

ABO UYUMSUZ HEMATOPOİETİK KÖK HÜCRE NAKLİ ve MANİPÜLASYON İŞLEMLERİ

Dr. Hülya Bilgen

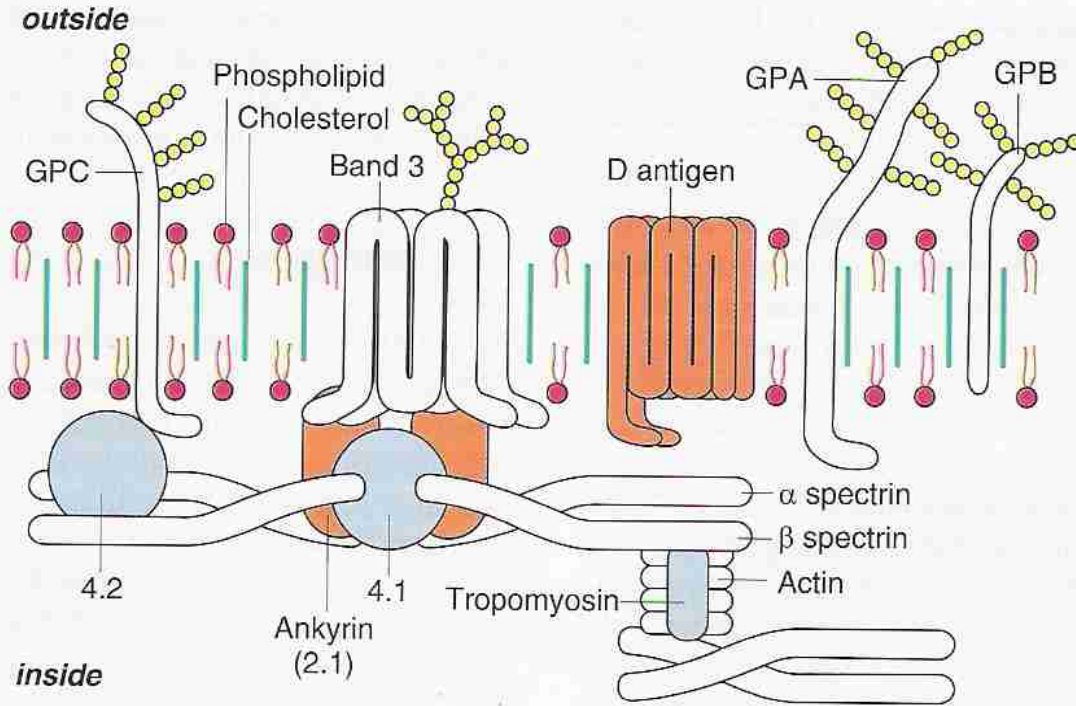
Medipol Mega Hastaneler Kompleksi



Kök hücre nakli hayat kurtarıcı

- HLA uygun nakillerin MUD nakillerde %50 den fazlası, kardeş nakillerde %30 dan fazlası ABO kan grubu uyumsuz nakillerdir.
- HLA uygunsuzluğu aksine ABO uygunsuzluğu kök hücre nakline engel değildir.
- Daha fazla transfüzyon desteğine ihtiyaç duyulur
- Kök hücre işleme laboratuvarı, transfüzyon merkezi ve klinik arasında daha iyi bir iletişim gerektirir.

ERİTROSİT MEMBRANI



Eritrosit membranı eşit miktarda protein ve lipid az (%7) oranda da karbondihdrattan oluşur

Kan grup antijenlerinin yapısal ve membran transportu yanında reseptör molekülü gibi spesifik görevleri vardır

Hoffbrand Victor A, ve ark.: Postgraduate Haematology. 4 ncü baskı, Butterworth / Heinemann, Oxford, 1999

