



T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

ALLOJENİK HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE NAKLİ YAPILAN
ÇOCUKLARDA GRAFT VERSUS HOST HASTALIĞI'NIN
RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Merve TELLİOĞLU SARIASLAN

KAYSERİ 2023



T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

ALLOJENİK HEMATOPOİETİK KÖK HÜCRE NAKLİ YAPILAN
ÇOCUKLARDA GRAFT VERSUS HOST HASTALIĞI'NIN
RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Merve TELLİOĞLU SARIASLAN

Danışman

Prof. Dr. Musa KARAKÜKÇÜ

KAYSERİ-2023

TEŞEKKÜR

Tez yazım sürecimin her aşamasında akademik bakış açısı, bilgi ve birikimi ile yanımda olan tez danışman hocam Prof.Dr. Musa KARAKÜKÇÜ'ye,

Bu süreçte benden vaktini ve yardımlarını esirgemeyen, çocuklara olan şevkat ve sevgisini, hastalara yaklaşımını ve çalışma disiplini örnek aldığım hocam Doç.Dr. Ebru YILMAZ'a,

Pediatric uzmanlığı eğitim sürecimde mesleki ve kişisel gelişimime katkı sağlayan, bu süreçte beni başasistanlığa layık gören hocam Prof.Dr. Duran ASLAN başta olmak üzere birlikte çalışmaktan onur duyduğum tüm kıymetli hocalarıma,

Hasta verilerine ulaşmamda ve istatistik konularında bana yardımcı olan Koray DÖRTERLER, Leyla ATASEVEN ve Büşra GÜNAY ŞENER'e,

Zorlu asistanlık sürecimde omuz omuza çalıştığım, yol göstericilikleri ve yardımları için güzel kalpli Babek ABBASOV, Ayşegül ŞAHİN ve diğer uzman hekim abi, ablalarım, eşkıdem dostlarıma, kardeşim gibi gördüğüm Fatma GÜZEL SOLAK, Nurettin SOLAK ve tüm asistan hekim arkadaşlarıma, hemşire ve sağlık personeli ekip arkadaşlarıma, Fikirleriyle daima yolumu aydınlatan, bana öğrettikleriyle beni hem bu günümü hem de geleceğe hazırlayan canım babam Arif TELLİOĞLU'na, hiçbir konuda benden desteğini esirgemeyen annem Hülya TELLİOĞLU'na ve ablaları olmaktan gurur duyduğum kardeşlerim Halil TELLİOĞLU ve Yılmaz TELLİOĞLU'na,

Karşıma çıkan her zorluğu göğsünde yumuşatarak işimi kolaylaştıran, varlığından güç aldığım sevgili eşim Ahmet Yesevi SARIASLAN ve benim de ikinci ailem olan değerli ailesine,

Ayrıca varlıkları ve masumiyetleri ile evreni güzelleştiren tüm çocuklara sonsuz sevgiler ve teşekkürler...

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	vi
ABSTRACT.....	xii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Hematopoetik Kök Hücrelerin Genel Özellikleri	2
2.1.1. Hematopoetik Kök Hücre Nakli Tarihçesi.....	4
2.1.2. Çocuklarda Hematopoetik Kök Hücre Nakli Endikasyonları	5
2.1.3. Hematopoetik Kök Hücre Nakli Sınıflandırılması	5
2.1.3.1. Hematopoetik Kök Hücre Kaynakları.....	5
2.1.3.2. Kemik İliği Kaynaklı Kök Hücre Nakli	6
2.1.3.3. Periferik Kan Kaynaklı Kök Hücre Nakli	7
2.1.3.4. Kordon Kanı Kaynaklı Kök Hücre Nakli	8
2.1.3.5. Donör Tipine Göre Hematopoetik Kök Hücre Nakli	9
2.1.3.5.1. Otolog Kök Hücre Nakli	9
2.1.3.5.2. Allojenik Kök Hücre Nakli	9
2.1.3.5.2.1. HLA ve Verici Seçimi	9
2.1.3.5.2.2. MHC Moleküllerinin Kanserdeki Önemi	10
2.1.3.5.2.3. MHC Moleküllerinin Transplantasyonundaki Önemi.....	11
2.1.3.5.2.4. Graft Versus Lösemi veya Graft Versus Tümör Etkisi	11
2.1.3.5.2.5. Verici Seçimi.....	11
2.1.3.5.3. Sinjenik Kök Hücre Nakli	12
2.1.3.6. Hazırlık Rejimlerine Göre Hematopoetik Kök Hücre Nakli	12
2.1.3.6.1. Myeloablatif Hazırlama Rejimleri.....	13
2.1.3.6.2. Miyeloablatif Olmayan/ Yoğunluğu Azaltılmış Kemoterapi Hazırlama Rejimleri	14
2.1.4. Engraftman.....	15
2.1.4.1. Engraftmana etki eden faktörler.....	16
2.1.5. Kimerizm	17
2.1.6. Hematopoetik Kök Hücre Nakli Komplikasyonları	18
2.1.6.1. Graft Versus Host Hastalığı.....	18

2.1.6.1.1. Akut Graft Versus Host Hastalığı.....	22
2.1.6.1.1.1. Patofizyoloji.....	23
2.1.6.1.1.2. Klinik Bulgular.....	24
2.1.6.1.1.2.1. Deri ve Mukoza Bulguları	24
2.1.6.1.1.2.2. Karaciğer Bulguları	24
2.1.6.1.1.2.3. Gastrointestinal Sistem Bulguları.....	25
2.1.6.1.1.3. Klinik Evreleme.....	25
2.1.6.1.1.4. Akut Graft Versus Host Hastalığın'da Histopatolojik Bulgular	27
2.1.6.1.1.5. Akut Graft Versus Host Hastalığı Profilaksisi.....	27
2.1.6.1.1.6. Akut Graft Versus Host Hastalığı Tedavisi	28
2.1.6.1.2. Kronik Graft Versus Host Hastalığı.....	29
2.1.6.1.2.1. Patofizyoloji.....	29
2.1.6.1.2.2. Klinik Bulgular.....	31
2.1.6.1.2.3. Klinik Evreleme	35
2.1.6.1.2.5. Kronik Graft Versus Host Hastalığı Tedavisi	37
2.1.6.2. Enfeksiyonlar	38
2.1.6.3. Graft Yetmezliği	38
2.1.6.4. Diğer Komplikasyonlar	39
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	40
3.1. Hastalar.....	40
3.2. İstatistiksel Analizler.....	41
4. BULGULAR.....	42
5. TARTIŞMA	64
6. SONUÇLAR	74
KAYNAKÇA.....	78

KISALTMALAR

AA	: Aplastik Anemi
ALL	: Akut Lenfoblastik Lösemi
AML	: Akut Myeloid Lösemi
ATG	: Anti Timosit Globulin
BU	: Busulfan
CY	: Siklofosfamid
CMV	: Sitomegalovirüs
DLI	: Donör Lenfosit İnfüzyonu
DNA	: Deoksiribo Nükleik Asit
EBV	: Epstein-Barr Virus
EBMT	: Avrupa Kan ve Kemik İliği Nakli Derneği
ECP	: Ekstrakorporeal Fotoferez
FLU	: Fludarabin
G-CSF	: Granülosit Stimule Edici Faktör
GVHH	: Graft Versus Host Hastalığı
GİS	: Gastrointestinal Sistem
GVL	: Graft Versus Lösemi
HLA	: Human Lökosit Antijen
HKH	: Hematopoetik Kök Hücre
HKHN	: Hematopoetik Kök Hücre Nakli
HL	: Hodgkin Lenfoma
KLL	: Kronik Lenfoblastik Lösemi
KML	: Kronik Myeloid Lösemi
MK	: Miks Kimerizm
MHC	: Majör Histokompatibilite Kompleksi
MDS	: Myelodisplastik Sendrom
MNH	: Mononükleer Hücre
MSH	: Mezenkimal Kök Hücre

MTX	: Metotreksat
NIH	: National Institutes of Health
NHL	: Non-Hodgkin Lenfoma
PCR	: Polimeraz Zincirleme Reaksiyonu
TVI	: Total Vücut Işınlaması
TK	: Tam Kimerizm
VOH	: Veno-okluzif Hastalık



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.	Hematopoetik Kök Hücreler.....	3
Şekil 2.	MHC-HLA Kompleksi.....	10
Şekil 3.	Kronik Graft Versus Host Hastalığı Patofizyolojisi	31
Şekil 4.	Allojenik Hematopoetik Kök Hücre Nakli Yapılan Hasta Sayılarının Yıllara Göre Dağılımı	42
Şekil 5.	Allojenik Hematopoetik Kök Hücre Nakli Yapılan Hasta Sayılarının Cinsiyet Dağılımı.....	43
Şekil 6.	Allojenik Hematopoetik Kök Hücre Nakli Yapılan Hastalarda Tanıların Dağılımı.....	44
Şekil 7.	Allojenik Hematopoetik Kök Hücre Nakli Sonrası Graft Versus Host Hastalığı Gelişen Hastalarda Steroid Tedavi Cevabı Dağılımı	62
Şekil 8.	Allojenik Hematopoetik Kök Hücre Nakli Sonrası Ölen Hastaların Ölüm Nedeni Dağılımı.....	63

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1.	Allojenik HKHN Komplikasyonlar	19
Tablo 2.	Akut ve Kronik GVHH Risk Faktörleri	21
Tablo 3.	Akut ve Kronik GVHH Kategorileri.....	22
Tablo 4.	Akut GVHH Sınıflandırması	22
Tablo 5.	Akut GVHH Modifiye Glucksbeerg Evrelemesi	26
Tablo 6.	Akut GVHH Total Skor Hesaplanması	27
Tablo 7.	Steroid Dirençli Akut GVHH’de Kullanılan Terapötik Ajanlar	29
Tablo 8.	Kronik GVHH’de Organ Sistemlerinin Klinik Skorlaması.....	36
Tablo 9.	Kutanöz Kronik GVHH’nin Klinik Skorlaması	36
Tablo 10.	Allojenik HKHN Yapılan Hasta Sayılarının Verici Tipine Göre Hasta Sayısı Dağılımı.....	45
Tablo 11.	Allojenik HKHN Yapılan Hastaların GVHH Tipine Göre Hasta Sayısı Dağılımı.....	45
Tablo 12.	Allojenik HKHN Yapılan Hastalarda Akut/Kronik GVHH Gelişme Günü Dağılımı.....	46
Tablo 13.	Allojenik HKHN Yapılan Hastalarda Verici Tipine Göre GVHH Gelişme Durumu Dağılımı	47
Tablo 14.	Allojenik HKHN Yapılan Hastalarda Verici Tipine Göre GVHH Tipi Dağılımı.....	48
Tablo 15.	Allojenik HKHN Yapılan Hastalarda Verici Tipine Göre GVHH Durumu Kıyaslaması 1.....	49
Tablo 16.	Allojenik HKHN Yapılan Hastalarda Verici Tipine Göre GVHH Durumu Kıyaslaması 2.....	49
Tablo 17.	Haploidentik Nakil Yapılan Hastalarda Anne-Baba Vericisi İle GVHH Durumu Dağılımı	50
Tablo 18.	Tam Uyumlu Akraba Vericiden Yapılan Nakillerde Kan Grubu Uyumu İle GVHH Gelişme Dağılımı	52
Tablo 19.	Haploidentik Nakillerde Kan Grubu Uyumu ile GVHH Gelişme Dağılımı	52
Tablo 20.	Allojenik HKHN Yapılan Hastalarda Nakil Sayısı ile GVHH Durumu Dağılımı.....	53

Tablo 21. Allojenik HKHN Yapılan Hastalarda Kök Hücre Kaynağı ile GVHH Durumu Dağılımı.....	54
Tablo 22. Verici Tipi MSD Olan Hastalarda Nakledilen Kök Hücre ile GVHH Durumu Dağılımı.....	55
Tablo 23. Verici Tipi MUD Olan Hastalarda Nakledilen Kök Hücre ile GVHH Durumu Dağılımı.....	56
Tablo 24. Haploidentik Nakil Yapılan Hastalarda Nakledilen Kök Hücre ile GVHH Durumu Dağılımı	57



ALLOJENİK HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE NAKLİ YAPILAN ÇOCUKLARDA GREFT VERSUS HOST HASTALIĞI'NIN RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ

ÖZET

Giriş ve Amaç:

Allojenik hematopoetik kök hücre nakli (HKHN) birçok hastalıkta tedavi protokolünün bir parçası veya tek tedavi yöntemi olmakla birlikte nakil sonrasında ciddi mortalite ve morbiditeye neden olan komplikasyonlar da gelişebilmektedir. Akut ve kronik graft versus host hastalığı (GVHH), çocuklarda HKHN sonrası görülen en önemli komplikasyonlardan biridir. Çocuklarda gelişen GVHH özelliklerine odaklanmak ve bu karmaşık hastalık hakkında hem bilinenleri hem de henüz anlaşılmayanları vurgulamak için yaptığımız çalışmada allojenik HKHN yapılan çocuklarda GVHH gelişimini, görülme sıklığını, risk faktörlerini, GVHH'nin mortalite ve morbidite üzerine etkisini, önlenmesi, tedavisi ve tedaviye yanıtlarını belirlemeyi amaçlayarak bu sayede literatüre katkıda bulunulması hedeflenmiştir.

Materyal ve Metod:

Çalışmamızda Kayseri Erciyes Üniversitesi Çocuk Hematoloji-Onkoloji ve Kemik İliği Nakli Merkezi'nde Ocak 2011 ile Haziran 2022 aralığında allojenik hematopoetik kök hücre nakli yapılmış çocukların verileri geriye dönük olarak değerlendirildi. Çalışmaya verilerine ulaşılabilen 0-18 yaş aralığındaki 392 hasta dahil edildi. Çalışmamızda elde edilen verilerin istatistiksel analizi SPSS versiyon 22.0 kullanılarak yapıldı.

Bulgular:

Çalışmaya dahil edilen allojenik HCT'nin 392 hastanın 231'ini (%58,9) erkek, 161'ini (%41,1) kadın hastalar oluşturmaktaydı. Hastaların yaklaşık %60'ına malign olmayan hastalık, %40'ına malign hastalık nedeniyle nakil yapıldı. Malign olmayan hastalıklar arasında en sık primer immun yetmezlikler (%25,8), malign hastalıklardan en sık ALL (%19,9), ikinci sıklıkla AML (%14,5) nakil endikasyonuydu. Hastaların HLA uyum durumu ve verici yakınlığına göre nakil tipi belirlendi. Buna göre hastalara 147'sinin %37,5 oranla en sık tam uyumlu kardeş vericiden (MSD) nakil yapıldığı görüldü. 392

hastanın 125'inde (%31,9) GVHH saptanırken, 267 (%68,1) hastada GVHH görülmedi. GVHD gelişen 125 hastanın 76'sında (%19,4) klasik akut GVHH, 11'inde (%2,8) dirençli,tekrarlayıcı veya geç başlangıçlı akut GVHH, 29'unda (%7,4) klasik kronik GVHH gelişti. 9 (%2,2) hastada ise overlap sendrom görüldü. Klasik akut GVHH, dirençli,tekrarlayıcı veya geç başlangıçlı akut GVHH ve overlap sendrom gelişen toplam 96 (%24,4) hastanın 44'ünde (%11,2) evre 1, 52'sinde (%13,2) evre 2-4 GVHH görüldü. Bu hastaların 76'sında (%19,3) cilt GVHH, 19'unda (%4,8) karaciğer GVHH, 29'unda (%7,4) GİS GVHH saptandı. Klasik kronik GVHH gelişen 29 (%7,4) hastanın 24'u (%6,1) hafif, 2'si (%0,5) orta, 3'ü (%0,8) ağır şiddetteydi. Klasik kronik GVHH tanısı alan 29 (%7,4) hastanın 17'sinde (%4,3) cilt, 11'inde (%2,8) karaciğer, 5'inde (%1,3) GİS tutulumu olduğu tespit edildi. Hastaların 8'inde (%2) ise diğer organ sistemlerini (göz, eklem, akciğer) tutan kronik GVHH saptandı. Nakil tipine göre GVHH gelişimi durumuna bakıldığında tam uyumlu kardeş vericiden (MSD) nakil yapılan 147 hastanın 22'sinde (%15) GVHH saptanırken, 9/10 HLA uyumlu akraba dışı vericiden (MMUD) yapılan 12 naklin 7'sinde (%58,3) GVHH saptandı. Verici tipine göre GVHH gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğu görüldü ($p<0.05$). Nakil yapılan hastalarda alıcı-verici cinsiyet ilişkisine bakıldı. Alıcı-verici cinsiyet uyumsuzluğu ile GVHH durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p>0.05$). Nakillerin %42'si ABO uyumsuz vericiden yapıldı. ABO uyumsuz nakillerin %13'ünde çift taraflı ABO uyumsuzluğu vardı. GVHH gelişimi açısından kan grubu uyumlu ve uyumsuz hasta grupları karşılaştırıldığında aralarında anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$). Çalışmamıza alınan hastaların %85.1'ine bir nakil, %12,9'una 2 nakil, %1,6'sına 3 nakil yapıldığı görüldü. Hastalara yapılan nakil sayısı arttıkça hastada GVHH gelişme riskinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış tespit edildi ($p<0.05$). Hastaların %81'ine kemik iliğinden, %16'sına periferik kandan, %3'üne umbilikal kord kanından nakil yapıldı. Periferik kan kaynaklı kök hücre nakli yapılan hastalarda GVHH gelişme oranı kemik iliği ve kordon kaynaklı kök hücre nakillerine göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde yüksek saptandı ($p<0.05$). Allojenik HKHN yapılan 392 çocuk hastanın %18,5'inde engraftman sendromu görüldü. Engraftman sendromu gelişimi ile GVHH arasında istatistiksel bir ilişki saptanmadı. DLI yapılan hastaların %24'ünde GVHH geliştiği tespit edildi. Buna göre DLI kullanımı ile GVHH gelişimi arasında literatürle uyumlu olarak ilişki saptandı. ($p<0.05$). Haploidentik nakil yapılan 96 çocuk hastanın

nakil günü mutlak nötrofil sayısı GVHH gelişmeyenlerde 280/mikrolitre iken GVHH gelişenlerde 40/mikrolitre olarak tespit edildi. Nakil günü mutlak nötrofil sayısı yüksek olanlarda GVHH gelişme riskinin az olması istatistiksel anlamlı olarak gösterildi. Çalışmamızda hastaların %52'sinde CMV-PCR pozitifliği saptandı. CMV-PCR pozitif olan 197 hastanın %27,9'unda GVHH gelişmiş olup, CMV-PCR pozitifliğinin GVHH'ı arttırdığı istatistiksel olarak tespit edildi ($p<0.05$). Mevcut çalışmamızda hastaların %10'unda EBV-PCR pozitifliği saptandı. EBV PCR pozitifliği olan hastaların %42'sinde GVHH gelişmiş olup EBV-PCR pozitifliği ile GVHH gelişiminin istatistiksel olarak ilişkili olduğu görüldü ($p<0.05$). Çalışmamızda tam uyumlu kardeş vericiden yapılan nakillerin %12,9'una, haploidentik nakillerin %40,7'sına myeloablatif olmayan rejim uygulandı. Myeloablatif olmayan rejim ile myeloablatif rejim uygulanan hasta grupları arasında GVHH gelişimi açısından istatistiksel olarak fark saptanmadı. GVHH gelişen hastaların %47'si steroid tedavisine yanıt verdi. %52'sinde ikinci basamak tedavi ihtiyacı oldu. Allojenik HKHN sonrası ölüm oranı %11,5 olup en sık ölüm nedeni solunum yetmezliği ikinci sıklıkla da ağır akciğer enfeksiyonlarıydı. GVHH gelişen hastaların ölüm oranı ise %16,9'du. GVHH ile sağkalım arasında istatistiksel olarak fark saptanmadı.

Sonuç:

Çalışmamızda allojenik hematopoetik kök hücre nakli (HKHN) yapılmış çocuk hastalarda HLA uyumsuzluğu ,akraba dışı verici, nakil sayısı artışı, periferik kan kaynaklı kök hücre nakli, donör lenfosit infüzyonu yapılması, nakil sonrası CMV-PCR pozitifliği ve EBV-PCR pozitifliğinin literatürle uyumlu olarak GVHH gelişme riskini arttırdığı, haploidentik nakil yapılan hastalarda nakil günü mutlak nötrofil sayısı yüksekliğinin GVHH gelişme riskini azalttığı istatistiksel açıdan anlamlı olarak saptandı. Alıcı-verici cinsiyet uyumsuzluğu, ABO uyumsuzluğu ve nakil sonrası Adenovirus PCR pozitifliği ile GVHH arasında istatistiksel açıdan anlamlı ilişki saptanmadı.

Anahtar Kelimeler: Allojenik Hematopoetik Kök Hücre Nakli, Graft Versus Host Hastalığı, Risk Faktörleri

RETROSPECTIVE EVALUATION OF GRAFT VERSUS HOST DISEASE IN CHILDREN WITH ALLOGENEIC HEMATOPOIETHIC STEM CELL TRANSPLANTATION

ABSTRACT

Introduction and purpose:

Although allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) is part of the treatment protocol or the only treatment method in many diseases, complications that cause serious mortality and morbidity may develop after transplantation. Acute and chronic graft versus host disease (GVHD) is one of the most important complications after HSCT in children. In our study to focus on the features of GVHD in children and to emphasize both what is known and what is not yet understood about this complex disease, we aimed to determine the development of GVHD, its incidence, risk factors, the effect of GVHD on mortality and morbidity, prevention, treatment and treatment responses in children who underwent allogeneic HSCT. In this way, it is aimed to contribute to the literature.

Material and Method:

In our study, the data of children who underwent allogeneic hematopoietic stem cell transplantation between January 2011 and June 2022 in Kayseri Erciyes University Pediatric Hematology-Oncology and Bone Marrow Transplantation Center were evaluated retrospectively. A total of 392 patients aged 0-18 years, whose data could be accessed, were included in the study. Statistical analysis of the data obtained in our study was performed using SPSS version 22.0.

Results:

Of the 392 patients with allogeneic HCT included in the study, 231 (58.9%) were male and 161 (41.1%) were female. Approximately 60% of the patients were transplanted for non-malignant disease and 40% for malignant disease. Among the non-malignant diseases, primary immune deficiencies were the most common (25.8%), the most common malignant disease was ALL (19.9%), and the second most common AML (14.5%) was the indication for transplantation. The type of transplantation was

determined according to the HLA compatibility status and donor proximity of the patients. Accordingly, it was seen that 147 of the patients were transplanted from a fully matched sibling donor (MSD) with a rate of 37.5%. While GVHD was detected in 125 (31.9%) of 392 patients, GVHD was not observed in 267 (68.1%) patients. Of 125 patients who developed GVHD, 76 (19.4%) developed classical acute GVHD, 11 (2.8%) developed resistant, recurrent or late-onset acute GVHD, and 29 (7.4%) classic chronic GVHD. In 9 (2.2%) patients, overlap syndrome was observed. Classic acute GVHD, resistant, recurrent or late-onset acute GVHD and overlapping syndrome developed in 44 (11.2%) of 96 (24.4%) patients, and 52 (13.2%) were grade 2-4. GVHD was seen. Skin GVHD was found in 76 (19.3%) of these patients, liver GVHD in 19 (4.8%), and GIS GVHD in 29 (7.4%). Of 29 (7.4%) patients who developed classic chronic GVHD, 24 (6.1%) were mild, 2 (0.5%) moderate, 3 (0.8%) severe. Of 29 (7.4%) patients diagnosed with classical chronic GVHD, 17 (4.3%) skin, 11 (2.8%) liver, 5 (1.3%) GIS involvement were detected. Chronic GVHD involving other organ systems (eye, joint, lung) was detected in 8 (2%) of the patients. Considering the development of GVHD by transplant type, GVHD was detected in 22 (15%) of 147 patients transplanted from a fully matched sibling donor (MSD), while 7 (58.3%) of 12 transplants from a 9/10 HLA-matched unrelated donor (MMUD) were transplanted.) GVHD was detected. There was a statistically significant relationship between the development of GVHD according to the donor type ($p < 0.05$). The relationship between donor-receiver gender was examined in transplant patients. No statistically significant relationship was found between donor-receiver gender mismatch and GVHD status ($p > 0.05$). 42% of transplants were from an ABO incompatible donor. There was bilateral ABO incompatibility in 13% of ABO incompatible transplants. When blood group compatible and incompatible patient groups were compared in terms of GVHD development, no significant difference was found between them ($p > 0.05$). It was observed that 85.1% of the patients included in our study underwent one transplant, 12.9% received 2 transplants, and 1.6% received 3 transplants. A statistically significant increase was found in the risk of developing GVHD as the number of transplants increased ($p < 0.05$). Bone marrow transplantation was performed in 81% of the patients, peripheral blood in 16%, and umbilical cord blood in 3%. The rate of GVHD development in patients who received peripheral blood stem cell transplantation was found to be statistically significantly higher than bone marrow and

cord stem cell transplants ($p<0.05$). Engraftment syndrome was seen in 18.5% of 392 pediatric patients who underwent allogeneic HSCT. No statistical correlation was found between the development of engraftment syndrome and GVHD. It was found that 24% of the patients who underwent DLI developed GVHD. Accordingly, a relationship was found between the use of DLI and the development of GVHD, consistent with the literature. ($p<0.05$). The absolute neutrophil count of 96 pediatric patients who underwent haploidentical transplantation was 280/microliter in those who did not develop GVHD, while it was 40/microliter in those who developed GVHD. The low risk of developing GVHD was shown to be statistically significant in patients with high absolute neutrophil counts on the day of transplantation. In our study, CMV-PCR positivity was found in 52% of the patients. In 27.9% of 197 patients with CMV-PCR positive GVHD developed and it was statistically determined that CMV-PCR positivity increased GVHD ($p<0.05$). In our current study, EBV-PCR positivity was detected in 10% of the patients. GVHD developed in 42% of the patients with EBV PCR positivity, and it was found that EBV-PCR positivity and the development of GVHD were statistically correlated ($p<0.05$). In our study, 12.9% of transplants from a fully matched sibling donor and 40.7% of haploidentical transplants were treated with a non-myeloablative regimen. There was no statistical difference in the development of GVHD between the patient groups treated with the non-myeloablative regimen and the myeloablative regimen. 47% of patients who developed GVHD responded to steroid therapy. Second-line treatment was required in 52% of them. The mortality rate after allogeneic HSCT was 11.5%, and the most common cause of death was respiratory failure, followed by severe lung infections. The mortality rate of patients who developed GVHD was 16.9%. There was no statistical difference between GVHD and survival.

Conclusion:

In our study, HLA incompatibility, unrelated donor, increased number of transplants, peripheral blood-derived stem cell transplantation, donor lymphocyte infusion, post-transplant CMV-PCR positivity and EBV-PCR positivity in pediatric patients who underwent allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) were found to be consistent with the literature. It was determined that the absolute neutrophil count on the day of transplantation decreased the risk of developing GVHD in patients who had

haploidentical transplantation. No statistically significant relationship was found between donor and donor gender mismatch, ABO incompatibility, and post-transplantation Adenovirus PCR positivity and GVHD.

Keywords: Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation, Graft Versus Host Disease, Risk Factors



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Allojenik hematopoetik kök hücre nakli (HKHN) hematolojik maligniteler, solid organ maligniteleri, kemik iliği yetmezlikleri, immün yetmezlikler, metabolik hastalıklar, otoimmün bozukluklar ve diğer hayatı tehdit eden birçok hastalıkta tedavi amaçlı kullanılmaktadır. Birçok hastalıkta tedavi protokolünün bir parçası veya tek tedavi yöntemi olan HKHN sonrasında ciddi mortalite ve morbiditeye neden olan komplikasyonlar da gelişebilmektedir. Akut ve kronik graft versus host hastalığı (GVHH), çocuklarda HKHN sonrasında görülen en önemli komplikasyonlardan biridir. Çocukların altta yatan hastalıkları, komorbiditeleri ve farmakokinetiği yetişkinlerden farklı olduğundan, çocuklarda GVHH'nin özellikleri ve tedaviye yanıtı yetişkinlerden farklı olabilir. Fakat çoğu GVHH literatürü yetişkin hastalara odaklanmakta ve pediatrik hastalara güvenle uygulanamamaktadır. Çocuklarda gelişen GVHH özelliklerine odaklanmak ve bu karmaşık hastalık hakkında hem bilinenleri hem de henüz anlaşılmayanları vurgulamak için yaptığımız çalışmada allojenik HKHN yapılan çocuklarda GVHH gelişimini, görülme sıklığını, risk faktörlerini, GVHH'nin mortalite ve morbidite üzerine etkisini, önlenmesi, tedavisi ve tedaviye yanıtlarını belirleyerek literatüre katkıda bulunmayı amaçladık.

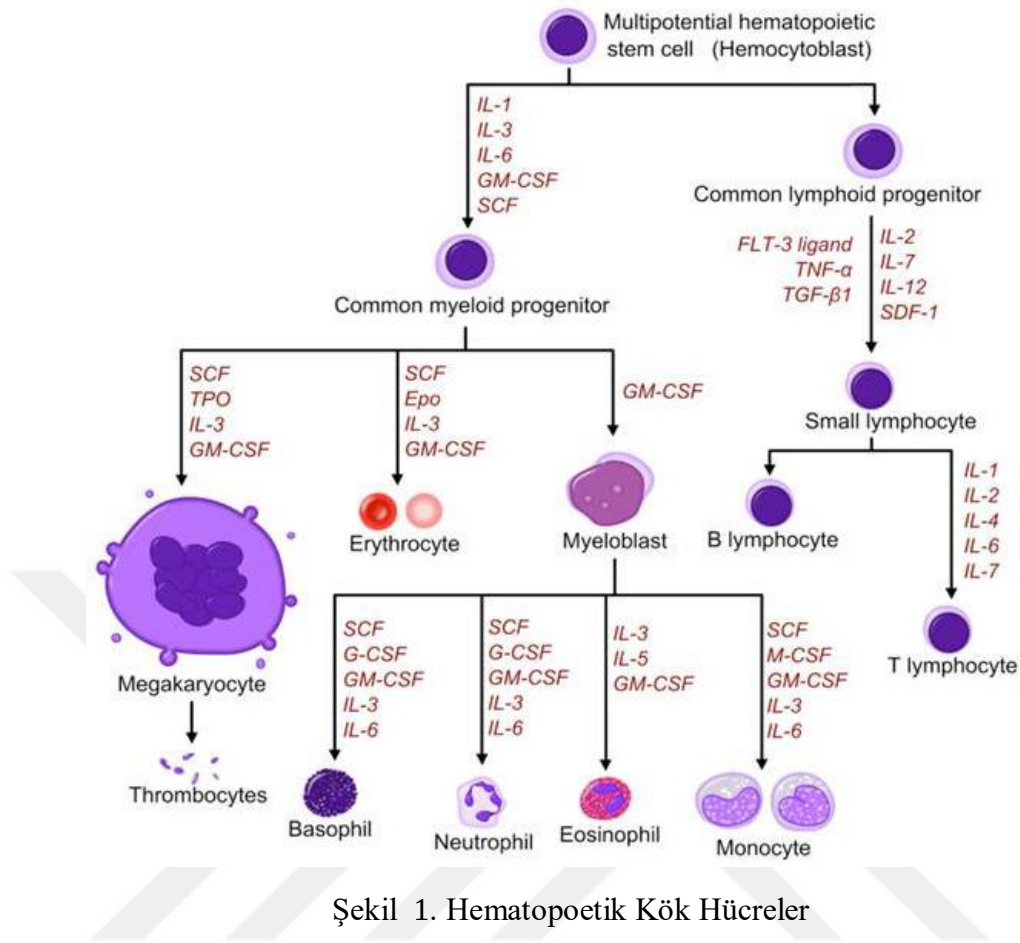
2. GENEL BİLGİLER

2.1. Hematopoetik Kök Hücrelerin Genel Özellikleri

Bölünerek veya kendini yenileyerek çeşitli hücre ve dokulara farklılaşabilme özelliğine sahip hücreler kök hücre olarak adlandırılır (1).

