



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

ALLOJENEİK HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE TRANSPLANTASYONU  
YAPILAN HEMATOLOJİK MALİGNİTELİ HASTALARDA KRONİK  
KUTANÖZ GRAFT-VERSUS-HOST HASTALIĞI GELİŞENLERİN  
RETROSPEKTİF İNCELENMESİ

Dr. Fatma DOĞAN İPEK

UZMANLIK TEZİ

Bursa-2019



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

ALLOJENEİK HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE TRANSPLANTASYONU  
YAPILAN HEMATOLOJİK MALİGNİTELİ HASTALARDA KRONİK  
KUTANÖZ GRAFT-VERSUS-HOST HASTALIĞI GELİŞENLERİN  
RETROSPEKTİF İNCELENMESİ

Dr. Fatma DOĞAN İPEK

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Doç. Dr. Vildan ÖZKOCAMAN

Bursa-2019

## İÇİNDEKİLER

Özet.....	iii
İngilizce Özet .....	v
Giriş .....	1
Hematopoetik Kök Hücre Transplantasyonu Tarihçesi.....	2
Hematopoetik Kök Hücre Transplantasyonu.....	4
Singeneik Hematopoetik Kök Hücre Transplantasyonu.....	4
Ototog Hematopoetik Kök Hücre Transplantasyonu.....	5
Allojeneik Hematopoetik Kök Hücre Transplantasyonu.....	5
Transplantasyon Öncesi Hazırlık Rejimleri.....	6
Hematopoetik Kök Hücre Transplantasyon Endikasyonları.....	6
Hematopoetik Kök Hücre Transplantasyonu Komplikasyonları.....	7
Graft Rejeksiyonu.....	8
Enfeksiyonlar.....	8
Hepatik Vena-Okluziv Hastalık.....	8
Graft-Versus-Host Hastalığı.....	9
Oral Mukozit.....	10
Hemorajik Sistit.....	10
Kardiyovasküler Komplikasyonlar.....	10
Renal Komplikasyonlar.....	10
Endokrin Bozukluklar.....	11
Kronik Kutanöz Graft-Versus-Host Hastalığı.....	11
Patogenez.....	11
Klinik Özellikler.....	12
Önlenmesi ve Tedavisi.....	13
Gereç ve Yöntem .....	15
Çalışma Dizaynı.....	15
İstatistiksel Değerlendirme.....	18
Bulgular .....	19

Tartışma ve Sonuç.....	29
Kaynaklar .....	35
Teşekkür.....	43
zgemiř.....	44



## ÖZET

Allojeneik hematopoetik kök hücre transplantasyonu yapılan hematopoetik maligniteli hastalar retrospektif olarak incelenerek kronik kutanöz graft-versus-host hastalığı gelişenlerin sıklığı, zamanları, eşlik eden faktörler, klinik tutulumu, verilen tedaviler ve yanıt oranları, mortalite oranlarının ve nedenlerinin saptanması amaçlanmıştır.

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı Kök Hücre Transplantasyon Ünitesi'nde Haziran 2011-Haziran 2018 tarihleri arasında allojeneik hematopoetik kök hücre transplantasyonu yapılmış hematolojik maligniteli 81 hasta retrospektif olarak incelenmiş olup, cinsiyet, primer hastalık, transplantasyon yaşı, doku uyumu, alıcı-verici arasındaki cinsiyet uyumu, CD34(+) kök hücre kaynağı ve miktarı, akut ve kronik graft-versus-host hastalığı oranları, kronik graft-versus-host hastalığı gelişme zamanları, kutanöz kronik graft-versus-host hastalığında eşlik eden faktörler, skoru, tutulumu, tedavileri, tedavi süreleri, yanıt oranları, nüks, mortalite oranları, nedenleri değerlendirilmiştir.

Hastaların %44'ünde akut graft-versus-host hastalığı, %39'unda kronik graft-versus-host hastalığı, %22'sinde her ikisinin geliştiği, kronik graft-versus-host hastalığı gelişenlerin %40,6'sında kutanöz kronik graft-versus-host hastalığı geliştiği, ortalama gelişme süresi 5,6 ay olduğu saptandı. Akut graft-versus-host hastalığı, kutanöz kronik graft-versus-host hastalığı gelişmesinde risk faktörü olarak bulundu ( $p<0,05$ ); cinsiyet, yaş, primer hastalık, donör-alıcı cinsiyet uyumu, verilen CD34(+) kök hücre miktarı kutanöz kronik graft-versus-host hastalığı gelişiminde risk faktörü olarak saptanmadı ( $p>0,05$ ). Hastaların %92,3'ünde birden fazla organ tutulumu olduğu, klinik olarak %92,3 oranında likenoid tutulum geliştiği görüldü. Birinci basamak tedavi kortikosteroid tedavisi, üst basamak tedavilerde fototerapi, ekstrakorporeal fotoferez, mikofenolat mofetil, metotreksat, topikal takrolimus tedavileri seçildi. Tam yanıt %38, kısmi yanıt %61,5 oranındaydı. Nüks %15,3, eksitus %76,9 hastada meydana geldi. Kronik graft-versus-host

hastalarında nüks açısından anlamlı azalma saptanmadı ( $p>0,05$ ). Ölüm nedeni %60 sepsisti.

Sonuç olarak kutanöz kronik graft-versus host hastalığı ile ilgili veriler yapılan çalışmalarla benzer bulunmakla birlikte, çalışmanın retrospektif olması, tedavinin çeşitliliği ve hasta sayısının azlığı; hastalık oranını, klinik özelliklerini, çalışma sonuçlarını etkileyebilmektedir. Tedavi algoritması tanımlamak için prospektif büyük ölçekli çalışmalar gereklidir.

**Anahtar Kelimeler:** Allojeneik kök hücre transplantasyonu, kronik graft versus host hastalığı, kutanöz graft versus host hastalığı.



## SUMMARY

### **Retrospective Analyzing Of Chronic Cutaneous Graft-Versus-Host Disease In Patient Undergoing Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation Which Has Hematologic Malignancy**

The aim of this study was to investigate the frequency, time, concomitant factors, clinical involvement, treatments and response rates, mortality rates and causes of patients with chronic cutaneous graft-versus-host disease.

Between June 2011 and June 2018, 81 patients with hematological malignancy who underwent allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in Uludağ University, School of Medicine, Internal Medicine Department, Bone Marrow Transplant Unit Of Hematology Division, were retrospectively analyzed. Gender, primary disease, age of transplantation, tissue adaptation, gender compliance between the transponder, CD34(+) stem cell source and amount, acute and chronic graft-versus-host disease rates, chronic graft-versus-host disease development times, concomitant factors, score, involvement, treatment, treatment duration, response rates, recurrence, mortality rates, causes of cutaneous chronic graft-versus-host disease were evaluated.

44% of the patients had acute graft-versus-host disease, 39% had chronic graft-versus-host disease, 22% had both developed, and 40,6% of patients with chronic graft-versus-host disease developed cutaneous chronic graft-versus-host disease, and the mean duration of development was 5,6 months. Acute graft-versus-host disease was found to be a risk factor in the development of cutaneous chronic graft-versus-host disease ( $p < 0,05$ ); gender, age, primary disease, donor-recipient sex compliance, CD34 (+) stem cell amount was not detected as a risk factor in the development of cutaneous chronic graft-versus-host disease ( $p > 0,05$ ). It was seen that

92,3% of the patients had more than one organ involvement and 92,3% of the cases had lichenoid involvement. The first-line treatment was corticosteroid treatment, and phototherapy, extracorporeal photopheresis, mycophenolate mofetil, methotrexate and topical tacrolimus treatments were chosen for the top-line treatments. Complete response was 38%, partial response was 61,5%. Recurrence was 15,3%, and in 76,9% of the patients died. There was no significant decrease in recurrence in chronic graft-versus-host patients ( $p>0,05$ ). The cause of death was 60% sepsis.

In conclusion, although the data on cutaneous chronic graft-versus-host disease are similar to those in the present study, the retrospective nature of the study, the diversity of the treatment, and the low number of patients may affect the disease rate, clinical characteristics, and results of the study. Prospective large-scale studies are necessary to define the treatment algorithm.

**Keywords:** Allogeneic stem cell transplantation, chronic graft versus host disease, cutaneous graft versus host disease.



## GİRİŞ

Allojeneik hematopoetik kök hücre transplantasyonu (AHKHT), hematolojik maligniteler, kalıtsal bozukluklar ve primer immün yetersizlikler için hayat kurtarıcı bir tedavidir (1). Graft-versus-host hastalığı (GVHH), immün aracılı bir reaksiyon olup AHKHT sonrası majör bir komplikasyondur. GVHH; human lökosit antijen (HLA) tam uyumlu kardeş vericiden yapılan nakillerde bile, agresif immünsüpresif profilaksi uygulanmasına rağmen oluşabilmektedir. Alıcı ve verici faktörlere bağlı olarak hastaların %40 ila 60'ını etkileyebilir ve AHKHT sonrası mortalitenin %15'ini oluşturur (2). AHKHT başarısını iyileştirmek için sürekli yakın izlem ve daha etkili GVHH tedavi stratejilerinin geliştirilmesi önemlidir (3).

AHKHT sonrası 100 gün içerisinde görülen GVHH akut ve 100 günden sonra görülmesi halinde ise kronik GVHH olarak adlandırılır. Son zamanlarda akut ve kronik GVHH'nin beraber görülebildiği durumlar da tariflenmiştir ve bulguların görüldüğü zamandan çok klinik özelliklerine göre adlandırılması gerektiği artık kabul görmektedir (4).

Kronik GVHH'nin (KGVHH), 100 günden uzun yaşayan AHKHT alıcılarının %30-70'ini etkilediği hesaplanmıştır. Ayrıca lösemi nedeniyle nakil yapılmış olan hastalarda geç ölüm nedenleri arasında ilk sırada yer almaktadır (5).

KGVHH cilt, ağız, karaciğer ve göz gibi organları tutar. Daha az olarak gastrointestinal sistem, akciğer ve eklemler etkilenirler. KGVHH yoğun immün depresyona sebep olduğundan KGVHH'ye bağlı ölümlerin çoğu enfeksiyonlara sekonderdir (6,7).

KGVHH hastalarında kutanöz tutulum sık görülmekte olup bu nedenle sıklıkla immünsüpresif tedavi gereksinimi doğmakta ve buna bağlı morbidite ve mortalitede artış olmaktadır. Çalışmamızda AHKHT yapılan hastaların cinsiyeti, primer hastalığı, transplantasyon yaşı, doku uyumu, alıcı-verici arasındaki cinsiyet uyumu, verilen CD34(+) kök hücre miktarı, akut GVHH ve kronik GVHH gelişenler ve gelişme zamanları, GVHH bölgeleri retrospektif

olarak incelenmiş olup bunlardan kutanöz KGVHH gelişenler tanı, takip ve tedavi yönünden ayrı olarak ele alınarak morbidite ve mortalitede azalma sağlamaya yönelik veri elde edilmesi amaçlanmıştır.

### **1. Hematopoetik Kök Hücre Transplantasyonu Tarihçesi:**

Hematopoetik kök hücre transplantasyonu (HKHT) ile ilgili ilk çalışmalar 1939-1940'lı yıllara dayanır. İlk kayıtlı insan kök hücre transplantasyonu 1939 yılında altına bağlı aplazisi olan hastaya, aynı kan grubundan olan erkek kardeşinden yapılmıştır (8). Transplantasyon başarılı olmamış ve hasta beş gün sonra ölmüştür. İlk ümit verici çalışmalar 1949 yılında Jacopson ve arkadaşları tarafından yayınlanmıştır. Dalağı radyasyondan korunan farelerin yaşayabildiğini göstermişlerdir (9). Dalaktan elde ettikleri hücreleri intraperitoneal olarak enjekte etmişler ve aynı etkiyi sağladıklarını belirtmişlerdir. Lorenz ve arkadaşları aynı etkiyi kemik iliği hücrelerini enjekte ederek sağlamayı başarmışlardır (10).