Kan grupları

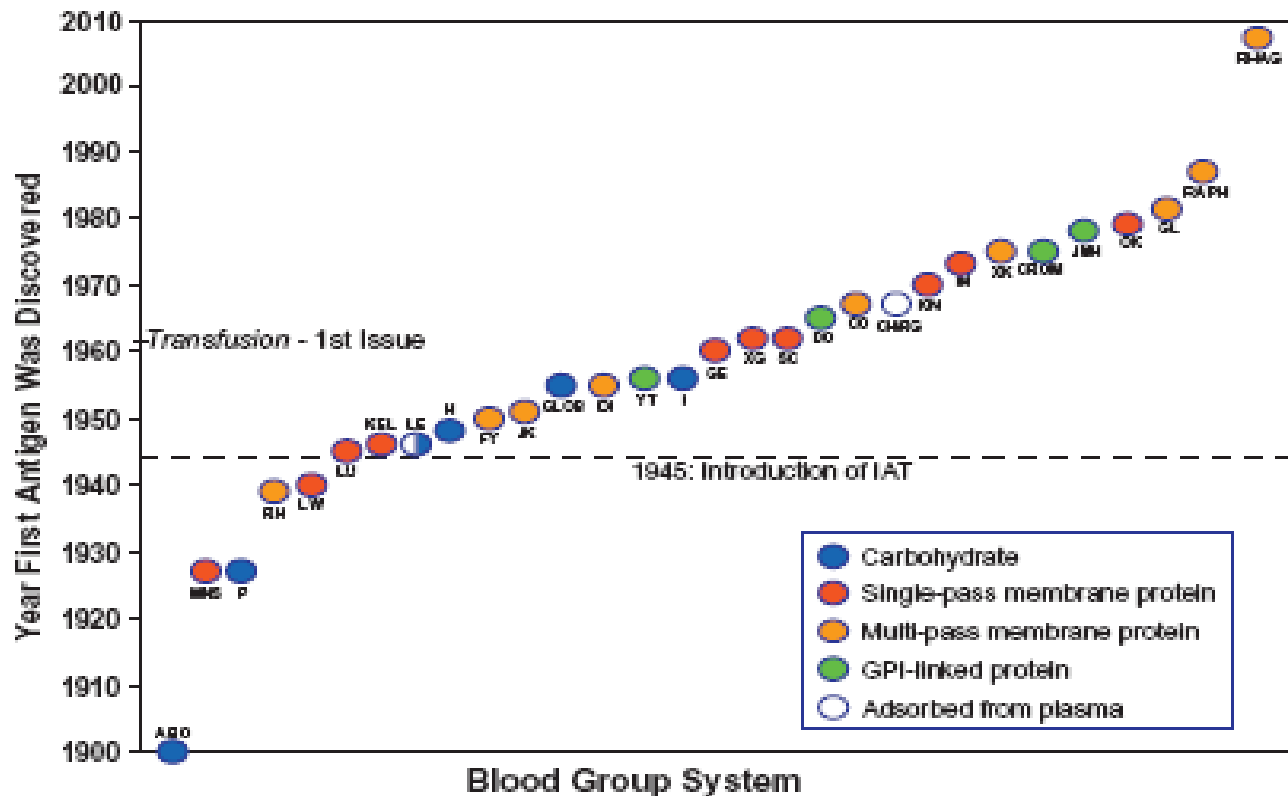


Fig. 1. Date of discovery or elucidation of blood group systems. Blood group systems are aligned according to the date of discovery of the first antigen in the system. The color represents the type of RBC membrane component that carries the antigens as defined in the figure. The dotted horizontal line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


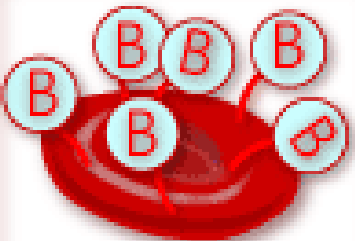

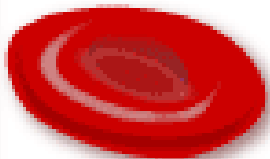

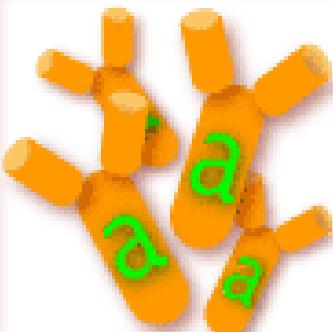
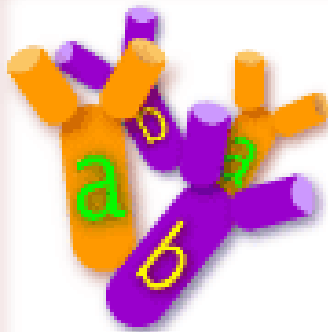
ABO KAN GRUP SİSTEMİ

- İlk bulunan ABO Kan grup sistemi transfüzyonda ve doku naklinde en 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**



Major ABO Kan Grupları

The ABO Blood System

Blood Type (genotype)	Type A (AA, AO)	Type B (BB, BO)	Type AB (AB)	Type O (OO)
Red Blood Cell Surface Proteins (phenotype)	 <p>A agglutinogens only</p>	 <p>B agglutinogens only</p>	 <p>A and B agglutinogens</p>	 <p>No agglutinogens</p>
Plasma Antibodies (phenotype)	 <p>b agglutinin only</p>	 <p>a agglutinin only</p>	<p>NONE.</p> <p>No agglutinin</p>	 <p>a and b agglutinin</p>

ABO Uyumsuz Hematopoietik Kök Hücre Nakli

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

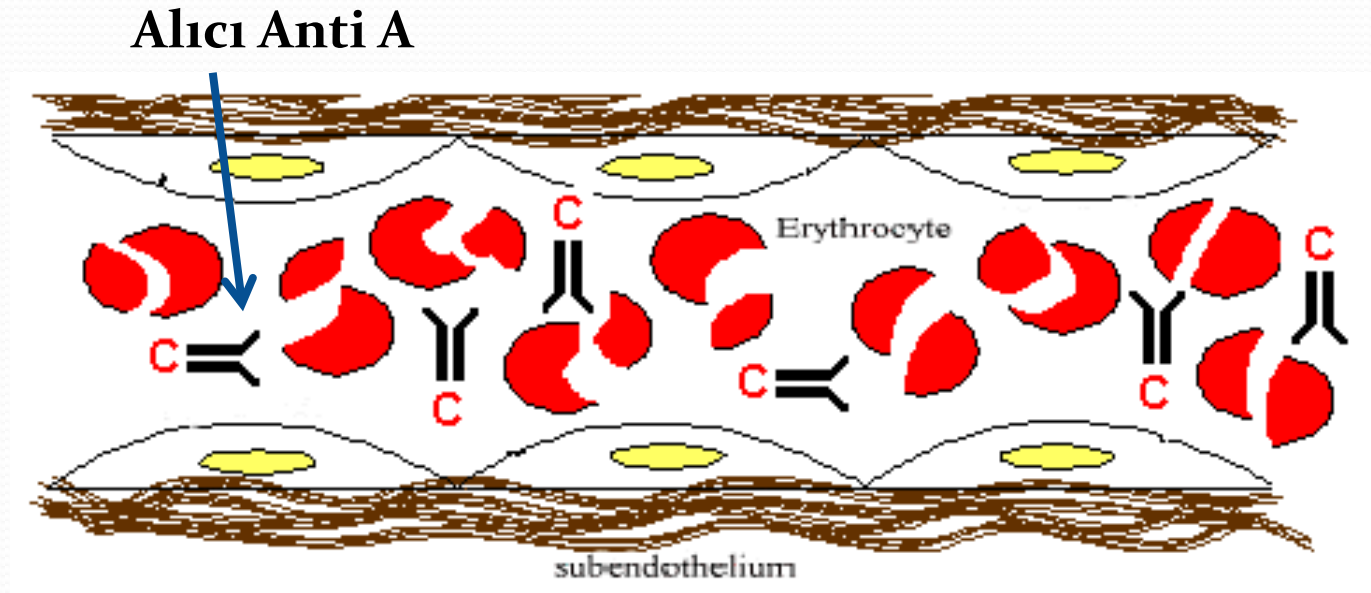
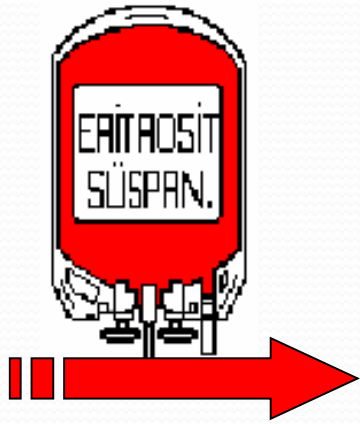
- Major uyumsuzluk
- Minör uyumsuzluk
- Major+minör uyumsuzluk

