



**T.C.  
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**ALLOGENEİK KÖK HÜCRE NAKLİ SONRASI GRAFT  
VERSUS HOST HASTALIĞI GELİŞEN HASTALARDA  
POSAKONAZOL TEDAVİSİNİN ANTİFUNGAL  
ETKİNLİĞİ**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Ayşe Adile ÖKTEM**

**KAYSERİ – 2022**



**T.C.  
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**ALLOGENEİK KÖK HÜCRE NAKLİ SONRASI GRAFT  
VERSUS HOST HASTALIĞI GELİŞEN HASTALARDA  
POSAKONAZOL TEDAVİSİNİN ANTİFUNGAL  
ETKİNLİĞİ**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Ayşe Adile ÖKTEM**

**Danışman  
Doç. Dr. Muzaffer KEKLİK**

**KAYSERİ – 2022**

# TEŞEKKÜR

Eđitim dönemim ve tez çalıőmam süresince desteğini benden esirgemeyen değerli hocam ve tez danıőmanım Doç. Dr. Muzaffer KEKLİK'e,

Tezimin her aőamasında bana yardımcı ve destek olan değerli hocam Dr. Öđr. Üyesi Gamze KALIN NVAR'a

Uzmanlık eğitimim boyunca beraber çalıőtıđım, mesleki geliőimime sonsuz katkıları olan tüm saygıdeğer hocalarım ve araştırma görevlisi arkadaşlarıma,

Çalışma verilerinin temininde önemli yardımlarından dolayı nakil merkezi hemőirelerine ve çalıőanlarına,

Eđitim hayatımda ve bugünlere gelmemde en fazla emeği geçen anneme, babama, kardeőime hayatıma mutluluk ve anlam katan değerli eőim Fatih ktem'e sonsuz minnet ve teőekkürlerimi sunarım.

Dr. Ayşe Adile

Öktem

Kayseri, 2022

# İÇİNDEKİLER

|  |           |
|--|-----------|
| TEŞEKKÜR .....   | i         |
| İÇİNDEKİLER .....  | ii        |
| KISALTMALAR LİSTESİ.....   | iv        |
| TABLolar LİSTESİ .....   | vi        |
| ŞEKİLLER LİSTESİ .....   | vii       |
| ÖZET .....   | viii      |
| ABSTRACT.....  | x         |
| <b>1.GİRİŞ ve AMAÇ.....</b>  | <b>1</b>  |
| <b>2. GENEL BİLGİLER.....</b>                                      | <b>4</b>  |
| 2.1. Hematopoetik Kök Hücre Nakli .....                            | 4         |
| 2.1.1. Hematopoetik Kök Hücre Nakil Çeşitleri.....                 | 5         |
| 2.1.2. Allogeneik Hematopoetik Kök Hücre Nakli .....               | 6         |
| 2.1.2.1.Endikasyonlar .....  | 6         |
| 2.1.2.2. Verici Seçimi .....                                       | 6         |
| 2.1.2.3. Hematopoetik kök hücre toplanması .....                   | 7         |
| 2.1.2.4. Hazırlama Rejimleri.....                                  | 8         |
| 2.1.2.5. Allogeneik Hematopoetik Kök Hücre Nakli .....             | 8         |
| 2.2. Allogeneik Hematopoetik Kök Hücre Nakil Komplikasyonları..... | 9         |
| 2.2.1. Graft Versus Host Hastalığı.....                            | 10        |
| 2.2.1.1. Tanım ve Epidemiyoloji .....                              | 10        |
| 2.2.1.2. Patofizyoloji.....  | 11        |
| 2.2.1.3. Klinik Özellikleri Tanı Ve Evreleme.....                  | 14        |
| 2.2.1.4. Graft Versus Host Hastalığında Profilaksi Ve Tedavi.....  | 25        |
| 2.2.2. Enfeksiyonlar .....   | 28        |
| 2.2.2.1. Fungal Enfeksiyonlar .....                                | 30        |
| 2.3. Antifungal Profilaksi.....                                    | 32        |
| 2.3.1. Posakonazol Kullanımı .....                                 | 32        |
| <b>3. MATERYAL Ve METOD .....</b>                                  | <b>35</b> |
| 3.1. Araştırmanın Yapıldığı Yer .....                              | 35        |
| 3.2. Araştırmanın Örneklemi .....                                  | 35        |
| 3.3. Araştırmaya Dahil Edilme Kriterleri .....                     | 35        |

|   |           |
|---|-----------|
| 3.4. Araştırmanın Etik Kurul Onayı..... | 36        |
| 3.5. Araştırmanın Yöntemi .....         | 36        |
| 3.6. İstatiksel Analiz .....            | 37        |
| <b>4.BULGULAR.....</b>                  | <b>38</b> |
| <b>5.TARTIŞMA.....</b>                  | <b>52</b> |
| <b>6. SONUÇ .....</b>                   | <b>58</b> |
| <b>7. KAYNAKLAR .....</b>               | <b>59</b> |
| <b>ONAY.....</b>                        | <b>69</b> |



## KISALTMALAR LİSTESİ

|           |  |
|-----------|--|
| aGVHH     | : Akut Graft Versus Host Hastalığı   |
| AKHN      | : Allogeneik Kök Hücre Nakli   |
| ALL       | : Akut Lenfoblastik Lösemi   |
| ALP       | : Serum alkalen fosfataz   |
| ALT       | : Alanin transaminaz   |
| AML       | : Akut Miyeloid Lösemi   |
| APC       | : Antijen sunan hücre  |
| AST       | : Aspartat transaminaz   |
| ATG       | : Anti timosit globulin  |
| BAL       | : Bronkoalveolar lavaj   |
| BKV       | : BK Virüs   |
| BOS       | : Bronşiyolitis obliterans sendromu  |
| Bu        | : Busulfan   |
| cGVHH     | : Kronik Graft Versus Host Hastalığı   |
| CMV       | : Sitomegalovirüs  |
| CNI       | : Kalsinörin inhibitörü  |
| CsA       | : Siklosporin A  |
| CSF       | : Koloni stimüle edici faktör  |
| CY        | : Siklofosfamid  |
| DAMP      | : Tehlikeyle ilişkili moleküler model molekül  |
| DNA       | : Deoksiribo nükleik asit  |
| ECIL      | : European Conference on Infections in Leukemia: Avrupa Lösemi ve İnfeksiyonlar Konferansı   |
| EORTC/MSG | :Avrupa Kanser Araştırma ve Tedavi Kurumu/İnvaziv Fungal Enfeksiyonları Kooperatif Grubu ve Ulusal Alerji ve Enfeksiyon Hastalıkları Enstitüsü Mikozyz Çalışma Grubu |
| FM        | : Fizik muayene  |
| G-CSF     | : Granülosit koloni stimüle edici faktör   |
| GGT       | : Gama glutamil transpeptidaz  |
| GİS       | : Gastrointestinal Sistem  |
| GVHH      | : Graft Versus Host Hastalığı  |
| GvL       | : Graft versus Lösemi  |

|       |  |
|-------|--|
| HBYS  | : Hastane bilgi ve yönetim sistemi             |
| HKHN  | : Hematopoetik kök hücre nakli                 |
| HLA   | : İnsan lökosit antijeni                       |
| HSOS  | : Hepatik sinüzoidal obstrüksiyon sendromu     |
| HSV   | : Herpes simpleks virüsü                       |
| IBMTR | : Uluslararası Kemik İliği Nakli Kayıt Defteri |
| IFI   | : İnvaziv fungal enfeksiyon                    |
| IL    | : İnterlökin                                   |
| KCFT  | : Karaciğer fonksiyon testleri                 |
| KHN   | : Kök hücre nakli                              |
| KT    | : Kemoterapi                                   |
| MDS   | : Miyelodisplastik sendrom                     |
| MMF   | : Mikofenolat mofetil                          |
| MTX   | : Metotreksat                                  |
| NIH   | : Amerika Ulusal Sağlık Enstitüleri            |
| NK    | : Natural Killer                               |
| NÜS   | : Normalin üst sınırı                          |
| PAMP  | : Patojen ilişkili moleküler model molekül     |
| PCR   | : Polimeraz Zincir Reaksiyonu                  |
| PTCy  | : Transplantasyon sonrası siklofosfamid        |
| RNA   | : Ribonükleik asid                             |
| ROM   | : Eklem hareket aralığı                        |
| TAC   | : Takrolimus                                   |
| TBI   | : Total vücut ışınlanması                      |
| Tc    | : Sitotoksik T                                 |
| Tfh   | : T foliküler yardımcı                         |
| TGF-β | : Transforming growth faktör β                 |
| Th    | : yardımcı T                                   |
| TNF   | : Tümör nekroz faktörü                         |
| Treg  | : düzenleyici T                                |
| VKİ   | : Vücut kitle indeksi                          |
| VZV   | : Varicella zoster virüsü                      |

## TABLÖLAR LİSTESİ

|  |    |
|--|----|
| <b>Tablo 2.1.</b> Akut GVHH Cilt tutulumu Evreleme .....                                 | 15 |
| <b>Tablo 2.2.</b> Akut GVHH GİS tutulumu Evreleme .....                                  | 16 |
| <b>Tablo 2.3.</b> Akut GVHH Karaciğer tutulumu Evreleme .....                            | 17 |
| <b>Tablo 2.4.</b> Akut GVHH Evreleme.....  | 18 |
| <b>Tablo 2.5.</b> Kronik GVHH klinik bulguları.....                                      | 19 |
| <b>Tablo 2.6.</b> Kronik GVHH evreleme .....   | 23 |
| <b>Tablo 2.7.</b> Kronik GVHH şiddet değerlendirme .....                                 | 25 |
| <b>Tablo 4.1.</b> Hastalık alt tipleri ve bazı değişkenler.....                          | 38 |
| <b>Tablo 4.2.</b> Nakil öncesi hastalığın seyri ve alınan tedavi sıklıkları .....        | 39 |
| <b>Tablo 4.3.</b> Hasta cinsiyetleri ile verici cinsiyetleri.....                        | 39 |
| <b>Tablo 4.4.</b> GVHH organ tutulumu .....  | 40 |
| <b>Tablo 4.5.</b> GVHH Türü ve evresi.....   | 40 |
| <b>Tablo 4.6.</b> Hastaların nötropeni süresi ve bazı özellikleri.....                   | 41 |
| <b>Tablo 4.7.</b> Nötrofil engrafman süresi ve bazı değişkenler .....                    | 42 |
| <b>Tablo 4.8.</b> GVHH ve nötrofil engrafman süreleri .....                              | 42 |
| <b>Tablo 4.9.</b> Trombosit engrafman süresi ve bazı değişkenler .....                   | 43 |
| <b>Tablo 4.10.</b> GVHH ve trombosit engrafman süreleri.....                             | 43 |
| <b>Tablo 4.11.</b> IFI varlığı ile hastaların bazı özellikleri.....                      | 44 |
| <b>Tablo 4.12.</b> IFI ve yaş-VKİ değerleri.....   | 45 |
| <b>Tablo 4.13.</b> IFI ve hastaların bazı özellikleri .....                              | 45 |
| <b>Tablo 4.14.</b> Kemoterapi protokolleri ve IFI .....                                  | 46 |
| <b>Tablo 4.15.</b> IFI ve Nötropeni ile engrafman süreleri .....                         | 46 |
| <b>Tablo 4.16.</b> GVHH tutulum yeri ve IFI.....   | 47 |
| <b>Tablo 4.17.</b> Posakonazol kullanım süresi ve IFI .....                              | 47 |
| <b>Tablo 4.18.</b> BKV ve CMV ile GVHH ilişkisi .....                                    | 48 |
| <b>Tablo 4.19.</b> GVHH organ tutulumu ve BKV-CMV.....                                   | 48 |
| <b>Tablo 4.20.</b> Hastaların viral enfeksiyonları ve IFI .....                          | 49 |
| <b>Tablo 4.21.</b> GVHH karaciğer tutulumu ve KCFT değerlerinin seyri .....              | 49 |
| <b>Tablo 4.22.</b> IFI ve Akut faz reaktanları.....                                      | 50 |
| <b>Tablo 4.23.</b> Posakonazol kullanma süreleri ve bazı biyokimyasal parametreler ..... | 51 |

## ŞEKİLLER LİSTESİ

|  |    |
|--|----|
| Şekil 2.1. Kök Hücre Gelişim Evreleri.....           | 4  |
| Şekil 2.2. GVHH patogenezinde sitokinlerin rolü..... | 11 |
| Şekil 2.3. GVHH Tedavisi.....                        | 28 |
| Şekil 2.4. Posakonazol etki mekanizması.....         | 33 |



**ALLOGENEİK KÖK HÜCRE NAKLİ SONRASI GRAFT VERSUS HOST  
HASTALIĞI GELİŞEN HASTALARDA POSAKONAZOL TEDAVİSİNİN  
ANTİFUNGAL ETKİNLİĞİ**

**ÖZET**

**Amaç:** Bu çalışmada Allogeneik Kök Hücre Nakli (AKHN) sonrası Graft Versus Host Hastalığı (GVHH) gelişen hastalarda primer posakonazol profilaksisinin fungal enfeksiyonlara karşı koruyuculuğunun incelenmesi amaçlanmıştır.

**Hastalar ve Yöntem:** 2010-2020 yılları arasında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Erişkin Hematoloji kliniğinde AKHN yapıp GVHH gelişen ve primer posakonazol profilaksisi alan hastaların retrospektif olarak nakil dosyaları ve hastane bilgi yönetim sistemi (HBYS) üzerinden verileri toplanmıştır. Bu veriler çerçevesinde posakonazol profilaksisi alıp invaziv fungal enfeksiyon (IFI) gelişmeyen ve posakonazol profilaksisine rağmen (breakthrough) IFI gelişen hastalara ait veriler karşılaştırılmıştır.

**Bulgular:** Çalışmaya dahil ettiğimiz 76 hastanın 24'ü kadın (%31,6), 52'si erkektir (%68,4). Tüm hastaların yaş ortalamaları  $35,75 \pm 11,53$  (min-max:18-63) dir. Hastalarda en sık gözlenen GVHH tutulumu %72,4 ile deri tutulumu olmuştur. Bunu %59,2 oranı ile karaciğer tutulumu ve %25 ile gastrointestinal sistem (GİS) tutulumu izlemiştir. Avrupa Kanser Araştırma ve Tedavi Kurumu/İnvaziv Fungal Enfeksiyonlar Kooperatif Grubu ve Ulusal Alerji ve Enfeksiyon Hastalıkları Enstitüsü Mikozyz Çalışma Grubu (EORTC/MSG) konsensus tanımlamalarına göre IFI gelişen 20 hastadan (%26,3) 5'i kanıtlanmış, 6'sı yüksek olasılıklı ve 9'u muhtemel IFI tanısı almıştır. GİS tutulumu olanlarda IFI anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (p:0,003). aGVHH evre IV olanlarda istatistiksel olarak anlamlı olmasa da IFI sıklığı daha fazla saptanmıştır. IFI gelişen hastalarda posakonazol kullanım süreleri anlamlı olarak daha kısa saptanmıştır (p:0,004). Hastaların nakil öncesi remisyon durumuna göre IFI remisyonunda olanlarda anlamlı olarak düşük bulunmuştur (p:0,008). Kemoterapi öyküsüne göre idame tedavi alan dirençli hastalarda IFI anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (p:0,017).

**Sonuç:** IFI, AKHN sonrası önemli bir morbidite ve mortalite nedeni olmaya devam etmektedir. ECIL (European Conference on Infections in Leukemia: Avrupa Lösemi ve İnfeksiyonlar Konferansı kılavuzlarına göre yüksek riskli hastalarda posakonazol primer

profilaksi olarak önerilmektedir. Çalışmamızda hastaların kemoterapi öyküsü, nakil öncesi remisyon durumu, GVHH organ tutulumları, posakonazol kullanım sürelerine göre breakthrough IFI gelişme oranında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Allogeneik kök hücre nakli, Graft versus Host Hastalığı, Posakonazol, İnvaziv Fungal Enfeksiyon

**ANTIFUNGAL EFFECTIVENESS OF POSACONAZOL THERAPY IN  
PATIENTS WITH GRAFT VERSUS HOST DISEASE AFTER ALLOGENEIC  
STEM CELL TRANSPLANT**

**ABSTRACT**

**Aim:** In this study, it was aimed to investigate the protection of primary posaconazole prophylaxis against fungal infections in patients who developed Graft Versus Host Disease (GVHD) after Allogeneic Stem Cell Transplantation (Allo-SCT).

**Materials and Methods:** Between 2010 and 2020, the data of patients who developed GVHD after Allo-SCT was performed in Erciyes University Faculty of Medicine Adult Hematology Clinic and received primary Posaconazole prophylaxis were collected retrospectively through the transplant files and hospital information management system. According to these data, the data of patients who received posaconazole prophylaxis and did not develop invasive fungal infection (IFI) and who developed IFI despite posaconazole prophylaxis (breakthrough) were compared.

**Results:** Of the 76 patients we included in our study, 24 (31.6%) were female and 52 (68.4%) were male. The mean age of all patients was  $35.75 \pm 11.53$  years (min-max: 18-63). The most common GVHD involvement in patients was skin involvement with 72.4%. This was followed by liver involvement with a rate of 59.2% and gastrointestinal system involvement with 25%. According to the consensus definitions of the European Institute for Cancer Research and Treatment/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycosis Working Group (EORTC/MSG) of 20 patients (26.3%) with IFI, 5 were proven, 6 were probable, and 9 were diagnosed with possible IFI. IFI was found to be significantly higher in patients with GIS involvement ( $p:0.003$ ). Although not statistically significant, the frequency of IFI was found to be higher in patients with aGVHD stage IV. The duration of use of posaconazole was found to be significantly shorter in patients who developed IFI ( $p:0.004$ ). According to the remission status of the patients before transplantation, IFI was found to be significantly lower in those who were in remission ( $p:0.008$ ). According to chemotherapy history, IFI was found to be significantly higher in resistant patients who received maintenance therapy ( $p:0.017$ ).

**Conclusion:** IFI continue to be an important cause of morbidity and mortality after Allo-SCT. According to the ECIL (European Conference on Infections in Leukemia) guidelines, posaconazole is recommended as primary prophylaxis in high-risk patients. In our study, a statistically significant difference was found in the rate of breakthrough IFI according to chemotherapy history, pre-transplant remission status, GVHD organ involvement, and duration of posaconazole use.

**Key Words:** Allogeneic stem cell transplantatiton, Graft versus Host Disease, Posaconazole, Invazıv Fungal Infection



## 1.GİRİŞ ve AMAÇ

Hematopoetik kök hücre nakli (HKHN), hematopoetik kök ve progenitör hücrelerin normal hematopoezi sağlaması aracılığıyla maligniteyi tedavi etmek için kullanılmasıdır. Hematopoetik kök hücreler; periferik kan, kemik iliği ve göbek kordon kanı dahil olmak üzere çeşitli kaynaklardan elde edilebilmektedir.

Hematopoetik kök hücreler ayrıca kaynaklarına, yani kimden elde edildiklerine göre karakterize edilir. Hastanın kendisinden elde edilen hematopoetik kök hücreler, otolog olarak adlandırılır. Tek yumurta ikizinden elde edilen hematopoetik kök hücrelere singeneik, hasta veya tek yumurta ikizi dışındaki birinden alınan hematopoetik kök hücreler ise allogeneik olarak adlandırılır (1).

Ciddi kombine immün yetmezlik, şiddetli aplastik anemi ve ilerlemiş akut lösemili hastalarda kullanılan kemik iliği transplantasyonuna ilişkin ilk başarılı raporlar 1960'ların sonlarında ve 1970'lerin başlarında ortaya çıkmıştır.

AKHN, özellikle akut lösemiler başta olmak üzere çeşitli hematolojik maligniteler için standart bir tedavi seçeneği haline gelmiştir. AKHN'nin avantajı kök hücrelerin malign hücreler içermemesi ve yabancı antijenlere karşı reaksiyona aracılık edebilen immünolojik olarak yetkin lenfositler içermesidir. Bu özellik, immünolojik yanıtın, graft versus lösemi(GvL) veya graft versus tümör etkisi olarak adlandırılan malign hücrelere yönelik olması böylece potansiyel olarak hastalığı eradike etmesi ve nüks riskini azaltması durumunda büyük bir avantajdır. Bununla birlikte, immünolojik yanıt normal

dokularda bulunan antijenlere yönelikse, klinik olarak GVHH olarak tanımlanan normal organların yıkımına yol açabilir. Hem greft reddi (konakçı-greft reaksiyonu) hem de GVHH riski, HLA(human lökosit antijen) uyumsuzluğu ile artar. Bu riski azaltmak için immunsupressif ajanlar kullanılır. Transplantasyon sonrası immünosupresif ajanların kullanımı nedeniyle, AKHN yapılan hastalar, olog kök hücre transplantasyonu yapılan hastalara kıyasla, özellikle mantar ve virüs enfeksiyonları açısından daha yüksek risk altındadır. Çok sayıda antifungal ajan olmasına rağmen, immunkompromize hastalarda invazif nazokomiyal fungal hastalık sebebiyle mortalite oranları yüksektir. Bu nedenle AKHN yapılan hastalarda enfeksiyon profilaksisi, bakteri, mantar ve viral patojenlere karşı korunmak için rutin olarak kullanılır (1).

GVHH tedavisi için steroidler başta olmak üzere, çeşitli immunsupresiflerin kullanıldığı hastalarda ECIL (European Conference on Infections in Leukemia: Avrupa Lösemi ve İnfeksiyonlar Konferansı) kılavuzları kategori bir düzeyinde antifungal profilaksi olarak posakonazol kullanımını önermektedir (2, 3). Çünkü AKHN sonrası ciddi GVHH ve yüksek doz immunsupresif tedavi birlikteliği, mortaliteyi ve hastanede yatış süresini artırmaktadır. GVHH tedavisi için uzun süreli, sistemik kortikosteroid alan hastalarda IFI riski artmaktadır. Steroide direnç durumunda ise, hastanın tedavisine başka immunsupresif ya da immunmodulatörler eklenebilir [mikofenolat mofetil (MMF), ruksolitininib vs]. Bu durumda da hasta steroide dirençli GVHH olup kombine immunsupresif tedaviye geçildiğinde antifungal profilaksi daha önemli bir hal alır ve posakonazol kullanılması şiddetle önerilir (3). Posakonazol, mantar hücre membranında sterol biyosentezini inhibe ederek etki gösterir. Posakonazol önceleri süspansiyon halinde kullanılırken, 2012'de tablet formülasyonu da geliştirilmiş ve terapötik eşik 0.5- 0.7 mg/L olarak belirlenmiştir. Eliminasyon yarı ömrü tablet halinde 26-31 saattir. Atılımı %71 gayta, %13 idrarla olmaktadır. Posakonazol, tablet formülasyonunda peak plazma konsantrasyonuna 3-4 saatte ulaşır (4-6). Merkezimizde, hastane eczanesinde bulunma durumu, hastanın ihtiyacı ve uyumuna bağlı olarak posakonazol; süspansiyon, tablet veya parenteral şeklinde kullanılabilir. Bu ajanla primer profilaksiye rağmen IFI gelişimi durumunda diğer antifungallere geçiş söz konusu olmaktadır.

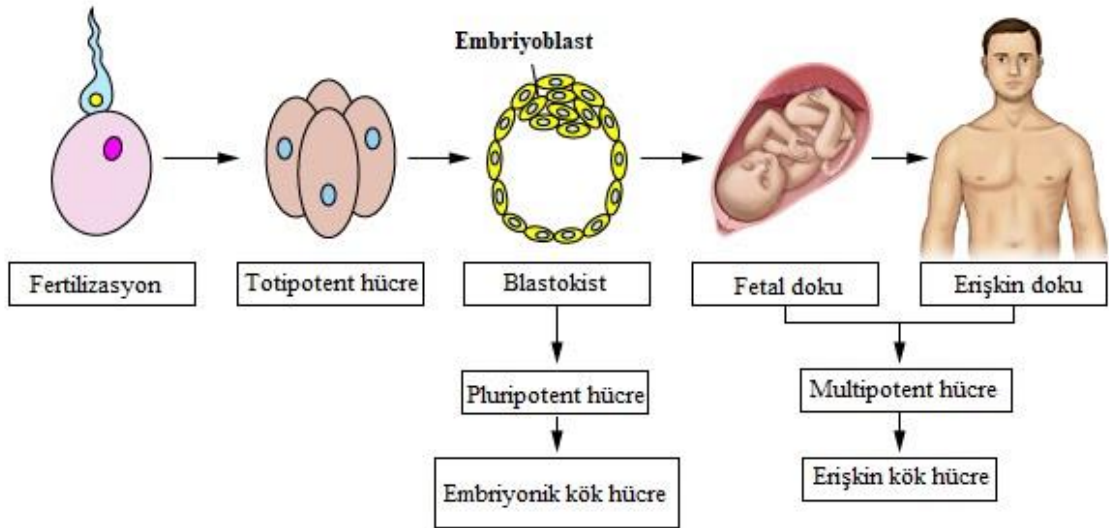
Bu çalışmada merkezimizde AKHN yapılan ve GVHH gelişen hastalarda primer antifungal profilaksi olarak posakonazolun etkinliği ve breakthrough enfeksiyon gelişiminde etkili olabilecek faktörler değerlendirilmiştir.



## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Hematopoetik Kök Hücre Nakli

Tüm kök hücreler iki temel özelliği paylaşırlar; kendi kendini yenileme ve farklılaşma. Kendini yenileme, hücrelerin farklılaşma potansiyelini kaybetmeden ve biyolojik yaşlanmaya uğramadan çoğalma yeteneğidir. Kök hücrenin gücü, kök hücrenin yapabileceği daha farklılaşmış hücre tipleri ile tanımlanır. Kök hücreler totipotent, pluripotent, multipotent veya unipotent olabilir (7, 8).



Şekil 2.1. Kök Hücre Gelişim Evreleri

\*\* Bu şekil The National Institutes of Health'den uyarlanmıştır.

Totipotent hücreler hem embriyonik hem de ekstra embriyonik (örneğin, plasenta) dokular dahil olmak üzere organizmanın tüm hücre tiplerini üretme kabiliyetine sahiptir.

Pluripotent hücreler germ hücreleri ve herhangi bir germ tabakasından gelen hücreler de dahil olmak üzere embriyonun tüm hücrelerini yapabilir.

Multipotent hücreler, yalnızca belirli bir germ tabakasındaki hücreleri oluşturabilir. Örneğin, kan gibi bir mezodermal dokudan (yani hematopoetik kök hücreler) gelen multipotent kök hücreler, kanın tüm hücrelerini yapabilir, ancak nöral hücreler (ektoderm) veya karaciğer hücreleri (endoderm) gibi farklı bir germ tabakasının hücrelerini yapamazlar.

Unipotent hücreler, tek hücre tipinde hücreler oluşturur. Örneğin olgunlaştığında oosit veya sperm haline gelen germ hücre unipotent kök hücredir (7, 8).

HKHN'nde alıcının kemik iliği hücreleri ve immün sistemi kemoterapi ve/veya radyoterapi tedavisi ile ortadan kaldırılır. Vericiden alınan kök hücreler alıcıya nakledilir. Naklin amacı altta yatan maligniteyi yada hematolojik hastalığı tedavi etmektir (9).

### **2.1.1. Hematopoetik Kök Hücre Nakil Çeşitleri**

Hematopoetik kök hücreler kaynaklarına göre karakterize edilir; Hastanın kendisinden elde edilen hematopoetik kök hücreler otolog olarak adlandırılırken, tek yumurta ikizinden elde edilen kök hücreler singeneik, bir başkasından elde edilen hematopoetik kök hücreler de allogeneik olarak adlandırılır (1).

Hematopoetik kök hücreler periferik kan, kemik iliği ve göbek kordon kanından elde edilebilir. Granülosit koloni stimüle edici faktör (G-CSF) uygulanmaya başlanmadan önce, kök hücreler doğrudan ameliyathanede donör kemik iliğinden toplanırdı. Günümüzde en sık kullanılan kaynak periferik kandır.

Sağlıklı bir akraba ya da akraba dışı vericisi olmayan hastalar için, göbek kordon kanı üniteleri kullanılabilir.

AKHN'nde kök hücreler, farklı bir kişi veya kordon kanı ünitelerinden toplanır. AKHN iki şekilde fayda sağlayabilir.

-Yüksek doz kemoterapi ve/veya radyoterapi tedavisinden sonra kemik iliği yapılanmasını sağlama.

-GvL etkisi. Bu etki otolog HKHN’nde görülmeyen bir durumdur (10).

## **2.1.2. Allogeneik Hematopoetik Kök Hücre Nakli**

### **2.1.2.1.Endikasyonlar**

AKHN için akut miyeloid lösemi (AML), akut lenfoblastik lösemi (ALL) miyelodisplastik sendromlar (MDS) ve miyeloproliferatif neoplazmalar önde gelen endikasyonlardır. Ayrıca germ hücreli tümörler, nöroblastom, ewing sarkomu, medulloblastom gibi seçilmiş solid tümörleri tedavi etmek için de kullanılabilir.

HKHN çeşitli benign hastalıkları tedavi etmek için de kullanılmaktadır; şiddetli aplastik anemi, kalıtsal kemik iliği yetmezliği, orak hücreli anemi, transfüzyon bağımlı talasemi, kalıtsal immün yetmezlik sendromları ve bazı metabolik bozukluklar. Deneysel olarak şiddetli refrakter otoimmün hastalıklarda da kullanılmıştır (9).

### **2.1.2.2. Verici Seçimi**

AKHN hastaya tedavi alternatifi sunması ve uzun survey sağlaması ile birlikte ciddi komplikasyonları olup mortalitesi yüksek bir işlemdir. Bu nedenle nakilden önce alıcı ile vericinin psikolojisini de içeren bir değerlendirme ve bilgilendirme gerekir (11).

Başarılı bir AKHN’nde insan lökosit antijeni (HLA) sınıf I (A, B ve C) ve sınıf II (DRB1 ve DQB1) haplotipleri verici ile alıcı için eşleştirilmelidir. HLA tiplendirilmesi için teknikler ve HLA isimlendirmesi; uyumsuz donörlerin artan kullanımı, ilave HLA alellerinin keşfi ve gelişmiş HLA tiplendirme yöntemleri ile gelişmeye devam etmektedir (12).

Bu yöntemler;

Serolojik tiplendirme: HLA proteinlerini tespit etmek için serolojik antikor bazlı testler kullanılır. Aile içinde ki tiplendirmelerde kullanılmaktadır (13). Akraba dışı nakillerde, serolojik tiplendirme bireylerin benzer HLA genlerine sahip olduğunu yüzde yüz göstermez.

Moleküler tiplendirme: HLA genlerini deoksiribo nükleik asit (DNA) dizileriyle tanımlamak amacıyla kullanılır. Çoğunlukla akraba dışı nakillerde HLA eşleştirmesi için kullanılmaktadır. Moleküler tiplendirmede çözünürlüğe göre farklılıklar oluşabilir (13).

Bu tiplendirmelere göre vericiler; akraba veya akraba dışı kişiler arasından seçilir. Nakil başarısında en önemli etkenlerden biri HLA proteinlerini kodlayan genlerin benzerliğidir (14, 15).

HLA tam uyumlu verici sayısı birden fazla olduğunda vericinin yaşı, gönüllü olması, ek hastalıkları, sitomegalovirüs (CMV) enfeksiyon öyküsü ve ABO kan grubu uyumu göz önüne alınarak değerlendirilmelidir (16).

Haploidentik nakil ise alıcı ile verici arasında en az iki HLA bölgesinde uyumsuzluk olması durumudur. Tam uyumlu verici olmadığı durumlarda tercih edilebilmektedir. Fakat bu nakillerde şiddetli GVHH görülme olasılığı daha fazladır. GVHH tedavisinde kullanılan ajanların geliştirilmesi ve HLA analiz yöntemlerinin artması ile birlikte günümüzde nakiller daha başarılı olmaktadır (17).

### **2.1.2.3. Hematopoetik kök hücre toplanması**

Progenitör kök hücreler, tüm çekirdekli hücrelerin sadece %0,01-0,05'ini oluşturur. Kemik iliğindeki progenitör kök hücreler sadece G-CSF ya da kök hücrelerin çoğalmasını ve göçünü sağlayan ilaçlar (örn:pleriksafor) ile kemik iliğinden dolaşıma çıkar. Hem otolog hem de allogeneik periferik KHN'nde mobilize olan kök hücreleri toplamak için aferez yöntemi kullanılır. Kemik iliğinden elde edilen kök hücre grefti periferik kandan elde edilen grefte göre daha hızlı engrafman ve daha güçlü GvL etkisi gösterir. Ancak, daha yüksek oranlarda GVHH görülebilmektedir. Bu farklar göz önünde bulundurularak bazı kurumlarda kemik iliği grefti tercih edilmektedir (9, 10, 18).

#### **2.1.2.4. Hazırlama Rejimleri**

HKHN öncesi kemoterapi, radyoterapi ve biyolojik tedavi kombinasyonlarının antineoplastik veya immunsupresif amacıyla kullanımı 'hazırlama rejimi' olarak adlandırılır. Bunların amacı immunsupresyon sağlayarak verilen greftin yerleşmesini sağlamak, greft reddini engellemek ve nakil gerektiren hastalığı eradike edebilmektir (19).

Hazırlık rejimleri miyeloablatif, indirgenmiş yoğunluklu ve non-miyeloablatif olarak sınıflandırılır.

Miyeloablatif rejimler, radyoterapi ve/veya yüksek doz kemoterapiler ile alıcı kemik iliğinde hematopoetik hücrelerin ablasyonuna neden olur. İlaç verilisinden itibaren 1-3 hafta içinde derin pansitopeni ile sonuçlanır (20). Hematopoezin tekrar başlayabilmesi için nakil zorunludur. Miyeloablatif rejimler içerisinde en sık Total vücut ışınlaması (TBI), Siklofosamid (CY), Busulfan (Bu) kombinasyonları yer almaktadır (21).

İndirgenmiş yoğunluklu rejimler, miyeloablatif veya non-miyeloablatif gruplarına uymayan ara bir rejimdir. İndirgenmiş yoğunluklu hazırlama rejimleri alıcı hücrelerine miyeloablatif rejimlere göre daha az hasar verir. Nakilin ilk aylarında karma kimerizm oranı daha yüksek görülür ve uzun sürelidir. Karma kimerizm sayesinde GVHH sıklığı ve şiddeti daha düşük olur. Fakat nüks oranları daha yüksektir. Bu grupta, uzayan sitopeniler morbidite ve mortalitenin önemli bir nedenidir. Uzayan sitopeniler nedeniyle nakil gereksinimi mevcuttur. İndirgenmiş yoğunluklu rejimler arasında  $\leq 8$  mg/kg busulfan ve  $\leq 140$  mg/m<sup>2</sup> melfalan bulunmaktadır (22).

Non-miyeloablatif rejimler, alıcı hematopoezini tamamen ortadan kaldırmadan minimal sitopeniye neden olup kök hücre desteği gerektirmeyebilecek bir rejimdir. Bu rejimler içerisinde antitimosit globulinli (ATG'li) veya ATG'siz fludarabine ilave siklofosamid veya purin analogu olan ya da olmayan TBI ( $\leq 2$  Gray) yer alır (22).

#### **2.1.2.5. Allogeneik Hematopoetik Kök Hücre Nakli**

AKHN, sağlıklı vericiden toplanan kök hücrelerin hazırlama rejimi alan hastaya verilmesi ve alıcıda vericinin hematopoetik sisteminin oluşturulmasıdır (23). Engrafman

ise verilen kök hücrelerin hastanın kemik iliğine yerleşme durumudur. Periferik kanda nötrofil sayısının 3 ardışık değerinde  $>0,5 \times 10^9/L$  olduğu ilk gün veya  $>1 \times 10^9/L$  olduğu gün nötrofil engrafman günü kabul edilir, bu artış G-CSF kullanımından bağımsız olmalıdır. Trombosit sayısının ise replasman yapılmadan 3 ardışık değerinde  $>20 \times 10^9/L$  olduğu ilk gün veya  $>50 \times 10^9/L$  olduğu gün kabul edilir. Bu değerler trombosit transfüzyonu yapılmış ise en az 7 gün sonra bakılan değerler olmalıdır (24, 25).

Engrafman süresi; hastanın yaşı, verilen hazırlık rejimi, GVHH profilaksisi, antimikrobiyal profilaksi, kök hücre kaynağı, kemik iliği stromal yapısı, nakledilen CD34+ hücre miktarı, nakil sonrası G-CSF kullanımı, hastanın daha önceden almış olduğu kemoterapiler ve hipersplenizmden etkilenmektedir (24).

Allogeneik greftlerin temel bileşenleri arasında hematopoetik kök hücreler, T hücreleri, B hücreleri, NK hücreleri, dendritik hücreler bulunur (26).

Greftteki T hücreleri bir yandan engrafmanı ve GvL etkisi oluşmasını sağlarken diğer yandan GVHH gelişiminde en önemli etkidir. Bu etki greftteki T hücre sayısı, HLA uyumu ve hazırlama rejimine göre değişir. Asıl amaç GvL etkisini koruyarak GVHH oluşumunu en aza indirmektir (26).

## **2.2. Allogeneik Hematopoetik Kök Hücre Nakil Komplikasyonları**

AKHN sırasında ve sonrasında yaşamı tehdit eden komplikasyonlar görülebilir. Komplikasyonların gelişiminde hazırlık rejimlerinin ve immünsupresif ajanların rolü büyüktür. Ayrıca hastanın daha önce aldığı tedaviler, HLA uyumu ve ek hastalıkları da komplikasyon gelişimine katkı sağlamaktadır (27).

Hepatik sinüzoidal obstrüksiyon sendromu (HSOS), hemorajik sistit, engrafman sendromu, nakile bağlı trombotik mikroanjyopati, diffüz alveolar hemoraji, idiyopatik interstisyel pnömoni, GVHH, fırsatçı enfeksiyonlar, mukozit, sıvı-elektrolit bozuklukları ve beslenme bozukluğu bu komplikasyonlar arasında sayılabilir (27, 28).

## 2.2.1. Graft Versus Host Hastalığı

### 2.2.1.1. Tanım ve Epidemiyoloji

GVHH, AKHN sonrası gelişebilen multi organ sendromlarını ifade eder. Bağışıklık sisteminin temel işlevi olan kendini ve kendinden olmayanı ayırt etme özelliğinden kaynaklanır. Donörden alıcıya nakledilen immün hücrelerin, konakçı hücreleri "yabancı" olarak tanımlayıp graft versus host reaksiyonunu başlattığında ortaya çıkmaktadır (29, 30).

GVHH; AKHN sonrası hastalarda morbidite ve nüks dışında mortalitenin başlıca nedenidir. Esas olarak deri, GİS, karaciğer, akciğer ve mukozal yüzeyleri etkileyen inflamasyon ve/veya fibrozisin çoklu organ sendromlarını içerir. Klinik olarak akut GVHH (aGVHH), akut geç başlangıçlı GVHH, kronik GVHH (cGVHH) ve GVHH overlap sendromu olmak üzere dört durumdan oluşmaktadır. Daha önceden kullanılan sınıflama klinik değerlendirmeye göre değil semptom başlangıç zamanına göre yani transplantasyonun 100.gününden önce ya da sonra gelişmesine göre yapılmaktaydı (31).

aGVHH insidansı, grade II-IV GVHH de uyumlu akraba ve akraba dışı donörde %40-50 gibi değişen oranlarda görülebilmektedir. aGVHH, risk faktörleri arasında HLA uyumsuzluğunun oranı, verici ve alıcı arasındaki cinsiyet farkı (kadın donörden erkek hastaya nakil gibi), nakil hazırlık rejimi, hasta yaşı, greft kaynağı (periferik kan, kemik iliği, kordon kanı), donörün önceki alloimmünizasyonu ve GVHH profilaksisi yer alır. Bununla birlikte, risk faktörleri altta yatan hastalığa göre farklılık gösterir (32). aGVHH'nin insidansı ve şiddetinin nakil öncesinde bulunan ek hastalıklar ile arttığını gösteren çalışmalar mevcuttur (33).

Allogeneik kök hücre alıcılarının yaşamları boyunca yaklaşık %30-70'inde cGVHH gelişir ve geç dönem ölümlerin önde gelen nedenidir. Greft kaynağı olarak periferik kanın kullanılması, akraba dışı ve mismatch donörlerin artan kullanımı nedeniyle gelecekte akut ve kronik GVHH oranlarında artış beklenmektedir (32, 34).

Akraba olmayan göbek kordon kanı alıcıları arasında HLA sınıf I ve II uyumsuz greftlerin infüzyonuna rağmen akut ve kronik GVHH'nin insidansı ve şiddeti, uyumlu akraba

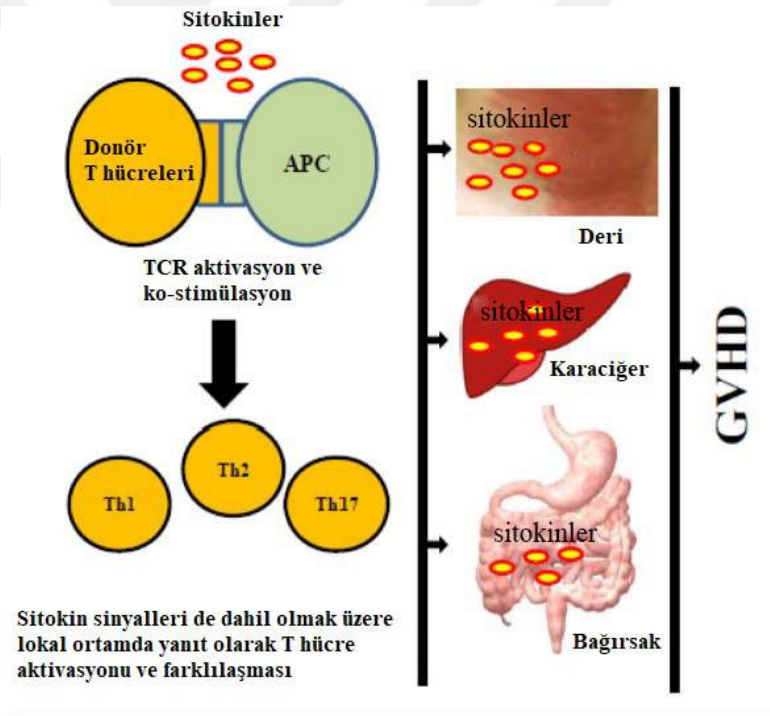
olmayan ve kısmi uyumlu akraba donör kemik iliği allogrefti kullanılanlara göre daha düşük bulunmuştur (32).

Hem aGVHH hem de cGVHH alıcının dokuları ile greftten gelen immün mediatörler arasındaki etkileşimin sonuçlarıdır. İki sendrom bazı özellikleri paylaşsa da altta yatan patofizyoloji, patoloji, klinik belirtiler ve tedavi şekilleri açısından farklılık gösterir.

### 2.2.1.2. Patofizyoloji

#### Akut GVHH Patofizyolojisi

aGVHH tipik olarak doku yıkımıyla birlikte T hücreleri, nötrofiller ve monositler dahil olmak üzere inflamatuvar bir immün yanıt olarak kendini gösterir. Temel olarak donör T lenfositlerinin aktivasyonu ve proinflamatuvar sitokinlerin salınımı ile ilerler (35).



Şekil 2.2. GVHH patogeneğinde sitokinlerin rolü (36)

aGVHH'nin gelişimi üç faz ile özetlenebilir; afferent faz, efferent faz ve efektör faz (37).

Afferent faz, antijen sunan hücrelerin (APC) aktivasyonuna yol açan normal fakat aşırı bir inflamatuvar yanıttır. AKHN sırasında kullanılan miyeloablatif ve non-miyeloablatif hazırlık rejimleri hedef doku hasarına neden olur. Bu doku hasarı, tümör nekroz faktörü

alfa (TNF alfa), interlökin 6 (IL) ve IL1'in aşırı salınımı ile sitokin aktivasyonuna yol açar. Bu sitokinler HLA antijenlerinin ekspresyonunu ve alıcının hücre yüzeyi adezyon moleküllerini düzenlemektedir.

İntestinal dokudaki epitel hasarı, bakteri salınımına ve bağırsak florasında değişikliğe neden olur, bu değişiklik artan immün yanıtın artışını tetikler.

Genetik olmayan tetikleyiciler arasında DAMPs (tehlikeyle ilişkili moleküler model molekül - damage-associated molecular pattern molecules) ve PAMPs (patojen ilişkili moleküler model molekül - pathogen associated molecular pattern molecules) belirtilebilir.

DAMPs enfektif olmayan moleküllerden kaynaklanırken, PAMPs'in nedeni enfektif bir odaktır. Bu sitokin fırtınası, APC'leri aktive eder. APC'ler, konakçı hematopoetik hücreler (dendritik hücreler, Langerhans hücreleri ve B hücreleri), hematopoetik olmayan hücreler ve donörün hematopoetik hücrelerinden oluşur. Bu APC'ler, donör T-hücreleri tarafından tanınan alloantijenleri sunar (38, 39). Bu ilk aşamayı, efferent aşamanın ayırt edici özelliği olan T-hücre çoğalması ve dağılımı izler. Nakledilen donör T-hücreleri, T-hücrelerinin aktivasyonunu teşvik eden hazırlanmış APC'ler ile etkileşime girer (40-42).

CD8 T-hücrelerinin ağırlıklı olarak alıcı hematopoetik APC'ler tarafından aktive edildiği düşünülürken, donör CD4 T-hücrelerinin de gastrointestinal trakt içindeki alıcı hematopoetik olmayan APC'ler tarafından aktive edildiği düşünülmektedir (38).

Efektör faz, daha fazla hedef doku hasarına neden olan enflamatuvar fazın artışına yol açan, çoklu hücreli ve enflamatuvar efektörlerin oluşturduğu kompleks bir yoldur. Bu faz, sitolitik donör efektör T-hücrelerinin son organ hasarına neden olması ve bu yolun sürekli uyarılmasıyla başlar (42, 43). Bu aşamada diğer efektör hücreler ise nötrofiller, natural killer (NK), T hücreleri ve makrofajlardır (42).

İntestinal sistem; paneth hücrelerini ve immün kök hücreleri içerir. Paneth hücreleri, mikrobiyotanın düzenlenmesini sağlayan antimikrobiyal peptitler salgılayan, immün kök hücreler ise hücre yenilenmesinden sorumludur. AKHN sonrası immün kök hücreler ve paneth hücrelerinin zarar görmesi ile salınan sitokinler (TNF $\alpha$ , IL-6 ve IL-1) intestinal

floranın bozulması ile sonuçlanır. Bu durumun intestinal aGVHH'ye de sebep olduğu düşünülmektedir (42, 44).

#### Kronik GVHH Patofizyolojisi

cGVHH doğal bağışıklık sistemi (makrofajlar, nötrofiller, dendritik hücreler) ve fibroblastlar gibi hematopoetik olmayan hücreler ile gelişir (45).

cGVHH'de doku yanıtı nispeten aselüler ve fibroproliferatif bulgular ile ortaya çıkar (35).

cGVHH, kompleks ve dinamik mekanizmaların bir sonucu olarak 3 biyolojik evrede meydana gelir.

1- Erken doku hasarına bağlı inflamasyon,

2- Timik hasar, T ve B hücre düzensizliği

3- Doku onarımı ve fibrozis

Bu süreçler genellikle birbiri ile ilişkili olmasına rağmen, sırayla meydana gelmeleri gerekmez (46). Deneysel çalışmalara göre aGVHH'de olduğu gibi, cGVHH'nin de ilk fazında hazırlık rejiminin alıcı dokularına zarar vermesi nedeniyle intestinal dokulardaki hasar sonucunda inflamatuvar sitokinlerin ve mikrobiyal içeriklerin translokasyonu antijen sunan hücrelerin aktifleşmesine neden olur. Bu hücreler ve inflamatuvar sitokinler, yardımcı T (Th1)/T-sitotoksik 1 (Tc1) üzerinden donör alloreaktif T hücrelerinin aktivasyonunu uyarır ve efektör T hücrelerinin Th17/Tc17 farklılaşması ve çoğalması ile alıcı da daha fazla sitotoksisiteye neden olur (47, 48).

Timus ve sekonder lenfoid organ hasarı, hastaları cGVHH'ye yatkın hale getirir. Bu ikinci aşama timus hasarı ile karakterizedir. Bu hasar oto ve allo reaktif T hücrelerinin ortaya çıkmasına izin verir. Merkezi ve periferik tolerans kaybı, düzenleyici T (Treg) ve B hücrelerinin bozulmasına veya eksik çalışmasına neden olur. Donörün T foliküler yardımcı (Tfh) hücreleri sekonder lenfoid organlarda çoğalır ve anti-konak-immünglobulin üreten plazma hücrelerinde IL-21 ve B-hücre aktive edici faktör gibi sitokinler yoluyla donör B hücrelerinin hayatta kalmasını, çoğalmasını ve anormal hücrelere farklılaşmasına neden olur (47).

Kronik inflamasyonun immün regülasyondan kaçan Th17 hücreleri tarafından devam ettirildiği düşünülmektedir. Üçüncü aşama, anormal doku onarımı olarak tanımlanır. IL-17 bağımlı aktif makrofajlar ve koloni stimüle edici faktörün (CSF-1), transforming growth faktör  $\beta$  (TGF- $\beta$ ) ve platelet-derive edici faktör alfa üretiminde önemli bir rol oynadığı gösterilmiştir (49). Bu fibroblast aktivasyonu skleroderma, bronşiolitis obliterans gibi cGVHH nin klinik belirtilerine sebep olur. cGVHH gelişimi için kritik olan subklinik patojenik süreçlerin GVHH'nin spesifik klinik belirtilerinden çok daha önce başladığı daha net olarak görülmektedir (47).

GVHH semptomlar ve başlama zamanına göre sınıflandırılır.