Hematopoetik kök hücre transplantasyonu ile ilgili çalışmalar 1950'li yıllarda Reckers ve arkadaşları tarafından radyasyondan korunma amaçlı fare deneyleri ile devam etmiştir (11). Hiroşima ve Nagazaki'de radyasyona maruz kalan hastalarda görülen hematolojik yan etkiler, kemik iliğinin kök hücrelerinin muhtemel radyoprotektif etkileri hakkındaki araştırmaları başlatmıştır. İlk deneyler Thomas tarafından önce farelerde daha sonra da köpeklerde yapılmıştır (12). Barnes ve Loutit, 1954 yılında singeneik kemik iliği verilmesi ile 100 güne kadar fareleri yaşatmayı başarmışlardır (13).

Nowell ve ark., 1956 yılında X-ışını almış farelere verilen sıçan kemik iliği hücrelerinin çoğaldıklarını ve fonksiyonlarını devam ettirdiklerini kanıtlamışlardır. Barnes ve ark., 1956 yılında letal ışınlama ile lösemi oluşturulmuş farelere kemik iliği transplantasyonu yapmışlardır (14). Thomas ve Ferrebee, 1957'de radyoterapi ile tedavi edilmiş 6 hematolojik malign hastaya kemik iliğinin intravenöz (İV) infüzyonunu gerçekleştirmişlerdir (15). Mathe' 1959 yılında reaktör kazası sonucu radsasyon alan ve aplastik anemi gelişen hastalara İV kemik iliği infüzyonu yapmışlardır (16).

HLA sisteminin 1960'ların ortalarında bulunması, klinisyenlere kardeş donör/alıcı çiftleri arasında başarılı AHKHT yapmalarını sağlamıştır (17). Gatti ve ark., 1968 yılında ciddi kombine immün yetmezliği olan bir hastada ilk başarılı allojeneik kemik iliği naklini gerçekleştirmişlerdir (18).

Lochte ve ark., (19) allojeneik kemik iliği naklinden sonra gelişen GVHH önlenmesinde metotreksat kullanmışlardır. GVHH'nin önlenmesinde 1970'li yıllarda T lenfositlerin aktivasyonunun önlenmesi amacı ile siklosporin kullanılmaya başlanmıştır. Daha sonra siklosporin ile metotreksat birlikte kullanılmıştır (20). Enfeksiyon riskini azaltmak için, gastrointestinal dekontaminasyon, hepa filtre ve laminar hava sistemleri ile odaların temiz hale getirilmesi, geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı gibi tedbirler ile başarı oranları artırılmaya çalışılmıştır.

AHKHT'de standartlar oluşturulmaya çalışılmış ve bu amaç ile 1996 yılında The American Society for Blood and Marrow Transplantation (ASBMT) alt kurumu olarak Foundation for the Accreditation of Cellular Therapy (FACT) ve 1998 yılında da European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) bağlı The Joint Accreditation Committee International Society for Cell & Gene Therapy-Europe & EBMT (JACIE) kurularak transplant merkezlerinde olması gereken standartlar belirlenmiş ve transplant merkezlerinin denetimlerine başlanmıştır. Akraba dışı vericiden allojeneik ilk kemik iliği nakli 1979 yılında Hansen ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilmiştir (21).

Köpeklerde yapılan çalışmalar kemik iliğinin otolog olarak da kullanılabileceğini göstermiştir. Cavins ve ark. 1962 yılında, köpek kemik iliğinin dimetilsülfoksit (DMSO) ile dondurulup tekrar eritilerek DMSO uzaklaştırılmadan İV olarak verilebileceğini göstermişlerdir (22). İnsanda otolog hematopoetik hücre uygulamasına yönelik ilk girişim 1958 yılında yapılmıştır. 1986-1991 yılları arasında hematopoetik büyüme faktörlerinin kullanılmaya başlanması ve bu sayede daha fazla sayıda periferik kök hücre toplanması ile otolog nakil sonrası daha hızlı kemik iliği yapılanması mümkün hale gelmiştir.

Swift ve ark. (23) tarafından 1956 yılında ölümcül dozda total vücut ışınlanmasından sonra, korunmuş olan hematopoetik dokudan, kök hücrelerin dolaşıma geçtiği, daha sonrada tekrar kemik iliğinde repopülasyon oluşturabildikleri gösterilmiştir. Bu hücrelerin elde edilmesi amacı ile devamlı akım aferez tekniğinin ilk klinik uygulaması The University of Texas M. D. Anderson Cancer Center'de 1965 yılında yapılmıştır. Klinik olarak ilk kök hücre transplantasyonu 1979 yılında tek yumurta ikizleri arasında California Üniversitesinde uygulanmıştır. İlk otolog periferik kök hücre nakli, İngiltere Hammersmith Hastanesinde 1981 yılında uygulanmıştır. G-CSF kullanılarak mobilize edilen kök hücre nakli 1988 yılında Dana-Farber Cancer Hastanesinde uygulanmıştır. Bu çalışmalarda G-CSF ve GM-CSF kullanılarak periferik kandaki kök hücre miktarının 60-100 kat daha artırılabilceği gösterilmiştir (24).

Türkiye'de ilk AHKHT 1978'de Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde Prof. Dr. Korkut Özerkan, ilk otolog HKHT 1984 yılında Prof. Dr. Önder Berk ve ekibi tarafından Gülhane Askeri Tıp Akademisinde, ilk otolog periferik kan HKHT ise 1992 yılında uygulanmıştır.

## **2. Hematopoetik Kök Hücre Transplantasyonu:**

Hematopoetik kök hücre transplantasyonu (HKHT) hematopoetik kök hücrelerin hematopoezi oluşturmak üzere santral venöz katater yardımı ile periferik damar yolundan verilmesidir. Allojeneik, otolog, ve singenetik kök hücre transplantasyonu olarak üçe ayrılır (25).

### **2.A. Singeneik Hematopoetik Kök Hücre Transplantasyonu:**

Genetik olarak tam uyumlu bireyler (tek yumurta ikizleri) arasında yapılır. Yaklaşık olarak tüm transplantasyonların %1'ini oluşturur. Bu nakilde tüm genetik özellikler ve HLA antijenleri aynıdır (26). Singeneik donör kullanımında, AHKHT'lerde gözlenen GVHH riski yoktur, otolog kök hücre kullanımından farklı olarak kök hücrelerin tümör hücreleri ile kontaminasyon riski yoktur (27).

## **2.B. Otolog Hematopoetik Kök Hücre Transplantasyonu:**

Hastanın kendi kök hücrelerinin elde edilmesi ve saklanması, hastaya yüksek doz myeloablative tedavi verildikten sonra reinfüzyonudur. AHKHT'den farklı olarak, otolog HKHT'de GVHH veya graft rejeksiyonu riski yoktur, fakat kök hücre ürünleri relapsa yol açabilen tümör hücreleri ile kontamine olabilir (27).

## **2.C. Allojeneik Hematopoetik Kök Hücre Transplantasyonu:**

Allojeneik hematopoetik kök hücre transplantasyonu, kemik iliğinden kaynaklanan kök hücrelerin donörden alınarak alıcıya verilmesi ile gerçekleştirilen bir yöntemdir. AHKHT'de uygun donör seçimi çok önemlidir. HLA uygunluğu AHKHT tedavisinin başarısını etkileyen önemli etkenlerden biridir. Verici ile hastanın HLA antijenlerinin birbirine uyumu ne kadar yüksek ise transplantasyon başarı olasılığı yüksek, GVHH gelişme olasılığı düşüktür (28). En önemli gen bölgeleri HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-DR ve HLA-DQ bölgeleridir ve tümü kromozom 6'da lokalizedir. Akrabalarda HLA uyumlu bireyin bulunma olasılığı %25'tir. HLA bölgesini kodlayan gen sayısı fazla olduğundan akraba dışı uygun donör bulma olasılığı 10.000'de 1'dir (29). Donör seçimi için, sınıf I HLA-A, B, C ve sınıf II HLA-DRB1 ve DQB1 alellerin eşleşmesi, dünya çapında altın standart olup, 10/10 eşleşme olarak tanınmaktadır (30, 31). Alıcı ile hematopoetik kök hücre donörü arasında yüksek çözünürlük HLA-A, B, C, DRB1 ve DQB1 eşleşmesi, en iyi netice verirken; düşük çözünürlük HLA tiplene akraba dışı verici seçimi için yeterli bilgi sağlamamaktadır. Donör ve alıcı arasında tespit edilen tek bir eksik eşleşme, tam eşleşen vericilerden nakil yapılan hastalar karşısında, genel sağ kalım oranını %10'a kadar azalttığı gösterilmiştir (31).

AHKHT'de amaç, kusurlu veya malign değişime uğramış olan hematopoetik sistemin sağlam bir sistem ile değiştirilmesidir. AHKHT'de hazırlama rejimi verilmesinin temel amacı, alıcının hastalıklı kemik iliğinin temizlenmesi ve donör hücrelerinin kemik iliğine yerleşmesi için yeterli boş alanın sağlanmasıdır (32,33).

### **3. Transplantasyon Öncesi Hazırlık Rejimleri:**

HKHT öncesi kemoterapi, radyoterapi ve biyolojik tedavi kombinasyonlarının antineoplastik veya immünsupresif amaçlı kullanımı hazırlama rejimi olarak adlandırılır. HKHT için hazırlık rejimleri yoğunluk açısından çeşitlilik göstermekte ve sitopeni süresine göre kategorize edilmektedir ve kök hücre desteği için gereklidir.

Üç seviye yoğunluk bulunmaktadır:

1. Non-miyeloablatif (NMA, mini AHKHT),
2. Düşük yoğunluklu hazırlık (reduced-intensityconditioning(RIC))
3. Yüksek yoğunluklu ya da miyeloablatif (myeloablative conditioning (MAC)) hazırlık.

MAC hazırlık rejimleri geri dönüşümsüz sitopeniye sebep olur ve kök hücre desteğine ihtiyaç duyulur. NMA rejimi ise minimal düzeylerde sitopeni oluşturmakta ve gerekirse kök hücre desteği olmadan da uygulanabilmektedir. RIC rejimi MAC ve NMA rejimlerinin orta noktasında bulunmakta, süresi değişen sitopeni oluşturmakta ve kök hücre desteği ile birlikte uygulanmalıdır (34).

### **4. Hematopoetik Kök Hücre Transplantasyon Endikasyonları:**

Birçok hastalık için hematopoetik kök hücre transplantasyonu standart tedavinin bir parçasını oluşturur. Hematopoetik kök hücrelerin klinikte uygulanma alanları Tablo 1’de gösterilmiştir (29).

