ( $p=0,584$ ) süreleri bakımından ise anlamlı bir farklılık izlenmemiştir.

HLA-B uyumlu ve uyumsuz gruplar arasındaki karşılaştırmada yalnızca kimerizm kategorisi yönünden istatistiksel olarak anlamlılığa yakın bir fark ( $p=0,066$ ) saptanmıştır; buna göre uyumsuz grupta karma kimerizm daha yüksek oranda görülmektedir. Nüks ( $p=0,730$ ), son durum (sağ/ex;  $p=0,441$ ), akut ve kronik GvHH varlığı/şiddeti ( $p>0,05$ ) ile OS ( $p=0,661$ ) ve PFS ( $p=0,703$ ) süreleri bakımından ise anlamlı bir farklılık izlenmemiştir.

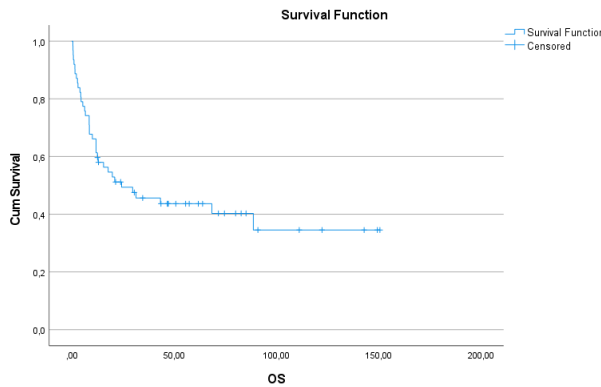
HLA-DP ve HLA-DRB1 uyumlu vs uyumsuz hastada sağ kalım ve klinik parametreler açısından anlamlı fark saptanmamıştır ( $p> 0.05$ ). Log-Rank analizinde DP

uyumu olan hastalarda ortalama sağ kalım (72,13±14,65 ay; %95 GA 43,41–100,85) ve median sağkalım (29,73±7,71 ay; %95 GA 14,62–44,85) uyumsuz gruba (ortalama 9,06±3,70 ay; %95 GA 1,80–16,32; median 6,23±5,67 ay; %95 GA 0–17,34) kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksektir ( $\chi^2=6,118$ ;  $p=0,013$ ) (Şekil 4.4). Bu bulgu, DP uyumunun sağ kalım avantajı sağladığını göstermektedir.

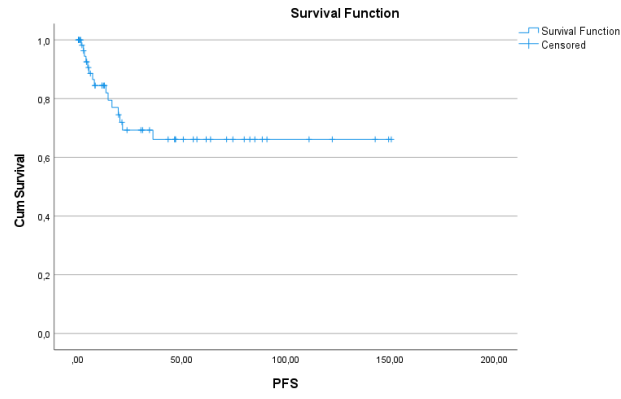
Hasta- donör arası akrabalık ilişkisi yönünün de klinik ve sağ kalım parametreleri anlamlı fark göstermemiştir.

Donör yaşı  $\leq 45$  vs  $>45$  grupları arasında OS 20,93 ay vs 12,5 ay ( $p=0,636$ ) ve PFS 19,63 vs 11,83 ay ( $p=0,607$ ) bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır; Trombosit engraftmanı süresi de ortalama 15 vs 14 gün ( $p=0,216$ ) gruplar arasında farklılık göstermemiştir. Buna karşılık nötrofil engraftmanı süresi,  $\leq 45$  yaş donör grubunda (ortalama 15,18±3,38 gün, aralık 11–28 gün)  $>45$  yaş donör grubuna (13,71±1,88 gün, aralık 11–18 gün) kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede uzundur ( $p=0,043$ ), bu da donör yaşının nötrofil engraftmanı üzerinde belirgin bir etkisi olabileceğine işaret etmektedir.

