



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

**AKUT VE KRONİK GRAFT-VERSUS-HOST
HASTALIĞI OLAN HASTALARDA
İMMÜN YETMEZLİK PARAMETRELERİ**

YAN DAL UZMANLIK TEZİ

Dr. Elmas UZER

KAYSERİ-2013



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

AKUT VE KRONİK GRAFT-VERSUS-HOST
HASTALIĞI OLAN HASTALARDA
İMMÜN YETMEZLİK PARAMETRELERİ

YANDAL UZMANLIK TEZİ

Dr. Elmas UZER

Danışman
Prof. Dr. Ali ÜNAL

KAYSERİ-2013

TEŞEKKÜR

Tez çalışmamı yöneten, Sayın Prof. Dr. Ali Ünal'a; teşekkür ederim.

Elmas UZER

Kayseri, 2013

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR	v
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. AKUT GRAFT-VERSUS- HOST HASTALIĞI.....	3
2.1.1. Akut Graft-Versus-Host Hastalığı Patogenez	3
2.1.2. Akut Graft-Versus-Host Hastalığı Risk Faktörleri	4
2.1.3 Akut Graft-Versus-Host Hastalığı Histopatoloji.....	5
2.1.4. Akut Graft-Versus-Host Hastalığı Klinik	5
2.1.5. Akut Graft-Versus-Host Hastalığı Önlenmesi	6
2.1.6. Akut Graft-Versus-Host Hastalığı Tedavisi.....	7
2.1.7. Akut Graft-Versus-Host Hastalığı'nda İkinci Basamak Tedavi	8
2.1.8. Akut Graft-Versus-Host Hastalığı'nda Destekleyici Tedavi:	10
2.2. KRONİK GRAFT-VERSUS- HOST HASTALIĞI	11
2.2.1. Kronik Graft-Versus-Host Hastalığı Patogenez.....	11
2.2.2. Kronik Graft-Versus-Host Hastalığı Risk Faktörleri	12
2.2.3. Kronik Graft-Versus-Host Hastalığı Histopatoloji	12
2.2.4. Kronik Graft-Versus-Host Hastalığı Klinik	12
2.2.5. Kronik Graft-Versus-Host Hastalığı Tedavi	14
2.2.6. Kronik Graft-Versus-Host Hastalığı'nda İkinci Basamak Tedavi	14
2.2.7. Kronik Graft-Versus-Host Hastalığı'nda Destekleyici Tedavi:	16
2.2.8. Kronik Graft-Versus-Host Hastalığı ve İmmün Yetmezlik:	17
2.3. İMMÜN SİSTEM	18
2.3.1. Doğal İmmün Sistem	19
2.3.2. Kazanılmış İmmün Sistem	22
2.4. ALLOJENİK HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE TRANSPLANTASYONU	
SONRASI İMMÜN YAPILANMA	23
2.4.1. Fagositler ve Antijen Prezente Eden Hücreler	24

2.4.2. NK Hücreleri	24
2.4.3. T Hücreleri	24
2.4.4. B Hücreleri	25
3. MATERYAL ve METOD	26
4. BULGULAR	28
5. TARTIŞMA	33
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	38
7. KAYNAKLAR	39
ONAY	47

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Akut ve Kronik GVHH Ayrımı	3
Tablo 2. AGVHH 3- Basamak Modeli.....	4
Tablo 3. Akut GVHH İçin Risk Faktörleri.....	4
Tablo 4. Akut GVHH Evrelemesi	6
Tablo 5. Akut GVHH Toplam Derecelendirilmesi	6
Tablo 6. Steroid Refrakter AGVHH Tedavisi.....	8
Tablo 7. KGVHH İçin Risk Faktörleri.....	12
Tablo 8. KGVHH Kinik Belirti ve Bulguları	13
Tablo 9. KGVHH İçin Skorlama Sistemi.....	14
Tablo 10. Steroid Refrakter KGVHH'ın Tedavisi.	15
Tablo 11. AHKHT Sonrası Geç Dönem Enfeksiyonlar İçin Risk Faktörleri.....	16
Tablo 12. KGVHH'da İmmün Yetmezliğe ve Fırsatçı Enfeksiyonlara Katkıda Bulunan Faktörler.	18
Tablo 13: Enfeksiyona Karşı Yanıt.....	19
Tablo 14. Lenfosit Özellikleri	20
Tablo 15. Hasta ve Kontrol Grubunun Demografik Verileri	28
Tablo 16. GVHH Olan ve Olmayan Gruplarda Hücre Dağılımları.....	29
Tablo 17. GVHH Olan ve Olmayan Gruplardaki CD4/CD8 Oran Değerleri	30
Tablo 18. Akut-kronik-GVHH Olmayan Gruplandırmasına Göre Hücre Dağılım Verileri	31
Tablo 19. Akut GVHH, kronik GVHH ve GVHH olmayan gruplar arasında CD4/CD8 oranları	31

KISALTMALAR

AGVHH	Akut Graft-Versus-Host Hastalığı
AHKHT	Allojenik Hematopoetik Kök Hücre Transplantasyonu
APC	Antijen presente eden hücreler
ATG	Anti timosit globulin
BM	Kemik iliği
BPI	Bakterisidal geçirgenliği artırıcı protein
CD	Cluster of differentiation
CMV	Sitomegalovirüs
CSA	Siklosporin
DC	Dentritik hücreler
EBV	Epstein-Barr Virüs
ECP	Ekstrakorporal fotoferez
EKP	Eozinofilik katyonik protein
FDC	Foliküler dentritik hücreler
G-CSF	Granülosit stimüle edici faktör
GM-CSF	Granülosit-makrofaj stimüle edici faktör
GVHH	Graft-Versus-Host Hastalığı
HLA	Human Leukocyte Antigen
IFN	İnterferon
Ig	İmmünglobulin
IL	İnterlökin
KGVHH	Kronik Graft-Versus-Host Hastalığı
MBP	Major Bazik Protein
MC	Mast hücresi

MHC	Major Histocompatibility Complex
MKHN	Mezenkimal kök hücre nakli
MMF	Mikofenolat mofetil
MTX	Methotrexate
NIH	National Institutes of Health
NK	Natural Killer
PKH	Periferik Kök Hücre
TNF	Tümör Nekrotizan Faktör

AKUT VE KRONİK GRAFT-VERSUS- HOST HASTALIĞI OLAN HASTALARDA İMMÜN YETMEZLİK PARAMETRELERİ

ÖZET

Allojenik hematopoetik kök hücre transplantasyonu (AHKHT); pek çok malign ve nonmalign hastalık için standart tedavi haline gelmiştir. Graft-Versus-Host Hastalığı (GVHH), AHKHT sonrası en sık görülen komplikasyondur. GVHH alıcının antijen presente eden hücreleri ile donörün matür T hücreleri arasındaki etkileşim sonucunda oluşur. Allojenik hematopoetik kök hücre transplantasyonu sonrası enfeksiyöz komplikasyonlar mortaliteyi önemli ölçüde etkileyen major bir problemdir. AHKHT sonrası tam bir immün yapılanma yıllar almaktadır ve AHKHT yapılan hastalarda immün yetmezlik tablosu oluşmaktadır. GVHH, immün yetmezlik tablosunu daha da ağırlaştırmaktadır.

Çalışmamızda AHKHT yapılmış 60 hastanın flow-sitometrik olarak immün yetmezlik parametrelerinin analizlerini ve immünglobulin düzeylerini retrospektif olarak inceledik. 27 hastada GVHH mevcuttu, 33 hastada GVHH mevcut değildi. GVHH'nın immün yapılanmaya etkisini incelemeyi amaçladık.

GVHH olan bireylerle olmayanların karşılaştırmasında; nötrofil oranları GVHH olan grupta daha yüksek; lenfosit, monosit, total T lenfosit (CD3+), NK hücre (CD16+/56+), eozinofil oranları daha düşük tespit edildi. GVHH olan ve olmayan gruplar arasında B lenfosit (CD19+) oranları ve CD4+/CD8+ oran arasında fark saptanmadı. Akut GVHH (AGVHH), kronik GVHH (KGVHH) ve GVHH olmayan gruplar arasındaki karşılaştırmada nötrofil oranları akut ve kronik GVHH olan gruplarda GVHH olmayanlara göre yüksek olarak tespit edildi. Lenfosit ve NK hücre (CD16+/56+) oranları hem akut ve hem kronik GVHH olan gruplarda GVHH olmayanlara göre daha düşüktü. Monosit ve total T lenfosit (CD3+) oranları AGVHH olan grupta düşük olarak saptandı. Eozinofil oranları KGVHH olan grupta daha düşüktü. B lenfosit (CD19+) oranları ve CD4+/CD8+ oranları arasında AGVHH, KGVHH ve GVHH olmayan gruplar arasında fark saptanmadı. İmmünglobulin düzeyleri açısından gruplar arasında fark saptanmadı.

Sonuç olarak; GVHH olan hastalarda, AHKHT sonrası daha ağır immün yetmezlik tablosu oluşmaktadır. GVHH olan hastalarda enfeksiyon ve dolayısıyla mortalite ve morbidite riskinin daha yüksek olacağı düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: GVHH, immün yetmezlik parametreleri, flowsitometrik analiz.

IMMUNODEFICIENCY PARAMETERS IN PATIENTS WITH ACUTE AND CHRONIC GRAFT-VERSUS-HOST DISEASE

ABSTRACT

Allogeneic hematopoietic stem- cell transplantation (AHSCT) has become a standart treatment for many malignant and nonmalignant disorders. Graft-Versus-Host Disease (GVHD), is the most common complication following AHSCT. GVHD is a consequence of interactions between antigen presenting cells of the recipient and mature T-cells of the donor. Infectious complications are a major problem contributing to significant mortality after AHSCT. Following AHSCT immune reconstitution continues for years and immune deficiency occurs in patients who underwent AHSCT. GVHD aggravates existing immune deficiency.

In this study, we examined immune deficiency parameters analysis by flow- cytometry and immunoglobulin levels in 60 patients who underwent AHSCT, retrospectively. Twenty-seven patients had GVHD and thirty-three didn't have. We aimed to examine the effect of GVHD on immune reconstitution.

We showed that; neutrophil ratios increased and lymphocyte, monocyte, total T lymphocyte (CD3), natural killer cell (CD16+/56+), eosinophil ratios decreased in patients with GVHD. There was no statistically significant B lymphocyte (CD19+) ratios and CD4+/CD8+ ratio between GVHD and non-GVHD groups. Neutrophil ratios increased in acute and chronic GVHD groups compare with non-GVHD group. Lymphocyte, NK cell (CD16+/56+) ratios decreased both acute and chronic GVHD groups compare with non-GVHD group. Monocyte and total T lymphocyte ratios decreased in AGVHD group. Eosinophil ratio decreased in CGVHD group. There was no statistically significant B lymphocyte (CD19+) ratio and CD4+/CD8+ ratio among acute, chronic and non-GVHD groups. There was no statistically significant immunoglobulin levels among groups.

As a conclusion, immune deficiency is more severe in patients with GVHD after AHSCT. These results suggest that infection risk and mortality and morbidity due to the infection are increased in patient with GVHD.

Key Words: GVHD, immune deficiency parameters, flow- cytometric analysis.

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Graft-Versus-Host Hastalığı (GVHH), allojenik hematopoetik kök hücre transplantasyonu (AHKHT) sonrasında en sık görülen komplikasyondur. GVHH; HLA tam uyumlu kardeş vericiden yapılan nakillerde bile, agresif immünsüpresif profilaksi uygulanmasına rağmen oluşabilmektedir. GVHH alıcının antijen presente eden hücreleri ile donörün matür T hücreleri arasındaki etkileşim sonucunda oluşur (1).

Akut GVHH; immünsüpresif tedaviyle ilişkili olarak ve immün yetmezlik ve gelişen fırsatçı enfeksiyonlara bağlı olarak transplantasyon sonrası erken dönemde mortaliteye yol açmaktadır. Yine kronik GVHH'da enfeksiyonlar, transplantasyon sonrası geç dönem mortalite sebebidir (1).

Çalışmamızda; akut ve kronik GVHH olan bireylerin immün yetmezlik parametrelerini incelemeyi amaçladık. AHKHT sonrası akut ve kronik GVHH gelişen hastalardaki flowsitometrik olarak lenfoid, myeloid ve monositik hücre grubu dağılımlarını ve serum immünglobulin düzeylerini; GVHH olmayan hastalardaki hücre grubu dağılımları ve immünglobulin düzeyleri ile karşılaştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

GVHH; kök hücrelerin yanı sıra donörden alınıp hastaya verilen sağlıklı T lenfositlerin aracılık ettiği aşırı immünolojik reaksiyon sonucu hasta dokularında gelişen hasar ve bunun neticesinde de organ fonksiyon bozukluğu ile giden kompleks bir klinik sendromdur(2).

GVHH, AHKHT sonrası major mortalite ve morbidite sebebidir. Kronik GVHH formu, uzun dönem yaşamda hayat kalitesini önemli ölçüde etkiler (3).

