



T.C.
BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

ALLOJENEİK KEMİK İLİĞİ NAKLİ YAPILAN HEMATOLOJİK
MALİGNİTELİ HASTALARDA NAKİL SONRASI ERKEN DÖNEMDE
SİKLOSPORİN DÜZEYLERİ İLE AKUT GRAFT VERSUS HOST
HASTALIĞI İLİŞKİSİNİN RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Neslihan Hazel SAYDAM

UZMANLIK TEZİ

Bursa - 2022



T.C.
BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

ALLOJENEİK KEMİK İLİĞİ NAKLİ YAPILAN HEMATOLOJİK
MALİGNİTELİ HASTALARDA NAKİL SONRASI ERKEN DÖNEMDE
SİKLOSPORİN DÜZEYLERİ İLE AKUT GRAFT VERSUS HOST
HASTALIĞI İLİŞKİSİNİN RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Neslihan Hazel SAYDAM

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Prof. Dr. Vildan ÖZKOCAMAN

Bursa - 2022

İÇİNDEKİLER

ÖZET	iii
İNGİLİZCE ÖZET	v
KISALTMALAR	ix
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Hematopoetik Kök Hücre Transplantasyonu:	3
2.1.1. Tanım.....	3
2.1.2. Tarihçe.....	4
2.2. Hematopoetik Kök Hücre Kaynakları.....	6
2.3. Hematopoetik Kök Hücre Transplantasyonu Çeşitleri	7
2.3.1. Singeneik Hematopoetik Kök Hücre Transplantasyonu	7
2.3.2. Otolog Hematopoetik Kök Hücre Transplantasyonu	7
2.3.3. Allojeneik Hematopoetik Kök Hücre Transplantasyonu	7
2.4. Hematopoetik Kök Hücre Transplantasyonu Öncesi Nakil Hazırlık Rejimleri	8
2.5. Hematopoetik Kök Hücre Transplantasyonu Komplikasyonları	9
2.5.1. Oral Komplikasyonlar	9
2.5.2. Göz Komplikasyonları	11
2.5.3. Pulmoner Komplikasyonlar	12
2.5.4. Kardiyak Komplikasyonlar	14
2.5.5. Renal Komplikasyonlar	15
2.5.6. Karaciğer Komplikasyonları	15
2.5.7. Endokrin Bozukluklar	16
2.5.8. Kas - İskelet Sistemi Komplikasyonları	17
2.5.9. Nörolojik Komplikasyonlar	17
2.5.10. Sekonder Maligniteler	18
2.5.11. Enfektif Komplikasyonlar.....	18

2.5.12. Graft Versus Host Hastalığı	19
3. GEREÇ VE YÖNTEM	28
3.1. Çalışma Dizaynı	28
3.2. İstatistiksel Değerlendirme	31
4. BULGULAR	33
4.1. Tanımlayıcı Bulgular	33
4.1.1. Klinik ve Demografik Veriler	33
4.1.2. Allojeneik Hematopoetik Kök Hücre Nakli İlişkili Veriler	34
4.1.3. GVHH Profilaksisi Verileri	37
4.1.4. GVHH Verileri	39
4.1.5. Hastalık Seyri ve Sağkalım Verileri	42
4.2. İstatistiksel Analiz Sonuçları	43
4.2.1. aGVHH Gelişimi ile İlgili Sonuçlar	43
4.2.2. Kan CsA Düzeyleri ile İlişkili Sonuçlar	51
5. TARTIŞMA.....	54
6. KAYNAKLAR.....	65
TEŞEKKÜR	75
ÖZGEÇMİŞ.....	77

ÖZET

Akut graft versus host hastalığı (aGVHH); AHKHT'nin en önemli ölümcül komplikasyonudur. Siklosporinin (CsA) metotreksat (MTX) ile kombinasyonu GVHH profilaksisinde standart rejim olarak sıklıkla kullanılan bir immünsupresif rejimdir. Önceki çalışmalar düşük kan CsA düzeylerinin aGVHH ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Çalışmamız, kan CsA düzeylerinin ilk 100 gün içindeki 4 ayrı zaman aralığında (0-14 gün, 1. ay, 1-2. ay, 2-3. ay) aGVHH gelişimini önlemeyi öngörecek kan CsA düzeyini belirlemeyi amaçlamıştır.

Merkezimizde Haziran 2011 – Mart 2021 tarihleri arasında AHKHT yapılan 120 akut lösemili hasta (% 64 AML, %36 ALL) retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Hastaların tümünde GVHH profilaksisi CsA+MTX kombinasyonu şeklinde başlanmıştır. AHKHT uygulanan 120 hastadan 34'ünde (%28) aGVHH gelişmiştir. Ortanca aGVHH gelişme günü 48. gündü. aGVHH gelişen hastaların 13'ü (%38) ileri evre (grade III-IV) aGVHH'ye sahipti.

aGVHH gelişimi; 0-14. günde kan CsA seviyesi 100-200 µg/L aralığında olan hastalarda, diğer zamanlar aralıklarında ise 200-300 µg/L aralığında olan hastalarda anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Kan CsA düzeyinin 1-2. ayda ≤ 274 µg/L olmasının aGVHH gelişimini $p=0,002$ anlamlılık değerinde %77,3 sensitivite, %63 spesifite ile öngördüğü belirlenmiştir. aGVHH dereceleri ile kan CsA düzeyleri arasında ilişki bulunmamıştır ($p>0,05$).

aGVHH gelişen hastalarda 2-3. ayda artan kan CsA düzeyleriyle hipomagnezemi arasında ($r=0,650$ korelasyon katsayısı ve $p=0,009$) pozitif korelasyon görülmüştür. CsA'dan başka profilaksi rejimine geçişe en sık neden olan yan etki %53 oranında akut renal hasardır. Kan CsA düzeyleri ile CsA toksisiteleri ve toksisite gradeleri arasında bir ilişki bulunmamıştır.

Literatürde aGVHH gelişimini engelleyebilecek fikir birliğine varılmış kan CsA düzeyi cut-off değeri henüz belirlenmemiştir. Çalışmamız tek merkez deneyimi olması ve aGVHH gelişimini öngörecektir kan CsA değerini saptayabilmesi yönüyle literatüre katkı sağlamaktadır.

Anahtar Kelimeler: Allojeneik kök hücre transplantasyonu, akut graft versus host hastalığı, siklosporin

SUMMARY

Evaluation of Relationship Retrospectively Blood Cyclosporin Levels and Acute Graft Versus Host Disease in Early Posttransplant Period in Patients With Hematological Malignancies Who Underwent Allogeneic Bone Marrow Transplant

Acute graft versus host disease (aGVHD) is the prime fatal complication. Combining cyclosporine (CsA) with methotrexate (MTX) is an immunosuppressive regimen frequently used as the standard regimen for graft-versus-host disease (GVHD) prophylaxis. Previous studies have shown that low blood CsA levels are associated with aGVHD. Our study aimed to examine the effects of blood CsA levels on the development of aGVHD in four different time intervals (0-14 days, 1st month, 1-2. months, 2-3. months) in the first 100 days and determine the target blood CsA level that will predict the development of aGVHD.

In this study, patients with acute leukemia who underwent AHSCT (n=120, 64% AML, 36% ALL) between June 2011 and March 2021 were evaluated retrospectively. In all patients, GVHD prophylaxis was initiated as a combination of CsA+MTX. aGVHD developed in 34 (28%) patients who underwent AHSCT. The median day of aGVHD was 48. The findings showed that thirteen (38%) patients with aGVHD had high-stage (grade III-IV) aGVHD.

The development of aGVHD was significantly higher in patients with blood CsA levels in the range of 100-200 µg/L between 0-14 days, and aGVHD was significantly higher in patients with blood CSA levels in the 200-300 µg/L range at other time intervals. A blood CsA level of ≤ 274 µg/L in the 1-2 month period predicted the development of aGVHD with a significance

value of $p=0.002$ with 77.3% sensitivity and 63% specificity. There was no significant relationship between aGVHD grades and blood CsA levels ($p>0.05$).

In patients who developed aGVHD, a positive correlation was obtained regarding hypomagnesemia ($r=0.650$ correlation coefficient and $p=0.009$) with increased blood CsA levels over a 2-3 month. Acute renal injury was the most common side effect leading to the transition from CsA to another prophylaxis regimen at a rate of 53%. No correlation was found between blood CsA levels and CsA toxicities and toxicity grades.

The agreed cut-off value of blood CsA level that can prevent the development of aGVHD in the literature has not been determined yet. Our study contributes to the literature as it is a single-center experience and can determine the blood CsA value that will predict the development of aGVHD.

Keywords: Allogeneic stem cell transplantation, acute graft versus host disease, cyclosporine

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. aGVHH gelişimini önleyen 1-2. Ay Kan CsA Düzeylerine ait ROC Eğrisi

.....48

TABLULAR LİSTESİ

Tablo 1. Graft Versus Host Hastalığı Profilaksisi	24
Tablo 2. Akut Graft Versus Host Hastalığı Glucksberg Evrelemesi	25
Tablo 3. Akut Graft Versus Host Hastalığı Total Klinik Gradelemesi	25
Tablo 4. Hasta Karakteristik Özellikleri	35-36
Tablo 5. Hasta Özellikleri Tablosu-2.....	37
Tablo 6. GVHH Özellikleri Tablosu.....	39
Tablo 7. aGVHH Gelişen Hastaların İstatistiksel Değerlendirmesi.....	46
Tablo 8. Kan CsA Düzeyleri ve aGVHH Gelişimi	47
Tablo 9. aGVHH Gelişiminde Etkili Faktörler Ve İstatistiksel Değerlendirmeleri.....	49
Tablo 10. aGVHH Gelişimi Gözlenen Hastalarda Kan CsA Düzeyi ile Hipomagnezemi Gelişimi Değerlendirmesi	52

KISALTMALAR

HKHT	: Hematopoetik kök hücre transplantasyonu
AHKHT	: Allojeneik hematopoetik kök hücre transplantasyonu
OHKHT	: Otolog hematopoetik kök hücre transplantasyonu
SHKT	: Singeneik hematopoetik kök hücre transplantasyonu
GVHH	: Graft versus host hastalığı
CsA	: Siklosporin
AML	: Akut myeloid lösemi
ALL	: Akut lenfoblastik lösemi
MDS	: Myelodisplastik sendrom
KML	: Kronik myeloid lösemi
HLA	: İnsan lökosit antijeni
VKİ	: Vücut kitle indeksi
TBI	: Tüm vücut ışınlama
MAC	: Myeloablatif hazırlık rejimi
RIC	: Non-myeloablatif hazırlık rejimi
ATG	: Anti-Timosit Globulin
BOS	: Bronşiolitis Obliterans
RT	: Radyoterapi
ABH	: Akut böbrek hasarı
KBY	: Kronik böbrek yetmezliği
TMA	: Trombotik mikroangiopati
SOS	: Sinüzoidal obstruksiyon sendromu
PRES	: Geçici posterior ensefalopati sendromu
EBV	: Epstein Barr Virüs
HBV	: Hepatit B Virüsü
CMV	: Sitomegalovirüs
HHV6	: Human Herpes Virüs 6

HSV : Herpes Simpleks Virüs
VZV : Varisella Zoster Virüs
IL-1 : İnterlökin-1
TNF- α : Tümör nekroz faktör- α
IFN- γ : İnterferon- γ
G-CSF : Granülositer koloni stimülan faktör
GM-CSF : Granülositer-Makrofaj koloni stimülan faktör
GİS : Gastrointestinal sistem
ECP : Ekstrakorporeal fotoferez
UDKA : Ursodeoksikolik asit
INH : İzoniazid
RIF : Rifampisin

1. GİRİŞ

Allojeneik hematopoetik kök hücre transplantasyonu (AHKHT), malign ve malign olmayan birçok hematolojik hastalık için önemli bir tedavi seçeneğidir (1). En sık hayatı tehdit edici komplikasyonu graft versus host hastalığıdır (GVHH) (2). Graft-versus-Host Hastalığı (GVHH), sağlıklı donörden alınan immünokompetan lenfematopoetik hücrelerin doku grubu antijenleri yönünden uygunluk gösteren alıcıda minör antijenler ve diğer bilinmeyen antijenlere karşı immünolojik uyumsuzluk sonucu gelişen bir klinik tablodur (3). Akut ve kronik GVHH - konak antijenlerine karşı alloreaktivite - AHKHT'den sonra morbidite ve mortalite ile ilişkilidir ve yararlı etkilerini sınırlar (4). Tedavi ilişkili mortalite nedeniyle hem akut hem de kronik form GVHH, daha düşük nüks oranına rağmen AHKHT'yi takiben büyük bir endişe olmaya devam etmektedir (1).

AHKHT sonrası ilk 100 gün içinde gelişen GVHH akut, 100 günden sonra gelişen GVHH ise kronik GVHH olarak adlandırılır. Akut ve kronik GVHH arasında 100. gün sınır olarak kabul edilmesine rağmen klinik özellikleri, etkilenen organlar ve patofizyoloji olarak birbirinden ayrılmaktadır.

Alıcının antijenleri ile donör T lenfositleri arasındaki bir etkileşimden kaynaklanan akut GVHH, AHKHT sonrasında hastaların yaklaşık %30-60'ında görülür (5). Yaş, donör-alıcı cinsiyeti, sitomegalovirüs (CMV) serolojisi, ABO uyumu, hastalık, hastalık durumu, transplant kaynağı, donör tipi, donör ve alıcı arasındaki insan doku antijenleri (HLA) uyumu, hazırlık rejiminin yoğunluğu ve GVHH profilaksisinin aGVHH gelişiminde risk faktörleri olduğu gösterilmiştir (6). aGVHH, graft versus lösemi etkisi ile ilişkili olmasına rağmen tedaviye bağlı erken mortalite nedenlerinin başında gelmektedir (7). Bu nedenle aGVHH yönetimi, başarılı bir nakil elde edebilmek için önemli bir konudur (7).

aGVHH'ı önlemede ve tedavisinde güncel yaklaşımlar direkt T hücre fonksiyonlarının blokajını içermektedir. Siklosporin A (CsA), bir kalsinörin inhibitörü, GVHH'ı önlemek için en sık kullanılan farmakolojik ajandır (8). Klinik pratikte sıklıkla kullanılmasına rağmen doz, hedef CsA kan düzeyi ve uygulama şeması protokoller arasında çeşitlilik gösterir (1,6,9,10). Ayrıca yakın monitorizasyona rağmen CsA düzeylerini istenen seviyelerde tutmak her zaman kolay olmamaktadır (8). CsA'in dar bir terapötik aralığı bulunmakta olup hasta ve tedavi ilişkili pek çok parametreden etkilenmektedir. CsA tedavisi, sitokrom P450 enzim sisteminin bir substratı olmasından, dar bir terapötik aralığı olmasından ve ilaç etkileşimlerinde ve advers reaksiyonlarda yer almasından dolayı sistematik ve düzenli serum takibi gerektirmektedir (11).

Bu çalışmada, Haziran 2011 - Mart 2021 tarihleri arasında Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı Kemik İliği Nakil Ünitesinde allojeneik kemik iliği nakli yapılan hematolojik maligniteli hastaların nakil sonrası ilk 100 gün içinde gelişen aGVHH ve CsA düzeyleri arasındaki ilişkili incelenerek optimal tedavi aralığı bulunması hedeflenmiştir. Aynı zamanda CsA düzeyini etkileyebilecek hasta kaynaklı ve tedavi ilişkili değişkenler incelenerek CsA düzeyinde öngörülebilir çıkarımlar elde etmek amaçlanmıştır. CsA düzeyleri ile toksik yan etkilerin geliştiği sınır değeri belirlenmesi, bu toksik yan etkilerin derecesi ile CsA düzeyi arasında anlamlı ilişki olup olmadığının aydınlatılması hedeflenmiştir. CsA düzeyleri ile erken dönem GVHH ilişkisi, AHKHT sonrası sağkalım, transplant ilişkili mortalite arasındaki ilişki retrospektif olarak incelenmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

Kök hücreler kendi kendini yenileme ve farklı hücrelere dönüşebilme kapasitesine sahip olan ve birçok dokuda bulunabilen potent hücrelerdir. Farklı hücrelere dönüşebilme kapasitelerine göre kök hücreler: totipotent, pluripotent, multipotent ve unipotent kök hücre olarak ayrılmaktadır. Totipotent kök hücrelerin embriyonik ve ekstraembriyonik, organizmayı oluşturan tüm hücre tiplerine dönüşebilme kapasitesi bulunurken, pluripotent kök hücrelerinin embriyo kaynaklı ve germ tabakasının her 3 katmanını da içeren hücre tiplerine dönüşebilme kapasitesi vardır. Multipotent kök hücreleri birbirine benzer özelliklere sahip hücre gruplarını oluşturabilirken, unipotent kök hücreler tek bir hücre tipine dönüşebilme kapasitesine sahiptir. Bu benzersiz kapasiteler klinik olarak kök hücre kaynaklı tedaviler için fırsat sunar (12).

Hematopoetik kök hücreler, hematopoezin; organizmanın yaşamı boyunca sürekli olarak meydana gelen kan hücrelerinin üretiminin mimarlarıdır (13). Hem lenfoid hem de myeloid kökene sahip tüm periferik kan hücreleri kemik iliği içinde yerleşen ortak hematopoetik kök hücreler ve öncül hücrelerden farklılaşırlar (14). Embriyodaki tanımlanabilir ilk hematopoez aorta-gonado-mezonefroz bölgesindeki hematopoetik kök hücrelerin ortaya çıkması ile başlar (15,16). Daha sonra hematopoez, hematopoetik kök hücrelerin fetal karaciğere ve sonrasında memeli organizmasında yaşamı boyunca kalacağı kemik iliğine kayar (17,18).

2.1. Hematopoetik Kök Hücre Transplantasyonu:

2.1.1. Tanım

HHKT; kemoterapi, radyoterapi veya her ikisinden kısa bir süre sonra kök hücrelerin vericiden toplanarak alıcıya infüze edilmesinden oluşan bir tıbbi prosedürdür. HHKT bağışıklık sistemi bozuklukları da dahil olmak üzere

hematopoetik sistemin birçok edinilmiş ve konjenital bozukluğu için ve metabolik hastalıklarda enzim replasmanı olarak kullanılabilen bir tedavi seçeneğidir (19). Endikasyona ve hasta özelliklerine göre çeşitli uygulama protokolleri vardır.

Vericiden toplanan kök hücrelerin alıcıya transfüzyonundan sonra alıcıda kabul görmesi ve vericinin kemik iliği şeklinde işlev görerek periferik kan hücrelerinin yapımını üstlenmesi engrafman olarak tanımlanmaktadır. HKHT ile işlev görmeyen veya hatalı olarak çalışan kemik iliği yerine sağlıklı bir kemik iliği elde edebilmek için tam ve uzun süreli engrafman oluşumu hedeflenmektedir.

2.1.2. Tarihçe

HHKT son yüz yıl içinde geliştirilmiş bir tedavi yöntemidir. İlk insan kemik iliği nakli 1939'da aplastik anemili bir hastaya kan grubu kendisi ile uyumlu erkek kardeşinden yapılmıştır. Bu hastaya günlük kan transfüzyonu yapılmış, lökosit ve platelet sayılarını artırmak için kemik iliği kök hücreleri intravenöz enjeksiyon yoluyla verilmiştir (20). Transplantasyon başarılı olamamış ve hasta beş gün sonra ölmüştür (21).

II. Dünya Savaşı ve atom bombasının kullanımından sonra araştırmacılar radyasyon maruziyetinden kaynaklanan aplazide kemik iliği fonksiyonlarını düzeltmek için bir yol aramışlardır (20). 1950'lerde, radyasyona sekonder gelişen aplazinin singeneik kemik iliği ile üstesinden gelinebileceği bir fare modelinde gösterilmiştir (22). 1956'da Barnes ve arkadaşları akut lösemili iki grup fare üzerine yaptıkları deneylerini yayınlamışlardır: Her iki grup da antilösemik tedavi olarak ışınlanmış ve kemik iliği nakli ile kemik iliği aplazisinden kurtulmuştur (20). Bu deneylerde allojeneik naklin üç temel ilkesi gösterilmiştir: 1) HHKT'de hazırlık rejiminin rolü, 2) yeni engrafmana uğramış bağışıklık sisteminin löseminin nüksetmesini önlemesi, 3) yeni engrafmana uğramış bağışıklık sisteminin alıcıya karşı aktivitesi (20).

İlk allojeneik kemik iliği nakli E. Thomas öncüsünde 12 Eylül 1957'de gerçekleştirilmiştir (20). Altı hastaya kemoterapi ve radyasyon tedavisinden sonra intravenöz infüzyon yoluyla kemik iliği verilmiş, sadece 2 hastada engraftman gelişmiş ve diğer hastalar kemik iliği transfüzyonu sonrası ilk 100 gün içinde ölmüştür. O zamanlar doku uyumu antijenleri hakkında bilinen çok az şey vardı ve nakil öncesinde alıcı ve verici arasındaki doku uyumu şartları göz önünde bulundurulmamıştı.

HLA'ların tanımlama ve tiplendirme yöntemleri 1960'ların sonlarında geliştirildi (23). Thomas tarafından 1969'da Seattle'da başlatılan AHKHT programı ile Seattle grubu 1977'de 54'ü akut myeloid lösemi (AML) ve 46'sı akut lenfoblastik lösemi (ALL) olan hastalarda kemoterapi ve radyasyon tedavisi ile toplam 100 nakil gerçekleştirdiklerini bildirmişlerdir. HKHT sonrası 1-4,5 yılda sadece 13 hastanın hastalısız yaşadığı görülmüştür (24). Düşük kür oranlarına rağmen bu konudaki çalışmalarını sürdüren Thomas akut lösemi seyrinde AHKHT'ı daha erken uygulamak için çalışmış ve 1979'da AML tanılı hastalarda ilk remisyonda uygulanan HKHT sonrası %50'lik bir kür oranı bildirmiştir (25). 1990 Nobel Fizyoloji ve Tıp Ödülü E. Donnall Thomas ve E. Murray'e insan hastalıklarının tedavisinde organ ve hücre nakli ile ilgili keşifleri nedeniyle ortaklaşa verilmiştir.

Akraba dışı HLA uyumlu ilk nakil 1980 yılında Hansen ve arkadaşları tarafından bildirilmiştir (26). Akraba dışı donörden kök hücre transplantasyonu uygun eşleşme ihtimalini önemli ölçüde artırmış ve tüm bu gelişmeler sonrasında dünya çapında organ nakil merkezlerinin kurulması ve küresel donör kaydı için uluslararası işbirliği yapılması zorunlu hale gelmiştir. 1972'de HKHT sonuçlarını belgelemek üzere International Bone Marrow Transplant Registry (IBMTR), 1974'de Avrupa'da HKHT alanında işbirliği için European Group of Blood and Marrow Transplantation (EBMT), 1986'da ilk akraba dışı nakilden ilham alınarak National Marrow Donor Programme (NMDP) ve 1988'de Bone Marrow Donors Worldwide (BMWD) kurulmuştur (20).

Hematolojik maligniteler dışında AHKHT ilk kez 1982'de talasemi tedavisinde ve 1984'te de orak hücreli anemi tedavisinde kullanılmıştır. 1980 ve 2006 yılları arasında 1000'den fazla neredeyse Avrupa'daki AHKHT'nin %1'ni oluşturan kalıtsal metabolik hastalıklar gibi yeni endikasyonlar tanımlanmıştır (27).

Türkiye'de ilk AHKHT 1978'de Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde Prof Dr Korkut Özerkan tarafından uygulanmıştır (21).

2.2. Hematopoetik Kök Hücre Kaynakları

Periferik kan, kemik iliği ve umbilikal kord kanı HKHT'da kök hücre kaynağı olarak kullanılabilir seçeneklerdir. İlk zamanlar kök hücre kaynağı olarak kemik iliği kullanılırken günümüzde sıklıkla periferik kan yolu tercih edilmektedir.

Normalde periferik kanda dolaşan kök hücre sayısı transplantasyon için yetersizdir ve bu nedenle kemoterapi ve/veya büyüme faktörleri kullanımı (G-CSF, GM-CSF) periferik kandaki kök hücre sayısını 100 kata kadar artırabilmektedir (28).