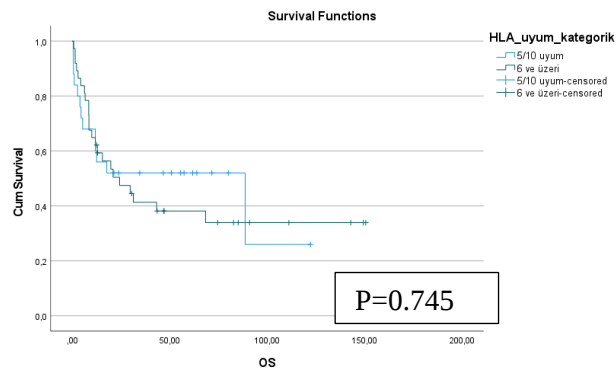
Erkek hastaya kadın donörden yapılan haploidentik nakillerde ortalama OS (53,42±46,61 ay) erkek donör grubuna (29,51±34,14 ay) kıyasla istatistiksel olarak daha yüksek bulunmuştur ( $p=0,021$ ). HCT-CI ( $\leq 3$  ve  $>3$ ) grupları arasında ortalama sağ kalım (OS) süreleri açısından anlamlı bir fark gözlenmemiştir ( $p=0,828$ ). Kan grubu uyumunun da OS üzerinde anlamlı bir etkisi bulunmamış ve  $p=0,588$  düzeyinde sonuçlanmıştır.



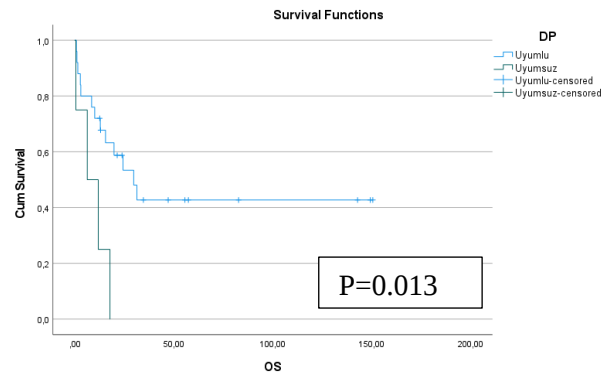
Şekil 4.1. Genel sağ kalım



Şekil 4.2. Hastalıksız sağ kalım



Şekil 4.3. HLA 5/10 vs  $\geq 6/10$  uyumun sağ kalım üzerine etkisi



Şekil 4.4. HLA-DP uyum durumunun sağ kalım ilişkisi

## 5. TARTIŞMA

Haploidentik HKHN’de HLA ilişkili faktörlerin ve immun olmayan faktörlerin nakil sonuçları üzerinde etkisi bulunmaktadır. HLA sınıf II uyumsuzluk, HLA-B lider uyumsuzluk, bağışçının ileri yaşı, bağışçı-hasta arasında cinsiyet uyumu, bağışçı- hasta arası akrabalık ilişkisi bu faktörler arasında yer almaktadır. Mehta RS ve ark.’ları tarafından yürütülen geriye dönük analizde 412 hasta incelenmiştir (54). Bu çalışmada HLA dışı faktörlerde cinsiyet uyumu nakil sonuçları üzerinde etkili bulunmamıştır. HLA-B lider uyumu düşük nakil ilişkili ölüm oranına ve HLA-A uyumsuzluğu düşük aGvHH sıklığı ve sağ kalım parametrelerinde olumlu sonuçlara eşlik etmiştir. Birden fazla haploidentik bağışçı olması durumunda genç bağışçıların ve erkek hasta için erkek bağışçıların tercih edilmesi genel yaklaşım olarak kabul edilmektedir. Bunun dışında optimal bağışçı seçim ölçütleri konusunda farklılıklar bulunmaktadır.

