



Periferik Kök Hücre Aferezi Verici Seçimi



Prof. Dr. Fevzi ALTUNTAŞ

“World Apheresis Association” Başkanı

“Transfusion & Apheresis Science” Dergisi Editörü

Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi Öğretim Üyesi

Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi KİT Merkezi Direktörü

3 Kasım 2019, Antalya

I. Uluslararası Kan Güvenliği ve Hemovijlans Kongresi



Verici seçim kriterleri

Verici Kaynakları

- Verici kaynakları

- Otolog

- Allojenik

- Kardeş/akraba

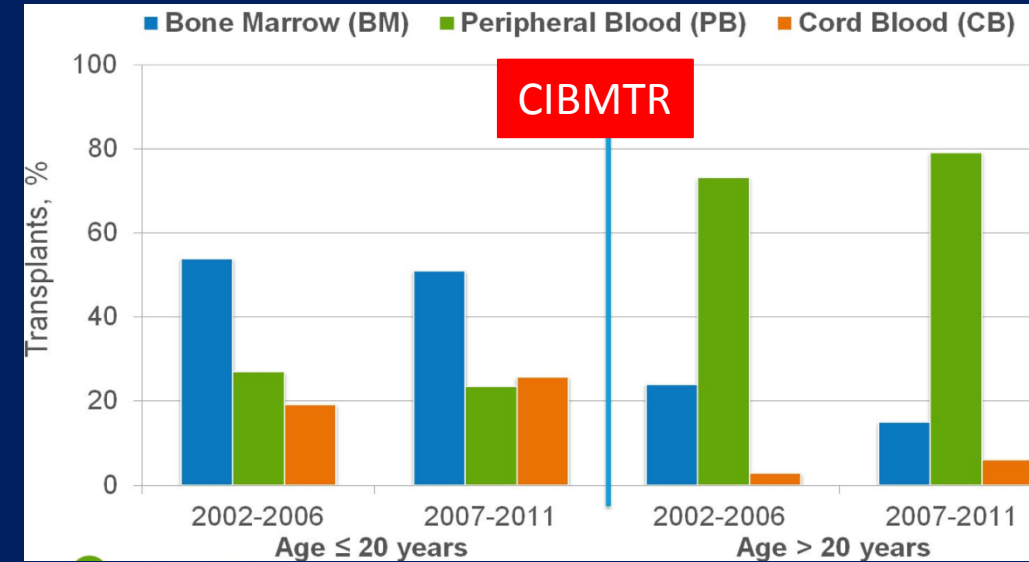
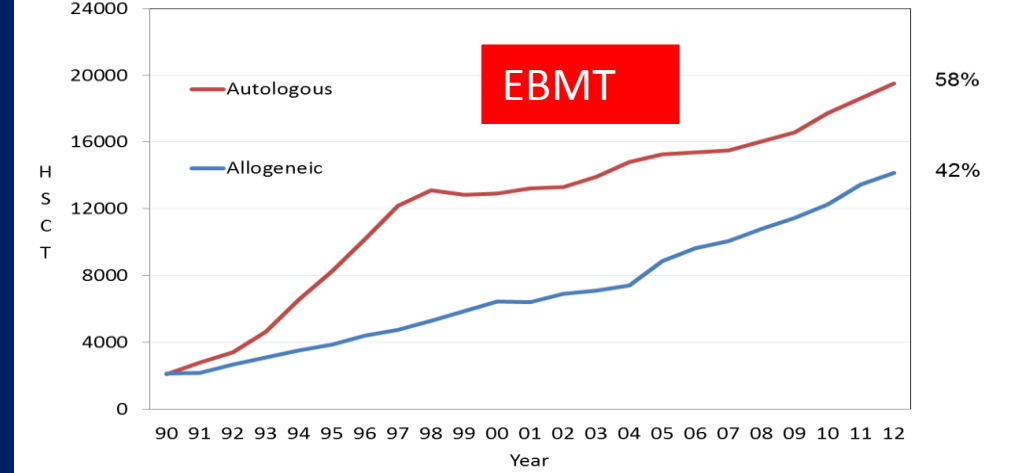
- Akraba dışı

- HLA tam uyumlu, uyumsuz, haplo uyumlu

- Tek yumurta ikizi (singeneik)

- Kordon kanı

- HLA uyumlu, uyumsuz, haplo uyumlu



Nakillerin %40-45 allojenik = En sık (%80) periferik kök hücre

WMDA

NMDP

JACIE

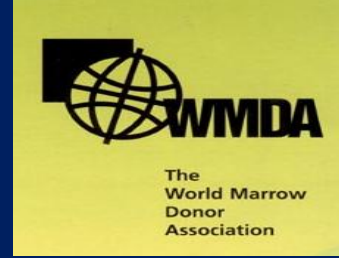
| | | | |
|----------------------|---|---|---|
| Yazılı onam belgesi | Evet | Evet | Evet |
| Özgeçmiş | Aşı, sigara, alkol, genel sağlık, kanamaya yatkınlık, kan vericiliği, sarılık, diyabet, kalp hastalığı, enfeksiyonlar, gebelik, malignite | Kan vericiliği, gebelik, bulaşıcı enfeksiyonlar | Aşı, seyahat, kan vericiliği, enfeksiyonlar, gebelik, kalıtsal geçişli hastalıklar, malignite |
| Yaş | 18-60 | 18-60 | Belirtilmemiş |
| Fizik muayene | Evet | Evet | Evet |
| EKG | Evet | Evet | Belirtilmemiş |
| Akciğer grafisi | Evet | Evet | Belirtilmemiş |
| Tam kan sayımı | Evet (+ Periferik yayma) | Evet | Belirtilmemiş |
| Kan gurupları | ABO ve Rh | ABO ve Rh | ABO ve Rh |
| Koagülasyon testleri | Evet | Belirtilmemiş | Belirtilmemiş |
| Biyokimya | Glukoz, üre, Cr, elektrolitler, KCFT | Glukoz, üre, Cr, elektrolitler, protein, alb, tam idrar | Belirtilmemiş |
| Hb elektroforezi | Belirtilmemiş | Evet (Hb S) | Belirtilmemiş |
| HLA | HLA-A, -B, -C, -DR | HLA-A, -B, -C, -DR | HLA-A, -B, -C, -DR |
| Enfeksiyon | HIV, HBV, HCV, Sifiliz, CMV | HIV, HBV, HCV, Sifiliz, CMV | HIV, HBV, HCV, Sifiliz, CMV, HTLV 1/2 |

Kök hücre bağış ilkeleri kan bağışı ilkeleri ile **AYNI DEĞİL**.

Verici seçim kriterleri

Verici özellikleri

1. HLA uyumu- en iyi verici
2. Cinsiyet (erkek)
3. Yaş (genç)
4. İnfeksiyöz testler (CMV)
5. Önceki antijen maruziyeti
6. Ağırlık
7. Donasyon tipi



Verici seçiminde en önemli kriter = **HLA UYUMU**'dur.

Verici seçim kriterleri

Hasta özellikleri

- Alıcı özellikleri;

1. Altta yatan hastalık (Malign/Benign/Lösemi/Lenfoma...)
2. Hastalık durumu (Erken/Yaygın/remisyon/duyarlı aktif...)
3. Nakil zamanlaması (Acil/Zamanında...)
4. Hasta komorbiditeleri (CMV)

göz önüne alınarak verici planlaması yapılır.

- Uygun verici araştırılırken, **işlemin aciliyeti ve naklin ertelenmesinin potansiyel riskleri** göz önünde bulundurulmalıdır.

Allojenik kök hücre nakli ihtiyacı **olası olan tüm hastalarda uygun vericinin erken tespitine imkan tanımak için **tanıdan HEMEN sonra** HLA A, B, C ve DR (8/8) yüksek çözünürlüklü tiplemesi yapılmalıdır.**

Verici seçim kriterleri

HLA uyumu

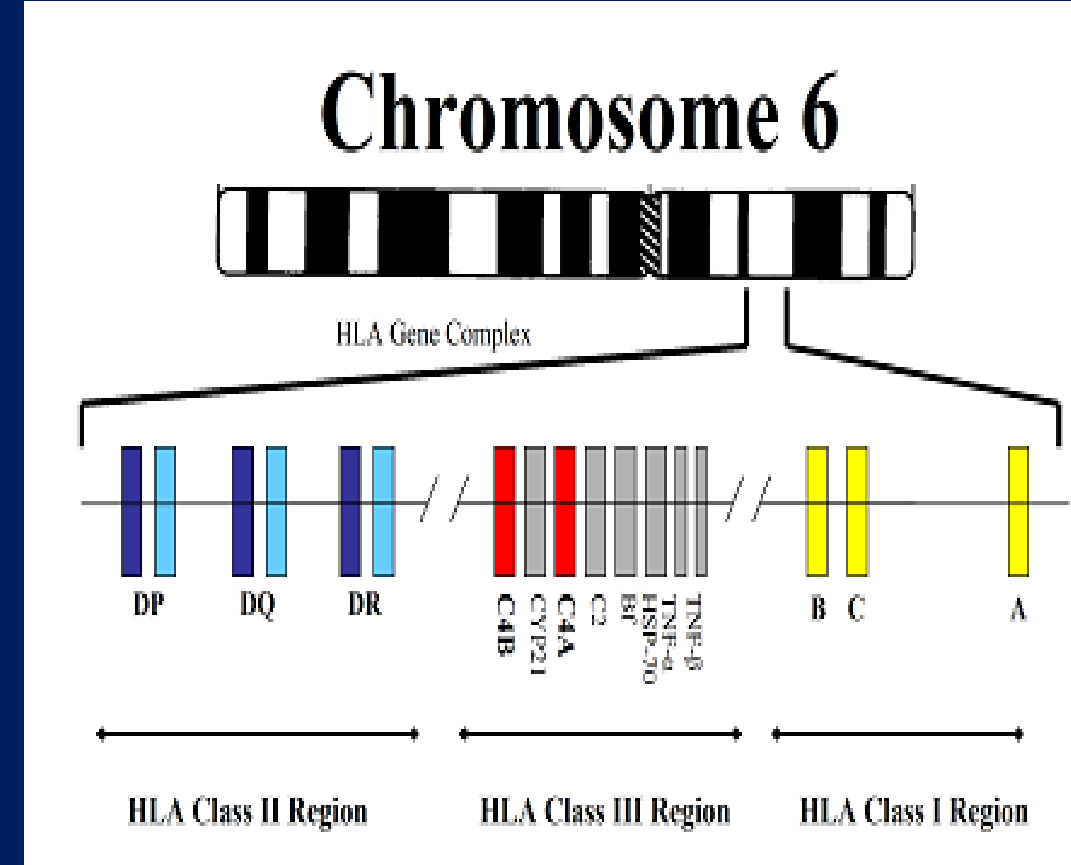
- 6. kromozom kısa kolunda MHC sistemi de denilen HLA bölgesi, sınıf I ve II antijenleri ile immün tanımı sağlayan proteinlerin sentezlendiği gen bölgesidir.