Kemik iliği kaynaklı kök hücreler lokal veya genel anestezi altında krizta iliaka posteriordan kemik iliğinin aspire edilmesi yoluyla elde edilir.

Kordon kanındaki kök hücre yoğunluğunun periferik kan ile karşılaştırıldığında daha yüksek olması, alıcı ve verici arasında kısmi uyumsuzlukların kabul edilebilir olması, kök hücre elde edebilmek için invaziv girişimlere ihtiyaç olmaması, aktarılan kök hücrelerin henüz olgunlaşmamış olması nedeniyle graftın konağa karşı reaksiyon göstermesi olasılığının düşük olması kordon kanı kaynağının üstünlükleri olarak görülmektedir (29). Tüm bu avantajlara rağmen elde edilebilen sınırlı miktardaki kordon kanından toplanan kök hücre sayısının az olması nedeniyle çoğu zaman erişkinlerde transplantasyon için yeterli olamamaktadır.

2.3. Hematopoetik Kök Hücre Transplantasyonu Çeşitleri

Singeneik, otolog ve allojeneik kemik iliği nakli olarak 3 farklı nakil çeşidi bulunmaktadır.

2.3.1. Singeneik Hematopoetik Kök Hücre Transplantasyonu

Genetik olarak tam uyumlu olan tek yumurta ikizleri arasında yapılan nakil çeşididir. GVHH ve graft reddi riskinin olmaması singeneik hematopoetik kök hücre transplantasyonun (SHKHT) AHKHT'ye göre olan avantajlarıdır. Otolog transplantasyon ile karşılaştırıldığında ise nakledilen kök hücrelerin tümör hücreleri ile kontaminasyon riskinin olmaması avantajı bulunmaktadır. Ancak sınırlı sayıda hasta transplantasyon için tam uyumlu ikiz kardeşe erişebilmektedir (30). Yapılan transplantasyonların %1'inden azını oluşturduğu bilinmektedir.

2.3.2. Otolog Hematopoetik Kök Hücre Transplantasyonu

Otolog hematopoetik kök hücre transplantasyonunda (OHKHT) kök hücreler hastadan toplanarak radyoterapinin eşlik ettiği veya etmediği yüksek doz kemoterapiden sonra yeniden aynı kişiye verilmek üzere dondurulur (31). OHKHT hastanın yüksek doz kemoterapisini takiben gelişen kemik iliği aplazisinden kurtulmasını sağlar ve toksisitenin yıkıcı etkisini azaltmak için bir kurtarma tedavisi olarak kullanılır. Bu tedavi şeklinin anti-tümör etkisi OHKHT'nin kendi etkisinin aksine kemoterapi ve radyoterapi (kullanıldı ise) etkisine bağlıdır (31). OHKHT'de GVHH veya graft reddi riski bulunmamasına karşın kök hücre ürünlerinde relapsa neden olabilecek malign hücre kontaminasyonu riski bulunmaktadır. Multiple myelom ve lenfoma gibi hematolojik hastalıkların tedavisinde kullanımının yanında pek çok otoimmün hastalığın tedavisinde yeri araştırılmaktadır.

2.3.3. Allojeneik Hematopoetik Kök Hücre Transplantasyonu

Sağlıklı vericiden alınan hematopoetik kök hücrelerin, hazırlama rejimi ile myeloablatif hale getirilmiş alıcıya verilmesi, alıcıda vericinin

hematopoetik sisteminin yapılandırılmasıdır (28). AHKHT 1960'lı yıllarda HLA doku antijenlerinin tanımlanması ve tiplendirilmesi sonrasında başarılı sonuçlara ulaşılabildiği. Alıcı ve verici arasındaki HLA uyumu, transplantasyonun başarısı ve komplikasyonları açısından önem arz etmektedir. HLA'lar 6. kromozomun kısa kolunda lokalize olup; A, B, C (sınıf I) ve DRB1, DQB1 (sınıf II) olarak sınıflandırılmaktadır. Alıcı ve verici arasındaki HLA A, B, C, DRB1 ve DQB1 antijen ve allellerinin uyumu, bütün dünyada altın standart olarak kabul edilir ve bu durum tam ya da 10/10 eşleşme olarak tanımlanır (32).

Son zamanlarda yüksek çözünürlüklü doku tiplene yöntemlerinin bulunması sayesinde vericinin ve alıcının HLA allellerinin uyumunun, nakil sonucunun önemli bir öngörücüsü olduğu bilinmektedir (32).

2.4. Hematopoetik Kök Hücre Transplantasyonu Öncesi Nakil Hazırlık Rejimleri

Transplantasyonun başarısı sıklıkla hazırlık rejiminin başarısına bağlı olmaktadır. HKHT uygulanan hastalarda transplantasyonun bir parçası olarak graft reddini önlemek üzere yeterli immünablasyonu sağlamak ve tümör yükünü azaltmak için hazırlık veya koşullandırma rejimleri uygulanmaktadır (33). Tüm vücut ışınlaması (TBI) ve sitotoksik kemoterapiler ile bu istenen etkiler oluşturulabilmektedir. Ancak donör kök hücrelerinin alıcıdaki malign hücrelere olan immünolojik etkilerinin HKHT'nin etkinliğine büyük ölçüde katkıda bulunduğu düşünüldüğünden dolayı özellikle yaşlı ve eşlik eden hastalıkları nedeniyle yüksek toksisite riski olan rejimleri almaya uygun olmayan hastalar için yoğunluğu azaltılmış ve miyeloablatif olmayan şartlandırma rejimleri geliştirilmiştir. Yoğunluklarına, sitopeni süreleri ve kök hücre desteği gereksinimi gelişip gelişmeyeceğine göre bu rejimler 3 sınıfa ayrılmaktadır.

1. Yüksek Yoğunluklu Hazırlık Rejimi (Myeloablative Conditioning (MAC))

2. Düşük Yoğunluklu Hazırlık Rejimi (Reduced Intensity Conditioning (RIC))
3. Non-miyeloablatif Hazırlık Rejimi (NMA)

TBI'ın dahil edildiği veya edilmediği alkilleyici ajanlardan oluşan miyeloablatif rejimlerin kemik iliği hematopoezini geri dönüşümsüz olarak durdurması beklenir. Dolayısıyla bu tip rejimlerde kök hücre desteği gerekmektedir. Buna karşın non-miyeloablatif rejimler minimal sitopeni etkileri ile kök hücre desteğine ihtiyaç duymadan uygulanabilmektedir (34). Miyeloablatif ve non-miyeloablatif hazırlık rejimine uymayan rejimler RIC hazırlık rejimleri olarak sınıflandırılır ve potansiyel olarak uzayan sitopenilerle sonuçlanabilmeleri nedeniyle hematopoetik kök hücre desteği gerektirirler.

Nadir olarak şiddetli immün yetmezliği olan kişiler veya singeneik donörleri bulunan şiddetli aplastik anemisi olan hastalarda HKHT hazırlık rejimi uygulanmadan yapılabilmektedir (33).

2.5. Hematopoetik Kök Hücre Transplantasyonu Komplikasyonları

HKHT pek çok hastalığın tedavisinde etkili bir tedavi seçeneği olmasına rağmen transplantasyon sırasında ve sonrasında yaşamı tehdit edebilecek komplikasyonları bulunmaktadır.

2.5.1. Oral Komplikasyonlar

HKHT uygulanan hastalarda oral komplikasyonların %80 civarında olduğu düşünülmektedir (35). Sıklıkla karşılaşılan akut oral komplikasyonlar mukozit, lokal ve sistemik enfeksiyonlar, ağız kuruluğu ve tat değişiklikleridir (36). OHKHT'de bu problemler genellikle 6 ay içinde çözümlenirken, AHKHT'de hastalar daha sonralarda GVHH ilişkili sorunlar yaşayabilmektedir (37). HKHT alıcılarında oral komplikasyonların gelişmesinde inflamatuvar sürecin anahtar rol oynadığı düşünülmektedir (37).

Miyeloablatif hazırlık rejimini takiben %75-100 oranlarında oral mukozit geliştiği gözlenmiştir (38). Oral mukozit aynı zamanda en ağırlı ve yaşam kalitesini en çok bozan komplikasyon olarak raporlanmıştır (39). Yapılan prospektif çalışmalarda TBI ile birlikte uygulanan yüksek doz melfalan, busulfan ve siklofosfamid tedavilerini içeren hazırlık rejimlerinin şiddetli oral mukozit ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (37,39-41). Oral mukozit nakilden sonraki 6-12 gün arasında pik yaparken genellikle 7-14 günlük süre sonrasında gerilemektedir (40).

GVHH'nin akut ve kronik formlarında da oral lezyonlar görülebilmektedir. aGVHH'nin oral tutulumu mukozal eritem, inflamasyon, ülserasyon ve atrofi ile karakterize olup hiperkeratoz ve fibrozis eşlik edebilmektedir. Tükürük bezleri ve tad duyası etkilenebilmektedir (42). Nadiren hiperakut oral GVHH HKHT'den 1-2 hafta içinde gelişebilir ancak oral mukozit ve enfeksiyondan ayırt etmek zor olabilmektedir (43). AHKHT'den 21-28 gün sonrasında enfeksiyon dışlandıktan sonra ve ülserasyonlar iyileşme göstermediğinde akut oral GVHH düşünülmelidir (44). Akut oral GVHH insidansı net olarak bilinmemektedir. Ancak aGVHH'ye sahip hastaların %30-65'inin oral lezyonları olduğu tahmin edilmektedir (42).

Kronik oral GVHH oral mukozayı ve tükürük bezlerini etkileyebilir ve mukozal sklerozis gelişimine sebep olabilir. Tükürük bezlerinin etkilenmesi ve oral kavite ortamının değişime uğraması sonucunda artan enfeksiyon riski bulunmaktadır. Klinik bulgular liken planusta görülen lezyonlara benzemektedir ve hiperkeratotik retikülasyonlar, plaklar, eritem ve psödomembranla örtülü ülserasyonları içerebilmektedir (37). Ayrıca diş etleri atrofiye uğrayabilir. Tükürük bezlerinin etkilenmesi sonucu mukosel gelişimi gözlenebilmektedir. Oral dokularda sklerotik değişikliklerin gelişmesi nadiren de olsa uzamış ciddi ülseratif mukozal kGVHH'nin bir komplikasyonu olarak görülebilmektedir (37).

HKHT yapılan hastalarda oral kanser insidansının artmış olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (45). Ağız mukozasındaki GVHH'e bağlı

değişiklikler ağız içi skuamoz hücreli kanserin erken tanı ve teşhisinde gecikmelere neden olabilir (35).

2.5.2. Göz Komplikasyonları

Katarakt HKHT sonrasında en sık görülen geç oküler komplikasyonlardan biridir (46). HKHT sonrasında yaşayan hastalarda katarakt insidansının %11-100 arasında değişkenlik gösterdiği yapılan çalışmalarda bildirilmiştir (46–48). AHKHT uygulanan hastalarda hazırlık rejiminin bir parçası olarak TBI uygulanması katarakt gelişiminde major risk faktörü olarak tanımlanmıştır. Posterior subkapsüler katarakt, iyonize radyasyon maruziyeti ile en sık ilişkilendirilmiş alt gruptur. TBI ile birlikte GVHH'de olduğu gibi uzun süreli steroid kullanımı HKHT sonrası katarakt gelişimi için bağımsız risk faktörleri olarak tanımlanmıştır (49,50).

Enfektif komplikasyonlar sıklıkla gözlenmemekle birlikte, nötropeni veya humoral yetmezliğe sahip olan hastalar korneal ülserler ve periorbital sellülit dahil olmak üzere bakteriyel enfeksiyonlara yatkındırlar (51). Fungemi ve sistemik immünsupresyon oküler fungal enfeksiyonlar için risk faktörleridir (52). Toxoplazmozis için risk faktörleri HKHT öncesinde toxoplazmozis enfeksiyonu geçirmiş olmak ve bozulmuş hücresel bağışıklığa sahip olmak şeklinde tanımlanmıştır (53). Viral enfeksiyonlar için risk faktörleri arasında HKHT öncesinde pozitif seroloji, viremi öyküsü, lenfopeni, kGVHH, donör-alıcı arasındaki HLA uyumsuzluğu, akraba dışı donör grafitı kullanımı bulunmaktadır (54–57).

Oküler tutulum izole GVHH tutulumu olabileceği gibi çoğunlukla sistemik GVHH bulgularının eşlik ettiği hastalarda görülmektedir. Oküler GVHH tipik olarak göz kapakları, gözyaşı bezleri, konjunktiva ve kornea dahil olmak üzere gözün ön segmentini tutmaktadır. Klinik olarak keratokonjunktivitis sicca ile birlikte kuru göz bulguları ile ortaya çıkar ve oküler yüzeyin immünolojik olarak etkilendiği sistemik inflamatuvar hastalıklarla benzer özellikler gösterir (51). Bu tip hastalarda kızarıklık, fotofobi, gözde yabancı cisim hissi, akıntı, bulanık görme, ağrı gibi semptomlar

bulunmaktadır ve bu semptomlar hayat kalitesini ciddi ölçüde azaltmaktadır. Yapılan çalışmalarda transplantasyon sonrası erken dönem aGVHH geçirmiş olmak, periferal kök hücrelerin transplantasyon kaynağı olarak kullanılması, donörün kadın alıcının erkek cinsiyette olması, Anti-Timosit Globulin (ATG) profilaksisinin uygulanmamış olması, GVHH'den etkilenmiş organ sayısının fazla olması, transplantasyonun Epstein Barr Virüs (EBV) pozitif donörden yapılmış olması oküler GVHH gelişimi için risk faktörü olarak değerlendirilmiştir (58–61).

İskemik mikrovasküler retinopati hem OHKHT hem de AHKHT sonrası görülebilmekte olup insidansı %0-10 arasında değişmektedir (51,62). Ancak birçok hastada asemptomatik prezentasyon nedeniyle insidansının gerçekte olduğundan daha az olduğu tahmin edilmektedir (46). Genellikle HKHT'yi takip eden 6 ay içinde ortaya çıkmaktadır, nadir de olsa geç dönemde de bildirilmiş vakalar da bulunmaktadır (63,64). Potansiyel risk faktörleri olarak TBI uygulanmış olması, CsA kullanımı ve busulfan veya karmustin içeren hazırlık rejimlerinin kullanılmış olması tanımlanmıştır (62–65).

Glokom, retinal ven oklüzyonu, retinal hemoraji ve retinal dekolmanı gibi oküler komplikasyonların da gelişebildiği bilinmektedir.

2.5.3. Pulmoner Komplikasyonlar

HKHT sonrası bakteriyel olmayan pulmoner komplikasyonlar akut ile subakut solunum yetmezliği tabloları arasında değişkenlik gösteren diffüz alveolar hemoraji ve idiopatik pnömoni sendromu, kronik olarak ise bronşiolitis obliterans sendromu benzeri ilerleyici küçük hava yolu hastalığı ve pulmoner venookluziv hastalık ve sitolitik trombüs gibi vasküler komplikasyonları içerir (66).

Periengrafman respiratuar distress sendromu altta yatan bir enfeksiyon kaynağı olmadan gelişen ateş, kullanılan ilaçlarla ilişkilendirilemeyen eritrodermatöz döküntü ve kardiyolojik olmayan pulmoner

ödem ile karakterize bir tablodur. OHKHT yapılan hastalarda daha yaygın olarak görülmekle birlikte genellikle nötrofil engrafmanına denk gelen 96 saat içinde ortaya çıkmaktadır. Ortalama başlangıç zamanı 11. gün civarındadır ve insidansı %7 ile %11 arasında değişkenlik göstermektedir (67,68).

Diffüz alveolar hemoraji en önemli akut solunum yetmezliği sebeplerinden biri olup AHKHT ve OHKHT uygulanan alıcıların %2-14'ünü etkilemektedir ve her 2 transplant çeşidi için de benzer oranlarda görülmektedir. 40 yaşın üzerinde olmak, TBI uygulanmış olması, siklofosamid tedavisi almış olmak, solid tümör nedeniyle HKHT yapılması, yüksek ateş varlığı, oral mukozit ve renal yetmezlik varlığı diffüz alveolar hemoraji için tanımlanmış risk faktörleridir (69). Diffüz alveolar hemoraji genellikle HKHT'den sonraki 1 ay içinde görülmektedir (ortalama 23 gün), sıklıkla preengrafman fazda olmasına rağmen geç başlangıçlı vakalar da bildirilmiştir (66).

İdiopatik pnömoni sendromu; akciğer görüntülemesinde multilober infiltrasyonların olması, pnömoni semptom ve bulgularının olması ve yüksek alveolar-arteriyel gradyentli hipoksemi veya artış gösteren restriktif akciğer fonksiyon testi anormalliği, alt solunum yolu enfeksiyonlarının olmaması, altta yatan kardiyak disfonksiyonun, renal yetmezliğin ve iyatrojenik aşırı sıvı yüklenmesi tablosunun sebep olduğu pulmoner fonksiyon bozukluğu tablosunun olmaması şeklinde Amerika Toraks Cemiyeti tarafından güncellenmiştir (66). Sıklığı %2-17 arasında değişen oranlarda olup genellikle HKHT'den sonraki ilk 120 içinde görülmektedir ve ortalama ortaya çıkma zamanı 21 ile 49 gün arasındadır. Risk faktörleri arasında ileri yaş, transplantasyon öncesi düşük performans durumu, lösemi dışı malignite nedeniyle transplantasyon uygulanmış olması, yüksek yoğunluklu hazırlık rejimi kullanılması, TBI uygulanmış olması, yüksek dereceli aGVHH gelişmiş olması, GVHH öncesi MTX bazlı GVHH profilaksisi uygulanmış bulunmaktadır (70–72).

Bronşiolitis obliterans sendromu (BOS), AHKHT sonrası en sık gözlenen geç pulmoner komplikasyon olarak bildirilmiştir. (66) Genellikle

HKHT sonrası ilk 100 günden sonra gelişmektedir. Risk faktörleri arasında kGVHH'ye sahip olmak, alıcının 20 yaşından büyük olması, HKHT öncesinde havayolu obstruksiyonun bulunması, HKHT sonrası ilk 100 gün içinde viral solunum yolu enfeksiyonu geçirmiş olmak gibi faktörler yer almaktadır (73,74). Hastalar genellikle kuru öksürük, dispne, sinüzit gibi üst solunum yolu semptomları ile başvururlar. Yaklaşık %20 hasta asemptomatik olmakla birlikte solunum fonksiyonlarında yeni gelişen obstruksiyon bulguları olması ile tanı konulabilmektedir. Tedavide genellikle yüksek doz steroid kullanılmaktadır. İmmünsupresif tedavinin düzenlenmesi, düşük doz azitromisin veya klaritromisin, inhaler kortikosteroidler, bronkodilatatörler ve montelukast da kullanılabilir (75–77). Tedavide ana hedef solunum fonksiyonlarını stabilize edebilmektir.

Kriptojenik organize pnömoni, bakteriyel-viral pnömoniler ve fungal enfeksiyonlar diğer pulmoner komplikasyonlar olarak görülebilmektedir.

2.5.4. Kardiyak Komplikasyonlar

AHKHT uygulanan hastalarda kardiyovasküler olayların genel popülasyona oranla daha yüksek oranda görüldüğü bilinmektedir. Antrasiklin içeren rejimlerin transplantasyon öncesindeki dönemde kullanılmış olması, TBI veya mediastinel alana radyoterapi (RT) hikayesi, ileri yaş, kronik böbrek yetmezliğinin bulunması, metabolik sendroma sahip olmak, nakil öncesi kardiyovasküler risk faktörlerine sahip olmak HKHT sonrasında kardiyak komplikasyon gelişimi için risk oluşturmaktadır. Kardiyomiyopati, konjestif kalp yetmezliği gelişimi, kardiyak aritmiler, kalp kapak anomalileri, koroner arter hastalıkları ve periferik arter hastalıkları uzun dönemde görülebilen kardiyak komplikasyonlar olarak karşımıza çıkmaktadır (78). Transplantasyon sonrasında uzun dönem kullanılan steroid ve immünsupresif ilaçların lipid profili üzerine etkisi, diyabet ve hipertansiyona yatkınlık oluşturması gibi yan etkileri nedeniyle kardiyovasküler komplikasyonlar üzerinde etkili olabileceği düşünülmektedir (79,80).

2.5.5. Renal Komplikasyonlar

HKHT sonrası erken dönemde akut böbrek hasarı (ABH) insidansı transplantasyon ile ilişkili olarak yüksektir ve ABH insidansı AHKHT sonrasında OHKHT'ye göre daha sık olarak gözlenmektedir (81,82). Nakil yapılan hastaların %10-70'ini etkileyen ABH ve kronik böbrek yetmezliği (KBY) tablosu transplantasyondan sonraki günlerden aylar hatta yıllar sonrasına kadar değişkenlik gösterebilir (83).

ABH sebeplerinin ciddi enfeksiyonlar, nefrotoksik ilaç kullanımları, aGVHH ve sistemik trombotik mikroangiopati (TMA) gibi durumlar olduğu düşünülmektedir (84) ve genellikle ilk 100 gün içinde görülmektedir.

Transplant sonrası geç dönemlerde kademeli olarak KBY tablosu gelişebilmekte ve son dönem böbrek yetmezliğine ilerleyebilmektedir. HKHT sonrası son dönem böbrek yetmezliği prevalansı %4 olarak bildirilmiştir (83,85–87). Tekrarlayan ABH, GVHH profilaksisi olarak uzun süreli kullanılan CsA, radyasyon nefropatisi, GVHH'den kaynaklanan nefrotik sendrom, sistemik semptomun eşlik ettiği veya etmediği TMA; kronik böbrek hasarı gelişiminde rol oynayabilmektedir (83,88).

Uzun dönem takiplerde renal fonksiyonların albüminüri dahil olacak şekilde takibi önem arz etmektedir.

2.5.6. Karaciğer Komplikasyonları

Transplant sonrası erken dönemde gözlenen karaciğer komplikasyonları kullanılan ilaçlar, sinüzoidal obstruksiyon sendromu (SOS), GVHH, enfeksiyon, total parenteral nutrisyon, sepsis, iskemi, şok, nakil sonrası lenfoproliferatif bozukluklar dahil olmak üzere çeşitli sebeplerden kaynaklanabilir (89). Ekstrahepatik biliyer obstruksiyon nadirdir ve sebebi safra taşı veya çamuru, duodenal hematoma, safra kanalı enfeksiyonu, ortak safra kanalı ve ampulla vaterinin lenfositler aracılığıyla infiltrasyonu ve esas hastalığın rekürrensi olarak gözlenebilir (90).

Başlangıçta venookluziv hastalık olarak adlandırılan SOS klinik olarak sıvı retansiyonu ve buna bağlı olarak kilo artışı (vücut ağırlığının %5'i), ağırlı hepatomegali, serum bilirubin konsantrasyonlarında artış ile karakterize yaşamı tehdit eden bir hastalıktır. Diğer belirtiler arasında yüksek karaciğer enzimleri, trombositopeni ve özofagus varisleri bulunmaktadır. Şiddetli SOS'a sıklıkla solunumsal, kardiyak ve renal yetmezlik bulguları da eşlik eder (91,92). Sıklıkla HKHT'den sonraki 1 ay içinde ortaya çıkmakla birlikte sonraki zamanlarda da gelişebilmektedir (92). Ortalama görülme insidansı %13,7'dir (93).

Geç posttransplant karaciğer komplikasyonları GVHH, viral hepatitler, siroz, demir yüklenmesi, ilaç ilişkili hasar, nodüler rejeneratif hiperplazi, fokal nodüler hiperplazi, ekstrahepatik biliyer obstruksiyon ve hepatoselüler karsinom olarak görülebilmektedir (89).

2.5.7. Endokrin Bozukluklar

Nakil öncesi dönemde kullanılan kemoterapötik ilaçlar, TBI, kranial RT uygulaması, kGVHH, uzamış steroid kullanımı transplantasyon sonrası uzun dönemde tiroid, pituitar, adrenal ve gonadal fonksiyon bozukluklarına sebep olabilmektedir (78).