Bu çalışmada merkezimizde PT-Cy temelli GvHH proflaksisi ile perifer kan kaynaklı kök hücre ve azaltılmış yoğunluk hazırlık rejimi kullanılarak haploidentik KHN yapılan akut lösemi ve MDS hastalarının nakil özellikleri ve sonuçları geriye dönük analiz edilmiştir. Hasta grubunun yaklaşık 1/3’ünü 40 yaş ve üzeri hasta oluşturmaktadır. Tanı anı hastalık risk durumu açısından hastaların %71’i orta ve yüksek riskli hastalardan oluşmaktadır. Nakil öncesi ölçülebilir kalıntı hastalık analizi 32 hastada bakılmış ve 18/32 (%56) hastada ÖKH pozitif olarak saptanmıştır. Nakil öncesi transplant ilişkili risk faktörleri açısından bakıldığında %71 hasta HCT- CI düşük risk ve %46 hasta EBMT düşük risk grubundaydı.

Nakil sonuçları açısından bakıldığında çoğunluğu yüksek risk akut lösemi hastalarından oluşan bu çalışmada periferik kan kök hücre kaynağı ve PT-Cy temelli GvHH proflaksisi ile yapılan haploidentik HKHN’de 2 yıllık sağ kalım %49 ve PFS %69.3’tür. PT-Cy bazlı GvHH proflaksisi ile yapılan haploidentik nakillerde çalışmamızla benzer şekilde HLA ilişkili uyumsuzluk düzeyinin nakil sonuçlarını etkilemediğini destekleyen sonuçlar bulunmaktadır (36, 38, 39).

Allojeneik kök hücre naklinde uygulanan erkek hastaya erkek donör tercihi PT-CY temelli GvHH yaklaşımda farklı sonuçlar vermektedir. Çalışmamızda kadın donörler ile

yapılan nakillerde elde edilen ortalama sağ kalım süresi erkek donörlerden uzun bulunmuştur. Literatürde de buna benzer sonuçlar özellikle ATG temelli GvHH profilaksi yaklaşımlarında gözlenmektedir (9).

Çalışmamızda donör yaş sınırı 45 olarak alındığında, > 45 yaş donörlerde nakil sonuçları anlamlı farklılık göstermemiştir. Bu durum PT-Cy temelli haploidentik nakil sonuçlarından farklı olup, artan donör yaşının NİÖ oranlarında artışa eşlik ettiği bildirilmektedir (55).

Çalışmamızda hasta sayısının kısıtlı olması nedeniyle hasta- donör arası akrabalık ilişkisinin rolü değerlendirilememiştir. Nakil sonrası sağ kalım parametreleri, GvHH sonuçları, NİÖ oranları haploidentik nakil sonuçlarını desteklemektedir (56).

Tüm hastalarda periferik kök hücre kaynağı kullanılmış olmasına rağmen ortanca 19.9 aylık bir takip süresi içerisinde akut GvHH sıklığı %40.3 (grade III-IV %9.6) ve kronik GvHH sıklığı % 24 (orta-şiddetli formu %12,9) oranında saptanmıştır. Nüks gelişim sıklığı %24 olup literatür ile uyumlu saptanmıştır. Kırkbeş yaş ve üzeri donörler açısından bakıldığında ileri yaş donörlerde sağ kalım parametreleri ile anlamlı ilişki saptanmamıştır.

Çalışmamızda HLA uyum düzeyi nakil sağ kalım sonuçları üzerinde etkili bulunmamıştır. Son yıllarda haploidentik nakillerde yapılan çalışmalar da haploidentik bağışçı seçiminde HLA uyum düzeyinin bir seçim ölçütü olmadığını göstermektedir (29,32,36). CIBMTR veri tabanında yapılan bir geriye dönük analizde HLA uyumsuz bölge sayısının nakil sonuçlarını etkilemediğini fakat belirli HLA bölgelerindeki uyum ve uyumsuzlukların etkili olabileceğini göstermiştir. HLA-DRB1 bölgesinde uyumsuzluk düşük nüks riskine eşlik ederken, HLA-DRB1 uyumsuzluğu ile birlikte HLA-DQB1 uyumunun hastalıksız sağ kalım üzerinde etkili olduğu gösterilmiştir. HLA-C bölgesinde uyum düşük kronik GvHH riskine eşlik ederken, HLA-C ekspresyonunun yüksek olması nakil ilişkili ölüm oranları üzerinde etkili bulunmuştur. Sonuç olarak HLA-B lider, HLA-C ve HLA-DQB1 uyumu ile birlikte HLA- DRB1 ve -DPB1 uyumsuzluğu haploidentik nakil başarısı üzerinde etkili HLA faktörleridir (54). PT-Cy ve ATG temelli GvHH profilaksi yaklaşımı HLA bariyeri ilişkili sorunların tolere edilmesi konusunda katkı sağlamaktadır.