Embriyonal gelişim aşamasında HKH'ler ilk olarak yolk sac'dan fetal karaciğere ardından dalak ve kemik iliğine göç ederler. Birbirinden farklı görevlere sahip kan hücreleri kemik iliğinde üretilir. Kemik iliği hematopoetik, endotelyal ve mezenkimal kök hücreleri gibi çeşitli tipteki kök hücrelerini içerir. HKH'lerden kan, endotelyal kök hücrelerden vasküler sistem ve mezenkimal kök hücrelerden kemik, kıkırdak, kas, yağ ve fibroblastlar oluşur (2).

Olgun kan hücreleri "eritrositler", "trombositler" ve birbirinden farklı özelliklere sahip karışık bir hücre grubu olan "lökositler" olmak üzere üç ana gruba ayrılır. Morfolojik özellikleri ile tanınan olgun kan hücreleri, "kök hücre" ve "progenitör hücre" adı verilen hücrelerden "bölünme" ve "farklılaşma- olgunlaşma" yoluyla meydana gelirler (şekil 1) (3).



Kök hücrelerden progenitör hücreler ve onlardan da olgun hücrelerin oluşmasında birçok kontrol mekanizma rol oynar. Başlangıçta lokal kontrol mekanizmaları baskındır. Olgunlaşma ilerledikçe bunun yerine humoral regülasyon daha etkili olmaya başlar. Hücrelerin en ilkelden olguna doğru ilerledikçe proliferatif kapasiteleri giderek azalmakla birlikte bununla diferansiyasyon yetenekleri ters orantılı şekilde artmaktadır (4).

Kök hücre belirteçleri, kök hücreleri tespit etmek için kullanılan genler ve bunların protein ürünleridir. Hücrelerin dış yüzeyinde bulunan belirteçlerin çoğu, "farklılaşma kümeleri" (clusters of differentiation; CD) olarak ifade edilir ve hücre tipine özgüdür (5). HKH'lerin en önemli kök hücre belirteçlerinden birisi CD34'dür. Kemik iliği hücrelerinin %0.5-5'inde tespit edilmiştir (6).

Klinik uygulamalarda önemli bir yere sahip olan hematopoetik kök hücrelerle ilgili şimdiye kadar yapılan araştırmalar sonucu saptanan veriler, kök hücrelerin gelecekte hematolojik hastalıkların teşhis ve tedavi yöntemlerinin geliştirilmesinde ümit vaat ettiğini ve birçok açıdan daha fazla araştırılması gerektiğini göstermektedir.

"Kök hücre transplantasyonu" uygulamaları kök hücrelere olan ilginin ve bu konudaki bilgilerimizin artmasına yol açan en önemli nedenlerden biri olmuştur.

2.1.1. Hematopoetik Kök Hücre Transplantasyonu Tarihçesi

HKHN; seçilen bir donörden alınan kök hücrelerin alıcıya nakledilerek hematopoetik sistemin yeniden oluşturulması işlemidir (7).

Yapılan ilk çalışmalarda, kök hücre kaynağı olarak yalnızca kemik iliği kullanılırken, daha sonra periferik kan ve kordon kanı kök hücre kaynağı olarak kullanılmıştır. Bundan dolayı başlangıçta kemik iliği nakli olarak isimlendirilirken, artık hematopoetik kök hücre nakli şeklinde ifade edilmektedir (8).

Tarihte ilk nakil Donald E Thomas ve arkadaşları tarafından yapılmıştır. Hasta nakil sonrası kaybedilmiştir (9).

1968’de ağır kombine immün yetmezliği bulunan bir hastada ilk başarılı allojenik kemik iliği nakli Gatti ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilmiştir (8).

1978’de Prof. Dr. Korkut Özerkan öncülüğünde Hacettepe Üniversitesi’nde Türkiye’deki ilk allojenik kemik iliği nakli yapılmıştır (8).

1992 yılında Türkiye’deki ilk pediatrik kök hücre nakli Dr. Atilla Tanyeli tarafından multirelaps hodgkin lenfomalı bir hastaya yapılmıştır (8).

1996 yılında, Türkiye’deki ilk kordon kanı nakli, talasemi majorlü bir hastaya, Çukurova Üniversitesi’nde Prof. Dr. Atilla Tanyeli tarafından yapılmıştır (8).

Hematopoetik kök hücre toplama, işleme ve transplantasyonunun kalitesini arttırmak ve tüm dünyada resmi olarak kabul edilen standart bir nakil sistemi oluşturmak için 1999’da ISCT (International Society Cell Therapy)-EBMT (European Society for Blood and

Marrow Transplantation) tarafından JACİE (Joint Accreditation Committee) akreditasyon programı kurulmuştur. JACİE akreditasyonu, başvuran üniteye kurul tarafından yerinde gözlem yapılarak edinilen bilgilerin değerlendirilmesiyle gerçekleştirilir. Türkiye’de şu an için JACİE tarafından akredite edilen, ilk ve tek merkez Erciyes Üniversitesi Pediatri Kemik İliği Nakli Merkezi’dir.

2.1.2. Çocuklarda Hematopoetik Kök Hücre Transplantasyonu Endikasyonları

HKHN hematolojik malignite, immün yetersizlik, hemoglobinopati, kemik iliği yetersizlikleri, doğuştan metabolik bozukluklar gibi çocukluk çağında rastlanan birçok hastalığın tedavisinde, yaşam süresini uzatma, hayat kalitesini arttırma gibi nedenlerden dolayı tercih edilmektedir. Endikasyonlar hastalığın tipi, evresi ve önceki tedaviye yanıt gibi çok sayıda faktöre bağlıdır. Hematopoetik kök hücre nakli hastalıkların bazılarında tedavi protokollerinin bir parçası, bazılarında ise tek tedavi seçeneği olarak uygulanmaktadır.

HKHN endikasyonlarını belirlemede, “European Society for Blood and Marrow Transplantation” (EBMT), “The American Society of Blood and Marrow Transplantation” (ASBMT), “UK Paediatric BMT Group” gibi derneklerin yayınladıkları kılavuzlar kullanılmaktadır (10-12).

2.1.3. Hematopoetik Kök Hücre Nakli Sınıflandırılması

Kök hücre nakil sınıflandırılması; kök hücre kaynağına göre, donör tipine göre veya hazırlama rejimine göre yapılabilir.

2.1.3.1. Hematopoetik Kök Hücre Kaynakları

Alıcıdan toplanarak vericiye verilen hematopoetik kök hücreler; kemik iliği, kordon kanı, periferik kan olmak üzere üç kaynaktan toplanabilmektedir. Avrupa Kan ve İlik Nakli Derneği (EBMT) verilerine göre çocuklara yapılan HKHN nakillerinin; %64’ü kemik iliğinden, %30’u periferik kandan ve %6’sı kord kanından elde edilen kök hücreler ile gerçekleştirilmiştir (13).

2.1.3.2. Kemik İliği Kaynaklı Kök Hücre Nakli

Kök hücre vericisi olan donörün kemik iliğinde bulunan hematopoetik kök hücrelerin toplanarak çeşitli işlemler uygulanmasının ardından damar yolu aracılığıyla alıcı hastaya verilmesine kemik iliği nakli denir.

Kemik iliği nakli köklü, etkili ve güvenli bir yöntemdir (14).

Kemik iliğinden kök hücre toplanması uzun sürebilen ve ağrılı bir işlem olabildiği için işlem sıklıkla genel anestezi ile nadiren de lokal anestezi altında yapılır. Anestezi tipinin seçimi, çoğunlukla donör ve anesteziist tercihinine bağlıdır (14).

Tipik olarak kök hücre açısından en zengin bölge olan posterior iliak kanattan kök hücre toplama işlemi gerçekleştirilir (14). Aspire edilen kan ürünü antikoagülan çözeltiye koyulur. Kök hücrelerin daha sonra kullanılması planlanıyorsa özel koşullarda dondurularak saklanabilir (15).

Kemik iliğindeki hücrelerin %3-5 'i CD34, %1-4 'i mononükleer hücre eksprese eder. Engraftman sağlanabilmesi için vericiden alıcının kilosu başına en az $2-4 \times 10^8$ mononükleer hücre ve 2×10^6 CD34+ hücre toplanması gerekmektedir (16).

Kemik iliği kaynaklı kök hücre naklinin avantajları; G-CSF ile uyarılmasına gerek kalmadan vericiden yeterli kök hücre toplanabilmesi, uygulamanın tek seansta yapılabilmesidir. Periferik kök hücre nakli (PKHN)'ne kıyasla, akut GVHH aynı düzeyde görülmesine karşın, kronik GVHH görülme ihtimali daha zayıftır (15).

Kemik iliği kaynaklı kök hücre transplantasyonunun en önemli dezavantajlardan biri diğer kök hücre toplama yöntemlerine göre verici için daha travmatik olmasıdır. Vericiye işlem sırasında genel veya lokal anestezi yapılması gerekir. Donörlerin çoğu belde yaygın veya işlem bölgesinde ağrıdan şikâyet ederler. Halsizlik, bulantı, kusma veya hafif baş ağrısı gibi hafif yan etkilerde görülebilir (15).

2.1.3.3. Periferik Kan Kaynaklı Kök Hücre Nakli

Periferik kandaki kök hücrelerin toplanarak, alıcıya transfer edilmesi aşamalarına sahip bir uygulamadır.

Son yıllarda yapılan nakillerde çocuklarda PKHN kullanım sıklığı giderek artmaktadır. Literatürdeki birçok yayın PKHN işleminin güvenli olduğunu ve yeterli sayıda CD34(+) kök hücrenin toplanabileceğini göstermiştir (17-20).

Hastaya PKHN kararı alındıktan sonra öncelikle mobilizasyon işlemi yapılır. Kemoterapi ve/veya sitokin uyarımı ile kemik iliğinden periferik kana hematopoetik kök hücrelerin geçişi, mobilizasyon olarak ifade edilir. Mobilizasyon rejimleri; kemoterapi, sitokin ve bunların kombinasyonundan oluşan şekillerde yapılabilir (21).

Aferez uygulamasına başlarken kök hücrelerin periferik kana en yüksek miktarda geçtiği zamanı saptamak gerekir. En az işlem seansı ile kalıcı engraftmanı sağlayacak uygun miktarda kök hücrenin toplanması hedeflenmektedir. Kök hücre miktarı yeterli düzeye ulaştığında aferez ile kök hücre toplama işlemi başlatılır.

Toplanan kan ürününün yeterliliği, aferez işleminin süresi, toplanacak ürün miktarı, aferez sayısı gibi değerlendirmeler için üründen tam kan sayımı ve CD34 sayısı için örnekler alınır. Tam kan sayımı ve CD34 hücre sayısı sonuçlarına göre kiloya düşen mononükleer hücre ve CD34 miktarları hesaplanır. Allojenik kök hücre nakli için $> 5 \times 10^6$ CD34+ hücre / kg miktarında hücre toplanması gerekmektedir (15).

Periferik kök hücre toplanması işlemine bağlı komplikasyonlarla karşılaşılabilir. Vazovagal senkop, hipotansif ataklar, sitratla antikoagülana bağlı hipokalsemi ve trombositopeni en sık görülen yan etkilere (15).

Periferik kan kaynaklı kök hücre kullanımının en önemli avantajı nötrofil ve trombosit “engraftman” sürelerinin kemik iliği kaynaklı kök hücreye göre daha kısa olmasıdır. Kemik iliğinden kök hücre toplanmasına göre çok daha az travmatiktir. İşlem sırasında anestezi gerektirmez ve hastanede kalış süresi daha kısadır. Enfeksiyon riski ve transfüzyon ihtiyacı daha azdır. Ancak toplama işlemi için uygun periferik veya santral damar yolu gereksinimi, kök hücre mobilizasyonu için G-CSF gibi mobilizasyon

rejimleri kullanımı ve bunların kısa ve uzun vadeli olası yan etkileri, çok sayıda (5-10 kat) lenfoid hücre verilmesi nedeniyle kronik GVHH riskinin daha yüksek olması temel sorunlardır (16, 22).

2.1.3.4. Kordon Kanı Kaynaklı Kök Hücre Nakli

Doğum sonrası genellikle atılan göbek kordonu kanı oldukça zengin bir kök hücre kaynağıdır (23). Kordon kanı doğumdan önce veya doğum sonrası umbilikal kord aracılığıyla elde edilebilir (15).

Kordon kanı kaynaklı kök hücre naklinin avantajlarından biri kolay erişilebilir olmasıdır. Vericiye işlem yapılmasını gerektirmemekle birlikte kök hücre elde edilirken anne veya kan alınan bebek için sorun yaratmaz. İhtiyaç duyulan kan ürünü kan bankasında kullanıma hazır halde bulunur. Sitomegalovirus (Cytomegalovirus, CMV) gibi viral enfeksiyonların geçiş riskiyle daha az karşılaşılır. Kordon kanındaki hücrelerin daha immatür olmaları sebebiyle GVHH gelişme riski daha azdır. Kordon kanı nakillerindeki HLA uyumsuzluğunun nakle etkisi, periferik ve kemik iliği kan nakillerinden daha düşüktür (24). Özellikle nadir doku grubuna sahip hastalar için 1-2 HLA uyumsuzluğuyla nakil yapılabilir (25, 26). Kord kanı kök hücrelerinin yüksek proliferasyon yeteneğinden dolayı, kemik iliğinden daha az hücre nakil için yeterli olmasına rağmen kordon kanından toplanabilecek kan miktarı sınırlıdır. Bu durum kullanımı ile ilgili en kısıtlayıcı faktörlerdendir. Kord kanı ile nakil için olması gereken hücre sayıları çekirdekli hücre için en az $2,5 \times 10^7/\text{kg}$ ve CD34+ hücre için en az $1,7 \times 10^5/\text{kg}$ olması gerekir (26). HLA uyuşmazlığıyla birlikte verilmesi gereken hücre dozu da artar. Kord kanı ile elde edilebilen kök hücreler, en fazla 40-50 kg olan hastaya verilebilir. Bu miktar özellikle yetişkinler için yetersiz kalmaktadır. Saklama ve eritme işlemleri sırasında da hücre kaybı olabilmektedir. Kiloya uygun miktarda hücre verilmemesi engraftman gecikmesine veya yetersizliğine yol açabilmektedir. Nakil sonrası takiplerde gerektiğinde engraftmana destek amaçlı donör lenfosit infüzyon (DLI) gibi ek hücre infüzyonları da imkânsızdır (27).

2.1.3.5. Donör Tipine Göre Hematopoetik Kök Hücre Nakli

Otolog, allojenik ve sinjenik olmak üzere üç sınıfa ayrılır.

2.1.3.5.1. Otolog Kök Hücre Nakli

Otolog HKHN; hastanın kendisine ait kök hücrelerin mobilizasyon işlemi sonrasında toplanıp dondurularak saklanması ve saklanmış olan bu kök hücrelerin, hastalık tedavisi için kullanılan myeloablasyon ve tümör ablasyonu yapılabilen kemoterapi ve/veya radyoterapi sonrasında kemik iliğinin yeniden yapılandırılması amacıyla aynı bireye kök hücrelerin nakledilmesidir (28).

Otolog nakillerinin başlıca avantajları; rejeksiyon ve GVHH görülmemesidir. İmmüsupresyon yapılmasına gerek yoktur. Allojenik nakile kıyasla enfeksiyon riski daha düşüktür. Dezavantajları ise hastaya yeniden verilmek için toplanan kan ürününde tümör hücresi kontaminasyonu ihtimalinden dolayı hastalığın nüks etme riski daha yüksektir. Otolog HKHN’de greft versus tümör etkisi yoktur (15).

2.1.3.5.2. Allojenik Kök Hücre Nakli

Alıcı ile akraba olan ya da akraba olmayan bir vericiden alınan kök hücreler ile yapılan nakil şeklidir. Vericinin doku uygunluğunu belirlemek için bu nakillerde HLA uyumuna bakılır (28).

2.1.3.5.2.1 HLA ve Verici Seçimi

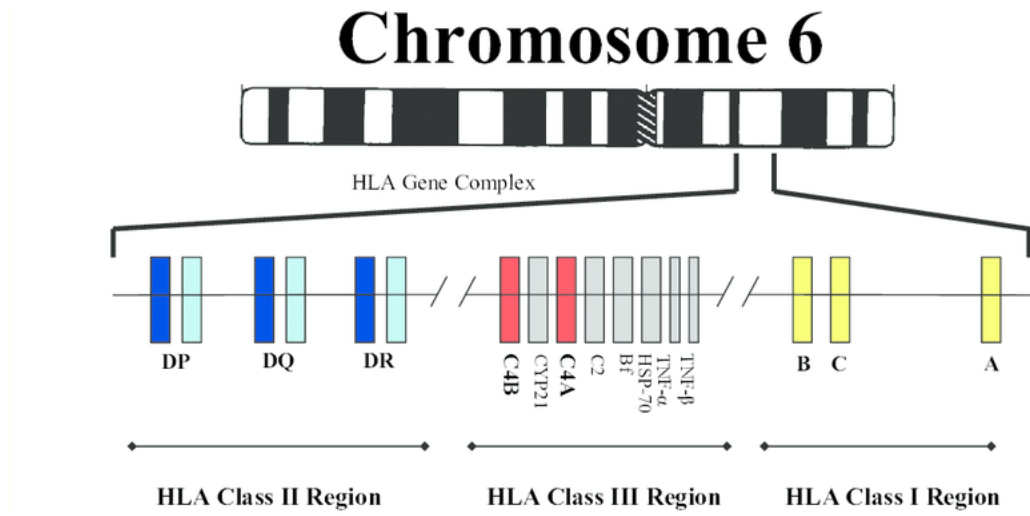
Major doku uyum kompleksi (MHC), 6. kromozomun kısa kolu üzerinde bulunan gen bölgesinde kodlanarak üretilen glikoprotein yapısında hücre yüzeyindeki moleküllerdir (29). İnsanda ilk kez lökositlerin yüzeyinde tespit edildiği için HLA olarak isimlendirilmiştir (30).

HLA antijenleri yapısal ve fonksiyonel özelliklerine göre sınıf I (HLA-A, -B, -C), sınıf II (HLA-DR, -DQ, -DP) ve sınıf III (properdin faktör B (BF), tümör nekrozis faktör (TNF), C4A, C4B, C2) olmak üzere üç gruba ayrılır (31).

Sınıf I antijenler; glikoprotein yapısında olup tüm çekirdekli hücrelerin yüzeyinde bulunurlar (31).

Sınıf II antijenler; sadece monositler, B lenfositleri, langerhans ve dendritik hücreler gibi bazı hücrelerin yüzeyinde bulunur. Antijen sunan hücreler (APC) sınıf II moleküllerini yüzeylerinde bulundurlar. MHC 2 molekülü antijen sunan hücreler ve lenfositlerin etkileşiminde rol oynamaktadırlar (31).

Sınıf III antijenler; ise sınıf I ve sınıf II bölgeleri arasında bulunur. Kompleman sistemin klasik yolunun C2, C4B, C4A alternatif yolun properdin faktör B komponentlerini ve tümör nekrozis faktör α ve β 'yı kodlamaktadır (31).



Şekil 2. MHC-HLA Kompleksi

2.1.3.5.2.2. MHC Moleküllerinin Kanserdeki Önemi

Malign hücrelerin immün sistemden kaçmasında MHC molekülleri rol oynar. Malign hücreler tümör antijenleri olarak ifade edilen proteinleri üretir. Hastanın kendi immün sistemi tarafından yabancı olarak kabul edilen bu proteinler APC tarafından tutulur, işlenir ve MHC I molekülleri ile CD8+ T hücrelerine sunulur. Böylece tümör hücrelerine karşı bir sitotoksik aktivite gelişir. Her ne kadar tümör antijenleri yeni üretilen yabancı antijenler olsa da hastanın kendi antijenlerinden köken aldıkları için yapıcı onlara benzerlik gösterir ve immün yanıtı yeterli bir şekilde uyaramazlar. Ayrıca malign hücrelerde zaman içinde MHC ekspresyonu azalır. Bu da malign hücrenin immün sistemden kaçmasını sağlar (32).

2.1.3.5.2.3. MHC Moleküllerinin Transplantasyonundaki Önemi

MHC molekülleri nakil sonrası gelişen akut rejeksiyonların hepsinde temel sebeptir. Allojenik MHC molekülleri yabancı antijenler olmaları sebebiyle immün sistem tarafından farkedilir ve alloreaktif T hücreler aktive olur. Vericiye ait antijen sunucu hücrelerin (APC) yüzeyinde bulunan MHC molekülleri hastanın kendi MHC molekülüne yapıcı çok benzemektedir. Bu sebeple direkt olarak alloreaktif T hücreleri ile ilişki kurar. Bunun sonucunda çok sayıda T hücre klonu uyarılır. Veya allojenik MHC molekülü kişinin kendi antijen sunan hücreleri tarafından yakalanır, işlenir ve T hücrelerine sunulur. Direkt olmayan bu sunumda ise yalnızca özgün T hücre yanıtı gelişir. Bunlar aynı zamanda GVHH'den de sorumlu olan antijenlerdir (33).

2.1.3.5.2.4. Graft Versus Lösemi veya Graft Versus Tümör Etkisi

Allojenik nakillerde nakledilen hematopoetik kök hücrelerle vericinin immün sistem hücreleri de alıcıya verilmiş olur. Nakledilen hücrelerin malign hücrelere karşı immün cevabı yüksektir. Vericinin immün sistem hücrelerinin alıcıda ki lösemi hücrelerini yok etmesine graft versus lösemi (GVL) veya graft versus tümör etkisi denir. GVL hastalığın remisyonda kalmasını sağlar. Nüksü engeller. Allojenik naklin diğer bir avantajı hastaya verilen kök hücrelerin kontamine tümör hücreleri içermemesidir. Hastalığın tekrarlama riski genellikle daha düşüktür ve daha az sitotoksik ajanların kullanımını sağlar. Dezavantajları arasında ise uygun verici bulmada zorluk, kök hücreler farklı bireyden alındığı için hastada immün reaksiyonların görülmesi, rejeksiyon ve GVHH gibi riskler sıralanabilir (15, 34).

2.1.3.5.2.5. Verici Seçimi

Hematopoetik kök hücre nakillerinin başarısı, döner ve hastaya ait HLA A, B, C, DRB1 ve DQB1 antijenlerinin arasındaki uyumuna bağlıdır. 10/10 uyum oranındaki eşleşme tam uyum olarak ifade edilir (35).

Allojenik nakillerde vericiler; sinjenik (ikiz eşi) donör, doku uyumu olan akraba donör (Matched Related Donor (MRD) veya en az %50 uyumlu akrabalar (haploidentik)) veya doku uyumlu akraba olmayan donör (Matched/ Mismatched Unrelated Donor), (MUD, MMUD) olarak gruplandırılır (28).

Allojenik nakillerde en uygun verici, HLA uyum oranı yüksek olan kardeş veya hastayla akraba olan kişilerden biridir. Akrabalar arasında doku uygunluğu yüksek bir verici bulma şansı zayıftır. Bu sebeple allojenik nakiller genellikle akraba olmayan verici adayları içerisinde HLA uyumu en yüksek olan vericinin bulunması ile uygulanır (34).

Vericiden alıcıya hastalık bulaşma ihtimalini düşürmek için serolojik testler nakil öncesi taranır. Allojenik tüm nakillerde vericinin hepatit, insan bağışıklık yetmezliği virusu (Human İmmunodeficiency Virus, HIV), insan T-lenfotropik virusu (Human T-lymphotropic Virus, HTLV), sifilis, CMV, Epstein Barr virüsü (EBV), Herpes Simpleks virüsü (HSV) ve toxoplazma serolojisine bakılır (36).

2.1.3.5.3. Sinjenik Kök Hücre Nakli

Tek yumurta ikizi olan kardeşinden alınan kök hücrelerin alıcıya nakledilmesi sinjenik kök hücre nakli olarak isimlendirilir. Bu şekilde yapılan nakiller tek yumurta ikizi olan kardeşten yani akraba donörden alınan kök hücrelerin ile yapıldığından dolayı allojenik kök hücre nakli grubunda değerlendirilir fakat tedavi uygulama basamakları otolog kök hücre nakli gibidir (28).

Genetik ikiz kardeşten alınan kök hücreler kullanıldığından dolayı greft reddi veya GVHH beklenmez. GVHH için immünsüpresyona gereksinim duyulmaz. Az sayıda hasta için uygulanabilir olması ve greft versus tümör etkisinin olmaması ise sinjenik nakillerin dezavantajları arasındadır (15).

2.1.3.6. Hazırlık Rejimlerine Göre Hematopoetik Kök Hücre Nakli

Hazırlık rejimlerinin başlıca amaçları yeni kemik iliğine yer açmak, immünsüpresyon ve hastalık eradikasyonudur. Hastaya uygulanacak hazırlama rejimleri belirlenirken her hastaya standart hazırlık rejimleri vermek yerine transplantasyonun çeşidi, hastalığın tanısı, hastanın yaşı, hastanın genel sağlık durumu, transplant ilişkili mortalite (TRM) ve hastalığa bağlı mortalite ve morbidite ihtimali birlikte değerlendirilerek hazırlık rejiminin belirlenmesi uygundur (37).

Hazırlık Rejimlerinin Amaçları:

Kemik İliğinde Yer Açmak:

Hematopetik kök hücreler, kemik iliği stromasında niş adı verilen bölgelerde bulunur. Niş bölgeleri kök hücrelerin çoğalmasını ve farklılaşmasını destekler. Alıcının hastalıklı kök hücrelerinin ortadan kaldırılarak sağlam verici kök hücrelerine yer açılması için, niş bölgesinin boşaltılması gerekir. Hastaya hazırlama rejimleri bu amaçla verilir. Myeloablatif olmayan hazırlık rejimleri sonrasında engraftman, yüksek yoğunluklu hazırlama rejimleri verilen hastalara göre daha hızlı gerçekleşmektedir. Bu durum ‘kemik iliğinde yer açma’ teorisine uymamakla birlikte tam olarak nedeni bilinmemektedir (37).

İmmüsupresyon:

Hematopoetik kök hücre nakillerinde hastanın immün hücrelerinin vericiye ait hücreleri reddetmemesi için immüsupresyon uygulanır. Otolog veya sinjenik yapılan HKHN’nde immüsupresyona ihtiyaç yoktur. Hasta HKHN öncesinde çok sık transfüzyon almışsa, HLA antijenleriyle sık karşılaşması sonucu presensitizasyon gelişmişse, verici-alıcı arasında (HLA) uyumsuzluk oranı fazlaysa ve T hücre deplesyonu yapılmışsa rejeksiyon riski artar. Bu durumda immüsupresyon gereksinimi daha fazladır. Bunların tersine; yüksek kök hücre sayısı ve yüksek miktarda T hücre verilmesi durumunda engraftman şansını arttırmaktadır (37).

Hastalık Eradikasyonu:

Hastalığın tedavisi ve uzun süreli kontrolünün sağlanması hazırlık rejiminin amaçlarından biridir (37).

2.1.3.6.1. Myeloablatif Hazırlama Rejimleri

Miyeloablatif rejim (MA) yüksek doz sitotoksik kemoterapi ve/veya radyoterapi ile kemik iliğinde destrüksiyon yapılması ve immüsupresif durumdaki alıcıya uygun HKHN gerçekleştirilmesi amacıyla uygulanmaktadır. Özellikle akut myeloid lösemi (AML), akut lenfoblastik lösemi (ALL), kronik myeloid lösemi (KML) gibi malign hematolojik hastalıklarda tercih edilir. Etkinliği kanıtlanmış küratif bir rejimdir. Bununla birlikte toksisite, yan etki riski de daha fazladır (38).

MA’da en sık kullanılan ajanlar yüksek dozda verilen busulfan (Bu) ile siklofosfamid (Cy)’dir (39). Busulfan; alkilleyici bir ajan olup hem otolog nakillerde hem de allojenik nakillerde sıklıkla tercih edilmektedir. Hepatotoksiktir ve veno-oklüziv hastalık (VOH) gelişme riskini artırır. Siklofosfamid toksik metabolitleri de hepatik sinusoidlerde hasarlanmaya ve VOH gelişimine neden olmaktadır. Defibrotid; Busulfan ve siklofosfamid içeren hazırlama rejimi alan hastaların protokolüne VOH’ı engellemek için eklenebilir. Busulfan hastanın nöbet geçirme eşiğini düşürmekte ve nöbet geçirmesine yol açabilir. Bu nedenle bu tedavi süresince hastayı bu durumdan koruma amaçlı antikonvülzan tedavi verilmektedir (40, 41).

2.1.3.6.2. Miyeloablatif Olmayan/ Yoğunluğu Azaltılmış Kemoterapi (RIC) Hazırlama Rejimleri

Hastalara yüksek doz kemoterapi ve/veya radyoterapi yerine düşük doz kemoterapi ve/veya radyoterapi verilerek gerçekleştirilen nakillere miyeloablatif olmayan nakiller denir (80). Bu rejimin amacı sitotoksikite ile tümör eradikasyonu veya alıcı HKH’lerini tamamen ortadan kaldırmak değil; ‘graft versus lösemi’ veya ‘graft versus tümör’ gibi immün aracılı yoldur. Yeterli engraftman ve mix kimerizm oluşturacak dozda ve minimum immunsupresif tedavi verilir. (42).

Son yıllarda çok sayıda RIC hazırlık rejimleri geliştirilmiştir. Hazırlama Rejimi; fludarabine, anti timosit globulin (ATG), düşük doz bu ve Cy gibi değişik kombinasyonlardan oluşur. Hazırlık rejimlerinin çoğunda fludarabin (Flu) kullanılmaktadır (42).

Total vücut ışınlaması (TVI); kemoterapinin etkisiz kaldığı gonadlar veya santral sinir sistemi gibi bölgelere etki edebilmesi sebebiyle özellikle ALL tanılı hastalarda uygulanmaktadır. İki yaşından küçük çocuklarda kullanılması tavsiye edilmez. Yüksek dozlarda graft yetmezliği ve hastalığın tekrarlama sıklığı azalmakta, ama toksisite artmaktadır (43).

ATG; T hücrelerine karşı geliştirilen poliklonal antikor yapısında bir moleküldür (83). En sık tavşan kökenli ATG formu kullanılır. ATG öncelikle T hücre deplesyonu yapmakla birlikte; B ve doğal öldürücü (natural killer, NK) lenfositleri, makrofajlar ve dentritik

hücreleri de etkiler. GVHH'yi önlemek ve engraftmanı güçlendirmek amacıyla özellikle graft yetmezliği riski yüksek olan hastalarda hazırlık rejiminin bir parçası olarak kullanılabilir. ATG tedavisine bağlı yan etkiler hastaların %63'ü gibi bir sıklıkla meydana gelir. Ateş, titreme, baş ağrısı, nefes darlığı, mide bulantısı/kusma, kas ağrısı, sitokin salınım sendromu, anafaksi ATG'nin yan etkileri arasında en sık görülenleridir (44).