GVHH, klasik olarak AHKHT sonrası ilk 100 günde ortaya çıkan akut GVHH (AGVHH), 100 günden sonra ortaya çıkan kronik GVHH (KGVHH) olarak tanımlanmaktadır (1). Fakat bu tanımlama tatmin edicilikten uzak olduğu için, Ulusal Sağlık Enstitüsü; transplantasyon sonrası 100 günden sonra geç başlangıçlı akut GVHH ve akut ve kronik GVHH özelliklerinin birarada görüldüğü overlap sendrom tanımlamalarını klasifikasyona eklemiştir (1,4). Akut ve kronik GVHH tanımlamaları tablo 1’de gösterilmiştir.

Tablo 1. Akut ve Kronik GVHH Ayrımı

Kategori	Semptomların Zamanı	AkutGVHH Özellikleri	Kronik GVHH Özellikleri
Akut GVHH			
Klasik akut	<100 gün	Var	Yok
Persistan, tekrarlayan, geç başlangıçlı akut	>100 gün	Var	Yok
Kronik GVHH			
Klasik kronik	Zaman sınırı yok	Yok	Var
Overlap sendrom	Zaman sınırı yok	Var	Var

2.1. AKUT GRAFT-VERSUS- HOST HASTALIĞI

Akut Graft-Versus-Host Hastalığı, AHKHT sonrası kısa dönemde (100 gün), major mortalite sebebidir (5,6).

2.1.1. Akut Graft-Versus-Host Hastalığı Patogenez

Graft-Versus-Host Hastalığı patogenezini hala tam anlaşılmamış olmakla birlikte (7); 3 fazlı model ile GVHH'ya yol açan 3 proses açıklanmaktadır (3,5,6).

Birinci faz (afferent faz); altta yatan malinitelere, daha önceki tedavilerin etkilerine ve hazırlama rejimlerine bağlı olarak dokularda hasarlanma meydana gelir. Bu hasarlanma TNF- α ve IL-1 çeşitli inflamatuvar sitokinlerin salınmasına yol açar ve alıcının antijen presente eden hücrelerinde (APC) aktivasyona yol açar. İntestinal mukozadan salınan lipopolisakkaritler immün sistemi aktive eder ve sitokin kaskadını hızlandırır(1). 2. fazda donör T hücrelerinin aktivasyonu, stimülasyonu ve proliferasyonu oluşur(1,6). 3.faz (effektör faz); Donör T hücrelerinin direkt veya sekonder mekanizmalarla alıcı dokularında hasarlanma yaptığı fazdır(1,3,6). GVHH patogenezini tablo 2'de verilmiştir.

Tablo 2. AGVHH 3- Basamak Modeli.

	Faz	Hücreler	Sitokinler, kemokinler
1	Hazırlama rejimi etkisi	Alıcı APC(Dentritik hücreler) Epitelyal doku hasarı	TNF- α , IL-1 Adhezyon molekülleri, LPS
2	T-hücre aktivasyonu	Donör T hücreleri(başlıca CD4) Alıcı APCs	IL-2, IF- γ
3	Hücrel ve inflamatuvar effektör faz	Sitotoksik efektör hücreler NK hücreleri	‘Sitokin fırtınası’ TNF- α , IL-1, nitrik oksit

2.1.2. Akut Graft-Versus-Host Hastalığı Risk Faktörleri

Akut GVHH görülme sıklığı direkt olarak HLA'daki uyumsuzluk derecesi ile alakalıdır. İdeal olanı donör ve alıcının HLA A,B,C ve DRB1 arasındaki karşılaştırma yapılmasıdır (8/8 karşılaştırma) (4).

Hasta ile donör HLA uyumlu olmasına rağmen yüksek doz steroid tedavisi gerektirecek sistemik akut GVHH gelişebilir. Bu HLA lokusu dışındaki minör histokompatibilite antijenleri olarak isimlendirilen proteinlere bağlıdır. HY ve HA-3 tüm dokularda eksprese edilen hem GVHH hem de graft versus lösemi etkisi için hedef olan bazı minör histokompatibilite antijenlerine örnektir(4). Akut GVHH için risk faktörleri tablo 3'de verilmiştir.

Tablo 3. Akut GVHH İçin Risk Faktörleri
PKH: Periferik Kök Hücre

Alıcı	Donör	Alıcı-Donör
İleri hasta yaşı	İleri donör yaşı	HLA uyumsuzluğu
Alloimmünizasyon		Bayan donör- Erkek alıcı
GVHH profilaksi rejimi		Non HLA genetik faktörler
Hazırlama rejimi		PKH kullanılması
Alıcı CMV seropozitifliği		

2.1.3 Akut Graft-Versus-Host Hastalığı Histopatoloji

Epidermis bazalinde apopitoz, diskeratoz lenfositik ekzositoz, diskeratotik epidermal keratinositlerin etrafına yerleşen satellit lenfositler ve dermal perivasküler lenfositik infiltrasyon görülür.

Gastrointestinal sistemde, kript tabanında apopitotik cisimcikler, kript abseleri, yüzey epitelinde kayıp ve düzleşme görülür.

Hepatik GVHH'da portal alanlarda lenfositik tutulum, endotelit, perikolanjit ve safra yollarında hasar görülür(8) .

2.1.4. Akut Graft-Versus-Host Hastalığı Klinik

Akut GVHH'nın klinik belirtileri eritamatöz deri döküntüsü, kolestatik karaciğer hastalığı ve alt veya üst gastrointestinal sistemin birlikte ya da izole tutulumudur(6). Akut GVHH'da en sık cilt tutulumu olur ve genellikle ilk tutulan organdır. Karakteristik olarak makulopapüler döküntü kaşıntılıdır ve vücuda yayılabilir(4).

Gastrointestinal sistem tutulumunda genelde diare mevcuttur. İştahsızlık, bulantı, abdominal ağrı veya ağır tutulumda bu semptomların kombinasyonları görülebilir. Diare, sekreuardır ve genellikle 2000 L/gün'den fazladır. Mukozal ülserasyon sonucunda kanama görülebilir. Radyolojik olarak barsak dilatasyonu, ince barsak duvarında düzleşme, hava-sıvı seviyeleri görülebilir(4).

Karaciğer hastalığını; kemik iliği transplantasyonu sonrası görülen venookluzive hastalık, ilaç toksisitesi, viral enfeksiyon, sepsis, demir birikimi gibi diğer karaciğer hasarı yapan sebeplerden ayırmak zordur(4).

Akut GVHH ağırlığı, klinikte en çok etkilenen bu üç organ tutulumunun yayılımı ile belirlenir: Grade I (hafif), grade II (orta), grade III (ağır) ve grade IV (çok ağır). Ağır GVHH' da kötü prognoz görülür(4). Akut GVHH'nın derecelendirilmesi tablo 4 ve 5'te verilmiştir(5).

Tablo 4. Akut GVHH Evrelemesi

Evre	Deri;makülopapüler döküntü	Karaciğer;serum bilirubin	Gastrointestinal sistem;diare
+	Vücudun %25'inden daha az	35-50 µmol/L	>500<1000 mL
++	%25-50 arası tutulum	51-102 µmol/L	>1000<1500mL
+++	Yaygın eritrodermi	103-255 µmol/L	>1500 mL
++++	Bül ve döküntü ile birlikte yaygın eritrodermi	>255 µmol/L	Ciddi abdominal ağrı ;ileus var veya yok.

Tablo 5. Akut GVHH Toplam Derecelendirilmesi

Grade	Organ veya Evre			Performans durumu
	Cilt	Karaciğer	Barsak	
I	I-II	-	-	-
II	I-III	I	I	Performansta hafif azalma
III	II-III	II-III	II-III	Performansta belirgin azalma
IV	II-IV	II-IV	II-IV	Performansta aşırı azalma

2.1.5. Akut Graft-Versus-Host Hastalığı Önlenmesi

GVHH önlenmesinde profilaksi veya T hücre depleasyonu uygulanabilir (3,4,5).

Profilaksi; peri- ve posttransplant periyotta immünsüpresif ajanlar kullanılarak; donör T hücre fonksiyonlarının uzamış baskılanmasıdır(5).

T hücre depleasyonu ex vi vo T hücrelerinin negatif depleasyonu, ex vi vo CD34+ kök hücrelerin pozitif seleksiyonu ve in vi vo T hücrelerine karşı antikörler kullanılarak yapılabilir(5,9). 1980-1990 yıllarında T hücre depleasyonu akut ve kronik GVHH önlenmesinde yaygın olarak kullanılmıştır. Fakat T hücre depleasyonunun, enfeksiyon ve hastalığın relaps riskinde artışa yol açtığı anlaşılmış ve kullanımı GVHH oluşma riskinin yüksek olduğu mismatch alıcılarla, haploidentik nakillerle, GVHH'ından ölüm riskinin daha fazla olduğu durumlarla sınırlandırılmıştır(4,5).

GVHH proflaksisinde immünsüpresif ajan olarak 1970’li yıllarda methotrexate (MTX) donör lenfositlerinin proliferasyonunu yok edebilmesi özelliğinden dolayı kullanılmaya başlanmıştır(10). 1970’li yılların sonlarına doğru, GVHH proflaksisinde MTX. İle birlikte siklosporin (CSA) kullanıma girmiştir. CSA ile birlikte MTX 15 mg/m²/gün 1. gün ve 10 mg/m²/gün 3,6,11. günler olmak üzere uygulanan proflaksi rejimi, uyumlu kardeş vericilerden yapılan nakillerde halen yaygın olarak kullanılmaktadır(11).

Siklosporin yerine takrolimusla birlikte MTX.’ın proflakside kullanımlarıyla ilgili çalışmalar yapılmış, GVHH’da azalma tespit edilmiş, fakat survi açısından fark gösterilmemiştir(12,13). Son zamanlarda, mikofenolat mofetil, siralimus gibi yeni ajanları inceleyen ve takrolimus ve siralimus kombinasyonu, MTX ve takrolimus kombinasyonlarını kıyaslayan çalışmalar mevcuttur(5).

Akut GVHH proflaksisi için; kök hücre infüzyonu ile eş zamanlı T regülatuar hücre infüzyonu, ekstrakorporal fotoferez ve özellikle haploidentik transplantasyon için yüksek doz siklofosfamid eklenmesini inceleyen alternatif proflaksi metodlarını araştıran çalışmalar yapılmaktadır(5).

2.1.6. Akut Graft-Versus-Host Hastalığı Tedavisi

Akut GVHH’nın başlıca tedavisi steroidlerdir(5,11,14). Grade I AGVHH genellikle sadece topikal steroidlerle tedavi edilebilir(4,5). Daha ileri derecelerde sistemik steroid tedavisi gerekir ve tipik AGVHH tedavisi; 2 mg/kg/gün metilprednizolon 7-14 gün sonrasında kademeli olarak steroid doz azaltımı şeklindedir(5,14). Steroidler interfaz safhasında lenfositlerde lizise yol açar. Steroid tedavisinin özellikle enfeksiyon riskinde artış, osteopeni ve aseptik nekroz gibi akut ve gecikmiş komplikasyonları mevcuttur(14). 3 gün steroid tedavisine rağmen GVHH’da progresyon oluyorsa, 5-7 gün tedaviye rağmen cevapta yetersizlik varsa veya 14 günlük tedaviye rağmen tam olmayan cevap varsa primer kortikosteroid tedavisine dirençli AGVHH olarak tanımlanır(6). Steroid tedavisine dirençli AGVHH’da tedavi tablo 6’da özetlenmiştir(14).

Tablo 6. Steroid Refrakter AGVHH Tedavisi.

GVHH tutulumu baskın olan organ	Sekonder Tedavi
Cilt	ATG (thymoglobulin, ATGAM); denileukin diftitoz; monoklonal antikorlar (anti-CD25, anti-CD3, anti-CD52); fototerapi (PUVA, ECP); kemoterapi (MMF, kalsinörin inhibitörleri, pentostatin, siralimus)
Karaciğer	ATG; denileukin diftitoz; monoklonal antikorlar; kemoterapi (siralimus, pentostatin, kalsinörin inhibitörleri), fototerapi
Gastrointestinal sistem	'Nonabsorbable' steroidler (beklametazon, budesonide); ATG; TNFalfa inhibitörleri (infliximab, etanercept); kemoterapi (siralimus, pentostatin, kalsinörin inhibitörleri); mezenkimal kök hücreler; okreotid

Gastrointestinal bulguları daha fazla olan hastalarda, beklometazon 4x2mg/gün ve budesonid 2x3 mg/gün uygulanabilir ve sistemik steroid dozunun azaltılmasına olanak sağlar(14).

2.1.7. Akut Graft-Versus-Host Hastalığı'nda İkinci Basamak Tedavi

Monoklonal ve poliklonal antikorlar en yaygın kullanılan ajanlardır.

ATGAM (at ATG) 30 mg/kg/gün 6 doz veya 15 mg/kg/gün 12 doz uygulanır. Tavşan timoglobulini ATGAM dozunun 1/10'u dozunda uygulanır. ATG akut febril reaksiyon, hipotansiyon, trombositopeni ve nadiren anaflaktik reaksiyon yapabilir(14). Akut reaksiyonlar steroid, antihistaminikler ve meperidinle premedikasyonla kontrol edilebilir. Gerekirse intravenöz sıvı replasmanı yapılır. ATG'ye bağlı genelde Epstein-Barr Virüs (EBV)'e bağlı posttransplant lenfoproliferatif hastalık görülebilir(15,16).