Sağkalım, GVHH üzerine etkisi yok

Ciddi hemolitik reaksiyonlar!!

Major uyumsuzluk

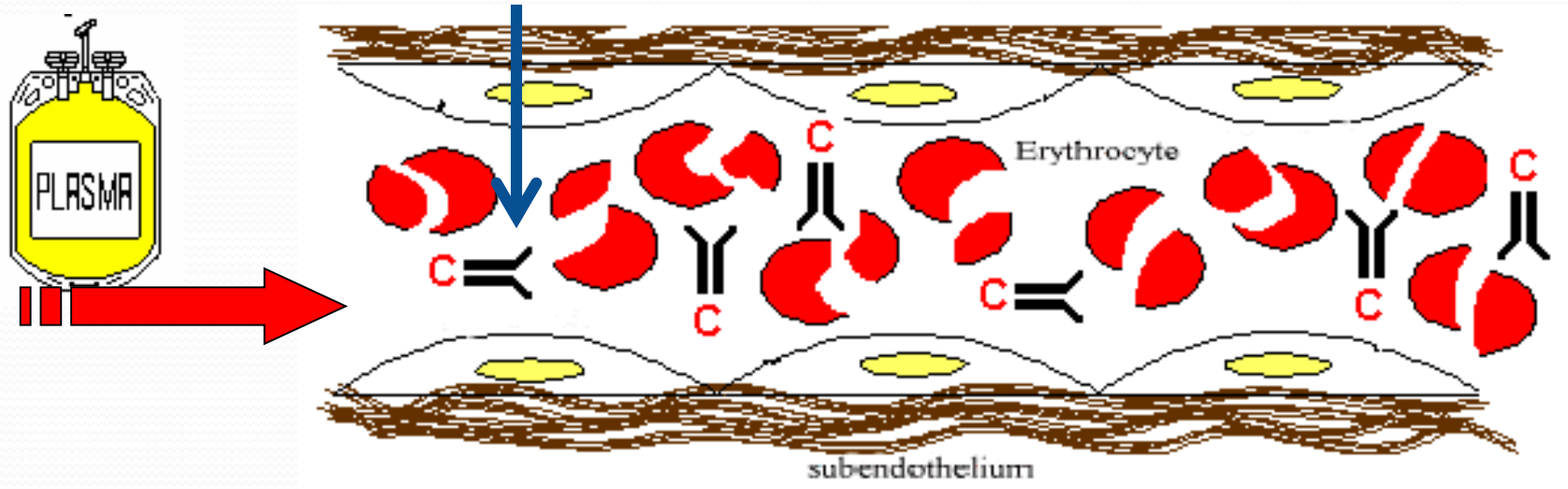
- Alıcının plazmasında verici eritrositlerine karşı anti-A, anti-B veya anti AB reaktif alloaglutininleri bulunur.
Örneğin alıcı O grubu, verici A grubu