- **Sınıf-I antijenler:**

- HLA A, B ve C (HLA-E, F, G, ...)
- CD8+ T lenfositlere antijen sunumu

- **Sınıf-II antijenler:**

- HLA DR, DQ ve DP (HLA-DM, DO,...)
- CD4+ T lenfositlere antijen sunumu



Verici ve alıcının **HLA sınıf I (HLA-A, B ve C) ve sınıf II (HLA-DRB1 ve DQB1)** haplotiplerinin karşılaştırılması başarılı bir allojenik kök hücre nakli için anahtar faktördür.

Verici seçim kriterleri HLA testleri

• Serolojik tipleme:

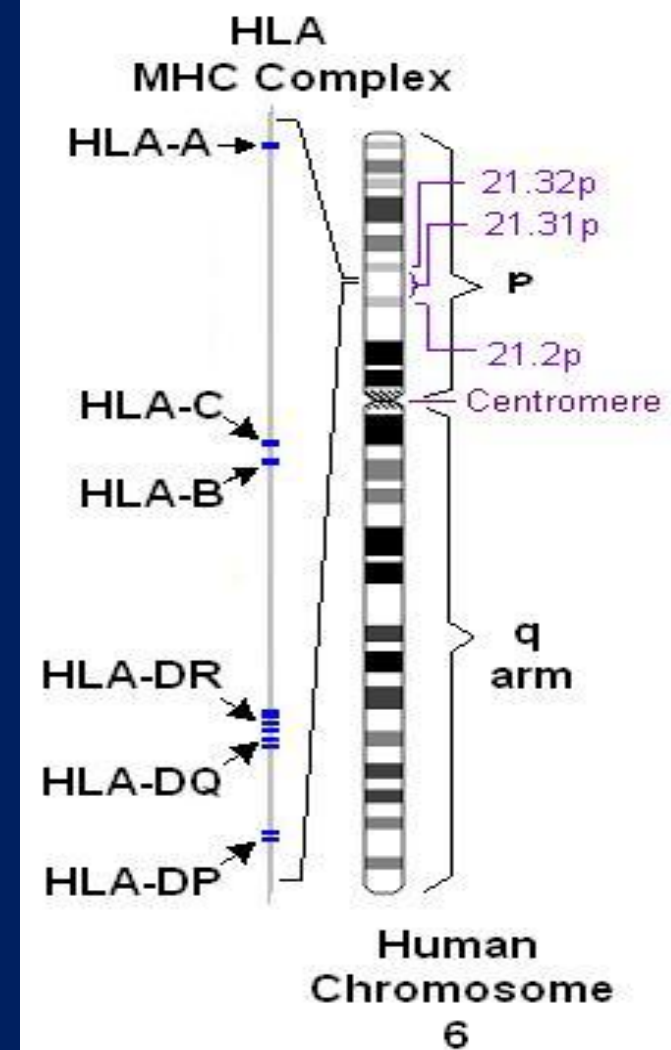
- Antikor temelli yöntem kullanılarak HLA proteinlerini tespit etmeye dayanır.
- **Antijen uyumuna bakılır.**
- **Kardeş** tipleme yapmak için kullanılabilir.
- Verici ve alıcı akraba değilse **sadece serolojik HLA yeterli olmaz.**

• Moleküler tipleme:

- HLA genleri, onların DNA dizileriyle tanımlanır.
- HLA **alel uyumuna bakılır.**
- **Akraba dışı verici HLA karşılaştırmasında zorunludur.**
- Moleküler tipleme düşük, orta veya yüksek çözünürlüklü olabilir.

• **Akredite laboratuvar**

- ◆ JACIE, ASHI, EFI veya eşdeğeri



HLA laboratuvarları **AKREDİTE** edilmelidir.

Verici seçim kriterleri HLA testleri

| Akraba dışı | Şidetli GVHH | TRM | 3-yıllık OS |
|---------------------|--------------|------------|-------------|
| Serolojik (n=44) | %44 | %57 | %13 |
| Moleküler (n=24) | %21 | %21 | %61 |
| | %23 | %36 | %48 |

Akraba dışı verici; **MOLEKÜLER** testler kullanılmalıdır.

Verici seçim kriterleri

HLA uyumu

- **12/12 uyum:** Verici-alıcı HLA-A, HLA-B, HLA-C / HLA-DRB1, HLA-DQB1 ve HLA-DP1 uyumlu
- **10/10 uyum:** Verici-alıcı HLA-A, HLA-B, HLA-C / HLA-DRB1 ve HLA-DQB1 uyumlu
- **9/10 uyum:** Çiftlerin, HLA-A, HLA-B, HLA-C / HLA-DRB1 veya HLA-DQB1'de herhangi bir allel veya antijenin uyumsuzluğu
- **8/8 uyum:** Verici-alıcı HLA-A, HLA-B, HLA-C / HLA-DRB1 için allel düzeyinde uyumlu
- **7/8 uyum:** Çiftlerin HLA-A, HLA-B, HLA-C / HLA-DRB1'den herhangi bir allel veya antijenin uyumsuzluğu
- **6/6 uyum:** Verici-alıcı HLA-A, HLA-B / HLA-DRB1 allel düzeyinde uyumlu olduğunu tanımlar.

Minimum uyum: **Kardeş için 6/6; Akraba dışı 8/8**

Verici seçim kriterleri HLA uyumsuzluğu

- **Graft-versus-host (GVH) yönü uyumsuzluk:**

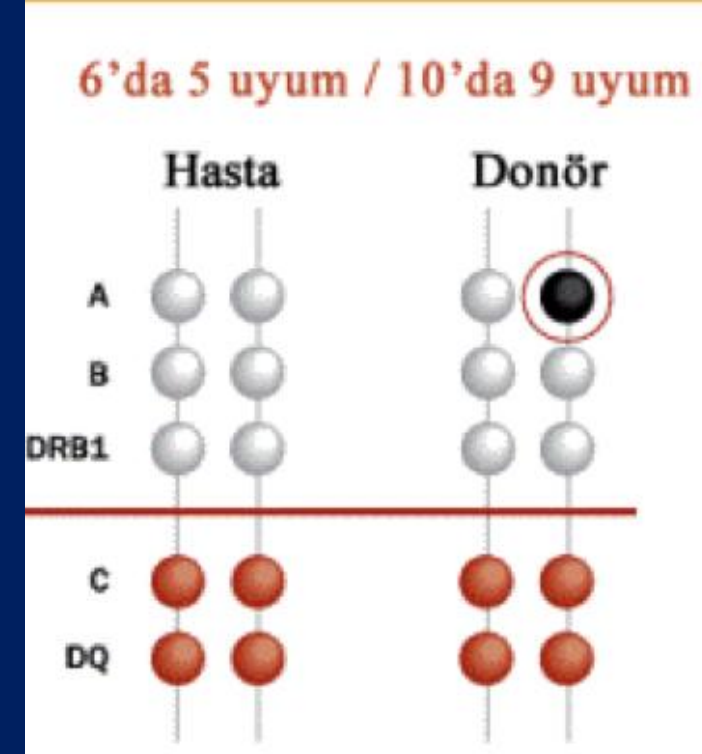
- Antijen: **Hastada var**, Vericide yok.
- **Verici kaynaklı T hücrelerinin allo reaksiyon riski mevcuttur.**

- **Host-versus-graft (HVG) yönü uyumsuzluk:**

- Antijen: **Vericide var**, Hastada yok.
- **Graft reddi riski mevcuttur.**

- **HLA-DP uyumsuzluğu:**

- GVH veya HVG yönünde veya her iki yönde, tek ya da çift HLA-DPB1 allel uyumsuzluğu
- **Geçişli (permissive)** veya geçişsiz (**non-permissive**) olarak sınıflandırılabilir.



Uyumsuzlukta; uyumsuzluğun **YÖNÜ** nakil başarısını etkiler.

Verici seçim kriterleri

Verici seçim algoritması

Hastada AKHN endikasyonu var. Hasta ve tüm kardeş vericileri moleküler olarak HLA-A,-B,-C,-DR test et. 6/6 uyumlu var mı?

Hayır

Evet

Akraba dışı tarama yap.
8/8 uyumlu var mı?

6/6 HLA-A,-B,-DR
uyumlu Kardeş

Hayır

Hayır

Evet

≥4/6 uyumlu kordon kanı veya
7/8 HLA uyumsuz verici var mı?

Ebeveyn, çocuk, kardeş
veya 1. derece akraba
arasından Haplo düşün

8/8 HLA-A,-B,-C,-DR uygun
Akraba dışı:

- DQ,-DP ve DR 3/4/5 düşün. Daha çok uyumlu tercih et. DPB1 uyumlu veya permisiv uyumsuz tercih et.
- Verici spesifik HLA antikor düşün.

Evet

Evet

≥4/6 HLA-A,B,DR kordon kanı yeterli dozda:

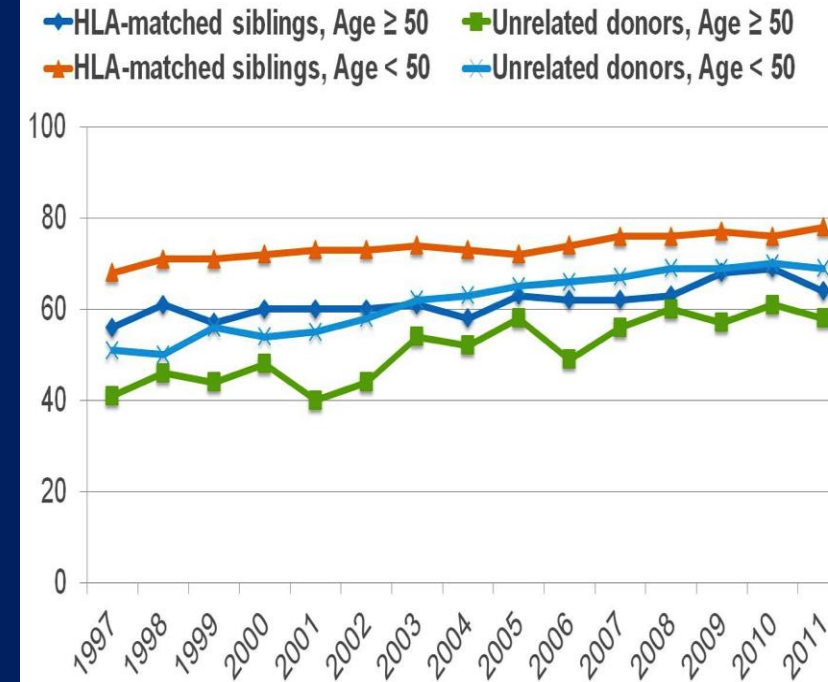
- HLA antikorları düşün.
- HLA-C ve NIMA düşün.

7/8 uyumsuz:

- İkincil HLA lokus düşün (DQB1, DRB3/4/5).
- Verici spesifik HLA antikor düşün.