İnsan monoklonal anti-CD3 antikor (visilizumab)'ın etkili olduğunu gösteren çalışmalar (17) mevcut olmakla birlikte; EBV reaktivasyonu (18) ve posttransplant lenfoproliferatif hastalık (14,15,18) gibi yan etkiler nedeniyle günümüzde kullanılmamaktadır(14).

IL-2 reseptör antagonistleri (anti-CD25); Inolimomab(19), basiliximab (20), daklizumab (21)'in steroid refrakter GVHH'da etkili olduğunu gösteren çalışmalar

mevcuttur, fakat enfeksiyon nedeniyle mortalite ve morbiditede önemli artış olması(21) problem arzemektedir.

Monoklonal anti-CD52 antikoru olan alemtuzumab'ın AGVHH tedavisinde kullanılmasına ilişkin yapılan çalışmalar özellikle Sitomegalovirüs olmak üzere enfeksiyon riskinde artış olduğunu göstermektedir ve GVHH tedavisinde kullanımı ile ilgili bilgiler sınırlıdır(22).

Denileukin diftitox; difteri toksini ile insan interlekin-2 (IL-2)'sinin birleştirilmesi ile oluşan rekombinant yapıda füzyon proteinidir. En sık yan etkisi karaciğer toksisitesidir. Renal toksisite, pulmoner emboli, multiorgan yetmezliği görülebilir(23).

Sitokin antagonistleri TNF alfa inhibitörleri (inflksimab) ve rekombinant IL-1 reseptör antagonistleri AGVHH tedavisinde kullanılabilir. TNF- α gastrointestinal sistem AGVHH belirtilerinde baskın rol oynar. TNF- α inhibitörleri, GVHH semptomlarını iyileştirebilir; fakat tamamen GVHH'da düzelme sağlamaz(14). TNF- α inhibitörlerinin, GVHH tedavisinde kullanımlarına yönelik çalışmalar devam etmektedir(24).

Mikofenolat mofetil, DNA sentezini inhibe eder(25). Akut GVHH'da ciddi yan etki oluşturmadan kullanılabilineceğini gösteren çalışmalar var(25,26,27). Oral olarak kullanılır(14). Erişkinlerde 1,5-3 g/gün dozunda kullanılır(5).

Takrolimus, T hücrelerinin aktivasyonunu inhibe eder(28). 0,02 mg/kg intravenöz kullanılır(5). Takrolimus'a bağlı trombotik mikroanjiopati görülebilir(29,30).

Siralimus makrolid grubu antibiotiktir. T ve B hücre aktivasyonunu inhibe eder(5). Siralimus'un GVHH tedavisinde kullanımına yönelik çalışmalar var(14).

Fototerapi ile ilk gözlemler, kutanöz T-hücreli lenfoma ve çeşitli dermatolojik hastalıklarda yapılmıştır. Oral olarak 8-metoksipsoralen verildikten 90 dk. sonra eksternal 320-400 nm ultraviyole(UV) ışına maruz bırakılıyor(14).

Ekstrakorporal fotoferez(ECP); hasta kanı ekstrakorporal olarak 8-metoksipsoralen ve UV ışına maruz bırakıldıktan sonra hastaya geri veriliyor. ECP; haftada ardışık 2 gün maksimum cevap alınana kadar uygulanır. 1-13 hafta arasında cevap alınması beklenir. ECP uygulandıktan sonra 24-48 saat içinde tüm lökosit alt tiplerinde apoptoz

oluşur(14). ECP solid organ greft rejeksiyonunun önlenmesini de içeren; çeşitli sistemlerde güçlü antiinflamatuvar etkisinin olmasını sağlayan hücrel apoptoza yol açar(4). ECP, iyi tolere edilebilen bir tedavidir. Eritrosit ve trombosit sayısında azalma yapabilir. Diğer immünsüpresif ilaçların aksine, hem kısa dönem ve hem uzun dönem kullanımlarında enfeksiyon ve malinite riskinde artışa yol açmaz(31).

Mezenkimal kök hücre nakli(MKHN); AGVHH tedavisinde kullanılmaktadır(32,33,34). Mezenkimal kök hücreler; potent rejeneratif ve immünomodülatuar özellikleri olan stromal hücrelerdir. Kemik iliği ve adipoz doku gibi pek çok dokuda bulunurlar. Kolay izole edilebilirler ve kültür ortamında çoğalırlar. Pek çok hücrelere farklılaşma yetenekleri vardır(35). Migrasyon özellikleri sayesinde hasarlı dokuya ulaşabilirler. Füzyon yetenekleri sayesinde hasarlı hücre rejenerasyonuna katkı sağlarlar. Büyüme faktörleri, sitokin, kemokinler salgılayarak hasarlı doku/hücre tamirine katkı sağlarlar. MKH'in immünsüpresif-non-immünojenik özellikleri vardır. Bu özellikleri nedeniyle; MKH klinik kullanım için HLA uyumu şart değildir. Hatta tamamen HLA uyumsuz bireylerden hazırlanmış MKH'ler tedavi için kullanılabilir. MKH'lerin immünsüpresif özellikleri hücrel tedavi açısından önemli bir avantajdır (36).

AGVHH tedavisine yönelik farmakolojik çalışmalar devam etmektedir(37).

2.1.8. Akut Graft-Versus-Host Hastalığı'nda Destekleyici Tedavi:

Evre IV cilt GVHH olan hastalara; iyi cilt bakımı gereklidir. Karın ağrısı, kramplar için laksatiflerle birlikte sistemik narkotikler verilebilir. Total parenteral nutrisyon ağır hastalarda verilebilir(2).

İmmünsüpresif tedavi alan hastalara antibiyotik profilaksisi yapmak gerekir. Fungal enfeksiyonlar için flukanazol, vorikanazol veya posakanazol, pnömosistis carini profilaksisi için kotrimaksazol verilmelidir. GVHH olan hastalarda viral enfeksiyonlar sık oluşur. CMV enfeksiyonu için hastalar aylık birkaç defa monitörize edilmelidir. Asiklovir profilaksisi ve influenzaya(38) karşı aşılama yapılmalıdır.

İmmünglobulin düzeyleri düşük olan hastalarda replasman yapılabilir.

İlaçların toksik etkileri açısından hastalar takip edilmelidir. Gerekirse insülin, kalsiyum, bifosfanatlar tedaviye eklenebilir. Kalsinörin inhibitörleri yan etkisi açısından kan basıncı ölçümleri ve kan ilaç düzeyi ölçümleri yapılmalıdır.

Sitopeniler varsa, granülosit stimüle edici faktör (G-CSF) kullanılabilir veya toksik ilaç bırakılır(4).

2.2. KRONİK GRAFT-VERSUS- HOST HASTALIĞI

Kronik Graft-Versus-Host Hastalığı; AHKHT sonrasında, geç dönem mortalite ve morbiditenin başlıca sebebidir(5). KGVHH görülme insidansı %40-70 arasındadır(39).

2.2.1. Kronik Graft-Versus-Host Hastalığı Patogenezi

Kronik Graft-Versus-Host Hastalığı, AHKHT sonrası ortaya çıkan immünregülatuar bir bozukluktur ve otoimmünite ve immün yetmezlik özellikleri iştirak eder(5).

Kronik Graft-Versus-Host Hastalığı patogenezi AGVHH'a göre daha az anlaşılmıştır(5,8).

AHKHT'dan sonra; yüz günlük dönemden sonra gelişen GVHH'a esas olarak greftteki HKH'ler veya diğer erken öncül hücreler tarafından üretilen yeni T ve B hücreleri aracılık ediyor gibi görünmektedir(7).

Bazı KGVHH olan hastalarda bazı otoantikörler saptanmıştır. Otoantikörlerden stimülatör anti-platelet derived growth factor alpha receptor (PDGFR) hariç diğer saptanan otoantikörlerle GVHH patogenezinde ilişkiye dair nedensel bir kanıt saptanmamıştır(40).

Kronik Graft-Versus-Host Hastalığı patogenezinde başlıca donör CD4+T hücreleri rol alır. Donör CD4+ T hücreleri CD8 sitotoksik T hücrelerini aktive eder(8).

2.2.2. Kronik Graft-Versus-Host Hastalığı Risk Faktörleri

Kronik Graft-Versus-Host Hastalığı için en büyük risk faktörleri; ileri hasta yaşı ve önceki AGVHH öyküsü olmasıdır(41).

Kronik Graft-Versus-Host Hastalığı için risk faktörleri Tablo 7’de verilmiştir(5).

Tablo 7. KGVHH İçin Risk Faktörleri

Belirli faktörler	Değişebilen faktörler
İleri hasta yaşı	Yüksek derecede HLA uyumsuzluğu
Alıcı CMV seropozitifliği	İleri verici yaşı
Önceki splenektomi	Donör CMV pozitifliği
Önceki AGVHH	Bayan verici-erkek alıcı
	Mobilize edilmiş kan kök hücre kullanımı

2.2.3. Kronik Graft-Versus-Host Hastalığı Histopatoloji

Kronik Graft-Versus-Host Hastalığı’da oral mukozada, eritemden likenoid mukoza patolojilerine kadar çok değişken bulgular gözlenir. Dudak biyopsi örneklerinde mukozit, skuamöz hücre nekrozu ve Sjögren sendromu’na benzer in situ histopatolojik bulgular görülür. Deride erken dönemde likenoid lezyonlar ‘likan planus’a benzemektedir. Likenoid fazda kollajen sentezinde artış, skleroderma benzeri değişiklikler ve deride incelme görülür. Geç dönemde; skleromatöz faza geçişle birlikte epidermiste atrofi ve bazal vakuolizasyon gelişir (8).

2.2.4. Kronik Graft-Versus-Host Hastalığı Klinik

Kronik Graft-Versus-Host Hastalığı özellikleri Sjögren, skleroderma, primer bilier siroz ve immünsitopeniler gibi diğer otoimmün hastalıklara benzer(5).

Kronik Graft-Versus-Host Hastalığı kliniği; farklı klinik belirtilerle ortaya çıkar. Genelde deri, gözler, ağız ve karaciğer etkilenir(6). National Institutes of Health (NIH) konsensus tarafından KGVHH için yeni diagnostik ve evreleme kriterleri getirilmiştir.

Grup, KGVHH semptom ve bulgularını; diagnostik bulgular ve ayırt edici bulgular olmak üzere tanımlanmıştır(5). KGVHH klinik belirti ve bulguları tablo 8’de verilmiştir.

Tablo 8. KGVHH Klinik Belirti ve Bulguları

Organ/Bölge	Tanı Koydurucu	Ayrııcı	Diğer özellikler	Genel (akut ve kronik GVHH’da)
Cilt	Poikiloderma Liken planus benzeri özellikler Sklerotik özellikler	Depigmentasyon	Terleme bozukluğu Hipopigmentasyon Hiperpigmentasyon	Eritem Makülopapüler döküntü Kaşıntı
Tırnaklar		Distrofi Uzunlamasına çizgiler, kırılma özelliği		
Saç/saçlı deri		Alopesi	Prematür gri saç	
Ağız	Liken planus tipi özellikler	Kserostomi		Mukozit
Gözler		Kuru göz Keratokonjunktivitis sikka	Fotofobi Blefarit	
Genital	Liken planus tipi özellikler	Erozyon, fissür, ülser		
Gastro-intestinal Sistem	Özefagial web Özefagusta yapışıklık veya darlık		Ekzokrin pankreas yetmezliği	Bulantı Kusma İştahsızlık, kilo kaybı
Karaciğer				Bilurubin veya alkalin fosfataz, ALT veya AST>normalin üst sınır
Akciğer	Bronşiolitis obliterans			Bronşiolitis obliterans organizan pnömoni(BOOP)
Kas, fascia, eklem	Fasitis, Skleroza sekonder eklem katılığı	Myozitis, polimiyozitis	Ödem Kas krampları Artralji, artrit	
Hepatik ve immün			Trombositopeni Eozinofili Lenfopeni Hipo-hipergamaglobulinemi Otoantikörler	
Diğer			Periferik nöropati Myastenia gravis Asit, perikardial, plevral efüzyon.	

National Institutes of Health KGVHH derecelendirme için skorumlama sistemi getirmiştir. Birinci olarak; her bir organ tutulumu organın etkilenme şiddetine göre 0-3 arasında skor verilir. İkinci olarak; etkilenen bölge veya organlar birlikte değerlendirilip, hafif, orta ve şiddetli olarak katagorize edilir(5). KGVHH için Skorumlama sistemi tablo 9’da verilmiştir.

Tablo 9. KGVHH İçin Skorumlama Sistemi

Organ sayısı/bölge	Hafif	Orta	Ağır
1 bölge	Skor 1	Skor 2	Skor 3
2 bölge	Skor 1	Skor 2	Skor 3
3 veya daha fazla bölge		Skor 1	Skor 3
Akciğer tutulumu		Skor 1	Skor 2

2.2.5. Kronik Graft-Versus-Host Hastalığı Tedavi

Kronik Graft-Versus-Host Hastalığı tedavisinde farklı belirtiler ortaya çıktığı için, genellikle tedaviye iyi cevap için multidisipliner bir yaklaşım gerekir. KGVHH’nın standart tedavisi kalsinörin inhibitörü eklenerek veya eklenmeden sistemik glukokortikoid’tir. 2mg/kg steroid tedavisine 1 aylık tedaviye rağmen progresyon varsa; veya 2 aylık tedavi sonrası inkomplet cevap varsa steroid refrakter KGVHH olarak tanımlanır(6). Steroid refrakter KGVHH’ın tedavisi tablo 10’da verilmiştir.