**Tablo-1:** Hematopoetik kök hücrelerin klinik uygulanma alanları.

Allojeneik HKHT	Otolog HKHT
<p>Hematolojik maligniteler</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Akut myeloid lösemi</li><li>• Akut lenfoblastik lösemi</li><li>• Kronik myelositik lösemi</li><li>• Myelodisplastik sendrom</li><li>• Myeloproliferatif hastalıklar</li><li>• Non Hodgkin lenfoma</li><li>• Hodgkin lenfoma</li><li>• Kronik lenfositik lösemi</li><li>• Multipl myelom</li></ul> <p>Diğer hastalıklar</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Aplastik anemi</li><li>• Paroksizmal nokturnal hemoglobinüri</li><li>• Fankoni anemisi</li><li>• Blackfan Diamond Anemisi</li><li>• Talasemi majör</li><li>• Orak hücreli anemi</li><li>• Ciddi kombine immün yetmezlik</li><li>• Wiskott Aldrich sendromu</li><li>• Doğumsal metabolizma hastalıkları</li></ul>	<p>Hematolojik Maligniteler</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Multipl myelom</li><li>• Non Hodgkin lenfoma</li><li>• Hodgkin lenfoma</li><li>• Akut myeloid lösemi</li></ul> <p>Non-Hematolojik Maligniteler</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Nöroblastoma</li><li>• Over kanseri</li><li>• Germ hücrelitümörler</li></ul> <p>Diğer hastalıklar</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Otoimmün hastalıklar</li><li>• Amiloidozis</li></ul>

## 5. Hematopoetik Kök Hücre Transplantasyonu Komplikasyonları:

Transplantasyonla ilişkili mortalite son yıllarda destek tedavileri, önleyici tedaviler ve erken tanı ile birlikte giderek azalmış olsa da hematopoetik kök hücre transplantasyonu (HKHT) tedavi edici özelliğinin yanında birçok komplikasyonla birlikte karşımıza çıkmaktadır (35). AHKHT'den sonra en az iki yıl sağkalımı olan 1479 hastanın dahil edildiği bir primer kohort çalışmasında en sık ölüm nedeni hastalığın relapsı (%29) iken non-relaps mortalitenin nedenleri KGVHH (%22), enfeksiyonlar (%11), sekonder maligniteler (%7), pulmoner komplikasyonlar (%5), kardiyak toksisite (%2) ve diğer tedavi ilişkili olaylar (%8) olarak bulunmuştur (36). Otolog HKHT yapılan Diffüz Büyük B hücreli lenfoma tanılı hastalarda yapılan benzer bir retrospektif analizde hastalığın relapsı dışındaki mortalite

nedenleri sırası ile solunum yetmezliği (%31), enfeksiyonlar (%13), kardiyak toksisite (%15) ve sekonder maligniteler (%15) şeklinde bulunmuştur (37).

#### **5.A. Greft Rejeksiyonu:**

Greft rejeksiyonu, AHKHT yapılan hastalarda nadir görülen ancak sonuçları ciddi olabilen bir komplikasyondur. En sık nedeni alıcının immün mekanizması tarafından greftin reddidir. Hastalığın relapsı, enfeksiyonlar ve kök hücre sayısının yetersiz olması diğer yaygın nedenlerdir. Daha sık görülen hastanın nakil sonrası hiç engraftman olmaması ile karakterize primer greft reddi iken engraftman başladıktan sonra ortaya çıkan greft reddi sekonder greft reddi olarak adlandırılır. Görülme sıklığı allojeneik nakillerde %5 olarak bulunmuştur. Bu hastalarda tekrar nakil yapılması gerekmektedir. Greft reddi oranı akraba dışı donörlerde, HLA uyumsuz donörlerde ve düşük yoğunluklu hazırlama rejimleri ile yapılan nakillerde artmaktadır (38).

#### **5.B. Enfeksiyonlar:**

Uzamış nötropeni, immünsüpresif tedaviler (GVHH'yi önlemek veya azaltmak için verilen) ve kateter uygulamaları nedeni ile HKHT yapılan hastalarda enfeksiyonlar sık görülen komplikasyonlardandır. Erken tedavi uygulanabilmesi açısından dikkatli değerlendirme ve yakın takip gerektirmektedir (39,40). Nakil sonrası süreç üç faza ayrılmaktadır: engraftman öncesi (0-30 gün), erken nakil sonrası (30-100 gün) ve geç nakil sonrası (>100 gün). Engraftman öncesi dönemde etken patojenler bakteriler ve Candida türleridir, eğer nötropeni uzun sürerse Aspergillus türleri de görülebilmektedir. Erken nakil sonrası faz sitomegalovirüs (CMV), Pneumocystis jirovecii ve Aspergillus enfeksiyonları ile karakterizedir. Geç nakil sonrası fazdaki hastalar ise CMV, respiratuar virüsler ve kapsülsüz bakteri enfeksiyonları açısından risk altındadır (41).

#### **5.C. Hepatik Vena-Oklüziv Hastalık:**

Kök hücre transplantasyonu sonrası endotelial hasarlanmaya bağlı erken dönem komplikasyonlar ortaya çıkmaktadır. Bunlar hepatic veno-oklüziv hastalık, kapiller sızma sendromu, diffüz alveoler hemoraji, engraftman sendromu ve transplantasyon ilişkili trombotik mikroanjyopatidir (42). Glutatyon enzimatik sistem aktivitesinin az olduğu hastalarda kullanılan



bazı ilaçlardan meydana gelen toksik metabolitler temizlenemediği için özellikle hepatik asinüsün zon 3 bölgesinde hasara yol açarlar. Bu mekanizma ile meydana gelen veno-oklüziv hastalık; diğer adı ile sinuzoidal obstrüksiyon sendromu klinik olarak hızlı kilo artışı, hepatomegali ve sarılık ile karakterizedir (43). Ciddi formlarında %80'e varan mortalitesi nedeniyle dikkatle değerlendirilmesi ve akılda tutulması gerekir. HLA uyumsuz donör, akraba dışı donör, miyeloablatif hazırlık rejimleri, yüksek doz busulfan içeren rejimler, altta yatan kronik karaciğer hastalığı, transfüzyona bağlı demir yüklemesi, ileri yaş, ikinci kez transplantasyon yapılması gibi durumlarda risk artmaktadır (44,45). Profilaksidede sıklıkla heparin kullanılırken orta ve ağır veno-oklüziv hastalık tedavisinde defibrotid etkili bulunmuştur (46).

#### 5.D. Graft-versus-Host Hastalığı (GVHH):

Graft versus host hastalığı allojeneik nakillerde vericinin aktive T lenfositlerinin alıcının dokularını antijenik olarak yabancı tanıyarak saldırması ile oluşur. Ortaya çıkış zamanı ve klinik özelliklerine göre sınıflandırılır (Tablo-2) .

**Tablo-2:** Akut ve kronik graft-versus-host hastalığı (GVHH) sınıflaması (35).

	Zaman	Akut GVHH bulguları	Kronik GVHH bulguları
Akut GVHH			
Klasik akut	≤100 gün	Var	Yok
Persistan, tekrarlayıcı, geç başlangıçlı	>100 gün	Var	Yok
Kronik GVHH			
Klasik kronik	Limit yok	Yok	Var
Overlap sendromu	Limit yok	var	Var

AGVHH esas olarak cilt, karaciğer ve bağırsakları tutar. Klinik olarak yaygın eritematöz makülopapüler deri döküntüleri, bazı olgularda büller, bulantı, kusma, karın ağrısı, sulu bazen kanlı olabilen ishal ve sarılık şeklinde ortaya çıkabilir. KGVHH çoğunlukla cilt, ağız, karaciğer ve göz gibi organları tutar. Daha az olarak gastrointestinal sistem, akciğer ve eklemler etkilenirler. Cilt lezyonları sklerotik özelliktedir. Bazı hastalarda ise hem akut hem kronik GVHH semptomlarının görüldüğü overlap sendromu gelişebilmektedir (47).

AGVHH oranı donöre ve kullanılan GVHH profilaksisine göre değişmekle birlikte %40 dolaylarındadır. KGVHH ise %50-70 sıklıkla

görülmektedir (48,49). GVHH, özellikle HLA tam uyumlu olmayan donörler ve akraba dışı nakillerde profilaksi uygulanmadığı sürece kaçınılmaz bir sonuçtur.

GVHH ortaya çıkması açısından bazı hasta grupları daha fazla risk altındadır. İki bin dokuz yüz kırk bir AHKHT alıcısının dahil edildiği bir çalışmada HLA uyumsuzluk derecesi, akraba dışı donörler ve tüm vücut ışınlama kullanılmasının grade 2-4 AGVHH açısından prediktif faktörler olduğu gösterilmiştir (50). Bu faktörlerle birlikte önceden AGVHH öyküsü olanlar ve 20 yaşından büyük olanlarda KGVHH gelişme oranı daha fazla bulunmuştur (51,52).

#### **5.E. Oral mukozit:**

Oral mukozit, kemoterapi veya oral kaviteye radyoterapi alanlarda görülen oral kavitedeki eritematöz ve ülseratif lezyonlardır (53). HKHT öncesi yüksek doz kemoterapi alanlarda oral mukozit gelişme oranı yaklaşık %75-80'dir (54). Oral mukozit, total parenteral nutrisyon (TPN) ihtiyacında artış ve hastanede kalış süresinde uzamaya neden olabilir.

#### **5.F. Hemorajik Sistit:**

Hemorajik sistit, enfeksiyöz veya nonenfeksiyöz nedene bağlı mesane mukozasında kanamaya yol açan inflamatuvar durumdur (55). Dört yüz elli allojeneik kök hücre nakli yapılan hastanın dahil edildiği çok merkezli bir çalışmada HKHT'de morbidite ve mortaliteyi artıran bu durumun insidansı %12,2 olarak saptanmıştır (56).

#### **5.G. Kardiyovasküler Komplikasyonlar:**

Hematopoetik kök hücre nakli yapılan hastalarda, kardiyovasküler hastalık gelişme riski nakil yapılmayan kardeşlerine göre artmış olarak bulunmuştur (57). Antrasiklinler gibi kardiyotoksik kemoterapi ajanlarının kullanılmasının yanı sıra GVHH profilaksisinde kullanılan kalsinörin inhibitörleri ve steroidlerin hipertansiyon ve hiperlipidemi gelişmesinde rolü olduğu gösterilmiştir (58,59).

#### **5.H. Renal Komplikasyonlar:**

Radyasyon hasarı, kalsinörin inhibitörlerinin kullanımı, kemoterapi ajanlarının direkt toksik renal disfonksiyon riski ile etkileri, hipertansiyon ve

GVHH ile birlikte görülen immün mekanizmalar nedeniyle HKHT yapılan hastalar artmış renal disfonksiyon riski ile karşı karşıyadır. Artmış risk miyeloablative rejimlerde olduğu kadar diğer hazırlık rejimlerinde de gösterilmiştir. Daha önceleri öne sürülen düşük yoğunluklu hazırlık rejimlerinin daha az renal toksisiteye yol açtığı ile ilgili görüşler de yapılan çalışmalarla geçerliliğini kaybetmiştir (60).

#### **5.J. Endokrin Bozukluklar:**

Hematopoetik kök hücre nakli sonrası hastalarda tip 2 diyabetes mellitus, osteopeni, hipotiroidi, hipogonadizm ve metabolik sendrom oranlarında artış görülmüştür. Özellikle tüm vücut ışınlama yapılan hastalarda hipotiroidi daha sık görülmektedir (61). Hipogonadizm ve infertilite ise genç yaşta nakil yapılacak hastalar için göz önünde bulundurulması ve önceden bu açıdan konsülte edilmesi gereken bir komplikasyondur (35).

### **6. Kronik Kutanöz Graft-Versus-Host hastalığı:**

KGVHH, AHKHT takiben geç dönem relaps dışında mortalitenin en önemli nedenidir. Transplantasyonu takip eden 2 yıl içinde KGVHH gelişme riski %50-60 olup en büyük risk faktörü hikayede daha önce akut GVHH'nin olmasıdır. Hastaların %90-100'ünde deri tutulur (61-63).

#### **6.A. Patogenez:**

Alıcı doku hücrelerindeki allojeneik major ve minor doku uygunluk antijen (MHC) Class II moleküllerine karşı donör CD4(+) T hücre aktivasyonu ve takiben interlökin (IL)-2, IL-4 ve IL-10 salınımı başlıca rol oynar. KGVHH'nin klinik belirtilerinin otoimmün hastalıklara benzemesi, bazı hastalarda otoimmün antikorların bulunması ve otreaktif T hücrelerinin timusta yok edilemediğini düşündüren deneysel veriler KGVHH'nin patogenezinde alloreaktivite dışında otreaktivite ve timusun da önemli olduğunu akla getirir (61,62).