RIC hazırlık rejimlerinin en sık kullanım alanları aplastik anemi, Fanconi anemisi gibi kemik iliği aplazisi olan hastalıklardır. Hastalarda eşlik eden komorbid hastalık, organ fonksiyon bozukluğu varsa veya nakil öncesinde yoğun tedavi almışsa daha hafif ve daha az toksik olmasından dolayı tercih edilebilir. Düşük doz kemoterapi ve/veya radyoterapi verilmesi toksisite ve enfeksiyon riskini azaltsa da rejeksiyon ve relaps riskini artırır, engraftman gecikmesine yol açar (45).

2.1.4. Engraftman

Hazırlık rejimi ardından gelişen aplazi sonrası verilen lenfohematopoetik kök hücrelerin alıcıda yerleşmesi sonucunda hücre serilerinin yeniden artarak kan tablosunun iyileşmesi "engraftman (yamanma)" olarak tanımlanır (46).

Kök hücrelerin alıcıya nakledildiği gün 0. gün olarak ifade edilir. Hücreler alıcıdan vericiye nakledildikten sonraki ortalama 2 hafta içinde alıcıda kan hücrelerinin sayısı giderek artar. Bu durum yeni kemik iliğinin oluştuğunun göstergesidir (13).

Mutlak nötrofil sayısının ardışık 3 gün boyunca $> 0,5 \times 10^3/L$ veya $1 \times 10^3/L$ olduğu ilk gün nötrofil engraftman günü, 7 gün trombosit desteği verilmeden trombosit sayısının ardışık 3 gün boyunca $> 20 \times 10^3/L$ veya $50 \times 10^3/L$ olduğu ilk gün trombosit engraftman günü olarak kabul edilir (46).

Enraftman; nakil sonrası 7-21 gün arasında gerçekleşir. Yirmi bir günü aştığında "engraftman gecikmesi", kırk günü aştığında ise "engraftman başarısızlığı" olarak kabul edilir (47).

2.1.4.1. Engraftmana etki eden faktörler

1. Hazırlık rejimi: Nakilden önce verilen kemoterapi yoğunluğu engraftman oluşumunu etkiler. MA olan rejimlerde olmayanlara göre belirgin olarak engraftman süresi uzamaktadır (47).
2. GVHH ve profilakside kullanılan ilaçlar: GVHH kemik iliğini de etkilerse miyelosupresyon gelişebilir. GVHH profilaksisinde uzun zaman metotreksat kullanılması nötrofil engraftman süresini geciktirmektedir (46, 47).
3. Miyelotoksik ajanlar: Gansiklovir, trimetoprim-sulfametaksazol, mikofenolat mofetil (MMF) gibi miyelotoksik ajanlar, sekonder (geç) greft yetersizliğine sebep olabilir (86). Kinolon'un anti-TNF etkisinden dolayı engraftman daha erken gelişirken, Trimetoprim-sulfametaksazol engraftmanı geciktirir (46).
4. Kemik iliği stromal yapısı: Fibrozisli olgularda engraftmanda gecikme olması beklenir, fakat bu durum yapılan çalışmalarla henüz kanıtlanamamıştır (46).
5. Kök hücre kaynağı: Periferik kök kaynaklı hücre, kemik iliği kaynaklı kök hücreye göre daha hızlı nötrofil (mutlak nötrofil sayısı >500, 2-6 gün daha erken) ve trombosit engraftmanı (trombosit sayısı>20.000 ,5-8 gün daha erken) olmaktadır (48). Allojenik periferik kök hücre nakli sonrası engraftman kaybı geç dönemde neredeyse hiç izlenmez (49).
6. Kök hücrenin içerdiği CD34 miktarı: Alıcıya verilen CD34 miktar ne kadar yüksekse nötrofil ve trombosit engraftman süreleri hızlanmaktadır (50).
7. Nakil sonrası G-CSF kullanımı: Nakil sonrası büyüme faktörü kullanılan hastalarda engraftman daha erken görülmektedir (51).
8. Hipersplenizm: Hipersplenizm engraftman süresini uzatmaktadır. KML ve miyelofibrozisi olan masif splenomegali saptanan hastalarda splenektomi geçmişte öneriliyordu. Ancak son zamanlarda yapılan çalışmalarda sağ kalım açısından anlamlı bir fark olmadığı saptanmıştır. Hatta splenektominin sağkalımı azalttığı bildirilmiştir. Hipersplenizm engraftman süresi uzamakla birlikte hastalara rutin splenektomi önerilmemektedir (52).

9. Enfeksiyonlar: Hastaların nakil sürecinde geçirdiği enfeksiyonlar engraftman süresini uzatmaktadır. Alıcıda CMV pozitifliği, nakil sonrası geç dönemde gelişen nötropeni için başlıca risk faktörüdür (47).

Engraftman Sendromu:

Allojenik HKHN sonrası hızlı engraftman ile birlikte ortaya çıkan, non-enfeksiyöz ateş, halsizlik, kas ağrısı, cilt döküntüsü ile karakterizedir. Multi organ yetmezliği gibi durumlara sebep olarak mortal seyredebilir (46).

2.1.5. Kimerizm

Kimerizm analizi, allojenik kök hücre naklinden sonra verici kaynaklı lenfohematopoetik hücrelerin alıcıda tespit edilmesiyle yapılan bir tanı testidir. Periferik kan ve kemik iliği numunelerinden yapılan bu analiz, verici hücrelerinin engraftmanı ve altta yatan hastalık relapsının riskiyle ilgili fikir verir.

Kimerizm Tipleri:

- i. Komplet (tam) kimerizm (donör tipi): Genel olarak alıcının hematopoetik dokularında verici kaynaklı hücrelerin > %95 üzerinde bulunması tam kimerizm olarak adlandırılır. Alıcının tüm lenfohematopoetik yapısı verici hücreleri tarafından yapılandırılmıştır (13).
- ii. Miks (karma) kimerizm: Alınan numunede konakçı kökenli hücrelere rastlanmasıdır (örn. T lenfositler, miye loid seri hücreleri vb.). Genelde en az %5-10 verici hücresi olması gerekmektedir. Bu durum üç şekilde karşımıza çıkmaktadır;
 1. Azalan miks (karma) kimerizm: Ardışık ölçümlerde alıcı hücrelerinin azalma ve donör tipi hücrelerde artış olmasıdır. Kimerizmde > %5-10 azalma anlamlı kabul edilir (53, 54).
 2. Artan miks (karma) kimerizm: Ardışık ölçümlerde alıcı hücrelerinde artma ve donör tipi hücrelerinde azalma olmasıdır. Kimerizmde > %5-10 artma anlamlı kabul edilir (53, 54). Engraftman kaybı ile sonuçlanabilir. Artan miks kimerizmin tespiti ile nüks olmadan tedavi önlemlerinin alınması sağlanmalıdır (54).

3. Sabit (stabil) miks (karma) kimerizm: Ardışık ölçümlerde alıcı hücrelerinin ve donör tipi hücrelerin oranının belirgin değişiklik göstermeyip kimerizmin sabit kalmasıdır. Bu tip durumlarda hastalık kontrolünün sağlandığı ve immunoterapi gereksinimi olmadan geçen veya bir süre sonra kimerizmde artış gösterip relapsla sonuçlanan formlar ayırt edilmelidir (46).

4. Mikrokimerizm: %0.1-0.3 arasında verici tipi hücrelerin görülmesi ile gelişen miks kimerizm tipidir. Graft versus host hastalığı üzerine etkili olabilir (13).

- iii. Split kimerizm: Bir hücre tipinde (örn; T-hücreleri) verici tipi, diğerlerinde ise total ya da kısmen alıcı tipi kimerizm olması split kimerizm olarak adlandırılır (47).
- iv. Otolog toparlanma: Yıllar içinde ortaya çıkan ve hastanın tam kan sayımlarının düzelmiş olduğu fakat donör kimerizmi izlenmemesi durumudur. Özellikle aplastik anemi sebebiyle nakil yapılan vakalarda görülmektedir (46).

Nakil sonrası gelişen kimerizm dinamik bir olaydır. Allojenik kök hücre nakillerinden sonra greftin kabulü ya da reddinin takibinde yol gösterir. Her merkezin kendi kullandığı hazırlık rejimi, hastalık tipi ve fazına uygun olarak nakil sonrası kimerizm ölçümü takibi yapılması gerekmektedir (46).

2.1.6. Hematopoetik Kök Hücre Nakli Komplikasyonları

Günümüzde birçok hastalığın tedavisi için yapılan hematopoetik kök hücre transplantasyonu sonrası gelişen komplikasyonlar hastalarda morbiditeye veya mortaliteye yol açabilmektedir (Tablo 1). HKHN'e bağlı komplikasyonların yönetimi, erken tanısal değerlendirme ve tedavi gerektirir (55).

2.1.6.1. Graft Versus Host Hastalığı

GVHH ilk olarak 1955'de TVI ile kemik ilikleri aplaziye sokulan hayvanlara yapılan allojenik kemik iliği nakli sonucunda, alıcıda; eritrodermi, ishal, sarılık gelişimi sonrasında hayvanların kaybedilmesi ile fark edilmiştir. Ölen bu hayvanlara yapılan otopsi sonucunda epidermiste vakuoler bozulma, karaciğerde lenfosit infiltrasyonu ve küçük safra kanallarında nekroz, gastrointestinal sistemde yaygın mukoza zedelenmesi

olduğu görülmüş ve bu tablo ilk defa 1956 yılında vericinin sebep olduğu hastalık olarak isimlendirilmiştir (1).

Tablo 1. Allojenik HKHN Komplikasyonlar

ERKEN DÖNEM KOMPLİKASYONLAR	GEÇ DÖNEM KOMPLİKASYONLAR
• Akut GVHH	• Kronik GVHH
• Graft yetersizliği	• Relaps
• Enfeksiyonlar (Bakteriyel, fungal, HSV, CMV)	• Enfeksiyonlar (VZV, kapsüllü bakteriler...)
• Gastrointestinal komplikasyonlar (Bulantı, Kusma, Diyare)	• Gastrointestinal komplikasyonlar
• Nötropenik ateş, mukozit, kanama	• Endokrin bozukluklar (hipotiroidi, hipogonadizm, büyüme geriliği, metabolik sendrom)
• Venoz oklüzif hastalık	• Oküler komplikasyonlar (katarakt, kuru göz)
• Akut alveoler hemoraji	• Enfeksiyöz olmayan pulmoner komplikasyonlar (bronşiolitis obliterans)
• Hemorajik sistit	• Kas iskelet sistemi komplikasyonları (avasküler nekroz)
• Kardiyak komplikasyonlar (miyokardit, perikardit)	• Kardiyak komplikasyonlar
• Akut karaciğer hasarı	• Karaciğer komplikasyonları
• Akut böbrek hasarı	• Kronik böbrek yetmezliği
• Nörolojik komplikasyonlar	• Sekonder maligniteler
• Kapiller kaçış sendromu	• Post transplant lenfoproliferatif hastalık
GVHH: Graft versus host hastalığı, HSV: Herpes simpleks virus, CMV: Sitomegalovirus, VZV: Varisella zoster virus	

Günümüzde genetik olarak MHC bölgesinde kodlanan HLA proteinleri tanımlanmıştır. HLA, T hücrelerine antijen sunarak onları uyaran ve T hücre aracılı immün yanıtın cevabını belirleyen hücre yüzey molekülleridir. GVHH; verici T hücreleri ve alıcıya ait HLA gibi doku grubu proteinleri arasındaki savaş sonucu gelişir. Vericiye özgü dokular immün sistemi güçlü olan bir alıcıya nakledildiğinde alıcı kendinde olmayanı reddedecektir. İmmün sistemi zayıf hastalar ise kendisine yabancı olanı reddedemez. Verilen kandaki vericiye ait immünolojik olarak sağlıklı hücreler, doku uyumu olmayan hasta alıcıyı yabancı olarak görür, aktive olur, çoğalır ve alıcının dokularını infiltre ederek organ fonksiyonlarını bozar (31).

Sağlıklı donörden alınan immunokompetan lenfohematopoetik hücrelerin, alıcıda bulunan antijenlere immünolojik uyumsuzluğu sonucu gelişen özellikle cilt, mukoza, gastrointestinal sistem, karaciğer ve akciğer tutulumu ile karakterize bu klinik tabloya Graft Versus Host Hastalığı (GVHH) denir (56). HLA doku grubu antijenleri tam uyumlu

olan hastalarda nakil öncesi profilaktik tedavi yaklaşımlarına rağmen, minör antijenler ve diğer bilinmeyen antijenler sebebiyle de GVHH görülebilmektedir (57).

GVHH, allojenik HKHN sonrası morbidite ve mortaliteye sebep olan en önemli komplikasyonlardan biridir. Kemik iliğinde niş (yuva) oluşturan hücreler GVHH'nin en çok hasar verdiği hücrelerdendir (58). GVHH'nin kemik iliğini etkilemesiyle yeterli hematopoezin sağlanamaması sonucu hastaların %90'ında pansitopeni gelişir. Bu uzamış sitopeni, enfeksiyon ve kanama gibi komplikasyonlara sebep olarak mortalite riskini arttırmaktadır (59).

Allojenik kök hücre naklinden sonra GVHH gelişme sıklığı birçok faktörden etkilenmekle birlikte akut GVHH'de %40, kronik GVHH ise %50-70 oranında görülmektedir (60,61). GVHH gelişimi için en önemli risk faktörü HLA uyumsuzluğudur. Pediyatrik hastalarda ayrıca alıcı ve verici arasındaki cinsiyet farklılığı, erkek alıcılar için daha önce doğum yapmış veya transfüze edilmiş kadın dönör, alıcı ve vericinin yaşlarında artış (hafıza T hücresine sayısında artış ile ilişkili olarak), akraba dışı bir vericinin kullanımı, kök hücre kaynağı, nakledilen CD34+ hücre sayısı, hazırlama rejiminin yoğunluğu, etkisiz GVHH profilaksisi, T hücre depleksyonu yapılmamış graft, donör lenfosit infüzyonu (DLI), nakil öncesi gastrointestinal yolun hasarlı olması, CMV seropozitifliği, ayrıca kronik GVHH için daha önceden akut GVHH geçirmek, GVHH riskini arttıran diğer potansiyel risk faktörleridir. (62, 63-65). Allojenik HKHN sonrası GVHH gelişiminde tespit edilen risk faktörleri Tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 2. Akut ve Kronik GVHH Risk Faktörleri

RİSK FAKTÖRLERİ	AKUT GVHD RİSKİ	KRONİK GVHD riski
Donör ve alıcının özellikleri		
HLA uyumsuzluğu	Artar	Artar
Minor doku uygunluk antijenlerinde uyumsuzluk	Artar	Artar
Kadın verici erkek alıcı	Artar	Artar
Alıcı ve verici yaşlarında artış	Artar	Artar
Daha önceki akut GVHH öyküsü	Değişmez	Artar
Nakil öncesi GİS'in hasarlı olması	Artar	Artar
CMV seropozitifliği	Artar	Artar
Nakil protokolünün özellikleri		
Daha yoğun hazırlama rejimleri	Değişmez	Artar
G-CSF ile mobilize edilmiş periferik kan kaynaklı kök hücre kullanımı	Artar	Artar
Kordon kanı kaynaklı kök hücre kullanımı	Azalı	Azalı
Fazla miktarda CD 34 + kök hücre nakli	Artar	Artar
T hücre depleasyonu yapılmamış nakil	Artar	Artar
Daha hafif <u>immünesupresif</u> ajanlarla GVHH profilaksisi	Artar	Artar
Nakil sonrası özellikler		
İmmünesupresif ajanların erken kesilmesi	Artar	Artar
Donör lenfosit infüzyonu	Artar	Artar
GVHH: Graft <u>versus</u> host hastalığı, HLA: Human lökosit antijen, GİS: Gastrointestinal sistem, CMV: Sitomegalovirus, G-CSF:Granülosit koloni stimüle edici faktör		

GVHH, klasik olarak klinik bulguların başlama zamanına göre 100 gün sınır olarak kabul edilerek akut ve kronik olmak üzere iki gruba ayrılır. Akut-kronik ayrımında genellikle 100 gün sınır olarak kabul edilmekle birlikte sınıflandırmada klinik bulgular ve histopatolojik özellikler de göz önünde bulundurulmaktadır (66). Günümüzde akut GVHH ve kronik GVHH'ı sınıflandırmada klinik bulgular ve histopatolojik özellikler de göz önünde bulundurulmaktadır. Akut GVHH ve kronik GVHH ayrımında “National Institutes of Health” (NIH) (Ulusal Sağlık Enstitüsü)’nün yayınladığı kriterler kullanılmaktadır. Bu kriterlere göre GVHH; klasik akut GVHH, kalıcı ve / veya tekrarlayan geç başlangıçlı akut GVHH, klasik kronik GVHH, hem kronik GVHH hem de akut GVHH'nin özelliklerinin görüldüğü overlap sendromu olmak üzere 4 alt sınıfa ayrılır (Tablo 3) (67).

Tablo 3. Akut ve Kronik GVHH Kategorileri

Kategori	Allojenik HKHN veya DLI'dan sonra semptomların başlama zamanı	Akut GVHH özelliklerinin varlığı	Kronik GVHH özelliklerinin varlığı
Akut GVHH			
Klasik	≤100 gün	Evet	Hayır
Dirençli, tekrarlayıcı veya geç başlangıçlı	>100 gün	Evet	Hayır
Kronik GVHH			
Klasik	Zaman sınırı yok	Hayır	Evet
Overlap sendrom	Zaman sınırı yok	Evet	Evet
GVHH: Graft versus host hastalığı, HKHN: Hematopoetik kök hücre nakli, DLI: Donör lenfosit infüzyonu			

2.1.6.1.1. Akut Graft-Versus-Host Hastalığı

Klasik olarak akut GVHH, nakil sonrası ilk 100 gün içerisinde görülen başta cilt olmak üzere, karaciğer, gastrointestinal sistemi etkileyebilen HKHN komplikasyonudur (111). Akut GVHH, profilaksiye rağmen allojenik nakil olan hastaların %20-80'sinde görülmektedir (68). Akut GVHH özellikle ağır seyrediyorsa %90 oranında ölümle sonlanır (66). Center for International Blood and Marrow Transplant Research (CIBMTR), NIH ve EBMT ortak çalışma kolu akut GVHH'nin başlangıç zamanı ve klinik durumuna göre sınıflandırmayı standartize etmişlerdir (68). Akut GVHH sınıflandırması tablo 4'de gösterilmiştir.

Tablo 4. Akut GVHH Sınıflandırması

Klasik	İlk 100 gün içinde ortaya çıkan akut GVHH
Geç	Nakil ya da verici hücrelerinin infüzyonunun 100. Günüden sonra ortaya çıkan akut GVHH
Rekürren	Akut GVHH'nin ilk atağının kontrolü ve iyileşmesi sonrasında tekrarlaması
Persistan	Klasik akut GVHH bulgularının 100. Günden sonra devam etmesi
GVHH: Graft versus host hastalığı	

2.1.6.1.1.1. Patofizyoloji

GVHH'nin patofizyolojisi hem doğal hem edinilmiş immün sistemi içeren 3 basamaktan oluşur. Birinci basamak; hazırlık rejimi ile alıcının dokularında hasar oluşması, ikinci basamak; verici T hücrelerinin aktivasyonu ve klonal çoğalması, üçüncü basamak; hücrel ve enflamatuvar faktörlerin kaskadı başlatmasından oluşmaktadır (56, 69).

1. Kök hücre transplantasyonu öncesi uygulanan hazırlama rejimlerinin etkileri; nakilden önce hastaya uygulanan yüksek doz kemoterapi rejimleri, radyasyon, geçirilmiş enfeksiyonlar ve primer hastalığın etkileri sonucunda hastanın dokularında farklı miktarlarda hasar oluşur. Özellikle yüksek doz kemoterapi rejimleri sonucu oluşan hasar antijen sunucu hücrelerde MHC antijenlerinin ekspresyonu artırarak vericiden nakledilen T-lenfositlerinin bölgeye gelmesine yol açar. Hasar gören intestinal mukozadan lipopolisakkarid (LPS) açığa çıkar. LPS, endotoksin olarak dolaşıma geçer ve bağırsaktaki lenfositleri ve makrofajları uyarır. Uyarılan makrofajlardan tümör nekrozis factor- α (TNF- α) salınımı olur. TNF- α bağırsak epitel hücrelerinin hasarına ve apoptozise neden olur (69).

2. Donör T-hücre aktivasyonu ve sitokin salınımı; akut GVHH'nin ikinci evresinde donör T-hücrelerinin aktivasyonu oluşur. Donör T-hücrelerinin uyarımı için antijen sunucu hücreler gerekir. En önemli antijen sunan hücre dendritik hücrelerdir. Sınıf-I MHC antijeni taşıyan APC ler CD8+ T hücrelerini, Sınıf-II MHC antijeni taşıyan APC'ler ise CD4+ T Hücrelerini uyarır. Aktive olan donör T hücreleri çoğalmaya başlar. Yardımcı T lenfositleri (Th) 1; interlökin (IL) 2, interferon (IFN) gama ve Th 2; IL-4, IL-5, IL-10 ve IL-13 sitokinlerini salgırlar. HLA tam uyumlu kök hücre nakli sonrası GVHH, minör doku uygunluk antijenlerinin etkisiyle gelişir (69).

3. Hücrel ve inflamatuvar etkileşimler ile hücre aktivasyonları; bu evrede çok sayıda sitotoksik mekanizmalar hedef organ zedelenmesi, lokal doku hasarı ve patolojik süreçlerin ortaya çıkmasına sebep olur. İnflamatuvar sitokinlerin (IL-2, IFN- γ , IL-12) salınımı Th 1 hücrelerini arttırarak sitotoksik T ve NK hücrelerin alana gelmesine yol açar. Sitotoksik T hücreleri ve NK-hücreleri Fas/Fas-ligand ve perforin/granzyme yolları ile hedef hücrelere litik etkiye yol açarlar. IFN gama ile

uyarılan mononükleer hücrelerden salınan TNF-alfa, IL-1 ve Nitrik Oksit (NO)'de GVHH'de dokuların hasarına ve apoptozisine sebep olur (69).

2.1.6.1.1.2. Klinik Bulgular

Akut GVHH en sık cilt, karaciğer ve bağırsakları tutar. Klinik olarak en çok bilinen üç bulgu; deride makülopapüler eritematöz döküntü, sarılıkla karakterize hepatit ve gastroenterit (sulu veya kanlı) 'tir (114). Bu semptomlar tek başına ortaya çıkabileceği gibi aynı anda da olabilir. Bunların dışında jeneralize eritrodermi, deride büller, stomatit, bulantı, kusma, karın ağrısı, karaciğer fonksiyon bozukluğu, akut GVHH'nin en çok rastlanan belirtileridir (70).

2.1.6.1.1.2.1. Deri ve Mukoza Bulguları

Akut GVHH'de nötrofillerin engraftmanından sonra en sık tutulan organ deridir. Kutanöz GVHH'de genellikle ilk ortaya çıkan klinik bulgu, erken evrede ekstremitelerin ilk olarak dorsal yüzlerinde görülen avuç içi ve ayak tabanları içerebilen eritemli, makülopapüler cilt döküntüsüdür. Yüz, kulakların arkası ve boyun lezyonların sık görüldüğü bölgelerdir. Eritemli döküntüler tüm vücuda yayılabilir ve ağır olgularda bülloz lezyonlarla karakterize epidermal nekroliz görülebilir. Lezyonlara ağrı veya kaşıntı eşlik edebilir. (71).

Deride görülen bulgularının yanı sıra mukozal tutulumla bağlı burunda tıkanıklık, hapsirik, konjunktivit gibi semptomlar da GVHH'nin ilk belirtisi olabilir (71).

Allojenik HKHN yapılan hastalarda altta yatan primer hastalık, kemoterapötik ilaçlar başta olmak üzere ilaç toksisitesi veya aldığı radyoterapi protokollerinin yan etkileri sonucunda hafif eritemden yaygın ağrılı ülserasyonlara kadar ilerleyebilen cilt lezyonları, mukozit, kseroderma, alopesi ve tırnak bozuklukları gibi deri bulguları ortaya çıkabilir. Hastalarda bu gibi bulguların görülmesi halinde ayırıcı tanı yapmak gerekir (72).

2.1.6.1.1.2.2. Karaciğer Bulguları

Akut GVHH'de ikinci sıklıkta tutulan organ karaciğerdir. Karaciğer tutulumunda hastalarda sağ üst ktranda ağrı, hassasiyet ve sarılık görülebilir. Serumda direkt bilirubinemi, alkalen fosfataz düzeylerinde ve transaminazlarda yükseklik ön plandadır (70).

Akut hepatik GVHH düşünölen hastalarda KCFT bozukluğunun ayırıcı tanısında VÖH, uzun süreli verilen total parenteral nütisyon yan etkisi, nodüler rejeneratif hiperplazi, enfeksiyonlar ve ilaç toksisitesi düşünölmelidir. Bu durumlarda kesin tanı karaciğer biyopsisi ile koyulur. Fakat hastalarda trombositopeni, koagölopatiler veya batında asit gelişmişse biyopsinin komplikasyon riski açısından dikkatli olunmalıdır. Hastalara tanı konulmasında karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma ile birlikte karaciğer dışı doku biyopsisinde GVHH histopatolojisinin raporlanması akut hepatik GVHH tanısını destekler (69, 70).

2.1.6.1.1.2.3. Gastrointestinal Sistem Bulguları

Akut GVHH üçüncü sırada gastrointestinal sistemi etkiler. GVHH üst veya alt gastrointestinal sistemi tutabilir. Üst GİS tutulumunda iştahsızlık, hazımsızlık, besin intoleransı, bulantı ve kusma görölebilir. Alt GİS kanalın tutulumu tenesmus, karın krampları, sekretuar tipte ishale neden olabilir. Erken dönemde hastada kramp şeklinde karın ağrısı ve ishal ortaya çıkar. İshal sayısı ve miktarları giderek artarak, günde 6-8 litreye bulan bazen de kanlı ishal tablosu gelişebilir.

Ağır ishal sonucunda hastada sıvı kaybı ve elektrolit bozukluğu olur. Bağırsak mukozasının bariyer görevi ortadan kalktığı için enfeksiyon riski artar. Hastalarda GVHH'ye bağlı ileusta görölebilmektedir. Kramp şeklinde karın ağrısı ve diyare ile başvuran hastalarda ayırıcı tanıda antibiyotik yan etkilerinin ve enfeksiyöz sebeplerin ekarte edilmesi gerekir (69, 70).

2.1.6.1.1.3. Klinik Evreleme

Klinik bulguların derecelendirilmesi tedaviyi belirme ve prognoz açısından önemli olduğundan belirtilerin ortaya çıktığı erken dönemden itibaren yapılmalı ve takiplerde izlenmelidir.

Akut GVHH'nin ilk evreleme sistemi Glucksberg ve ark. tarafından 1974'te yapılmıştır (73). Yakın zamanda Mount Sinai Acute GVHH İnternational Concertum (MAGIC)'da bu kriterler revize edilmiştir (74). Akut GVHH; deri, karaciğer ve GİS'te gelişen bulgulara göre 4 evreye ayrılmaktadır (Grade 1-2-3-4). Akut GVHH Modifiye

Glucksberg evrelemesi tablo 5’de ve hastaya verilecek total skor hesaplanması tablo 6’da gösterilmiştir.

Tablo 5. Akut GVHH Modifiye Glucksbeerg Evrelemesi

DERİ	
Evre 0	Döküntü yok
Evre 1	Vücut yüzey alanının %25’inden azında döküntü
Evre 2	Vücut yüzey alanının %25-50’sinde döküntü
Evre 3	Vücut yüzey alanının %50’sinden fazla döküntü
Evre 4	Jeneralize eritrodermi (vücut yüzey alanının %50’sinden fazla) veya Bül oluşumu ve deskuamasyon (vücut yüzey alanının %5’inden fazla)
KARACİĞER	
Evre 1	Serum total bilirubin <2 mg/dl veya AST 150-750 IU
Evre 2	Serum total bilirubin 2-3 mg/dl
Evre 3	Serum total bilirubin 3,1-6 mg/dl
Evre 4	Serum total bilirubin 6,1-15 mg/dl
Evre 5	Serum total bilirubin >15 mg/dl
ALT GASTROİNTESTİNAL SİSTEM	
Evre 0	Diyare <500 ml/gün
Evre 1	Diyare 500-999 ml/gün
Evre 2	Diyare 1000-1500 ml/gün
Evre 3	Diyare >1500 ml/gün
Evre 4	İleus ile birlikte veya ileus olmadan ciddi karın ağrısı ve diyare volümünden bağımsız makroskopik kanamalı dışkı olması
ÜST GASTROİNTESTİNAL SİSTEM	
Evre 0	Aralıklı iştahsızlık / Bulantı / Kusma / Semptomsuz
Evre 1	İnatçı iştahsızlık veya bulantı-kusma
AST: Aspartat aminotransferaz	

Tablo 6. Akut GVHH Total Skor Hesaplanması

EVRE	CİLT	Gastrointestinal Sistem	Karaciğer
Hafif	1-2	0	0
Orta	0	1	0-1
	0	0-1	1
	1-3	1	0-1
	1-3	0-1	1
	3	0	0
Şiddetli	0-3	0-2	2-3
	0-3	2-3	0-3
	0-3	0-3	4
Hayatı tehdit eden	0-3	4	0-4
	4	0-4	0-4

2.1.6.1.1.4. Akut GVHH’de Histopatolojik Bulgular

Akut GVHH’de histopatolojik bulgular olarak derideki bazal hücrelerde, karaciğerin bilier kanallarında ve gastrointestinal sistem intestinal kriptlerdeki epitel hücrelerinin nekrozu, özellikle deride vakuoler dejenerasyon, lenfosit infiltrasyonu, diskeratotik keratinositler, apoptozis sonucu bazal hücre ölümü, akantoliz ve dermal epidermal ayrım sınırında epidermoliz görülür. Karaciğerde safra kanaliküllerinde yaygın epitel nekrozu, duktüler lümenlerde daralma ve bazen de kolanjioler proliferasyon olur. Akut GVHH’de bu histopatolojik bulgular patognomonik değildir. Hastalara kök hücre nakli öncesi verilen hazırlama rejimlerinin sonucu olarak da benzer patolojik biyopsi bulguları gelişebilir (69).

2.1.6.1.1.5. Akut GVHH Profilaksisi

HKHN sonrasında allograftın yerleşmesini sağlamak ve GVHH’nin gelişimini engellemek için geçici bir süre immünosupresif tedavi uygulanmaktadır. GVHH profilaksisi için en sık kullanılan farmakolojik ajanlardan olan siklosporin A (CSA) ve takrolimus (Tac) kalsinörin inhibisyonu yapar, T hücre aktivasyonunu inhibe eder. Metotreksat (Mtx), hücrelerin gelişimini ve bölünmesini engeller. Mikofenolat mofetil

(MMF) ise, metaboliti aracılığıyla guanosid nükleotidlerinin de novo sentezini bloke ederek lenfosit proliferasyonunu inhibe eder (75).

Planlanan immunsupresif tedaviye nakilden önce başlanılmalı ve transplant sonrası yaklaşık 6 ay kadar devam edilmelidir. Profilaktik tedavide CSA'nın içinde olduğu bir ilaç kombinasyonu seçilmesi önerilmektedir (69).

