

ABO Uyumsuz Allogeneik Kök Hücre Nakli: Riskler, Yönetim

Dr. Hüseyin Saffet Beköz

Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi
Erişkin Hematoloji ve KİT ünitesi



Prof Dr İhsan Karadoğın



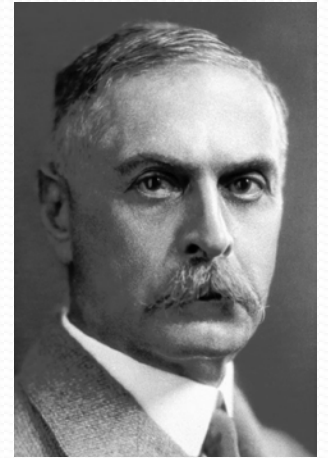
Kan; Değerli ve Faydalı



- Tek kaynağı insan olan,
- Alternatifi henüz olmayan
- Yerinde kullanıldığında hayat kurtaran

ABO KAN GRUP SİSTEMİ

- İlk bulunan ABO Kan grup sistemi transfüzyonda ve doku naklinde büyük öneme sahip sistemdir
- Kendisinde bulunmayan antijene karşı serumunda doğal antikor bulunduran **TEK** sistemdir
- **Landsteiner Kuralı:** Eğer eritrosit yüzeyinde bir antijen mevcutsa o antijene karşı antikor aynı kişinin serumunda normal koşullarda **BULUNMAZ**

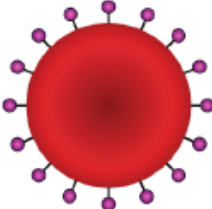
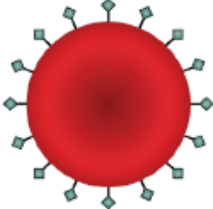
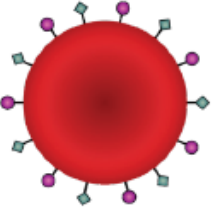











Karl Landsteiner (1900)

ABO kan grup sistemi

forward

reverse

Grup	A	B	AB	O
Alyuvar Tipleri				
Alyuvar Zarındaki Antijenler	A Antijeni 	B Antijeni 	AB Antijeni  	Yok
Plazmadaki Antikorlar	Anti-B 	Anti-A 	Yok	Anti-A ve Anti-B  

Kan grupları

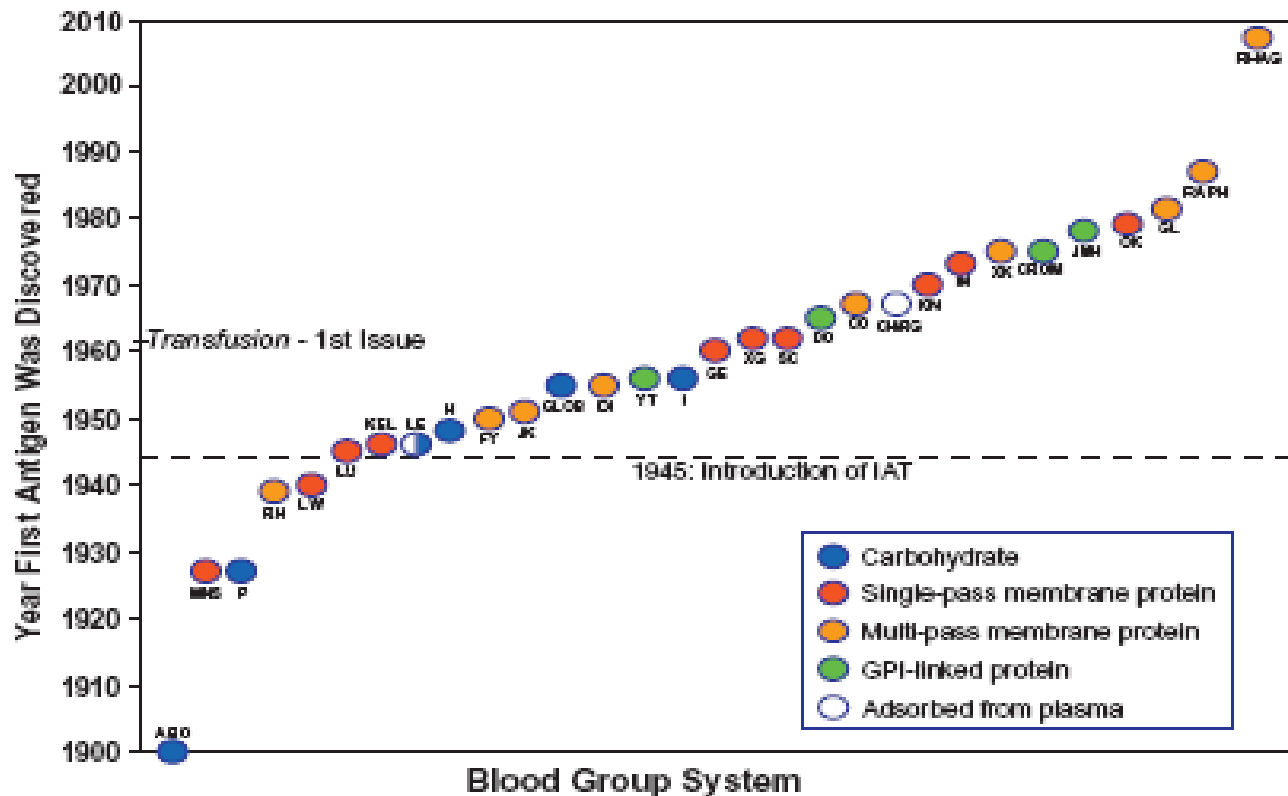
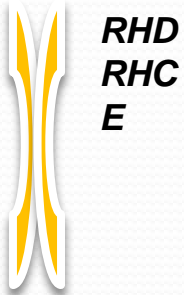


Fig. 1. Date of discovery or elucidation of blood group systems. Blood group systems are aligned according to the date of discovery of the first antigen in the system. The color represents the type of RBC membrane component that carries the antigens as defined in the figure. The dotted horizontal line at 1945 clearly shows that the majority of blood group systems were found after the introduction of the antiglobulin test.

ABO UYUMSUZLUĞUNUN KÖK HÜCRE NAKLİ ÜZERİNE ETKİSİ ?

- Kan grubu antijenlerini (ABO, Rh, minör gruplar) kodlayan genler HLA dan bağımsız olarak farklı kromozomlarda yer alırlar.
- Nakil için bir engel teşkil etmezler.