AHKHT sonrası GVHH gelişiminde tespit edilen risk faktörleri Tablo-3'te gösterilmiştir (63,64).

**Tablo-3:** AHKHT yapılanlarda GVHH gelişiminde risk faktörleri.

GVHH gelişimini belirleyen başlıca özellikler	Akut GVHH için risk	Kronik GVHH için risk
<b>Donör ve alıcının özellikleri</b>		
HLA uyumsuzluğu	↑	↑
Minör doku uygunluk antijenlerindeki uyumsuzluk	↑	↑
Kadın verici erkek alıcı	↑	↑
Alıcı ve vericinin yaşında artış	↑	↑
Önceki Akut GVHH	-	↑
<b>Transplantasyon protokolünün özellikleri</b>		
Daha yoğun hazırlık rejimleri	=	↑
G-CSF ile mobilize edilmiş CD34+ hücrelerden zengin periferik kan	↑	↑
Modifiye edilmemiş (T hücre içeren) graft	↑	↑
Daha az agresif immünyosüpresif ajanlarla profilaksi (GVHH öncesinde)	↑	↑
<b>Daha geç müdahaleler</b>		
İmmünyosüpresif ajanların çekilmesi	↑	↑
Donör T lenfosit infüzyonu	↑	↑
G-CSF: Granülosit koloni stimüle edici faktör, ↑: GVHH riskinde artış, =: GVHH riski aynı		

### 6.B. Klinik Özellikler:

KGVHH'de primer tutulan organlar deri ve karaciğerdir. Ayrıca gastrointestinal sistem (GİS), tükürük bezleri, akciğer, lakrimal bezler de etkilenebilir. Hastalık skleroderma, sjögren sendromu, serozit, artrit, myozit ve pulmoner yetmezlikle kollajen doku hastalıklarına ileri derecede benzerlik gösterebilir.

KGVHH'nin likenoid ve sklerodermoid tipte olmak üzere iki ana klinik formu vardır. KGVHH'de erken lezyonlar sıklıkla hafif şiddettedir ve deri kuruluğu, foliküler belirginleşme (keratozis pilaris benzeri lezyonlar), iktiyozis ve papüloskuamöz lezyonlar görülebilir. Anüler psoriasis, eritema anülare sentrifigumun yüzeysel formu veya subakut kutanöz lupus eritematozus benzeri anüler lezyonların görüldüğü psoriasis veya pitriyazis rozea benzeri deri değişiklikleri likenoid ve sklerodermoid değişiklikler gibi daha klasik durumlar gelişmeden gözlenebilir (62,63,66-69). Fasiyal eritem ve hiperpigmentasyon KGVHH'nin ilk bulgusu olabilir (70).

Kutanöz likenoid lezyonlar hastalığın erken döneminde ortaya çıkar ve kolay tanınır. El içi ve ayak tabanından başlayıp generalize olan mor bazen skuamlı, kaşıntılı papüller veya plaklar ile başlar. Papüller klasik liken planustan zor ayrılır. Bazen likenoid papüller kıl folikülleri etrafında, Blaschko

çizgileri üzerinde veya geçirilmiş herpes zoster infeksiyon bölgesindeki dermatomda ortaya çıkabilir (62,73,75).

Sklerodermoid KGVHH'de sıklıkla morfea benzeri dermal skleroz içeren plaklar vardır ve generalize sklerodermaya ilerler. Genital veya ekstragenital dağılımlı liken sklerozis benzeri lezyonlar bulunabilir. Liken skleroz ve eozinofilik fasiit sklerodermoid GVHH'nin bir bulgusu olarak kabul edilmektedir ve sıklıkla eklem kontraktürü ile sonuçlanır (69,73,74).

Sklerodermoid kronik GVHH'de tırnak yatağının dermatoskopi ile muayenesinde sistemik sklerozdakine benzer şekilde kapiller anormallikler tespit edilmiştir (75).

Poikilodermatöz değişiklikler KGVHH'nin önemli bir bulgusudur; yüzde, boyun yanlarında ve gövdede sıklıkla yerleşir (63,67,69).

KGVHH'de daha nadiren vitiligo, iktiyoz ve meme başı hiperkeratozu da bildirilmiştir (77,78).

Çeşitli tırnak değişiklikleri (longitudinal sırtlanma, pürüzlenme, frajilite, pterijum, onikoatrofi, periungual eritem, lunulada ülser, onikoliz), skarlı veya skarsız alopesi tipleri, terlemede bozulma gibi deri ekleri tutulum bulguları olabilir. Hastaların %80'inden fazlasında oral ve genital mukoza tutulmuştur. Mukoza tutulumu kuruluk, atrofi, hipertrofi, likenoid değişiklikler, retiküler beyaz plaklar, erozyon, ülserasyon, çürük diş, periodontit/ginjivite neden olabilir; sonuçta hastanın beslenme alışkanlığı, seksüel fonksiyonu ve yaşam kalitesi önemli ölçüde etkilenir (67,69,79-81). Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüsü (NIH) (82) tarafından belirtilen mukokutanöz kronik GVHH'nin tanı kriterleri ve KGVHH'de kutanöz tutulum sınıflamasına göre tanı ve skorlama yapılır (82,83).

### **6.C. Kutanöz KGVHH'nin Önlenmesi ve Tedavisi:**

HKHT sonrasında GVHH oluşumunu önlemek amacıyla hastalara nakilden üç gün önce immünsupresif tedavi başlanır. Kalsinörin inhibitörleri olan siklosporin (CsA) ve takrolimus (TAC), T lenfositlerin IL-2 tarafından uyarılıp çoğalmasını önlemek suretiyle GVHH oluşumunu önler ve şu anda GVHH profilaksi rejimlerinin temelini oluştururlar. AHKHT yapılan hastalarda

6 ay süre ile verilen CsA ve kısa dönem metotreksat (MTX) GVHH profilaksisi için hali hazırda altın standart olarak kabul edilmektedir (84).

CsA'nın uzun süreli kullanımının KGVHH'yi azalttığına dair bir çalışma mevcuttur (86). Bu çalışmaya zıt olarak Kansu ve ark.'larının yaptığı CsA'nın 6 aylık kullanımıyla 24 aylık kullanımının karşılaştırıldığı çalışmada iki grup arasında KGVHH gelişim ve HKHT'ye bağlı mortalite oranları arasında anlamlı fark bulunmamıştır (86).

Grafttan T hücre deplesyonu, kordon kanından nakil dışındaki yöntemler KGVHH'yi önlemede başarısız olmuştur (61,84).

Tedavi her şeyden önce multidisipliner bir yaklaşım gerektirir. Tedavi prensipleri hastalık stabilize olup gerileyene kadar immünsupresif tedavi, deri bütünlüğünün bozulmasına karşı topikal önlemler ve antibiyotiklerle enfeksiyon profilaksisi esasına dayanır.

Primer tedavide altın standart steroid ve siklosporindir. Takrolimus da siklosporin yerine kullanılabilir. Tedaviye önce 1 mg/kg/gün dozunda ağızdan prednizon ve 10 mg/kg/gün siklosporin ile başlanır. İlk 3 aylık sürede yanıtı olmayanlarla, hastalığı alevlenenlerde alternatif sekonder (salvage) tedaviler gündeme gelir (61,84). Yakın zamanda yalnızca steroidin de kombinasyon rejimlerine benzer etkinlikte olabileceğine dair çalışmalar bildirilmiştir (87,88).

Sekonder tedavilerde talidomid, psoralen ve ultraviyole A (PUVA), ultraviyole (UV)A1, UVB, ekstrakorporeal fotokemoterapi, mikofenolat mofetil, etretinat, hidrosiklorakin, intravenöz lidokain, rituksimab ve total lenfoid ışınlama ile başarılı sonuçlar alındığı bildirilmektedir (87-102).

Çalışmamızda allojeneik hematopoetik kök hücre transplantasyonu yapılan hematopoetik maligniteli hastalar retrospektif olarak incelenerek kronik kutanöz GVHH gelişenlerin sıklığı, gelişme zamanları, eşlik eden faktörler, klinik tutulumu, verilen tedaviler ve tedavi yanıt oranları, mortalite oranlarının ve nedenlerinin saptanması amaçlanmıştır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, Helsinki Bildirgesi kararlarına, Hasta Hakları Yönetmeliğine ve etik kurallara uygun olarak planlandı. Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Araştırmalar Etik Kurulunun 16.10.2018 tarih ve 2018-17/11 no'lu kararı ile onay alındıktan sonra araştırmaya başlandı.

### 1. Çalışma Dizaynı:

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı Kök Hücre Transplantasyon Ünitesi'nde Haziran 2011 - Haziran 2018 tarihleri arasında allojeneik kök hücre transplantasyonu (AHKHT) yapılmış hematolojik maligniteli 81 hastanın verileri retrospektif olarak değerlendirildi. Transplantasyon sonrası dönemde en az 3 ay takip edilmiş hastalar çalışmaya alındı. Tedavi ve takipleri merkezimizde yürütülen hastalar dışında dış merkezde transplantasyon yapılmış takipleri merkezimizde devam eden olgular ve 18 yaş altında transplantasyon yapılmış olgular çalışmaya dahil edilmedi.

AHKHT sonrası dönemde hastaların herhangi bir nedenle ölümüne ya da Ekim 2018 tarihine kadar olan poliklinik başvuru kayıtları ve hastanede yatışı olan hastaların servis izlem kayıtları incelendi. Her kontrolde kayıt edilmiş olan vital bulgular, fizik muayene bulguları ve laboratuvar bulguları değerlendirildi.

Hastalar; cinsiyet, primer hastalık, transplantasyon yaşı, doku uyumu, alıcı-verici arasındaki cinsiyet uyumu, verilen CD34(+) kök hücre kaynağı ve miktarı, transplantasyon sonrası akut ve kronik GVHH gelişenler ve KGVHH gelişenlerde gelişme zamanları, kutanöz KGVHH gelişenlerin komorbid hastalıkları, transplant hazırlık rejimleri, tüm vücut ışınlama uygulanıp uygulanmadığı, hastalığın skoru, klinik tutulumu, uygulanan tedaviler, tedavi süreleri, yanıt oranları, nüks gelişenler, mortalite oranları ve nedenleri açısından incelendi.

AGVHH gelişenlerin tanısı klinik belirti ve bulguların laboratuvar bulgularla desteklenerek ve ayırıcı tanıda yer alan diğer hastalıkların dışlanması ile kondu. Bazı hastalarda tanı biyopsi ile desteklendi. AGVHH klinik belirti ve bulguları Tablo-4'da gösterilmektedir (103). AGVHH evrelemesi, modifiye Glucksberg sınıflamasına göre yapıldı (Tablo-5 ve 6).

