



**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**



**ALLOJENEİK HEMATOPOİETİK KÖK HÜCRE NAKLİ
YAPILAN HASTA POPÜLASYONUNDA SIK GÖRÜLEN HLA
ALELLERİNİN GRAFT VERSUS HOST HASTALIK RİSKİ
İLE İLİŞKİSİNİN İNCELENMESİ**

Dr. Elif Gizem AKTAŞ

**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN
Prof. Dr. Selami Koçak TOPRAK**

**ANKARA
2023**

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**ALLOJENEİK HEMATOPOİETİK KÖK HÜCRE NAKLİ
YAPILAN HASTA POPÜLASYONUNDA SIK GÖRÜLEN HLA
ALELLERİNİN GRAFT VERSUS HOST HASTALIK RİSKİ
İLE İLİŞKİSİNİN İNCELENMESİ**

Dr. Elif Gizem AKTAŞ

**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN
Prof. Dr. Selami Koçak TOPRAK**

**ANKARA
2023**

Ankara Üniversitesi

Tıp Fakóltesi Dekanlığına

Tıpta uzmanlık tezi olarak hazırlayıp sunduğum ‘Allojeneik Hematopoietik Kök Hücre Nakli Yapılan Hasta Popölasyonunda Sık Görölün HLA Alellerinin Graft Versus Host Hastalık Riski ile İlişisinin Değerlendirilmesi’ başlıklı tez bilimsel ahlaki ve etik değerlere uygun olarak tarafımca yazılmıştır. Tezimin fikir/hipotezi tamamıyla bana ve danışmanıma aittir. Tezde yer alan araştırma ve çalışmalar bana ait olup tarafımca yapılmıştır.

Bu tez çalışması ile ilgili tüm süreçler Ankara Üniversitesi Tıp Fakóltesi insan araştırmaları etik kurulu tarafından 14.09.2022 tarihinde İ08-511-22 numaralı karar ile kabul edilmiştir.

Yukarıda belirtilen hususların doğruluğunu beyan ederim

Öğrencinin Adı Soyadı: Elif Gizem AKTAŞ

Tarih:

İmza:

%9

BENZERLİK ENDEKSİ

%8

İNTERNET KAYNAKLARI

%4

YAYINLAR

%3

ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1

acikbilim.yok.gov.tr

İnternet Kaynağı

%2

2

Submitted to Ankara University

Öğrenci Ödevi

%1

3

hdl.handle.net

İnternet Kaynağı

%1

4

slideplayer.biz.tr

İnternet Kaynağı

<%1

5

www.klimikdergisi.org

İnternet Kaynağı

<%1

6

www.sporbilim.com

İnternet Kaynağı

<%1

7

lib.bioinfo.pl

İnternet Kaynağı

<%1

8

www.utsakcongress.com

İnternet Kaynağı

<%1

9

www.science.gov

İnternet Kaynağı

<%1

ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

TEZ SINAVI TUTANAĞI

I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİNİN		
Adı, Soyadı	: Dr. Elif Gizem Aktaş	Sınav tarihi: 23 / 05 / 2023
Anabilim/Bilim Dalı	: İç Hastalıkları A.B.D.	
Tez Danışmanı	: Prof. Dr. Selami Koçak Toprak	

II. TEZ İLE İLGİLİ BİLGİLER		
Tezin Başlığı: Allojeneik Hematopoietik Kök Hücre Nakli Yapılan Hasta Popülasyonunda Sık Görülen HLA Alellerinin Graft Versus Host Hastalık Riski ile İlişkisinin İncelenmesi		
Tezin Niteliği:	☐ Ana Dal Uzmanlık Tezi	☐ Yan Dal Uzmanlık Tezi
Kaçıncı tez sınavı olduğu:	☐ 1	☐ 2 ☐ 3

III. KARAR		
Yapılan tez sınavı sonucunda yukarıda belirtilen tezin “Tıpta Uzmanlık Tezi” olarak		
☐ Kabulüne		
☐ Reddine		
☐ Düzeltmeler yapıldıktan sonra tekrar değerlendirilmesine		
☐ Oy birliği	☐ Oy çokluğu	ile karar verilmiştir.

IV. AÇIKLAMALAR		
Lütfen, tezin reddi veya düzeltme istenmesi durumunda gerekçeli açıklamalarınızı buraya yazınız		

Prof. Dr. Selami Koçak TOPRAK

Jüri Başkanı

Hematoloji Bilim Dalı

Doç. Dr. Güldane CENGİZ SEVAL

Jüri Üyesi

Hematoloji Bilim Dalı

Doç. Dr. Müfide OKAY ÖZGEYİK

Jüri Üyesi

Sağlık Bilimleri Üniversitesi

Eskişehir Şehir Hastanesi

TEŞEKKÜR

Tıpta uzmanlık eğitimimin zorlu sürecinde hazırlamış olduğum bu tezi cumhuriyetin 100. yılında hazırlamış olmanın gururunu yaşamaktayım. Hedefim olan aydın, cumhuriyet ilkelerine bağlı bilim insanı olma yolunda yürümeye çalıştığım bu yolda, bana ilham kaynağı olan, ilkeleri ile yoluma ışık olan, ideallerimden vazgeçmememi sağlayan, umudumu asla yitirmememi öğütleyen bize her noktada örnek olan Ulu Önder Gazi Mustafa Kemal Atatürk'e ve aziz silah arkadaşlarına, bilim uğrunda can veren değerli hocalarıma, umut dolu yarınlara armağan ediyorum.

Yine bu süreçte her daim yanımda olan, tüm sorularıma büyük sabır ve engin bilgileri ile yanıt verip beni aydınlatan değerli hocam Selami Koçak Toprak'a, birlikte çalışmaktan büyük onur duyduğum iç hastalıkları uzmanı değerli arkadaşlarıma çok teşekkür ediyorum. Ve ayrıca her günüme yanımda olan, sonsuz sevgi ve destekleri ve inançları ile beni sarıp sarmalayan değerli annem ve babama, ayrıca teşekkürü hak eden; üzerimde emeği büyük, en iyi arkadaşım, dostum, değerli abim Şükrü Aktaş'a sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

İÇİNDEKİLER

Etik Beyan	i
Özgünlük Raporu	ii
Kabul Onay Sayfası	iii
Teşekkür	iv
İçindekiler	iv
Kısaltmalar	vii
Şekiller Dizini	viii
Tablolar Dizini	ix
1. ÖZET	1
2. ABSTRACT	2
3. GİRİŞ VE AMAÇ	3
4. GENEL BİLGİLER	5
4.1. HLA Doku Uygunluk Kompleksi	5
4.2. Allojeneik Kök Hücre Naklinde Bağışçı Seçimi	5
4.3. HLA Haploidentik Kemik İliği Nakli	6
4.4. Kök Hücrelerin Toplanması	6
4.5. Nakil Öncesi Hazırlık	6
4.5.1. Koşullandırma Rejimleri	6
4.5.1.1. Miyeloablatif Hazırlık Rejimi(MAC)	6
4.5.1.2. Azalmış Yoğunluklu Hazırlık Rejimi (RIC)	7
4.5.1.3. Miyeloablatif Olmayan Hazırlık Rejimi (NMA)	7
4.6. GVHH Profilaksisi	7
4.6.1. Farmakolojik İnhibisyon	7
4.6.2. T hücre İnhibisyonu	7
4.7. GVHH	8
4.8. GVHH Evrelendirme	8
4.9. GVHH Etkileyen Parametreler	11
4.10. Akut GVHH Tedavi Yaklaşımı	11
4.11. Kronik GVHH Tedavi Yaklaşımı	11
4.12. GVHH ile İlişkili Parametreler	12
5. GEREÇ VE YÖNTEM	14
5.1. Hastalar	14

5.2 Çalışma Planı	14
5.3 Primer Sonlanım Noktası	14
5.4 İstatistik Analiz	14
6. BULGULAR	16
7. TARTIŞMA	35
8. SONUÇ	38
8. KAYNAKÇA	39



KISALTMALAR

ALL	: Akut Lenfoblastik Lösemi
AML	: Akut Miyelositer Lösemi
AKHN	: Allojeneik Kök Hücre Nakli
ATG	: Anti Timosit Globulin
CY	: Siklofosfamid
GVHH	: Graft Versus Host Hastalığı
MAC	: Miyeloablatif Hazırlık Rejimi
MDS	: Miyelodisplastik Sendrom
NMA	: Miyeloablatif Olmayan Hazırlık Rejimi
RIC	: Azaltılmış Yoğunluklu Hazırlık Rejimi
TBI	: Tüm Vücut Işınlama
TR	: Tam Yanıt

ŞEKİLLER DİZİNİ

Resim 1: OS Değerleri	33-34
Şekil 1: Akut GVHH evreleme	9
Şekil 2: Kronik GVHH	10



TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1: Sağlıklı gönüllü verici toplumda HLA sıklıkları.....	16
Tablo 2: AML ALL MDS hastalarında görülen HLA alel sıklıkları.....	17
Tablo 3: Hastalara ait Sosyodemografik ve klinik değişkenlerin dağılımları (n=345)	18
Tablo 4: GVHH gelişme durumlarının çeşitli sosyodemografik ve klinik değişkenler açısından karşılaştırılması.....	20
Tablo 5: GVHH gelişme durumlarının çeşitli sosyodemografik ve klinik değişkenler açısından karşılaştırılması.....	22
Tablo 6: Hasta ve sağlıklı verici gruplarının HLA sıklıkları açısından karşılaştırılması.....	24
Tablo7: HLA Alellerinin GVHH Gelişme Üzerine Univariate Lojistik Regresyon Sonuçları	25
Tablo 8: HLA Alellerinin Akut GVHH Gelişme Üzerine Univariate Lojistik Regresyon Sonuçları.....	27
Tablo 9: Haplo grubunda HLA Alellerinin Akut GVHH Gelişme Üzerine Univariate Lojistik Regresyon Sonuçları.....	29
Tablo10: Hastalara ait OS karşılaştırmaları.....	31

1. ÖZET

Giriş ve amaç: Allojeneik hematopoietik kök hücre nakli, selim ve habis seyirli pek çok hastalık için halihazırda umut vaat edici tedavi yöntemi olarak kullanılmaktadır. Allojeneik kök hücre nakli sorası akut ve kronik komplikasyonlar mortalite ile ilişkili önemli konulardandır. Bu alanda yine önemli komplikasyonlardan olan graft versus host hastalığı (GVHH) takip ve tedavisi literatürde önemli bir yer tutmakta olup halen pek çok merak edilen nokta barındırmaktadır. Çalışmadaki amacımız toplumda sık görülen HLA alellerini belirlemek, nakil yapılan hasta popülasyondaki HLA alel sıklığını belirlemek ve bunların GVHH ile ilişkisini ortaya koymaktır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamıza, hastanemizde son on yılda allojeneik hematopoietik kök hücre nakli yapılan akut miyelositer lösemi (AML) akut lenfoblastik lösemi (ALL) ve miyelodisplastik sendrom (MDS) hastalarından, GVHH gelişen hastalar dahil edildi. Veriler retrospektif olarak tarandı. Sağlıklı gönüllü vericilerde ve nakil yapılan hastalarda sık görülen HLA alelleri etik değerler ön planda tutularak belirlendi. Hastaların GVHH durumları patoloji verileri AviCenna üzerinden incelenerek belirlendi. GVHH durumları akut grade 1 ve 2-4 ve kronik olarak derecelendirildi.

Bulgular: Sağlıklı gönüllü vericiler ve hastalar arasında HLA-A ($p<0.001$) ve HLA-DQ ($p=0.029$) sıklıkları istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermiştir. Tek değişkenli analizler sonucuna göre HLA A-02 ($p<0.001$), HLA A-24 ($p=0.005$), HLA A-01 ($p=0.016$), HLA A-01 ($p=0.023$) ve HLA A-11 ($p=0.044$), HLA B-35 ($p=0.022$), HLA B-51 ($p=0.005$), HLA B-44 ($p=0.044$), HLA DQ-3 ($p=0.047$), ve HLA DQ-5'e ($p=0.018$) e sahip olmanın GVHH riskini arttırdığı belirlenmiştir. Ayrıca GVHH profilaksi gruplarına göre CSA+MTX alan grupta diğer gruba göre median overall survival süreleri (ay) istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.001$). GVHH gelişme gruplarına göre median overall survival süreleri (ay) istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.017$).

Sonuç: Allojeneik hematopoietik kök hücre nakli yapılan hastalarda; GVHH ön görmede HLA gruplarının anlamı var mıdır sorusuna yanıt aradığımız bu çalışmada, HLA-A HLA-B ve HLADQ sıklıkları istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Anahtar kelimeler: Allojeneik kök hücre nakli, graft versus host hastalığı (GVHH), HLA

2. ABSTRACT

Aims: Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation is still used as a promising treatment method for many benign and malignant diseases. Acute and chronic complications after allogeneic stem cell transplantation are associated with mortality and still maintain their importance. Acute and chronic complications after allogeneic stem cell transplantation are associated with mortality and still maintain their importance.