-Klasik aGVHH: AKHN'den sonraki 100 gün içinde ortaya çıkar ve aGVHH'nin klinik özellikleri bulunur. cGVHH'nin tanısal ve ayırt edici özellikleri yoktur.

-Geç başlangıçlı aGVHH: AKHN 100. Günden sonra ortaya çıkan ve aGVHH klinik özellikleri olan vakalardır.

Klasik cGVHH: AKHN sonrası herhangi bir zamanda ortaya çıkabilir. cGVHH'nin tanısal ve ayırt edici özellikleri mevcuttur. aGVHH özellikleri yoktur.

Overlap sendromu: AKHN sonrası herhangi bir zamanda ortaya çıkabilir hem cGVHH hem de aGVHH özelliklerine sahiptir (32).

### **2.2.1.3. Klinik Özellikleri Tanı ve Evreleme**

aGVHH, klasik olarak transplantasyon sonrası erken dönemde ortaya çıkan yaygın bir komplikasyondur. aGVHH'nin ilk belirtileri en sık nötrofil engrafmanı sırasında ortaya çıkar (31). Deri, GİS ve karaciğer başlıca hedef organlardır (50).

Deri tutulumu aGVHH'nin ilk (ve en yaygın) klinik belirtisidir ve genellikle nötrofil engrafmanı sırasında veya sonrasında meydana gelen bir makülopapüler döküntü ile başlar. Döküntü başlangıçta enseyi, kulakları, omuzları, avuç içlerini ve ayak tabanlarını içerir. Güneş yanığı olarak tanımlanabilir ve kaşıntılı/ağrılı olabilir. Bu döküntü, tüm vücudu kaplayacak şekilde yayılabilir ve lezyonlar birleşebilir. Şiddetli GVHH'de makülopapüler döküntü, Stevens-Johnson sendromu ile toksik epidermal nekrolize

benzer şekilde büllöz lezyonlar oluşturur. Derinin histolojik incelemesi, dermal ve epidermal katmanlardaki değişiklikleri ortaya çıkarır (50).

Epidermis bazalinde apopitoz, diskeratoz, lenfositik ekzositoz, diskeratotik epidermal keratinositlerin etrafına yerleşen satellit lenfositler ve dermal perivasküler lenfositik infiltrasyon karakteristik patolojik bulgular arasındadır (51). En tutarlı histolojik özellik, kriptlerin tabanında görülen apopitozudur. Bununla birlikte, hazırlık rejimlerinde kullanılan sitotoksik tedavi, bakteriyel ve/veya viral enfeksiyonlar nedeniyle de benzer değişiklikler meydana gelebilir (52). Deri tutulumu, lezyonların yayılımına ve ciddiyetine bağlı olarak Tablo 2.1'deki gibi evrelendirilir.

**Tablo 2.1.** Akut GVHH Cilt tutulumu Evreleme

|        |   |
|--------|---|
| Evre 1 | Vücut alanının <%25 makülopapüler döküntü                 |
| Evre 2 | Vücut alanının % 25-50'sinde makülopapüler döküntü        |
| Evre 3 | Yaygın eritroderma  |
| Evre 4 | Büllöz oluşumlu yaygın eritroderma, sıklıkla deskuamasyon |

Gastrointestinal tutulum aGVHH de hem üst hem de alt GİS'i içerebilir. Genellikle ishal ve karın ağrısı ile kendini gösterir, ancak bulantı, kusma ve iştahsızlık olarak da ortaya çıkabilir. Alt GİS tutulumu genellikle şiddetlidir. Hematokezya ile veya hematokezya olmaksızın ishal ve abdominal kramp ile karakterizedir. Bazen günde 10 litreyi aşan şiddetli ishal gelişebilir. Bu hastalarda yeterli sıvı dengesinin sağlanması son derece zordur. Hematokezyası olan hastalarda transfüzyona gereksinim duyulabilir. Sekretuar tarzda ishal görülür, karakteristik olarak açlığa rağmen gece ve gündüz devam eder. Paralitik ileus görülebilir. Ayrıca ağrılar için artan opioid kullanımı da ileus gelişme riskini artırmaktadır (50, 51).

Radyolojik bulgular GVHH için tanısal değildir ancak başka nedenlerle yapılırsa; ince bağırsaklarda duvar kalınlaşması, luminal dilatasyon (bilgisayarlı tomografide ribbon işareti) ile ileusu düşündürülen hava-sıvı seviyeleri görülebilir (53).

Endoskopide, aGVHH benekli eritem, aftöz lezyonlar ve mukozada soyulma olarak kendini gösterir. Endoskopideki değişiklikler ile bağırsağın aGVHH'si öngörülebilirken,

tanı için dokunun patolojik değerlendirilmesi gerekir ve mukozanın görsel olarak normal olması tutulum olasılığını ortadan kaldırmaz (54, 55).

Özellikle CMV koliti, aGVHH'nin klinik ve histolojik özelliklerini taklit edebilir. Biyopsi örneğinde bu tür patojenler için seçici boyama yapılmalıdır (54).

Tanının doğrulanması, üst endoskopi, rektal biyopsi veya kolonoskopi ile elde edilen dokunun patolojik değerlendirilmesi ile sağlanır (55).

Tanı konulduktan sonra, gastrointestinal tutulum ishalin şiddetine göre Tablo 2.2'deki gibi derecelendirilir.

**Tablo 2.2.** Akut GVHH GİS tutulumu Evreleme

|        |       |                                |
|--------|-------|--------------------------------|
| Evre 1 | İshal | 500-1000 mL/gün                |
| Evre 2 | İshal | 1000- 1500 mL/gün              |
| Evre 3 | İshal | 1500-2000 mL/gün               |
| Evre 4 | İshal | >2000 mL/gün , ağrı veya ileus |

Karaciğer tutulumu genellikle deri ve/veya gastrointestinal aGVHH belirtileri olan hastalarda ortaya çıkar. Nadiren, başka organ tutulumu olmaksızın orta-şiddetli karaciğer GVHH görülebilir. Her ne kadar deri veya gastrointestinal GVHH varlığında karaciğer fonksiyon testlerindeki anormallikler nedeniyle karaciğer tutulumu öngörülebilse de karaciğer GVHH'yi hasara yol açan diğer durumlardan ayırt etmek için karaciğer biyopsisi gerekli olabilir. Bununla birlikte, akut kanama riski (nakil sonrası trombositopeni nedeniyle) biyopsi için sıkıntılı bir durumdur. Deneyimli bir hekim tarafından yapıldığında kanama riski daha düşük olduğundan, transjuguler yaklaşımlar perkütan karaciğer biyopsilerine tercih edilebilir (51). Karaciğer GVHH klinik olarak üç farklı şekilde ortaya çıkabilir:

- (I) Alkalen fosfataz/bilirubinde belirgin artış ve aspartat transaminaz (AST)/ alanin transaminaz (ALT) da hafif artış;
- (II) Bilirubin yüksek/normal olup AST ve ALT'de ani artış
- (III) Yavaş ilerleyen kolestaz

Alkalen fosfataz [genellikle normalin üst sınırının (NÜS) iki katı veya üzeri], total bilirubinde artış ve AST/ALT'de daha hafif yükselmeler ile kendini gösteren ilk kısım, aGVHH'nin tipik şeklidir ve genellikle nakil sonrası ilk iki hafta içinde ortaya çıkar.

Hepatit varyantı olarak bilinen ikinci kısım, aminotransferazlarda ani yükselme (10xNÜS fazla) ve alkalen fosfatazda nispeten daha hafif artışlar ile karakterize edilir. Bu dönem çoğunlukla immüsupresyonun azalması veya donör lenfosit infüzyonu ile ilişkilidir. Deri ve GİS bulgularının genellikle karaciğer anormalliklerinden önce geldiği tipik aGVHH ye göre hepatik varyantı deri veya GİS GVHH bulguları olmadan ortaya çıkabilir.

Üçüncü kısımda, alkalen fosfataz ve gama-glutamil transpeptidaz (GGT) düzeylerinde yavaş ama ilerleyici bir artış görülür, bunu bilirubinde artış izler. NIH (Amerika Ulusal Sağlık Enstitüsü) kriterlerine göre, karaciğer cGVHH'nin tanısı olarak hiçbir laboratuvar veya histopatolojik özellik ile koyulmamaktadır. Ancak kolestatik hastalık cGVHH de karaciğer tutulumunun klasik klinik sunumudur. Genellikle cilt, ağız, göz değişiklikleri ile ilişkilidir ve cGVHH'ye özgüdür. Bu organ tutulum modeli göz önüne alındığında, GVHH'nin kolestatik dönemi, klinik olarak Sjögren sendromu ve otoimmün hepatit gibi otoimmün hastalıklara benzerdir (56). Karaciğer tutulumu serum total bilirubin düzeyine göre Tablo 2.3'deki gibi evrelendirilir.

**Tablo 2.3.** Akut GVHH Karaciğer tutulumu Evreleme

|        |           |            |
|--------|-----------|------------|
| Evre 1 | Bilirubin | 2-3 mg/dL  |
| Evre 2 | Bilirubin | 3-6 mg/dL  |
| Evre 3 | Bilirubin | 6-15 mg/dL |
| Evre 4 | Bilirubin | >15 mg/dL  |

Yukarıda açıklandığı gibi, aGVHH'li hastalarda deri, karaciğer ve GİS başlıca hedef organlardır. Nadir olarak, hematopoetik sistem, göz, böbrek ve akciğerlerin tutulumu gösterilmiştir. Diğer organ sistemlerindeki değişiklikler, aGVHH tanısını koymak için kullanılmaz.

●Hematopoetik tutulum da timik atrofi, sitopeni (özellikle trombositopeni) ve hipogamaglobulinemi (özellikle immunglobulin A eksikliği) görülebilir (51).

●Oküler tutulum fotofobi, hemorajik konjonktivit ve lagoftalmi (gözleri tamamen kapatamama) ile sonuçlanabilir (57).

●Böbrek tutulumu nefrit veya nefrotik sendrom (örneğin membranöz nefropati) olarak kendini gösterebilir (58).

●Akciğer tutulumu interstisyel pnömoni olarak ortaya çıkabilir (59).

aGVHH'yi derecelendirmek için çeşitli sistemler geliştirilmiştir. En çok kullanılan ikisi Glucksberg evreleme (I-IV) ve Uluslararası Kemik İliği Nakli Kayıt Defteri (IBMTR) evreleme sistemidir (60).

aGVHH'nin şiddeti; deri, karaciğer ve GİS tutulum derecesine göre belirlenir. IBMTR evreleme sisteminde, aGVHH'nin şiddeti şu şekilde tanımlanmaktadır (60).

**Tablo 2.4.** Akut GVHH Evreleme

|        |   |
|--------|---|
| Evre 1 | Vücut alanının <%25 makülopapüler döküntü                 |
| Evre 2 | Vücut alanının % 25-50'sinde makülopapüler döküntü        |
| Evre 3 | Yaygın eritroderma  |
| Evre 4 | Büllöz oluşumlu yaygın eritroderma, sıklıkla deskuamasyon |

|        |       |                                |
|--------|-------|--------------------------------|
| Evre 1 | İshal | 500 - 1000 mL/gün              |
| Evre 2 | İshal | 1000- 1500 mL/gün              |
| Evre 3 | İshal | 1500 - 2000 mL/gün             |
| Evre 4 | İshal | >2000 mL/gün , ağrı veya ileus |

|        |           |              |
|--------|-----------|--------------|
| Evre 1 | Bilirubin | 2- 3 mg/dL   |
| Evre 2 | Bilirubin | 3 - 6 mg/dL  |
| Evre 3 | Bilirubin | 6 - 15 mg/dL |
| Evre 4 | Bilirubin | >15 mg/dL    |

| Derece | Deri   | Karaciğer |         | Bağırsak | ECOG |
|--------|--------|-----------|---------|----------|------|
| I      | +1- +2 | 0         |         | 0        | 0    |
| II     | +1- +3 | +1        | ve/veya | +1       | 0- 1 |
| III    | +2- +3 | +2- +3    | ve/veya | +2- +3   | 2- 3 |
| IV     | +2- +4 | +2- +4    | ve/veya | +2- +4   | 3- 4 |

cGVHH, otoimmün ve diğer immünolojik bozukluklara (örn; skleroderma, Sjögren sendromu, primer biliyer siroz, bronşiyolit obliterans) benzeyen değişken klinik özelliklere sahip bir sendromdur (61).

Klinik belirtiler yaygın olabilir veya tek bir organ ile sınırlı olabilir. Primer klinik belirtiler arasında deri tutulumu ( liken planus veya kutanöz sklerodermaya benzeyen), kuru oral mukoza, GİS ülserasyonları, yüksek serum bilirubin düzeyi ve bronşiolitis obliterans bulunur (61).

cGVHH tipik olarak transplantasyondan 3 ay sonra görülmeye başlar. Neredeyse tüm vakalar transplantasyondan sonraki ilk yıl içinde gelişir (62).

Deri, karaciğer, GİS ve akciğerler cGVHH ile tutulan başlıca organ sistemleridir, ancak tüm organ sistemleri etkilenebilir (63).

**Tablo 2.5.** Kronik GVHH klinik bulguları (64)

|                             | ▪ <b>Diagnostik (cGVHH tanısını koymak için yeterlidir.)</b>   | ▪ <b>Ayırt edici (cGVHH'de görülür, ancak tanı koymak için tek başına yeterli değildir.)</b>  |
|-----------------------------|--|---|
| Deri                        | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Poikiloderma</li> <li>▪ Liken planus benzeri özellikler</li> <li>▪ Sklerotik özellikler</li> <li>▪ Morfea benzeri özellikler</li> <li>▪ Liken sklerozus benzeri özellikler</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Depigmentasyon</li> </ul>  |
| Tırnak                      |  | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Distrofi</li> <li>▪ Uzunlamasına çıkıntı, yarılma veya kırılabilirlik</li> <li>▪ Onikoliz</li> <li>▪ Pterijium unguis</li> <li>▪ Tırnak kaybı (genellikle simetrik; çoğu tırnağı etkiler)</li> </ul> |
| Saç derisi ve vücut kılları |  | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Yeni başlayan skarlı veya skarsız alopesi (kemoradyoterapiden iyileştikten sonra)</li> <li>▪ Kepeklenme, papüloskuamöz lezyonlar</li> </ul>  |
| Ağız                        | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Liken tipi özellikler</li> <li>▪ Hiperkeratotik plaklar</li> <li>▪ Skleroz nedeniyle ağız hareketlerinin kısıtlanması</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Kserostomi</li> <li>▪ Mukosel</li> <li>▪ Mukozal atrofi</li> <li>▪ Psödomembranlar ve ülserler</li> </ul>  |
| Göz                         |  | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Yeni başlayan kuruluk, ağrı ve batma hissi olması</li> </ul>   |

|                         |  |   |
|-------------------------|--|---|
|                         |  | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Skatrisyel konjonktivit</li> <li>▪ Keratokonjonktivit sikka</li> <li>▪ Punktat keratopati</li> </ul> |
| Genital bölge           | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Liken planus benzeri özellikler</li> <li>▪ Vajinal skar veya stenoz</li> </ul>                        | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Erozyon</li> <li>▪ Çatlaklar</li> <li>▪ Ülserler</li> </ul>  |
| Gastrointestinal Sistem | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Özofagial web</li> <li>▪ Özofagusun üst ve orta üçte birlik kısmında darlıklar veya stenoz</li> </ul> |   |
| Akciğer                 | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Akciğer biyopsisi ile teşhis edilen bronşiolitis obliterans</li> </ul>                                | SFT ve radyoloji ile teşhis edilen Bronşiolitis obliterans  |
| Kas, fasya, eklemler    | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Fasiit</li> <li>▪ Skleroza bağlı eklem sertliği veya kontraktürler</li> </ul>                         | Miyozit veya polimiyozit  |

İlaç reaksiyonları, enfeksiyon, nüks veya yeni tanı malignite gibi durumlar cGVHH tanısından önce dışlanmalıdır (64). cGVHH'li hastaların üçte ikisinde deri tutulumu mevcuttur (65). Tanısal klinik özellikler arasında poikiloderma, liken planus benzeri döküntü, ilerlemiş sklerotik lezyonlara sekonder eklem hareket kısıtlılığı, morfea benzeri yüzeysel sklerotik özellikler, liken skleroz benzeri lezyonlar bulunur. Kalınlaşmış, gergin ve kırılğan cilt özelliklerini gösteren sklerotik değişiklikler genellikle yara iyileşmesinin kötü olmasına, yetersiz lenfatik drenaj ve minör travmadan kaynaklanan cilt ülserlerine neden olur (64).

Depigmentasyon (vitiligo) ve papüloskuamöz lezyonlar, cGVHH'nin ayırt edici özellikleridir. aGVHH'de görülmez, ancak cGVHH'de tanısal olarak kabul edilmek için yeterince spesifik değildir. Eritem, makülopapüler döküntü ve kaşıntı hem akut hem de kronik GVHH'de bulunan cilt belirtileridir. Ortak özelliklerin bir veya daha fazlasının varlığı, tek başına cGVHH'nin tanısını koymak için kullanılamaz (64).

Tırnaklarda distrofi; tırnak yarılması veya kırılğanlığı, onikoliz, pterjium unguis ve tırnak kaybı (genellikle simetrik ve çoğu tırnağı etkileyen) gibi bulguları içerir. cGVHH'nin ayırt edici belirtileridir. Yeni başlayan skarlı veya skarsız alopesi (önceki kemoterapi veya radyasyon tedavisi ile ilişkili olmayan), vücut kıllarının kaybı ve saçta incelmeye görülebilir (64).

Oral cGVHH'nin tanısal özellikleri, hiperkeratotik beyaz çizgiler ve liken planus benzeri değişiklikleri içerir. Tüm intraoral yüzeyler ve vermilyon hattı tutulabilmesine rağmen, değişiklikler tipik olarak bukkal mukoza ve dilde gözlenir. Hem akut hem de kronik GVHH için ortak bulgular arasında gingivitis, mukozit, eritem ve ağrı bulunur (64).

cGVHH'li yetişkinlerin yaklaşık yarısında oküler tutulum vardır (65, 66). Semptomlar hafif kuru gözden başlayıp ağrı ve görme kaybına kadar ilerleyebilir. Fotofobi, blefarit ve periorbital hiperpigmentasyon da görülebilir (64).

Genital tutulum hastaların %11'inde rapor edilmiştir, ancak eksik bildirilmiş olabilir (65). Tüm hastalarda cinsel fonksiyon sorgulanmalıdır. Hem erkekler hem de kadınlar için genital tutulum genellikle oral cGVHH ile ilişkilidir. Kadınların %11-48'inde vajinal kuruluk, dispareni, kaşıntı, yanma, ağrı, libido kaybı ve amenore olduğu belirtilmiştir (65, 67). Erkeklerde ise penis başı, üretra veya meatus etkilenebilir. Hastalar dispareni ve yanma hissi nedeniyle başvurabilir (64).

Karaciğer anormallikleri cGVHH olan hastaların yarısında mevcuttur ve genellikle anoreksi, bulantı veya kusma ile ilişkilidir (65). Karaciğer tutulumu, cGVHH belirtileri olsun veya olmasın, aGVHH'ye bağlı olabilir. AST/ALT yüksekliği ve kolestaz enzim yükseklikleri ortak kategoriye dahil olup hem cGVHH hem de aGVHH'de görülmektedir (64).

GİS tutulumu, cGVHH olan hastaların üçte birinde mevcuttur (65). GİS tutulumu özofagusdan rektuma kadar herhangi bir yeri tutabilir. Endoskopi ve/veya baryumlu grafide gösterilen özofagiyal web, strüktür ve konsantrink ringler tanı için kullanılabilir. Hem akut hem de kronik GVHH için ortak belirtiler arasında anoreksi, bulantı, kusma, ishal ve kilo kaybı bulunur. Bu semptomlar, ilaç yan etkileri, motilite bozuklukları veya enfeksiyonlar gibi GVHH dışı nedenlere bağlı olabileceği için tanı öncesi ekarte edilmesi gerekir. Bu hastalarda kilo kaybı cGVHH'nin bir belirtisi olabilir, ancak spesifik değildir. Örneğin kalori alımının azalması, emilim bozukluğu, istirahatte artan enerji kullanımı ve hiperkatabolizma gibi nedenlere bağlı olabilir. 3 aylık bir sürede meydana gelen istemsiz kilo kaybı, GVHH dışında bir neden yoksa ayrıntılı tetkik edilmelidir. cGVHH'de pankreatik atrofi ve ekzokrin yetmezlik de görülebilir (64, 68).

Akciğer tutulumu cGVHH olan hastaların yaklaşık yarısında görülebilmektedir (65, 69). cGVHH'nin tek tanısal pulmoner belirtisi biyopsi ile kanıtlanmış bronşiyolitisi obliterans sendromudur (BOS). Ancak biyopsi invaziv olduğundan, kanama riski ve diğer komplikasyonlar nedeniyle artık SFT kullanılarak BOS tanısı desteklenmektedir (70, 71). BOS, obstrüktif akciğer hasarının başlangıcı ile karakterizedir. Klinik belirtiler arasında eforla nefes darlığı, öksürük ve hırıltılı solunum bulunur. Bununla birlikte, birçok hasta sürecin başlarında asemptomatiktir. Bu nedenle, transplantasyondan 100 gün ve bir yıl sonra, cGVHH'nin ilk tanısında ve sonraki ilk 2 yıl boyunca 6 aylık aralıklarla SFT taraması önerilir (64).

Kas-iskelet sistemi tutulumu cGVHH olan hastaların yaklaşık yarısında görülür (65). Klinik bulgular ön kol veya bacakları etkileyen ve çoğunlukla deri ve deri altı dokusunun sklerozu ile ilişkili olan fasyal tutulumu içerir. Fasyal tutulum, ciltte sklerotik değişiklikler olmadan gelişebilir ve eklemlerin yakınında mevcut olduğunda eklem hareket kısıtlılığı veya kontraktürlere neden olabilir. Erken dönemde fasiit, ağrı, şişlik ve ödem (eritemli veya eritemsiz) ortaya çıkabilir. Fizik muayenede kısıtlı eklem hareket açıklığı tespit edilir. Eklem kontraktürleri ise geç dönem bulgularıdır (64). Miyozit, klinik olarak ağrılı ve ağrısız kas güçsüzlüğü olarak kendini gösterir (72, 73).

Miyozitte kaslarda hassasiyet ve artmış kas enzimleri cGVHH'nin ayırt edici ancak tanısal olmayan bir bulgusudur. Miyozitin değerlendirilmesi elektromiyografi ile yapılır. Kas ya da sural sinir biyopsileri de yapılabilir.

Hematopoetik ve immünolojik anormallikler sıklıkla cGVHH ile ilişkilendirilir ancak tanıda kullanılamaz. Bu durum stromal hasar veya otoimmün süreçlerden kaynaklanır. Lenfopeni (500/mL), eozinofili (>500/mL), hipogamaglobulinemi veya hipergamaglobulinemi görülebilir. Otoantikolar aracılığı ile hemolitik anemi ve immün trombositopenik purpura gelişebilir.

Serozit (perikardiyal, plevral efüzyonlar veya assit), periferik nöropati, myastenia gravis, nefrotik sendrom, Raynaud fenomeni, membranöz glomerülonefrit ve kardiyak tutulum cGVHH'de görülebilir ancak nadirdir ve ekartasyon tanısıdır (64).

## Evreleme

cGVHH evreleme için deri, ağız, göz, GİS, karaciğer, akciğer, eklem/fasya ve genital sistem tutulumları 2014 NIH konsensus kriterlerine göre değerlendirilir. cGVHH nedeniyle sistemlerin tutulumunu yansıtmak için hafif-orta-şiddetli tabirleri kullanılır. Bu skorlama sistemi ancak tanı konulduktan sonra uygulanabilir.