2.2.6. Kronik Graft-Versus-Host Hastalığı’nda İkinci Basamak Tedavi

Flower’s ve arkadaşlarının çalışmasında, 12- 24 hafta immünsüpresif tedavi ile birlikte ECP uygulanan hastalarda yüksek oranda cilt cevabı ve steroid dozunun daha azaltılmasına yönelik kanıtlar gözlenmiştir. Son yapılan bazı retrospektif çalışmalar Jagasia at al, Lucid at al %65 ve %67 oranlarında cevap belirtmişler(40).

Ritüksimab 375 mg/m² 4 haftalık tedaviye genel yanıt oranları çeşitli çalışmalarda %86(42) ve %66(43) olarak gösterilmiştir. Son zamanlarda yapılan küçük bir çalışmada ciddi tutulum olan cilt, fasias, göz tutulumlarında cevap alınmadığı belirtilmiştir.

Ritüksimab tedavisi ile enfeksiyonların ve malinitenin tekrar ortaya çıkması tedavi yetersizliğinden sorumlu olabilir(40).

İmatinibin, sklerotik cilt tutulumu ve akciğer tutulumunda kullanımı ile ilgili çalışmalar mevcut(40).

Tablo 10. Steroid Refrakter KGVHH'nin Tedavisi.

Kullanılan ajan	Yan etkiler
Yüksek doz steroid	Osteoporoz, avasküler nekroz, diabet
Ektrakorporal fotoferez(ECP)	Venöz erişim gerekir
Siralimus	Hiperlipidemi, döküntü, renal disfonksiyon, enfeksiyonlar
Takrolimus	Renal toksisite, hipertansiyon
Mikofenolat Mofetil(MMF)	Bulantı, diare, nütropeni
Pentostatin	Sitopeniler, enfeksiyon riski
MTX.	Sitopeniler
İmatinib	Sıvı retansiyonu
Talidomid	Nörotoksisite, sedasyon, konstipasyon
Azatiopirin	Sitopeniler, enfeksiyon riski
Retinoidler	Cilt toksisitesi, hiperlipidemi
Anti-CD20	Enfeksiyon riski
Anti-CD52	Enfeksiyon riski

Mikofenolat mofetil ve talidomid'in KGVHH'da kullanımı ile ilgili umut veren çalışmalar mevcut olsa da açıklanması gereken bazı noktalar mevcut(44).

Siralimus ve everolimus'un ciddi sklerotik GVHH'da kullanımı ile ilgili yapılan çalışmada; %76 genel cevap ve steroidin pek çok hastada azaltılıp, kesilebildiği belirtilmiş. 3 yıllık yaşam %72 olarak saptanmış. Kan sayımı ve biokimyasal parametrelerin toksisite açısından sıkı kontrol edilmesi gerektiği belirtilmiş(45).

Mezenkimal kök hücre nakli, orijinal olarak AGVHH tedavisinde kullanılır, son bazı yayınlar KGVHH tedavisinde mezenkimal kök hücre nakli kullanımından bahsetmektedir. Zhang LS ve ark. yaptıkları çalışmada, refrakter yaygın KGVHH tedavisinde ortalama 1152 günlük izlemde toplam yaşam oranını %75 olarak belirtmişler. Bu çalışmada, CD4/CD8 oranının MKHN öncesine göre daha yüksek olduğu tespit edilmiş(46).

2.2.7. Kronik Graft-Versus-Host Hastalığı'nda Destekleyici Tedavi:

Enfeksiyon pek çok KGVHH olan hastada görüldüğü için destekleyici tedavi için dikkat edilmesi ve enfeksiyon profilaksisi gerekmektedir. KGVHH ve immünsüpresif tedavi nedeniyle; bu hastalarda enfeksiyon komplikasyonu nedeniyle artmış mortalite ve morbidite riski vardır. Pneumocystis jiroveci, kapsüllü mikroorganizmalar: Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenza, Neisseria meningitides ve Varicella zostere karşı profilaktik antimikrobial tedavi uygulanmalıdır. CMV sistematik monitörizasyonu, CMV reaktivasyonu için preamptif tedavi önerilmektedir. Tekrarlayan sinopulmoner enfeksiyon varlığında; IgG seviyesi<400mg/dL ise intravenöz immünglobulin verilmesi tavsiye edilmektedir(6). AHKHT sonrası geç dönem enfeksiyonlar için risk faktörleri tablo 11'de verilmiştir.

Tablo 11. AHKHT Sonrası Geç Dönem Enfeksiyonlar İçin Risk Faktörleri

Kategori	Faktör
Pre-transplant faktörler	Yoğun pre-transplant immünsüpresif tedavi (fludarabin, alemtuzumab, yüksek doz antitimosit globulin vs.)
	Uzamış pre-transplant nötropeni
	Aktif pre-transplant enfeksiyon
Hastalık ilişkili faktörler	AHKHT sırasında ilerlemiş hastalık
	Önceki kemoterapinin multipl basamaklı olması
Donör ve graft tipi	HLA mismatch donörler (özellikle haploidentik donörler)
	Uyumlu kardeş donöre göre uyumlu unrelated donör
	Kord kanı hücreleri
	T hücreleri deplese edilmiş graft
Post-transplant faktörler	Yaygın kronik GVHH
	Devam eden veya uzamış immünsüpresif tedavi(özellikle yüksek doz kortikosteroidler)

Aşılama şeması GVHH tedavisi bittikten 1 yıl sonra ertelenmelidir(2).

Kuru cildin bolca yağlanması, kuru göz olanlarda suni gözyaşı damlası kullanması gerekmektedir. Gözyaşı kanallarına tıkaçıcı tamponlar konur. Kas krampları için elektrolitler kontrol edilmelidir (kalsiyum ve magnezyum). Kramplar devam ederse kinin verilebilir. Kolestaz için ursodeoksikolik asit verilebilir. Yeterli kalori alamayan hastalara total parenteral nutrisyon veya enteral beslenme düşünülmelidir. Uzun süre steroid kullanım yan etkileri açısından osteopeni ve kırık riski artanlarda, bayanlara östrojen replasmanı, bifosfonat ve kalsiyum desteği düşünülmelidir. Eklem kontraksiyonları için fizik tedavi uygulamak gerekir(2).

2.2.8. Kronik Graft-Versus-Host Hastalığı ve İmmün Yetmezlik:

Allojenik hematopoetik kök hücre transplantasyonu sonrası toparlanmada, immün yapılanma çok önemli rol oynar. Hasta ve transplantasyona ait bazı özellikler, fonksiyonel immünitinin yapılanmasına etki eder. KGVHH ve tedavisi için kullanılan immünsüpresif ilaçlar doğal ve kazanılmış immünitinin her ikisinin de immün yapılanmasını etkileyen major faktörlerdir. Donör kaynağı (kemik iliği, periferik kan veya kord kanı) ve donör ve verici arasındaki HLA uyumsuzluk derecesi de immün yapılanmayı etkiler. Persistan düşük B hücre sayısı, ters dönmüş CD4/CD8 oranı ve azalmış immünglobulin sentezi geç dönemdeki enfeksiyonlar için risk faktörleridir. Timik yapılanma uzun dönemde tüm immünolojik fonksiyonların geri dönmesi için önemli faktör olabilir. B hücreleri sayısı 12. aya kadar azalmıştır, immünglobulinler genellikle başlangıç düzeyinde düşüktür. IgG ve M aklar içinde düzelir, IgA yıllar içinde düzelir(39). KGVHH'da immün yetmezliğe katkıda bulunan faktörler tablo 12'de verilmiştir.

Tablo 12. KGVHH’da İmmün Yetmezliğe ve Fırsatçı Enfeksiyonlara Katkıda Bulunan Faktörler.

Özellik	Sonuç
Bozulmuş timik fonksiyon	Azalmış naif T hücre üretimi
	B hücre fonksiyonlarını etkileyen bozulmuş T helper fonksiyonları
Uzamış immünsüpresif tedavi(siklosporin,yüksek doz steroid, MMF vb.)	Düşük total lenfosit sayısı
	Bozulmuş T hücre aracılı immünite(düşük CD4+ T hücre sayısı)
	Bozulmuş hümorale immünite(düşük B hücre sayısı, IgG ve IgA alt grup eksikliği)
	Mikroorganizmaların zayıf opsonizasyon
	Bozulmuş dentritik hücre fonksiyonları (antijen yakalama, işleme ve sunum)

2.3. İMMÜN SİSTEM

Çevremizde bizi kuşatan sayısız mikroorganizma ile bir arada yaşayabilme yeteneği, dış dünyadan gelen her türlü saldırıyı algılayabilen ve bunlara karşı koyma yeteneği bulunan savunma sistemleri sayesinde olmaktadır. Bu savunma sistemlerinin en önemlisi immün sistemdir. Temel olarak immün sistem, kendinden olanla kendinden olmayana ayırt edebilen ve kendinden olmayan yapıları yok etme yeteneğinde olan bir sistemdir. İmmün sistem doğal ve kazanılmış immün sistem olmak üzere iki kısımda incelenir.

Doğal immün sistem, antijene karşı koruyucu yanıtta erken dönemde, kazanılmış immün sistemse daha sonra devreye girer (47)(tablo 13).

Tablo 13: Enfeksiyona Karşı ilk Yanıtı Doğal İmmün Sistemin Yapıları Oluşturur. Kazanılmış İmmün Yanıt Daha Sonra Ortaya Çıkar ve Lenfositlerin Aktivasyonu ile Gelişir(NK hücreler: Doğal öldürücü hücreler).

Doğal İmmünite	Kazanılmış İmmünite
Epitelyal bariyerler	B Lenfositler
Fagositler	T lenfositler
NK hücreleri	
saatler	günler
0 6 12	1 3 5
Enfeksiyondan sonra geçen süre →	

2.3.1. Doğal İmmün Sistem

2.3.1.1. Doğal İmmün Sistemin Hücreleri

a) Fagositler

Beyaz kan hücrelerinin çoğu, kanda dolaşarak mikropları arayan nötrofiller veya parçalı çekirdekli lökositler olarak isimlendirilen mobil fagositlerdir. Diğer birincil fagosit hücreler mononükleer fagosit sistemin parçasıdır ve monosit ve makrofajları içerir. Monositler kanda bulunur ve dokularda makrofajlar olarak yerleşir(48).

Dolaşan beyaz kan hücrelerinden en fazla olanı (%50-70) ve inflamatuvar olayda en erken yanıt vereni nötrofillerdir. Erişkin bir kişi günde 1×10^{11} nötrofil üretir. Nötrofilin her biri kanda 6 saat kalır. Nötrofiller bu süre içinde inflamasyon alanına ulaşmazsa programlı hücre ölümüne gider ve komşu makrofajlarla karaciğer ya da dalakta fagosite edilir(47). Nötrofiller bölünemeyen hücrelerdir. Çok loblu çekirdekleri ve granülleri bulunmaktadır. Nötrofil granüllerinin başlıca iki tipi bulunmaktadır. Birincisi, primer azurofil granüller; erken dönemde oluşur, tipik lizozomal morfolojiye sahiptir. Bu granül içinde myeloperoksidaz ile birlikte defensinler, bakterisidal geçirgenliği artırıcı protein(BPI) ve cathepsin G gibi oksidatif olmayan antimikrobiyal efektörler bulunur. İkinci granüller, peroksidaz negatif sekonder özgül granüller; laktoferrin, lizozim, alkalin fosfataz ve membrana bağlı sitokrom b_{558} bulundurlar(49).

Makrofajlar ve dolaşımdaki öncüleri olan monositler doğal ve kazanılmış immünitede merkezi yol oynar. Monositler dolaşımda uzun süre kalabilir, fagositoz yetenekleri sınırlıdır. Monositler dokuya girdikten sonra sitokinlerin etkisiyle makrofajlara dönüşür. Makrofajlar, subepitelyal bağ dokusunda, parankimal organların interstisyumunda, karaciğer ve dalakta vasküler sinüzoidlerde ve lenf nodüllerinde lenfatik sinüslerde bulunurlar. Makrofajlar, mikroorganizmalara nötrofiller kadar hızlı yanıt verirler, inflamasyon alanında nötrofillerden daha uzun kalırlar. Makrofajlar enfeksiyondan 1-2 gün sonra baskın hücrelerdir. Bölünerek çoğalabilirler. Makrofajlar ayrıca yardımcı T hücrelerine (T_H) antijen sunumu yaparlar ve böylece doğal ve kazanılmış immün sistem arasında ilişki kurarlar(47).

Nötrofiller, piyojenik bakterilere karşı major savunma hücreleri iken; makrofajlar konak hücreleri içinde yaşayabilen bakteri, virüs ve protozalara karşı savaş veren hücrelerdir(49).

b) Antijen sunan hücreler

Antijen sunan hücreler (APC); antijeni hücre içine alan, antijeni işleyerek peptidlerine ayıran, sonra bu peptidleri hücre yüzeyinde sergileyen hücrelerdir. Etkin bir antijen sunumu için işlenmiş peptidlerin sınıf II major histokompatibilite proteinleri (sınıf II MHC) aracılığıyla sunulması gerekir. APC'ler, dentritik hücreler, makrofajlar ve B hücrelerinden oluşur.

