

# Cinsiyet Uyumsuz Allojenik Hematopoetik Kök Hücre Transplantasyonu Sonrası Hemoglobin Değeri Erkek Vericisi Olan Kadın Alıcılarda Daha mı Yüksek?

Is Hemoglobin Level After Sex-Mismatched Allogeneic Stem Cell Transplantation Higher in Female Recipients with Male Donors?

Deniz GÖREN ŞAHİN<sup>1</sup>, Ayşe Şule GELGEÇ<sup>2</sup>, Emine Tülay ÖZÇELİK<sup>1</sup>, Mutlu ARAT<sup>3</sup>

<sup>1</sup> İstanbul Bilim Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

<sup>2</sup> İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İstanbul, Türkiye

<sup>3</sup> Şişli Florence Nightingale Hastanesi, Hematopoetik Kök Hücre Nakil Merkezi, Hematoloji Bölümü, İstanbul, Türkiye

## ÖZET

**Amaç:** Cinsiyet uyumsuz allojenik nakilde yerleşik bilgi multipar kadınlardan erkeklere yapıldığı zaman graft versus host hastalığı sıklığının ve dolayısıyla transplanta bağlı mortalitenin artmasıdır. Doğuştan var olan erkek ve kadınlardaki hemoglobin değeri farkındaki olabilecek nakil sonrası değişiklikler bilimsel zeminde fazla ilgi çekmemiştir. Bu çalışmanın amacı, cinsiyet farklı allojenik nakil sonrası hemoglobin değerlerinin ne yönde etkilendiğini değerlendirmektir.

**Hastalar ve Yöntem:** Çalışmaya 2011-2015 yılları arasında birinci tam remisyonunda allojenik transplant yapılan, 18-55 yaş arası, periferik kök hücre kaynağı ve ablatif hazırlık rejimi kullanılan 70 de novo akut lösemi olgusu dahil edilmiştir. Hastalar alıcı-verici cinsiyet uyumuna göre dört ayrı gruba ayrılmış, demografik özelliklerin yanı sıra nakil öncesi ve sonrası gruplar arası hemoglobin ve kırmızı küre dağılım aralığı farklılıkları da değerlendirilmiştir.

**Bulgular:** Gruplar arasında yaş ve performans durumu açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Tüm hastalarda nakil öncesi hemoglobin değeri ortalama 10.6 ± 1.5 g/dL'den 13.1 ± 1.6 g/dL'ye anlamlı olarak yükselmiştir (p < 0.0001). Nakil sonrası 12. ay ortalama hemoglobin değerleri karşılaştırıldığında erkek alıcılarda 13.5 g/dL saptanırken, kadın alıcılarda 12.8 g/dL olarak bulunmuştur. On iki ay sonrası ortalama kırmızı küre dağılım aralığı erkek alıcılarda %14.6, kadın alıcılarda ise %13.9'dur.

**Sonuç:** Erkek alıcı ve dolayısıyla erkek stromal yapı > 13 g/dL 12. ay hemoglobin değerleri ile sonlanırken, kadın alıcılarda ortalama değer < 13 g/dL'dir. Erkek allojenik nakil alıcısı bu yönde kadın olgulara göre daha şanslı durumdadır, erkek vericisi olan kadınlar hemoglobin yükselmesi konusunda cinsiyet uyumlu olan hemcinslerine göre daha şanslılardır.

**Anahtar Sözcükler:** Allojenik kök hücre transplantasyonu; Cinsiyet uyumsuz nakil; Hemoglobinin

## ABSTRACT

**Objective:** It is well known that if sex mismatch allogeneic HSCT is performed from multipar women to men, graft-versus-host disease frequency and therefore transplant related mortality

## Yazışma Adresi

Dr. Öğr. Üyesi Deniz GÖREN ŞAHİN

İstanbul Bilim Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Hematoloji Bilim Dalı,  
İstanbul-Türkiye

Geliş: 15.02.2018 - Kabul: 21.06.2018

E-posta: drdenizgoren@gmail.com

is increased. Inborn difference and its change after transplant in hemoglobin (Hb) levels between male and female did not draw attention on a scientific basis. The aim of this study to analyze Hb and red cell distribution width (RDW) changes after mismatch allogeneic HSCT.

