

Hematopoietik Kök Hücre Nakli Yapılan Erişkin Orak Hücre Hastalarında HLA Uyumlu Aile İçi Donör Bulma Sıklığı, HLA Alel Tiplerinin Nakil Sonuçları Bakımından Değerlendirilmesi

Mutlu KASAR^{1,a}, Suheyl ASMA², Mahmut YERAL¹, Cem KİS¹, Duygu Nurdan AVCI¹, Osman ŞAHİN¹, Miray KAVUZLU³, Bilkay BAŞTÜRK⁴, Çiğdem GEREKLİOĞLU⁵, Hakan ÖZDOĞU¹, Can BOĞA¹

¹Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Adana, Türkiye

²Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Aile Hekimliği Anabilim Dalı, Adana, Türkiye

³Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Doku Tipleme Laboratuvarı, Adana, Türkiye

⁴Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, İmmünoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

⁵Çukurova Üniversitesi, Aile Hekimliği Anabilim Dalı, Adana, Türkiye

ÖZ

Amaç: Allojeneik hematopoietik kök hücre nakli (AHKHN), orak hücre hastalığı (OHH) için tek küratif tedavi seçeneği olmasına rağmen HLA uyumlu sağlıklı aile içi donör %25'den daha az bir oranda bulunabilmektedir. Bu çalışmada, Doğu Akdeniz Bölgesinde yaşayan erişkin OHH olan hastalar arasında HLA uyumlu aile içi donör bulma sıklığının tespiti, sık görülen HLA alel gruplarının belirlenmesi ve literatürde yüksek riskli olarak belirtilen alellerin nakil sonuçları üzerine etkisinin değerlendirilmesi planlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Retrospektif, tek merkezli kayıt çalışmamızda AHKHN planlanan 216 OHH hastası ve ailesi için düşük yoğunluklu tiplleme ile HLA taraması yapılmıştır. Nakil yapılan 43 hastaya prosedür öncesi yüksek çözünürlüklü tiplleme ile doğrulama yapılmıştır.

Bulgular: Toplam 216 hastanın 107'sinde (%49.5) HLA tam uyumlu aile içi donör bulundu ve ortalama yaşları 31 y (aralık,17-45) olan 43 hastaya AHKHN uygulandı. En sık görülen sınıf I aleller HLA-A*02, HLA-B*35 HLA-C*04, sınıf II aleller HLA-DRB1*11, HLA-DQB1*03 idi. Bir yıllık genel sağkalım ve hastaliksız sağkalım %97.7 idi. HLA-B*51, HLA-C*14 ve HLA-DRB1*11 alelleri taşıyan grup ile taşımayan grubun graft versus host hastalığı, mortalite ve yaşam süreleri istatistiksel olarak benzer bulunmuştur (p >0.05).

Sonuç: Bölgemizde aile içi HLA tam uyumlu sağlıklı donöre ulaşma sıklığı literatüre göre yüksek bulundu. Literatürde nakil sonuçlarına olumsuz etkileri bildirilen HLA-B*51, HLA-C*14 ve HLA-DRB1*11 alellerinin nakil sonuçlarımızın üzerine olumsuz bir etkisi gözlenmemiştir. Bu durumun, hastaların homojen bir etnik gruba ait olması, hazırlama rejiminde kullanılan anti-timositik globülin ve nakil sonrası siklofosfamid ile aşılmiş olabileceği düşünüldü.

Anahtar Sözcükler: Orak Hücre Hastalığı, Allojenik Hematopoietik Kök Hücre Nakli, Hla Uyumlu Kardeş Donör, İnsan Lökosit Antijeni.

ABSTRACT

The Frequency of Finding HLA-Matched Family Donors and the Evaluation of HLA Allele Types for Transplant Outcomes in Adult Sickle Cell Anemia Patients Undergoing Hematopoietic Stem Cell Transplantation

Objective: Although allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (Allo-HSCT) is the only curative treatment option for sickle cell disease (SCD), healthy HLA-matched family donors can be found in less than 25% of patients. This study aims at detecting the frequency of finding HLA-matched family donors, evaluating the frequent HLA allele types, and the influence of high-risk alleles on transplant outcomes in adult SCD patients in the Eastern Mediterranean Region.