Dentritik hücreler (DC); protein yapısındaki antijelere karşı T hücre yanıtının gelişmesinde önemli görevi olan hücrelerdir. Kemik iliğinden köken alırlar. Mononükleer fagositik sistem içinde yer alırlar. Olgunlaşmamış DC'ler deri, gastrointestinal sistem ve solunum yoluna yerleşir. Prototip epidermis langerhans hücreleridir. Foliküler dentritik hücreler (FDC), lenf düğümlerindeki foliküllerin germinal merkezlerinde, dalakta ve mukozayla ilişkili lenfoid dokularda bulunan özelleşmiş hücrelerdir. FDC'ler antikor ya da komplemen komponentleriyle kompleks oluşturmuş antijenleri alarak B lenfositlerine sunarlar(47).

c) Natural Killer (NK) hücreler

Doğal öldürücü hücreler; virüsün enfekte ettiği hücrenin öldürülmesi için evrimleşmiş hücrelerdir. NK hücreleri büyük granüllü hücrelerdir. NK hücreleri, lektin benzeri ve diğer reseptörler ile virüs ile enfekte hücre yüzeyinde bulunan yüksek molekül ağırlıklı glikoproteine bağlanır. NK hücresinin aktivasyonu ile dakikalar içinde çekirdek ile hedef arasında granüllerin polarizasyonu meydana gelerek granül içeriği hücre dışına salınır ve hücre dışı öldürme gerçekleşir(49).

Ortamda IL-2, IL-12 gibi sitokinlerin bulunması NK hücrelerin öldürme yeteneğini artırır. Ortamda yüksek yoğunlukta IL-2 bulunması, NK hücrelerin ‘ lenfokinle aktive olan katil hücreler-LAK’ farklanmasına yol açar, LAK hücreleri NK hücrelerinden daha güçlüdür(47).

NK hücrelerinin ana fonksiyonlarından biri tümör hücrelerinin öldürülmesidir. NK’lerin öldürme aktivasyon reseptörleri (KAR’lar) ve öldürme durdurma reseptörleri (KIR’lar) bulunur(48).

d) İnflamatuvar Hücreler

Doğal immün sistemin inflamatuvar hücreleri mast hücreleri, bazofiller ve eozinofillerdir. Bazofiller, doku mast hücrelerinin dolaşımdaki karşılığıdır. Mast hücreleri dokularda bulunduğu için inflamatuvar yanıtın erken safhalarında görev alır. İnsan dokularında iki farklı mast hücresi tanımlanmıştır. Biri başlıca deri ve intestinal submukozada bulunan bağ dokusu mast hücresi, diğeri; başlıca alveol ve intestinal mukozada bulunan mukozal mast hücresi. Mast hücresi ve bazofiller CD34+ hematopoetik progenitör hücrelerden köken alır. Bazofillerin farklılaşması kemik iliğinde IL-3 yardımıyla olur(47).

Eozinofillerin kemik iliğinde farklılaşmasında, IL-3, IL-5 ve granülosit-makrofaj koloni stimüle edici faktör (GM-CSF) gibi sitokinler etkilidir. Eozinofiller dolaşımda 8-18 saat kaldıktan sonra deri, akciğerler ve gastrointestinal sistem epiteline göç eder. Eozinofiller, major bazik protein (MBP) ve eozinofilik katyonik protein (EKP) gibi mediatörler salgılayarak parazitlerin yok edilmesini sağlarlar(47).

2.3.2. Kazanılmış İmmün Sistem

Kazanılmış immünite, yabancı bir antijen ya da patojene karşı gelişen antijene özgü yanıtla karakterizedir. Bu yanıtın ortaya çıkması doğal immün sistem yanıtından daha geç olmaktadır. Kazanılmış immün sistemin önemli bir özelliği, bellek gelişimine yol açmasıdır(47).

2.3.2.1. Kazanılmış İmmün Sistemin Hücreleri

Kazanılmış immün sistemin hücreleri lenfositlerdir.

a) Lenfositler

Lenfositler kazanılmış immün sistemin iki önemli özelliği olan spesifite ve bellek gelişiminden sorumludur. Daha önce herhangi antijenik uyanarla karşılaşmamış lenfositler, naif lenfositler olarak adlandırılır. Antikor üretmekle görevli lenfositler B lenfositler olarak bilinir. T lenfositler hücre aracılı immünitinin temel hücreleridir.

B lenfositler gelişimlerinin erken dönemlerini kemik iliğinde tamamlar; T lenfosit öncülleri kemik iliğinden çıkıp, timusta olgunlaşmalarını tamamlarlar. T lenfositlerin yardımcı T lenfosit ve sitotoksik T lenfosit olmak üzere iki alt grubu vardır. B ve T lenfositleri her biri değişik bir antijeni tanıma yeteneğine sahip farklı klonlardan oluşur. Bu antijenik yapıların tanınması lenfositlerin üzerlerindeki özelleşmiş reseptörler aracılığıyla olmaktadır. Naif lenfositler periferik lenfoid organlarda eğer antijenle karşılaşır ve ikinci sinyal adı verilen yardımcı sinyalleri de alırlarsa hızla çoğalırlar ve ‘efektör hücre’ adı verilen ve antijeni ortadan kaldırmakla görevli hücrelere değişirler. Naif hücrelerin bir kısmı bellek hücrelerine dönmektedir. Bellek hücreleri antijen ortadan kaldırıldıktan sonra yıllar boyunca hayatta kalabilir. Bellek hücreleri, kendini naif ya da efektör lenfositlerden ayırt ettiren bazı yüzey molekülleri taşırlar. Bellek B hücreleri IgG, IgE, IgA bazı sınıf yüzey antikorlarını sergilerken, naif B lenfositleri sadece IgG ve IgD moleküllerini taşır. Naif T lenfositleri integrin ve CD44 gibi adezyon moleküllerini daha fazla miktarda sergilerler(49). Lenfosit özellikleri tablo 14’te verilmiştir.

Tablo 14. Lenfosit Özellikleri

Lenfosit sınıfı	İşlevi	Antijen reseptörü	Fenotip belirleyicisi	Kandaki yüzdesi
B lenfositler	Antikor üretimi (hümorale immünite)	Yüzey antikor (immünglobulin)	Fc reseptörü, Sınıf II MHC, CD19, CD21	10-15
Yardımcı T lenfosit	B hücresi büyümesi, farklılaşması (hümorale immünite) Makrofaj aktivasyonu (hücre- aracılı immünite)	Alfa-beta heterodimerleri	CD3+, CD4+, CD8-	50-60
Sitotoksik T lenfosit	Virüsle enfekte , tümör hücreleri, allo-graftların lizisi (hücre aracılı immünite)	Alfa-beta heterodimerleri	CD3+, CD4-, CD8+	20-25
NK hücresi	Virüsle enfekte ve tümör hücrelerinin lizisi, antikor-aracılı hücresele sitotoksiste		IgG için Fc reseptörü (CD16)	10
Çoğu dokuda CD4+CD8- hücrelerin CD4-CD8+ hücrelere oranı 2:1 dir.				

2.4. ALLOJENİK HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE TRANSPLANTASYONU SONRASI İMMÜN YAPILANMA

Allojenik hematopoetik kök hücre transplantasyonu'nun başarısı verici ve alıcıdaki major ve minör histokompatibilite antijen uyum derecesine bağlıdır(50). Verici ve alıcı arası HLA'lar tam uyumlu olsa bile minör histokompatibilite açısından fark gösterebilir. Diğer HLA dışı proteinlerin polimorfizmleri ve farklı peptidleri sunan aynı HLA allotipiyle sonuçlanan protein ekspresyonundaki farklılıklardır. Verici ve alıcı arası HLA'lar tam uyumlu olsa bile GVHH oluşabilir(51).

Donör kaynaklı NK hücreleri lösemi relapsını engeller ve GVHH'nın önlenmesine yardımcı olur(52).

Transplantasyondan sonra ilk engraftman olan hücreler monositlerdir. Daha sonra granülosit, trombosit ve NK hücrelerin engraftmanı olur. Klinik engraftman ardışık 3 gün granülosit sayısı >0,5 G/L'nin 1. günü olarak kabul edilir ve genellikle transplantasyondan sonra 10-25 gün arasında oluşur. Böylece lökosit alt grupları hızlı bir şekilde normalize olur. Bu oluşum doğal immün sistemin büyük kısmını restore eder.

Kazanılmış immün sistemde; AHKHT sonrası 1 ay içinde CD4+ hücreler hariç, lenfosit sayısı artarak pek çok hastada normal değerlere ulaşır. Fakat enfeksiyon sıklığı oldukça yüksektir(53).

T ve B hücre cevapları transplantasyondan sonra uzun bir süre inkomplettir. Fonksiyonel immün yapılanma için T hücre fonksiyonları gereklidir. Fakat bu fonksiyonların oluşması özellikle yaşlı hastalarda olmak üzere çok yavaştır(53).

2.4.1. Fagositler ve Antijen Prezente Eden Hücreler

Nötrofil fonksiyonları erken transplantasyon döneminde (ilk 3 ay), özellikle AGVHH olan hastalarda normalin altındadır. Kronik GVHH olan hastalarda nötrofil fonksiyonları normalin altında kalmaya devam edebilir(54). Bu GVHH profilaksi ve tedavisinde kullanılan siklosporin(54), ve GVHH tedavisinde kullanılan steroidin nötrofil fonksiyonları üzerine baskılayıcı etkisinden dolayıdır(53).

Monosit sayısı AHKHT sonrası 1 ayda normale gelir. Makrofajlar rölatif olarak kemo/radyo rezistant oldukları için sayılarında belirgin düşme olmaz ve verici makrofajları ile alıcı makrofajları AHKHT sonrası birkaç aydan fazla zaman içinde yerdeğiştirirler(53).

Vericiye ait dendritik hücreler, hastanın kanında 1. günde gözlenir. Bu verici kökenli dendritik hücrelerin hastaya başarılı bir şekilde engraft olduğu ve immün yanıtlara katıldığını gösterir(55).

2.4.2. NK Hücreleri

NK hücreleri ve in vitro sitotoksiteleri transplantasyondan sonra ilk 1 hafta içinde yapılanır. AHKHT sonrası 1-3 ayda normalin üzerindedir. NK hücreleri fenotipi normal bireylerden farklıdır. NK hücrelerinin özellikle akut myeloid lösemiye karşı olmak üzere önemli antilösemik etkileri vardır(53).

2.4.3. T Hücreleri

CD8+ T hücreleri transplantasyondan sonra yaklaşık 3 ay içinde, hızlı bir şekilde yapılanır. Genellikle 1 yılda normal ya da normalin üzerine çıkar. CD4+ T hücrelerinin

yeniden yapılanması yavaş bir şekilde ortaya çıkar. Normal CD4/CD8 (2:1) oranı tersine dönmüştür. CD4+ T hücrelerinin sayısı AHKHT sonrası ilk 3 ayda <200 hücre/ μ L' dir ve ve yavaşça artarak 1 yılda 300 hücre/ μ L, 5 yılda 450 hücre/ μ L'ye çıkar. Posttransplant 20-30 yılda normale gelir(56).

T lenfosit fonksiyonları, fungal, bakteriyel ve protozoal enfeksiyonlara karşı hücre aracılı immün koruma için gereklidir(56).

2.4.4. B Hücreleri

B hücreleri sayısı AHKHT sonrası ilk 2 ayda düşüktür ve saptanmayabilir. Yaklaşık transplantasyonda 1-2 yıl sonra sağlıklı kişilerden daha yüksek hale gelebilir. Kordon kanı transplantasyonlarında yapılanma daha hızlı oluşabilir(56).

Plazma hücreleri kemorezistanttır ve alıcı antikor üretimi transplantasyonda hemen sonra mevcuttur. AHKHT sonrası birkaç ay içinde B hücreleri immünesi donör kaynaklıdır. Alıcı tipi immünglobulinler yıllarca saptanabilir. Alıcı kaynaklı plazma hücreleri hazırlama rejimine bağlı olarak değil, fakat Graft-Versus-Host hastalığına bağlı olarak tahrip olabilir(56).

3. MATERYAL ve METOD

Çalışmamızda; Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kemik İliği Nakil Merkezinde AHKHT yapılmış olan; AHKHT sonrasında akut ve kronik GVHH olan ve olmayan hastaların flowsitometrik analizle yapılmış olan immün yetmezlik parametreleri ve immünglobulin düzeyleri retrospektif olarak incelendi. Ağustos 2012-Mayıs 2013 tarihleri arasında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kemik İliği Nakil Merkezinde; nakil sonrası poliklinik kontrollerine gelmiş hastaların incelemesi yapıldı.