Minor uyumsuzluk

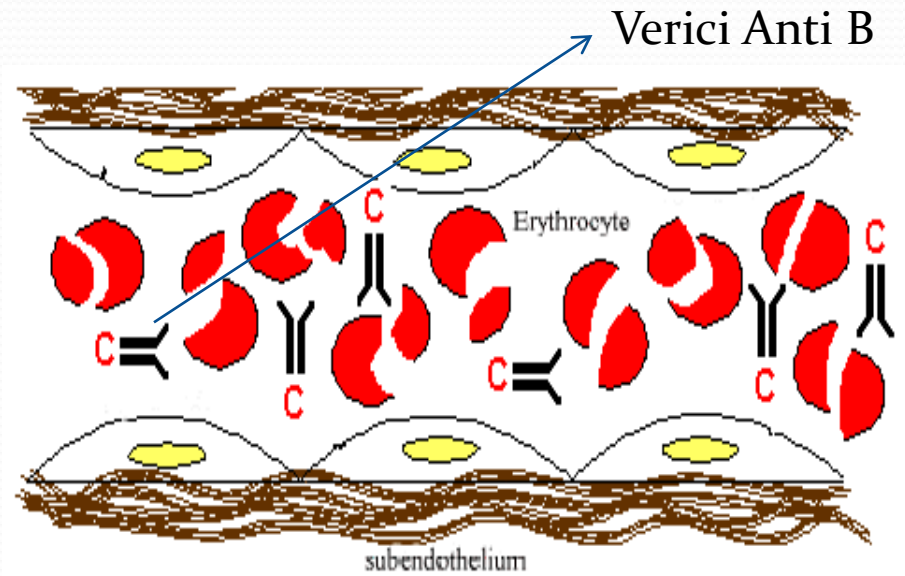
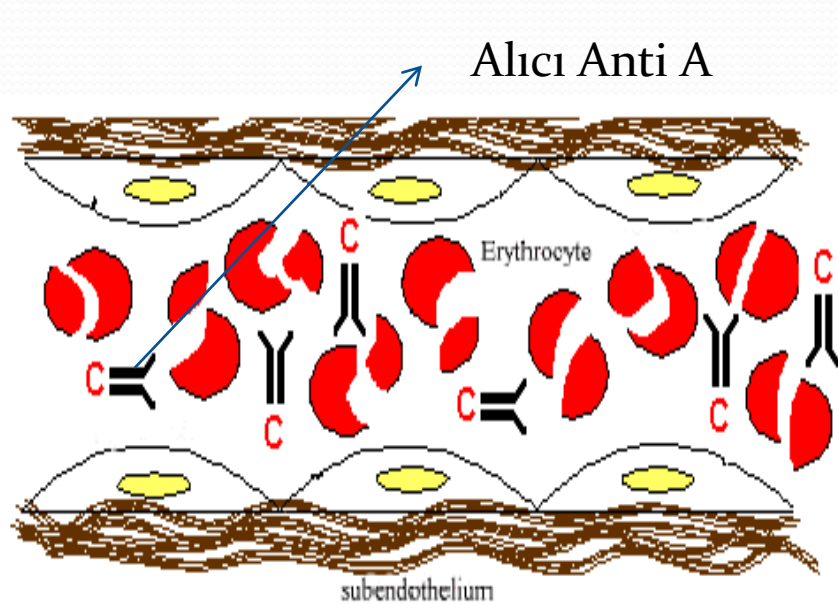
- Vericinin plazmasında alıcının eritrositleri ile reaksiyona giren anti-A, anti-B veya anti-AB alloaglutininleri bulunur.

Örneğin alıcı A grubu, verici O grubudur.



Çift yönlü uyumsuzluk

- Hem alıcı, hem verici plazmasında alloaglutininler bulunur.
Örneğin alıcı B grubu, verici A grubudur.



ABO Uyumsuzluk Sonuçları

- Nakilde başarısızlık olasılığı
- Antikorlar nakilden sonra 3-4 hafta kalabilir
- Zarar görmüş eritrosit ve prekürsörler
 1. Gecikmiş eritrosit engraftmanı
 2. Artmış eritrosit transfüzyon ihtiyacı
 3. Saf eritrosit aplazisi
- Post-transplant hemoliz

Post-Transplant Hemoliz

Örnek : Alıcı A Donör B

- Akut hemoliz : Alıcıdaki Anti B lerin verici B eritrositlerini hemolizi
- Subakut hemoliz 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

Transfüzyonlar ile bu reaksiyonları güçlendirmemek gerek !

Major Uyumsuzluk

Etyoloji

- Uyumsuz eritrosit transfüzyonu
- Alıcıda anti donör izoagglütinini
- Granülösit ve trombositlerde eksprese edilen AB antijenleri ile alıcı antikorlarının karşılaşması ile immatür kök hücre kaybı

Girişim / Uygulama

- Kök hücre ürününde eritrosit deplesyonu
- Tedavi edici plazma değişimi
- Eritropoetin uygulaması

Minör uyumsuzluk

Etyoloji

- Yüksek izoagglütininli donör plazması / düşük kan volümlü alıcı
- İzoagglutinin üreten yolcu lenfosit

Uygulama

- Kök hücre ürününde Plazma uzaklaştırma
- Nakil sonrası 5-10 günlerde hemoliz takibi (LDH;TKS;bil,DAT)

Major + Minör Uyumsuzluk

- Her iki uyumsuzlukta işlemlerin kombinasyonu



Biology of Blood and Marrow Transplantation

journal homepage: www.bbmt.org



Donor-to-Recipient ABO Mismatch Does Not Impact Outcomes of Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation Regardless of Graft Source



Sharat Damodar¹, Ryan Shanley², Margaret MacMillan², Celalettin Ustun², Daniel Weisdorf^{2,*}

¹ Mazumdar Shaw Medical Center, Narayana Health City, Bangalore, India

² University of Minnesota, Blood and Marrow Transplant Program, Minneapolis, Minnesota

ÇELİŞKİLİ SONUÇLAR



Biology of Blood and Marrow Transplantation

journal homepage: www.bbmt.org



ABO Mismatch Is Associated with Increased Nonrelapse Mortality after Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation

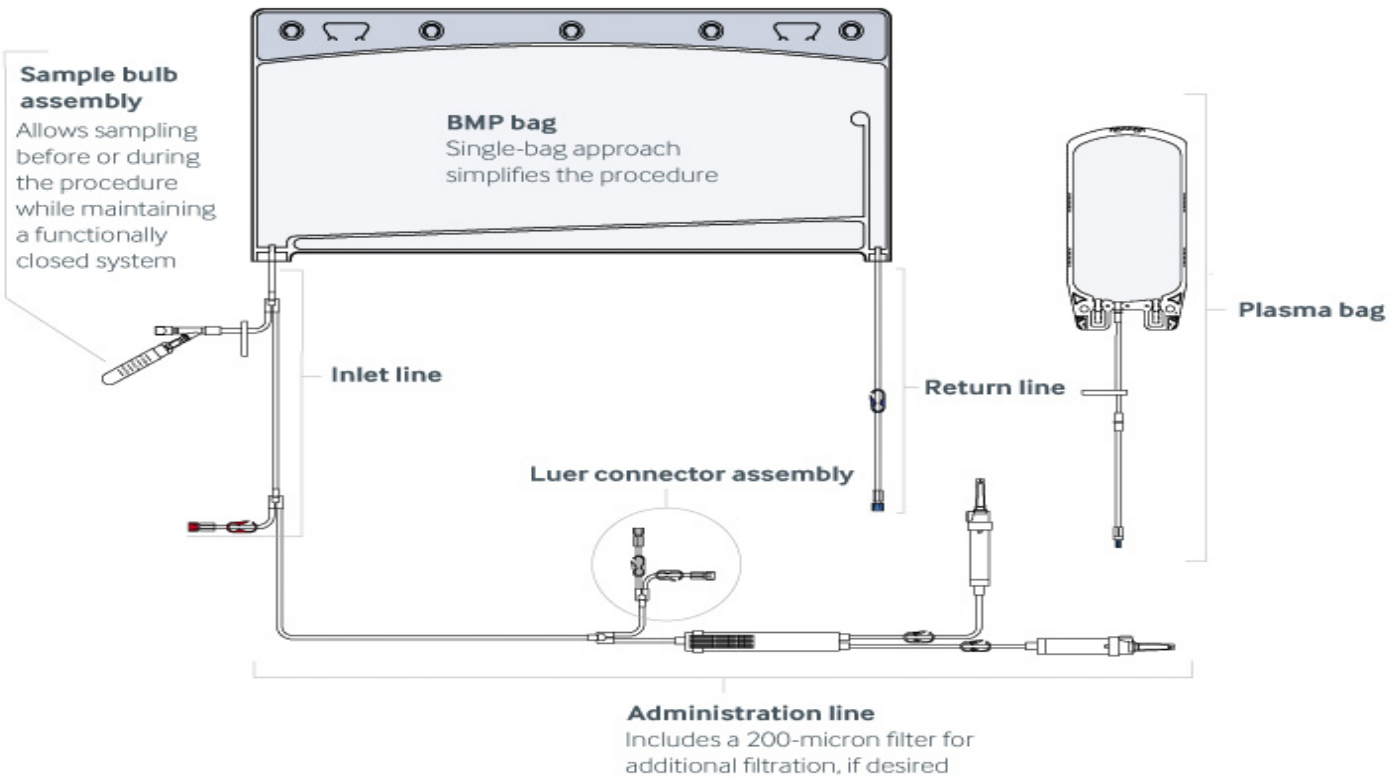


Aaron C. Logan¹, Zhiyu Wang², Kamran Alimoghaddam³, Ruby M. Wong², Tze Lai², Robert S. Negrin⁴, Carl Grumet⁵, Brent R. Logan⁶, Mei-Jie Zhang⁶, Stephen R. Spellman⁷, Stephanie J. Lee⁸, David B. Miklos^{4,*} on behalf of the Center for International Blood and Marrow Transplantation

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 .

Aferez



	COBE Spectra system	Spectra Optia system	p value	N
Pre Count				
WBC x 10 ⁹ /L	7.0 ± 4.9		NA	10
CD34+ cells/μL	58.0 ± 43.8		NA	4
Process Parameters				
Volume of whole blood pool (mL)	1,500 (500 to 2,500)		NA	10
Run time (min) (excluding plasma collection)	62.0 ± 20.9	55.0 ± 23.3	<0.05	10
Processing cycles	4.0 ± 0.8	5.0 ± 0.9	<0.05	10
Operator adjustments	23.0 ± 3.1	4.0 ± 2.0	<0.05	10
Collected Products				
MNC recovery (%)	91.0 ± 5.8	99.0 ± 2.6	<0.05	10
CD34+ recovery (%)	96.0 ± 10.5	97.0 ± 5.7	NS	4
Volume reduction (%)	93.0 ± 2.9	92.0 ± 1.5	NS	10
Volume (mL)	89.0 ± 31.3	107.0 ± 49.3	<0.05	10
RBC reduction (%)	98.0 ± 0.9	98.0 ± 0.4	NS	10
RBC volume (mL)	5.0 ± 1.3	5.0 ± 2.2	NS	10
PMN reduction (%)	79.0 ± 26.9	80.0 ± 26.9	NS	10
PMN content (x 10 ⁹)	0.4 ± 0.68	0.5 ± 0.79	NS	10
PMN % of white blood cells (WBCs)	8.0 ± 8.3	8.0 ± 7.3	NS	10
Platelet reduction (%)	63.0 ± 14.3	11.0 ± 5.0	<0.05	10