1. Kromozom

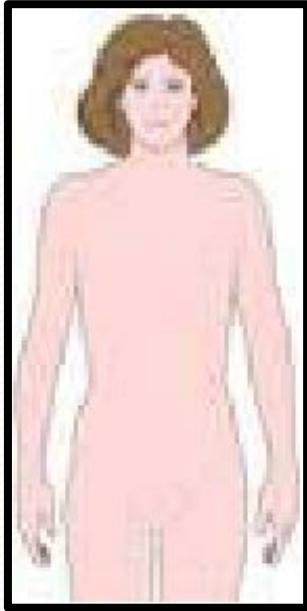


9. Kromozom



6. Kromozom

ABO KAN GRUP SİSTEMİ

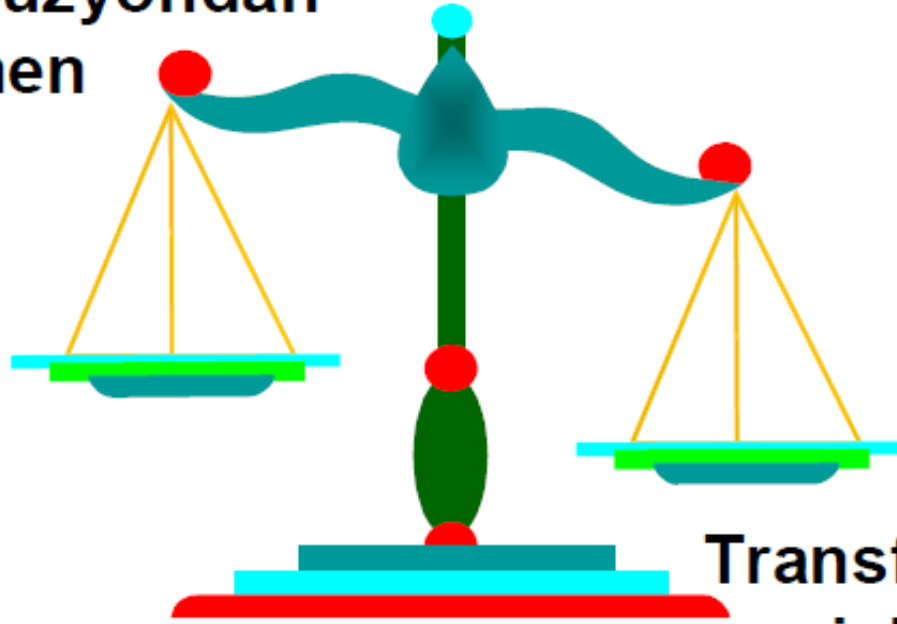


0 grup



TRANSFÜZYON KARARI

Transfüzyondan
beklenen
yarar



Transfüzyon
riskleri

TEMEL TRANSPLANT SORUNLARI

- **Özel Kan Gereksinimi**
 - Işınlanmış
 - CMV Negatif
 - Lökosit azaltılmış
 - Saline ile yıkanmış veya volum azaltılmış

Allojenik kök hücre nakli

Nakil öncesi dönem

aile bireylerinin bağışçı olarak kullanılmaması

- Alloimünizasyon riski

kan bileşenlerinin ısınlanması

- TA-GVHD
- İmmünmodülasyon
- mikrokimerizm

CMV uygun bileşen seçilmesi

lökositi azaltılmış/arındırılmış bileşenlerin tercih edilmesi



Nakil dönemi



**Hemoliz
Engraftman sorunu
PRCA**

KOMPONENT SEÇİMİ

Nakil sonrası dönem

aile bireylerinin bağışçı olarak kullanılmaması

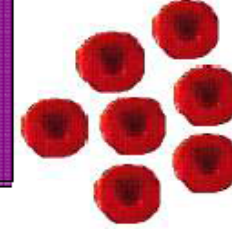
- Alloimünizasyon riski

kan bileşenlerinin ısınlanması

- TA-GVHD
- İmmünmodülasyon
- mikrokimerizm

CMV uygun bileşen seçilmesi

lökositi azaltılmış/arındırılmış bileşenlerin tercih edilmesi



ABO/Rh uyumsuz transplant transfüzyonu

- **Faz I:** Transplant öncesi
- **Faz II:** Transplanttan engrafmana kadar
 - Alıcı antikorlar hala tespit edilebilir
 - Chimera: alıcı ve donör tipi RBC tespit edilebilir
 - **Front and back types don't match**
 - **Interpret as undetermined type**
- **Faz III:** Tam engrafmanın gerçekleşmesi
 - Donör RBC'leri gibi hasta RBC tipi görülür
 - Hasta ABO antikorları donör ile aynıdır.
 - Kan ürünlerini donör tipine geçirmek için 2 ayrı durumda doğrulanmış yeni kan grubu gerektirir

Nakil sonrası ABO değişim süreci

Haftalar/ aylar sonra alıcıda verici hematopoezi ve immun sistemi gelişir

- İlk önce **alıcı kan grup antijenleri** (Forward)
 - Yavaşça donör tipine değişir
 - Geçiş sırasında çift popülasyon
- **Alıcıdaki antikorların değişimi**(anti-A ve/veya anti-B)
 - İmmun baskılanma nedeniyle yavaş
 - Donör reverse grubuna yavaş geçiş
 - Genellikle zayıf
- Transfüzyon geçişi geciktirebilir

Nakil Öncesi Hususlar

- Majör ve/veya Minör bir ABO uyumsuzluğu?
- Donörün ABO grubuna karşı hastanın antikor titreleri ne kadar yüksek?
- Hastanın ABO grubuna karşı donörün antikor titreleri ne kadar yüksek?
- Hastanın özel hazırlamaya ihtiyacı olacak mı?
- *Toplanan kök hücrenin* işlenmesi gerekecek mi?

KAN GRUBU UYUMSUZLUK SIKLIĞI

Kök hücre nakillerinin:%50-60'ında ABO uyumsuzluğu vardır

- Major uyumsuzluk % 20-25
- Minör uyumsuzluk % 20-25
- Major+minör uyumsuzluk % 5

ABO uyumsuz transplantasyon

- ABO uyumsuzluğu,
 - kök hücrelerde ABO antijenleri bulunmadığından engraftmanı etkilemez
 - ABO antijenlerinin eksikliği, ABO uyumsuzluğundan bağımsız olarak kök hücrelerin engraftmanına ve yuvalanmasına izin verir
 - Nötrofil, trombosit engraftmanı, greft yetmezliği veya reddini etkilemez.

ABO uyumsuz transplantasyon

Post-Transplant Hemoliz

Örnek : Alıcı A Donör B

- **Akut hemoliz** : Alıcıdaki Anti B lerin verici B eritrositlerini hemolizi
- HPC ürünü infüzyonu ile RBC'nin akut hemolizi
- **Subakut hemoliz**: (engraftmandan sonra)
- Alıcının A hücrelerinin vericideki B lenfositlerinden üretilen Anti A lar ile hemoliz(passenger lenfosit sendromu)
- Alıcı A eritrositlerinin engraftman sonrası verici lenfositlerinden üretilen Anti A ile hemolizi

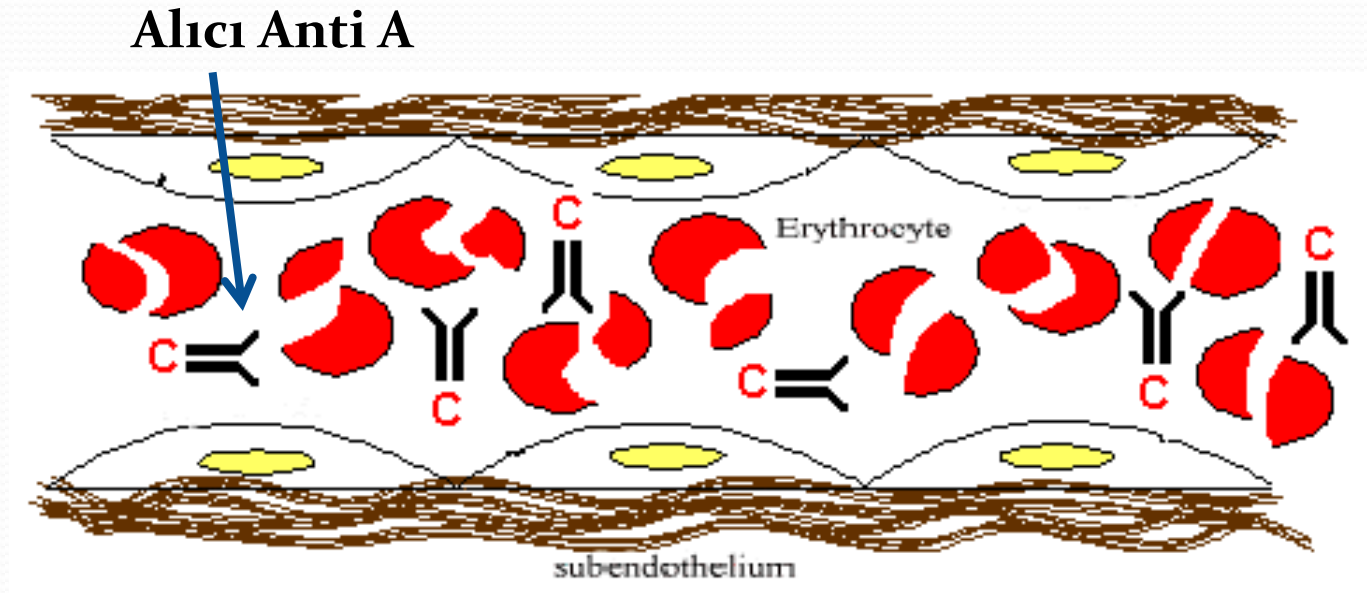
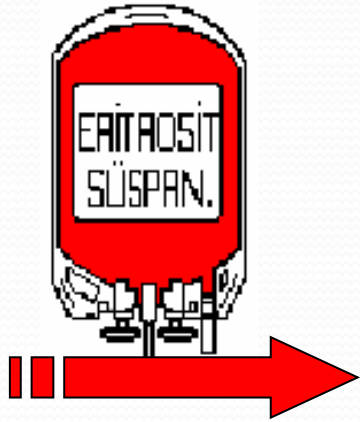
ABO uyumsuz transplantasyon