**Patients and Methods:** Seventy de novo acute leukemia cases with a range of 18-55 years old who underwent allogeneic HSCT with peripheral blood stem cell source and ablative conditioning regimen on first remission between 2011-2015 were included in this study. Patients were divided into four groups based on their donor-recipient gender concordance and demographic characteristics as well as pre and post-HSCT Hb and RDW changes were analyzed.

**Results:** There was no significant difference between groups in terms of age and performance status. The mean Hb level before transplantation was significantly increased in all patients from  $10.6 \pm 1.5$  g/dL to  $13.1 \pm 1.6$  g/dL ( $p < 0.0001$ ). When the mean Hb values at 12 months post-transplant were compared, it was found to be 13.5 g/dL and 12.8 g/dL in male recipients and female recipients respectively. The average RDW after 12 months in male subjects were 14.6% and in female recipients were 13.9%.

**Conclusion:** While the male recipient therefore male stromal structure was terminated with  $> 13$  g/dL Hb values at 12 months, the mean value in female recipients was  $< 13$  g/dL. Male allogeneic HSCT recipients are more fortunate than women in this respect and women who have male donors are more fortunate than of the sex-match same kind in terms of Hb elevation.

**Keywords:** Allogeneic transplantation; Sex-mismatch; Hemoglobin

## GİRİŞ

Allojenik hematopoetik kök hücre nakli (HKHN), birçok hematolojik hastalıkta küratif bir tedavi yaklaşımı olarak kullanılmaktadır. Yaklaşık 30 yıldır allojenik HKHN yapılan olgularda nakil sonrası kemik iliği mikroçevresi ve stromasının, alıcı kimliğini koruduğu bilinmektedir (1). Bu durumda farklı cinsiyetler arasında yapılan nakillerde, dişi/erkek niş ve stromada, karşı cinsten gelen hematopoetik kök hücrelerin biyolojik davranışı merak uyandırmıştır. Yapılan çalışmalarda, allojenik HKHN tedavisinin sonuçlarını etkileyen en önemli faktörlerden birinin alıcı ve verici arasındaki cinsiyet uyumu olduğu gösterilmiştir (2). Cinsiyet uyumu olmaksızın yapılan allojenik HKHN'de, multipar kadın verici ve erkek alıcı kombinasyonunun, gerek akut gerekse kronik graft versus host hastalığı (GVHH)'nin artmış sıklığı ile birlikte olduğu gösterilmiştir (3-6). Bunun bir yansıması olarak transplant ilişkili mortalitenin de arttığı ve hatta bazı çalışmalarda daha düşük hastalık relaps oranı birlikteliğinin izlendiği gösterilmiştir (7-11).

Sağlıklı erkek ve kadınlarda ortalama hemoglobin seviyeleri farklılık göstermektedir (12). Erkeklerde ortalama hemoglobin seviyesi, kadınlara göre yaklaşık %12'lik bir oran ile yüksektir. Bu farklılık genel anlamda, erkeklerdeki androjenin eritropoetin ile ilişkili direkt kemik iliğinin stimülasyonu, yine böbrekten eritropoetin üretiminin androjene bağlı artışı ve kadınlarda östrojenin kemik iliği üzerine olan inhibitör etkilerine bağlanmıştır (13,14). Bununla birlikte cinsiyet uyumsuz allojenik HKHN gibi bir tedavide ve özellikle alıcı kimliğinin korunduğu bilinen bir mikroçevrede, cinsiyetler arası doğuştan mevcut hemoglobin değerleri arasındaki farklılığın, nakil sonrası döneme olan etkileri hakkındaki araştırmalar sınırlı kalmıştır. Bu çalışmada amacımız, cinsiyet uyumsuz allojenik HKHN sonrası hastalarda hemoglobin ve kırmızı küre dağılım aralığı (RDW) değerlerinin nasıl etkilendiğinin değerlendirilmesidir.

