

Talasemi Majör Hastalarında Hematopoetik Kök Hücre Nakli Uzun Dönem Sağlık Sonuçları

Long-Term Survival Outcomes of Hematopoetic Stem Cell Transplantation in Thalassaemia Major Patients

Hayriye DALOĞLU¹, Vedat UYGUN², Seda ÖZTÜRKMEN³, Koray YALÇIN⁴, Suna ÇELEN⁴, Gülsün KARASU⁵, Akif YEŞİLİPEK³

¹ Antalya Bilim Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Antalya Medicalpark Hastanesi, Pediatrik Hematopoetik Kök Hücre Nakli Ünitesi, Antalya, Türkiye

² İstinye Üniversitesi Tıp Fakültesi, Antalya Medicalpark Hastanesi, Pediatrik Hematopoetik Kök Hücre Nakli Ünitesi, Antalya, Türkiye

³ Antalya Medicalpark Hastanesi, Pediatrik Hematopoetik Kök Hücre Nakli Ünitesi, Antalya, Türkiye

⁴ Bahçeşehir Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Bölümü, Göztepe Medicalpark Hastanesi, Pediatrik Hematopoetik Kök Hücre Nakli Ünitesi, İstanbul, Türkiye

⁵ Göztepe Medicalpark Hastanesi, Pediatrik Hematopoetik Kök Hücre Nakli Ünitesi, İstanbul, Türkiye

ÖZ

Amaç: Günümüzde talasemi majör (TM) hastalarında en önemli sorun transfüzyonların neden olduğu demir yükü ve bunun doğurduğu komplikasyonlardır. Bu durumun günümüzde kabul edilen tek küratif tedavi seçeneği hematopoetik kök hücre nakli (HKHN)'dir. Çalışmamızda, TM nedeniyle akraba ve akraba dışı donörden merkezimizde HKHN uygulanmış hastalarımızın uzun dönem sağlık sonuçları ve kronik graft versus host hastalığı (kGVHH) değerlendirilmiştir.

Hastalar ve Yöntem: TM tanısı ile HKHN uygulanmış 378 hastanın klinik verileri retrospektif olarak incelendi. Tüm hastalara busulfan içeren myeloablative hazırlama rejimi ve ATG uygulandı. Nakil öncesi ve sonrası nakil ilişkili veriler değerlendirildi ve tüm sağlık (OS), talasemisiz sağlık (TS), talasemi ve kGVHH'siz sağlık (TGS) belirlendi.

Bulgular: Ortanca 79 ay izlenen hastaların ikisinde primer greft rejeksiyonu, 22'sinde sekonder greft rejeksiyonu gelişti. Son kontrol tarihlerine göre, hastaların %92.9'unun ya tam kimerik ya da transfüzyon ihtiyacı olmadan stabil miksed kimerizm ile izlendiği saptandı. HKHN sonrası 15 hasta ölürken, sağ kalan 363 hastanın 25'inde kGVHH bulguları gelişti ancak 17'si izlemde düzeldi. Yedi yıllık OS, TS ve TGS sırası ile %95.9, %89.5 ve %87.1 olarak saptandı.

Sonuç: Talasemi majör hastalarında, tam uyumlu donör varlığında nakil sonrası yaşam kalitesi de göz önünde bulundurularak organ hasarı gelişmeden, mümkün olan en erken dönemde HKHN uygulanmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Talasemi majör; hematopoetik kök hücre nakli, çocuk

ABSTRACT

Objective: Today's most important problem in thalassaemia major (TM) patients is the iron load caused by the transfusions and the complications related to this issue. The only curative treatment option accepted for this condition today is a hematopoietic stem cell transplant (HSCT). Our study evaluated the long-term survival outcomes and chronic graft versus host disease (cGVHD) of our patients administered HSCT from related and unrelated donors at our center due to TM.

Patients and Methods: The clinical data of 378 patients having HSCT with TM was reviewed retrospectively. All patients received ATG and a busulfan-based myeloablative conditioning

Makale atfı: Daloğlu H, Uygun V, Öztürkmen S, Yalçın K, Çelen S, Karasu G ve ark. Talasemi majör hastalarında hematopoetik kök hücre nakli uzun dönem sağlık sonuçları. LLM Dergi 2023;7(3):92-97.