- HLA tam uyumlu kardeş verici **İLK tercih edilir**. Niçin?:
 - Nakil sonrası klinik sonuçlar daha **İYİ** (örneğin; daha az GVHH)
 - Verici araştırma hızlı
 - Verici maliyet - etkinliği
- İlk olarak hastanın tam biyolojik kardeşlerinin moleküler HLA tiplendirmesi yapılmalıdır.
- Eğer 6/6 uyumlu bir verici tespit edilir ve bağış için uygun olursa, nakile bu verici ile gidilir.

One-year Survival by Year of Transplant, Donor and Age, Worldwide



KARDEŞ; sonuçlar daha İyi, Hızlı, Maliyet etkin

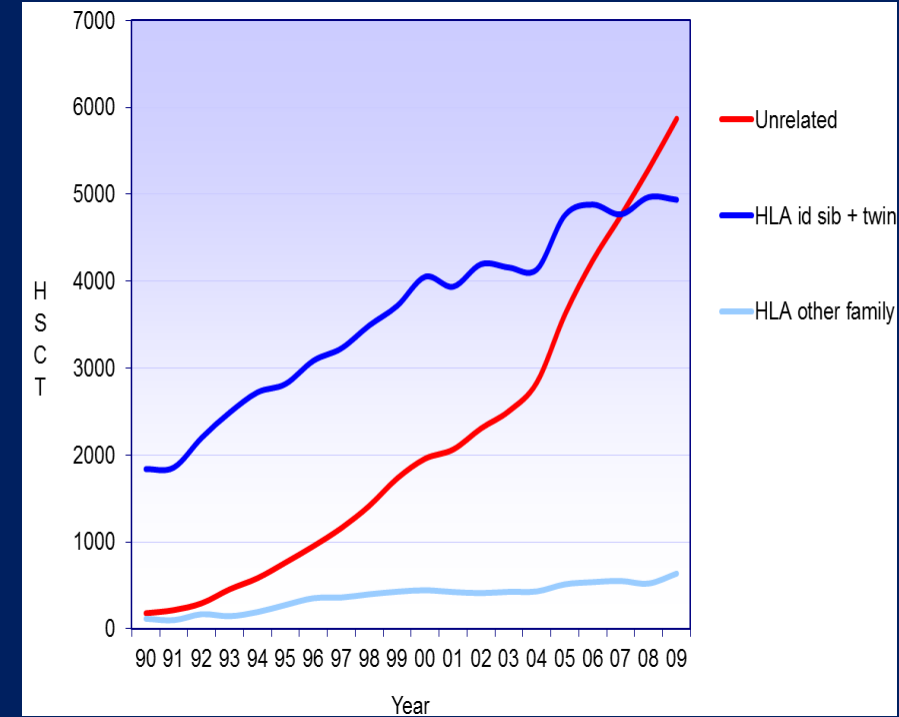
Verici seçim kriterleri

HLA tam uyumlu - Kardeş

- Birden fazla HLA tam uyumlu kardeş verici var ise o zaman seçim;

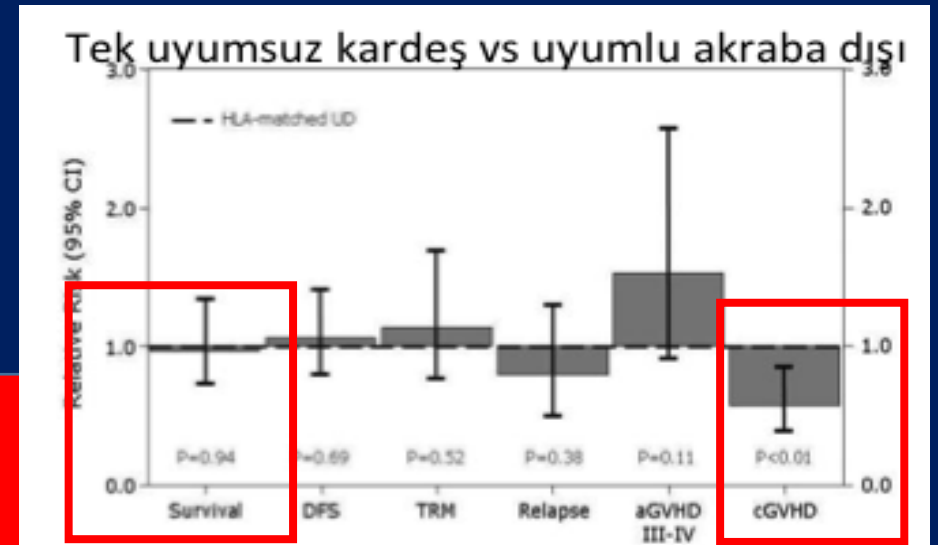
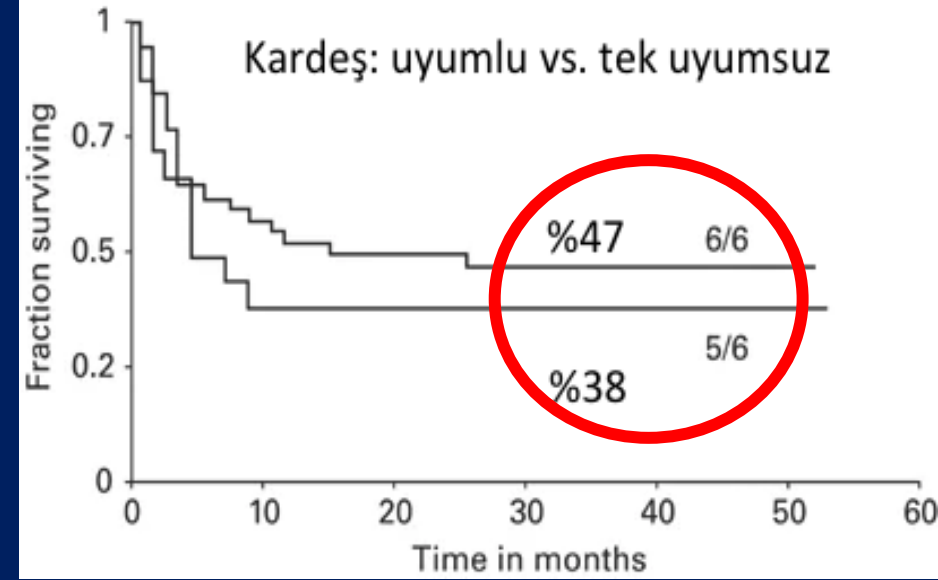
1. Cinsiyet (erkek ve doğum yapmamış kadınlar)
2. Yaş (Genç)
3. İnfeksiyöz testler (CMV durumu ile uyumlu)
4. Kan grubu (uyumlu)
5. Var olan hastalık veya morbiditeler
6. Ağırlık (BMI)

gibi diğer verici özellikleri dikkate alınarak yapılabilir.



HLA tam **UYUMLU**, erkek, genç, CMV ve ABO uyumlu kardeş İLK tercihtir

- Hiçbir HLA tam uyumlu kardeş verici yoksa kullanılabilir.
- HLA tam uyumlu kardeş nakli sonuçları genel olarak BENZER
 - **Greft reddi ve GVHH riski bir miktar artar.**
 - **Her bir antijen uyumsuzluğu antijen tipine ve hastalık durumuna bağlı olarak sonucu yaklaşık %10 etkileyebilir.**
- HLA tam uyumlu akraba dışı ile sonuçları BENZER
 - OS, DFS, TRM, nüks ve akut GVHH benzer
 - **Kronik GVHH daha düşük**



HLA tam UYUMLU kardeş yok ise **TEK antijen UYUMSUZ** kardeş tercihtir.

HLA tam uyumlu - **Akraba dışı**

3

- HLA tam uyumlu veya 1 antijen uyumsuz kardeş verici yoksa akraba olmayan vericiler kullanılır.
- Tam uyumlu akraba dışı verici sonuçları tam uyumlu kardeş verici sonuçlarına benzerdir.
- Morbiditelerin daha yüksek olması sebebiyle akraba dışı KHN endikasyonları farklıdır.
 - GVHH için yüksek risk taşır ve erken mortalite oranı daha yüksektir.
 - Erken mortalitedeki bu yüksek risk yaklaşık %10 farklılık oluşturabilir.
- Akraba olmayan bir verici seçilirken daha sıkı bir inceleme yapılmalıdır:
 - HLA tiplerede **HLA-A, B, C/ DR ve DQ için yüksek çözünürlüklü DNA tipleme** yapılmalıdır.
 - HLA-DP çalışılabilir.
 - Temel hedef tam uyumlu bir vericidir = **10/10 alel uyumu (HLA-A, B, C, DR, DQ).**

Akraba dışında hedef: tam uyumlu 10/10 (HLA-A, B, C, DR, DQ).

Tam uyumlu akraba dışı = tam uyumlu kardeş sonuçları BENZER

HLA uyumsuz - alternatif vericiler

- 8/8 uyumlu (HLA-A, -B, -C ve -DRB1) akraba dışı verici yok ise;
 - 7/8 akraba dışı verici
 - Yeterli hücre dozuna sahip 4/6 uyumlu Kordon kanı
 - Haploidentik verici (örneğin; ebeveyn, çocuk, kardeş)
- Akraba dışı erişkin bir verici tespiti ve greftin tedariki 2 -3 ay sürebilir.
 - Acil ihtiyaçları olan hastalar için arama hızlandırılabilir.
 - Nakil zamanı gecikmesi sonuçların kötüleşmesine sebep olabilir.
- Alternatif verici kaynakları daha kısa bir sürede (örneğin; <1 ay) nakile izin verebilir.
 - Acil nakil gerekiyor ise hız nedeniyle kordon kanı veya haplo verici taraması seçilebilir.
 - Nakil-ilişkili komplikasyon riskinde de artışa sebep olabilir.
- Hasta ve verici HLA tiplemesi hastanın tedavi sürecinde mümkün olduğunca erken yapılmalıdır.

HLA tip tayini hastalık sürecinde **EN ERKEN** dönemde yapılmalı

Verici seçim kriterleri

HLA uyumsuz

- Nakil sonrası sağ kalımın öngörülmesinde belirleyiciler:
 1. Hastalığın evresi / yaygınlığı
 2. HLA uyum derecesi
- Eğer nüks riski yüksek ve mükemmel HLA uyumu bulma olasılığı düşük ise, HLA tam uyum için zaman kaybetmektense **bilinen bir uyumsuzlukla nakile ilerlemek tercih edilebilir.**

Her bir HLA allel uyumsuzluğu, nakil sonrası **5 yıllık toplam sağkalımı** yaklaşık **%10** azaltmaktadır.