Glukokortikoid kullanımı sonrasında sekonder diyabetes mellitus, metabolik sendrom, osteoporoz ve adrenal aksın uzun süreli baskılanması durumunda adrenal yetmezlik gelişebilmektedir. Yine GVHH profilaksisinde kullanılan takrolimus, CsA gibi ajanlar dislipidemi, hiperglisemi etkileri nedeniyle diyabetes mellitus ve metabolik sendroma sebep olabilmektedir.

Hipotiroidi HKHT sonrası en sık gözlenen hormonal bozukluklardan biridir. İnsidansı hazırlık rejiminin yoğunluğuna göre değişebilmekte olup TBI uygulanan hastalarda gelişme riskinin arttığı bilinmektedir (94).

Nakil öncesi dönemde kullanılan kemoterapötik ilaçlar, etken madde ve uygulanan radyasyon ise doz bağımlı olarak gonadal yetmezliğe neden olabilmektedir. Yaşın büyük olması, alkilleyci ajan kullanımı, kGVHH'e sahip

olmak infertilite açısından risk faktörleri olarak değerlendirilmiştir (78,94). İnfertilite riski nedeniyle kemoterapötik kullanımı, ışınlama ve transplantasyon öncesi dönemde kriyoprezervasyon seçeneği değerlendirilmelidir.

2.5.8. Kas - İskelet Sistemi Komplikasyonları

HKHT sonrasında steroid myopatisi, fasiit ve polimiyozit gibi kas ve bağ dokuyu ilgilendiren komplikasyonlar görülebilmektedir (95).

HKHT öncesinde TBI uygulanması, HKHT sonrası dönemde GVHH tedavisinde uzayabilen steroid kullanımı, immunsupresif ilaçlar, immobilizasyon, kemoterapötik ajanlar kemik mineral yoğunluğunda azalmaya sebep olarak osteoporoz ve avasküler nekroz gelişiminde rol oynayabilirler. Yapılan çalışmalarda osteopeninin HKHT yapılan hastalarda %25, osteoporozun ise %50 oranında gözleendiği belirtilmiştir (78). Kalsiyum ve D vitamini replasmanı, düzenli fiziksel aktivite, sigara ve alkol alımının azaltılması gibi yaşam tarzı değişiklikleri osteoporozdan korumada etkili olabilmektedir.

TBI uygulaması avasküler nekroz için en önemli risk faktörlerinden biri olarak kabul edilmektedir. Eklem ağrısı ilk semptom olarak kendini gösterebilir ve direkt grafiler her zaman tanıda yardımcı olmayabilir, Manyetik Rezonans (MR) görüntüleme tekniği ile değerlendirmek gerekebilmektedir (78).

2.5.9. Nörolojik Komplikasyonlar

Kemoterapötik ilaçların kan beyin bariyerini geçebilmesi, TBI uygulamasının beyin üzerine direkt toksik etkisi, GVHH profilaksisi için kullanılan kalsinörin inhibitörlerinin nörotoksik etkisi nedeniyle HKHT yapılan hastalarda nörolojik işlev bozuklukları gelişebilmektedir. Yapılan çalışmalarda HKHT'den sonraki ilk yılda hastaların günlük yaşam aktivitlerinde (kendi kendine giyinme gibi), sosyal yeterlilik, benlik algısı, duygusal iyilik hali de dahil olmak üzere bilişsel işlevlerin etkilendiği gösterilmiştir (96).

Takrolimus ve CsA gibi kalsinörin inhibitörleri kullanımına bağlı olarak görülebilen titreme, geçici posterior ensefalopati sendromu (PRES) ve trombotik mikroangiopati bilinen nörotoksik yan etkilerdir. Akraba dışı nakillerde ve GVHH gelişenlerde nörotoksik yan etki gelişme riskinin arttığı bilinmektedir (96–98).

HKHT sonrasında oluşturulan immunsupresif tablo EBV, CMV, insan herpes virüs 6 (HHV6) gibi viral enfeksiyonlar için risk faktörü oluşturmaktadır. Bu enfeksiyonların özellikle sözel olmayan bellek, dikkat ve bilişsel performans hızını etkileyebildiği bilinmektedir (99).

2.5.10. Sekonder Maligniteler

HKHT'de kaydedilen gelişmeler sonrası hastaların yaşam sürelerinin uzaması ile birlikte transplant öncesi kullanılan kemoterapi ajanlarının, transplantasyona hazırlık rejimlerinin ve radyasyon maruziyetinin getirmiş olduğu sekonder malignite riskiyle karşılaşma olasılığı artmıştır. Myelodisplastik sendrom, akut lösemi, solid tümör ve lenfoproliferatif hastalık gelişme riski HKHT alıcılarında topluma kıyasla artmıştır.

Radyasyon ilişkili olarak sarkom, meme ve tiroid kanseri, beyin tümörü, radyasyondan bağımsız olarak ise GVHH'ye bağlı skuamöz hücreli kanser ve solid kanser gelişme riski artmıştır (78).

Transplantasyondan sonra gözlenen hematolojik maligniteler ortalama 2,5 yıl sonra görülmektedir. Alkileyici ajanların kullanımı hematolojik maligniteler için risk faktörü olarak belirlenmiştir (78).

2.5.11. Enfektif Komplikasyonlar

HKHT sonrası hazırlık rejiminin yoğunluğuna bağlı olarak gelişen pansitopeni tablosu ve değişken sürelerde yeniden kemik iliğinin toparlanma süreci, bu dönemde kullanılan immünsupresif ilaçların etkisi, hazırlık rejimlerinin sebep olduğu kolaylaştırıcı faktörler (mukozal bariyerlerin hasarlanması, vb) nedeni ile hastalar enfeksiyona açık hale gelmektedir.

Tranplantasyondan sonraki dönem genellikle preengrafman fazı (0. gün ile 15-45. günler arasında engrafman gerçekleşene kadarki dönem), postengrafman fazı (engrafmanın gerçekleşmesinden 100. güne kadar olan dönem) ve geç postengrafman fazı (100. günden 365. güne kadar olan dönem) olmak üzere 3'e ayrılır (100).

Preengrafman fazında nötropeni, mukozal bariyer bütünlüğünün bozulması, hazırlık rejiminin neden olduğu organ disfonksiyonları enfeksiyon gelişimi için risk faktörleri olup; gram negatif bakteriler (özellikle enterik bakteriler), gram pozitif koklar (özellikle viridans streptokoklar), clostridium difficile, candida, aspergillus ve herpes simpleks virüs (HSV) bu dönemde görülen enfeksiyon etkenleri olarak karşımıza çıkmaktadır (100).

Postengrafman fazında aGVHH, hücrel ve humoral immünitede meydana gelen değişiklikler sonucu gram negatif bakteriler (özellikle enterik bakteriler), gram pozitif koklar, aspergillus ve non-aspergillus mantar enfeksiyonları, pneumocystis jirovecii, EBV, CMV, HHV-6, Polyoma BK ve respiratuar virüsler aracılı enfeksiyon tabloları görülebilmektedir (100).

Geç postengrafman fazında kGVHH, hiposplenizm, azalmış opsonizasyon, hücrel ve humoral immünitedeki değişiklikler sonucu enkapsüle bakteriler (streptococcus pneumonia, haemophilus influenza, vb), nokardia, aspergillus ve diğer mantar enfeksiyonları, pneumocystis jirovecii, EBV, CMV, varisella zoster virüs (VZV), respiratuar virüsler, tüberküloz, tüberküloz dışı mikobakteriler enfeksiyon etkeni olabilmektedir (100).

Transplantasyon sonrası enfeksiyöz ajanlara karşı aşılama hayati bir önem taşımakta olup bu konuda aşılama kılavuzları yayınlanmıştır (101).

2.5.12. Graft Versus Host Hastalığı

GVHH alıcı ve verici arasındaki antijenik farklılıktan kaynaklanan ve vericiden alınarak transplante edilen donör kaynaklı T hücreleri tarafından alıcı hücrelerine karşı geliştirilen immünolojik bir reaksiyondur. Gelişme zamanı ve klinik özelliklerine göre akut ve kronik GVHH olarak ayrılmaktadır.

Akut ve kronik GVHH oluşma mekanizmaları tam olarak aydınlatılamamasına rağmen birbirinden farklılık göstermektedir.

2.5.12.1. Akut Graft Versus Host Hastalığı

aGVHH terminolojik olarak transplantasyondan sonraki ilk 100 gün içinde gelişen GVHH olarak tanımlanmaktadır. Ancak güncel yaklaşımda 100 günden sonra gelişen, klinik ve histopatolojik özelliklerine göre aGVHH olarak değerlendirilebilen vakalar görülmekte olup gün ayrımı keskin bir sınır olmaktan çıkmıştır. İlk 100 gün içinde grlen aGVHH'ler klasik olarak gruplandırılırken, 100 günden sonra grlen aGVHH'ler geç başlangıçlı, persistan veya refrakter GVHH olarak isimlendirilebilmektedir (102). Sıklıkla cilt, karaciğer, gastrointestinal sistem tutulumu gözlenmektedir ve ölümcül olabilecek ciddi sonuçları olabilmektedir. AHKHT yapılan hastaların yaklaşık %30-50'sinde görülmektedir (103).

Genetik olarak major doku uyum antijenleri olarak tanımlanan, Major Histokompatibilite Kompleksi (MHC) genetik lokusları tarafından oluşturulan antijenler transplant başarisında ve GVHH patogenezinde önemli rol oynamaktadır. MHC molekülleri hem hücre sel hem de humoral immün yanıtta rol oynamaktadır.

aGVHH süreci; hazırlık rejimine sekonder gelişen doku hasarını içeren birinci faz, donör T hücrelerinin aktivasyonu, stimülasyonu ve profilerasyonunu içeren ikinci faz ve alıcı hücrelerinin direkt ve indirekt hasara uğradığı üçüncü faz olarak ele alınmaktadır. Birinci ve ikinci faz aGVHH'nin afferent fazı, üçüncü faz ise efferent fazı olarak tanımlanmıştır (104).

Faz 1 (şartlandırma); aGVHH'nin afferent fazı graft infüzyonundan önce hazırlık rejimi esnasında başlamaktadır ve hazırlık rejimi GVHH patogenezinde önemli bir yere sahiptir (105). Miyeloablatif rejimler ile birlikte TBI uygulanması ya da yüksek doz kemoterapi kullanımı altta yatan hastalık için hücre azaltıcı etki göstermenin yanında graft reddini önlemek için konakçıyı baskılayıcı etki gösterir, aynı zamanda konakçıda bağırsak,

mukoza, karaciğer ve diğer dokularda yaygın hasarlara neden olabilmektedir. Hasarlanan alıcı dokularından interlökin-1 (IL-1), tümör nekrozis-alfa (TNF- α), granülosit-makrofaj koloni stimulan faktör (GM-CSF), interferon gamma (IFN- γ) gibi birçok inflamatuvar sitokin salınımı gerçekleşir. Disregüle sitokin salınımı ile adezyon moleküllerinin yapımı artabilir ve alıcı verici arasındaki doku uyumsuzluğu tanınarak alıcı antijenlerine karşı donör T hücreleri tarafından alloreaktivite gözlenir (104–106). Faz 2 (indüksiyon ve yayılma); donör T lenfositleri tarafından yabancı konak antijenlerinin tanınması, aktivasyonu ve stimülasyonu ve T lenfositlerinin proliferasyonu ile aGVHH afferent fazı için önem arz eden bir süreçtir (104). Faz 3 (efektör faz); direkt donör T hücrelerinin veya indirekt olarak sekonder mekanizmalarla konakçı hücrelerini hasara uğratması ile end-organ hasarından sorumlu olan evredir (104).

aGVHH en önemli risk faktörü donör ve alıcı arasındaki HLA uyumsuzluğudur (104). Diğer risk faktörleri arasında akraba dışı nakil olması, cinsiyet uyumsuzluğu, transplantasyon hazırlık rejiminin yoğunluğu, TBI uygulanıp uygulanmadığı, kan grubu uyumsuzluğu, donör ve alıcı yaşı, primer hastalık, nakil öncesi hastalık durumu, hematopoetik kök hücre kaynağı, GVHH profilaksisi gibi değişkenler bulunur.

Hiperakut GVHH sıklıkla ölümcül olabilen ancak GVHH profilaksisi nedeniyle nadir gözlenen şiddetli bir fulminan aGVHH formudur. Transplantasyondan sonraki ilk haftada görülen ateş, jeneralize eritrodermi, deskuamasyon, şiddetli hepatit, yaygın inflamasyon ile karakterize bir tablodur (107).

aGVHH'de genellikle ilk olarak cilt etkilenmektedir ve boyun, kulaklar, omuzlar, avuç içleri ve ayak tabanlarında makülopapüler döküntü şeklinde ortaya çıkmaktadır. Tüm vücut yüzeyini kaplayacak şekilde yayılım gösterebilir ve bazen ağrılı da olabilen kaşıntılı lezyonlara sebep olabilir. Şiddetli formu epidermal nekroza sekonder olarak gelişen büllöz lezyonları olan Stevens-Johnson sendromuna benzer. Mukozal tutulum olması

durumunda burunda tıkanıklık, hapşırma, konjunktivit gibi semptomlar görülebilmektedir (3).

Gastrointestinal sistem (GİS) tutulumu bulantı, kusma, anoreksi, karın ağrısı, ishal gibi değişkenlik gösterebilen klinik prezentasyonlarla karşımıza çıkabilmektedir (108). Hematokezya ve karın ağrısının eşlik ettiği veya etmediği alt GİS tutulumu sıklıkla şiddetli seyir göstermektedir. İshal hacmi 24 saatte 10 litreye ulaşabilir ve sıklıkla kanlı dışkılamaya döner (109). Bu tür ağır ishali olan hastalarda elektrolit imbalansının yanında bağırsaklardaki mukozal bariyerin hasar görmesi sonucu ağır enfektif tablolarla karşılaşılabilir. Karın ağrısı ve diyare ile başvuran hastalarda antibiyotik kullanımı, ilaç kullanımı, enfektif patolojilerin de etyolojide yer alabileceği akla getirilmelidir.

aGVHH'nin sebep olduğu karaciğer hasarı sıklıkla cilt veya GİS tutulumu olan hastalarda ortaya çıkmaktadır ve ciltten sonra en sık tutulum gösteren organdır. Karaciğer fonksiyon tetkikleri, konjuge bilirubin yüksekliğinin ön planda olduğu bilirubin ve alkalen fosfataz seviyelerinde yükseklik şeklinde değişkenlik gösterir ve nadiren diğer organ tutulumlarının olmadığı hastalarda orta ve ciddi hasar oluşturur (110,111). aGVHH'ye bağlı karaciğer hasarında görülen bilirubin yüksekliğinin ayırıcı tanısında hiperalbuminemi yan etkisi, sepsis, karaciğerin veno-oklüziv hastalığı, nodüler rejeneratif hiperplazi, viral enfeksiyonlar (CMV, EBV, VZV, HSV, Hepatit B Virüsü (HBV), vb) ve ilaç toksisitesi yer almalıdır (3). Kesin tanısı karaciğer biyopsisi iken komplikasyon riski nedeniyle sıklıkla tercih edilmemektedir. Karaciğer fonksiyon testlerinde anormallik saptanan hastalarda beraberliğinde karaciğer dışı bir doku biyopsisinde GVHH histopatolojisinin olması akut karaciğer GVHH tanısı koydurabilmektedir (3).

aGVHH derecelendirmesi HKHT sonrasında sağkalım ile ilişkilendirilmenin yanısıra tedavi ve profilaksi yanıtını belirlemede önemlidir (112). Orta ve ciddi (grade II-IV) GVHH sahip olan hastaların ölüm oranlarının hafif hastalığa sahip olanlardan daha yüksek olduğu bilinmektedir (111). Orta ve ciddi GVHH (grade II-IV) , AHKHT yapılan hastaların yaklaşık

%40'ında gözlenmektedir ve etkin bir profilaksi yapılmaması halinde ciddi bir komplikasyon haline gelebilmektedir (113,114).

GVHH profilaksisinde sıklıkla T hücre inhibisyonuna dayanan kalsinörin inhibitörü gibi immünsupresif ajanlar kullanılmakta olup en fazla kabul gören rejim CsA+MTX kombinasyonu olarak karşımız çıkmaktadır. Yapılan çalışmalara tek ajan immünsupresif kullanımı ile MTX kombinasyonu karşılaştırıldığında kombine rejimlerin anlamlı olarak daha iyi sonuçlar verdiği görülmüştür. CsA ve takrolimusun (TAC) GVHH profilaksisinde etkileri üzerine yapılan çalışmaların sonuçları hala tartışmalı olsa da birbirine üstünlükleri henüz kanıtlanmamıştır ve genel olarak etkileri benzer olarak değerlendirilmektedir. Bir diğer seçenek olarak mikofenolat mofetil (MMF) + CsA kombinasyonu GVHH profilaksisinde tercih edilebilmektedir. Yapılan çalışmalarda CsA+MTX'e göre daha az mukozal yan etkilerin geliştiği ve nötrofil engrafmanının oluşma sürecinin daha kısa sürdüğü gösterilmiştir. Tek başına MMF kullanımı sıklıkla kalsinörin inhibitörü ile gelişen ve tolere edilemeyen yan etkiler sonucunda tercih edilmekte olan bir tedavi seçeneği olmakla birlikte toksisite riski yüksek olan hastalarda kullanılabilecek bir seçenek olarak görülmektedir.

Tablo 1. Graft Versus Host Hastalığı Profilaksisi (111).

	PROFİLAKSİ		
	Siklosporin	Metotreksat	Takrolimus
Doz	CsA graft infüzyonundan 1 gün önce, başlangıç dozu 3 mg/kg/gün 12 saat sonrasında serum seviyesi ölçümü yapılır.	15 mg/m ² graft infüzyonunun 1. Günü, 10 mg/m ² graft infüzyonunun 3,6,11 günleri	0,02 mg/kg/gün yükleme dozu
Veriliş Yolu	Başlangıçta iv, oral alımı tolere edebildiğinde oral	iv	Başlangıçta iv, hasta oral alımı tolere edebildiğinde oral
Süre	aGVHH yokluğunda 6 ay, GVHH yok ise 3. aydan itibaren doz azaltılabilir.	1,3,6,11. Günler	Graft infüzyonundan 3 ve 1 gün öncesinden 100. güne kadar
Toksosite	Renal yetmezlik, mikroanjiopati, nörolojik yan etkiler	Gecikmiş hematolojik düzelme, nefrotoksisite, hepatotoksisite, gastrointestinal mukozal toksisite	Renal yetmezlik, bilirubin seviyelerinde yükseklik, hipertansiyon, hiperglisemi, nörotoksisite
Öneri	Serum düzeyine göre doz değişikliği yapılmalı	Tüm hastalara Lökoverin verilmeli	Serum düzeyine göre doz değişikliği yapılmalı.

aGVHH tedavisinde ilaç seçimi, ilgili organ tutulumuna, semptom şiddetine, kullanılan profilaktik rejime bağlıdır. Grade 1 aGVHH tedavisi CsA ve TAC gibi profilaktik rejimin serum düzeylerinin terapötik serum düzeylerinde olacak şekilde düzenlenmesi, topikal ajanların (TAC, kortikosteroid, vb) ve kaşıntı kontrolü için antihistaminikler gibi adjuvan tedavilerin kullanılmasını içermektedir (111). Bu grupta sistemik immünsupresif tedavi endikasyonu bulunmamaktadır (115). Grade II-IV aGVHH'si olan hastalarda tedaviye 2 mg/kg/gün prednizon veya eşdeğer dozunda metilprednizolon ile başlanılmalıdır ve bu sırada profilakside kullanılan ilaca ara verilmemelidir (111). Eğer aGVHH ilk 72 saat içinde progrese olursa veya tedavi başlangıcından itibaren 5-7 gün içinde herhangi bir iyileşme gözlenmezse hastalık kortikosteroid refrakter olarak kabul edilir

ve ikinci basamak tedavi endikasyonu doğar (111). Kortikosteroid refrakter aGVHH'nin prognozu kötüdür ve ikinci basamak tedavilerin başarısızlık oranları yüksektir. Bu hasta grubunun 1 yıllık sağkalım oranları %20-30 olarak bildirilmiştir (111).

MMF, ekstrakorporeal fotoferez (ECP), antitimosit globulin (ATG), IL-2 reseptörüne karşı antikolar, Anti-TNF'ler ikincil basamakta kullanılanılabilecek ajanlardandır.

Tablo 2. Akut Graft Versus Host Hastalığı Glucksberg Evrelemesi (112).

Organ	Evre 1	Evre 2	Evre 3	Evre 4
Cilt	Tüm vücut yüzey alanının %25'inden az tutulum gösteren döküntü	%25-50 arasında cilt tutulumu	Jeneralize eritrodermi	Büllöz formasyonun eşlik ettiği jeneralize eritrodermi
Karaciğer	Bilirubin seviyesi 2-3 mg/dL	Bilirubin seviyesi 3,1-6 mg/dL	Bilirubin seviyesi 6,1-15 mg/dL	Bilirubin seviyesi > 15 mg/dL
Gis	İshal > 500 mL/gün	İshal > 1000 mL/gün	İshal > 1500 mL/gün	İshal > 2000 mL/gün veya ileusun eşlik ettiği veya etmediği ciddi karın ağrısı

Tablo 3. Akut Graft Versus Host Hastalığı Total Klinik Gradelemesi (112).

Grade	Cilt	Karaciğer	Gastrointestinal Sistem
I	Evre 1-2	0	0
II	Evre 1-3	Evre 1 ve/veya	Evre 1
III	Evre 2-3	Evre 2-4 ve/veya	Evre 2-3
IV	Evre 2-4	Evre 2-4 ve/veya	Evre 2-4

2.5.12.2. Kronik Graft Versus Host Hastalığı

kGVHH; AHKHT yapılan hastalarda transplant sonrası geç dönemde en önemli morbidite ve mortalite sebeplerinden biridir (116). Klinik olarak tek bir organ tutulumu ile sınırlı kalabilirken yaygın bir tutulum ile yaşam kalitesini önemli ölçüde etkileyebilmektedir (117). Risk faktörleri arasında naklin HLA uyumsuz veya akraba dışı olması, büyüme faktörü etkisiyle periferik kandan kök hücre mobilizasyonu yapılmış olması, alıcı donör arasındaki cinsiyet uyumsuzluğu, alıcı yaşının büyük olması ve aGVHH hikayesinin olması bulunmaktadır (118).

kGVHH patofizyolojisinden inflamasyon, hücresel ve humoral immünite ve fibrozis sorumludur (117). kGVHH dinamik ve kompleks bir mekanizmanın sonucudur ve 3 aşamadan meydana geldiği düşünülmektedir: Birinci faz; erken inflamasyonun sebep olduğu doku hasarının görüldüğü faz, ikinci faz; timik hasar ve buna bağlı olarak T ve B hücreleri arasında düzensizliğin görüldüğü faz, üçüncü faz ise doku onarımı ve fibrozisin gözlemlendiği fazdır (119). Bu süreçler çoğu zaman örtüşmekte ve birbirine bağlı olarak gelişmekte olsa da sırayla meydana gelmeleri veya birbirlerine eşlik etme zorunlulukları yoktur (116).

Klinik olarak oral liken planus, keratokonjonktivitis sicca, kserostomi, poliserozit, özofajit, özofagus darlığı, vajinal ülserasyon ve darlık, intrahepatik obstruktif karaciğer hastalığı, obstruktif akciğer hastalığı, skleroderma, fasiit ve miyozit gibi tablolar şeklinde görülebilmektedir (111,117).