23'ü (%38.3) kadın 37'si (%61.7) erkek toplam 60 hasta çalışmaya alındı. Hastaların 22'sinde KGVHH, 5'inde AGVHH mevcuttu; 33'ünde akut veya kronik GVHH mevcut değildi. GVHH olan hastaların yaş ortalaması 27,8(19-52); GVHH olmayan hastaların yaş ortalaması 32,6(19-62) idi. AGVHH olanların 3 (%60)'ü kadın, 2 (%40)'si erkek, KGVHH olanları 6 (%27,3)'ü kadın, 16 (%72,7)'si erkek idi. AGVHH olanların yaş ortalaması 22,5 (21-59), KGVHH olanların yaş ortalaması 29,05 (22-52) idi.

Hastaların BD FACSCanto II (6 renkli) cihazı ile flowsitometrik analizle incelenmiş olan; nötrofil, monosit, lenfosit, natural killer hücreler (CD16+/CD56+), eozinofil yüzde oranları; total T lenfosit (CD3+), B lenfosit (CD19+) yüzde oranları, CD4/CD8 oranı ve lenfosit kapısında HLADR ekspresyonları değerlendirmeye alındı. Hastaların IgG, Ig A, IgM ve IgE düzeyleri karşılaştırıldı.

Hastalar birinci olarak; GVHH olup, olmamasına göre gruplandırıldı. İkinci olarak GVHH tipine göre akut, kronik ve GVHH olmayan olarak gruplandırılarak değerlendirmeler yapıldı.

İstatiksel analizler: İstatiksel işlemlerde SPSS for windows 11,0 paket programı kullanıldı. Katagorik değişkenlerde Chi-Square Fisher's Exact testi uygulandı. Sayısal değişkenlerde Mann-Whitney U ve Kruskal-Wallis testleri kullanıldı. Posthoc testler ve Dunn's metodu uygulandı. $P < 0,05$ istatiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya 23'ü (%38.3) kadın, 37'si (%61.7) erkek toplam 60 hasta dahil edildi. GVHH olan grubun yaş ortalaması 27,8(19-52); GVHH olmayan grubun yaş ortalaması 32,6(19-62) idi. AGVHH olanların yaş ortalaması 22,5 (21-59), KGVHH olanların yaş ortalaması 29,05(22-52) idi. Hasta ve kontrol grubunun demografik verileri tablo 15'te özetlenmiştir.

Tablo 15. Hasta ve Kontrol Grubunun Demografik Verileri

	GVHH Grubu		Kontrol Grubu	p
	Akut	Kronik		
Yaş(yıl)	22,5 (21-59)	29,05(22-52)	32,6(19-62)	0,423
Cinsiyet (E/K)	2(%40)/3(%60)	16(%72,7)/6(%27.3)	19(%57,6)/ 14(%42,4)	

Graft- Versus-Host hastalığı olan 27 hastanın, 2'si hariç hepsi immünsüpresif ilaç tedavisi almaktaydı.

Graft-Versus-Host hastalığı olan hasta grubu ile GVHH olmayan gruplar arasında yapılan analizde, lenfopeni açısından istatistiksel olarak anlamlı bağımlılık tespit edildi(P=0,019). GVHH olan grupta, 27 hastadan 7'sinde lenfopeni mevcuttu, GVHH olmayan grupta 33 hastadan 1 hastada lenfopeni tespit edildi.

GVHH olan ve olmayan gruplar arasında nötrofil, monosit, lenfosit, T lenfosit (CD3+), NK(CD16+56+) hücreler ve eozinofil oranları arasında yapılan karşılaştırmada istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi (sırasıyla $P<0,001$, $p=0,047$, $p=0,001$, $p=0,002$, $p=0,002$, $p=0,01$). GVHH olan hasta grubunda nötrofil oranları daha yüksekti. Monosit, lenfosit, T lenfosit (CD3+), NK(CD16+56+) hücreler ve eozinofil oranları GVHH olan grupta daha düşük olarak tespit edildi.

B lenfosit (CD19+) oranı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,232$). Nötrofil, monosit, lenfosit, T lenfosit, B lenfosit, NK hücreler ve eozinofil oranlarına göre hasta ve kontrol grubu verileri tablo 16’da verilmiştir.

Tablo 16. GVHH Olan ve Olmayan Gruplarda Hücre Dağılımları.

	GVHH olan	GVHH olmayan	p
Nötrofil%	75(65-85)	60(49,5-69,5)	$P<0,001$
Monosit%	4(3-4)	5(4-6)	$p=0,047$
Lenfosit%	19(10-27)	32(20-40)	$p=0,001$
T Lenfosit(CD3+)%	14(6-18)	22(13-30)	$p=0,002$
B Lenfosit (CD19 +)%	1,5(0,5-4)	3(1-5)	$p=0,232$
NK Hücreler(CD16+56+)%	2(1-4,9)	5(3,25-6,75)	$p=0,002$
Eozinofil%	0(0-2)	3(0-6)	$p=0,01$

GVHH olan ve GVHH olmayan gruplar arasında CD4/CD8 oranları arasında istatistiksel olarak bağımlılık tespit edilmedi ($p=0,38$). Hem GVHH olan grupta; hem GVHH olmayan grupta CD4/CD8 hücre oranları düşük olarak tespit edildi. GVHH olan 27 hastanın 24’ünde CD4/DC8 oranının tersine döndüğü; GVHH olmayan grupta 33 hastadan 23’sinde CD4/CD8 oranının tersine döndüğü tespit edildi. GVHH olan ve olmayan gruplardaki CD4/CD8 oran değerleri tablo 17’de verilmiştir.

Tablo 17. GVHH Olan ve Olmayan Gruplardaki CD4/CD8 Oran Değerleri

	GVHH olan	GVHH olmayan	p
CD4/CD8	0,43(0,28-0,66)	0,48(0,28-1,06)	0,38

Hastaların akut GVHH, kronik GVHH ve GVHH olmayan sınıflandırılmasına göre yapılan analizlerde nötrofil, monosit, lenfosit, T lenfosit, NK hücreler ve eozinofil oranları arasında yapılan karşılaştırmada istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi (sırasıyla P=0,001, p=0,025, p=0,001, p=0,002 ,p=0,007 p=0,035).

Nötrofil oranları AGVHH grubunda daha yüksek olmak üzere hem akut hem kronik GVHH olan hastalarda daha yüksek olarak tespit edildi. GVHH olmayan grup ile AGVHH ve KGVHH olan her iki grup arasında nötrofil oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi.

Monosit sayıları AGVHH olan grupta daha düşüktü. AGVHH olan grupla GVHH olmayan grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu.

Lenfosit oranları AGVHH ve KGVHH olan hastalarda daha düşüktü. Hem AGVHH, hem KGVHH grupları ile GVHH olmayan grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı.

Total T lenfosit (CD3+) hücre oranları AGVHH ve KGVHH olan grupta daha düşüktü. Akut GVHH olan grupla GVHH olmayan grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı.

NK hücreleri (CD16+56+) oranları hem AGVHH hem KGVHH olan grupta GVHH olmayan gruba göre daha düşüktü. Hem AGVHH hem KGVHH olan grupla, GVHH olmayan grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı.

Eozinofil oranları, AGVHH ve KGVHH olan grupta daha düşüktü. KGVHH olan grupla GVHH olmayan grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı.

B lenfosit oranları AGVHH olan grupta düşüktü fakat; B lenfosit oranları açısından 3 grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,118).

Akut-kronik-GVHH olmayan gruplandırmasına göre; nötrofil, monosit, lenfosit, T lenfosit, B lenfosit, NK hücreler ve eozinofil oranlarına göre veriler tablo 18’de verilmiştir.

Tablo 18. Akut-Kronik-GVHH Olmayan Gruplandırmasına Göre Hücre Dağılım Verileri

	Akut GVHH	Kronik GVHH	GVHH olmayan	P
Nötrofil%	86(76,8-89,1) ^a	72(64-80) ^a	60(50,8-69,3) ^b	P=0,001
Monosit%	3(1,63-3,5) ^a	4,25(3-5) ^{ab}	5(4-6) ^b	p=0,025
Lenfosit%	11(7,8-13) ^a	20,5(14-32) ^a	32(20,6-40) ^b	p=0,001
T Lenfosit(CD3+)%	9(2,4-10) ^a	15(9-19) ^{ab}	22(13,5-29,6) ^b	p=0,002
B Lenfosit(CD19+)%	1,5(0,9-6)	8,5(4-19)	7,1(2,5-13,2)	p=0,118
NK Hücreler(CD16+56+)%	1(0,5-5,3) ^a	2,5(2-4,9) ^a	5(3,375-6,625) ^b	p=0,007
Eozinofil%	0(0-6,75) ^{ab}	0(0-2) ^a	3(0-6) ^b	p=0,035

*Aynı harflerin belirtildiği gruplar arasında fark yoktur.

Akut GVHH, kronik GVHH ve GVHH olmayan gruplar arasında CD4/CD8 oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi (p=0,118). 3 grubunda CD4/CD8 oranları median değerleri düşük olarak tespit edildi.

Akut GVHH, kronik GVHH ve GVHH olmayan gruplar arasında CD4/CD8 oranları tablo 19’da verilmiştir.

Tablo 19. Akut GVHH, kronik GVHH ve GVHH olmayan gruplar arasında CD4/CD8 oranları

	Akut GVHH	Kronik GVHH	GVHH olmayan	P
CD4/CD8	0,37(0.13-0.61)	0,435(0.29-0.67)	0.48(0.28-1,05)	P=0,536

GVHH olan ve olmayan gruplar arasında lenfosit kapısında HLADR ekspresyonu açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ($p=0,320$).

Akut GVHH, kronik GVHH ve GVHH olmayan gruplar arasında HLADR ekspresyonu açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ($p=0,320$).

Hastaların immünglobulin düzeyleri arasında yapılan karşılaştırmada GVHH olan ve olmayan gruplar arasında IgG, IgM, IgA ve IgE düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi (sırasıyla $p=0.389$, $p=0,196$, $p=0.580$, $p=0.73$). Akut GVHH, kronik GVHH ve GVHH olmayan gruplar arasında immünglobulin düzeyleri açısından yapılan karşılaştırmada; IgG, IgM, IgA ve IgE düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi (sırasıyla $p=0.389$, $p=0,196$, $p=0.580$, $p=0.73$).

5. TARTIŞMA

Allojenik hematopoetik kök hücre transplantasyonu; pek çok kalıtsal ve edinilmiş kemik iliği ve immün sistem hastalıklarında standart tedavi haline gelmiştir(57). GVHH, AHKHT sonrası en sık görülen komplikasyondur (1). Akut ve kronik GVHH primer hastalık relapsı harici, AHKHT sonrası tedavi başarısını engelleyen en önemli engellerdir(6). Akut GVHH transplantasyon sonrası erken dönem (ilk yüz gün)'de, major mortalite sebebidir(5). Kronik GVHH, uzun dönem yaşayanlarda hayat kalitesini önemli ölçüde etkileyebilir ve mortaliteye yol açar(3).

Allojenik hematopoetik kök hücre transplantasyonu sonrası immün sistemin tüm kollarında çeşitli bozukluklar olur. Yüksek-doz hazırlama rejimi; her ne kadar plazma hücreleri posttransplant aylar-yıllar boyunca kalsa da, alıcı immün hücrelerinin kaybolmasına yol açar. İmmün sistemi etkileyen faktörler; önceki kemoradyoterapiler, hazırlama rejimi (kemoterapi, radyasyon ve /veya antilenfosit antikolarlar), kök hücre kaynağı tipi, T hücre depleasyonu gibi graft manipülasyonu, HLA mismatch derecesi, herpes virüs serolojik durumudur. Posttransplant dönemde etkili faktörler; GVHH, GVHH profilaksi ve tedavisi için immünsüpresif ilaçların kullanımı, enfeksiyon profilaksisi için antimikrobiyal ilaçlar veya immünglobulinlerin kullanımı ve donör lenfosit infüzyonudur(56).

Allojenik hematopoetik kök hücre transplantasyonu sonrası enfeksiyöz komplikasyonlar halen mortaliteyi önemli ölçüde etkileyen major bir problemdir. Akut ve kronik GVHH'nın AHKHT sonrası 18 ay içinde ölümcül enfeksiyonlar için risk faktörü olduğu gösterilmiştir(58).

Biz de çalışmamızda, GVHH olan bireylerde immün sistem hücre dağılımının ve immünglobulin düzeylerinin nasıl etkilenebileceğini incelemeyi amaçladık. AHKHT sonrasında; AGVHH, KGVHH olan ve olmayan kişilerde immün sistem hücrelerinin oranlarını ve immünglobulin düzeylerini karşılaştırdık. AHKHT sonrası; immün sisteminde bozulmalar olan hastalarda GVHH'nın bu bozulmaya olan katkısını ve GVHH olmayan nakil hastalarındaki farkı araştırmayı hedefledik.

Çalışmamızdaki GVHH olan 27 hastanın, 2'si hariç hepsi immünsüpresif ilaç tedavisi altındaydı. 5 hastada AGVHH, 22 hastada KGVHH mevcuttu.

Allojenik hematopoetik kök hücre transplantasyonu sonrası immün yetmezlik tablosu en az 1 yıl kadar devam etmektedir(59). AHKHT sonrası gelişen GVHH ve GVHH önlenmesi için uygulanan profeksi ve tedavisi için kullanılan immünsüpresif ilaçlar immün yetmezlik tablosunu daha da ağırlaştırır(60).