Materials and Methods: Patients who developed GVHD from AML ALL and MDS patients who underwent Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in our hospital in the last ten years were included in our study. Data were scanned retrospectively. HLA alleles, which are common in healthy volunteer donors, were determined by prioritizing ethical values. Again, the HLA alleles seen in the patients were determined retrospectively. GVHD status of the patients was graded by confirming the pathology data and Avicenna data. GVHD cases were grouped as acute grade 1 and 2-4 chronic. Patients who did not develop GVHD were not included, and no additional sampling was made as the primary endpoint.

Results: HLA-A ($p<0.001$) and HLA-DQ ($p=0.029$) frequencies showed statistically significant differences between healthy donors and patients. According to univariate analysis results, HLA A-02 ($p<0.001$), HLA A-24 ($p=0.005$), HLA-A($p=0.016$), HLA A-01($p=0.023$) and HLA A-11 ($p=0.044$), HLA B-35 ($p=0.022$), HLA B-51 ($p=0.005$), HLA B-44 ($p=0.044$), HLA DQ-3 ($p=0.047$), and HLA DQ-5; it was determined that having ($p=0.018$) increased the risk of GVHD. The median overall survival times (months) were statistically significant according to the GVHD prophylaxis groups ($p<0.001$). The median overall survival times (months) according to the GVHD development groups were found to be statistically significant ($p=0.017$).

Conclusion: In patients, undergone allogeneic hematopoietic stem cell transplantation; In this study, in which we sought an answer to the question of whether HLA groups are meaningful in predicting GVHD, the frequencies of HLA-A, HLA-B and HLAQ were found to be statistically significant

Key words: stem cell transplanttaion, graft versus host disease (GVHD), HLA

3. GİRİŞ VE AMAÇ

Hematopoietik kök hücre nakli malign ve malign olmayan pek çok hastalık için kullanılan oldukça eski tedavi yöntemlerinden biridir. Kemik iliğinin kan üreten doku olarak tanımlanması ilk kez 1868 yılında gerçekleşmiştir ve kemik iliği ile ilgili hastalıklar bu tarihten itibaren merak konusu olmuştur. (1)

İlk kez 1939 yılında kemik iliği nakli denenmiş ancak başarısız olmuştur ve 1968-1969 yıllarında ilk başarılı allojeneik kök hücre nakli ciddi kombine immün yetmezlikli hastalar üzerinde yapılmıştır. 1975’de lösemi için ilk büyük allojeneik kök hücre nakil serisi gerçekleştirilmiştir. 1977-1980 yılları arasında akraba dışı vericiden allojeneik nakil gerçekleştirilmiştir. 1978’de lenfoma için ilk başarılı otolog kök hücre nakil serisi gerçekleştirilmiştir. 1987-1989 mürin ve insan hematopoietik kök hücrelerinin izolasyonu sağlanmıştır. 1990’da ise E. Donnal Thomas hematopoietik kök hücre naklinin geliştirilmesi için Nobel ödülüne layık görülmüştür. 1992 yılında hastanemizde Türkiye’deki ilk periferik kök hücre nakli gerçekleştirilmiştir. (2)

Allojeneik kök hücre naklinde sağ kalımı etkileyen pek çok faktör bulunmaktadır ve bu alanda günümüzde merak edilen ve önemini koruyan faktörlerden biri de GVHH durumudur. GVHH ve graft versus tümör etkisi (GVT) aynı madalyonun iki yüzü olarak nitelendirilebilir. Ne yazık ki GVHH kök hücre naklinin yaygın toksisitelerinden biridir. Bu alanda pek çok çalışma olmakla birlikte tahminler kök hücre nakli yapılan hastaların yaklaşık yarısında akut ve/veya kronik GVHH gelişeceğini öngörmektedir. (3)

Allojeneik kök hücre nakli sonrası sağ kalımı etkileyen pek çok faktör olduğu bilinmektedir. Hastalık aktivasyon durumu, nakil hazırlık rejimi, GVHH profilaksisi gibi etkenler sağ kalımla ilişkili parametrelerdir ve bu alanda güncel çalışmalar literatüre ışık tutmaya devam etmektedir. 1993-2004 yılları arasında HLA uyumlu özdeş kardeşten allojeneik kök hücre nakli yapılan 108 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada akut GVHH olmayan ancak nakil sonrası sitomegalovirüs (CMV) reaktivasyonu olan hastalarda, CMV reaktivasyonu olmayan hastalara oranla daha yüksek HLAA-30, HLAB-40, HLADRB-1*15 insidansı gözlenmiştir. Sonuç olarak bazı HLA alellerinin CMV reaktivasyonundan koruyucu veya predispozan rolü olabileceği öngörülmüş ve akut GVHH riskini tahmin etmede ve bireyselleştirilmiş tedavi tasarlamada yardımcı olabileceği önerilmiştir. (4)

Nakil sonrası sağ kalımı üzerine yapılan diğer bir çalışmada; HLA uyumsuz nakil yapılan 103 AML hastası çalışmaya dahil edilmiş ve düşük doz ATG (2,5mg/kg) karşılaştırılabilir nüks ve CMV reaktivasyon oranları ve büyük ölçüde azalmış nüksüz sağ kalım ile ilişkili bulunmuştur. (5)

Allojeneik nakil üzerine HLA-A-B-DRB1 eşleşmesinin etkilerinin akraba dışı uyumlu vericilerden alınan aleller ve haploidentik akraba dışı vericiler üzerinde yapıldığı bir çalışmada; sınıf I HLA alelin akraba dışı tam uyumlu donörlere göre haploidentik akraba dışı donörden yapılan nakillerde akut GVHH ve nakil ilişkili mortalitenin yüksek olduğu görülmüştür. (6)

Çalışmamızda Türk toplumunda sağlıklı gönüllü verici popülasyonunda sık görülen HLA alellerini belirlemek ve hasta popülasyonunda yine bu sık görülen HLA alellerinin GVHH gelişme riski ile ilişkisinin incelenmesi amaçlanmıştır.

4. GENEL BİLGİLER

4.1. HLA Doku Uygunluk Kompleksi

İnsan büyük doku uyumluluk kompleksi (major histocompatibility complex-MHC), insan lökosit antijeni (HLA) genleri de dahil olmak üzere, üzerinde yüzlerce gen bulunduran bir genetik bölgeyi ifade eder. HLA bölgesi kromozom 6'nın kısa kolunda yer almakta ve 6p21.3 pozisyonunda bulunmakta olup her insanın kromozom 6'da bulunan iki HLA seti(haplotip) vardır. Bu haplotiplerden biri babadan biri anneden gelmektedir. Sağlıklı herhangi bir anne ve babanın çocuklarında eşit derecede olası dört HLA antijen seti mevcut olup; her dört kardeşten biri ortalama olarak %25 oranında nakil gerektiren hasta ile tam olarak HLA uyumu gösterebilecektir. Yine her dört kardeşten ikisi sadece haplotip eşleşmesi gösterecektir. (10)

4.2. Allojeneik Kök Hücre Naklinde Bağışçı Seçimi

Allojeneik hematopoietik kök hücre nakli için bağışçı seçiminde hasta ve tüm kardeşleri moleküler olarak HLA uyumu açısından taranır. HLA-A, B ve DR üzerinde 6/6 uyum var ise uyumlu kardeşten nakil açısından prosedür başlatılır. 6/6 uyum yok ise, akraba dışı vericiler açısından HLA-A,B,C ve DR için 8/8 uyum aranır. Uyum sağlanan verici mevcut ise akraba dışı vericiden nakil işlemleri değerlendirilir. Tam uyum sağlanamamış ise; verici uyumluluk açısından HLA7/8 uyum, haploidentik uyum nakil açısından değerlendirilmeye alınır. HLA haploidentik bağışçıları arasında biyolojik ebeveynler ve çocuklar, kardeşler; hatta teyze, amca, yeğen, kuzen veya torunlar bulunmaktadır.

HLA alelleri sınıf I sınıf II ve sınıf III olmak üzere üç bölümden oluşur. Her bir bölge eksprese edilen genler ve psödojenler de dahil olmak üzere çok sayıda lokus içermektedir. Bazı HLA lokusları oldukça polimorfik olup bir lokus binlerce alel barındırabilmektedir (8)

Sınıf I bölgesi klasik sınıf I HLA antijenlerini kodlayan HLA-A,B ve C genlerini içerir. Sınıf I antijenler eritrositler ve trofoblastlar hariç vücudun hemen tüm hücrelerinde değişen yoğunlukta eksprese edilir (9)

4.3. HLA Haploidentik Kemik İliği Nakli

HLA haploidentik kök hücre nakli pek çok malign ve malign olmayan hematolojik hastalıkta kullanılmaktadır. Bu işlem için gerekli olan pluripotent kök hücreler genellikle akraba veya akaba dışı bir donörün kemik iliğinden veya periferik kanından elde edilir.

Allojeneik periferik kök hücre nakil yönteminde, kemik iliğinden yeniden oluşturulabilen hücreler aferez yöntemi ile toplanır, alıcıya infüzyon yoluyla verilir. Otolog ve Allojeneik kök hücre nakli temel düzeyde; hastaların başlangıçta ‘hazırlık’ rejimi almaları ve ardından CD34+ kök hücreleri almaları yönünden benzerdir. Allojeneik kök hücre naklinde kök hücreler periferik kandan veya doğrudan kemik iliğinden toplanabilir. Allojeneik kök hücre naklinde nakil, altta yatan hastalığın temel tedavisidir. Allojeneik hematopoietik kök hücre nakli, GVT etkisiyle ya da malign olmayan koşullarda işlevsiz kemik iliği ve hücrelerin yerine sağlıklı kemik iliğinin nakledilmesi üzerine çalışır.

4.4. Kök Hücrelerin Toplanması

Allojeneik kök hücre nakilde, kök hücreler periferik kandan veya kemik iliğinden toplanabilir. Burada kurtarma rejimi oldukça önemli olmakla birlikte miyeloablatif olmak zorunda değildir. Koşullandırma myeloablatif olsa bile potansiyel tedavinin GVT’den geldiği kabul edilmektedir. Nakil günü 0. gün olarak belirlenmiştir. (10)

4.5. Nakil Öncesi Hazırlık

4.5.1. Hazırlık Rejimleri

4.5.1.1. Miyeloablatif Hazırlık Rejimi (MAC)

Bu rejimde; alkilleyici ilaçlar ve/veya radyasyon ile kemik iliğinde malign tüm hücreler dahil tüm serilerin yok edilmesi amaçlanır. Bu amaçla kullanılan alkilleyici ilaçlar arasında siklofosamid busulfan (hem bölünmeyen kök hücreler hem de miyeloid öncüller için toksik) Fludarabin(öncelikle lenfoid öncüller için toksik) ve tiotepa etoposid sitarabin melfalan bulunmaktadır. Radyoterapi olarak tüm vücut ışınlama (TBI) veya daha az yaygın olan total lenfoid ışınlaması bulunur. Miyeloablatif rejimler diğer rejimlere göre daha toksiktir ve GVHH riskini artırır bununla birlikte bazı hastalıklarda, özellikle AML’de nüksün azalmasında faydalıdır. 60-65 yaş üstü hastalar için nüksüz mortalitenin zararları nüksün azalmasının faydalarından daha ağır basmaya başlamış görünmektedir. (11) Miyeloablatif

rejimlerin mukozit, bulantı ,kusma, alopesi, ishal, döküntü veya periferik nöropatiler, infertilite, pulmoner ve hepatik toksisite gibi yan etki riskleri mevcuttur. (12)

4.5.1.2. Azaltılmış Yoğunluklu Hazırlık Rejimi (RIC)

Miyeloablatif rejimlere göre doz azaltımı vardır. Akut lösemi gibi maligniteler için kök hücre naklinden önce RIC'teki amaç makul sayıda malign hücreyi öldürmek ve gelen kök hücreler için gerekli immünolojik ajan yaratmaktır. Alkilleyici ilaçlar bu rejimlerin temel bileşeni olmakla birlikte bazı rejimlerde ATG de bulunmaktadır. (13)

4.5.1.3. Miyeloablatif Olmayan Hazırlık Rejimi (NMA)

RIC veya MAC kriterlerini karşılamayan rejimler olarak bilinirler, örneğin hafif sitopeni ve hematolojik olmayan yan etkilere neden olabilirler. Hazırlık rejimi seçiminde alıcı komorbiditeleri, altta yatan durumlar, hastalık durumu, reddedilme riski gibi faktörler göz önünde bulundurulmalıdır.