Çalışmamızda iki donör hariç tüm hasta ve donörlerde CMV seropozitif saptanmıştır. Bu durum literatürden farklı olmakla beraber ülkemiz CMV seropozitiflik oranı açısından beklenen bir sonuçtur. Bağışçı seçimi konusunda prognostik bir parametre olan CMV serolojik durumu çalışmamızda tüm hasta ve donörlerin seropozitif olması nedeniyle prognostik bir belirteç olarak analize dahil edilememiştir. PT-Cy kullanımı donör tipinden bağımsız olarak CMV enfeksiyon riskinde artışa eşlik etmektedir (57). Çalışmamızda da CMV PCR pozitifliği %87 oranında saptanırken, BK polioma hemorajik sistit %54 oranında gözlenmiştir. Fungal enfeksiyonlar ise %25.8 oranında gözlenmiştir. PT-Cy temelli GvHH proflaksi yaklaşımında immün yeniden yapılanma sürecinde gecikme olması nedeniyle viral ve fungal enfeksiyon sıklığında artış olmaktadır (58,59).

Çalışmamızın kısıtlayıcı yönleri geriye dönük analiz yapılması, hasta sayısının düşük olması, tedavi yanıtı olarak heterojen bir hasta grubundan oluşması, MDS hasta grubunun çalışma içerisinde düşük sayıda hasta ile temsil edilmesi, HLA doku grubu analizinin tüm hastalarda yüksek çözünürlüklü çalışılmamış olması, yeterli sayıda hastada DSA analizinin yapılmamış olmasıdır.

Sonuç olarak bu çalışmada elde edilen veriler benzer hasta grubunda yapılan haploidentik nakiller ile uyumlu sonuçlar göstermiştir. Doğru donörün seçilmesi ve bu konuda önemli rol oynayan değişkenlerin saptanması haploidentik HKHN sonuçları üzerinde olumlu katkılar sağlayacaktır. PT-Cy temelli GvHH proflaksi yaklaşımı HLA tam uyumlu verici kaynağı olmayan hastalar için alternatif verici kaynaklarının başarı ile kullanılmasına olanak sağlamıştır.

## KAYNAKLAR

- 1- Cusatis R, Litovich C, Feng Z, ve ark. Current trends and outcomes in cellular therapy activity in the United States, including prospective patient- reported outcomes data collection in the Center for International Blood and Marrow Transplant Research Registry. *Transplant Cell Ther* 2024; Jun 27: S2666-6367.
- 2- Passweg JR, Baldomero H, Chabannon C, ve ark.. Hematopoietic cell transplantation and cellular therapy survey of the EBMT: monitoring of activity and trends over 30 years. *Bone Marrow Transplant* 2021; 56: 1651- 1664.
- 3- Tiercy JM. How to select the best available related or unrelated donor of hematopoietic stem cells? *Haematologica* 2016;101: 680-687.
- 4- Snowden JA, Sanchez- Ortega I, Corbacioglu S, et al. Indications for haematopoietic cell transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe, 2022. *Bone Marrow Transplant* 2022;57: 1217- 1239.
- 5- Gragert I, Eapen M, Williams E, et al. HLA match likelihoods for hematopoietic stem-cell grafts in the US registry. *N Eng J Med* 2014; 371: 339- 48.
- 6- Fuchs EJ. Haploidentical transplantation for hematologic malignancies: where do we stand? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2012:230-236.
- 7- Aversa F, Terenzi A, Felicini R, et al. Haploidentical stem cell transplantation for acute leukemia. *Int J Hematol* 2002; 76 Suppl 1: 165- 168.
- 8- Kato S, Yabe H, Yasui M, et al. Allogeneic hematopoietic transplantation of CD34<sup>+</sup> selected cells from an HLA haplo-identical related donor. Along-term follow-up of 135 patients and a comparison of stem cell source between the bone marrow and the peripheral blood. *Bone Marrow Transplant* 2000; 26: 1281- 1290.
- 9- Shibata S, Arai Y, Kondo T, et al. Prognostic factors in haploidentical transplantation with post-transplant cyclophosphamide for acute myeloid leukemia. *Cytotherapy* 2024;26: 592-598.
- 10- Ema H, Kobayashi T, Nakauchi H. Principles of hematopoietic stem cell biology. *Stem Cell Biology and Regenerative Medicine* 2009: 1-36.