Yazışma Adresi

Hayriye DALOĞLU

Antalya Bilim Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi,
Antalya Medicalpark Hastanesi,
Pediatrik Hematopoetik Kök Hücre Nakli Ünitesi
Antalya-Türkiye

Geliş: 13.05.2023 - **Kabul:** 27.09.2023

E-posta: hayriye.daloglu@gmail.com

regimen. Transplant-related data before and after transplantation were evaluated and overall survival (OS), thalassemia-free survival (TS), thalassemia, and cGVHD-free survival (TGS) were determined.

Results: In a median 79-month follow-up, two patients had primary and 22 patients had secondary graft failure. According to the latest follow-up dates, 92.9% of patients were followed with complete or stable mixed chimerism without transfusion. 15 patients died after HSCT. cGVHD was seen in 25 of the surviving 363 patients, however, 17 patients recovered in follow-up. Seven-years OS, TS, and TGS were found as 95.9%, 89.5%, and 87.1%, respectively.

Conclusion: In thalassemia major patients, HSCT should be administered as early as possible, taking into account the post-transplant quality of life, in the presence of a full-match donor, before organ damage develops.

Key Words: Thalassemia major, hematopoietic stem cell transplantation, children

GİRİŞ

Hemoglobinopatiler, en sık karşılaşılan tek gen hastalığıdır ve dünya çapında önemli bir halk sağlığı problemi olarak karşımıza çıkmaktadır (1). Beta globin genindeki varyasyonlara bağlı gelişen beta-talasemi, otozomal resesif karakterde geçiş gösteren, heterojen kalıtsal bir hemoglobinopati grubudur ve 200'den farklı mutasyon şekli tanımlanmıştır (2).

Son 30 yılda, talasemili hastaların izlem ve tedavisinde önemli değişiklikler olmuştur. Düzenli transfüzyonlar ve oral şelasyon tedavisi sayesinde beklenen yaşam süresi ve yaşam kalitesinde sağlanan iyileşmelerle, TM çocukluk çağıının ölümcül hastalığı olmaktan çıkıp, erişkin döneme uzanan bir kronik hastalık halini almış olsa da konvansiyonel tedavi ile prognozu halen belirsizdir. Bilinen tek küratif tedavi seçeneği hematopoetik kök hücre nakli (HKHN)'dir (3,4). Günümüzde özellikle hastalığın en sık görüldüğü ülkelerde olmak üzere giderek artan sayıda uygulanmakta olan allojenik-HKHN, transfüzyon-bağımlı talasemi hastalarının standart küratif tedavi seçeneği olarak kabul görmüştür.

Talasemi majör (TM), malign bir hastalık olmadığı için nakil sonrası başarısının değerlendirilmesinde sadece sağkalım değil, yaşam kalitesini etkileyen önemli bir komplikasyon olan kronik graft versus host hastalığı (kGVHH) gelişimi de dikkate değer bulunmaktadır (4,5). Çalışmamızda, TM nedeniyle akraba ve akraba dışı donörden merkezimizde HKHN uygulanmış hastalarımızın uzun dönem sağkalım sonuçları ve kGVHH gelişimi değerlendirilmiştir.

HASTALAR ve YÖNTEM

Ocak 2011-Ocak 2021 tarihleri arasında, Göztepe ve Antalya Medicalpark Hastanesi Pediatrik Kök Hücre Nakli ünitelerinde, TM tanısı ile, HLA tam uyumlu kardeş (MSD), akraba içi (MRD) veya akraba dışı (MUD) vericiden, ilk kez hematopoetik kök hücre nakli uygulanmış 378 hastanın klinik verileri retrospektif olarak incelendi. Hastalardan (ya da yasal vasisinden) tıbbi verilerinin yayımlanabileceğine ilişkin yazılı onam belgesi alındı.