Material and Method: In this retrospective, single-center registry study, family HLA screening was done with low-intensity typing for 216 SCD patients and families. Pre-transplant confirmation was done with high-resolution typing for 43 patients who underwent HSCT.

Results: A HLA full-matched family donor was found in 107 out of 216 patients (49.5%) and 43 patients with a median age of 31 (range 17-45) underwent allo-HSCT. The most common class I alleles were HLA-A*02, HLA-B*35, and HLA-C*04, and class II alleles were HLA-DRB1*11 and HLA-DQB1*03. One year of overall survival and disease-free survival was 97.7%. Graft versus host disease, mortality, and survival rates were found to be similar between the groups with or without HLA-B*51, HLA-C*14, and HLA-DRB1*11 alleles (p >0.05).

Conclusion: The frequency of reaching a full-matched family donor was higher in our region than in the literature. The alleles that were reported to have negative effects on transplant, HLA-B*51, HLA-C*14, and HLA-DRB1*11, were observed not to have a negative effect on our transplant outcomes. This was suggested to have been achieved through patients' coming from a homogenous ethnicity, anti-thymocyte globulin-containing conditioning regimen, and post-transplant cyclophosphamide.

Keywords: Sickle Cell Disease, Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation, HLA-Matched Sibling Donor, Human Leukocyte Antigen.

Bu makale atıfta nasıl kullanılır: Kasar M, Asma S, Yeral M, Kis C, Avcı DN, Şahin O, Kavuzlu M, Baştürk B, Gereklioğlu Ç, Özdoğu H, Boğa C. Hematopoietik Kök Hücre Nakli Yapılan Erişkin Orak Hücre Hastalarında HLA Uyumlu Aile İçi Donör Bulma Sıklığı, HLA Alel Tiplerinin Nakil Sonuçları Bakımından Değerlendirilmesi. *Firat Tıp Dergisi* 2024; 29(3): 142-147.

How to cite this article: Kasar M, Asma S, Yeral M, Kis C, Avcı DN, Şahin O, Kavuzlu M, Basturk B, Gereklioglu Ç, Ozdogu H, Boga C. The Frequency of Finding HLA-Matched Family Donors and the Evaluation of HLA Allele Types for Transplant Outcomes in Adult Sickle Cell Anemia Patients Undergoing Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Firat Med J* 2024; 29(3): 142-147.

ORCID IDs: M.K. 0000-0003-3856-7005, S.A. 0000-0001-5335-7976, M.Y. 0000-0002-9580-628X, C.K. 0000-0001-7423-7180, D.N.A. 0000-0001-7328-2422, O.Ş. 0000-0001-5008-5004, M.K. 0000-0002-9288-942X, B.B. 0000-0002-8784-1974, Ç.G. 0000-0003-3556-9865, H.Ö. 0000-0002-8902-1283, C.B. 0000-0002-9680-1958

^aYazışma Adresi: Mutlu KASAR, Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Adana, Türkiye

Tel: 0322 327 2727

Geliş Tarihi/Received: 29.07.2022

e-mail: drmkasar@hotmail.com

Kabul Tarihi/Accepted: 05.04.20233

Orak hücre hastalığı (OHH) β -globulin zincirindeki nokta mutasyonuna bağlı olarak 6. pozisyonundaki glutamik asitin valinle yer değiştirmesi sonucu hemoglobin S oluşması ile karakterizedir (1). Dünyada yılda yaklaşık 300.000 OHH olan çocuk doğumu gerçekleşmektedir (2, 3). Hemoglobinopatiler tüm dünyada olduğu gibi Türkiye'de de önemli sağlık ve sosyal problemler yaratmaktadır. Ülkemizde toplam 1200 civarında OHH olup, Sağlık Bakanlığı ve Ulusal Hemoglobinopati Konseyinin verilerine göre hemoglobin S taşıyıcılığı Adana'da %10, Antakya'da %10.5, Mersin'de %13.6, Antalya'da %2.5, Diyarbakır'da %0.5, Muğla'da %0.5 civarındadır (4, 5, 6). Orak hücre hastalığında uygulanan tedaviler semptomları ve komplikasyonları önlemeye yöneliktir. Gen uygulamaları henüz araştırma aşamasında olup AHKHN bilinen tek küratif tedavi yöntemidir. Özellikle yaşla beraber artan organ hasarları, tedaviye sınırlı erişim ve sağlıklı tam uyumlu akraba donör bulma zorluğu AHKHN yapısını kısıtlamaktadır (7). Erişkin yaş grubu nakillerinde Nonmyeloablative hazırlık rejimlerin kullanımı başarılı sonuçların elde edilmesini sağlamıştır (8, 9). Yapılan çalışmalarda bazı alel tiplerinin nakillerde trombotik mikroangiopati, sitomegalovirüs enfeksiyonu ve greft versus host hastalığı (GVHH) açısından yüksek risk oluşturduğu bildirilmiştir (10, 11, 12). Ancak OHH olanlarda bu konu ile ilgili veriler yetersizdir.

