



T.C.

**ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
KÖK HÜCRE VE REJENERATİF TIP
YÜKSEK LİSANS PROGRAMI**

**ALLOJENEİK HEMATOPOİETİK KÖK HÜCRE NAKLİ
YAPILAN HASTALARDA AKUT GRAFT VERSUS HOST
HASTALIĞI VE KRONİK GRAFT VERSUS HOST
HASTALIĞI'NIN RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Okan FIRAT O
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**DANIŞMAN
Prof. Dr. Kemal ERGİN**

AYDIN-2020

T.C.
ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
KÖK HÜCRE VE REJENERATİF TIP
YÜKSEK LİSANS PROGRAMI

ALLOJENEİK HEMATOPOİETİK KÖK HÜCRE NAKLİ
YAPILAN HASTALARDA AKUT GRAFT VERSUS HOST
HASTALIĞI VE KRONİK GRAFT VERSUS HOST
HASTALIĞI'NIN RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ

Okan FIRAT O
YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Kemal ERGİN

AYDIN-2020

KABUL VE ONAY SAYFASI

T.C. Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Kök Hücre ve Rejeneratif Tıp Anabilim Dalı Yüksek Lisans Programı çerçevesinde Okan FIRAT O tarafından hazırlanan “Allojeneik Hematopoietik Kök Hücre Nakli Yapılan Hastalarda Akut Graft Versus Host Hastalığı ve Kronik Graft Versus Host Hastalığı'nın Retrospektif Değerlendirilmesi” başlıklı tez, aşağıdaki jüri tarafından Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 07 / 01 / 2020

Üye (T.D.) : Prof. Dr. Kemal ERGİN Aydın Adnan Menderes Üniversitesi

Üye : Prof. Dr. İrfan YAVAŞOĞLU Aydın Adnan Menderes Üniversitesi

Üye : Doç. Dr. Sibel HACIOĞLU Pamukkale Üniversitesi

ONAY:

Bu tez Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca yukarıdaki jüri tarafından uygun görülmüş ve Sağlık Bilimleri Enstitüsünün tarih ve sayılı oturumunda alınan nolu Yönetim Kurulu kararıyla kabul edilmiştir.

Prof.Dr.Cavit KUM
Enstitü Müdürü

TEŞEKKÜR

Tez alıŐmamn her aŐamasında bana büyük destek veren, değerli bilgi ve tecrübelerini esirgemeyen, tezimi tamamlamam için beni motive eden sayın danışman hocam Prof. Dr. Kemal ERGİN 'e çok teşekkür ederim.

İstatistiksel analiz konularında ve eğitimimde emei geçen sayın hocalarım, Prof. Dr. Filiz ABACIGİL, Prof. Dr. İrfan YAVAŞOğLU, Prof. Dr. Ali Zahit BOLAMAN, Doç.Dr. Sibel HACIOğLU ve Prof. Dr. Vefki Gürhan KADIKYLU'ye en içten teşekkür ve saygılarımı sunuyorum.

Hayatımın her alanında koŐsulsuz Şekilde hep arkamda duran, beni hep destekleyen aileme, zorlandığım her noktada kendime dayanak noktası hissettiğim, hayat arkadaŐım Belma FIRAT O ve yaŐama sevincim biricik kızım Tanem FIRAT O'ya çok teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

KABUL ONAY	i
TEŞEKKÜR	ii
İÇİNDEKİLER	iii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	v
ŞEKİLLER DİZİNİ	vii
RESİMLER DİZİNİ.....	viii
TABLolar DİZİNİ	ix
ÖZET	x
ABSTRACT.....	xii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Hematopoitik Kök Hücrelerin Genel Özelliklerine Kısa Bir Bakış	3
2.1.1. Hematopoitik Kök Hücre Nakli Çeşitleri	4
2.1.2. Hematopoitik Kök Hücre Naklinin Tarihçesi	5
2.1.3. Allojeneik Hematopoitik Kök Hücre Nakli Öncesi Verici Seçimi ve HLA	6
2.1.4. Allojeneik Hematopoitik Kök Hücre Toplanması	8
2.2. Hazırlama Rejimleri	10
2.2.1. Myeloablatif Hazırlama Rejimleri	10
2.2.2. Non-myeloablatif Hazırlama Rejimleri	11
2.3. Allojeneik Hematopoitik Kök Hücre Nakli	11
2.4. Allojeneik Hematopoitik Kök Hücre Nakli Komplikasyonları	12
2.4.1. Graft Versus Host Hastalığı (GVHH)	13
2.4.1.1. Akut Graft Versus Host Hastalığı	15
2.4.1.2. Akut Graft Versus Host Hastalığı'nın Patogenezi	17
2.4.1.3. Akut Graft Versus Host Hastalığı'nın Önlenmesi ve Tedavisi	17
2.4.1.4. Kronik Graft Versus Host Hastalığı	18
2.4.1.5. Kronik Graft Versus Host Hastalığı'nın Patogenezi	18
2.4.1.6. Kronik Graft Versus Host Hastalığı'nın Önlenmesi ve Tedavisi	19
2.4.1.7. Akut ve Kronik GVHH'de Yeni Yaklaşımlar	20
2.4.1.8. Graft Versus Host Hastalığı'nda Yeni Sınıflandırma Sistemi	22
2.4.2. Enfeksiyonlar	26

2.4.3. Graft Yetmezliği	26
2.4.4. Diğer Komplikasyonlar	27
3. GEREÇ VE YÖNTEM	28
3.1. Hastalar	28
3.2. İstatistiksel Analizler	29
4. BULGULAR	30
5. TARTIŞMA	42
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	46
KAYNAKLAR	48
EKLER	59
EK 1 – ADÜ Araştırma ve Uygulama Hastanesi Etik Kurul Onayı	59
EK 2 – Olgu Rapor Formu	60
ÖZGEÇMİŞ	62

SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

AA	: Aplastik Anemi
aGVHH	: Akut Graft Versus Host Hastalığı
ALL	: Akut Lenfoblastik Lösemi
Allo-HKHN	: Allojeneik Hematopoietik Kök Hücre Nakli
AML	: Akut Myeloid Lösemi
ATG	: Anti Timosit Globulin
BU	: Busulfan
CMV	: Sitomegalovirüs
CY	: Siklofosamid
DLI	: Donör Lenfosit İnfüzyonu
DNA	: Deoksiribo Nükleik Asit
ECP	: Ekstrakorporeal Fotoferez
FLU	: Fludarabin
G-CSF	: Granülosit Stimüle Edici Faktör
GİS	: Gastrointestinal Sistem
GM-CSF	: Granülosit-Monosit Stimüle Edici Faktör
GVHH	: Graft Versus Host Hastalığı
GVL	: Graft Versus Lösemi
HKH	: Hematopoietik Kök Hücre
HKHN	: Hematopoietik Kök Hücre Nakli
HLA	: Human Lökosit Antijen
HL	: Hodgkin Lenfoma
KLL	: Kronik Lenfoblastik Lösemi
KML	: Kronik Myeloid Lösemi
KMML	: Kronik Myelomonositik Lösemi
krGVHH	: Kronik Graft Versus Host Hastalığı
MDS	: Myelodisplastik Sendrom
MHC	: Majör Histokompatibilite Kompleksi
MM	: Multiple Myeloma
MNC	: Mononükleer Hücre

MSC	: Mezenkimal Kök Hücre
MTX	: Metotreksat
NHL	: Non-Hodgkin Lenfoma
NIH	: National Institutes of Health
PCR	: Polimeraz Zincirleme Reaksiyonu
TBI	: Total Vücut Işınlaması
UVA	: Ultraviyole-A
VOH	: Veno-okluzif Hastalık



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.	HKH Hiyerarşisi (Bakuraysah, 2016'dan değiştirilerek alınmıştır)	4
Şekil 2.	İnsan Lökosit Antijenleri (Ardeşir, 2010'dan değiştirilerek alınmıştır)	8
Şekil 3.	GVHH'ye Genel Bir Bakış (Moreno, 2019'dan değiştirilerek alınmıştır)	20
Şekil 4.	Allo-HKHN Yapılan Hastaların Cinsiyete Göre Dağılımı	30
Şekil 5.	Hasta ve Donörlerin Yaş Dağılımı	31
Şekil 6.	Allo-HKHN Yapılan Hastalarının Tanılarının Dağılımı	32
Şekil 7.	Allo-HKHN Yapılan Hastalarda Hazırlama Rejiminde Kullanılan Kemoterapi Tiplerinin Dağılımı	33
Şekil 8.	Allo-HKHN Yapılan Hastaların Yıllara Göre Dağılımı	34
Şekil 9.	Hastaların GVHH Tipleri	36
Şekil 10.	Akut GVHH Tanısı Alan Hastaların Derecelerine Göre Sayılarının Dağılımı ..	36
Şekil 11.	Allo-HKHN Sonrası Genel Sağkalım Grafiği	38
Şekil 12.	GVHH Tipine Göre Sağkalım Grafisi	39
Şekil 13.	Akut GVHH Derecesine Göre Sağkalım Grafiği	40
Şekil 14.	AML Tanılı Hastaların GVHH Tipi ile Sağkalım Grafiği	41

RESİMLER DİZİNİ

Resim 1.	Aferez Cihazı ile Hematopoietik Kök Hücre Toplanması (Kateter ve Periferik Ven)	9
Resim 2.	Kronik Cilt GVHH (Myelofibrozis tanılı hasta nakil sonrası 25. ay sırt kısmı)	24
Resim 3.	Kronik Cilt GVHH (MDS tanılı hasta nakil sonrası 21. ay, ayak ve kol kısmı)	24
Resim 4.	Kronik Cilt GVHH (AML tanılı hasta nakil sonrası 19. ay, boyun kısmı)	25
Resim 5.	Akut Cilt GVHH (AML tanılı hasta nakil sonrası 3. ay, el ve yüz kısmı)	25



TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1.	Allo-HKHN Sonrası Karşılaşılan Komplikasyonlar	13
Tablo 2.	Allo-HKHN Sonrası GVHH Gelişimindeki Risk Faktörleri	15
Tablo 3.	Akut Graft Versus Host Hastalığı Evrelemesi (Modifiye Keystone Kriterleri)	16
Tablo 4.	Akut ve Kronik GVHH Kategorileri (NIH Kriterleri)	23
Tablo 5.	Verici Cinsiyeti ile Hastaların GVHH Tipleri	31
Tablo 6.	Allo-HKHN Yapılan Hastalarda Kullanılan Hazırlık Rejimleri ile GVHH Tipleri	33
Tablo 7.	HLA Uygunluk Durumuna Göre Hastaların Nakil Tipleri ile GVHH Tipleri .	35
Tablo 8.	Verici CMV durumu ile GVHH ilişkisi	37
Tablo 9.	CMV-Reaktivasyonu ile GVHH Tipi Arasındaki İlişki	38

ÖZET

ALLOJENEİK HEMATOPOİETİK KÖK HÜCRE NAKLİ YAPILAN HASTALARDA AKUT GRAFT VERSUS HOST HASTALIĞI VE KRONİK GRAFT VERSUS HOST HASTALIĞI'NIN RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ

Fırat O O. Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Kök Hücre ve Rejeneratif Tıp Programı, Yüksek Lisans Tezi, Aydın, 2020.

Enfeksiyon profilaksisinde, immünsüpresif stratejilerde, DNA bazlı doku tiplendirmesinde ve destekleyici bakım önlemlerinde kaydedilen gelişmelerle birlikte allojeneik hematopoietik kök hücre nakli (Allo-HKHN) ile önemli oranda hastalık kontrolü ve kür sağlama başarısı sağlanmıştır. Nakil sayılarının artmasına paralel olarak görülen komplikasyonların sayısı ve çeşitliliği de artış göstermektedir. Graft Versus Host Hastalığı (GVHH) da Allo-HKHN sonrasında görülen en ciddi morbidite ve mortalite nedeni olan komplikasyonlardan biridir. Bu gözlemsel çalışmanın amacı; Allo-HKHN yapılan hastalarda nakil sonrası GVHH'nin görülme sıklığı, akut GVHH (aGVHH) ve kronik GVHH (krGVHH) gelişiminde ki risk faktörlerinin belirlenmesi, profilakside kullanılan ilaçların GVHH gelişimi üzerine etkisi, GVHH'nin mortalite ve morbidite üzerine etkisini araştırmaktır. Çalışmada Adnan Menderes Üniversite Hastanesi ve Özel Kent Hastanesi Erişkin Kemik İliği Nakil Merkezlerinden Ocak 2013 ile Mayıs 2019 tarihleri arasında Allo-HKHN yapılan ve yeterli dosya verilerine ulaşılan 162 hasta GVHH açısından geriye dönük olarak değerlendirildi. Hastaların tıbbi değerlendirme ve izlem amaçlı yapılmış olan laboratuvar incelemeleri, patoloji ve epikriz raporları hastane otomasyon sisteminden ve hastanede kayıtlı dosyalarından elde edildi. Hastalara ait tüm bilgiler SPSS for Windows versiyon 19.0 modüllüne girilerek istatistiksel analiz yapıldı. Çoğunluğunu akut lösemilerin oluşturduğu Allo-HKHN yapılan hastaların %54,3'ünde nakil sonrasında GVHH tanısı saptandı. GVHH tipinin ve derecesinin sağkalım sürelerini etkilediği görüldü. Sağkalım süreleri açısından GVHH tipinden en çok etkilenen tanı AML idi. CMV-Reaktivasyonunun pozitifliği ile GVHH tipi arasında da anlamlı bir ilişki bulundu. GVHH'den en sık etkilenen organ deri olarak saptandı. Enfeksiyon en sık ölüm nedeni olarak saptanırken, GVHH'den ölen

hastaları oranı %3,06 idi. Bu çalışma sonucunda GVHH tipi ve derecesi ile CMV-Reaktivasyonunun sağkalımı çok önemli oranda düşürdüğü gösterilmiştir. Ayrıca aGVHH derecesinin de özellikle AML tanılı hastaların sağkalımını ciddi oranda düşürdüğü gösterilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Akut, Allojeneik, Graft Versus Host Hastalığı, Kök Hücre Nakli, Kronik



ABSTRACT

RETROSPECTIVE EVALUATION OF ACUTE GRAFT VERSUS HOST DISEASE AND CHRONIC GRAFT VERSUS HOST DISEASE IN PATIENTS WITH ALLOGENEIC HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION

Firat O O. Aydin Adnan Menderes University Health Sciences Institute of Stem Cell and Regenerative Medicine Program, Master's Thesis, Aydin, 2020.

Developments in infection prophylaxis, immunosuppressive strategies, DNA-based tissue typing and supportive care measures along with allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (Allo-HSCT) have resulted in significant disease control and cure success rate. In parallel with the increase in the number of transplantations, the number and variety of complications are increasing. Graft Versus Host Disease (GVHD) is one of the most serious complications of morbidity and mortality after Allo-HSCT. The aim of this observational study is; to research incidence of GVHD after transplantation in Allo-HSCT patients, to identify to risk factors for the development of acute GVHD (aGVHD) and chronic GVHD (crGVHD), to determine the rate of mortality and morbidity associated with GVHD. In this study 162 patients were evaluated retrospectively in terms of GVHD, who underwent Allo-HSCT between January 2013 and May 2019 in two Adult Bone Marrow Transplantation Centers affiliated with Adnan Menderes University Hospital and Private City Hospital respectively. Laboratory examinations, pathology and epicrisis reports of the patients were obtained from the hospital automation system and recorded files at the hospital. All data collected was statistically analysed using SPSS (Version 19.0). The diagnosis of GVHD was found in 54.3% of the patients who underwent Allo-HSCT, the majority of which were acute leukemia. GVHD type and grade were found to affect survival. In terms of survival time, AML was the most affected diagnosis from GVHD type. A significant correlation was found between the positivity of CMV-reactivation and GVHD type. The most commonly affected organ from GVHD was skin. Infection was the most common cause of death, while the proportion of patients who died of GVHD was 3.06%. As a result of this study, it has been shown that GVHD type and grade and

CMV reactivation significantly reduce survival. Besides, the degree of aGVHD was found to significantly reduce the survival rate of patients with AML.

Keywords: Acute, Allogeneic, Chronic, Graft Versus Host Disease, Stem Cell Transplantation



1. GİRİŞ

Allojeneik hematopoietik kök hücre nakli (Allo-HKHN) hastanın kardeşinden, akrabalarından ya da akraba dışı sağlıklı kişilerin kemik iliğinden veya çevre kanından kök hücrelerin alınıp, hastaya transfer edilmesi işlemidir. Bu işlemde alıcı (hasta) ve verici (donör) arasında Human Lökosit Antijen (HLA) uyumu gerekmektedir (Chen ve ark, 2013). HLA molekülleri hücre yüzeyinde yer alan glikoprotein yapısında moleküllerdir ve en önemli görevlerinden biri immün yanıtın düzenlenmesidir (Beksac, 1996).

Hastaya nakil yapılabilmesi için hastanın kanser hücrelerinin yok edilerek hastalığın remisyona sokulması gerekmektedir. Bu amaçla nakil öncesinde hastaya klinik durumu ve performansı da göz önüne alınarak kemoterapi ve/veya radyoterapi verilir. Hastanın almış olduğu kemoterapinin etkisi ile kanser hücrelerinin yanı sıra kemik iliğinde bulunan kan yapıcı hücreler de yok olur. Kemoterapi tedavisinin ardından sağlıklı vericiden toplanmış olan yeterli sayıdaki hematopoietik kök hücre (HKH)'ler hastaya nakledilir. Başarılı bir Allo-HKHN'nin sonrasında hastada, donör kaynaklı hücreler lenfematopoietik hücreleri ve hematopoezi başlatırlar. Bu olaya engrafman (yamalanma) adı verilir (McCarthy ve ark, 2000).

Enfeksiyon profilaksisinde, immünsüpresif stratejilerde, DNA bazlı doku tiplendirmesinde ve destekleyici bakım önlemlerinde kaydedilen gelişmelerle birlikte Allo-HKHN ile önemli oranda hastalık kontrolü ve kür sağlama başarısı sağlanmıştır. Bu gelişmelerle birlikte Allo-HKHN özellikle, akut myeloid lösemi (AML), akut lenfoblastik lösemi (ALL), aplastik anemi (AA), myelodisplastik sendrom (MDS) ve birçok hematolojik hastalıklarda her geçen yıl sayıları artarak başarılı şekilde uygulanan bir tedavi yöntemi olmuştur (Pasquini ve ark, 2011).

Kök hücre naklinin başarıyla gerçekleşmesi donör ile hasta hücreleri arasında gelişen biyolojik bir süreçtir. Bu süreçte allojeneik donörden alınarak hastaya verilen hücreler engrafman'dan bir süre sonra hücrel immün cevabın hakim olduğu klinik bir tablonun gelişimine neden olurlar. Nakil sonrası erken veya geç evrede gelişebilen, çoğunlukla deri, karaciğer, gastrointestinal sistem ve akciğerler gibi birçok organ sistemini etkileyen bu klinik tablo graft versus host hastalığı (GVHH) olarak tanımlanır. GVHH, sağlıklı vericiden alınarak alıcıya kök hücrelerle birlikte nakledilen T lenfositlerin neden olduğu şiddetli immünolojik reaksiyon sonucu gelişen bir klinik tablodur. Allo-HKHN'den sonra gelişen GVHH, klinikte

bulguların belirme zamanı, özellikleri ve seyri ile iki ayrı türde görülmektedir (Magenau ve ark, 2016).

1. Akut Graft Versus Host Hastalığı (aGVHH)
2. Kronik Graft Versus Host Hastalığı (krGVHH)

GVHH, Allo-HKHN'nin en önemli komplikasyonlarından birisidir. Alıcı ile verici arasındaki histokompatibilite farklılıklarının olmasına bağlıdır. Bu farklılıklar eşleşme olan transplantasyonlarda minör antijenler veya HLA uyumsuzluğu olduğu durumda Temel Doku Uygunluğu Bileşeni (majör histocampability complex-MHC) antijenleri olabilir.

Minör antijenler bakteriyel veya viral antijenlerin sunulduğu şekilde T hücrelerine sunulur. Böylece graft sanki ciddi bir enfeksiyon varmışçasına çalışır ve alıcının yapısal olarak bulundurduğu antijenleri yok etmeye çalışır. Bunun sonucunda klinik açıdan GVHH olarak tanımladığımız doku hasarı ortaya çıkar. Eski literatürlerde GVHH nakilden sonraki ilk 100 gün içinde geliştiğinde aGVHH, 100 günden sonra geliştiğinde ise krGVHH olarak değerlendirilmekteydi. Günümüzde ise aGVHH ve krGVHH ayrımı yapılırken klinikteki bulgular göz önüne alınarak tanı konulmaktadır. GVHH'de sıklıkla deri, gastrointestinal sistem (büyük bir kısmı barsak ve karaciğer), göz, mukozalar ve akciğer etkilenmektedir. Akut GVHH; deri, karaciğer ve gastrointestinal sistemde gelişen bulgulara göre 4 dereceye ayrılmaktadır (Grade I-II-III-IV) (MacMillan ve ark, 2015). Enfeksiyonlar ve GVHH, Allo-HKHN sonrası ciddi bir mortalite ve morbidite sebebi olan komplikasyonlardır. Bu nedenle tanının erken konulması ve sebebe yönelik en uygun tedavinin başlanması naklin başarısı ve hastaların yaşam süreleri açısından son derece önemlidir.