Tüm hastalara busulfan içeren myeloablatif hazırlama rejimi uygulandı. Busulfan dozları vücut ağırlığına göre düzenlenmiş skalaya uygun olarak hesaplandı. Hazırlık

rejiminde ayrıca 150 mg/m² fludarabin, 120 mg/kg/gün siklofosamid, ATG (fresenius) 15-30 mg/kg/gün uygulandı. 2014 sonrası hazırlık rejimine 10 mg/kg thiotepa eklendi. Post-transplant graft versus host profilaksisi için kalsinörin inhibitörüne ek olarak metotrexate (nakil sonrası +1, +3, +6. günlerde) kullanıldı. Kök hücre kaynağı olarak kemik iliği (Kİ), periferik kan kök hücre (PKKH) ve kardeş kordon kanı mevcut hastalarda kordon kanına ek olarak PKKH veya Kİ kullanıldı. Hastaların hiçbirine haploidentik uyumlu nakil uygulanmadı. Nötrofil engraftmanı, nötrofil sayısının ardışık üç gün > 500/μL ve trombosit engraftmanı trombosit sayısının transfüzyon uygulanmadan ardışık yedi gün > 20.000/μL olarak tanımlandı. Nakil sonrası +30, +100 ve +180. günlerde periferik kandan donör kimerizmi değerlendirildi. HKHN sonrası komplet kimerizm >%95 donör kimerizmi ve mikst kimerizm ise %5-%95 donör kimerizmi ve transfüzyon ihtiyacı olmayan durum olarak tanımlandı. Transplantasyon sonrası birinci ayda engraftman olmaması primer greft reddi; engraftman sonrası donör kimerizminin %5 altına düşmesi, kemik iliğinin talasemik duruma dönmesi veya aplazide kalması sekonder greft reddi olarak tanımlandı.

Akut ve kronik GVHH tanısı ve evlendirmesi konsensus kriterlerine göre yapıldı (6,7). Hiç kronik GVHH bulgusu gelişmeyen ya da GVHH gelişip, tamamen iyileşen hastalar kGVHH'siz sağkalım olarak kaydedildi. Tüm sağkalım (OS), talasemisiz sağkalım (TS), talasemi ve kGVHH'siz sağkalım (TGS) değerlendirildi.

Tüm istatistiksel analizlerde SPSS for Windows (version 16.0.0; SPSS Inc., Chicago, IL) kullanıldı. Verilerin tanımlayıcı özellikleri sayı, ortanca ve yüzde olarak ifade edildi. Sağkalım değerlendirmeleri OS, TS ve TGS Kaplan Meier yöntemi ile hesaplandı. Prognostik faktörler olan yaş, cinsiyet, donör tipi, kök hücre kaynağı ve GVHH varlığı için tek değişkenli analizler log-rank testi ile yapıldı. Log-rank testinde p değeri <0.2 olan değişkenler çok değişkenli analize alınarak Cox regresyon analizi uygulandı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi p< 0.05 olarak kabul edildi.

BULGULAR

Hastalar ve HKHN ile ilişkili özellikler Tablo 1'de sunulmuştur. Toplam 378 hasta, ortanca 79 ay izlendi. Genel

Tablo 1. Hasta ve HKHN özellikleri

n	378
Kız/Erkek	182/196
Ortanca yaş	6.7 yıl (1-21)
Ortanca takip süresi	79 ay (1-144 ay)
Kök hücre kaynağı	
Kemik iliği	241
Periferik	91
Kemik iliği + Kordon kanı	46
Donör tipi	
Tam uyumlu kardeş	207
Tam uyumlu akraba	53
Akraba dışı	118
Akraba dışı uyumu	
9/10	24
10/10	94
Sağ hastalarda kGVHH hikayesi	
Var	25
Yok	338
Sağkalım	
Sağ	363
Ölüm	15

olarak, kemik iliğinin kök hücre kaynağı olarak kullanıldığı nakil sayısı, PKKH kullanılanlardan daha fazla idi. Hastaların %31'inin donörü akraba dışıydı. Akraba dışı donörlerin 24'ü 9/10 uyumlu olmakla birlikte, uyumsuzluk alıcı veya verici tarafında homozigot idi. İki hastada primer greft rejeksiyonu, 22 hastada sekonder greft rejeksiyonu geliştiği saptandı. Son kontrol tarihlerine göre, hastaların %92.9'unun ya tam kimerik ya da transfüzyon ihtiyacı olmadan stabil miksed kimerizm ile izlendiği görüldü.