**Tablo-4:** AGVHH klinik belirti ve bulguları.

Organ	
Deri	Özellikle ayak tabanı ve el ayasında raş, ağır durumda deri ve mukozada ülserler
Sindirim Kanalı	Bulantı, kusma, iştahsızlık, kilo kaybı, karın ağrısı, ishal, mukoza ülserleri, ileus
Karaciğer	Sarılık, karın ağrısı, ateş, iştah kaybı, bulantı, kaşıntı

**Tablo-5:** Akut GVHH Modifiye Glucksberg Evrelemesi –1.

EVRE	Cilt (%VYA) Döküntü	Karaciğer bilirubin (mg/dl)	Üst GİS semptom	Alt GİS diyare (ml)
0	-	>2	-	<500
1	<%25	2,1-3	Dirençli bulantı veya anoreksi	500-999
2	%25-50	3,1-6	-	1000-1499
3	>%50 Yaygın eritrodermi	6,1-15	-	>1500
4	Ek olarak bül ve deskuamasyon	>15	-	Ağrı, ileus, kanama, melena



**Tablo-6:** Akut GVHH Modifiye Glucksberg Evrelemesi-2.

<b>EVRE</b>	<b>Cilt</b>	<b>GİS</b>	<b>Karaciğer</b>
<b>1-Hafif</b>	1-2	0	0
<b>2-Orta</b>	0	1	0-1
	0	0-1	1
	1-3	1	0-1
	1-3	0-1	1
	3	0	0
<b>3-Şiddetli</b>	0-3	0-2	2-3
	0-3	2-3	0-3
	0-3	0-3	4
<b>4-Hayatı tehdit eden</b>	0-3	4	0-4
	4	0-4	0-4

KGVHH tanısı ve skorlaması ise NIH GVHH Çalışma Grubu'nun 2014 yılında yayınladığı kronik GVHH tanı, skorlama ve tedavi yanıt değerlendirme ölçütlerine göre yapıldı. Hastalık skorları; skor 0, skor 1, skor 2 ve skor 3 olarak 4 grupta değerlendirildi. Kutanöz KGVHH için yayınlanan ölçütler Tablo-7 ve 8'de gösterilmiştir.

**Tablo-7:** KGVHH'de kutanöz tutulum sınıflaması (83,84).

<b>Skor 0</b>	Tutulum yok
<b>Skor 1</b>	%18 ve daha düşük vücut yüzey alanı tutulumu, hiç sklerotik bulgu yok.
<b>Skor 2</b>	%19-50 tutulum, yüzeysel sklerotik değişiklikler (deri elastikiyeti büyük ölçüde mevcut)
<b>Skor 3</b>	%50'den fazla deri tutulumu veya derin sklerotik özellikler (derinin hareket ettirilememesi).

**Tablo-8:** Kronik kutanöz GVHH tanı kriterleri (83).

<b>Kronik GVHH tanısı için gereklidir</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• En az 1 tanısal bulgu veya</li><li>• En az 1 özellik belirten bulgu + aynı veya diğer organda biyopsi/laboratuvar testi/görüntüleme ile GVHH tanısının doğrulanması</li></ul>
<b>Tanısal mukokutanöz bulgular</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Liken planus benzeri lezyonlar</li><li>• Liken sklerozis benzeri lezyonlar</li><li>• Morfea benzeri lezyonlar</li><li>• Derin lezyonların dahil olduğu sklerotik lezyonlar (eozinofilik fasiit)</li><li>• Poikiloderma</li><li>• Oral hiperkeratotik plak</li><li>• Oral liken tipi özellikler</li><li>• Skleroza bağlı ağız açmada kısıtlılık</li></ul>
<b>Olabilen mukokutanöz bulgular</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Depigmentasyon</li><li>• Saçlı deride yeni başlangıçlı skarlı veya skarsız alopesi ve papüloskuamöz lezyonlar veya kepeklenme</li><li>• Tırnak distrofisi, longitudinal çizgilenme, tırnakta ayrılma ve kolay kırılma, onikoliz, pterijium unguis, tırnak kaybı</li><li>• Kserostomi, mukosel, mukozal atrofi, oral ülser ve psödomembran</li></ul>
KGVHH'nin klinik ve histolojik bulgu ve semptomları olmaksızın, dirençli, rekürren veya yeni başlangıçlı akut GVHH'nin karakteristik bulguları varsa transplantasyondan sonraki zamana bakılmaksızın akut GVHH olarak sınıflandırılabilir.

## 2. İstatistiksel Değerlendirme:

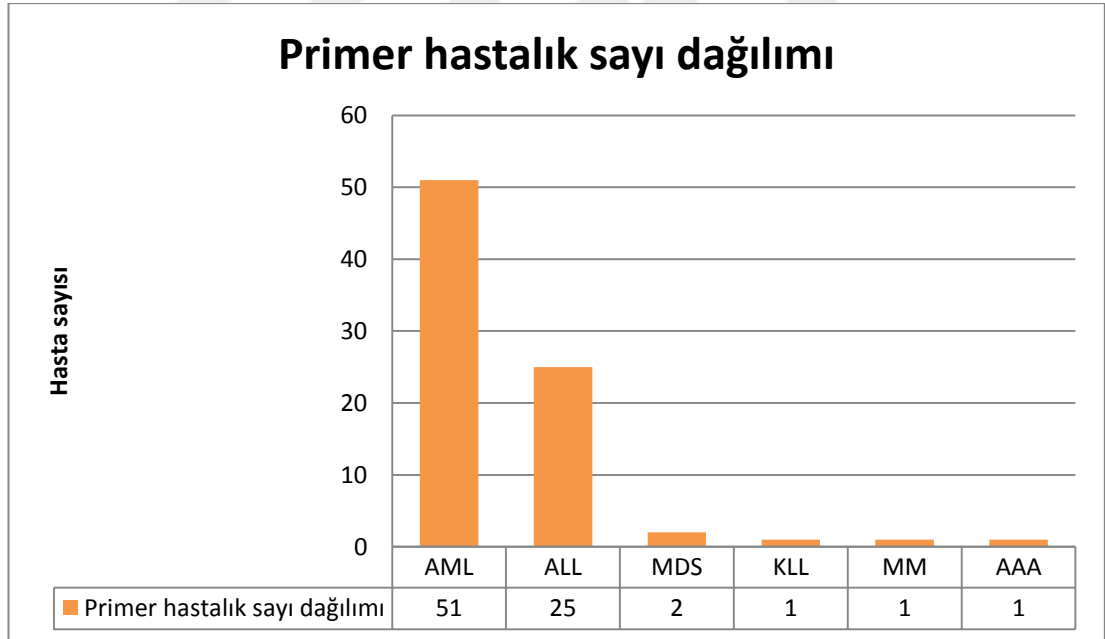
Verilerin istatistiksel analizinde SPSS 23.0 (Version 22.0, SPSS Inc., Chicago, IL, USA) paket programı kullanıldı. Kategorik ölçümler sayı ve yüzde olarak, sürekli ölçümlerse ortalama ve standart sapma (gerekli yerlerde ortanca ve minimum-maksimum) olarak özetlendi. Verilerin normal dağılıp dağılmadığı Shapiro-Wilk testi ile test edilmiştir. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Ki Kare test ve Fisher Exact test kullanılmıştır. İki bağımsız grubun karşılaştırılması Mann Whitney U testi kullanılmıştır. Tüm testlerde istatistiksel önem düzeyi 0,05 olarak alındı.

## BULGULAR

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı Kök Hücre Transplantasyon Ünitesi'nde Haziran 2011 - Haziran 2018 tarihleri arasında allojeneik kök hücre transplantasyonu (AHKHT) yapılmış hematolojik maligniteli incelenen 81 hastanın 26'sı (%32) kadın, 55'i (%68) erkek idi.

Hastaların transplantasyon yaşları 20-64 yıl arasında değişmekte olup ortalama yaş  $39,04 \pm 10,21$  idi.

Hastaların primer tanıları 51'i (%63) akut myeloid lösemi (AML), 25'i (%30) akut lenfoblastik lösemi (ALL), 2'si (%2,4) myelodisplastik sendrom (MDS), 1'i (%1,2) multipl myelom (MM), 1'i (%1,2) kronik lenfositik lösemi (KLL), 1'i (%1,2) ağır aplastik anemi (AAA) idi.



**Şekil-1:** Olguların primer hastalık sayı dağılımı.

AHKHT yapılan 80 (%98,8) hasta, HLA tam uyumlu, 1 (%1,2) hasta %90 uyumlu idi. Donör-alıcı cinsiyet uyumsuz olanların sayısı 41 (%50,6) iken, uyumlu olanların sayısı 40 (%49,4) idi. Bunlardan 80 (%98,8) hastanın

donörü kardeşi, 1 (%1,2) hastanın donörü annesiydi. Kardeşten hematopoetik kök hücre transplantasyonu uygulananların 44'üne (%55) kız kardeşten, 36'sına (%45) erkek kardeşten alınan kök hücrelerle nakil işlemi uygulanmıştı.

**Tablo-9:** Donörlerin demografik verileri.

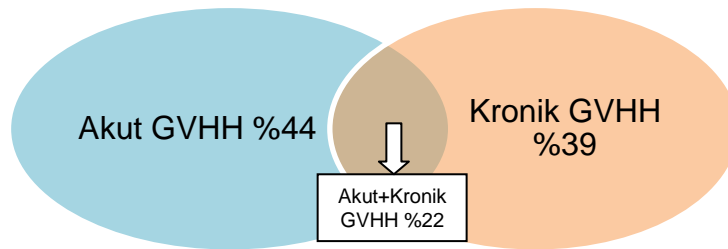
Akrabalık derecesi	Donör Cinsiyetleri		Toplam (%)
	Kadın	Erkek	
Kardeş	44	36	80
Anne	1	-	1
<b>Toplam (%)</b>	45	36	81 (%100)

AHKHT yapılan olgularda 1 hastada kemik iliğinden toplanan (harvest) kök hücre kullanılırken, diğer hastalarda periferik kök hücre kullanılmıştı.

AHKHT yapılan hastalara ortalama  $5,33 \times 10^6 \pm 0,97 \times 10^6 / \text{kg}$  CD34(+) hücre verildiği hesaplandı. Kutanöz KGVHH gelişenlerde ortalama  $5,58 \times 10^6 \pm 1,09 / \text{kg}$  CD34(+) verildiği, gelişmeyenlerde  $5,27 \times 10^6 \pm 0,94 / \text{kg}$  CD34(+) verildiği hesaplandı.

Hastaların 36'sında (%44) akut graft-versus-host hastalığı (AGVHH), 32'sinde (%39) kronik graft-versus-host hastalığı (KGVHH), 18'inde (%22) akut ve kronik GVHH geliştiği görüldü.

KGVHH gelişenlerde gelişme süresi en kısa 2,5 ay; en uzun 25 ay iken ortalama gelişme süresi 5,6 ay olarak hesaplandı.



**Şekil-2:** GVHH hastalarının dağılımı.

KGVHH gelişenlerin içinde kutanöz KGVHH gelişme oranı %40,6 olarak bulundu.

Kutanöz KGVHH gelişenlerin 10'u (%77) erkek, 3'ü (%23) kadındı. Transplantasyon yaşları 21-58 yıl arasında olup ortalama yaş  $41,38 \pm 9,42$  yıl idi. Kutanöz KGVHH gelişmeyenlerin ortalama yaşı  $38,59 \pm 10,35$  olarak hesaplandı.