Asemptomatik veya hafif semptomlara sahip olan hastalar genellikle lokal tedaviler ile tedavi edilmektedir. Üç veya daha fazla organın etkilendiği veya grade 2 veya daha ciddi bir organ tutulumu olması halinde sistemik tedavi seçeneği düşünülmelidir (111). Sistemik tedavide ilk seçenek olarak yüksek doz oral prednizon (1 mg/kg/gün) veya prednizon (1 mg/kg/gün) + CsA kombinasyonu olmalıdır. CsA 10 mg/kg/gün, günde 2 ayrı bölünmüş dozda başlanmalı ve dozu plazma düzeyine göre ayarlanmalıdır. TAC, CsA yerine kullanıldığında benzer sonuçlar elde edilmiştir. Kortikosteroid tedavisi

başlangıcından 2 hafta sonra değerlendirildiğinde klinik bulgulardaki iyileşme yanıtlarına göre stabil veya iyileşme gösteren olgularda azaltma şeması ile 6-8 haftaya tamamlanmalıdır, yetersiz yanıt, yüksek risk varlığında veya şiddetli KGVHH formlarında 1 mg/kg/günlük doz 2-3 aya tamamlanmalıdır (120). Sonraki süreçte hastanın toleransına göre 9-12 ayda tedavinin kesilmesi hedeflenmelidir (120). Kortikosteroid refrakter kGVHH 2 haftalık 1 mg/kg/gün dozunda prednizon kullanımına rağmen hastalığın ilerlemesi, 4-8 hafta boyunca 0,5 mg/kg/gün prednizon kullanımına rağmen hastalığın stabil halması veya prednizon dozunun 0,5 mg/kg/gün'ün altına düşülebilmesi olarak tanımlanmaktadır (121). İkinci basamak tedavi; kGVHH'nin primer tutulum gösterdiği organ bulgularında klinik progresyon olması, 1 aylık tedavi sonunda tedaviden fayda sağlanamaması veya 2 ay boyunca prednizon dozunun 1 mg/kg/gün'ün altına düşürülebilmesi durumlarında endike olmaktadır (120). İkinci seçenek tedaviler arasında ECP, mTOR inhibitörleri, rituximab, MMF, düşük doz MTX, ruxolitinin gibi seçenekler bulunmaktadır (111,116).

Hastalarda destekleyici tedavi de önemli yer tutmaktadır. Oral, vajinal veya penil lezyonları olan hastalarda topikal steroidler, göz kuruluğu olan hastalarda retinoik asit ve yapay gözyaşı damlaları, ağız kuruluğu olan hastalarda pilokarpin, kas krampları olan hastalarda kas gevşeticiler ve karaciğer fonksiyon testlerinde bozukluk olan hastalarda ursodeoksikolik asit (UDKA) kullanımı semptomatik fayda sağlamaktadır (3). Sıklıkla multiorgan tutulumunun olması nedeniyle kGVHH yönetiminde ilgili tıbbi uzmanlıklara ek olarak fiziksel ve psikojenik, sosyal, diş ve beslenme desteği gibi multidisipliner bir yaklaşım gerekmektedir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Yapılan bu çalışma, Helsinki Bildirgesi kararlarına, Hasta Hakları Yönetmeliğine uygun olarak, 23.02.2022 tarih ve 2022-4/49 numaralı Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu onayı alınarak yürütülmüştür.

3.1. Çalışma Dizaynı

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Hematoloji Bilim Dalı Kök Hücre Transplantasyon Ünitesi'nde Haziran 2011 – Mart 2021 tarihleri arasında allojeneik kök hücre transplantasyonu yapılan 120 hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Transplantasyon sonrası en az 100 günlük takibi olan hastalar değerlendirmeye alındı.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri;

1. Hastalara Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Hematoloji Bilim Dalı Kök Hücre Transplantasyon Ünitesi'nde allojeneik kemik iliği nakli yapılmış olması,
2. Hastaların 18 yaş üstü olması,
3. Hastaların nakil sonrası takiplerinin Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı tarafından yapılmış olmasıdır.

Çalışma dışı bırakılma kriterleri;

1. Hastalara dış merkezde kemik iliği nakli yapılmış olması ancak takiplerinin Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Hematoloji Bilim Dalı'nda yapılmış olması,
2. Hastalara hematolojik malignite dışı nedenlerle allojeneik kemik iliği nakli yapılmış olması, (aplastik anemi ve miyelodisplastik sendrom (MDS) tanıları nedeniyle kemik iliği nakli yapılmış olması)

3. Hastaların 18 yaşından küçük olması,
4. Kemik iliği yapılan hastaların otolog nakil olması,
5. Hastanın nakil sonrası dış merkez takibine girmesi veya takibi bırakmasıdır.

Hastaların allojeneik kemik iliği nakli öncesi ve sonrasına ait verileri poliklinik başvuru kayıtlarından, servis izlem kayıtlarından ve Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi otomasyon sistemi üzerinden incelendi. Yapılan kontrollerde kayıt edilmiş olan vital bulgular, fizik muayene bulguları ve laboratuvar bulguları değerlendirildi.

Hastaların transplantasyon yaşı, cinsiyet, boy, kilo, vücut kitle indexi (VKİ), tanı, hastalık risk kategorisi, tedavi seçimi, TBI ve kranial RT uygulanıp uygulanmaması, nakil rejimi, alıcı verici arasındaki HLA, cinsiyet ve kan grubu uyumu, GVHH profilaksi seçimleri, profilaksi değişikliği yapıp yapılmadığı, tahmini glomerüler filtrasyon hızı (tgfh), kreatin ve magnezyum seviyeleri ve GVHH'dan bağımsız olarak başka nedene bağlı steroid kullanımının aGVHH gelişimi ile aralarında ilişki olup olmadığı araştırıldı. CsA düzeyleri ile CsA toksisitesi, hipomagnezemi gelişimi ve trigliserit düzeyleri arasında anlamlı ilişki olup olmadığı, aGVHH gelişiminde ve dereceleri üzerinde etkisi olup olmadığı araştırıldı.

Nakil öncesindeki dönemde başlanan ve sonrasında devam edilen anti-tüberküloz profilaksisi; yaşadığımız coğrafya dolayısıyla toplumumuzda inaktif tüberküloz prevalansının yüksek olması ve HKHT sonrasında aktifleşme riskinin bulunması nedeniyle tüm hastaların nakil öncesi göğüs hastalıkları tarafından değerlendirilerek uygulanmasının gerekli olup olmadığına karar verdiği bir profilaksi çeşididir. Anti-tüberküloz profilaksisi için çoğu zaman izoniazid (INH) 6-9 aylık sürelerle yeterli görülse de tedavi süresi ve seçilecek profilaksi ajanı yine ilgili birim olan göğüs hastalıkları tarafından belirlenmektedir. Seçilen profilaksi ajanının tolere edilememesi veya yan etki gelişiminden kaynaklı başka ajan seçimleri yine göğüs hastalıklarınca karar verilmektedir. Anti-tüberküloz profilaksisi alan hastaların ilaç etkileşimi

nedeniyle CsA düzeyleri üzerine etkisi ve dolayısıyla aGVHH gelişiminde bir risk faktörü teşkil edip etmediği de araştırıldı.

Kemik iliği kök hücre transplantasyon birimimizde GVHH profilaksisi olarak tüm hastalara CsA+MTX kombinasyonu uygulanmakta olup, CsA profilaksisi hematopoetik kök hücre naklinden 1 gün önce 3 mg/kg dozundan ikiye bölünmüş olarak 12 saat arayla verilmek üzere iv formda başlanmakta ve ertesi gün sabah 06.00'da kontrol kan CsA düzeyi görülmektedir. Hematopoetik kök hücre transplantasyon ünitemizde hedef kan CsA değeri 200-400 olarak belirlenmiş olup hedefte olmayan kan CsA seviyeleri için doz titrasyonu yapılmakta ve sonraki gün kontrol değerler görülmektedir. Hedef kan düzeyine ulaşılamayan hastalarda 3-5 mg/kg aralığında kalınarak doz arttırımı yapılmaktadır. MTX, kök hücre naklinin 1. günü 10 mg/m², 3. ve 6. günleri ise 5 mg/m² dozundan iv olarak uygulanmakta ve her MTX dozundan 24 saat sonrasında 30 mg iv ve sonrasında 6 saatte bir 2 doz 15 mg'lık iv folinik asit infüzyonu uygulanmaktadır. 11. gün MTX uygulaması şiddetli mukozit kliniği oluşturması nedeniyle merkezimizde kullanılmamaktadır. Hastaların oral mukoziti geriledikten ve CsA alımını oral olarak tolere edebildikleri dönemde günde 2 bölünmüş doz şeklinde ve kan CsA düzeylerine göre peroral forma geçilmektedir. Hastaların AHKHT sonrası nakil ünitesinde yatışları sırasında 1 ay boyunca rutin kan CsA düzeylerine haftada 2 kez bakılmaktadır. Aynı zamanda hastalar CsA toksisitesi şüphesi uyandıracak klinik ve laboratuvar bulguları açısından günlük olarak yakın takip edilmektedir. Hastaların CsA doz titrasyonu serum düzey takiplerine ve ilaç toksisite kliniği gelişmesine göre yapılmaktadır.

Hastaların CsA düzeyleri 0-14. gün, 1. ay, 1-2. ay ve 2-3. ay olarak 4 zaman aralığına ayrılarak ve belirtilen zaman aralıklarındaki CsA düzeylerinin ortalamaları hesaplanarak değerlendirmeye alınmıştır. Çalışmamızda hastaların ortalama CsA düzeyleri 4 ayrı gruba ayrılmıştır. Bu gruplar; CsA kan düzeyleri ≤ 100 , $>100 \leq 200$, $>200 \leq 300$ ve $>300 \mu\text{g/L}$ olan hastalar şeklinde oluşturulmuştur.

Hedef ilaç düzeyine ulaşılamayan, yüksek gradeli toksisite gelişimi gözlenen, ilaç dozu azaltılmasına rağmen toksisite bulgularında gerileme olmayan, ilacı tolere edemeyen hastalarda CsA profilaksisi sıklıkla MMF'e daha az bir oranda ise TAC'a revize edilmiştir. İlaç revizyonu sonrası bazı hastalarda toksisite bulgularının kaybolması sonrası tekrardan CsA profilaksisi başlanmış, bazı hastalarda ise diğer seçenekler ile devam edilmiştir.

aGVHH tanısı; klinik bulgular, laboratuvar ve patoloji verileri ile desteklenerek ve ayırıcı tanıda yer alan diğer hastalıkların dışlanması ile konuldu. aGVHH evrelemesi Modifiye Glucksberg Evrelemesi ile yapıldı (Tablo 2).

3.2. İstatistiksel Değerlendirme

Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma, median, en düşük ve en yüksek değer, frekans ve oranları kullanılmıştır. Nicel değişkenlerin normallik dağılımı Kolmogorov Smirnov test ve Shapiro Wilk test kullanılarak ölçülmüştür. Normal dağılım gösteren nicel bağımsız verilerin analizinde ANOVA (Tukey) Testi kullanılmıştır. Normal dağılım göstermeyen nicel bağımsız verilerin analizinde Kruskal Wallis (Mann Whitney U) Testi kullanılmıştır. Nitel bağımsız verilerin analizinde Ki-Kare Testi (Fisher Exact) kullanılmıştır. Normal dağılım gösteren bağımlı verilerin korelasyon analizi Pearson Korelasyon Testi ile yapılmıştır. ROC Analizi ile aGVHH gelişimini öngörecektir kan CSA düzeyini belirlemek üzere Youden İndeksi kullanılarak en yüksek sensitive ve spesifite değerleri ile cut-off değeri belirlenmiştir. Yapılan analizde eğri altında kalan alan (AUC) 0,60 ve üzerinde olması ve $p < 0,05$ koşulunu sağlaması esas alınmıştır. aGVHH gelişiminde etkili faktörlerin belirlenmesinde tek değişkenli ve çok değişkenli Lojistik Regresyon Analizleri yapılmış olup %95 güven aralığında raporlanmıştır. Çok değişkenli Lojistik Regresyon analizinin normalliği ve modellerin kullanılabilirliği Hoshmer ve Lemeshow Testi ile doğrulanmıştır.

Yapılan analizlerde SPSS 26.0 programı kullanılmıştır. Anlamlılık gösteren p değeri $<0,05$ olarak esas alınmıştır.

4. BULGULAR

4.1. Tanımlayıcı Bulgular

4.1.1. Klinik ve Demografik Veriler

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı Kök Hücre Transplantasyon Ünitesi'nde Haziran 2011 – Mart 2021 tarihleri arasında AHKHT yapılmış 46'sı (%38,3) kadın, 74'ü (%61,7) erkek olmak üzere hematolojik maligniteli 120 hasta değerlendirmeye alındı. Hastaların nakil yaşları 19-72 aralığında değişmekte olup, ortalama yaş $41,34 \pm 11,39$ median değeri 42 idi (Tablo 4, 5).

Nakil öncesinde hastaların 6'sında (%5) hipertansiyon, 4'ünde (%3,3) diyabetes mellitus, 2'sinde (%1,7) koroner arter hastalığı, 2'sinde (%1,7) hiperlipidemi, 5'inde (%4,2) kronik böbrek yetmezliği, 1'inde (%0,8) geçirilmiş serebrovasküler olay, 3'ünde (%2,5) astım, 3'ünde (%2,5) geçirilmiş tüberküloz hikayesi, 3'ünde (%2,5) otoimmün hastalık, 5'inde (%4,2) ikinci malignite hikayesi mevcuttu (Tablo 4).

Kök hücre nakli öncesinde tüberküloz profilaksisi başlanan hasta sayısı; 20'si (%16,7) INH profilaksisi, 1'i (%0,8) rifampisin (RIF) profilaksisi olmak üzere toplam 21 (%17,5) idi. aGVHH gelişen hastalarda ise 6 (%17,6) hasta INH profilaksisi alırken, 1 (%2,9) hasta RIF profilaksisi almakta, geriye kalan 27 (%79,4) hasta ise herhangi bir anti-tüberküloz profilaksisi almamaktaydı (Tablo 4).

Hastaların primer hematolojik hastalık tanıları; 64'ü (%53,3) AML, 38'i (%31,7) ALL, 13'ü (%10,8) MDS'den transforme AML, 5'i (%4,2) KML'den transforme ALL şeklindeydi. Hastaların risk kategorileri; 54 (%45) hastada yüksek risk, 14 (%11,7) hastada orta risk, 1 (%0,8) hastada düşük risk ve 51 (%42,5) hastada standart risk şeklindeydi. Nakil öncesinde

hastaların 91'i (%75,8) standart tedavi, 29'u (%24,2) ise standart ve kurtarma tedavisi almıştı (Tablo 4).

Hasta kan grupları; 42 (%35) hastada A Rh+, 19 (%15,8) hastada B Rh+, 29 (%24,2) hastada 0 Rh+, 9 (7,5) hastada AB Rh+, 10 (%8,3) hastada A Rh-, 5 (%4,2) hastada B Rh-, 4 (%3,3) hastada 0 Rh- ve 2 (%1,7) hastada AB Rh- şeklinde idi (Tablo 4).

4.1.2. Allojeneik Hematopoetik Kök Hücre Nakli İlişkili Veriler

Nakil rejimi olarak 119 (%99,2) hastada myeloablatif, 1 (%0,8) hastada ise non-myeloablatif nakil rejimi kullanılmıştı. Hastaların 101'ine (%84,2) Bu-Cy, 15'ine (%12,5) Cy-TBI, 1'ine (%0,8) Flu-Cy-ATG, 1'ine (%0,8) Flamsa, 1'ine (%0,8) Vp-Cy-ATG, 1'ine (%0,8) BEAM rejimi ile hematopoetik kök hücre nakli gerçekleştirilmişti. TBI uygulanan hasta sayısı 3 (%2,5), kranial RT uygulanan hasta sayısı ise 7 (%5,8) idi. Cy-TBI rejimi kullanılan 15 (%12,5) hastanın o dönem hastanemizde TBI yapılamamasından dolayı sadece 3'üne (%2,5) TBI uygulanabilmişti (Tablo 4).

Hematopoetik kök hücre nakli yapılan hastaların donör-alıcı cinsiyetleri; 38'i (%31,7) erkekten erkeğe, 23'ü (%19,2) erkekten kadına, 23'ü (%19,2) kadından kadına, 36'sı (%30) kadından erkeğe şeklindeydi. HLA uyumu 10/10 olan hasta sayısı 115 (%95,8), 9/10 olan sayısı ise 5 (%4,2) idi. 119 (%99,2) hastada hematopoetik kök hücre kaynağı olarak periferik kök hücreleri, 1 (%0,8) hastada ise kemik iliği kök hücreleri kullanılmıştı (Tablo 4).

HKHT sonrası nötrofil engraftmanının oluşma süresi ortalama 16,7 gün median değeri ise 15. gündü. Platelet engraftmanının oluşma süresi ortalama 14,8 gün median değeri ise 14. Gündü (Tablo 5).

HKHT'den sonraki 30. günde bakılan kimerizm analizinde kimerizm oluşumu tam gerçekleşen 112 (%93,3), kimerizm oluşumu tam gerçekleşmeyen 7 (%5,8) ve kimerizm verisine ulaşılamayan 1 (%0,8) hasta olduğu görüldü. 100 günlük dönemde kimerizm kaybı görülen 13 (%10,8),

kimerizm kaybının görülmediği 99 (%82,5) ve verisine ulaşılamayan 8 (%6,7) hasta mevcuttu (Tablo 4).

HKHT sonrasındaki ilk 100 günlük dönemde CMV serolojisi pozitifleşen hasta sayısı 57 (%47,5), BK virus saptanan hasta sayısı ise 8 (%6,7) idi.

Tablo 4. Hasta Karakteristik Özellikleri

Hasta Karakteristik Özellikleri	Sayı (n)	Yüzde Değeri (%)
	120	%100
Cinsiyet		
-Erkek	74	%61,7
-Kadın	46	%38,3
Komorbid Hastalık		
-Hipertansiyon	6	%5
-Diyabetes Mellitus	4	%3,3
-Kronik Böbrek Yetmezliği	5	%4,2
-Diğer	17	%14,2
-Yok	88	%73,3
Anti-Tüberküloz Tedavi		
-Alıyor	21	%17,5
-INH	20	%16,7
-RIF	1	%0,8
-Almıyor	99	%82,5
Teşhis		
-AML	64	%53,3
-ALL	38	%31,7
-MDS > AML	13	%10,8
-KML > ALL	5	%4,2
Hastalık Risk Kategorisi		
-Yüksek Risk	54	%45
-Orta Risk	14	%11,7
-Düşük Risk	1	%0,8
-Standart Risk	51	%42,5
Nakil Öncesi Tedavi		
-Standart Tedavi	91	%75,8
-Standart + Kurtarma Tedavisi	29	%24,2
Nakil Rejimi		
-Bu-Cy	101	%84,2
-Cy-TBI	15	%12,5
-Flu-Cy-ATG	1	%0,8
-Flamsa	1	%0,8
-Vp-Cy-ATG	1	%0,8
-BEAM	1	%0,8

Tablo 4'ün devamı		
Nakil Tedavi Sınıfı		
- MAC	119	%99,2
- RIC	1	%0,8
TBI		
-Var	3	%2,5
-Yok	117	%97,5
Kranial RT		
-Var	7	%5,8
-Yok	113	%94,2
Hasta Kan Grubu		
-A Rh+	42	%35
-B Rh+	19	%15,8
-0 Rh+	29	%24,2
-AB Rh+	9	%7,5
-A Rh-	10	%8,3
-B Rh-	5	%4,2
-0 Rh-	4	%3,3
-AB Rh-	2	%1,7
Donör – Alıcı Cinsiyeti		
-Erkek > Erkek	38	%31,7
-Erkek > Kadın	23	%19,2
-Kadın > Kadın	23	%19,2
-Kadın > Erkek	36	%30
HLA Uyumu		
-10/10	115	%95,8
-9/10	5	%4,2
Kök Hücre Kaynağı		
-Periferik Kan	119	%99,2
-Kemik İliği	1	%0,8
Kimerizm		
-Var	112	%93,3
-Yok	7	%5,8
-Verisine Ulaşılamayan	1	%0,8
Kimerizm Kaybı		
-Var	13	%10,8
-Yok	99	%82,5
-Verisine Ulaşılamayan	8	%6,7

INH; izoniazid, RIF; rifampisin, AML; akut myeloid lösemi, ALL; akut lenfoblastik lösemi, MDS; myeloid displastik lösemi, KML; Kronik Myelositer Lösemi, Bu-Cy; Busulfan-Siklofosfamid, Cy-TBI; Siklofosfamid-Total Vücut Işınlama, Flu-Cy-ATG; Fludarabin-Siklofosfamid-Anti-Timosit Globulin, Flamsa; Fludarabin-ARA-C-Amsacrin, Vp-Cy-ATG; Etoposide-Sitarabin-Anti-Timosit Globulin, BEAM; BCNU-Etoposid-ARA-C-Melfalan, MAC; Myeloablatif Tedavi, RIC; Non-myeloablatif tedavi, TBI; total vücut ışınlama, RT; radyoterapi, HLA; insan lökosit antijeni

Steroid kullanımı olan hasta sayısı 55 (%45,8) idi. Steroid kullanan hastalardan 7'si (%5,8) GVHH'den bağımsız bir nedenden dolayı ve GVHH gelişimi öncesinde, 33'ü (%27,5) aGVHH gelişimi nedeniyle, 15'i (%12,5) ise kGVHH gelişimi nedeniyle steroid tedavisi almıştı.

Tablo 5. Hasta Özellikleri Tablosu-2

Hasta Özellikleri	Sayı (n)	Ortalama ±SS	Ortanca	Minimum- Maximum
Yaş	120			
-Nakil Yaşı		41,3±11,4	42	19-72
Antropometrik Özellikler	120			
-Boy (cm)		168,2±8,8	168,5	148-186
-Kilo (kg)		75,5±14,6	73,5	40-129
-VKİ (kg/m ²)		26,7±4,9	26,1	15,6-41,6
Renal Parametreler	120			
-tgfh (ml/dk)		112,9±20,4	113	41-181
-Kreatin (mg/dL)		0,7±0,2	0,65	0,30-2,40
Engrafman Zamanı (Gün)				
-Nötrofil Engrafmanı	119	16,7±5,1	15	10-34
-Platelet Engrafmanı	117	14,8±4,5	14	9-37
aGVHH Günü	34	48,4±22,8	48	10-92
CsA Ortalamaları (µg/L)				
-CsA 0-14 Gün	118	151,8±60,7	136,5	60-328
-CsA 1. Ay	115	251±63,3	245	133-422
-CsA 1-2 Ay	95	292±90,8	277	69-552
-CsA 2-3 Ay	86	233,8±78,2	228,5	18-407
Trigliserit Ortalamaları				
-Trigliserit 14. Gün	70	307,3±159,7	262,5	100-896
-Trigliserit 1. Ay	102	427,2±399,6	335,5	114-3741
-Trigliserit 2. Ay	110	336,1±161,1	294,5	86-1066
-Trigliserit 3. Ay	105	306,3±145,1	277	87-998

SS; standart sapma, VKİ; vücut kitle indeksi, tgfh; tahmini glomerüler filtrasyon hızı, aGVHH; akut graft versus host hastalığı, CsA; siklosporin

4.1.3. GVHH Profilaksisi Verileri

Hastalara uygulanan GVHH profilaksisi 74 (%61,7) hastada CsA, 29 (%24,2) hastada CsA'dan MMF'e revizyon, 3 (%2,5) hastada CsA'dan TAC'a revizyon, 1 (%0,8) hastada CsA'dan TAC'a ve sonrasında tekrardan CsA'ya revizyon, 5 (%4,2) hastada CsA'dan MMF'e, MMF'den TAC'a revizyon, 2 (%1,7) hastada CsA'dan TAC'a, TAC'dan MMF'e revizyon, 6 (%5) hastada

ise CsA'dan MMF'e ve sonrasında tekrardan CsA'ya revizyon şeklindeydi. CsA ilişkili yan etki görülmesi, yeterli ilaç düzeyine ulaşamaması veya ilacın tolere edilememesi gibi durumlar nedeniyle GVHH profilaksisi değiştirilen hasta sayısı 46 (%38,3) idi. Profilaksi değişimi GVHH öncesinde yapılan hasta sayısı 17 (%14,2), GVHH sonrasında yapılan hasta sayısı ise 6 (%5) idi. İlk 100 gün içinde profilaksisi değiştirilen hasta sayısı 34 (%28,3), 100. günden sonrasında profilaksisi değiştirilen hasta sayısı ise 12 (%10) idi.