- Diğer Komplikasyonlar
 - Artmış eritrosit transfüzyon ihtiyacı
 - Gecikmiş eritrosit engraftmanı
 - Saf (red cell)eritrosit aplazi
- Hayatı tehdit edebilir
- Karmaşık transfüzyon gereksinimleri

**GEREKSİZ transfüzyonlar ile
bu reaksiyonları güçlendirmemek gerek !**

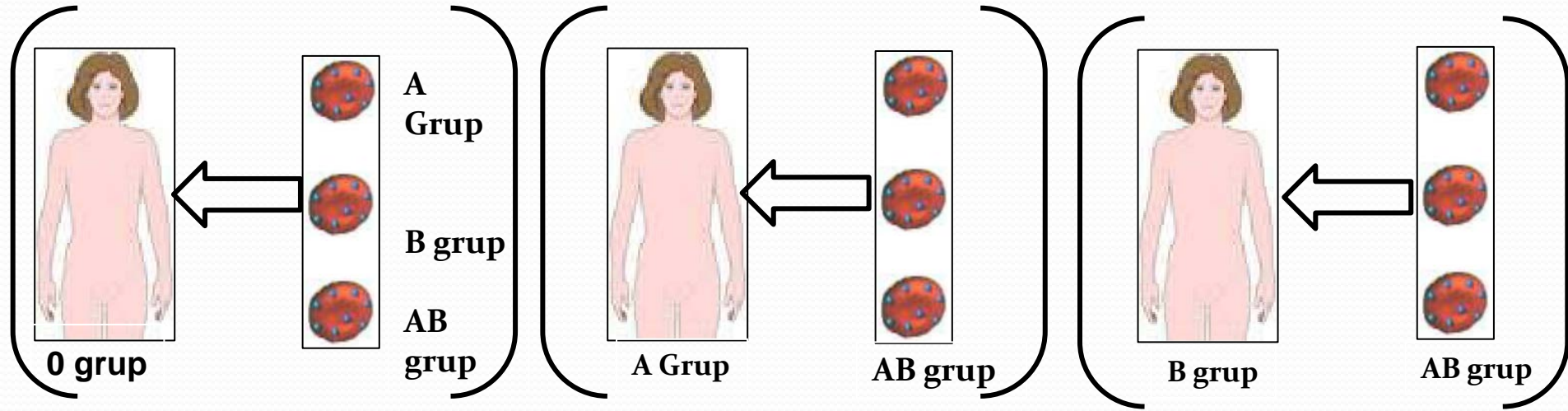
MAJÖR UYUMSUZLUK

- Alıcının plazmasında verici eritrositlerine karşı anti-A, anti-B veya anti AB reaktif alloaglutininleri bulunur.