Verici seçim kriterleri

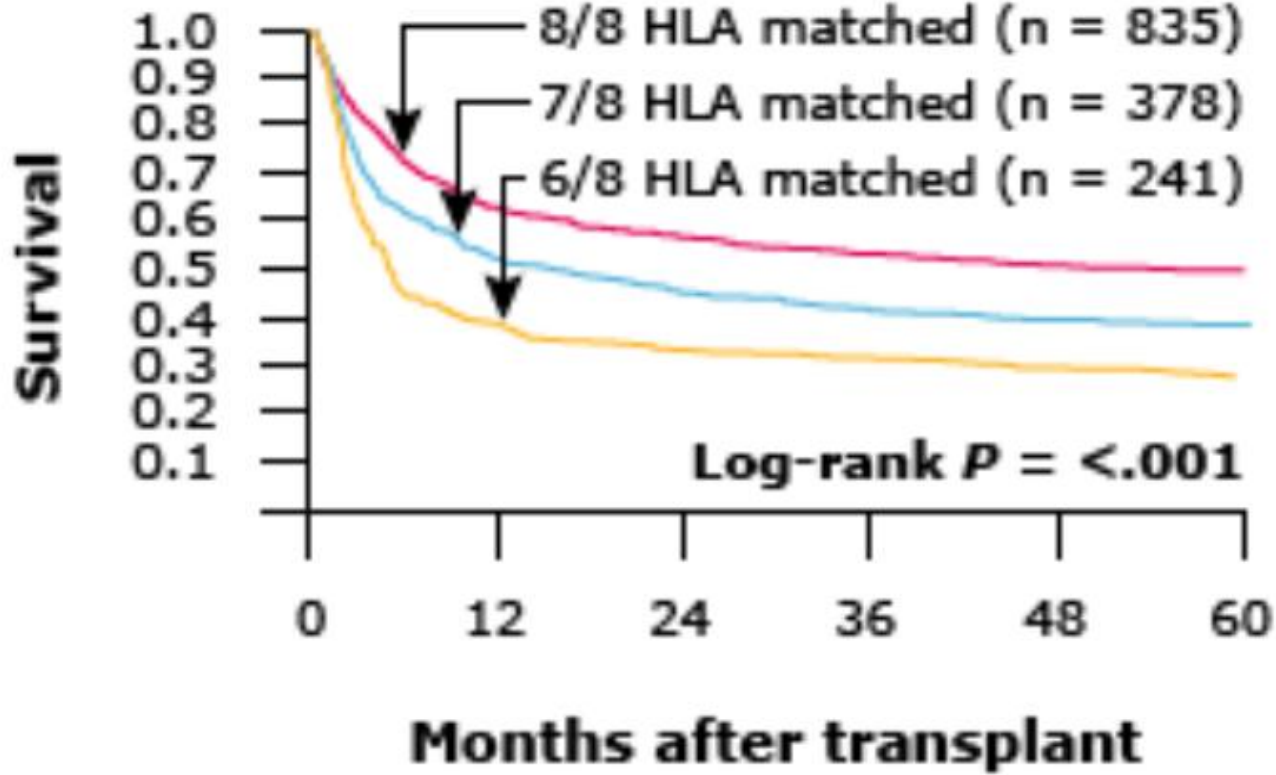
HLA uyumsuz

- Her bir alleldeki uyumsuzluk nakil sonrası sağ kalımı azaltıyor.
- Her bir allel uyumsuzluk 5 yıllık sağ kalımda ortalama %10 azalmaya neden oluyor.
- Uyumsuzluk sayısı arttıkça yüksek GVHH ve graft yetmezliğine neden oluyor.
 - Malign hastalıklarda GVHH artırmakta
 - Benign hastalıklarda greft yetmezliği artırmakta
- Sağkalımdaki azalma, erken evre hastalığı olan hastalarda daha belirgin
 - Yüksek riskli hastalığı olan hastalarda uyumsuzluğa bağlı olarak artmış risk, altta yatan hastalıktan kaynaklanan yüksek nüks riskiyle ortadan kalkmış gibi görünmekte

HLA uyumsuzluğu erken evre hastalıkta önemli: En iyi verici seçilmelidir.

İleri evre/yüksek riskli hastalıkta uyumsuzluk çok belirleyici değil.

Verici seçim kriterleri HLA uyumu ve sağkalım



Erken evre hastalıkta;

1 yıllık sağkalım

8/8: %63

7/8: %52

6/8: %39

5 yıllık sağkalım

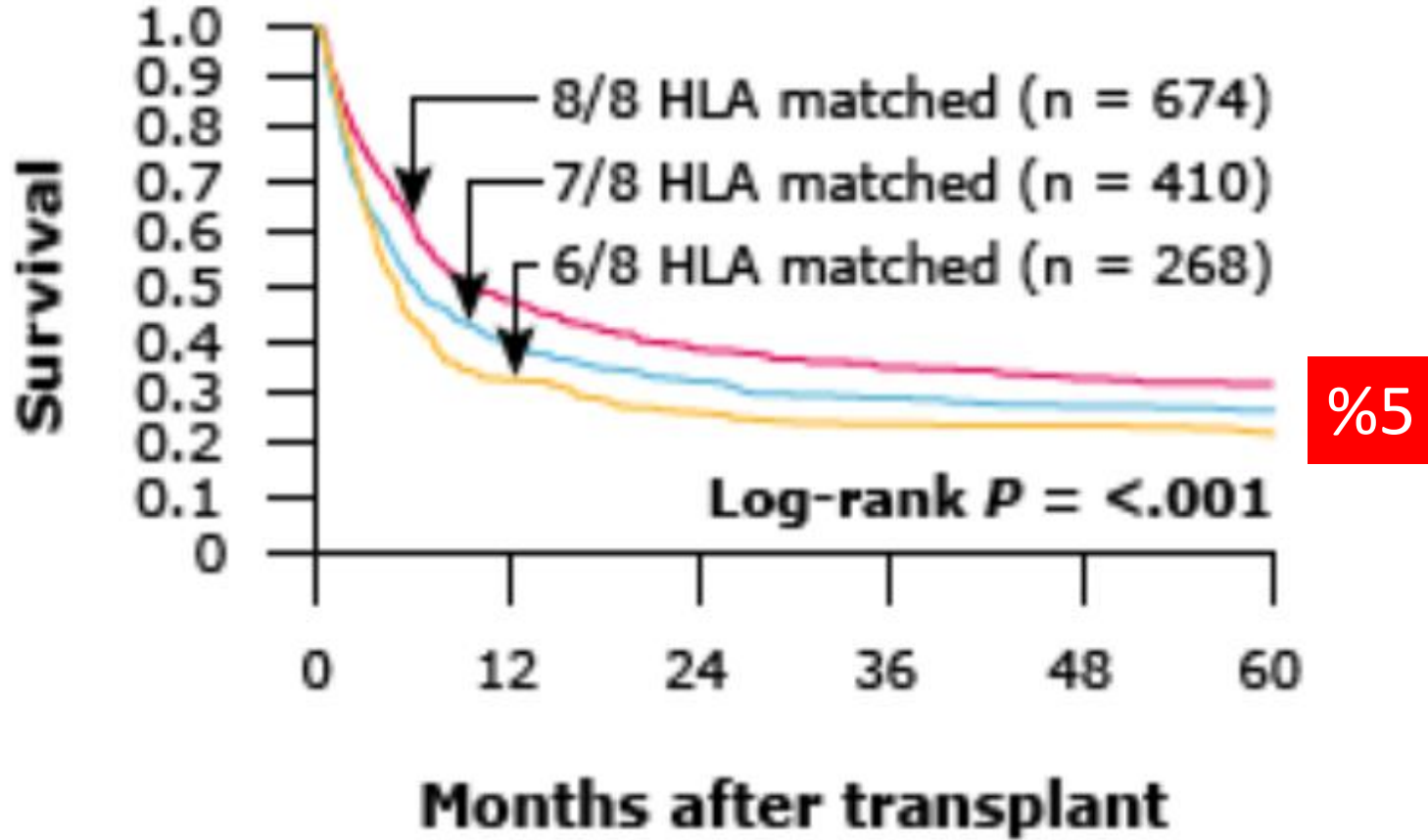
8/8: %50

7/8: %39

6/8: %28

Her bir HLA allel uyumsuzluğu, 5-yıllık toplam sağkalımı yaklaşık **%10** azaltıyor

Verici seçim kriterleri HLA uyumu ve sağkalım



intermediate evre
hastalıkta;

1 yıllık sağkalım

8/8: %48

7/8: %40

6/8: %32

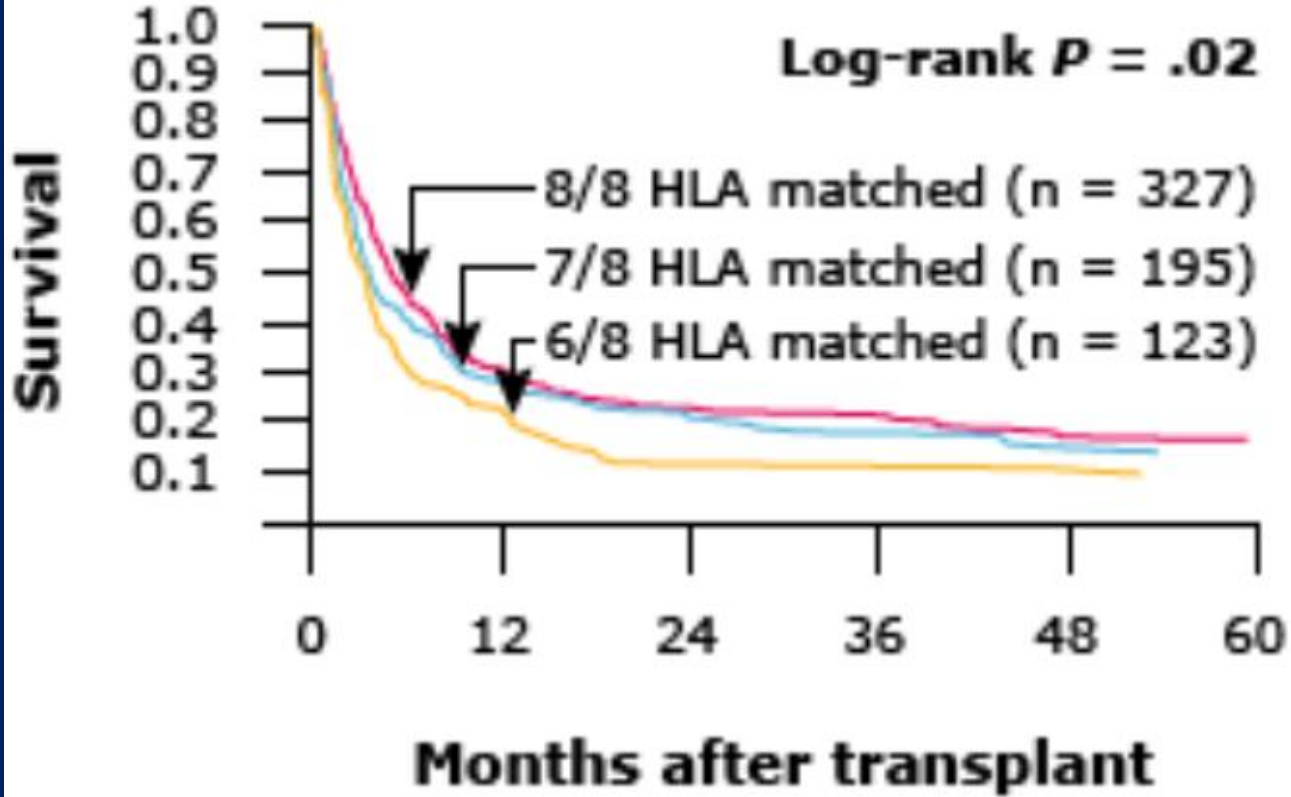
5 yıllık sağkalım

8/8: %32

7/8: %27

6/8: %22

Verici seçim kriterleri HLA uyumu ve sağkalım



İleri evre hastalıkta;

1 yıllık sağkalım

8/8: %31

7/8: %29

6/8: %24

5 yıllık sağkalım

8/8: %17

7/8: %15

6/8: %10

Her bir HLA allel uyumsuzluğu, 5-yıllık toplam sağkalımı yaklaşık **%3** azaltıyor

Verici seçim kriterleri

HLA uyumsuz

4

10/10 alel uyumu (HLA-A, B, C, DR, DQ) en iyi seçenektir.