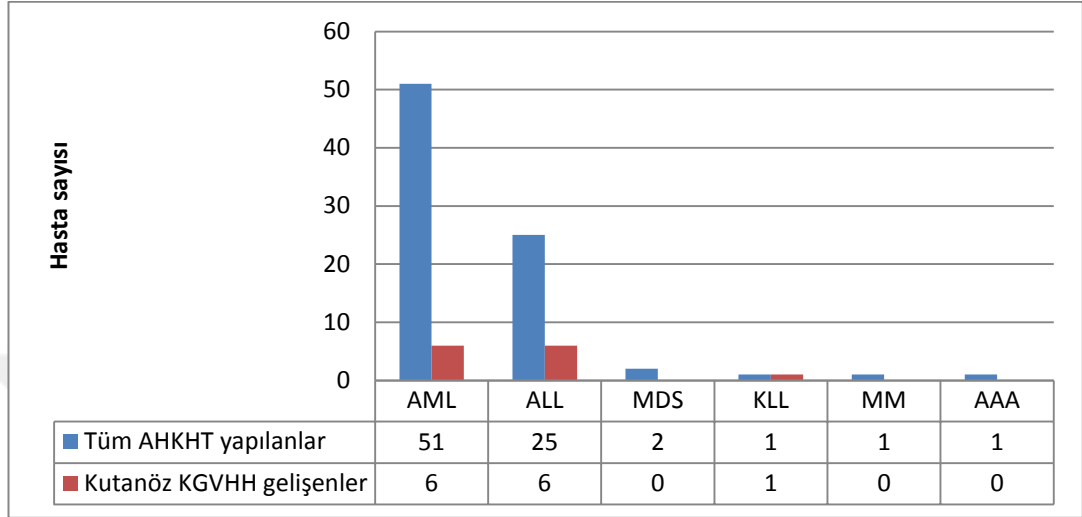
**Tablo-10:** Kutanöz GVHH olgularının yaş dağılımı.

Kutanöz KGVHH gelişme durumu	Transplantasyon yaşı		
	Sayı	Ortalama	$\pm$ Standart sapma
Gelişenler	13	40,84	9,209
Gelişmeyenler	68	38,69	10,417
Toplam	81	39,04	10,210



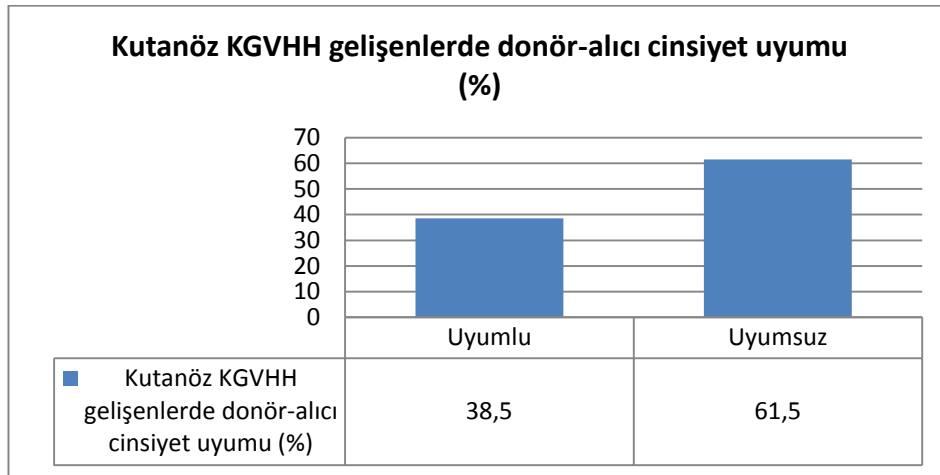
**Şekil-3:** Kutanöz KGVHH gelişenler ve gelişmeyenlerin yaş ortalaması karşılaştırması.

Hastaların 6'sı (%46,1) ALL, 6'sı (%46,1) AML ve 1 (%7,8) KLL idi ve toplamda tüm nakil yapılan ALL tanılı 25 hastanın 7'sinde (%24), AML tanılı 51 hastanın 6'sında (%11,8) kutanöz KGVHH geliştiği görüldü.



**Şekil-4:** Primer hastalığa göre Kutanöz KGVVH gelişenlerin karşılaştırılması.

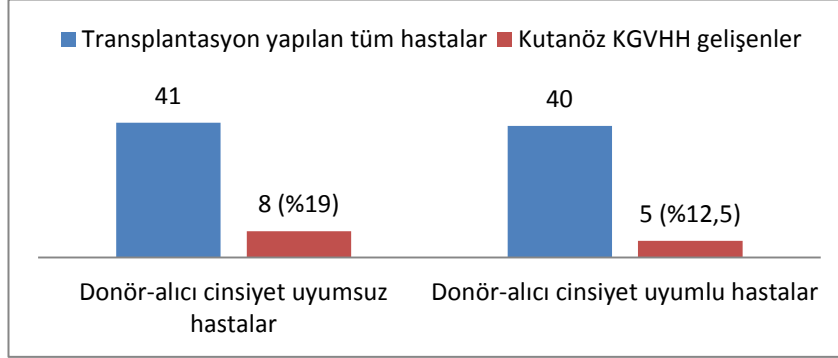
Tüm kutanöz KGVHH gelişen hastalara, HLA tam uyumlu kardeşlerinden AHKHT yapılmıştı. Bu hastalarda donör-alıcı cinsiyet uyumsuz olanların sayısı 8 (%61,5), uyumlu olanların sayısı 5 (%38,5) idi.



**Şekil-5:** Kutanöz KGVHH gelişenlerde donör-alıcı cinsiyet uyumu yüzdeleri.

Tüm AHKHT yapılan 41 donör-alıcı cinsiyet uyumsuz olan hastanın 8'inde (%19) ve 40 donör-alıcı cinsiyet uyumlu olan hastanın 5'inde (%12,5)

kutanöz KGVHH geliştiği görüldü. Donör-alıcı cinsiyet uyumsuz olanların hepsinde donör kadındı.

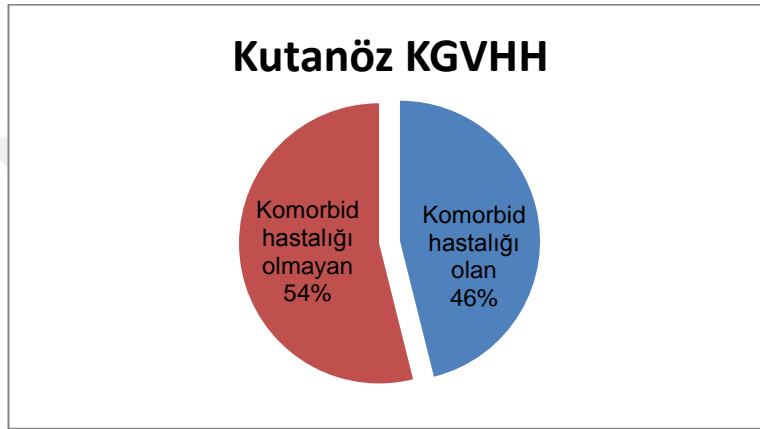


**Şekil-6:** Donör-alıcı cinsiyet uyumunun kutanöz KGVHH gelişenlerdeki sayı ve oranı.

On üç kutanöz KGVHH gelişen hastanın 12'sinde (%92,3) öncesinde AGVHH geliştiği saptandı. Bir (%7,7) hastada izole kronik GVHH saptanırken, diğer kutanöz KGVHH gelişenlerden 3 (%23) hastada oral, karaciğer KGVHH, 1 (%7,7) hastada pulmoner KGVHH, 1 (%7,7) hastada karaciğer KGVHH, 1 (%7,7) hastada karaciğer ve göz KGVHH, 1 (%7,7) hastada göz ve GİS KGVHH, 1 (%7,7) hastada karaciğer ve GİS KGVHH, 1 (%7,7) hastada oral ve göz KGVHH, 1 (%7,7) hastada oral, göz ve karaciğer KGVHH, 1 (%7,7) hastada pulmoner, karaciğer ve GİS KGVHH, 1 (%7,7) hastada oral, göz ve pulmoner KGVHH geliştiği saptandı. Yani diğer bir bakışla kutanöz KGVHH gelişenlerin 5'ünde (%38,4) karaciğer, 5'inde (%38,4) göz, 4'ünde (%30,7) oral, 3'ünde (%23) pulmoner, 3'ünde (%23) GİS KGVHH eşlik etmekteydi.

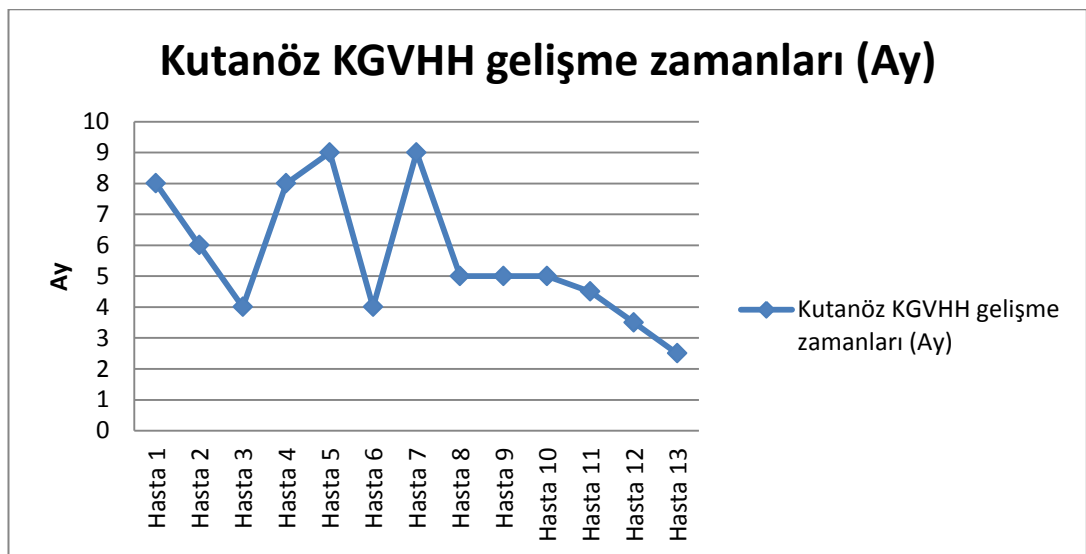
Kutanöz KGVHH gelişen hastalarda, nakil öncesi 7 (%53,9) hastada komorbid hastalık yokken, 1 (%7,6) hastada meme kanseri ve kronik hepatit B enfeksiyonu, 1 (%7,6) hastada fokal segmental glomerüloskleroz, 1 (%7,6) hastada ankilozan spondilit ve geçirilmiş tüberküloz enfeksiyonu, 1 (%7,6) hastada konjenital sağırılık, 1 (%7,6) hastada diyabetes mellitüs, hipertansiyon ve hipertiroidi, 1 (%7,6) hastada geçirilmiş tüberküloz orşit öyküsü mevcuttu.

AHKHT yapılan ve kutanöz KGVHH gelişen hastaların 13 (%100) hazırlık rejimi olarak myeloablatif (MAC) hazırlık rejimi kullanılmıştı. Yedi (%53,8) hastada Busulfan/siklofosfamid (Bu/Cy) hazırlık rejimi, 4 (%30) hastada VP-16/siklofosfamid/tüm vücut ışınlaması (VP-16/CY/TBİ) hazırlık rejimi, 1 (%7,7) hastada fludarabin, amsakrin, siklofosfamid (Flamsa)/TBİ hazırlık rejimi, 1 (%7,7) hastada fludarabin/melfalan (Flu/Mel) hazırlık rejimi uygulandı. Beş (%53,8) hastada tüm vücut ışınlaması uygulanmıştı.



Şekil-7: Kutanöz KGVHH gelişenlerde komorbidite durumu.

Kutanöz KGVHH gelişme zamanı en erken 2,5 ay, en geç 9 ay olmak üzere ortanca 5 ay olarak hesaplandı.

