

Pediatric Hematopoietic Kök Hücre Transplantasyonunda ABO Uyumsuzluğunun Önemi

Impact of ABO Incompatibility on Pediatric Haematopoietic Stem Cell Transplantation

Elif ÜNAL İNCE¹, Gül Hatice ERKOL TUNCER¹, Talia İLERİ¹, Yasin YILDIRIM²,
Osman İLHAN², Zümrüt UYSAL¹, Mehmet ERTEM¹

¹ Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı,
Çocuk Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

² Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İbn-i Sina Hastanesi, Aferez Ünitesi, Ankara, Türkiye

ÖZET

Amaç: Hematopoetik kök hücre transplantasyonu (HKHT)'nda alıcı ile verici arasındaki ABO uyumsuzluğu kontrendikasyon oluşturmamasına rağmen akut ve gecikmiş hemoliz, izole eritroid aplazi, gecikmiş granülosit ve trombosit engraftmanı gibi ciddi klinik tablolara neden olabilmektedir ve uzun süreli etkilerine yönelik sınırlı sayıda yayın bulunmaktadır. ABO uyumsuzluğunda gelişebilecek yan etkileri ortadan kaldırmak amacıyla uygulanan yöntemler konusunda halen fikirbirliği oluşmamıştır. Bu çalışmanın amacı; kliniğimizde ABO uyumsuzluğunun kliniğe yansması ve transplantasyon başarısı üzerine etkilerini araştırmaktır.

Hastalar ve Yöntem: Kliniğimizde Mayıs 1999 tarihinden Haziran 2006 tarihine kadar yapılan allojenik HKHT'ler geçmişe dönük olarak incelendi.

Bulgular: Mayıs 1999-Haziran 2006 tarihleri arasında toplam 53 hastaya, malign ve malign olmayan hastalıklar nedeniyle 54 allojenik HKHT uygulandı. Bu hastaların 21'inde ABO uyumsuzluğu mevcuttur. Bu hastaların dokuzunda majör, onunda minör, üçünde çift yönlü uyumsuzluk bulunmaktadır. Kan grubu uyumsuz grupta akut komplikasyonlar değerlendirildiğinde; beş hastada hemoglobinüri, dört hastada hipertansiyon, iki hastada baş ağrısı ve bir hastada anafilaktoid reaksiyon gelişmiş ve geç komplikasyon görülmemiştir.

Sonuç: Çalışmamızda ABO uyumsuzluğuna bağlı mortalite görülmemiş olması ve yaşam olasılığının %83 bulunması ABO uyumsuzluğunun olası akut ve/veya geç etkilerine karşı kliniğimizde uyguladığımız yöntemlerin geçerli ve etkin yöntemler olduğunu göstermektedir. Ancak kısıtlı sayıda ve homojen olmayan hasta grubu nedeniyle ABO uyumlu ve uyumsuz nakiller arasında engraftman süreleri ve graft versus host hastalığı gelişimi açısından yapılan karşılaştırmalarda anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.

Anahtar Sözcükler: Hematopoetik kök hücre transplantasyonu; ABO uyumsuzluğu

ABSTRACT

Objective: Incompatibility of ABO is not a contraindication for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT). However, acute and delayed hemolysis can lead to serious clinical manifestations such as isolated erythroid aplasia, delayed granulocyte and platelet engraftment, and there are limited numbers of studies for long-acting effects. There is still no consensus on the methods used to prevent the side effects that may develop in ABO incompatibility. The aim of this study is to investigate the effect of ABO incompatibility on clinical outcome and the effects on transplantation success.

Yazışma Adresi

Uzm. Dr. Gül Hatice ERKOL TUNCER

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı,
Çocuk Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı,
Ankara-Türkiye

Geliş: 17.10.2017 - Kabul: 08.02.2018

E-posta: herkoll@hotmail.com

Patients and Methods: The charts of 53 patients who had 54 allogeneic HSCT for malignant and non-malignant disease from May 1999 to June 2006 were evaluated retrospectively.