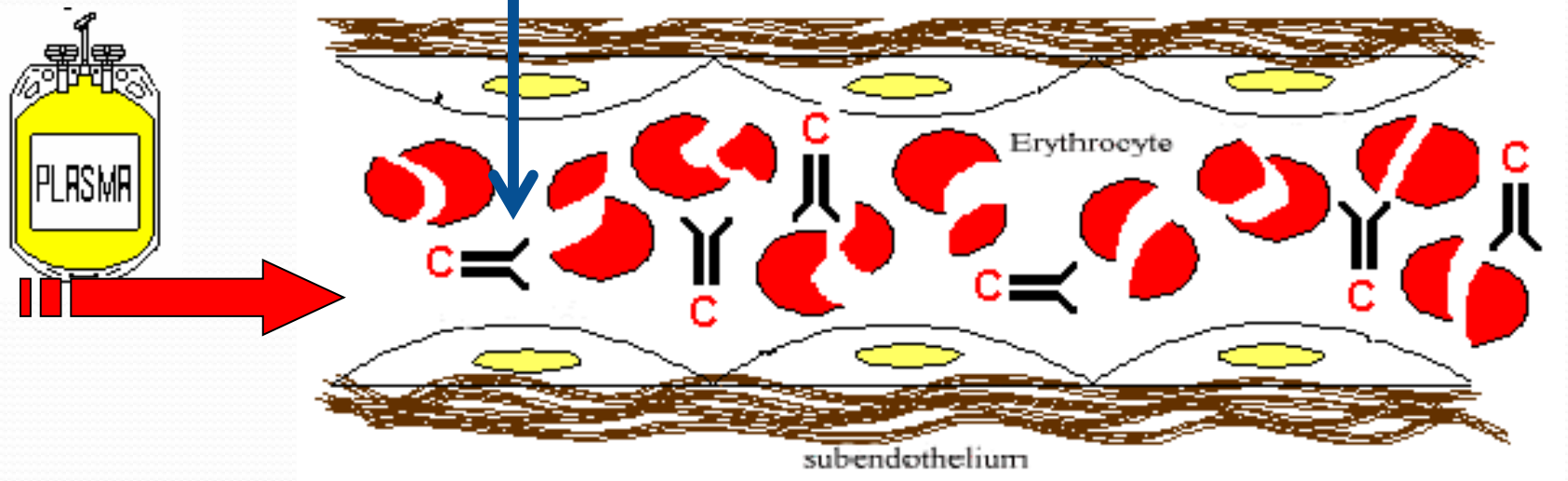
MAJÖR UYUMSUZLUK

Alıcıya sunulan
yabancı bir ABO kan grubu antijeni söz konusudur



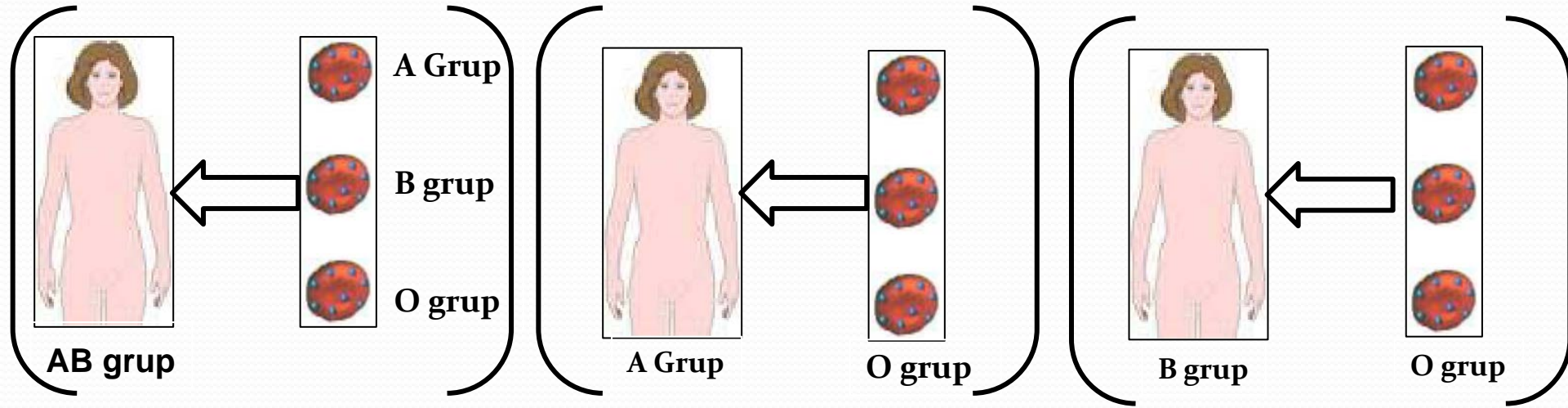
MİNÖR UYUMSUZLUK

- Vericinin plazmasında alıcının eritrositleri ile reaksiyona giren anti-A, anti-B veya anti-AB alloaglutininleri bulunur.



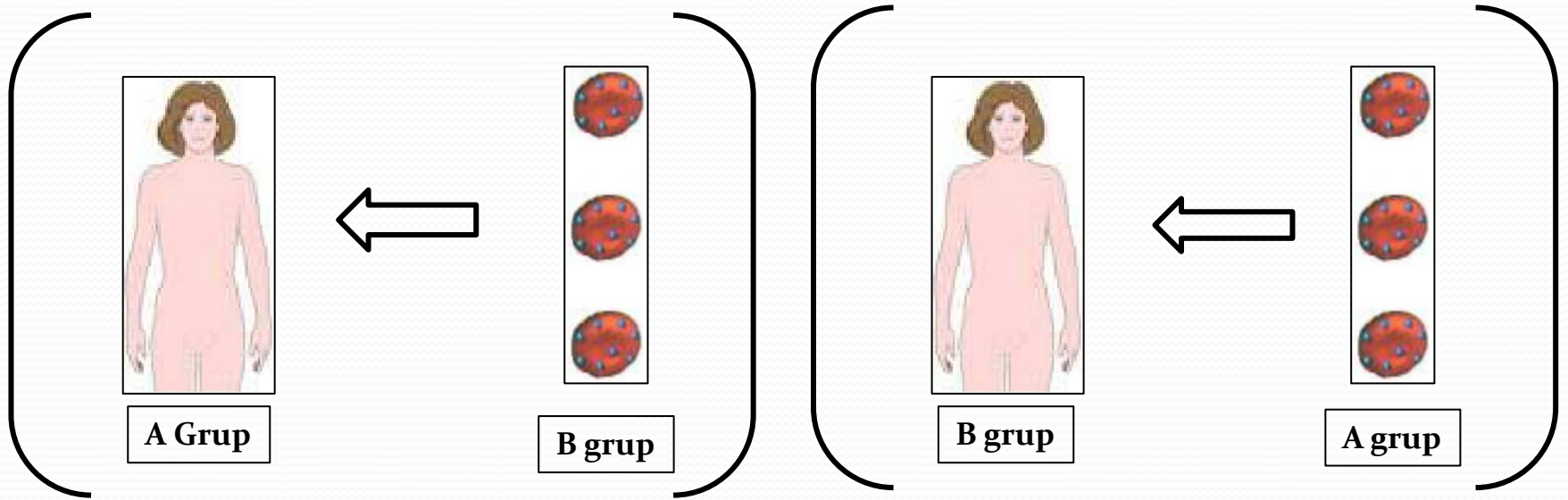
MINÖR UYUMSUZLUK

Alıcıya sunulan
yabancı bir ABO izohemaglutinin söz konusudur



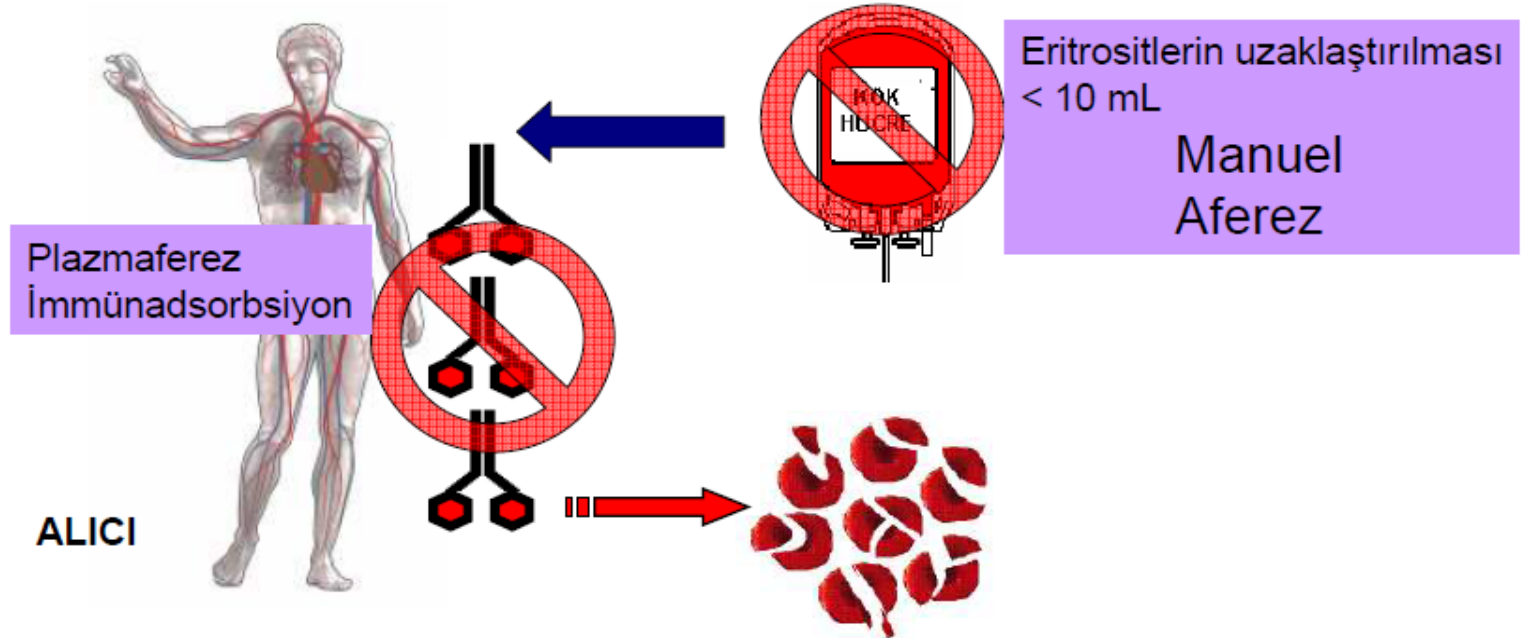
Çift yönlü (Major + Minör) uyumsuzluk

Hem alıcı, hem verici plazmasında
alloaglutininler bulunması durumunda gerçekleşir