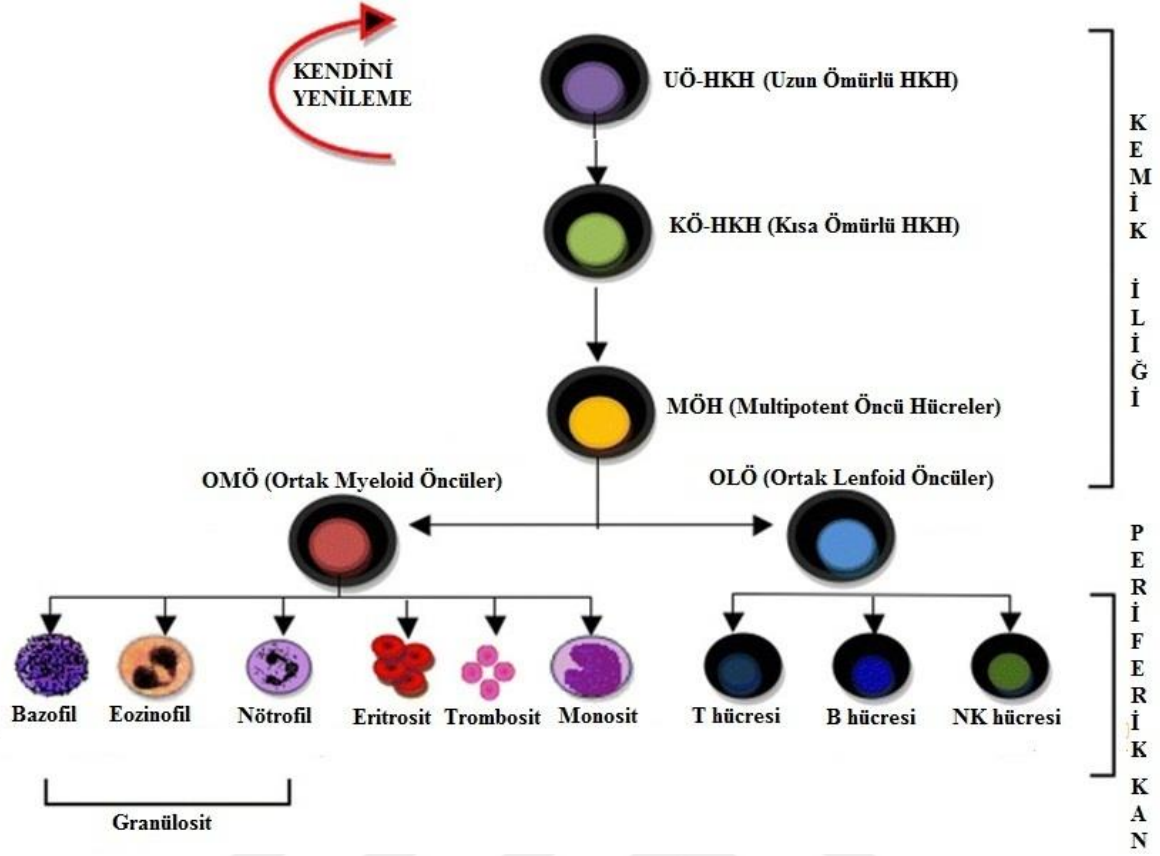
Bu gözlemsel çalışmanın amacı Allo-HKHN yapılan hastalarda aGVHH ve krGVHH sıklığını, mortalite ve morbidite üzerine etkisini, GVHH gelişimindeki risk faktörlerinin belirlenmesini, profilakside kullanılan ilaçların GVHH gelişimi üzerine etkisini araştırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Hematopoitik Kök Hücrelerin Genel Özelliklerine Kısa Bir Bakış

HKH'ler, bütün kan hücre serilerine dönüşme yeteneğine sahip olan öncü hücrelerdir. HKH'lerin dokuya özgü bu özellikleri kendi kendilerini yenileyebilme ve çok yönlü farklılaşabilme yeteneklerine bağlıdır. Bu nedenle HKH'ler, hem klinik çalışmalarda hem de tedavide çok sık olarak kullanılan erişkin kök hücre olma özelliği taşımaktadır. HKH'ler kemik iliği, periferik kan, kordon kanı ve fetal karaciğerden elde edilebilirler. HKH'lerin çok büyük bir kısmı vücutta özellikle yassı kemiklerin merkezinde bulunan ve yumuşak süngerimsi bir dokuya sahip olan kemik iliğinde bulunur. Kan dolaşımında çok az sayıda HKH bulunur. Hematopoitik kök hücre nakli (HKHN) yapabilmek için yeterli hücre sayısına ulaşabilmek amacıyla granülosit koloni uyarıcı faktör (G-CSF) gibi hematopoitik büyüme faktörleriyle kemik iliği uyarılır. Böylelikle HKH'lerin sayısı artırılarak çevre kanına göç ettirilebilir ve aferez (ayırıştırma, uzaklaştırma) yöntemiyle toplanabilir. HKH'lerin mikroskop altında tanımlanabilmeleri için özgün bir yapıları yoktur. Bu nedenle ayırıştırılmaları için yüzey belirteçleri ve işlevsel analizler kullanılmaktadır. HKHN'de yeterli hücre sayısını belirlemek için CD34 isimli bir glikoprotein kullanılır. Akım sitometri yöntemiyle CD34+ hücre sayısına bakılarak HKHN için ne kadar hücre toplandığı bilgisine ulaşılır. Başlıca yüzey belirteçleri CD34, CD14, CD45 ve CD133'dür (Chen ve ark, 2013).

Şekil 1'de HKH'lerin hiyerarşisi gösterilmektedir (Bakhuraysah ve ark, 2016). Tüm hücreler küçük bir grup olan ve kendini yenileme yeteneği yüksek olan uzun ömürlü HKH (UÖ-HKH)'den köken alırlar. Bu hücreler kısa ömürlü HKH (KÖ-HKH) ve daha sonra Mulpipotent öncü hücrelere (MÖH) dönüşür. MÖH giderek farklılaşma yeteneğini kaybederek ortak myeloid öncülere (OMÖ) ve ortak lenfoid öncülere (OLÖ) farklılaşır. OMÖ'lerden Granülositler (bazofil, eozinofil, nötrofil), eritrositler, trombositler ve monositler meydana gelir. OLÖ'lerden ise T hücreleri, B hücreleri ve doğal öldürücü (NK Hücreleri) hücreler oluşur. Bu kan hücrelerinin oluşumuna Hematopoez adı verilir. Hematopoez üzerindeki çalışmalar Till ve McCulloch'nın 1960'lı yılların başında yapmış oldukları çalışmalarla gözlem boyutundan işlev boyutuna geçmiştir (Till ve McCulloch 1961; Becker ve ark, 1963). 1988 yılında Weissmann ve grubu farede HKH'yi tanımlayan ilk grup olmuştur (Spangrude ve ark, 1988).



Şekil 1. Hematopietik Kök Hücrelerin Hiyerarşisi (Bakuraysah, 2016'dan değiştirilerek alınmıştır).

2.1.1. Hematopietik Kök Hücre Nakli Çeşitleri

HKHN; kök hücrelerin temin edildiği donöre göre Otolog HKHN, Allo-HKHN ve Singeneik HKHN olmak üzere 3 alt gruba ayrılır (Gürman ve ark, 1995).

Otolog HKHN, hastanın kendisinden toplanan HKH'lerin yüksek doz kemoterapi ve/veya radyoterapi sonrası hastaya damar yolu ile geri verilmesidir (Arend ve ark, 2008). Otolog HKHN'nde asıl amaç yüksek doz kemoterapi ve/veya radyoterapi verebilmek ve bu myeloablatif hazırlık rejimi sonrası hematopoezin idamesini otolog HKH desteği ile sağlayabilmektir (Hoffman ve ark, 2005).

Allo-HKHN, HLA doku grubu uyumlu sağlıklı vericinin kemik iliği veya çevre kanından HKH'lerin toplanarak hastaya nakledilmesi işlemidir (Arend ve ark, 2008). HLA tam uyumlu verici bulunmadığı durumlarda ise HLA 1 antijen uyumsuz veya yarı uyumlu olarak adlandırılan Haploidentik nakil yapılabilmektedir.

Singeneik HKHN, genetik olarak tam uyumlu bireyler (tek yumurta ikizleri) arasında gerçekleştirilen nakil türüdür. Tüm nakillerin %1'ini oluşturur (Arend ve ark, 2008).

Hastalara yeterli sayıda nakledilen HKH'lerin, kemik iliğinde verici kaynaklı hematopoezi yeniden başlatması başarılı bir nakil olarak kabul edilir. Nakil sonrası hematopoezin başlamaması durumuna ise graft yetmezliği adı verilir.

2.1.2. Hematopoietik Kök Hücre Naklinin Tarihçesi

HKHN ile ilgili yapılan ilk çalışmalarda (1939-1940) HKH'ler sadece kemik iliğinden elde edilebildiğinden bu işleme kemik iliği nakli ismi verilmiştir. Fakat daha sonra ki gelişmelerle birlikte HKH kaynağı olarak kemik iliğinin yanı sıra periferik kan ve göbek kordon kanının da kullanılabileceği anlaşılmıştır. Periferik kan kök hücrelerinin ve kordon kanı hücrelerinin özellikle 1990 yılından sonra sıklıkla kullanılmaya başlanmasıyla birlikte ilk başlarda kemik iliği nakli olarak adlandırılan ismi zamanla kök hücre nakli olarak kullanılmıştır. Kayıtlı ilk kemik iliği nakli 1939 yılında altına bağlı aplazisi olan hastaya, aynı kan grubuna sahip olan erkek kardeşinden yapılmıştır. Fakat nakil başarılı olmamış ve hasta beşinci gün sonunda kaybedilmiştir (Atila ve ark, 2014).

Periferik kanda kök hücrelerin bulunmasına dair çalışmalar kapsamında, 1956 yılında Swift ve arkadaşları yüksek dozda total vücut ışınlamasından sonra, korunmuş olan hematopoietik dokudan, kök hücrelerin dolaşıma geçtiği ve daha sonrada tekrar kemik iliğinde yuvalanabildiğini gösterilmişlerdir. 1960'ların başında yapılan çalışmalarda, nakledilen hücreleri tanımlamak için "Blood stem cell" terimi kullanılmıştır (Atila ve ark, 2014).

Allojeneik nakilde ki en büyük problem; vericiden nakledilen HKH'lerin hasta tarafından reddi ve GVHH komplikasyonudur. HKHN'nin başarısının artması HLA sisteminin bulunması ile başlamaktadır. 1965 yılında ALL tanılı bir hastaya radyasyon tedavisi ve kemoterapi sonrası altı ayrı kardeşinden kemik iliği nakli yapılmıştır. Bu nakil dökümente edilmiş ilk kemik iliği nakli özelliği taşımaktadır. Nakil sonrasında hastada meydana gelen engrafman, hastanın kan grubunun donörün kan grubuna değişmesi ve GVHH tanısı ile kanıtlanmıştır. Hasta relaps nedeniyle nakilden 20 ay sonra kaybedilmiştir. Periferik kök hücrelerin elde edilmesi amacıyla devamlı akım aferez tekniğinin ilk klinik uygulaması The University of Texas M.D. Anderson Cancer Center'de 1965 yılında yapılmıştır (Atila ve ark, 2014).

İlk başarılı allojeneik kemik iliği naklini Gatti ve arkadaşları 1968 yılında ciddi kombine immün yetmezliği olan bir hastada gerçekleştirmişlerdir. 1969 yılında Seattle ve ekibi ilk

nakillerini 46 yaşındaki KML blastik faz tanılı bir hastaya yapmışlar ve başarılı bir engrafmana rağmen hasta fırsatçı enfeksiyon nedeniyle nakil sonrası 56. günde kaybedilmiştir (Atila ve ark, 2014). Lochte ve arkadaşları, allojeneik kemik iliği naklinden sonra gelişen GVHH'nin önlenmesinde metotreksat kullanmışlardır. GVHH'nin önlenmesine yönelik çalışmalarda T lenfositlerin aktivasyonunu önlemek amacıyla 1970'li yıllarda önce siklosporin kullanılmaya başlanmıştır. Daha sonra ise siklosporin ile metotreksat birlikte kullanılmıştır (Apperley ve ark, 2012).

1975 yılında Seattle ekibi tarafından "New England Journal of Medicine" dergisinde ilk defa kemik iliği nakli ile ilgili prensipler yayımlanmıştır. Klinik olarak blood stem cell (kan kök hücre) nakli tek yumurta ikizleri arasında 1979 yılında Kaliforniya Üniversitesinde uygulanmıştır. İlk akraba dışı allojeneik kemik iliği nakli 1979 yılında Hansen ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilmiştir. İlk otolog periferik kök hücre nakli, 1981 yılında İngiltere Hammersmith Hastanesinde uygulanmıştır. 1988 yılında Dana-Farber Cancer Hastanesinde, G-CSF kullanılarak mobilize edilen kök hücreler nakil işleminde kullanılmıştır. Bu çalışmalarda G-CSF ve GM-CSF (Granülosit- Monosit Stimüle Edici Faktör) kullanılarak periferik kandaki kök hücre miktarının 60-100 kat daha artırılabilceği gösterilmiştir (Körbling ve ark, 2011).

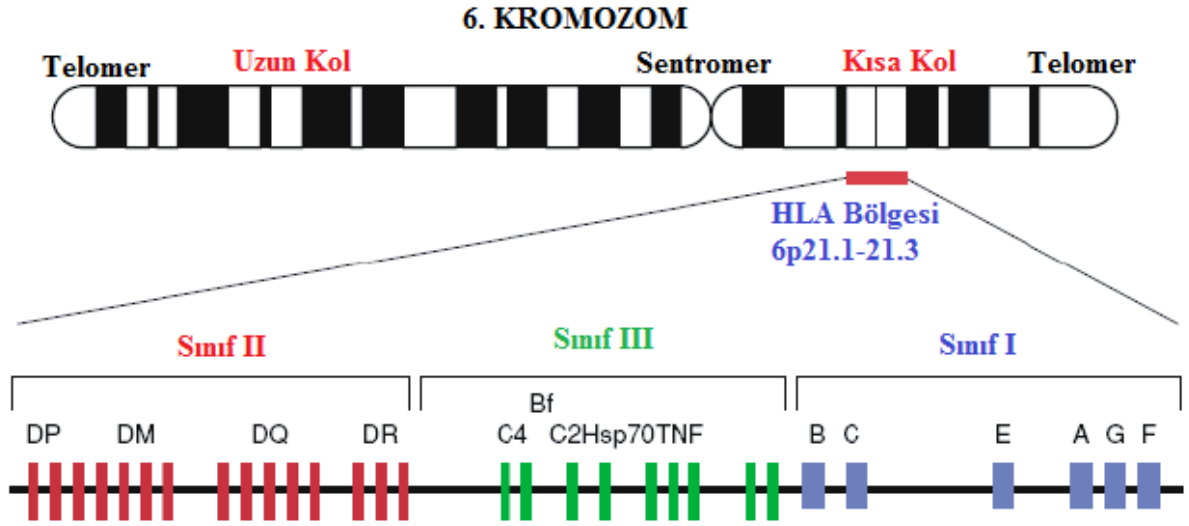
HKHN merkezlerinde standartlar oluşturulması kapsamında 1996 yılında ASBMT (The American Society for Blood and Marrow Transplantation) alt kurumu olarak FACT ve 1998 yılında ise EBMT (European Group for Blood and Marrow Transplantation)'ye bağlı JACIE kurularak gereken standartlar belirlenmiş ve nakil merkezlerinin denetimlerine başlanmıştır (Atila ve ark, 2014).

Türkiye'de ilk allojeneik kemik iliği nakli 1978 yılında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden Prof. Dr. Korkut Özerkan, ilk otolog kemik iliği nakli 1984 yılında Prof. Dr. Önder Berk ve ekibi tarafından Gülhane Askeri Tıp Akademisinde, ilk periferik kan HKHN 1992 yılında uygulanmıştır. İlk periferik Allo-HKHN 1993 yılında Ankara Üniversitesi İbn-i Sina Hastanesi'nde yapılmıştır (Beksac, 2013).

2.1.3. Allojeneik Hematopoitik Kök Hücre Nakli Öncesi Verici Seçimi ve HLA

Allo-HKHN'de, MHC ve alıcı-verici arasındaki cinsiyet uyumu, nakil sonrası sağkalımı belirleyen ve hastalığın prognozunu etkileyen en önemli belirleyicilerdir. Bağışıklık sisteminin kendinden olanı ve olmayanı tanıması için gerekli olan doku antijenlerini kodlayan gen bölgesi, MHC olarak adlandırılır. İlk olarak lökositlerde gösterilen bu genler, HLA bölgesi olarak da

adlandırılır. Hücre yüzeyinde bulunan MHC molekülleri yabancı antijenleri bağlayarak immün sistemin efföktör hücrelerine sunarlar ve bu şekilde immün yanıtın başlamasında anahtar rol oynarlar (Seyhun ve ark, 2008). İnsanda MHC antijenlerini kodlayan gen bölgesi 6. kromozomun kısa kolu üzerinde sentromere yakın bir bölgeye yerleşmiş ardışık bir DNA alanıdır (6p.21.3) (Şekil Uzm. Dr. Özlem Görüroğlu Öztürk. Büyük Doku Uyuşum Kompleksi. Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Adana Arşiv 2011;20:159. yayınından alınmıştır). MHC molekülleri doğal ve edinsel immün sistemlerinde rol oynar. Tüm T hücreleri yanıtları için bir MHC ile bağlanması gerekmektedir. MHC moleküllerinin sınıf I ve sınıf II olmak üzere iki sınıfı vardır. Sınıf I MHC molekülleri endojen kaynaklı peptidleri işleyerek sitotoksik T hücrelerine (CD8+), sınıf II MHC molekülleri ekzojen kaynaklı peptidleri işleyerek yardımcı T hücrelerine (CD4+) sunar (Nossal, 1994). Sınıf I molekülleri (HLA-A, HLA-B ve HLA C) ve sınıf II molekülleri (HLA-DP, HLA-DR ve HLA-DQ) içerir (Campbell ve ark, 1993). HLA açısından en uygun donör tek yumurta ikizidir. Fakat tek yumurta ikizi bulmak çok nadir bir durum olduğundan öncelikle hastanın, kardeş ve akraba taramaları yapılır. Kardeş ve akraba taramalarında da HLA açısından uygun verici bulunamayan hastalarda ise ulusal ve uluslararası kemik iliği bankaları aracılığıyla tarama yapılır. Türkiye’de İstanbul Üniversitesi Kemik İliği Bankası (TRIS), Ankara Üniversitesi Kemik İliği Bankası (TRAN) ve TÜRKÖK (Türkiye Kök Hücre Koordinasyon Merkezi) olmak üzere 3 adet ulusal kemik iliği bankası mevcuttur. Tam uyumlu verici diyebilmek için bu gen çiftlerinin 10/10 uyumlu olması gerekirken, 1 antijen uyumsuz yani 9/10 uyum ise yine nakil yapabilmek için yeterli bir orandır. Kardeş, akraba ya da akraba dışı taramalarında HLA uyumlu verici bulunamayan hastalarda diğer bir seçenek ise HLA yarı uyumlu olarak adlandırılan Haploidentik nakildir. ABO kan grubu uyumsuzluğu Allo-HKHN’ye engel bir durum değildir. Alıcının kan grubu nakilden belirli bir zaman sonra verici kan grubuna değişmektedir.



Şekil 2. İnsan Lökosit Antijenleri (“Ardeşhir Bayat, Sara M. Mccarty, Fahatulla Syed. Influence of the Human Leukocyte Antigen Complex on the Development of Cutaneous Fibrosis An Immunogenetic Perspective, 2010.” yayınından değiştirilerek alınmıştır).

2.1.4. Allojeneik Hematopoietik Kök Hücre Toplanması

HKH’ler vericinin periferik kanından veya kemik iliğinden elde edilebilirler. Günümüzde modern aferez cihazlarının gelişimiyle birlikte HKH’lerin toplanmasında da çoğunlukla periferik kan kullanılır. Periferik kandan kök hücrelerin toplanması, HKH’lerin G-CSF gibi hematopoietik büyüme faktörlerinin etkisi ile kemik iliğinden periferik kana göç ettirilmesi (mobilizasyonu) sonrasında 4-5. günlerde aferez işlemi ile toplanmasıdır (Arslan ve ark, 2011). Periferik kandan HKH toplama işlemi santrüfuj yöntemiyle çalışan aferez cihazları ile yapılır. Aferез işlemi öncesi tek kullanımlık setler cihaza yerleştirilerek vericinin boy, kilo ve kan değerleri cihazın bilgisayar ekranına girilir. Cihaz vericinin total kan hacmini hesaplar. Donörün periferik ven damarları uygunsa aferez işlemi kullanılan aferez cihazına göre tek koldaki periferik ven damarından (aralıklı akım prensibi ile çalışan aferez cihazı) veya her iki koldaki periferik ven damarlarından (devamlı akım prensibi ile çalışan aferez cihazı) toplanır. Aferез işlemi için yeterli kan akımını sağlayacak damar yapısına sahip olmayan donörlere ise kateter takılarak işlem yapılır. İşlemdе vericinin bir miktar kanı (total kan hacminin %15’ini geçmeyecek miktarda) bileşenlerine ayrıştırılması amacıyla aferez cihazından geçirilir. Toplanan kök hücreler set üzerindeki torbaya transfer edilir ve kanın kalan kısmı tekrardan

donöre geri verilir. İşlem sonunda donörün total kan hacminin yaklaşık iki katı işlenmiş olur. Elde edilen kök hücre ürününün içerisindeki CD34+ miktarı akım sitometri yöntemiyle belirlenir. Hedeflenen miktar hasta vücut ağırlığı ile ilişkilidir. Başarılı bir Allo-HKHN için optimal CD34 + sayısı $2-8 \times 10^6$ /alıcının ağırlığı (kg) (Chen ve ark, 2013) olmakla birlikte en az 4×10^6 CD34+ hücre/kg tercih edilir (Pierelli ve ark, 2012). Hastaya yeterli hücre toplanamadığı durumlarda ertesi gün aynı donöre tekrardan G-CSF yapılarak aferez işlemi tekrarlanır. İşlem süresi donörün boy, kilo, kan değerleri ve kullanılan cihaza göre değişiklik göstermekle birlikte ortalama olarak 3-5 saat arasında sürebilmektedir (Resim 1).



Resim 1. Aferez Cihazı ile Hematopoietik Kök Hücre Toplanması

Diğer bir kök hücre toplama yöntemi ise; ameliyathane koşullarında genel veya spinal (belden uyuşturularak) anestezi altında vericinin iliak kemiğinden aspirasyon işlemi ile HKH elde edilmesidir. İşlem 1-2 saat sürebilmektedir. Periferik kan kök hücrelerine göre daha fazla hücreye sahip olmasına ve GVHH riski düşük olmasına rağmen, hücre toplama işleminin zahmetli olması, vericinin anestezi alması gerekliliği nedeniyle çok fazla tercih edilmemektedir. Aferez cihazlarının gelişmesi ile birlikte anestezi altında kemik iliği toplanması çok tercih edilen bir yöntem olmamakla birlikte, özellikle donörün tercih etmesi durumunda nadir olarak da olsa hala yapılan bir yöntemdir (Alexander ve ark, 2013).

Toplanan HKH'ler hastaya hemen nakledilmeyecekse canlılığını korumak amacıyla Dimetil Sülfoksit (DMSO), Hidroksietil Starch (HES) ve Plazma ile dondurularak (kriyoprezervasyon) -80 °C derin dondurucu dolapta veya -196 °C azot tankında saklanır. Nakil işlemi yapılacağı zaman hücreler 37 °C'de eritilerek hastaya damar yolundan verilir.

2.2. Hazırlama Rejimleri

Allo-HKHN öncesinde hasarlı veya malign değişime uğramış hücrelerin yok edilmesi ve sağlıklı kan sistemini yeniden üretecek olan kök hücrelerin yerleşebilmesi amacıyla, kemik iliğinin boş olabilmesi için hastaya yüksek doz kemoterapi ve/veya radyoterapi uygulanır. Bu tedavi hazırlama rejimi olarak isimlendirilir.

Allo-HKHT'nda hazırlama rejiminin diğer bir amacı ise vericiden toplanan HKH'lerinin alıcıda kalmış olabilecek immün aktif hücreler (T ve NK hücreleri) tarafından yok edilmesini önlemek amacıyla immünsupresyon sağlamaktır (McCarthy ve ark, 2000).

Hazırlık rejimi seçimi hastanın tanısı, organ fonksiyonları, yaşı, hastalık riski, performans durumu ve nakil sırasında ki remisyon durumuna göre belirlenmektedir. Yüksek nüks riskine sahip olan hastalarda daha yoğun hazırlık rejimi seçilirken, düşük nüks riski, organ fonksiyon bozukluğu olan ve yaşlı hastalarda genellikle daha az yoğunluklu hazırlama rejimleri kullanılır (Sorrer ve ark, 2008).

2.2.1. Myeloablative Hazırlama Rejimleri

Myeloablative rejimlerde amaç, yüksek doz sitotoksik kemoterapi ve/veya radyoterapi ile kemik iliğinin baskılanması (miyeloablasyon) ve sonrasında immün sistemi baskılanmış alıcıya HLA uyumlu vericiden alınan HKH'lerin verilmesidir. Özellikle <45 yaş veya 45-65 yaş arası herhangi bir komorbid hastalığı olmayan hastalar myeloablative rejimler ile etkili bir şekilde tedavi edilir (Jethava ve ark, 2017). Hazırlama rejimi olarak total beden ışınlanması (Total body irradiation: TBI) - Siklofosamid (CY) ve Busulfan (BU)-CY kombinasyonları en sık kullanılan hazırlama rejimleridir (McCarthy ve ark, 2000). CY'e ek olarak lösemi hücrelerinin öldürülmesini arttırmak için BU ve Etoposid (VP-16)'de TBI ile birleştirilerek kullanılmaktadır (Bacigalupo ve ark, 2009).