4.6. GVHH Profilaksisi

GVHH'ye neden olan mekanizmalar, altta kalan bir malignitenin ortadan kaldırılmasında önemli olan GVT etkisinden de sorumludur. GVHH'yi sınırlandıran tedaviler GVT etkisini azaltabilir ve tekrarlayan hastalık olasılığını arttırabilir. Bu nedenle profilaksi uygulaması GVHH gelişimini azaltmanın yararı ve GVT etkisini azaltmanın zararı arasında denge gözetilerek planlanmalıdır. (14)

4.6.1. Farmakolojik İnhibisyon

Farmakolojik GVHH profilaksisinin dayanak noktası, bir kalsinörin inhibitörünün (siklosporin veya takrolimus) bir antimetabolit (metotreksat veya mikofenolat mofetil) ile kombinasyonudur. (14)

4.6.2. T hücre İnhibisyonu

T lenfositler GVHH patofizyolojisinde temel bileşen olması sebebi ile T lenfosit inhibisyonu GVHH'de önemli bir yere sahiptir. Anti timosit globülin (ATG), hayvanlar üzerinden hazırlanan poliklonal bir immünglobülin. Özellikle GVHH için artan riskle

ilişkili akraba dışı haploidentik donör gibi kaynaklar için nakil koşullandırma rejiminin bir bileşeni olarak kullanılmaktadır. ATG'nin GVHH profilaksisinin bir bileşeni olarak kullanılması sağkalım avantajı sağlamaz; daha az akut GVHH ve GVHH geliştikten sonra daha az GVHH tedavisi ile ilişkili ilaç kullanımı ile ilişkilidir. ATG'nin nakil sonrası lenfoproliferatif bozukluklar açısından riskli olduğu bilinmektedir. (15)

4.7. GVHH

Akut GVHH'ye genellikle alloreaktif T hücreleri aracılık eder ve nakilden sonraki ilk 100 günde ortaya çıkmaktadır. Kronik GVHH ise alloreaktif T ve B hücreleri aracılığı ile oluşur ve aylar-yıllar içinde kendini gösterir. Akut GVHH, kronik GVHH için en büyük risk faktörlerinden biridir. Akut GVHH ciltte döküntüler, transaminaz yüksekliği veya bulantı kusma ishal gibi belirtilerle kendini gösterip genellikle cilt karaciğer ve gastrointestinal sistem olmak üzere üç organı etkiler. Kronik GVHH pek çok organı etkilemekle birlikte ekseriyetle cilt tutulumu, sıkka benzeri durumlar ile kendini gösterebilmektedir. En ciddi ve mortal seyrebilen komplikasyonu ise bronşiyolitits obliterans sendromu olarak da bilinen pulmoner GVHH'dir.

GVHH genel olarak pek çok organ tutulumu yapabilmekte ve teorik olarak herhangi bir otoimmün hastalık kök hücre nakli sonrası ortaya çıkabilmektedir. Böyle bir klinik vaka ile karşılaşılması durumunda aksi ispat edilene kadar GVHH olarak değerlendirilmesi uygun olacaktır.

4.8. GVHH Evrelendirme

Akut GVHH evrelendirilmesinde, organa özgü toksisiteler MAGIC kriterleri kullanılır, 0-4 arasında evrelendirilir. (16) Kronik GVHH 0-3 arasında derecelendirilmiş olup genellikle cilt, eklem ve mukozal belirtiler vermekle birlikte, herhangi organ tutulum bulguları da verebilir. (17)

Şekil 1: Akut GVHH Evrelendirme

ORGAN	STAGE	TANIM
CİLT	1	Makülopapüler döküntü; <%25 tüm vücut yüzeyi
	2	Makülopapüler döküntü; %25-%50 tüm vücut yüzey alanı
	3	Yaygın eritrodermi
	4	Yaygın eritrodermiye eşlik eden büllöz formasyon ve deskuamasyon
KARACİĞER(KC)	1	Bilirubin seviyesi 2-3mg/dl
	2	Bilirubin seviyesi 3,1-6 mg/dl
	3	Bilirubin seviyesi 6,1-15 mg/dl
	4	Bilirubin seviyesi>15 mg/dl
GASTROİNTESTİNAL SİSTEM(GIS)	1	İshal;>30ml/kg veya 500ml/gün
	2	İshal;>60ml/kg veya 1000ml/gün
	3	İshal;>90ml/kg veya 1500ml/gün
	4	İshal;>90ml/kg veya 2000ml/gün veya; ileus eşlik eden veya etmeyen yaygın karın ağrısı
Glucksberg evrelemesi		
I-grade 1- 2 cilt tutulumu; KC veya GIS tutulumu olmaksızın, ECOG PS 0		
II-grade 1-3 cilt tutulumu; grade 1 kc veya GIS tutulumu; ECOG PS 1		
III-grade 2-3 cilt, KV veya GIS tutulumu ECOG PS 2		
IV-grade 1-4 cilt tutulumu; grade 2-4 KC veya GIS tutulumu; ECOG PS 3		
Uluslararası kemik iliği nakli yaygınlık		
A-grade 1 cilt tutulumu; KC veya GIS tutulumu olmaksızın		
B-grade 2 cilt tutulumu; grade 1-2 KC veya GIS tutulumu		
C-grade 3 cilt, KC veya GIS tutulumu		
D-grade 4 cilt, KC veya GIS tutulumu		

ECOG-PS:Eastern Cooperative Oncology Group; PS performace status

Şekil 2: Kronik GVHH

Organ	Bulgu ve Semptom	Ayırıcı tanı
Cilt	Poikilodermi Liken planus benzeri döküntü Sklerotik değişiklikler Morfea benzeri döküntü Liken sklerozis	Depigmentasyon Papüloskuamöz döküntü
Tırnak		Distrofi, onikilozis, pterjium unguis, Tırnak kaybı
Saçlı deri ve vücut yüzeyi		Yeni başlangıçlı skar veya skar olmaksızın alopesi, Vücut tüylerinde dökülme Pullanma
Ağız	Liken planus benzeri döküntü	Mukosel Kserostomi Mukozal atrofi Psödomembran Ülser
Gözler		Yeni başlangıçlı kuru, ağrılı göz Skatrisyel konjonktivit Keratokonjonktivitis sikka Punktat keratopati
Genital	Liken planus benzeri değişiklikler Liken sklerozus benzeri değişiklikler Vajinal skar Fimozis ,üretal skar veya obstrüksiyon	Erozyon Fissür Ülser
GIS	Özefageal veb Üst-orta özefagusta striktür veya stenoz	
Akciğer	Bronşiyolitits obliterans(biyopsi ile)	Bronşiyolitits obliterans sendromu (SFT veya görüntüleme ile)
Kas iskelet, eklem	Fasit, skleroza sekonder kontraktür	Miyozit veya polimiyozit

4.9. GVHH Etkileyen Parametreler

GVHH gelişimini etkileyen durumlar arasında uyumsuz veya haploidentik donör, CD34+ hücre sayısının az, T lenfosit sayısının fazla olması, yüksek doz kemoterapi (miyeloablatif rejimlerin daha fazla GVHH ile ilişkisinin olduğu gösterilmiştir), vericinin kadın olması gibi durumlar sayılabilir. GVHH profilaksisi olarak anti timosit globulin (ATG), alemtuzumab, T hücre reseptör sintal ileti sistemini bozan siklosporin ve takrolimus, IL-2 reseptör mekanizması üzerinden etki eden basiliksimab ve daklizumab, IL-2 sinyal yolağını MTOR inhibisyonu ile bloke eden sirolimus, DNA sentez blokajı üzerinden hücre döngüsünü inhibe eden mikofenolat mofetil (MMF), metotreksat (MTX) ve pentostatin sayılabilir. (18)

4.10. Akut GVHH Tedavi Yaklaşımı

Akut GVHH tedavisinde temel amaç sistemik steroid maruziyetini en aza indirmek olmalıdır; örneğin cilt GVHH için topikal ajanlar, hafif gastrointestinal GVHH için ön planda oral budesonid veya beklametazon düşünülebilir. Gastrointestinal GVHH için gaita çıkışı oldukça önemli olup +2 ve üzeri etkilenim için hastane yatışı gerekebilir. Enteral beslenme yeniden başlanırken yavaş başlanmalıdır. Sistemik steroidler kullanıldığında 1-2mg/kg başlanmalı ve kontrollü şekilde GVHH aktivasyonu gerilemeye başladıkça steroid dozu da azaltılmalıdır.

Sirolimus standart akut GVHH için steroidlere makul bir alternatiftir ancak trombotik mikroanjiyopati riski artmış görülmektedir. (19) Ruksolutinib steroid dirençli akut GVHH de yeni standart rejim olarak görünmektedir. (20)

4.11. Kronik GVHH Tedavi Yaklaşımı

Kronik GVHH tedavisinde steroidler +/- ruksolutinib temel dayanak noktası olarak görünmektedir. İbrutinib, steroid refrakter GVHH’de FDA tarafından onay alan ilk ilaçtır. (21) Ruksolutinib, steroid refrakter GVHH tedavisinde 2022 de onay almıştır. (22) Belumosudil, pro-fibrotik ROC-2 yolu inhibitörü, ruksolutinib ve ibrutinib gibi 2. Sıra tedavide yer alan FDA onaylı ilaçtır. Ekstrakorporeal fotoferaz dolaşımdaki beyaz kan hücrelerinin dolaşımdan çıkarıldığı ve metoksipsöralen ve ultraviyole ile tedavi edildiği ve hastaya geri verildiği bir psosedür olan hücresel tedavi yöntemidir. Genellikle ayda birkaç kez santral yol ile yapılır.(23)

4.12. GVHH ile İlişkili Parametreler

Allojeneik kök hücre naklinin en iyi sonuçları HLA uyumlu bir kardeş olduğunda elde edilmiştir. (7) HLA uyumlu bir kardeşi olmayan hastalar için alternatif donör graft kaynakları arasından uygun HLA uyumlu donörler veya kısmen uyumlu yetişkin donörler göbek kordon kan kök hücreleri veya kısmen HLA uyumsuz veya HLA haploidentik donörler bulunur. Son on yılda haploidentik nakilde önemli gelişmeler kaydedilmiştir. Hangi donör kaynağının kullanılacağına büyük ölçüde klinik durum ve nakil merkezinin tecrübelerine göre karar verilmektedir. HLA haploidentik kök hücre naklinde en büyük sorun nakil sonrası graft reddi veya GVHH durumudur. Bu alandaki çalışmalar ve nakil öncesi GVHH önleyici tedavi; HLA haploidentik kök hücre nakli sonrası graft reddi ve GVHH riskini önemli ölçüde azaltmış ve bu kök hücre kaynağını, HLA uyumlu kardeş vericisi olmayan hastalar için uygun bir seçenek haline getirmiştir. Bu alanda yapılan çalışmalar güncel literatüre oldukça yüksek katkı sağlamakla birlikte; bu alanda halen araştırılmaya açık pek çok alan bulunmaktadır.

Nakil sonrası sağ kalımı üzerine yapılan bir çalışmada; HLA uyumsuz nakil yapılan 103 AML hastası çalışmaya dahil edilmiş ve düşük doz ATG (2,5mg/kg) karşılaştırılabilir nüks ve CMV reaktivasyon oranları ve büyük ölçüde azalmış nüksüz sağ kalım ile ilişkili bulunmuştur. (24)

Allojeneik nakil üzerine HLA-A-B-DRB1 eşleşmesinin etkilerinin akraba dışı tam uyumlu donörler ve tek uyumsuz akraba dışı donörler üzerinde incelendiği bir çalışmada; sınıf I HLA alelinin tam uyumlu akraba dışı donörlere göre uyumsuz akraba dışı donörde akut GVHH ve nakil ilişkili mortalitenin yüksek olduğu görülmüştür. (25)

2019 yılında yayınlanmış bir çalışmada 03/2010-02/2017 arası tek merkezde gerçekleştirilen 817 hasta değerlendirilmiş, kordon kanı nakli veya 8/8 HLA uyumu olan hastalar çalışma dışı bırakılmış. HLA-A0101 eksprese eden %25 hastanın HLA-A0101 eksprese etmeyen hastalar ile benzer demografik özelliklere sahip olduğu görülmüş. Çok değişkenli analizde; 180. günde HLA-A0101 eksprese eden hastalarda; HLA-A0101 eksprese etmeyenlere göre daha yüksek grade III-IV kütanöz GVHH olduğu görülmüş (p:0.036) (26).