- 11- Panch SR, Szymanski J, Savani BN, et al. Sources of hematopoietic stem and progenitor cells and methods to yield for clinical cell therapy. *Biol Blood Marrow Transplant* 2017;23: 1241-1249.
- 12- Giralt S, Bishop MR. Principles and overview of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Cancer Treat Res* 2009; 144: 1-21.
- 13- Singh AK, McGuirk JP. Allogeneic stem cell transplantation: A historical and scientific overview. *Cancer Res* 2016; 76 (22): 6445-51.
- 14- Thomas ED, Buckner CD, Banaji M, et al. One hundred patients with acute leukemia treated by chemotherapy, total body irradiation, and allogeneic marrow transplantation. *Blood* 1977; 49: 511-33.
- 15- Passweg JR, Halter J, Bucher C, et al. Hematopoietic stem cell transplantation: a review and recommendations for follow-up care for the general practitioner. *Eur J Med Sci* 2012; 142: 1396.
- 16- Kiene S, Albrecht M, Theurich S, et al. Bone marrow vs peripheral blood allogeneic haematopoietic stem cell transplantation for haematological malignancies in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2024; 11(11):CD010189. doi: 10.1002/14651858.CD010189.pub3.
- 17- Timofeeva OA, Philogene MC, Zhan QJ. Current donor selection strategies for allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Human Immunol* 2022; 83 (10): 674-686.
- 18- Nagler A, Labopin M, Mielke S, et al. Matched related versus unrelated versus haploidentical donors for allogeneic transplantation in AML patients achieving first complete remission after two induction courses: a study from the ALWP/EBMT. *Bone Marrow Transplant* 2023, 58 (7): 791-800.
- 19- Sanz J, Galimard JE, Labopin M, et al. Post-transplant cyclophosphamide containing regimens after matched sibling, matched unrelated and haploidentical donor transplants in patients with acute lymphoblastic leukemia in first complete remission, comparative study of the ALWP of the EBMT. *J Hematol Oncol* 2021, 14(1): 84
- 20- Raj K, Eikema DJ, Sheth V, et al. Comparison of outcomes for HLA-matched sibling and haploidentical donors in MDS: report from the chronic malignancies working party of EBMT. *Blood Cancer J* 2022; 12: 140.