2.2.2. Non-myeloablatif Hazırlama Rejimleri

Non-myeloablatif hazırlama rejimleri, genellikle 60 yaş ve üzeri hastalarda veya yaşı 60'ın altında olmasına rağmen beraberinde komorbid hastalıkları bulunan, genel performansı iyi olmayan hastalarda kullanılmaktadır. Non-myeloablatif hazırlama rejimleriyle, yeterli immunsupresyon ile engrafmanın oluşması ve miyeloablasyon yapmadan daha az toksisite ile naklin gerçekleştirilmesi sağlanır. Düşük yoğunluklu BU / Fludamarin (FLU) kombinasyonu ile BU / FLU / ATG (Anti Timosit Globulin) kombinasyonu ve Treosulfan (TREGO) / FLU / ATG kombinasyonları non-myeloablatif rejimlerde sıklıkla kullanılmaktadır. Non-myeloablatif hazırlama rejimi ile yapılan allojeneik hematopoietik kök hücre naklinin başarılı sonuçlar verebilmesi için altta yatan hematolojik hastalığın malign olmaması ya da hematolojik malignitenin remisyonda olması gerekmektedir. Tedaviye dirençli aktif hastalığı bulunan hastalarda kullanılmamaktadır. Engrafmanla gelişen verici T lenfositleri genellikle alıcının hematopoietik hücrelerini ortadan kaldırır ve verici hematopoezinin yerleşmesine izin verir (Robert ve ark, 2015).

2.3. Allojeneik Hematopoietik Kök Hücre Nakli

Allo-HKHN, sağlıklı vericiden alınan HKH'lerin, hazırlama rejimi ile remisyona (tedaviye tam yanıt alınması durumu) giren alıcıya verilmesi ve alıcıda vericinin hematoimmünopietik sisteminin yapılandırılmasıdır (Arend ve ark, 2008).

Hazırlama rejiminin ardından alıcıya, vericiden toplanan hemotopietik kök hücreler damar yolu ile nakledilir. Hücrelerin verilme süresi verilen hücrenin miktarına göre değişmekle birlikte 30 dakika ile 1 saat arasında sürmektedir. Hücreler önceden dondurulmuş ise 37 °C'de eritilerek verilir. HKH'lerin nakli öncesinde reaksiyonları önlemek amacıyla hastaya premedikasyon yapılmaktadır. Premedikasyona rağmen, HKH'lerin nakli sırasında ateş, titreme, bulantı, kusma ve karın ağrısı gibi reaksiyonlar gelişebilmektedir. Bu reaksiyonlarda antihistaminik, antipretik ve steroid tedavisi uygulanmaktadır. Verici ve alıcı arasında majör ABO uyumsuzluğu olduğu durumlarda hemolitik reaksiyonları önlemek amacıyla toplanan HKH ürünüde eritrosit depleasyonu yapılması önerilmektedir. Nakledilen hematopoietik kök hücrelerle birlikte vericinin immün sistem hücreleri (T lenfositler) de alıcıya verilmiş olur. Alıcının kemik iliğinde verici hücreleri üremeye başlar (engrafman) ve verici T lenfositleri alıcı vücudunda bulunan antijenleri yok etmeye çalışır. Bu durumda GVHH adı verilen doku

hasarına neden olur. T lenfositler GVHH gibi komplikasyonlara neden olsa da alıcıda ki lösemi hücrelerini de yok ederek Graft Versus Lösemi (GVL) etkisi gösterir ve hastalığın remisyonunda kalmasını sağlar. GVHH oluşumunu önlemek için T lenfositlerin baskılanması gerekmektedir. Bu nedenle alıcılara nakilden sonra Sikloporin, Metotreksat, Takrolimus, Mikofenolat mofetil isimli immünsüpresif ilaçlar verilerek bağışıklık sistemi baskılanır. Bunların yanında alıcılara monoklonal antikorlar ve ATG verilerek de GVHH gelişim oranları azaltılmaktadır.

Verici kaynaklı HKH'lerin alıcıda engraftman oluşturma süresi nakilden sonra 8-28 gün arasında değişmektedir. Bu süreyi hastanın yaşı, aldığı hazırlık rejimi yoğunluğu, nakledilen CD34+ hücre miktarları ve hastanın daha önceden almış olduğu kemoretapiler etkilemektedir. Hastanın taburcu olabilmesi için hem nötrofil hem de trombosit engraftmanlarının olması ve herhangi bir enfeksiyon bulgusunun olmaması gerekmektedir. Nötrofil engraftmanı, G-CSF uygulanmadan mutlak nötrofil değerinin üç gün üst üste 500 mm³'ün üzerinde veya tek seferde 1000 mm³'ün üzerinde olması demektir. Trombosit engraftmanı ise herhangi bir trombosit ürünü takviyesi olmadan trombosit değerinin üç gün üst üste 20 000 mm³ veya tek seferde 50 000 mm³ ve üzerinde olması durumudur.

2.4. Allojeneik Hematopoyetik Kök Hücre Nakli Komplikasyonları

Allo-HKHN sayılarının artması ile birlikte nakil sonrasında görülen komplikasyon sayılarında ve çeşitlerinde de artışa neden olmuştur. GVHH, Allo-HKHN sonrası yapılan, destekleyici bakım, enfeksiyöz profilaksisi, immünosüpresif ilaç tedavileri ve DNA bazlı doku tipleme alanındaki gelişmelere rağmen, nakil sonrası görülen en sık ve ciddi morbidite ve mortalite nedeni olan komplikasyonlardandır.

Erken dönemde meydana gelen komplikasyonlar genellikle nakil sonrası ilk gün ve haftalarda ortaya çıkarken, geç dönem komplikasyonlar ise 80-100. günden sonra ortaya çıkmaktadır. Allo-HKHN sonrası ortaya çıkan komplikasyonların erken fark edilmesi ve tedavi edilmesi çoğu zaman hayat kurtarıcı özelliktedir. Çünkü bu tür komplikasyonların birçoğu ciddi mortalite nedenidir. Tablo 1'de Allo-HKHN sonrası görülen erken ve geç dönem komplikasyonlar verilmiştir.

Tablo 1. Allojeneik Hematopoietik Kök Hücre Nakli Sonrası Karşılaşılan Komplikasyonlar

Erken Dönem Komplikasyonlar	Geç Dönem Komplikasyonlar
<ul style="list-style-type: none">• Akut GVHH• Graft yetmezliği• Sepsis• Akut böbrek hasarı• Hemorajik sistit• Karaciğer komplikasyonları	<ul style="list-style-type: none">• Kronik GVHH• Nüks• İkincil maligniteler• Endokrin bozukluklar• Böbrek Yetmezliği

2.4.1. Graft Versus Host Hastalığı

GVHH, sağlıklı vericiden alınarak hastaya kök hücrelerle birlikte nakledilen T lenfositlerin neden olduğu, özellikle deri, karaciğer ve gastrointestinal sistemin etkilendiği, organ fonksiyon bozukluğu ile devam eden karmaşık bir klinik tablodur. GVHH, şiddetli immünolojik reaksiyon sonucu oluşmaktadır. Allo-HKHN sonrası gelişen en önemli morbidite ve mortalite sebeplerinden biridir.

Donörün kemik iliğinde bulunan alloreaktif T hücreleri hem hayatı tehdit eden GVHH, hem de hastalığın remisyonda kalmasını sağlayan GVL etkisine neden olabilmektedir (Porter ve ark, 1994). Allo-HKHN sonrası donör kaynaklı alloreaktif T hücreleri ve/veya doğal öldürücü (NK) hücrelerinin neden olduğu GVL etkisi, oluşabilecek maligniteleri ortadan kaldırmakta fayda sağlar. GVL etkisi ile GVHH arasındaki ayrımı yapmak son derece zor bir durumdur. Bu nedenle bu ayrımı yapabilmek için birçok çalışma yapılmaktadır. En son yapılan çalışmalarda kimerik T reseptörü (CAR-T) hücreleri kullanılmış ve bu hücrelerin GVHH'yi artırmadan GVL etkisini artırdığı gösterilmiştir (Anwer ve ark, 2017).

GVHH ilk kez 1955'de TBI ile kemik ilikleri aplaziye sokulan hayvanlara yapılan allojeneik kemik iliği nakli sonucunda, alıcıda; eritrodermi, ishal, sarılık oluşumu sonucu hayvanların kaybedilmesi ile dikkati çekmiştir. Kaybedilen bu hayvanlara yapılan otopsi sonucu deride epidermiste vakuoler bozulma, karaciğerde lenfosit infiltrasyonu ve küçük safra kanallarında nekroz, intestinal sistemde yaygın mukoza zedelenmesi olduğu görülmüş ve bu tabloya ilk kez 1956 yılında donörün neden olduğu hastalık anlamına gelen GVHH denilmiştir (Simonsen, 1985).

GVHH'nin klasik tanımlaması ilk kez 1966 yılında Billingham tarafından yapılmıştır. Bu tanıma göre; yeterli bağışıklığa sahip verici hücrelerinin, bağışıklığı baskılanmış alıcının konak dokularını fark etmesiyle birlikte bu dokuları yabancı olarak algılaması ve saldırmasıyla özellikle cilt, mukoza, gastrointestinal sistem, karaciğer ve akciğer tutulumu ile karakterize heterojen özellikte klinik bir tablodur (Ferrara, 2009).

Billingham 1966 yılında, GVHH'nin gelişebilmesi için üç gereksinim formüle etmiştir. Buna göre; donörden elde edilen HKH'lerin, immünolojik olarak yeterli hücreleri içermesi; alıcı, vericide bulunmayan doku antijenlerini ifade etmelidir ve alıcının, nakledilen hücreler ile savaşmak için yeterli yanıt üretememesi gerekmektedir (Ferrara, 2009). T hücreler immünojik açıdan yetkin olan hücrelerdir. Vericiye T hücreleri içeren dokular (kan ürünleri, kemik iliği ve solid organlar) nakledildiğinde GVHH çok farklı klinik tablolarla karşımıza çıkabilmektedir.

GVHH'nin ortaya çıkması verici T hücrelerinin konak hücreleri üzerinde genetik olarak tanımlanmış olan proteinlere karşı yanıtıyla ilişkilidir. En önemli proteinler, poliformik ve MHC tarafından kodlanan HLA' dır. Sınıf I HLA (A, B ve C) proteinleri, vücudun hemen hemen tüm çekirdekli hücrelerinde değişen yoğunluklarda ifade edilirler. Sınıf II HLA (DR, DQ ve DP) proteinleri temel olarak hematopoietik hücreler (B lenfositler, dentritik hücreler, monositler) üzerinde ifade edilir, fakat inflamasyon veya hasarlanma sonrasında birçok hücre tipi ile indüklenir (Welniak ve ark, 2007).

GVHH, özellikle uzun süreli sitopenik koşullarda, enfeksiyonlar ve kanama komplikasyonları nedeniyle ölümlerine sonuçlanmaktadır (Bruno ve ark, 2001). Hazırlama rejiminde kullanılan kemoterapilerden kaynaklanan toksisitenin yanı sıra, yeterli hematopoezin sağlanamamasından kemik iliğindeki alloreaktif T hücreleri sorumludur. Son zamanlarda yapılan çalışmalar kesin olarak kemik iliğinde niş (yuva) oluşturan hücreleri GVHH'nin hedefleri olarak göstermiştir (Mensen ve ark, 2014).

GVHH için risk faktörleri arasında, HLA uyumsuzluğu, ileri yaş, önceden verici alloimmünizasyonu, hasta ve donör cinsiyeti, verilen CD34+ hücre miktarı, hazırlama rejimi, donör lenfosit infüzyonu (DLI) ve kullanılan GVHH profilaksisinin çeşidi olarak sayılabilmektedir (Tablo 2).

Tablo 2. Allo-HKHN sonrası GVHH gelişiminde risk faktörleri

GVHH gelişimini belirleyen başlıca özellikler	aGVHH için risk	krGVHH için risk
Alıcı ve vericinin özellikleri		
HLA uyumsuzluğu	↑	↑
Minör doku uygunluk antijenlerindeki uyumsuzluk	↑	↑
Erkek hastalar için kadın donör	↑	↑
Alıcı ve vericinin yaşlarında artış	↑	↑
Hastanın önceden aGVHH tanısı almış olması	-	↑
HKHN Protokolünün Özellikleri		
Daha yoğun hazırlık rejimleri	=	↑
G-CSF ile mobilize edilmiş CD34+ hücrelerin yoğun olduğu periferik kan	↑	↑
T hücre depleksiyonu yapılmamış graft	↑	↑
Daha az agresif immünespresif ajanlarla profilaksi (GVHH öncesinde)	↑	↑
Daha geç müdahaleler		
İmmünespresif ajanların çekilmesi	↑	↑
Donör T lenfosit infüzyonu	↑	↑

G-CSF: Granülosit koloni stimüle edici faktör, ↑: GVHH riskinde artış, =: GVHH risk aynı

Allo-HKHN'den sonra gelişen GVHH'nin klinikte bulguların belirme zamanı, özellikleri ve patogenezi farklı olan akut ve kronik olmak üzere iki formu bulunmaktadır.

2.4.1.1. Akut Graft Versus Host Hastalığı

Akut GVHH'nin en sık rastlanan klinik bulguları; deride eritematöz döküntüler, sarılıkla karakterize hepatit ve gastroenterit tablosudur. Cilt, aGVHH'de en sık tutulan organdır.

Özellikle ilk ortaya çıkan klinik bulgu olan makülopapüller döküntüler, kolay fark edilebilmeleri nedeni ile hastalığın erken tanısında önemli rol oynamaktadır. Sıklıkla avuç içi ve ayak tabanında başlamakla birlikte, lezyonlar tüm vücut yüzeyini tutabilir, kaşıntılı ve ağrılı olabilir. Akut GVHH'de ciltten sonra en çok tutulan organ karaciğerdir. Sağ üst katran ağrısı, hassasiyet, sarılık, bilirubin ve karaciğer fonksiyon testlerinin bozukluğu ortaya çıkmaktadır. Gastrointestinal sistem (GİS) tutulumunda ise özellikle ilk dönemde bulantı, kusma, kramp şeklinde karın ağrısı ve yeşil sulu ishal ortaya çıkmaktadır (Vogelsang ve ark, 2003).

Akut GVHH; deri, karaciğer ve GİS'de gelişen bulgulara göre 4 dereceye ayrılmaktadır (Grade I-II-III-IV). Bu derecelendirme de genellikle Modifiye Keystone Kriterleri (Tablo 3) kullanılmaktadır (Tuncer ve ark, 2012). Grade I-II genellikle daha kolay kontrol altına alınabilirken, Grade III ve IV ise kontrol altına alınması daha zor ve bazen de ölümcül olabilmektedir. HLA uyumsuzluğu ve akraba dışı verici kullanımının, aGVHH üzerinde önemli bir etkiye sahip olduğu gösterilmiştir (Flowers ve ark, 2011).

Tablo 3. Akut Graft Versus Host Hastalığı Evrelemesi (Modifiye Keystone Kriterleri) (Tuncer ve ark, 2012).

EVRELEME			
Grade	Cilt (Vücut Yüzeyi)	Karaciğer (Total bilirubin mg/dl)	Barsak (Diyare ml/gün)
0	GVHH döküntüsü yok	< 2 mg/dl	< 500 ml/gün
1	Makülopapüler döküntü < % 25	2-3 mg/dl	500-999 ml/gün veya bulantı, kusma
2	Makülopapüler döküntü % 25-50	3,1-6 mg/dl	1000-1500 ml/gün
3	Makülopapüler döküntü >% 50	6,1-15 mg/dl	>1500 ml/gün
4	Yara/Bül oluşumu	>15 mg/dl	Ciddi abdominal ağrı +/- ileus

2.4.1.2. Akut GVHH Patogenezi

GVHH, vericide bulunmayıp alıcıda bulunan majör ve/veya minör doku antijenlerini tanıyan T hücreleri tarafından başlatılır (Thomas, 1999). Bu doku antijenleri hastanın dentritik

hücreleri tarafından donör T hücrelerine sunulur. Bu olay T hücre aktivasyonu ve sitolitik T hücreleri gibi farklı T hücre şekillerinin ortaya çıkmasına neden olur. Hem T hücrelerinin hem de ortamdaki inflamasyonu yaratan hücrelerden salınan sitokinler aracılığı ile şiddetli doku zedelenmesi ve GVHH'nin klinik bulguları ortaya çıkmaktadır (Vogelsang ve ark, 1994). Patogenezinde alıcı doku (cilt, mukozalar, karaciğer, barsak) hücrelerinde ki allojeneik MHC Sınıf II moleküllerine karşı donör CD4+ T hücre aktivasyonu ve sonrasında interlökin (IL-2, IL-4 ve IL-10) salınımı başlıca rol oynar (Via, 1991).

Akut GVHH'nin patogenezinde genel olarak kabul gören 3 aşamalı bir inflamatuvar cevap modeli bulunmaktadır (üç faz modeli). Çalışılan fare modellerinde intestinal mukoza, Allo-HKHN'de almış olduğu hazırlık rejimi (radyasyon, komoterapi) nedeniyle hasarlanır. Bu dokulardan salınan lipopolisakkarit, endotoksin olarak dolaşıma geçer ve tumor necrosis factor- α (TNF- α)'nın alıcının makrofajlarından salınımını uyarır. MHC antijenlerinin donör T hücreleri tarafından tanınmasını kolaylaştıracak şekilde alıcının dokularında bu MHC antijenlerinin ekspresyonu artırılır (Faz I). Daha sonra aktif donör T hücreleri çoğalmaya başlar ve ortama interlökin-2 (IL-2) ve interferon-gamma (IFN- γ) salgırlar. Sonuç olarak bu donör T hücreleri alıcının doku antijenlerine karşı reaksiyon vererek allo-reaktif T hücre popülasyonu olarak adlandırılan Th 1 fenotipine dönüşür (Faz II). Ortamdaki sitokinler (IL-2, IFN- γ , IL-12) Th 1 fenotipli hücrelerin artmasını daha da hızlandırır, ortama sitotoksik T ve doğal öldürücü hücrelerin çekilmesini sağlar. Sonuç olarak mononükleer fagositik hücrelerin aktif olup çevredeki dokulara hasar vermelerini kolaylaştırır (Faz III) (Hill ve ark, 2000).

2.4.1.3. Akut GVHH'nin Önlenmesi ve Tedavisi

GVHH'yi önlemek amacıyla hastalara Allo-HKHN öncesinde immünsüpresif tedavi başlanır. Bu tedavi de siklosporin (CsA) ve metotreksat (MTX) en sık kullanılan ilaçlardır. GVHH'yi önlemek amacıyla kullanılan diğer bir yöntem de T hücre depleksiyonudur. Özellikle majör ABO kan grubu uyumsuzluğunda kullanılması önerilmektedir. T depleksiyonu işleminde, donörden elde edilen HKH'ler T lenfositlerinden ayrıştırılarak hastaya geri verilir. Bu yöntem GVHH oluşumunu azaltırken, aynı zamanda graft yetmezliği riskini arttırmakta ve GVL etkisini de azaltmaktadır. Tedavinin planlanmasında GVHH için geliştirilmiş evreleme sistemi kullanılmaktadır (Tablo-3). Akut GVHH tedavisinde standart başlangıç tedavisi olarak yüksek doz kortikosteroidler kullanılır (MacMillan ve ark, 2002). Grade II-IV olan hastaların yaklaşık %50'si sistemik kortikosteroid tedavisine yanıt verirken, %25'inde ise tam iyileşme

saptanmaktadır. Steroidler %40-%60 oranında yetersiz yanıt alınmasına rağmen, hem aGVHH hem de krGVHH için ilk tedavi yöntemidir (MacMillan ve ark, 2015). Steroide dirençli hastalar için uzun süreli prognoz çok kötüdür. Mortalite oranı %70-%80'dir ve ikinci basamak tedavilere cevap verme oranı düşüktür (Levine ve ark, 2010). Steroid tedavisiyle yanıt alınamayan hastalara CsA ve ATG eklenebilmektedir (Koca ve ark, 2006).

2.4.1.4. Kronik Graft Versus Host Hastalığı

Kronik GVHH'de en sık tutulum cilt, ağız, karaciğer ve göz gibi organlarda olmaktadır. Daha az olarak GİS, akciğer ve eklemler etkilenmektedir. Tanının konulabilmesi için klinik parametrelerin yanında biyopsi ile de desteklenmesi gerekmektedir. Erkek alıcılar için kadın verici kullanımı ve hastanın yaşlı olması krGVHH üzerinde önemli bir etkiye sahiptir (Flowers ve ark, 2011). Ayrıca krGVHH gelişme riskleri arasında en önemli faktörlerden biri de hastanın daha önce aGVHH tanısı almış olmasıdır (Häusermann ve ark, 2008).

Kronik GVHH'nin, Allo-HKHN sonrası geç dönemde (genellikle Allo-HKHN'den 3 ay sonra) alıcıların %30-%70'ini etkilediği hesaplanmıştır. Ayrıca Allo-HKHN olan hastalarda geç dönem relaps dışında ölüm nedenleri arasında ilk sırada yer almaktadır (Lee ve ark, 2002). Hastaların %90-%100'ünde deri tutulumu mevcuttur (Akpek, 2006).

Kronik GVHH ilk olarak Shulman ve arkadaşları tarafından 1978 yılında Allo-HKHN sonrası uzun süre hayatta kalan hastaların bazılarında tükenmişlik sendromu olarak tanımlanmıştır (Ferrara ve ark, 2009). Kronik GVHH'nin ilk belirtileri ortaya çıktığında hastalar destekleyici bakım dışında herhangi bir tedavi görmemişlerdir. 1981 yılında Sullivan ve arkadaşları, kortikosteroid bazlı tedaviler ile semptomları kontrol ettiklerini ve sağkalımı iyileştirdiklerini bildirmişlerdir (Jagasia ve ark, 2015).

2.4.1.5. Kronik GVHH Patogenezi

Kronik GVHH gelişiminde, hastanın doku hücrelerindeki allojeneik MHC Sınıf II moleküllerine karşı donör CD4+ T hücre aktivasyonu ve bunu takiben IL-2, IL-4 ve IL-10 salınımı başlıca rol oynamaktadır. Donör CD8+ T hücreleri krGVHH'de aktif olmaz. Akut ve krGVHH'nin en önemli farkı CD8+ T hücre aktivasyonunun ve IFN- γ üretiminin krGVHH'de

olmayışıdır (Allen ve ark, 1993). Kronik GVHH'nin klinik belirtileri otoimmün hastalıklara benzerlik göstermektedir. Özellikle bazı hastalarda otoimmün antikorların bulunması ve otoreaktif T hücrelerinin timusta yok edilemediğini düşündüren deneysel veriler krGVHH'nin patogenezinde alloreaktivite dışında otoreaktivite ve timusun da önemli olduğunu göstermektedir (Akpek, 2006).