**Tablo 2.6.** Kronik GVHH evreleme (64)

| Kronik GVHH Evreleme  |   |   |  |   |
|---|---|---|--|---|
|   | Skor 0  | Skor 1  | Skor 2   | Skor 3  |
| Performans Durumu   | Semptom yok ve tamamen aktif (ECOG 0; KPS %100) | Semptomatik ve aktif sadece fiziksel ağır aktivitelerde kısıtlılık (ECOG 1; KPS %80-90)                                 | Semptomatik ve aktif, kendi bakımın yapabilir, uyanık saatlerinin>%50 yatak dışında (ECOG 2; KPS %60-70) | Semptomatik ve kendi bakımını yapmada sınırlılık, uyanık saatlerinin>%50 yatakta (ECOG 3-4; KPS <%60)   |
| <b>CİLT:</b><br>Makulopapuler döküntü<br>Liken planus benzeri papuloskuamöz lezyonlar veya iktiyozis<br>Hiperpigmentasyon<br>Hipopigmentasyon<br>Kerotisis plaris eritem<br>Eritrodermi, Poikilodermi<br>Sklerotik özellikler<br>Kaşıntı Saç ve Tırnak değişiklikleri | Aseptomatik                                     | Hastalık <%18 vücut yüzey alanı sklerotik özellikler yok  | Hastalık %19-50 vücut yüzey alanı veya yüzeysel sklerotik özellikler "not hidebound" çimdiklenebilir)    | >%50 vücut yüzey alanı veya derin sklerotik özellikler "hidebound" (çimdiklenemez) Hareket kısıtlılığı, ülserasyon veya ciddi kaşıntı   |
| <b>AĞIZ</b>   | Aseptomatik                                     | Hastalık bulgularıyla birlikte hafif semptomlar Normal oral alım  | Hastalık bulgularıyla birlikte orta derecede semptomlar ve oral alımda kısmi sınırlılık                  | Hastalık bulgularıyla birlikte ciddi semptomlar ve oral alımda ciddi sınırlılık   |
|   | Skor 0  | Skor 1  | Skor 2   | Skor 3  |
| <b>GÖZLER</b>   | Aseptomatik                                     | Orta derecede kuru göz semptomları (≤3xgün gereken göz damlası) veya keratokonjiktivitis sikkanın aseptomatik bulguları | Görme etkilenmeksizin Orta derecede kuru göz semptomları (>3xgün gereken göz damlası veya punctal plug)  | Ciddi derecede kuru göz semptomları (ağrıyı rahatlatmak için özel eyeware) veya göz semptomları nedeni ile çalışmama veya keratokonjiktivitis sikkanın neden olduğu görme kaybı |

|                           |   |  |  |  |
|---------------------------|---|--|--|--|
| GASTROİNTESTİNAL SİSTEM   | Aseptomatik                               | Önemli kilo kaybı olmaksızın (<%5) disfaji, anoreksi, bulantı, kusma, karın ağrısı veya ishal gibi semptomlar                        | Hafif-orta derecede (%5-15) kilo kaybının eşlik ettiği semptomlar  | Önemli derecede (>%15) kilo kaybının eşlik ettiği semptomlar veya özefajial dilatasyon   |
| KARACİĞER                 | Normal KCFT                               | Artmış Bilirubin, alkalen fosfataz, AST veya ALT<2xNÜS   | Bilirubin >3mg/dl veya Bilirubin, enzimler 2-5xNÜS   | Bilirubin veya enzimler >5xNÜS   |
| AKCİĞER<br>FEV1:<br>DLCO: | Aseptomatik<br>FEV1>%80<br>VEYA<br>LFS*=2 | Hafif semptomlar (1 kat çıktıktan sonra nefes darlığı)<br>FEV1 %60-79<br>VEYA LFS=3-5  | Orta derecede semptomlar (Düz zeminde yürüdüktan sonra nefes darlığı)<br>FEV1 %40-59<br>VEYA LFS=3-5   | Ciddi semptomlar (istirahatte nefes darlığı; O2 ihtiyacı)<br>FEV1≤ %39<br>VEYA LFS=10-12   |
|                           | Skor 0                                    | Skor 1   | Skor 2   | Skor 3   |
| EKLEM VE FASYALAR         | Aseptomatik                               | Kol veya bacaklarda hafif gerginlik, eklem hareket aralığı (ROM) normal veya hafif azalma ve günlük yaşam aktivitelerini etkilemiyor | Kol veya bacaklarda gerginlik, eklem kontraktürleri, fasiite bağlı olduğu düşünülen eritem, ROM'da orta derecede azalma ve günlük yaşam aktivitelerinde hafif orta derecede kısıtlılık | ROM'da önemli derecede azalmalar ile birlikte kontraktürler ve günlük yaşam aktivitelerinde önemli kısıtlanma (ayakkabı bağı bağlayamama, düğme ilikleyememe, giyinememe gibi) |
| GENİTAL SİSTEM            | Aseptomatik                               | FM'de hafif bulgular ile birlikte semptomatik ve koitus üzerine etkisi yok ve jinekolojik incelemede minimal rahatsızlık             | FM'de orta derecede bulgular ile birlikte semptomatik ve hafif disparoni veya jinekolojik incelemede rahatsızlık   | FM'de ilerlemiş bulgular ile birlikte semptomatik ve ciddi disparoni veya spekulumun yerleştirilememesi  |

FM: Fizik muayene, ROM: Eklem hareket aralığı KCFT: Karaciğer fonksiyon testleri LFS: Akciğer fonksiyon skorlaması

**Tablo 2.7.** Kronik GVHH şiddet değerlendirme (64)

|  |
|--|
| <b>Hafif kronik GVHH</b>   |
| 1 veya 2 organ tutulumu ve en fazla 1 puan alınması<br>Akciğer skoru ise 0 olmalı  |
| <b>Orta derecede kronik GVHH</b>   |
| 3 veya daha fazla organ tutulumu ve 1 puandan fazla alan olmaması<br>veya<br>Akciğer dışında 2 puan alan en az 1 organ olması<br>veya<br>Akciğer skoru 1 |
| <b>Şiddetli kronik GVHH</b>  |
| 3 puan ile en az 1 organ veya<br>Akciğer skoru 2 veya 3  |

#### **2.2.1.4. Graft Versus Host Hastalığında Profilaksi ve Tedavi**

GVHH profilaksisinde allogeneik transplantasyonun başlangıcından itibaren çok ilerleme kaydedilmiştir. GVHH sonuçlarındaki iyileşme, zamanla nüks dışı mortalitedeki azalmanın başlıca etkenlerinden biri olmuştur. Bu sayede allogeneik transplantasyonun başarısı artmıştır hatta daha yaşlı hastalarda ve komorbid durumları olanlarda transplantasyon yapılmasına olanak sağlamıştır (74).

GVHH profilaksisi için en yaygın kullanılan ajanlar bir kalsinörün inhibitörünün (CNI) bir antimetabolit ile kombinasyonudur (75). Kombinasyon, siklosporin A (CsA) ve metotreksatın (MTX) tek başına CsA'dan üstün olduğunu gösteren bir klinik deney üzerine kurulmuştur (76).

CNI'leri takrolimus (TAC) ve CsA'yı içerir. Antimetabolitler içinde MTX ve MMF bulunur. Akraza dışı donörden AKHN sonrası TAC ve MTX kombinasyonu, CsA ve MTX'e kıyasla aGVHH riskini önemli ölçüde azalttığı, ancak nüksüz sağkalım oranlarını düşürmediği gösterilmiştir. Her iki rejim de şu anda AKHN yapılan hastalar için immünosupresif kombinasyonların bel kemiğidir (77).

T hücre Deplesyonu in vivo ya da ex vivo olarak yapılabilir (77).

İn vivo yöntemler arasında

Anti timosit globulin (ATG); hayvanlara çeşitli hücrel preparatların enjekte edilmesiyle hazırlanan bir poliklonal immün globulindir. Özellikle GVHH için artmış riskle ilişkili olan unrelated donörlerde hazırlama rejiminin bir bileşeni olarak (greft reddi insidansını azaltmak için) veya haploidentik AKHN'den sonra kullanılmaktadır (78).

Nakil sonrası siklofosamid (PTCy); AKHN'den sonra hem aGVHH hem de cGVHH insidansını azaltabilir. Etki mekanizması kesin değildir. PTCy alıcıda alloreaktif T hücrelerinin sayısını azaltabilir, baskılayabilir ve/veya düzenleyici T hücresi (Treg) aracılı tolerans gelişimini destekleyebilir. PTCy haploidentik AKHN için standart bir yaklaşımdır. Aynı zamanda uyumlu akraba ve akraba dışı donör greftleri için de kullanılmıştır. Alloreaktif T hücrelerini ortaya çıkarmak ve Treg hücreleri uyarmak için greft infüzyonundan sonra uygulanır (79). PTCy, global miyelosupresyona neden olmadan immün toleransı indükleyebilir, bu durum hematopoetik kök hücrelerin, siklofosamide hücrel direnç kazandıran yüksek seviyelerde aldehit dehidrojenaz ekspresyonu ile açıklanmaktadır (80).

Ex vivo T hücre deplesyonu; T lenfositlerin ex vivo olarak ortadan kaldırılması GVHH insidansını azaltabilir ancak bu yöntem greft yetmezliğini ve nüks riskini artırabilir. Ayrıca immün yeniden yapılanmayı geciktirebilir. Bunun için farklı yöntemler kullanılmaktadır (77).

•Geniş reaktiviteli (örneğin, anti-CD52, anti-CD2, anti-CD3 ve anti-CD5) veya daha kısıtlı reaktiviteli (örneğin, anti-CD8 ve anti-CD25) monoklonal antikorlarla T hücre deplesyonu

•Fiziksel ayırma teknikleri; yoğunluk gradyanları, lektin ile seçici deplesyon, sitotoksik ilaçlar ve anti-T hücre serumu veya monoklonal antikorların kullanımı.

GVHH'nin önlenmesi için T hücre depleasyonu ile farmakolojik tedaviyi karşılaştıran çalışmalarda, T hücre depleasyonu daha düşük şiddetli aGVHH oranlarıyla, ancak daha yüksek greft yetmezliği, nüks, enfeksiyon ve diğer komplikasyonlarla ilişkilendirilmiştir (81).

#### Akut GVHH Tedavisi

2017'de yayınlanan randomize kontrollü bir çalışma, evre I aGVHH tedavi edildiğinde daha fazla enfeksiyon görüldüğünü ve evre III-IV aGVHH gelişimi açısından hiçbir avantaj sağlamadığını göstermiştir (82, 83).

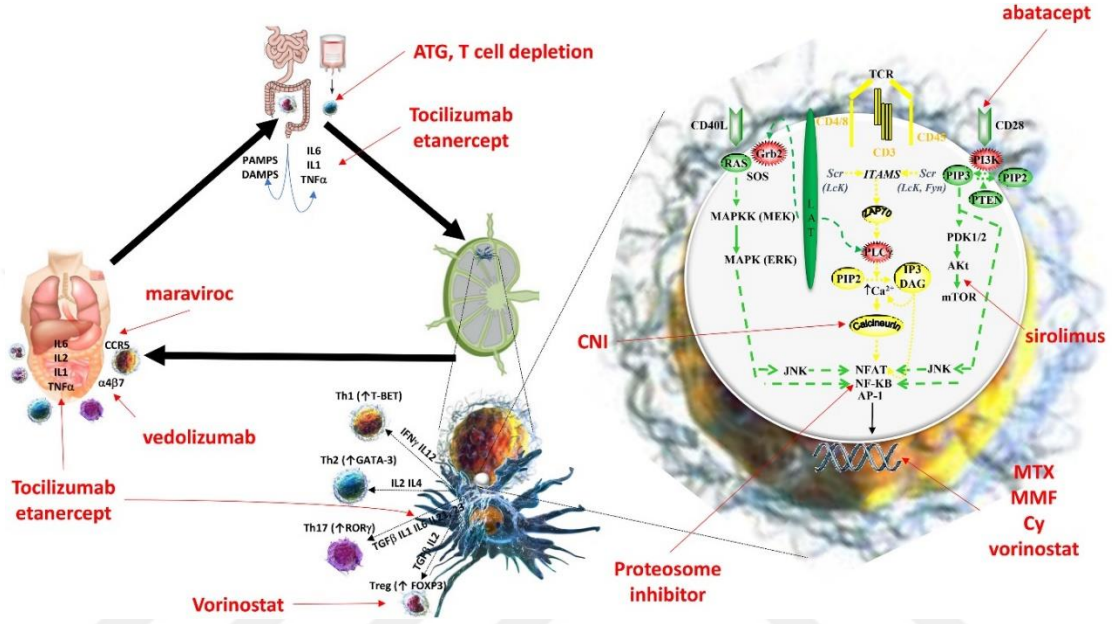
Bu nedenle evre II veya daha yüksek aGVHH için sistemik tedaviye başlanması önerilmektedir. İzole deri veya üst GİS belirtileri olan evre II aGVHH' de günde 1 mg/kg metilprednizolon veya prednizon gibi daha düşük steroid dozlarıyla tedavi önerilmektedir. Ayrıca budesonid (günde 9 mg) veya oral beklometazon (1.3–2 mg, günde dört kez) gibi emilemeyen oral steroidler aGVHH GİS tedavisi olarak sistemik kortikosteroidlere ek olarak verilebilir (83).

Steroid dirençli GVHH vakalarında ikinci basamak tedaviye geçilmelidir. Ancak farklı ikinci basamak tedavi seçeneklerinin etkinliklerini karşılaştırabilmek için iyi tasarlanmış çalışmalardan elde edilen yeterli veri bulunmamaktadır. Sonuç olarak, aGVHH için alemtuzumab,  $\alpha$ 1-antitripsin, basiliximab, hücresel tedaviler (örn. mezenkimal kök hücre ve regülatör T hücreler), daclizumab, ekstrakorporal fotoferez, fekal transplantasyon, JAK inhibitörleri (ruksolitininib), MMF, MTX, pentostatin, ATG, sirolimus ve vedolizumab ikinci basamak tedaviler arasındadır (83).

#### Kronik GVHH Tedavisi

Yeni tanı cGVHH için birinci basamak tedavi steroidlerdir. Bir prednizon rejimine diğer ajanların (azatioprin, CsA, MMF, talidomid gibi) eklenmesi steroid kullanımını azaltmak için şiddetli cGVHH'li hastalarda uygulanabilir. aGVHH'ye benzer şekilde, cGVHH için de farklı ikinci basamak tedavilerin etkinliğinin karşılaştırılmasını sağlayan yeterli veri mevcut değildir.

cGVHH için ikinci basamak tedavinin en yaygın kullanılan bileşenleri; kortikosteroidlere ek olarak kalsinörin inhibitörleri, ekstrakorporeal fotoferez, ibrutinib, JAK inhibitörleri, MMF, rituksimab, rapamisin, pentostatin, proteazom inhibitörleri ve tirozin kinaz inhibitörleridir. Sistemik steroid ile kombinasyon halinde BOS başlangıç tedavisi olarak flutikazon, azitromisin ve montelukast kombinasyonu da kullanılabilir (83).



Şekil 2.3. GVHH Tedavisi (77)

### 2.2.2. Enfeksiyonlar

Enfeksiyonlar, AKHN sonrası en yaygın ve en önemli mortalite ve morbidite nedenidir. AKHN’nde miyeloablasyonun varlığı, yeni bir bağışıklık sisteminin oluşturulması, immünespresif ilaçların kullanımı ve GVHH enfeksiyonlar için bağımsız risk faktörleridir. Hazırlama rejiminin türü, hasta ile donör arasındaki HLA uyumluluğu ve nakil öncesi tedavi sırasında tespit edilen enfeksiyöz ajanların türü gibi diğer faktörler de enfeksiyon riskini değiştirir (84).

Transplantasyon süreci ve GVHH için verilen ek immünespresif tedaviler immün fonksiyonlardaki mevcut eksiklikleri derinleştirebilir. Yetişkin hastada nakil sonrası bağışıklık sisteminin yeniden yapılandırılması için en az 2-3 yıl gereklidir. Genel olarak, nakil sonrası enfeksiyon riski için üç farklı aşama tanımlanmıştır:

1. Engrafman öncesi, nakilden sonraki 2-4 haftalık kısmı içerir.
2. Engrafman sonrası erken dönem, nakilden sonraki 2-3 aylık dönemi içerir.
3. Geç faz, engrafmandan sonraki üçüncü ay ve sonrasını içerir.

Engrafman öncesi dönemde önde gelen risk faktörleri nötropeni ve mukozal hasarın varlığıdır. Bilindiği gibi nötropeni, non-miyeloablative veya miyeloablative hazırlama rejiminin türüne bağlı olarak yaklaşık 5-7 gün veya 15-30 gün sürebilmektedir. Bu aşamada fırsatçı enfeksiyonlar yaygın olarak görülmektedir. Bakteriler önde gelen sorumlu patojenlerdir. Fungal patojenler (*Candida spp.* gibi) ve *herpes simplex virüsü* (HSV) daha az sıklıkta görülür.

Engrafman sonrası erken aşamada, kateterle ilişkili enfeksiyonlara ek olarak GVHH kaynaklı enfeksiyon riski de artar. Enterik bakteriler, özellikle GİS GVHH varlığında yaşamı tehdit eden durumlara yol açabilir. Bu dönemde adenovirüs, CMV, BK virüs (BKV), solunum virüsleri, *Pneumocystis jirovecii*, *Candida spp.*, *Aspergillus spp.* ve diğer mantarlara da sıklıkla rastlanır. Bu fırsatçı patojenler GVHH için immünespresif tedavi gören hastalarda kolaylıkla ciddi enfeksiyonlara neden olabilirler.

CMV, kan ürünleri (transfüzyonlar, organ nakli), emzirme, perinatal ve cinsel yolla bulaşabilmektedir. İmmünespresif hastalarda asemptomatikten multi organ disfonksiyonuna neden olabilecek kadar değişen derecelerde bulgu verebilen bir virüstür. Primer enfeksiyon, reenfeksiyon veya reaktivasyon olarak ortaya çıkabilir. Reaktivasyon, immünespresif hastalarda görülür ve yüksek morbidite ve mortalite ile ilişkilidir (85).

Primer enfeksiyon: Seronegatif hastalarda görülen enfeksiyondur. Çoğunlukla asemptomatiktir.

Tekrarlayan enfeksiyon: Seropozitif hastalarda CMV'nin reenfeksiyonu veya reaktivasyonu olarak tanımlanmıştır.

CMV enfeksiyonu: Vücut sıvılarında (kan, idrar..vb) veya dokuda CMV varlığının gösterilmesidir.

CMV hastalığı: CMV ile ilişkili nonspesifik belirtiler ve/veya son organ tutulumu olması durumudur.

İmmünesupresif hastalarda CMV hastalığı daha agresif seyirlidir ve farklı şekillerde görülebilir. Fulminan karaciğer yetmezliğine yol açabilen CMV hepatiti, retinit, özofajit, kolit, pnömoni, poliradikülopati, transvers miyelit ve subakut ensefalit gibi organ tutulumları ile seyredebilir (85).

BKV için de primer enfeksiyon tipik olarak çocuk döneminde ortaya çıkar ve çocukların %50'sinde 3-4 yaşlarında serokonversiyon görülür. Primer enfeksiyon genellikle asemptomatiktir veya hafif üst solunum yolu semptomları şeklinde görülür. Yetişkinlik döneminde ise insanların %80'i BKV ile karşılaşmıştır. İlk enfeksiyondan sonra genellikle klinik bulgu vermez ancak üriner trakta ve lenfositlerde latent olarak kalır. Asemptomatik virüsü hem sağlıklı kişilerde hem de immünesupresif hastalarda görülür. Renal veya kemik iliği transplantasyonu sonrası verilen immünesupresif tedaviler latent kalan virüsün konakçı renal hücrelerde reaktivasyonuna yol açabilir. Reaktivasyon için risk faktörleri arasında BKV seropozitifliği, ileri yaş ve nakil öncesi yüksek anti-BKV IgG titresi bulunmaktadır (86).

BKV immünesupresif konaklarda, hemorajik sistit, BKV ile ilişkili nefropati ve nadiren de pnömoni, retinit, karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma, meningoensefalit dahil olmak üzere çeşitli komplikasyonlarla ilişkili olduğu bilinmektedir. Hemorajik sistit, KHN hastalarının yaklaşık %10-25'inde görülür ve BKV ilişkili en yaygın sekellerden biri olarak kabul edilir (86).

Hücrel ve humoral bağışıklığın yeniden oluşumunun devam ettiği geç evrede, engrafman sonrası erken evrede görülen patojenlerin yanı sıra Varicella zoster virüsü (VZV) ve bozulmuş opsonizasyona bağlı kapsüllü bakteriyel enfeksiyonlar sık gözlenir. cGVHH'nin varlığı sadece immün iyileşmeyi engellemekle kalmaz, aynı zamanda uzun süreli immünesupresif tedaviler nedeniyle enfeksiyonlara yatkınlık oluşturur. Bu geç fazda, hücrel immün iyileşme ile enfeksiyonlar arasında yakın bir ilişki gözlemlenmiştir (84).

### **2.2.2.1. Fungal Enfeksiyonlar**

Transplantasyondaki gelişmelere rağmen IFI önde gelen mortalite ve morbidite nedeni olmaya devam etmektedir. IFI kronolojik bir frekans dağılımı ile karşımıza çıkmaktadır. Engrafman öncesi erken aşamada, *Candida spp.* daha sık görülürken, IFI büyük oranda GVHH ve tedavisi nedeniyle, engrafman sonrası erken veya geç dönemlerde gözlenir. Uzamış ve derin nötropeni, kortikosteroidler/immünsupresif tedaviler, yakın zamanda ameliyat, invaziv cihazlara maruz kalma, geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi, ileri yaş, diyabetes mellitus, böbrek yetmezliği, viral enfeksiyonlar ve mantar kolonizasyonu gibi durumlar IFI için tanımlanmış risk faktörleridir. Genellikle kalıcı kateterler veya bozulmuş bağırsak mukozasından translokasyon yoluyla vücuda giren mayaların aksine, küfler havadaki sporların inhalasyonu ile vücuda alınır. Hücrel bağışıklığın baskılanması nedeniyle makrofajların bozulmuş fagositozu bu patojenlerin çoğalmalarına izin verir (84, 87).

IFI dünya çapında bir sorundur. *Candida* enfeksiyonlarının epidemiyolojisi son on yılda *C. albicans*'tan kademeli bir kayma ile değişmiştir. Azollere daha az duyarlı olabilen non-*albicans candida* suşlarına karşı bu değişiklikler, popülasyonun risk faktörlerine ve antifungal kullanımına bağlı olarak hastaneler ve bölgeler arasında farklılık gösterir.

IFI'nin gerçek yükü, güvenilir tanımlamanın olmaması ve evrensel uygulama eksikliği nedeniyle muhtemelen hafife alınmaktadır. Örneğin, *candida* tespiti için çoğu kan kültürü sisteminin duyarlılığı yaklaşık olarak %50'dir. Genom dizilimi ve 18S ribozomal ribonükleik asit polimeraz zincir reaksiyonu (RNA PCR) gibi moleküler teknikleri içeren yeni teknolojinin ortaya çıkışı, daha az yaygın olan küf ve dimorfik mantar enfeksiyonlarının epidemiyolojisinin daha iyi anlaşılmasını sağlamaktadır. Moleküler teknikler ayrıca IFI'nin teşhisi ve yönetimi için olanak sağlamaktadır. *Candida* izolatları arasında azollere ve ekinokandinlere karşı direncin giderek artması, invaziv kandidiyazis ile ilişkili mortaliteyi kötüleştiriyor gibi görünmektedir. Küf enfeksiyonlarında ölüm oranı çoğu çalışmada %50'ye yaklaşmaktadır. Bu oran bölgeye, alt hastalığa, ekinokandin veya vorikonazol gibi antifungal ajanların kullanımına bağlı olarak değişmektedir (88).

Avrupa Kanser Araştırma ve Tedavi Kurumu/İnvaziv Fungal Enfeksiyonlar Kooperatif Grubu ve Ulusal Alerji ve Enfeksiyon Hastalıkları Enstitüsü Mikoza Çalışma Grubu (EORTC/MSG) konsensus tanımlamalarına göre IFI üç grupta sınıflandırılmıştır.

Kanıtlanmış ‘proven’ fungal enfeksiyon: Steril olarak alınan doku ya da kan kültüründen izolasyon veya fungal elemanların gösterilmesi ile tanı konulması

Yüksek olasılıklı ‘probable’ fungal enfeksiyon: Konak faktörü, radyolojik bulgular ve mikolojik kriterler (galaktomannan gibi) ile tanı konulması

Muhtemel ‘possible’ fungal enfeksiyon: Konak faktörü ve radyolojik bulgular ile tanı konulmasıdır (89).

### **2.3. Antifungal Profilaksi**

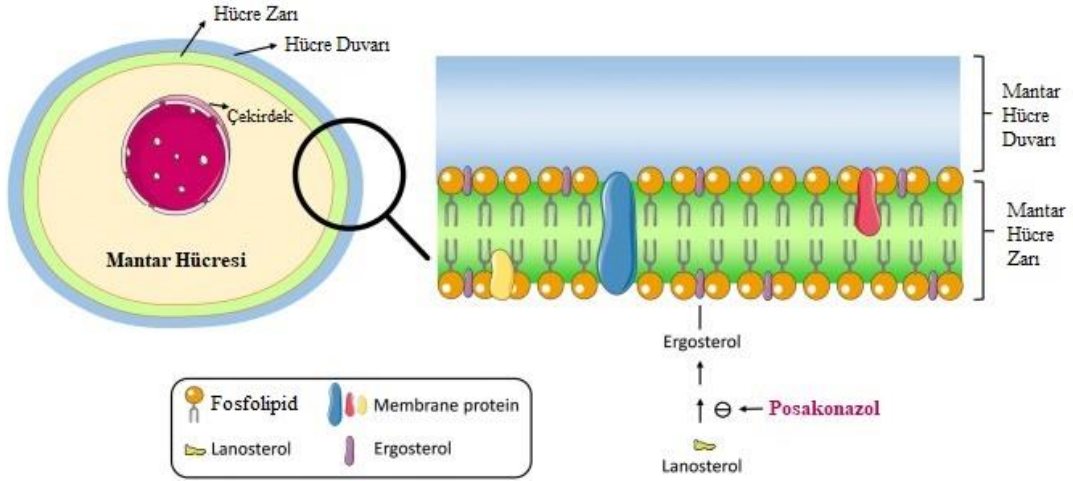
Primer profilaksi, daha önce hedeflenen enfeksiyon ile karşılaşmamış ancak yüksek risk altındaki hastalarda enfeksiyonu önlemek için bir antimikrobiyal ajanın uygulanmasıdır (90). Primer antifungal profilaksinin faydaları birçok çalışmada gösterilmiştir. Tarihsel olarak çoğu *Candida spp.* enfeksiyonlarının önlenmesinde etkili olmuştur. Bununla birlikte, *Aspergillus spp.* önleme çalışmaları son yıllarda yoğunlaşmıştır.