Daha önce 2018 yılında Türkiye’de yapılan 841 alıcı ve 3071 aile üyesinin HLA genotiplerinin geriye dönük taramasında; Türk toplumunda sık görülen HLA alelleri HLA sınıf I antijenleri için HLA-A02 (%20.2), HLA-B35 (%19.5), HLA-C07(%19.8), her lokusta en sık görülen HLA sınıf II antijenleri HLA-DRB1*11 (%21.6), HLADQB1*03 (%40.2)

olarak bulunmuş. En yaygın 3 lokus haplotipleri ise HLA-A*24 HLA-B*35 DRB1*11 ve HLA-A01 B*08 ve DRB1*03 olarak saptanmış. (27)

Türk toplumunda sık görülen HLA alellerini belirlemek, bu HLA alel sıklığının hasta popülasyonunda da benzer sıklıkta görülüp görülmediğini belirlemek ve GVHH gelişimi üzerine bir ilişkisi var mı ortaya koymayı hedeflediğimiz bu çalışmada; Ankara Üniversitesi Hematoloji Bilim Dalı'nda 2012-2022 yılları arasında; allojeneik hematopoietik kök hücre nakli yapılan hastalardan, GVHH görülen ve görülmeyen AML ALL ve MDS hastaları çalışmaya dahil edildi. Primer sonlanım noktası olarak Allojeneik hematopoietik kök hücre nakli yapılan hasta popülasyonunda sık görülen HLA alellerinin GVHH riski ile ilişkisinin değerlendirilmesi kabul edildi. Sekonder sonlanım noktası bulunmamaktadır.



5. GEREÇ VE YÖNTEM

5.1. Hastalar

Çalışmamıza AÜTF Hematoloji bilim dalında 2012-2022 yılları arasında yapılan allojeneik hematopoietik kök hücre nakli yapılan ve nakil sonrasında GVHH görülen ve görülmeyen AML MDS ve ALL hastaları dahil edildi. Hastaların GVHH durumları, hastanemizin veri tabanı üzerinden patoloji verileri tek tek incelenerek teyit edildi. Toplamda 50 AML hastası, 22 MDS hastası, 112 ALL hastası olmak üzere; GVHH görülen 184 hasta ve GVHH görülmeyen 161 hasta dahil edildi.

5.2 Çalışma Planı

Çalışma 08/09/2022 tarihli etik kurul kararı ile onaylanmış olup başta da belirtildiği üzere retrospektif olarak planlanmış ve yapılmıştır. Türk toplumunda sık görülen HLA alellerinin GVHH görülen hastalarda anlamlı bir ilişkisi var mı anlamak için öncelikle toplumda görülen HLA gruplarının sıklık derecesinin belirlenmesi gerekiyordu. Bu bağlamda hastanemiz hematoloji bilim dalı kayıtlarından elde ettiğimiz verilerden dosya taraması yapılarak ve AviCenna bilgi sisteminden incelemeler yapılarak sağlıklı gönüllü vericilerin HLA alel sıklık verileri toplandı. Allojeneik nakil yapılan hastaların HLA grupları da benzer şekilde dosya taraması yapılarak incelendi.

5.3 Primer Sonlanım Noktası

Nakil yapılan hastalarda HLA alel sıklığı ile GVHH arasındaki ilişki primer sonlanım noktası olarak belirlenmiştir.

5.4 İstatistik Analiz

İstatistiksel analizler “IBM SPSS Statistics for Windows. Version 25.0 (Statistical Package for the Social Sciences, IBM Corp., Armonk, NY, ABD)” kullanılarak yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler, kategorik değişkenler için n ve %, sürekli değişkenler için Mean±SD olarak sunulmuştur. Veriler Normallik varsayımları açısından incelenmiş olup, Kolmogorov Smirnov değerleri $p>0.05$ olarak belirlenmiştir. Bundan dolayı İkili grup karşılaştırmalarda Independent t test, 4 lü grup karşılaştırmalarında ise ANOVA test kullanılmıştır. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Pearsan Chi Square test ya da Fisher’s Exact testi

kullanılmıştır. Çeşitli klinik değişkenler arasında sağ kalım sürelerinin karşılaştırılmasında Kaplan Meier yöntemi kullanılmıştır. Son olarak ise GVHH gelişme üzerine univariatre Lojistik regresyon analizi yapılmıştır. $p<0.05$ istatistikçe anlamlı kabul edilmiştir



6. BULGULAR

Sağlıklı gönüllü vericilerden elde ettiğimiz sonuçlara göre toplumda 11555 alel sayısı üzerinden elde edilen verilere göre HLA sınıf I ve sınıf II sıklık sırası aşağıdaki tabloda görülmektedir.

Tablo 1: Sağlıklı gönüllü verici toplumda HLA sıklıkları

A	Toplar	Sıklık (Yüzde)	B	Toplar	Sıklık (Yüzde)	C	Toplar	Sıklık (Yüzde)	DR	Toplar	Sıklık (Yüzde)	DQ	Toplar	Sıklık (Yüzde)
2	6168	26,6897447	35	4113	17,79749026	7	3942	17,05755084	11	4489	19,42449156	3	1568	6,784941584
1	2950	12,76503678	51	2941	12,7260926	4	3858	16,69407183	4	3442	14,89398529	5	783	3,388143661
3	2634	11,39766335	44	1635	7,074859368	12	3114	13,47468628	13	2496	10,80051926	6	737	3,18909563
24	2360	10,21202942	18	1373	5,941151017	6	2078	8,991778451	15	2201	9,524015578	2	610	2,639549978
26	1301	5,629597577	7	1126	4,872349632	15	1700	7,356122891	7	1876	8,117697966	4	57	0,2466464734
23	1070	4,63003029	38	1078	4,664647339	3	1292	5,590653397	3	1747	7,559498053			
25	1034	4,47425357	49	885	3,829511034	16	970	4,197317179	14	1456	6,300302899			
11	990	4,024231934	15	881	3,81220251	14	860	3,721332756	1	1352	5,850281264			
29	798	3,453050627	40	853	3,691042839	1	836	3,61748161	16	1118	4,837732583			
31	663	2,868887927	8	831	3,595845954	2	762	3,297273907	10	505	2,185201212			
30	530	2,293379489	13	806	3,487667676	8	624	2,700129814	8	500	2,163565556			
32	514	2,224145392	52	729	3,154478581	5	605	2,617914323	12	396	1,71354392			
33	413	1,787105149	50	704	3,046300303	17	409	1,769796625	9	199	0,8610990913			
69	131	0,5668541757	55	648	2,803980961	18	23	0,09952401558						
34	128	0,5538727823	27	585	2,531371701									
36	105	0,4543487668	14	553	2,392903505									
66	97	0,4197317179	41	496	2,146257032									
68	45	0,1947209	58	427	1,847684985									
74	16	0,06923409779	57	378	1,635655556									
80	10,004327131112		39	341	1,475551709									
			37	268	1,159671138									
			53	122	0,5279099957									
			48	101	0,4370402423									
			56	80	0,346170489									
			46	59	0,2553007356									
			54	57	0,2466464734									
			45	51	0,2206836867									
			47	41	0,1774123756									
			73	41	0,1774123756									
			42	19	0,08221549113									
			67	6	0,02596278667									
			78	4	0,01730852445									

Örnek Sayısı =11555

AML ALL ve MDS hastalarının baz alındığı toplam 2755 alel sayısı verilerine göre HLA sınıf I ve sınıf II sıklıkları aşağıdaki tabloda gösterilmiştir.

Tablo 2: AML, ALL, MDS hastalarında görülen HLA sıklıkları

A	Toplam	Sıklık(Yüzde)	B	Toplam	Sıklık(Yüzde)	C	Toplam	Sıklık(Yüzde)	DR	Toplam	Sıklık(Yüzde)	DQ	Toplam	Sıklık(Yüzde)
2	1174	21,30671506	35	950	17,24137931	7	993	18,02177858	11	1096	19,89110708	3	2146	38,94736842
24	810	14,70054446	51	798	14,48275862	4	891	16,17059891	4	900	16,33393829	5	1166	21,1615245
3	670	12,15970962	44	344	6,243194192	12	767	13,92014519	13	591	10,72595281	6	911	16,53357532
1	524	9,509981851	18	334	6,061705989	6	486	8,820326679	15	533	9,673321234	2	753	13,66606171
11	422	7,658802178	7	261	4,736842105	15	455	8,257713249	7	424	7,695099819	4	131	2,377495463
26	343	6,225045372	38	249	4,519056261	3	354	6,424682396	3	410	7,441016334			
32	274	4,97277677	15	248	4,500907441	16	255	4,627949183	14	384	6,969147005			
68	274	4,97277677	40	218	3,956442831	14	228	4,137931034	1	356	6,460980036			
30	179	3,248638838	49	203	3,684210526	1	211	3,829401089	16	293	5,317604356			
23	148	2,686025408	13	193	3,502722323	2	206	3,738656987	8	124	2,250453721			
33	148	2,686025408	52	184	3,33938294	8	167	3,030852995	10	122	2,21415608			
29	136	2,468239564	55	179	3,248638838	5	123	2,2323049	12	95	1,724137931			
31	109	1,978221416	8	169	3,067150635	17	109	1,978221416	9	65	1,179673321			
69	46	0,834845735	27	158	2,867513612	18	5	0,09074410163						
66	35	0,6352087114	50	143	2,595281307									
25	32	0,5807622505	14	132	2,395644283									
74	5	0,09074410163	41	127	2,304900181									
34	1	0,01814882033	58	101	1,833030853									
36	1	0,01814882033	39	100	1,814882033									
			57	92	1,66969147									
			37	64	1,161524501									
			53	40	0,7259528131									
			48	30	0,5444646098									
			56	21	0,3811252269									
			45	16	0,2903811252									
			47	14	0,2540834846									
			46	11	0,1996370236									
			42	7	0,1270417423									
			73	7	0,1270417423									
			54	6	0,108892922									
			81	1	0,01814882033									
			82	1	0,01814882033									

Örnek Sayısı =2755

Tablo 3'te çalışmaya dahil edilen hastaların alıcı ve verici cinsiyetleri, verici tipi, hastalık tanıları, alıcı ve verici kan grupları, nakil öncesi hastalık durumları, nakil hazırlık rejimleri, GVHH profilaksi rejimleri, GVHH gelişme durumu ve mortalite durumları gibi sosyodemografik özellikleri belirtilmiştir.

Tablo 3: Hastalara ait Sosyodemografik ve klinik değişkenlerin dağılımları (n=345)

	n	%
Alıcı cinsiyet		
Kadın	153	44,3
Erkek	192	55,7
Verici cinsiyet		
Kadın	132	38,3
Erkek	213	61,7
Verici tipi-1		
ADV	177	52,5
AV	164	47,5
Verici tipi-2		
Anne	10	3,4
Baba	5	1,6
Kardeş	127	41,8
Kızı	14	4,6
Oğlu	16	5,2
Kuzen	1	0,3
MUD	131	43,1
Tanı		
ALL	92	26,7
MDS	45	13,0
AML	208	60,3
Alıcı kan grubu		
A grubu	156	45,6
B grubu	64	18,7
AB grubu	34	9,9
0 grubu	88	25,7
Verici kan grubu		
A grubu	122	46,0
B grubu	32	12,1
AB grubu	27	10,2
0 grubu	84	31,7
Kan uyumsuzluğu		
Uyumlu	135	39,5
Uyumsuz	207	60,5
Status		
Yanıtlı	145	53,3
Yanıtsız	127	46,7
Hazırlık tipi		
Ablatif	247	72,4
Red-INT	94	27,6

GVHH profilaksisi		
CSA-MTX	224	67,9
Diğer	106	32,1
GVHH gelişme		
Gelişmedi	161	46,7
Gelişti	184	53,3
GVHH gelişme		
Gelişmedi	161	47,1
Akut (Grade-1)	66	19,3
Akut (Grade2-4)	98	28,7
Kronik	17	5,0
Mortalite		
Sağ	124	36,3
Ex	218	63,7
	Mean±SD	Median (IQR)
Alıcı yaş	42,86±14,50	45,00 (26,00)
Verici yaş	36,29±11,54	35,00 (17,75)
Takip süresi (ay)	35,43±87,72	12,83 (40,94)

Tablo 4: GVHH gelişme durumlarının çeşitli sosyodemografik ve klinik değişkenler açısından karşılaştırılması

GVHH			
Değişkenler	Gelişmedi N=161	Gelişti N=184	p
Alıcı yaş	42,90±14,79	41,66±14,82	0.439 ^b
Verici yaş	36,23±11,89	36,18±11,17	0.969 ^b
Tanı			
ALL	42 (26,1)	50 (27,2)	0.812 ^a
MDS	23 (14,3)	22 (12)	
AML	96 (59,6)	112 (60,9)	
Status			
Yanıtlı	48 (38,1)	97 (66,4)	<0.001 ^a
Yanıtsız	78 (61,9)	49 (33,6)	
Hazırlık tipi			
Ablatif	114 (72,2)	133 (72,7)	0.914 ^a
Red-INT	44 (27,8)	50 (27,3)	
GVHH profilaksi			
CSA+MTX	105 (68,6)	119 (67,2)	0.787 ^a
Diğer	48 (31,4)	58 (32,8)	
Alıcı kan grubu			
A grubu	79 (49,7)	77 (42,1)	0.437 ^a
B grubu	29 (18,2)	35 (19,1)	
AB grubu	16 (10,1)	18 (9,8)	
0 grubu	35 (22)	53 (29)	
Verici kan grubu			
A grubu	40 (48,8)	82 (44,8)	0.904 ^a
B grubu	10 (12,2)	22 (12)	
AB grubu	7 (8,5)	20 (10,9)	
0 grubu	25 (30,5)	59 (32,2)	
Kan grubu uyumsuzluğu			
Uyumlu	63 (39,6)	72 (39,3)	0.958 ^a
Uyumsuz	96 (60,4)	111 (60,7)	
Alıcı cinsiyet			
Kadın	66 (41)	87 (47,3)	0.241 ^a
Erkek	95 (59)	97 (52,7)	
Verici cinsiyet			
Kadın	60 (37,3)	72 (39,1)	0.722 ^a
Erkek	101 (62,7)	112 (60,9)	
Mortalite			
Ex	56 (34,8)	68 (37,6)	0.593 ^a
Sağ	105 (65,2)	113 (62,4)	

a:Pearsan Chi Square test, b:Independent t test, p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı

Tablo 4’de görüldüğü gibi GVHH gelişen ve gelişmeyenler arasında alıcı yaş ($p=0.439$), verici yaş ($p=0.969$), tanı ($p=0.812$), hazırlık tipi ($p=0.914$), GVHH profilaksi ($p=0.787$), alıcı kan grubu ($p=0.437$), verici kan grubu ($p=0.904$) kan grubu uyumsuzluğu ($p=0.958$), alıcı cinsiyet ($p=0.241$) verici cinsiyet ($p=0.722$) ve mortalite ($p=0.593$) değişkenleri istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermemiştir. Status ile GVHH gelişme durumu arasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmıştır ($p<0.001$)



Tablo 5: GVHH gelişme durumlarının çeşitli sosyodemografik ve klinik değişkenler açısından karşılaştırılması

GVHH					
Akut					
Değişkenler	Gelişmedi N=161	grade-1 N=66	Grade 2-4 N=98	Kronik N=17	p
Alıcı yaş	42,90±14,79	40,90±14,62	41,85±15,26	44,05±14,13	0.760 ^c
Verici yaş	36,23±11,89	34,24±11,85	36,93±10,26	38,05±13,33	0.455 ^c
Tanı					
ALL	42 (26,1)	21 (31,8)	23 (23,5)	5 (29,4)	0.437 ^a
MDS	23 (14,3)	4 (6,1)	14 (14,3)	4 (23,5)	
AML	96 (59,6)	41 (62,1)	61 (62,2)	8 (47,1)	
Status					
Yanıtlı	48 (38,1)	38 (67,9)	50 (64,9)	7 (63,6)	<0.001 ^a
Yanıtsız	78 (61,9)	18 (32,1)	27 (35,1)	4 (36,4)	
Hazırlık tipi					
Ablatif	114 (72,2)	45 (68,2)	72 (74,2)	13 (76,5)	0.829 ^a
Red-INT	44 (27,8)	21 (31,8)	25 (25,8)	4 (23,5)	
GVHH profilaksi					
CSA+MTX	105 (68,6)	41 (66,1)	105 (68,6)	41 (66,1)	0.872 ^a
Diğer	48 (31,4)	21 (33,9)	48 (31,4)	21 (33,9)	
Alıcı kan grubu					
A grubu	79 (49,7)	27 (41,5)	45 (45,9)	5 (29,4)	0.505 ^a
B grubu	29 (18,2)	15 (23,1)	17 (17,3)	2 (11,8)	
AB grubu	16 (10,1)	6 (9,2)	11 (11,2)	1 (5,9)	
0 grubu	35 (22)	17 (26,2)	25 (25,5)	9 (52,9)	
Verici kan grubu					
A grubu	40 (48,8)	25 (38,5)	46 (46,9)	10 (58,8)	0.720 ^a
B grubu	10 (12,2)	6 (9,2)	13 (13,3)	3 (17,6)	
AB grubu	7 (8,5)	9 (13,8)	10 (10,2)	1 (5,9)	
0 grubu	25 (30,5)	25 (38,5)	29 (29,6)	3 (17,6)	
Kan grubu uyumsuzluğu					
Uyumlu	63 (39,6)	23 (35,4)	43 (43,9)	6 (35,3)	0.716 ^a
Uyumsuz	96 (60,4)	42 (64,6)	55 (56,1)	11 (64,7)	
Alıcı cinsiyet					
Kadın	66 (41)	27 (40,9)	50 (51)	9 (52,9)	0.354 ^a
Erkek	95 (59)	39 (59,1)	48 (49)	8 (47,1)	
Verici cinsiyet					
Kadın	60 (37,3)	25 (37,9)	38 (38,8)	6 (35,3)	0.991 ^a
Erkek	101 (62,7)	41 (62,1)	60 (61,2)	11 (64,7)	
Mortalite					
Ex	56 (34,8)	21 (32,3)	35 (36,1)	11 (68,8)	0.048 ^a
Sağ	105 (65,2)	44 (67,7)	62 (63,9)	5 (31,3)	

a:Pearsan Chi Square test, c:ANOVA test, p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı

Tablo 5’te görüldüğü gibi GVHH grupları arasında alıcı yaş ($p=0.760$), verici yaş ($p=0.455$), tanı ($p=0.437$), hazırlık tipi ($p=0.829$), GVHH profilaksi ($p=0.872$), alıcı kan grubu ($p=0.505$), verici kan grubu ($p=0.720$), kan uyuşmazlığı ($p=0.716$) alıcı cinsiyet ($p=0.354$), verici cinsiyet ($p=0.991$) değişkenleri istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermemiştir. Ancak status ($p<0.001$) ve mortalite ($p=0.048$) GVHH grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermiştir.



Tablo 6: Hasta ve sağlıklı gönüllü verici gruplarının HLA sıklıkları açısından karşılaştırılması

Değişkenler	Hasta		Gönüllü	p
	GVHH gelişen	GVHH gelişmeyen		
HLA-A				
2	94 (30,03)	84 (26,75)	6168 (41,01)	<0.001
24	79 (25,24)	78 (24,84)	2360 (15,69)	
3	56 (17,89)	62 (19,75)	2634 (17,51)	
1	54 (17,25)	48 (15,29)	2950 (19,61)	
11	30 (9,58)	42 (13,38)	930 (6,18)	
HLA-B				
35	84 (35,90)	90 (39,47)	4113 (36,76)	0.916
51	64 (27,35)	59 (25,88)	2941 (26,29)	
44	30 (12,82)	28 (12,28)	1635 (14,61)	
18	27 (11,54)	28 (12,28)	1373 (12,27)	
7	29 (12,39)	23 (10,09)	1126 (10,06)	
HLA-C				
7	95 (31,15)	85 (26,23)	3942 (26,83)	0.485
4	80 (26,23)	90 (27,78)	3858 (26,26)	
12	52 (17,05)	77 (23,77)	3114 (21,20)	
6	43 (14,10)	41 (12,65)	2078 (13,89)	
15	35 (11,48)	31 (9,57)	1700 (11,52)	
HLA-DR				
11	108 (35,29)	113 (36,57)	4489 (30,95)	0.127
4	64 (20,92)	63 (20,39)	3442 (23,73)	
13	40 (13,07)	46 (14,89)	2496 (17,21)	
15	48 (15,69)	50 (16,18)	2201 (15,18)	
7	46 (15,03)	37 (11,97)	1876 (12,93)	
HLA-DQ				
3	174 (41,73)	173 (42,09)	1568 (41,76)	0.029
5	93 (22,30)	98 (23,84)	783 (20,85)	
6	71 (17,03)	73 (17,76)	737 (19,63)	
2	71 (17,03)	56 (13,63)	610 (16,25)	
4	8 (1,92)	11 (2,68)	57 (1,52)	

Pearson Chi Square test, $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı

Tablo 6’da görüldüğü gibi sağlıklı gönüllü vericiler ve hastalar arasında HLA-A ($p < 0.001$) ve HLA-DQ ($p = 0.029$) sıklıkları istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermiştir.

Tablo 7: HLA Alellerinin GVHH Gelişme Üzerine Univariate Lojistik Regresyon Sonuçları

Univariate		
Değişkenler	OR (95%CI)	p
HLA-A		
2 (Ref:Yok)	4.02 (2.12-7,61)	< 0.001
24 (Ref:Yok)	2.30 (0.27-6,13)	0.005
3 (Ref:Yok)	1.48 (0.15-3,48)	0.016
1 (Ref:Yok)	1.14 (0.56-2,31)	0.023
11 (Ref:Yok)	1.01 (0.56-2,16)	0.044
26 (Ref:Yok)	0.99 (0.44-1,03)	0.120
HLA-B		
35 (Ref:Yok)	2.39 (1.13-5.03)	0.022
51 (Ref:Yok)	1.01 (0.98-1,02)	0.005
44 (Ref:Yok)	2.11 (1.02-4.39)	0.044
18 (Ref:Yok)	1.02 (0.99-1,03)	0.257
7 (Ref:Yok)	1.16 (0.90-1.49)	0.245
HLA-C		
7 (Ref:Yok)	1.01 (0.98-1,03)	0.513
4 (Ref:Yok)	1.05 (0.55-2.02)	0.867
12 (Ref:Yok)	1.82 (0.55-5,97)	0.322
6 (Ref:Yok)	0.29 (0.06-1.33)	0.114
15 (Ref:Yok)	0.82 (0.11-6.36)	0.855
HLA-DR		
11 (Ref:Yok)	2.81 (0.79-10.01)	0.109
4 (Ref:Yok)	2.04 (0.41-10.23)	0.382
13 (Ref:Yok)	1.63 (0.97-2.73)	0.064
15 (Ref:Yok)	0.50 (0.12-2.02)	0.334
7 (Ref:Yok)	0.77 (0.35-1.68)	0.515
HLA-DQ		
3 (Ref:Yok)	2.70 (1.01-7.20)	0.047
5 (Ref:Yok)	1.29 (1.04-1.59)	0.018
6 (Ref:Yok)	4.67 (0.53-40.60)	0.162
2 (Ref:Yok)	4.20 (0.48-36.35)	0.192
4 (Ref:Yok)	1.21 (0.91-1.62)	0.178

Tablo 7’de görüldüğü gibi tek değişkenli analizler sonucuna göre HLA A-2’ye sahip olmanın 4.02 kat (OR:4.02 %95 CI: 2.12-7,61; $p<0.001$), HLADA-24’e sahip olmanın 2.30 kat (OR:2.30 %95 CI: 0.27-6,13; $p=0.005$), HLA A-3’e sahip olmanın 1.48 kat (OR:1.48 %95 CI: 0.15-3,48; $p=0.016$), HLA A-1’e sahip olmanın 1.14 kat (OR:1.14 %95 CI: 0.56-2,31; $p=0.023$) ve HLA A-11’e sahip olmanın 1.01 kat (OR:1.01 %95 CI: 0.56-2,16; $p=0.044$), GVHH riskini arttırdığı belirlenmiştir.

HLA B-35’e sahip olmanın 2.39 kat (OR:2.39 %95 CI: 1.13-5,03; $p=0.022$), HLA B-51’e sahip olmanın 1.01 kat (OR:1.01 %95 CI: 0.98-1,02; $p=0.005$), HLA B-44’e sahip olmanın 2.11 kat (OR:2.11 %95 CI: 1.02-4,39; $p=0.044$), GVHH riskini arttırdığı belirlenmiştir.

HLA DQ-3’e sahip olmanın 2.70 kat (OR:2.70 %95 CI: 1.01-7,20; $p=0.047$), HLA DQ-5’e sahip olmanın 1.29 kat (OR:1.29 %95 CI: 1.04-1,59; $p=0.018$) GVHH riskini arttırdığı belirlenmiştir.