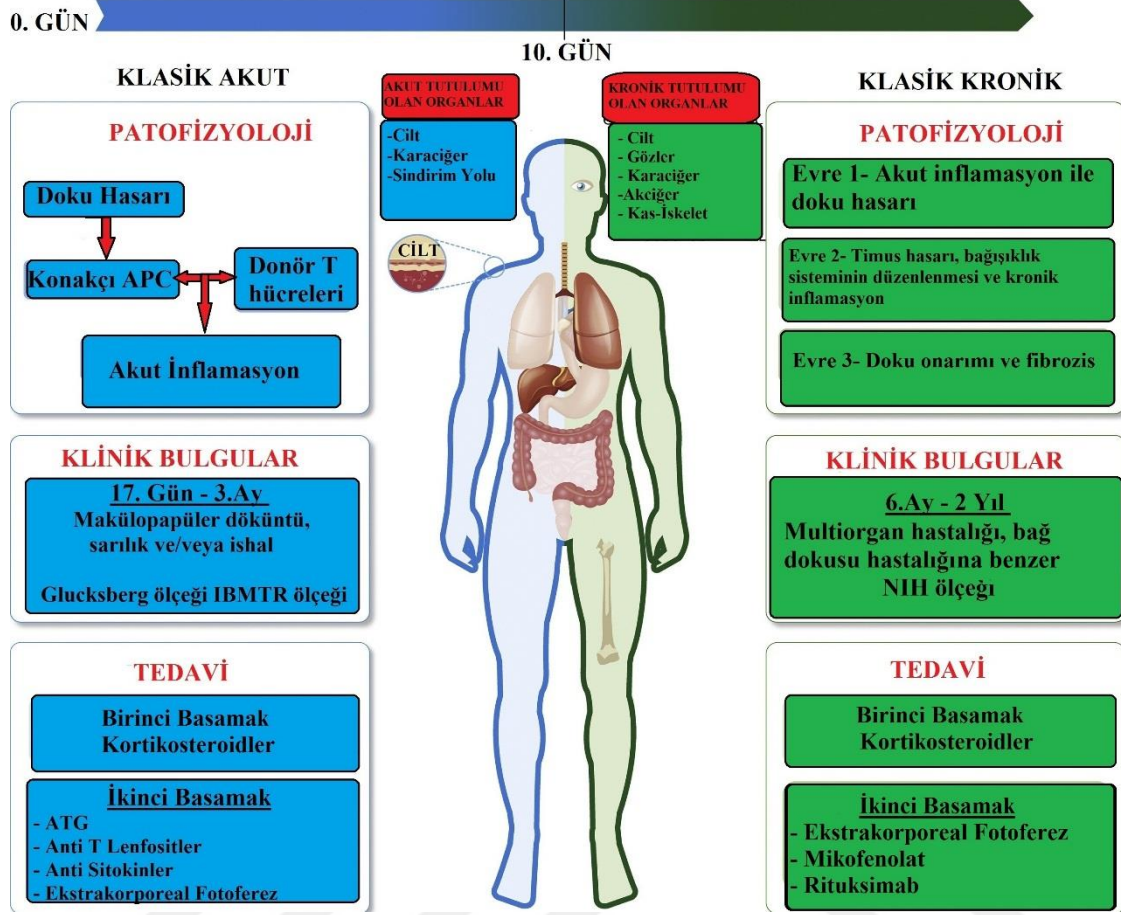
2.4.1.6. Kronik GVHH'nin Önlenmesi ve Tedavisi

GVHH'yi önlemek amacıyla Allo-HKHN öncesinde hastalara standart sistemik immunosüpresif tedavi olarak steroid ve CsA kullanılmaktadır. CsA yerine Takrolimus da kullanılabilir. CsA ve Takrolimus, T lenfositlerin IL-2 tarafından uyarılıp çoğalmasını önleyerek GVHH oluşumunu engeller ve bu nedenle günümüzde GVHH profilaksi rejimlerinin temelini oluşturmaktadır. Allo-HKHN yapılan hastalarda 6 ay süre ile verilen CsA ve kısa süreli MTX, GVHH profilaksisi için altın standart olarak kabul edilmektedir (Koca ve ark, 2006).

İmmünsüpresif tedaviden alınan yanıt durumuna göre doz azaltılarak devam ettirilir. Bu tedaviye yanıt alınamaması ya da direnç oluşması durumunda ise Ekstrakorporeal Fotoferez Tedavisi (ECP) ya da Mezenkimal Kök Hücre (MSC) gibi tedavilere başvurulmaktadır. ECP; Psöralen ile etkileşime girmiş periferik kan mononükleer hücrelerinin ultraviyole-A (UVA) ile ışınlanmasıdır. Psöralen, birçok bitkiden elde edilebilen ve özellikle pigmentasyonla devam eden hastalıkların tedavisinde kullanılan bir ajandır. Tedavi için kullanılan 8-MOP (methoksalen) hızla hücre çekirdeğinin içerisine nüfuz eder ve ışığa duyarlılığı artırır. İşlemden 2 saat önce hastaya oral yolla verilir. Daha sonra hastadan toplanan periferik kan mononükleer hücreleri UVA ışığına maruz bırakılarak tekrar hastaya damar yolundan infüze edilir. ECP tedavisi hastanın klinik durumuna göre haftada, 15 günde ya da ayda bir, iki işlem ard arda olacak şekilde, 3 ay veya 6 ay olarak planlanabilmektedir. Kronik GVHH tedavi planlamasında yüksek doz immünsüpresif ilaçlar kullanıldığından enfeksiyon, bu hastalığın en sık mortalite nedenleri arasında gösterilmektedir.

Şekil 3 (Moreno, 2019'dan değiştirilerek alınmıştır)'de GVHH'nin genel bir özeti gösterilmiştir (Moreno ve ark, 2019).

GRAFT VERSUS HOST HASTALIĞI



Şekil 3. GVHH'ye Genel Bir Bakış (Moreno, 2019'dan değiştirilerek alınmıştır)

2.4.1.7. Akut ve Kronik GVHH'de Yeni Yaklaşımlar

Özellikle steroide dirençli GVHH hastalarının tedavisinde etkinliği kanıtlanmış ikinci basamak bir tedavi yöntemi yoktur. İnflamatuvar cevabı azaltacak, T hücre çoğalmasını ve yeniden aktif hale gelmesini engelleyecek yeni tedaviler hedeflenmektedir. Diğer tedavi yöntemlerinden biri de aGVHH'nin ve biyobelirteçlerinin klinik evrelemesine dayanan tedavi için hastaların risk skorlarının belirlenmesidir. Hastaları tanı anında yüksek riskli veya standart risk kategorilerinde sınıflandıran aGVHH risk skoru, Minnesota grubu tarafından steroidlerle kesin olarak yanıt alınması muhtemel olmayan hastaları belirlemek için geliştirilmiştir (MacMillan ve ark, 2012). Yüksek riskli GVHH'li hastaların tedaviye yanıt verme oranları daha düşük ve tedaviyle ilişkili mortalite riski daha yüksektir (MacMillan ve ark, 2015).

Akut GVHH tedavisinde kullanılan diğerk bir yöntem ise MSC'lerdir. MSC'ler osteoblast, kondrositler ve adipositler dahil olmak üzere çoklu hücre soylarına farklılaşabilen pluripotent kök hücrelerdir (Kekre ve ark, 2016). B ve T hücre aktivasyonunu inhibe ettiği ve T düzenleyici hücreleri (Treg) artırdığı gösterilmiştir. MSC'ler kemik iliğı, göbək kordon kanı, yağ dokusu ve plasentadan izole edilebilir ve çoğaltılabilir. Sınıf II moleküllerini içermezler ve bu nedenle HLA uyumsuz nakillerde immünolojik tepkilere neden olmaz (Rizk ve ark, 2016).

Sinyal yolları ve transkripsiyon faktörlerinin GVHH üzerine etkileri son yıllarda sıklıkla araştırılmaya başlanmıştır. Janus Kinaz (JAK) ailesi, hücresele çağalma, hayatta kalma ve farklılaşmayı kontrol etmek için sitokin aracılı yolların sinyal dönüştürücüleri olarak görev yapan dört tirozin kinazdan oluşur (Yamaoka ve ark, 2004). JAK, çeşitli sitokin reseptörleri ile ilişkilidir. JAK'ın aktivasyonu, pro-enflamatuar genler için transkripsiyon faktörleri olarak işlev gören sinyal dönüştürücüleri ve transkripsiyon (STAT) ailesinin aktivatörlerinin sinyal proteinlerinin fosforilasyonuna yol açar. JAK1 ve JAK2'nin her ikisi de yaygın şekilde eksprese edilir ve bunların aktifleştirilmemesi, lenfositlerin sitokin kaynaklı hücre içi sinyalleşmesi yoluyla immün fonksiyonun bozulmasına yol açar (Spoerl ve ark, 2014). JAK1 / 2'nin (spesifik olmayan inhibisyon) inhibisyonu, T-hücresi fonksiyonunu önemli ölçüde azaltırken, son kanıtlar JAK1'in spesifik inhibisyonunun yanıtın oluşmasında aracılık edebileceğini göstermektedir (Perner ve ark, 2016). JAK inhibisyonunun, en önemli donör antijen sunan hücreler (APC) olan dendritik hücrelerin farklılaşmasını ve fonksiyonunu bozduğuna ve T hücresele aktivasyonunun azalmasına neden olduğuna dair kanıtlar vardır (Heine ve ark, 2013). Bu veriler GVHH tedavisi için JAK inhibisyonunun potansiyel rolünü desteklemektedir. Akut GVHH'de esas olarak olgun donör T hücreleri etkili olurken, krGVHH'de hem T hem de B hücrelerinin etkili olması daha karmaşık bir bağışıklık reaksiyonunun olmasına neden olmuştur. Treg'lerin kullanımının hem aGVHH hem de krGVHH'de olumlu yanıtları olduğu gösterilmiştir. Treg'lere ek olarak krGVHH'de ayrıca B düzenleyici hücreler de (Breg) kullanılmış ve Breg tedavisinin potansiyel bir hedef olabileceği gösterilmiştir (Brunstein ve ark, 2016).

GİS GVHH, Allo-HKHN sonrası en önemli mortalite nedenlerinden biridir. Yapılan son çalışmalar bağırsak kök hücre (ISC)'leri ve bunların niş (yuva) Paneth hücrelerinin GVHH'de hedef alınan hücreler olduğunu göstermiştir. ISC'ler ve Paneth hücreleri kriptomaların içinde bulunur ve hem fizyolojik doku yenilenmesinde hem de hasarlı epitelin yenilenmesinde önemli rol oynamaktadır. Işınlama, Paneth hücrelerini korurken, 24 saat içinde ISC'lerin apoptozisini başlatır. Ancak ISC'ler, GVHH yokluğunda ince bağırsakların normal yapısını hızlı bir şekilde geri kazandırır ve eski haline getirir. Bununla birlikte, GVHH geliştikten sonra, hem ISC'ler

hem de Paneth hücreleri iyileşemez, bu da ISC-niş sisteminin bağırsak GVHH'de hedef olduğunu gösterir (Eriguchi ve ark, 2012). Paneth hücreleri ve kadeh hücreleri gibi salgı hücreleri, bağırsak mikrobiyal ekolojisinin korunmasında ve konakçıların patojenlerden korunmasında kritik bir rol oynar. GVHH'deki kadeh hücre hasarı, GVHH'yi daha da hızlandıran ve GVHH'nin ve enfeksiyonların kısır döngüsünü yaratan patojenlerin yer değiştirmesine ve yayılmasına izin verir. Bu mekanizmalar GİS GVHH'nin neden sıklıkla uzadığını ve tedaviye dirençli olduğunu açıklar (Pelaseyed ve ark, 2014). Son zamanlarda GVHH'yi düzenlemek için ISC niş sisteminin korunmasına yönelik çalışmalar artarak devam etmektedir. ISC'ler, IL-22 reseptörlerini ifade eder. Alıcı IL-22 eksikliği, kript apoptozu, ISC kaybını ve GVHH mortalitesini artırır (Hanash ve ark, 2012). IL-22'nin yönetimi, ISC'leri korumak için umut verici bir strateji olabilir (Dudakov ve ark, 2015). Transplantasyon sonucunu etkileyen spesifik bakteri ve ilgili ürünlerin tanımlanması şimdi aktif bir araştırma alanıdır. ISC niş sistemini korumak ve bağırsak ortamını ayarlamaya yönelik böylesi yeni bir farmakolojik yaklaşım, GVL aktivitesini korurken, konakçı bağışıklık sistemini daha az GVHH'ye doğru şekillendirebilir (Teshima ve ark, 1999).

2.4.1.8. GVHH'de Yeni Sınıflandırma Sistemi

GVHH daha önceleri Allo-HKHN'den sonra ortaya çıkış zamanına göre genellikle ilk 100 gün içerisinde gelişirse aGVHH, 100 günden sonrasında ise krGVHH olarak adlandırılırdı. Son zamanlarda aGVHH ve krGVHH'nin birlikte görülebildiği durumlar da belirtilmiştir ve bulguların görüldüğü zamandan çok klinik özelliklere göre adlandırılması gerektiği kabul edilmektedir. Günümüzde ise ayırım da "National Institutes of Health" (NIH) (Ulusal Sağlık Enstitüsü) Kriterleri kullanılmaktadır (Jagasia ve ark, 2015).

Tablo 4. Akut ve Kronik GVHH kategorileri (NIH Kriterleri)

Kategori	Allo-HKHN veya DLI'dan sonra semptomların başlangıç 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

Allo-HKHN: Allojeneik kök hücre nakli, DLI: Donör lenfosit infüzyonu

Kronik GVHH'nin skorlamasında tutulan organ ve sistemde (deri, ağız, gözler, GİS, karaciğer, akciğerler, eklemler, fasya ve genital sistem) meydana gelen hasarın şiddetini tanımlayan, 0'dan 3'e kadar klinik derecelendirme önerilmektedir. Buna göre;

Skor 0: Kronik GVHH ile ilgili hiçbir semptom veya bulgunun olmaması.

Skor 1: Günlük yaşamdaki fonksiyonlarında ve aktivitelerinde önemli bir gerileme olmaması.

Skor 2: Günlük yaşamdaki fonksiyonlarında ve aktivitelerinde ciddi bir gerileme görülmele birlikte, büyük bir sakatlık durumunun olmaması.

Skor 3: Günlük yaşamdaki fonksiyonlarında ve aktivitelerinde ciddi bir gerileme ile birlikte büyük bir sakatlık durumunun olması.



Resim 2. Kronik Cilt GVHH (Myelofibrozis tanılı hasta nakil sonrası 25.ay, sırt kısmı)



Resim 3. Kronik Cilt GVHH (MDS tanılı hasta nakil sonrası 21. ay, ayak ve kol kısmı)



Resim 4. Kronik Cilt GVHH (AML tanılı hasta nakil sonrası 19. ay, boyun kısmı)



Resim 5. Akut Cilt GVHH (AML tanılı hasta nakil sonrası 3. ay, el ve yüz kısmı)

2.4.2. Enfeksiyonlar

Enfeksiyonlar HKHN başarısını etkileyen önemli faktörlerden biridir. HKHN'den sonra özellikle bakteriyel, viral ve mantar enfeksiyonu sıklıkla görülebilmektedir. Engrafman öncesinde bakteriyel ve fungal enfeksiyonlar daha sık görülürken, engrafman sonrası dönemde ise özellikle Sitomegalovirüs (Cytomegalovirus=CMV) en sık görülen viral enfeksiyondur. CMV enfeksiyonu, Allo-HKHN sonrasında %70-%80 oranında görülmektedir (Green ve ark, 2012). CMV enfeksiyonunu önlemek amacıyla antiviral tedavi veya profilaksi stratejileri kullanılmasına rağmen, Allo-HKHN sonrası gerçekleşen en önemli komplikasyonlardan biri olmayı sürdürmektedir. Özellikle pnömoni gibi yüksek mortaliteye sahip akciğer enfeksiyonlarının yanı sıra hepatit, gastroenterit, retinit ve ensefalit dahil olmak üzere multiorgan hastalığına neden olabilmektedir. CMV seropozitifliği Allo-HKHN sonrası hem erken hem de geç dönemde ortaya çıkabilmektedir. CMV enfeksiyonunu önlemek için hastalara infüze edilecek kan ve kan ürünlerinin, ışınlanmış, lökosit azaltılmış olması ya da lökosit filtresi kullanılması gerekmektedir.

Allo-HKHN sonrasında nötropenik dönemde ilk olarak görülen enfeksiyonların %90'ı bakteriyel kaynaklıdır. İlk 30 gün içinde en sık olarak kateter kaynaklı koagülaz negatif Stafilokok epidermidis ve gram negatif bakteri enfeksiyonları görülür. Acinetobacter ve Stenotrophomonas enfeksiyonları da tedavi edilmesi güç olan ve mortalitesi yüksek diğer enfeksiyonlardır (Metan ve ark, 2014).

Allo-HKHN sonrası nötropenik dönemde sıklıkla görülebilen diğer bir enfeksiyon ise fungal enfeksiyonlardır. Nötropeni süresinin uzaması Candida ve Aspergillus türleri ile oluşan sistemik fungal enfeksiyon riskini arttırmaktadır. Nötropeni süresinin uzamasının yanı sıra GVHH gelişimi ve immünsupresif tedavi kullanımı, ileri yaş, TBI içeren hazırlama rejimleri, Candida kolonizasyonu, HLA uyumsuzluğu, T hücre uzaklaştırılması Allo-HKHN olan hastalarda invaziv fungal enfeksiyonlarının gelişiminde yatkınlığa neden olmaktadır (Pinana ve ark, 2018).

2.4.3. Graft Yetmezliği

HKHN sonrası verici hücrelerinin, alıcının kemik iliğine yerleşmesiyle birlikte lenfohematopoietik hücreleri ve hematopoezi başlatmasına engrafman (yamalanma) adı verilir. Nakil sonrası erken evrede hematopoietik hücrelerin çoğalmaması ya da geç evrede engrafman

olduktan sonra verici hücrelerinin sayısının azalması graft yetmezliği olarak adlandırılır. Nakledilen kök hücre sayısının yetersizliği, hastaya çok fazla kan transfüzyonu yapılmış olması, HLA uyumsuzluğu, düşük yoğunluklu hazırlama rejimleri ile yapılan nakiller ve nakledilen hücreye T deplesyonu yapılması graft yetmezliği gelişme riskini artırmaktadır (Olsson ve ark, 2013).

2.4.4. Diğer Komplikasyonlar

Akut böbrek hasarı, hemorajik sistit, sepsis, karaciğer komplikasyonları, nüks, böbrek yetmezliği, endokrin bozukluklar, veno-okluzif hastalık (VOH), demir birikimi, kardiyovasküler komplikasyonlar, göz komplikasyonları ve ikincil maligniteler Allo-HKHN sonrasında erken veya geç dönemde görülebilen komplikasyonlardır. Nakilde kullanılan hazırlık rejiminin yoğunluğu, hastanın yaşı ve daha önceden geçirilmiş enfeksiyonlar bu tür komplikasyonların oluşmasına neden olabilmektedir.

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Hastalar

Çalışmamızda Özel Kent Hastanesi Erişkin Kemik İliği Nakil Merkezi ile Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Erişkin Kemik İliği Nakil Merkezi'nde Ocak 2013 ile Mayıs 2019 tarihleri arasında Allo-HKHN yapılan hastaların verileri geriye dönük olarak değerlendirildi. Çalışmaya yeterli dosya verilerine ulaşılan ve hastalığı remisyonunda olan 18-71 yaş aralığında ki 162 hasta alındı. 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, tanı, tanı yaşı, hastalık süresi, kan grubu, boy, kilo, vücut kitle indeksi, nakil tarihi, komorbid hastalık durumu, kanser öyküsü, ailede kanser öyküsü, doğum yapıp yapmadığı, HLA uyum oranı, uyumsuz HLA antijeni, kök hücre kaynağı, nakledilen CD34+ hücre sayısı, nakledilen mononükleer hücre sayısı (MNC), CMV geçirip geçirmediği, nakil öncesi uygulanan hazırlama rejimleri, nakilde kullanılan kemoterapi tipi, ATG kullanılıp kullanılmadığı, nakil tipi (akraba, akraba dışı ya da haploidentik), GVHH profilaksisinde kullanılan ilaçlar, kaçınıcı nakil olduğu, nötrofil ve trombosit engrafmanlarının kaçınıcı gün olduğu, graft yetmezliği olup olmadığı, GVHH gelişip gelişmediği, GVHH geliştiyse tipi (akut ya da kronik), derecesi, GVHH'nin hangi organı tuttuğu, GVHH tedavisi, yaşam süresi, yaşam durumu, CMV reaktivasyonu, hasta öldü ise ölüm nedeni, patoloji, relaps olup olmadığı değerlendirilecek veriler olarak belirlendi. Vericilerin ise; yaşı, cinsiyeti, kan grubu, komorbid bir hastalığı olup olmadığı, CMV durumu ve doğum yapıp yapmadığı değerlendirilecek veriler olarak belirlendi.

Akut GVHH genellikle ilk 100 gün içerisinde gelişmekteydi fakat bu zaman dilimi tam bir ayırma kriteri olarak kullanılmadı. Akut ve krGVHH ayrımı yapılırken; NIH Kriterlerine göre değerlendirildi (bulguların görüldüğü zamandan çok klinik özellikleri göz önünde tutularak tanı konuldu). GVHH düşünülen hastalarda tanı biyopsi ile doğrulandı. GVHH'nin neden olduğu hedef organ hasarını gösteren histopatolojik kanıt mevcuttu. CMV pozitifliği için kandan CMV-PCR (polimeraz zincirleme reaksiyonu) bakıldı. Testin ölçüm aralığı 6×10^1 - $1,3 \times 10^7$ kopya/mililitre, analitik duyarlılığı ise 60 kopya/mililitre idi. Her iki merkezde de 1000 kopya/mililitre'nin üstü pozitif olarak değerlendirildi. Nakil sonrası dönemde en az 3 ay süre ile takip edilen hastalar çalışmaya alındı. Allo-HKHN sonrası rutin takipleri yapılamayan ve yeterli dosya verilerine ulaşılamayan hastalar çalışmaya alınmadı. Bu çalışma için Adnan

Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alındı (Karar numarası: 2018/1325).