1. Tek HLA-DP uyumsuzlar ikinci en iyi seçenek olarak kabul edilir.
2. Tek HLA-DQ uyumsuzlar bir sonraki en iyi seçenek olur.
3. HLA-C'de tek uyumsuzlar bir sonraki seçenektir.
4. HLA-DP, HLA-DQ ve HLA-C'de çift veya çoklu uyumsuzlar bir sonraki seçenektir.
5. HLA-DR tek uyumsuzlar bir sonraki seçenektir. Allelik uyumsuzlar, antijen uyumsuzlara tercih edilir.
6. HLA-A veya HLA-B'de tek uyumsuzlar bir sonraki seçenektir. Allelik uyumsuzlar, antijen uyumsuzlara tercih edilir.
7. HLA-A, HLA-B ve HLA-DR'yi içeren uyumsuzlar, prensipte, uygun verici olarak kabul edilmezler.

Sıralama: **HLA-DP > HLA-DQ > HLA-C** > çift veya çoklu uyumsuzluk

Verici seçim kriterleri

HLA uyumsuz

HLA tek uyumsuz birden fazla verici olması durumunda hangisi tercih edilir?

1. Planlanan greft tipi ve uyumsuz HLA geni:

- Kemik iliği naklinde HLA-A veya HLA-DR göre HLA B veya C uyumsuzluğu daha iyi tolere edilebilir.
- Periferik kök hücre nakli uygulanan hastalarda HLA-C antijen uyumsuzluğu kötü prognozla ilişkili

2. Diğer HLA genleri:

- HLA-DP, DQB1ve DRB3/4/5 tiplmesi sonucu iyileştirebilir.

3. Verici spesifik HLA antikorları:

- Greft yetmezliği ile ilişkilidir.

4. Eşit derecede uyumlu vericilerde; yaş, CMV durumu, cinsiyet ve ABO/Rh vb özellikler dikkate alınır.

- Genç, CMV uyumlu, erkek ve ABO/Rh uyumlu

HLA-C tek uyumsuz **KEMİK İLİĞİ nakli** iyi tolere edilir.

Tek antijen uyumsuz **kardeş mi**, tam uyumlu **akraba dışı verici mi**?

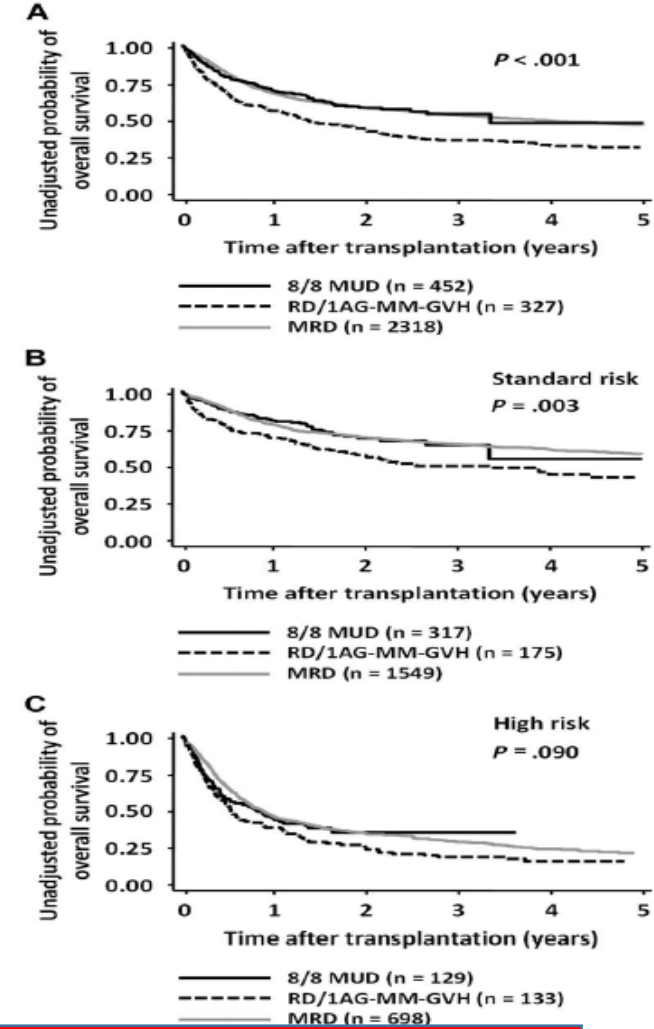
Related transplantation with HLA-1 Ag mismatch in the GVH direction and HLA-8/8 allele-matched unrelated transplantation: a nationwide retrospective study

Junya Kanda,^{1,2} Hiroh Saji,³ Takahiro Fukuda,⁴ Takeshi Kobayashi,⁵ Koichi Miyamura,⁶ Tetsuya Eto,⁷ Mineo Kurokawa,⁸ Heiwa Kanamori,⁹ Takehiko Mori,¹⁰ Michihiro Hidaka,¹¹ Koji Iwato,¹² Takashi Yoshida,¹³ Hisashi Sakamaki,⁵ Junji Tanaka,¹⁴ Kaisei Kawa,¹⁵ Yasuo Morishima,¹⁶ Ritsuro Suzuki,¹⁷ Yoshiko Aisuta,¹⁷ and Yoshinobu Kanda¹

¹Division of Hematology, Saitama Medical Center, Jichi Medical University, Saitama, Japan; ²Adult Stem Cell Transplant Program, Division of Cellular Therapy,

- 779 hasta (akut lösemi, KML, MDS)
- 5/6 uyumlu kardeş donörden yapılan allogeneik kök gücre transplantasyonu sonrasında toplam sağkalım, 8/8 uyumlu akraba dışı allogeneik KHT na göre daha düşük bulunmuştur.

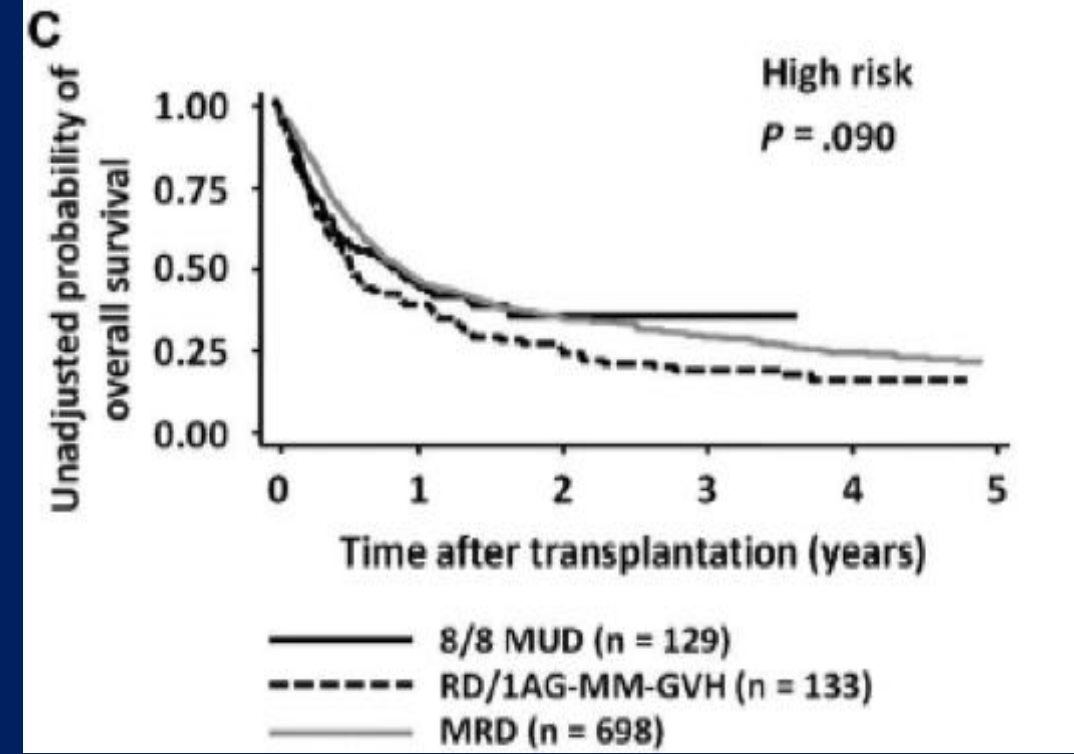
- HLA tam uyumlu akraba dışı



HLA tam uyumlu akraba dışı verici sonuçları daha iyi

Tek antijen uyumsuz **kardeş mi**, tam uyumlu **akraba dışı verici mi**?

- Graft versus host yönünde bir antijen uyumsuzluğu olan kardeş vericiler
 - Bazı merkezler tarafından belli durumlarda (örn, yüksek riskli, tam uyumlu akraba dışı verici taraması sürecinde nüks gelişme riski yüksek hastalar) kullanılmış
- Genellikle tam uyumlu kardeş ve akraba dışı vericilere **benzer sonuçlar bildirilmiştir.**



Yüksek riskli (ve tarama >1 ay sürecekle) hastalarda;
GVH yönünde tek uyumsuz kardeş = tam uyumlu akraba dışı verici sonucu BENZER

Verici seçim kriterleri

Tek antijen uyumsuz **kardeş mi**, tam uyumlu **akraba dışı verici mi**?