IFI teşhisindeki zorluklar ve ardından tedaviye başlamadaki gecikmeler, olumsuz sonuçlara yol açmakta ve profilaksinin önemini bir kez daha vurgulamaktadır (91).

Daha önce yapılan çalışmalarda optimal antifungal ajanı belirlemek için bazı kriterler tanımlanmış olup ideal profilaktik ajan; uzun süre boyunca güvenle uygulanabilir, etkili, geniş spektrumlu, fungisidal, ucuz, hem oral hem de intravenöz formülasyonda kullanılabilen ve düşük direnç insidansı ile ilişkili olmalıdır (92). Bu kriterler, triazollerin yararlı bir oral antifungal ajan olarak tanımlanmasını sağlamıştır.

#### **2.3.1. Posakonazol Kullanımı**

Posakonazol, itrakonazolden türetilen sistemik bir triazol antifungal ilaçtır. Oral süspansiyon uzatılmış salınlı tablet ve intravenöz olmak üzere üç formülasyonu mevcuttur (93).



**Şekil 2.4.** Posakonazol etki mekanizması (94)

Diğer azol türevlerine benzer şekilde, posakonazol, lanosterol 14 $\alpha$ -demetilaz enzimini inhibe eder ve sonuç olarak mantar hücre zarının temel bir bileşeni olan ergosterolün biyosentezini inhibe eder. Bu durum metillenmiş sterol öncüllerinin birikmesine ve hücre zarı içinde ergosterolün tükenmesine neden olarak, posakonazolün antifungal aktivitesinden sorumlu olduğu düşünülen mantar hücre zarının yapısını ve işlevini zayıflatır (93). Posakonazol önceleri süspansiyon halinde kullanılırken, 2012’de tablet formülasyonu da geliştirilmiş ve terapötik eşik 0,5- 0,7 mg/L olarak belirlenmiştir. Eliminasyon yarı ömrü tablet halinde 26-31 saattir. Atılımı %71 gaita, %13 idrarla olur. Posakonazol, tablet formülasyonunda peak plazma konsantrasyonuna 3-4 saatte ulaşır (4-6).

En sık bildirilen yan etkiler bulantı (%5 – 41) ve baş ağrısıdır (%4 – 17) Bunların dışında karaciğer enzimlerinde artış, kusma, karın ağrısı, döküntü, anoreksi, baş dönmesi, QT/QTc uzaması, ateş, ishal, miyalji ve grip benzeri semptomlar nadir de olsa görülebilmektedir. Karaciğer bulguları asemptomatikten alkalemi fosfataz, bilirubin, AST, ALT değerlerinde yükselme ve hepatite kadar değişkenlik gösterebilir. Bu yan etkilerin çoğu yüksek morbiditesi olan hastalarda veya eş zamanlı ilaç (özellikle kemoterapötik ilaçlar) kullanımı durumlarında görülebilmektedir. Posakonazolün kesilmesine yol açan advers reaksiyonların insidansı (hem ölümcül hem de ölümcül olmayan) <%2 – 17 oranında değişmektedir. Tedavinin sonlandırılmasının en sık nedenleri şiddetli bulantı, karaciğer fonksiyon testlerinde hafif-orta şiddette (geçici olarak) yükselme ve özellikle

takrolimus ve CsA gibi kalsinörin inhibitörleri ile ilaç etkileşimleri olarak bilinmektedir (95).

Posakonazol, *Candida spp.*, *Aspergillus spp.*, *Zygomycetes* ve *Fusarium* dahil olmak üzere tıbbi açıdan önemli mantarların geniş bir yelpazesine karşı in vitro aktiviteye sahiptir. *Zygomycetes* ve *Fusarium* türleri arasında in vitro duyarlılık değişkenlik gösterebilir. Bu nadir mantarlara karşı in vivo etkinliğe dair yeterli veri yoktur. Yüksek riskli hematoloji hastalarında invaziv küf enfeksiyonlarının yaygın olması nedeniyle primer profilaksi için genellikle küf-aktif ajanlar kullanılır. AML/MDS'li hastalarda ve GVHH olan AKNH alıcılarında primer profilaksi için posakonazolün etkinliği iyi bilinmektedir. GVHH tedavisi için steroidler başta olmak üzere, çeşitli immunsupresifleri kullanan hastalarda ECIL (European Conference on Infections in Leukemia: Avrupa Lösemi ve İnfeksiyonlar Konferansı) kılavuzları kategori I düzeyinde antifungal profilaksi olarak posakonazol kullanımını önermektedir. Posakonazolün, bağışıklığı baskılanmış hastalar arasında IFI'yi (özellikle aspergillozis) önlemede diğer triazollerden klinik olarak üstün olduğu gösterilmiştir. Ayrıca, bazı çalışmalar ekonomik açıdan, yüksek riskli hastalarda eski triazollere kıyasla, posakonazol profilaksinin maliyet etkin bir strateji olduğu da bildirmiştir (3, 96, 97).

### **3. MATERYAL ve METOD**

#### **3.1. Araştırmanın Yapıldığı Yer**

Bu çalışma retrospektif olarak planlanmıştır. 2010-2020 yılları arasında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Erişkin Hematoloji kliniğinde AKHN yapılan ve sonrasında GVHH gelişen, primer posakonazol profilaksisi alan hastalar dahil edilmiştir.

#### **3.2. Araştırmanın Örneklemi**

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Erişkin Hematoloji kliniğinde AKHN yapılan ve sonrasında GVHH gelişen, primer posakonazol profilaksisi alan 76 hastadan oluşmaktadır.

#### **3.3. Araştırmaya Dahil Edilme Kriterleri**

- 18 yaş üzeri kadın ve erkek hastalar
- Allogeneik Kök Hücre Nakli yapılanlar
- Allogeneik Kök Hücre Nakli sonrası Graft Versus Host Hastalığı gelişenler
- Posakonazol profilaksisi alanlar

### **3.4. Araştırmanın Etik Kurul Onayı**

Çalışmamıza, Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 06.04.2022 tarih ve 2022/308 numaralı kararı ile onay alındıktan sonra başlanmıştır.

### **3.5. Araştırmanın Yöntemi**

2010-2020 yılları arasında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Erişkin Hematoloji kliniğinde AKHN yapılan ve klinik ya da patolojik olarak GVHH tanısı alıp, posakonazol profilaktik tedavisi alan hastalar tedavi etkinliği açısından retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Değerlendirme sırasında demografik veriler, hematolojik malignitenin alt tipleri, tedavi için verilen kemoterapi protokolleri, radyoterapi öyküsü, remisyon durumu, verici türü (akraba/akraba olmayan), HLA uyumu, vericiden hücre toplanma şekli (periferik kök hücre, kemik iliği, kord kanı), nakil hazırlık rejimi, GVHH profilaksi için verilen immunsupresif tedaviler, nötropenik geçirilen gün sayısı, engrafman süresi, GVHH sınıflaması evresi ve verilen tedaviler, posakonazol verilen gün sayısı, verilme şekli [ iv/oral (tablet-süspansiyon)], hastanın ilave enfeksiyonlar açısından tedavi durumu (CMV, BKV hastalığı), breakthrough IFI (posakonazol profilaksisine rağmen) gelişme durumu geriye dönük olarak kaydedilmiştir. Ayrıca posakonazol başlandığında, ilaç kullanırken ve tedavi bitiminde bakılan tam kan sayımı, karaciğer/böbrek fonksiyon testleri, elektrolit değerleri, akut faz reaktanları kaydedilmiştir. Hastaların takibi sırasında bakılan galaktomannan, toraks tomografisi ve eğer varsa mantar kültür tetkik sonuçları, bronkoskopi işlemleri ve BAL (bronkoalveolar lavaj) sıvı analizleri incelenmiştir. Fungal enfeksiyon öyküsü olan hastalar çalışmamıza dahil edilmemiştir. Hastalarımız nakil sürecinde immunsupresif olduğu dönemde flukonazol profilaksisi almıştır. Nakilin 76. gününden sonra flukonazol kesilmiştir. GVHH gelişmesi ile verilen immunsupresif tedavi ile primer profeksi olarak posakonazol süspansiyon 3x200 mg / tablet 2x300 mg dozunda yükleme ve 1x300 mg dozunda idame olarak

uygulanmıştır. 7 günden az posakonazol alan hastalar çalışmamıza dahil edilmemiştir.

Bu veriler çerçevesinde posakonazol profilaksisi alıp ilaç kesildikten sonra bir yıllık sürede IFI gelişmeyen ve breakthrough IFI gelişen hastalar karşılaştırılmıştır.

### **3.6. İstatiksel Analiz**

Çalışma için toplanan veriler SPSS 22 programı kullanılarak kaydedilmiş ve aynı programda analizleri yapılmıştır. Tanımlayıcı istatistikler için frekans, yüzde, ortalama değer, standart sapma, en yüksek ve en düşük (min-max) değerler kullanılmıştır. Kategorik verilerin istatistiksel analizi için Pearson Ki kare testi ve dört gözlü tablolarda beşin altındaki değerler için Fisher's Exact Testi uygulanmıştır. Verilerin normal dağılıma uygunluğuna bakmak için Shapiro Wilk testi kullanılmıştır. Nicel verilerin bağımsız gruplarda istatistiksel analizi için ise normal dağılıma uyan verilerde Unpaired t testi ve One-Way Anova testi (post hoc Tukey test), normal dağılıma uymayan verilerde Mann-Whitney U, Kruskal-Wallis testi kullanılmıştır. Bağımlı gruplarda ilk ve son nicel değerlerin analizinde normal dağılıma uyanlarda Paired t testi, normal dağılıma uymayanlarda ise Wilcoxon testi kullanılmıştır. İstatistiksel olarak farkın önemliliği  $p<0.05$ olarak kabul edilmiştir.

## 4.BULGULAR

Çalışmamıza dahil ettiğimiz 76 hastanın 24'ü kadın (%31,6), 52'si erkektir (%68,4). Tüm hastaların yaş ortalamaları  $35,75 \pm 11,53$  (min-max:18-63) dir. Kadınların yaş ortalaması  $36,13 \pm 8,5$  (min-max:22-55) iken erkeklerin yaş ortalaması  $35,58 \pm 12,74$  (min-max:18-63) dir.

Hastaların VKİ (vücut kitle indeksi) ortalamaları  $24,07 \pm 3,6$ 'dür. Kadınların VKİ değerleri  $25,08 \pm 3,64$  iken bu oran erkeklerde  $23,60 \pm 3,24$ 'dür. Ek bir hastalığı olanların sayısı 14 (%18,4) olup dördü kadındır. Cinsiyetler arasında ek hastalık açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır ( $p > 0,05$ ). Hastalık alt tipleri incelendiğinde en sık %67,1 ile MDS ve AML saptanmıştır. Tablo 4.1'de alt tipler ve bazı değişkenler verilmiştir. Hastalardaki alt tipler ile cinsiyet, ek hastalık ve yaş grupları arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ( $p > 0,05$ ).

**Tablo 4.1.** Hastalık alt tipleri ve bazı değişkenler

| Değişkenler        |                 | Alt Tipleri  |             |              |              | p***  |
|--------------------|-----------------|--------------|-------------|--------------|--------------|-------|
|                    |                 | AML-MDS      | ALL         | Lenfoma      | Diğer        |       |
|                    |                 | n<br>(%)*    | n<br>(%)*   | n<br>(%)*    | n<br>(%)*    |       |
| Cinsiyet           | Erkek           | 36<br>(70.6) | 4<br>(44.4) | 4<br>(80.0)  | 8<br>(72.7)  | 0,470 |
|                    | Kadın           | 15<br>(29.4) | 5<br>(55.6) | 1<br>(20.0)  | 3<br>(27.3)  |       |
| Ek hastalık durumu | Var             | 11<br>(21.6) | 1<br>(11.1) | 0<br>(0.0)   | 2<br>(18.2)  | 0,837 |
|                    | Yok             | 40<br>(78.4) | 8<br>(88.9) | 5<br>(100.0) | 9<br>(81.8)  |       |
| Yaş grupları       | 30 yaş altı     | 15<br>(29.4) | 5<br>(55.6) | 4<br>(80.0)  | 4<br>(36.4)  | 0,329 |
|                    | 30-49 yaş       | 26<br>(51.0) | 4<br>(44.4) | 1<br>(20.0)  | 5<br>(45.5)  |       |
|                    | 50 yaş ve üzeri | 10<br>(19.6) | 0<br>(0.0)  | 0<br>(0.0)   | 2<br>(18.2)  |       |
| Toplam (n:76)**    |                 | 51<br>(67.1) | 9<br>(11.8) | 5<br>(6.6)   | 11<br>(14.5) |       |

\*Sütun Yüzdesi \*\* Satır Yüzdesi \*\*\* Fisher's Exact Test

Hastaların 20'sinde (%26,3) radyoterapi öyküsü vardır. Nakil öncesi aktif hastalık durumuna bakıldığında 63 hasta (%82,9) remisyonda, 10 hasta tedaviye yanıtız (%13,2) iken nüks gözlenen grupta ise 3 hasta (%3,9) mevcuttur. Tüm bu değerler ile hastaların aldıkları kemoterapi öykülerine göre özellikleri tablo 4.2'de verilmiştir. Hastaların 4'ü (%5) herhangi bir kemoterapi almamıştır, 15'i (%19,7) tek bir kemoterapi protokolü, 29'u (%38,2) iki kez kemoterapi, 17'si (%22,4) üç kez kemoterapi, 9'u dört kez (%11,8) kemoterapi alırken beş kez kemoterapi alanlar sadece 2 kişidir (%2,6). Aldıkları protokol sayısına göre hastalar 2 ve altında, 3 ve üzerinde alanlar şeklinde gruplandırılmıştır. KT türüne göre indüksiyon, konsolidasyon ve idame kemoterapileri olarak tanımlanmış ve sıklıkları tablo 4.2'de verilmiştir.

**Tablo 4.2.** Nakil öncesi hastalığın seyri ve alınan tedavi sıklıkları

| Tedavi alma ve yanıt          |                  | Sıklığı |      |
|-------------------------------|------------------|---------|------|
|                               |                  | n       | %    |
| Nakil öncesi Hastalığın seyri | Remisyon         | 63      | 82.9 |
|                               | Tedaviye yanıtız | 10      | 13.2 |
|                               | Nüks             | 3       | 3.9  |
| Radyoterapi Öyküsü            | Evet             | 20      | 26.3 |
|                               | Hayır            | 56      | 73.7 |
| İndüksiyon                    | Evet             | 63      | 82.9 |
|                               | Hayır            | 13      | 17.1 |
| Konsolidasyon                 | Evet             | 36      | 47.4 |
|                               | Hayır            | 40      | 52.6 |
| İdame                         | Evet             | 10      | 13.2 |
|                               | Hayır            | 66      | 86.8 |
| KT protokol sıklığı           | 2 ve altında     | 48      | 63.2 |
|                               | 3 ve üzerinde    | 28      | 36.8 |
| AKHN ve OKHN öyküsü olanlar   | Evet             | 14      | 18.4 |
|                               | Hayır            | 62      | 81.6 |

Yapılan kemik iliği transplantasyonunda vericilerin 44'ü (%57,9) erkekti ve sadece biri akraba dışında vericiydi. Alıcı/verici arasında cinsiyetler arasındaki ilişkiye bakıldı ancak istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı. Hastaların 46'sında (%60,5) alıcı ve verici arasında cinsiyet uyumu mevcuttu ( $p>0,05$ ). Tablo 4.3.

**Tablo 4.3.** Hasta cinsiyetleri ile verici cinsiyetleri

| Hasta cinsiyeti | Verici cinsiyetleri |       |       |       |
|-----------------|---------------------|-------|-------|-------|
|                 | Kadın               |       | Erkek |       |
|                 | n                   | %     | n     | %     |
| Kadın           | 13                  | 63.5  | 11    | 45.8  |
| Erkek           | 19                  | 36.5  | 33    | 54.2  |
| Toplam          | 32                  | 100.0 | 44    | 100.0 |
| p*              | 0,148               |       |       |       |

\*Pearson Ki Kare Test. Sütun yüzdesi kullanılmıştır.

Hastalarda en sık gözlenen GVHH tutulumu %72,4 ile deri tutulumu olmuştur. Tablo 4.4’de diğer tutulum görülen organlar verilmiştir. Hastaların yaklaşık yarısında birden fazla organ tutulumu söz konusudur.

**Tablo 4.4. GVHH organ tutulumu**

| GVHH organ tutulumu         |     | Sıklığı |      |
|-----------------------------|-----|---------|------|
|                             |     | n       | %    |
| <b>Deri</b>                 | Var | 55      | 72.4 |
|                             | Yok | 21      | 27.6 |
| <b>Karaciğer</b>            | Var | 45      | 59.2 |
|                             | Yok | 31      | 40.8 |
| <b>GİS</b>                  | Var | 19      | 25.0 |
|                             | Yok | 57      | 75.0 |
| <b>Akciğer</b>              | Var | 6       | 7.9  |
|                             | Yok | 70      | 92.1 |
| <b>Göz</b>                  | Var | 3       | 3.9  |
|                             | Yok | 73      | 96.1 |
| <b>Çoklu organ tutulumu</b> | Var | 39      | 51.3 |
|                             | Yok | 37      | 48.7 |

GVHH türüne bakıldığında en sık tür akut geç başlangıçlı (%52,6) tipte olurken, en sık %38,2 ile evre II olmuştur (Tablo 4.5). GVHH türü ile cinsiyet, yaş grupları, ek hastalık varlığı ve hastalık alt grupları arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ( $p>0,05$ ). Aynı şekilde GVHH evresi ile cinsiyet, yaş grupları ve ek hastalık arasında da anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ( $p>0,05$ ).

**Tablo 4.5. GVHH Türü ve evresi**

| GVHH        |                      | Sıklığı |      |
|-------------|----------------------|---------|------|
|             |                      | n       | %    |
| <b>Tür</b>  | Akut                 | 31      | 40.8 |
|             | Akut geç başlangıçlı | 40      | 52.6 |
|             | Kronik               | 5       | 6.6  |
| <b>Evre</b> | I                    | 13      | 17.1 |
|             | II                   | 29      | 38.2 |
|             | III                  | 24      | 31.6 |
|             | IV                   | 10      | 13.2 |

Nakil hazırlık için kullanılan ajanların %61,8’i (n:47) miyeloablatif iken %38,2’si (n:29) non-miyeloablatiftir. Donör uyumu açısından bakıldığında 12 hastaya (%15,8) haploidentik nakil yapılmışken, 64 hastaya (%84,2) fullmatch nakil yapılmıştır. Kök hücre toplanma şekline göre %97,4 (n:74) periferik kök hücre ve %2,6 (n:2) kemik iliğinden kök hücre toplanılarak nakil yapılmıştır. Tüm hastaların nötropenik kaldığı gün

sayısı  $17.36 \pm 11.58$  (min-max:5-60) gündür. Tablo 4.6’da hastaların nötropeni süresi bazı değişkenlere göre verilmiştir. Her ne kadar istatistiksel olarak gruplar arasında fark görülmesi de kadınlarda ve 50 yaş üzeri olanlarda nötropeni süresi daha düşük saptanmıştır. Nötropeni süresi özellikle ALL hastalarında düşük iken diğer olarak tanımlanan grupta anlamlı olarak daha uzun bulunmuştur. Diğer olarak belirtilen grupta aplastik anemi tanılı hastalar bulunmaktadır. Ayrıca ek hastalığı ve radyoterapi öyküsü ile nötropeni süresi arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ( $p > 0,05$ ) (Tablo 4.6). GVHH türü ve evresi ile nötropeni süresi arasında anlamlı bir ilişkiye rastlanmamıştır.

**Tablo 4.6.** Hastaların nötropeni süresi ve bazı özellikleri

| Hastaların bazı özellikleri |                      | Nötropenik gün sayısı |       |         | p        |
|-----------------------------|----------------------|-----------------------|-------|---------|----------|
|                             |                      | Ort.                  | Sdt.  | Ortanca |          |
| Cinsiyet                    | Kadın                | 14.25                 | 4.82  | 13      | 0,313*   |
|                             | Erkek                | 18.79                 | 13.42 | 15      |          |
| Yaş grupları                | 30 yaş altı          | 19.64                 | 15.21 | 14      | 0,249**  |
|                             | 30-49 yaş            | 17.11                 | 9.62  | 15      |          |
|                             | 50 yaş ve üzeri      | 12.75                 | 3.86  | 13      |          |
| Ek hastalık                 | Var                  | 16.14                 | 13.46 | 12.5    | 0,224*   |
|                             | Yok                  | 17.63                 | 11.21 | 15      |          |
| Alt tipi                    | AML-MDS              | 16.76 <sup>a,b</sup>  | 9.79  | 15      | 0,036*** |
|                             | ALL                  | 12.67 <sup>a</sup>    | 4.50  | 11      |          |
|                             | Lenfoma              | 13.00 <sup>a,b</sup>  | 4.69  | 12      |          |
|                             | Diğer                | 25.91 <sup>b</sup>    | 19.73 | 19      |          |
| RT öyküsü                   | Evet                 | 13.45                 | 4.11  | 12.5    | 0,124    |
|                             | Hayır                | 18.75                 | 13.01 | 15.5    |          |
| GVHH Türü                   | Akut                 | 18.58                 | 14.78 | 13      | 0,243**  |
|                             | Akut geç başlangıçlı | 15.65                 | 5.99  | 14.5    |          |
|                             | Kronik               | 23.40                 | 20.93 | 16      |          |
| GVHH Evresi                 | I                    | 13.08                 | 4.87  | 11      | 0,345**  |
|                             | II                   | 19.72                 | 14.86 | 16      |          |
|                             | III                  | 17.42                 | 11.30 | 13.5    |          |
|                             | IV                   | 15.90                 | 5.04  | 18      |          |

\* Mann-Whitney U test\*\* Kruskal-Wallis test\*\*\* One-Way Anova (post hoc tukey)

Hastaların nötrofil engrafman gün sayısı ortalama  $16.82 \pm 11.58$  (min-max:5-60) gündür. Nötrofil engrafman süresi ile cinsiyet, yaş grupları, radyoterapi öyküsü ve ek hastalık arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olmasa da ek hastalığı olanlarda nötrofil engrafman süreleri bir miktar daha kısa saptanmıştır. (Tablo 4.7). Nötrofil engrafman süreleri açısından hastalık alt tipleri arasında bir fark bulunamamıştır ( $p > 0,05$ ). Ancak lenfoma hastalarında bir miktar daha kısa olarak saptanmıştır.

**Tablo 4.7.** Nötrofil engrafman süresi ve bazı değişkenler

| Hastaların bazı özellikleri |                      | Nötrofil Engrafman Süresi |      | p             |
|-----------------------------|----------------------|---------------------------|------|---------------|
|                             |                      | Ort.                      | Sdt. |               |
| Cinsiyet                    | Kadın                | 16.42                     | 3.47 | 0,559*        |
|                             | Erkek                | 17.00                     | 4.25 |               |
| Yaş grupları                | 30 yaş altı          | 17.04                     | 4.39 | 0,563**       |
|                             | 30-49 yaş            | 17.03                     | 3.61 |               |
|                             | 50 yaş ve üzeri      | 15.67                     | 4.35 |               |
| Ek hastalık                 | Var                  | 15.14                     | 3.39 | <b>0,084*</b> |
|                             | Yok                  | 17.19                     | 4.06 |               |
| Alt tipi                    | AML-MDS              | 16.55                     | 3.93 | 0,534**       |
|                             | ALL                  | 17.22                     | 3.80 |               |
|                             | Lenfoma              | 15.60                     | 1.94 |               |
|                             | Diğer                | 18.27                     | 4.15 |               |
| RT öyküsü                   | Evet                 | 16.00                     | 3.68 | 0,292*        |
|                             | Hayır                | 17.11                     | 4.11 |               |
| GVHH Türü                   | Akut                 | 16.32                     | 4.45 | 0,179**       |
|                             | Akut geç başlangıçlı | 17.50                     | 3.63 |               |
|                             | Kronik               | 14.40                     | 3.20 |               |
| GVHH Evresi                 | I                    | 15.54                     | 3.30 | 0,523**       |
|                             | II                   | 17.41                     | 4.34 |               |
|                             | III                  | 16.54                     | 3.93 |               |
|                             | IV                   | 17.40                     | 4.11 |               |

\*Unpaired t Test \*\*One-Way Anova

GVHH türü ve evresi ile nötrofil engrafman süreleri arasında anlamlı bir fark görülmemiştir ( $p>0,05$ ) ancak cGVHH olanlarda ve evre I GVHH olanlarda nötrofil engrafman süreleri biraz daha kısadır. Nötrofil engrafman süreleri ile GVHH tutulum yerleri açısından anlamlı bir ilişki görülmemiştir (Tablo 4.8).