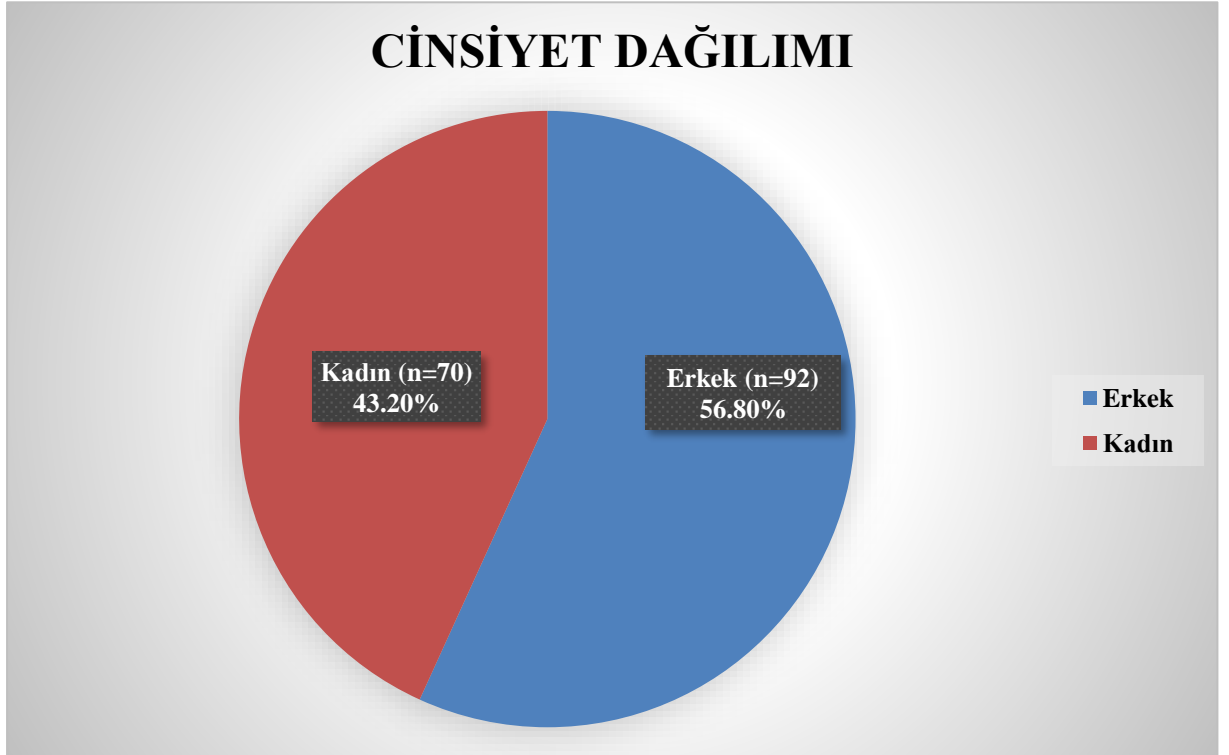
3.2. İstatistiksel Analizler

Çalışmada elde edilen verilerin istatistiksel analizi SPSS for Windows versiyon 19.0 modüllüne girilerek yapıldı. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında Pearson Ki-Kare test istatistiği kullanıldı. Anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak kabul edildi. Sağkalım sürelerinin değerlendirilmesinde Kaplan Meier analizi yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler olarak ortalama ve standart sapma değerleri verildi.



4. BULGULAR

Özel Kent Hastanesi Erişkin Hematopoietik Kök Hücre Nakil Merkezi ve Adnan Menderes Üniversitesi Erişkin Hematopoietik Kök Hücre Nakil Merkezi tarafından Ocak 2013-Mayıs 2019 tarihleri arasında Allo-HKHN yapılan ve yeterli dosya verilerine ulaşılan 18-71 yaş aralığında ki 162 hasta çalışmaya alınarak değerlendirildi. Çalışmaya dahil edilen 162 hastanın 92'sini (%56,8) erkek, 70'ini (%43,2) kadın hastalar oluşturmaktaydı (Şekil 4).



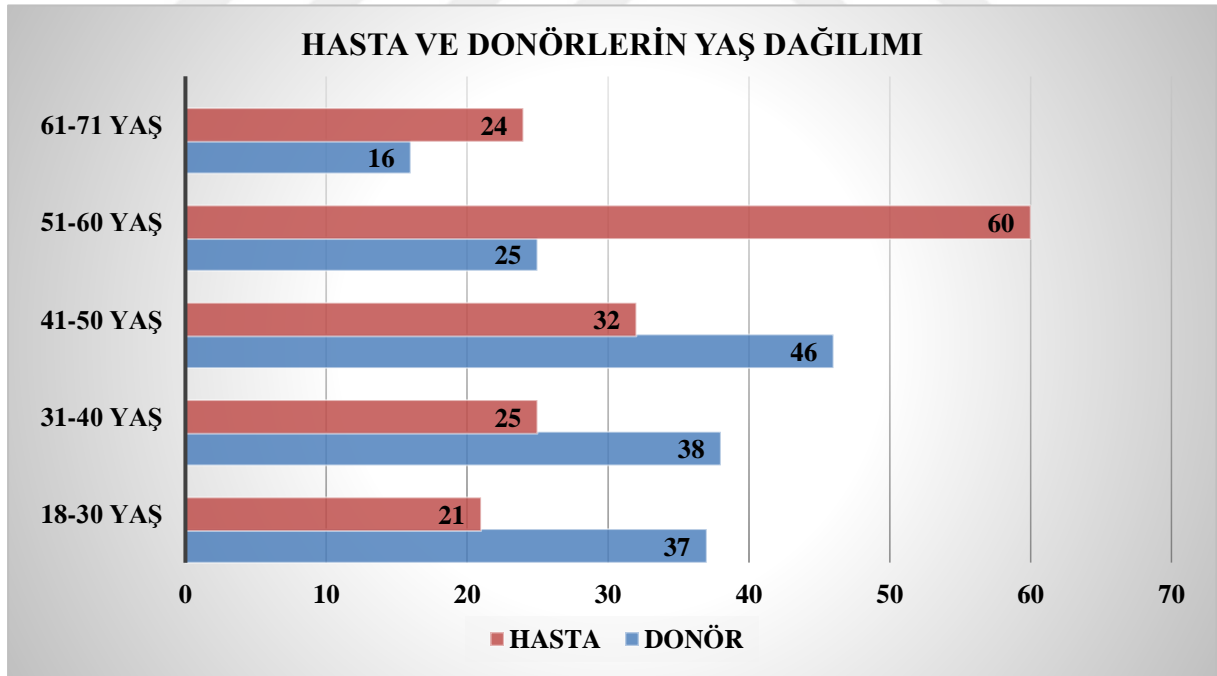
Şekil 4. Allo-HKHN Yapılan Hastaların Cinsiyete Göre Dağılımı

Vericilerin cinsiyet değerleri ile hastaların GVHH tipleri Tablo 5'de gösterildi. Vericilerin 93'ü (%57,4) erkek, 69'u (%42,6) kadın idi. Verici cinsiyeti kadın olan 69 hastadan 28'inde (%40,6) aGVHH, 12'sinde (%17,4) krGVHH saptanırken, 29'unda (%42,0) GVHH bulgusu saptanmadı. Verici cinsiyeti erkek olan 93 hastadan 37'sinde (%39,8) aGVHH saptanırken, 11'inde (%11,8) krGVHH saptandı. 45 (%48,4) hastada ise GVHH bulgusu saptanmadı. Vericilerin cinsiyeti ile hastaların GVHH tipleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,543$).

Tablo 5. Verici cinsiyeti ile hastaların GVHH tipleri

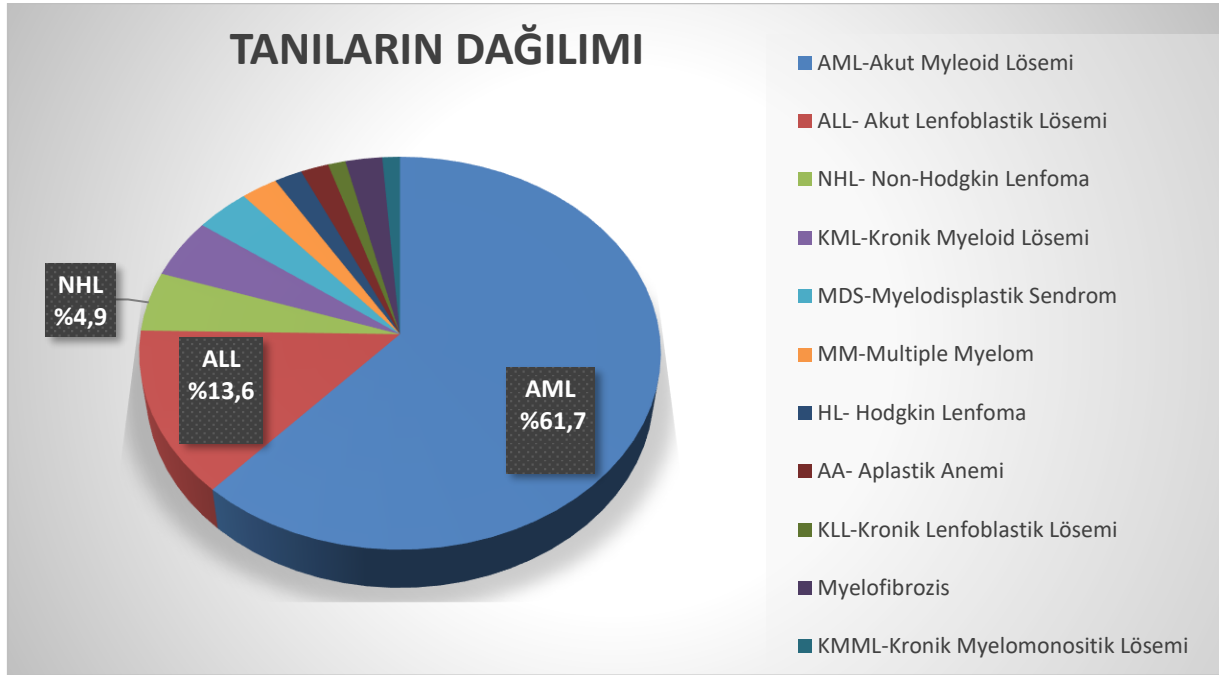
VERİCİ CİNSİYETİ	HASTA GVHH TİPİ			Toplam	P değeri
	Yok	aGVHH	krGVHH		
Kadın	29 (%42,0)	28 (%40,6)	12 (%17,4)	69 (%100)	
Erkek	45 (%48,4)	37 (%39,8)	11 (%11,8)	93 (%100)	0,543
Toplam	74 (%45,7)	65 (%40,1)	23 (%14,2)	162 (%100)	

Hastaların ve verilerin yaş dağılımı Şekil 5’de gösterildi. Hastaların yaş ortalaması 51,00±13,01 (min.18-max.71) yıl olarak saptandı. Vericilerin yaş ortalaması ise 41,00±13,36 (min.18-max.70) yıl idi. Hastaların 84’ü (%51,9) 50 yaşın üzerinde, 78’i (%48,1) 50 yaşın altındaydı. Yaşa göre GVHH gelişimini değerlendirdiğimizde hastaların ve vericilerin yaşı ile GVHH arasında istatistiksel olarak anlamlılık saptanmadı ($p>0,05$).



Şekil 5. Hasta ve Donörlerin Yaş Dağılımı

Allo-HKHN yapılan hastaların tanıları incelendiğinde; en sık rastlanan tanıların 100 hasta (%61,7) ile AML, 22 hasta ile (%13,6) ALL ve 8 hasta (%4,9) ile Non-Hodgkin Lenfoma (NHL) olduğu saptandı. Diğer tanıları ise; Kronik Myeloid Lösemi (KML), Myelodisplastik Sendrom (MDS), Aplastik Anemi (AA), Myelofibrozis, Multiple Myelom (MM), Hodgkin Lenfoma (HL), Kronik Lenfositik Lösemi (KLL) ve Kronik Myelomonositik Lösemi (KMML) idi (Şekil 6).



Şekil 6. Allo-HKHN Yapılan Hastaların Tanılarının Dağılımı

Allo-HKHN yapılan hastalara nakil öncesi kullanılan hazırlama rejimleri ile GVHH tipleri Tablo 6'da gösterildi. Değerlendirmeye alınan hastalardan 90'nda (%55,6) Myeloablative hazırlama rejimi, 72'sinde (%44,4) Non-Myeloablative hazırlama rejimi kullanıldığı görüldü. Myeloablative hazırlama rejimi kullanılan hastaların 33'ünün (%36,7) aGVHH tanısı aldığı, 15'inin (%16,7) ise krGVHH tanısı aldığı saptandı. 42 (%46,7) hastada ise GVHH bulgusu olmadığı görüldü. Non-Myeloablative hazırlama rejimi kullanılan hastaların 32'sinin (%44,4) aGVHH tanısı aldığı, 8'inin (%11,1) ise krGVHH tanısı aldığı saptandı. Hastaların 32'sinde (%44,4) ise GVHH bulgusu olmadığı görüldü. Hastalara nakil öncesi kullanılan hazırlama rejimlerinin yoğunluğu ile GVHH arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı (p=0,469).

Tablo 6. Allo-HKHN Yapılan Hastalarda Kullanılan Hazırlık Rejimleri ile GVHH Tipleri

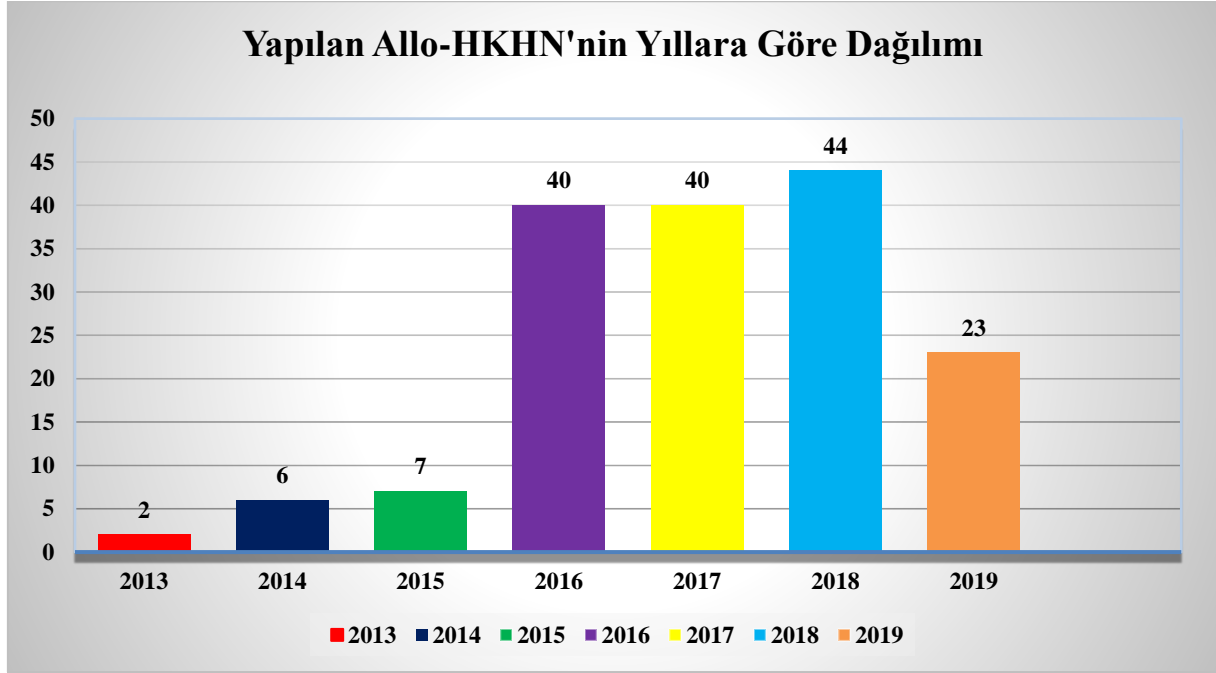
Hazırlama Rejim Yoğunluğu	GVHH			Toplam	P değeri
	Yok	aGVHH	krGVHH		
Myeloablatif	42 (%46,7)	33 (%36,7)	15 (%16,7)	90 (%55,6)	
Non-Myeloablatif	32 (%44,4)	32 (%44,4)	8 (%11,1)	72 (%44,4)	0,469
Toplam	74 (%45,7)	65 (%40,1)	23 (%14,2)	162 (%100)	

Allo-HKHN yapılan hastaların hazırlama rejimlerinde kullanılan kemoterapi tiplerine bakıldığında en sık kullanılan rejimin 61 hasta (%37,7) ile BU-CY olduğu saptandı. İkinci olarak en sık kullanılan rejim ise 37 hasta (%22,8) ile BU-FLU idi. Üçüncü sırada ise en sık kullanılan hazırlama rejiminin 18 hasta (%11,1) ile BU-CY-ATG olduğu saptandı. Hazırlama rejiminde kullanılan kemoterapi ile GVHH arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı ($p>0,05$). Kullanılan diğer kemoterapi tiplerinin dağılımı Şekil 7’de verilmiştir.



Şekil 7. Allo-HKHN Yapılan Hastalarda Hazırlama Rejiminde Kullanılan Kemoterapi Tiplerinin Dağılımı

Değerlendirmeye alınan 162 Allo-HKHN'nin 99'u (%61,1) akraba vericiden, 61'i (%37,7) akraba dışı verici ve 2'si (%1,2) haploidentik nakildi. Allo-HKHN yapılan hastaların yıllara göre dağılımına bakıldığında en fazla nakil yapılan yılların 2016, 2017 ve 2018 olduğu görülmektedir. 2019 yılında nakil sayısının az görülmesi ise çalışmanın Mayıs 2019'a kadar nakil yapılan hastaları kapsamaması nedeniyleydi. Allo-HKHN yapılan hastaların yıllara göre dağılımı Şekil 8'de verilmiştir.



Şekil 8. Allo-HKHN Yapılan Hastaların Yıllara Göre Dağılımı

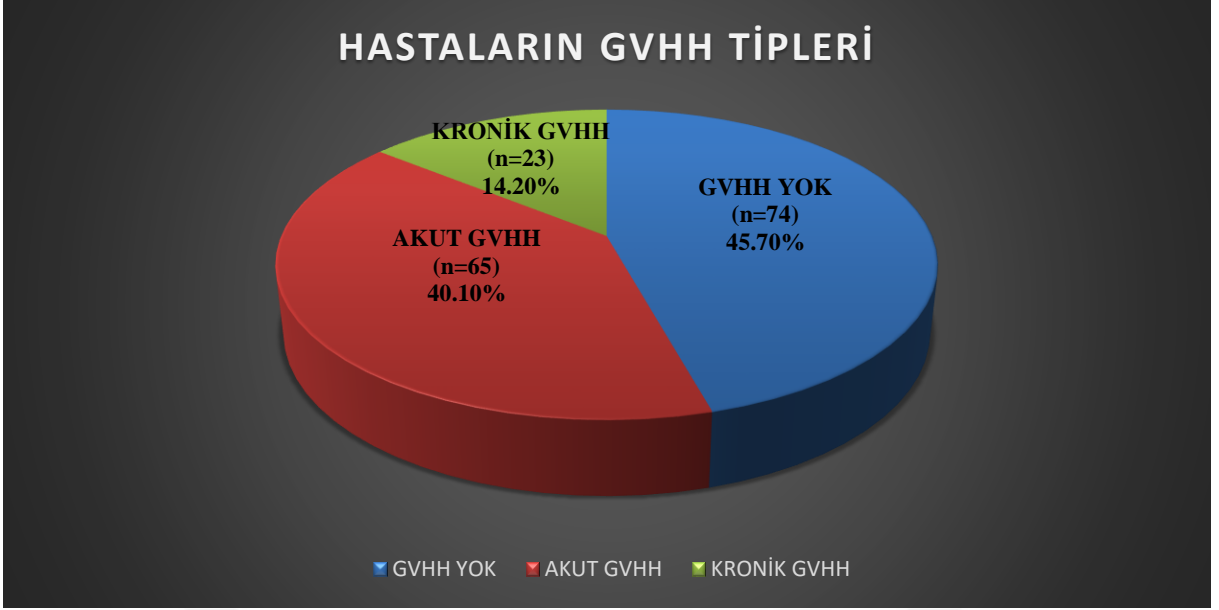
Allo-HKHN yapılan hastaların HLA uyumu durumuna göre nakil tiplerine bakıldığında; 87'sinin (%53,7) HLA tam uyumlu akraba vericiden, 28'inin (%17,3) HLA tam uyumlu akraba dışı vericiden nakil olduğu saptandı. Hastaların 12'sinin (%7,4) HLA 1 antijen uyumsuz akraba verici, 33'ünün (%20,4) HLA 1 antijen uyumsuz akraba dışı verici ve 2'sinin (%1,2) HLA yarı uyumlu (haploidentik) vericiden nakil olduğu saptandı. GVHH tipi ile HLA uyumuna göre nakil tiplerine bakıldığında; tam uyumlu akraba vericiden Allo-HKHN olan hastaların 29'unun (%33,3) aGVHH, 12'sinin (%13,2) krGVHH tanısı aldığı saptanırken, 46 (%52,9) hastada ise GVHH bulgusu olmadığı saptandı. Akraba dışı tam uyumlu vericiden Allo-HKHN olan hastaların 15'inde (%53,6) aGVHH, 3'ünde (%10,7) krGVHH tanısı saptanırken, 10 (%35,7) hastada GVHH bulgusu olmadığı saptandı. HLA 1 antijen uyumsuz Allo-HKHN olan hastalardan akraba vericisi olanlardan 5'inde (%41,7) aGVHH, 2'sinde (%16,6) krGVHH tanısı saptanırken, 5'inde (%41,7) ise GVHH bulgusu olmadığı saptandı. HLA 1 antijen uyumsuz

akraba dışı vericilerden yapılan nakillerde ise 16'sında (%48,5) aGVHH, 5'inde (%15,2) krGVHH tanısı saptanırken, 12'sinde (%36,4) GVHH bulgusu olmadığı saptandı. HLA yarı uyumlu nakil yapılan 2 hastadan ise 1'inde (%50,0) krGVHH bulgusu saptanırken, 1'inde (%50,0) GVHH bulgusu olmadığı saptandı. Allo-HKHN olan hastaların HLA uyumuna göre nakil tipleri ile GVHH tipleri arasındaki ilişki Tablo 9'da gösterildi. Hastalara yapılan nakil tipi ile GVHH arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı (p=0,429).

Tablo 7. HLA Uygunluk Durumuna Göre Hastaların Nakil Tipleri ile GVHH Tipleri

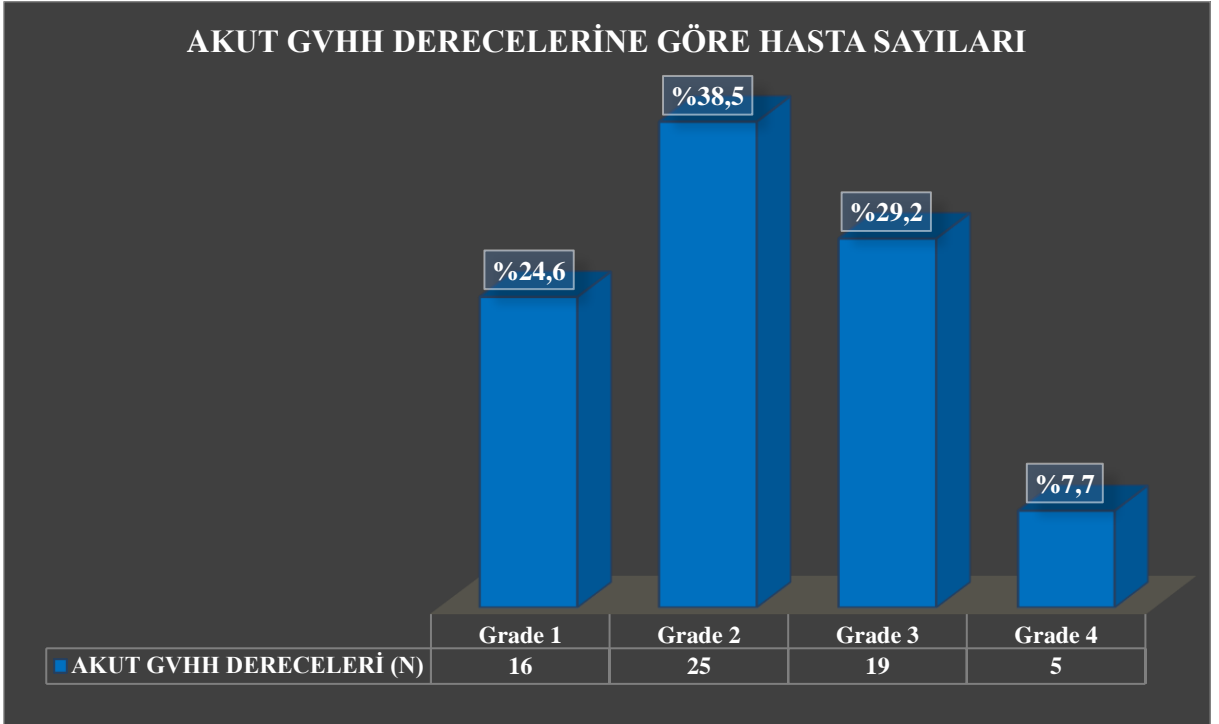
	GVHH			Toplam	P değeri
	Yok	aGVHH	krGVHH		
Akraba Tam Uyumlu	46 (%52,9)	29 (%33,3)	12 (%13,8)	87 (%100)	0,429
Akraba Dışı Tam Uyumlu	10 (%35,7)	15 (%53,6)	3 (%10,7)	28 (%100)	
Haploidentik (Yarı Uyumlu)	1 (%50,0)	0 (%0,0)	1 (%50,0)	2 (%100)	
Akraba 1 Antijen Uyumsuz	5 (%41,7)	5 (%41,7)	2 (%16,7)	12 (%100)	
Akraba Dışı 1 Antijen Uyumsuz	12 (%36,4)	16 (%48,5)	5 (%15,2)	33 (%100)	
Toplam	74 (%45,7)	65 (%40,1)	23 (%14,2)	162 (%100)	

Allo-HKHN olan hastaların GVHH tanısı alma oranları ve GVHH tipi ile ilgili bilgiler Şekil 9'da verildi. Hastaların 88'inin (%54,3) GVHH tanısı aldığı saptanırken, 74'ünün (%45,7) GVHH tanısı almadığı saptandı. GVHH tanısı alan 88 hasta incelendiğinde 65'inin (%73,9) aGVHH tanısı, 23'ünün (%26,1) ise krGVHH tanısı aldığı saptandı.