Tablo 8: HLA Alellerinin Akut GVHH Gelişme Üzerine Univariante Lojistik Regresyon Sonuçları

Univariate		
Değişkenler	OR (95%CI)	p
HLA-A		
2 (Ref:Yok)	3.46 (2.12-5,61)	0.001
24 (Ref:Yok)	2.05 (1.27-4,13)	0.012
3 (Ref:Yok)	1.20 (0.80-2,48)	0.023
1 (Ref:Yok)	1.06 (0.86-2,11)	0.031
11 (Ref:Yok)	1.03 (0.36-2,10)	0.048
26 (Ref:Yok)	1.00 (0.64-1,01)	0.210
HLA-B		
35 (Ref:Yok)	2.19 (1.03-3.03)	0.029
51 (Ref:Yok)	1.01 (0.78-1,02)	0.010
44 (Ref:Yok)	1.85 (1.06-3.80)	0.034
18 (Ref:Yok)	1.74 (0.44-6,82)	0.027
7 (Ref:Yok)	1.13 (0.98-1,31)	0.445
HLA-C		
7 (Ref:Yok)	1.03 (0.88-1,05)	0.613
4 (Ref:Yok)	1.02 (0.45-2.01)	0.880
12 (Ref:Yok)	1.90 (0.43-4,97)	0.350
6 (Ref:Yok)	0.99 (0.98-1,01)	0.084
15 (Ref:Yok)	0.85 (0.10-5.14)	0.880
HLA-DR		
11 (Ref:Yok)	2.38 (0.99-9.01)	0.203
4 (Ref:Yok)	1.84 (0.22-8.13)	0.470
13 (Ref:Yok)	1.33 (0.47-1.73)	0.071
15 (Ref:Yok)	0.81 (0.11-1.02)	0.434
7 (Ref:Yok)	0.57 (0.25-1.48)	0.620
HLA-DQ		
3 (Ref:Yok)	2.81 (0.90-6.11)	0.044
5 (Ref:Yok)	1.33 (1.10-1.60)	0.008
6 (Ref:Yok)	3.25 (0.53-30.60)	0.035
2 (Ref:Yok)	4.11 (0.58-37.25)	0.280
4 (Ref:Yok)	1.05 (0.81-1.22)	0.255

Tablo 8’de görüldüğü gibi tek değişkenli analizler sonucuna göre HLA A-2’ye sahip olmanın 3.46 kat (OR:3.46 %95 CI: 2.12-5,61; p=0.001), HLA A-24’e sahip olmanın 2.05 kat (OR:2.05 %95 CI: 1.27-4,13; p=0.012), HLA A-3’e sahip olmanın 1.20 kat (OR:1.20 %95 CI: 0.80-2,48; p=0.023), HLA A-1’e sahip olmanın 1.06 kat (OR:1.06 %95 CI: 0.86-2,11; p=0.031) ve HLA A-11’e sahip olmanın 1.03 kat (OR:1,03 %95 CI: 0.36-2,10; p=0.048), akut GVHH riskini arttırdığı belirlenmiştir.

HLA B-35’e sahip olmanın 2.19 kat (OR:2.19 %95 CI: 1.03-3,03; p=0.029), HLA B-51’e sahip olmanın 1.01 kat (OR:1.01 %95 CI: 0.78-1,02; p=0.010), HLA B-44’e sahip olmanın 1.85 kat (OR:1.85 %95 CI: 1.06-3,80; p=0.034), HLA B-18’e sahip olmanın 1.74 kat (OR:1.74 %95 CI: 0.44-6,82; p=0.027), akut GVHH riskini arttırdığı belirlenmiştir.

HLA DQ-3’e sahip olmanın 2.81 kat (OR:2.81 %95 CI: 0.90-6,11; p=0.044), HLA DQ-5’e sahip olmanın 1.33 kat (OR:1.33 %95 CI: 1.10-1,60; p=0.008), HLA DQ-6’ya sahip olmanın 3.25 kat (OR:3.25 %95 CI: 0.53-30,60; p=0.035), akut GVHH riskini arttırdığı belirlenmiştir.

Tablo 9: Haplo grubunda HLA Alellerinin Akut GVHH Gelişme Üzerine Univariate Lojistik Regresyon Sonuçları

Univariate		
Değişkenler	OR (95% CI)	p
HLA-A		
2 (Ref:Yok)	4.68 (1,01-22,25)	<0.001
24 (Ref:Yok)	4.55 (0.99-20,89)	<0.001
3 (Ref:Yok)	1.74 (0.44-6,82)	0.010
1 (Ref:Yok)	1.13 (0.98-1,31)	0.025
11 (Ref:Yok)	1.32 (0.98-1.79)	0.015
26 (Ref:Yok)	1.01 (0.99-1,02)	0.350
HLA-B		
35 (Ref:Yok)	2.55 (0.79-5,85)	0.002
51 (Ref:Yok)	1.02 (1.01-1,04)	0.004
44 (Ref:Yok)	2.15 (0.79-5,85)	0.041
18 (Ref:Yok)	1.01 (0.99-1,02)	0.259
7 (Ref:Yok)	1.20 (0.90-1.39)	0.140
HLA-C		
7 (Ref:Yok)	1.00 (1.00-1,00)	0.650
4 (Ref:Yok)	0.99 (0.99-1.00)	0.950
12 (Ref:Yok)	1.12 (0.57-5,27)	0.220
6 (Ref:Yok)	1.01 (0.99-1,02)	0.178
15 (Ref:Yok)	0.99 (0.99-1,01)	0.493
HLA-DR		
11 (Ref:Yok)	2.85 (0.79-11.05)	0.099
4 (Ref:Yok)	2.08 (0.61-9.73)	0.182
13 (Ref:Yok)	1.68 (0.77-2.53)	0.060
15 (Ref:Yok)	0.49 (0.35-0.70)	0.134
7 (Ref:Yok)	0.92 (0.78-1.09)	0.410
HLA-DQ		
3 (Ref:Yok)	3.00 (1.05-7.01)	0.010
5 (Ref:Yok)	1.80 (1.01-2.01)	0.008
6 (Ref:Yok)	1.67 (0.23-30.40)	0.351
2 (Ref:Yok)	2.11 (0.88-40.35)	0.281
4 (Ref:Yok)	1.01 (0.91-1.12)	0.200

Tablo 9’da görüldüğü gibi haploidentik nakil grubunda tek değişkenli analizler sonucuna göre HLA A-2’ye sahip olmanın 4.68 kat (OR:4.68 %95 CI: 1.01-22,55; $p<0.001$), HLA A-24’e sahip olmanın 4.55 kat (OR:4.55 %95 CI: 0.99-20,89; $p<0.001$), HLA A-3’e sahip olmanın 1.74 kat (OR:1.74 %95 CI: 0.44-6,82; $p=0.010$), HLA A-1’e sahip olmanın 1.13 kat (OR:1.13 %95 CI: 0.98-1,31; $p=0.025$) ve HLA A-11’e sahip olmanın 1.32 kat (OR:1,32 %95 CI: 0.98-1,79; $p=0.015$), akut GVHH riskini arttırdığı belirlenmiştir.

HLA B-35’e sahip olmanın 2.55 kat (OR:2.55 %95 CI: 0.79-5,85; $p=0.002$), HLA B-51’e sahip olmanın 1.02 kat (OR:1.02 %95 CI: 1.01-1,04; $p=0.004$), HLA B-44’e sahip olmanın 2.15 kat (OR:2.15 %95 CI: 0.79-5,85; $p=0.041$) akut GVHH riskini arttırdığı belirlenmiştir.

HLA Q-3’e sahip olmanın 3,00 kat (OR:3.00 %95 CI: 1.05-7,01; $p=0.010$), HLA Q-5’e sahip olmanın 1.80 kat (OR:1.80 %95 CI: 1.01-2,01; $p=0.008$), akut GVHH riskini arttırdığı belirlenmiştir.

Tablo 10: Hastalara ait OS karşılaştırmaları

OS (ay)	Median (%95 CI)	p
Genel	16,06 (9,95-22,18)	
Tanı		
ALL	16,06 (4,34-27,78)	0.555
MDS	12,83 (4,76-20,90)	
AML	17,73 (9,60-25,86)	
Status		
Yanıtlı	9,33 (7,63-11,03)	<0.001
Yanıtsız	32,43 (15,83-49,02)	
Hazırlık tipi		
Ablatif	17,60 (10,13-25,06)	0.237
Red-INT	17,73 (4,79-19,74)	
GVHH profilaksi		
CSA+MTX	28,13 (14,27-41,98)	<0.001
Diğer	6,56 (3,40-9,73)	
Alıcı kan grubu		
A Grubu	17,36 (7,37-27,35)	0.342
B grubu	15,13 (5,64-26,24)	
AB grubu	11,03 (0,59-21,47)	
0 grubu	24,30 (8,83-39,76)	
Verici kan grubu		
A Grubu	12,03 (9,01-15,05)	0.448
B grubu	24,23 (0,00-111,74)	
AB grubu	26,10 (0,00-63,33)	
0 grubu	18,50 (10,63-26,36)	
Kan uyumsuzluğu		
Uyumlu	16,03 (6,77-25,29)	0.784
Uyumsuz	17,36 (8,80-25,93)	
Alıcı cinsiyet		
Kadın	16,03 (7,29-24,77)	0.394
Erkek	16,90 (8,27-25,57)	
Verici cinsiyet		
Kadın	13,83 (7,43-20,23)	0.196
Erkek	19,00 (11,01-26,99)	
GVHH gelişme		
Gelişmedi	15,13 (4,61-25,65)	0.306
Gelişti	17,60 (9,68-25,51)	
GVHH gelişme		
Gelişmedi	15,13 (4,61-25,65)	0.047
Akut (Grade-1)	11,73 (4,23-19,23)	
Akut (Grade-2 ile 4)	15,90 (9,32-22,47)	
Kronik	- (-)	

Kaplan Meier curve, Long rank test, p<0.05 istatistikçe anlamlı

Tablo 10'da görüldüğü gibi genel median overall survival (ay) 16,06 (%95CI:9,95-22,18) olarak belirlendi. 2 yıllık sağ kalım %45 iken, 5 yıllık sağ kalım %34' idi.

Tanı gruplarına göre median overall survival süreleri (ay) istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0.555$). ALL grubunda 2 yıllık sağ kalım %44,8 iken 5 yıllık sağ kalım %33,2' idi. MDS grubunda 2 yıllık sağ kalım %38,7 iken 5 yıllık sağ kalım %30,5' idi. AML grubunda ise 2 yıllık sağ kalım %46,4 iken 5 yıllık sağ kalım %35,2' idi.

Status gruplarına göre median overall survival süreleri (ay) istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.001$). Yanıtlı grubunda 2 yıllık sağ kalım %27,7 iken 5 yıllık sağ kalım %22,6' idi. Yanıtsız grubunda 2 yıllık sağ kalım %59 iken 5 yıllık sağ kalım %43,9' idi.

Hazırlık tipi gruplarına göre median overall survival süreleri (ay) istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0.237$). Ablatif grubunda 2 yıllık sağ kalım %47,4 iken 5 yıllık sağ kalım %35,2' idi. Red-INT grubunda 2 yıllık sağ kalım %38,8 iken 5 yıllık sağ kalım %31,1' idi.

GVHH profilaksi gruplarına göre median overall survival süreleri (ay) istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.001$). CSA-MTX grubunda median overall survival (ay) 28,13 (%95CI:14,27-41,98), diğer grupta median overall survival (ay) 6,56 (%95CI:3,40-9,73) olarak belirlendi. CSA-MTX grubunda 2 yıllık sağ kalım %54 iken 5 yıllık sağ kalım %42,6' idi. Diğer grupta ise 2 yıllık sağ kalım %23,9 iken 5 yıllık sağ kalım %13,5' idi.

Alıcı kan gruplarına göre median overall survival süreleri (ay) istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0.342$). A kan grubunda 2 yıllık sağ kalım %45,6 iken 5 yıllık sağ kalım %36,6' idi. B kan grubunda 2 yıllık sağ kalım %42 iken 5 yıllık sağ kalım %28' idi. AB kan grubunda 2 yıllık %31,4 iken 5 yıllık sağ kalım %26,2' idi, 0 kan grubunda ise 2 yıllık sağ kalım %51,9 iken 5 yıllık sağ kalım %36,9' idi.

Verici kan gruplarına göre median overall survival süreleri (ay) istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0.448$). A kan grubunda 2 yıllık sağ kalım %40,3 iken 5 yıllık sağ kalım %30,7' idi. B kan grubunda 2 yıllık sağ kalım %51,3 iken 5 yıllık sağ kalım %47,0' idi. AB kan grubunda 2 yıllık sağ kalım %51,2 iken 5 yıllık sağ kalım %38,4' idi, 0 kan grubunda ise 2 yıllık sağ kalım %47,7 iken 5 yıllık sağ kalım %35,2' idi.