Results: There were 21 patients with ABO incompatibility. There were 9 major, 10 minor and 3 bidirectional ABO incompatible transplants. The most common complications were hemoglobinuria (n= 5), hypertension (n= 4), headache (n= 2), anaphylactoid reaction (n= 1), no late complication occurred.

Conclusion: In our study, we found no mortality due to ABO incompatibility and overall survival was 83%, suggesting that the methods we use in our clinic against acute and/or late effects of ABO incompatibility are valid and effective methods. However, because of the limited number of patients and heterogeneity of the groups, there were no significant differences between ABO compatible and incompatible transplants in terms of graft versus host disease occurrence and time to engraftment.

Key Words: Hematopoietic stem cell transplantation; ABO incompatibility

GİRİŞ

Hematopoetik kök hücre transplantasyonu (HKHT)'nda alıcı ile verici arasındaki ABO uygunuzluğu kontrendikasyon oluşturmamaktadır ve HKHT'nin %40-50'si ABO uygunuz olarak gerçekleştirilebilmektedir (1,2). Ancak akut ve gecikmiş hemoliz, izole eritroid aplazi, gecikmiş granülosit ve trombosit engraftmanı gibi ciddi klinik tablolara neden olabilmektedir (3-5). Bu durumun uzun süreli yaşam ve graft versus host hastalığı (GVHH)'na etkileri halen tartışılmakla birlikte bu konuya yönelik sınırlı sayıda yayın bulunmaktadır (4,6,7). Bir pediyatrik çalışmada ABO uygunuz nakillerde uzun süreli yaşamın etkilenmediği raporlanmıştır (8). ABO uygunuzluğunda gelişebilecek yan etkileri ortadan kaldırmak amacıyla uygulanan yöntemler konusunda halen bir fikirbirliği oluşmamıştır.

Kliniğimizde ABO uygunuzluğunun kliniğe yansımaları ve transplantasyon başarısı üzerine etkilerini araştırmak amacıyla retrospektif dosya incelemesi yapıldı. Bu amaçla, uygulanan plazma ve/veya eritrosit azaltma tekniklerinin son ürünlerdeki çekirdekli hücre sayısına, miyeloid ve trombosit engraftmanına, transfüzyon ihtiyaçlarına etkisi değerlendirildi. Engraftman süreleri ve GVHH gelişimi ABO uyumlu grupla kıyaslandı.

HASTALAR ve YÖNTEM

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediyatrik Hematoloji ve HKHT Ünitesinde Mayıs 1999 tarihinden Haziran 2006 tarihine kadar yapılan ve bilgilendirilmiş onam formu alınmış, allojenik HKHT yapılan hastalar geçmişe dönük olarak incelendi. Hastalar kan grubu uyumlu ve uyumsuz grup olmak üzere ikiye ayrıldı. Kan grubu uyumsuzluğu literatüre uygun şekilde verici izoantijen, izoaglutinin veya her ikisinde alıcı ile uygunuzluğuna göre üç sınıfa ayrıldı. Majör uygunuzluk; alıcı plazmasında verici eritrosit antijenlerine karşı antikor bulunması, minör uygunuzluk; verici plazmasında alıcı eritrositlerine karşı antikor bulunması, çift-yönlü uygunuzluk; hem majör hem de minör uygunuzluğun birarada olması olarak tanımlandı. Kan grubu uygunuz ve uygun gruplar GVHH gelişimi, engraftman süreleri ve graft yetmezliği açısından karşılaştırıldı. Miyeloid engraftman;

takip eden üç gün boyunca total nötrofil sayısının $0.5 \times 10^9/L$ olduğu ilk gün, trombosit engraftmanı ise trombosit sayısının yedi gün destek almaksızın, ardışık üç gün boyunca $> 20 \times 10^9/L$ olması olarak tanımlandı.