GVHH profilaksisinde kullanılan farmakolojik olmayan diğer yöntem ise T hücre deplesyonudur. T deplesyonu işleminde, vericiden alınan kök hücreler, T lenfositlerden uzaklaştırılarak hastaya verilir (121). GVHH'yı engellemek için yapılan T hücre deplesyonları GVHH gelişimini azaltırken, graft yetmezliği ihtimalini arttırmakta ve GVL etkisini de azalmaya sebep olmaktadır (69).

2.1.6.1.1.6. Akut GVHH Tedavisi

Akut GVHH tedavisinde kortikosteroidler, immunsupresif ajanlar, ATG, monoklonal antikorlar kullanılmaktadır. Birinci basamak tedavide ilk seçenek olarak kortikosteroidler tercih edilir (77).

Glukokortikoidlerin akut GVHH'nin tedavisindeki etkisi net bir şekilde açıklanamamıştır. Lenfosit sayısını azaltmakla birlikte IL-1, IL-2, IL-6, IFN gama ve tümör nekroz faktör (TNF) alfa gibi sitokinlerin salınımını azaltarak akut GVHH gelişimini engellediği düşünülmektedir. Steroide dirençli akut GVHH'nin tedavisi oldukça zordur, uzun süreli prognozu kötüdür. Morbiditesi ve mortalite oranları yüksektir. İkinci basamak tedavilere cevap verme oranı düşüktür. Steroide dirençli akut GVHH'de geleneksel olarak en yaygın olarak kullanılan ajan, ATG'dir. ATG'nin akut GVHH'de tedavi yanıtı iyi olmasına rağmen ölümcül fırsatçı enfeksiyon gelişimine yol açtığı için kullanımı kısıtlı olup, yaşam süresi üzerine etkileri kesin olarak gösterilememiştir. Akut GVHH ikinci basamak tedavisinde tercih edilen ikinci sıra ilaçlar; GVHH profilaksinde kullanılan CSA, MMF, takrolimus gibi immunsupresif ajanlardır. T lenfositlere, IL-1, IL-2 reseptörüne, adezyon moleküllerine ve TNF-alfa'ya karşı geliştirilen monoklonal antikorlar steroide dirençli akut GVHH tedavisinde kullanılabilir (Tablo 7) (78).

Tablo 7. Steroid Dirençli Akut GVHH’de Kullanılan Terapötik Ajanlar

Poliklonal antikor	Anti timosit globulin (ATG)
Monoklonal antikor	OKT3, visilizumab, daclizumab, inolimomab, basiliksimab, alemtuzumab, alefacept
Biyolojik toksin	Denileukin diftitox
TNF-α blokajı	Infliximab, etanersept
Kemoterapi	Mikofenolat mofetil, kalsinörin inhibitörleri, sirolimus
Fototerapi	Psoralen ve ultraviyole ışınlama (PUVA), Ekstrakorporeal fotoferez (ECP)
Hücresel terapi	Mezenkimal kök hücreler

2.1.6.1.2. Kronik Graft-Versus-Host Hastalığı

Kronik GVHH allojeneik kök hücre nakli sonrası geç dönemde (genellikle nakilden 100 gün sonra) relapstan sonra morbidite ve mortalitenin en önemli sebebidir. Alıcı, verici ve nakille ilgili faktörlere bağlı değişmekle birlikte nakil sonrası 2 yıl içinde %50–60 oranında görülür (29, 79, 80). Nakil sonrası kronik GVHH gelişme süresi ortalama 7,5 ay olup genellikle ilk 1 yıl içerisinde ortaya çıkmaktadır (81).

Kronik GVHH gelişiminin en önemli öngörücülerinden biri hastanın daha önceden akut GVHH geçirmiş olmasıdır. Akut GVHH tanısı koyulan hastaların %70'inden fazlasında kronik GVHH gelişir (82). Bunun dışında alıcı ve vericinin yaşı, cinsiyeti, HLA uyumsuzluğu, kök hücre kaynağı, hazırlama rejimi yoğunluğu, altta yatan tanı (miyelodisplastik sendrom veya kronik miyeloid lösemi), alemtuzumab ve antitimosit antikorları tarafından in vivo T hücresi tükenmesi, geçirilmiş CMV ve EBV enfeksiyonu, nakil sonrası siklofosfamid kullanımı, kalsinörin inhibitörleri ile tedavi ve ardından bunların kesilmesi, kronik GVHH gelişimine katkıda bulunan diğer risk faktörleridir.

2.1.6.1.2.1. Patofizyoloji

İnflamatuvar ve fibrotik süreçlerden oluşan kompleks mekanizmaların rol oynadığı kronik GVHH patofizyolojisinde verici kaynaklı allereaktif T hücreler, kontrolsüz B hücre aktivasyonu, timik disfonksiyon, reglatur T hücrelerde yetersizlik, makrofaj aktivasyonu ve profibrojenik sitokinler rol oynamaktadır (Şekil 3) (83).

Kronik GVHH gelişimi 3 aşamadan oluşmaktadır.

1- Doku Hasarı İlişkili Erken İnflamasyon Fazı

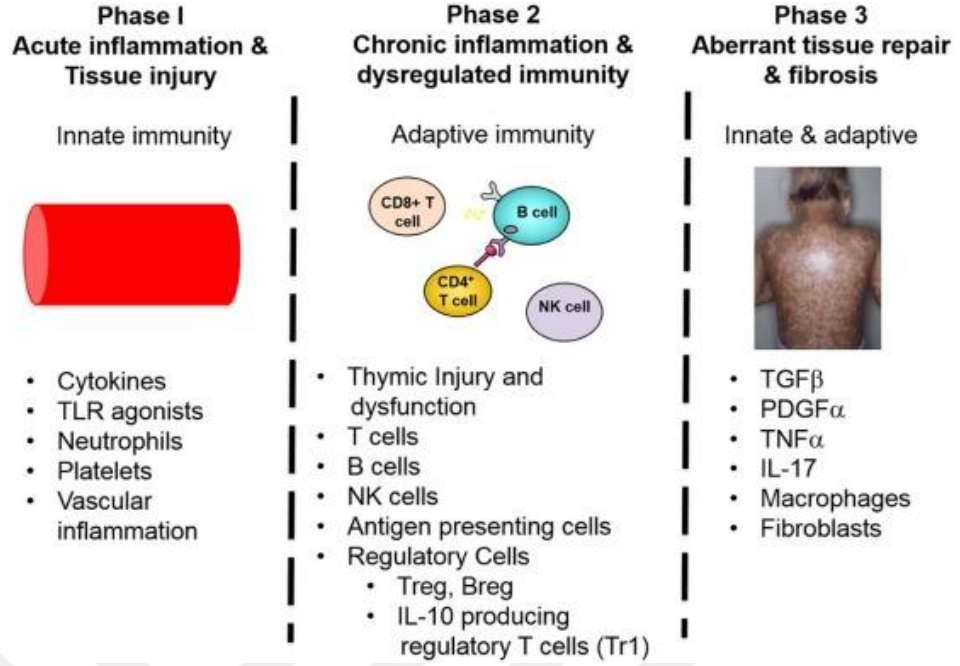
Hastaya verilen sitotoksik kemoterapi/radyoterapi, enfeksiyonlar ve geçirilmiş akut GVHH'nin etkilerine bağlı olarak sitokinler ve Toll like reseptör (TLR) agonistleri dahil olmak üzere çok sayıda enflamatuvar protein salınır. Bu enflamatuvar uyaranlar, çok sayıda organda ve vasküler endotelyumda yaygın, spesifik olmayan doku hasarına neden olur. Endotel hücre aktivasyonu ve yaralanması, donör bağışıklık hücrelerinin dalak ve lenf düğümleri dahil olmak üzere ikincil lenfoid organlara ve ardından GVHH hedef dokularına göçüne yol açar (83).

2- Timik Hasar ve Kronik İnflamasyon

İkinci aşamada adaptif immün sistemin aşırı duyarlılığı ve immün regülatörlerde azalma gelişir. İmmün sistem organları (timus, dalak, kemik iliği nişi) doku hasarından etkilenen başlıca yerlerdir. Timus yıkımı sonucunda T hücreleri timus tarafından delesyona uğrayamaz. T hücre öncülleri otoreaktif hale gelir. Kemik iliğindeki B hücresi nişinin hasar görmesi sebebiyle de B hücresi gelişimi bozulur. Bu durumda da oto ve alloantikorlar üreten B hücreleri artar (84, 85). Konaktaki yabancı MHC hücrelerine karşı Th1, Th2, Th17 gibi hücreler çoğalırken, regülatör T hücrelerinde (Treg) azalışa neden olan bir immün yanıt gelişir. Alıcı doku (cilt, mukozalar, karaciğer, barsak vs) hücreleri üzerindeki MHC Class II moleküllerine karşı verici CD4+T hücre aktivasyonu ve IL-2, IL-4 ve IL-10 salgılanır. IL-10 ve IL-4 gibi sitokinler GVHH'de görülen dokulardaki kollajen birikiminin artısına yol açar (83).

3- Doku Onarımı ve Fibrozis

Kronik GVHH'nin son aşamasında anormal onarım mekanizmaları tarafından doku hasarının yayılması, fibroblast aktivasyonu, kollajen birikimi ve fibrözise neden olarak geri dönüşümsüz son organ disfonksiyonu gelişimine yol açar (83).



Şekil 3. Kronik GVHH Patofizyolojisi

2.1.6.1.2.2. Klinik Bulgular

Geçmişte, HKHN'den 100 gün sonra görülen (veya devam eden) herhangi bir GVHH bulgusu, kronik GVHH olarak tanımlanıyordu. Fakat artık GVHH akut veya kronik ayrımı transplantasyondan sonra semptomların başlama zamanından ziyade, klinik belirtilere göre yapılmaktadır. Örneğin, akut GVHH, azaltılmış yoğunluklu hazırlama rejimi uygulanan hastalarda 3 aydan sonra ortaya çıkabilmekte veya DLI tedavisi verilen hastalarda akut ve kronik GVHH belirtileri aynı anda mevcut olabilmektedir (86, 87).

Kronik GVHH'de görülen klinik belirtiler tanısal veya ayırt edici olarak sınıflandırılmaktadır. Tanısal belirtiler; hastada görüldüğünde daha fazla teste veya başka organ tutulumuna dair kanıta ihtiyaç duymadan kronik GVHH tanısı koydurabilir. Ayırt edici belirtiler ise kronik GVHH'de görülür ancak tek başına kronik GVHH tanısı koymak için yetersizdir. Bazı belirti ve semptomlar ise hem akut GVHH hem de kronik GVHH için ortaktır (örn. eritem, maküler-papüler döküntü, bulantı, kusma veya ishal ve yüksek karaciğer fonksiyon testleri) ve bu nedenle tanıda ikisini ayırt etmek için kullanılamaz (67).

Kronik GVHH tanısı için; kronik GVHH'nin en az bir tanısal klinik bulgunun varlığı veya ilgili biyopsi, laboratuvar ve diğer ilgili testlerle doğrulanmış kronik GVHH'yi

düşündürecek en az 1 ayırt edici bulgunun varlığı gerekmektedir. Ayrıca akut GVHH'den ayrımı yapılmalı ve diğer olası tanılar dışlanmalıdır (67).

Kronik GVHH'de sırayla en sık tutulan organlar cilt, ağız, karaciğer, akciğer, göz, eklemler, gastrointestinal sistem ve genital sistemdir. Hastaların %90-100'ünde deri tutulumu mevcuttur (88). Belirtiler tek bir organ veya doku ile sınırlı olabilir veya yaygın olabilir. Klinikte en sık mukokutanöz bulgular görülmektedir (67).

Otoreaktif T hücrelerinin timusta yok edilememesi ve bazı hastalarda otoimmün antikorların bulunması, klinik belirtilerinin otoimmün hastalıklara benzemesine yol açar. Hastalarda sistemik lupus eritematozus, Sjögren sendromu, romatoid artrit gibi otoimmün hastalıklara benzer klinik ve patolojik bulgular gelişebilir (67).

Karşılaşılan her klinik durumda ilaç reaksiyonu, enfeksiyon, tekrarlayan veya yeni malignite ve diğer nedenler dışlanmalıdır (67).

Cilt:

Kutanöz kronik GVHH'nin likenoid ve sklerodermoid tip olarak belirtilen iki temel klinik bulgusu vardır. Erken dönemde lezyonlar sıklıkla hafif şiddettedir. Cilt kuruluğu, foliküler belirginleşme, iktiyozis ve papüloskuamöz lezyonlar görülebilir. Fasiyal eritem ve hiperpigmentasyon kronik GVHH'nin ilk bulgusu olarak karşımıza çıkabilir (89).

Kutanöz likenoid lezyonlara hastalığın erken döneminde rastlanır ve tanınması kolaydır. Sıklıkla el içi ve ayak tabanından başlayan, tüm vücuda yayılabilen mor renkli bazen skuamlı, kaşıntılı papüller veya plaklardan oluşur. Sklerodermoid lezyonlar ise genellikle morfea benzeri dermal skleroz içeren plaklar şeklindedir ve tüm vücutta yaygın sklerodermaya ilerler. Genital veya ekstrapenital dağılımlı liken sklerozis benzeri lezyonlar saptanabilir. Sklerodermoid GVHH'nin bulgularından olan liken skleroz ve eozinofilik fasiit sonucunda eklem kontraktürü gelişebilir (90-92).

Hastalarda görülen poikiloderma (atrofik ve pigmente değişiklikler), liken planus benzeri lezyonlar (doğrudan ışıpta gümüşü veya parlak bir görünüm olan veya olmayan eritematöz/morumsu düz tepeli papüller veya plaklar), derin sklerotik lezyonlar (pürüzsüz, mumsu, sertleşmiş cilt, geniş bir alandaki derin ve yaygın sklerozun neden olduğu kalınlaşmış veya gergin cilt), morfea benzeri yüzeysel sklerotik lezyonlar (genellikle dispigmentasyonlu) veya liken sklerozus benzeri lezyonlar (genellikle foliküler tıkaçlarla birlikte, parlak bir görünüm, gri veya beyaz hareketli papüller veya

plaklar) kronik GVHH için tanısaldır. Yalnızca kronik GVHH’de görüldüğünden tanı için başka tetkik gerekmez. Depigmentasyon ise kronik GVHH’nin ayırt edici bir özelliğidir. Akut GVHH’de genellikle görülmez, ancak kronik GVHH’nin tanısını koymak için tek başına yeterli değildir. Hastada depigmentasyon görüldüğünde GVHH tanısının ciltte veya başka bir organdan alınan biyopsi veya laboratuvar bulgusu ile desteklenmesi gerekmektedir. Kronik GVHH’de terleme bozukluğu ve ter bezlerinin kaybından kaynaklanan sıcaklık değişimine tahammülsüzlük görülür. Eritem, makülopapüler döküntü ve kaşıntı hem akut hem de kronik GVHH’de bulunabilen yaygın belirtilerdir (67).

Ağız:

Ağız boşluğu en sık etkilenen bölgelerden birisidir. Oral kronik GVHH’nin tanısalları arasında liken planus benzeri değişiklikler (bukkal mukoza, dil, damak veya dudaklarda beyaz çizgiler ve dantelimsi lezyonlar), hiperkeratotik plaklar (lökoplaki) veya sklerotik özellikli hastalarda azalmış oral hareket açıklığı yer alır. Kserostomi (ağız kuruluğu), mukoseller, mukozal atrofi, psödomembranlar ve ülserler kronik oral GVHH’nin ayırt edici belirtilerindendir. Diş eti iltihabı, mukozit, eritem, ağrı, hassasiyet ise hem akut hem de kronik GVHH’de ortak olarak görülebilen belirtilerdir (67).

Karaciğer:

Hepatik akut ve kronik GVHH’de tipik olarak artmış bilirubin veya alkalen fosfataz ile birlikte kolestaz ortaya çıkar. Genellikle alkalen fosfataz normal değerlerin 3 katından fazla ve serum bilirubini 2.5 mg/dl’nin üzerinde saptanmaktadır. Benzer laboratuvar bulgularına yol açabilecek birçok alternatif tanı olabileceğinden karaciğerin GVHH tutulumunu doğrulamak için karaciğer biyopsisi gereklidir. Akut ve kronik karaciğer GVHH arasındaki histolojik benzerlikten dolayı, kronik GVHH tanısı yalnızca karaciğer biyopsisine dayanılarak yapılamaz. Tanı için diğer bir organ sisteminde en az 1 kronik GVHH’ye özgün bir bulgu saptanmalıdır (67).

Akciğerler:

Kronik pulmoner GVHH’nin tek tanısalları biyopsi ile kanıtlanmış bronşiolitis obliteransdır (BO). BO tanısı solunum fonksiyon testi (SFT) ve radyolojik testler ile

koyulduğunda, kronik GVHH tanısı için başka bir organ sisteminde en az bir kronik GVHH'ye özgün bulgu olması gerekmektedir. BO, yeni başlayan obstrüktif bir akciğer hastalığı olarak tanımlanır. Küçük havayollarına immün saldırı sonucunda fibrozis ve bunun sonucunda bronşlarda daralma gelişir. SFT'de hastanın önceki bazal değerlerine kıyasla FEV1 / FVC değerlerinin %70'in altına inmesi veya FEV1 değerleri beklenenin %80'inden daha az olması veya FEV1 / FVC değerinde %15'den fazla azalma göstermesi obstrüktif bir süreci ve özellikle bronşiolitis obliterans tanısını düşündürür. Hastalarda eforla artan dispne, egzersiz toleransında azalma, kronik ve prodüktif olmayan öksürük veya hırıltı gelişir. Bazı hastalar hastalık sürecinin erken dönemlerinde asemptomatik olabilir. Pnömotoraks, pnömomediastinum ve subkutan amfizem nadirdir ve ilerlemiş hastalıkta görülür (67).

Gözler:

Lakrimal bezlerin hücre dışı matriksinde stromal fibroblastların artışı ile lakrimal bezler kalıcı olarak harabiyet olur ve bunun sonucunda klinik bulgular görülür (93). Konjonktival ve lakrimal bez tutulumuna bağlı keratokonjonktivit sikka (kuru göz sendromu) çoğunlukla görülmektedir. Semptomlarıyla ilgili ayırt edici belirtiler yoktur. Schirmer testi göz kuruluğu için tanısaldır (67).

Gastrointestinal Sistem:

Özofagusta görülen striktür veya halkalar gastrointestinal sistemde KGVHH için tanısaldır. Kronik GVHH, genellikle enzim takviyesi ile düzelen pankreas ekzokrin yetmezliğine sebep olabilir. Hem akut hem de kronik GVHH'de görülen ortak belirtiler arasında anoreksi, mide bulantısı, kusma, diyare, kilo kaybı ve gelişme geriliği yer alır. Bu durumlar ilaç yan etkileri, motilite bozuklukları, enfeksiyonlar veya malabsorpsiyon gibi birçok nedene bağlı olarak da gelişebilir (67).

Kas-İskelet Sistemi:

Kronik GVHH sonucunda genellikle önkolları veya bacakları etkileyen ve sıklıkla üstteki deri ve deri altı dokunun sklerozu ile karakterize fasiyal tutulum gelişebilir. Fasiyal tutulum, deride sklerotik değişiklikler olmadan ve eklemlerin yakınında olduğunda eklem sertliği veya kontraktürleriyle sonuçlanabilir.

Muayenede katılık, hareket kısıtlılığı (örneğin, azalmış bilek fleksiyonu veya Buda duası duruşu alamama), eritemli veya eritemsiz ekstremitelerde ödem (erken dönem), peau d'orange (portakal yüzeyine benzeyen belirgin gözenekli cilt), fasiit veya eklem kontraktürleri (geç dönem) saptanır (67).

Genital:

Cinsel organlarda liken planus benzeri lezyonlar veya vajinal stenoz kronik GVHH'nin tanısal bulguları arasındadır (67).

Hematopoetik Sistem:

Hematolojik anormallikler kronik GVHH'de yaygındır, ancak kronik GVHH tanısını koymak için kullanılamaz. Sitopeniler, stromal hasar veya otoimmün süreçlerden kaynaklanabilir. Lenfopeni ($\leq 500/\mu\text{L}$), eozinofili ($\geq 500/\mu\text{L}$), hipogamaglobulinemi veya hipergamaglobulinemi mevcut olabilir. Otoimmün hemolitik anemi ve idiyopatik trombositopenik purpura ile otoantikorlar gelişebilir. Kronik GVHH tanısı sırasında trombositopeni ($< 100\ 000/\mu\text{L}$) kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir (67).

2.1.6.1.2.3. Klinik Evreleme

Kronik GVHH'ye bağlı organ ve sistemde meydana gelen hasarın şiddetini tanımlayan klinik derecelendirme yapılmaktadır. Bu skorlamada cilt, ağız, gözler, gastrointestinal sistem, karaciğer, akciğerler, eklemler, fascia, genital sistem değerlendirilir. Her organ veya bölge, 4 puanlık bir skalaya (0-3) göre puanlama yapılır. Buna göre; 0, tutulum olmadığını, 1 hafif, 2 orta ve 3 şiddetli bozulmayı gösterir (Tablo 8). Puanlama tablosunda gereken tek laboratuvar testi karaciğer fonksiyon testleridir. Akciğer fonksiyon testlerinin yapılması önerilir fakat skorlama sistemi için nefes darlığının ve oksijen ihtiyacının olup olmadığını değerlendirmek yeterlidir. Cilt skorlaması diğer organ sistemlerinin skorlamasından farklılık gösterir (tablo 9) (67).

Tablo 8. Kronik GVHH’de Organ Sistemlerinin Klinik Skorlaması

Skor 0	Kronik GVHH ile ilgili hiçbir semptom veya bulgunun olmaması
Skor 1	Günlük yaşamla ilgili fonksiyonlarda ve aktivitede önemli bir gerileme olmaması
Skor 2	Günlük yaşamla ilgili fonksiyonlarda ve aktivitede ciddi bir gerileme görülmekle birlikte, büyük bir sakatlık durumunun olmaması
Skor 3	Günlük yaşamla ilgili fonksiyonlarda ve aktivitede ciddi bir gerileme ile büyük bir sakatlık durumunun var olması
GVHH: Graft versus host hastalığı	

Tablo 9. Kutanöz Kronik GVHH’nin Klinik Skorlaması

Skor 0	Kronik GVHH ile ilgili hiçbir semptom veya bulgunun olmaması
Skor 1	%18 ve daha düşük vücut yüzey alanı tutulumu, hiç sklerotik bulgu yok
Skor 2	%19-50 tutulum, yüzeysel sklerotik değişiklikler (deri elastikiyeti büyük ölçüde mevcut)
Skor 3	%50’den fazla deri tutulumu veya derin sklerotik özellikler (derinin hareket ettirilememesi)
GVHH: Graft versus host hastalığı	

1.4.1.1.1 Kronik GVHH Profilaksisi:

Allojenik HKHN sonrasında GVHH’yi engellemek için hastalara nakilden üç gün önce standart sistemik immunosüpresif tedavi olarak steroid ve CSA başlanır. Kalsinörin inhibitörleri olan CSA ve Tac, T lenfositlerin IL-2 tarafından uyarılıp çoğalmasını önleyerek GVHH oluşumunu önler ve günümüzde GVHH profilaksi rejimlerinin temelini oluşturmaktadırlar (94).

Grafttan T hücre deplesyonu ile nakledilen kanın içindeki immünolojik yönden aktif hücreler inaktive edilir. Bu sayede GVHH gelişimi önenebilir. Kordon kanından nakil GVHH önlemede faydalıdır (88, 94).

2.1.6.1.2.5. Kronik GVHH Tedavisi

Kronik GVHH tedavisinde amaç hastalığı kontrol altında tutmak, semptomları hafifletmek, kalıcı hasar ve sakatlığı önlemek ve hastayı tedaviye bağlı toksisitelerden korumaktır (27).

Tedavi "Primer Tedavi" ve "Sekonder Tedavi" olmak üzere iki gruba ayrılır.

Primer Tedavi:

Sistemik tedavi verilecek olan kronik GVHH hastalarında altın standart ilk tedavi seçeneği yüksek doz oral prednizon veya prednizon+siklosporin kombinasyonu olmalıdır. Tac da CSA yerine kullanılabilir. Primer tedavilerde 3 ila 6 ayda hastalıkta gerileme beklenir. Tedavi süresince hastalıkta ilerleme veya tedaviye yanıtızsızlık olduğunda sekonder tedavilere geçilmelidir (69).

Sekonder Tedavi:

Steroid dirençli kronik GVHH görülen hastalarda sekonder tedavide talidomid, psoralen ve ultraviyole A (PUVA), ultraviyole (UV) A1, UVB, ekstrakorporeal fotoferez, MMF, rituksimab ve total lenfoid ışınlama kullanılabilir. Uzun süreli steroid kullanan hastalara vitamin D ve yüksek kalsiyumlu diyet verilmeli, günlük egzersizler önerilmeli, özellikle kadınlara gerekirse östrojen replasmanı yapılmalıdır (69).

Kronik GVHH hastalarında mukozal bariyerlerin bozulması, timik zedelenme, hipogamaglobulinemi, kalitatif B ve T hücre anomalileri immün yetmezliğe sebep olur. Hem hastalığa bağlı ağır immün yetmezlik hem de immunosupresif tedavi sonucu enfeksiyona yatkınlık oluşur. Kronik GVHH'ye bağlı ölümlerin çoğu enfeksiyonlara sekonder görülür. Hastalar özellikle invazif fungal enfeksiyonlar ve pnömosistis jirovecii yönünden risk altındadır. İmmunosupresif tedaviler kesilene kadar hastaların bakteriyel, viral, fungal patojenlere karşı profilaktik tedavi alması tavsiye edilir (95, 96).

2.1.6.2. Enfeksiyonlar

Enfeksiyonlar nakil hastalarında önemli mortalite ve morbidite sebebidir. Nakil başarısının en önemli belirleyicilerindendir.

Allojenik HKHN sonrasında engraftman öncesi nötropenik dönemde karşılaşılan enfeksiyonların %90'ı bakteriyeldir (97). Allojenik HKHN sonrası nötropenik dönemde ikinci sıklıkla fungal enfeksiyonlar görülür. Nötropeni süresinin uzaması sistemik enfeksiyon riskini artırır. HKHN sonrası takiplerde engraftman öncesinde bakteriyel ve fungal enfeksiyonlar daha sık görülürken, engraftman sonrası dönemde ise en sık CMV'nin sebep olduğu viral enfeksiyonlar görülmektedir. Alıcının yaşı, alıcı ve donör CMV serolojisi, akraba dışı nakiller, HLA tam uyum olmayan nakiller, hazırlık rejim türü, GVHH gelişimi ve buna bağlı immunsupresif tedavi gereksinimi CMV enfeksiyonları açısından risk faktörü oluşturmaktadır (98).

CMV enfeksiyonuna ateş yüksekliği, halsizlik, lökopeni, trombositoz, karaciğer fonksiyon testlerinde artış eşlik eder ve bu klinik bulgular başka sebeplerle açıklanamazsa bu duruma CMV hastalığı denir. Özellikle CMV pnömonisi nakil hastalarında CMV ilişkili mortalitenin en sık sebebidir. CMV akciğer enfeksiyonları dışında en sık hepatit, gastroenterit, retinit ve ensefalit başta olmak üzere tüm organlarda hastalık oluşturabilir (99).

CMV tanısında ve takibinde CMV PCR testi sıklıkla kullanılmaktadır. CMV PCR kan, idrar, BOS, amniyon sıvısında bakılabilmektedir. Tedavi verilen vakalarda PCR ile tedavi yanıtının değerlendirilmesi mümkündür, PCR değerlerindeki artış tedavi başarısızlığını göstermektedir. Günümüzde CMV tedavisinde gansiklovir, valgansiklovir, foskarnet, sidofovir, maribavir kullanılabilmektedir (100).

2.1.6.3. Graft Yetmezliği

Nakil sonrası erken dönemde engraftman olmaması ya da geç dönemde engraftman gerçekleşmesinin ardından dönör hücrelerinin azalması graft yetmezliği (graft-failure) olarak isimlendirilir. Nakilde verilen kök hücre miktarının azlığı, alıcıya çok fazla kan transfüzyonu verilmesi, HLA uyumsuzluğu, myeloablatif olmayan hazırlama rejimleri ile

yapılan nakiller ve nakil ile verilen kan ürününe T depresyonu yapılması graft yetmezliği gelişimine sebep olan risk faktörleridir (101).

2.1.6.4. Diğer Komplikasyonlar

Böbrek yetmezliği, ilaca bağlı nefrotoksisite, trombotik mikroanjiopati, hemorajik sistit, BK virüs nefropatisi, nefrotik sendrom, kalp yetmezliği, aritmi, perikardit, miyokardit, endokardit, perikardiyal efüzyon, endokrin komplikasyonlar (tiroid fonksiyon bozukluğu, metabolik sendrom, büyüme ve gelişme geriliği), diyare, özofajit, gastrit, konvülsiyon, ensefalopati, posterior geri dönüşümlü ensefalopati sendromu (PRESS), serebrovasküler hastalık, VOH, osteonekroz, myopati, kas atrofisi, karaciğer komplikasyonları, göz komplikasyonları, sekonder kanserler ve nüks allojenik HKHN sonrasında erken veya geç dönemde görülebilen komplikasyonlardır (102). Ayrıca zorlu nakil süreci çocukları duygusal, sosyal ve bilişsel açıdan da etkileyerek çocuğun genel yaşam kalitesini bozan olumsuz sonuçlara neden olabilir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hastalar

Çalışmamızda Kayseri Erciyes Üniversitesi Çocuk Kanka Kemik İliği Nakli Merkezi'nde Ocak 2011 ile Haziran 2022 aralığında allojenik hematopoetik kök hücre nakli (HKHN) yapılmış çocukların verileri geriye dönük olarak incelendi. Çalışmaya verilerine ulaşılabilen 0-18 yaş aralığındaki 392 hasta dahil edildi. Hastaların tıbbi değerlendirme ve izlem amaçlı yapılmış olan laboratuvar sonuçları, patoloji ve epikriz raporları hastane otomasyon sisteminden ve hastanede kayıtlı dosyalarından elde edildi. Hastaların; yaş, cinsiyet, kan grubu, tanı, tanı yaşı, nakil tarihi, hastalık süresi, kaçınıcı nakil olduğu ,CR sayısı , vericilerin; kan grubu, cinsiyeti, alıcı-verici HLA uyum oranı, nakilde kullanılan kök hücre kaynağı, nakledilen CD 34 hücre sayısı, nakledilen çekirdekli hücre sayısı, nakledilen mononükleer hücre sayısı , alfa beta kaçağı ,nakil hazırlık rejiminde kullanılan kemoterapötikler, nakil tipi, hastaların nakil öncesi gastrointestinal sistemde hasar durumu, hazırlama rejimi sırasında gelişen kemoterapi ilişkili ishal durumu, 0. Gün (nakil günü) mutlak nötrofil sayısı , 0.gün (nakil günü) mutlak lenfosit sayısı , trombosit ve nötrofil engraftman günü, engraftman sendromu gelişimi , 14 ve 28. gün kimerizm yüzdesi, Dönör lenfosit infüzyon (DLİ) yapılma durumu, DLİ yapılma amacı, graft versus host hastalığı (GVHH) gelişip gelişmediği, GVHH tipi, GVHH gelişenlerde tutulan organ sistemleri, GVHH derecesi, akut GVHH gelişme günü, kronik GVHH gelişme günü, GVHH gelişme günündeki mutlak nötrofil sayısı ve mutlak lenfosit sayısı, GVHH tedavisi, GVHH tedavisinde steroid yanıtı , nakil sonrası CMV, adenovirus, EBV PCR

sonuçları, nakil sonrası hastaların yaşam durumu, hastaların yaşam süresi , öldü ise ölüm sebebi, nakil sonrası ölüm günü değerlendirilecek veriler olarak belirlendi. GVHH sınıflandırılması yapılırken NIH kriterleri kullanıldı. GVHH için belirlenen risk faktörlerinin istatistiksel analizinde evre 1 akut GVHH olan olgular analize dahil edilmedi. Risk faktörleri analizine evre 2-4 akut GVHH, kronik GVHH ve overlap sendrom olarak belirlenen olgular dahil edildi. CMV pozitifliği için kandan CMV-PCR, EBV pozitifliği için kandan EBV-PCR, adenovirus pozitifliği için kan ve gaitada adenovirus PCR bakıldı. CMV-PCR testi için 1000 kopya/mililitrenin üstü pozitif, EBV PCR için 1000 kopya/mililitrenin üstü pozitif, adenovirus PCR için tüm pozitiflikler kabul edildi. Allojenik HKHN sonrası takipleri yapılamayan ve yeterli dosya verilerine ulaşamayan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Bu çalışma için Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik kurulundan onay alındı.