Bölge, Irk ve etnik yapılaraya göre toplumda HLA tam uyumlu verici bulma oranı değişkenlik göstermektedir. Nakil planlanan OHH hastalarına HLA tam uyumlu akraba donör bulma oranı %25'in altındadır (13, 14). Özellikle erişkin yaş grubundaki OHH hastaları için veriler oldukça kısıtlıdır.

Homojen bir etnik kökenden gelen ve akraba evliliklerin sık yaşandığı OHH hastalarında, aile içinden HLA tam uyumlu donör bulma olasılığının beklenenden yüksek olması beklenir. Bu çalışmada AHKHN planlanan erişkin OHH olgularında, aile içi taramada HLA tam uyumlu donör bulma sıklığının tespiti, verici adaylarında en sık görülen HLA alel tiplerinin belirlenmesi ve literatürde GVHH için yüksek risk oluşturduğu belirtilen HLA-DRB1*11, HLA-B*51 ve/veya HLA-C*14 alel tiplerinin GVHH ve nakil gidişatı üzerine etkisinin değerlendirilmesi planlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Hasta ve metod

Geriye dönük, tek merkez kayıt çalışmamızda Kasım 2012 ile Mayıs 2021 tarihleri arasında takip edilen ve AHKHN amaçlı HLA doku taraması yapılan 216 OHH hastasının verileri incelenmiştir.

Merkezimizde standart uygulama prosedürlerine göre HLA tam uyumlu donör bulunmaması durumunda aile soy ağacı incelenerek genişletilmiş aile taraması yapılmaktadır. Yaşı 55 üzerinde olanlar, OHH açısından homozigot olanlar, performansı durumu ECOG >2 ve uluslararası ve ulusal kılavuzlara göre donör olma

kriterlerini taşımayanlar tarama kapsamı dışında bırakılmaktadır.

Kayıtlar Uluslararası akreditasyon (The Joint Accreditation Committee ISCT-Europe & EBMT) koşullarını sağlayan Başkent Üniversitesi Adana Erişkin Kemik İliği Nakli Merkezinin kullandığı PRANA (Monad, Ankara) Elektronik Sağlık Kayıt Sisteminden toplandı. Kayıtların doğruluğu kayıt kontrol grubu tarafından denetlenmektedir.

Bu çalışma Başkent Üniversitesi Tıp ve Sağlık Bilimleri Araştırma Kurulu tarafından onaylanmış (Proje no: KA22/270) ve Başkent Üniversitesi Araştırma Fonunca desteklenmiştir.

Ulaşım noktaları

HLA tam uyumlu aile içi donör bulma sıklığı ve sık görülen HLA alel tiplerinin belirlenmesi birincil ulaşım noktasını oluşturdu. Literatür verilerinde yüksek riskli olarak değerlendirilen HLA-B*51, HLA-C*14 ve HLA-DRB1*11 alelleri ile nakil sonrası gelişen akut GVHH, Kronik GVHH, hastaliksız yaşam ve genel yaşam oranları arasındaki ilişki değerlendirildi. Elde edilen veriler ikincil ulaşım noktası olarak kabul edildi.