Zaman aralığı 0-14 gün olan verilerde kan CsA düzeyine ulaşamayan 2 hasta mevcuttu, geri kalan hastaların ortalama kan CsA düzeyi 151,8 µg/L idi (Tablo 5). Bu zaman aralığında kan CsA düzeyi ≤100 µg/L olan hasta sayısı 23 (%19,5), >100 ≤200 µg/L olan hasta sayısı 70 (%59,3), >200 ≤300 µg/L olan hasta sayısı 20 (%17) ve >300 µg/L olan hasta sayısı ise 5 (%4,2) idi. Kan CsA düzeyi verisine 1. ay zaman aralığında ulaşamayan 5 hasta mevcuttu, geri kalan hastaların ortalama kan CsA düzeyi 251 µg/L idi (Tablo 5). Bu zaman aralığında kan CsA düzeyi ≤100 µg/L olan hasta yoktu (%0), >100 ≤200 µg/L olan hasta sayısı 31 (%27), >200 ≤300 µg/L olan hasta sayısı 59 (%51,3) ve > 300 µg/L olan hasta sayısı 25 (%21,7) idi. Kan CsA düzeylerine 1-2. ayda ulaşamayan 25 hasta mevcuttu, geri kalan hastaların ortalama kan CsA düzeyi 292 µg/L idi (Tablo 5). Bu zaman aralığında kan CsA düzeyi ≤100 µg/L olan hasta sayısı 2 (%2,1), >100 ≤200 µg/L olan hasta sayısı 13 (%13,7), >200 ≤300 µg/L olan hasta sayısı 39 (%41) ve >300 µg/L olan hasta sayısı 41 (%43,2) idi. Kan CsA düzeylerine 2-3. ay zaman aralığında ulaşamayan 34 hasta mevcuttu ve geri kalan hastaların ortalama kan CsA düzeyi 233,8 µg/L idi (Tablo 5). Bu zaman aralığında kan CsA düzeyi ≤100 µg/L olan hasta sayısı 3 (%3,5), >100 ≤200 µg/L olan hasta sayısı 27 (%31,4), >200 ≤300 µg/L olan hasta sayısı 42 µg/L (%48,8) ve >300 µg/L olan hasta sayısı 14 (%16,3) idi.

CsA toksisitesi; 1 (%0,8) hastada hipertansiyon, 63 (%52,5) hastada akut renal hasar, 2 (%1,7) hastada hipertrigliseridemi, 4 (%3,3) hastada nörolojik toksisite, 5 (%4,2) hastada ARH ve hipertrigliseridemi birlikteliği şeklinde olmak üzere toplam 75 (%62,5) hastada gözlemlendi. Toksikite derecesi

grade I-II olan hasta sayısı 49 (%40,8) iken grade III-IV olan hasta sayısı 26 (%21,7) idi.

4.1.4. GVHH Verileri

HKHT sonrasında hastaların 24'ünde (%20) izole aGVHH, 25'inde (%20,8) izole kGVHH, 10'unda (%8,3) ise akut+kronik GVHH geliştiği görüldü. GVHH görülmeyen 61 (%50,8) hasta vardı (Tablo 6). GVHH gelişen hastalardan 25 (%20,8) hastada grade I-II GVHH gelişirken 20 hastada (%16,7) grade III-IV GVHH geliştiği görüldü. Evreleme bilgisine tutulan kayıtlardan ulaşılamayan 14 (%11,7) hasta mevcuttu (Tablo 6).

GVHH gelişen hastaların GVHH lokalizasyonu ise 17'si (%14,2) izole cilt, 8'i izole GİS, 7'si (%5,8) izole karaciğer, 7'si (%5,8) cilt+karaciğer, 5'i (%4,2) GİS+karaciğer, 2'si (%1,7) GİS+cilt, 3'ü (%2,5) GİS+karaciğer+cilt, 5'i (%4,2) göz, 5'i (%4,2) akciğer tutulumu şeklindeydi (Tablo 6).

Tablo 6. GVHH Özellikleri Tablosu

Graft Versus Host Hastalığı	Sayı (n)	Yüzde Değeri (%)
GVHH	59	%49,1
-aGVHH	24	%20
-kGVHH	25	%20,8
-Akut+Kronik GVHH	10	%8,3
GVHH Dereceleri		
-Grade I-II	25	%20,8
-Grade III-IV	20	%16,7
-Belirtilmemiş	14	%11,7
GVHH Lokalizasyonu		
-GİS	8	%6,7
-Karaciğer	7	%5,8
-Cilt	17	%14,2
-GİS + Cilt	2	%1,7
-GİS + Karaciğer	5	%4,2
-Cilt + Karaciğer	7	%5,8
-GİS + Cilt + Karaciğer	3	%2,5
-Göz	5	%4,2
-Akciğer	5	%4,2

aGVHH; akut graft versus host hastalığı, kGVHH; kronik graft versus host hastalığı, GİS; gastrointestinal sistem

4.1.4.1. aGVHH Verileri

aGVHH gelişme günü ortalaması $48,3 \pm 22,8$ median değeri ise 48. gündü. aGVHH gelişen hastaların 11'i (%32,6) kadın, 23'ü (%67,6) erkek cinsiyete sahipti ve aGVHH gelişen toplam hasta sayısı 34 idi (Tablo 7).

aGVHH gelişen hastalarda GVHH lokalizasyonları ise; 7'si (%20,6) izole GİS, 4'ü (%11,8) izole karaciğer, 13'ü (38,2) izole cilt, 2'si (%5,9) GİS+cilt, 4'ü (%11,8) GİS+karaciğer, 2'si (%5,9) cilt+karaciğer, 2'si (%5,9) cilt+karaciğer+GİS tutulumu şeklinde idi (Tablo 7).

aGVHH gelişen hastaların 18'inde (%52,9) grade I-II, 13'ünde (%38,2) ise grade III-IV aGVHH geliştiği gözlemlendi. 3 (%8,8) hastanın iste GVHH evreleme bilgisine ulaşılamadı (Tablo 7).

Hastaların primer tanıları; 14 (%41,2) hastada AML, 14 (%41,2) hastada ALL, 3 (%8,9) hastada MDS transforme AML ve 3 (%8,9) hastada ise KML transforme ALL şeklindeydi.

Hastaların 17'si (%50) yüksek hastalık riskine, 3'ü (%8,9) orta hastalık riskine, 1'i (%2,9) düşük hastalık riskine ve 13'ü (%38) standart hastalık riskine sahipti. aGVHH gelişen hastaların 24'ü (%70,6) hematopoetik kök hücre transplantasyonundan önce standart tedavi, 10'u (%29,4) ise standart + kurtarma tedavisi almıştı (Tablo 9).

Hastaların kan grupları; 13 (%38,2) hastada A Rh+, 4 (%11,8) hastada B Rh+, 7 (%20,6) hastada 0 Rh+, 4 (%11,8) hastada AB Rh+, 4 (%11,8) hastada A Rh-, 1 (%2,9) hastada B Rh-, 1 (%2,9) hastada 0 Rh- şeklinde idi (Tablo 9).

Hastaların nakil rejimleri; 26'sı (%76,5) Bu-Cy, 7'si (%20,6) Cy-TBI, 1'i (%2,9) Vp-Cy-ATG şeklindeydi. TBI uygulanan yalnızca 1 (%2,9) hasta mevcuttu.

AHKHT yapılan ve aGVHH gelişen hastalardan HLA uyumu 10/10 olan 31 (%91,1) hasta bulunurken HLA uyumu 9/10 olan 3 (%8,9) vardı (Tablo 7).

aGVHH gelişen hastaların donör-hasta cinsiyetleri; 9 (%26,5) hastada erkekten erkeğe, 3 (%8,9) hastada erkekten kadına, 8 (%23,5) hastada kadından kadına ve 14 (%41,1) hastada ise kadından erkeğe şeklindeydi. aGVHH gelişen hastaların hepsinin hematopoetik kök hücreleri periferik kandan toplanmıştı.

Hastaların 6 (%17,6) tanesi transplantasyon öncesinde INH profilaksisi, 1 (%2,9) tanesi ise RIF olmak üzere anti-tüberküloz profilaksisi almaktaydı.

aGVHH gelişen 34 hastadan 31'inin (%91,2) platelet engrafman zamanı nakil sonrası 20. günden önce iken, 3 (%8,8) hastanın platelet engrafman zamanının 20-30 gün arasında olduğu görüldü. Aynı zamanda aGVHH gelişen 34 hastadan nötrofil engrafman zamanı nakil sonrası 20. günden önce olan 27 (%79,4) hasta, 20-30 gün arasında olan ise 7 (%20,6) hasta olduğu gözlemlendi (Tablo 9).

Nakil sonrasındaki zaman aralıklarına ve kan CsA düzeylerine göre gruplanan, aGVHH gelişimi gözlenen hastaların 0-14 günde ortalama kan CSA düzeyi ≤ 100 $\mu\text{g/L}$ olan 5 (%15,6) hasta, $>100 \leq 200$ $\mu\text{g/L}$ arasında olan 21 (%65,6) hasta, $>200 \leq 300$ $\mu\text{g/L}$ arasında 5 (%15,6) hasta ve >300 $\mu\text{g/L}$ olan 1 (%3,1) hasta olduğu görüldü ve 2 hastanın kan CsA düzeyi verilerine ulaşamadı. aGVHH gelişimi gözlenen hastalardan 1. ay zaman aralığında kan CsA düzeyi ≤ 100 $\mu\text{g/L}$ olan hasta yoktu (%0), $>100 \leq 200$ $\mu\text{g/L}$ arasında olan 8 (%25) hasta, $>200 \leq 300$ $\mu\text{g/L}$ arasında olan 19 (%59,4) hasta ve >300 $\mu\text{g/L}$ olan 5 (%15,6) hasta mevcuttu, kan CsA düzeyi verisine ulaşamayan 2 hasta vardı. aGVHH gelişen hastaların 1-2. zaman aralığında kan CsA ortalamaları; ≤ 100 $\mu\text{g/L}$ olan 1 (%4,5) hasta, $>100 \leq 200$ $\mu\text{g/L}$ arasında olan 5 (%22,7) hasta, $>200 \leq 300$ $\mu\text{g/L}$ arasında olan 12 (%54,5) ve >300 $\mu\text{g/L}$ olan 4 (%18,1) hasta mevcuttu. Kan CsA düzeyi verisine ulaşamayan hasta

sayısı 12 idi. aGVHH gelişen hastaların 2-3. ay zaman aralığında kan CsA ortalamaları ise; ≤ 100 $\mu\text{g/L}$ olan 1 (%6,7) hasta, $>100 \leq 200$ $\mu\text{g/L}$ arasında olan 3 (%20) hasta, $>200 \leq 300$ $\mu\text{g/L}$ arasında olan 11 (%73,3) hasta şeklindeydi, bu zaman aralığında kan CsA düzeyi >300 $\mu\text{g/L}$ olan hasta yoktu ve 19 hastanın kan CsA düzeyi verisine ulaşılammıştı (Tablo 8). İlerleyen zaman aralıklarında kan CsA düzeylerine ulaşılammayan hasta sayısının giderek artıyor olmasının; bu hastalarda hedef kan CsA düzeylerine ulaşılammaması, CsA toksisitesi veya ilaç tolerasyonunun olmaması nedeniyle başka GVHH profilaksi ajanlarına revizyonundan kaynaklandığı bilinmekteydi.

aGVHH gelişimi öncesinde GVHH profilaksisi CsA'dan diğer ajanlara değiştirilen hastalar; 10 (%58,8) hastada CsA'dan MMF'e, 1 (%5,9) hastada CsA'dan TAC'a, 3 (%17,6) hastada CsA'dan MMF'e sonrasında TAC'a, 3 (%17,6) hastada ise CsA'dan MMF'e sonrasında tekrardan CsA'ya revizyon şeklinde idi.

aGVHH gelişen hastalarda hipomagnezemi görülen hasta sayısı 32 (%94,1) idi. aGVHH gelişen hastalardaki CMV ve BK virus seroloji pozitifliği ise sırasıyla 23 (%67,64) ve 3 (%8,8) şeklindeydi. aGVHH gelişen hastalardan 30. gün kimerizm oluşumu gözlenen hasta sayısı 33 (%97,1) iken kimerizm kaybı gözlenen hasta yoktu (Tablo 7).

4.1.5. Hastalık Seyri ve Sağkalım Verileri

HKHT sonrası uzun dönem takiplerde hastaların 87'sinin (%72,5) remisyonda, 30'unun (%25) nüks hastalık ve 2'sinin (1,7) refrakter hastalık şeklinde seyrettiği görüldü ve 1 (%0,8) hastanın ise hastalık seyri verisine ulaşılammadı. aGVHH gelişen hastaların hastalık seyirleri; 29 (%85,3) hastada remisyon, 5 (%14,7) hastada ise nüks hastalık şeklindeydi (Tablo 7).

HKHT sonrasında hastaların 53'sinin (%44,2) yaşadığı ve 67'sinin (%55,8) ise öldüğü görüldü. aGVHH gelişen hastaların 5'inin (%14,7) yaşadığı, 29'unun (%85,3) ise öldüğü görüldü. aGVHH gelişen hastalardaki

ölüm sebepleri; 11 (%32,4) hastada aGVHH komplikasyonu olarak, 2 (%5,9) sonrasında kGVHH da gelişen hastalarda kGVHH komplikasyonu olarak, 5 (%17,4) hastada nüks hastalık nedeniyle, 8 (%23,5) hastada immünsupresyona bağlı enfektif tablo sebebiyle, 2 (%5,9) hastada ise dış merkezde sebebi bilinmeyen bir şekilde iken ölüm sebebi verilerine ulaşılamayan 6 (%17,6) hasta mevcuttu (Tablo 7).

4.2. İstatistiksel Analiz Sonuçları

4.2.1. aGVHH Gelişimi ile İlgili Sonuçlar

AHKHT uygulanan hastaların 34'ünde (%28,3) aGVHH geliştiği gözlemlendi. AGVHH gelişen hastaların 11'i (%32,6) kadın, 23'ü (%67,6) ise erkek cinsiyetteydi. Yapılan istatistiksel karşılaştırmada aGVHH gelişimi üzerinde cinsiyetin etkili olduğu ve erkek cinsiyetin bir risk faktörü olduğu görüldü ($p=0,04$) (Tablo 7).

aGVHH gelişen allojeneik nakilli hastalarda aGVHH lokalizasyonları arasında yapılan karşılaştırmada gruplar arasında $p=0,003$ anlamlılık derecesinde farklılık olduğu gözlemlendi. Yapılan alt grup analizlerinde anlamlı fark oluşturan grubun izole cilt tutulumu olduğu görüldü (Tablo 7).

aGVHH gelişen grupta yapılan karşılaştırmada GVHH dereceleri grade I-II grade III-IV olan gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0,05$).

Birimimizde yapılan AHKHT öncesinde ve sırasında anti-tüberküloz profilaksisi alan 22 hasta olduğu gözlemlendi. Bu hastalardan 21'nin INH profilaksisi aldığı, kalan 1 hastanın ise RIF profilaksisi aldığı görüldü. INH kullanan hastalarda kan CsA düzeyleri ve aGVHH gelişimi açısından anti-tüberküloz profilaksisi almayan hastalar ile istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0,05$).

aGVHH gelişen 34 hastadan 17'si yüksek riskli, 13'ü standart riskli, 3 tanesi orta ve 1 tanesi düşük riskli hastalık durumuna sahipti ve aGVHH

gelişiminde istatistiksel olarak gruplar arasında anlamlı fark olduğu görüldü ($p<0,01$). Yapılan alt grup analizlerinde yüksek ve standart hastalık riskine sahip olmanın orta ve düşük risk grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık oluşturan gruplar olduğu; ancak yüksek ve standart risk grupları arasında yapılan değerlendirmede istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı görüldü ($p>0,05$) (Tablo 9).

aGVHH gelişimi gözlenen hastaların kan grupları değerlendirildiğinde hasta kan grupları arasında aGVHH açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu ($p=0,002$) görüldü. Yapılan alt grup analizlerinde A Rh+ ve 0 Rh+ kan gruplarına sahip olmanın aGVHH gelişiminde istatistiksel anlamlı fark oluşturan grup olduğu sonucuna varıldı (Tablo 9).

Alıcı verici cinsiyetleri ile aGVHH gelişimi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı görüldü ($p>0,05$).

HLA uyumu 10/10 olan 31 (%91,2) hasta ile HLA uyumu 9/10 olan 3 (8,8) hasta karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı sonuç elde edilmiş olsa da 10/10 HLA uyumu ile yapılan allojeneik kök hücre naklinin sayısal üstünlüğü göz önünde bulundurulmalıdır (Tablo 7).

aGVHH gelişen hastalardan sadece 1 (%2,9) tanesine TBI uygulanması, geriye kalan 33 (%97,1) hastaya uygulanmadığı göz önünde bulundurulduğunda TBI uygulaması yapılan hasta sayısının az olması nedeniyle TBI uygulamasının aGVHH gelişimi üzerindeki etkisi istatistiksel değerlendirmeye uygun görülmemiştir.

Yapılan istatistiksel değerlendirmede aGVHH gelişen 34 hastadan 31'inin (%91,2) platelet engrafman zamanının nakil sonrası 20. günden önce geliştiği gözlenirken 3 (%8,8) hastanın platelet engrafman zamanının ise 20-30 gün arasında olduğu görülmüştür. Aynı zamanda bu 34 hastadan nötrofil engrafman zamanı nakil sonrası 20. günden önce olan 27 (%79,4) hasta, 20-30 gün arasında olan ise 7 (%20,6) hasta olduğu gözlenmiştir. Yapılan istatistiksel değerlendirmede hem platelet hem de nötrofil engrafman gelişimi

20. günden önce gelişen hastalarda aGVHH gelişimi anlamlı olarak daha yüksek çıkmıştır (platelet engrafmanı için $p<0,01$, nötrofil engrafmanı için $p<0,01$) (Tablo 9).

aGVHH gelişen 34 hastadan 33'ünde kimerizm oluşumu gerçekleşmiş, 1 hastada ise gerçekleşmemiştir. Yapılan istatistiksel değerlendirmede kimerizm oluşumu aGVHH gelişimi açısından anlamlı fark oluşturması ($p<0,01$) sebebiyle bir risk faktörü gibi görülse de çalışmaya alınan tüm hastalara bakıldığında 112 (%93,3) hastada kimerizm oluşumunun geliştiği, 7 (%5,8) hastada kimerizm oluşumunun görülmediği ve 1 (%0,8) hastanın ise kimerizm verisine ulaşamamış olması, kimerizm oluşumu gerçekleşen hastaların oransal üstünlüğü göz önünde bulundurulmalıdır (Tablo 7). aGVHH gelişen hastalarda kimerizm kaybı görülen hasta yoktu ve verisine ulaşamayan 1 hasta mevcuttu. Dolayısıyla kimerizm kaybı değerlendirmesi de aGVHH gelişimi açısından istatistiksel olarak değerlendirmeye uygun görülmemiştir.

Tablo 7. aGVHH Gelişen Hastaların İstatiksel Değerlendirmesi

Akut Graft Versus Host Hastalığı	Sayı (n)	Yüzde Değeri (%)	p Değeri
	34	%100	
Cinsiyet			
-Kadın	11	%32,4	0,040*
-Erkek	23	%67,6	
aGVHH Lokalizasyonları			
-GİS	7	%20,6	
-Karaciğer	4	%11,8	
-Cilt**	13	%38,2	0,003*
-GİS + Cilt	2	%5,9	
-GİS + Karaciğer	4	%11,8	
-Cilt + Karaciğer	2	%5,9	
-GİS + Cilt + Karaciğer	2	%5,9	
aGVHH Dereceleri			
-Grade I-II	18	%52,9	0,005*
-Grade III-IV	13	%38,2	
-Belirtilmemiş**	3	%8,8	
HLA Uyumu			
-9/10	3	%8,8	0,000*
-10/10	31	%91,2	
BK Virüs Serolojisi			
-Pozitif	3	%8,8	0,000*
-Negatif	31	%91,2	
CMV Seroloji			
-Pozitif	23	%67,6	0,040*
-Negatif	11	%32,4	
Kimerizm			
-Var	33	%97,1	0,000*
-Yok	1	%2,9	
Hastalık Seyri			
-Remisyon	29	%85,3	0,000*
-Nüks	5	%14,7	
Yaşam Durumu			
-Yaşiyor	5	%14,7	0,000*
-Exitus	29	%85,3	
Ölüm Sebebi			
-aGVHH Komplikasyonu**	11	%32,4	
-kGVHH komplikasyonu	2	%5,9	
-Nüks sonrası exitus	5	%14,7	0,027*
-İmmüsupresyon, enfektif tablo**	8	%23,5	
-Diş merkezde exitus	2	%5,9	
-Verisine ulaşılmayan	6	%17,6	

Açıklamalar: *: Ki Kare Testi, Anlamlılık koşulunu sağlayan p değeri **: Anlamlı farklılık oluşturan grup. aGVHH; akut graft versus host hastalığı, GİS; gastrointestinal sistem, HLA; insan lökosit antijenleri, BK; polimovirus ailesinden bir virüs, CMV; sitomegalovirüs

Yapılan istatistiksel değerlendirmede 0-14 günlerde bakılan ve gruplandırılan kan CsA düzeyleri ile aGVHH gelişimi arasında anlamlı bir fark olduğu gözlenmiştir ($p<0,01$) ve kan CsA düzeyleri $>100 \leq 200$ $\mu\text{g/L}$ arasında olan grubun diğer gruplarla istatistiksel anlamlı olarak aGVHH gelişimi açısından fark oluşturan grup olduğu belirlenmiştir. Aynı zamanda alt grup analizlerinde kan CsA düzeyi ≤ 100 $\mu\text{g/L}$ olan grup ile >300 $\mu\text{g/L}$ olan grup arasında da anlamlı fark olduğu ve kan CsA düzeyi >300 $\mu\text{g/L}$ olan grupta aGVHH gelişiminin daha az olduğu grlmştir. Ortalama kan CsA düzeyleri dikkate alınarak yapılan aGVHH karşılaştırmasında 1. ay kan CsA grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu ($p=0,006$) ve diğer gruplar ile karşılaştırıldığında farklılık oluşturan grubun kan CsA düzeyleri $>200 \leq 300$ $\mu\text{g/L}$ arasında olan grup olduğu gözlenmiştir. aGVHH gelişimi ile 1-2. ay zaman aralığındaki kan CsA grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu ($p=0,008$) ve diğer gruplar ile karşılaştırıldığında farklılık oluşturan grubun kan CsA düzeyleri $>200 \leq 300$ $\mu\text{g/L}$ arasında olan grup olduğu gözlenmiştir. aGVHH gelişimi ile 2-3. ay zaman aralığı ortalama kan CsA düzeyleri arasında yapılan istatistiksel karşılaşmada kan CsA grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı ($p=0,004$) fark olduğu ve diğer gruplar ile karşılaştırıldığında farklılık oluşturan grubun kan CsA düzeyleri $>200 \leq 300$ $\mu\text{g/L}$ arasında olan grup olduğu gözlenmiştir (Tablo 8).