Ürün Manipülasyonu

Majör grup uygunuzluğunda eritrosit depleasyonu, minör grup uygunuzluğunda plazma depleasyonu, çift yönlü uygunuzluklarda hem eritrosit hem de plazma depleasyonu uygulandı. ABO uygunuzluğu olan bütün ürünlerde verici ve/veya alıcı izohemaglutinin titrelerinden bağımsız olarak bütün ürünlerde ABO uygunuzluk yönüne uygun manipülasyon yapıldı.

Periferik kök hücre transplantasyonlarında verilecek ürün Baxter Amicus (Almanya) cihazı ile plazma ve/veya eritrositten fakir olarak hazırlandı. Kemik iliği kaynaklı kök hücre transplantasyonlarında plazma azaltma işlemi manuel olarak, eritrosit azaltma işlemi ise ya manuel olarak "Hydroxyethyl Starch (HES)" ile aglutinasyon kullanılarak ya da COBE Spectra (Almanya) cihazı ile yapıldı. Manuel plazma ayırımı işlemi: Ürün 600 mL'lik torbalara bölünerek $22^\circ C$ 'de 2200 rpm'de 10 dakika santrifüj edildi. "Buffy-coat" a 2 cm kadar yaklaşılacak şekilde plazma ayrıldı. Manuel eritrosit azaltma prosedürü: 600 mL'lik torbadaki kemik iliğindeki eritrositler, 1/8 oranında HES kullanılarak, plazma ile arasında keskin bir ayırım oluşana kadar çöktürüldü. Çökmüş eritrositler başka bir torbaya akıtılarak aktarıldı. ABO uygunuzluğu olan hastalara bir gece öncesinden bikarbonatlı intravenöz sıvı desteği başlanmış ve infüzyon öncesinde parasetamol, antihistaminik ve steroid premedikasyon olarak kullanıldı. Haftalık direkt coombs izlemi yapıldı.

BULGULAR

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediyatrik HKHT Ünitesinde Mayıs 1999 tarihinden Haziran 2006 tarihine kadar, 53 hastaya malign veya malign olmayan hastalıklar nedeniyle 54 (bir hastaya iki kez) allojenik HKHT uygulandı. Bütün vericiler tam uyumlu akraba iken, 54 transplantasyondan 22 (%40.7)'sinde ABO kan grubu uygunuzluğu vardı. Transplant özellikleri Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1. Transplantasyon özellikleri

	Kan grubu uyumsuz		Kan grubu uygun	
	Sayı	%	Sayı	%
Hasta sayısı	21	39.6	32	60.3
Yaş ortalaması (yıl)	10.2 (2.75-18)		9.8 (0-17)	
Cinsiyet				
Kız	6	28.5	18	56.2
Erkek	15	71.4	14	43.7
Tanı				
Talasemi majör	10	47.6	15	46.8
Miyelodisplastik sendrom	3	14.2	0	
Fanconi anemisi	3	14.2	5	15.6
Akut miyeloid lösemi	2	9.5	5	15.6
Kronik miyeloid lösemi	1	4.7	1	3.1
Familyal lenfositik fagositoz	1	4.7	1	3.1
Aplastik anemi	1	4.7	2	6.2
Akut lenfoblastik lösemi	0		2	6.2
Orak hücre anemisi	0		1	3.1
Kök hücre kaynağı				
Kemik iliği	18	81.8	15	46.8
Periferik kök hücre	3	13.6	14	43.7
Kemik iliği + Periferik kök hücre	1	4.5	0	
Kordon kanı	0		2	6.2
Kordon kanı + Kemik iliği	0		1	3.1
ABO uygunsuzluğu				
Majör	9	40.9		
Minör	10	45.4		
Çift-yönlü	3	13.6		
Hazırlama rejimi				
Bu + Cy	10	45.4	12	37.4
HU + Aza + Flu + Bu + Cy + ATG	5	22.7	8	25
Bu + Cy + Mel	4	18.1	0	
Flu + Cy + ATG	1	4.5	5	15.6
Cy + ATG	1	4.5	2	6.2
Bu + Cy + VP16	1	4.5	2	6.2
Bu + Cy + Thiotepa	0	0	2	6.2
TBI + VP16	0	0	1	3.1
GVHH profilaksisi				
CSA + Mtx	21	95.4	18	56.2
CSA	1	4.5	14	43.7

GVHH: Graft versus host hastalığı, Bu: Busulfan, Cy: Siklofosamid, HU: Hidroksiüre, Aza: Azatiopirin, Flu: Fludarabin, ATG: Antitimosit globulin, Mel: Melfelan, VP16: Etoposid, TBI: Tüm vücut ışınlama, CSA: Siklosporin A, Mtx: Metotreksat.