Nakil protokolü

Nakile alınan tüm hastalara nonmyeloablative hazırlama rejimi olan modifiye Johns Hopkins protokolü (Bu 3.2 mg/kg, Fludarabin 150 mg/m², ATG 30 mg/kg ve TBI 200 cGy) uygulanmıştır (15). İmmünesupresif tedavi olarak Nakil sonrası 3 ve 4 günlerde siklofosfamid, 100. güne kadar MMF ve 1 yıla kadar sirolimus uygulanmıştır. Akut GVHH glusberg skalasına (16) göre ve kronik GVHH ise NIH skalasına göre değerlendirilmiştir (17).

Analizler

Doku gruplarının taranması için; HLA-A, -B, -C, -DRB1 ve -DQB1 için diziye özgü primerler (SSP) ve/veya diziye özgü oligonükleotitler (SSO-P) yöntemleri kullanılarak düşük çözünürlüklü doku tiplene yapıldı. Nakil öncesi donör ve hastadan doğrulama için yeni örnekten doku tiplene çalışıldı. Ebeveyn taraması ile HLA genotipi belirlenemezse veya kardeş dışı donörler için nakil öncesi doğrulama için sekans bazlı tiplene (SBT) ve/veya yeni nesil sekanslama (NGS) yöntemleri kullanılarak yüksek çözünürlüklü doku tiplene yapıldı. HLA doku tiplene için çalışılan tüm yöntemler Avrupa İmmünojenetik Federasyonu (EFI: European Federation for Immunogenetics) tarafından akredite Başkent Üniversitesi Adana Dr. Turgut Noyan Uygulama ve Araştırma Merkezi Doku Tiplene Laboratuvarında çalışıldı.

İstatistik

Aile içi HLA tam uyumlu bulunan donörler ve toplam tarama yapılan donör adayları dikkate alınıp yüz ile çarpılarak sıklık hesaplandı. Benzer şekilde tüm taranan HLA alel tipleri dikkate alınarak literatürde olumsuz gidiş ile ilişkili alel tiplerinin sıklığı hesaplandı. Olumsuz gidiş ile ilişkilendirilen alel tipleri HLA-B*51 ve/veya HLA-C*14 ve/veya HLA-DRB1*11 olarak tanımlandı (10, 11). Olumlu ve olumsuz HLA alel

gruplarının 1 yıllık genel yaşam, hastaliksız yaşam, aGVHH ve kGVHH, hastalık dışı mortalite analizi Ki kare testi ile yapıldı. $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Merkezimizde Kasım 2012-Mayıs 2021 tarihleri arasında 216 OHH hastanın HLA doku grubu çalışılmıştır. Bu hastalarda toplam 18 HLA-A, 27 HLA-B, 14 HLA-C, 14 HLA-DRB1 ve 5 adet HLA-DQ aleli belirlendi. Alellerin sıklıklarına göre dağılımı tablo 1’de verilmiştir.

Tablo 1. Aile için HLA uyumlu donör dağılımı.

| | n (%) |
|-------------------|------------|
| Toplam hasta | 216 |
| Donörü olan hasta | 107 (49.5) |
| Donör dağılımı | |
| Kardeş | 100 (93.4) |
| Anne | 5 (4.6) |
| Baba | 3 (2.8) |
| Kuzen | 1 (0.9) |

En sık görülen sınıf I alellerin HLA-A*02 (%35.6), HLA-B*35 (%32.4) HLA-C*04 (%36.1), sınıf II alellerin HLA-DRB1*11 (%48.6), HLA-DQB1*03 (%72.3) olduğu bulunmuştur.

Çalışmaya dahil edilen 216 erişkin OHH hastasının 107’sinde (%49.5) HLA-identik aile içi donör bulunmuştur. Bulunan donörlerden 98’i (%91.6) kardeş, 5’i (%4.7) anne, 3’ü (%2.8) baba ve 1(%0.9) tanesi kuzendi.

Yaşları ortanca 31y (aralık,17-45) olan 43 OHH hastasına, HLA uyumlu aile içi donörden AHKHN uygulandı. Nakil yapılan hastaların 39’unda (%91) kök hücre kaynağı olarak HLA tam uyumlu kardeş ve kalan 4 (%9) hastaya HLA tam uyumlu ebeveynler (3 baba, 1 anne) kullanılmıştır. Donörlerin 18’i (%42) Hgb S taşıyıcı durumunda idi. Bir yıllık genel sağkalım ve hastaliksız sağkalım %97.7 idi. Bir hasta ilk yüz günde akut GVHH nedeni ile kaybedildi (Tablo 2).