**Tablo 4.8.** GVHH ve nötrofil engrafman süreleri

| GVHH                 |                      | Nötrofil Engrafman Süresi |      | p        |
|----------------------|----------------------|---------------------------|------|----------|
|                      |                      | Ort.                      | Sdt. |          |
| GVHH Türü            | Akut                 | 16.32                     | 4.45 | 0,179*   |
|                      | Akut geç başlangıçlı | 17.50                     | 3.63 |          |
|                      | Kronik               | 14.40                     | 3.20 |          |
| GVHH Evresi          | I                    | 15.54                     | 3.30 | 0,523*   |
|                      | II                   | 17.41                     | 4.34 |          |
|                      | III                  | 16.54                     | 3.93 |          |
|                      | IV                   | 17.40                     | 4.11 |          |
| Deri tutulumu        | Var                  | 16.47                     | 3.64 | 0,230**  |
|                      | Yok                  | 17.71                     | 4.81 |          |
| Karaciğer            | Var                  | 17.27                     | 4.08 | 0,240**  |
|                      | Yok                  | 16.16                     | 3.86 |          |
| GİS                  | Var                  | 16.79                     | 4.52 | 0,974**  |
|                      | Yok                  | 16.82                     | 3.86 |          |
| Akciğer              | Var                  | 16.83                     | 1.47 | 0,911*** |
|                      | Yok                  | 16.81                     | 4.16 |          |
| Göz                  | Var                  | 17.00                     | 4.58 | 0,936**  |
|                      | Yok                  | 16.81                     | 4.02 |          |
| Çoklu organ tutulumu | Var                  | 17.00                     | 3.74 | 0,684**  |
|                      | Yok                  | 16.62                     | 4.31 |          |

\*One-Way Anova \*\*Unpaired t Test

Hastaların trombosit engrafman süre ortalamaları  $13.82 \pm 3.62$  (min-max:7-31) gündür. Trombosit engrafman süreleri ile cinsiyet, yaş grupları, ek hastalık varlığı, radyoterapi öyküsü, hastalık alt tipleri arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ( $p > 0,05$ ) (Tablo 4.9).

**Tablo 4.9.** Trombosit engrafman süresi ve bazı değişkenler

| Hastaların bazı özellikleri |                 | Trombosit Engrafman Süresi |      |         | p       |
|-----------------------------|-----------------|----------------------------|------|---------|---------|
|                             |                 | Ort.                       | Sdt. | Ortanca |         |
| Cinsiyet                    | Kadın           | 17.00                      | 4.25 | 13      | 0,313*  |
|                             | Erkek           | 16.42                      | 3.47 | 13      |         |
| Yaş grupları                | 30 yaş altı     | 14.35                      | 4.53 | 13      | 0,903** |
|                             | 30-49 yaş       | 13.47                      | 3.20 | 13      |         |
|                             | 50 yaş ve üzeri | 13.66                      | 2.30 | 13      |         |
| Ek hastalık                 | Var             | 12.64                      | 2.61 | 12,5    | 0,282*  |
|                             | Yok             | 14.09                      | 3.78 | 13      |         |
| Alt tipi                    | AML-MDS         | 13.70                      | 3.11 | 13      | 0,377** |
|                             | ALL             | 12.22                      | 1.85 | 12      |         |
|                             | Lenfoma         | 14.40                      | 3.36 | 14      |         |
|                             | Diğer           | 15.45                      | 6.10 | 13      |         |
| RT öyküsü                   | Evet            | 13.00                      | 3.86 | 13      | 0,278*  |
|                             | Hayır           | 14.12                      | 2.79 | 13      |         |

\* Mann-Whitney U test, \*\*Kruskal-Wallis test

GVHH türü ve evresi ile trombosit engrafman süreleri açısından anlamlı bir fark görülmemiştir ( $p > 0,05$ ) ancak cGVHH olanlarda ve evre I'de trombosit engrafman süreleri biraz daha kısa saptanmıştır. Trombosit engrafman süreleri ile GVHH tutulum yerleri açısından anlamlı bir ilişki görülmemiştir ( $p > 0,05$ ) (Tablo 4.10). Ancak deri ve akciğer tutulumu olanlarda trombosit engrafman süreleri daha kısayken, karaciğer ve GIS tutulumu olanlarda bir miktar daha uzun saptanmıştır.

**Tablo 4.10.** GVHH ve trombosit engrafman süreleri

| GVHH                 |                      | Trombosit Engrafman Süresi |      |         | p              |
|----------------------|----------------------|----------------------------|------|---------|----------------|
|                      |                      | Ort.                       | Sdt. | Ortanca |                |
| GVHH Türü            | Akut                 | 14.61                      | 4.37 | 13      | 0,381*         |
|                      | Akut Geç başlangıçlı | 13.40                      | 3.07 | 13      |                |
|                      | Kronik               | 12.40                      | 1.51 | 12      |                |
| GVHH Evresi          | I                    | 12.46                      | 2.18 | 12      | 0,100*         |
|                      | II                   | 14.79                      | 3.91 | 14      |                |
|                      | III                  | 13.00                      | 2.63 | 13      |                |
|                      | IV                   | 14.80                      | 5.41 | 14      |                |
| Deri tutulumu        | Var                  | 13.29                      | 3.02 | 13      | <b>0,094**</b> |
|                      | Yok                  | 15.23                      | 4.66 | 13      |                |
| Karaciğer            | Var                  | 14.28                      | 4.00 | 13      | 0,301**        |
|                      | Yok                  | 13.16                      | 2.92 | 13      |                |
| GIS                  | Var                  | 14.73                      | 3.75 | 14      | <b>0,091**</b> |
|                      | Yok                  | 13.52                      | 3.56 | 13      |                |
| Akciğer              | Var                  | 12.33                      | 3.01 | 13      | 0,547**        |
|                      | Yok                  | 13.95                      | 3.66 | 13      |                |
| Göz                  | Var                  | 13.66                      | 2.30 | 15      | 0,736**        |
|                      | Yok                  | 13.83                      | 3.68 | 13      |                |
| Çoklu organ tutulumu | Var                  | 13.74                      | 3.45 | 13      | 0,975**        |
|                      | Yok                  | 13.91                      | 3.84 | 13      |                |

\*Kruskal-Wallis test, \*\* Mann-Whitney U test

Tüm hastaların 16'sında (%21,1) nakil sürecinde mukozit nedeniyle ve/veya ampirik antifungal kullanım öyküsü mevcuttu. Toraks BT sonucuna göre 16 hastada (%21,1) IFI şüphesi mevcutken bronkoskopi sonucuna göre 6 hastaya (%7,9) IFI tanısı konmuştur. Bu hastaların sonuçlarına göre 3 hastada BAL da *Aspergillus fumigatus*, bir hastada BAL da *Candida glabrata*, bir hastada da burun sinüs biyopsisinde *Zygomycosis* gösterilmiştir. IFI olan 20 hastanın (%26,3) 5'i kanıtlanmış, 6'sı yüksek olasılıklı ve 9'u da muhtemel IFI tanısı almıştır.

IFI ile cinsiyet, yaş, ek hastalık, radyoterapi öyküsü ve hastalık alt grupları arasında anlamlı bir ilişkiye rastlanmamıştır ( $p>0,05$ ) (tablo 4.11). Her ne kadar istatistiksel olarak gruplar arasında anlamlı bir fark olmasa da erkeklerde, 30-49 yaş arası olanlarda, ek hastalığı olmayan ve lenfoma tanılı hastalarda IFI sıklığı bir miktar daha düşük bulunmuştur.

**Tablo 4.11.** IFI varlığı ile hastaların bazı özellikleri

| Hastaların bazı özellikleri |                 | IFI |      |     |      | p        |
|-----------------------------|-----------------|-----|------|-----|------|----------|
|                             |                 | Var |      | Yok |      |          |
|                             |                 | n   | %*   | n   | %*   |          |
| <b>Cinsiyet</b>             | Kadın           | 9   | 37.5 | 15  | 62.5 | 0,165**  |
|                             | Erkek           | 11  | 21.2 | 41  | 78.8 |          |
| <b>Yaş grupları</b>         | 30 yaş altı     | 9   | 32.1 | 19  | 67.9 | 0,525**  |
|                             | 30-49 yaş       | 7   | 19.4 | 29  | 80.6 |          |
|                             | 50 yaş ve üzeri | 4   | 33.3 | 8   | 66.7 |          |
| <b>Ek hastalık</b>          | Var             | 4   | 28.6 | 16  | 71.4 | 0,832**  |
|                             | Yok             | 16  | 25.8 | 46  | 74.2 |          |
| <b>Alt tipi</b>             | AML-MDS         | 12  | 23.5 | 39  | 76.5 | 0,781*** |
|                             | ALL             | 3   | 33.3 | 6   | 66.7 |          |
|                             | Lenfoma         | 1   | 20.0 | 4   | 80.0 |          |
|                             | Diğer           | 4   | 36.4 | 7   | 63.6 |          |
| <b>RT öyküsü</b>            | Evet            | 15  | 26.8 | 41  | 73.2 | 0,876**  |
|                             | Hayır           | 5   | 25.0 | 15  | 75.0 |          |

\*Satır yüzdesi kullanılmıştır, \*\*Pearson Ki Kare Test, \*\*\*Fisher's Exact Test

Hastalarda IFI ile yaş ve VKİ değerleri arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır ( $p>0,05$ ) (tablo 4.12).

**Tablo 4.12.** IFI ve yaş-VKİ değerleri

| İnvaziv Fungal Enfeksiyon | Yaş   |       | VKİ   |      | p     |
|---------------------------|-------|-------|-------|------|-------|
|                           | Ort.  | Std.  | Ort.  | Std. |       |
| Var                       | 35.00 | 11.54 | 23.58 | 3.81 | 0,737 |
| Yok                       | 36.02 | 11.62 | 24.24 | 3.60 | 0,487 |

Unpaired t test

Hastaların nakil öncesi remisyon durumuna göre IFI, remisyonunda olanlarda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşük bulunurken, alıcı verici arasında cinsiyet uyumu, donör uyumu, hücre toplama şekli ile anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Hazırlık rejimi ile ise sınırda bir anlamlılık bulunmuştur. Miyeloablatif hazırlık rejimi kullanılanlarda istatistiksel olarak anlamlı olmasa da IFI daha düşük bulunmuştur (Tablo 4.13).

**Tablo 4.13.** IFI ve hastaların bazı özellikleri

| Hastaların bazı özellikleri          |                     | IFI |      |     |       | p               |
|--------------------------------------|---------------------|-----|------|-----|-------|-----------------|
|                                      |                     | Var |      | Yok |       |                 |
|                                      |                     | n   | %*   | n   | %*    |                 |
| Nakil öncesi Hastalığın seyri        | Remisyon            | 13  | 20.6 | 50  | 79.4  | <b>0,008**</b>  |
|                                      | Tedaviye yanıtız    | 3   | 0.0  | 0   | 100.0 |                 |
|                                      | Nüks                | 4   | 40.0 | 6   | 60.0  |                 |
| Alıcı-verici arasında cinsiyet uyumu | Var                 | 12  | 26.1 | 34  | 73.9  | 0,955***        |
|                                      | Yok                 | 8   | 26.7 | 22  | 73.3  |                 |
| Donör uyumu                          | Haploidentik        | 5   | 41.7 | 7   | 58.3  | 0,282**         |
|                                      | Fullmatch           | 15  | 23.4 | 49  | 76.6  |                 |
| Hücre toplama şekli                  | Periferik kök hücre | 19  | 25.7 | 55  | 50.0  | 0,460**         |
|                                      | Kemik iliği         | 1   | 74.3 | 1   | 50.0  |                 |
| Nakil hazırlık rejimi                | Miyeloablatif       | 9   | 19.1 | 38  | 80.9  | <b>0,071***</b> |
|                                      | Non-miyeloablatif   | 11  | 37.9 | 18  | 62.1  |                 |

\*Satır yüzdesi kullanılmıştır\*\*Fisher's Exact Test\*\*\* Pearson Ki Kare

Kemoterapi öyküsüne göre iki ya da daha az KT alanlarda IFI anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur. Kemoterapi türüne göre indüksiyon alanlarda IFI gelişmesi arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Konsolidasyon alanlarda IFI gelişimi sınırda anlamlı, idame alanlarda ise IFI gelişimi anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. AKHN ve OKHN öyküsü olan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı olmasa da IFI sıklığı bir miktar daha fazla bulunmuştur (Tablo 4.14).

**Tablo 4.14.** Kemoterapi protokolleri ve IFI

| Rejimler                  |               | IFI |      |     |      | p              |
|---------------------------|---------------|-----|------|-----|------|----------------|
|                           |               | Var |      | Yok |      |                |
|                           |               | n   | %    | n   | %    |                |
| <b>İndüksiyon</b>         | Evet          | 16  | 25.4 | 47  | 74.6 | 0,734*         |
|                           | Hayır         | 4   | 30.8 | 9   | 69.2 |                |
| <b>Konsolidasyon</b>      | Evet          | 6   | 16.7 | 30  | 83.3 | <b>0,070**</b> |
|                           | Hayır         | 14  | 35.0 | 26  | 65.0 |                |
| <b>İdame</b>              | Evet          | 6   | 60.0 | 4   | 40.0 | <b>0,017*</b>  |
|                           | Hayır         | 14  | 21.2 | 52  | 78.8 |                |
| <b>KT protokol sayısı</b> | 2 ve altında  | 8   | 16.7 | 40  | 83.3 | <b>0,012**</b> |
|                           | 3 ve üzerinde | 12  | 42.9 | 16  | 57.1 |                |
| <b>AKHN veya OKHN</b>     | Evet          | 6   | 42.9 | 8   | 57.1 | 0,177*         |
|                           | Hayır         | 14  | 22.6 | 48  | 77.4 |                |

Satır yüzdesi kullanılmıştır\*Fisher's Exact Test\*\*Pearson Ki Kare Not: her bir rejim için almayanlar dışlandıktan sonra o rejimi alanlar arasında konsolidasyon, indüksiyon ve idame şeklinde almış olduğu tedavi ile IFI değerlendirilmiştir.

Nakil sürecinde nötropeni süresi, nötrofil ve trombosit engrafman süreleri ile IFI arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır (tablo 4.15).

**Tablo 4.15.** IFI ve Nötropeni ile engrafman süreleri

| Nötropeni ve engrafman süreleri | IFI   |       |         |       |       |         | p      |
|---------------------------------|-------|-------|---------|-------|-------|---------|--------|
|                                 | Var   |       |         | Yok   |       |         |        |
|                                 | Ort.  | Sdt.  | Ortanca | Ort.  | Sdt.  | Ortanca |        |
| Nörtopenik gün süresi           | 17.10 | 11.10 | 14.5    | 17.45 | 11.84 | 14      | 0,962* |
| Nötrofil engrafmanı             | 16.20 | 4.08  | 15.5    | 17.04 | 4.02  | 17      | 0,404* |
| Trombosit engrafmanı            | 13.50 | 3.47  | 13      | 13.94 | 3.70  | 13      | 0,647* |

\* Mann-Whitney U test

Hastalardaki GVHH tutulum yerine göre deri, karaciğer, akciğer, göz ve çoklu organ tutulumu ile IFI arasında anlamlılık yokken GİS tutulumu olanlarda IFI anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (tablo 4.16). aGVHH'de, evre 4 olanlarda ve çoklu organ tutulumu olanlarda IFI istatistiksel olarak anlamlı olmasa da sıklığı daha fazla bulunmuştur (tablo 4.16).

**Tablo 4.16.** GVHH tutulum yeri ve IFI

| GVHH tutulum yeri           |                      | IFI |      |     |      | p             |
|-----------------------------|----------------------|-----|------|-----|------|---------------|
|                             |                      | Var |      | Yok |      |               |
|                             |                      | n   | %*   | n   | %*   |               |
| <b>Deri</b>                 | Var                  | 13  | 23.6 | 42  | 76.4 | 0,561*        |
|                             | Yok                  | 7   | 33.3 | 14  | 66.7 |               |
| <b>Karaciğer</b>            | Var                  | 13  | 28.9 | 32  | 71.1 | 0,604*        |
|                             | Yok                  | 7   | 22.6 | 24  | 77.4 |               |
| <b>GİS</b>                  | Var                  | 10  | 52.6 | 9   | 47.4 | <b>0,003*</b> |
|                             | Yok                  | 10  | 17.5 | 47  | 82.5 |               |
| <b>Akciğer</b>              | Var                  | 2   | 33.3 | 4   | 66.7 | 0,651**       |
|                             | Yok                  | 18  | 25.7 | 52  | 74.3 |               |
| <b>Göz</b>                  | Var                  | 1   | 33.3 | 2   | 66.7 | 0,783**       |
|                             | Yok                  | 19  | 26.0 | 54  | 74.0 |               |
| <b>Çoklu organ tutulumu</b> | Var                  | 12  | 30.8 | 27  | 69.2 | 0,365*        |
|                             | Yok                  | 8   | 21.6 | 29  | 78.4 |               |
| <b>GVHH Türü</b>            | Akut                 | 10  | 32.3 | 21  | 67.7 | 0,653**       |
|                             | Akut geç başlangıçlı | 9   | 22.5 | 31  | 77.5 |               |
|                             | Kronik               | 1   | 20.0 | 4   | 80.0 |               |
| <b>GVHH Evresi</b>          | I                    | 1   | 7.7  | 12  | 92.3 | 0,169**       |
|                             | II                   | 8   | 27.6 | 21  | 72.4 |               |
|                             | III                  | 6   | 25.0 | 18  | 75.0 |               |
|                             | IV                   | 5   | 50.0 | 5   | 50.0 |               |

Satır yüzdesi kullanılmıştır. \*Pearson Ki Kare \*\*Fisher's Exact Test

GVHH tedavisi ile IFI arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ( $p>0,05$ ). Ayrıca ilaç formu ve nakil sürecinde mukozit/ampirik antifungal öyküsü olup olması ile de IFI arasında anlamlı ilişkiye rastlanmamıştır ( $p>0,05$ ). IFI gelişen hastalarda posakonazol kullanım süresi ortalama 96,7 gün (min-max 30-242), IFI gelişmeyenlerde ise ortalama 191,91 gün (min-max 20-750) dür. IFI gelişen grupta istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha kısa saptanmıştır (tablo 4.17).

**Tablo 4.17.** Posakonazol kullanım süresi ve IFI

| Pasokonazol kullanım süresi (gün) | IFI   |       |         |         |        |        |         |               | p             |
|-----------------------------------|-------|-------|---------|---------|--------|--------|---------|---------------|---------------|
|                                   | Var   |       |         |         | Yok    |        |         |               |               |
|                                   | Ort.  | Sdt.  | Ortanca | Min-Max | Ort.   | Sdt.   | Ortanca | Min-Max       |               |
| Pasokonazol kullanım süresi (gün) | 96.70 | 64.79 | 84      | 30-242  | 191.91 | 214.07 | 96.5    | <b>20-750</b> | <b>0,004*</b> |

\* Mann-Whitney U test

Hastaların 12'sinde (%15,8) BKV, 43'ünde (%56,6) ise CMV hastalığı saptanmıştır. BKV varlığı ile GVHH evresi ve türü arasında anlamlı bir ilişki yokken, CMV aGVHH olan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuştur (tablo 4.18).

Evre 1 GVHH olan hastalarda CMV hastalığı görülme oranı daha yüksek bulunmuştur ancak istatistiksel olarak anlamlı değildir.

**Tablo 4.18.** BKV ve CMV ile GVHH ilişkisi

| GVHH        |                      | BKV     |      |     |       | CMV      |      |     |      |
|-------------|----------------------|---------|------|-----|-------|----------|------|-----|------|
|             |                      | Var     |      | Yok |       | Var      |      | Yok |      |
|             |                      | n       | %*   | n   | %*    | n        | %*   | n   | %*   |
| GVHH Türü   | Akut                 | 7       | 22.6 | 24  | 77.4  | 23       | 74.2 | 8   | 25.8 |
|             | Geç başlangıçlı akut | 5       | 12.5 | 35  | 87.5  | 19       | 47.5 | 21  | 52.5 |
|             | Kronik               | 0       | 0.0  | 5   | 100.0 | 1        | 20.0 | 4   | 80.0 |
|             | p                    | 0,451** |      |     |       | 0,015**  |      |     |      |
| GVHH Evresi | I                    | 1       | 7.7  | 12  | 92.3  | 10       | 76.9 | 3   | 23.1 |
|             | II                   | 7       | 24.1 | 22  | 75.9  | 16       | 55.2 | 13  | 44.8 |
|             | III                  | 2       | 8.3  | 22  | 91.7  | 11       | 45.8 | 13  | 54.2 |
|             | IV                   | 2       | 20.0 | 8   | 80.0  | 6        | 60.0 | 4   | 40.0 |
|             | p                    | 0,394** |      |     |       | 0,358*** |      |     |      |

\*Satır yüzdesi, \*\*Fisher's Exact Test, \*\*\* Pearson Ki Kare

BKV ve CMV ile GVHH organ tutulumları arasında anlamlı ilişki yoktur, ancak GİS GVHH olanlarda BKV, akciğer GVHH olanlarda CMV biraz daha yüksek sıklıkta bulunmuştur (tablo 4.19). Ayrıca akciğer tutulumu olanlarda CMV hastalığı daha düşük bulunmuştur.

**Tablo 4.19.** GVHH organ tutulumu ve BKV-CMV

| GVHH organ tutulumu  |     | BKV      |      |     |       | CMV      |      |     |      |
|----------------------|-----|----------|------|-----|-------|----------|------|-----|------|
|                      |     | Var      |      | Yok |       | Var      |      | Yok |      |
|                      |     | n        | %*   | n   | %*    | n        | %*   | n   | %*   |
| Deri                 | Var | 9        | 16.4 | 46  | 83.6  | 28       | 50.9 | 27  | 49.1 |
|                      | Yok | 3        | 14.3 | 18  | 85.7  | 15       | 71.4 | 6   | 28.6 |
|                      | p   | 0,824**  |      |     |       | 0,107**  |      |     |      |
| Karaciğer            | Var | 7        | 15.6 | 38  | 84.4  | 28       | 62.2 | 17  | 37.8 |
|                      | Yok | 5        | 16.1 | 26  | 83.9  | 15       | 48.4 | 16  | 51.6 |
|                      | p   | 0,946**  |      |     |       | 0,232**  |      |     |      |
| GİS                  | Var | 4        | 21.1 | 15  | 78.9  | 12       | 63.2 | 7   | 36.8 |
|                      | Yok | 8        | 14.0 | 49  | 86.0  | 31       | 54.4 | 26  | 45.6 |
|                      | p   | 0,468**  |      |     |       | 0,504**  |      |     |      |
| Akciğer              | Var | 1        | 16.7 | 5   | 83.3  | 1        | 16.7 | 5   | 83.3 |
|                      | Yok | 11       | 15.7 | 59  | 84.3  | 42       | 60.0 | 28  | 40.0 |
|                      | p   | 0,951**  |      |     |       | 0,080*** |      |     |      |
| Göz                  | Var | 0        | 0.0  | 3   | 100.0 | 1        | 33.3 | 1   | 66.7 |
|                      | Yok | 12       | 16.4 | 61  | 83.6  | 42       | 57.5 | 31  | 42.5 |
|                      | p   | 1,000*** |      |     |       | 0,576*** |      |     |      |
| Çoklu organ tutulumu | Var | 7        | 17.9 | 32  | 82.1  | 20       | 51.3 | 19  | 48.7 |
|                      | Yok | 5        | 13.5 | 32  | 86.5  | 23       | 62.2 | 14  | 37.8 |
|                      | p   | 0,596**  |      |     |       | 0,339**  |      |     |      |

\*Satır yüzdesi, \*\* Pearson Ki Kare\*\*\* Fisher's Exact Test

IFI ile BKV ve CMV arasında anlamlı bir ilişkiye rastlanmamıştır ( $p>0,05$ ). Ayrıca her iki enfeksiyonu olanlar için de IFI ile aralarında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ( $p>0,05$ ) (tablo 4.20). Ancak IFI sıklığı BKV veya CMV varlığında bir miktar artmış, özellikle BKV ve CMV birlikteliğinde istatistiksel olarak anlamlı olmasa da dikkat çekici olarak yüksek bulunmuştur.