akut hemoliz -1

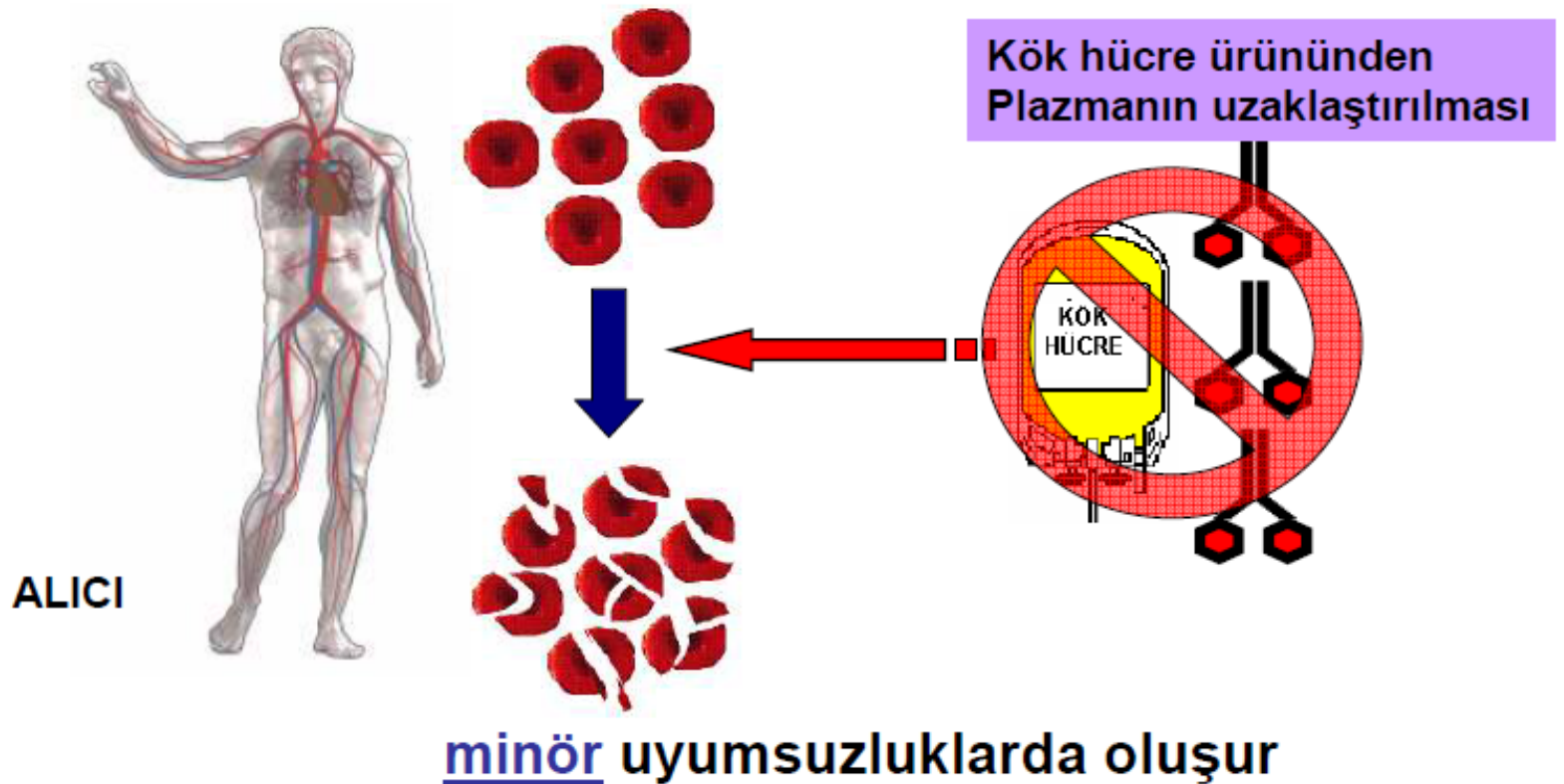
Yüksek oranda eritrosit içeren
kök hücre ürünleri