Tablo 2. Hasta ve donöre ait klinik ve nakil sonuçları.

| | n (%) |
|-------------------------------------|-------------------|
| Kadın | 15 (35) |
| Erkek | 28 (65) |
| Hasta ortalama yaş, yıl | 31 (aralık 17-45) |
| Donör ortalama yaş, yıl | 33 (aralık 8-58) |
| Donör hemoglobin fenotipi | |
| Hgb AA | 25 (58) |
| Hgb SA | 18 (42) |
| Genel sağ kalım, 1 yıl | 42 (97.7) |
| Hastaliksız sağ kalım, 1 yıl | 42 (97.7) |
| 100 günde aGVHH | |
| Derece II-IV | 3 (7.0) |
| Derece III-IV | 1 (2.7) |
| 1 yılda kGVHH | |
| Sınırlı | 2 (4.6) |
| Yaygın | 0 |

aGVHH; akut graft versus host hastalığı; kGVHH; kronik graft versus host hastalığı.

Yüksek riskli olduğuna dair yayınlar bulunan HLA alel tiplerinden 24 hastada HLA-DRB1*11, 12 hastada HLA-B*51 ve/veya 4 hastada HLA-C*14 saptanmıştır. Yüksek riskli alel saptanan toplam hasta sayısı 33’tür. Bu grupta evre II-IV akut GVHH 3 hastada (%9) ve sınırlı kronik GVHH 2 hastada (%6) görülmesine rağmen hastalarda klinik gidiş arasında farklılık tespit edilmedi. Hastaliksız yaşam ve genel yaşam oranları açısından her iki grup arasında anlamlı fark yoktu ($p > 0.05$) (Tablo 3).

Tablo 3. Olumsuz HLA alellerinin nakil gidiş parametrelerine etkisi.

| Nakil gidiş parametreleri | Olumsuz HLA aleli var (n: 33) | Olumsuz HLA aleli yok (n: 10) | P |
|----------------------------|-------------------------------|-------------------------------|------|
| 1. yılda genel yaşam | 33(100) | 9(90) | 0.6 |
| 1. yılda hastaliksız yaşam | 33(100) | 9(90) | 0.6 |
| 1. yılda mortalite | 0 | 1(10) | 0.83 |
| Grade II-IV aGVHH | 3 (9) | 0 | 0.85 |
| 1. yılda sınırlı kGVHH | 2(6) | 0 | N/A |
| 1. yılda yaygın kGVHH | 0 | 0 | N/A |
| Graft reddi | 0 | 0 | N/A |

aGVHH; akut graft versus host hastalığı, kGVHH; kronik graft versus host hastalığı.

Gruplarda sayının düşük olması ya da gelişmemesi nedeni ile kronik GVHH ve graft reddi ile ilişkili analiz yapılamamıştır.

TARTIŞMA

Allojeneik hematopoetik kök hücre nakli OHH için mevcut tek iyileştirici tedavidir. Busulfan ve siklofosfamid dahil olmak üzere ablatif hazırlama rejimleri ile HLA uyumlu, akraba donörden kemik iliği ve kordon kanı kullanılarak gerçekleştirilen AHKHN, pediatrik hastalarda >%90 oranında küratif olarak başarılı sonuçlar vermiştir (18, 19). Buna karşılık, yetişkinlerde gelişmesi muhtemel organ hasarlarının dezavantajı nonmyeloablatif hazırlama rejimlerin uygulanması ile aşılmıştır (9, 15, 20).

Hastalığın inflamatuvar doğası ve komorbiditeleri, nakil ilişkili riskler ve donör bulma güçlüğü nakil önündeki zorluklar olarak durmaktadır (21). Bu risklerin minimuma indirilmesi için en ideal donör HLA tam uyumlu kardeş donördür (22, 23).