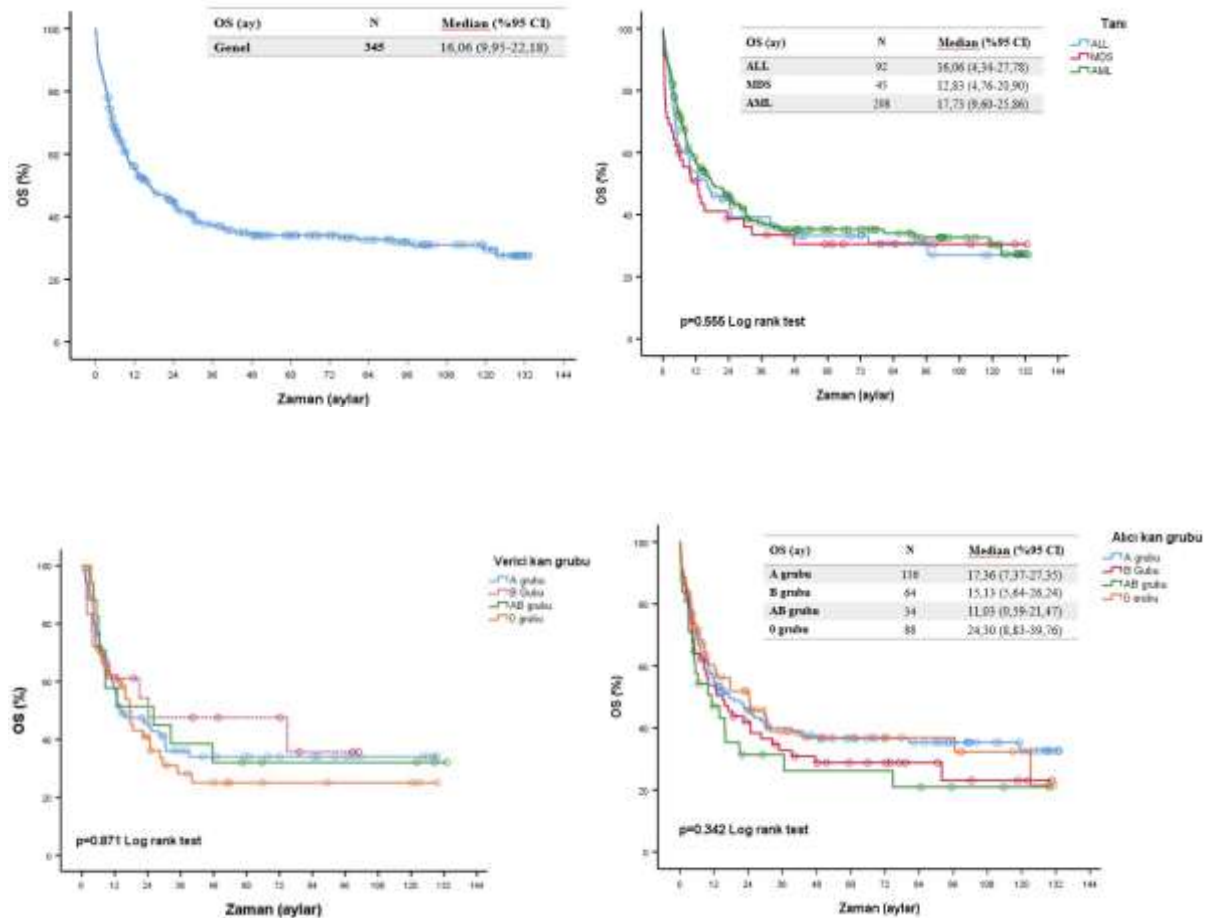
Kan uyumsuzluğu gruplarına göre median overall survival süreleri (ay) istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0.784$). Uyumlu olanlarda 2 yıllık sağ kalım %42,6 iken 5 yıllık sağ kalım %31,2' idi. Uyuşmazlığı olanlarda 2 yıllık sağ kalım %46,8 iken 5 yıllık sağ kalım %35,9' idi.

Alıcı cinsiyet gruplarına göre median overall survival süreleri (ay) istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0.394$). Kadınlarda 2 yıllık sağ kalım %44,6 iken 5 yıllık sağ kalım %36,7' idi. Erkeklerde 2 yıllık sağ kalım %45,1 iken 5 yıllık sağ kalım %31,9' idi.

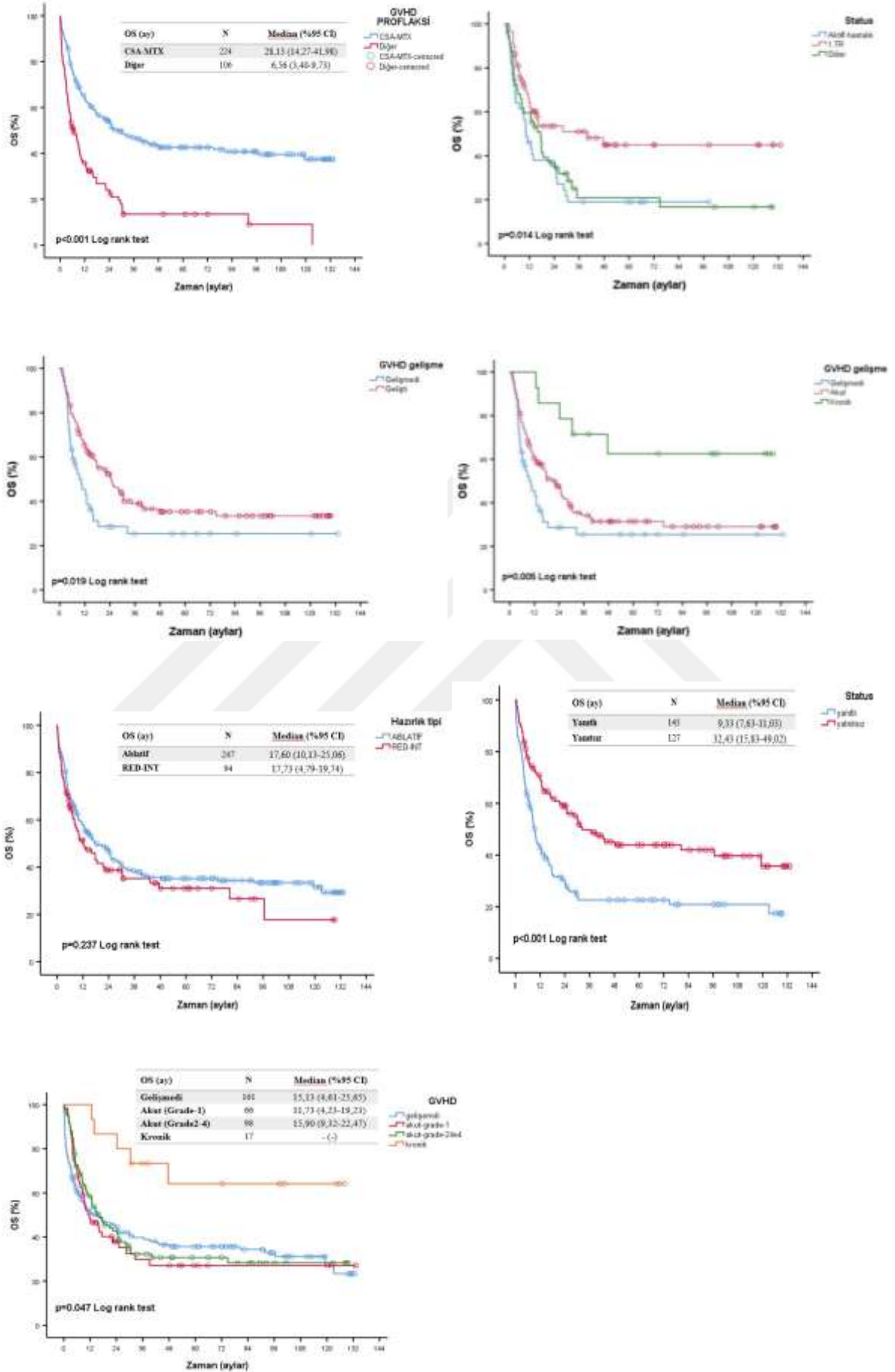
Verici cinsiyet gruplarına göre median overall survival süreleri (ay) istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0.196$). Kadınlarda 2 yıllık sağ kalım %41,4 iken 5 yıllık sağ kalım %28,9' idi. Erkeklerde 2 yıllık sağ kalım %47,2 iken 5 yıllık sağ kalım %37,5' idi.

GVHH gelişme gruplarına göre median overall survival süreleri (ay) istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0.306$). GVHH gelişmeyenlerde 2 yıllık sağ kalım %44,4 iken 5 yıllık sağ kalım %35,7' idi. GVHH gelişenlerde ise 2 yıllık sağ kalım %45,6 iken 5 yıllık sağ kalım %32,6' idi.

GVHH gelişme gruplarına göre median overall survival süreleri (ay) istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.047$). GVHH gelişmeyenlerde median overall survival (ay) 15,13 (%95CI:4,61-25,65), Akut-Grade-1 GVHH gelişenlerde median overall survival (ay) 11,73 (%95CI:4,23-19,23), Akut-Grade-2/4 GVHH gelişenlerde median overall survival (ay) 15,90 (%95CI:9,23-22,47), Kronik GVHH gelişenlerde median overall survival (ay) erişilemedi. GVHH gelişmeyenlerde 2 yıllık sağ kalım %44,4 iken 5 yıllık sağ kalım %25,7' idi. Akut (grade-1) GVHH gelişenlerde 2 yıllık sağ kalım %38 iken 5 yıllık sağ kalım %27,1' idi. Akut (grade-2/4) GVHH gelişenlerde 2 yıllık sağ kalım %42,8 iken 5 yıllık sağ kalım %30,7' idi. Kronik GVHH gelişenlerde 2 yıllık sağ kalım %86,7 iken 5 yıllık sağ kalım %64,2' idi.



Resim 1: OS grafikleri



Resim 1(devamı): OS grafikleri

7. TARTIŞMA

GVHH Allojeneik kök hücre nakli sonrası mortaliteyi etkileyen önemli bir parametredir. GVHH profilaksisi ile sağ kalıma oldukça önemli katkılar sağlanmış olmakla birlikte, hastalığın gelişmesini öngörmek, ilişkili olduğu durumları incelemek halen bu alandaki çalışmaların ilham kaynağıdır. Daha önce de belirttiğimiz gibi veriler retrospektif olarak hazırlanmış olup, GVHH gelişen ve gelişmeyen grupta hastalar homojen dağılmıştır.

Nakil öncesi dönemde hastalık durumunun sağ kalım üzerine etkili olduğu bilinmektedir. Allojeneik kök hücre nakli sonrası sağ kalım, nakilden sonra en az 10 ila 30 yıla kadar genel popülasyona göre daha düşüktür. (23) Nakilden sonra nüksüz mortalitenin en önemli sebepleri kronik GVHH enfeksiyonlar ikincil kanserler pulmoner komplikasyonlar kardiyak toksisite ve tedavi ilişkili diğer sebeplerdir. Kronik GVHH gelişmeyenlerle kıyaslandığında, kronik GVHH olanlarda nüksüz mortalitenin 2,7 kat artmış olduğu gösterilmiştir. (28)

Donör tipine bakıldığında; akut GVHH, uyumlu kardeş donörden, miyeloablatif rejim, RIC ve TBI alan hastalar ile; akraba dışı donörden yapılan ve miyeloablatif rejim ve RIC ile hazırlık yapılan hastalarda akut GVHH insidansı daha düşük olduğu gösterilmiştir. (29) Çalışmamızda hazırlık rejimi ile istatistik anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0.237$). GVHH profilaksisi olarak CSA+MTX alan grupta sağ kalım daha yüksek olduğu görülmüştür ($p<0.001$). GVHH gelişmeyen grup ve gelişen grup arasında AML ALL ve MDS hastaları homojen dağıldığı görülmüştür. Status gruplarına göre median overall survival süreleri (ay) istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.001$). Bu durum nakle aktif hastalık ile girmenin sağ kalımı olumsuz etkilediğini desteklemektedir.

GVHH gelişenlerde sağ kalım istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş olup akut GVHH gelişen grupta nakil sonrası nüks enfeksiyon ve diğer etkenler nedeniyle ölümler sebepli sağ kalım yüksek görülememektedir. Kronik GVHH gelişen grupta sağ kalımın anlamlı olarak daha yüksek bulunması, bize kronik GVHH gelişmesinin hastayı nüksten koruduğunu düşündürmektedir. GVHH profilaksi gruplarına göre median overall survival süreleri (ay) istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.001$). GVHH gelişme gruplarına göre median overall survival süreleri (ay) GVHH gelişmeyen grup ile kronik GVHH gelişen grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. ($p=0.031$). Yine grade 1 akut GVHH gelişen ve kronik GVHH gelişen grup arasında anlamlı farklılık saptanmıştır($p:0.006$)

Çalışmamızın ana çıkış noktası olan toplumda sık görülen HLA alellerini GVHH ön görmede yeri var mıdır sorusuna yanıt olarak; tek değişkenli analizler sonucuna göre HLA A-2'ye sahip olmanın 4.02 kat (OR:4.02 %95 CI: 2.12-7,61; $p<0.001$), HLA A-24'e sahip olmanın 2.30 kat (OR:2.30 %95 CI: 0.27-6,13; $p=0.005$), HLA A-3'e sahip olmanın 1.48 kat (OR:1.48 %95 CI: 0.15-3,48; $p=0.016$), HLA A-1'e sahip olmanın 1,14 kat (OR:1.14 %95 CI: 0.56-2,31; $p=0.023$) ve HLA A-11'e sahip olmanın 1.01 kat (OR:1.01 %95 CI: 0.56-2,16; $p=0.044$), GVHH riskini arttırdığı belirlenmiştir.

HLA B-35'e sahip olmanın 2,39 kat (OR:2.39 %95 CI: 1.13-5,03; $p=0.022$), HLA B-51'e sahip olmanın 1,01 kat (OR:1.01 %95 CI: 0.98-1,02; $p=0.005$), HLA B-44'e sahip olmanın 2,11 kat (OR:2.11 %95 CI: 1.02-4,39; $p=0.044$), GVHH riskini arttırdığı belirlenmiştir.