Major/çift yönlü uyumsuzluklarda oluşur

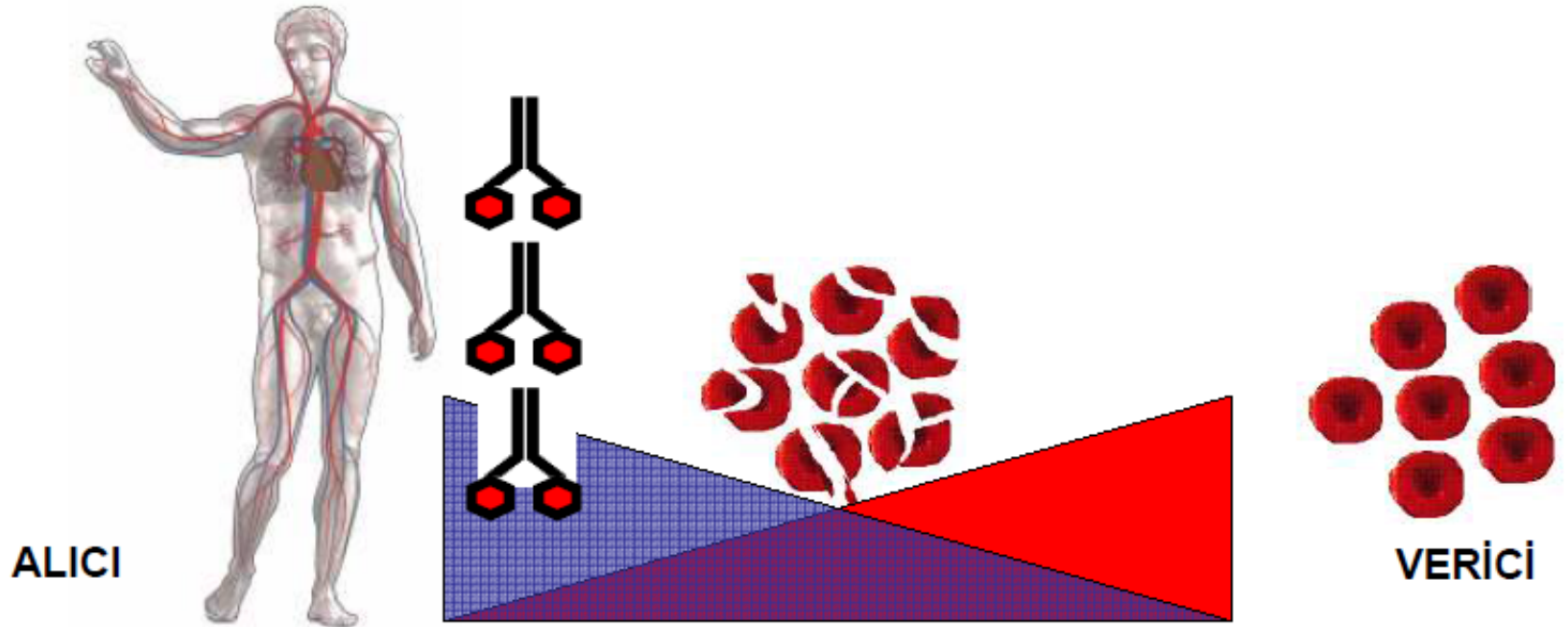
akut hemoliz -2

Yüksek oranda izoaglutinin içeren
kök hücre ürünleri



Erken dönemde gelişen immün hemoliz

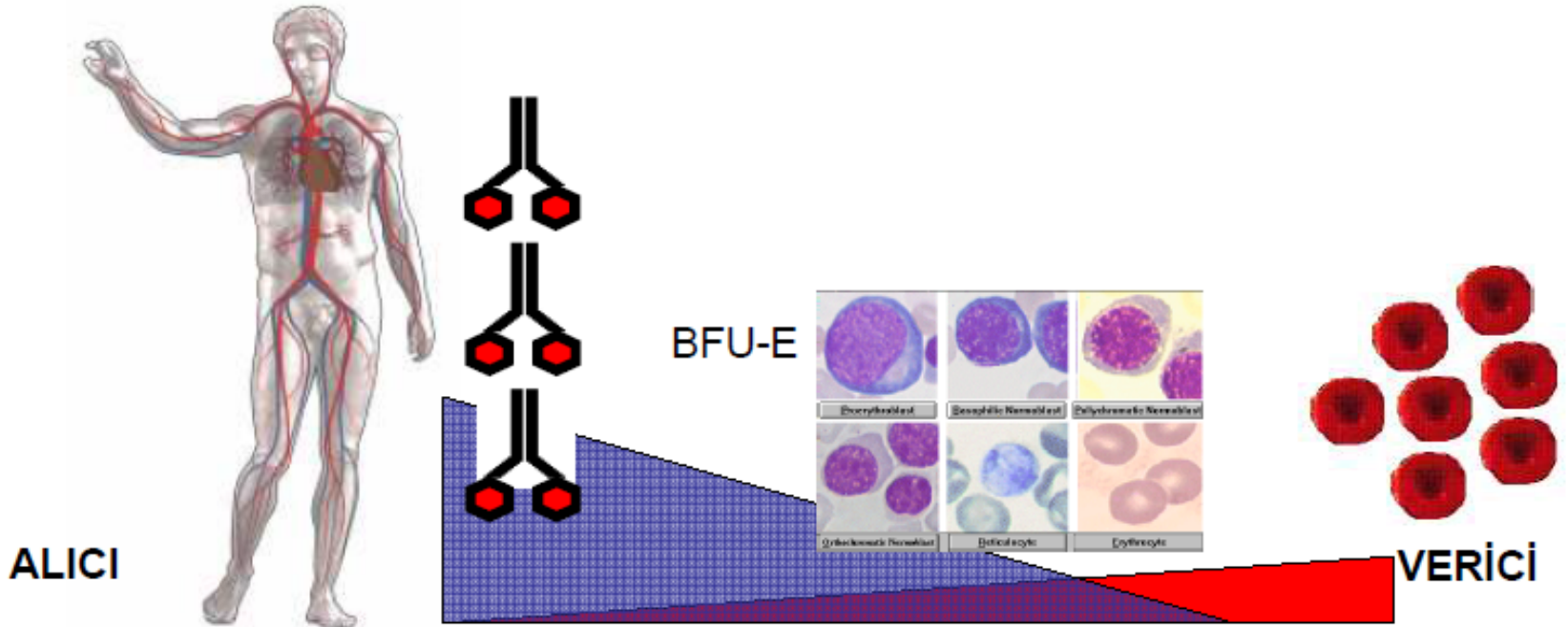
alıcıda önceden var olan izohemaglütininlerin
hedef eritrositleri parçalaması



major ve çift yönlü uyumsuzluklarda oluşur

Engraftman gecikmesi saf eritroid aplazi

alıcıda önceden var olan izohemaglütininlerin
eritroid progenitör hücreleri parçalaması



major ve çift yönlü uyumsuzluklarda oluşur

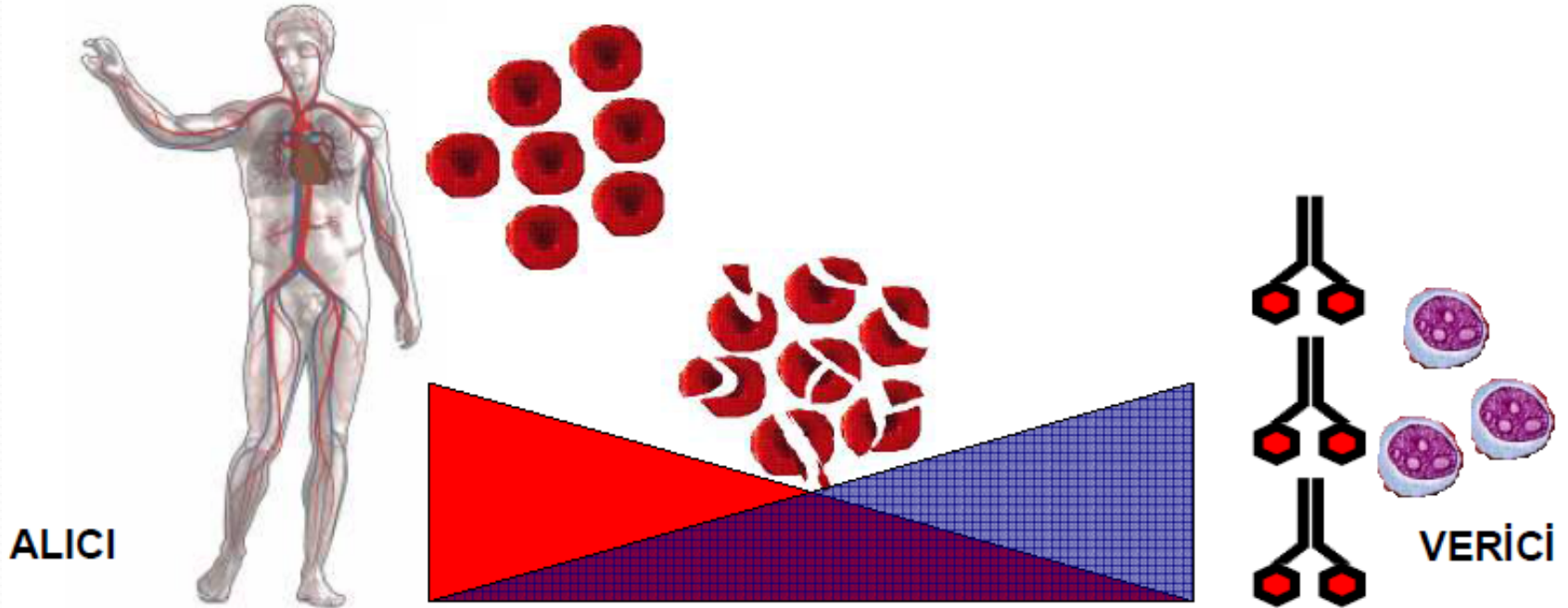
Engraftman gecikmesi saf eritroid aplazi

alıcıda önceden var olan izohemaglütininlerin
eritroid progenitör hücreleri parçalaması

- eritroid engraftman süresi
 - major ABO uyumsuz nakiller → 32 gün
 - ABO uyumlu nakiller → 21 gün
- kan bileşeni transfüzyonu
 - major ABO uyumsuz nakillerde 2 kat fazla
- major ABO uyumsuz nakillerde engraftman süresi
 - düşük yoğunluklu nakillerinde → 100 gün
 - myeloablatif rejimlerde → 40 gün
 - myeloablasyon hedeflenmediği için alıcı kaynaklı hücreler daha uzun süre yaşayabilmekte
- major ABO uyumsuz nakillerde saf eritroid aplazi sıklığı
 - myeloablatif nakillerde → % 5-7
 - doz azaltılmış nakillerde → % 16-32
- *Major ABO uyumsuzluğunun myeloid, megakaryositik engraftman, greft reddi veya GVHD sıklığı üzerine bir etkisinin olduğu gösterilmemiştir*