## HASTALAR ve YÖNTEM

Bu retrospektif çalışmaya 2011-2015 yılları arasında Şişli Florence Nightingale Hastanesi Hematopoetik Kök Hücre Nakli Merkezinde birinci tam remisyonda iken, allojenik HKHN yapılan ve nakil sonrası en az 1 yıldır remisyonda takip edilmekte olan toplam 70 de novo akut lösemi olgusu dahil edildi. Yaş aralığı 18-55 yıl olarak belirlendi. Çalışmaya alınan tüm hastalarda, miyeloablatif hazırlık rejimleri ve kök hücre kaynağı olarak da periferik kök hücre kullanıldı. Hastalar alıcı-verici cinsiyet uyumuna göre dört ayrı gruba ayrıldı. Cinsiyet uyumlu toplam 32 (%46) hastada, kadından kadına (KK) 15 hasta ve erkekten erkeğe (EE) 17 hasta çalışmaya uygun saptanırken, cinsiyet uyumsuz toplam 38 (%54) olgudan, 19 kadından erkeğe (KE) ve yine 19 erkekten kadına (EK) allojenik HKHN olgusu çalışma için uygunluk ölçütlerini sağlamıştır. Hastaların tüm demografik özelliklerinin yanı sıra nakil öncesi hazırlık dönemi sırasında ve nakil sonrası 12. ayda bakılan tetkiklerinde gruplar arasındaki hemoglobin ve RDW farklılıkları değerlendirilmiştir.

Çalışmanın istatistiksel analizleri IBM SPSS versiyon 20.0 kullanılarak yapılmıştır. Normal dağılımın analizinde Shapiro-Wilk testi ve değişkenlerin karşılaştırmalarında T-testi kullanılmıştır. P değeri  $< 0.05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

## BULGULAR

Çalışmaya alınan hastaların yaşları ortalama 40.4 (18-55) yıldır. Tüm gruplar arasında yaş ve performans durumu arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Hastaların 19'u akut lenfoblastik lösemi iken, 51 hasta akut miyeloblastik lösemi tanısı almıştır.

Tüm gruplar için bakıldığında, nakil öncesi hemoglobin değerinin ortalama  $10.6 \pm 1.5$  g/dL'den  $13.1 \pm 1.6$  g/dL'ye anlamlı olarak yükseldiği izlenmiştir ( $p < 0.0001$ ). Her

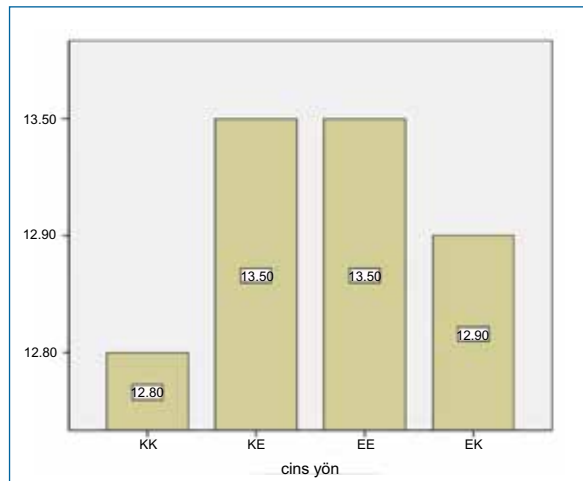
dört grup arasında yapılan nakil sonrası 12. ay hemoglobin değerlerinin ikili karşılaştırmalarında, istatistiksel anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir. Bununla birlikte gruplardan sadece kadın donörler arasında kadından kadına (KK) (hemoglobin:  $12.6 \pm 1.2$  g/dL) grubu ile kadından erkeğe (KE) (hemoglobin:  $13.3 \pm 1.5$  g/dL) grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı olmayan, fakat artış yönünde bir eğilim saptanmıştır ( $p= 0.079$ ). Yine 12. ay ortalama hemoglobin değerleri karşılaştırıldığında erkek alıcılarda, erkekten erkeğe (EE) grubunda hemoglobin  $13.3 \pm 1.3$  g/dL ve KE grubunda hemoglobin  $13.2 \pm 1.4$  g/dL saptanırken, kadın alıcılarda KK ve erkekten kadına (EK) gruplarında sırasıyla  $12.5 \pm 1.2$  g/dL ve  $13.0 \pm 1.4$  g/dL idi (Şekil 1).

Hastaların allojenik HKHN öncesi ve nakil sonrası 12. aylarındaki hemoglobin değerlerindeki artış Şekil 2'de gösterilmiştir. Buna göre tüm gruplarda allojenik HKHN sonrası hemoglobin artışının olduğu ancak kadın alıcılarda erkeklere göre hemoglobin değerlerinin daha düşük seviyelerde kaldığı izlenmiştir.