Periferik kök hücre transplantasyonlarında ürünler, ABO uyumsuzluğuna göre eritrosit ve/veya plazmadan fakir olarak hazırlandı. Eritrosit ayrımı gerektiren ürünlerden değerlendirilen 12'sinde azaltılan ortalama eritrosit volümü 0.76 mL/kg iken, plazma azaltımı gerektiren ürünlerin değerlendirilen 11'inde azaltılan volüm ortalaması %50.2 olarak bulundu. Ürün manipülasyonları sonucunda çekirdekli hücre kaybı, eritrosit azaltımı sonrası %43.6, plazma azaltımı sonrasında ise %9.9 idi.

Kan grubu uyumsuz grupta komplikasyonlar açısından bakıldığında minör ABO uyumsuzluğu olan hastalarda en sık transfüzyon reaksiyonu hipertansiyon iken (2/10), majör ABO uyumsuzluğu olan hastaların beşinde ve çift-yönlü uyumsuzluğu olan hastaların birinde hemoglobini görüldü (Tablo 2). Majör ABO uyumsuzluğu olan bir hastada anafilaktoid reaksiyon gelişti. Hastaların hiçbirinde gecikmiş hemolitik reaksiyon veya izole eritroid aplazisi gelişmedi. Hazırlama rejimi sonrası en düşük beyaz küre değerine ortalama beşinci günde, hemoglobin değerine altıncı günde ve trombosit değerine altıncı günde ulaşıldı. Miyeloid engraftman medyan 15 günde (9-27 gün), trombosit engraftmanı ise 25.5 günde (11-36 gün) gerçekleşirken, bir hastada rejeksiyon gelişti. Eritrosit transfüzyonundan bağımsız olma günü ise medyan 24.5 gün (9-70 gün) idi. GVHH profilaksisi için %95.4 (21/22) transplantasyonda siklosporin A + metotreksat, bir hastaya sadece siklosporin A kullanıldı. Akut GVHH beş hastada gelişirken hiçbir hastada kronik GVHH görülmedi. Ortalama izlem süresi 848.6 gündü (aralık: 19-2776 gün). Yaşam olasılığı %83 olarak bulundu ve ABO uyumsuzluğunun mortalite üzerine etkisi saptanmadı.

Kan grubu uygun yapılan 32 transplantasyonda miyeloid engraftman medyan 14 günde (9-29 gün), trombosit engraftmanı medyan 20 günde (9-33 gün) gerçekleşti. Kan grubu uyumsuz grupla karşılaştırıldığında miyeloid ve trombosit engraftman süreleri açısından anlamlı bir farklılık saptanmadı (sırasıyla p= 0.175 ve p= 0.536). GVHH profilaksisi için bu grupta 18 hastada siklosporin A + metotreksat, 14 hastada sadece siklosporin A kullanıldı. Akut GVHH dört

Tablo 2. Kan grubu uyumsuz grupta görülen komplikasyonlar

Akut komplikasyon	ABO uyumsuzluk tipi
Hemoglobinüri (n= 5)	4 majör, 1 çift-yönlü
Hipertansiyon (n= 4)	2 majör, 1 minör, 1 çift-yönlü
Baş ağrısı (n= 2)	2 minör
Anafilaktoid reaksiyon (n= 1)	1 majör
Geç komplikasyon (n= 0)	

Tablo 3. Kan grubu uyumlu ve uyumsuz grupların GVHH, engraftman süreleri ve graft başarısızlığı açısından karşılaştırılması