Geç dönemde gelişen immün hemoliz -1

bağışçı kaynaklı lenfositlerin alıcı antijenlerine karşı
izohemaglütinin üretmeleri (1-2 hafta sonra)



minör uyumsuzluklarda oluşur

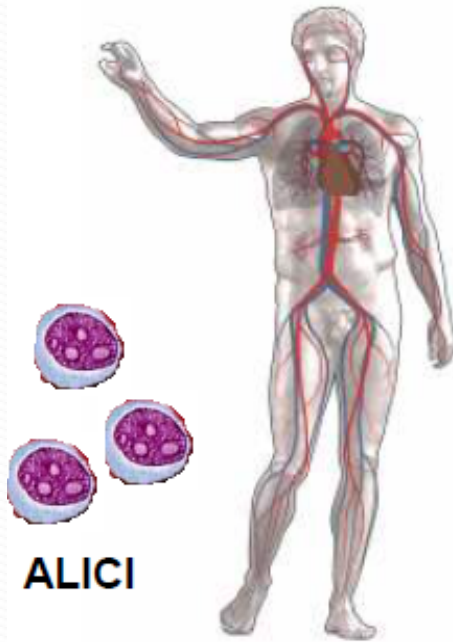
Geç dönemde gelişen immün hemoliz -1

bağışçı kaynaklı lenfositlerin alıcı antijenlerine karşı izohemaglütinin üretmeleri (1-2 hafta sonra)

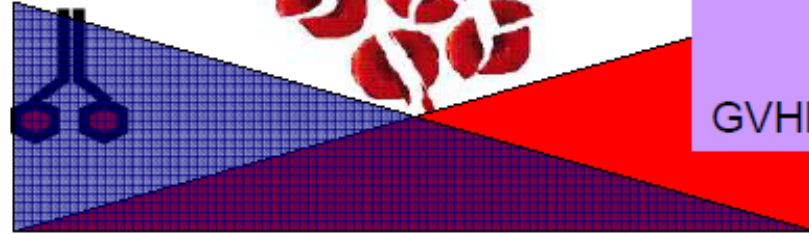
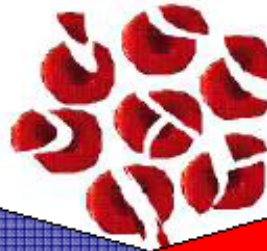
- Nadiren ölümcül
- Periferik kök hücre nakillerinde daha fazla
 - B hücresi transferi fazla
 - mobilizasyon sırasında kullanılan G-CSF nedeni ile artmış T hücre sitokinlerinin uyarımı
- Rh, Jka, Kidd ve Lewis kan grubu antijenlerine karşı da gelişebilir
- *Bağışçı kaynaklı izohemaglütininler alıcıda ne kadar erken dönemde ve hızlı gelişirse açığa çıkan reaksiyonun şiddeti de o kadar ağır*

Geç dönemde gelişen immün hemoliz -2

Alıcı kaynaklı lenfositlerin izohemaglütinin üretim kapasitesini uzun süreli devam ettirmeleri



ALICI



Ağır hemoliz yok
Engraftman gecikmesi
Saf eritroid aplazi
RI rejimlerde sık
GVHD proflaksisi
CyA +/- steroid
GVHD varlığında nadir

major uyumsuzluklarda oluşur



VERİCİ



HEMOLİZ RİSKİNİN AZALTILMASI İÇİN ALINMASI GEREKEN ÖNLEMLER VE TRANSFÜZYON DESTEĞİNİN PLANLANMASI

Majör uyumsuz nakiller

- Kök hücre ürünü vermeden önce eritrositlerin azaltılmış olması
- Alıcının anti-A ve/veya anti-B titresi 1/256 dan büyükse nakil öncesi alıcıda izoaglutinin titresinin düşürülmesi
 - **Plazma değişimi** yapılarak
 - Nakilden 3-4 gün önce başlanması
 - Reboundu engellemek için beraberinde immunsupresif tedavi başlanması
- **Bağışçı uygun plazma transfüzyonları** yapılarak alıcıda antikor titresinin azaltılması
- **Antikor titresinin 1/16 nın altına indirilmesi hedeflenir**

Minör uyumsuz nakiller

- Kök hücre ürünü vermeden önce eğer üründeki izohemaglutinin titresi 1/128 den büyükse **üründe bulunan plazma uzaklaştırılmalıdır**
- Nakilden önce **alıcıya O grubu ile eritrosit transfüzyonu ve/veya eritrosit değişimi yaparak** alıcı eritrositlerinin %30 un altına inmesi sağlanabilir
- Trombosit ve plazma verileceği zaman alıcı eritrositlerine karşı izohemaglutinin içermeyen bileşenler tercih edilir.

Çift yönlü uyumsuz nakiller

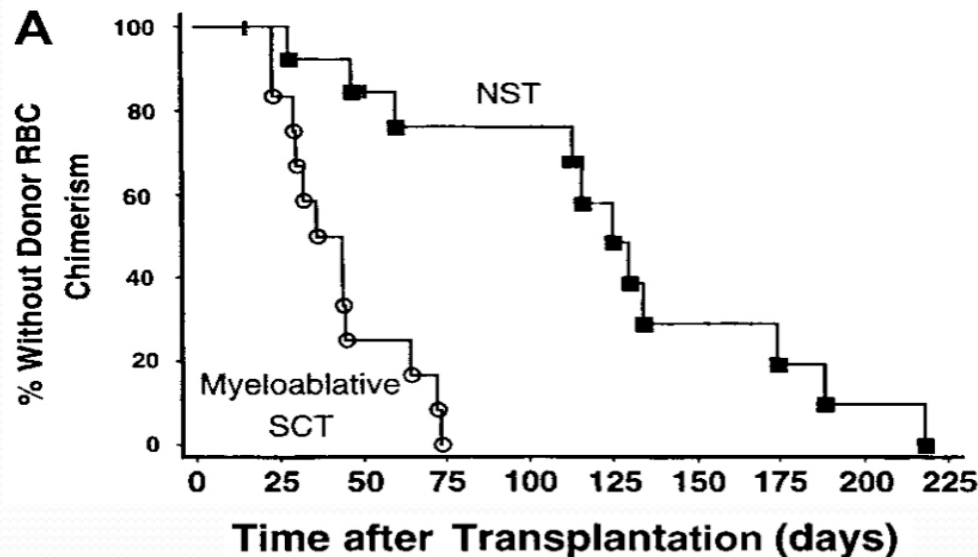
- Kök hücre ürününde hem eritrosit hem de plazma azaltımı yapılmaya çalışılır
- O grubu ile transfüzyon ve/veya eritrosit değişimi yapılarak alıcı eritrositleri dilüe edilir
- Eğer alıcıda yüksek titrede ($>1/256$) izoantikör varsa plazma değişimi uygulanır
- Gereksinim durumunda nakil öncesi ve sonrasında AB plazma ve trombositler tercih edilir

Kemik İliği İşlenmesi

- Eritrosit uzaklaştırma ya da plazma uzaklaştırma kök hücre kaynağı kemik iliği olduğunda yapılır
- Eritrosit uzaklaştırma: Alıcı donör eritrositlerine karşı antikora sahip olduğunda Üründeki eritrositlere karşı hemolizi önlemek için.
- Plazma uzaklaştırma: Donörde alıcı eritrositlerine karşı antikor varlığında Alıcıdaki eritrositlerin hemolizini önlemek için .