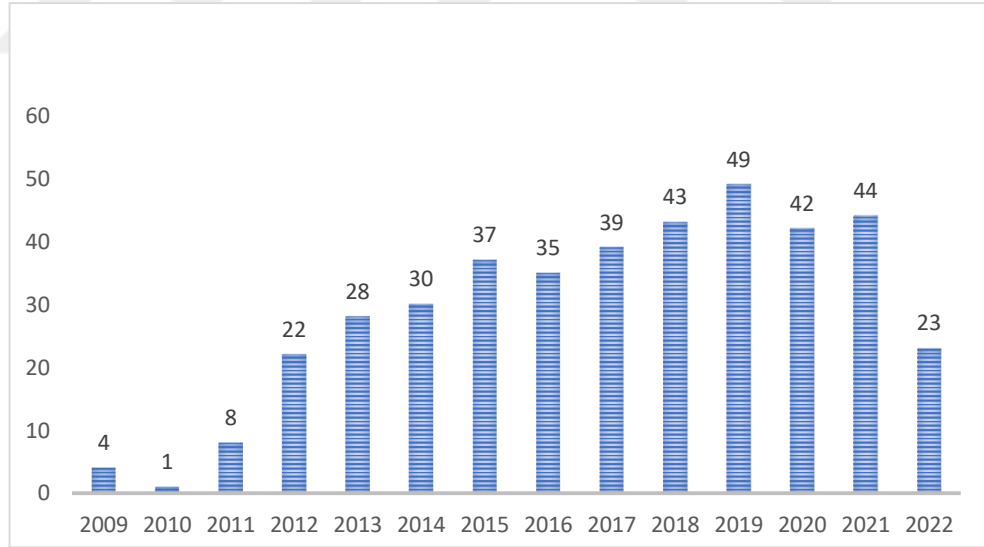
(Karar numarası:2022/800).

3.2. İstatistiksel Analizler

Çalışmamızda elde edilen verilerin istatistiksel analizi SPSS versiyon 22.0 kullanılarak yapıldı. Verilerin tanımlayıcı istatistik sonuçları sunuldu. Nominal/ordinal verilere Pearson Ki-Kare testi uygulandı. Nümerik verilerin dağılımı Shapiro -Wilk testi ile test edildi ve normal dağılmayan veriler Mann Whitney U testi ile karşılaştırıldı. İkili çalışmalar için Bonferroni Post-Hoc testi yapıldı.

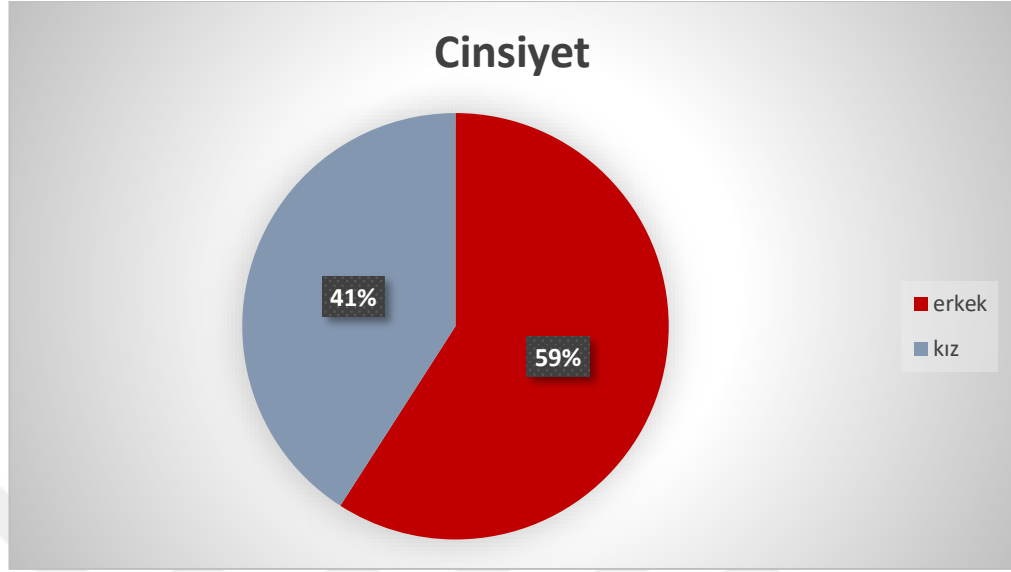
4. BULGULAR

Çalışmamıza Kayseri Erciyes Üniversitesi Çocuk Kanka Kemik İliği Nakli merkezinde Ocak 2011 ile Haziran 2022 tarihleri arasında allojenik hematopoetik kök hücre nakli yapılmış 0-18 yaş aralığındaki 392 çocuk hasta dahil edildi. Nakil sayılarının yıllara göre dağılım grafiği şekil 4’de gösterilmiştir.



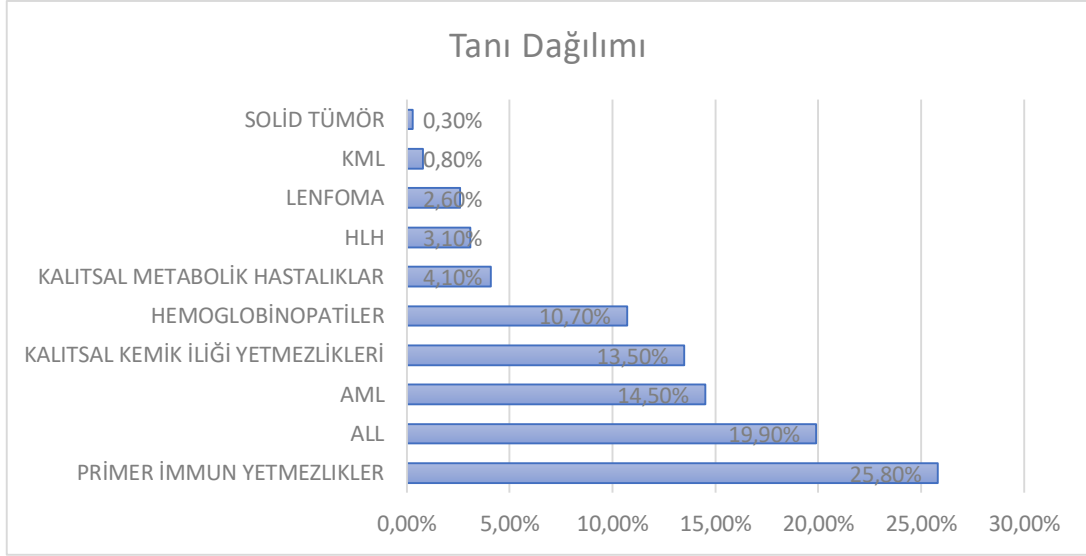
Şekil 4. Allojenik hematopoetik kök hücre nakli (HKHN) yapılan hasta sayılarının yıllara göre dağılımı

Çalışmaya dâhil edilen 392 hastanın 231’ini (%58,9) erkek, 161’ını (%41,1) kadın hastalar oluşturmaktaydı (şekil 5).



Şekil 5. Allojenik hematopoetik kök hücre nakli (HKHN) yapılan hasta sayılarının cinsiyet dağılımı

Allojenik HKHN yapılan hastaların tanıları incelendiğinde; en sık rastlanan tanılar 101 hasta (%25,8) ile primer immun yetmezlikler, 78 hasta ile (%19,9) ALL ve 57 hasta (%14,5) ile AML olarak saptandı. Diğer tanılar ise sıklık sırasıyla; Kalıtsal kemik iliği yetmezlikleri (%13,5), hemoglobinopatiler(%10,7), kalıtsal metabolik hastalıklar(%4,1), hemofagositik lenfhistiositoz(HLH)(%3,1), lenfoma(%2,6), KML(%0,8) ve solid tümör(%0,3) idi (Şekil 6).



Şekil 6. Allojenik hematopoetik kök hücre nakli (HKHN) yapılan hastalarda tanıların dağılımı

Allojenik HKHN yapılan hastaların tanısına göre tanı yaşları değerlendirildi. Yeterli verilerine ulaşılabilen primer immün yetmezlik tanısı alan 67 hastanın tanı yaşı ortalaması 23 ay iken, ALL tanılı 52 hastanın tanı yaşı ortalaması yaklaşık 6 yıl, AML tanılı 30 hastanın tanı yaşı ortalaması yaklaşık 8 yıl, kalıtsal kemik iliği yetmezliği tanılı 28 hastanın tanı yaşı ortalaması yaklaşık 6,5 yıl, kalıtsal metabolik hastalık tanılı 11 hastanın tanı yaşı ortalaması ise yaklaşık 2,4 yıl idi.

Allojenik HKHN yapılan hastaların HLA uyum durumu ve verici yakınlığına göre nakil tipi belirlendi. Buna göre nakillerin 147'sinin %37,5 oranla en sık tam uyumlu kardeş vericiden (MSD), 100'ünün (%25,5) 8/10 ve altı HLA uyumlu vericiden (haploidentik), 52'sinin (%13,3) tam uyumu akraba dışı vericiden (MUD), 38'inin (%9,7) tam uyumlu akraba vericiden (MFD), 12'sinin (%3,1) 9/10 HLA uyumlu akraba dışı vericiden (MMUD), 4'ünün (%1) 9/10 HLA uyumlu kardeş vericiden (MMSD) yapıldığı saptandı (Tablo 10).

Tablo 10. Allojenik HKHN yapılan hasta sayılarının verici tipine göre hasta sayısı dağılımı

Nakil tipi	N	%
Match Family Donör (MFD)	38	9.7
Match Sibling Donör (MSD)	147	37.5
Match Unrelated Donör (MUD)	52	13.3
Haploidentik	100	25.5
Well Match Unrelated Donör (MMUD)	12	3.1
Well Match Sibling Donör (MMSD)	4	1.0
Total	353	90.1
HKHN: Hemopoetik kök hücre nakli		

392 hastanın 125'inde (%31,9) GVHH saptanırken, 267 (%68,1) hastada GVHH görülmedi. GVHD gelişen 125 hastanın 76'sında (%19,4) klasik akut GVHH, 11'inde (%2,8) dirençli,tekrarlayıcı veya geç başlangıçlı akut GVHH, 29'unda (%7,4) klasik kronik GVHH gelişti. 9 (%2,3) hastada ise overlap sendrom görüldü.

Tablo 11. Allojenik HKHN yapılan hastaların GVHH tipine göre hasta sayısı dağılımı

GVHH Tipi	Hasta Sayısı	Hasta Yüzdesi (%)
Klasik akut GVHH	76	19,4
Dirençli,tekrarlayıcı veya geç başlangıçlı akut GVHH	11	2,8
Klasik kronik GVHH	29	7,4
Overlap sendrom	9	2,3
Toplam	125	31,9
GVHH: Graft versus host hastalığı		

Klasik akut GVHH, dirençli,tekrarlayıcı veya geç başlangıçlı akut GVHH ve overlap sendrom gelişen toplam 96 (%24,4) hastanın 44'ünde (%11,2) evre 1, 52'sinde (%13,2)

evre 2-4 GVHH görüldü. Bu hastaların 76'sında (%19,3) cilt GVHH, 19'unda (%4,8) karaciğer GVHH, 29'unda (%7,4) GİS GVHH saptandı. Klasik kronik GVHH gelişen 29 (%7,4) hastanın 24'u (%6,1) hafif, 2'si (%0,5) orta, 3'ü (%0,8) ağır şiddetteydi. Klasik kronik GVHH tanısı alan 29 (%7,4) hastanın 17'sinde (%4,3) cilt, 11'inde (%2,8) karaciğer, 5'inde (%1,3) GİS tutulumu olduğu tespit edildi. Hastaların 8'inde (%2) ise diğer organ sistemlerini (göz, eklem, akciğer) tutan kronik GVHH saptandı.

Allojenik HKHN sonrası GVHH gelişen hastaların nakil tipi ve tutulan organ sistemine göre GVHH gelişme günü tespit edildi. Buna göre akut cilt GVHH tanısı alan 30 hastanın ortalama GVHH gelişme günü 44.gün , akut GİS GVHH tanısı alan 24 hastanın ortalama GVHH gelişme günü 38.gün, akut karaciğer GVHH tanısı alan 18 hastanın ortalama GVHH gelişme günü 57.gün olarak tespit edildi. Kronik cilt GVHH tanısı alan 17 hastanın ortalama GVHH gelişme günü 264.gün, kronik GİS GVHH tanısı alan 6 hastanın ortalama GVHH gelişme günü 262.gün, kronik karaciğer GVHH tanısı alan 9 hastanın ortalama GVHH gelişme günü 147.gün olarak saptandı (Tablo 12).

Tablo 12. Allojenik HKHN yapılan hastalarda akut/kronik GVHH gelişme günü dağılımı

Değişken	N	$\bar{X} \pm S. S.$	Median [Min-Max]
Akut cilt	30	45.87±24.169	44.50 [10-95]
Akut gastrointestinal	24	42.33±24.135	38.00[9-93]
Akut karaciğer	18	55.06±27.686	57.50 [9-96]
Kronik cilt	17	362.82±301.877	264.00[105-1050]
Kronik karaciğer	9	226.89±193.708	147.00[120-728]
Kronik gastrointestinal	6	365.50±309.769	262.00[111-923]

HKHN: Hemopoetik kök hücre nakli, GVHH: Graft versus host hastalığı

Nakil tipine göre GVHH gelişimi durumuna bakıldığında; tam uyumlu kardeş vericiden (MSD) nakil yapılan 147 hastanın 22'sinde (%15) GVHH saptanırken, 125'inde (%85) GVHH saptanmadı. 8/10 ve altı HLA uyumlu vericiden (haploidentik) nakil yapılan 100 hastanın 19'unda (%19) GVHH saptandı, 81'inde (%81) GVHH bulgusu saptanmadı. Tam uyumlu akraba dışı vericiden (MUD) yapılan nakillerde hastaların 18'inde (%34,6) GVHH saptandı, 34'ünde (%65,4) GVHH saptanmadı. Tam uyumlu akraba vericiden

(MFD) yapılan nakillerin 6'sında (%15.8) GVHH saptandı, 32'sinde (84,2) GVHH bulgusu saptanmadı. 9/10 HLA uyumlu akraba dışı vericiden (MMUD) yapılan 12 naklin 7'sinde (%58,3) GVHH saptanırken ,5'inde (%41.7) GVHH saptanmadı. 9/10 HLA uyumlu kardeş vericiden (MMSD) yapılan 4 naklin 1'inde (%25) GVHH görülürken 3'ünde GVHH gelişmedi. Allo-HKHN olan hastaların HLA uyumuna göre nakil tipleri ile GVHH tipleri arasındaki ilişki tablo 13 da gösterildi.

Tablo 13. Allojenik HKHN yapılan hastalarda verici tipine göre GVHH gelişme durumu dağılımı

		GVHH Durumu		
		Evet	Hayır	Toplam
Nakil Tipi	Match Family Donör (MFD)	6(15.8)	32(84.2)	38 (100.0)
	Match Sibling Donör (MSD)	22(15.0)	125(85.0)	147 (100.0)
	Match Unrelated Donör (MUD)	18(34.6)	34(65.4)	52(100.0)
	Haploidentik	19(19.0)	81(81.0)	100(100.0)
	Well Match Unrelated Donör (MMUD)	7(58.3)	5(41.7)	12(100.0)
	Well Match Sibling Donör (MMSD)	1(25.0)	3(75.0)	4(100.0)
	Total		280(79.3)	353(100.0)
GVHH: Graft versus host hastalığı				

Allo-HKHN yapılan hastaların nakil tipine göre GVHH tipi gelişimi incelendi. Buna göre MSD nakil yapılan hastaların 9'unda (%6,1) akut GVHH, 11'inde (%7,5) kronik GVHH saptandı. MUD nakil yapılan hastaların 10'unda (%19,2) akut GVHH, 6'sında (11,5) kronik GVHH geliştiği tespit edildi. Haploidentik nakil yapılan hastaların ise 12'sinde (%12) akut GVHH, 7'sinde (%7) kronik GVHH geliştiği saptandı (Tablo 14).

Tablo 14. Allojenik HKHN yapılan hastalarda verici tipine göre GVHH tipi dağılımı

Nakil Tipi	Hasta Sayısı	Hasta Yüzdesi (%)
Tam Uyumlu Kardeş Verici (MSD) ile Nakil		
GVHH gelişmeyen	125	85
Akut GVHH gelişen	9	6.1
Kronik GVHH	11	7.5
Tam uyumlu akraba dışı verici (MUD) ile Nakil		
GVHH gelişmeyen	33	63.5
Akut GVHH	10	19.2
Kronik GVHH	6	11.5
Haploidentik Nakil		
GVHH gelişmeyen	80	80
Akut GVHH	12	12
Kronik GVHH	7	7
GVHH: Graft versus host hastalığı		

Allojenik HKHN yapılan hastaların 237'sine tam uyumlu vericiden (MFD, MSD, MUD) yapıldı. Tam uyumlu vericiden nakil yapılan hastaların 46'sında (%19,4) GVHH gelişti, 191'inde(%80.6) GVHH gelişmedi. Haploidentik vericiden nakil yapılan 100 hastanın 19'unda (%19) GVHH gelişti, 81'inde GVHH gelişmedi. HLA uyumsuz vericiden (MMSD, MMUD) nakil yapılan 16 hastanın ise 8'inde (%50) GVHH gelişti, 8'inde (%50) GVHH gelişmedi. Verici tipine göre GVHH gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğu görüldü ($p<0.05$). MSD-MUD nakilleri, MSD-well match unrelated donör nakilleri, haploidentik-Well Match Unrelated Donör nakilleri arasında GVHH gelişimi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0.05$) (Tablo 15) (Tablo 16).

Tablo 15. Allojenik HKHN yapılan hastalarda verici tipine göre GVHH durumu kıyaslaması 1

Karşılaştırma	P Değeri
MFD-MSD	0,9
MFD-MUD	0.046
MFD-Haploidentik	0.662
MFD-Well Match Unrelated Donör	0.003
MFD-Well Match Sibling Donör	0.638
MSD-MUD	0.002
MSD-Haploidentik	0.403
MSD-Well Match Unrelated Donör	<0.001
MSD-Well Match Sibling Donör	0.582
MUD-Haploidentik	0.033
MUD-Well Match Unrelated Donör	0.129
MUD-Well Match Sibling Donör	0.696
Haploidentik- Well Match Unrelated Donör	0.002
Haploidentik-Well Match Sibling Donör	0.765
Well Match Unrelated Donör- Well Match Sibling Donör	0.248
HKHN: Hemopoetik kök hücre nakli, GVHH: Graft versus host hastalığı, MSD:Match sibling donör, MFD: Match family donör, MUD: Match unrelated donör	

Tablo 16. Allojenik HKHN yapılan hastalarda verici tipine göre GVHH durumu kıyaslaması 2

	GVHH durumu		
	Evet	Hayır	Toplam
Tam Uyumlu	46(19.4)	191(80.6)	237(100.0)
Haploidentik	19(19.0)	81(81.0)	100(100.0)
Wellmatch	8(50.0)	8(50.0)	16(100.0)
Toplam	73(20.7)	280(79.3)	353(100.0)
GVHH: Graft versus host hastalığı			

Tam uyumlu akraba vericiden (MFD, MSD) nakil yapılan 34 hastanın 22'sine kadın vericiden 12'sine erkek vericiden nakil yapıldı. Kadın vericiden nakil yapılan hastaların 4'ünde (%18,2) GVHH gelişti, 18'inde (%81,8) GVHH gelişimi gözlenmedi. Erkek vericiden nakil yapılan hastaların ise 2'sinde (%16,7) GVHH gelişti. 10'unda (%83,3) GVHH saptanmadı. Tam uyumlu akraba vericiden (MFD, MSD) nakil yapılan hastalarda verici cinsiyeti ile GVHH durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı. ($p>0.05$)

Tam uyumlu akraba vericiden (MFD, MSD) yapılan 30 naklin 4'ü erkek verici-kadın alıcıdan, 9'u kadın verici-erkek alıcıdan, 17'si ise aynı cinsiyetteki alıcı-verici ile yapıldı. Erkek verici-kadın alıcı cinsiyet uyumsuzluğu ile yapılan 4 naklin 4'ünde(%100) de GVHH gelişmedi. Kadın verici-erkek alıcı cinsiyet uyumsuzluğu ile yapılan 9 naklin 8'inde (%88,9) GVHH gelişmedi.1'inde (%11,1) GVHH tespit edildi. Alıcı-verici arasında cinsiyet uyumsuzluğu olmayan 17 naklin 13'ünde GVHH gelişmedi. 4'ünde (%23,5) GVHH gelişti. Alıcı-verici cinsiyet uyumsuzluğu ile GVHH durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olmadığı görüldü. ($p>0.05$).

Haploidentik vericiden yapılan 89 naklin 40'ının (%40) anneden, 49'unun (%49) babadan yapıldığı tespit edildi. Anneden yapılan haploidentik nakillerin 6'sında (%15) GVHH gelişti, 34'ünde (%85) GVHH gelişmedi. Babadan yapılan haploidentik nakillerin 13'ünde (%26,5) GVHH gelişti, 36'sında (%73,5) GVHH gelişmediği tespit edildi (Tablo 17). Haploidentik vericilerde anne ile baba verici arasında GVHH gelişimi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p>0.05$).

Tablo 17. Haploidentik nakil yapılan hastalarda anne-baba vericisi ile GVHH durumu dağılımı

		GVHH durumu		
		Evet	Hayır	Toplam
Haploidentik verici	Anne	6(15.0)	34(85.0)	40(100.0)
	Baba	13(26.5)	36(73.5)	49(100.0)
Toplam		19(21.3)	70(78.7)	89(100.0)
GVHH: Graft versus host hastalığı				

Tam uyumlu akraba vericiden (MFD, MSD) HKHN yapılan 185 hastanın 57'sine malign hastalık, 128'ine malign olmayan hastalık tanısıyla nakil yapıldı. Malign hastalık sebebiyle nakil yapılan 57 hastanın 11'inde (%19,3) GVHH tespit edildi, 46'sında (%80,7) GVHH tespit edilmedi. Malign olmayan hastalık sebebiyle nakil yapılan 128 hastanın 17'sinde (%13,3) GVHH görüldü, 111'inde (%86,7) GVHH görülmedi. Tam uyumlu akraba vericiden (MFD, MSD) nakillerde malign hastalık durumu ile GVHH gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. ($p>0.05$).

Haploidentik vericiden nakil yapılan 52 hastanın 18'ine malign hastalık, 34'üne malign olmayan hastalık tanısıyla nakil yapıldı. Malign hastalık sebebiyle nakil yapılan 18 hastanın 6'sında (%33,3) GVHH tespit edildi, 12'sinde (%66,7) GVHH tespit edilmedi. Malign olmayan hastalık sebebiyle nakil yapılan 34 hastanın 12'sinde (%35,3) GVHH görüldü, 22'sinde (%64,7) GVHH görülmedi. Haploidentik vericiden yapılan nakillerde malign hastalık durumu ile GVHH gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olmadığı görüldü ($p>0.05$).

Tam uyumlu akraba vericiden (MFD, MSD) yapılan 178 nakilde hastalar ile vericiler arasındaki kan grubu uyumuna bakıldığında, 104 nakilde kan grubu uyumu saptandı. Nakillerin 31'inde majör kan grubu uyumsuzluğu, 33'ünde minör kan grubu uyumsuzluğu, 10'unda çift taraflı kan grubu uyumsuzluğu saptandı. Kan grubu uyumlu 104 naklin 18'inde (%17,3) GVHH gelişti, 86'sında (%82,7) GVHH gelişmedi. Major kan majör kan grubu uyumsuzluğu olan 31 naklin 3'ünde (9,7) GVHH gelişti, 28'inde (%90,3) GVHH gelişmedi. Minor kan grubu uyumsuzluğu olan 33 naklin 6'sında (%18,2) GVHH saptandı, 27'sinde (%81,8) GVHH saptanmadı. Çift taraflı kan grubu uyumsuzluğu olan 10 naklin ise hiçbirinde GVHH saptanmadı (Tablo 18). Tam uyumlu akraba vericiden (MFD, MSD) yapılan nakillerde kan grubu uyumu ile GVHH gelişimi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olmadığı görüldü. ($p>0.05$).

Tablo 18. Tam uyumlu akraba vericiden yapılan nakillerde kan grubu uyumu ile GVHH gelişme dağılımı

Kan Grubu Uyumu	GVHH durumu		
	Evet	Hayır	TOPLAM
Uyumlu	18(17.3)	86(82.7)	104(100.0)
Majör uyumsuzluk	3(9.7)	28(90.3)	31(100.0)
Minör Uyumsuzluk	6(18.2)	27(81.8)	33(100.0)
Çift Taraflı Uyumsuzluk	0(0.0)	10(100.0)	10(100.0)
Toplam	27(15.2)	151(84.8)	178(100.0)
GVHH: Graft versus host hastalığı			

Haploidentik vericiden yapılan 51 nakilde hastalar ile vericiler arasındaki kan grubu uyumuna bakıldığında, 15 nakilde kan grubu uyumu saptandı. Nakillerin 13’ünde majör kan grubu uyumsuzluğu, 12’sinde minör kan grubu uyumsuzluğu, 11’inde çift taraflı kan grubu uyumsuzluğu tespit edildi. Kan grubu uyumlu 15 naklin 5’inde (%33,3) GVHH gelişti, 10’unda (%66,7) GVHH gelişmedi. Major kan majör kan grubu uyumsuzluğu olan 13 naklin 4’ünde (%30,8) GVHH gelişti, 9’unda (%69,2) GVHH gelişmedi. Minor kan grubu uyumsuzluğu olan 12 naklin 5’inde (%41,7) GVHH saptandı, 7’sinde (%58,3) GVHH saptanmadı. Çift taraflı kan grubu uyumsuzluğu olan 11 naklin ise 4’ünde (%36,4) GVHH tespit edildi, 7’sinde (63,6) GVHH tespit edilmedi (Tablo 19). Haploidentik vericiden yapılan nakillerde kan Grubu uyumu ile GVHH durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olmadığı görüldü ($p>0.05$).

Tablo 19. Haploidentik nakillerde kan grubu uyumu ile GVHH gelişme dağılımı

Kan Grubu Uyumu	GVHH durumu		
	Evet	Hayır	TOPLAM
Uyumlu	5(33.3)	10(66.7)	15(100.0)
Majör uyumsuzluk	4(30.8)	9(69.2)	13(100.0)
Minör Uyumsuzluk	5(41.7)	7(58.3)	12(100.0)
Çift Taraflı Uyumsuzluk	4(36.4)	7(63.6)	11(100.0)
Toplam	18(35.3)	33(64.7)	151(100.0)
GVHH: Graft versus host hastalığı			

Bir HLA antijeni uyumsuz olarak yapılan 15 naklin 8'inde HLA-A (%50), 2'sinde HLA-B (%12,5), 5'inde (%31,3) HLA-DQ uyumsuzluğu saptandı. HLA A uyumsuzluğu olan 8 naklin 5'inde (%62,5) GVHH gelişti, 3'ünde (%37,5) GVHH gelişmedi. HLA B uyumsuzluğu olan 2 naklin 2'sinde (%100) GVHH gelişti. HLA DQ uyumsuzluğu olan 5 naklin 1'inde (%20) GVHH gelişti, 4'ünde (%46,7) GVHH gelişmedi. HLA B ve HLA DR uyumsuz nakil yapılmadı. Uyumsuz HLA antijeni ile GVHH durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı. ($p>0.05$).

Allo-HKHN yapılan 363 hastanın 309'u (%85,1) 1. nakil, 47'si (%12,9) 2. nakil, 6'sı (%1,6) 3. nakil, 1'i (%0,2) 4. nakil idi. Nakil sayısı 1 olan hastaların 60'ında (%19,4) GVHH geliştiği, 249'unda (%80,6) GVHH gelişmediği saptandı. Nakil sayısı 2 olan hastaların 11'inde (%23,4) GVHH gelişirken, 36'sında (%76,6) GVHH gelişmedi. Nakil sayısı 3 olan 6 hastanın ise 4'ünde (%66,7) GVHH gelişti, 2'sinde (%33,3) GVHH gelişmedi (Tablo 20). Nakil sayısı 4 olan 1 hastada da GVHH'ye rastlanmadı. Bu sonuçlara göre nakil sayısı ile GVHH durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğu tespit edildi ($p<0.05$).

Tablo 20. Allojenik HKHN yapılan hastalarda nakil sayısı ile GVHH durumu dağılımı

Nakil sayısı	GVHH durumu		
	Evet	Hayır	TOPLAM
1	60(19.4)	249(80.6)	309(100.0)
2	11(23.4)	36(76.6)	47(100.0)
3	4(66.7)	2(33.3)	6(100.0)
4	0(0.0)	1(100.0)	1(100.0)
Toplam	75(20.7)	288(79.3)	363(100.0)
GVHH: Graft versus host hastalığı			

Allo-HKHN yapılan 350 hastanın 207'sinin (%59) CR sayısı 1, 133'ünün (%38) CR sayısı 2, 7'sinin (%2) CR sayısı 3, 3'ünün (%0,8) CR sayısı 4 idi. CR sayısı 1 olan hastaların 39'unda (%18,8) GVHH geliştiği, 169'inde (%81,2) GVHH gelişmediği saptandı. CR sayısı 2 olan hastaların 28'inde (%21,1) GVHH gelişirken, 105'inde (%78,9) GVHH gelişmedi. CR sayısı 3 olan 7 hastanın ise 1'inde (%14,3) GVHH gelişti, 6'sinde (%85,7) GVHH gelişmedi. CR sayısı 4 olan 3 hastanın ise 2'sinde (%66,7) GVHH tespit edilmiş olup, 1'inde (%33,3) GVHH'ye tespit edilmedi. Hastaların CR sayısı ile

GVHH durumu incelendiğinde aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olmadığı görüldü ($p>0.05$).