Transplantasyon sonrası 15 hastanın öldüğü, sağ kalan 363 hastanın 25'inde kronik GVHH bulgularının geliştiği ve 17'sinde bu bulguların izlemde düzeldiği, sekiz hastada son muayenede kronik GVHH bulgularının halen devam ettiği görüldü.

Yedi yıllık OS, TS ve TGS sırası ile %95.9, %89.5 ve %87.1 idi (Tablo 2). Sekonder malignite gelişen hasta yoktu. Tek değişkenli analize göre bakıldığında, yedi yaş altında nakil uygulanmış hastalarda, TS ve TGS istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek ve TGS açısından kızlarda sağkalım oranları, erkeklere göre daha düşüktü. Donör tipleri içinde en düşük sağkalım oranlarının, kardeş dışı akraba donörden uygulanan nakillerde olduğu görüldü. Akraba dışı donörlerde, 9/10 uyumlu donörlerden uygulanan nakillerde TS ve TGS istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük idi. Kök hücre kaynağının hastaların tümünde veya donör tiplerine göre gruplandırıldığında sağkalıma etkisi olmadığı gözlemlendi (Tablo 2).

Çok değişkenli analize göre, alıcının yedi yaşından büyük veya küçük olmasının OS'ye etkisi olmamakla beraber,

yedi yaşından büyük olmanın TS ve TGS açısından kötü risk faktörü olduğu saptandı. Kızların TGS açısından riskli olduğu, kök hücre kaynağının sağkalıma etkisi olmadığı gözlemlendi. Donör tipinin OS'ye etkisi olmamakla beraber kardeş dışı akraba nakillerde TS ve TGS'nin anlamlı olarak düşük olduğu saptandı. Vericinin 9/10 uyumlu olduğu akraba dışı nakillerde, TS'nin anlamlı olarak düştüğü gözlemlendi (Tablo 3).

TARTIŞMA ve SONUÇ

Beta talasemi majörlü hastalarda ilk başarılı HKHN kırk yıl önce uygulanmış ve küratif olduğu görülünce, allojenik HKHN zaman içinde standart bir klinik uygulama olarak kabul görmüştür (8). Giderek artan sağkalım oranları, uzun dönem komplikasyonların da önemini arttırmış ve TM hastalarında HKHN tedavisinin yaşam kalitesine olan etkisini de gündeme getirmiştir (5). Geçmiş yıllar ile kıyaslandığında, yakın izlem, düzenli transfüzyon ve şelasyon tedavisi ile günümüzde HKHN uygulanmamış talasemi majör hastalarının öncekinden daha uzun sağkalım oranlarına sahip olması göz önüne alındığında, HKHN sonrası transfüzyon ihtiyacının olmaması ve GVHH gibi yaşam kalitesini düşüren komplikasyonların gelişmediği uzun süreli sağkalım daha da önem kazanmıştır. Çalışmamızda, hastalarımızın 1/3'ünde akraba dışı donörlerden nakil uygulanmış olmasına rağmen mortalitenin %4 ve transfüzyondan bağımsız sağkalımın %93 olduğunu ve bu oranların benzer çalışmalarda bildirilenlere kıyasla daha iyi olduğunu saptadık (3,9). Dahası, nakillerin %24'ünde kök hücre kaynağı olarak periferik kan kök hücre kullanılmasına ve %45'inde kardeş dışı vericilerden uygulanmış olmasına rağmen aktif olarak devam eden kGVHH oranı %2 düzeyinde kalmıştır. Akraba dışı donörlerde doku grubundaki tek uyumsuzluk TS ve TGS'de azalma ile sonuçlanmıştır. Bu durum HKHN ile ilgili gelişmelerin, uygun donör ve hazırlık rejiminin ve nakil sonrası destek tedavinin önemini göstermektedir.

Literatürde, TM hastalarında HKHN uygulanma yaşının sağkalıma etkisi ile ilgili çalışmalar mevcuttur (4,10,11). Baronciani ve arkadaşları 14 yaş altında uygulanan nakillerde sağkalımın daha iyi olduğunu gösterirken, Yeşilipek, Sabloff ve arkadaşları ise yedi yaş öncesi HKHN uygulamanın tüm sağkalıma etkili bir faktör olduğunu bildirmiştir. Bizim çalışmamızda yedi yaş sınırının tüm sağkalıma etkisi olmamakla beraber, yedi yaş altında HKHN uygulamanın transfüzyondan bağımsız kalmayı sağlaması açısından TS'de ve uzun dönem yaşam kalitesini artırması açısından TGS'de anlamlı etki yaptığı gözlemlenmiştir. Bu durum, TM hastalarında transfüzyonların yıllar içerisinde, karaciğer başta olmak üzere, yarattığı organ hasarının önemine dikkat çekmekte ve bu hasar gelişmeden önce HKHN uygulanması gerektiğini göstermektedir.