Keun Wook ve arkadaşları yaptıkları çalışmada; AGVHH'nın lenfosit sayısını etkilemediğini, KGVHH'nin lenfosit rekonstrüksiyonunu geciktirebileceğini tespit etmişler (61). Yapılan diğer bir çalışmada, AHKHT sonrası 4 aylık periyotta GVHH olup olmamasına bakılmaksızın tüm immünolojik parametrelerde bozulma olduğunu ve GVHH olmayan hastalarda GVHH olan hastalara göre daha hızlı immün rekonstrüksiyon olduğu belirtilmiş (62). Çalışmamızda, hem AGVHH, hem KGVHH olanlarda total lenfosit oranlarının GVHH olmayan hastalara göre daha düşük olduğunu tespit ettik.

B hücreleri transplantasyondan sonra 3 ayda artmaya başlar ve genellikle 1 yılda normale döner(63). Graft-Versus-Host hastalığının B lenfopoezi olumsuz yönde etkileyeceğini belirten yayınlar mevcuttur(64). Keun Wook ve arkadaşları CD19+ lenfosit rekonstrüksiyonunda gecikmenin KGVHH ile ilişkili olabileceğini belirtmişler(61). Çalışmamızda, D19+ lenfosit oranları arasında; GVHH olan ve olmayan gruplandırmaya göre iki grup arasında ve akut, kronik, GVHH olmayan gruplandırmaya göre üç grup arasında fark saptanmadı. Hasta gruplarımızda akut veya kronik GVHH'nın B lenfosit oranları etkilemediğini tespit ettik.

Natural killer hücrelerin, posttransplant erken dönemde viral enfeksiyondan korunmada ve relapsı önlemede çok önemli rolleri olduğu kabul edilmektedir(56). NK hücre rekonstrüksiyonunun hızlı olması beklenir(61). NK hücre sayısının AHKHT sonrası 1-3 ay içinde normale gelmesi beklenir(53). NK hücrelerin GVHH azaltıcı yönde düzenleyici etkisi olduğunu düşündüren çalışmalar var (65). Keun Wook ve arkadaşlarının çalışmasında NK hücrelerinin hızlı rekonstrükte olduğu tespit edilmiş ve GVHH ile NK hücre rekonstrüksiyonu arasında ilişki saptanmamış(61). Çalışmamızda, CD16+/56+ NK hücreleri hem akut GVHH hem kronik GVHH olan bireylerde GVHH olmayanlara göre daha düşüktü ve aradaki farklar anlamlıydı. GVHH olan ve olmayan gruplandırmaya göre GVHH olan bireylerde NK hücre oranı, olmayanlara göre daha düşük tespit edildi.

Posttransplant doğal immünite (epitelyum bariyerler, fagositler, NK hücreler) tipik olarak haftalar içinde yapılırken; adaptif immünitenin düzelmesi uzun süre alır. B hücreleri aylar, T hücreleri yıllar içinde yeniden yapılır(66).

CD8 sayısı AHKHT sonrası yaklaşık olarak 3 ay gibi hızla normale gelirken, CD4 sayısının düzelmesi daha yavaş olmaktadır ve CD4/CD8 oranı tersine döner. T hücre sayısının normale gelmesi transplantasyondan 20-30yıl sonra olmaktadır. Graft-Versus-Host hastalığında CD4 sayısının azaldığı bildirilmektedir. Bunun sebebi olarak, timik outputun inhibe olması, timik stromanın değişmesi veya GVHH tedavisi için kullanılan immünsüpresif ilaçlar düşünülmektedir. CD8 sayısının düzelmesinin ise GVHH hastalığı olanlarda daha çabuk olduğunu gösteren yayınlar mevcuttur(56). Bizim çalışmamızda GVHH olan ve olmayan grupların karşılaştırılmasında T lenfositlerin oranını GVHH olanlarda daha düşük olarak tespit ettik. CD4/CD8 oranı açısından GVHH olan ve olmayanlar arasında fark tespit etmedik. GVHH olan ve olmayan gruplarda; CD4/CD8 oranlarının düşük olduğunu tespit ettik. Yine akut GVHH, kronik GVHH ve GVHH olmayan şeklinde gruplandırmada, her üç grup arasında CD4/CD8 oranı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Her üç grupta da CD4/CD8 oran median değerleri düşüktü. Bu da transplantasyon sonrası T hücre rekonstrüksiyonunun yavaş olmasından kaynaklanmaktadır. Maury S. ve arkadaşları; ters dönmüş CD4/CD8 oranının AHKHT sonrası geç dönem enfeksiyonlarının gelişimi için risk faktörü olduğunu göstermişler(67). Bizim GVHH olan ve olmayan hasta gruplarımızda ters dönmüş CD4/CD8 mevcut olması nedeniyle; GVHH olan ve olmayan hastaların

hepsinde enfeksiyon riskinde artış bulunmaktadır. Enfeksiyonlar mortaliteye yol açacağı için; GVHH olan hastalarda antimikrobiyal profilaksi gereklidir(5).

Graft-Versus-Host hastalığı primer olarak T hücrelerinin aracılığıyla oluşan bir hastalıktır. Donör kaynaklı T hücrelerinin alıcı antijenleri ile karşılaşması sonucu, çoğalan T hücre klonlarının alıcı dokularında hasara yol açmasıyla oluşur(68). Bu nedenle GVHH olan ve olmayan hastaları, T lenfosit oranları açısından değerlendirdik. GVHH olanlarda, total T lenfosit sayısı GVHH olmayanlara göre daha düşüktü. Biz bunun literatürdeki gibi; GVHH tedavisi için kullanılan immünsüpresif ilaçlara veya timik değişimlere bağlı olabileceğini düşünmekteyiz. T lenfosit oranları özellikle akut GVHH olan hastalarda daha düşüktü ve GVHH olmayan grup ile arasındaki fark anlamlı idi.

Yapılan bir çalışmada, engraftman sonrası üç seri hücrelerde oluşan sitopenilerin en yaygın nedeninin GVHH olduğu belirtilmiş(69). Çalışmamızda Graft-Versus-Host hastalığı olan grupta nötrofil oranlarını yüksek olarak tespit ettik. Akut, kronik ve GVHH olmayan gruplar arasında; hem AGVHH hem KGVHH nötrofil oranları ile GVHH olmayan grup oranları arasında anlamlı fark tespit ettik. Özellikle, AGVHH olan hastalarda nötrofil oranları daha yüksek olarak tespit edildi. Bu yüksekliğin, GVHH tedavisinde kullanılan steroid tedavisine veya enfeksiyona bağlı olabileceğini düşünmekteyiz. Nötrofil sayısında yükseklik olsa bile; GVHH profilaksi ve tedavisinde kullanılan siklosporine ve GVHH tedavisinde kullanılan steroide bağlı olarak nötrofillerin kemotaksis, fagositoz, süperoksit üretimi ve bakteri öldürümü gibi fonksiyonlarında bozukluk olduğu bilinmektedir(53,54). Clark ve arkadaşları bozulmuş kemotaksis ile enfeksiyon arasında belirgin korelasyon olduğunu göstermişler(70).

Monosit sayısı transplantasyondan sonra 1 ayda normale gelir(53). Thoma MD ve arkadaşları, AHKHT sonrası +60. günde monosit ve lenfosit yapılanması yeterli değilse, AHKHT sonrası için prognostik olarak kullanılabilirliğini ve bunun kötü prognostik olabileceğini önermişler(71). Rommeley M ve arkadaşları, monositlerin rakamsal olarak rekonstrüksiyonu ile kronik GVHH insidansında azalma ile potansiyel korelasyon tespit etmişler ve bazı monosit subgruplarının kronik GVHH riskinin azaldığını gösteren prediktor olabileceğini önermişler(72). Monosit oranları açısından bizim hasta grubunda yaptığımız karşılaştırmada AGVHH olanlarla, GVHH olmayanlar arasında anlamlı

farklılık saptandı. Akut GVHH olanlarda monosit oranları daha düşük olarak tespit edildi.

Eozinofilinin akut ve kronik GVHH için prognostik olabileceğini öneren çalışmalar mevcut(73,74). Bizim GVHH olan hasta grubu ile GVHH olmayan grubun karşılaştırmasında GVHH olanlarda eozinofil oranları daha düşüktü ve fark anlamlı olarak bulundu. Akut, kronik GVHH ve GVHH olmayan gruplandırmada; KGVHH ile GVHH olmayan grup arasındaki fark anlamlıydı.

Perreault ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada; GVHH olan hastalarda daha ciddi uzamış immünglobulin eksikliği olduğu tespit edilmiş ve hipogamaglobulineminin özellikle kronik GVHH olan hastalarda enfeksiyon artışına katkıda bulunabileceği belirtilmiş (75).Hasta gruplarımızda hem GVHH olan ve olmayan gruplandırmaya göre iki grup arasında; hem akut GVHH, kronik GVHH ve GVHH olmayan gruplandırmaya göre üç grup arasında immünglobulin düzeyleri açısından fark tespit etmedik.

Oldukça düşük enfeksiyon oranı, normal sayıda monositler, NK hücreleri, total B hücreleri, total CD4 T hücreleri, total CD8 T hücreleri ve enkapsüle bakterilere karşılaşmaya karşı normal antikor seviyeleri varlığını içeren normal veya normale yakın bir immün sistem varlığının postransplant 20 yıldan sonra oluşabileceği gösterilmiştir (59). Allojenik kök hücre nakli sonrası immün yetmezlik periyodu önemli mortalite ve morbiditeyle sonuçlanmaktadır(76). Allojenik hematopoetik kök hücre transplantasyonu sonrası immün yapılanmanın incelenmesi, mortalite ve morbiditenin azaltılmasına yönelik yeni ve daha fazla çalışmalara ihtiyaç vardır. Graft-Versus-Host hastalığını immün yapılanmaya etkisinin incelenmesi açısından daha geniş hasta popülasyonunda çalışmalar gerekmektedir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Allojenik hematopoetik kök hücre transplantasyonu sonrası immün sistemin tüm kollarında çeşitli bozukluklar ve immün yetmezlik tablosu oluşur. Graft-Versus-Host hastalığı olan hastalarda; GVHH, GVHH profilaksi ve tedavi için verilen immünsüpresif ilaçlara bağlı olarak bu tablo daha da ağırlaşmaktadır.

Çalışmamızda, nötrofil ve B lenfositler hariç GVHH olan hastalarda tüm hücre oranlarını düşük ve CD4/CD8 oranlarını tersine dönmüş olarak saptadık. GVHH olan hastalarda immün yetmezliğin daha ağır olması, enfeksiyonun daha fazla gelişmesi; posttransplant mortalite ve morbidite artışı için risk faktörü olacaktır.

Graft-Versus-Host hastalığında immün sistemi, immün yapılanmayı inceleyen ve daha efektif enfeksiyon profilaksisi için daha uzun süreli ve daha geniş hasta popülasyonlarında çalışmalar yapılması uygun görülmektedir.

7. KAYNAKLAR

1. J Apperley , E. Carreras, E. Gluckman, A Gratwohl, T. Masszi. Haematopoietic Stem Cell Transplantation. The EBMT handbook. 5th edition. European School of Haematology, Paris,2008: 218-234.
2. Ebru Koca, Görgün Akpek. Graft-Versus-Host-Hastalığı ve Tedavi Yöntemleri. Türkiye Klinikleri Hematoloji, 2006;2: 23-32.
3. Göker H, Haznedaroğlu İ C, Chao Nelson J. Acute graft-vs-host disease: Pathobiology and management. Experimental Hematology 2001; 29:259-277.
4. Ferrara JLM, Levine JE, Reddy P, Holler E. Graft-versus-host disease. Lancet 2009; 373: 1550-61.
5. J Apperley , E. Carreras, E. Gluckman, T. Masszi. Haematopoietic Stem Cell Transplantation. The EBMT handbook . 6th edition. European School of Haematology, Paris,,2012: 216-233.
6. Pidala J. Graft-vs-Host Disease Following Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation. Cancer Control 2011; 18:268-276.
7. Bunn H.F, Aster J C. Kan Hastalıklarının Patofizyolojisi (1st ed), .Soysal T, Ören H, D Muzaffer, ve ark. İstanbul Medikal Yayıncılık. 2013:318-320.
8. Kesikli SA, Kansu E. Graft -versus-Host Hastalığının Fizyopatolojisi .Hematolog Kemik Transplantasyonu Sayısı, 1. baskı, Güneş tıp Kitabevleri, Ankara, 2011: 125-139.
9. Soiffer R. T cell depletion to prevent graft-vs-host disease. Blume K, Forman SJ, Appelbaum FR, eds. Thomas' hematopoietic cell transplantation, 3rd edn. Oxford: Blackwell, 2008:221-33.
10. Storb R, Antin JH, Cutler C. Should methotrexate plus calcineurin inhibitors be considered standart of care for prophylaxis of acute graft-versus-host disease? Biol Blood Marrow Transplant. 2010; 16 :S18-S27.
11. Pavletic Steven Z., Fowler DH. Are we making progress in GVHD prophylaxis and treatment? Hematology 2012;251-64.