Tam uyumlu akraba vericiden (MFD, MSD, MUD) yapılan nakiller kök hücre kaynağına göre incelendiğinde 237 naklin 192'sinin (%81) kemik iliğinden, 38'inin (%16) periferik kandan, 7'sinin (%3) umblikal kord kanından yapıldığı tespit edildi. Kemik iliği kaynaklı yapılan nakillerin 33'ünde (%17,2) GVHH saptanırken, 159'unda (%82,8) GVHH saptanmadı. Periferik kan kaynaklı yapılan nakillerin 13'ünde (%34,2) GVHH gelişti, 25'inde (%65,8) GVHH bulgusuna gelişmedi. Umblikal kord kaynaklı 7 naklin hiçbirinde (%100) GVHH saptanmadı (Tablo 21). Tam uyumlu akraba vericiden (MFD, MSD, MUD) yapılan nakillerde kök hücre kaynağına göre GVHH ilişkisi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edildi ($p<0.05$).

Tablo 21. Allojenik HKHN yapılan hastalarda kök hücre kaynağı ile GVHH durumu dağılımı

		GVHH Durumu		
		Evet	Hayır	Toplam
Kök hücre kaynağı	Kemik iliği	33(17.2)	159(82.8)	192(100.0)
	Periferik	13(34.2)	25(65.8)	38(100.0)
	Umblikal Kord	0(0.0)	7(100.0)	7(100.0)
	Toplam	46(19.4)	191(80.6)	237(100.0)

HKHN: Hemopoetik kök hücre nakli, GVHH: Graft versus host hastalığı

Nakil tipine göre hastaların GVHH durumu ve donörden alıcıya nakledilen CD 34 hücre sayısı, çekirdekli hücre sayısı ve mononükleer hücre sayısı (MNH) tespit edildi. Buna göre;

MSD nakil yapılmış hastalardan GVHH gelişen 19 hastaya nakledilen CD34 hücre sayısı medyanı $6.91 \times 10^6/\text{kg}$, GVHH gelişmeyen 116 hastaya nakledilen CD34 hücre sayısı medyanı $7.15 \times 10^6/\text{kg}$, GVHH gelişen 15 hastaya nakledilen çekirdekli hücre sayısı medyanı $5.02 \times 10^8/\text{kg}$, GVHH gelişmeyen 105 hastaya nakledilen çekirdekli hücre sayısı medyanı $3.64 \times 10^8/\text{kg}$, GVHH gelişen 22 hastaya nakledilen MNH sayısı medyanı $0.45 \times 10^8/\text{kg}$, GVHH gelişmeyen 125 hastaya nakledilen MNH sayısı medyanı 0 olarak hesaplandı (Tablo 22). Test sonucuna göre katılımcıların CD34 hücre sayısı ve MNH sayısı parametrelerinin medyanları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı

görülmektedir ($p>0.05$). Fakat GVHH durumuna göre çekirdekli hücre sayısı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edildi ($p=0,032$). GVHH olanların çekirdekli hücre sayısı olmayanlardan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksektir.

Tablo 22. Verici tipi MSD olan hastalarda nakledilen kök hücre ile GVHH durumu dağılımı

GVHH durumu	Evet(n=19)	Hayır(n=116)	İstatistiksel analiz
Değişken (N=100)	Medyan [Min, Max]	Medyan [Min, Max]	p
CD34 hücre sayısı	6.9150 (2.53-11.99)	7.1500 (0.86-5346.00)	0.800
GVHH durumu	EVET (n=15)	HAYIR (n=105)	İstatistiksel analiz
ÇH sayısı	5.02 (2.07-11.99)	3.64 (0.20-7694.0)	0.032
GVHH durumu	EVET (n=22)	HAYIR (n=125)	İstatistiksel analiz
MNH sayısı	0.455 (0.00-0.62)	0.000 (0.00-7.60)	0.101
GVHH: Graft versus host hastalığı, MSD: Match Sibling Donör, ÇH: Çekirdekli hücre, MNH: Mononükleer hücre			

MUD yapılan nakillerde hastaların GVHH durumuna göre donörden alıcıya nakledilen CD 34 sayısı, çekirdekli hücre sayısı ve mononükleer hücre sayısı tespit edildi. Buna göre MUD nakil yapılmış hastalardan GVHH gelişen 18 hastaya nakledilen CD34 hücre sayısı medyanı $6.91 \times 10^6/\text{kg}$, GVHH gelişmeyen 31 hastaya nakledilen CD34 hücre sayısı medyanı $7.15 \times 10^6/\text{kg}$, GVHH gelişen 7 hastaya nakledilen çekirdekli hücre sayısı medyanı $5.98 \times 10^8/\text{kg}$, GVHH gelişmeyen 13 hastaya nakledilen çekirdekli hücre sayısı medyanı $4.18 \times 10^8/\text{kg}$, GVHH gelişen 18 hastaya nakledilen MNH sayısı medyanı $3.65 \times 10^8/\text{kg}$, GVHH gelişmeyen 34 hastaya nakledilen MNH sayısı medyanı $3.03 \times 10^8/\text{kg}$, olarak hesaplandı (Tablo 23). Test sonucuna göre GVHH gelişen ve gelişmeyen hastalara nakledilen CD34 hücre sayısı, Çekirdekli hücre sayısı ve MNH sayısı parametrelerinin medyanları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı görülmektedir ($p>0.05$)

Tablo 23. Verici tipi MUD olan hastalarda nakledilen kök hücre ile GVHH durumu dağılımı

GVHH durumu	Evet(n=18)	Hayır(n=31)	İstatistiksel analiz
Değişken (N=100)	Medyan [Min, Max]	Medyan [Min, Max]	p
CD34 Hücre sayısı	6.9150 (2.53-11.99)	7.1500(0.86-5346.00)	0.462
GVHH durumu	EVET(n=7)	HAYIR(n=13)	İstatistiksel analiz
ÇH sayısı	5.9800(3.21-8.56)	4.1800(1.41-9.68)	0.606
GVHH durumu	EVET(n=18)	HAYIR(n=34)	İstatistiksel analiz
MNH sayısı	3.6500 (0.00-10.51)	3.0300 (0.00-22.84)	1.000
GVHH: Graft versus host hastalığı, MSD: Match Unrelated Donör, ÇH: Çekirdekli hücre, MNH: Mononükleer hücre			

Haploidentik vericiden yapılan nakillerde hastaların GVHH durumuna göre donörden alıcıya nakledilen CD 34 hücre sayısı, çekirdekli hücre sayısı ve mononükleer hücre sayısı tespit edildi. Buna göre Haploidentik vericiden nakil yapılmış hastalardan GVHH gelişen 19 hastaya nakledilen CD34 hücre sayısı medyanı $22,16 \times 10^6/\text{kg}$, GVHH gelişmeyen 80 hastaya nakledilen CD34 hücre sayısı medyanı $16,18 \times 10^6/\text{kg}$, GVHH gelişmeyen 6 hastaya nakledilen çekirdekli hücre sayısı medyanı $3,61 \times 10^8/\text{kg}$, GVHH gelişen 19 hastaya nakledilen MNH sayısı medyanı $11,1 \times 10^8/\text{kg}$, GVHH gelişmeyen 34 hastaya nakledilen MNH sayısı medyanı $8,34 \times 10^8/\text{kg}$, olarak hesaplandı (Tablo 24). Test sonucuna göre katılımcıların CD34 Hücre sayısı ve MNH sayısı parametrelerinin medyanları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı görülmektedir ($p>0.05$). Çekirdekli hücre sayısında GVHH gelişmediği için istatistiksel analiz hesaplanmamıştır.

Tablo 24. Haploidentik nakil yapılan hastalarda nakledilen kök hücre ile GVHH durumu dağılımı

GVHH durumu	Evet(n=19)	Hayır(n=80)	İstatistiksel analiz
Değişken (N=100)	Medyan [Min, Max]	Medyan [Min, Max]	p
CD34 hücre sayısı	22.1600(7.15-43.66)	16.1850(4.09-19988.00)	0.071
GVHH durumu	EVET(n=0)	HAYIR(n=6)	İstatistiksel analiz
ÇH sayısı	-	3.6150(1.70-8.00)	-
GVHH durumu	EVET(n=19)	HAYIR(n=81)	İstatistiksel analiz
MNH sayısı	11.1700 (3.90-39.82)	8.3400 (0.00-27.40)	0.111
GVHH: Graft versus host hastalığı, ÇH: Çekirdekli hücre, MNH: Mononükleer hücre			

Nakil tipine göre hastaların GVHH gelişme durumu ve engraftman zamanları tespit edildi. Buna göre;

MSD nakil yapılan ve GVHH gelişen 20 hastanın nötrofil engraftmanı medyanı nakil sonrası +18 gün iken, GVHH gelişmeyen 111 hastanın nötrofil engraftmanı medyanı 17 gündü. Tam uyumlu kardeş vericiden (MSD) nakil yapılan ve GVHH gelişen 18 hastanın trombosit engraftman günü medyanı 26,5 iken GVHH gelişmeyen 102 hastanın trombosit engraftman günü medyanı 26 gündü. Katılımcıların nötrofil ve trombosit engraftman günü medyanları arasında GVHH durumuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı görüldü ($p>0.05$).

MUD nakil yapılan ve GVHH gelişen 18 hastanın nötrofil engraftmanı medyanı 14 gün iken, GVHH gelişmeyen 32 hastanın nötrofil engraftmanı medyanı 14,5 gündü. Tam uyumlu akraba dışı vericiden (MUD) nakil yapılan ve GVHH gelişen 18 hastanın trombosit engraftman günü medyanı 21,5 iken GVHH gelişmeyen 31 hastanın trombosit engraftman günü medyanı 18 gündü. Hastaların nötrofil ve trombosit engraftman günü medyanları arasında GVHH durumuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı görüldü ($p>0.05$).

Haploidentik vericiden nakil yapılan ve GVHH gelişen 18 hastanın nötrofil engraftmanı medyanı 12 gün iken, GVHH gelişmeyen 65 hastanın nötrofil engraftmanı medyanı da 12 gündü. Haploidentik vericiden nakil yapılan ve GVHH gelişen 16 hastanın trombosit engraftman günü medyanı 13,5 iken GVHH gelişmeyen 61 hastanın trombosit engraftman günü medyanı 14 gündü. Hastaların nötrofil ve trombosit engraftman günü

medyanları arasında GVHH durumuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı görüldü ($p>0.05$).

Tam uyumlu akraba vericiden (MFD, MSD, MUD) yapılan nakillerde hastaların GVHH gelişme durumu ve 14. gün ve 28. gün kimerizm yüzdeleri tespit edildi. Nakil sonrası GVHH gelişen 25 hastanın 14.gün kimerizm medyanı %99,2 iken, GVHH gelişmeyen 83 hastanın 14.gün kimerizm medyanı %98 olarak saptandı. Nakil sonrası GVHH gelişen 27 hastanın 28.gün kimerizm medyanı %99,3 iken, GVHH gelişmeyen 136 hastanın 28.gün kimerizm medyanı %99 idi. Test sonucuna göre hastaların 14. ve 28. gün kimerizm medyanları ile GVHH arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olmadığı görüldü. ($p>0.05$).

Allojenik HKHN yapılan 386 hastanın 69'una DLI yapılırken, 317'sine DLI yapılmadı. DLI yapılan 69 hastanın 17'sinde (%24) GVHH geliştiği, 52'sinde (75,4) GVHH gelişmediği tespit edildi. DLI yapılmayan 317 hastanın ise 58'inde (%18,3) GVHH gelişirken, 259'unda (%81,7) GVHH gelişmediği saptandı. Buna göre DLI kullanımı ile GVHH durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olmadığı görüldü. ($p>0.05$). DLI yapılan hastaların 44'üne profilaktik amaçlı DLI yapılırken, 25' ine mix kimerizm sebebiyle DLI yapıldı. Profilaktik DLI yapılan 44 hastanın 14'ünde (%31,8) GVHH görülürken, 30'unda (%68,2) GVHH görülmedi. Mix kimerizm sebebiyle DLI yapılan 25 hastanın 2'sinde (%8) GVHH tespit edilirken, 23'ünde (%92) GVHH görülmedi. DLI amacına göre GVHH durumu değerlendirildiğinde profilaktik DLI verilen hastalarda GVHH görülme durumu mix kimerizm sebebiyle DLI yapılan hastalara kıyasla istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek saptandı ($p<0.05$).

Nakil tipine göre hastaların nakil günü (0.gün) mutlak nötrofil sayısı (MNS) ve mutlak lenfosit sayısı (MLS) tespit edildi. Nakil günü mutlak nötrofil sayısı ve mutlak lenfosit sayısının GVHH gelişme durumu üzerine etkisi araştırıldı. Buna göre;

MSD nakil yapılan 143 hastanın 0.gün mutlak nötrofil sayısı ortalaması 713/mm³, 147 hastanın 0. mutlak lenfosit sayısı ortalaması 36/mm³ olarak tespit edildi. MSD nakil yapılan hastalarda GVHH gelişen ve gelişmeyen grupların MNS sayısı ve MLS sayılarında istatistiksel anlamlı bir fark saptanmadı. MUD nakil yapılan 52 hastanın 0.gün mutlak nötrofil sayısı ortalaması 783/mikrolitre, 147 hastanın 0. mutlak lenfosit sayısı

ortalaması 20/mikrolitre, olarak tespit edildi. MSD nakil yapılan 52 hastanın hastalanın 18'inde (%34) GVHH gelişimi vardı, 34'ünde (%65) GVHH tespit edilmedi. GVHH gelişen ve gelişmeyen grupların MNS sayısı ve MLS sayılarında istatistiksel anlamlı bir fark saptanmadı.

Haploidentik nakil yapılan 96 hastanın 0.gün mutlak nötrofil sayısı ortalaması 502/mikrolitre, 100 hastanın 0. mutlak lenfosit sayısı ortalaması 50/mikrolitre olarak tespit edildi ayrıca 0.gün mutlak nötrofil sayısı ortalaması hesaplanan 96 hastanın 18'inde (%18,7) GVHH bulunurken , 79'inde (%82) GVHH tespit edilmedi. 0.gün mutlak nötrofil sayısı ortalaması hesaplanan 100 hastanın ise 19'unda (%19) GVHH gelişmişken, 81'inde (%81) GVHH gelişmedi. Haploidentik nakil yapılan hastalarda GVHH gelişen ve gelişmeyen grupların MNS sayısı ve MLS sayılarında istatistiksel olarak kıyaslandı. Haploidentik nakil yapılan 96 çocuk hastanın nakil günü mutlak nötrofil sayısı GVHH gelişmeyenlerde 280/mikrolitre iken GVHH gelişenlerde 40/mikrolitre olarak tespit edildi. Test sonucunda haploidentik nakil yapılan hastalarda GVHH gelişen ve gelişmeyen grupların MNS sayılarında istatistiksel anlamlı bir fark saptandı. MLS sayılarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı.

Allojenik HKHN yapılan hastaların nakil sonrası viral serolojileri ve viral seropozitifliğin GVHH ile ilişkisi incelendi. Buna göre;

Nakil sonrası kanda CMV-PCR sonucu değerlendirilen 378 hastanın 181'inde (%47,8) CMV-PCR negatif, 197'sinde (%52) CMV-PCR pozitif saptandı. CMV-PCR negatif olan 181 hastanın 21'inde (%11,6) GVHH durumu pozitifken, 160'ında (%88,4) GVHH durumu negatifti. CMV-PCR pozitifliği saptanan 197 hastanın ise 55'inde (%27,9) GVHH gelişmiş olup, 142'sinde (%72,1) GVHH gelişmedi. Nakil sonrası CMV serolojisi pozitifliği oranı ile GVHH gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğu görüldü ($p<0.05$).

Nakil sonrası 335 hastanın kanda Epstein Bar Virüs (EBV)-PCR sonucu değerlendirildi. Hastaların 300'ünde (%89) EBV-PCR negatif, 35'inde (%10,4) EBV-PCR pozitif saptandı. EBV-PCR negatif olan 300 hastanın 59'unda (%19,7) GVHH durumu pozitifken, 241'inde (%80,3) GVHH durumu negatifti. EBV-PCR pozitifliği saptanan 35 hastanın ise 15'inde (%42,9) GVHH gelişmiş olup, 20'sinde (%57,1) GVHH gelişmedi.

Nakil sonrası EBV serolojisi pozitifliği oranı ile GVHH gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğu görüldü ($p<0.05$).

Nakil sonrası kan ve gaitada Adeno-PCR bakılan 334 hastanın 229'unda (%68,5) Adenovirus PCR negatif, 105 'inde (%31,4) negatif tespit edildi. Adenovirus PCR negatif olan 229 hastanın 47'sinde (%20,5) GVHH durumu pozitifken, 182'sinde (%79,5) GVHH durumu negatifti. Adenovirus PCR pozitifliği saptanan 105 hastanın 27'sinde (%25,7) GVHH gelişmiş olup, 78'inde (%74,3) GVHH gelişmedi. Nakil sonrası adeno serolojisi pozitifliği oranı ile GVHH gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olmadığı görüldü ($p>0.05$).

Allojenik HKHN yapılan hastalarda nakil tipine göre engraftman sendromu gelişimi oranları ve engraftman sendromu gelişimi ile GVHH arasındaki ilişki değerlendirildi. Buna göre;

Tam uyumlu kardeş vericiden (MSD) nakil yapılan 128 hastanın 18'inde (%14) engraftman sendromu gelişmiş, 110'unda (%85) ise engraftman sendromu gelişmemiştir. Engraftman sendromu gelişen 18 hastanın 4'ünde (%22.2) GVHH görülürken, 14'ünde (%77.8) görülmemiştir. Tam uyumlu kardeş vericiden (MSD) olan nakillerde engraftman sendromu gelişimi ile GVHH durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki yoktur ($p>0.05$).

MUD nakil olan 52 hastanın 16'inde (%30) engraftman sendromu gelişmiş, 36'sında (%69) ise engraftman sendromu gelişmemiştir. Engraftman sendromu gelişen 16 hastanın 6'sında (%37.5) GVHH görüldü, 10'unda (%62.5) görülmemiştir. MUD yapılan nakillerde engraftman sendromu durumu ile GVHH gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olmadığı görüldü ($p>0.05$).

Haploidentik vericiden yapılan nakillerde 95 hastanın 17'sinde (%17) engraftman sendromu gelişmiş, 78'inde (%82) ise engraftman sendromu gelişmemiştir. Engraftman sendromu gelişen 12 hastanın 3'ünde (%25.0) GVHH görülmüş olup, 9'unda (%75.0) görülmemiştir. Haploidentik nakillerde engraftman sendromu gelişimi ile GVHH gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p>0.05$).

Allojenik HKH nakillerde nakil tipine göre hastalara uygulanan hazırlık kemoterapi rejimleri incelendi. Buna göre;

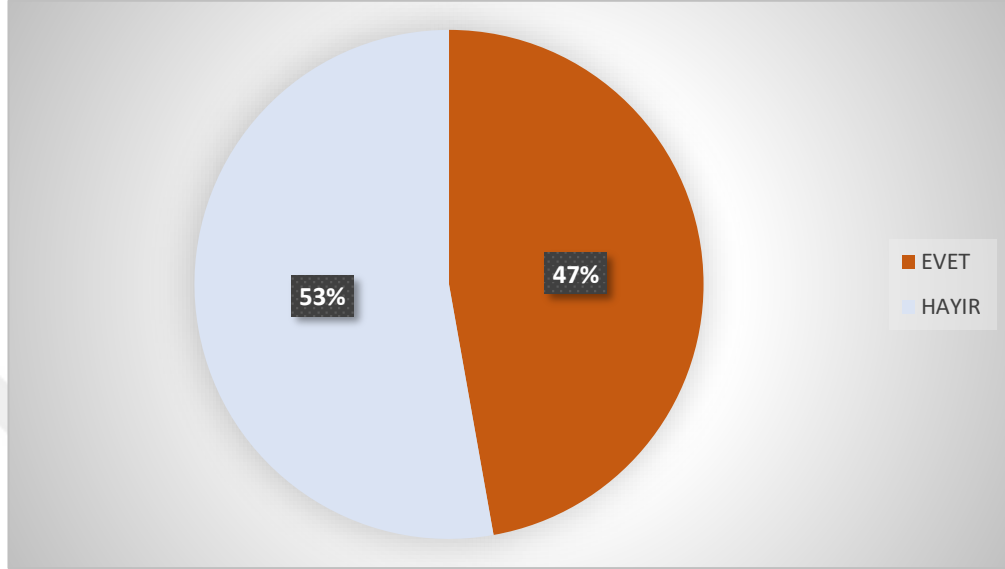
MSD nakil yapılan 140 nakil değerlendirildi. 140 hastanın 122'sine (%87,1) myeloablatif hazırlama rejimi (MAC), 18'ine (%12,9) myeloablatif olmayan hazırlama rejimi (RIC) uygulandı. MAC hazırlama rejimi verilen 122 hastanın 18'inde (%14,8) GVHH görülürken, 104'ünde (%85,2) GVHH tespit edilmedi. Myeloablatif olmayan hazırlama rejimi (RIC) uygulanan 18 hastanın 4'ünde (%22) GVHH geliştiği tespit edilmiş olup, 14'ünde (%77) GVHH tespit edilmedi. MAC ve RIC rejimler arasında GVHH gelişimi arasında istatistiksel anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0.05$).

MSD nakil yapılan ve myeloablatif hazırlama rejimi (MAC) kullanılan 122 hastanın 76'sına (%62,3) Busulfan içeren kemoterapi, 25'ine (%20,5) TBI içeren kemoterapi verildi. 21 (%17,2) hastanın protokolü TBI ya da Busulfan içermedi. Busulfan içeren hazırlama rejimi uygulanan hastaların %13,8'inde GVHH gelişirken, %86,3'ünde GVHH gözlenmedi. TBI içeren hazırlama rejimi uygulanan hastaların ise %20'sinde GVHH gelişirken, %80'inde GVHH görülmedi. Busulfanlı ve TBI içeren rejimler arasında GVHH gelişimi arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p>0.05$).

Haploidentik vericiden nakil yapılan 91 nakil değerlendirildi ve 91 hastanın 37'sine (%40,7) myeloablatif hazırlama rejimi (MAC), 54'üne (%59,3) myeloablatif olmayan hazırlama rejimi (RIC) uygulandı. MAC hazırlama rejimi verilen 37 hastanın 4'ünde (%10,8) GVHH görülürken, 33'ünde (%89,2) GVHH tespit edilmedi. Myeloablatif olmayan hazırlama rejimi (RIC) uygulanan 54 hastanın 13'ünde (%24,1) GVHH geliştiği tespit edilirken, 41'inde (%75,9) GVHH tespit edilmedi. MAC ve RIC rejimler arasında GVHH gelişimi arasında istatistiksel anlamlı bir fark saptanmamıştır. ($p>0.05$).

Haploidentik vericiden nakil yapılan ve myeloablatif hazırlama rejimi (MAC) kullanılan 37 hastanın 18'ine (%48,6) busulfan içeren kemoterapi, 9'una (%24,3) TBI içeren kemoterapi verildi ancak 10 (%27) hastanın protokolü Total Bodu İrradition(TBI) ve busulfan içermedi. Busulfan içeren hazırlama rejimi uygulanan hastaların %11,1'inde GVHH gelişirken, %88,9'ünde GVHH gözlenmedi. TBI içeren hazırlama rejimi uygulanan hastaların da %11,1'inde GVHH gelişirken, %88,9'ünde GVHH görülmedi. Busulfanlı ve TBI içeren rejimler arasında GVHH gelişimi arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p>0.05$).

Allojenik HKHN sonrası GVHH gelişen 72 hastada 34'ü (%47,2) steroid tedavisine yanıt vermiştir. 38'i (%52,8) steroide cevap vermemiştir ve ikinci basamak ilaç tedavisine geçilmiştir (Şekil 7).



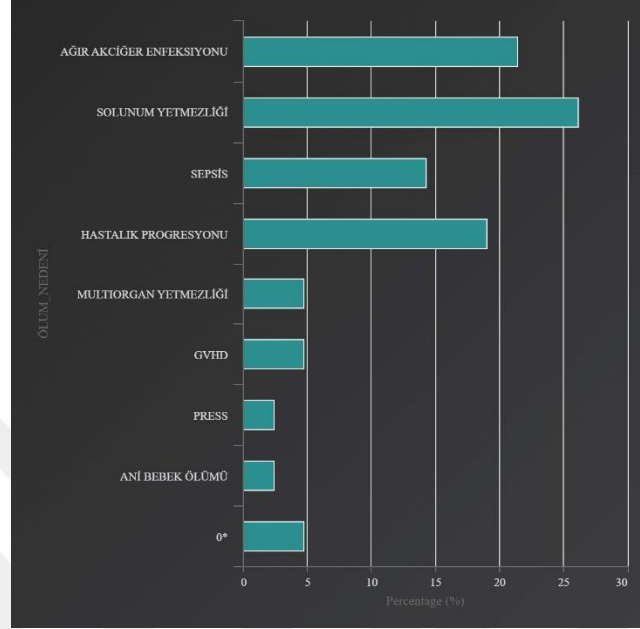
Şekil 7. Allojenik HKHN sonrası GVHH gelişen hastalarda steroid tedavi cevabı dağılımı

Nakil öncesi gastrointestinal (GİS) hasarı olan 31 hastanın 5'inde(%16.1) GVHH gelişmiş, 26'sında (%83.9) ise GVHH gelişmemiştir. Nakil öncesi GİS hasarı olmayan 361 hastanın 72'sinde (%19.9) GVHH gelişmiş, 289'unda (%80.1) ise GVHH gelişmemiştir. Nakil öncesi GİS hasar durumu ile GVHH gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olmadığı görülmüştür. ($p>0.05$).

Hazırlama rejimi verilen 357 hastanın 39'unda (%9.9) ishal bulgusu saptanmış olup, 318'inde (%81,1) hazırlama rejimi ilişkili ishal bulgusu saptanmamıştır. Hazırlama rejimi ilişkili ishal durumu olan 39 hastanın 11'inde (%28.2) GVHH gelişmiş, 28'inde (%71.8) ise GVHH gelişmemiştir. Hazırlama rejimi ilişkili ishal durumu olmayan 318 hastanın 64'ünde (%20.1) GVHH gelişmiş, 254'ünde (%79.9) ise GVHH gelişmemiştir. Hazırlama rejimi ilişkili ishal durumu ile GVHH gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p>0.05$).

Allojenik HKHN yapılan 392 hastanın 347'si (%88.5) yaşıyor, 45'i (%11.5) ise öldü. Hastaların en sık (%27) ölüm nedeni solunum yetmezliği olarak tespit edilmiştir.2.sıklıkla

(%22) ağır akciğer enfeksiyonu, 3. sıklıkla (%20) hastalık progresyonu sebebiyle hastaları öldü. Daha az sıklıkla sepsis (%15), multi organ yetmezliği (%5), GVHH (%5), PRESS (%2) ölüm nedenleri arasında bulunmaktadır (Şekil 8).



Şekil 8. Allojenik HKHN sonrası ölen hastaların ölüm nedeni dağılımı

392 hastada GVHH gelişen 77 hastanın 64'ü (%83.1) yaşamaktadır, 13'ü (%16.9) ise ölmüştür. GVHH gelişmeyen 315 hastanın 283'ü (%89.8) yaşamaktadır, 32'si (%10.2) ise ölmüştür. GVHH durumu ile sağ kalım durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilememiştir ($p>0.05$).

Allojenik HKHN yapılan 392 hastada akut GVHH gelişen 38 hastanın 26'sı (%68.4) yaşamaktadır, 12'si (%31.6) ise ölmüştür. Kronik GVHH gelişen 32 hastanın 30'u (%93.8'i) yaşamaktadır, 2'si (%6.3) ise ölmüştür. Hem akut hem kronik GVHH gelişen 9 hastanın 9'u (%100'i) yaşamaktadır, ölen hasta yoktur. GVHH gelişmeyen 313 hastanın 282'si (%90.1) yaşamaktadır, 31'i (%9.9) ise ölmüştür. Ölen hastaların %35'i nakil sonrası ilk 100 gün içerisinde ölmüştür. GVHH tipi ile sağ kalım durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olmadığı görülmüştür ($p>0.05$).

5. TARTIŞMA

Allojenik hematopoetik kök hücre nakli (HKHN) hematolojik maligniteler, solid organ maligniteleri, kemik iliği yetmezlikleri, immün yetmezlikler, metabolik hastalıklar otoimmün bozukluklar ve diğer hayatı tehdit eden birçok hastalıkta tedavi amaçlı kullanılmaktadır. Birçok hastalıkta tedavi protokolünün bir parçası veya tek tedavi yöntemi olan HKHN sonrasında ciddi mortalite ve morbiditeye neden olan komplikasyonlar da gelişebilmektedir. Akut ve kronik greft versus host hastalığı (GVHH), erişkinlerde olduğu gibi çocuklarda da HKHN sonrası görülen en önemli komplikasyonlardan biridir. Çalışmamızda Kayseri Erciyes Üniversitesi Çocuk Kemik İliği Nakli Merkezi'nde Ocak 2011 ile Haziran 2022 aralığında allojenik HKHN yapılmış çocukların verileri geriye dönük olarak değerlendirildi. Çalışmaya verilerine ulaşılabilen 0-18 yaş aralığındaki 392 hasta dahil edildi. Özellikle Türkiye'de çocuk hastalarda yapılmış benzer çalışmalara bakıldığında hasta sayımız yapılan çalışmalar içinde yeterli sayıya sahipti. Çalışmamıza dahil edilen 392 hastanın 231'ini (%58,9) erkek, 161'ini (%41,1) kadın hastalar oluşturmaktaydı. Akut lösemiler; yetişkinlerde olduğu gibi çalışmamızda da malign hastalık sebebiyle yapılan allojenik HKHN'nin en yaygın endikasyonuydu (103). Pediatrik hastalarda ayrıca malign olmayan hastalıklar için de allojenik HKHN yapılmakta olup çalışmamızda alınan hastaların yaklaşık %60'ına malign olmayan hastalık sebebiyle nakil yapıldı. Günümüzde özellikle genetik alanında olan gelişmeler sayesinde kalıtsal hastalıkların tanısını koymak ve tedavi şansı giderek artmaktadır. Birçok kalıtsal hastalığın tek küratif tedavisi de allojenik HKHN'dir. Bizim çalışmamızda da yapılan nakillerin büyük çoğunluğunu malign olmayan hastalıklar

oluşturmaktaydı. Malign olmayan hastalıklar arasında en sık primer immun yetmezlikler (%25,8), malign hastalıklar en sık ALL (%19,9) ikinci sıklıkla AML (%14,5) sebebiyle nakil yapıldı. 2008 ve 2014 Yılları arasında Amerika Birleşik Devletleri'nde pediatrik kanserde HKHN etkinliğini araştıran uluslararası araştırma raporunda Lösemi allojenik HKHN için en yaygın endikasyondur. Zecca,M. ve arkadaşlarının 696 çocuğu dahil ettiği retrospektif çalışmada da lösemiler en sık nakil endikasyonu olup, en sık AML tanısıyla hastalara nakil yapıldı (104). Pediatrik AML'de modern çok ajanlı kemoterapi ile daha iyi sonuçlar alınması ile ilk kemoterapi tedavisi sonrası tam remisyon (CR1) sağlanmış, iyi riskli hastalar için ilk tedavi seçeneği olmaktan çıkmıştır. KML çocuklarda nadir görülmekle birlikte tirozin kinaz inhibitörlerinin(imatinib) çocuklar için onaylanmasından sonra sağlanan başarı ile artık erken evre KML'li hastalar için HKHN kullanımı önerilmemektedir fakat imatinib refrakterliği geliştiğinde, hastalara HKHN gerekir. Çalışmamıza alınan 392 hastanın yalnızca 3'üne (%0,8) KML tanısıyla nakil yapıldı.