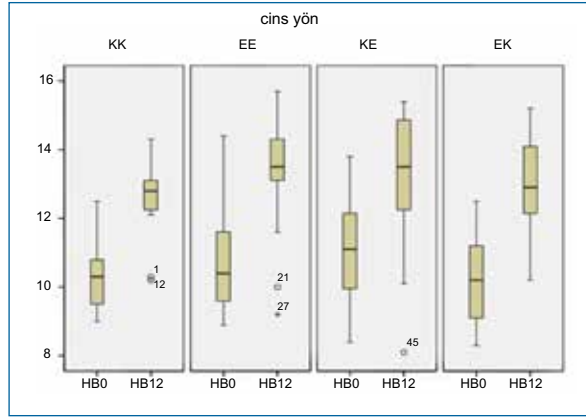
Diğer yandan hastaların RDW değerleri değerlendirildiğinde, allojenik nakilden sonra 12. ayda RDW'nin ortalama değerleri erkek alıcılarda EE grubunda ve KE grubunda sırasıyla  $\%14.9 \pm 1.6$  ve  $\%14.3 \pm 1.4$  saptanırken, kadın alıcılarda KK grubunda ve EK grubunda sırasıyla  $\%13.9 \pm 1.6$  ve  $\%13.8 \pm 1.8$  olduğu izlenmiştir.

## TARTIŞMA ve SONUÇ

Çalışmamızda akut lösemi tanısı ile izlenen ve birinci tam remisyonda allojenik HKHN yapılan hastalarımızda hemoglobin ve RDW değerlerinin nakil öncesi ve sonrası değişimi, cinsiyet uyum gruplarına göre dört farklı yönde değerlendirilmiştir. Tüm gruplarda allojenik HKHN öncesi ortalama hemoglobin değerlerinin  $< 10$  g/dL olması, nakil sonuçlarını ve nakil sonrası transfüzyon ihtiyacını olum-



Şekil 1. Cinsiyet yönüne göre allojenik HKHN sonrası 12. ayda ortalama hemoglobin değerlerini gösteren grafik.



Şekil 2. Allojenik HKHN sonrası hemoglobin değerlerindeki artışı gösteren grafik.

suz yönde etkileyen faktörlerden biri olarak sayılmaktadır (15,16). Çalışmamızda seçili hastaların ortalama hemoglobin seviyesi  $10.6 \pm 1.5$  g/dL idi. Yine tüm gruplar için beklendiği üzere nakil sonrası hemoglobin değerlerinin, nakil öncesi hemoglobin değerlerine göre anlamlı bir şekilde yükseldiği izlenmiştir. Yapılan çalışmalarda nakil sonrası hemoglobin artışını olumsuz etkilediği gösterilen diğer faktörler düşük glomerüler filtrasyon hızı ( $< 30$  mL/dk/L), trombosit engraftman süreleri ve kan grubu uyumsuz nakil sayılabilir (17-20). Çalışmamızda gruplar arasında bu faktörlerin de farklılık göstermeksizin hastalarda homojen olarak dağıldığı görülmüştür.

Diğer yandan cinsiyet uyumsuz nakillere bakıldığında, erkek alıcılarda ve dolayısıyla erkek stromal yapıda 12. ay hemoglobin değerlerinin  $13$  g/dL'nin üzerinde olduğu, diğer yandan kadın alıcılarda bu değer  $13$  g/dL'nin altında kaldığı izlenmiştir. Allojenik HKHN sonrası hematopoetik engraftmanın sağlanmasında en önemli rollerden biri kemik iliği mikroçevresine aittir. Bununla birlikte yapılan bir çalışmada allojenik HKHN sonrası kemik iliği mikroçevresinin yeniden yapılanmasının stromal progenitörlerin proliferasyonunu gerektirdiği ancak bu stromal progenitörlerin transplante edilebilir olmadığı gösterilmiştir (1). Yapılan karyotip analizi bazlı çalışmalarda da fibroblast ve retikülofibroblastoid hücreler gibi mutlak stromal elemanların alıcı kaynaklı olduğu gösterilmiştir (21,22). Bizim çalışmamızda da bu hipotezi destekler şekilde kadın alıcılarda erkek hematopoetik hücrelerin dahi anlamlı bir hemoglobin artışı na yol açmadığı izlenmiştir.