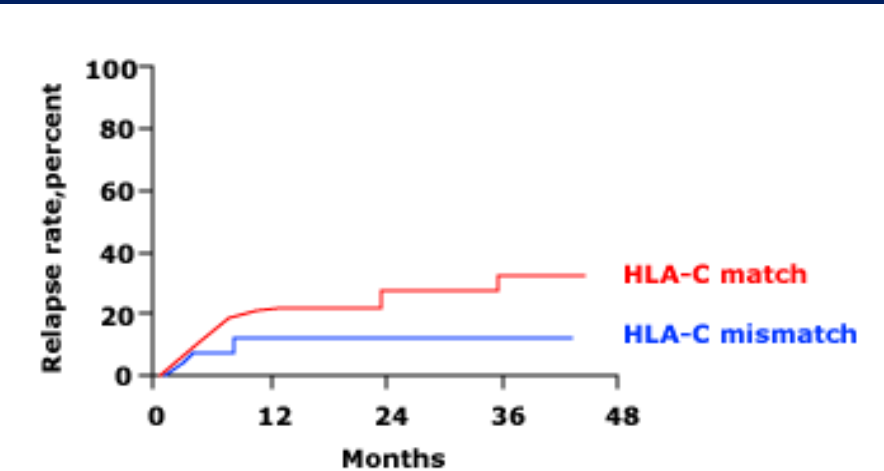
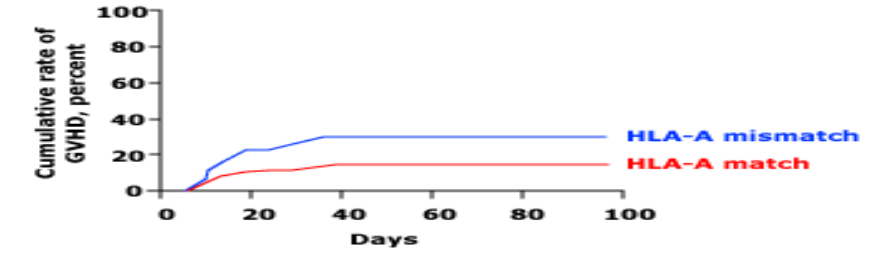
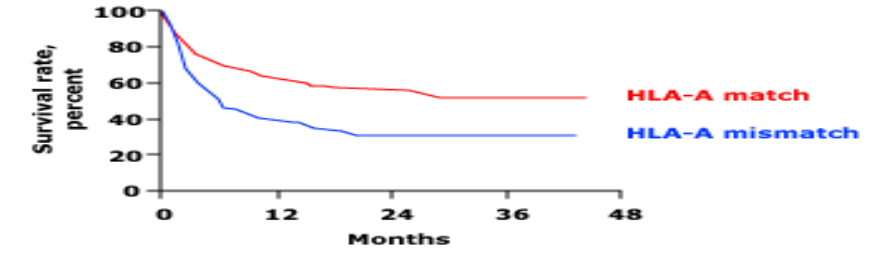
- HVG yönünde bir antijen uyumsuz kardeşten yapılan nakillerde graft yetmezliği riski yüksek ve sağkalım daha düşüktür.
- Japon Kök Hücre Nakli Kayıt merkezine ait retrospektif çalışma
 - Serolojik olarak tanımlanmış 5/6 **tek bir antijen uyumsuz** (HLA-A, -B veya -DRB) 327 kardeş verici ile 8/8 (HLA-A, -B, -C, -DR) alel **tam uyumlu akraba dışı vericiden** alan 327 hasta
 - **Tek antijen uyumsuz kardeş vericiler ile 2-yıllık OS daha düşük (%44'e karşı; %59).**
 - GVH yönünde tek antijen uyumsuz kardeş vericinin var olduğu durumlarda, tam uyumlu akraba dışı verici bulma girişimleri tercih edilebilir.

GVH yönünde tek uyumsuz kardeş yoksa tam uyumlu AKRABA DIŞI

Verici seçim kriterleri

HLA uyumsuz

- HLA-A uyumsuz; **şiddetli GVHH riski** ve **yüksek ölüm oranı**
- HLA-C uyumsuz; **şiddetli GVHH riski** ancak düşük lösemi nüksü
- NMDP verileri (2004);
 - 1874 verici-alıcı HLA-A, B, C ve DR1
 - Her birinin uyumsuzluğunda **benzer yan etki ve mortalite**
 - Sadece **HLA-A uyumsuzluğunda belirgin GVHH var**
 - **Antijenik düzeyde uyumsuzlukta allel düzeyine göre daha fazla yan etki var**
 - HLA-DQ ve DP deki uyumsuzluklarda belirgin etki yok



HLA-A uyumlu= SAĞKALIM yüksek

Verici seçim kriterleri

HLA uyumsuz

- NMDP retrospektif çalışması (2007)
 - 1988-2003 arası, ABD, 3857 myeloablatif KHN
 - T-hücre azaltılmamış kemik iliği ve kalsinörin inhibitör bazlı GVHH profilaksisi
 - **9/10 uyumlu nakilde (10/10 kıyasla): OS (RR: 1.17), DFS (RR: 1.16), TRM (RR: 1.31) ve aGvHH (RR: 1.35) daha kötü**
 - Tek lokus uyumsuzluğu; nüks oranı, engrafman yetmezliği ve kronik GvHH etkilememiş
 - HLA-DQ uyumsuzluğu sonuçları etkilememiş
 - **HLA-A,-B,-C ve -DR'deki uyumsuzluklarda klinik sonuçlar daha kötü**
 - HLA-B veya C'deki uyumsuzluk HLA-A ve DRB1 deki uyumsuzluğa göre daha iyi tolere edilmekte
 - HLA-DP veya HLA-DQ lokuslarındaki uyumsuzluklar sağkalım ile ilişkili bulunmamış

Akraba dışı en yüksek sağkalım için **minimum uyum= 8/8**

Verici seçim kriterleri

HLA uyumsuz

- CIBMTR retrospektif çalışması;
 - 2002-2006 arası, AML hastaları;
 - Tam uyumlu kardeş verici (n=624), HLA lokusu 8/8 uyumlu akraba dışı verici (n=1193) ve 7/8 HLA lokus uyumlu akraba dışı verici (n=406)
 - HLA uyumlu kardeş: akut GVHH daha düşük (%33 vs %51 vs % 53).
 - HLA uyumlu kardeş ile 8/8 akraba dışı alıcı: 1 yıllık OS (%42 vs %55) ve 3 yıllık OS (%37 vs %39) BENZER.
 - 7/8 akraba dışı alıcı (Tam uyumlu gruplara kıyasla): 1 yıllık OS daha düşük (%45), ancak 3 yıllık OS benzer (%34) idi.

Tek HLA uyumsuz Akraba dışı: 3-yıllık OS BENZER

Verici seçim kriterleri HLA uyumsuz

- Retrospektif çalışma
 - Periferik KHN'de HLA eşleşmesinin etkisi, akraba dışı PKHN yapılan 1933 hastada araştırıldı.
 - Hastaların çoğu yoğunluğu azalmış hazırlama rejimi alan AML hastaları
 - Kemik iliği naklinde olduğu gibi, **HLA-DQB1 uyumsuzluğu sonucu etkilemedi.**
 - **HLA-C'de antijen uyumsuzluğu; mortalite, DFS, TRM ve GVHH risklerinde artış**
 - Bununla birlikte, diğer tek uyumsuz alelleri olan hasta sayısı düşük idi ve bu nedenle bir farkı tespit etmek için gücü sınırlandırıyordu.

Periferik KHN'de HLA-C uyumsuzluğu mortaliteyi artırmakta

Verici seçim kriterleri

HLA uyumsuz – yönü/düzey

- Antijen uyumsuzluğunun yönü hasta sonuçlarını etkileyebilir.
 - GVH yönünde veya iki yönlü 7/8 HLA uyumsuzluk (8/8 HLA uyuma kıyasla);
 - Daha yüksek GVHH ve daha düşük sağkalım.
 - Host versus graft yönünde 7/8 uyumsuzluk (8/8 uyumlularla kıyaslandığında)
 - Sonuçlar BENZER
- Akraba dışı nakilde uyumsuz antijenin ekspresyon düzeyi sonuçları etkileyebilir.
 - Düzey artışı akut GVHH, relaps dışı mortalite ve toplam mortalite artışı ile ilişkili

GVH yönünde veya iki yönlü 7/8 uyumsuzluk; GVHH daha yüksek ve OS daha düşük

Verici seçim kriterleri

HLA- DP uyumsuz

- HLA-DP lokus uyumsuzluğu
 - Azalmış OS ile ilişkili değil
 - Artmış GVHH ve azalmış nüks riski ile ilişkili
 - Uyumsuzluğun yönü ve haplotip ekspresyon düzeyine bağlı olarak değişebilir
 - Non-permisiv uyumsuzlarda GVHH ve / veya mortalite oranları yüksek
 - Ekspresyon düzeyi (rs9277534) yüksek olan alıcılarda aGVHH ve nüks dışı ölüm riski artmakta
 - 4 HLA alleli (8/8) uyumlu vericiler içinden seçim yapmak için HLA-DPB1 haplotipi araştırılabilir.

HLA-DP deki uyumsuzluk azalmış sağkalım ile ilişkili değildir.

Artmış aGvHH riski ve azalmış nüks ile ilişkilidir. Permisiv uyumsuzluk tercih edilir.