**Tablo 4.20.** Hastaların viral enfeksiyonları ve IFI

| Viral enfeksiyon |           | n/%*    | IFI |      |     |      | p        |
|------------------|-----------|---------|-----|------|-----|------|----------|
|                  |           |         | Var |      | Yok |      |          |
|                  |           |         | n   | %**  | n   | %**  |          |
| BKV              | Var       | 12/15.8 | 5   | 41.7 | 7   | 58.3 | 0,188*** |
|                  | Yok       | 64/84.2 | 15  | 23.4 | 49  | 76.6 |          |
| CMV              | Var       | 43/56.6 | 14  | 32.6 | 29  | 67.4 | 0,158*** |
|                  | Yok       | 33/43.4 | 6   | 18.2 | 27  | 81.8 |          |
| BKV+CMV          | Yok       | 19/25.0 | 3   | 15.8 | 16  | 84.2 | 0,421*** |
|                  | Tekli var | 49/64.5 | 14  | 28.6 | 35  | 71.4 |          |
|                  | İkisi var | 8/10.5  | 3   | 37.5 | 5   | 62.5 |          |

\*sütun yüzdesi \*\*sıra yüzdesi \*\*\* pearson ki kare

Hastaların biyokimyasal değerleri GVHH karaciğer tutulumu olanlarda posakonazol başlangıç, orta ve son döneminde KCFT değerleri ortalamaları tablo 4.21 de verilmiştir. KCFT değerleri posakonazol başlangıç evresinde karaciğer tutulumu olan GVHH hastalarında anlamlı olarak yüksek saptanmıştır ve bu anlamlılık orta ve son dönemde de devam etmiştir.

**Tablo 4.21.** GVHH karaciğer tutulumu ve KCFT değerlerinin seyri

| Biyokimya  |           | GVHH karaciğer tutulumu |        |         |       |        |         | p                |
|------------|-----------|-------------------------|--------|---------|-------|--------|---------|------------------|
|            |           | Var                     |        |         | Yok   |        |         |                  |
|            |           | Ort.                    | Sdt.   | Ortanca | Ort.  | Sdt.   | Ortanca |                  |
| Total bil. | Başlangıç | 1.87                    | 3.37   | 0.7     | 0.57  | 0.25   | 0.5     | <b>0,007</b>     |
|            | Orta      | 1.61                    | 2.43   | 0.93    | 0.71  | 0.32   | 0,60    | <b>0,022</b>     |
|            | Son       | 1.31                    | 2.37   | 0.71    | 0.62  | 0.30   | 0.64    | 0,093            |
| Direkt bil | Başlangıç | 1.35                    | 2.87   | 0.4     | 0.27  | 0.14   | 0.2     | <b>0,011</b>     |
|            | Orta      | 1.16                    | 2.25   | 0.5     | 0.32  | 0.14   | 0.3     | <b>0,005</b>     |
|            | Son       | 0.98                    | 2.26   | 0.4     | 0.30  | 0.18   | 0.3     | <b>0,031</b>     |
| GGT        | Başlangıç | 305.93                  | 487.98 | 146     | 53.54 | 59.58  | 34      | <b>&lt;0,001</b> |
|            | Orta      | 355.84                  | 528.97 | 99      | 57.58 | 64.80  | 32      | <b>0,001</b>     |
|            | Son       | 169.08                  | 296.44 | 69      | 71.61 | 147.53 | 27      | <b>0,002</b>     |
| ALP        | Başlangıç | 176.42                  | 138.20 | 114     | 77.67 | 61.90  | 60      | <b>&lt;0,001</b> |
|            | Orta      | 135.68                  | 143.37 | 87      | 64.00 | 27.00  | 54      | <b>&lt;0,001</b> |
|            | Son       | 144.88                  | 173.60 | 105     | 81.58 | 53.91  | 72      | <b>0,002</b>     |
| ALT        | Başlangıç | 178.53                  | 191.24 | 123     | 23.53 | 15.27  | 17      | <b>&lt;0,001</b> |
|            | Orta      | 92.26                   | 127.02 | 40      | 30.94 | 20.42  | 26      | <b>0,012</b>     |
|            | Son       | 44.94                   | 48.08  | 28      | 26.04 | 34.13  | 20      | <b>0,009</b>     |
| AST        | Başlangıç | 109.00                  | 104.99 | 88      | 26.65 | 19.87  | 23      | <b>&lt;0,001</b> |
|            | Orta      | 36.95                   | 28.66  | 24      | 23.59 | 13.46  | 20      | <b>0,013</b>     |
|            | Son       | 32.49                   | 16.71  | 26.9    | 20.20 | 7.20   | 19      | <b>&lt;0,001</b> |

Mann-Whitney U test

GVHH karaciğer tutulumu olan hastaların ilk ve son KCFT değerleri karşılaştırılmış ve GGT, ALP, ALT ile AST değerlerinin anlamlı olarak son değerlerde düştüğü bulunmuştur ( $p < 0,05$  Wilcoxon test normal dağılmadı için) (Tablo 4.21).

IFI açısından akut faz reaktanlarından sedimantasyon, CRP ve ferritin düzeylerinde pasokonozal başlanma döneminde ve tedavi ortası dönemde IFI olanlar ve olmayanlar arasında anlamlı bir fark yoktu ancak tedavi bitiminde CRP ve ferritin düzeyleri IFI enfeksiyonu olanlarda anlamlı şekilde yüksek saptanmıştır (Tablo 4.22).

**Tablo 4.22.** IFI ve Akut faz reaktanları

| Biyokimya     |                | IFI     |         |         |         |         |         | p            |
|---------------|----------------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|--------------|
|               |                | Var     |         |         | Yok     |         |         |              |
|               |                | Ort.    | Sdt.    | Ortanca | Ort.    | Sdt.    | Ortanca |              |
| Sedimantasyon | Başlangıç      | 13.40   | 10.02   | 10      | 23.10   | 23.44   | 15      | 0,134        |
|               | Orta           | 24.90   | 18.11   | 22.5    | 19.58   | 18.21   | 15      | 0,220        |
|               | Son            | 32.20   | 20.37   | 30.5    | 34.16   | 30.50   | 26.0    | 0,543        |
| CRP           | n:58 Başlangıç | 8.25    | 8.10    | 6.04    | 10.66   | 23.82   | 3.41    | 0,308        |
|               | n:57 Orta      | 9.18    | 9.21    | 4.8     | 9.02    | 15.27   | 3.3     | 0,166        |
|               | n:58 Son       | 48.03   | 69.81   | 6.22    | 14.52   | 23.02   | 4.50    | <b>0,007</b> |
| Ferritin      | Başlangıç      | 2150.35 | 1867.87 | 1494.5  | 1676.57 | 1480.32 | 1348    | 0,255        |
|               | Orta           | 2660.70 | 2688.71 | 1977.5  | 1680.91 | 1302.12 | 1367    | 0,131        |
|               | Son            | 2782.25 | 2410.52 | 2208    | 1432.66 | 1509.99 | 1062.5  | <b>0,004</b> |

Mann-Whitney U test

IFI olan 20 hastanın posakonazol tedavisi başlangıç ve bitiş zamanında sedimantasyon, CRP ve ferritin düzeyleri anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ( $p < 0,05$ ). (Hastaların 2 farklı zamanda ölçülen eşleştirilmiş değerleri bakılmıştır wilcoxon test normal dağılmadı için)

Posakonazol başlama, tedavi ortası ve tedavi kesiminde B12 ve folik asit düzeyleri açısından IFI olanlarla olmayanlar arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. IFI gelişen 20 hastanın posakonazol tedavisi başlangıç ve bitiş tarihlerindeki B12 ve ferritin düzeyleri arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır ( $p > 0,05$  wilcoxon test).

Hastaların posakonazol kullanım süresi ortalama  $166.85 \pm 190.92$  (min-max:20-750) gündür. İlaç kullanım süreleri 166 gün ve altında, 167 gün ve üzeri olarak 2 gruba kategorize edilmiş ve kan kalsiyum ile fosfor değerleri ilaca başlama ve bitirme dönemleri şeklinde analiz edilmiştir. Sadece kan kalsiyum değerleri posakonazolü 166 gün ve altında kullananlarda tedavi bitiminden daha düşük olarak bulunmuştur. (Tablo 4.23)

**Tablo 4.23.** Posakonazol kullanma süreleri ve bazı biyokimyasal parametreler

| Biyokimya        |           | Posakonazol tedavi süreleri |       |                          |       | p              |
|------------------|-----------|-----------------------------|-------|--------------------------|-------|----------------|
|                  |           | 166 gün ve altı<br>n:58     |       | 167 gün ve üzeri<br>n:18 |       |                |
|                  |           | Ort.                        | Sdt.  | Ort.                     | Sdt.  |                |
| Kalsiyum         | Başlangıç | 9.06                        | 0.73  | 8.93                     | 0.71  | 0,529*         |
|                  | Son       | 9.02                        | 0.61  | 9.32                     | 0.40  | <b>0,060*</b>  |
| Fosfor           | Başlangıç | 3.50                        | 0.89  | 3.40                     | 0.79  | 0,694*         |
|                  | Son       | 3.38                        | 0.70  | 3.51                     | 0.77  | 0,493*         |
| Açlık kan şekeri | Başlangıç | 111.41                      | 49.09 | 110.00                   | 41.40 | 0,793**        |
|                  | Son       | 113.25                      | 40.33 | 94.00                    | 22.69 | <b>0,037**</b> |
| Hemoglobin       | Başlangıç | 11.92                       | 2.42  | 11.52                    | 2.07  | 0,376**        |
|                  | Son       | 11.10                       | 2.19  | 12.56                    | 1.79  | <b>0,020**</b> |
| WBC              | Başlangıç | 6.55                        | 3.91  | 7.85                     | 5.21  | 0,369**        |
|                  | Son       | 5.36                        | 2.75  | 7.08                     | 2.44  | <b>0,001**</b> |

\*Unpaired t test, \*\* Mann-Whitney U test

Posakonazolu 166 gün ve altında kullananlarda kalsiyum ve fosfor başlangıç ve bitiş değerleri arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. 167 gün ve üzerinde ilaç kullananlarda kalsiyum düzeyleri tedavi bitiminde anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ( $p < 0,005$ -paired t test). Posakonazol başlangıcında hastalarda açlık kan şekeri düzeyleri arasında anlamlı fark yokken tedavi bitiminde 167 gün ve üzerinde tedavi alanlarda kan şekeri daha düşük bulunmuştur. Yine hemoglobin değerleri tedavi başlangıcında farklı değilken tedavi bitiminde posakonazolu daha uzun süre alanlarda anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Ancak beyaz küre düzeyleri posakonazolu daha uzun süreli kullananlarda tedavi bitiminde daha yüksek bulunmuştur (tablo 4.23). Posakonazol 166 gün ve altında kullanan hastaların tedavi sonunda kan şekeri değerleri değişmezken hemoglobin ve WBC değerleri anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur. Posakonazolu 167 gün ve üzerinde kullanan grupta ise hemoglobinin ve WBC değerleri anlamlı olarak değişmezken açlık kan şekeri düzeyleri daha düşük bulunmuştur ( $p < 0,05$  wilcoxon test).

## 5.TARTIŞMA

IFI, AKHN sonrası önemli bir morbidite ve mortalite nedeni olmaya devam etmektedir (98). Bu çalışmada merkezimizde AKHN yapılan ve GVHH gelişen hastalarda antifungal profilaksi olarak posakonazolün etkinliği araştırılmıştır. Allogeneik kök hücre transplantasyonu sonrası GVHH gelişip primer antifungal profilaksi için posakonazol alan 76 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Bu hastaların 24'ü kadın (%31,6), 52'si erkektir (%68,4). Tüm hastaların yaş ortalamaları  $35,75 \pm 11,53$  yıldır (min-max:18-63). Chou ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada transplantasyon yapılan 123 hastanın 68'i erkek (%55,3) 55'i kadındır (%44,7). Tüm hastaların yaş ortalaması  $45(\text{min-max:}21-69)$  yıldır (99).

Hastaların VKİ ortalamaları  $24.07 \pm 3.6$ 'dür. Kadınların VKİ değerleri  $25.08 \pm 3.64$  iken bu oran erkeklerde  $23.60 \pm 3.24$ 'dür. VKİ ile IFI gelişmesi açısından anlamlı fark bulunmamıştır. Miceli ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada VKİ ortalaması 27 (20.4–36.9)'dir. Vücut ağırlığı  $\geq 90$  kg ve VKİ  $\geq 30$ 'dan olan hastalarda posakonazol serum çukur seviyeleri daha düşük bulunmuştur (100). Çalışmamızda retrospektif olarak incelenen hastalarda posakonazol ilaç düzeyi bakılmadığından değerlendirilememiştir, ancak tüm hastalarımızın VKİ  $< 30$  olduğundan IFI gelişimi açısından anlamlı bulunamamış olabilir. Posakonazol lipofilik bir ajan olduğu için obez hastalarda yağ dokusunda dağılımı nedeniyle serum düzeyi düşük saptanabilir. Ayrıca posakonazol glukuronidasyon ile metabolize edilmesinden dolayı obezitede artmış glukuronidasyon nedeniyle potansiyel olarak artmış metabolizma ve eliminasyon durumu, azalmış posakonazol maruziyetine neden olabilir.

Hastalarda en sık gözlenen GVHH tutulumu %72,4 ile deri tutulumu olmuştur. Bunu %59,2 oranı ile karaciğer tutulumu izlemiştir. GİS tutulumu ise %25 oranında görülmüştür. Hastaların %51,3'ünde birden fazla organ tutulumu söz konusudur. Martin ve ark.'nın yapmış olduğu çalışmada en sık tutulan organların %81 deri, %54 GİS ve %50 karaciğer olduğu bildirilmiştir (101). Bizim çalışmamızda deri ve karaciğer tutulum oranları literatür ile uyumlu ancak GİS tutulum oranının daha düşük çıkmış olması hasta sayımızın da düşük olması ile açıklanabilir.

Hastaların toraks BT sonucuna göre 16'sında (%21,1) IFI düşünülürken bronkoskopi ve BAL sonuçlarına göre 6 hastada (%7,9) IFI tanısı konulmuştur. IFI olan 20 hastanın (%26,3) 5'i kanıtlanmış, 6'sı yüksek olasılıklı ve 9'u muhtemel IFI tanısı almıştır. Lerolle ve ark.'nın yapmış olduğu çalışmada 270 hastadan 13'ünde (%4,8) IFI şüphesi bunlarında 9'u kanıtlanmış/yüksek olasılıklı, 4'ü de muhtemel IFI olarak değerlendirilmiştir (87). Bizim çalışmamıza göre IFI oranının daha düşük olması ilaç düzeyi değerlendirilip doz ayarı yapmaları nedeniyle IFI gelişiminin önlenmesinden kaynaklanıyor olabilir.

Ullmann ve ark.'nın yapmış olduğu çalışmada flukonazol ve posakonazol alan gruplar karşılaştırılmıştır. Demografik özellikler ve seçilen risk faktörlerinin her iki grupta da benzer olduğu belirtilmiştir. 301 posakonazol alan hastadan 16'sında (%5,3), 299 flukonazol alan hastadan 27'sinde (%9) IFI gelişmiştir. Sonucunda, belirlenen sabit sürede posakonazol, GVHH'li hastalarda fungal enfeksiyonlara karşı profilaksi için flukonazole üstünlüğü gösterilememiş ancak ilacın devam edildiği çalışma sürecinde posakonazol alan 291 hastada 7'sinde, flukonazol alan 288 hastanın 22'sinde IFI gelişmiş olup posakonazol tedavi süresi boyunca kanıtlanmış veya olası IFI insidansını azaltmada flukonazolden üstün olarak değerlendirilmiştir. IFI önlenmesinde ve buna bağlı ölümlerin azaltılmasında üstün olduğu belirtilmiştir. Posakonazolün IFI önlemedeki üstünlüğü, flukonazolün GVHH'li hastaları etkileyen başlıca fungal patojenler olan filamentöz mantarlara karşı aktivitesinin olmamasına bağlanmıştır (98). Bizim çalışmamıza göre hasta sayısı fazla ve IFI belirgin olarak daha düşüktür. Çalışmamızda mortalite değerlendirilmemiştir.

IFI ile cinsiyet, yaş, ek hastalık durumu, radyoterapi öyküsü, mukozit öyküsü ve hastalık alt grupları arasında anlamlı bir ilişkiye rastlanmamıştır ( $p>0,05$ ) (tablo11). Her ne kadar istatistiksel olarak gruplar arasında bir fark olmasa da erkeklerde, 30-49 yaş arasında

olanlarda, ek hastalığı olmayan ve lenfoma tanılı hastalarda IFI sıklığı bir miktar daha düşüktür. Jenks ve ark.'nın çalışmasında akut lösemi, komorbid hastalık, mukozit öyküsü olması breakthrough IFI gelişmesinde risk faktörü olarak değerlendirilmiştir (102). Bizim çalışmamızda hasta sayısının daha düşük olması ve ağız bakımı için sorumlu hemşire ekibimizin eğitilmiş olması ve buna bağlı olarak mukozit oranlarımızın düşük olması bu farklılığa sebep olmuş olabilir. Hastalık alt gruplarında akut lösemi tanılı hastalarımızın çoğunluğu remisyona girdikten sonra nakil yapıldığı için IFI açısından diğer gruplarla benzer sonuç elde edilmiştir. Ayrıca bizim çalışmamızda hastaların nakil öncesi remisyon durumuna göre remisyonda olanlarda IFI anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Bu da remisyonda olmayanların hem blast yüzdesinin yüksekliği hem de bu hastaların dirençli olması nedeniyle yoğun KT tedavileri almaları ile açıklanabilir.

Hazırlık rejimi ile IFI gelişmesi arasında sınırda bir anlamlılık bulunmuştur, miyeloablative hazırlık rejimi kullanılanlarda IFI daha düşük saptanmıştır. Non-miyeloablative rejimler çoğunlukla ek hastalığı olan ve ileri yaş hastalarda tercih edildiği için bu faktörlerde IFI açısından riskli durum olduğundan sınırda anlamlı olarak çıkması hasta sayımızın az olması ile ilişkilendirilebilir (102).

Kemoterapi rejimini iki ve altında alanlarda IFI anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Literatür ile uyumlu olarak daha az immunsupresyon maruziyeti ile açıklanabilir. AKHN ve OKHN öyküsü olan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı olmasa da IFI sıklığı bir miktar daha fazladır. Bu da aynı şekilde dirençli hastalık ve yoğun immunsupresyon maruziyeti ile açıklanabilir. Hasta sayımızın az olması istatistiksel olarak sınırda çıkmasına sebep olmuştur.

Hastalardaki GVHH tutulum yerine göre deri, karaciğer, akciğer, göz ve çoklu organ tutulumu ile IFI arasında anlamlılık yokken 19 hastada GİS tutulumu saptanmış olup bunların 10'unda (%52,6) IFI anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır (p=0,003). Yapılan çalışmalarda GVHH patofizyolojisinde AKHN sonrası immün kök hücreler ve paneth hücrelerinin zarar görmesi ile salınan sitokinler (TNF- $\alpha$ , IL-6 ve IL-1) intestinal floranın bozulması ile sonuçlanır. Bu durumun intestinal aGVHH'ye de sebep olduğu düşünülmektedir (42, 44). Floranın bozulması ve translokasyonun artmasının IFI ile sonuçlanabileceği belirtilmektedir. Ayrıca posakonazol emilimi GİS üzerinden sağlandığı için GİS GVHH varlığında emilim yetersizliği nedeniyle serum ilaç düzeyi

azalmasının IFI oranının artması ile ilişkili olması muhtemeldir. GVHH akut başlayanlarda ve evre IV olanlarda istatistiksel olarak anlamlı olmasa da IFI sıklığı daha fazla saptanmıştır.

Çalışmamızda ilaç formu (süspansiyon, tablet) ile de IFI arasında anlamlı ilişkiye rastlanmamıştır ( $p>0,05$ ). Oh ve ark.'nın yapmış olduğu çalışmada oral süspansiyon alanlar tablet alanlarla karşılaştırıldığında hem çukur ilaç düzeyleri daha düşük hem de breakthrough IFI insidansı daha yüksek bulunmuştur (103). Bizim çalışmamızda ilaç düzeyi ölçümü yapılamadığı için karşılaştırma yapılamamıştır.

Çalışmamızda IFI gelişen hastalarda posakonazol kullanım süreleri anlamlı olarak daha kısa saptanmıştır. IFI gelişenlerde ortalama posakonazol kullanım süresi 96.70 gün (min-max 30-242) iken gelişmeyenlerde ortalama 191.91 gündü (min-max 20-750). Lerolle ve ark.'nın yaptığı çalışmada posakonazol profilaksi süresi ortalama 42 gündü (min-max 7-537). IFI gelişenlerde 21 gün (min-max 6-222) iken IFI gelişmeyenlerde 42 gündü (min-max 6-537) (87).

BKV genellikle küçük çocuklarda ve yetişkinlerde seroprevalans %70-80 olarak görülmektedir. İlk enfeksiyondan sonra genellikle saptanmaz ve klinik bulgu vermez ancak üriner traktta ve lenfositlerde latent olarak kalır. AKHN yapılan ve hemorajik sistit görülen hastalarda BKV reaktivasyonu olduğu düşünülmektedir (104). O'Donnell ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada 124 AKHN hastasında kan ve idrar da BKV DNA ölçülmüş. BKV hastaların %64,8'inde görülmüş ve %16,9'uda viremi geliştirmiş (105). Bizim çalışmamızda 76 hastanın 12'si (%15,8) BKV hastalığı nedeniyle tedavi almıştır. Literatür verilerine benzerdir.

Bogdanovic ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada BKV ile GVHH arasında anlamlı bir ilişki bulunurken GVHH evresi ile fark olmadığı saptanmıştır (106). Bizim çalışmamızda da BKV varlığı ile GVHH evresi arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.

İmmünsupresif ve antiviral tedavideki ilerlemeye rağmen, aGVHH ve CMV enfeksiyonları AKHN'den sonra önemli komplikasyonlar olmaya devam etmektedir. Cantoni ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada CMV replikasyonu, 100. Günde 515 hastanın 86'sında (%17) saptanmış. aGVHH evre II-IV de daha yüksek oranda görülmüş. Bu

durum da evre I sistemik immunsupresif tedavi verilmemesine bağlanmış (107). Gor ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada 110 nakil yapılan hastadan 49'unda(%45) CMV PCR pozitif saptanmıştır (108). Çalışmamızda ise 76 hastanın 43'ünde (%56,6) CMV hastalığı mevcuttu. CMV, aGVHH tanılı hastalarda ve evre I de anlamlı olarak daha yüksekti. Çalışmamız aGVHH ile CMV replikasyonu arasındaki ilişkiyi doğrulamaktadır. GVHH evresine göre farklı oranlar hem hasta sayısına hem de uygulanan immunsupresif tedavilere bağlı olarak açıklanabilir. Bizim çalışmamızda tüm hastalar GVHH tedavisi için sistemik immunsupresif tedavi almıştı.

Bizim çalışmamızda breakthrough IFI ile BKV ve CMV hastalıkları arasında anlamlı bir ilişkiye rastlanmamıştır ( $p>0,05$ ). CMV hastalığı olan 43 hastanın 14'ünde (%32,6) IFI saptanmıştır. IFI sıklığı BKV veya CMV hastalığı durumunda bir miktar artmış, özellikle BKV ve CMV birlikteliğinde dikkat çekici olarak artmıştır. Yeh ve ark.'nın periferik AKHN yapılan 180 hasta ile yaptığı bir çalışmada hastaların %47,2'sini AML %26,7'sini ALL oluşturmaktadır. Diğer hastalıklar arasında KML, MDS, lenfoma ve şiddetli aplastik anemi bulunmaktadır. Hastaların %50,6'sı remisyonda iken %41,4'ünün remisyonda olmadığı belirtilmiştir. AKHN'nden sonraki ilk 100 gün içinde 99 hastada (%55) CMV reaktivasyonu olmuştur. 9 hastada (%5.0) CMV hastalığı gelişmiştir. CMV reaktivasyonu olan hastalarda IFI insidansı, olmayanlara göre (%20,2'ye karşı %17,3) daha yüksek saptanmış, ancak istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptamamışlar ( $p = 0.381$ ) (109).

Çalışmamızda KCFT değerleri posakonazol başlangıç döneminde karaciğer tutulumu olan GVHH hastalarında literatüre benzer şekilde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır ( $p<0,001$ ). Yapılan çalışmalara bakıldığında karaciğer GVHH klinik olarak üç farklı şekilde ortaya çıkabilmektedir. ALP/bilirubinde belirgin artış - AST/ALT de hafif artış, bilirubin yüksek/normal olup AST/ALT'de ani artış ve yavaş ilerleyen kolestaz şeklinde görülebilmektedir. Karakteristik bulgu safra epitel hasarıdır. Biliyer epitelyal değişiklikler arasında; nükleer pleomorfizm, nükleer polarite kaybı, sitoplazmik vakuolizasyon, sitoplazmada eozinofilik değişiklik ve nadiren apoptoz yer almaktadır. Lenfositlerin safra epiteline infiltrasyonu görülebilir. Değişiklikler tipik olarak interlobüler safra kanallarında bulunur ve biyopsinin zamanlamasına bağlı olarak lokal tutulum izlenebilir. Kolestaz genellikle mevcuttur. Endotelit görülebilir ve GVHH için nispeten spesifik bir bulgu olduğu düşünülmektedir (110).