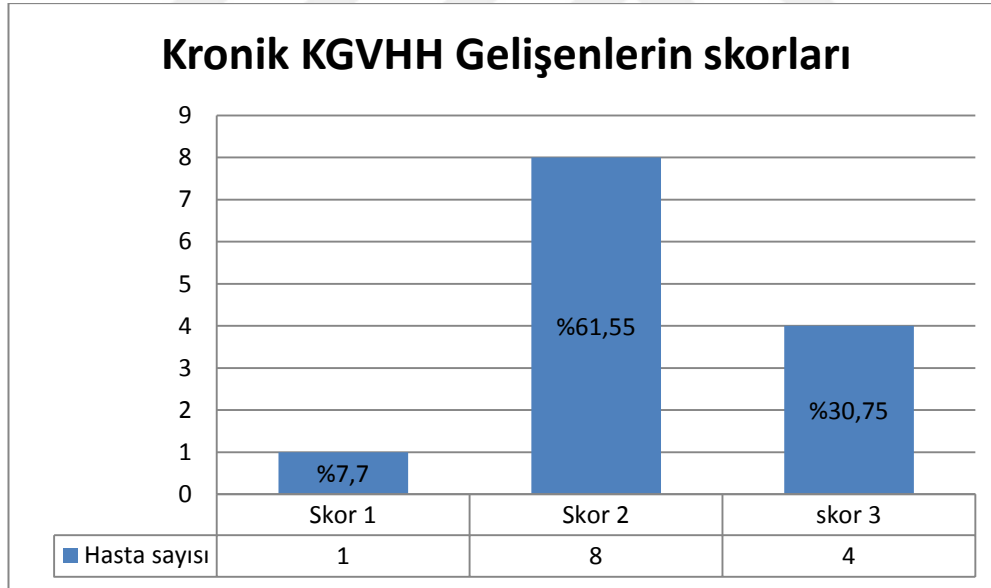


Şekil-8:Kutanöz KGVHH gelişme zamanları.



Hastaların klinik tutulumları 12 (%92,4) likenoid, 1 (%7,7) sklerotik tutulum şeklindeydi. Klinik tutulum yerleri ve tiplerine bakılacak olursa 11 (%84,6) hastada liken planus benzeri lezyonlar, 8 (%61,5) hastada hiperpigmentasyon, 7 (%53,8) hastada papüloskuamöz ya da iktiyozis benzeri lezyon, 2 (%15,3) hastada tırnak distrofisi, 2 (%15,3) hastada yaygın kaşıntı, 2 (%15,3) hastada hipopigmentasyon, 1 hastada GVHH benzeri lkeratozis pilaris lezyonu görüldüğü saptandı. Hastalık tutulumu sıklıkla avuç içleri, ayak tabanları, yüz, saç derisini, tırnakları ve daha az sıklıkla gövdeyi tutma eğilimindeydi. Hastalara göre kutanöz tutulum bölgeleri Tablo-11'da özetlenmiştir.

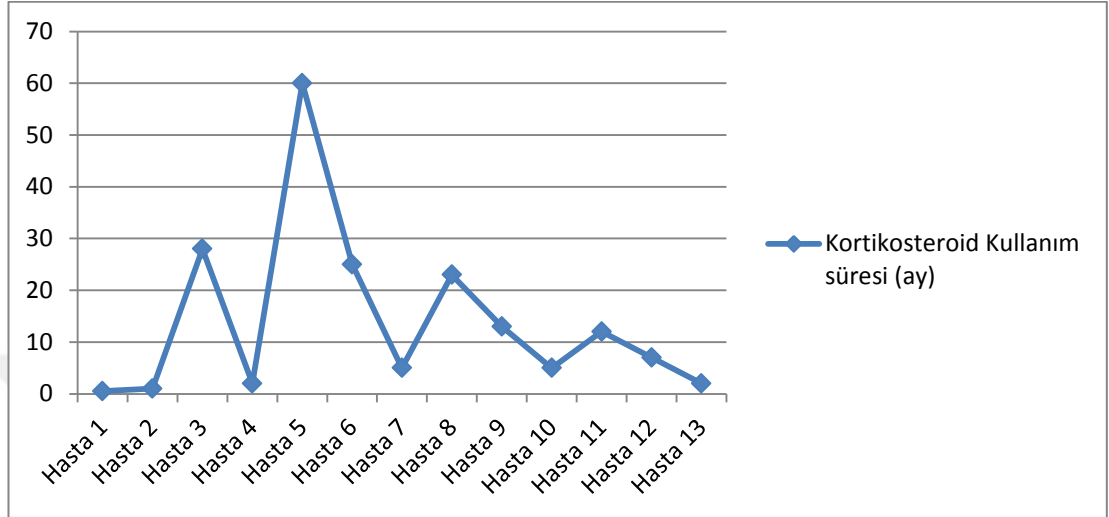
NIH GVHH Çalışma Grubu'nun 2014 yılında yayınladığı skorumaya sistemine göre yapılan skorumada skor 1 olan hasta sayısı 1 (%7,7), skor 2 olan hasta sayısı 8 (%61,55), skor 3 olan hasta sayısı 4 (%30,75) olarak bulundu.



**Şekil-9:** Kronik KGVHH gelişenlerin skorları.

Hastalarda birinci seçim tedavi kortikosteroiddi. Bir (%7,7) hastada topikal kortikosteroid kullanılırken, diğer 13 hastada sistemik kortikosteroid kullanıldı. Bir (%7,7) hastada kortikosteroid yanında topikal takrolimus kullanıldı. Kortikosteroid kullanım süresi 0,5-60 ay arası olup, ortanca 7 ay

olarak hesaplandı. Birinci seçim tedaviden tam yanıt alan hasta sayısı 5 (%38,5) iken, 5 (%38,5) hastada kısmi yanıt alındı, 3 (%23) hasta kortikosteroid tedavisine yanıtızsız kaldı.



**Şekil-10:** Kutanöz KGVHH gelişen hastalarda kortikosteroid kullanım süresi.

İkinci seçim tedavi gereken 2 (%15,3) hastaya fototerapi, 1 (%7,7) hastaya ekstrakorporeal fotoferez, 1 (%7,7) hastaya mikofenolat mofetil ve topikal takrolimus tedavisi uygulandı. Ekstrakorporeal fotoferez uygulanan hastada kısmi yanıt alınırken, diğer 3 hastada tedavilere yanıt alınamadı.

Üçüncü seçim tedavi gereken 1 (%7,7) hastaya steroid, 1 (%7,7) hastaya metotreksat, 1 (%7,7) hastaya fototerapi uygulandı. Metotreksat uygulanan hastada tam yanıt alınırken, diğer 2 hastada kısmi yanıt alındı.

Dördüncü seçim tedavi gereken 1 (%7,7) hastaya fotoferez işlemi uygulandı. Bu tedaviden hastada kısmi yanıt alındı.

Kutanöz KGVHH gelişen hastalara uygulanan tedavilerde 5 (%38,5) hastada tedaviye tam yanıt alınırken, 8 (%61,5) hastada kısmi yanıt alındı.

Kutanöz KGVHH gelişen hastalar incelendiğinde, 2 (%15,3) hastada hastalık nüksü geliştiği görüldü. Tüm AHKHT yapılan hastalar incelendiğinde ise bu sayınının 20 (%24,6) olduğu saptandı.

Kutanöz KGVHH gelişen hastaların 10'unda (%77) eksitus meydana geldiği görüldü. Eksitus gelişen 10 (%76,9) hastanın 6'sında (%60) sebep

sepsis iken, 2 (%20) hastada serebrovasküler olaylar (SVO) olarak saptandı, diğer 2 (%20) hastanın ölümü evde tespit edildiğinden sebebi bilinmiyor.

**Tablo-11:** Kutanöz KGVHH olgularının klinik özelliklerine göre dağılımı-1.

Hasta ismi	AA	ÖK	ÜÖ	AK	ŞS	HE	SH	NA	OC	MA	İM	ÖÖ	ZM
cinsiyet	E	E	E	E	K	E	E	E	E	E	E	K	K
yaş	44	35	21	45	48	43	42	33	48	31	48	42	58
primer hastalık	AML	ALL	ALL	ALL	AML	AML	AML	ALL	AML	ALL	KLL	ALL	AML
Donör	K->E	K->E	K->E	E->E	K->K	K->E	K->E	K->E	K->E	K->E	E->E	K->K	K->K
cinsiyet uyumlu	-	-	-	+	+	-	-	-	-	-	+	+	+
HLA uyumlu	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Hazırlık rejimi (MA)	Bu-Cy	Vp-Cy-TBI	Vp-Cy-TBI	FLA MSA-TBI	Bu-Cy	Bu-Cy	Bu-Cy	Vp-Cy-TBI	Bu-Cy	Vp-Cy-TBI	flu-mel	Bu-Cy	Bu-Cy
AGVHD	+	+	+	+	+	-	+	+	+	+	+	+	+
KGVHD	cilt, BO	cilt, BO, KC, GIS	cilt, oral, göz, KC	cilt, KC	cilt, oral, göz, BO	cilt, oral, KC	cilt, KC göz	cilt, KC, GIS	cilt, oral, KC	cilt, oral, KC	cilt	cilt, oral, göz	cilt, göz, GIS
kutanöz KGVHD skoru	1	3	2	2	2	2	2	3	3	2	2	2	3
Biyopsi tanısı	+	+	+	+	+	-	-	+	+	+	-	+	+
makulopüler raş	+	-	+	-	-	-	+	-	-	+	+	+	+
liken planus benzeri lezyon	+	+	+	+	+	+	+	-	+	+	-	+	+
Sklerotik lezyon	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-
Papülo-skvamöz lezyon veya iktiyozis	-	-	+	+	-	-	+	+	+	-	-	+	+
GVHH benzeri keratozis pilaris	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+
hipopigmentasyon	-	-	-	-	-	+	-	+	-	-	-	-	-
Hasta ismi	AA	ÖK	ÜÖ	AK	ŞS	HE	SH	NA	OC	MA	İM	ÖÖ	ZM
hiperpigmentasyon	+	+	-	+	+	+	-	-	+	-	-	+	+
poikiloderma ciddi veya yaygın kaşıntı	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-
Saç tutulumu	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	+

E: Erkek, K: Kadın, MA: Myeloablatif, BO: Bronşiolitis obliterans, KC: karaciğer

**Tablo-12:** Kutanöz KGVHH olgularının klinik özelliklerine göre dağılımı-2.

Tırnak tutulumu	+	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1. basamak tedavi	TK	SK	SK	SK	SK	SK, tTAC	SK	SK	SK	SK	SK	TK, SK	SK
2. basamak tedavi	UV	-	MM, tTAC	-	ECP	-	-	-	-	-	-	UV	-
3. basamak tedavi	SK	-	UV	-	-	-	-	-	-	-	-	MTX	-
4. basamak tedavi	-	-	ECP	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Komplet remisyon	-	+	-	+	-	+	+	-	-	+	-	-	-
Parsiyel remisyon	-	-	+	-	-	-	-	+	+	-	+	+	+
Stabil hastalık	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Progresyon	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
hastalık nüksü	-	-	-	+	-	-	-	+	-	-	-	-	-
eksitüs	-	+	+	+	-	+	-	+	+	+	+	-	+
eksitüs nedeni	sepsis	sepsis	sepsis	SVO	-	sepsis	-	Bilinmiyor	SVO	sepsis	sepsis	-	Bilinmiyor

**TK:** Topikal kortikosteroid, **SK:** Sistemik kortikosteroid, **tTAC:** Topikal takrolimus, **MM:** mikofenolat mofetil, **UV:** Fototerapi, **ECP:** Ekstrakorporeal fotoferez

## TARTIŞMA

AHKHT, hematolojik maligniteler, kalıtsal bozukluklar ve primer immün yetersizlikler için hayat kurtarıcı bir tedavidir (1). GVHH, immün aracılı bir reaksiyon olup AHKHT sonrası majör bir komplikasyondur. GVHH; HLA tam uyumlu kardeş vericiden yapılan nakillerde bile, agresif immünsüpresif profilaksi uygulanmasına rağmen oluşabilmektedir. Alıcı ve verici faktörlere bağlı olarak hastaların %40 ila 60'ını etkileyebilir ve AHKHT sonrası mortalitenin %15'ini oluşturur (2).