	Kan grubu uyumsuz (n= 22)	Kan grubu uygun (n= 32)	p
GVHH			> 0.05
Akut	5	4	
Kronik	0	2	
Graft yetmezliği	1	0	16 (%13.8)
Miyeloid engraftman	Ortalama: 16.4 Medyan: 15 gün	Ortalama: 14.1 Medyan: 14 gün	0.175
Trombosit engraftman	Ortalama: 21.8 Medyan: 25.5 gün	Ortalama: 20 Medyan: 20 gün	0.536
Sağkalım	19	25	> 0.05

GVHH: Graft versus host hastalığı.

hastada, kronik GVHH iki hastada gelişti. GVHH gelişimi açısından kan grubu uygun ve uyumsuz grup kıyaslandığında anlamlı farklılık saptanmadı (p> 0.05) (Tablo 3). Yaşam olasılığı bu grupta %78.1 olarak bulundu. Her iki grup kıyaslandığında yaşam olasılığı açısından gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı (p> 0.05).

TARTIŞMA ve SONUÇ

HKHT'de alıcı ve verici arasında ABO uyumsuzluğu olması nakil için kontrendikasyon oluşturulmasına rağmen akut ve kronik hemoliz, izole eritroid aplazi, gecikmiş trombosit ve granülosit engraftmanı gibi ciddi komplikasyonlara neden olabilir. Bu komplikasyonlar majör, minör ve çift-yönlü uyumsuzluklarda farklılık gösterebilir. Bu çalışmada ABO uyumsuz nakil yapılan hastalarda ciddi bir komplikasyon izlenmemiştir.

Hemoliz, graft infüzyonu sırasında ya da gecikmiş olarak engraftman sırasında gerçekleşebilir. Verilecek üründe kırmızı kan hücrelerinin yoğunluğunun azaltılması metoduyla yapılan transplantasyonlara bağlı gecikmiş hemoliz insidansı yayınlarda farklılık göstermekle beraber %5-30 arasında değişmektedir, bu farklı oranlar graft sonrası uygulanan immünsüpresyon rejimlerindeki çeşitlilikten kaynaklanıyor olabilir (9-11). Metotreksat ve mikofenolat mofetil gibi antimetabolit immünsüpresifler T ve B lenfosit proliferasyonunu ve antikor üretimini inhibe etmektedir. Kliniğimizde yaptığımız incelemede ABO uyumsuz nakillerin hiçbirinde gecikmiş hemolitik reaksiyon gelişmedi, bu durum GVHH profilaksisinde rutin kullandığımız metotreksata bağlı olabilir. Akut hemoliz açısından değerlendirildiğinde de hemoglobini beş nakilde görülmüştür. Hastaların hiçbirinde ciddi hemolitik reaksiyon olmamıştır. Kliniğimizde ABO uyumsuzluğunda kullanılan yöntemlerle etkin antikor ve eritrosit uzaklaştırma yapılabildiği sonucuna varılmıştır. Bir diğer kor-

kulan komplikasyon olan saf eritroid aplazi bazı kaynaklara göre; majör ABO uygunsuzluğu ile yapılan HKHT'den sonra %15-20 oranında görülmektedir (12). Bizim hastalarımızın hiçbirinde izole eritroid aplazi gelişmemiştir.

Majör uygunsuzlukta hemolizi önlemek için uygulanan yöntemlerden bir tanesi transplantasyon öncesi üründeki kırmızı kan hücrelerinin deplese edilmesidir (13,14). Ancak bu uygulama ürünün progenitör hücre içeriğini düşürebilir. Bir diğer yaklaşım alıcıda var olan izohemaglutininlerin düşürülmesi için plazma değişimi yapılmasıdır. Yapılan çalışmalar sonucu izohemaglutininleri düşürmek için uygulanacak yöntemler arasında bir fikirbirliği sağlanamamıştır. Çalışmamızda da uygunsuzluk tipine göre eritrosit ayırımı (manuel olarak HES ile aglutinasyon kullanılarak veya COBE Spectra cihazı ile) ya da plazma azaltım (manuel olarak) işlemi yapılmıştır. Eritrosit azaltımı sonrası çekirdekli hücre kaybının daha fazla olduğu görülmüştür.