Verici seçim kriterleri

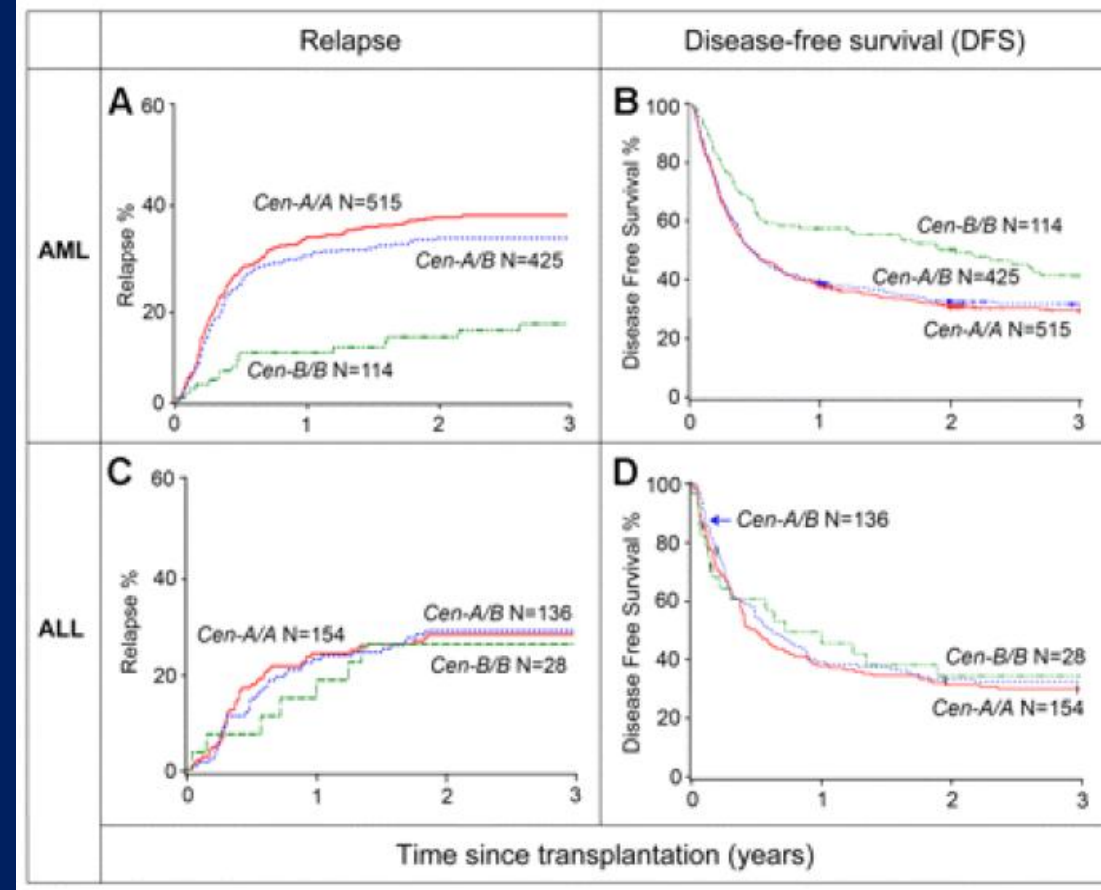
Verici spesifik HLA antikorları

- Verici spesifik HLA antikorlarının varlığı **artmış greft yetmezliği riski** ile ilişkilidir.
- Hasta, verici spesifik HLA antikorları yönünden taramadan geçirilmelidir.
 - Vericide bulunan bir haplotipe karşı alıcıda antikor varsa;
 - **Alicıda antikoru bulunmayan HLA haplotipli vericiler seçilir.**
 - Nakil öncesi bu **antikor titresinin azaltılması** düşünülebilir.
- Retrospektif çalışma
 - Akraba dışı KHN, engraftman yetmezlikli 37 hasta, engraftman gelişen 78 kontrol;
 - Hastaların yaklaşık **%35'inde anti-HLA antikorları tespit edilmiş**
 - Anti-HLA antikorlarının varlığı greft yetmezliğini öngörememiş
 - **Verici spesifik anti-HLA antikorları olan 10 hastanın 9'unda engraftman yetmezliği gelişmiş**

HLA uyumsuzluğu varsa alıcıda “verici spesifik antikor” bakılmalıdır.

Verici seçim kriterleri KIR haplotipi

- KIR= Killer-cell immüoglobulin-like receptor gen kompleksi,
- KIR ligand olarak da bilinen HLA-A, HLA-B ve HLA-C epitoplarını tanıyan NK hücrelerin immüoglobulin benzeri reseptörlerini kodlayan 15 geni içerir.
- KIR haplotipleri aktive edici veya inhibitör olabilir.
 - KIR-haplotip **A** esas olarak **inhibitör** reseptörleri kodlar
 - KIR-haplotip **B** daha çok **aktive edici** reseptörleri kodlar (örn, KIR2DS1, KIR3DS1).
- Verici KIR2DS1 haplotipi: NÜKS düşük (%27'ye karşı %33)
- Verici KIR3DS1 haplotipi: mortalite düşük (%60'a karşı %67).



KIR-haplotip B ile nüks düşük; sağkalım uzun. AML'de **KIR-haplo tip B** tercih edilebilir.

HLA uyumsuz - Haploidentik verici

- Yüksek riskli hastalar için haplo-uyumlu aile bireyleri verici olarak kabul edilebilir.
- En iyi haplo uyumlu verici seçimi:
 1. Moleküler HLA sınıf I ve II alel yüksek çözünürlüklü DNA tipleme
 2. KIR ligand uyumsuzluğu
 - KIR ligand alloimmünite potansiyeli en yüksek olan verici seçilir: KIR-haplo tip B tercih edilir.
 3. Yeterli kök hücre ($> 12-20 \times 10^6$ CD34+/kg) mobilizasyonuna uygun
 - Venöz erişimi iyi olan BMI yüksek erkekler tercih edilir.
 4. Hasta ve verici CMV serostatüsü uyumlu
 5. Anneye karşı baba antijenleri
 - Maternal uyumsuzluk daha iyi tolere edilebilir. Çok gebeliği olan vericilerde GVHH riski yüksek

Yüksek miktarda KH toplanmalı= BMI yüksek verici

HLA uyumsuz - Haploidentik verici

- IBMTR çalışması (n=269)
 - T-hücre depleasyonu yapılmamış uyumsuz akraba vericiden yapılmış 269 hasta
 - **Paternal uyumsuz:** TRM ve graft yetmezliği benzer; **akut GVHH daha yüksek**
 - **Paternal uyumsuz** (anneden çocuğa nakile kıyasla): **kronik GVHH daha yüksek**
 - **Kardeş ile ebeveyn haplo verici karşılaştırıldığında TRM benzer**
- Retrospektif çalışma (n=118)
 - **Kardeş vericide cinsiyetin sonuçlarda etkisi görülmemiş**
 - **5 yıllık EFS anne vericilerde baba vericilere göre daha iyi (%51 vs %11)**

Haplo seçim: **ANNE** > Kardeş > Baba

Verici seçim kriterleri

Yaş

- Pediatrik vericiler sadece otolog kök hücre toplanması veya kardeş nakil için uygundur.
- 60 yaş üzeri kardeş dışı kabul edilmez
- **Verici yaşı artması**= OS ve DFS azalması ile ilişkilidir.
- NMDP çalışması
 - 1987-1999 yılları arası, 6978 akraba dışı kemik iliği nakli
 - Vericilerin yaş, cinsiyet, CMV serolojisi, ABO, ırk, gebelik durumları değerlendirilmiş
- **Verici yaşı OS ve DFS ile belirgin ilişkili:**
 - 18-30 yaş 5 yıllık OS % 33
 - 31-45 yaş 5 yıllık OS % 29
 - >45 yaş 5 yıllık OS % 25
- Verici Genç= **sekonder graft yetmezlik, B-lenfoproliferatif hastalık ve obstrüktif akciğer hastalığı** daha AZ.

Verici yaşındaki her 10 yıllık artış mortaliteyi **%5 artırmakta**

Verici seçim kriterleri

Yaş

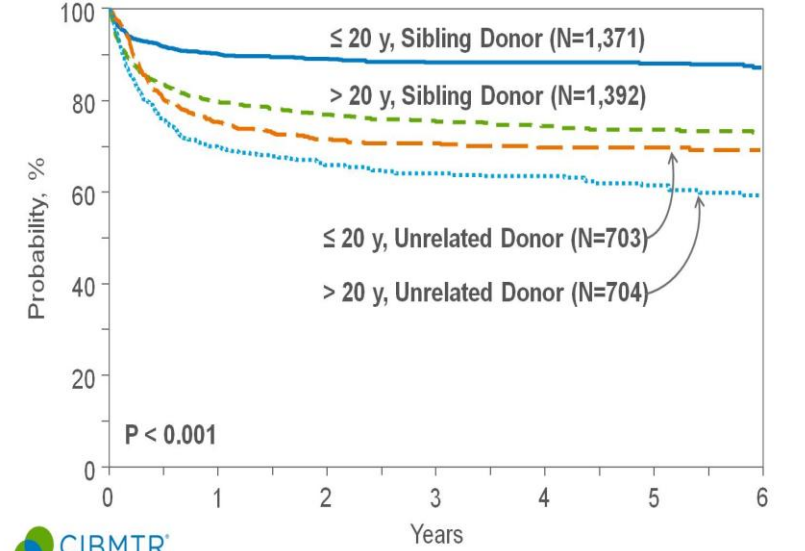
- CIBMTR retrospektif çalışması:
 - 1988-2011 arası akraba dışı nakil yapılan 11.000 hasta
 - Vericilerin yaş, cinsiyet, CMV serolojisi, ABO, ırk ve doğurganlık durumları analiz edilmiş
 - **HLA uyumu dışında yaş; OS ile anlamlı şekilde ilişkili olan tek verici özelliği**
 - **Verici yaşındaki her 10 yıllık bir artış için mortalite oranında %5,5 artış olmakta**
 - Daha **yaşlı verici akut GVHH artışı** ile ilişkili, ancak kronik GVHH ile değil
 - Verici cinsiyeti, doğurganlık ve CMV durumu sağkalımı etkilememiş

İleri verici yaşı= **akut GVHH** artırmakta

Genç akraba dışı mı, yaşlı kardeş verici mi?

- Daha genç akraba dışı vericiden ziyade daha yaşlı (> 60 yaş) sağlıklı bir kardeş verici mi?
- Hangisini tercih edelim.
 - Her ikisi de kabul edilebilir verici kaynaklarıdır.
 - 1174 hastanın retrospektif analizi;
 - KARDEŞ Yaşlı vericilerin sonuçları genç akraba dışına göre daha iyi.

Survival after Allogeneic Transplants for SAA, 2001-2011



Kardeş YAŞLI > GENÇ akraba dışı verici

Verici seçim kriterleri

Cinsiyet

- Eğer varsa **erkek ya da doğum yapmamış kadın** tercih edilir.
- Çoklu gebelik geçirmiş **kadın verici alıcılarında kronik GVHH**, erkek verici alıcılarından daha yüksek (%54 vs %44).
- Cinsiyet uyumsuz vericiler için, özellikle erkek alıcılara kadın vericiler için, Periferik KH greftlerine karşı **kemik iliği seçimi** sonuçları etkileyebilir.
- Yaş, cinsiyet ve doğurganlık gibi spesifik verici karakteristikleri nakil ilişkili komplikasyonların insidansını etkileyebilse de **bu faktörler sadece birden çok verici varsa anlamlıdır.**

Çoklu gebelik geçirmiş **kadın verici alıcılarında Kronik GVHH yüksek.**

- Japon kök hücre nakil kayıt veri merkezi çalışması:
 - Kadından erkeğe HLA uyumlu kardeşten nakil:
 - Periferik KH (n=220) sonuçları **KÖTÜ** (Kemik iliğine kıyasla; n=95)
 - Sağkalım daha düşük ve NRM daha yüksek
 - 2-yıllık OS = %62 vs %76
 - 2-yıllık NRM = %21 vs %10
 - ölümcül GVHH = yüksek ve organ yetmezliği daha fazla
 - Erkekten kadına ya da cinsiyet uyumlu nakillerde Periferik KH = kemik iliği sonuçları BENZER.

Kadından erkeğe nakil: **KEMİK İLİĞİ** donasyonu tercih edilebilir.

Verici seçim kriterleri

ABO/Rh

- KHN'de ABO ve Rh uyumluluğu gerekli değildir.
- ABO uyumsuzluğu komplikasyonları
 1. Hemoliz
 2. Gecikmiş eritrosit engrafmanı
 3. Pure red cell aplazi
- Major uyumsuzlukta; Ki kullanılacaksa üründen RBC deplesyonu veya infüzyon öncesi plazma exchange yapılabilir.
- Major ve minör ABO uyumsuzluklarının yüksek GVHH insidansı ve/veya azalmış sağkalımla ilişkili olup olmadığı açık değildir.