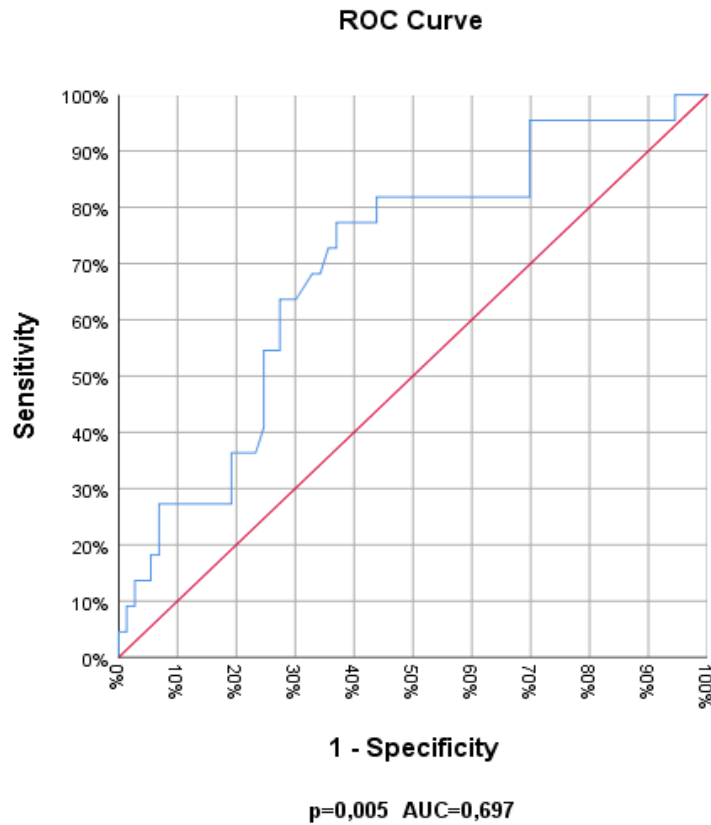
Tablo 8. Kan CsA düzeyleri ve aGVHH gelişimi

Kan CsA Düzeyleri aGVHH İlişkisi				
Kan CsA Düzeyleri ($\mu\text{g/L}$)	0-14. Gün	1. Ay	1-2. Ay	2-3. Ay
≤ 100	5	0	1	1
$>100 \leq 200$	21**	8	5	3
$>200 \leq 300$	5	19**	12**	11**
>300	1	5	4	0
p Değeri	0,000*	0,006*	0,008*	0,004*

Açıklamalar: *, Ki Kare Testi, anlamlılık koşulunu sağlayan p değeri, **, Anlamlı farklılık oluşturan grup

CsA; siklosporin, aGVHH; akut graft versus host hastalığı

Aynı zamanda ROC eğrisi ile aGVHH gelişimi ve kan CsA düzeylerinin değerlendirildiği analizde en yüksek AUC=0,697 olacak şekilde p=0,002 anlamlılık değerinde %77,3 sensitivite ve %63 spesifite ile kan CsA düzeyi 1-2. ay için cut-off olarak 274 µg/L değeri belirlendi. Diğer zaman aralıkları için ROC eğrisi ile aGVHH gelişimi üzerinde kan CsA düzeyleri açısından yapılan değerlendirme sonuçları anlamlı olarak sonuçlanmamıştır. Dolayısıyla bu zaman aralıkları için cut-off değerleri belirtilmemiştir (Şekil 1).



Şekil 1. aGVHH gelişimini önleyen 1-2. Ay Kan CsA Düzeylerine ait ROC Eğrisi

AUC; Eğri altında kalan alan, CsA; Siklosporin

Çalışmamızda aGVHH gelişen hastalardan yalnızca CsA profilaksisi kullanan 11 (%39,3) hasta ile aGVHH gelişimi öncesinde CsA'dan diğer ajanlara geçiş yapılan 17 (%60,7) hasta arasında anlamlı bir fark olup olmadığı konusunda yapılan istatistiksel değerlendirmede anlamlı fark ($p>0,05$) saptanmamıştır. Her 2 grup için aGVHH gradeleri açısından yapılan değerlendirmede ise istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$).

Hastaların daha önceden bilinen ve steroid kullanmayı gerektiren hastalıklarının (sistemik lupus eritematozis, astım-koah, romatoid artrit, vb) olması veya engrafman gelişmemesi nedeniyle steroid kullanılmış olması gibi aGVHH gelişiminden önce ve bağımsız bir şekilde steroid kullanmış olmalarının değerlendirmemizde aGVHH gelişiminde istatistiksel olarak anlamlı koruyucu bir etki gösterdiği görülmüştür ($p<0,01$). Başka bir nedenle steroid kullanımı olan 7 hastadan aGVHH gelişen 0, kGVHH gelişen 3 ve GVHH gelişmeyen 4 hasta olduğu görülmüştür (Tablo 9).

Tablo 9. aGVHH gelişiminde etkili faktörler ve istatistiksel değerlendirmeleri

	Sayı (n)		p Değeri
Başka Bir Nedenden Dolayı GVHH Öncesi Steroid Kullanmanın GVHH Üzerine Etkisi			
-aGVHH	3		<i>0,000*</i>
-kGVHH	4		
-GVHH Yok	0		
Engrafman Zamanı aGVHH İlişkisi			
	<20 Gün	≥ 20 Gün	
Nötrofil Engrafmanı	27	7	<i>0,001*</i>
Platelet Engrafmanı	31	3	<i>0,000*</i>
Hastalık Risk Kategorisi aGVHH ilişkisi			
Yüksek Risk**	17		<i>0,000*</i>
Standart Risk**	13		
Orta Risk	3		
Düşük Risk	1		
Hasta Kan Grupları ile aGVHH ilişkisi			
A Rh+**	13		<i>0,002*</i>
B Rh+	4		
0 Rh+	7		
AB Rh+	4		
A Rh-	4		
B Rh-	1		
0 Rh-	1		
AB Rh-	0		

Açıklamalar: *; Ki Kare Testi, anlamlılık koşulunu sağlayan p değeri, **; anlamlı farklılık oluşturan grup. GVHH; Graft versus host hastalığı, aGVHH; akut graft versus host hastalığı, kGVHH; kronik graft versus host hastalığı

aGVHH gelişimi gözlenen hastaların 23'ünde (%67,6) CMV serolojisi pozitifliği gözlenirken, 11'inde (%32,4) ise CMV serolojisi negatif bulunmuştur. Gruplar arasında yapılan karşılaştırmada CMV serolojisi pozitif olan grubun istatistiksel olarak $p=0,04$ anlamlılık değerinde aGVHH gelişiminde fark oluşturduğu gözlenmiştir. BK virüs serolojisi pozitif saptanan 3 (%8,8) hasta ile BK virüs serolojisi negatif olan 31 (%91,2) hasta karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı sonuç elde edilmiş olsa da BK virüs pozitifliği saptanan hasta sayısının toplam hastalar arasında düşük bir orana sahip olması göz önünde bulundurulmalıdır (Tablo 7).

aGVHH gelişen hastaların hastalık seyirleri; 29 (%85,3) hastada remisyon, 5 (%14,7) hastada ise nüks hastalık şeklindeydi. Bu 2 grup karşılaştırıldığında aGVHH gelişimi gözlenen hastalarda remisyondaki hasta grubunun nüks gelişen hasta grubu ile aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu ($p<0,01$) görülmüştür. Ancak çalışmaya dahil edilen tüm hastalar arasında remisyondaki hastaların oransal üstünlükleri göz önünde bulundurulmalıdır (Tablo 7).

aGVHH gelişen hastaların 5'inin (%14,7) yaşadığı, 29'unun (%85,3) ise öldüğü görüldü. Yapılan değerlendirmede aGVHH gelişen hastalarda yaşayan ve ölen hasta grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu gözlemlendi ($p<0,01$) Ölüm oranları aGVHH gelişen grupta istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek bulundu. aGVHH gelişen hastalardaki ölüm sebepleri; 11 (%32,4) hastada aGVHH komplikasyonu olarak, 2 (%5,9) hastada kGVHH komplikasyonu olarak, 5 (%17,4) hastada nüks hastalık nedeniyle, 8 (%23,5) hastada immüsupresyona bağlı enfektif tablo sebebiyle, 2 (%5,9) hastada ise dış merkezde sebebi bilinmeyen bir şekilde ölen ölüm sebebi verilerine ulaşılamayan 6 (%17,6) hasta mevcuttu. aGVHH gelişen hastalarda ölüm sebepleri arasında yapılan istatistiksel değerlendirmede $p=0,026$ anlamlılık değeri ile gruplar arasında fark olduğu gözlemlendi. Yapılan alt grup analizinde, aGVHH ve kGVHH komplikasyonu nedeni ile ölen hasta grupları arasında $p=0,013$ anlamlılık değerinde, aGVHH komplikasyonu nedeni ile ölen hastalar ile sebebi bilinmeyen ölümler

arasında $p=0,013$ anlamlılık değerinde fark olduğu ve aGVHH komplikasyonu nedeniyle ölenlerin daha fazla olduğu görüldü (Tablo 7).

Aynı zamanda aGVHH gelişimi üzerinde etkili olabilecek faktörler tek değişkenli ve çok değişkenli lojistik regresyon analizi ile değerlendirildi. Tek değişkenli modelde 1-2. ay zaman aralığındaki kan CsA düzeyinin $p=0,008$, seçilen profilaksi ajanının $p=0,001$, steroid kullanım zamanının $p=0,038$ ve CMV pozitifliğinin $p=0,007$ anlamlılık değeri ile aGVHH gelişimi üzerine etkili faktörler olduğu görüldü. Yapılan çok değişkenli indirgenmiş modelde ise 1-2. ay zaman aralığındaki kan CsA düzeyinin $p=0,039$ ve steroid kullanım zamanının $p=0,026$ anlamlılık değerleri ile aGVHH üzerinde etkisi olan bağımsız faktörler olduğu ve %81 doğruluk oranı ile aGVHH gelişimini öngörebildiği görüldü.

4.2.2. Kan CsA Düzeyleri ile İlişkili Sonuçlar

CsA'nın kandaki seviyesi ve hastanın kilo veya VKİ ile orantılı sonuçlar verebileceğini düşündürse de yaptığımız istatistiksel analiz hastalara ait boy, kilo ve VKİ'leri ile kan CsA düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki olmadığı yönünde sonuçlanmıştır ($p>0,05$).

Kandan ölçülen CsA düzeyleri üzerinde hastaların nakil öncesi tgf α , kreatin, magnezyum ve hemoglobin değerlerinin etkili olup olmadığına yönelik yapılan istatistiksel değerlendirmede anlamlı bir fark elde edilmemiştir ($p>0,05$). Nakil öncesi bakılan sodyum değerleri ile 0-14 gün ($p=0,034$) ve 2-3 ay ($p=0,025$) zaman aralıklarındaki kan CsA düzeyleri arasında istatistiksel olarak pozitif bir korelasyon çıksa da nakil öncesi tüm hastaların sodyum değerlerinin normal değer aralıklarında olması (135-145) nedeniyle klinik açıdan önem arzeden bir sonuç olarak değerlendirilmemiştir.

Birimimizde yapılan allojeneik hematopoetik kök hücre nakli öncesinde ve sırasında anti-tüberküloz profilaksisi alan 22 hasta olduğu gözlemlendi. Bu hastalardan 21'nin INH profilaksisi aldığı, kalan 1 hastanın ise RIF profilaksisi aldığı görüldü. INH kullanan hastalarda CsA kan düzeyleri

açısından anti-tüberküloz profilaksisi almayan hastalar ile istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0,05$). RIF kullanan sadece 1 hasta olmasından dolayı kan CsA düzeyleri açısından istatistiksel değerlendirmeye uygun bulunmamıştır.

CsA, akut toksisitesi doz bağımlı ve geri dönüşümlü olduğu bilinen bir immünsupresif ajandır. Yapılan istatistiksel değerlendirmede kan CsA seviyelerini gruplandırdığımız hastalar ile CsA toksisitesi ve bu toksisitelerin dereceleri arasında anlamlı bir fark bulunmadığı görüldü ($p>0,05$).

Çalışmamızda aGVHH gelişimi gözlenen hastalarda 2-3. aylarda kan CsA seviyeleri ile hipomagnezemi gelişimi arasında $r=0,650$ pozitif korelasyon katsayısı ile istatistiksel olarak anlamlı farka ($p=0,009$) sahip olduğu görülmüştür (Tablo 10).

Tablo 10. aGVHH Gelişimi Gözlenen Hastalarda Kan CsA Düzeyi ile Hipomagnezemi Gelişimi Değerlendirmesi

aGVHH Gelişen Hastalarda Kan CsA Düzeyleri ile Hipomagnezemi İlişkisi			
Kan CsA Düzeyleri	Hipomagnezemi		
	Sayı (n)	p Değeri	Pearson Korelasyon Katsayısı
0-14 Gün CSA Düzeyleri	32	0,660	0,081
1.Ay CSA Düzeyleri	32	0,892	-0,025
1-2. Ay CSA Düzeyleri	22	0,860	-0,040
2-3. Ay CSA Düzeyleri*	15	0,009*	0,650*

Açıklamalar: *; Pearson Korelasyon Analizi, aGVHH gelişen hastalarda 2-3. ay kan CSA düzeyleri ile hipomagnezemi gelişimi arasında $p=0,009$ anlamlılık değeri ve $r=0,650$ korelasyon katsayısı ile pozitif korelasyon bulunmuştur.

aGVHH; akut graft versus host hastalığı, CSA; siklosporin

CsA kan düzeyleri ile trigliserit düzeyleri arasında korelasyon olabileceği düşünülerek CsA kan düzeylerini grupladığımız zaman aralıklarına eş zaman aralıklarında hastaların trigliserit düzeyleri gruplandırıldı ve yapılan istatistiksel değerlendirmede benzer zaman

aralıklarında bakılan CsA kan düzeyleri ile trigliserit seviyeleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p>0,05$).

5. TARTIŞMA

HKHT günümüzde malign ve malign olmayan pek çok hastalık için küratif bir tedavi seçeneği sunmakla birlikte aGVHH bu tedavi seçeneğinin en önemli ve en korkulan komplikasyonu olarak karşımıza çıkmaktadır. Tarihsel olarak hematopoetik kök hücre transplantasyonu sonrasındaki ilk 100 gün içinde gelişen ve genellikle izole veya birliktelik gösteren cilt, karaciğer, GİS tutulumu ile seyreden ve ölümcül olabilen bir komplikasyon olarak nakil başarısı üzerinde etkili olduğu bilinmektedir. Aynı zamanda HKHT sonrası en önemli önlenebilir mortalite nedenlerinden biridir.

Hematopoetik kök hücre transplantasyon birimimizde, araştırma tarihleri içerisinde çalışmaya dahil edilme kriterlerini karşılayan ve AHKHT yapılan 120 hematolojik maligniteli hasta değerlendirmeye alındı. AHKHT uygulanan hastaların 34'ünde (%28,33) aGVHH geliştiği gözlemlendi.

aGVHH gelişen hastaların 11'i (%32,6) kadın, 23'ü (%67,6) ise erkek cinsiyetteydi. Yapılan istatistiksel karşılaşmada aGVHH gelişimi üzerinde cinsiyetin etkili olduğu ve erkek cinsiyetin bir risk faktörü olduğu görüldü. Kadın ve erkek vücut kompozisyonlarının birbirinden farklı olması, ağırlık, boy, vücut yüzey alanı, toplam vücut suyu miktarı ve intraselüler - ekstraselüler alanlardaki dağılımı, kas ve yağ kütlesi oranları gibi farklılardan kaynaklanan farmakokinetik ve farmakodinamik değişiklikler nedeniyle CsA seviyelerinin ve etkinliğinin cinsiyetler arasında fark oluşturduğu ve istatistiksel olarak anlamlı çıkan sonuç üzerinde etkili olabileceği düşünülmüştür (122). Ancak istatistiksel değerlendirmenin kadın ve erkek hastalarda aGVHH gelişimlerinin her iki cinsiyet için benzer siklosporin seviyelerinin karşılaştırılarak yapılmadığı göz önünde bulundurulmalıdır. Çalışmamızın aksine Izumi ve arkadaşları (7), Bianchi ve arkadaşları (8) ve Gupta ve arkadaşlarının (123) çalışmaları cinsiyet ile aGVHH arasında anlamlı bir fark olmadığı yönünde sonuçlanmıştır.

aGVHH gelişen 34 hastadan 17'si yüksek riskli, 13'ü standart riskli, 3 tanesi orta ve 1 tanesi düşük riskli hastalık durumuna sahipti ve yüksek ve standart hastalık risk gruplarının aGVHH gelişiminde istatistiksel olarak anlamlı fark oluşturduğu ve aGVHH gelişimi için birer risk faktörü olduğu görüldü. İzumi ve arkadaşları da yaptıkları çalışmada GVHH gelişimi gözlenen hastalarda yüksek hastalık riskine sahip hasta oranlarının kontrol grubuna göre yüksek olduğunu göstermişlerdir (7).

aGVHH gelişimi gözlenen hastaların kan grupları değerlendirildiğinde kan grubu alt grupları arasında aGVHH gelişimi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu görüldü. Yapılan alt grup analizinde A Rh+ ve 0 Rh+ olan grupların farklılık oluşturan gruplar olduğu görüldü. Tüm hastaların kan grupları göz önünde bulundurulduğunda bu kan gruplarına sahip olan hastaların diğer hastalara olan sayısal üstünlüklerinin bu istatistiksel değerlendirmeyi açıklayabileceği düşünülse de homojen hasta grupları ile yapılacak değerlendirmeler bu konuda daha aydınlatıcı olacaktır.

Alıcı verici cinsiyetleri ile aGVHH gelişimi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı görüldü.

HKHT sonrasında gelişebilecek olan aGVHH riski nedeniyle uygulanmak üzere birçok profilaksi şeması mevcuttur. En sık kullanılan rejimlerden bir tanesi olan ve merkezimizde de uyguladığımız profilaksi şeması CsA+MTX kombinasyonunu içeren, graft infüzyonundan 1 gün önce 3 mg/kg/gün dozundan iv CsA ve 1,3 ve 6. günlerde uygulanan MTX ve MTX'in yan etkilerini azaltabilmek için MTX infüzyonundan 12-24 saat sonra uygulanan kalsiyum folinat infüzyonları şeklindedir. İlk doz CsA uygulamasından sonrasındaki gün sabah 06.00'da CsA kan düzeyi ölçülmektedir. Uygulanacak ilaç dozunun direkt olarak hastanın kilosu ile çarpılarak elde edilmesi, CsA'nın kandaki seviyesi ve hastanın kilo veya VKİ ile orantılı sonuçlar verebileceğini düşündürse de yaptığımız istatistiksel analiz hastalara ait boy, kilo ve VKİ'leri ile kan CsA düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki olmadığı yönünde sonuçlanmıştır. Çalışmamızda hastaların kan CsA düzeyleri, belirlenen zaman aralıkları (0-14 gün, 1 ay, 1-2 ay ve 2-3

ay) için tüm ölçülen kan CsA değerlerinin matematiksel ortalaması şeklinde hesaplanarak istatistiksel değerlendirmeye alınmıştır. Dolayısıyla bu CsA ortalama değerleri içinde başlangıçta hastanın ağırlığı ile çarpılarak başlanan ilk CsA dozu sonrası ölçüm de dahil olmak üzere hedefte olmaması halinde revize edilen dozlar ve bu dozlar uygulandıktan sonra kandan bakılan kan CsA düzeyleri de bulunmaktadır. Sonuç olarak hastaların ilk doz CsA alımını takiben ölçülen kan CsA düzeyleri karşılaştırılmış olsaydı boy, kilo veya VKİ'leri ile aralarında anlamlı bir ilişki olabileceğini bize düşündürmüştür. Bunun yanında ilaç metabolizmasında pek çok mekanizmanın rol oynadığı bilinmekte olup ölçülen kan CsA seviyesinin ilaç metabolizmasında rol oynayan enzimatik faktörlerin kişiden kişiye polimorfizm göstermesi, kullanılan diğer ilaçlar ve bunların ilaç etkileşimi yoluyla ilacın metabolizmasını etkilemesi, tüketilen gıdalar ve bunların alınma zamanının ilacın alınma zamanı ile ilişkisi, vb gibi pek çok faktörden etkilenebileceği ve doğrudan beklenen kan CsA düzeyinin hastanın ağırlığı veya VKİ ile ilişkilendirilemeyeceği göz önünde bulundurulmalıdır (122). Gupta ve arkadaşlarının (123) çalışmasında yapılan değerlendirmede siklofosamid ve TBI içeren nakil hazırlık rejimi kullanılmasının ve düşük VKİ'nin düşük kan CsA seviyesi ile; fludarabin içeren nakil hazırlık rejimi kullanılmasının ve yüksek VKİ'nin ise yüksek kan CsA düzeyleri ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.

Zaman aralıklarına göre hastaların hesaplanan ortalama kan CSA düzeyleri ile aGVHH arasında yapılan değerlendirmelerde 0-14 gün aralığında aGVHH gelişimi açısından anlamlı farklılık oluşturan grup kan CsA düzeyleri $>100 \leq 200 \mu\text{g/L}$ aralığında olan grupken; 1. ay, 1-2. ay ve 2-3. ay zaman aralıklarında kan CsA düzeyi $>200 \leq 300 \mu\text{g/L}$ aralığındaki gruplar istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. İlk 14 gün ve diğer zaman aralıklarındaki farklılığın; 0-14 günlük dönemde kan CsA düzeyleri hedefte olmayan hastalara yapılan CsA doz revizyonları ile ilerleyen zaman aralıklarında diğer gruplara dahil olmasından kaynaklandığı düşünülmüş olmakla birlikte kan CsA düzeyleri ve aGVHH gelişimi ilişkisinde ilk 3 aylık dönemdeki belirlenen her zaman aralığı için hedef kan CsA düzeyinin

aGVHH gelişimini önlemek amacıyla >300 µg/L olacak şekilde hedeflenmesi gerektiğini desteklemektedir.

Aynı zamanda ROC eğrisi aGVHH gelişimi ile kan CsA düzeyleri açısından yapılan analizde 1-2. ay zaman aralığında en yüksek AUC değeri 0,697 olacak şekilde kan CsA cut-off değerinin ≤274 µg/L olmasının aGVHH ile olan ilişkisi p=0,002 anlamlılık değeri, %77,3 spesifite ve %63 sensitivite ile belirlendi. Bu analiz aynı zamanda aGVHH gelişimi üzerinde CsA düzeyleri ile yapılan istatistiksel değerlendirmelerden çalışmamız için en değerli olan zaman aralığının 1-2. ay olduğunu göstermiştir. Kan CsA düzeylerinin 1-2. ay zaman aralığında >200 ≤300 µg/L olan grupta aGVHH gelişimi açısından anlamlı olarak farklı çıkması da bu analizi destekler niteliktedir.

aGVHH gelişen hastaların aGVHH şiddetinin değerlendirilmesi Modifiye Glucksberg Evrelemesi ile yapılmıştır. aGVHH gradelemesi ile zamansal olarak ayrılan tüm zaman aralıkları içindeki kan CsA düzeyleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark elde edilememiştir. Literatürde bu konuda yapılan çalışmalarda kan CsA seviyeleri ile aGVHH gradeleri arasında ters orantılı bir ilişki olduğu gözlenmekte olup; kök hücre transplantasyon birimimizde aGVHH'nın erken dönemde şüphe olması halinde dahi tedavisinin başlanması, yakın takip ve hedefte olmayan kan CsA düzeylerinin düzenlenen dozlarının erken dönemde kontrol kan CsA düzeyleri görülerek hedef düzeye ulaştırılması, hedef düzeye ulaştırılamayan vakalarda başka immünsupresif ajanlara geçişin erken dönemde yapılması ve dolayısıyla farklı ajana geçiş yapılan hastaların bu çalışma için değerlendirme dışı kalmasının istatistiksel olarak değerlendirilen sonuçların beklenen sonuçlardan farklı çıkmasını açıklayabileceğini düşünmekteyiz.

CsA, akut toksisitesi doz bağımlı ve geri dönüşümlü olduğu bilinen bir immünsupresif ajandır. Yapılan istatistiksel değerlendirmede kan CsA seviyelerini gruplandırdığımız hastalar ile CsA toksisitesi ve bu toksisitelerin dereceleri arasında anlamlı bir fark bulunmadığı görüldü. Bu durumun CsA'nın toksik seviyelerine ulaşan hasta sayısının az olması, hastaların ilaç

düzelelerinin yakın takip edilmesi ve dolayısıyla yüksek değerler görölmesi halinde doz azaltımının erken dönemde yapılması, CsA tolerasyonu olmayan veya yan etkiler nedeniyle CsA'nın diğer immünsupresif ajanlar ile erken dönemde değiştirilmiş olması gibi sebeplerden kaynaklanabileceğini düşünölmektedir. CsA toksisite riski nedeniyle immünsupresif ajan değişimine gidilen hasta sayısının fazla olması ve geriye kalan hasta sayısının az olması dolayısıyla çalışmamız kan CsA seviyeleri ve CsA toksisitesi–toksisite dereceleri arasındaki ilişkiyi açıklamada zayıf kalmıştır.