- 21- Nomenclature for factors of the HLA system [internet] 2025 [Erişim tarihi: 28.02.2025]. Erişim adresi <http://www.ebi.ac.uk/ipd/imgt/hla>
- 22- Mangum DS, Caywood E. A clinician's guide to HLA matching in allogeneic hematopoietic stem cell transplant. *Hum Immunol* 2022;83: 687-694.
- 23- Neefjes J Jongsma ML, Paul P, et al. Towards a systems understanding of MHC class I and MHC class II antigen presentation. *Nat Rev Immunol* 2011; 11: 823–836.
- 24- Geerman S, Nolte MA. Impact of T cells on hematopoietic stem and progenitor cell function: Good guys or bad guys? *World J Stem Cells* 2017;9(2):37-44.
- 25- Hurley CK, Woolfrey A, Wang T, et al. The impact of HLA unidirectional mismatches on the outcome of myeloablative hematopoietic stem cell transplantation with unrelated donors. *Blood* 2013;121(23): 4800-4806.
- 26- Lee SJ, Klein J, Haagenson M, et al. High resolution donor- recipient HLA matching contributes to the success of unrelated donor marrow transplantation. *Blood* 2007; 110 (13): 4576-83.
- 27- Fernandez-Vina MA, Klein JP, Haagenson SR, et al. Multiple mismatches at the low expression HLA loci DP, DQ, and DRB3/4/5 associate with adverse outcomes in hematopoietic stem cell transplantation. *Blood* 2013;121 (22): 4603- 4610.
- 28- Baumeister SHC, Rambaldi B, Shapiro RM, et al. Key aspects of the immunobiology of haploidentical hematopoietic cell transplantation. *Front Immunol* 2020; Feb 14;11:191.doi: 10.3389/fimmu.2020.00191. eCollection 2020.
- 29- Aversa F, Terenzi A, Tabilio A, et al. Full haplotype- mismatched hematopoietic stem-cell transplantation: a phase II study in patients with acute leukemia at high risk of relapse. *J Clin Oncol* 2005;23(15):3447-3454.
- 30- Huang XJ, Liu DH, Liu KY, et al. Haploidentical hematopoietic stem cell transplantation without in vitro T-cell depletion for the treatment of hematological malignancies. *Bone Marrow Transplant* 2006; 38: 291- 297.
- 31- Luznik L, O'Donnell PV, Symons HJ, et al. HLA-haploidentical bone marrow transplantation for hematologic malignancies using nonmyeloablative conditioning and high dose, posttransplantation cyclophosphamide *Biol Blood Marrow Transplant* 2008; 14(6): 641-650.

- 32- Luznik L, Jalla S, Engstrom LW, et al. Durable engraftment of major histocompatibility complex–incompatible cells after nonmyeloablative conditioning with fludarabine, low-dose total body irradiation, and posttransplantation cyclophosphamide. *Blood* 2001; 98: 3456–3464
- 33- Zuckerman T, Rowe JM. Alternative donor transplantation in acute myeloid leukemia: which source and when? *Curr Opin Hematol* 2007; 14:152–161.
- 34- Ciurea SO. The European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) consensus recommendations for donor selection in haploidentical hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2018; 53(5): 521- 534
- 35- Bolanos- Meade J, Hamadani M, Wu J, et al. Post- transplantation cyclophosphamide based graft versus host disease prophylaxis. *N Eng J Med* 2023; 388: 2338- 2348.
- 36- Shike H, Zhang A. HLA and Non-HLA factors for donor selection in hematopoietic stem cell transplantation with post-transplant cyclophosphamide GvHD prophylaxis. *Cells* 2024; 13: 2067- 2078.
- 37- Kasamon YL, Luznik L, Leffell MS, et al. Nonmyeloablative haploidentical bone marrow transplantation with high dose posttransplantation cyclophosphamide: effect of HLA disparity on outcome. *Biol Blood Transplant* 2010; 16(4): 482- 9.
- 38- Fuchs EJ, McCurdy SR, Solomon SR, et al. HLA informs risk predictions after haploidentical stem cell transplantation with posttransplantation cyclophosphamide. *Blood* 2022; 139 (10): 1452- 1468.
- 39- Raiola AM, Risitano A, Sacchi N, et al. Impact of HLA disparity in haploidentical bone marrow transplantation followed by high- dose cyclophosphamide. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2018;24: 119-126.
- 40- Hickey CL, Zhang MJ, Allbee-Johnson M, Romee R, Majhail NS, Al Malki MM, et al. Donor type does not impact late graft failure following reduced intensity allogeneic HSCT with post-transplant cyclophosphamide based GvHD prophylaxis. *Transplant and Cell Ther* 2025;31(3):P174.E1-174.E12.
- 41- Wang M, Guo W, Zheng X, et al. Impact of HLA-B leader matching on clinical outcomes after haploidentical transplantation using ATG based conditioning. *Bone Marrow Transplant* 2023;58: 94-96.