Bir diğer bulgu, dişi stromal yapıda erkek hematopoetik kök hücreler anlamlı bir yükseklik farkı oluşturmazken, yine de KK grubuna göre daha fazla hemoglobin artışının izlenmiş olmasıdır. Bu bulguyu indirekt olarak Xenocostas ve arkadaşları tarafından yapılan bir retrospektif çalışma destekleyebilir (23). Bu çalışmada toplam 519 allojenik HKHN yapılan lösemi hastası değerlendirilmiş ve eritrosit

transfüzyon gereksinimi için risk faktörleri değerlendirilmiştir. Çalışmada artmış transfüzyon gereksinimi risk faktörlerinden birisinin de kadın cinsiyet olduğu gösterilmiştir. Erkek Allojenik HKHN alıcılarının bu yönde kadın olgulara görece daha şanslı durumda oldukları sonuçlarımıza göre söylenebilir. Dolayısıyla erkek vericisi olan kadınlar, Hb artışı konusunda cinsiyet uyumlu olan hemcinslerine göre daha şanslı olarak kabul edilebilirler.

Çalışmamız tek merkezli ve seçilmiş bir homojen hasta grubunda yapıldığı için güçlüdür ve hipotezimiz olan erkek mikroçevrede hem dişi hem de erkek hematopoetik kök hücrenin daha yüksek hemoglobin değeri yaratabileceğini göstermiştir. Zayıf yanları ise hasta sayısının tüm gruplarda aynı olmaması, bazı gruplarda 20'nin altında kalmasıdır. Olası bilinen kadından erkeğe olumsuz göstergeler ışığında verici seçimi yanlılığı ile kadınların multiparitesi ve erkek çocuk sahip olup olmadıkları bu çalışmada sorgulanmamıştır. Sadece periferik kök hücre, hücre kaynağı olarak kullanılmıştır.

Tüm bu veriler ışığında, kadın ve erkek arasındaki hemoglobin düzeylerindeki farklılığa hormonal faktörler haricinde kadın ve erkek hematopoetik kök hücre ve kemik iliği mikroçevresine ait diğer faktörlerin de katkıda bulunabileceği göz önüne alınmalıdır. Ayrıca allojenik HKHN sonrası gelişen engraftman yetmezliklerinde stromal yapının tamir ve yeniden yapılandırılmasına ait tedavi modalitelerinin daha yararlı bir yaklaşım olacağı ikincil bir kazanım olarak ortaya çıkabilir. Son olarak, hem erkek hem de kadın donörü olan hastalarda erkek donör seçimi ile alıcının hemoglobin değerinin daha yüksek olabileceği çıkarımının yapılabileceğini düşünmekteyiz.

## 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

Verilerin toplanması: AŞG; İstatistik işlemleri, literatür tarama ve makalenin yazımı: DGŞ, MA; Son güncelleme: MA, ETÇ.