Hipomagnezemi CsA'nın sık görölen ve yönetilebilir bir yan etkisi olup sıklıkla asemptomatik olarak karşımıza çıkmaktadır. CsA'nın hipomagnezemi gelişimindeki mekanizması son zamanlarda bu konuda yapılan çalışmalar ile daha iyi anlaşılmaktadır. Aynı zamanda CsA'nın sadece HKHT'de değil renal transplantasyonda da sıklıkla kullanılan bir immünsupresif ajan olması bu konu üzerinde durulması ve renal etkileri açısından dikkat çekici olmuştur. CsA'nın böbrek distal tübölünden magnezyum reabsorbsiyonunda rol oynayan TRPM6 iyon kanalının aktivasyonu üzerinde baskılayıcı etki göstermesi ile hipomagnezemiye neden olduğunu gösteren hayvan deneyleri yapılmıştır (124). Hipomagnezeminin CsA'nın sebep olduğu nefrotoksisitenin hem nedeni hem de sonucu olduğu ileri sürölmüştür. Çalışmamızda yapılan değerlendirmede aGVHH gelişen hastalarda 2-3. aylarda kan CsA seviyesi yüksek olan hastalarda hipomagnezemi gelişiminin daha sık olması istatistiksel olarak anlamlı fark oluşturmuştur. Hastaların nakil öncesinde, nakil nedeniyle olan servis yatışlarında ve nakilden sonraki erken dönemlerde yakın böbrek fonksiyonları ve magnezyum seviyeleri ölçümünün yapılmış olmasının ve eksiklik saptanması halinde replase edilmesinin 2. aydan önceki karşılaştırma için istatistiksel olarak anlamlı sonuç çıkmayışını açıklayabileceği düşünölmektedir. Aynı zamanda özellikle aGVHH gelişen hastalarda CsA etkisine bağlı yan etki gelişimlerinin ve hastaların CsA dozlarına olan müdahalelerin, gerekli replasmanların yapılmasının, hastaların şikayetleri olmasa bile erken dönemlerde daha sık olan kontroller sırasında fark etmenin ve müdahalede bulunmanın hipomagnezemi gelişiminin geç dönemlerde

daha sık görölmesinin sebebi olarak görülebileceği düşünülmektedir. CsA'ya uzayan ve toksik dozlarda maruziyetin nefrotoksisite üzerinde kümülatif etkisi olduğu bilinmekte olup, ilk 2 ayda olan maruziyetin hipomagnezemi gelişiminde rol oynayan nefrotoksik etkiyi 2. aydan sonra oluşturabileceği de göz önünde bulundurulmalıdır ve bu hastalarda saptanan hipomagnezeminin düzeltilmeyişiinin veya CsA dozunun yüksek olduğunu düşündüren herhangi bir durumda doz azaltımının yapılmayışiinin nefrotoksisiteyi geri dönüşümsüz bir hale getirebileceği mutlaka akılda tutulmalıdır.

Kemik iliği transplantasyon birimizde nakil sonrası takiplerde CsA kullanımı olan hastalarda trigliserit yüksekliği gelişimi sıklıkla karşılaştığımız bir klinik laboratuvar bulgusu olup zaman zaman kan CsA düzeyleri de göz önünde bulundurularak trigliserit yüksekliği nedeniyle CsA dozu azaltımına gidilebilmekte veya trigliserit düzeylerini azaltmak üzere omega-3; CsA'dan diğer ajanlara geçiş yapılan hastalarda ise fibratlar başlanabilmektedir. Dolayısıyla kan CsA düzeyleri ile trigliserit düzeyleri arasında korelasyon olabileceği düşünülerek kan CsA düzeylerini grupladığımız zaman aralıklarına eş zaman aralıklarında hastaların trigliserit düzeyleri gruplandırıldı ve yapılan istatistiksel değerlendirmede benzer zaman aralıklarında bakılan kan CsA düzeyleri ile trigliserit seviyeleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Bu durumun trigliserit yüksekliği gelişen hastalarda erken dönemlerde CsA doz düzenlemesinin yapılması, omega-3 başlanması veya CsA'dan diğer ajanlara geçilen ve trigliserit yüksekliği devam eden hastalarda fibratların başlanmasından kaynaklandığı ön planda düşünölmektedir.

Nakil sonrası dönemde CsA'nın tolere edilememesi, yeterli kan düzeyine ulaşılamaması, CsA toksisitesinin gelişimi ve gelişen toksisitenin doz azaltımı ile gerilememesi gibi sebeplerle diğer GVHH profilaksi rejimlerine revizyon yapılabilmektedir. Çalışmamızda aGVHH gelişen hastalardan yalnızca CsA profilaksisi kullanan 11 (%39,3) hasta ile aGVHH gelişimi öncesinde CsA'dan diğer ajanlara geçiş yapılan 17 (%60,7) hasta arasında anlamlı bir fark olup olmadığı konusunda yapılan istatistiksel

değerlendirmede anlamlı fark saptanmamıştır. Dolayısıyla çalışmamızda CsA ile GVHH profilaksisi yapılan hastalar ile CsA'dan diğer profilaksi ajanlarına geçiş yapılan hastalarda aGVHH gelişimi açısından fark olmaması CsA'nın GVHH profilaksisinde ilk kullanılan ajan olmasına rağmen günümüzde de önemini kaybetmemesi ve hala en sık kullanılan immünsupresif rejim şemalarında yer almasını açıklamaya katkıda bulunmaktadır. Her 2 grup için aGVHH gradeleri açısından yapılan değerlendirmede ise istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Birimimizde yapılan AHKHT öncesinde ve sırasında anti-tüberküloz profilaksisi alan 22 hasta olduğu gözlemlendi. Bu hastalardan 21'nin INH profilaksisi aldığı, kalan 1 hastanın ise RIF profilaksisi aldığı görüldü. INH kullanan hastalarda kan CsA düzeyleri ve aGVHH gelişimi açısından anti-tüberküloz profilaksisi almayan hastalar ile istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. INH'ın sitokrom p450 sistemi üzerinden CYP2C9 enzimine inhibasyon etkisinin olması ancak CsA'nın CYP3A4 enzim etkisi ile vücuttan eliminasyonu iki ilaç arasında bir etkileşim olmadığını ve sonuçta kan CsA düzeylerinde dolayısıyla da aGVHH üzerinde değişkenlik yaratacak bir etkisinin olmayışını açıklamaktadır. RIF ise sitokrom p450 sistemi üzerinden CYP3A4 enziminin aktivasyonunu artırarak bu enzim yolu ile metabolize olan CsA'nın vücuttan eliminasyon miktarı ve hızında artışa yol açacağı böylece kan CsA düzeyinde azalmaya neden olacağı göz önünde bulundurulsa da çalışmamızda RIF kullanımı olan sadece 1 hasta olmasından dolayı bu nokta istatistiksel açıdan değerlendirmeye uygun olmamıştır. Yine de RIF kullanımı olan bu 1 hastada aGVHH geliştiğinin, aGVHH derecesinin grade 3-4 sınıflamasında yer aldığı ve ölçülen kan CsA düzeylerinin değerlendirilen tüm zaman aralıklarında diğer hastalara göre düşük seyrettiğinin belirtilmesi gerektiğinin ve bu konuda yapılacak diğer araştırmalarla desteklenmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

Engrafman; alıcıdan alınan kök hücrelerin vericinin daha önceden uygulanan hazırlık rejimleri ile hazır hale getirilen kemik iliğine ulaşma ve yerleşme süreci olarak tanımlanmaktadır. Başarılı engrafman uzun dönemde

etkin hematopoezi sürdürme yeteneği olarak bilinmektedir. Nötrofil engrafmanı en az üç ardışık günde periferik nötrofil sayısının $500 \times 10^6/L$ 'den fazla olması, platelet engrafmanı ise en az 7 gün süreyle trombosit replasmanına ihtiyaç duyulmaması ve periferik kandan hesaplanan platelet sayısının $20 \times 10^9/L$ 'den fazla olması olarak tanımlanmaktadır (125). Engrafmanı etkileyen iki ana unsur hematopoetik kök hücre hazırlık rejimi ve kök hücre kaynağıdır (125). Bunun yanında nakil sırasında verilen kök hücre miktarı, hastanın kemik iliği stromal yapısı, nakil sonrası dönemde G-CSF kullanılıp kullanılmadığı, GVHH profilaksisi, antimikrobiyal profilaksi, splenomegali gibi engrafman zamanını etkileyebilecek birçok değişken bulunmaktadır (126). Yapılan istatistiksel değerlendirmede aGVHH gelişen 34 hastadan 31'inin (%91,2) platelet engrafman zamanının nakil sonrası 20. günden önce geliştiği gözlenirken 3 (%8,8) hastanın platelet engrafman zamanının ise 20-30 gün arasında olduğu görülmüştür. Aynı zamanda bu 34 hastadan nötrofil engrafman zamanı nakil sonrası 20. günden önce olan 27 (%79,4) hasta, 20-30 gün arasında olan ise 7 (%20,6) hasta olduğu gözlenmiştir. Yapılan istatistiksel değerlendirmede hem platelet hem de nötrofil engrafman gelişimi 20. günden önce gelişen hastalarda aGVHH gelişimi anlamlı olarak daha yüksek çıkmıştır. Engrafmanın gecikmesi nedeniyle bu hastalara nakil sonrası erken dönemde uygulanan steroid tedavisinin aGVHH gelişmesini engellediği düşünülebilir. Değerlendirmeye alınan hastalarda engrafman zamanını etkileyebilecek olan durumlardan biri olan kök hücre kaynağı yalnızca bir hastada kemik iliği kök hücre kaynağı olarak kullanılmış olup diğer hastalarda periferik kök hücreler kullanılmıştır ve kemik iliği kök hücreleri kullanılan hastada aGVHH gelişmediğinden istatistiksel karşılaştırmada engrafman zamanı farklı olan gruplar arasında yer almamıştır. Diğer bir faktör olan hematopoetik kök hücre nakli öncesi hazırlık rejimi olarak 119 hastada MAC rejimi kullanılmışken sadece 1 hastada RIC rejimi ile nakile ilerlenmiştir. Ancak bu hastada da aGVHH gelişmemesinden dolayı istatistiksel değerlendirmede engrafman zamanı açısından herhangi bir grup içine dahil edilmemiştir. Dolayısıyla bizim çalışmamızda engrafman zamanındaki farklılığı açıklayacak ve aGVHH

gelişimi ile ilişkilendirilebilecek değişkenler arasında nakil kaynakları ve hazırlık rejimi farklılıkları yer almamıştır. Engrafman zamanını etkileyebilecek diğer değişkenlerin üzerinde durulacak olan çalışmalar sayesinde engrafman zamanı ve aGVHH ilişkisinin daha net anlaşılacağı düşünülmektedir.

aGVHH'nin tedavisinde steroid kullanımı günümüze kadar önemini koruyan ve geçerli olan tedavi yaklaşımıdır. Hastaların daha önceden bilinen ve steroid kullanmayı gerektiren hastalıklarının (sistemik lupus eritematozis, astım-koah, romatoid artrit, vb) olması veya engrafman gelişmemesi nedeniyle steroid kullanılmış olması gibi aGVHH gelişiminden önce ve bağımsız bir şekilde steroid kullanmış olmalarının değerlendirilmemizde aGVHH gelişiminde istatistiksel olarak anlamlı koruyucu bir etki gösterdiği görülmüştür. Başka bir nedenle steroid kullanımı olan 7 hastadan aGVHH gelişen 0, kGVHH gelişen 3 ve GVHH gelişmeyen 4 hasta olduğu görülmüştür. Park ve arkadaşları araştırmalarında kan CsA düzeyinin 250 µg/L'nin üzerinde olmasının kGVHH gelişiminde dezavantaj oluşturduğu sonucuna ulaşmışlar ve bu durumu nakil sonrası erken dönemde immünsupresyon derecesinin ilerleyen dönemlerde kGVHH gelişimine sebep olabilecek allojeneik reaktiviteyi tetikleyebileceğini düşünmüşlerdir (1). Bizim çalışmamız da erken dönemde GVHH'den bağımsız sebeplerle steroid kullanan hastalarda steroid kullanımının immünsupresyona katkıda bulunmasından dolayı kGVHH gelişiminin görülmesi Park ve arkadaşlarının tezlerini destekler nitelikte olmakla birlikte çalışmamızda karşılaştırmaya alınan hasta sayısının az olması bu analizin yapılacak başka çalışmalarla desteklenmesi gerektiğini düşündürmektedir.

Aynı zamanda aGVHH gelişimi üzerinde etkili olabilecek faktörler tek değişkenli ve çok değişkenli lojistik regresyon analizi ile değerlendirilmiş, tek değişkenli modelde 1-2. ay zaman aralığındaki kan CsA düzeylerinin, seçilen profilaksi ajanının, steroid kullanım zamanının ve CMV pozitifliğinin aGVHH gelişimi üzerine etkili faktörler olduğu, çok değişkenli indirgenmiş modelde ise 1-2. ay zaman aralığındaki kan CsA düzeyleri ve steroid kullanım zamanının aGVHH üzerinde etkisi olan bağımsız faktörler olduğu ve %81 doğruluk oranı

ile aGVHH gelişimini öngörebildiği görülmüştür. Profilaksi seçimleri; bu analizde aGVHH üzerine fark oluşturmuştur ancak yapılan analizde aGVHH gelişmeden önce profilaksi ajanı değiştirilen grup ayrımı mümkün olmamıştır. Önceki analizlerde aGVHH gelişimi öncesi profilaksi değişimi yapılan grup ile değişim yapılmayan grup arasında anlamlı fark bulunmamıştı. Profilaksi ajanının hedef düzeye ulaşamaması, hasta tolerasyonunun olmaması veya yan etki olaylarının yönetilememesi gibi durumlara sahip hasta grubunda yapıldığı düşünüldüğünde aGVHH gelişiminin zamandan bağımsız olarak profilaksi grupları arasında anlamlı farka sahip olması beklenebilir bir sonuç olmaktadır.

Sonuç olarak çalışmamızda hematopoetik kök hücre transplantasyon birimimizde AHKHT yapılan 120 hasta değerlendirmeye alınmış ve aGVHH geliştiği gözlenen 34 hastanın aGVHH evrelemesi, lokalizasyonu ve belirlenen zaman aralıklarındaki ortalama kan CsA düzeyleri ile olan ilişkisi, kan CsA düzeylerini etkileyebilecek faktörler ve aGVHH gelişimi açısından risk faktörü oluşturabilecek diğer durumlar ile birlikte kan CsA düzeyleri ile CsA toksisitesi ve toksisite gradeleri arasındaki ilişki araştırılmıştır. Yapılan değerlendirmelerde cinsiyet, hastalık risk kategorisi, hasta kan grubu, nötrofil ve platelet engrafman zamanlarının oluşum süreleri, GVHH'den bağımsız bir şekilde ve aGVHH gelişiminden önce steroid kullanımı, CMV serolojisi pozitifliği aGVHH gelişiminde istatistiksel olarak anlamlı etkisi olan faktörler olarak sonuçlanmıştır. İleri istatistik yöntemleri ile yapılan analizde tek değişkenli model ile aGVHH gelişimi üzerinde profilaksi ajanlarının, steroid kullanım zamanlarının, 1-2. ay zaman aralığındaki kan CSA düzeylerinin ve CMV seroloji pozitifliğinin; çok değişkenli modelde ise steroid kullanım zamanı ve 1-2. ay zaman aralığındaki kan CSA düzeylerinin aGVHH üzerinde birbirinden bağımsız olarak öngörme gücüne sahip olduğu sonucu elde edilmiştir. Aynı zamanda aGVHH gelişen hastaların takip edilen sağkalım verilerinde ölüm durumunun ve ölüme sebep olan durum olarak da aGVHH komplikasyonu nedeniyle exitus durumunun istatistiksel olarak anlamlı fark oluşturduğu gözlenmiştir. Kan CsA düzeyleri ile aGVHH gradeleri, CsA toksisiteleri ve toksisite gradeleri arasında herhangi bir ilişki

bulunmamıştır. aGVHH gelişen hastalarda 2-3. ay zaman aralığında kan CsA düzeyleri ile hipomagnezemi gelişimi açısından istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon bulunmuştur. Çalışmamızda belirlenen zaman aralıkları ile ortalaması hesaplanarak değerlendirmeye alınan kan CsA düzeyleri ile aGVHH gelişimi arasında istatistiksel olarak literatürle benzer anlamlı sonuçlar elde edilmiş olup özellikle 1-2. ay kan CsA düzeylerinin daha etkili ve önemli olduğu düşünülmekle birlikte ROC Eğrisi kullanılarak yapılan analizde 1-2. ay zaman aralığında kan CsA düzeyinin ≤ 274 $\mu\text{g/L}$ olması aGVHH gelişimi için ayırıcı eşik değer olarak belirlenmiştir. Bununla birlikte nakil sonrası ilk 3 aylık dönemdeki her zaman aralığı için hedef kan CsA düzeyinin aGVHH gelişimini önlemek amacıyla >300 $\mu\text{g/L}$ olacak şekilde hedeflenmesi gerektiği düşünülmüştür.

Çalışmamızın retrospektif karakterde bir çalışma olması, geriye dönük olarak değerlendirilen hastalarda eksik verilerle karşılaşılmış olması ve yapılan istatistiksel değerlendirmeye bu eksik verilere sahip hastaların dahil edilmeyişi, aGVHH gelişimi gözlenen hasta sayısının az olması istatistiksel değerlendirmemizin ve çalışmamızın kısıtlayıcı özelliklerini oluşturmaktadır. Bunun yanında hasta değerlendirmelerinin tek merkez deneyimlerinden elde edilmiş olması, hastaların kan CsA düzeylerinin ve klinik takiplerinin özellikle erken dönemlerde yakın aralıklarla takip edilmesi, gerekli düzenlemelerin (ilaç doz revizyonları veya farklı ajanlara geçiş, magnezyum replasmanı, omega-3, fibrat başlanması, vb) erken dönemlerde yapılmış olması çalışmamızın olumlu yönleri olup yapılan değerlendirmelerde beklenen sonuçlar ile istatistiksel değerlendirme sonuçlarının farklı olmasının sebebi olabileceği düşünülmektedir.

6. KAYNAKLAR

1. Park S, Kim K, Ho Jang J, et al. Blood Concentration Of Cyclosporine During Early Post-Transplant Period May Have Influence On The Occurrence Of Chronic Graft Versus Host Disease In Patients Who Received Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Oncotarget*, 2016;Vol 7 No. 37.
2. Kalkhoran S, Benowitz NL, Rigotti NA. Acute Graft-Versus-Host Disease Biology, Prevention And Therapy. *HHS Public Access. Rev Del Col Am Cardiol* 2018;72(23):2964-79.
3. Kansu E. Stem Hücre Naklinden Sonra Görülen Graft-Versus-Host Hastalığı. *Türk Hematoloji Derneği Kan Ve Kemik İliği Transplantasyonu Kursu* 2004;132-42.
4. Héritier J, Medinger M, Heim D, et al. Optimized Cyclosporine Starting Dose May Reduce Risk Of Acute Gvhd After Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation: A Single-Center Cohort Study. *Bone Marrow Transplant* 2022;57(4):613-9.
5. Rowlings PA, Przepiorka D, Klein JP, et al. IBMTR Severity Index For Grading Acute Graft-Versus-Host Disease: Retrospective Comparison With Glucksberg Grade. *Br J Haematol* 1997;97:855-64.
6. Rogosheske J, Fargen A, Defor T, et al. Higher Therapeutic Csa Levels Early Post Transplantation Reduces Risk Of Acute GVHD And Improves Survival. *Bone Marrow Transplant* 2014;49:122-5.
7. Izumi N, Furukawa T, Sato N, et al. Risk Factors For Acute Graft-Versus-Host Disease After Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation: Retrospective Analysis Of 73 Patients Who Received Cyclosporin A. *Bone Marrow Transplant* 2007;40(9):875-80.
8. Bianchi M, Heim D, Lengerke C, et al. Cyclosporine Levels > 195 Mg/L On Day 10 Post-Transplant Was Associated With Significantly Reduced Acute Graft-Versus-Host Disease Following Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Annals Of Hematology* (2019) 98:971–7.
9. Kanda Y, Hyo R, Yamashita T, et al. Effect Of Blood Cyclosporine Concentration On The Outcome Of Hematopoietec Stem Cell Transplantation From An HLA-Matched Sibling Donor. *Am J Hematol* 2006;81(11):838-44.
10. Gerull S, Arber C, Bucher C, et al. Cyclosporine Levels And Rate Of Graft Rejection Following Non-Myeloablative Conditioning For Allogeneic Hematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant* 2011;46(5):740-6.

11. Da Silva JB, Lima MH De M, Secoli SR. Influence Of Cyclosporine On The Occurrence Of Nephrotoxicity After Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Systematic Review. *Rev Bras Hematol Hemoter* 2014;36(5):363-8.
12. Ito K, Ito K. Hematopoietic Stem Cell Fate Through Metabolic Control. *Exp Hematol* 2018;64:1-11.
13. Ng AP, Alexander WS. Haematopoietic Stem Cells: Past, Present And Future. *Cell Death Discovery* 2017; 6;3.
14. Eaves CJ. Review Series Hematopoietic Stem Cells: Concepts, Definitions, And The New Reality. *Blood*. 2015;125(17):2605-13
15. Ivanovs A, Rybtsov S, Welch L, et al. Highly Potent Human Hematopoietic Stem Cells First Emerge In The Intraembryonic Aorta-Gonad-Mesonephros Region. *J Exp Med* 2011;208(12):2417-27.
16. Ivanovs A, Rybtsov S, Anderson RA, et al. Identification Of The Niche And Phenotype Of The First Human Hematopoietic Stem Cells. *Stem Cell Reports* 2014;2(4):449-56.
17. Dzierzak E, Speck NA. Of Lineage And Legacy: The Development Of Mammalian Hematopoietic Stem Cells. *Nat Immunol* 2008;9(2):129-36.
18. Medvinsky A, Rybtsov S, Taoudi S. Embryonic Origin Of The Adult Hematopoietic System: Advances And Questions. *Development* 2011;138(6):1017-31.
19. Passweg JR, Baldomero H, Bader P, et al. Hematopoietic Stem Cell Transplantation In Europe 2014: More Than 40 000 Transplants Annually. *Bone Marrow Transplant* 2016;51(6):786-92.
20. Henig I, Zuckerman T. Hematopoietic Stem Cell Transplantation—50 Years Of Evolution And Future Perspectives. *Rambam Maimonides Med J* 2014;5(4):E0028.
21. Tanyeli A, Aykut G, Demirel AO, et al. Archives Medical Review Journal Hematopoietic Stem Cell Transplantation And Its History. *Arşiv Kaynak Tarama Derg* 2014;23(1):1-7.
22. Rekers Pe, Coulter Mp, Warren Sl. Effect Of Transplantation Of Bone Marrow Into Irradiated Animals. *Arch Surg* 1950;60(4):635-67.
23. Van Rood JJ. The Detection Of Transplantation Antigens In Leukocytes. *Semin Hematol* 1968;5(2):187-214.
24. Thomas ED, Buckner CD, Banaji M, et al. One Hundred Patients With Acute Leukemia Treated By Chemotherapy, Total Body Irradiation, And Allogeneic Marrow Transplantation. *Blood*. 1977;49(4):511-33. *Blood* 2016;128(20):2373.
25. Thomas ED, Buckner CD, Clift RA, et al. Marrow Transplantation For Acute Nonlymphoblastic Leukemia In First Remission. *N Engl J Med* 1979;301(11):597-9.
26. Hansen JA, Clift RA, Thomas ED, et al. Transplantation Of Marrow

- From An Unrelated Donor To A Patient With Acute Leukemia. *N Engl J Med* 1980;303(10):565-7.
27. Prasad VK, Kurtzberg J. Emerging Trends In Transplantation Of Inherited Metabolic Diseases. *Bone Marrow Transplant* 2008;41(2):99-108.
 28. Ünal A. Kemik İliği Nakli. XXIX Ulus Hematol Kongresi II Hematol İlk Basamak Kursu 2003:31-6.
 29. Beksaç M. Kordon Kanı Kök Hücre Nakillerinde Gelişmeler. XXXIX. Ulusal Hematoloji Kongresi. 2013:53-5.
 30. Khaddour K, Hana CK, Mewawalla P. Hematopoietic Stem Cell Transplantation. In: *Statpearls. Treasure Island (FL): Statpearls Publishing; 2022.*
 31. Bazinet A, Popradi G. A General Practitioner's Guide To Hematopoietic Stem-Cell Transplantation. *Curr Oncol* 2019;26(3):187-91.
 32. Bilir A. Doku Tiplemesinin Önemi. *Aydın Sağlık Dergisi* 2017:1-8.
 33. Gyurkocza B, Sandmaier BM. Review Series Advances In Hematopoietic Cell Transplantation Conditioning Regimens For Hematopoietic Cell Transplantation: One Size Does Not Fit All. *Blood*. 2014; 124(3): 344–53.
 34. Bacigalupo A, Ballen K, Rizzo D, et al. Defining The Intensity Of Conditioning Regimens: Working Definitions. *Biol Blood Marrow Transplant* 2009;15(12):1628-33.
 35. Raber-Durlacher JE, Barasch A, Peterson DE, et al. Oral Complications And Management Considerations In Patients Treated With High-Dose Chemotherapy. *Support Cancer Ther* 2004;1(4):219-29.
 36. Sonis ST, Oster G, Fuchs H, et al. Oral Mucositis And The Clinical And Economic Outcomes Of Hematopoietic Stem-Cell Transplantation. *J Clin Oncol* 2001;19(8):2201-5.
 37. Haverman TM, Raber-Durlacher JE, Rademacher WMH, et al. Oral Complications In Hematopoietic Stem Cell Recipients: The Role Of Inflammation. *Mediators Inflammation* Volume 2014, Article ID 378281.
 38. Sonis ST, Elting LS, Keefe D, et al. Perspectives On Cancer Therapy-Induced Mucosal Injury: Pathogenesis, Measurement, Epidemiology, And Consequences For Patients. *Cancer* 2004;100(9 Suppl):1995-2025.
 39. Bellm LA, Epstein JB, Rose-Ped A, et al. Patient Reports Of Complications Of Bone Marrow Transplantation. *Support Care Cancer* 2000;8(1):33-9.
 40. Wardley AM, Jayson GC, Swindell R, et al. Prospective Evaluation Of Oral Mucositis In Patients Receiving Myeloablative Conditioning Regimens And Haemopoietic Progenitor Rescue. *Br J Haematol*

2000;110(2):292-9.