Dünyada aile içi donör bulma oranı küçülen aile yapısı nedeni ile %30 un altındadır (24, 25). Akraba evliliklerinin sık olduğu topluluklarda ise HLA uyumlu aile içi donör bulma oranı %60-80 aralığında bildirilmektedir (26, 27, 28). Literatürde orak hücre hastalığı olan erişkinlerde donör bulma sıklığı ile ilgili veriler eksiktir. Çalışmamızda nakil planlanan erişkin OHH grubunda HLA tam uyumlu donör bulma oranı %49.5 olarak tespit ettik. Donör taramasında OHH hastaların kardeşlerinin bir kısmının da dışlandığı göz önünde bulundurulduğunda, bu oran dünyadaki birçok topluma göre yüksektir. Literatürden daha yüksek olan donör bulma oranımız bölgemizde etnik grupların kültürel özellikleri ve dini inançları nedeniyle akraba evliliklerinin sık görülmesi ve dolayısıyla bu etnik grupların kendi içlerinde görece homojen bir yapıya sahip olması ile açıklanabilir. Bu da küratif olabilecek bu tedavinin uygulama-

nabilirliği açısından avantaj yaratmaktadır. Çalışmamızda %8.4 oranında kardeş dışı tam uyumlu donör (ebeveyn ve kuzen) tespiti göze çarpmaktadır. Bu da genişletilmiş aile taramasının önemini göstermektedir. Pediatrik yaş grubunda HLA uyumlu donör bulunup nakile gitme oranı klinik endikasyonlar, ebevyenlerin rızası, psikososyal ve ekonomik nedenlerden dolayı %1-14'lere kadar inmektedir (29, 30). Çalışmamızda AHKHN endikasyonu olup donör taraması yapılan 216 hastanın 107'sinde tam uyumlu donör bulunmuştur. Vericinin onay vermemesi, standart uygulama prosedürlerine göre ek problemlerden dolayı donörün dışlanması ya da hastada nakile engel olabilecek bir durumun saptanması gibi nedenlere bağlı olarak sadece 43 hastaya AHKHN işlemi uygulanmıştır. Bu %19.9'lük nakile alınma oranı pediatrik yaş grubuna gruba göre göre daha yüksektir.

Allojenik hematopoetik kök hücre nakli sonrası bir yıllık genel sağkalım ve hastaliksız sağkalım %97.7 oldu. Bu bulgular OHH olan erişkin hastalarda aile içi donörden yapılan AHKHN'nin hasta ve donörler için güvenli bir tedavi olduğunu düşündürdü.

İnsan genomunun en polimorfik genleri olan HLA sınıf I ve II'nin, transplant güvenliği açısından popülasyondaki alel frekanslarının bilinmesi önem taşımaktadır. Yapılan çalışmalarda bazı immunojenik özelliği yüksek olan alellerin GVHH, graft kaybı, yüksek mortalite oranı ve bazı enfeksiyonlar ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. HLA-DRB1*11 ile nakil sonrası gelişen trombotik mikroanjyopati, HLA-DRB1*09 ile sitomegalovirüs enfeksiyonu arasındaki bağlantı gösterilmiştir (10, 12). Hasta ve/veya donör de HLA-B*51 ve hasta HLA-C*14 alellerinin bulunmasının ileri evre akut GVHH gelişiminde önemli bir faktör olduğu gösterilmiştir (11). Bu nedenle HLA antijenlerinin OHH'daki dağılımını ve sıklığını bilmek önemlidir.

Çalışmamızda donör taraması yapılan 216 OHH hastasında HLA alel sıklığı ve dağılımını değerlendirdiğimizde, toplam 18 HLA-A, 27 HLA-B, 14 HLA-C, 14 HLA-DRB1 ve 5 farklı HLA-DQ alel grubu belirledik.

En sık görülen sınıf I alellerin HLA-A*02, HLA-B*35 HLA-C*04, sınıf II alellerin HLA-DRB1*11, HLA-DQB1*03 olduğu bulundu. Sonuçlar daha önce bölgede yapılan diğer hastalık grupları ile benzerdi (31). Yüksek riskli HLA-DRB1*11, HLA-B*51 ve/veya HLA-C*14 alelleri ile morbidite ve mortalite açısından değerlendirme yapıldı (Tablo 3). Yüksek riskli HLA alellerine sahip 33 hasta ile sahip olmayan 10 hasta arasında hastaliksız yaşam, genel yaşam, mortalite açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Yüksek riskli HLA içeren grubun örnek büyüklüğünün yetersiz olması GVHH ve graft kaybı ile ilgili net bir istatistiksel yorum yapılmasını güçleştirmektedir. Ancak hastaların hiçbirinde GVHH, graft kaybı yaşanmadığı göze çarpmaktadır. Hastaların tam uyumlu olması, diğer malign hastalardaki gibi daha önceden kemoterapiye maruziyet olmaması ve ayrıca GVHH'nı baskılamada etkin ATG ve nakil sonrası siklofosfamid kullanılmış olması bu olumlu sonucun alınmasını sağlamıştır.