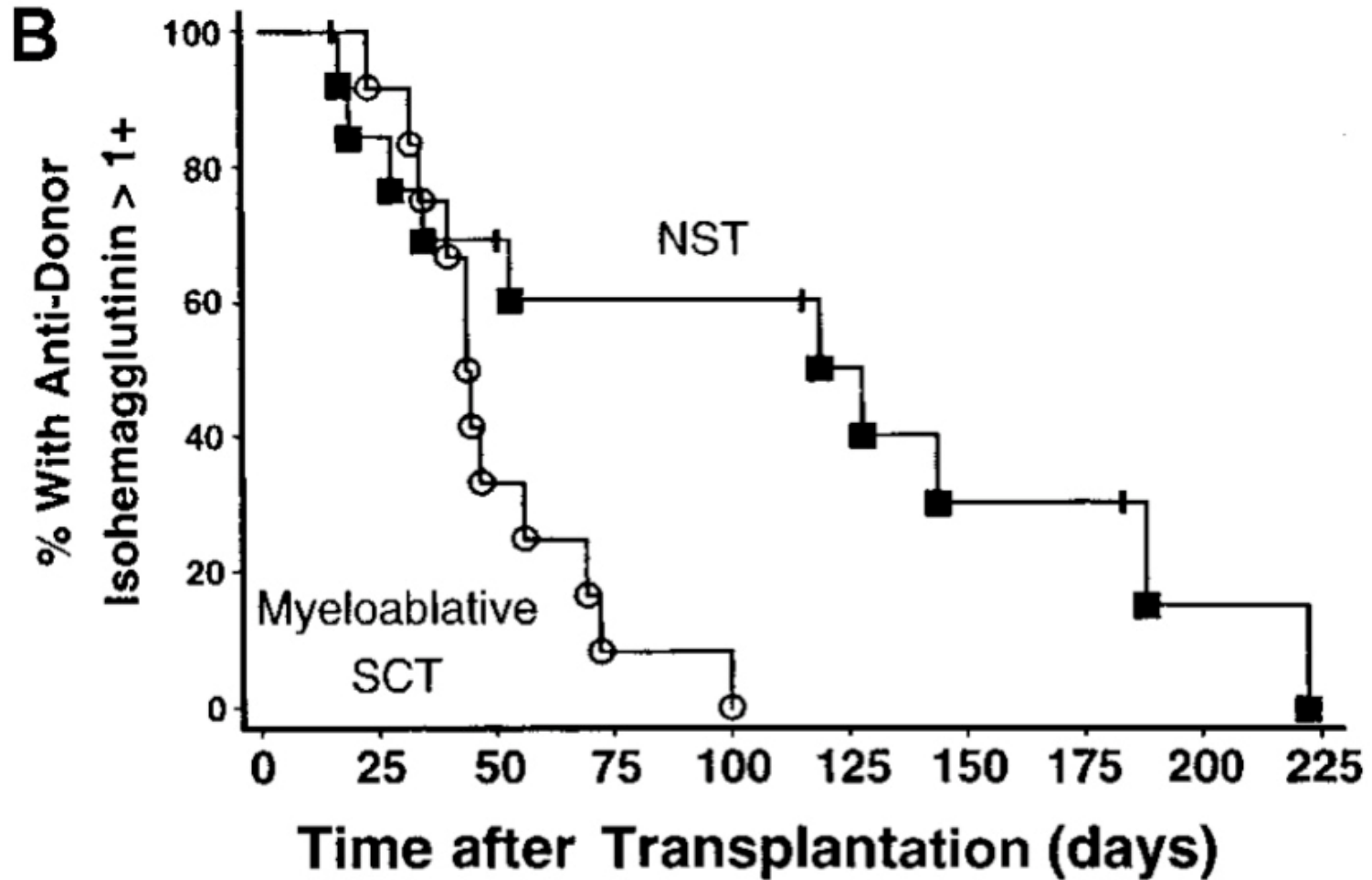
Izoagglütinler ve Eritrosit Yamanması

- Hazırlayıcı rejimin etkisi var
- Myeloablatif Periferik Kök Hücre
- Non-myeloablatif Periferik Kök Hücre



Bolan, C. et al. Delayed donor red cell chimerism and pure red cell aplasia following major ABO-incompatible nonmyeloablative hematopoietic stem cell transplantation. *Blood*. 2001; 98:1687-1694

İzoagglütinin kaybı



ABO Uyumsuz Hematopoetik Kök Hücre Nakli- Transfüzyon politikası

Kök hücre nakli öncesi



Transfüzyon alıcı kan grubuna göre yapılır!

ABO Uyumsuz Hematopoetik Kök Hücre Nakli- Transfüzyon politikası

	Alıcı	Verici	Eritrosit/ Granülosit	Trombosit /Plazma
ABO Major	O	A	O	A,AB
	O	B	O	B,AB
	O	AB	O	AB
	A	AB	A,O	AB
	B	AB	B,O	AB
ABO Minör	A	O	O	A,AB
	B	O	O	B,AB
	AB	O	O	AB
	AB	A	A,O	AB
	AB	B	B,O	AB
ABO Major/ Minör	A	B	O	AB
	B	A	O	AB

KİT

Hazırlama
rejimi

ABO antikorlarının
kaybolması ve DC
testinin
negatifleşmesi

Alıcı
eritrositlerinin
kaybolması

RBC

Plt,
Plazma

Majör
Uyuşmazlık

RBC

Plt,
Plazma

Minör
Uyuşmazlık

RBC

Plt,
Plazma

Majör ve
minör
Uyuşmazlık

Alıcı Donör O Grubu AB Grubu

Rh Incompatible Transplants

Alıcı	Verici	Transfüzyon protokolü
Rh Pozitif	Rh Negatif	Rh Negatif hücreler
Rh Negatif	Rh Pozitif	Rh Negatif kırmızı hücreler trasfüze edilir; nakledilen Kİ veya HKH Rh Pozitif eritrositler üretmeye başladığında Rh pozitive geçin

Saf eritroid aplazi

- yayınlanmış 50 den fazla olgu
- saf eritroid aplazi döneminin 3 ay ile 5 yıl arasında değişebiliyor
- – siklosporin dozunun azaltılması,
- – eritropoetin,
- – steroid,
- – ATG verilmesi,
- – plazma değişimi yapılması,
- – DLI infüzyonu
- – rituximab

ÖZET-I

- Karmaşık transfüzyon gereksinimleri nedeni ile alıcı, verici uygunsuzluğuna göre uygun transfüzyon
- Transfüzyon Merkezi ile iyi bir işbirliği gerekir
- Akut ve gecikmiş hemolizi takibi
- Hastanın poliklinik takibinde kan grubu değişimi izlenmelidir

ÖZET-II

- Minör ve çift yönlü uyumsuz greftlerde genel sağkalımı azalttığına dair yayınlar vardır
- Gecikmiş RBC engrafmanı veya kırmızı kan hücresi aplazisi (PRCA).
- ABO, kök hücre ürününün, lenfositlerin veya granülositlerin engrafmanını etkilemez
- Çalışmalar, ABO uyumsuzluğunun belirli durumlarda daha büyük ölüm riski olduğunu bulmuştur:
 - Altta yatan hastalık durumuna göre
 - Azaltılmış yoğunluk hazırlama rejimi (RIC)
 - Akraba dışı greft almak.

REFERANSLAR

- Szczepiorkowski ZM. Transfusion Support for Hematopoietic Transplant Recipients. In: Roback J. Ed. Technical manual 16th ed. Bethesda MD: American Association of Blood Banks, 2008. 679-96.
- Tormey CA, Synder EL. Transfusion Support for the Oncology Patient. In: Toby L. Simon et al. Ed. Rossi's Principles of Transfusion Medicine 4th ed. American Association of Blood Banks, 2008. 482-97.
- Perseghin P, Balduzzi A, Galimberti et al. Red blood cell support and alloimmunization rate against erythrocyte antigens in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation. Bone Marrow Transplant 2003;32:231-6.
- Abou-Elella AA, Camarillo TA, Allen MB et al. Low incidence of red cell and HLA antibody formation by bone marrow transplant patients. Transfusion 1995;35:931-5.



TEŞEKKÜRLER