HLA DQ-3'e sahip olmanın 2,70 kat (OR:2.70 %95 CI: 1.01-7,20; $p=0.047$), HLA DQ-5'e sahip olmanın 1,29 kat (OR:1.29 %95 CI: 1.04-1,59; $p=0.018$) GVHH riskini arttırdığı belirlenmiştir.

HLA alelleri ve akut GVHH arası ilişkiyi incelemiş olduğumuz bir başka tek değişkenli analize göre HLA A-2'ye sahip olmanın 3.46 kat (OR:3.46 %95 CI: 2.12-5,61; $p=0.001$), HLA A-24'e sahip olmanın 2.05 kat (OR:2.05 %95 CI: 1.27-4,13; $p=0.012$), HLA A-3'e sahip olmanın 1.20 kat (OR:1.20 %95 CI: 0.80-2,48; $p=0.023$), HLA A-1'e sahip olmanın 1.06 kat (OR:1.06 %95 CI: 0.86-2,11; $p=0.031$) ve HLA A-11'e sahip olmanın 1.03 kat (OR:1,03 %95 CI: 0.36-2,10; $p=0.048$) akut GVHH riskini arttırdığı belirlenmiştir.

HLA B-35'e sahip olmanın 2,19 kat (OR:2.19 %95 CI: 1.03-3,03; $p=0.029$), HLA B-51'e sahip olmanın 1,01 kat (OR:1.01 %95 CI: 0.78-1,02; $p=0.010$), HLA B-44'e sahip olmanın 1,85 kat (OR:1.85 %95 CI: 1.06-3,80; $p=0.034$), HLA B-18'e sahip olmanın 1,74 kat (OR:1.74 %95 CI: 0.44-6,82; $p=0.027$), akut GVHH riskini arttırdığı belirlenmiştir.

HLA DQ-3'e sahip olmanın 2,81 kat (OR:2.81 %95 CI: 0.90-6,11; $p=0.044$), HLA DQ-5'e sahip olmanın 1,33 kat (OR:1.33 %95 CI: 1.10-1,60; $p=0.008$), HLA DQ-6'ya sahip olmanın 3,25 kat (OR:3.25 %95 CI: 0.53-30,60; $p=0.035$), akut GVHH riskini arttırdığı belirlenmiştir.

Nakil tipine göre alt grup analizi, haploidentik nakil gurubu dışında vaka sayısı az olması sebebi ile yapılamamıştır. Ancak haploidentik nakil yapılan 55 hasta özelinde bakılan HLA alellerinin GVHH ile ilişkisinin incelediği tek değişkenli analize göre HLA A-2'ye sahip olmanın 4.68 kat (OR:4.68 %95 CI: 1.01-22,55; $p<0.001$), HLA A-24'e sahip olmanın 4.55 kat (OR:4.55 %95 CI: 0.99-20,89; $p<0.001$), HLA A-3'e sahip olmanın 1.74 kat (OR:1.74 %95 CI: 0.44-6,82; $p=0.010$), HLA A-1'e sahip olmanın 1.13 kat (OR:1.13 %95 CI: 0.98-1,31; $p=0.025$) ve HLA A-11'e sahip olmanın 1.32 kat (OR:1,32 %95 CI: 0.98-1,79; $p=0.015$) akut GVHH riskini arttırdığı belirlenmiştir.

HLA B-35'e sahip olmanın 2,55 kat (OR:2.55 %95 CI: 0.79-5,85; $p=0.002$), HLA B-51'e sahip olmanın 1,02 kat (OR:1.02 %95 CI: 1.01-1,04; $p=0.004$), HLA B-44'e sahip olmanın 2,15 kat (OR:2.15 %95 CI: 0.79-5,85; $p=0.041$) akut GVHH riskini arttırdığı belirlenmiştir.

HLA DQ-3'e sahip olmanın 3,00 kat (OR:3.00 %95 CI: 1.05-7,01; $p=0.010$), HLA DQ-5'e sahip olmanın 1,80 kat (OR:1.80 %95 CI: 1.01-2,01; $p=0.008$), akut GVHH riskini arttırdığı belirlenmiştir.

8. SONUÇ

Allojeneik hematopoietik kök hücre nakli ve nakil sonrası komplikasyonlar güncel tıp literatüründe önemini koruyan, merak uyandıran pek çok çalışmaya ilham kaynağı olan konulardandır. Bu alanda nakil sonrası önemli komplikasyonlardan olan GVHH'nin öngörülebilmesi açısından yola çıkmış olduğumuz bu çalışmada, HLA-A ($p<0.001$) ve HLA-DQ ($p<0.029$) sıklıklarının, sağlıklı gönüllü vericiler ve hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gösterdiği bulunmuştur. Ayrıca nakil yapılan popülasyonda GVHH gelişen ve gelişmeyenler kıyaslandığında HLA-A2 HLA-A 24 HLA-A3 HLA-A1 ve HLA-A11 in HLAB-35 HLAB-51HLA-B44 HLA DQ3 HLA DQ5 e sahip olmanın GVHH riskini anlamlı olarak artırmış olduğu görülmüştür.

Yine HLA A-2'ye sahip olmanın 3,46 kat, HLA A-24'e sahip olmanın 2,05 kat, HLA A-3'e sahip olmanın 1,20 kat, HLA A-1'e sahip olmanın 1,06 kat ve HLA A-11'e sahip olmanın 1,03 kat, HLA B-35'e sahip olmanın 2,19 kat HLADB-51'e sahip olmanın 1,01 kat HLADB-44'e sahip olmanın 1,85 kat HLA B-18'e sahip olmanın 1,74 kat, HLADQ-5'e sahip olmanın 1,33 kat HLADQ-6'ya sahip olmanın 3,25 kat akut GVHH riskini arttırdığı belirlenmiştir.

Haploidentik grupta ise HLA A-2'ye sahip olmanın 4,68 kat HLA A-24'e sahip olmanın 4,55 kat HLA A-3'e sahip olmanın 1,74 kat, HLA A-1'e sahip olmanın 1,13 kat ve HLA A-11'e sahip olmanın 1,32 kat, HLA B-35'e sahip olmanın 2,55 kat HLA B-51'e sahip olmanın 1,02 kat, HLA B-44'e sahip olmanın 2,15 kat, HLADQ-3'e sahip olmanın 3,00 kat HLADQ-5'e sahip olmanın 1,80 kat akut GVHH riskini artırdığı belirlenmiştir.

Bu bağlamda, nakil hazırlık sürecinde GVHH gelişme riskini HLA alelleri ile öngörmek ve buna yönelik önleyici tedaviler almak nakil sonrası GVHH morbidite ve mortalitesini azaltmak yönünde oldukça önemli bir yer tutacaktır. Hastanemizde bünyesinde gerçekleştirmiş olduğumuz çalışmamızın sonucunda, bu alanda çok daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmakta olduğunu görmekteyiz.

8. KAYNAKÇA

- 1- <https://www.hematology.org/about/history/50-years/milestones-hematopoietic-cell-transplantation>
- 2- Aksu, A. B., Geçit, Z. B., Aygar, E., Ecerkale, B., & Turan, Z. (2021). *Türkiye’deki kemik iliği nakli uygulamalarının tarihçesi*(Doctoral dissertation, Bilkent University).
- 3- Wolff D, Lawitschka A. Chronic graft-versus-host disease. The EBMT Handbook. 2018;44:331-345.
- 4- Kekik, C., Besisik, S. K., Seyhun, Y., Oguz, F. S., Sargin, D., & Carin, M. N. (2009, November). Relationship between HLA tissue type, CMV infection, and acute graft-vs-host disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: single-center experience. In *Transplantation proceedings* (Vol. 41, No. 9, pp. 3859-3862). Elsevier.
- 5- Kim, H. J., Min, W. S., Cho, B. S., Eom, K. S., Kim, Y. J., Min, C. K., ... & Kim, C. C. (2009). Successful prevention of acute graft-versus-host disease using low-dose antithymocyte globulin after mismatched, unrelated, hematopoietic stem cell transplantation for acute myelogenous leukemia. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, 15(6), 704-717.
- 6- Hauzenberger, D., Schaffer, M., Ringdén, O., Hassan, Z., Omazic, B., Mattsson, J., ... & Remberger, M. (2008). Outcome of haematopoietic stem cell transplantation in patients transplanted with matched unrelated donors vs allele-mismatched donors: a single centre study. *Tissue Antigens*, 72(6), 549-558.
- 7- Wingard, J. R. (2016). Overview of infections following hematopoietic cell transplantation. *UpToDate last updated: May, 9*.
- 8- Viatte, S. (2016). Human leukocyte antigens (HLA): a roadmap. In *UpToDate*.
- 9- Milford EL, Carpenter CB. Adaptive immunity: Histocompatibility antigens and immune response genes. In: ACP Medicine, 2004.
- 10- <https://www.hematology.org/education/trainees/fellows/trainee-news/2021/the-basics-of-allogeneic-transplantation>

- 11- Pidala J, Hamadani M, Dawson P, et al. Randomized multicenter trial of sirolimus vs prednisone as initial therapy for standard-risk acute GVHD: the BMT CTN 1501 trial. Blood. 2020;135:97-107.
- 12- Negrin, R. S. (2010). Preparative regimens for hematopoietic cell transplantation. *UpToDate*.
- 13- <https://www.hematology.org/education/trainees/fellows/trainee-news/2021/the-basics-of-allogeneic-transplantation>
- 14- Negrin, R. S. (2010). Preparative regimens for hematopoietic cell transplantation. *UpToDate*.
- 15- Locatelli F, Bernardo ME, Bertaina A, et al. Efficacy of two different doses of rabbit anti-T-lymphocyte globulin to prevent graft-versus-host disease in children with haematological malignancies transplanted from an unrelated donor: a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol 2017; 18:1126.
- 16- Harris AC, Young R, Devine S, et al. International, multi-center standardization of acute graft-versus-host disease clinical data collection: a report from the MAGIC consortium. Biol Blood Marrow Transplant. 2016;22:4-10.
- 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.e1-401.e1.
- 18- <https://www.hematology.org/education/trainees/fellows/trainee-news/2022/the-toxicities-of-allogeneic-transplantation>
- 19- <https://www.hematology.org/education/trainees/fellows/trainee-news/2021/the-basics-of-allogeneic-transplantation>
- 20- Zeiser R, von Bubnoff N, Butler J, et al. Ruxolitinib for glucocorticoid-refractory acute graft-versus-host disease. N Engl J Med. 2020;382:1800-1810.
- 21- Waller EK, Miklos D, Cutler C, et al. Ibrutinib for chronic graft-versus-host disease after failure of prior therapy: 1-year update of a phase 1b/2 study. Biol Blood Marrow Transplant. 2019;25:2002-2007.

- 22- Zeiser R, Polverelli N, Ram R, et al. Ruxolitinib for glucocorticoid-refractory chronic graft-versus-host disease. N Engl J Med. 2021;385:228-238.
- 23- Schneiderman, J. (2017). Extracorporeal photopheresis: cellular therapy for the treatment of acute and chronic graft-versus-host disease. *Hematology 2014, the American Society of Hematology Education Program Book, 2017(1)*, 639-644.
- 24- Survival, quality-of-life, and late complications after hematopoietic cell transplantation in adults, up to date
- 25- Hauzenberger, D., Schaffer, M., Ringdén, O., Hassan, Z., Omazic, B., Mattsson, J., ... & Remberger, M. (2008). Outcome of haematopoietic stem cell transplantation in patients transplanted with matched unrelated donors vs allele-mismatched donors: a single centre study. *Tissue Antigens*, 72(6), 549-558.
- 26- Fonseca, M., Jakubowski, A. A., Devlin, S. M., Young, J. W., Fatmi, S., Maloy, M. A., ... & Markova, A. (2019). HLA-a* 0101 Allele Is Associated with Increased Risk of Cutaneous Acute Graft-Versus-Host Disease after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, 25(3), S245-S246.
- 27- Kaya, Z., Gönen, S., ÇALIŞKAN, B., Kemer, Z., Unal, A., & Degirmenci, E. (2019). HLA genotypes in Turkish hematopoietic cell recipients and likelihood of finding a matched donor through family searches. *EXPERIMENTAL AND CLINICAL TRANSPLANTATION*, 17(6).
- 28- Survival, quality-of-life, and late complications after hematopoietic cell transplantation in adults, up to date
- 29- Jagasia M, Arora M, Flowers ME, et al. Risk factors for acute GVHD and survival after hematopoietic cell transplantation. Blood 2012; 119:296.
- 30- Wingard, J. R. (2016). Overview of infections following hematopoietic cell transplantation. *UpToDate last updated: May, 9*.
- 31- Sun CL, Francisco L, Kawashima T, et al. Prevalence and predictors of chronic health conditions after hematopoietic cell transplantation: a report from the Bone Marrow Transplant Survivor Study. Blood 2010; 116:3129.