Çalışmanın JACIE akredite ve tek merkezde yapılmış olması, bölgesel ve homojen bir hasta grubunu kapsamı güçlü yanını oluşturmaktadır. Ancak yüksek risk grubu HLA içeren hastalarda nakil gidişatını analiz etmek için mevcut hasta sayımız oldukça azdır. Hasta sayısı az olsa da daha kapsamlı çalışmalara yön göstermesi açısından önem taşımaktadır.

Sonuç

Orak hücre hastalığı olanlar için mevcut tıbbi gelişmelere rağmen tek küratif yöntem AHKHN'dir. Doğu Akdeniz Bölgesinde yaşayan OHH hastalarının önemli kısmının homojen bir etnik kökene sahip olması, HLA uyumlu aile içi donör bulma şansını arttırmaktadır. Bu vakalar arasında, GVHH greft kaybı, enfeksiyonlar, endotel aktivasyonu ve inflamasyon sorun olmaya devam etmektedir. Bir takım hazırlama rejimindeki düzenlemeler komplikasyonların üstesinden geliyor olsa da nakil başarısını arttırmak için riskli HLA alelleri bilmek ve uygun donör seçmek önem taşımaktadır.

KAYNAKLAR

1. Ware RE, de Montalembert M, Tshilolo L, Aboud MR. Sickle cell disease Lancet 2017;15; 390: 311-23.
2. Pinto VM, Balocco M, Quintino S, Forni GL. Sickle cell disease: a review for the internist. Intern Emerg Med 2019; 14: 1051-64.
3. Modell B, Darlison M. Global epidemiology of haemoglobin disorders and derived service indicators. Bull World Health Organ 2008; 86: 480-7.
4. Canatan D, Kose MR, Ustundag M, Haznedaroglu D, Ozbas S. Hemoglobinopathy control program in Turkey. Community Genet 2006; 9: 124-6.
5. Arcasoy A. Dünyada ve Türkiye’de talasemi ve hemoglobinopatiler. Hemoglobinopati ve Talasemi Önlem-Tanı-Tedavi. Ulusal hemoglobinopati Kongresi Sağlık Bakanlığı 2003 2. Baskı; Antalya: 11-9.
6. Aytaç N. Orak Hücre Anemisinde Epidemiyoloji ve Bir Halk Sağlığı Sorunu olarak Ülkemizde Durum. Kılınç Y, editör. Orak Hücre Anemisi 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2021 1-4.
7. Walters MC. Bone marrow transplantation for sickle cell disease: where do we go from here? J Pediatr Hematol Oncol 1999; 21: 467-74.
8. Eapen M, Brazauskas R, Walters MC et al. Effect of donor type and conditioning regimen intensity on allogeneic transplantation outcomes in patients with sickle cell disease: a retrospective multicentre, cohort study. Lancet Haematol 2019; 6: e585-96.
9. Hsieh MM, Fitzhugh CD, Weitzel RP et al. Nonmyeloablative HLA-matched sibling allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for severe sickle cell phenotype. JAMA 2014; 312: 48-56.
10. Balassa K, Andrikovics H, Remenyi P et al. The potential role of HLA-DRB1*11 in the development and outcome of hematopoietic stem cell transplantation-associated thrombotic microangiopathy. Bone Marrow Transplant 2015; 50: 1321-5.
11. Morishima S, Kashiwase K, Matsuo K et al. Japan Marrow Donor Program. High-risk HLA alleles for severe acute graft-versus-host disease and mortality in unrelated donor bone marrow transplantation. Haematol 2016; 101: 491-8.
12. Du J, Liu J, Gu J, Zhu P. HLA-DRB1*09 is associated with increased incidence of cytomegalovirus infection and disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Biol Blood Marrow Transplant 2007; 13: 1417-21.
13. Hsieh MM, Kang EM, Fitzhugh CD et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for sickle cell disease. N Engl J Med 2009; 361: 2309-17.
14. Walters MC, Patience M, Leisenring W et al. Barriers to bone marrow transplantation for sickle cell anemia. Biol Blood Marrow Transplant 1996; 2:100-4.