Allojenik HKHN birçok hastalıkta tedavi seçeneği olmakla birlikte nakil sonrası gelişen GVHH hastalarda morbidite ve mortaliteye sebep olan komplikasyonlardan biridir. GVHH görülme sıklığı birçok faktörden etkilenmekle birlikte yetişkinlerde bildirilen çalışmalarda akut GVHH insidansı %40, kronik GVHH insidansı %50-70 oranında bildirilmiştir (60, 61). Pediatrik hastalarda immün yapılanma farklılıkları (örn. timik fonksiyon, T hücre olgunluğu, T hücre çeşitliliği), altta yatan malign ve çeşitli malign olmayan hastalıkların heterojenliği sebebiyle GVHH yetişkin hastalara göre daha az sıklıkla görülmektedir. Eisner, M. D ve arkadaşları HLA uyumlu allojenik HKHN yapılan 100 pediatrik hastada yaptıkları çalışmada hastaların %32'sinde akut GVHH ve %29'unda kronik GVHH bulgusuna rastlamıştır (105). Martin, P. ve arkadaşlarının çalışmasındaki pediatrik hastaların %46'sında akut GVHH geliştiği, Zecca,M ve arkadaşları çalışmaya aldıkları pediatrik olguların %25'inde kronik GVHH geliştiği görüldü. Bizim çalışmamızda çalışmaya dahil edilen 392 hastanın 125'inde (%31,9) GVHH saptanırken, 267 (%68,1) hastada GVHH görülmedi. GVHD gelişen 125 hastanın 76'sında (%19,3) klasik akut GVHH, 11'inde (%2,8) dirençli,tekrarlayıcı veya geç başlangıçlı akut GVHH, 29'unda (%7,4) klasik kronik GVHH gelişti. 9 (%2,2) hastada ise overlap sendrom görüldü. Bu insidans nakil öncesi uygun verici seçimi yapıldığının, GVHH profilaksisi için en etkili farmakolojik stratejilerin kullanıldığını göstermektedir.

Akut GVHH'de en sık tutulan organ deridir. Kronik GVHH'de en sık mukokutanöz bulgular görülmektedir. Akut ve kronik GVHH'de Daha az sıklıkla tutulan organlar sırasıyla karaciğer ve GİS'dir (104).

Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak akut ve kronik GVHD'de en sık cilt GVHH görüldü. GVHH'de etkilenen organlar tüm çalışmalarda incelendiğinde, en sık tutulum gösteren organın deri olduğu, diğerlerinin ise karaciğer ve GİS olduğu mevcut çalışmamızda da gösterildi. Akut GVHH'nin klinik fenotipi çocuklarda yetişkinlerden daha yüksek izole deri tutulumu insidansı, daha az karaciğer tutulumu ve daha az çoklu organ tutulumu ile farklı olduğu bilinmektedir. Çalışmamızda da akut GVHH ile takipli hastaların 76'sında (%19,3) cilt GVHH, 19'unda (%4,8) karaciğer GVHH, 29'unda (%7,4) GİS GVHH saptandı.

Martin ve arkadaşlarının 87 çocuk hasta ile yaptığı çalışmada hastaların %26,4'sında evre 1, %10,3'sinde evre 2, %4,6'sında evre 3, %4,6'sında evre 4 akut GVHH geliştiği görüldü (106). Allojenik HKHN yapılmış NIH akut GVHH sınıflandırmalarını uygulayan 179 çocuk hastanın değerlendirildiği Faraci,M. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise evre 0-1 akut GVHH sıklığı %48 ve derece 2-4 akut GVHH sıklığı %52 olarak saptandı (107). GVHH gelişen 125 hasta ile yaptığımız mevcut çalışmamızda tutulan organlara göre GVHH derecesinin sıklığı belirlendi. Klasik akut GVHH, dirençli,tekrarlayıcı veya geç başlangıçlı akut GVHH ve overlap sendrom gelişen toplam 96 (%24,4) hastanın 44'ünde (%11,2) evre 1, 52'sinde (%13,2) evre 2-4 GVHH görüldü. Klasik kronik GVHH gelişen 29 (%7,4) hastanın 24'u (%6,1) hafif, 2'si (%0,5) orta, 3'ü (%0,8) ağır şiddetteydi. Hastaların büyük çoğunluğunda GVHH'nin düşük evrede görülmesi kliniğimizde GVHH bulgularının erken tanınarak, etkin tedavi yöntemleri uyguladığımızı göstermektedir.

Pediyatrik HKHN'nde GVHH için risk faktörlerine ilişkin mevcut bilgiler, öncelikle yetişkinlere odaklanan çalışmalardan elde edilmiş olup risk faktörleri kesin olarak tanımlanmamıştır ve tartışmalıdır. GVHH gelişimi ile ilgili bilinen en önemli risk faktörü HLA eşitsizliğidir. Akraba olmayan donör nakilleri için HLA uyumsuzluğunun derecesi ne kadar yüksekse, akut GVHH geliştirme olasılığı o kadar yüksek ve genel sonuç o kadar kötüdür (108). Mevcut çalışmamızda HLA uyum ve akrabalık durumuna göre yapılan nakil tipleri arasında GVHH gelişimi değerlendirildiğinde literatürle uyumlu olarak aralarında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki bulundu ($p<0.05$). Tam uyumlu kardeş

nakillerde GVHH gelişme oranı daha düşük iken HLA uyumsuzluğu akraba dışı nakillerde GVHH gelişme oranı daha yüksekti.

Allojenik HKH naklinde 10/10 HLA uyumlu (HLA-A, B, C, DR, DQ) kardeş verici en iyi seçenektir. Eğer hastalığın nüks riski yüksek ve HLA tam uyumlu verici bulma olasılığı düşük ise, HLA tam uyum için zaman kaybetmektense bilinen bir uyumsuzlukla nakile ilerlemek tercih edilebilir., hücre yüzeyinde yüksek düzeyde exprese edilen (HLA A,B,C ve DRB1) lokuslarındaki tek bir uyumsuzluk, hematopoietikkök hücre transplantasyonunda daha kötü sonuçlarla ilişkilendirilirken, daha az exprese edilen HLA lokuslarındaki (HLA DQ VE DP) uyumsuzlukların kümülatif etkisi hakkında daha az şey bilinmektedir(156). Retrospektif olarak yapılan bazı çalışmalarda, DQ ve DP lokuslarında izole bir uyumsuzluk mortalite ile ilişkili değildi (109, 110). Petersdorf, e. w. ve arkadaşları yaptığı çalışmada HLA-DQB1'deki bir uyumsuzluğun başka bir uyumsuzluğa eklenmesinin daha kötü hayatta kalma ile ilişkili olduğunu göstermişti (111). Shaw, B. E. Ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise HLA-DPB1 uyumsuzluğunun, genel sağkalım üzerinde önemli bir etki olmaksızın, daha yüksek akut GVHH riski ve azalmış nüks riski ile ilişkilendirilmiştir.

Tam uyumlu HLA vericisi yoksa tek HLA-DP uyumsuzlar en iyi seçenek olarak kabul edilir. Tek HLA-DQ uyumsuzlar ikinci en iyi seçenek olur. HLA-A, HLA-B ve HLA-DR'yi içeren uyumsuzlar, prensipte, uygun verici olarak kabul edilmezler (112, 113). Bizim çalışmamızda nakil yapılan hastaların yalnızca 16'sına (%4,5) tek antijen uyumsuzluğu ile nakil yapıldı. Nakillerin %50'sinde HLA-A, %31'inde HLA-DQ, %12.5'inde HLA-B uyumsuzluğu vardı. HLA-C ve HLA-DR uyumsuz nakil yapılmadı. Kısıtlı hasta sayısı ve homojen olmayan hasta grubuyla yapılan kıyaslamada uyumsuz HLA antijeni çeşidi ile GVHH gelişimi arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Hem alıcının hem de donörün ileri yaşı hafıza T hücrelerindeki artış sebebiyle GVHH olasılığını artırır. Eğer doğum yapmış veya transfüze edilmiş kadından erkek alıcıya yapılan nakilleri hariç tutulursa, yaş önemli bir risk faktörü olmadığına dair çalışmalar da bulunmaktadır (62). Cinsiyet uyumsuzluğu, özellikle multipar bir kadın donörden bir erkek hastaya yapılan naklin, GVHH olasılığını artırdığı bilinmektedir (105, 108). Birçok ekip daha önce kadın donör cinsiyetinin akut GVHH için bir risk faktörü olduğunu bulmuştu (114, 115). Bununla birlikte kadın verici cinsiyetinin yalnızca alıcı erkekse

anlamalı olduğunu söyleyen çalışmalar da bulunmaktadır (62). Çalışmamızda nakil yapılan hastalarda alıcı-verici cinsiyet ilişkisi ile GVHH durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p>0,05$). Bunun sebebi olarak çocuk hastaların vericilerinin de çocuk ve genç yaşta, daha önce doğum yapmamış veya transfüze edilmemiş çoğunlukla kardeş vericiler olması düşünüldü. Çalışmamızda haploidentik nakil yapılan 89 hastada anne verici ve baba vericilerin GVHH gelişimi üzerine etkisi araştırıldı. Anneden yapılan haploidentik nakillerin %15 inde GVHH gelişirken, babadan yapılan haploidentik nakillerde %26,5 oranında GVHH gelişti. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. ($p>0.05$).

Martin ve arkadaşlarının kardeş veya akraba olmayan donörlerden tam uyumlu nakil yapılan 87 çocuk hastayı değerlendirildiği çalışmada malign hastalıklarda nüks riski sebebiyle, GVHH profilaksisinde erken kesilmesi GVHH gelişme riskini arttırdı. Malign olmayan hastalıklara yapılan nakillerde myeloablatif olmayan hazırlama rejimi verilmesi, GVHH profilaksisinin daha uzun süre kullanılmasının GVHH gelişme riskini azalttığı gösterilmiştir (106). Bizim çalışmamızda tam uyumlu akraba donörden nakil yapılmış 185 çocuk hastada malign hastalık durumu ile GVHH arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı.

HKHN’nde alıcı ile verici arasındaki ABO uyumsuzluğu kontrendikasyon oluşturmamaktadır ve HKHN’nin %40-50’si ABO uyumsuz olarak gerçekleştirilebilmektedir. ABO uyumsuzluğunun GVHH üzerine etkileri halen tartışılmakla birlikte bu konuya yönelik sınırlı sayıda yayın bulunmaktadır (116, 117). GVHH görülme riski majör, minör ve çift-yönlü uyumsuzluklarda farklılık gösterebilir. Bir pediatrik çalışmada ABO uyumsuz nakillerde uzun süreli yaşamın etkilenmediği raporlanmıştır (118). Mevcut çalışmamızda nakillerin %42’si ABO uyumsuz vericiden yapıldı. ABO uyumsuz nakillerin %13’ünde çift taraflı ABO uyumsuzluğu vardı. GVHH gelişimi açısından kan grubu uygun ve uyumsuz grup kıyaslandığında aralarında anlamlı farklılık saptanmadı ($p> 0.05$).

HKHN sonrası nüks veya graft reddi hastalarında prognoz kötü olup, kısıtlı tedavi seçeneklerinden biri de hastalara yeniden nakil yapmaktır. Literatürde nakil sonrası nüks eden hastaların çoğunun ölüm sebebiyle ikinci allojenik HKHN’ye ilerleyemediği bu sebeple de ikinci allojenik HKHN hakkında oldukça heterojen ve az sayıda yayın olduğu

görülmektedir. Kliniğimizde çalışmamıza alınan hastaların %85.1'ine bir nakil, %12,9'una 2 nakil, %1,6'sına 3 nakil yapıldığı görüldü. Yalnızca 1 hastaya 4 nakil yapılmıştı. Hastalara yapılan nakil sayısı arttıkça hastada GVHH gelişme riskinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış tespit edildi ($p<0.05$). Tekrarlayan naklin hastalık nüksü ya da greft reddi gibi yüksek morbidite ve ölüm riski olan hastalara yapılması, nakle alınan hastaların performans skorunun düşük olması GVHH riskini arttırmıştır.

EBMT verilerine göre çocuklarda yapılan HKHN'nin %64'ü kemik iliğinden, %30'u periferik kandan, %6'sı kord kanından yapılmaktadır. Son yıllarda yapılan nakillerde periferik kan kaynaklı kök hücre kullanımı sıklığı giderek artmaktadır. Erişkinlerde allojenik nakillerin %80'ini periferik kök hücreler oluşturmaktadır. Her ne kadar çocuk yaş grubundaki vericilerde ilgili çekinceler olsada, literatürdeki birçok yayın periferik kan kaynaklı kök hücre naklinin güvenli olduğunu ve yeterli sayıda CD34(+) hücre toplanabileceğini göstermiştir (22, 119). Bizim çalışmamızda hastaların %81'ine kemik iliğinden, %16'sına periferik kandan, %3'üne umbilikal kord kanından nakil yapılmıştır. Periferik kan kullanımının en büyük dezavantajlarından biri alıcıya yüksek sayıda lenfoid hücre verilmesi nedeniyle kronik GVHH riskini arttırmasıdır (22). Kordon kanı nakillerinde ise hücrelerin immatür olması sebebiyle GVHH gelişme riski periferik veya kemik iliği kaynaklı kök hücre nakillerine göre daha azdır (120). Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak periferik kan kaynaklı kök hücre nakli yapılan hastalarda GVHH gelişme oranı kemik iliği ve kordon kaynaklı kök hücre nakillerine göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde yüksek saptandı. Kordon kanı kaynaklı kök hücre nakli yapılan hastaların hiçbirinde GVHH gelişmedi.

HKHN'nde nakil sonrası yeterli engraftman için vericiden alıcının kilosuna uygun miktarda kök hücre toplanması gerekmektedir. HLA uyumsuzluğu ile birlikte verilmesi gereken hücre dozu artar. Kemik iliği naklinde vericiden alıcının vücut ağırlığı başına en az $2-4 \times 10^8$ mononükleer hücre, 2×10^6 CD34(+) hücre toplanması hedeflenmektedir. Periferik kan kaynaklı yapılan allojenik nakillerde ise alıcının vücut ağırlığı başına $>5 \times 10^6$ CD34(+) hücre toplanmalıdır. Kord kanı hücrelerinin yüksek proliferasyon yeteneğinden dolayı, kemik iliği ve periferik kandan daha az hücre toplanması yeterli olur. Kordon kanından yapılan nakillerde alıcının vücut ağırlığı başına $2,5 \times 10^7$ çekirdekli hücre, $1,7 \times 10^5/\text{kg}$ CD34(+) kök hücre nakledilmelidir. Kiloya uygun hücre verilmemesi

engraftman gecikmesine veya yetersizliğine yol açabilmektedir. Bununla birlikte alıcıya fazla miktarda kök hücre verilmesi artmış graft versus host hastalığı ile ilişkili bulunmuştur. Gluckman ve ark. yüksek CD34 hücre dozunun, tek ünite kordon kanından yapılan nakillerde derece 3 ve 4 akut GVHH ile anlamlı şekilde ilişkili olduğunu bildirmiştir (121). Zaucha, J. Maciej ve arkadaşlarının periferik kan kaynaklı kök hücre nakillerin araştırıldığı çalışmada ise daha yüksek CD34 hücre dozları ($> 8,0 \times 10^6 / \text{kg}$) kronik GVHH'de önemli ölçüde artış ile ilişkilendirilmiştir ancak ne CD3 ne de CD14 dozları kronik GVHH ile istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde ilişkili bulunmamıştır (122).

Bizim çalışmamızda tam uyumlu kardeş vericiden nakil yapılmış hastalara ortalama $7,1 \times 10^6 / \text{kg}$ CD34(+) kök hücre, $3,8 \times 10^8 / \text{kg}$ çekirdekli hücre verildi. GVHH gelişen ve gelişmeyen gruplara verilen hücre sayıları hesaplandığında verilen çekirdekli hücre sayısının artışının GVHH'yi arttırdığı istatistiksel olarak tespit edildi. Çalışmamızda tam uyumlu kardeş vericiden yapılan nakillerde hastaların çoğunluğuna kemik iliği kaynaklı kök hücre verildi fakat hastalara nakledilen hücre sayısı ortalaması hesaplanırken hastalar kök hücre kaynağına göre ayrıldı. Periferik ve kemik iliği nakillerde verilmesi gereken kök hücre miktarları farklı olması sebebiyle tam uyumlu kardeş vericiden nakil yapılmış hastalara ortalama hücre sayılarının uygunluğunu ve GVHH gelişimi üzerine etkisini değerlendirmek zor olmaktadır. Çalışmamızda ayrıca haploidentik vericiden yapılan nakillerde verilen hücre sayısı hesaplandı. Buna göre haploidentik vericiden hastalara ortalama $17,3 \times 10^6 / \text{kg}$ CD34(+) kök hücre, $9,3 \times 10^8$ mononükleer hücre nakledilmiştir. Haploidentik nakillerin tamamında periferik kan kaynaklı kök hücre kullanılmış olup verilen hücre sayısı engraftman için yeterlidir. Haploidentik nakillerde çalışmaya alınan hastalara verilen CD34 hücre sayısı ve mononükleer hücre sayılarındaki farklılığın GVHH gelişimi üzerine istatistiksel olarak etkisi saptanmamıştır.

Engraftman süresi nakil sonrası 7-21 gün arasında değişir (123). Mevcut çalışmamızda tam uyumlu kardeş vericiden yapılan ve GVHH gelişen hastalarda nötrofil engraftmanı ortalama 18 gün, trombosit engraftmanı 26,5 iken GVHH gelişmeyen hastalarda nötrofil engraftmanı ortalaması 17 gün, trombosit engraftmanı ortalaması 26 gündü. Haploidentik nakillerde GVHH gelişen hastalarda nötrofil engraftmanı ortalama 12 gün, trombosit engraftmanı 13,5 iken GVHH gelişmeyen hastalarda nötrofil engraftmanı ortalaması 12

gün, trombosit engraftmanı ortalaması 14 gündü. Haploidentik nakillerde daha hızlı engraftman olduğu görüldü. Haploidentik nakillerde periferik kan kaynaklı kök hücre kullanımı, yüksek miktarda CD 34 hücre nakli, nakil sonrası sık büyüme faktörü kullanımı bu duruma sebep olabilir.

Çocuklarda allojenik HKHN'den sonra gelişen engraftman sendromuna literatürde veriler çok kısıtlıdır. Genel olarak kabul edilen standart bir tanım olmadığı için, bildirilen engraftman sendromu insidansı %5 ile %72 arasında değişmektedir. Allojenik HKHN alıcısının incelendiği pediatrik hastalardan oluşan bir kohortta engraftman sendromu insidansı %48'di. Mevcut çalışmamızda allojenik HKHN yapılan 392 çocuk hastanın %18,5'inde engraftman sendromu görüldü. Engraftman sendromu gelişimi ile GVHH arasında istatistiksel bir ilişki saptanmadı.

Çalışmamızda tam uyumlu akraba vericiden nakil yapılan hastaların 14. gün ve 28.gün kimerizm yüzdeleri ve bunun GVHH gelişimi ile arasındaki ilişkiye bakıldı. Test sonucuna göre katılımcıların 14. Ve 18. gün kimerizm sonuçları ile GVHH arasında ilişki saptanmadı. Nakil sonrası alıcının hücrelerinin vericiye yerleşmemesi durumunda GVHH gelişimi de beklenmeyeceği için kimerizm yüzdesi düşen hastalarda GVHH görülmemesi beklenen bir sonuçtur.

Hastalarda GVL etkisinden dolayı kullanılan DLI'a atfedilebilen en yaygın ve önemli toksisite GVHH'dir. DLI verildiğinde; akut GVHH hastaların %20-35'inde, Kronik GVHH, %33-61'inde görülür (124). Relaps lösemi için büyük dozlarda DLI ile tedavi edilen hastaların yaklaşık %55 ila %60'ında GVHH geliştiği gösterilmiştir (125). Mevcut çalışmamızda DLI yapılan hastaların %24'ünde GVHH geliştiği tespit edildi. Buna göre DLI kullanımı ile GVHH gelişimi arasında literatürle uyumlu olarak ilişki saptandı. Tümöre özgü hedef antijenlerle, GVL efektör hücrelerini tanımlamaya yönelik çalışmalar, donör T-hücresi manipülasyonu ve DLI verilme programının optimizasyonu konusunda yapılacak çalışmalar DLI'n güvenliğinde iyileşmeye ve anti-tümör aktivitesinin artmasına yol açabilir.

Tümöre özgü hedef antijenleri ve GVL efektör hücrelerini tanımlamaya yönelik çalışmalar donör T-hücresi manipülasyonu ve DLI doz ve programının optimizasyonu stratejilerinin yanı sıra, sonuçta GVHH'ı GVL aktivitesinden ayırma konusunda tutarlı

bir yeteneğe, DLI'nın güvenliğinde ve özgüllüğünde iyileşmeye ve anti tümör aktivitesinin artmasını sağlayabilir.

Çalışmamızda literatürdeki verilerden farklı olarak hastaların nakil tipine göre nakil günü mutlak nötrofil sayısı ve mutlak lenfosit sayısının GVHH gelişimi üzerine etkisini araştırdık. Haploidentik nakil yapılan 96 çocuk hastanın nakil günü mutlak nötrofil sayısı GVHH gelişmeyenlerde 280/mikrolitre iken GVHH gelişenlerde 40/mikrolitre olarak tespit edilmiştir. Nakil günü mutlak nötrofil sayısı yüksek olanlarda GVHH gelişme riskinin azaltığı istatistiksel olarak gösterilmiştir. Bu durum alıcıya ait immün sistem hücrelerinin varlığının hastayı GVHH'den korumasıyla ilişkilendirilmiştir. Hastayı koruduğu tam uyumlu kardeş vericilerden nakil yapılan 143 hastanın GVHH gelişen ve gelişmeyen grupları arasında mutlak nötrofil sayısı ve mutlak lenfosit sayısı arasında fark saptanmamıştır.

GVHH ve CMV replikasyonu patogenetik olarak ilişkilidir. Çok sayıda çalışma, GVHH ve tedavisinin hastaları CMV replikasyonu açısından riske attığını göstermektedir. Buna karşılık, GVHH'nin bir nedeni olarak CMV replikasyonunun rolü tartışmalıdır. Konuyla ilgili gözden geçirilen makalelerin çoğu CMV replikasyonunun GVHH'yi indükleyebileceğini düşündürür (126); ancak, CMV replikasyonu ile GVHH gelişimini doğrudan ilişkilendiren veriler eksiktir. Wang, L. R. Ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada (127) CMV replikasyonunun sonraki akut GVHH gelişimi üzerinde hiçbir etkisi olmadığı bulunmuştur. Lönnqvist, B. Ve arkadaşlarının 68 allojenik kemik iliği nakli hastasından oluşan çalışmasında daha önce sitomegalovirüs (CMV) enfeksiyonu geçirmiş hastaların %56'sında kronik GVHH geliştiği (128), Miller, W ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da akut GVHH'li 81 hastanın %41'inde CMV pozitifliği (129) tespit edilerek CMV enfeksiyonunun GVHH gelişimi açısından risk oluşturduğu belirtilmiştir. Bizim çalışmamızda da hastaların %52'sinde CMV-PCR pozitifliği saptandı. CMV-PCR pozitif olan 197 hastanın %27,9'unda GVHH gelişmiş olup, CMV enfeksiyonu pozitifliğinin GVHH'i arttırdığı istatistiksel olarak tespit edildi.

EBV, çocukların yaklaşık %50 ila %89'unu ve yetişkin popülasyonun %90'ından fazlasını enfekte eder. Literatürde allojenik HKHN yapılan hastalarda gelişen EBV enfeksiyonunun GVHH gelişimine katkıda bulunduğuyla ilgili çok sayıda çalışma bulunmaktadır (130). Mevcut çalışmamızda hastaların %10'unda EBV-PCR pozitifliği

saptandı. EBV PCR pozitifliği olan hastaların %42'sinde GVHH gelişmiş olup EBV-PCR pozitifliği ile GVHH gelişiminin istatistiksel olarak ilişkili olduğu görüldü.

Yetişkin kemik iliği alıcılarıyla karşılaştırıldığında, pediatrik alıcıların nakil sonrası dönemde daha sık ve daha erken adenovirüs ile enfekte olduğu görülmektedir (131). Akut graft-versus-host hastalığı, adenovirüs hastalığı için önemli risk faktörüdür. Çalışmamızda hastaların %31'inde Adenovirus PCR pozitif saptanmakla birlikte adenovirüs enfeksiyonu ile GVHH durumu arasında istatistiksel olarak ilişki saptanmadı.

Allojenik HKHN'da myeloablatif hazırlık rejimlerinin sebep olduğu toksisiteyi azaltmak ve GVL etkisiyle immun aracılı koruma sağlamak amacıyla myeloablatif kemoterapi rejimleri kullanılmaktadır. Çalışmamızda tam uyumlu kardeş vericiden yapılan nakillerin %12,9'una, haploidentik nakillerin %40,7'sına myeloablatif olmayan rejim uygulanmıştır. Myeloablatif olmayan rejim ile myeloablatif rejim uygulanan hasta grupları arasında GVHH gelişimi açısından istatistiksel olarak fark saptanmamıştır.

Yüksek doz steroidler, akut GVHH'nin standart başlangıç tedavisidir ancak pediatrik hastaların yaklaşık üçte biri, akut GVHH için tek tip ön kortikosteroid tedavisine yanıt vermez. 18 yaşından küçük allojenik HKHN alıcılarından oluşan bir kohortta, 28 günde ikinci basamak tedaviye yanıt %34, 2 yıllık genel sağkalım %32'dir (132). Mevcut çalışmamızda çalışmamızda GVHH gelişen hastaların %47'si steroid tedavisine yanıt vermiştir. %52'sinde ikinci basamak tedavi ihtiyacı olmuştur. Allojenik HKHN sonrası ölüm oranı %11,5 olup en sık ölüm nedeni solunum yetmezliği ikinci sıklıkla da ağır akciğer enfeksiyonlarıdır. Mevcut çalışmada en sık mortalite nedenlerinden birinin akciğer enfeksiyonları olduğu göz önüne alındığında hastalarda nötropenik dönemin olabildiğince kısa tutulması, hastalarda hijyen açısından daha dikkatli olunması, profilaksi ve tedavide kullanılan antibiyotiklerin dikkatli seçilmesi enfeksiyonun azalmasını sağlayacaktır. GVHH gelişen hastaların ölüm oranı ise %16,9'dur. GVHH ile sağkalım arasında istatistiksel olarak fark yoktur. Çalışmamızda özetlenen mevcut araştırmalar uzun süredir devam eden pediatrik allojenik HKHN sonrası gelişen GVHH ile ilgili profilaksi ve tedavi yaklaşımlarına ışık tutmuş olup özellikle çocuk hastalarda daha fazla araştırma yapılması gerekliliğini ortaya koymuştur.

6. SONUÇLAR

1. Allojenik HKHN yapılmış 392 hasta retrospektif olarak değerlendirildi.
2. Nakil yapılan hastanın %58,9'u erkek, %40,8'i kadın hastalardan oluşmaktaydı.
3. En sık Allo-HKHN yapılan hastalıklar primer immun yetmezlikler, ALL ve AML idi.
4. Allojenik HKHN yapılmış hastaların %31,8'inde GVHH saptandı.
5. GVHH gelişen 125 hastanın 76'sında (%19,3) klasik akut GVHH, 11'inde (%2,8) dirençli,tekrarlayıcı veya geç başlangıçlı akut GVHH, 29'unda (%7,4) klasik kronik GVHH gelişti. 9 (%2,2) hastada ise overlap sendrom görüldü.
6. GVHH tipine göre organ tutulumu belirlendi. Buna göre klasik akut GVHH, dirençli,tekrarlayıcı veya geç başlangıçlı akut GVHH ve overlap sendrom gelişen toplam 96 (%24,4) hastanın 76'sında (%19,3) cilt GVHH, 19'unda (%4,8) karaciğer GVHH, 29'unda (%7,4) GİS GVHH saptandı. Klasik kronik GVHH gelişen 29 (%7,4) hastanın 17'sinde (%4,3) cilt, 11'inde (%2,8) karaciğer, 5'inde (%1,3) GİS tutulumu olduğu tespit edildi. Hastaların 8'inde (%2) ise diğer organ sistemlerini (göz, eklem, akciğer) tutan kronik GVHH saptandı. Bazı hastalarda birden çok organ sistemi tutulumu vardı.
7. Klasik akut GVHH, dirençli,tekrarlayıcı veya geç başlangıçlı akut GVHH ve overlap sendrom gelişen toplam 96 (%24,4) hastanın 44'ünde (%11,2) evre 1, 52'sinde (%13,2) evre 2-4 GVHH görüldü. Klasik kronik GVHH gelişen 29 (%7,4) hastanın 24'u (%6,1) hafif, 2'si (%0,5) orta, 3'ü (%0,8) ağır şiddetliydi.

8. Yapılan nakillerin çoğunluğu HLA tam uyumlu ve akraba vericiden idi. HLA doku uyumu ile GVHH arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı ($p<0.05$)
9. Malign hastalıklar ve malign olmayan hastalıklar sebebiyle yapılan nakiller arasında GVHH gelişimi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$)
10. Hastaların ABO kan grubu uyumsuzluğu ve GVHH gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0.05$).
11. Tam uyumlu nakil yapılan hastalarda alıcı-verici cinsiyetine göre GVHH gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0.05$).
12. Haploidentik nakil yapılan hastalarda anne veya babadan nakillerin GVHH gelişimi açısından aralarında istatistiksel bir fark saptanmadı($p>0.05$).
13. Well match nakil yapılan hastalarda en sık görülen uyumsuz HLA antijeni HLA-A, ikinci sıklıkla HLA-DQ olarak saptandı.
14. Well match nakil yapılan hastaların uyumsuz HLA antijeni çeşidi ile GVHH gelişme riski açısından istatistiksel fark saptanmadı($p>0.05$).
15. Birden fazla yapılan nakillerde yapılan nakil sayısı artıkça GVHH gelişiminin arttığı tespit edildi($p<0.05$).
16. CR sayısı ile GVHH gelişimi arasında istatistiksel olarak fark saptanmadı($p>0.05$).
17. Hastaların %81'ine kemik iliği, %16'sına periferik kan, %3'üne umbilikal kord kaynaklı kök hücre nakli yapıldı.
18. Periferik kan kaynaklı yapılan kök hücre nakilleri ile GVHH gelişimi açısından istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı($p<0.05$). Kordon kaynaklı kök hücre nakli yapılan hastaların hiçbirinde GVHH'ye rastlanmadı.
19. MSD ile yapılan nakillerde alıcıya verilen fazla miktarda CD 34 sayısı ve mononükleer hücre sayısının GVHH gelişimi üzerine etkisi saptanmadı($p>0.05$). Yüksek miktarda verilen çekirdekli hücre sayısı ortalamasının GVHH gelişimi üzerine istatistiksel olarak etkisi saptandı ($p<0.05$).
20. Haploidentik nakillerde alıcıya verilen CD 34 sayısı, mononükleer hücre sayısı ve çekirdekli hücre sayısı ortalamasının GVHH gelişimi üzerine etkisi saptanmadı ($p>0.05$).
21. MSD ile yapılan nakillerde hastaların 0.gün mutlak nötrofil sayısı ve mutlak lenfosit sayısı ortalaması ile GVHH arasında ilişki saptanmadı ($p>0.05$).