Tablo 2. Talasemi majör hastalarında birinci HKHN sonrası yedi yıllık sağkalım sonuçlarına göre prognostik faktörlerin tek değişkenli analizi

	n	OS	p	TS	p	TGS	p
Tüm hastalar	378	%95.9 (%95 CI 93.9-97.9)		%89.5 (%95 CI 86.3-92.7)		%87.1 (%95 CI 83.7-90.5)	
Donör kimerizmi							
Tam kimerik	297	%96.8 (%95 CI 94.6-99.0)	0.38	%96.8 (%95 CI 94.6-99.0)	0.38	%93.7 (%95 CI 90.7-96.7)	0.84
Mikst kimerik	54	%94.4 (%95 CI 88.2-100)		%94.4 (%95 CI 88.2-100)		%94.4 (%95 CI 88.2-100)	
HKHN yaşı							
<7 yaş	199	%95.8 (%95 CI 92.8-98.8)	0.97	%92.2 (%95 CI 88.4-96.0)	0.05	%90.1 (%95 CI 85.7-94.5)	0.04
>7 yaş	179	%96.1 (%95 CI 93.1-99.1)		%86.6 (%95 CI 81.6-91.6)		%83.8 (%95 CI 78.2-89.4)	
Cinsiyet							
Erkek	196	%97.4 (%95 CI 95.2-99.6)	0.15	%92.3 (%95 CI 88.5-96.1)	0.09	%90.5 (%95 CI 86.1-94.9)	0.04
Kız	182	%94.3 (%95 CI 90.7-97.9)		%86.5 (%95 CI 81.3-91.7)		%83.5 (%95 CI 77.9-89.1)	
Donör tipi							
MSD	207	%96.6 (%95 CI 94.0-99.2)		%90.3 (%95 CI 86.1-94.5)		%89.4 (%95 CI 85.2-93.6)	
MRD	53	%90.4 (%95 CI 82.2-98.6)	0.09	%75.3 (%95 CI 63.3-87.3)	<0.01	%67.4 (%95 CI 54.4-80.4)	<0.01
MUD	118	%97.5 (%95 CI 94.7-100)		%94.9 (%95 CI 90.9-98.9)		%92.4 (%95 CI 87.6-97.2)	
MUD Donör							
9/10	24	%95.8 (%95 CI 87.6-100)	0.57	%83.3 (%95 CI 68.1-98.5)	<0.01	%83.3 (%95 CI 68.1-98.5)	<0.04
10/10	94	%97.9 (%95 CI 94.9-100)		%97.9 (%95 CI 94.9-100)		%94.7 (%95 CI 90.1-99.3)	
kGVHH							
Yok	351	%96.3 (%95 CI 94.3-98.3)	0.37	%89.5 (%95 CI 86.3-92.7)	0.57		
Var	27	%91.5 (%95 CI 79.9-100)		%91.5 (%95 CI 79.9-100)			
Kök hücre kaynağı							
MSD							
Kİ	140	%96.4 (%95 CI 93.2-99.6)	0.77	%89.3 (%95 CI 84.1-94.5)	0.88	%88.6 (%95 CI 83.2-93.8)	0.70
PKKH	21	%95.2 (%95 CI 86.0-100)		%90.5 (%95 CI 77.7-100)		%85.7 (%95 CI 70.5-100)	
MUD							
Kİ	63	%96.8 (%95 CI 92.4-100)	0.64	%92.1 (%95 CI 85.3-98.9)	0.13	%92.1 (%95 CI 85.3-98.9)	0.86
PKKH	55	%98. (%95 CI 94.6-100)		%98.2 (%95 CI 94.6-100)		%92.7 (%95 CI 85.7-99.7)	
Tüm hastalar							
Kİ	241	%95.8 (%95 CI 93.2-98.4)		%87.5 (%95 CI 83.3-91.7)		%86.1 (%95 CI 81.5-90.6)	
Kİ + KK	45	%97.8 (%95 CI 93.4-100)	0.80	%93.3 (%95 CI 85.9-100)	0.20	%93.3 (%95 CI 85.9-100)	0.44
PKKH	92	%94.5 (%95 CI 88.7-100)		%92.3 (%95 CI 85.9-98.7)		%87.0 (%95 CI 80.0-94.0)	