Şekil 9. Hastaların GVHH tipleri

Akut GVHH tanısı alan 65 hastanın evrelerine bakıldığında; 16'sının (%24,6) Grade I, 25'inin (%38,5) Grade II, 19'unun (%29,2) Grade III ve 5'inin (%7,7) Grade IV olduğu saptandı. Akut GVHH tanısı alan hastaların derecelerine göre dağılımı Şekil 10'da gösterilmiştir.



Şekil 10. Akut GVHH Tanısı Alan Hastaların Derecelerine Göre Sayılarının Dağılımı

Hastaların nötrofil engrafman ortalaması $12,00 \pm 4,72$ (min.7-max.37) gün olarak saptandı. Trombosit engrafman ortalaması ise $14,00 \pm 6,14$ (min.9-max.44) gün olarak saptandı.

Hastalar ile vericiler arasındaki kan grubu uyumuna bakıldığında, 83 (%51,2) nakilde kan grubu uyumunun olduğu saptandı. Nakillerin 47'sinde (%29,0) minör kan grubu uyumsuzluğu, 32'sinde (%19,2) ise majör kan grubu uyumsuzluğu saptandı. Allo-HKHN'de kan grubu uyumsuzluğu ile GVHH arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p=0,916$).

Verici CMV durumunun GVHH tipi ile ilişkisi Tablo 8'de gösterildi. CMV pozitif (+) vericiden nakil olan 142 (%87,7) hastadan 54'ünde (%38,0) aGVHH tanısı, 20'sinde (%14,1) krGVHH tanısı görülürken, 68 (%47,9) hastada GVHH bulgusu olmadığı saptandı. CMV negatif (-) vericiden nakil olan 20 (%12,3) hastadan 11'inde (%55,0) aGVHH, 3'ünde (%15,0) krGVHH tanısı görülürken, 6 (%30,0) hastada GVHH bulgusu olmadığı saptandı. Verici CMV pozitifliği ya da negatifliği ile GVHH tipi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p=0,287$).

Tablo 8. Verici CMV durumu ile GVHH ilişkisi

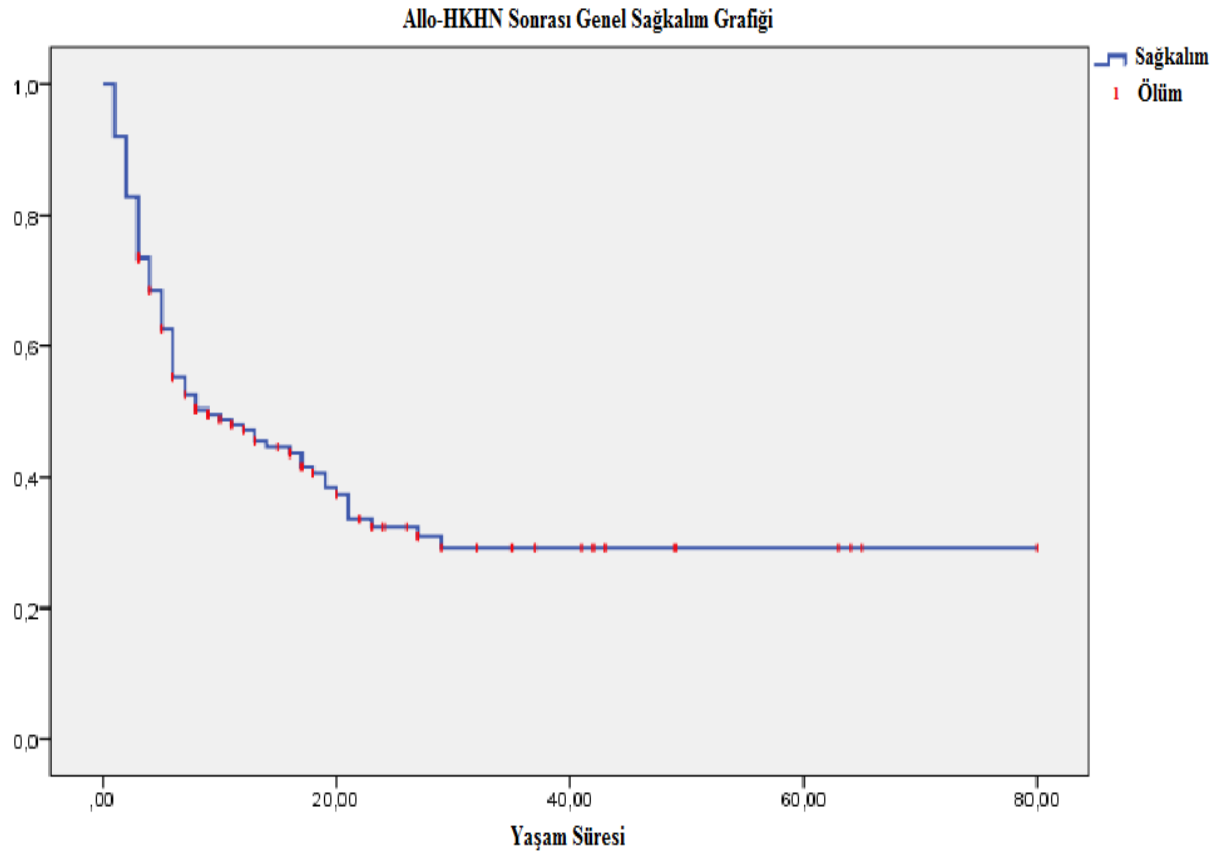
Verici CMV Durumu	GVHH			Toplam	P değeri
	Yok	aGVHH	krGVHH		
CMV Pozitif (+)	68 (%47,9)	54 (%38,0)	20 (%14,1)	142 (%100)	
CMV Negatif (-)	6 (%30,0)	11 (%55,0)	3 (%15,0)	20 (%100)	0,287
Toplam	74 (%45,7)	65 (%40,1)	23 (%14,2)	162 (%100)	

Allo-HKHN sonrası CMV-Reaktivasyonu incelendiğinde; hastaların 148'inde (%91,4) CMV-Reaktivasyonu olmadığı, 14'ünde (%8,6) CMV-Reaktivasyonu olduğu saptandı. CMV-Reaktivasyonu ile GVHH tipi arasında istatistiksel olarak anlamlı sonuç elde edildi ($p=0,009$) (Tablo 9).

Tablo 9. CMV-Reaktivasyonu ile GVHH Tipi Arasındaki İlişki

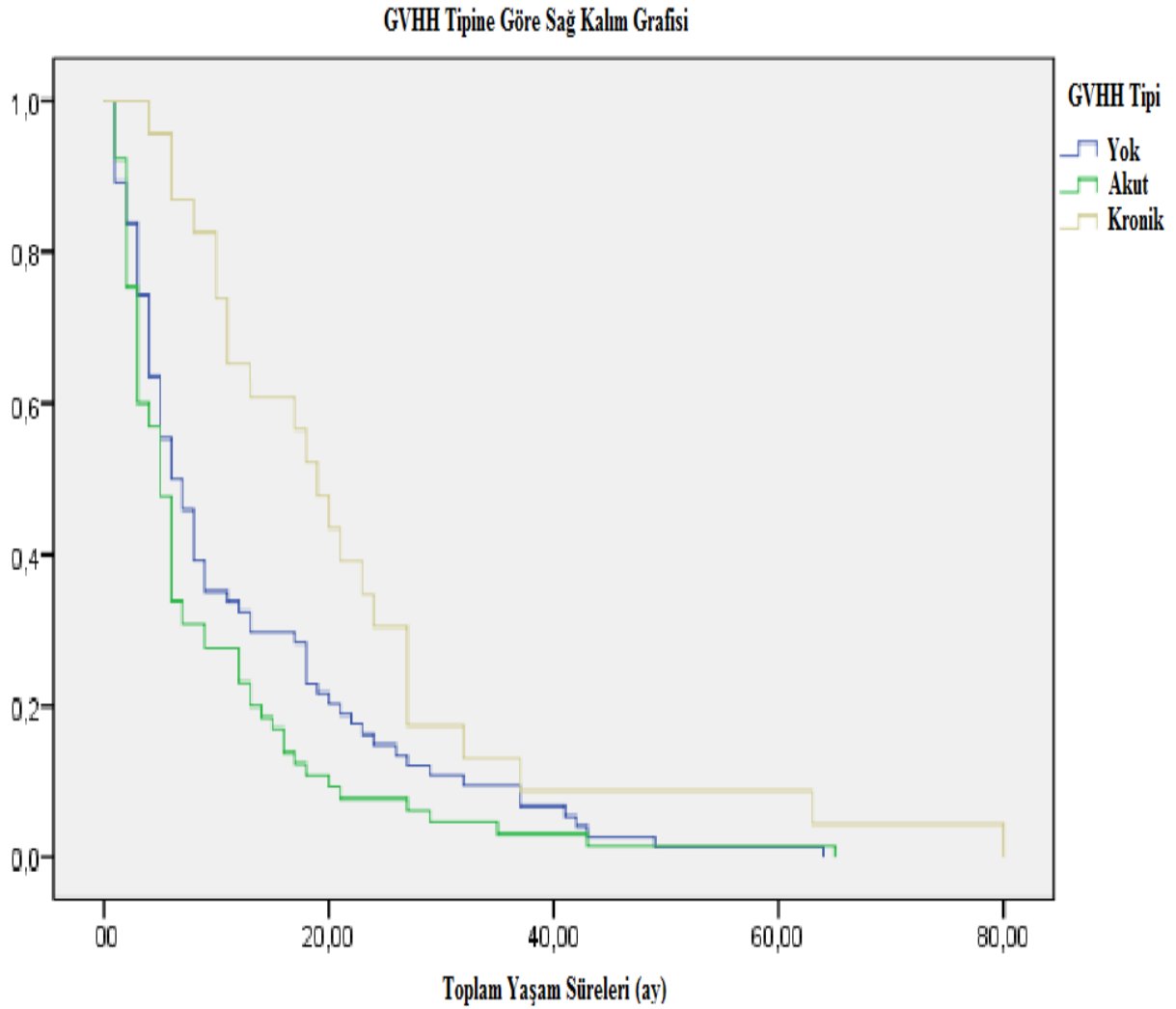
CMV-Reaktivasyon Durumu	GVHH			Toplam	P değeri
	Yok	aGVHH	krGVHH		
Pozitif (+)	1 (%7,1)	9 (%64,3)	4 (%28,6)	14 (%100)	
Negatif (-)	73 (%49,3)	56 (%37,8)	19 (%12,9)	148 (%100)	0,009
Toplam	74 (%45,7)	65 (%40,1)	23 (%14,2)	162 (%100)	

Allo-HKHN yapılan hastaların sağkalım analizine bakıldığında, hastaların 98'inin (%60,5) öldüğü, 64'ünün (%39,5) ise hayatta olduğu saptandı. Ortalama sağkalım süreleri $9,00 \pm 2,999$ ay idi (Şekil 11).



Şekil 11. Allo-HKHN Sonrası Genel Sağkalım Grafiği

GVHH bulgusu olmayan hastaların ortalama yaşam süreleri $6,00 \pm 1,075$ ay olarak saptandı. Akut GVHH tanısı olan hastaların ortalama yaşam süreleri $5,00 \pm 0,537$ ay idi. Kronik GVHH tanısı alan hastaların ortalama yaşam süreleri ise $19,00 \pm 2,396$ ay olarak saptandı. Allo-HKHN olan hastalarda GVHH tipi ile sağkalım süreleri arasında anlamlı bir ilişki bulundu ($p=0,001$) ve Şekil 12'deki sağkalım grafiği ile gösterildi.

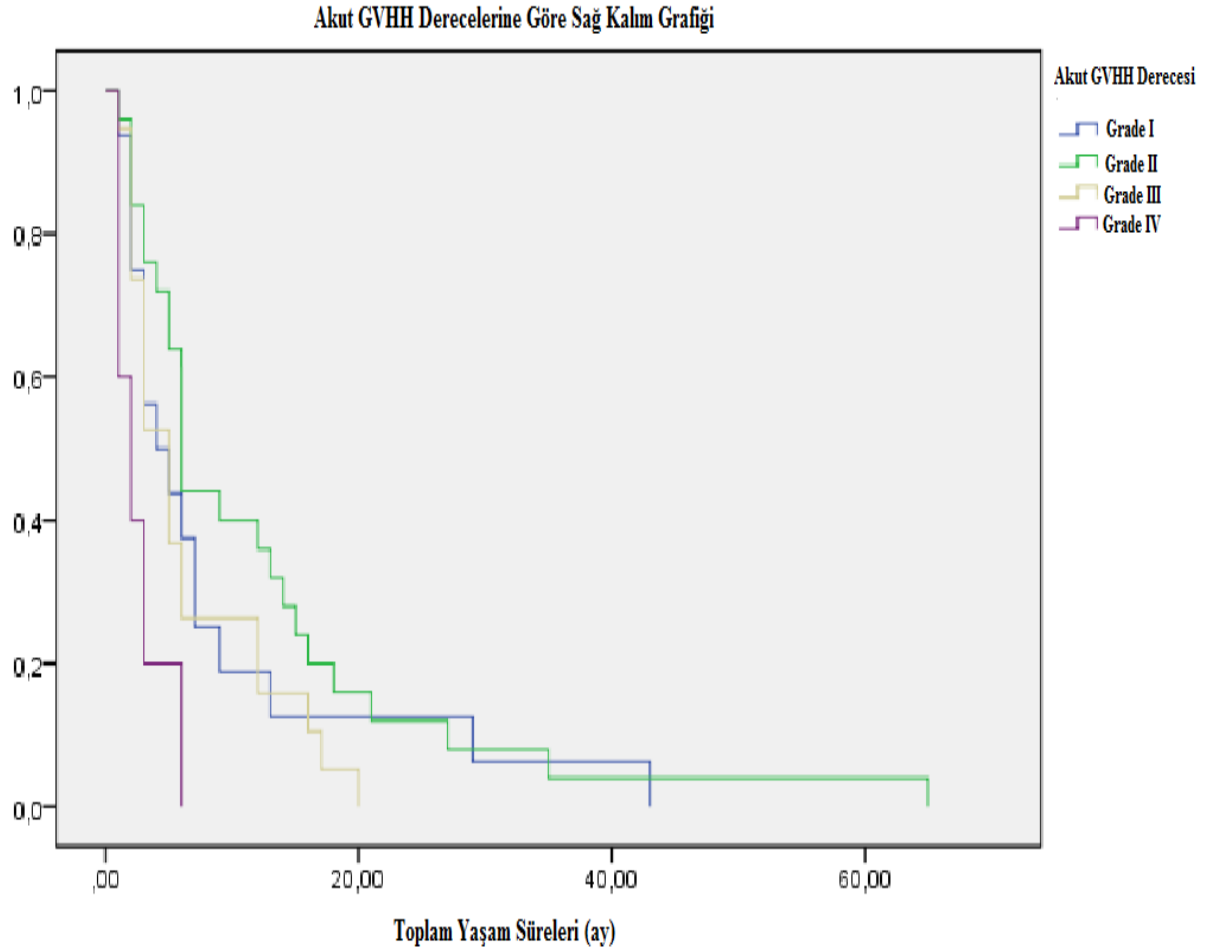


Şekil 12. GVHH Tipine Göre Sağkalım Grafisi

Akut GVHH tanısı alan 65 hastadan 49'unun (%75,4) öldüğü, 16'sının (%24,6) ise hayatta olduğu saptandı. Kronik GVHH tanısı alan 23 hastadan 11'inin (%47,8) öldüğü ve 12'sinin (%52,2) ise hayatta olduğu saptandı.

Akut GVHH tanısı alan hastaların GVHH dereceleri ve yaşam durumlarına bakıldığında Grade I tanısı ile takip edilen hastaların %37,5'inin, Grade II olan hastaların %28,0'ının ve Grade III olan hastaların ise %20,0'mın hayatta kaldığı saptandı. Grade IV tanısı alan hastaların

ise tamamının (%14,5) öldüğü saptandı. GVHH derecelerine göre ortalama yaşam sürelerine bakıldığında Grade I olan hastaların $5,00 \pm 2,166$ ay, Grade II olan hastaların $6,00 \pm 0,496$ ay, Grade III olan hastaların $5,00 \pm 0,901$ ay ve Grade IV olan hastaların ortalama yaşam süreleri $2,00 \pm 1,095$ ay olarak saptandı. Akut GVHH derecesi ile sağkalım süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulundu ($p=0,0022$) ve Şekil 13'deki sağkalım grafiğinde gösterildi.

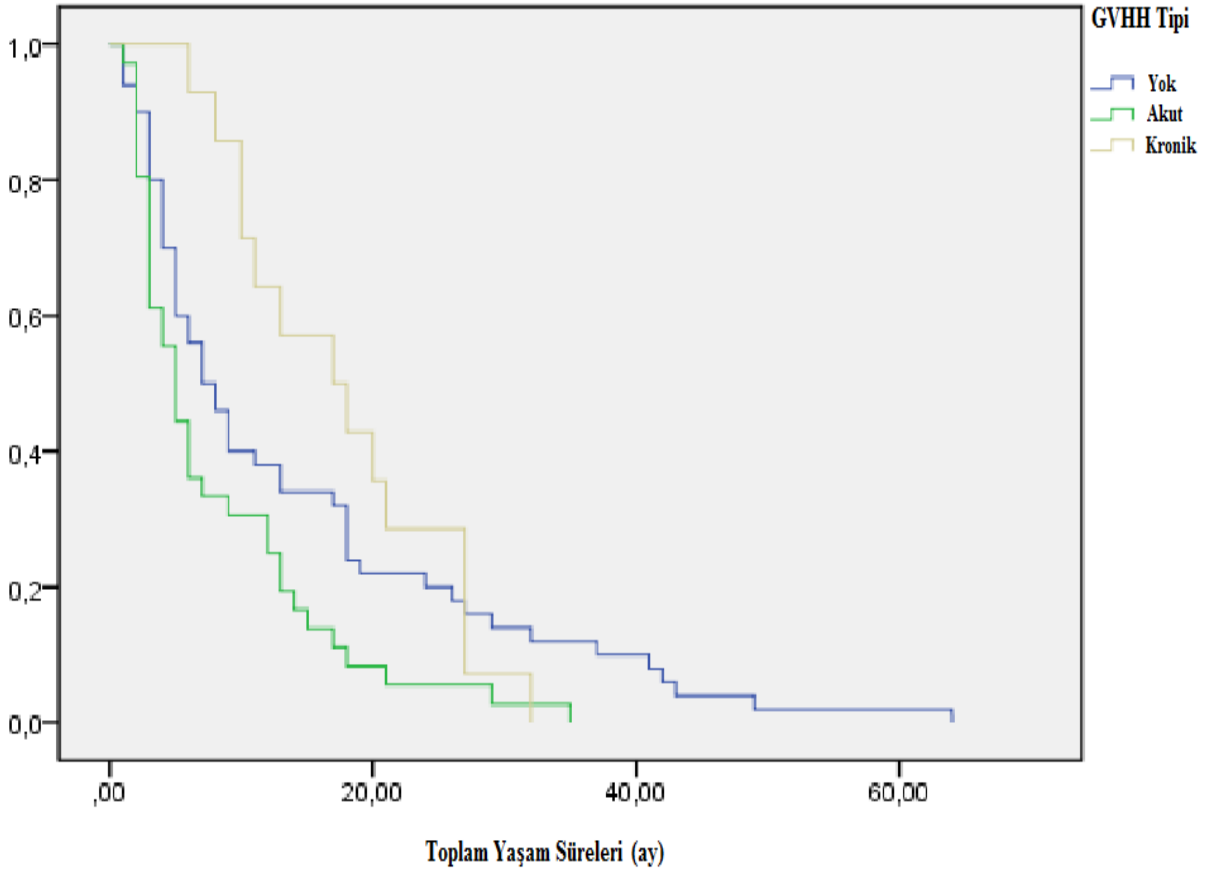


Şekil 13. Akut GVHH Derecesine Göre Sağkalım Grafiği

Allo-HKHN olan hastaların tanılarına göre GVHH tipi ile sağkalım süreleri arasındaki ilişki değerlendirildiğinde AML tanılı hastaların GVHH tipi ile sağkalım sürelerinin anlamlı olarak değiştiği saptandı ($p=0,009$) ve Şekil 14'deki sağkalım grafiğinde gösterildi. Diğer tanıları değerlendirildiğinde GVHH tipi ile sağkalım süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı ($p>0,05$).

Hastaların tanılarına göre GVHH derecesi ile sağkalım süreleri değerlendirildiğinde anlamlı fark bulunamadı ($p>0,05$).

AML Tanılı Hastaların GVHH Tipine Göre Sağ Kalım Grafiği



Şekil 14. AML Tanılı Hastaların GVHH Tipi ile Sağkalım Grafiği

Allo-HKHN olan hastaların ölüm nedenleri incelendiğinde; Enfeksiyon (%68,36) (sepsis, pnömoni) en sık rastlanan ölüm nedeni olarak saptandı. Relaps (%19,38) en sık rastlanan diğer ölüm nedeni olarak görüldü. GVHH nedeniyle ölen hastaların ise %3,06 olduğu saptandı.

GVHH'den etkilenen organlara bakıldığında; deri, en sık etkilenen (%71,5) organ olarak saptandı. GİS'in, en sık etkilenen ikinci organ (%37,5) ve karaciğerin GVHH'de en çok etkilenen üçüncü organ (%34,09) olduğu görüldü. Akut GVHH hastalarında deri (%70,76) yine en sık etkilenen organ olarak saptandı. GİS (%50,76) ikinci en sık etkilenen organ ve karaciğer (%24,61) üçüncü en sık etkilenen organ olarak görüldü. Kronik GVHH'de deri (%73,91) en sık etkilenen organ idi. Karaciğer (%56,52) en çok etkilenen ikinci organ idi. GİS (%4,34) üçüncü en sık etkilenen organ olarak saptandı.