## KAYNAKLAR

- Laver J, Jhanwar SC, O'Reilly RJ, Castro-Malaspina H. Host origin of the human hematopoietic microenvironment following allogeneic bone marrow transplantation. *Blood* 1987;70:1966-8.
- Gahrton G. Risk assessment in haematopoietic stem cell transplantation: impact of donor-recipient sex combination in allogeneic transplantation. *Best Pract Res Clin Haematol* 2007;20:219-29.
- Randolph SS, Gooley TA, Warren EH, Appelbaum FR, Riddell SR. Female donors contribute to a selective graft-versus-leukemia effect in male recipients of HLA-matched, related hematopoietic stem cell transplants. *Blood* 2004;103:347-52.
- Loren AW, Bunin GR, Boudreau C, Champlin RE, Cnaan A, Horowitz MM, et al. Impact of donor and recipient sex and parity on outcomes of HLA-identical sibling allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2006;12:758-69.
- Flowers ME, Inamoto Y, Carpenter PA, Lee SJ, Kiem HP, Petersdorf EW, et al. Comparative analysis of risk factors for acute graft-versus-host disease and for chronic graft-versus-host disease according to National Institutes of Health consensus criteria. *Blood* 2011;117:3214-9.
- Arai S, Arora M, Wang T, Spellman SR, He W, Couriel DR, et al. Increasing incidence of chronic graft-versus-host disease in allogeneic transplantation: a report from the Center for International Blood and Marrow Transplant Research. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015;21:266-74.
- Gahrton G, Iacobelli S, Apperley J, Bandini G, Björkstrand B, Blade J, et al. The impact of donor gender on outcome of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for multiple myeloma: reduced relapse risk in female to male transplants. *Bone Marrow Transplant* 2005;35:609-17.
- Stern M, Passweg JR, Locasciulli A, Socie G, Schrezenmeier H, Bekassy AN, et al. Influence of donor/recipient sex matching on outcome of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for aplastic anemia. *Transplantation* 2006;82:218-26.
- Weisdorf D, Hakke R, Blazar B, Miller W, McGlave P, Ramsay N, et al. Risk factors for acute graft-versus-host disease in histocompatible donor bone marrow transplantation. *Transplantation* 1991;51:1197-203.
- Gratwohl A, Hermans J, Niederwieser D, van Biezen A, van Houwelingen HC, Apperley J, et al. Female donors influence transplant-related mortality and relapse incidence in male recipients of sibling blood and marrow transplants. *Hematol J* 2001;2:363-70.
- Frassoni F, Labopin M, Gluckman E, Prentice HG, Vernant JP, Zwaan F, et al. Results of allogeneic bone marrow transplantation for acute leukemia have improved in Europe with time—a report of the acute leukemia working party of the European group for blood and marrow transplantation (EBMT). *Bone Marrow Transplant* 1996;17:13-8.
- Vahlquist B. The cause of the sexual differences in erythrocyte hemoglobin and serum iron levels in human adults. *Blood* 1950;5:874-5.
- Shahani S, Braga-Basaria M, Maggio M, Basaria S. Androgens and erythropoiesis: past and present. *J Endocrinol Invest* 2009;32:704-16.
- Murphy WG. The sex difference in haemoglobin levels in adults - mechanisms, causes, and consequences. *Blood Rev* 2014;28:41-7.
- Ditschkowski M, Beelen DW, Trensche R, Koldehoff M, Elmaagali AH. Outcome of allogeneic stem cell transplantation in patients with myelofibrosis. *Bone Marrow Transplant* 2004;34:807-13.
- Chee L, Tacey M, Lim B, Lim A, Szer J, Ritchie D. Pre-transplant ferritin, albumin and haemoglobin are predictive of survival outcome independent of disease risk index following allogeneic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2017;52:870-7.
- Gaya A, Urbano-Ispizua A, Fernandez-Aviles F, Salamero O, Roncero JM, Rovira M, et al. Anemia associated with impaired erythropoietin secretion after allogeneic stem cell transplantation:

- incidence, risk factors, and response to treatment. *Biol Blood Marrow Transplant* 2008;14:880-7.
18. 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;93:1686-93.
  19. Worel N, Greinix HT, Schneider B, Kurz M, Rabitsch W, Knobl P, et al. Regeneration of erythropoiesis after related- and unrelated-donor BMT or peripheral blood HPC transplantation: a major ABO mismatch means problems. *Transfusion* 2000;40:543-50.
  20. Booth GS, Gehrie EA, Bolan CD, Savani BN. Clinical guide to ABO-incompatible allogeneic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2013;19:1152-8.
  21. Golde DW, Hocking WG, Quan SG, Sparkes RS, Gale RP. Origin of human bone marrow fibroblasts. *Br J Haematol* 1980;44:183-7.
  22. Lim B, Izaguirre CA, Aye MT, Huebsch L, Drouin J, Richardson C, et al. Characterization of reticulofibroblastoid colonies (CFU-RF) derived from bone marrow and long-term marrow culture monolayers. *J Cell Physiol* 1986;127:45-54.
  23. Xenocostas A, Yee A, Wong CJ, Sutton DM, Lipton JH, Kiss TL, et al. RBC transfusion requirements after allogeneic marrow transplantation: impact of the before-transplant Hb level on transfusion and early survival. *Transfusion* 2003;43:373-82.