OS: Tüm sağkalım, TS: Talasemisiz sağkalım, TGS: Talasemi ve kGVHH'siz sağkalım, MSD: Tam uyumlu kardeş, MRD: Tam uyumlu akraba, MUD: Akraba dışı, TM: Talasemi majör, Kİ: Kemik iliği, KK: Kordon kanı, PK: Periferik kan.

Literatürde, hasta-donör cinsiyet farkı ve GVHH gelişimi arasındaki ilişki den söz edilmekte ve genel olarak kadın vericilerden erkeklerle uygulanan nakillerde GVHH sıklığının arttığı bildirilmektedir (12,13). Çalışmamızda da benzer sonuçlara ulaşılmıştır. Genel olarak sağkalıma etkisi olmakla beraber, vericinin kadın alıcının erkek olması, GVHH'siz sağkalımı azaltmıştır. Bu durumun Y kromozomu üzerindeki HY antijenine karşı gelişen antikorlar nedeniyle olduğu ileri sürülmektedir (14). Çalışmamız, kök hücre kaynağının, GVHH'siz sağkalım dahil, sağkalıma etkisi olmadığını göstermiştir. Yayınlarda, periferik kan kök hücre kullanımı ile artan GVHH oranları bildirilmiştir (12,13). Hastalarımızın tümünde hazırlık rejiminde ATG kullanılm-

ı, donör seçiminin ayrıntılı değerlendirilmesi, GVHH profilaksisinin yakın izlemi ve son yıllarda daha erken yaşlarda HKHN uygulanması gibi faktörler olasılıkla bu sonuçta etkin olmuştur.

Verilerimiz, kardeş veya akraba dışı vericilerden yapılan nakiller ile karşılaştırıldığında, kardeş dışı akraba donörden nakil uygulanmasının, talasemisiz ve GVHH'siz sağkalımı belirgin olarak azalttığını ama genel sağkalım üzerine etkisi olmadığını göstermiştir. Bu durum Korula ve arkadaşlarının çalışmasında da gösterilmiştir (15). Donör seçiminde, özellikle kardeş dışı akrabalarından yapılan nakillerde daha detaylı değerlendirme yapılması, rejeksiyon ve GVHH'ye

Tablo 3. Prognostik etkenlerin çok değişkenli analizi

	OS		TS		TGS	
	HR (%95 CI)	p	HR (%95 CI)	p	HR (%95 CI)	p
HKHN yaşı						
<7 yaş altı	1		1		1	
>7 yaş üstü	0.9 (0.3-2.8)	0.98	2.2 (1.1-4.2)	0.02	2.0 (1.1-3.7)	0.02
Cinsiyet						
Erkek	1		1		1	
Kız	2.2 (0.7-6.5)	0.15	1.7 (0.9-3.3)	0.11	1.8 (1.0-3.3)	0.04
Donör tipi						
MSD	1		1		1	
MRD	2.5 (0.7-8.6)	0.13	3.1 (1.5-6.5)	<0.01	3.5 (1.8-6.9)	<0.01
MUD	0.6 (0.1-2.7)	0.53	0.5 (0.2-1.4)	0.21	0.6 (0.3-1.4)	0.28
MUD Ag uyum						
10/10	1		1		1	
9/10	1.5 (0.1-17.3)	0.75	6.0 (1.1-33.9)	0.04	3.3 (0.9-12.7)	0.09
Kök hücre kaynağı						
Kİ	1		1		1	
Kİ + KK	0.7 (0.1-5.9)	0.74	0.7 (0.2-2.4)	0.56	0.7 (0.2-2.3)	0.50
PKKH	1.2 (0.4-4.1)	0.76	0.5 (0.2-1.3)	0.16	0.9 (0.5-1.9)	0.85
MUD Kök hücre kaynağı						
Kİ	1		1		1	
PKKH	0.7 (0.1-8.3)	0.81	0.3 (0.1-2.5)	0.25	1.1 (0.3-3.9)	0.97