ERİTROSİT DEPLESYONU

HES

SEPAX

Density Gradient



Cells to be separated

Plasma/Medium/Plate

Mononuclear Cells

Red Cells/Granulocytes

Density cushion

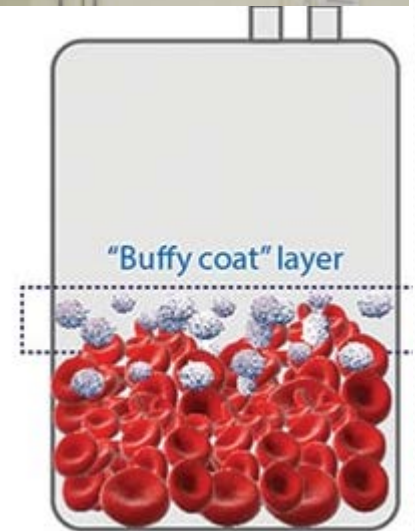


BEFORE

AFTER



"Buffy coat" layer



SEPAX

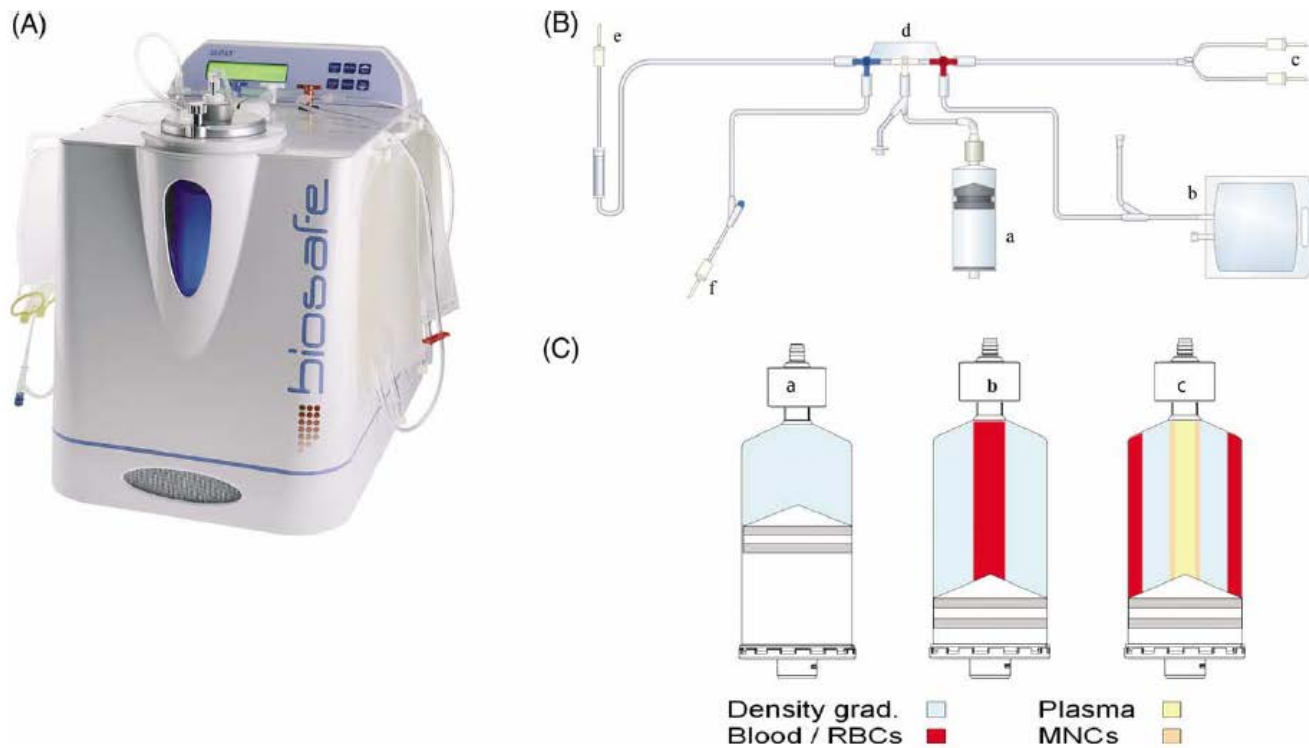


Figure 1. Principle of the Sepax cell-separating system. (A) The Sepax S-100 main processing unit allows automated MNC isolation by Ficoll density gradient-based separation (DGBS). (B) BM processing takes place in a functionally closed and sterile environment using the Sepax single-use Ficoll kit CS-900. (C) Ficoll-based separation principle.

ABO UYUMSUZLUĞU /SURVİ

Table 2

Effect of ABO Incompatibility on Recipient Survival and Incidence of Graft-versus-Host Disease

Study Authors	Year	Survival after ABO-Incompatible HCT Transplantation			Risk of Graft-versus-Host Disease
		Major	Minor	Bidirectional	
Kimura et al. [3]	2008	Decreased	Decreased	No difference	Increased with minor or major ABO mismatch
Helming et al. [13]	2007	No difference*	No difference*	No difference*	No difference*
Erker et al. [15]	2005	No difference	Decreased	Decreased	No difference
Kim JG et al. [12]	2005	No difference	No difference	No difference	No difference
Stussi et al. [14]	2002	Decreased	No difference	No difference	Increased with minor ABO mismatch
Benjamin et al. [18]	1999	Decreased†	Decreased†	No difference	No difference with minor or major mismatch
Bacigalupo et al. [19]	1988	–	–	–	Increased with minor ABO mismatch
Benisnger et al. [41]	1982	No difference	–	–	No difference with major ABO mismatch
Buckner et al. [17]	1978	–	No difference	–	No difference with minor ABO mismatch

RR indicates relative risk.

* Pediatric patients.

† Only in patients being treated for acute myeloid leukemia or myelodysplastic syndrome. A difference was not observed in a larger subset of patients who were treated for chronic myelogenous leukemia.