5. TARTIŞMA

HKHN, malign ve malign olmayan hematolojik hastalıkların tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Özellikle birçok hematolojik hastalık için kür şansı sağlayan tek tedavi yöntemidir. HKHN, tedavi edici bu özelliğinin yanında ciddi oranda mortalite ve morbiditeye neden olan çeşitli komplikasyonlara da neden olmaktadır. Özellikle Allo-HKHN sonrasında görülen en önemli komplikasyonlardan biri GVHH'dir.

Mevcut çalışmanın amacı da Adnan Menderes Üniversite Hastanesi ve Özel Kent Hastanesi Erişkin Kemik İliği Nakil Merkezlerinde, Allo-HKHN yapılan hastalarda GVHH'nin görülme sıklığını, mortalite ve morbidite üzerine etkisini, aGVHH ve krGVHH gelişiminde ki risk faktörlerinin belirlenmesini, profilakside kullanılan ilaçların GVHH gelişimi üzerine etkisini araştırmaktır.

Allo-HKHN yapılan hastalarda aGVHH ve krGVHH'yi retrospektif olarak değerlendirdiğimiz bu çalışmada yeterli dosya verilerine ulaşılan 162 hasta çalışmaya alındı. Daha önce yapılan çalışmalara bakıldığında hasta sayımız özellikle Türkiye'de yapılan çalışmalar içinde yeterli sayıya sahipti.

Erciyes Üniversitesi'nin 184 hasta ile yapmış oldukları "Allojenik Nakil Yapılan Hastalarda Sağkalım Üzerine Etkisi Olan Faktörler" isimli çalışmada yaş ortalaması 28,9 yıl idi (Sahin ve ark, 2012). Arora ve arkadaşlarının 2015'de yapmış oldukları çok merkezli çalışmada yaş ortalaması 53,7 yıl idi. İngiltere'de DLI yapılmış 68 hastada GVHH oranlarının araştırıldığı çok merkezli çalışmada yaş ortalaması 55 yıl idi (Scarisbrick ve ark, 2015). Bizim çalışmamızda ise yaş ortalaması 51,0 yıl idi. Çalışmanın yaş ortalaması literatür ortalamasının üst sınırındaydı ve Allo-HKHN yapılan hastaların cinsiyeti %56,8 ile erkek ağırlıktaydı.

Değerlendirilen çalışmalarda Allo-HKHN yapılan hastaların çoğunluğunu akut lösemili hastalar oluşturmaktaydı. Bunun nedeni, Allo-HKHN'nin akut lösemi hastalarında kür vaat eden en etkin tedavi seçeneği olmasından kaynaklanmaktadır. Özellikle eski tarihli çalışmaların çoğunda tanı açısından ilk üç sırayı AML, ALL ve KML hastaları alırken, bizim çalışmamızda ilk üç sırayı AML, ALL ve NHL almaktaydı. Eski çalışmalara göre KML hastalarının nakil sayılarındaki azalmanın nedeni, KML tedavisinde tirozin kinaz inhibitörlerinin sıklıkla kullanılmasıdır.

Yapılan çalışmalarda Allo-HKHN sonrası GVHH görülme sıklığının %30-%70 oranında değiştiği bildirilmiştir (Moreno ve ark, 2019). Erciyes Üniversitesi'nin 2012'deki çalışmasında

hastaların %56'sında GVHH görülmüş (Şahin ve ark, 2012). 2015 yılında İngiltere'de yapılan çalışmada %71 oranında GVHH görülürken, bizim çalışmamızda da GVHH görülme oranı %54,3 ile literatürle uyumlu idi. Geçmiş literatürler tarandığında GVHH gelişen hastaların çoğunluğunun aGVHH olduğu görülürken, son yıllarda yapılan çok merkezli çalışmalarda ve Erciyes Üniversitesi'nin çalışmasında krGVHH hakimdi (Arai ve ark, 2015). Mevcut çalışmamızda ise GVHH gelişen hastaların çoğunluğunu aGVHH hastaları oluşturmaktaydı. Akut GVHH hastalarının çoğunluğu literatürle uyumlu olarak Grade I-II (%63,1) idi. GVHH ile sağkalım arasındaki ilişki değerlendirildiğinde GVHH varlığı ile rakamsal olarak daha iyi sağkalım süresi olmakla birlikte, aralarındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı değildi. Literatür taramalarında da GVHH varlığı ve yokluğunun sağkalım ile istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görülmüştür (Scarbrick ve ark, 2015). GVHH tanısı alan hastaların sağkalım sürelerinin daha uzun olması GVL etkisinden kaynaklanabilir. Aralarındaki ilişkinin anlamlı olmaması GVHH tanısının erken konulması, profilakside kullanılan ilaçlar ve uygun GVHH tedavi yaklaşımları olabilir. Akut GVHH dereceleri ile sağkalım süreleri ise literatürle uyumlu olarak bizim çalışmamızda da istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,022$). Akut GVHH derecesi arttıkça sağkalım sürelerinin azaldığı görüldü. Mevcut çalışmamızda GVHH tipi ile sağkalım süreleri arasında da literatürle uyumlu olarak istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki bulundu ($p=0,001$). Akut GVHH tanısı alan hastaların yaşam süreleri krGVHH tanılı hastalara oranla daha kısa iken, krGVHH tanısı alan hastaların sağkalım süreleri hem GVHH tanısı almayan hem de aGVHH tanılı hastalara oranla daha uzundu.

Allo-HKHN öncesi kullanılan hazırlama rejimi yoğunluğuna bakıldığında mevcut çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak çoğunlukla myeloablative rejimler kullanılmaktaydı. 2012 yılında yayınlanan Erciyes Üniversitesi'ne ait çalışmada hastalara %66,9 myeloablative rejim kullanılırken, bizim çalışmamızda bu oran %55,6 idi. Aradaki fark ise iki çalışmadaki Allo-HKHN olan hastaların yaş ortalamalarının farklı olmasından kaynaklanabilir. Tüm çalışmalarda olduğu gibi mevcut çalışmamızda da en sık kullanılan hazırlama rejimi BU-CY rejimiydi. Hazırlama rejim yoğunluğu ile GVHH gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki yoktu.

Mevcut çalışmamızda Allo-HKHN yapılan hastaların %70,9'u HLA tam uyumlu vericiden nakil olmaktadır. HLA 1 antijen uyumsuz vericiden yapılan nakil oranı ise %28,4 idi. Tüm nakiller içerisinde sadece 2 nakil haploidentik idi. Çalışmamızda HLA uyum oranı ile GVHH arasında anlamlı bir ilişki izlenmemiştir. Vericilerin akraba ya da akraba dışı olmasının da GVHH ile arasında anlamlı bir ilişki olmadığı mevcut çalışmamızda gösterilmiştir.

Haploidentik naklin sayıca az olması GVHH gelişimi açısından sağlıklı bir değerlendirme yapmamıza engel olmuştur.

CMV seropozitifliği Allo-HKHN'nin başarısını etkileyen önemli faktörlerden biridir. Mevcut çalışmamızda 142 verici (%87,7) CMV pozitif, 20 verici (%12,3) CMV negatif idi. Hastaların ve vericilerin CMV durumu ile GVHH arasında anlamlı bir ilişki izlenmedi. Hastalarımızın 148'inde (%91,4) CMV-Reaktivasyonu negatif, 14'ünde (%8,6) ise pozitifdi. CMV-Reaktivasyonu pozitif olan 14 hastadan 9'unda (%64,3) aGVHH, 4'ünde (%28,6) ise krGVHH bulgusu vardı. Sadece 1 hastada (%7,1) GVHH bulgusuna rastlanılmadı. Allo-HKHN sonrası yaşam kalitesi, nakil başarısı ve GVHH'yi etkileyen önemli faktörlerden biri olan CMV-Reaktivasyonu ile GVHH arasında güçlü bir ilişki olduğu çalışmamızda gösterildi (p=0,009).

Geçmiş literatür taramalarında Allo-HKHN sonrası ölüm nedenlerine bakıldığında relaps en sık karşılaşılan ölüm nedeni olarak görülürken, bizim çalışmamızda enfeksiyon (%68,36) (sepsis, pnömoni) en sık rastlanan ölüm nedeni idi. Relaps (%19,38) en sık rastlanan ikinci ölüm nedeni olarak görüldü. GVHH nedeniyle ölen hastalar ise %3,06 idi. Mevcut çalışmada en sık mortalite nedeninin enfeksiyon olduğu göz önüne alındığında nütropenik dönemin mümkün olduğunca kısa tutulması, özellikle bu süreçte hijyen açısından daha dikkatli olunması, profilaksi ve tedavide kullanılan antibiyotiklerin yeniden değerlendirilmesi bu tablonun azalmasına katkıda bulunacaktır.

Mevcut çalışmamızda genel sağkalım oranı literatür bilgilerinden farklı olarak %39,5 idi. 1 yıllık sağkalım oranı %47,15 idi. 2 yıllık sağkalım oranı ise %18,69 idi. 2012 yılında Erciyes Üniversitesi'nde yayınlanan çalışmada 1 ve 2 yıllık sağkalım oranları %63,9 ve %55,9 idi. Erciyes Üniversitesi'ndeki çalışmada yaş ortalaması 28,9 yıl iken, bizim çalışmamızda yaş ortalamasının 51,0 yıl olması bu farkın oluşmasının nedenlerinden biridir. Ayrıca mevcut çalışmamızda enfeksiyon oranının yüksek olması genel sağkalım ile 1 ve 2 yıllık sağkalım oranlarını ciddi şekilde düşürmüştür. Özellikle taburculuk sonrası hastaların yaşadıkları ortamlar göz önünde bulundurularak hijyen eğitimlerinin daha etkin verilmesi ve hastalarla birlikte hasta yakınlarının da bilinçlendirilmesi bu tablonun azalmasına katkıda bulunacaktır.

Tüm çalışmalar değerlendirildiğinde mevcut çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak GVHH'de en sık etkilenen organ deri (%71,5) idi. GİS, en sık etkilenen ikinci organ (%37,5) ve karaciğer GVHH'de en çok etkilenen üçüncü organ (%34,09) idi. Çalışmamızda aGVHH'de en sık etkilenen organın deri (%70,76) olduğu görüldü. En sık etkilenen ikinci organ ise GİS (%50,76) idi. Karaciğer (%24,61) ise üçüncü en sık etkilenen organ olarak saptandı. Kronik GVHH'de de deri (%73,91) yine en sık etkilenen organ olurken, karaciğer (%56,52) en çok

etkilenen ikinci organ olarak görüldü. GİS'in etkilenme oranı ise %4,34 idi. GVHH'de etkilenen organlar tüm çalışmalarda incelendiğinde, en sık tutulum gösteren organın deri olduğu, diğerlerinin ise karaciğer ve GİS olduğu mevcut çalışmamızda da gösterilmiştir.



6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Çalışmamızda da gösterildiği gibi Allo-HKHN sonrası görülen en önemli komplikasyonlardan biri olan GVHH, tüm gelişmelere rağmen hem mortalite hem de morbidite açısından son derece önemli bir orana sahiptir. Mevcut çalışmamızda;

- Allo-HKHN yapılmış 162 hasta retrospektif olarak değerlendirildi.
- Allo-HKHN yapılan hastalarda GVHH görülme oranı %54,3 idi. GVHH görülen hastaların çoğunluğu aGVHH idi.
- Akut GVHH hastalarının yarısından fazlası Grade I-II' idi.
- En sık Allo-HKHN yapılan hastalıklar AML, ALL ve NHL idi.
- En sık kullanılan hazırlama rejim yoğunluğu myeloablatif rejim idi. Kullanılan hazırlama rejimi yoğunluğu ile GVHH arasında anlamlı bir ilişki yoktu ($p=0,469$).
- Hazırlama rejiminde en sık kullanılan kemoterapiler BU-CY ve BU-FLU idi. Kullanılan kemoterapi tipi ile GVHH arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki yoktu ($p>0,05$).
- Hasta ve vericilerin cinsiyeti ile GVHH arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki yoktu ($p=0,543$).
- Hastaların yaşı ile GVHH arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki yoktu ($p>0,05$).
- Yapılan nakillerin çoğunluğu HLA tam uyumlu ve akraba vericiden idi. HLA doku uyumu ile GVHH arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki yoktu ($p=0,429$).
- Yapılan nakillerin yaklaşık yarısında kan grubu uyumu vardı. Kan grubu uyumsuzluğunun GVHH ile arasında istatistiki olarak anlam yoktu ($p=0,916$).
- Hastaların çoğunluğunda CMV pozitif idi. CMV durumu ile GVHH arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki yoktu ($p=0,287$).
- Hastaların çoğunluğunda nakil sonrası CMV-Reaktivasyonu negatifti. CMV-Reaktivasyonu pozitif olan hastaların yarısından fazlası aGVHH idi. CMV-Reaktivasyonu pozitif olan hastaların ile GVHH tipi arasında istatistiki olarak anlamlı bir ilişki vardı ($p=0,009$).
- GVHH tipi ile sağkalım süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki vardı ($p=0,001$). Kronik GVHH'li hastaların yaşam süresi uzunken, aGVHH'li hastaların daha az yaşadığı saptandı.

- Akut GVHH derecesi ile hastaların sağkalım süreleri arasında anlamlı bir ilişki vardı ($p=0,0022$). Akut GVHH derecesi arttıkça hastaların yaşam süreleri kısalmaktaydı.
- AML tanılı hastaların GVHH tipi ile sağkalım süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki vardı ($p=0,009$). GVHH bulgusu olan AML tanılı hastaların yaşam süreleri daha kısaydı. Diğer tanılar ile GVHH arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki yoktu.
- Hem aGVHH'de hem de krGVHH'de en sık etkilenen organ deri idi.
- GİS aGVHH'de en sık etkilenen ikinci organ iken, krGVHH'de daha az oranda etkilendiği görüldü.
- Karaciğer aGVHH'de en sık etkilenen üçüncü organ olurken, krGVHH'de en sık etkilenen ikinci organ idi.
- Allo-HKHN sonrasında en sık karşılaşılan ölüm nedeni enfeksiyon (sepsis, pnömoni) idi. Relaps en sık karşılaşılan ikinci ölüm nedeni idi.
- GVHH'den ölen hastaların oranı %3,06 idi.

Hem aGVHH hem de krGVHH'de birinci basamak tedavi steroidlerdir. Steroide dirençli hastalarda ise özellikle ECP ve MSC tedavileri GVHH'yi düzeltmeye yönelik tedavilerdir. Bunun yanında sitokinlerin GVHH'deki rolü vazgeçilmezdir. Hedef sitokinlere yönelik çeşitli terapötik müdahaleler GVHH'nin iyileştirilmesinde ümit verici sonuçlar göstermiştir. Bağırsak kök hücrelerinin ve Paneth hücrelerinin korunmasına yönelik çalışmalarda en önemli enfeksiyon nedenlerinden biri olan GİS GVHH için hayati önem taşımaktadır (Pelaseyed ve ark, 2014). Treg ve Breg hücrelerinin kullanımına yönelik tedavilerde GVHH'nin iyileştirilmesi konusunda son derece önemli çalışmalardır (Brunstein ve ark, 2016). Transkripsiyon faktörlerinin ve sinyal yollarının daha iyi anlaşılması ve GVHH ile arasındaki ilişkinin ortaya konulmasıyla GVHH'nin tedavisinde çok daha etkin müdahaleler yapılmasına olanak sağlayacaktır. Özellikle JAK-STAT sinyal yollarının inhibisyonu ile ilgili çalışmalar heyecan vericidir (Perner ve ark, 2016). Bu çalışmaların geliştirilmesine ihtiyaç vardır. Çalışmamızda da gösterildiği üzere Allo-HKHN sonrasında enfeksiyon en önemli mortalite sebeplerinden biridir. Hem hastaların hem de hasta yakınlarının nakil sonrasında yaşam ve hijyen hakkında daha fazla bilgilendirilmeleri nakil başarısı ve sağkalım açısından son derece önemlidir.

KAYNAKLAR

Akpek G. Kronik graft versus host hastalığı: Yeni tanımlama ve sınıflama kriterleri. Türk Hematoloji Derneği 9. Mezuniyet Sonrası Eğitim Kurs Kitabı, 2006, 54-61.

Alexander W, Filipowicz. EBMT Handbook - Hematopoietic Stem Cell Transplantation (6th Edition) Biological Properties of Hematopoietic Stem Cell, European School of Hematology, 2013, 61-80.

Allen RD, Staley TA, Sidman CL. Differential cytokine expression in acute and chronic murine graft-versus-host disease. *Eur Journal of Immunol* 1993, 23(2), 333-337.

Apperley J, Carreras E, Gluckman E, Masszi T. ESH-EBMT Handbook on Hematopoietic Stem Cell Transplantation. Paris, European School of Haematology, 2012.

Arai S, Arora M, Wans T. Increasing Incidence of Chronic Graft-Versus-Host Disease in Allogeneic Transplantation: A Report From The Center International Blood and Marrow Transplant Research. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 2015, 21(2), 266-74.

Arora M, Cutler CS, Jagasia MH. Late Acute and Chronic Graft-versus-Host Disease after Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 2016, 22(3), 449-455.

Atila T, Gulcan A, Ahmet Onur D. Hematopoietic Stem Cell Transplantation and its History. *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi (Archives Medical Review Journal)* 2014, 23(1), 1-7.

Bacigalupo A, Ballen K, Rizzo D, Giralt S, Lazarus H, Ho V. Defining the intensity of conditioning regimens: working definitions. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 2009, 15(12), 1628–1633.

Betts BC, Abdel-Wahab O, Curran SA. Janus kinase-2 inhibition induces durable tolerance to alloantigen by human dendritic cell-stimulated T cells yet preserves immunity to recall antigen. *Blood* 2011, 118(19), 5330–5339.

Bhushan V, Collins RH. Jr. Chronic graft-versus-host disease. *The Journal of the American Medical Association* 2003, 290(19), 2599–603.

BK Kim, KW Chung, HS Sun. Liver Disease During The First Post-Transplant Year In Bone Marrow Transplantation Recipients: Retrospective Study. *Bone Marrow Transplantation* 2000, 26(2), 193-97.

Boyiadsiz M, Arora M, Klein JP. Impact of Chronic Graft-Versus-Host Disease on Late Relapse and Survival on 7489 Patients After Myeloablative Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation for Leukemia. *Clinical Cancer Research* 2015, 21(9), 2020-28.

Brunstein CG, Miller JS, McKenna DH. Umbilical cord blood-derived T regulatory cells to prevent GVHD: kinetics, toxicity profile, and clinical effect. *Blood* 2016, 127(8), 1044–1051.

Budde H, Papert S, Reichardt HM, Jarry H, Riggert J, Legler TJ. An alternative for extracorporeal photopheresis: 8-methoxypsoralen and UVA-treated leucocytes from allogeneic donors improve graft-versus-host disease in mice. *Vox Sanguinis* 2018 Nov, 113(8), 803-810.

Campbell RD, Trowsdale J: Map of the human MHC. *Immunology Today* 1993, 14(7), 349-352.

Cantoni N, Hirsch HH, Khanna N. Evidence for a bidirectional relationship between cytomegalovirus replication and acute graft versus host disease. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 2010, 16(9), 1309-1314.

Castilla-Llorente C, Martin PJ, McDonald GB. Prognostic factors and outcomes of severe gastrointestinal GVHD after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplantation* 2014, 49(7), 966–971.

Chen SH, Wang TF, Yang KL. Hematopoietic stem cell donation. *International Journal of Hematology* 2013, 97(4), 446-55.

Choi J, Ziga ED, Ritchey J. IFN γ R signaling mediates alloreactive T-cell trafficking and GVHD. *Blood* 2012, 120(19), 4093–4103.

Choi SW, Reddy P. Current and emerging strategies for the prevention of graft-versus-host disease. *Nature Reviews Clinical Oncology* 2014, 11(9), 536-547.

Couriel D, Caldera H, Champlin R, Komaduri K. Acute graft-versus-host disease: pathophysiology, clinical manifestations, and management. *Cancer* 2004, 101(9), 1936-1946.

David Valcarcel, Jorge Sierra, Tao Wang, Fangyu Kan, Vikas Gupta, Gregory A. Hale, David I. Marks, Philip L. McCarthy, Machteld Oudshoorn, Effie W. Petersdorf, Olle Ringden, Michelle Setterholm, Stephen R. Spellman, Edmund K. Waller, James L. Gajewski, Susana R. Marino, David Senitzer, Stephanie J. Lee. One-Antigen Mismatched Related versus HLA-Matched Unrelated Donor Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Adults with Acute Leukemia: Center for International Blood and Marrow Transplant Research Results in the Era of Molecular HLA Typing. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 2011, 17(5), 640-648.

Deeg HJ. How I treat refractory acute GVHD. *Blood* 2007, 109(10), 4119–4126.

Dudakov JA, Hanash AM, and van den Brink MR. Interleukin-22: immunobiology and pathology. *Annual Review of Immunology* 2015, 33, 747–785.

Eapen M, Logan BR, Appelbaum FR. Long-Term Survival after Transplantation of Unrelated Donor Peripheral Blood or Bone Marrow Hematopoietic Cells for Hematologic Malignancy. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 2015, 21(1), 55-9.

El-Jawahri A, Li S, Antin JH. Improved treatment-related mortality and overall survival of patients with grade IV acute GVHD in the modern years. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 2016, 22(5), 910–918.

Eriguchi Y, Takashima S, Oka H. Graft-versus-host disease disrupts intestinal microbial ecology by inhibiting Paneth cell production of alpha-defensins. *Blood* 2012, 120(1), 223–231.

Ferrara J, Levine J, Reddy P, Holler E. Graft-versus-host disease. *Lancet* 2009, 373(9674), 1550-1561.

Ferrara JL, Reddy P. Pathophysiology of graft-versus-host disease. *Seminars in Hematology* 2006 Jan, 43(1), 3-10.

Filipovich A, Weisdorf D, Pavletic S, Socie G, Wingard J, Lee S, Martin P, Chien J, Przepiorka A, Couriel D, Cowen EW, Dinndorf P, Farrell A, Hartzman R, Henslee-Downey J, Jacobsohn D, McDonald G, Mittleman B, Rizzo JD, Robinson M, Schubert M, Schultz K, Shulman H, Turner M, Vogelsang G, Flowers ME. 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* 2005, 11(12), 945-956.

Flowers M, Inamoto Y, Carpenter P, Lee S, Kiem H, Petersdorf EW, Pereira SE, Nash RA, Mielcarek M, Ferro ML, Warren EH, Sanders JE, Storb RF, Appelbaum FR, Storer BE, Martin PJ. Comparative analysis of risk factors for acute graft-versus-host disease and for chronic graft-versus-host disease according to National Institutes of Health consensus criteria. *Blood* 2011, 117(11), 3214-3219.

Gandelman JS, Zic J, Dewan AK, Lee SJ, Flowers M, Cutler C, Pidala J, Chen H, Jagasia MH, Tkaczyk ER. The Anatomic Distribution of Skin Involvement in Patients with Incident Chronic Graft-versus-Host Disease. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 2019 Feb, 25(2), 279-286.