Çalışmaların büyük çoğunluğunda nötrofil ve trombosit engraftmanı açısından ABO uyumlu ve uyumsuz gruplar arasında fark saptanmamıştır (8). Bizim çalışmamızda da literatüre benzer şekilde engraftman süreleri açısından anlamlı bir farklılık saptanmadı. Kimura ve arkadaşlarının 2008 yılında yaptığı bir çalışmada ABO uygunsuz akraba dışı vericiden yapılan HKHT'nin sonuçları araştırılmış; majör ve minör uygunsuzlukta yaşam beklentisinin azaldığı, çift-yönlü uygunsuzlukta değişmediği gözlenmiş ve ABO uygunsuz naklin GVHH gelişim riskini majör ve minör uygunsuzlukta artırdığı bulunmuştur (3). Helming ve arkadaşları tarafından 216 çocuk hasta üzerinde yapılan bir çalışmaya göre ABO uygunsuzluğunun sonuçlar üzerine bir etkisi olmadığı saptanmıştır (8). Bu çalışmada; verici seçiminde HLA uygunluğu ve sitomegalovirüs (CMV) seronegatifliğinin sonuçlar üzerinde ABO uyumundan daha önemli olduğu belirtilmiştir. Aynı çalışmada ABO farklılığının transfüzyon ihtiyacı, ateşli gün sayısı, antibiyotik kullanımı, enfeksiyon tipi ve sayısı, hastanede kalım süresi üzerine etkisi olmadığı saptanmıştır. Başka bir çalışmada ABO uygunsuzluğunun relaps üzerine etkisi olmadığı ancak ABO uygunsuzluğu olmayan gruba kıyasla iki yönlü uygunsuzlukta yaşam beklentisinin azaldığı gösterilmiştir (15). Erişkin ve çocuk hastalarla yapılan GVHH gelişim risk faktörlerini sorgulayan bir çalışmada minör ABO uygunsuzluğunun akut GVHH gelişimi için bağımsız bir risk faktörü olduğu belirtilmiştir (16).

Bizim çalışmamızda ABO uyumsuz yapılan nakillerde akut GVHH beş hastada gelişirken hiçbir hastada kronik GVHH görülmedi. Kan grubu uygun grupta ise akut GVHH dört hastada, kronik GVHH bir hastada gelişti. Bu gruplar arasında anlamlı bir farklılık olmaması her iki grupta hasta sayısının azlığından kaynaklanıyor olabilir.

Çalışmamızda ABO uygunsuz grupta yaşam olasılığı %83, ABO uyumlu grupta %78.1 olarak bulundu ve ABO uygunsuzluğu ve mortalite arasında bir ilişki saptanmadı.

Bu çalışmanın sonuçlarına göre hastalarımızda ABO uygunsuzluğuna bağlı mortalite görülmemiş olması ve yaşam olasılığının %83 bulunması ABO uygunsuzluğunun olası akut ve/veya geç etkilerine karşı kliniğimizde uyguladığımız yöntemlerin geçerli ve etkin yöntemler olduğunu göstermektedir. Ancak kısıtlı sayıda ve homojen olmayan hasta grubu nedeniyle ABO uyumlu ve uyumsuz nakiller arasında komplikasyonlar açısından kıyaslama yapılamamıştır.

ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazarların çıkar çatışması bulunmamaktadır.

MALİ AÇIKLAMA

Çalışma için doğrudan veya dolaylı mali destek alınmadı. Çalışma ile ilgili herhangi bir firma veya kişi ile ilgili ticari bağlantı yoktur.

YAZAR KATKISI

Araştırmanın planlanması ve verilerin değerlendirilmesi: EÜİ; Verilerin toplanması, verilerin değerlendirilmesi, araştırmanın yürütülmesi ve makalenin yazılması: GHET; Hasta takibi ve makalenin değerlendirilmesi: Tİ, ME, ZÜ; Laboratuvar: YY, Oİ.