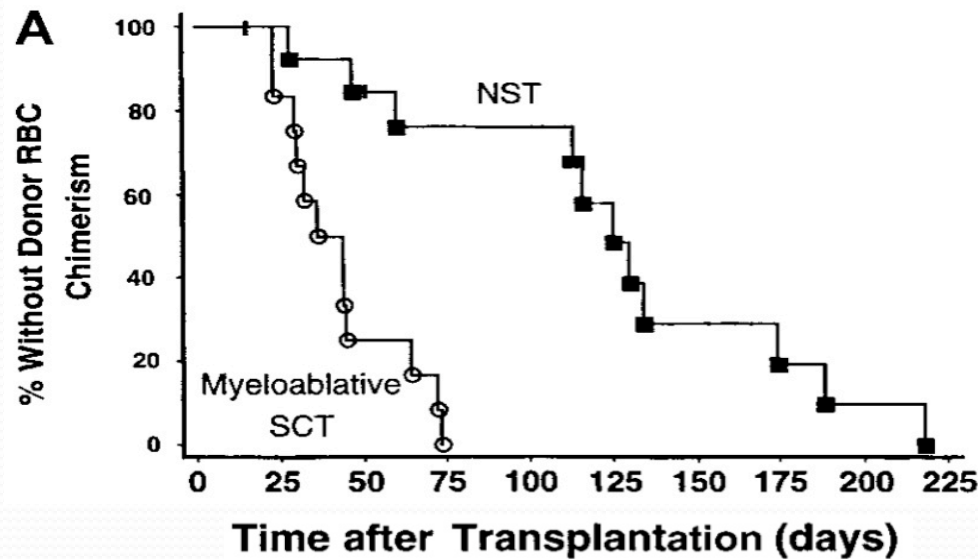
Nakil sonrası ABO değişim süreci

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 B)
 - İmmun baskılanma nedeniyle yavaş
 - Donör reverse grubuna yavaş geçiş
 - Genellikle zayıf
- Transfüzyon geçişi geciktirebilir