Çalışmamızda GVHH karaciğer tutulumu olan hastaların takiplerinde ilk ve son KCFT değerleri karşılaştırılmış ve GGT, ALP, ALT ile AST değerlerinin anlamlı olarak son değerlerde düştüğü bulunmuştur. Bilirubin değerlerindeki düşme başlangıç ve ara değerlendirme döneminde anlamlı olarak bulunmuştur. Literatüre uyumlu olarak GVHH tedavisi sonucunda KCFT değerlerinde düşme istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p<0,05$ ).

Hematolojik malignitesi olan hastalarda özellikle nütropenik dönemde enfeksiyon, mortalitenin en önemli nedenidir. Bu tür hastalarda enfeksiyon belirti ve bulguları siliktir. Enfeksiyon hızla ilerler. Erken teşhis ve uygun antimikrobiyal tedavi sağkalım için kritik öneme sahiptir. Akut faz reaktanları bu nedenlerle süreci sıkı takip etmek için sıklıkla kullanılmaktadır.

Literatüre bakıldığında Li ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada CRP ve Prokalsitonin en fazla gr (-) bakteriyel etkenlere bağlı olarak yükseldiği saptanmıştır (111). Fungal enfeksiyonlar ve gr (+) bakteriyel enfeksiyonlarda CRP ve Prokalsitoninde yükselme birbirlerine yakındır (112). Bizim çalışmamızda IFI açısından akut faz reaktanlarından sedimentasyon, CRP ve ferritin düzeylerinde posakonazol başlanma döneminde ve tedavi ortası dönemde IFI olanlar ve olmayanlar arasında anlamlı bir fark yoktu ancak tedavi bitiminde CRP ve ferritin düzeyleri IFI olanlarda anlamlı şekilde yüksek bulunmuş olup akut faz reaktanlarının yüksekliği hem IFI gelişimine hem de eşlik edebilen diğer bakteriyel ve viral enfeksiyonlara bağlı olabilir. Diğer patojenlerin verilerinin olmaması çalışmamızın eksik yanıdır.

## 6. SONUÇ

Bu çalışmada hastaların kemoterapi öyküsü, nakil öncesi remisyon durumu, GVHH organ tutulumları, posakonazol kullanım sürelerine göre breakthrough IFI gelişimlerinde anlamlı fark saptanmıştır.

Posakonazol kullanım süresi için GVHH olanlarda net belirlenmiş bir süre yoktur. Verilen immunsupresif tedavilere göre karar verilmesi daha uygundur.

Breakthrough IFI, GİS tutulumu olanlarda daha yüksek saptanmış olup bu hastalarda mukozit açısından ağız bakımı ve intestinal floranın translokasyonunu azaltmak için enteral beslenmeye önem verilmelidir.

CMV ve BKV enfeksiyonları immunsupresif hastalarda yaygın olarak görülmektedir. Bu çalışmada CMV hastalığı %56,6, BKV hastalığı ise %15,8 olarak saptanmıştır. CMV ve BKV hastalıkları ile IFI arasında anlamlı bir fark saptanmamış ancak her iki enfeksiyonun bulunduğu hastalarda kullanılan yaygın immunsupresif tedavilerinde etkisiyle gelişen IFI durumu istatistiksel olarak anlamlı olmasa da daha yüksek bulunmuştur. Bu ilişkiyi doğrulamak için daha fazla hasta sayısı ile yapılan çalışmalara ihtiyaç vardır

IFI, AKHN sonrası önemli bir morbidite nedeni olmaya devam etmektedir. Literatürde yüksek riskli hastalarda posakonazol primer profilaksi olarak önerilmektedir.

Bu çalışmada IFI oranı literatüre göre daha yüksek bulunmuş olup hem ilaç düzeyi bakılamaması nedeniyle etkin doz tedavinin verilip verilemediğinin bilinmemesi hem de vaka sayısının yeterli olmaması nedeniyle tedavi etkinliği açısından net sonuçlar verilememektedir.

## 7. KAYNAKLAR

1. Giralt S, Bishop MR. Principles and overview of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Cancer Treat Res.* 2009;144:1-21.
2. Busca A, Candoni A, Audisio E, et al. Long-Lasting Protective Effect of Posaconazole Prophylaxis in Patients with Acute Myeloid Leukemia Receiving Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2016;22:2214-9.
3. Maertens JA, Girmenia C, Brüggemann RJ, et al. European guidelines for primary antifungal prophylaxis in adult haematology patients: summary of the updated recommendations from the European Conference on Infections in Leukaemia. *J Antimicrob Chemother.* 2018;73:3221-30.
4. Durani U, Tosh PK, Barreto JN, Estes LL, Jannetto PJ, Tande AJ. Retrospective Comparison of Posaconazole Levels in Patients Taking the Delayed-Release Tablet versus the Oral Suspension. *Antimicrob Agents Chemother.* 2015;59:4914-8.
5. Maertens JA, Rahav G, Lee D-G, et al. Posaconazole versus voriconazole for primary treatment of invasive aspergillosis: a phase 3, randomised, controlled, non-inferiority trial. *The Lancet.* 2021;397:499-509.
6. Wang J, Zhou M, Xu JY, Zhou RF, Chen B, Wan Y. Comparison of Antifungal Prophylaxis Drugs in Patients With Hematological Disease or Undergoing Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *JAMA Netw Open.* 2020;3:e2017652.
7. Morrison SJ, Kimble J. Asymmetric and symmetric stem-cell divisions in development and cancer. *Nature.* 2006;441:1068-74.
8. Tajbakhsh S, Rocheteau P, Le Roux I. Asymmetric cell divisions and asymmetric cell fates. *Annu Rev Cell Dev Biol.* 2009;25:671-99.
9. Bazinet A, Popradi G. A general practitioner's guide to hematopoietic stem-cell transplantation. *Curr Oncol.* 2019;26:187-91.
10. Yiğenoğlu TN, Başcı S, Bakırtaş M, et al. The effect of serum vitamin B12, folate, ferritin levels and transferrin saturation on stem cell mobilization in allogeneic donors. *Transfus Apher Sci.* 2020;59:102726.

11. Blume KG, Amylon MD. The evaluation and counseling of candidates for hematopoietic cell transplantation. *Thomas' hematopoietic cell transplantation*: Wiley-Blackwell; 2009. p. 443-60.
12. Eng HS, Leffell MS. Histocompatibility testing after fifty years of transplantation. *J Immunol Methods*. 2011;369:1-21.
13. Nunes E, Heslop H, Fernandez-Vina M, et al. Definitions of histocompatibility typing terms. *Blood*. 2011;118:e180-3.
14. Copelan EA. Hematopoietic stem-cell transplantation. *N Engl J Med*. 2006;354:1813-26.
15. Little AM, Green A, Harvey J, et al. BSHI Guideline: HLA matching and donor selection for haematopoietic progenitor cell transplantation. *Int J Immunogenet*. 2016;43:263-86.
16. Little AM, Green A, Harvey J, et al. BSHI Guideline: HLA matching and donor selection for haematopoietic progenitor cell transplantation. *International journal of immunogenetics*. 2016;43:263-86.
17. Aschan J. Allogeneic haematopoietic stem cell transplantation: current status and future outlook. *British medical bulletin*. 2006;77:23-36.
18. Kong JH, Hu Y, Shim H, et al. Analysis of factors associated with successful allogeneic peripheral blood stem cell collection in healthy donors. *Transfusion and Apheresis Science*. 2020;59:102679.
19. Thomas ED, Buckner CD, Banaji M, et al. One hundred patients with acute leukemia treated by chemotherapy, total body irradiation, and allogeneic marrow transplantation 1977.
20. Bacigalupo A, Ballen K, Rizzo D, et al. Defining the intensity of conditioning regimens: working definitions. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2009;15:1628-33.
21. Negrin RS. Preparative regimens for hematopoietic cell transplantation. *UpToDate*. 2010.
22. Apperley J, Carreras E, Gluckman E, Masszi T. *ESH-EBMT handbook on haematopoietic stem cell transplantation*. Paris, European School of Haematology. 2012.

23. Ljungman P, Bregni M, Brune M, et al. Allogeneic and autologous transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe 2009. *Bone marrow transplantation*. 2010;45:219-34.
24. Arat M. Engrafman, Tan› m› ve Belirlenmesi, Kimerizm Tayini.
25. Taylor S. EBMT-MED-AB FORMS MANUAL-A Guide to the completion of the EBMT2020.
26. Xu Z-L, Huang X-J. Optimizing allogeneic grafts in hematopoietic stem cell transplantation. *Stem Cells Translational Medicine*. 2021;10:S41-S7.
27. Carreras E. Early complications after HSCT. *Ebmt-esh handbook on haematopoietic stem cell transplantation*. 2012:176e95.
28. Tabbara IA, Zimmerman K, Morgan C, Nahleh Z. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: complications and results. *Archives of internal medicine*. 2002;162:1558-66.
29. Zeiser R, Blazar BR. Acute Graft-versus-Host Disease - Biologic Process, Prevention, and Therapy. *N Engl J Med*. 2017;377:2167-79.
30. Ferrara JL, Levine JE, Reddy P, Holler E. Graft-versus-host disease. *Lancet*. 2009;373:1550-61.
31. Vigorito AC, Campregher PV, Storer BE, et al. Evaluation of NIH consensus criteria for classification of late acute and chronic GVHD. *Blood*. 2009;114:702-8.
32. Mistrik M, Bojtarova E, Sopko L, et al. Graft-versus-host disease management. *Bratislavske Lekarske Listy*. 2016;117:388-96.
33. Sorror ML, Martin PJ, Storb RF, et al. Pretransplant comorbidities predict severity of acute graft-versus-host disease and subsequent mortality. *Blood*. 2014;124:287-95.
34. Dihenescikova VR, Mistrik M, Martinka J, Zwiewka M, Bizikova I, Batorova A. Collection of peripheral hematopoietic stem/progenitor cells. *Bratislavske Lekarske Listy*. 2015;116:9-13.
35. Jenq RR, Ubeda C, Taur Y, et al. Regulation of intestinal inflammation by microbiota following allogeneic bone marrow transplantation. *J Exp Med*. 2012;209:903-11.
36. Kumar S, Mohammadpour H, Cao X. Targeting cytokines in GVHD therapy. *Journal of immunology research and therapy*. 2017;2:90.

37. Ball L, Egeler R. Acute GvHD: pathogenesis and classification. *Bone marrow transplantation*. 2008;41:S58-S64.
38. Blazar BR, Murphy WJ, Abedi M. Advances in graft-versus-host disease biology and therapy. *Nature reviews immunology*. 2012;12:443-58.
39. Paczesny S, Hanauer D, Sun Y, Reddy P. New perspectives on the biology of acute GVHD. *Bone marrow transplantation*. 2010;45:1-11.
40. Sackstein R. A revision of Billingham's tenets: the central role of lymphocyte migration in acute graft-versus-host disease. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2006;12:2-8.
41. Wysocki CA, Panoskaltsis-Mortari A, Blazar BR, Serody JS. Leukocyte migration and graft-versus-host disease. *Blood*. 2005;105:4191-9.
42. Nassereddine S, Rafei H, Elbahesh E, Tabbara I. Acute graft versus host disease: a comprehensive review. *Anticancer research*. 2017;37:1547-55.
43. Morris GP, Uy GL, Donermeyer D, DiPersio JF, Allen PM. Dual receptor T cells mediate pathologic alloreactivity in patients with acute graft-versus-host disease. *Science translational medicine*. 2013;5:188ra74-ra74.
44. Teshima T, Reddy P, Zeiser R. Reprint of: acute graft-versus-host disease: novel biological insights. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2016;22:S3-S8.
45. Cooke KR, Luznik L, Sarantopoulos S, et al. The Biology of Chronic Graft-versus-Host Disease: A Task Force Report from the National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2017;23:211-34.
46. Cooke KR, Luznik L, Sarantopoulos S, et al. The biology of chronic graft-versus-host disease: a task force report from the National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2017;23:211-34.
47. Hamilton BK. Updates in chronic graft-versus-host disease. *Hematology*. 2021;2021:648-54.
48. MacDonald KP, Hill GR, Blazar BR. Chronic graft-versus-host disease: biological insights from preclinical and clinical studies. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2017;129:13-21.

49. Alexander KA, Flynn R, Lineburg KE, et al. CSF-1-dependant donor-derived macrophages mediate chronic graft-versus-host disease. *The Journal of clinical investigation*. 2014;124:4266-80.
50. Dignan FL, Clark A, Amrolia P, et al. Diagnosis and management of acute graft-versus-host disease. *British journal of haematology*. 2012;158:30-45.
51. Goker H, Haznedaroglu IC, Chao NJ. Acute graft-vs-host disease: pathobiology and management. *Experimental hematology*. 2001;29:259-77.
52. Kitamura K, Asada H, Iida H, et al. Relationship among human herpesvirus 6 reactivation, serum interleukin 10 levels, and rash/graft-versus-host disease after allogeneic stem cell transplantation. *J Am Acad Dermatol*. 2008;58:802-9.
53. KESİKLİ SA. GRAFT-versus-HOST HASTALIĞININ FİZYOPATOLOJİSİ. *TÜRK HEMATOLOJİ DERNEĞİ*. 2011:127.
54. Kreisel W, Dahlberg M, Bertz H, et al. Endoscopic diagnosis of acute intestinal GVHD following allogeneic hematopoietic SCT: a retrospective analysis in 175 patients. *Bone Marrow Transplant*. 2012;47:430-8.
55. Aslanian H, Chander B, Robert M, et al. Prospective evaluation of acute graft-versus-host disease. *Dig Dis Sci*. 2012;57:720-5.
56. Matsukuma KE, Wei D, Sun K, Ramsamooj R, Chen M. Diagnosis and differential diagnosis of hepatic graft versus host disease (GVHD). *Journal of gastrointestinal oncology*. 2016;7:S21.
57. Saito T, Shinagawa K, Takenaka K, et al. Ocular manifestation of acute graft-versus-host disease after allogeneic peripheral blood stem cell transplantation. *International journal of hematology*. 2002;75:332-4.
58. Zeiser R, Teshima T. Nonclassical manifestations of acute GVHD. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2021;138:2165-72.
59. Varelias A, Gartlan KH, Kreijveld E, et al. Lung parenchyma-derived IL-6 promotes IL-17A-dependent acute lung injury after allogeneic stem cell transplantation. *Blood*. 2015;125:2435-44.
60. Rowlings PA, Przepiorka D, Klein JP, et al. IBMTR Severity Index for grading acute graft-versus-host disease: retrospective comparison with Glucksberg grade. *Br J Haematol*. 1997;97:855-64.

61. Lee SJ, Vogelsang G, Flowers ME. Chronic graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2003;9:215-33.
62. Filipovich AH, Weisdorf D, Pavletic S, 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;11:945-56.
63. Bhushan V, Collins RH, Jr. Chronic graft-vs-host disease. *Jama.* 2003;290:2599-603.
64. Jagasia MH, Greinix HT, Arora M, et al. National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: I. The 2014 Diagnosis and Staging Working Group report. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2015;21:389-401.e1.
65. Jacobsohn DA, Kurland BF, Pidala J, et al. Correlation between NIH composite skin score, patient-reported skin score, and outcome: results from the Chronic GVHD Consortium. *Blood.* 2012;120:2545-52; quiz 774.
66. Inamoto Y, Chai X, Kurland BF, et al. Validation of measurement scales in ocular graft-versus-host disease. *Ophthalmology.* 2012;119:487-93.
67. Hirsch P, Leclerc M, Rybojad M, et al. Female genital chronic graft-versus-host disease: importance of early diagnosis to avoid severe complications. *Transplantation.* 2012;93:1265-9.
68. Brook OR, Mullan CP, Mendiratta-Lala M, et al. Pancreatic atrophy in patients with chronic graft-versus-host disease. *Abdominal imaging.* 2014;39:342-7.
69. Hildebrandt GC, Fazekas T, Lawitschka A, et al. Diagnosis and treatment of pulmonary chronic GVHD: report from the consensus conference on clinical practice in chronic GVHD. *Bone Marrow Transplant.* 2011;46:1283-95.
70. Williams KM, Chien JW, Gladwin MT, Pavletic SZ. Bronchiolitis obliterans after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Jama.* 2009;302:306-14.
71. Hildebrandt G, Fazekas T, Lawitschka A, et al. Diagnosis and treatment of pulmonary chronic GVHD: report from the consensus conference on clinical practice in chronic GVHD. *Bone marrow transplantation.* 2011;46:1283-95.
72. Grauer O, Wolff D, Bertz H, et al. Neurological manifestations of chronic graft-versus-host disease after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation: report

- from the Consensus Conference on Clinical Practice in chronic graft-versus-host disease. *Brain*. 2010;133:2852-65.
73. Stevens AM, Sullivan KM, Nelson JL. Polymyositis as a manifestation of chronic graft-versus-host disease. *Rheumatology (Oxford)*. 2003;42:34-9.
  74. Khoury HJ, Wang T, Hemmer MT, et al. Improved survival after acute graft-versus-host disease diagnosis in the modern era. *haematologica*. 2017;102:958.
  75. Zeiser R, Blazar BR. Acute graft-versus-host disease—biologic process, prevention, and therapy. *New England Journal of Medicine*. 2017;377:2167-79.
  76. Storb R, Deeg HJ, Whitehead J, et al. Methotrexate and cyclosporine compared with cyclosporine alone for prophylaxis of acute graft versus host disease after marrow transplantation for leukemia. *New England Journal of Medicine*. 1986;314:729-35.
  77. Martinez-Cibrian N, Zeiser R, Perez-Simon JA. Graft-versus-host disease prophylaxis: Pathophysiology-based review on current approaches and future directions. *Blood Rev*. 2021;48:100792.
  78. 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;18:1126-36.
  79. Wachsmuth LP, Patterson MT, Eckhaus MA, Venzon DJ, Gress RE, Kanakry CG. Post-transplantation cyclophosphamide prevents graft-versus-host disease by inducing alloreactive T cell dysfunction and suppression. *J Clin Invest*. 2019;129:2357-73.
  80. Kanakry CG, Ganguly S, Zahurak M, et al. Aldehyde dehydrogenase expression drives human regulatory T cell resistance to posttransplantation cyclophosphamide. *Sci Transl Med*. 2013;5:211ra157.
  81. Pasquini MC, Devine S, Mendizabal A, et al. Comparative outcomes of donor graft CD34+ selection and immune suppressive therapy as graft-versus-host disease prophylaxis for patients with acute myeloid leukemia in complete remission undergoing HLA-matched sibling allogeneic hematopoietic cell transplantation. *J Clin Oncol*. 2012;30:3194-201.

82. Bacigalupo A, Milone G, Cupri A, et al. Steroid treatment of acute graft-versus-host disease grade I: a randomized trial. *Haematologica*. 2017;102:2125-33.
83. Penack O, Marchetti M, Ruutu T, et al. Prophylaxis and management of graft versus host disease after stem-cell transplantation for haematological malignancies: updated consensus recommendations of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *Lancet Haematol*. 2020;7:e157-e67.
84. Sahin U, Toprak SK, Atilla PA, Atilla E, Demirer T. An overview of infectious complications after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *J Infect Chemother*. 2016;22:505-14.
85. Gupta M, Shorman M. Cytomegalovirus. *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing  
Copyright © 2022, StatPearls Publishing LLC.; 2022.
86. Pinto M, Dobson S. BK and JC virus: a review. *J Infect*. 2014;68 Suppl 1:S2-8.
87. Lerolle N, Raffoux E, Socie G, et al. Breakthrough invasive fungal disease in patients receiving posaconazole primary prophylaxis: a 4-year study. *Clin Microbiol Infect*. 2014;20:O952-9.
88. Enoch DA, Yang H, Aliyu SH, Micallef C. The Changing Epidemiology of Invasive Fungal Infections. *Methods Mol Biol*. 2017;1508:17-65.
89. De Pauw B, Walsh TJ, Donnelly JP, et al. Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. *Clin Infect Dis*. 2008;46:1813-21.
90. Girmenia C, Barosi G, Piciocchi A, et al. Primary prophylaxis of invasive fungal diseases in allogeneic stem cell transplantation: revised recommendations from a consensus process by Gruppo Italiano Trapianto Midollo Osseo (GITMO). *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2014;20:1080-8.
91. Tacke D, Buchheidt D, Karthaus M, et al. Primary prophylaxis of invasive fungal infections in patients with haematologic malignancies. 2014 update of the recommendations of the Infectious Diseases Working Party of the German Society for Haematology and Oncology. *Ann Hematol*. 2014;93:1449-56.

92. Uzun O, Anaissie EJ. Antifungal prophylaxis in patients with hematologic malignancies: a reappraisal [see comments]1995.
93. Chen L, Krekels EHJ, Verweij PE, Buil JB, Knibbe CAJ, Brüggemann RJM. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Posaconazole. *Drugs*. 2020;80:671-95.
94. Hof H. A new, broad-spectrum azole antifungal: posaconazole--mechanisms of action and resistance, spectrum of activity. *Mycoses*. 2006;49 Suppl 1:2-6.
95. Jacinto PL, Chandrasekar P. Safety of posaconazole. *Expert opinion on drug safety*. 2013;12:265-74.
96. Pagano L, Caira M. The role of primary antifungal prophylaxis in patients with haematological malignancies. *Clin Microbiol Infect*. 2014;20 Suppl 6:19-26.
97. Coussement J, Lindsay J, Teh BW, Slavin M. Choice and duration of antifungal prophylaxis and treatment in high-risk haematology patients. *Curr Opin Infect Dis*. 2021;34:297-306.
98. Ullmann AJ, Lipton JH, Vesole DH, et al. Posaconazole or fluconazole for prophylaxis in severe graft-versus-host disease. *N Engl J Med*. 2007;356:335-47.
99. Chou LS, Lewis RE, Ippoliti C, Champlin RE, Kontoyiannis DP. Caspofungin as primary antifungal prophylaxis in stem cell transplant recipients. *Pharmacotherapy*. 2007;27:1644-50.
100. Miceli MH, Perissinotti AJ, Kauffman CA, Couriel DR. Serum posaconazole levels among haematological cancer patients taking extended release tablets is affected by body weight and diarrhoea: single centre retrospective analysis. *Mycoses*. 2015;58:432-6.
101. Martin PJ, Schoch G, Fisher L, et al. A retrospective analysis of therapy for acute graft-versus-host disease: initial treatment1990.
102. Jenks JD, Cornely OA, Chen SC, Thompson GR, 3rd, Hoenigl M. Breakthrough invasive fungal infections: Who is at risk? *Mycoses*. 2020;63:1021-32.
103. Oh J, Kang CI, Kim SH, et al. Antifungal prophylaxis with posaconazole tablet and oral suspension in patients with haematologic malignancy: Therapeutic drug monitoring, efficacy and risk factors for the suboptimal level. *Mycoses*. 2020;63:89-94.

104. Fioriti D, Degener A, Mischitelli M, et al. BKV infection and hemorrhagic cystitis after allogeneic bone marrow transplant. *International Journal of Immunopathology and Pharmacology*. 2005;18:309-16.
105. O'Donnell PH, Swanson K, Josephson MA, et al. BK virus infection is associated with hematuria and renal impairment in recipients of allogeneic hematopoietic stem cell transplants. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2009;15:1038-48.e1.
106. Bogdanovic G, Priftakis P, Giraud G, et al. Association between a high BK virus load in urine samples of patients with graft-versus-host disease and development of hemorrhagic cystitis after hematopoietic stem cell transplantation. *Journal of clinical microbiology*. 2004;42:5394-6.
107. Cantoni N, Hirsch HH, Khanna N, et al. Evidence for a bidirectional relationship between cytomegalovirus replication and acute graft-versus-host disease. *Biology of blood and marrow transplantation*. 2010;16:1309-14.
108. Gor D, Sabin C, Prentice HG, et al. Longitudinal fluctuations in cytomegalovirus load in bone marrow transplant patients: relationship between peak virus load, donor/recipient serostatus, acute GVHD and CMV disease. *Bone Marrow Transplant*. 1998;21:597-605.
109. Yeh T-J, Yang C-I, Huang C-T, et al. Revisit of the Association between Cytomegalovirus Infection and Invasive Fungal Infection after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Real-World Analysis from a High CMV Seroprevalence Area. *Journal of Fungi*. 2022;8:408.
110. Matsukuma KE, Wei D, Sun K, Ramsamooj R, Chen M. Diagnosis and differential diagnosis of hepatic graft versus host disease (GVHD). *J Gastrointest Oncol*. 2016;7:S21-31.
111. Li S, Gu J, Nan W, et al. Procalcitonin and C-reactive protein predict infection in hematopoietic stem cell transplantation patients. *Leuk Res*. 2021;105:106574.
112. Tang JH, Gao DP, Zou PF. Comparison of serum PCT and CRP levels in patients infected by different pathogenic microorganisms: a systematic review and meta-analysis. *Braz J Med Biol Res*. 2018;51:e6783.

**T.C.**  
**ERCIYES ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA**

**Dr. Ayşe Adile ÖKTEM'e ait "Allogeneik Kök Hücre Nakli Sonrası Graft Versus Host Hastalığı Gelişen Hastalarda Posakonazol Tedavisinin Antifungal Etkinliği"** adlı çalışma jürimiz tarafından **İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda** Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.



Tarih:

İmza

Başkan : .....

Üye : .....

Üye : .....