OS: Tüm sağkalım, TS: Talasemisiz sağkalım, TGS: Talasemi ve kGVHH' siz sağkalım, MSD: Tam uyumlu kardeş, MRD: Tam uyumlu akraba, MUD: Akraba dışı, TM: Talasemi major, KI: Kemik iliği, KK: Kordon kanı, PK: Periferik kan

yönelik özel yaklaşımlar geliştirilmesi gerekmektedir. İlginç olarak çalışmamızda en yüksek sağkalım, akraba dışı vericilerden uygulanan nakillerde olmuştur. Ancak bu fark, bir antijen uyumsuzluğunda negatif yönde etkilenmiştir. Bu durum TM hastalarında halen, donörün yüksek çözünürlüklerde tam uyumunun önemini göstermekte kardeş dışı nakillerde donör seçiminin titizlikle yapılması gerektiğini göstermektedir.

Haploidentik HKHN, nakil ihtiyacı olan ancak uygun bir HLA uyumlu donörü bulunmayan hastalara yapılabilmeyle birlikte TM açısından graft rejeksiyonunda, GVHH ve nakil ilişkili mortalitede artış ile ilişkilidir. Yine de bu komplikasyonları azaltmak için TCRαβ+ T hücrelerinin selektif depleyonu gibi greft manipülasyonu uygulamak [OS %91 ve DFS %86 (16)] veya manipülasyonsuz nakil sonrasında siklofosamid uygulamak [3 yıllık OS ve EFS %96 (17)] gibi yaklaşımlarla sağkalımda artış ve komplikasyonlarda azalma sağlanabilmiştir. Çalışmamızda Haplo-HKHN hiç uygulanmamış olmakla birlikte iyi sonuçlar bildirilmektedir. Haplo-HKHN'nin yalnızca nitelikli merkezlerde gerçekleştirilmesi gerektiğine dikkat etmek önemlidir.

Sonuç olarak bu çalışma literatüre uygun şekilde, TM'li hastalarda HKHN'nin çok etkin ve yüksek sağkalıma sahip

bir tedavi olduğunu göstermiştir. Talasemi majör hastalarında, tam uyumlu donör varlığında, nakil sonrası yaşam kalitesi de göz önünde bulundurularak, organ hasarı gelişmeden, mümkün olan en erken dönemde HKHN uygulanmalıdır. Bu nedenle uygun kardeş donörü olmayan hastalarda iyi seçilmiş doku grubu uygun akraba dışı vericiden nakil uygulaması da değerlendirilmelidir.

ETİK KURUL ONAYI

Bu çalışma için Medical Park Etik Kurulundan gereken izin alınmıştır (Karar no: 2023/10, Tarih: 03.04.2023).

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

Literatür taranması: HD, VU, AY; Vakaların takip ve tedavi aşamaları: VU, SÖ, KY; Verilerin toplanması: SÇ, GK, AY; Makalenin yazımı: VU, SÖ, KY, SÇ, GK, AY; Onaylama: VU, SÖ, KY, SÇ, GK, AY.