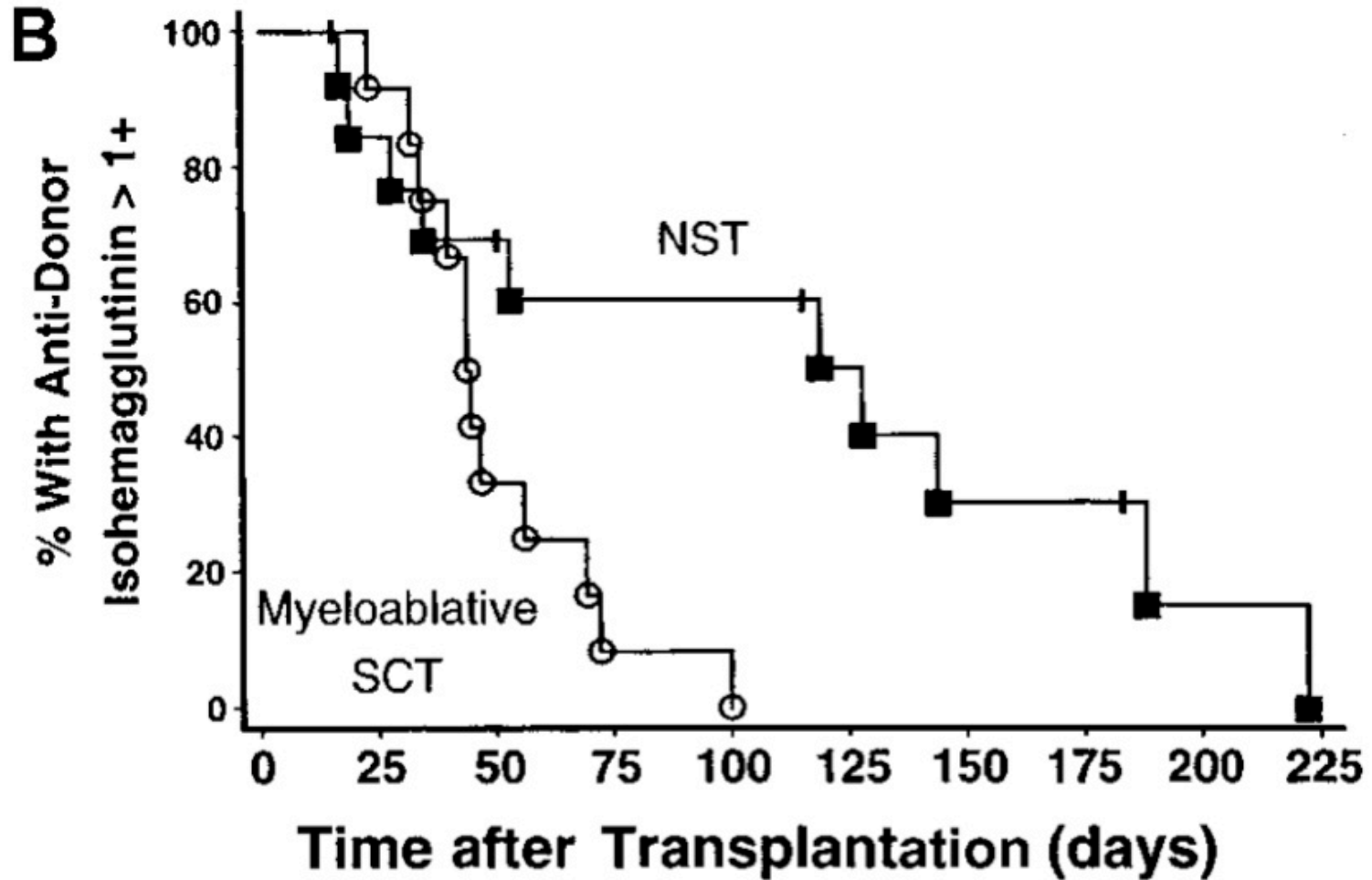
Izoagglütinler ve Eritrosit Yamanması

- 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

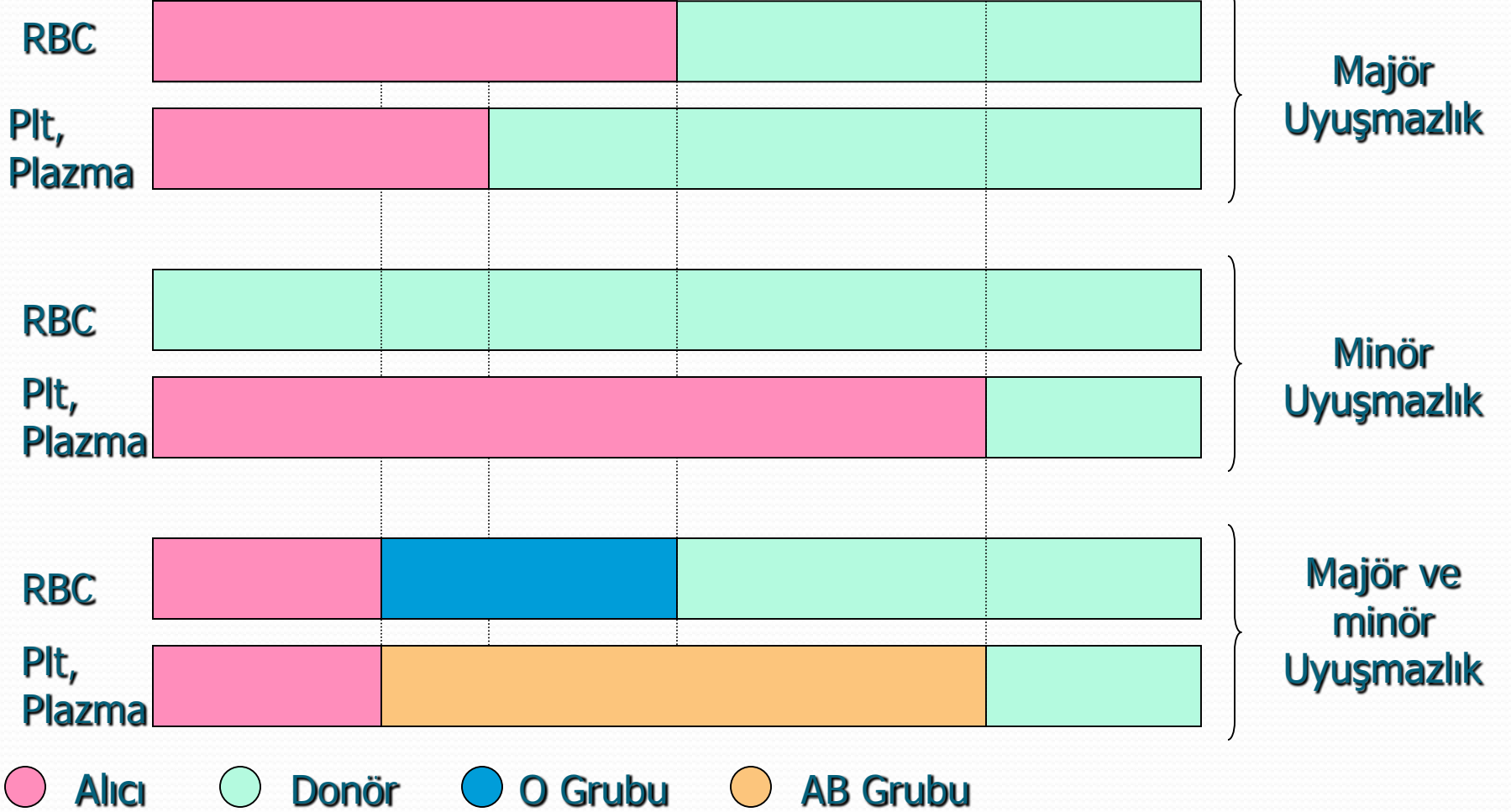
	Alıcı	Verici	Eritrosit/ Granülosit	Trombosit /Plazma
ABO Major	O	A	O	A,AB
	O	B	O	B,AB
	O	AB	O	AB
	A	AB	A,O	AB
	B	AB	B,O	AB
ABO Minör	A	O	O	A,AB
	B	O	O	B,AB
	AB	O	O	AB
	AB	A	A,O	AB
	AB	B	B,O	AB
ABO Major/ Minör	A	B	O	AB
	B	A	O	AB

KİT

Hazırlama
rejimi

ABO antikorlarının
kaybolması ve DC
testinin
negatifleşmesi

Alıcı
eritrositlerinin
kaybolması



Ne zaman donör kan grubuna geçelim

1. Sadece donör tip kan grubu antijenleri varlığında
2. 120 gün kan transfüzyonu yoksa
3. %100 moleküler çalışmalı ile donör kimerizmi

ABO UYUMSUZ KÖK HÜCRE NAKLİNE YAKLAŞIM

DEĞERLENDİRME

- ABO / Rh tayini DAT ve İAT ile uyumsuzluğun tip tayini
- Transfüzyon Merkezi/Klinik/İşleme Ünitesi İletişim Toplantısı

KÖK HÜCRE ÜRÜN İŞLEME

- Kök hücre kaynağı, miktarı, kök hücre dozu
- Eritrosit depleasyonu, plazma depleasyonu,

ABO UYUMSUZ KÖK HÜCRE NAKLİNE YAKLAŞIM

HASTA YÖNETİMİ

- Takip planının yapılması
- Yapılacak testlerin ve zamanlamanın yapılması
- Hastanın takibi
- Saf eritrosit aplazi gelişim takibi

Sonuç

- Klinikte görülen(hemoliz, gecikmiş yamanma, saf eritrosit aplazisi), nedeniyle alıcı/ verici uygun kan transfüzyonu önemlidir
- Transfüzyon Merkezi ile iyi bir işbirliği gerekir
- Kayıtlara Elektronik uyarı konulmalıdır
- Hastanın poliklinik takibinde kan grubu değişimi izlenmelidir



29 EKİM

CUMHURİYET BAYRAMIMIZ
KUTLU OLSUN

"Ne Mutlu Türküm Diyene"

TEŞEKKÜRLER