Garlisi CG, Pennline KJ, Smith SR. Cytokine gene expression in mice undergoing chronic graft-versus-host disease. *Molecular Immunology* 1993, 30(7), 669-677.

Glucksberg H, Storb R, Fefer A. Clinical Manifestations of Graft-Versus Host Disease in Human Recipients of Marrow From HLA-Matched Sibling Donors. *Transplantation* 1974 Oct, 18(4), 295-30.

Graze PR, Gale RP. Chronic graft versus host disease: a syndrome of disordered immunity. *The American Journal of Medicine* 1979, 66(4), 611-620.

Gurman G, Kahveci G, Akan HI, İlhan O, Koç H, Beksac M. Allogeneic Peripheral Blood Stem Cell Transplantation as A Second Transplant For Severe Aplastic Anemia. *Bone Marrow Transplantation* 1995, 15(3), 4850-4860.

Hahn T, McCarthy PL, Hassebroek A. Significant improvement in survival after allogeneic hematopoietic cell transplantation during a period of significantly increased use, older recipient age, and use of unrelated donors. *Journal of Clinical Oncology* 2013, 31(19), 2437–2449.

Hanash AM, Dudakov JA, Hua G. Interleukin-22 protects intestinal stem cells from immune-mediated tissue damage and regulates sensitivity to graft versus host disease. *Immunity* 2012, 37(2), 339–350.

Harris AC, Ferrara JL, Levine JE. Advances in predicting acute GVHD. *British Journal of Haematology* 2013 Feb, 160(3), 288-302.

Häusermann P, Walter RB, Halter J. Cutaneous graft-versus-host disease: a guide for the dermatologist. *Dermatology* 2008, 216(4), 287-304.

Hill GR, Ferrara JL. The primacy of the gastrointestinal tract as a target organ of acute graft-versus-host disease: rationale for the use of cytokine shields in allogeneic bone marrow transplantation. *Blood* 2000, 95(9), 2754-2759.

Heine A, Held SA, Daecke SN. The JAK-inhibitor ruxolitinib impairs dendritic cell function in vitro and in vivo. *Blood* 2013, 122(7), 1192–1202.

Hoffman R, Benz E, Shattil S, Furie B, Cohen H, Silberstein L, editors, Hematopoietic Stem cell transplantation. In: *Hematology Basic Principles and Practice* 3rd edition, New York: Churchill Livingstone, 2005, 1551-1569.

Horwitz ME, Sullivan KM. Chronic graft-versus-host disease. *Blood Reviews* 2006, 20(1), 15–27.

Hows J, Bradley BA, Gore S. Prospective Evaluation of Unrelated Donor Bone Marrow Transplantation. *Bone Marrow Transplantation* 1993, 12(4), 371-380.

Jagasia M, Arora M, Flowers ME, Chao NJ, McCarthy PL, Cutler CS, Urbano-Ispizua A, Pavletic SZ, Haagenson MD, Zhang MJ, Antin JH, Bolwell BJ, Bredeson C, Cahn JY, Cairo M, Gale RP, Gupta V, Lee SJ, Litzow M, Weisdorf DJ, Horowitz MM, Hahn T. Risk factors for acute GVHD and survival after hematopoietic cell transplantation. *Blood* 2012 Jan 05, 119(1), 296-307.

Jagasia MH, Greinix HT, Arora M. National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: I. The 2014 Diagnosis and Staging Working Group report. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 2015, 21(3), 389-401.

Jethava YS, Sica S, Savani B, Socola F, Jagasia M, Mohty M, Nagler A, Bacigalupo A. Conditioning regimens for allogeneic hematopoietic stem cell transplants in acute myeloid leukemia. *Bone Marrow Transplantation* 2017, 52(11), 1504-1511.

Jiang Y, Jahagirdar BN, Reinhardt RL. Pluripotency of mesenchymal stem cells derived from adult marrow. *Nature* 2002, 418(6893), 41–49.

Kekre N, Antin JH. Emerging drugs for graft-versus-host disease. *Expert Opinion on Emerging Drugs* 2016, 21(2), 209–218.

Khoder A, Sarvaria A, Alsuliman A. Regulatory B cells are enriched within the IgM memory and transitional subsets in healthy donors but are deficient in chronic GVHD. *Blood* 2014, 124(13), 2034–2045.

Khoury HJ, Wang T, Hemmer MT. Improved survival after acute graft-versus-host disease diagnosis in the modern era. *Haematologica* 2017, 102(5), 958-966.

Koc H, Gurman G, Arslan O, Ozcan M, Dilek I, Akan H, Ilhan O, Konuk N, Beksac M, Uysal A. Allogeneic peripheral blood stem cell transplantation: is there an increased risk of graft vs host disease in leukemia patients? *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 1997 Oct, 9(5), 371-376.

Koca E, Akpek G. Graft versus host hastalığı ve tedavi yöntemleri. *Türkiye Klinikleri International Journal of Medical Sciences* 2006, 2, 23-32.

Koyama M, Kuns RD, Olver SD. Recipient nonhematopoietic antigen-presenting cells are sufficient to induce lethal acute graft-versus-host disease. *Nature Medicine* 2011, 18(1), 135–142.

Körbling M, Freireich EJ. Twenty-five Years of Peripheral Blood Stem Cell Transplantation. *Blood* 2011, 117(24), 6411-6416.

Kumari R, Palaniyandi S, Hildebrandt GC. Microbiome: An Emerging New Frontier in Graft-Versus-Host Disease. *American Journal of Digestive Diseases* 2019 Mar, 64(3), 669-677.

Lee SJ, Vogelsang G, Flowers ME. Chronic graft-versus-host disease. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 2003 Apr, 9(4), 215-233.

Lee S, Klein J, Barrett A, Ringden O, Antin J, Cahn J, Carabasi MH, Gale RP, Giralt S, Hale GA, Ilhan O, McCarthy PL, Socie G, Verdonck LF, Weisdorf DJ, Horowitz MM. Severity of chronic graft-versus-host disease: association with treatment related mortality and relapse. *Blood* 2002, 100(2), 406-414.

Levine JE, Logan B, Wu J. Graft-versus-host disease treatment: predictors of survival. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 2010, 16(12), 1693–1699.

MacMillan ML, DeFor TE, Weisdorf DJ. What predicts high risk acute graft-versus-host disease (GVHD) at onset? : identification of those at highest risk by a novel acute GVHD risk score. *British Journal of Haematology* 2012, 157(6), 732–741.

MacMillan ML, Robin M, Harris AC. A refined risk score for acute graft-versus-host disease that predicts response to initial therapy, survival, and transplant-related mortality. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 2015, 21(4), 761–767.

MacMillan ML, Weisdorf DJ, Wagner JE. 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* 2002, 8(7), 387-394.

Magenau J, Runaas L, Reddy P. Advances in understanding the pathogenesis of graft-versus-host disease. *British Journal of Haematology* 2016, 173(2), 190–205.

Martin PJ, Rizzo JD, Wingard JR, Ballen K, Curtin PT, Cutler C. First-and second-line systemic treatment of acute graft-versus-host disease: recommendations of the American Society of Blood and Marrow Transplantation. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 2012, 18(8), 1150-63.

Matte CC, Liu J, Cormier J. Donor APCs are required for maximal GVHD but not for GVL. *Nature Medicine* 2004, 10(9), 987–992.

McCarthy NJ, Bishop MR. Nonmyeloablative Allogeneic Stem Cell Transplantation: Early Promise and Limitations. *The Oncologist* 2000, 5(6), 487-96.

Mensen A, Johrens K, Anagnostopoulos I, Demski S, Oey M, Stroux A. T-cell infiltration of the human bone marrow during acute GvHD is associated with impaired B-cell reconstitution and function after allogeneic-HSCT. *Blood* 2014, 124(6), 963-972.

Metan G, Pala C, Kaynar L. Nightmare for Haematology Clinics: Extensively Drug-Resistant (XDR) *Acinetobacter Baumannii*. *Infez Med*, 2014, 22(4), 277-282.

Mohty M, Malard F, Abecassis M, Aerts E, Alaskar AS, Aljurf M. Revised diagnosis and severity criteria for sinusoidal obstruction syndrome/venoocclusive disease in adult patients: a new classification from the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *Bone Marrow Transplantation* 2016, 51(7), 906-912.

Moreno DF, Cid J. Enfermedad del injerto el receptor. *Medicina Clinica (Barc)* 2019, 152(1), 22-28.

Nossal GJ: Negative selection of lymphocytes. *Cell* 1994, 76(2), 229-239.

Olsson R, Remberger M, Schaffer M, Berggren DM, Svahn BM, Mattsson J. Graft failure in the modern era of allogeneic hematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplantation* 2013, 48(4), 537-543.

Ozdogan O, Ratip S, Al Ahdab Y. Causes and Risk Factors For Liver Injury Following Bone Marrow Transplantation. *Journal of Clinical Gastroenterology* 2003, 36(5), 421-426.

Paczesny S, Hanauer D, Sun Y. New perspectives on the biology of acute GVHD. *Bone Marrow Transplantation* 2010, 45(1), 1–11.

Pasquini MC, Wang Z. Current use and outcome of hematopoietic stem cell transplantation: CIBMTR summary slides. 2011.

Pavletic S, Vogelsang G. National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: preface to the series. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 2005, 11(12), 943-944.

Pelaseyed T, Bergstrom JH, Gustafsson JK. The mucus and mucins of the goblet cells and enterocytes provide the first defense line of the gastrointestinal tract and interact with the immune system. *Immunological Reviews* 2014, 260(1), 8–20.

Perner F, Schnoder TM, Ranjan S. Specificity of JAK-kinase inhibition determines impact on human and murine T-cell function. *Leukemia* 2016, 30(4), 991–995.

Pidala J, Anasetti C. Glucocorticoid-refractory acute graft-versus-host disease. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 2010, 16(11), 1504–1518.

Pierelli L, Perseghin P, Marchetti M, Accorsi P, Fanin R, Messina C. Best practice for peripheral blood progenitor cell mobilization and collection in adults and children: results of a Societa Italiana Di Emaferesi e Manipolazione Cellulare (SIDEM) and Gruppo Italiano Trapianto Midollo Osseo (GITMO) consensus process. *Transfusion* 2012, 52(4), 893-905.

Pinana JL, Perez A, Montoro J, Gimenez E, Dolores Gomez M, Lorenzo I. Clinical effectiveness of influenza vaccination after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a cross-sectional prospective observational study. *Clinical Infectious Diseases* 2019, 68(11), 1894-1903.

Radujkovic A, Dai H, Kordelas L, Beelen D, Rachakonda SP, Müller-Tidow C, Kumar R, Dreger P, Luft T. Asymmetric dimethylarginine serum levels are associated with early mortality after allogeneic stem cell transplantation. *Haematologica* 2019 Apr, 104(4), 827-834.

Rizk M, Monaghan M, Shorr R. Heterogeneity in studies of mesenchymal stromal cells to treat or prevent graft-versus-host disease: a scoping review of the evidence. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 2016, 22(8), 1416–1423.

Rizzo JD, Wingard JR, Tichelli A, Lee SJ, Van Lint MT, Burns LJ. Recommended screening and preventive practices for long-term survivors after hematopoietic cell transplantation: joint recommendations of the European Group for Blood and Marrow Transplantation, the Center for International Blood and Marrow Transplant Research, and the American Society of Blood and Marrow Transplantation. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 2006, 12(2), 138-151.

Rus V, Svetic A, Nguyen P. Kinetics of Th 1 and Th 2 cytokine production during the early course of acute and chronic murine graft-versus-host disease. Regulatory role of donor CD8+ T cells. *Journal of Immunology* 1995, 155(5), 2396-2406.

Sahin C, Kaynar L, Kurnaz F. Allojenik Hematopoitik Kök Hücre Nakli Yapılan Hastalarda Sağkalım Üzerine Etkisi Olan Faktörlerin Değerlendirilmesi. *Erciyes Medical Journal* 2012, 34(4), 178-183.

Schaffer JV. The changing face of graft-versus-host disease. *Seminars in Cutaneous Medicine and Surgery* 2006, 25(4), 190-200.

Scarisbrick J, Dignan F, Tulpule S. A multicentre UK study of GVHD following DLI: Rates of GVHD are high but mortality from GVHD is infrequent. *Bone Marrow Transplant* 2015, 50(1), 62–67.

Seyhun Y, Kekik C, Karahan G, Oguz S.F, Carin N.M. HLA-A, B, Antijenlerinin Serolojik Yöntemle Tespit Edilememesi ve Moleküler Yöntemlerin Kullanımı. *Gaziantep Tıp Dergisi* 2008, 14(1), 41-45.

Shulman HM, Sale GE, Lerner KG. Chronic cutaneous graft-versus-host disease in man. *The American Journal of Pathology* 1978, 91(3), 545-570.

Simonsen M. Graft-versus-host-reactions: the history that never was, and the way things happened to happen. *Immunological Reviews* 1985, 88, 5-23.

Sivgin S, Baldane S, Kaynar L. Pretransplant Serum Ferritin Level May Be A Predictive Marker For Outcomes In Patients Having Undergone Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Neoplasma* 2012, 59(2), 183-190.

Socie G. Chronic GVHD: a new risk score? *Blood* 2011, 117(24), 6408-6409.

Sorrer ML, Storer BE, Maloney DG. Outcomes After Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation With Nonmyeloablative or Myeloablative Conditioning Regimens for Treatment of Lymphoma and Chronic Lymphocytic Leukemia. *Blood* 2008, 111(1), 446-452.

Spoerl S, Mathew NR, Bscheider M. Activity of therapeutic JAK 1/2 blockade in graft-versus-host disease. *Blood* 2014, 123(24), 3832–3842.

Sullivan KM, Shulman HM, Storb R. Chronic graft-versus-host disease in 52 patients: adverse natural course and successful treatment with combination immunosuppression. *Blood* 1981, 57(2), 267-276.

Sunul H, Erguven N. Transfusion-associated graft-versus-host disease. *Transfusion and Apheresis Science* 2013 Oct, 49(2), 331-333.

Teshima T, Hill GR, Pan L. IL-11 separates graft-versus-leukemia effects from graft-versus-host disease after bone marrow transplantation. *Journal of Clinical Investigation* 1999, 104(3), 317–325.

Thomas ED. Bone marrow transplantation: a review. *Seminars in Hematology* 1999, 36(7), 95-103.

Tollemar J, Ringden O, Boström L. Variables Predicting Deep Fungal Infections In Bone Marrow Transplant Recipients. *Bone Marrow Transplantation* 1989, 4(6), 635-641.

Tuncer H, Rana N, Milani C. Gastrointestinal and Hepatic Complications of Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *World Journal of Gastroenterology* 2012, 18(16), 1851-1860.

Via CS. Kinetics of T cell activation in acute and chronic forms of murine graft-versus-host disease. *Journal of Immunology* 1991, 146(8), 2603-2609.

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.

Weisdorf D, Zhang MJ, Arora M. Graft-Versus-Host Disease Induced Graft-Versus-Leukemia Effect: Greater Impact on Relapse and Disease Free Survival After Reduced Intensity Conditioning. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 2012, 18(11), 1727-1733.

Welniak LA, Blazar BR, Murphy WJ. Immunobiology of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Annual Review of Immunology* 2007, 25, 139-170.

Wingard JR, Majhail NS, Brazauskas R. Long-term survival and late deaths after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Journal of Clinical Oncology* 2011, 29(16), 2230–2239.

Yamaoka K, Saharinen P, Pesu M. The Janus kinases (Jaks). *Genome Biology* 2004, 5(12), 253.

Zeiser R, Socie G, Blazar BR. Pathogenesis of acute graft-versus-host disease: From intestinal microbiota alterations to donor T cell activation. *British Journal of Haematology* 2016, 175(2), 191–207.

EKLER

Ek 1. Etik Kurul Onayı

ADÜ Evrak Tarih ve Sayısı: 19/02/2018-E.10075



 T.C.
ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
Tıp Fakültesi Dekanlığı
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu 

Sayı : 53043469-050.04.04
Kona : Kararlar

Sayın Prof.Dr. Kemal ERGİN
Öğretim Üyesi

Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 16.02.2018 tarihinde yapılan olağan toplantısında çalışmanızla ilgili alınan 11 nolu karar aşağıda sunulmuştur.
Bilgilerinize sunarım.

e-İmzalıdır
Doç.Dr. Tolga ÜNÜVAR
Kurul Başkanı V.

KARAR 11

Protokol No : 2018/1325
Sorumlu Yürütücü : Prof.Dr. Kemal ERGİN
ADÜ Tıp Fak. Hist. ve Emb. AD

Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof.Dr. Kemal ERGİN'in "Allojenik hematopoetik kök hücre nakli yapılan hastalarda akut graft versus host hastalığı (aGVHD) ve kronik graft versus host hastalığı (krGVHD)'nin prospektif ve retrospektif değerlendirilmesi" konulu yukarıda bilgileri verilen klinik araştırma başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup, çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına oy birliğiyle karar verilmiştir.

Yine sorumlu araştırmacı; Form 2'nin 14.1.'in son bölümünde taahhüt edilen çalışma bittikten sonra nihai raporun, [Sonuç Raporu (web'te), ORF (Olgu Rapor Formu/Anket)] gönderilmesi gerektiğinin hatırlatılmasına ve sorumlu yürütücülerinin bu hususa özen göstermesi gerektiğinin bir kez daha vurgulanmasına oy birliğiyle karar verilmiştir.

Evrak Doğrulama İçin: <https://elbys.edu.edu.tr/en/Vision/Dogrula/LC3U362>
Adnan Menderes Üniversitesi Merkez Kampüsü Tıp Fakültesi Merkez Kampüsü Kepez
Mevki 09010 Efeler/Aydın
Telefon No: 0256 225 31 66 / 4506 Faks No: 0256 212 31 69
E-Posta: post@adu.edu.tr İnternet Adres:
<http://www.akademik.adu.edu.tr/fakulte/mo/>

Bilgi İçin: Tülay Şahin
Ünvan: Sağlık Teknikeri

Ek 2. Olgu Rapor Formu

Tarih:

OLGU RAPOR FORMU-ALLOJENEİK KÖK HÜCRE NAKLİ YAPILAN HASTALARDA AKUT GRAFT VERSUS HOST HASTALIĞI VE KRONİK GRAFT VERSUS HOST HASTALIĞI'NIN RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ

Hasta Adı Soyadı :		Olgu No :
Doğum tarihi:	Cinsiyet: K <input type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/>	Doğum Yapıp Yapmadığı: Yaptı <input type="checkbox"/> Yapmadı <input type="checkbox"/>
Tanı :		Kan Grubu :
HLA Uyumu :	Boy : cm	GVHH profilaksisinde kullanılan ilaçlar:
Uyumsuz HLA Lokusu :	Kilo : kg	
Kök Hücre Kaynağı : Periferik Kök Hücre : <input type="checkbox"/> Kemik İliği : <input type="checkbox"/>	VKİ : kg/m ²	
İnfüze Edilen CD34(+) Hücre Sayısı: x10 ⁶ kg		İnfüze Edilen MNC Sayısı: x 10 ⁸ kg
CMV Seropozitifliği : Pozitif <input type="checkbox"/> Negatif <input type="checkbox"/>		Hazırlama Rejim Tipi :
GVHH Gelişme Durumu : Var <input type="checkbox"/> Yok <input type="checkbox"/>		GVHH Tipi: Akut GVHH <input type="checkbox"/> Kronik GVHH <input type="checkbox"/>
GVHH Derecesi : Grade I <input type="checkbox"/> Grade II <input type="checkbox"/> Grade III <input type="checkbox"/> Grade IV <input type="checkbox"/>		Sağ Kalım :
GVHH ilişkili Mortalite Durumu: Evet <input type="checkbox"/> Hayır <input type="checkbox"/>		Sağ Kalım Süresi : Gün : gün Ay : ay
GVHH ilişkili Organ Tutulumu :		
Diğer Mortalite Nedenleri :		

Tanı yaşı:		Tanı Tarihinden Nakil Tarihine Kadar Geçen Süre: Ay	
Ailede Hematolojik malignite öyküsü: E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>		Ailede Kanser Öyküsü: E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Patoloji Yorumu :			
Radyoloji :			
CMV-Reaktivasyonu : Var <input type="checkbox"/> Yok <input type="checkbox"/>			
Diğer Bulgular :			
VERİCİ DEĞERLERİ			
Yaş :		Cinsiyet : K <input type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/>	
Kan Grubu :		Doğum Yapıp Yapmadığı : Yaptı <input type="checkbox"/> Yapmadı <input type="checkbox"/>	
CMV Seropozitifliği : Pozitif <input type="checkbox"/> Negatif <input type="checkbox"/>		Yakınlık Derecesi : Kardeş <input type="checkbox"/> Akraba <input type="checkbox"/> Akraba Dışı <input type="checkbox"/>	
Kororbid Hastalık :			

ÖZGEÇMİŞ

Soyadı, Adı : FIRAT O Okan
Uyruk : T.C.
Doğum yeri ve tarihi : Erzincan / 18.04.1982
Telefon : 0551 856 1905
E-mail : firatookan@gmail.com
Yabancı Dil : İngilizce

EĞİTİM

Derece	Kurum	Mezuniyet tarihi	
Y. Lisans	Adnan Menderes Üniversitesi	-	
Lisans	Celal Bayar Üniversitesi	2006	

BURSLAR ve ÖDÜLLER:

İŞ DENEYİMİ

Yıl	Yer/Kurum	Ünvan
2008-2011	Adnan Menderes Üniversitesi Hastanesi Kan Merkezi ve Aferez Ünitesi	Terapötik Aferez Teknik Sorumlusu
2011-2013	Özel Medstar Antalya Hastanesi	Kan Transfüzyon ve Terapötik Aferez Teknik Sorumlusu
2013- Devam Ediyor	Özel İzmir Kent Hastanesi	Terapötik Aferez Teknik Sorumlusu ve Kemik İliği Nakli Koordinatörü

AKADEMİK YAYINLAR

1. MAKALELER

2. PROJELER

3. BİLDİRİLER

A) Uluslararası Kongrelerde Yapılan Bildiriler

B) Ulusal Kongrelerde Yapılan Bildiriler

TROMBOTİK TROMBOSİTOPENİK PURPURALI HASTALARDA TERAPÖTİK PLAZMA DEĞİŞİMİNİN ROLÜ (Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji BD – Aydın)

Gürhan KADIKÖYLÜ, İrfan YAVAŞOĞLU, Okan FIRAT O, Zahit BOLAMAN (5. Ulusal Hemaferaz Kongresi, 23-26 Eylül 2010, K.K.T.C)

KÖK HÜCRE MOBİLİZASYONUNDA G-SCF + PLERİXAFOR DENEYİMİ

(Özel Medstar Antalya Hastanesi, Hematoloji-Antalya)

Gönül GÜNEŞ, George KUBLASHVİLİ, Ali Sultan BAŞARAN, Ercan NOGAY, Kamile GÜNOĞUR, Okan FIRAT O, Ahmet Kamil TEMİZKAN, Rabin SABA, Mustafa ÖZDOĞAN, İhsan KARADOĞAN (8. Ulusal Aferez Kongresi, 5–8 Eylül 2013, K.K.T.C.)

TERAPÖTİK AFEREZ SONUÇLARIMIZ

(Özel Kent Hastanesi, Hematoloji, Nefroloji, Genel Cerrahi Klinikleri-İzmir)

Okan FIRAT O, Gürhan KADIKÖYLÜ, Ebru Sevinç OK, Murat KILIÇ (11. Ulusal Aferez Kongresi, 03-06 Kasım 2016, İSTANBUL)