12. Nash RA, Antin JH, Karanes C et al. Phase 3 study comparing methotrexate and tacrolimus with methotrexate and cyclosporine for prophylaxis of acute graft-versus-host disease after marrow transplantation from unrelated donors. *Blood* 2000;96:2062-2068.
13. Ratanatharathorn V, Nash RA, Przepiorka D et al. Phase 3 study comparing methotrexate and tacrolimus (prograf, FK506) with methotrexate and cyclosporine for acute graft-versus-host disease prophylaxis after HLA-identical sibling bone marrow transplantation. *Blood* 1998; 92: 2303-2314.
14. Deeg HJ. How I treat refractory acute GVHD. *Blood* 2007;109:4119-4126.
15. Curtis RE, Travis LB, Rowling PA, et al. Risk of lymphoproliferative disorders after bone marrow transplantation; a multi-institutional study. *Blood* 1999;94: 2208-2216.
16. A.Bacigalupo, T.Lamperelli, G.Milone, et al. Pre-emptive treatment of acute GVHD: a randomized multicenter trial of rabbit anti-thymocyte globulin, given on day +7 after alternative donor transplants. *Bone Marrow Transplantation* 2010; 45:385-391.
17. Carpenter PA, Lowder J, Johnston L, et al. A phase II multicenter study of visilizumab, humanized anti-CD3 antibody, to treat steroid-refractory acute graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant* 2005; 11(6):465-71.
18. Carpenter PA, Appelbaum FR, Corey L, et al. A humanized non-FcR-binding anti-CD3 antibody, visilizumab, for treatment of steroid-refractory acute graft-versus-host disease. *Blood* 2002; 99: 2712-2719.
19. Bay JO, Dhedin N, Goerner M, et al. Inolimomab in steroid-refractory acute graft-versus-host disease following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: retrospective analysis and comparison with other interleukin-2 receptor antibodies. *Transplantation* 2005; 80(6): 782-8.
20. Wang J.Z, Liu K.Y, Xu L.P, et al. Basiliximab for the Treatment of Steroid-Refractory Acute Graft-Versus-Host Disease After Unmanipulated HLA-Mismatched/ Haploidentical Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Transplantation Proceedings* 2011; 43: 1928-1933.

21. Perales MA, Ishill N, Lomazow WA, et al. Long-term follow-up patients treated with daclizumab for steroid-refractory acute graft-versus-host disease. *Bone Marrow Transplant* 2007; 40(5):481-6.
22. Kanda J, Lopez R.D, Rizzieri DA. Alemtuzumab for the prevention and treatment of graft-versus-host disease. *Int J Hematol* 2011; 93: 586-593.
23. Ho VT, Zahrieh D, Hochberg E. Safety and efficacy of denileukin diftitox in patients with steroid-refractory acute graft-versus-host disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Blood* 2004; 104:1224-1226.
24. Levine JE. Implications of TNF- α in the pathogenesis and management of GVHD. *Int J Hematol* 2011; 93:571-577.
25. Arai S, Vogelsang G.B. Management of graft-versus-host disease. *Blood Reviews* 2000; 14:190-204.
26. Vogelsang G.B, Arai S. Mycophenolate mofetil for the prevention and treatment of graft-versus-host disease following stem cell transplantation: preliminary findings. *Bone Marrow Transplant* 2001; 12:1255-62.
27. Chen H, Liu KY, Liu DH, et al. Mycophenolate mofetil in treatment of graft-versus-host disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: analysis of 44 cases. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2008; 88(30):2127-30.
28. Jacobsohn DA, Vogelsang GB. Novel pharmacotherapeutic approaches to prevention and treatment of GVHD. *Drugs* 2002; 62(6): 879-89.
29. Qu L, Kiss JE. Thrombotic microangiopathy in transplantation and malignancy. *Semin Thromb Hemost* 2005; 31(6): 691-9.
30. Rosenthal J, Pawlowska A, Bolotin E, et al. Transplant-associated thrombotic microangiopathy in pediatric patients treated with sirolimus and tacrolimus. *Pediatr Blood Cancer* 2011; 57(1): 142-6.
31. Worel N, Leitner G. Clinical Results of Extracorporeal Photopheresis. *Transfusion Medicine and Hemotherapy* 2012; 39:254-262.

32. Le Blanc K, Frassoni F, Ball L, et al. Mesenchymal stem cells for treatment of steroid-resistant, severe, acute graft-versus-host disease: a phase II study. *Lancet* 2008;371(9624):1579-86.
33. Wang L, Zhao RC. Mesenchymal stem cells targeting the GVHD. *Sci China C Life Sci* 2009; 52(7): 603-9.
34. Zhao K, Huang F, Peng YW, et al. Clinical observation of mesenchymal stem cell as salvage treatment for refractory acute graft-versus-host disease. *Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi* 2013; 34(2):122-6.
35. Eggenhofer E, Hoogduijn M.J. Mesenchymal stem cell-educated macrophages. *Transplantation Research* 2012;1:12.
36. Ünal Ş, Uçkan Çetinkaya D. Mezenkimal Kök Hücrelerin Pediatride Klinik Uygulama Alanları. *Hematoloji Onkoloji* 2008; 1(2): 57-61.
37. Wolf D, Lilienfeld-Toal M.V, Wolf AM, et al. Novel treatment concepts for graft-versus-host disease. *Blood* 2012; 119: 16-25.
38. Machado CM, Cardoso MRA, da Rocha IF, et al. The benefit of influenza vaccination after bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2005; 36:897-900.
39. Mohty M, Apperley J F. Long-Term Physiological Side Effects After Allogeneic Bone Marrow Transplantation. *Hematology* 2010; 229-236.
40. Inamoto Y, Flowers M.E.D. Treatment of chronic graft-versus-host disease. *Curr Opin Hematol.* 2011; 18(6): 414-420.
41. Carlens s, Ringden O, Remberger M, et al. Risk factors for chronic graft-versus-host disease after bone marrow transplantation: a retrospective single centre analysis. *Bone Marrow Transplantation* 1998;22: 755-761.
42. Kim SJ, Lee JW, Jung CW, et al. Weekly rituximab followed by monthly rituximab treatment for steroid-refractory chronic graft-versus-host disease: results from a prospective, multicenter, phase II study. *Haematologica* 2010; 95:1935-1942.

43. Kharfan-Dabaja MA, Mhaskar AR, Djulbegovic B, et al. Efficacy of rituximab in the setting of steroid-refractory chronic graft-versus-host disease: a systematic review and meta-analysis. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2009; 15: 1005-1013.
44. Martin P.J, Inamoto Y, Carpenter P.A, et al. Treatment of chronic graft-versus-host disease: Past, present and future. *The Korean Journal of Hematology* 2011;46:153-63.
45. Jedlickova Z, Burlakova I, Bug G, et al. Therapy of sclerodermatous chronic GVHD with mammalian target of rapamycin inhibitors. *Biol Blood Marrow Transplant* 2011; 17(5): 657-663.
46. Zhang LS, Liu QF, Huang K. Mesenchymal stem cells for treatment of steroid-resistant chronic graft-versus-host disease. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi* 2009; 48(7): 542-6.
47. Erol Ç, Turgay M. İmmünoloji ve Romatoloji . 1. baskı. Özyurt Matbaacılık, Ankara, 2008:1-26.
48. Lydyard P, Whelan A, Fanger M. İmmünoloji, 3. baskı, Erganiş O, Uçan U S. Nobel Yayıncılık, Ankara, 2013:25-53.
49. Peter J. Delves, Seamus J Martin, Dennis R, et al. Roitt's Temel İmmünoloji, 11. baskı, Ilıman MN, Yıldız M, Atlas Kitapçılık 2008:1-20.
50. Copelan EA. Hematopoietic stem-cell transplantation. *N Engl J Med* 2006; 354(17):1813-26.
51. Goulmy E, Schipper R, Poll J. Mismatches of minor histocompatibility antigens between HLA-identical donors and recipients and the development of graft-versus-host disease after bone marrow transplantation. *N Engl J Med* 1996; 334: 281-285.
52. Velardi A, Ruggeri L, Mancusi A, et al. Clinical impact of natural killer cell reconstitution after allogeneic hematopoietic transplantation. *Semin Immunopathol.* 2008; 30(4): 489-503.

53. Storek J, Geddes M, Khan F, et al. Reconstitution of immune system after hematopoietic stem cell transplantation in humans. *Semin Immunopathol.* 2008;30: 425-437.
54. Zimmerli W, Zart A, Gratwohl A, Speck B. Neutrophil function and pyogenic infections in bone marrow transplant recipients. *Blood* 1991; 77: 393-399.
55. Klangsinrikul P, Carter G.Ian, Byrne J L, et al. Campath-1g causes rapid depletion of circulating host dendritic cells (DCs) before allogeneic transplantation but does not delay donor DC reconstitution. *Blood* 2002; 99:2586-2591.
56. Geddes M, Storek J. Immune reconstitution following hematopoietic stem-cell transplantation. *Best Practice&Research* 2007; 20(2):329-347.
57. Buchholz S, Ganser A. Hematopoietic stemcell transplantation. Indications, foundations and perspective. *Internist(Berl)* 2009; 50(5): 572-80.
58. Risk factors for fatal infectious complications developing late after allogeneic stem cell transplantation. *J Exp Clin Cancer Res.*2011;10: 30-36.
59. Storek J, Joseph A, Espino G, et al. Immunity of patients surviving 20-30 years allogeneic or syngeneic bone marrow transplantation. *Blood* 2001; 98: 3505-3512.
60. Parkman R, Weinberg KI. Immunological reconstitution following bone marrow transplantation. *Immunol Rev.* 1997; 157: 73-8.
61. Bae K. W, Kim B.E, Koh K N. Factors influencing lymphocyte reconstitution after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in children. *The Korean Journal of Hematology* 2012; 47(1)44-52.
62. Noel DR, Witherspoon RP, Storb R, et al. Does graft-versus-host disease influence the tempo of immunologic recovery after allogeneic human marrow transplantation? An observation on 56 long-term survivors. *Blood.* 1978;51: 1087-1105.
63. Storek J, Witherspoon RP, Webb D, Storb R. Lack of B cells precursors in marrow transplant recipients with chronic graft-versus-host disease. *Am J Hematol.*1999; 52(2):82-9.

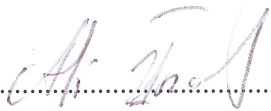
64. Zinöcker S, Dressel R, Wang X-N, et al. Immun reconstitution and graft-versus-host reactions in rats models of allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Immunology* 2012; 3:1-11.
65. Palmer JM, Rajasekaran K, Thakar M S, et al. Clinical Relevance of Natural Killer Cells Following Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Journal of Cancer*. 2013; 4(1): 25-35.
66. Storek J. Immunological reconstitution after hematopoietic stemcell transplantation- its relation to the contents of the graft. *Expert Opin Biol Ther*. 2008;8(5):583-97.
67. Maury S, Mary JY, Rabian C, et al. Prolonged immune deficiency following allogeneic stem cell transplantation: risk factors and complications in adult patients. *Br J Haematol*. 2001; 115(3):630-41.
68. Barrett A.J, Rezvani K, Solomon S, et al. New Developments in Allotransplant Immunology. *Hematology* 2003. 350-371.
69. Lee KH, Lee JH, Choi SJ, et al. Failure of trilineage blood cell reconstitution after initial neutrophil engraftment in patients undergoing allogeneic hematopoietic cell transplantation-frequency and outcomes. *Bone Marrow Transplant*. 2004; 33(7): 729-34.
70. Clark RA, Johson FL, Klebanoff SJ, Thomas ED: Defective neutrophil chemotaxis in bone marrow transplant patients. *J Clin Invest* 1976; 58(1):22-31.
71. Thoma MD, Huneke TJ, Decook LJ, et al. Peripheral blood lymphocyte and monocyte recovery and survival in acute leukemia postmyeloablative allogeneic hematopoietic stemcell transplant. *Biol Blood Marrow Transplant* 2012; 18(4):600-7.
72. Rommeley M, Spies-Weisshart b, Schilling K, et al. Reocnstitution and functional analyses of neutrophils and subsets of monocytes after allogeneic stem cell transplantation. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2011; 137(9): 1293-300.
73. N Imahashi, Miyamura K, Seto A, et al. Eosinophilia predicts better survival after graft-versur-host-disease. *Bone Marrow Transplant*. 2010; 45(2):371-7.

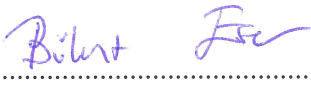
74. I Ahmad, Labbe' AC, Chagnon M, et al. Incidence and prognostic value of eosinophilia in chronic graft-versus-host disease after nonmyeloablative hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2011; 17(11):1673-8.
75. Perreault C, Giasson M, Gyger M, et al. Serum immunoglobulin levels following allogeneic bone marrow transplantation. *Blut*. 1985; 51(3): 137-42.
76. Peggs KS. Immune reconstitution following stem cell transplantation. *Leuk Lymphoma*. 2004; 45(6): 1093-101.

T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

Dr. Elmas UZER'e ait "Akut ve Kronik Graft-Versus-Host Hastalığı Olan Hastalarda İmmün Yetmezlik Parametreleri" adlı çalışma, jürimiz tarafından İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Yan Dal Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tarih: 01/08/2013

Başkan : 

Üye : 

Üye : 