- 42- European Molecular Biology Lab (EMBL), The European Bioinformatics Institute (EBI) Immuno polymorphism database (IPD) [Internet]. [Erişim tarihi 28.02.2025]. Erişim adresi :[http://www.ebi.ac.uk/ipd/imgt/hla/dpb\\_v2.html](http://www.ebi.ac.uk/ipd/imgt/hla/dpb_v2.html)
- 43- Fleischhauer K, Shaw BE. HLA-DP in unrelated hematopoietic cell transplantation revisited: challenges and opportunities. *Blood* 2017;130(9): 1089-1096.
- 44- Solomon SR, Aubrey MT, Zhang X, et al. Class II HLA mismatch improves outcomes following haploidentical transplantation with posttransplant cyclophosphamide. *Blood Adv* 2020; 20(4): 5311- 5321.
- 45- Gladstone DE, Bettinotti MP. HLA donor-specific antibodies in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: challenges and opportunities. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2017 Dec 8;2017(1);645-650. doi: 10.1182/asheducation-2017.1.645
- 46- Bramanti S, Calafiore V, Longhi E, et al. Donor specific anti-HLA antibodies in haploidentical stem cell transplantation with post- transplantation cyclophosphamide: risk of graft failure, poor graft function, and impact on outcomes. *Biol Blood Marrow Transplant* 2019; 25: 1395-1406.
- 47- Ciurea SO, Lima M, Cano P, et al. High risk of graft failure in patients with anti-HLA antibodies undergoing haploidentical stem-cell transplantation, *Transplantation* 2009;88(8):1019-1024 .
- 48- Malard F, Holler E, Sandmaier BM, et al. Acute graft versus host disease. *Nature Reviews Disease Primers* 2023;9(1):27. doi: 10.1038/s41572-023-00438-1.
- 49- Hamilton BK. Updates in chronic graft-versus-host disease. *Hematology Am Soc Educ Program* 2021;2021 (1): 648-654. [doi.org/10.1182/hematology.2021000301](https://doi.org/10.1182/hematology.2021000301)
- 50- Jagasia HM, Greinix HT, Arora M, et al. National institute of health consensus development Project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus host disease: I. The 2014 diagnosis and staging working group report. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015;21(3): 389-404.
- 51- Zeiser R, Blazar BR. Pathophysiology of chronic graft-versus-host disease and therapeutic targets. *N Eng J Med* 2017; 377: 2565-2579.

- 52- CIBMTR Disease- Risk-Index-DRI-Assignment-Tool [internet]. 2025 [Erişim tarihi:28.02.2025]. Erişim adresi: [https://cibmtr.org/CIBMTR/Resources/ Research - Tools- Calculators/](https://cibmtr.org/CIBMTR/Resources/Research-Tools-Calculators/).
- 53- Harris AC, Young R, Devine S, et al. International, multi-center standardization of acute graft-versus-host disease clinical data collection: a report from the MAGIC consortium. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015;22(1): 4-10
- 54- Mehta RS, Cao K, Saliba RM, et al. HLA factors versus non-HLA factors for haploidentical donor selection. *Transplant Cell Therapy* 2023; 29: 189- 198.
- 55- Pruitt A, Gao F, De Togni E, et al. Impact of donor age and relationship on outcomes of peripheral blood haploidentical hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2023; 58(8): 855- 862.
- 56- Sanz J, Labopin M, Blaise D, et al. Haploidentical stem cell donor choice for patients with acute myeloid leukemia: a study from the ALWP of the EBMT. *Blood Adv* 2024;8/10; 2332-2341.
- 57- Jamy O, Hebert C, Dunn- Valadez S, et al. Risk of cytomegalovirus infection with post-transplant cyclophosphamide in haploidentical and HLA-matched unrelated donor transplantation. *Transplant Cell Ther* 2022; 28(4): 213.e1- 213.e6.
- 58- Crocchiolo R, Bramanti S, Vai A, Sarina B, Mineri R, Casari E, et al. Infections after T-replete haploidentical transplantation and high dose cyclophosphamide as graft versus host disease prophylaxis. *Transplant Inf Dis* 2015; 17: 242-249.
- 59- Papanicolaou GA, Chen M, He N, et al. *Transplant Cell Ther* 2024;30: 114.e1- 114.e16.