22. MUD ile yapılan nakillerde hastaların 0.gün mutlak nötrofil sayısı ve mutlak lenfosit sayısı ortalaması ile GVHH arasında ilişki saptanmadı ($p>0.05$).
23. Haploidentik nakil yapılan hastalarda hastaların 0.gün mutlak nötrofil sayısı ortalaması ile GVHH arasında ilişki saptandı ($p<0.05$). Mutlak lenfosit sayısı ile GVHH arasında ilişki bulunmadı. GVHH gelişen hastalarda nakil günü mutlak nötrofil sayısı 40/mikrolitre iken, gelişmeyenlerde 280/mikrolitre olarak saptandı.
24. Tam uyumlu kardeş vericiden yapılan ve GVHH gelişen hastalarda nötrofil engraftmanı ortalama 18 gün, trombosit engraftmanı 26,5 iken GVHH gelişmeyen hastalarda nötrofil engraftmanı ortalaması 17 gün, trombosit engraftmanı ortalaması 26 gündü. Haploidentik nakillerde GVHH gelişen hastalarda nötrofil engraftmanı ortalama 12 gün, trombosit engraftmanı 13,5 iken GVHH gelişmeyen hastalarda nötrofil engraftmanı ortalaması 12 gün, trombosit engraftmanı ortalaması 14 gündü.
25. Engraftman zamanı ile GVHH arasında istatistiksel olarak ilişki saptanmadı($p>0.05$).
26. Kimerizm 14.gün ve 28. Gün değerleriyle GVHH gelişimi açısından istatistiksel olarak ilişki bulunmadı ($p>0.05$).
27. Proflaktik DLI ile GVHH arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı($p<0.05$).
28. Nakil sonrası hastaların %52'sinde CMV-PCR pozitifliği saptandı. CMV-PCR pozitifliği ile GVHH gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulundu($p<0.05$).
29. Nakil sonrası hastaların %10'unda EBV-PCR pozitifliği saptandı. EBV-PCR pozitifliği ile GVHH gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulundu ($p<0.05$).
30. Nakil sonrası hastaların %31'inde Adenovirus PCR pozitifliği saptandı. Adenovirus PCR pozitifliği ile GVHH gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmadı ($p>0.05$).
31. Çalışmamıza alınan allojenik HKHN yapılmış hastaların %18'inde engraftman sendromu gelişti. Engraftman sendromu ile GVHH gelişme durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0.05$).
32. Nakil öncesi hastaların %8'inde GİS hasarı bulunmaktadır. GİS hasarı olan hastalarda GVHH gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadı($p>0.05$).

33. Hastaların %10'ünde hazırlama rejimi ilişkili ishal durumu bulunmaktadır. Hazırlama rejimi ilişkili ishal durumu olan hastalarda GVHH gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadı($p>0.05$).
34. MSD ile yapılan nakillerde hastaların %87'sine MAC, %12'sine RIC hazırlama rejimi uygulandı.
35. MSD ile yapılan nakillerde hastalara verilen MAC ve RIC hazırlama rejimlerinin GVHH gelişimi üzerine etkilerinde istatistiksel olarak fark saptanmadı.
36. MSD ile yapılan nakillerde MAC rejimi alan hastaların %62'sinde busulfan içeren ve %20'sinde TVI içeren hazırlama rejimi kullanıldı.
37. MSD ile yapılan nakillerde busulfan ve TVI kullanımının GVHH gelişimi üzerine etkilerinde istatistiksel olarak fark saptanmadı.
38. Haploidentik nakillerde hastaların %40'ına MAC, %49'una RIC hazırlama rejimi uygulandı.
39. Haploidentik nakillerde hastalara verilen MAC ve RIC hazırlama rejimlerinin GVHH gelişimi üzerine etkilerinde istatistiksel olarak fark saptanmadı.
40. Haploidentik nakillerde MAC rejimi alan hastaların %48'inde busulfan içeren ve %24'ünde TVI içeren hazırlama rejimi kullanıldı.
41. Haploidentik nakillerde busulfan ve TVI kullanımının GVHH gelişimi üzerine etkilerinde istatistiksel olarak fark saptanmadı.
42. Allojenik HKHN sonrası GVHH gelişen hastaların %47'si birinci basamak steroid tedavisine yanıt vermiştir.
43. Çalışmaya alınan hastalarda nakil sonrası ölüm oranı %11,5 olup en sık ölüm nedeni solunum yetmezliği, ikinci sıklıkla ağır akciğer enfeksiyonudur. Hastaların yalnızca %5'i GVHH sebebiyle ölmüştür.
44. GVHH gelişen hastaların ölüm oranı %16,9 olarak saptanmıştır. Akut GVHH gelişen hastaların ölüm oranı %31'i, kronik GVHH gelişen hastaların ölüm oranı %6'dır. GVHH ile sağkalım arasında istatistiksel olarak fark saptanmamıştır.
45. Ölen hastaların %35'i nakil sonrası ilk 100 gün içerisinde ölmüştür.

KAYNAKÇA

1. Simonsen M. Graft-versus-host-reactions: the history that never was, and the way things happened to happen. Immunological reviews. 1985;88:5-23.
2. Aktaş Y, Aydoğdu S, Diker E. [New horizons in cardiovascular treatment: cellular cardiomyoplasty and stem cell transplantation]. Anadolu kardiyoloji dergisi : AKD = the Anatolian journal of cardiology. 2003;3:340-7.
3. Yılmaz G. Kök Hücre ve Tıbbi Uygulamaları. Bezelye Dergi. 12 Ekim 2019
4. Özkalemkafi F. Nedir Bu Hematopoetik Kök Hücre?
5. Albeniz I, Türker-Şener L, Baş A, Kalelioğlu İ, Nurten R. Isolation of hematopoietic stem cells and the effect of CD38 expression during the early erythroid progenitor cell development process. Oncology letters. 2012;3:55-60.
6. Ural AU, Trabzon. Hematopoetik Kök Hücre. J Ulusal Kök Hücre Kongresi Program ve Özet Kitabı. 2006:49-54.
7. Sureda A, Bader P, Cesaro S, et al. Indications for allo- and auto-SCT for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe, 2015. Bone Marrow Transplant. 2015;50:1037-56.
8. Tanyeli A, Aykut G, Demirel AO, Akçaoğlu T. Hematopoetik kök hücre nakli ve tarihçesi. Arşiv Kaynak Tarama Dergisi. 2014;23:1-7.
9. Chronic leukemias in: Thomas ED Nathan DG Goldman JM Classic papers in hematological malignancies. Taylor Francis, London, New York 2001: 139-144
10. 2015 UPBG. Indications for HSCT in Children 2015.
11. 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.
12. Majhail NS, Farnia SH, Carpenter PA, et al. Indications for Autologous and Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation: Guidelines from the American Society for Blood and Marrow Transplantation. Biology of Blood and Marrow Transplantation. 2015;21:1863-9.
13. DüNDAR Yenilmez E, Tuli A. Kemik İliği Transplantasyonunda Kimerizm Analizi. Arşiv Kaynak Tarama Dergisi. 2014;23:26-31.

14. Machaczka M, Kalaitzakis E, Eleborg L, Ljungman P, Hägglund H. Comparison of general vs regional anaesthesia for BM harvesting: a retrospective study of anaesthesia-related complications. *Bone Marrow Transplantation*. 2010;45:53-61.
15. Kılıçoğlu G. Kök Hücre Toplama Yöntemleri 14Ulusal Aferez Kongresi 2019.
16. Karakaş Z. Çocukluk Çağında Hematopoetik Kök Hücre Nakli. *Klinik Tıp Pediatri Dergisi*. 2016;8:10-7.
17. Styczynski J, Labopin M, Elarouci N, et al. Pediatric Sibling Donor Complications of Hematopoietic Stem Cell Collection: EBMT Pediatric Diseases Working Party Study. *Blood*. 2009;114:806.
18. Pulsipher MA, Levine JE, Hayashi RJ, et al. Safety and efficacy of allogeneic PBSC collection in normal pediatric donors: the pediatric blood and marrow transplant consortium experience (PBMTC) 1996-2003. *Bone Marrow Transplant*. 2005;35:361-7.
19. Pulsipher MA, Nagler A, Iannone R, Nelson RM. Weighing the risks of G-CSF administration, leukopheresis, and standard marrow harvest: ethical and safety considerations for normal pediatric hematopoietic cell donors. *Pediatric blood & cancer*. 2006;46:422-33.
20. Anderlini P, Rizzo JD, Nugent ML, Schmitz N, Champlin RE, Horowitz MM. Peripheral blood stem cell donation: an analysis from the International Bone Marrow Transplant Registry (IBMTR) and European Group for Blood and Marrow Transplant (EBMT) databases. *Bone Marrow Transplant*. 2001;27:689-92.
21. Lemoli RM, D'Addio A. Hematopoietic stem cell mobilization. *Haematologica*. 2008;93:321-4.
22. Watanabe T, Takaue Y, Kawano Y, et al. HLA-identical sibling peripheral blood stem cell transplantation in children and adolescents. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. 2002;8:26-31.
23. Efendi G, Tekeli S, Kürekçi ŞY, Naghavi EA, Çavuşoğlu T, Uyanıkgil Y. Kordon kanı kök hücreleri ve klinik kullanımı. *İstanbul Bilim Üniversitesi Florence Nightingale Transplantasyon Dergisi*. 2016;1:53-8.

24. Yeşilipek MA. Çocuklarda hematopoetik kök hücre nakli. Turk Pediatri Arsivi. 2014;49:91-8.
25. Smith AR, Wagner JE. Alternative haematopoietic stem cell sources for transplantation: place of umbilical cord blood. Br J Haematol. 2009;147:246-61.
26. Schoemans H, Theunissen K, Maertens J, Boogaerts M, Verfaillie C, Wagner J. Adult umbilical cord blood transplantation: a comprehensive review. Bone Marrow Transplantation. 2006;38:83-93.
27. Smith AR, Wagner JE. Alternative haematopoietic stem cell sources for transplantation: place of umbilical cord blood. Br J Haematology. 2009;147:246-61.
28. Galgano L, Hutt D. HSCT: How Does It Work? 2018. p. 23-36.
29. Westover J, Sweeten T, Benson M, Bray-Ward P, Torres A. Immune Dysfunction in Autism Spectrum Disorder. 2011.
30. Yalçın B. Major histocompatibility complex (MHC) molecules: their common characteristics and relations with diseases. Türkderm-Deri Hastalıkları ve Frengi Arşivi Dergisi. 2013;47.
31. Etiz P. Bölgemizdeki HLA (Human Lökosit Antijenleri) dağılımı: Çukurova Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi; 2009.
32. Biragyn A, Longo DL. Neoplastic "Black Ops": cancer's subversive tactics in overcoming host defenses. Seminars in cancer biology. 2012;22:50-9.
33. Nagy ZA. Alloreactivity: an old puzzle revisited. Scandinavian journal of immunology. 2012;75:463-70.
34. Okşak N, Kuruca DS. Hematopoetik Kök Hücre İzolasyonunda Güncel Yöntemler. Journal of Istanbul Faculty of Medicine. 2021;84:415-24.
35. Erol A, Bilir A. Hematopoetik Kök Hücre Nakillerinde HLA Doku Tiplemesinin Önemi. Aydın Sağlık Dergisi. 2017;3:1-8.
36. Chen SH, Wang TF, Yang KL. Hematopoietic stem cell donation. International journal of hematology. 2013;97:446-55.
37. Tavil B. Allojenik Hematopoietik Kök Hücre Transplantasyonunda Hazırlık Rejimleri. Arşiv Kaynak Tarama Dergisi. 2023;32:41.
38. Sorror ML, Storer BE, Maloney DG, Sandmaier BM, Martin PJ, Storb R. Outcomes after allogeneic hematopoietic cell transplantation with

- nonmyeloablative or myeloablative conditioning regimens for treatment of lymphoma and chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2008;111:446-52.
39. Santos GW, Tutschka PJ, Brookmeyer R, et al. Marrow transplantation for acute nonlymphocytic leukemia after treatment with busulfan and cyclophosphamide. *The New England journal of medicine*. 1983;309:1347-53.
 40. Cantoni N, Gerull S, Heim D, et al. Order of application and liver toxicity in patients given BU and CY containing conditioning regimens for allogeneic hematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant*. 2011;46:344-9.
 41. Kashyap A, Wingard J, Cagnoni P, et al. Intravenous versus oral busulfan as part of a busulfan/cyclophosphamide preparative regimen for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: decreased incidence of hepatic venoocclusive disease (HVOD), HVOD-related mortality, and overall 100-day mortality. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. 2002;8:493-500.
 42. Slavin S, Nagler A, Naparstek E, et al. Nonmyeloablative stem cell transplantation and cell therapy as an alternative to conventional bone marrow transplantation with lethal cytoreduction for the treatment of malignant and nonmalignant hematologic diseases. *Blood*. 1998;91:756-63.
 43. Wong JYC, Schultheiss T. Radiotherapeutic Principles of Hematopoietic Cell Transplantation. *Thomas' Hematopoietic Cell Transplantation* 2015. p. 244-61.
 44. Remberger M, Mattsson J, Ringdén O. Polyclonal anti-T-cell globulin as part of the preparative regimen for pediatric allogeneic stem-cell transplantation. *Pediatric transplantation*. 2001;5:285-92.
 45. Storb RF, Champlin R, Riddell SR, Murata M, Bryant S, Warren EH. Non-myeloablative transplants for malignant disease. *Hematology American Society of Hematology Education Program*. 2001:375-91.
 46. Arat M. Engraftman, Tanımı ve Belirlenmesi, Kimerizm Tayini. *Türk Hematoloji Derneği, Kan ve Kemik iliği Transplantasyonu Kursu*. 107-14.
 47. Sargın D. Graft Fonksiyonu ve Kimerizm. *7 Ulusal Kemik İliği Transplantasyonu ve Kök Hücre Tedavileri Kongresi*. 2012.

48. Bensinger WI, Martin PJ, Storer B, et al. Transplantation of Bone Marrow as Compared with Peripheral-Blood Cells from HLA-Identical Relatives in Patients with Hematologic Cancers 2001;344:175-81.
49. Haas R, Witt B, Mohle R, et al. Sustained long-term hematopoiesis after myeloablative therapy with peripheral blood progenitor cell support. *Blood*. 1995.
50. Ilhan O, Arslan O, Arat M, et al. The impact of the CD34+ cell dose on engraftment in allogeneic peripheral blood stem cell transplantation. *Transfusion science*. 1999;20:69-71.
51. Bishop MR, Tarantolo SR, Geller RB, et al. A randomized, double-blind trial of filgrastim (granulocyte colony-stimulating factor) versus placebo following allogeneic blood stem cell transplantation. *Blood*. 2000;96:80-5.
52. Atkinson K, Champlin R, Ritz J, Fibbe WE, Ljungman P, Brenner MK. Hematopoietic reconstruction posttransplant: Cambridge University Press; 2004.
53. Bader P, Beck J, Frey A, et al. Serial and quantitative analysis of mixed hematopoietic chimerism by PCR in patients with acute leukemias allows the prediction of relapse after allogeneic BMT. *Bone Marrow Transplant*. 1998;21:487-95.
54. Barrios M, Jiménez-Velasco A, Román-Gómez J, et al. Chimerism status is a useful predictor of relapse after allogeneic stem cell transplantation for acute leukemia. *Haematologica*. 2003;88:801-10.
55. Afessa B, Peters SG. Major complications following hematopoietic stem cell transplantation. *Seminars in respiratory and critical care medicine*. 2006;27:297-309.
56. Ferrara JL, Levine JE, Reddy P, Holler E. Graft-versus-host disease. *Lancet* (London, England). 2009;373:1550-61.
57. Storb R. Graft-versus-host disease after marrow transplantation. *Progress in clinical and biological research*. 1986;224:139-57.
58. Mensen A, Jöhrens K, Anagnostopoulos I, et al. Bone marrow T-cell infiltration during acute GVHD is associated with delayed B-cell recovery and function after HSCT. *Blood*. 2014;124:963-72.

59. Fırat O. Allojeneik Hematopoietik Kök Hücre Nakli Yapılan Hastalarda Akut Graft Versus Host Hastalığı ve Kronik Graft Versus Host Hastalığı'nın Retrospektif Değerlendirilmesi 2020.
60. Arora M, Nagaraj S, Witte J, et al. New classification of chronic GVHH: added clarity from the consensus diagnoses. Bone Marrow Transplant. 2009;43:149-53.
61. Socié G. Chronic GVHH: a new risk score? Blood. 2011;117:6408-9.
62. Gale RP, Bortin MM, van Bekkum DW, et al. Risk factors for acute graft-versus-host disease1987;67:397-406.
63. Aladağ E, Kelkitli E, Göker H. Acute Graft-Versus-Host Disease: A Brief Review. Turkish journal of haematology : official journal of Turkish Society of Haematology. 2020;37:1-4.
64. MacMillan ML, Weisdorf DJ, Brunstein CG, et al. Acute graft-versus-host disease after unrelated donor umbilical cord blood transplantation: analysis of risk factors. Blood. 2009;113:2410-5.
65. Atkinson K, Farrell C, Chapman G, Downs K, Penny R, Biggs J. Female marrow donors increase the risk of acute graft-versus-host disease: effect of donor age and parity and analysis of cell subpopulations in the donor marrow inoculum. British Journal of Haematology. 1986;63:231-9.
66. Cutler C, Antin JH. Manifestations and treatment of acute graft-versus-host disease. Thomas' hematopoietic cell transplantation: stem cell transplantation. 2015;1:1012-25.
67. 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. Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation. 2005;11:945-56.
68. Kacır A. Hematopoetik kök hücre nakli yapılan çocuklarda nakil sonrası dönemde yaşam kalitesinin değerlendirilmesi2019.
69. Kansu E. Stem Hücre Naklinden Sonra Görülen Graft-Versus-Host Hastalığı. Türk Hematoloji Derneği,Kan ve Kemik İliği Transplantasyonu Kursu.

70. Vogelsang GB, Lee L, Bensen-Kennedy DM. Pathogenesis and treatment of graft-versus-host disease after bone marrow transplant. Annual review of medicine. 2003;54:29-52.
71. Sahdev I HA. Hematopoietic Stem Cell Transplantation. Lanzkowsky P, editor: Elsevier; 2016.
72. Aksoylar S, Ceylan C, Günaydin A, et al. Kemik iligi transplantasyonu yapılan pediatrik olgularda mukokutanöz bulgular/Mucocutaneous findings in pediatric patients with bone marrow transplantation. Türkderm: Türk Deri Hastalıkları ve Frengi Arşivi= Turkderm: Turkish Archives of DermatologyVenereology. 2017;51:7.
73. Glucksberg H, Storb R, Fefer A, et al. Clinical manifestations of graft-versus-host disease in human recipients of marrow from HL-A-matched sibling donors. Transplantation. 1974;18:295-304.
74. Harris AC, Young R, Devine S, et al. International, Multicenter Standardization of Acute Graft-versus-Host Disease Clinical Data Collection: A Report from the Mount Sinai Acute GVHH International Consortium. Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation. 2016;22:4-10.
75. Kılıçaslan Ayna T, GÜRtekİN M, ÇArİN M, Tozkir H, ÇİFtÇİ HŞ. İmmüsupresif ilaçların etki mekanizmaları. Gaziantep Tıp Dergisi. 2009;15:42-7.
76. Yılmaz E, Özcan A, Ekrem Ü, Patıroğlu T, Karakükcü M. İmmün Yetmezlikte Tcr Aß (+) Deplesyonu İle Haploidentik Hematopoietik Kök Hücre Nakli. Pediatric Practice Research.7:68-70.
77. MacMillan ML, Weisdorf DJ, Wagner JE, et al. Response of 443 patients to steroids as primary therapy for acute graft-versus-host disease: comparison of grading systems. Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation. 2002;8:387-94.
78. Ho VT, Cutler C. Current and novel therapies in acute GVHH. Best Practice & Research Clinical Haematology. 2008;21:223-37.
79. Ünal A. Kemik iliği Nakli: Kime, Ne zaman, Niçin? XXIX Ulusal Hematoloji Kongresi,II Hematoloji İlk Basamak Kursu. 2002.

80. Verdonck LF, Dekker AW, Lokhorst HM, Petersen EJ, Nieuwenhuis HK. Allogeneic versus autologous bone marrow transplantation for refractory and recurrent low-grade non-Hodgkin's lymphoma. *Blood*. 1997;90:4201-5.
81. Pidala J, Onstad L, Martin PJ, et al. Initial therapy for chronic graft-versus-host disease: analysis of practice variation and failure-free survival. *Blood advances*. 2021;5:4549-59.
82. Weisdorf D, Haake R, Blazar B, et al. Treatment of Moderate/Severe Acute Graft-Versus-Host Disease After Allogeneic Bone Marrow Transplantation: An Analysis of Clinical Risk Features and Outcome. *Blood*. 1990;75:1024-30.
83. 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.
84. Socié G, Ritz J. Current issues in chronic graft-versus-host disease. *Blood*. 2014;124:374-84.
85. Sarantopoulos S, Ritz J. Aberrant B-cell homeostasis in chronic GVHD. *Blood*. 2015;125:1703-7.
86. Mielcarek M, Martin PJ, Leisenring W, et al. Graft-versus-host disease after nonmyeloablative versus conventional hematopoietic stem cell transplantation. *Blood*. 2003;102:756-62.
87. Flowers ME, Parker PM, Johnston LJ, et al. Comparison of chronic graft-versus-host disease after transplantation of peripheral blood stem cells versus bone marrow in allogeneic recipients: long-term follow-up of a randomized trial. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2002;100:415-9.
88. AKPEK G. Kronik Graft-versus-Host Hastalığı: Yeni Tanımlama ve Sınıflama Kriterleri. *University of Maryland School of Medicine, ABD*.54-61.
89. Tokura Y, Yagi H, Iwasaki K, Takigawa M. Facial erythema and pigmentation as an initial manifestation of chronic graft-versus-host disease. *The Journal of dermatology*. 1994;21:185-8.
90. Şanlı H, Akay BN, Soydan E, Koçyiğit P, Arat M, İlhan O. Clinical Aspects Of Sclerodermatous Type Graft-Versus-Host Disease After Allogeneic

- Hematopoietic Cell Transplantation. Turkish journal of haematology : official journal of Turkish Society of Haematology. 2010;27:91-8.
91. Au WY, Yeung CK, Cheung MC, Trendell-Smith NJ. Penile lichen sclerosus after allogeneic stem cell transplantation. The British journal of dermatology. 2008;159:470-2.
 92. Schaffer JV, McNiff JM, Seropian S, Cooper DL, Bolognia JL. Lichen sclerosus and eosinophilic fasciitis as manifestations of chronic graft-versus-host disease: expanding the sclerodermoid spectrum. Journal of the American Academy of Dermatology. 2005;53:591-601.
 93. Ogawa Y, Yamazaki K, Kuwana M, et al. A significant role of stromal fibroblasts in rapidly progressive dry eye in patients with chronic GVHD. Investigative ophthalmology & visual science. 2001;42:111-9.
 94. Koca E, Akpek G. Graft versus host hastalığı ve tedavi yöntemleri. Türkiye Klinikleri Dahili Tıp Bilimleri Dergisi. 2006;2:23-32.
 95. Atkinson K, Farewell V, Storb R, et al. Analysis of late infections after human bone marrow transplantation: role of genotypic nonidentity between marrow donor and recipient and of nonspecific suppressor cells in patients with chronic graft-versus-host disease. Blood. 1982;60:714-20.
 96. Lapp WS, Ghayur T, Mendes M, Seddik M, Seemayer TA. The functional and histological basis for graft-versus-host-induced immunosuppression. Immunological reviews. 1985;88:107-33.
 97. Metan G, Pala Ç, Kaynar L, Cevahir F, Alp E. A nightmare for haematology clinics: extensively drug-resistant (XDR) *Acinetobacter baumannii*. Le infezioni in medicina. 2014;22:277-82.
 98. Stern L, Withers B, Avdic S, et al. Human Cytomegalovirus Latency and Reactivation in Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients. Frontiers in microbiology. 2019;10:1186.
 99. Cho SY, Lee DG, Kim HJ. Cytomegalovirus Infections after Hematopoietic Stem Cell Transplantation: Current Status and Future Immunotherapy. International journal of molecular sciences. 2019;20.
 100. Ljungman P, Deliliers GL, Platzbecker U, et al. Cidofovir for cytomegalovirus infection and disease in allogeneic stem cell transplant recipients. The Infectious

- Diseases Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Blood*. 2001;97:388-92.
101. Olsson R, Remberger M, Schaffer M, et al. Graft failure in the modern era of allogeneic hematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant*. 2013;48:537-43.
 102. Günenç D, Oytun MG, Saydam G. Hematopoetik kök hücre nakli komplikasyonları. *İstanbul Bilim Üniversitesi Florence Nightingale Transplantasyon Dergisi*. 2016;1:92-6.
 103. D'Souza A, Lee S, Zhu X, Pasquini M. Current Use and Trends in Hematopoietic Cell Transplantation in the United States. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. 2017;23:1417-21.
 104. Zecca M, Prete A, Rondelli R, et al. Chronic graft-versus-host disease in children: incidence, risk factors, and impact on outcome. *Blood*. 2002;100:1192-200.
 105. Eisner MD, August CS. Impact of donor and recipient characteristics on the development of acute and chronic graft-versus-host disease following pediatric bone marrow transplantation. *Bone marrow transplantation*. 1995;15:663-8.
 106. Martin P, Bleyzac N, Souillet G, et al. Clinical and pharmacological risk factors for acute graft-versus-host disease after paediatric bone marrow transplantation from matched-sibling or unrelated donors. *Bone Marrow Transplantation*. 2003;32:881-7.
 107. Faraci M, Caviglia I, Biral E, et al. Acute graft-versus-host disease in pediatric allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Single-center experience during 10 yr. *Pediatric transplantation*. 2012;16:887-93.
 108. Jacobsohn DA. Acute graft-versus-host disease in children. *Bone Marrow Transplantation*. 2008;41:215-21.
 109. Lee SJ, Klein J, Haagenson M, et al. High-resolution donor-recipient HLA matching contributes to the success of unrelated donor marrow transplantation. *Blood*. 2007;110:4576-83.
 110. Horan J, Wang T, Haagenson M, et al. Evaluation of HLA matching in unrelated hematopoietic stem cell transplantation for nonmalignant disorders. *Blood*. 2012;120:2918-24.

111. Petersdorf EW, Anasetti C, Martin PJ, et al. Limits of HLA mismatching in unrelated hematopoietic cell transplantation. *Blood*. 2004;104:2976-80.
112. Edwards JA, Durant BM, Jones DB, Evans PR, Smith JL. Differential expression of HLA class II antigens in fetal human spleen: relationship of HLA-DP, DQ, and DR to immunoglobulin expression. *The Journal of Immunology*. 1986;137:490-7.
113. Flomenberg N, Baxter-Lowe LA, Confer D, et al. Impact of HLA class I and class II high-resolution matching on outcomes of unrelated donor bone marrow transplantation: HLA-C mismatching is associated with a strong adverse effect on transplantation outcome. *Blood*. 2004;104:1923-30.
114. Bortin MM, Gale RP, Rimm AA. Allogeneic bone marrow transplantation for 144 patients with severe aplastic anemia. *Jama*. 1981;245:1132-9.
115. Bross D, Tutschka P, Farmer E, et al. Predictive factors for acute graft-versus-host disease in patients transplanted with HLA-identical bone marrow. *Blood*. 1984;63:1265-70.
116. Seebach JD, Stussi G, Passweg JR, et al. ABO Blood Group Barrier in Allogeneic Bone Marrow Transplantation Revisited. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2005;11:1006-13.
117. Mielcarek M, Leisenring W, Torok-Storb B, Storb R. Graft-versus-host disease and donor-directed hemagglutinin titers after ABO-mismatched related and unrelated marrow allografts: evidence for a graft-versus-plasma cell effect. *Blood*. 2000;96:1150-6.
118. Helming AM, Brand A, Wolterbeek R, van Tol MJD, Egeler RM, Ball LM. ABO incompatible stem cell transplantation in children does not influence outcome. *Blood*. 2007;49:313-7.
119. Benito AI, Gonzalez-Vicent M, Garcia F, et al. Allogeneic peripheral blood stem cell transplantation (PBSCT) from HLA-identical sibling donors in children with hematological diseases: a single center pilot study. *Bone Marrow Transplant*. 2001;28:537-43.
120. Barker JN, Krepski TP, DeFor TE, Davies SM, Wagner JE, Weisdorf DJ. Searching for unrelated donor hematopoietic stem cells: availability and speed of umbilical cord blood versus bone marrow. *Biology of blood and marrow*

- transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation. 2002;8:257-60.
121. Abbas A. LA, Pillai S. Cellular and Molecular Immunology: The Mayor Histocompatibility. 6 ta edición. Philadelphia. Saunders, Editor; 2007.
 122. Kazansky DB. MHC restriction and allogeneic immune responses. Journal of immunotoxicology. 2008;5:369-84.
 123. Shono Y, Ueha S, Wang Y, et al. Bone marrow graft-versus-host disease: early destruction of hematopoietic niche after MHC-mismatched hematopoietic stem cell transplantation. Blood. 2010;115:5401-11.
 124. Frey NV, Porter DL. Graft-versus-host disease after donor leukocyte infusions: presentation and management. Best Practice & Research Clinical Haematology. 2008;21:205-22.
 125. Kolb H-J, Schmid C, Barrett AJ, Schendel DJ. Graft-versus-leukemia reactions in allogeneic chimeras. Blood. 2004;103:767-76.
 126. Appleton AL, Sviland L. Pathogenesis of GVHH: role of herpes viruses. Bone marrow transplantation. 1993;11:349-55.
 127. Wang LR, Dong LJ, Zhang MJ, Lu DP. Correlations of human herpesvirus 6B and CMV infection with acute GVHH in recipients of allogeneic haematopoietic stem cell transplantation. Bone Marrow Transplantation. 2008;42:673-7.
 128. Lönnqvist B, Ringdén O, Wahren B, Gahrton G, Lundgren G. Cytomegalovirus infection associated with and preceding chronic graft-versus-host disease. Transplantation. 1984;38:465-8.
 129. Miller W, Flynn P, McCullough J, et al. Cytomegalovirus infection after bone marrow transplantation: an association with acute graft-v-host disease. Blood. 1986;67:1162-7.
 130. Styczynski J, Tridello G, Gil L, et al. Impact of Donor Epstein-Barr Virus Serostatus on the Incidence of Graft-Versus-Host Disease in Patients With Acute Leukemia After Hematopoietic Stem-Cell Transplantation: A Study From the Acute Leukemia and Infectious Diseases Working Parties of the European Society for Blood and Marrow Transplantation 2016;34:2212-20.

131. Flomenberg P, Babbitt J, Drobyski WR, et al. Increasing Incidence of Adenovirus Disease in Bone Marrow Transplant Recipients. *The Journal of Infectious Diseases*. 1994;169:775-81.
132. Gatz E, Reddy P, Choi SW. Prevention and Treatment of Acute Graft-versus-Host Disease in Children, Adolescents, and Young Adults. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. 2020;26:e101-e12.