ABO/Rh uyumsuzluğu Sağkalımı etkilemiyor.

Verici seçim kriterleri

CMV

- Eğer birden fazla eşit verici varsa CMV durumu verici seçimini etkileyebilir.
- **CMV seropozitif alıcılar seronegatif alıcılardan daha kötü sağ kalıma sahiptir.**
 - 2-yıllık DFS; %44'e karşı %49 ve OS %50'ye karşı %56 ve NRM %23'e karşılık %20.
- Alıcı CMV seronegatif ise CMV seronegatif verici tercih edilir.
 - Hasta CMV seronegatif kan ürünlerini alacağı için CMV riski azalacaktır.
- En iyi sağkalım CMV negatif alıcıya CMV negatif verici olduğunda gözlenir.
 - Daha sonra gelişecek CMV enfeksiyonu riskini büyük ölçüde azaltacaktır.
- Alıcı CMV seropozitif ise CMV immünesinin daha hızlı gelişmesi için CMV seropozitif verici önerilir.

CMV seropozitif alıcılar < seronegatif alıcılardan daha kötü sağ kalıma sahip

Verici seçim kriterleri

Komorbidite

Kardeş verici;

- Kanser öyküsü:
 - Minör cilt kanseri dışında (bazal hücreli karsinom) malign hastalık öyküsü olmamalıdır.
 - Malign hastalık öyküsü ancak 5 yıllık hastalısız periyodu varsa (nüks olmadan) verici düşünülebilir.
- Orak hücre taşıyıcılığı ya da talasemi minör nakil için kontrendikasyon oluşturmaz.
 - Sağlıklı ve hemoglobinin düzeyi kabul edilebilir sınırlarda ise kardeş vericiye izin verilir.
- İleri yaş (>60 yaş); Otoimmün hastalık; Diabet Mellitus gibi komorbiditeler
 - Alıcı detaylı bilgilendirilmeli ve yazılı onamı alınmalıdır.
 - Akraba dışı vericilerden nakillerde bunlar kabul edilmemektedir.

Kanser hastası **5 yıl DFS** sonrası KARDEŞ verici olabilir.

Talasemi ve orak hücre taşıyıcılığı vericilik için mutlak kontrendikasyon DEĞİL

Verici seçim kriterleri

Komorbidite - infeksiyon

- HIV-1 ve -2
- Hepatit B
- Hepatit C
- CMV
- EBV
- HSV
- VZV
- Sifilis
- HTLV-I ve -II
- *Toxoplasma gondii*
- Batı Nil virüs
- Viral yük belirteçleri (HIV-1 ve hepatit C)

- Endemik bölgelere seyahat durumunda
 - *Strongyloides stercoralis*
 - *Coccidioides immitis*
 - *Histoplasma capsulatum*
 - *Trypanosoma cruzi*
 - Malaria

Enfeksiyonların donasyon öncesi yönetimi:

Pek çok malign hastalık hızlı tedavi edilmediğinde yüksek mortalite riskine sahip

Vericide hastaya bulaşabilecek enfeksiyon olsa dahi naklin yapılması uygun olabilir.

Enfeksiyonu için hemen tedavi başlanmalı ve süresine vaka bazında karar verilmeli

Verici seçim kriterleri

Komorbidite - infeksiyon

- Akut viral hepatit B veya B verici genellikle dışlanır.
 - Ancak AKHN için **mutlak kontrendikasyon oluşturmaz.**
 - Uzun dönem komplikasyonları açısından alıcı bilgilendirilmelidir.
 - Viral bulaş universal değildir.
 - Acil klinik durumlarda kardeş nakillerde verici olarak kullanılabilir
 - Mümkünse bulaş riskini azaltmak için yeterli sürede anti-viral tedavi almış olması tercih edilir.
 - **Alıcıya profilaktik anti-viral tedavi verilebilir.**
- **Anti-HBc pozitif veya HBsAg pozitif tüm vericilerde viral hepatit B yükü bakılmalıdır (HBV-DNA).**
- Hepatit C için serolojik teste ek olarak Hepatit C viral yükü (HCV-RNA) tüm vericilere bakılmalı

Akut viral hepatitler vericilik için **mutlak kontrendikasyon DEĞİL**

Verici seçim kriterleri

Komorbidite - infeksiyon

- Tuberküloz
 - Aktif TBC saptanan verici tam olarak tedavi edilene ve 2 yıl geçene kadar donasyon ertelenmelidir.
- Malarya
 - Mümkün ise endemik bölgelerine seyahat öyküsü olanlar **1 yıl boyunca verici olmamalıdır.**
 - Eğer bu mümkün değilse **verici donasyon öncesi ampirik olarak tedavi edilmelidir.**
 - Bu durumda **alıcının preemtif tedavisi de mantıklı olabilir (bu yaklaşımının güvenliği ve etkinliği kanıt düzeyinde olmasa bile)**
- Epstein-Barr virüsü
 - Verici seçimine dahil edilmez.
 - Ancak nakil sonrası lenfoproliferatif bozukluk (PTLD) ve akut ve kronik GVHH riski yüksektir.
 - EBV durumunun nüks oranları, nüks olmayan mortalite ve OS üzerine etkisi yoktur.

Vericide hastaya bulaşabilecek **enfeksiyon olsa dahi** naklin yapılması uygun olabilir.

Verici seçim kriterleri

Gebelik

- Gebelik testi mobilizasyondan 7 gün önce yapılmalı
- Verici olamaz
 - Doğumdan 6-12 ay sonrasına kadar (sütten kesildikten sonra)
- G-CSF kullanılmamalı
- Olgu sunuları
 - Periferik kök hücre verici olmuş
 - 2 olgu; 8.hafta, 21.hafta; ilk trimestir uygun değil
 - Kemik iliği verici olmuş
 - 3 olgu; 8.hafta, 28 hafta, 28 hafta; Genel anesteziden kaçınılmalı; IV sıvı desteği sağlanmalı ve harvest volümü düşük olmalı; 28 haftaya kadar geciktirilmeli
 - G-CSF kullanılmış
 - İlk trimestirde kullanımından kaçınılmalıdır.
 - Laktasyon
 - G-CSF sonrası 3 gün emzirmemeli

Doğumdan sonra >6 ay-1 yıl kadar **Gebe verici olmamalıdır.**

| Tıbbi durumlar | Red kriterleri |
|---|--|
| Astım bronşiale | Oral veya IV Tedavi gerektiriyorsa |
| Allerji | Anaflaksiye yol açmışsa |
| Baş, boyun, intervertebral disk problemleri | Geçmişte veya var olan intervertebral disk problemleri, cerrahi tedavi gereken ya da gerekmeyen zarar görmüş diskler |
| Cerrahi | Mide rezeksiyonu |
| İlaç | Teratojeneik ilaçlar, Toksin ya da ilaçların kötü kullanımı, herhangi bir enjektabl ilacın kötü kullanımı, Li |
| Kanser/malign hastalıklar | Kontrolsüz malign hastalık veya öyküsü, nüks, <5 yıl DFS |
| Kronik inflamatuvar hastalıklar | Kalp, akciğer, kan, barsak, tiroid, böbrek, safra kesesi tutulumu |
| Koagülasyon ve damar hastalıkları | Serebrovasküler hastalıklar, arteriyel tromboz, tekrarlayan tromboz, hemofili ve von Willebrand Hastalığı |
| Depresyon ve mental hastalıklar | Şizofreni ve şizoaffektif bozukluklar, kontrolsüz depresyon ve mani |
| Diyabetes mellitus | İnsülin ya da oral anti-diyabetik ilaç kullanan komplikasyonlu DM |
| Glokom ve retina dekolmanı | Evet |
| Kalp hastalıkları | Koroner kalp hastalığı, şiddetli aritmi, angina pectoris, kalp by pass, kapak replasmanı |
| Hipertansiyon | Kontrolsüz sistolik kan basıncı >180 mmHg veya diastolik kan basıncı >100 mmHg |
| Lateks allerjisi | Anestezi riskini arttıran latekse hipersensitivite reaksiyonu |
| Böbrek hastalığı | polikistik böbrek hastalığı (>40 yaş), Kronik GN |
| Karaciğer hastalığı | Hepatit B ve C gibi ciddi karaciğer hastalığı, Wilson sirozu, siroz |
| Organ/kök hücre nakli | Evet |
| Romatizmal ateş | Kronik kalp hastalığı |
| Sistemik otoimmün hastalıklar | Birden fazla organ tutulmuşsa |
| Travma | Santral sinir sistemi ya da başa şiddetli ise |
| Enfeksiyonlar | Babesiosis, Chagas, Creutzfeldt-Jakob hastalığı, HIV, HBV, HCV, Kala azar, HTLV-1/2, Kronik Lyme hastalığı, lepra, sıtma, menenjit, Q ateşi, Tifus |

| Tıbbi durumlar | Geçici red kriterleri |
|--|---|
| Allerji | Etken biliniyorsa etkene göre |
| Ateş (>38 °C) | Semptomların geçmesinden 2 hafta |
| Bronşit | Şiddetli semptom yoksa |
| Böbrek hastalığı (akut glomerulonefrit) | Tam iyileşmeden 5 yıl sonra |
| Cerrahi | Major (6 ay), minor (1 hafta) |
| Dövme | 12 ay |
| Epilepsi | Ataksız 3 yıl |
| İlaç | Hematotoksik ilaçtan 1 yıl sonra |
| Gebelik/düşük | Doğumdan sonra 1 yıl |
| Kanser | >5 yıl DFS (nüksüz) |
| Endoskopi | 12 ay |
| Piercing | 12 ay |
| Romatizmal ateş | Kalp hastalığı atağı yoksa 2 yıl |
| Transfüzyon | Kan ve kan ürünü transfüzyondan 12 ay |
| β-talasemi trait / orak hücre taşıyıcılığı | Sağlıklı ve hemoglobin düzeyi kabul edilebilir sınırlarda |
| Enfeksiyonlar | Brucellozis (tam iyileşmeyi izleyen 2 yıl) Sıtma (5 yıl endemik bölgede yaşamış, en son 6 ay önce bulunan ve testleri negatif, daha önce geçirmiş ve 3 yıl önce en son seyahati asemptomatik ve testler -) Osteomyelit (İyileştikten 2 yıl) Sifiliz (İyileştikten sonra 5 ay) Tüberküloz (İyileştikten sonra 2 yıl) Tokso plazma (İyileştikten sonra 6 ay) Tropikal hastalık (Ateşi ve hastalık bulgusu yok tropikal bölgeden döndükten 6 ay) |
| Aşılar | |
| Atenüe bakteri ve virüs aşıları (BCG, kabakulak, kızamık, canlı atenüe tifoid ateş ve kolera) | 4 hafta |
| Kuduz, kene geçişli ansefalit | Teması takiben 1 yıl |
| Diğer aşılar | Kişi iyi ise engel değil |

www.drfevziantuntas.com
faltuntas@hotmail.com