41. Mccann S, Schwenkglens M, Bacon P, et al. The Prospective Oral Mucositis Audit: Relationship Of Severe Oral Mucositis With Clinical And Medical Resource Use Outcomes In Patients Receiving High-Dose Melphalan Or BEAM-Conditioning Chemotherapy And Autologous SCT. *Bone Marrow Transplant* 2009;43(2):141-7.
42. Schubert MM, Correa MEP. Oral Graft-Versus-Host Disease. *Dent Clin North Am* 2008;52(1):79-109.
43. Woo SB, Lee SJ, Schubert MM. Graft-Vs.-Host Disease. *Crit Rev Oral Biol Med An Off Publ Am Assoc Oral Biol* 1997;8(2):201-16.
44. Elad S, Shapira MY, Mcneal S, et al. Oral Effects Of Nonmyeloablative Stem Cell Transplantation: A Prospective Observational Study. *Quintessence Int* 2008;39(8):673-8.
45. Rizzo JD, Curtis RE, Socié G, et al. Solid Cancers After Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation. *Blood* 2009;113(5):1175-83.
46. Inamoto Y, Petri I, Burns L, et al. Biology Of Blood And Marrow Transplantation Non-Graft-Versus-Host Disease Ocular Complications After Hematopoietic Cell Transplantation : Expert Review From The Late Effects And Quality Of Life Working Committee Of The Center For International Blood And M. 2019;25:145-54.
47. Tichelli A, Gratwohl A, Egger T, et al. Cataract Formation After Bone Marrow Transplantation. *Ann Intern Med* 1993;119(12):1175-80.
48. Dunn JP, Jabs DA, Wingard J, et al. Bone Marrow Transplantation And Cataract Development. *Arch Ophthalmol* 1993;111(10):1367-73.
49. Van Kempen-Harteveld ML, Struikmans H, Kal HB, et al. Cataract-Free Interval And Severity Of Cataract After Total Body Irradiation And Bone Marrow Transplantation: Influence Of Treatment Parameters. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;48(3):807-15.
50. Najima Y, Kakihana K, Ohashi K, et al. Incidence, Risk Factors, And Clinical Outcomes Of Cataracts Following Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Am J Hematol* 2011;86(6):508-10.
51. Tabbara KF, Al-Ghamdi A, Al-Mohareb F, et al. Ocular Findings After Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Ophthalmology* 2009;116(9):1624-9.
52. Donahue SP, Greven CM, Zuravleff JJ, et al. Intraocular Candidiasis In Patients With Candidemia. Clinical Implications Derived From A Prospective Multicenter Study. *Ophthalmology* 1994;101(7):1302-9.
53. Sumi M, Aosai F, Norose K, et al. Acute Exacerbation Of Toxoplasma Gondii Infection After Hematopoietic Stem Cell Transplantation: Five Case Reports Among 279 Recipients. *Int J Hematol* 2013;98(2):214-22.
54. Hiwarkar P, Gajdosova E, Qasim W, et al. Frequent Occurrence Of

- Cytomegalovirus Retinitis During Immune Reconstitution Warrants Regular Ophthalmic Screening In High-Risk Pediatric Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients. *Clin Infect Dis An Off Publ Infect Dis Soc Am* 2014;58(12):1700-6.
55. Jeon S, Lee WK, Lee Y, et al. Risk Factors For Cytomegalovirus Retinitis In Patients With Cytomegalovirus Viremia After Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Ophthalmology* 2012;119(9):1892-8.
 56. Crippa F, Corey L, Chuang EL, et al. Virological, Clinical, And Ophthalmologic Features Of Cytomegalovirus Retinitis After Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Clin Infect Dis An Off Publ Infect Dis Soc Am* 2001;32(2):214-9.
 57. Koc Y, Miller KB, Schenkein DP, et al. Varicella Zoster Virus Infections Following Allogeneic Bone Marrow Transplantation: Frequency, Risk Factors, And Clinical Outcome. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant* 2000;6(1):44-9.
 58. Kamoi M, Ogawa Y, Uchino M, et al. Donor-Recipient Gender Difference Affects Severity Of Dry Eye After Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Eye (Lond)* 2011;25(7):860-5.
 59. Uchino M, Ogawa Y, Uchino Y, et al. Comparison Of Stem Cell Sources In The Severity Of Dry Eye After Allogeneic Haematopoietic Stem Cell Transplantation. *Br J Ophthalmol* 2012;96(1):34-7.
 60. Na K-S, Yoo Y-S, Mok JW, et al. Incidence And Risk Factors For Ocular GVHD After Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2015;50(11):1459-64.
 61. Jacobs R, Tran U, Chen H, et al. Prevalence And Risk Factors Associated With Development Of Ocular GVHD Defined By NIH Consensus Criteria. *Bone Marrow Transplant* 2012;47(11):1470-3.
 62. Coskuncan NM, Jabs DA, Dunn JP, et al. The Eye In Bone Marrow Transplantation. VI. Retinal Complications. *Arch Ophthalmol* 1994;112(3):372-9.
 63. Bernauer W, Gratwohl A, Keller A, et al. Microvasculopathy In The Ocular Fundus After Bone Marrow Transplantation. *Ann Intern Med* 1991;115(12):925-30.
 64. Bylsma GW, Hall AJ, Szer J, et al. Atypical Retinal Microvasculopathy After Bone Marrow Transplantation. *Clin Experiment Ophthalmol* 2001;29(4):225-9.
 65. Johnson DW, Cagnoni PJ, Schossau TM, et al. Optic Disc And Retinal Microvasculopathy After High-Dose Chemotherapy And Autologous Hematopoietic Progenitor Cell Support. *Bone Marrow Transplant* 1999;24(7):785-92.
 66. Diab M, Zazadityafawi J, Soubani AO. Major Pulmonary Complications After Hematopoietic Stem Cell Transplant. *Exp Clin Transplant* 2016;14(3):259-70.

67. Soubani AO, Pandya CM. The Spectrum Of Noninfectious Pulmonary Complications Following Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Hematol Oncol Stem Cell Ther* 2010;3(3):143-57.
68. Chi AK, Soubani AO, White AC, et al. An Update On Pulmonary Complications Of Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Chest* 2013;144(6):1913-22.
69. Robbins RA, Linder J, Stahl MG, et al. Diffuse Alveolar Hemorrhage In Autologous Bone Marrow Transplant Recipients. *Am J Med* 1989;87(5):511-8.
70. Sano H, Kobayashi R, Iguchi A, et al. Risk Factor Analysis Of Idiopathic Pneumonia Syndrome After Allogeneic Hematopoietic SCT In Children. *Bone Marrow Transplant* 2014;49(1):38-41.
71. Sakaguchi H, Takahashi Y, Watanabe N, et al. Incidence, Clinical Features, And Risk Factors Of Idiopathic Pneumonia Syndrome Following Hematopoietic Stem Cell Transplantation In Children. *Pediatr Blood Cancer* 2012;58(5):780-4.
72. Fukuda T, Hackman RC, Guthrie KA, et al. Risks And Outcomes Of Idiopathic Pneumonia Syndrome After Nonmyeloablative And Conventional Conditioning Regimens For Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Blood* 2003;102(8):2777-85.
73. Yoshihara S, Tateishi U, Ando T, et al. Lower Incidence Of Bronchiolitis Obliterans In Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation With Reduced-Intensity Conditioning Compared With Myeloablative Conditioning. *Bone Marrow Transplant* 2005;35(12):1195-200.
74. Schwarzer AP, Hughes JM, Trotman-Dickenson B, et al. A Chronic Pulmonary Syndrome Associated With Graft-Versus-Host Disease After Allogeneic Marrow Transplantation. *Transplantation* 1992;54(6):1002-8.
75. Dudek AZ, Mahaseth H, Defor TE, et al. Bronchiolitis Obliterans In Chronic Graft-Versus-Host Disease: Analysis Of Risk Factors And Treatment Outcomes. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant* 2003;9(10):657-66.
76. Norman BC, Jacobsohn DA, Williams KM, et al. Fluticasone, Azithromycin And Montelukast Therapy In Reducing Corticosteroid Exposure In Bronchiolitis Obliterans Syndrome After Allogeneic Hematopoietic SCT: A Case Series Of Eight Patients. *Bone Marrow Transplant* 2011;46(10):1369-73.
77. Lam DCL, Lam B, Wong MKY, et al. Effects Of Azithromycin In Bronchiolitis Obliterans Syndrome After Hematopoietic SCT--A Randomized Double-Blinded Placebo-Controlled Study. *Bone Marrow Transplant* 2011;46(12):1551-6.
78. Karakükçü M. Hematopoetik Kök Hücre Nakli Sonrası Geç Yan Etkiler. 8 Ulus Kemik İliği Transplantasyonu Ve Kök Hücre Tedavileri Kongresi

2014;80-6.

79. Majhail NS, Challa TR, Mulrooney DA, et al. Hypertension And Diabetes Mellitus In Adult And Pediatric Survivors Of Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant* 2009;15(9):1100-7.
80. Griffith ML, Savani BN, Boord JB. Dyslipidemia After Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation: Evaluation And Management. *Blood* 2010;116(8):1197-204.
81. Ando M, Mori J, Ohashi K, et al. A Comparative Assessment Of The RIFLE, AKIN And Conventional Criteria For Acute Kidney Injury After Hematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant* 2010;45(9):1427-34.
82. Lopes JA, Jorge S, Silva S, et al. Acute Renal Failure Following Myeloablative Autologous And Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2006;38(10):707.
83. Hingorani S. Renal Complications Of Hematopoietic-Cell Transplantation. *N Engl J Med* 2016;374(23):2256-67.
84. Mii A, Shimizu A, Yamaguchi H, et al. Renal Complications After Hematopoietic Stem Cell Transplantation: Role Of Graft-Versus-Host Disease In Renal Thrombotic Microangiopathy. *J Nippon Med Sch* 2020;87(1):7-12.
85. Glezerman IG, Jhaveri KD, Watson TH, et al. Chronic Kidney Disease, Thrombotic Microangiopathy, And Hypertension Following T Cell-Depleted Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant* 2010;16(7):976-84.
86. Touzot M, Elie C, Van Massenhove J, et al. Long-Term Renal Function After Allogeneic Haematopoietic Stem Cell Transplantation In Adult Patients: A Single-Centre Study. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc* 2010;25(2):624-7.
87. Ando M, Ohashi K, Akiyama H, et al. Chronic Kidney Disease In Long-Term Survivors Of Myeloablative Allogeneic Haematopoietic Cell Transplantation: Prevalence And Risk Factors. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc* 2010;25(1):278-82.
88. Ellis MJ, Parikh CR, Inrig JK, et al. Chronic Kidney Disease After Hematopoietic Cell Transplantation: A Systematic Review. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg* 2008;8(11):2378-90.
89. Mourad N, Michel RP, Marcus VA. Pathology Of Gastrointestinal And Liver Complications Of Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Arch Pathol Lab Med* 2019;143(9):1131-43.
90. Murakami CS, Louie W, Chan GS, et al. Biliary Obstruction In Hematopoietic Cell Transplant Recipients: An Uncommon Diagnosis With Specific Causes. *Bone Marrow Transplant* 1999;23(9):921-7.
91. McDonald GB. Hepatobiliary Complications Of Hematopoietic Cell

- Transplantation, 40 Years On. *Hepatology* 2010;51(4):1450-60.
92. Dalle J-H, Giral SA. Hepatic Venous-Occlusive Disease After Hematopoietic Stem Cell Transplantation: Risk Factors And Stratification, Prophylaxis, And Treatment. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant* 2016;22(3):400-09.
 93. Coppell JA, Richardson PG, Soiffer R, et al. Hepatic Venous-Occlusive Disease Following Stem Cell Transplantation: Incidence, Clinical Course, And Outcome. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant* 2010;16(2):157-68.
 94. Paviglianiti A. Endocrine And Metabolic Disorders After Hematopoietic Cell Transplantation. *Turkish J Hematol* 2020;37(2):111-5.
 95. Syrjala KL, Langer SL, Abrams JR, et al. Late Effects Of Hematopoietic Cell Transplantation Among 10-Year Adult Survivors Compared With Case-Matched Controls. *J Clin Oncol* 2005;23(27):6596-606.
 96. Kelly DL, Buchbinder D, Duarte RF, et al. Neurocognitive Dysfunction In Hematopoietic Cell Transplant Recipients: Expert Review From The Late Effects And Quality Of Life Working Committee Of The Center For International Blood And Marrow Transplant Research And Complications And Quality Of Life Wo. *Biol Blood Marrow Transplant* 2018;24(2):228-41.
 97. Shah AJ, Epport K, Azen C, et al. Progressive Declines In Neurocognitive Function Among Survivors Of Hematopoietic Stem Cell Transplantation For Pediatric Hematologic Malignancies. *J Pediatr Hematol Oncol* 2008;30(6):411-18.
 98. Phipps S, Rai SN, Leung W-H, et al. Cognitive And Academic Consequences Of Stem-Cell Transplantation In Children. *J Clin Oncol* 2008;26(12):2027-33.
 99. Sittinger H, Müller M, Schweizer I, et al. Mild Cognitive Impairment After Viral Meningitis In Adults. *J Neurol* 2002;249(5):554-60.
 100. Cho SY, Lee HJ, Lee DG. Infectious Complications After Hematopoietic Stem Cell Transplantation: Current Status And Future Perspectives In Korea. *Korean J Intern Med* 2018;33(2):256-76.
 101. Bolaman AZ. Hematopoetik Kök Hücre Nakli Sonrası Aşı Uygulamaları. 2014;(15):87-92.
 102. Filipovich AH, Weisdorf D, Pavletic S, et al. National Institutes Of Health Consensus Development Project On Criteria For Clinical Trials In Chronic Graft-Versus-Host Disease: I. Diagnosis And Staging Working Group Report. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant* 2005;11(12):945-56.
 103. Aladağ E, Kelkitli E, Göker H. Acute Graft-Versus-Host Disease: A Brief Review. *Turkish J Hematol* 2020;37(1):1-4.
 104. Goker H, Haznedaroglu IC, Chao NJ. Acute Graft-Vs-Host Disease: Pathobiology And Management. *Exp Hematol* 2001;29(3):259-77.

105. Ferrara JL, Levy R, Chao NJ. Pathophysiologic Mechanisms Of Acute Graft-Vs.-Host Disease. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant* 1999;5(6):347-56.
106. Xun CQ, Thompson JS, Jennings CD, et al. Effect Of Total Body Irradiation, Busulfan-Cyclophosphamide, Or Cyclophosphamide Conditioning On Inflammatory Cytokine Release And Development Of Acute And Chronic Graft-Versus-Host Disease In H-2-Incompatible Transplanted SCID Mice. *Blood* 1994;83(8):2360-7.
107. Sullivan KM, Deeg HJ, Sanders J, et al. Hyperacute Graft-V-Host Disease In Patients Not Given Immunosuppression After Allogeneic Marrow Transplantation. *Blood* 1986;67(4):1172-5.
108. Glucksberg H, Storb R, Fefer A, et al. Clinical Manifestations Of Graft-Versus-Host Disease In Human Recipients Of Marrow From HL-A-Matched Sibling Donors. *Transplantation* 1974;18(4):295-304.
109. Schwartz JM, Wolford JL, Thornquist MD, et al. Severe Gastrointestinal Bleeding After Hematopoietic Cell Transplantation, 1987-1997: Incidence, Causes, And Outcome. *Am J Gastroenterol* 2001;96(2):385-93.
110. Ketelsen D, Vogel W, Bethge W, et al. Enlargement Of The Common Bile Duct In Patients With Acute Graft-Versus-Host Disease: What Does It Mean? *AJR Am J Roentgenol* 2009;193(3):W181-5.
111. Barzin A, Geurten C, Willems E, et al. Acute And Chronic Graft-Versus-Host Disease After Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Rev Med Liege* 2022;77(5-6):345-53.
112. Rowlings PA, Przepiorka D, Klein JP, et al. IBMTR Severity Index For Grading Acute Graft-Versus-Host Disease: Retrospective Comparison With Glucksberg Grade. *Br J Haematol* 1997;97(4):855-64.
113. Perez L, Anasetti C, Pidala J. Have We Improved In Preventing And Treating Acute Graft-Versus-Host Disease? *Curr Opin Hematol* 2011;18(6):408-13.
114. Cahn J-Y, Klein JP, Lee SJ, et al. Prospective Evaluation Of 2 Acute Graft-Versus-Host (GVHD) Grading Systems: A Joint Société Française De Greffe De Moëlle Et Thérapie Cellulaire (SFGM-TC), Dana Farber Cancer Institute (DFCI), And International Bone Marrow Transplant Registry (IBMTR) Pro. *Blood* 2005;106(4):1495-1500.
115. Martin PJ, Schoch G, Fisher L, et al. A Retrospective Analysis Of Therapy For Acute Graft-Versus-Host Disease: Initial Treatment. *Blood* 1990;76(8):1464-72.
116. Hamilton BK. Updates In Chronic Graft-Versus-Host Disease. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2021;2021(1):648-54.
117. Wolff D, Bertz H, Greinix H, et al. The Treatment Of Chronic Graft-Versus-Host Disease: Consensus Recommendations Of Experts From

- Germany, Austria, And Switzerland. Dtsch Arztebl Int 2011;108(43):732-40.
118. Flowers MED, Inamoto Y, Carpenter PA, et al. 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.
 119. Cooke KR, Luznik L, Sarantopoulos S, et al. The Biology Of Chronic Graft-Versus-Host Disease: A Task Force Report From The National Institutes Of Health Consensus Development Project On Criteria For Clinical Trials In Chronic Graft-Versus-Host Disease. Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant 2017;23(2):211-34.
 120. Flowers MED, Martin PJ. How We Treat Chronic Graft-Versus-Host Disease. Blood 2015;125(4):606-15.
 121. Cutler C, Miklos D, Kim HT, et al. Rituximab For Steroid-Refractory Chronic Graft-Versus-Host Disease. Blood 2006;108(2):756-62.
 122. Soldin OP, Mattison DR. Sex Differences In Pharmacokinetics And Pharmacodynamics. Clin Pharmacokinet 2009;48(3):143-57.
 123. Gupta A, Punatar S, Gawande J, et al. Analysis Of Factors Affecting Initial Cyclosporine Level And Its Impact On Post Transplant Outcomes In Acute Leukemia. J Cancer Res Ther 2017;13(6):981-8.
 124. Ledeganck KJ, De Winter BY, Van Den Driessche A, et al. Magnesium Loss In Cyclosporine-Treated Patients Is Related To Renal Epidermal Growth Factor Downregulation. Nephrol Dial Transplant 2014;29(5):1097-102.
 125. Hutt D. Engraftment, Graft Failure, And Rejection. In: Kenyon M, Babic A, Eds. The European Blood And Marrow Transplantation Textbook For Nurses: Under The Auspices Of EBMT. Cham (CH): Springer; 2017.259-70.
 126. Arat M. Engrafman, Tanımı Ve Belirlenmesi, Kimerizm Tayini. Türk Hematol Derneği Kan Ve Kemik İliği Transplantasyonu Kursu 2004;107-14.
<https://www.thd.org.tr/thdData/userfiles/file/engrafmantanimivebelirlenmesikimerizmtayini.pdf> (Erişim Tarihi:09.09.2022)

TEŞEKKÜR

Asistanlığım süresince hiçbir zaman desteğini esirgemeyen, her zaman ve her konuda ulaşılabilir olan, engin bilgi ve tecrübesini paylaşan, öğrenmeye ve öğretmeye olan bağlılığı ve çabasını öğrencilik hayatımdan beri örnek aldığım, meslek hayatımda rol model olan danışman hocam sayın Prof Dr Vildan Özkocaman'a teşekkürlerimi borç bilirim. Ayrıca tezime yapmış olduğu çok değerli katkılarından dolayı Hematoloji Bilim Dalı Başkanı hocam sayın Prof Dr Fahir Özkalemkaş'a teşekkür ederim.

İnönü Üniversitesi, İktisadi ve İdari Bilimler Fakültesi, Ekonometri Bölümü, İstatistik Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof Dr Mehmet Güngör ve doktora öğrencileri Koray Çiftçi ve Ayşegül Han'a kendileriyle çalışma imkanı sunmalarından ve verilerin istatistiki değerlendirilmesinde, gece gündüz demeden vermiş oldukları emeklerinden dolayı teşekkür ederim.

Fırat Üniversitesi Fen Fakültesi, Kimya Bölümü öğretim üyesi sevgili babam Prof Dr Sinan Saydam'a tez yazım aşamasında her türlü yardımı sağlamasından dolayı teşekkür ederim. Benim bu günlere gelmemde çok büyük emekleri olan her zaman desteğini bizlerden esirgemeyen, biricik annem Naciye Saydam'a, ve kardeşlerim Ahsen Sena Saydam ve Ahmet Sina Saydam'a her zaman ve her konuda desteklerinden dolayı teşekkür ederim.

Tıp fakültesi eğitim hayatımda yeri her zaman ayrı olan ve meslek hayatım boyunca desteğini hissedeceğimden emin olduğum sevgili hocam Dr Öğretim Üyesi Neslihan Önder Özdemir'e emeklerinden ve yolumu aydınlatmasından dolayı teşekkürlerimi iletirim.

Asistanlığım süresince her konuda destek olan, birlikte çalışmaktan zevk aldığım hocalarıma, uzmanlarıma, eşkıdemlerim başta olmak üzere tüm asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim. Her konuda ve her ihtiyacım

olduğunda yanımda olduğunu bildiğim sevgili arkadaşım Sedanur Yalçın'a ve tezimin yazım aşamasında desteklerini ve yardımlarını esirgemeyen Yusuf Çeşmeci'ye teşekkürlerimi iletirim.

ÖZGEÇMİŞ

Ocak 1994'te İngiltere'nin Leicester şehrinde doğdum. İlköğretimi Elazığ İlköğretim Okulu'nda, orta okulu Elazığ Mezre İlköğretim Okulu'nda tamamladım ve 2012 yılında Elazığ Kara Kayakaraya Fen Lisesi'nden mezun oldum. Aynı yıl Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesine başladım, 2018 yılında mezun oldum. Mezuniyet sonrası Elazığ Kovancılar İlçe Devlet Hastanesi'nde pratisyen hekim olarak 3 ay acil serviste çalıştım. 7 Ocak 2019 tarihinden itibaren Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda araştırma görevlisi olarak çalışmaya başladım.