KAYNAKLAR

1. Lasky LC, Warkentin PI, Kersey JH, Ramsay NK, McGlave PB, McCullough J. Hemotherapy in patients undergoing blood group incompatible bone marrow transplantation. *Transfusion* 1983;23(4):277-85.
2. Rowley SD. Hematopoietic stem cell transplantation between red cell incompatible donor-recipient pairs. *Bone Marrow Transplantation* 2001;28(4):315-21.
3. Kimura F, Sato K, Kobayashi S, Ikeda T, Sao H, Okamoto S, et al. Impact of ABO-blood group incompatibility on the outcome of recipients of bone marrow transplants from unrelated donors in the Japan Marrow Donor Program. *Haematologica* 2008;93(11):1686-93.
4. Seebach JD, Stussi G, Passweg JR, Loberiza FR Jr, Gajewski JL, Keating A, et al. ABO blood group barrier in allogeneic bone marrow transplantation revisited. *Biol Blood Marrow Transplant* 2005;11(12):1006-13.
5. Remberger M, Watz E, Ringdén O, Mattsson J, Shanwell A, Wikman A. Major ABO blood group mismatch increases the risk for graft failure after unrelated donor hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2007;13(6):675-82.
6. Mielcarek M, Leisenring W, Torok-Storb B, Storb R. Graft-versus-host disease and donor-directed hemagglutinin titers after ABO-mismatched related and unrelated marrow allografts: evidence for a graft-versus-plasma cell effect. *Blood* 2000;96(3):1150-6.

7. Canals C, Muniz-Diaz E, Martinez C, Martino R, Moreno I, Ramos A, et al. Impact of ABO incompatibility on allogeneic peripheral blood progenitor cell transplantation after reduced intensity conditioning. *Transfusion* 2004;44(11):1603-11.
8. Helming AM, Brand A, Wolterbeek R, van Tol MJ, Egeler RM, Ball LM. ABO incompatible stem cell transplantation in children does not influence outcome. *Pediatric Blood Cancer* 2007;49(3):313-7.
9. Bolan CD, Childs RW, Procter JL, Barrett AJ, Leitman SF. Massive immune haemolysis after allogeneic peripheral blood stem cell transplantation with minor ABO incompatibility. *Br J Haematol* 2001;112(3):787-95.
10. Worel N, Greinix HT, Keil F, Mitterbauer M, Lechner K, Fischer G, et al. Severe immune hemolysis after minor ABO-mismatched allogeneic peripheral blood progenitor cell transplantation occurs more frequently after nonmyeloablative than myeloablative conditioning. *Transfusion* 2002;42(10):1293-301.
11. Bornhauser M, Ordemann R, Paaz U, Schuler U, Kompf J, Holig K, et al. Rapid engraftment after allogeneic ABO-incompatible peripheral blood progenitor cell transplantation complicated by severe hemolysis. *Bone Marrow Transplant* 1997;19(3):295-7.
12. Worel N. ABO-Mismatched Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Transfus Med Hemother* 2016;43(1):3-12.
13. Broxmeyer HE, Douglas GW, Hangoc G, Cooper S, Bard J, English D, et al. Human umbilical cord blood as a potential source of transplantable hematopoietic stem/progenitor cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1989;86(10):3828-32.
14. Benjamin RJ, McGurk S, Ralston MS, Churchill WH, Antin JH. ABO incompatibility as an adverse risk factor for survival after allogeneic bone marrow transplantation. *Transfusion* 1999;39(2):179-87.
15. Stussi G, Muntwyler J, Passweg JR, Seebach L, Schanz U, Gmur J, et al. Consequences of ABO incompatibility in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2002;30(2):87-93.
16. Keever-Taylor CA, Bredeson C, Loberiza FR, Casper JT, Lawton C, Rizzo D, et al. Analysis of risk factors for the development of GVHD after T cell-depleted allogeneic BMT: effect of HLA disparity, ABO incompatibility, and method of T-cell depletion. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. 2001;7(11):620-30.