15. Ozdogu H, Boga C, Yeral M et al. Excellent outcomes of allogeneic transplantation from peripheral blood of HLA-matched related donors for adult sickle cell disease with ATLG and posttransplant cyclophosphamide-containing regimen: an update work. Bone Marrow Transplant 2020; 55: 1647-51.
16. Przepiorcka D, Weisdorf D, Martin P et al. 1994 Consensus Conference on Acute GVHD Grading. Bone Marrow Transplant 1995; 15: 825-8.
17. Jagasia MH, Greinix HT, Arora M et al. National Institutes 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; 21:389-401.
18. Gluckman, E., Cappelli, B., Bernaudin, F et al. Eurocord, the Pediatric Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation, and the Center for International Blood and Marrow Transplant Research. Sickle cell disease: an international survey of results of HLA-identical sibling hematopoietic stem cell transplantation. Blood 2017; 129:1548-56.
19. Angelucci, E, Matthes-Martin S, Baronciani D et al. EBMT Inborn Error and EBMT Paediatric Working Parties. Hematopoietic stem cell transplantation in thalassemia major and sickle cell disease: indications and management recommendations from an international expert panel. Haematol 2014; 99; 811-20.
20. Hsieh MM. A standard nonmyeloablative transplantation regimen for adults with sickle cell disease: are we there yet? Biol Blood Marrow Transplant 2016; 22:397-8.
21. Ozdogu H, Boga C. Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Adult Sickle Cell Disease: Problems and Solutions. Turk J Hematol 2015; 32: 195-205.
22. Shenoy S, Angelucci E, Arnold SD et al. Current results and future research priorities in late effects after hematopoietic stem cell transplantation for children with sickle cell disease and thalassemia: a consensus statement from the Second Pediatric Blood and Marrow Transplant Consortium International Conference on Late Effects after Pediatric Hematopoietic Stem Cell Transplantation. Biol Blood Marrow Transplant 2017; 23: 552-61.
23. Walters MC, De Castro LM, Sullivan KM et al. Indications and results of HLA-identical sibling hematopoietic cell transplantation for sickle cell disease. Biol Blood Marrow Transplant 2016; 22: 207-11.
24. Kekre N, Antin JH. Hematopoietic stem cell transplantation donor sources in the 21st century: choosing the ideal donor when a perfect match does not exist. Blood 2014; 124: 334-43.

25. Arcese W, Mangione I, Picardi A. Algorithm for donor selection in 2011. *Curr Opin Hematol* 2011; 18: 401-7.
26. Elbjeirami WM, Abdel-Rahman F, Hussein AA. Probability of finding an HLA-matched donor in immediate and extended families: the Jordanian experience. *Biol Blood Marrow Transplant* 2013; 19: 221-6.
27. Jawdat DM, Al Saleh S, Sutton P et al. Chances of finding an HLA matched sibling: The Saudi experience. *Biol Blood Marrow Transplant* 2009; 15: 1342-4.
28. Shamsi T, Hashmi K, Adil S et al. The stem cell transplant program in Pakistan--the first decade. *Bone Marrow Transplant* 2008; 42: 114-7.
29. Mentzer WC, Heller S, Pearle PR, Hackney E, Vichinsky E. Availability of related donors for bone marrow transplantation in sickle cell anemia. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1994; 16: 27-9.
30. Walters MC, Patience M, Leisenring W et al. Barriers to bone marrow transplantation for sickle cell anemia. *Biol Blood Marrow Transplant* 1996; 2: 100-4.
31. Baştürk B, Kantaroğlu B, Kavuzlu M, Sarıtürk Ç. The Most Common HLA Alleles and Anti-HLA Antibodies to Know for Virtual Cross-Match. *Exp Clin Transplant* 2016; 14: 53-5.