KAYNAKLAR

1. Hokland P, Daar S, Khair W, Sheth S, Taher AT, Torti L, et al. Thalassemia-A global view. *Br J Haematol* 2023;201(2):199-214. <https://doi.org/10.1111/bjh.18671>
2. Benz EJ Jr. Introduction to the thalassemia syndromes: Molecular Medicine's index case. *Hematol Oncol Clin North Am* 2023;37(2):245-59. <https://doi.org/10.1016/j.hoc.2022.11.001>
3. Alonso L, Gonzalez-Vicent M, Belendez C, Badell I, Sastre A, Rodriguez-Villa A, et al. Hematopoietic stem cell transplantation in pediatric patients with thalassemia and sickle cell disease: An experience of the Spanish Working Group for Bone Marrow Transplantation in Children (GETMON). *Med Clin (Barc)* 2019;152(4):135-40. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2018.05.013>
4. Yesilipek MA, Uygun V, Kupesiz A, Karasu G, Ozturk G, Ertem M, et al. Thalassemia-free and graft-versus-host-free survival: Outcomes of hematopoietic stem cell transplantation for thalassemia major, Turkish experience. *Bone Marrow Transplant* 2022;57(5):760-7. <https://doi.org/10.1038/s41409-022-01613-w>
5. Uygun V, Tayfun F, Akcan M, Karasu GT, Kupesiz A, Hazar V, et al. Quality of life assessment in hematopoietic stem cell transplantation performed on thalassemia major patients. *Pediatr Hematol Oncol* 2012;29(5):461-71. <https://doi.org/10.3109/08880018.2012.693577>
6. Glucksberg H, Storb R, Fefer A, Buckner CD, Neiman PE, Clift RA, et al. Clinical manifestations of graft-versus-host disease in human recipients of marrow from HL-A-matched sibling donors. *Transplantation* 1974;18(4):295-304. <https://doi.org/10.1097/00007890-197410000-00001>
7. Filipovich AH, Weisdorf D, Pavletic S, Socie G, Wingard JR, Lee SJ, et al. National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: I. Diagnosis and staging working group report. *Biol Blood Marrow Transplant* 2005;11(12):945-56. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2005.09.004>
8. Thomas ED, Buckner CD, Sanders JE, Papayannopoulou T, Borgna-Pignatti C, De Stefano P, et al. Marrow transplantation for thalassemia. *Lancet* 1982;2(8292):227-9. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(82\)90319-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(82)90319-1)
9. Galambrun C, Pondarre C, Bertrand Y, Loundou A, Bordigoni P, Frange P, et al. French multicenter 22-year experience in stem cell transplantation for beta-thalassemia major: Lessons and future directions. *Biol Blood Marrow Transplant* 2013;19(1):62-8. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2012.08.005>
10. Baronciani D, Angelucci E, Potschger U, Gaziev J, Yesilipek A, Zeca M, et al. Hemopoietic stem cell transplantation in thalassemia: A report from the European Society for Blood and Bone Marrow Transplantation Hemoglobinopathy Registry, 2000-2010. *Bone Marrow Transplant* 2016;51(4):536-41. <https://doi.org/10.1038/bmt.2015.293>
11. Sabloff M, Chandy M, Wang Z, Logan BR, Ghavamzadeh A, Li CK, et al. HLA-matched sibling bone marrow transplantation for beta-thalassemia major. *Blood* 2011;117(5):1745-50. <https://doi.org/10.1182/blood-2010-09-306829>
12. Kanda J, Nakasone H, Atsuta Y, Toubai T, Yokoyama H, Fukuda T, et al. Risk factors and organ involvement of chronic GVHD in Japan. *Bone Marrow Transplant* 2014;49(2):228-35. <https://doi.org/10.1038/bmt.2013.151>
13. 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(11):3214-9. <https://doi.org/10.1182/blood-2010-08-302109>
14. Miklos DB, Kim HT, Miller KH, Guo L, Zorn E, Lee SJ, et al. Antibody responses to H-Y minor histocompatibility antigens correlate with chronic graft-versus-host disease and disease remission. *Blood* 2005;105(7):2973-8. <https://doi.org/10.1182/blood-2004-09-3660>
15. Korula A, Devasia AJ, Fouzia NA, Nisham PN, Kulkarni U, Lakshmi KM, et al. Outcomes following allogeneic stem cell transplantation using non-sibling family donors. *Indian J Hematol Blood Transfus* 2019;35(1):43-9. <https://doi.org/10.1007/s12288-018-0988-z>
16. Merli P, Pagliara D, Galaverna F, Li Pira G, Andreani M, Leone G, et al. TCRalpha/beta/CD19 depleted HSCT from an HLA-haploidentical relative to treat children with different nonmalignant disorders. *Blood Advances* 2022;6(1):281-92. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2021005628>
17. Anurathapan U, Hongeng S, Pakakasama S, Songdej D, Sirachanan N, Pongphittha P, et al. Hematopoietic stem cell transplantation for severe thalassemia patients from haploidentical donors using a novel conditioning regimen. *Biol Blood Marrow Transplant* 2020. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2020.01.002>