Çalışmamızda da GVHH, sık görülen bir komplikasyon olarak karşımıza çıkmaktadır. AHKHT yapılan 81 hastanın %44'sinde AGVHH, %39'unda KGVHH, %22'sinde akut ve kronik GVHH geliştiği görüldü. Özellikle KGVHH'ye bakıldığında, gelişme süresi en kısa 2,5 ay; en uzun 25 ay iken ortalama gelişme süresi 5,6 ay olarak hesaplandı. AGVHH, yapılan bazı çalışmalara göre %40-60 arasında görülmektedir (103-105). KGVHH açısından bakıldığında Arora ve ark.'nın (3) yaptığı çalışmaya göre KGVHH'nin kümülatif insidansı, AHKHT'den iki yıl sonra %47 ve KGVHD'nin başlangıcına kadar geçen ortalama süre 7,4 ay olarak bulunmuştur. Yine Lee ve ark.'nın (5) yaptığı çalışmaya göre KGVHH'nin 100 günden uzun yaşayan AHKHT alıcılarının %30-70'ini etkilediği hesaplanmıştır. Ayrıca lösemi nedeniyle nakil yapılmış olan hastalarda geç ölüm nedenleri arasında ilk sırada yer almaktadır. Bir başka çalışmada KGVHH %50-70 sıklıkla görüldüğü saptanmıştır (49). Villarreal ve ark.'nın (106) yaptığı çalışmada ise KGVHH, nakil sonrası en sık görülen komplikasyon olarak saptanmıştır ve hastaların %60-80'inde bildirilmiştir.

Çalışmamızda, kutanöz KGVHH gelişenler, tüm KGVHH gelişenlerin %40,6'sını oluşturmaktaydı. Fakat Villarreal ve ark.'nın (106) yaptığı çalışmada KGVHH gelişen vakaların %90'ında cildin etkilenmekte olduğu gösterilmiştir. Yapılan başka çalışmalarda ise KGVHH gelişenlerde hastaların %90-100'ünde deri tutulduğu gösterilmiştir (61-63).

Çalışmamızda kutanöz KGVHH gelişen hastaların %92,3'ünde öncesinde AGVHH geliştiği görüldü. AGVHH gelişmesi, istatistiksel açıdan incelendiğinde kutanöz KGVHH gelişmesinde anlamlı risk faktörü olarak bulunmuştur ( $p<0,05$ ). Atkinson ve ark.'nın (107) yaptığı çalışmaya göre daha önce AGVHH, kronik GVHH için büyük bir risk faktörü olarak tespit edilmiştir ve cilt en çok etkilenen organ olarak bulunmuştur. Yine Atsuta ve ark.'nın (51) ve Sohn ve ark.'nın (52) yaptıkları çalışmalara göre önceden AGVHH öyküsü olanlar ve 20 yaşından büyük olanlarda KGVHH gelişme oranı daha fazla bulunmuştur. Fakat Arora ve ark.'nın (3) yaptığı çalışmaya göre klasik AGVHH, KGVHH'yi ön görmemiştir.

Bunların dışında çalışmamızda baktığımız yaş ortalamaları, tüm AHKHT yapılanlarda  $39,04\pm 9,42$  yıl iken, kutanöz KGVHH gelişenlerde  $40,84\pm 9,2$  yıl, kutanöz KGVHH gelişmeyenlerde  $38,69\pm 10,41$  olarak bulunmuş olup, bu da kutanöz KGVHH olan hastaların daha ileri yaşta geliştiğini düşündürmüştür. Fakat yapılan istatistiksel incelemede, yaş ortalamalarına bakıldığında kutanöz KGVHH gelişenler ve gelişmeyenler arasında anlamlı fark saptanmamıştır ( $p>0,05$ ). Shreberk-Hassidim ve ark.'nın (1) yaptığı çalışmaya göre ileri yaş, kutanöz KGVHH için risk faktörü olarak bulunmuştur. Fakat Arora ve ark.'nın (3) yaptığı çalışmaya göre hazırlık rejimi, yaş, greft kaynağı, cinsiyet eşleştirmesi veya önceki klasik AGVHH dahil diğer değişkenlerin hiçbiri KGVHH'yi ön görmemiştir.

Toplamda tüm AHKHT yapılan ALL tanılı hastaların %24'ünde, AML tanılı hastaların %11,8'inde kutanöz KGVHH geliştiği görüldü. Bu sonuç, ALL tanılı hastalarda KGVHH gelişme olasılığının daha fazla olduğunu düşündürmüştür. Yapılan istatistiksel analize göre kutanöz KGVHH gelişiminde ALL tanılı hastaların AML tanılı hastalardan bir üstünlüğü saptanmamıştır ( $p>0,05$ ). Fakat Shreberk-Hassidim ve ark.'nın (1) yaptığı çalışmaya göre ALL kutanöz KGVHH için risk faktörü olarak gösterilmiştir. Bunun nedeninin ALL hazırlık rejimlerinde kullanılan TBI olabileceği ve diğer bir nedenin de transplant sonrası lösemi etkisini ortadan kaldırmak amacıyla greftin üretimi için immunsupresyonun daha hızlı azaltılması olarak düşünülmüştür.

Tüm AHKHT yapılan donör-alıcı cinsiyet uyumsuz olan hastaların %19'unda ve donör-alıcı cinsiyet uyumlu olan hastaların %12,5'inde kutanöz KGVHH geliştiği görüldü. Bu da donör-alıcı cinsiyet uyumunun kutanöz KGVHH gelişiminde risk faktörü olabileceğini düşündürmüştür; fakat donör-alıcı cinsiyet uyumsuz olanların hepsinde donör kadın olması nedeniyle cinsiyet açısından karşılaştırma yapılamamıştır. Yapılan istatistiksel analize göre kutanöz KGVHH gelişimi için donör-alıcı cinsiyet uyumsuzluğu risk faktörü olarak saptanmamıştır ( $p>0,05$ ). Fakat Arora ve ark.'nın (108) yaptığı çalışmaya göre donör-alıcı cinsiyet uyumsuzluğu KGVHH açısından risk faktörü olarak tanımlanmaktadır.

Kutanöz KGVHH gelişenlerde ortalama  $5,58 \times 10^6 \pm 1,09/\text{kg}$  CD34(+) verildiği, gelişmeyenlerde  $5,27 \times 10^6 \pm 0,94/\text{kg}$  CD34(+) verildiği hesaplandı. Fakat bunlar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p>0,05$ ).

Kutanöz GVHH gelişen 13 hastanın sadece %7,7'sinde izole kutanöz KGVHH tespit edilirken; %92,3'ü bir veya birden fazla organ KGVHH ile birliktelik göstermekteydi. Kutanöz KGVHH gelişenlerin %38,4'ünde karaciğer, %38,4'ünde göz, %30,7'ünde oral, %23'ünde pulmoner, %23'ünde GİS KGVHH eşlik etmekteydi. Shreberk-Hassidim ve ark.'nın (1) yaptığı çalışmada kutanöz KGVHH gelişen hastalarda %45 göz tutulumu, %45 karaciğer tutulumu, %30 pulmoner tutulum ve %35 gastrointestinal tutulum gözlenmiştir.

Kutanöz KGVHH gelişen hastaların skorlamasında skor 1 olan hastalar %7,7, skor 2 olan hastalar %61,55, skor 3 olan hastalar %30,75 olarak bulundu. Arora ve ark.'nın (3) yaptığı çalışmaya göre, KGVHH hastalığı olanların NIH KGVHH global şiddet sınırlamasına göre yaptığı değerlendirmede %19'unda hafif (skor 1), %53'ünde orta (skor 2), % 28'inde ağır (skor 3) olarak saptanmıştır.

Kutanöz KGVHH hastalığının en sık klinik tutulumu çalışmamızda %92,3 oranında likenoid tutulum olarak görüldü. Liken planus ve bazı cilt tutulumlu hastalıklarla klinik olarak ayırımı yapılamadığından, ayırıcı tanı yapmak amacıyla, çoğu hastaya cilt biyopsisi yapıldığı tespit edildi. Hastalık tutulumu sıklıkla avuç içleri, ayak tabanları, yüz, saç derisi, tırnakları ve daha

az sıklıkla gövdeyi tutma eğilimindeydi. Fliphovic ve ark.'nın (4) yaptığı çalışmaya göre liken planus benzeri erüpsiyon ve poikiloderma (deri atrofisi, pigment değişiklikleri, telanjiektazi), nonsklerotik KGVHH tutulumlarından en sık görülenlerdir ve likenoid tutulum, idiyopatik liken planustan klinik olarak ayırt edilemeyebilir. Bununla birlikte, GVHH döküntüleri genellikle kulaklar, yüz, avuç içi ve tabanlar gibi idiyopatik hastalıklardan korunmuş bölgeleri içerme eğilimindedir.

Çalışmamızda %7,7 hastada sklerotik tutulum saptandı. Yakın zamanda yapılan Inamoto ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada 977 erişkin ve çocukta nakil sonrası 3 yılda %3 oranında kümülatif skleroz riski bulundu (109).

Tedavi yöntemlerinin etkinliğini değerlendirmek; küçük örneklem büyüklüğü, tek tip olmayan tedavi yaklaşımları ve tedaviyi, aynı zamanda cilt dışı tutulumun da yönlendirilmesi nedeniyle zor olmaktadır. Düşük skora sahip hastalarda lokal tedaviler kullanılabilirken, yaygın tutulumu olan hastalar fototerapi, ECP ve/veya sistemik tedavileri gerektirmiştir. Sınırlı (skor 1) kronik GVHH olan hastalarda tedavisiz bile iyi prognoz varken, yaygın (skor 2 ve 3) çok sayıda organ tutulumlu GVHH'de uzun süreli sonuçlar kötüdür (110).

KGVHH gelişenlerde birinci basamak tedavi olarak kortikosteroidlerle tedavi, son 3 dekaddır aynı kalmaktadır (110). Çalışmamızda da kutanöz KGVHH gelişenlerde birinci basamak tedavi olarak kortikosteroid tedavisi seçilmiştir. Kortikosteroid kullanım süresi 0,5-60 ay arası olup, ortanca 7 ay olarak hesaplandı. Birinci seçim tedaviden tam yanıt alan hasta oranı %38,5 iken, %38,5 hastada kısmi yanıt alındı, %23 hasta kortikosteroid tedavisine yanıtızsız kaldı.

KGVHH'nin ikinci basamak tedavisini değerlendiren retrospektif ve prospektif çalışmalarda tedavi için optimal seçenek ajanla ilgili fikir birliğine ulaşılamamıştır (110). Bizim çalışmamızda ikinci basamak tedavi gereken %15,3 hastaya fototerapi, %7,7 hastaya ekstrakorporeal fotoferez, %7,7 hastaya mikofenolat mofetil ve topikal takrolimus tedavisi uygulanmış olup, ekstrakorporeal fotoferez uygulanan hastada kısmi yanıt alınırken, diğer 3



hastada tedavilere yanıt alınamadı. Üçüncü basamak tedavi gereken %7,7 hastaya kortikosteroid, %7,7 hastaya metotreksat, %7,7 hastaya fototerapi uygulandı. Metotreksat uygulanan hastada tam yanıt alınırken, diğer 2 hastada kısmi yanıt alındı. Dördüncü basamak tedavi gereken %7,7 hastaya ekstakorporeal fotoferez işlemi uygulandı. Bu tedaviden hastada kısmi yanıt alındı. Yapılan bazı çalışmalarda ekstrakorporeal fotofereze alınan cevap oranı %50-65 (%30-35 tam cevaplı), fototerapiye alınan cevap oranı %30 tam yanıt, mikofenolat mofetile siklosporin ve prednizolon kombinasyonunda cevap oranı %50 orta düzeyde iyileşme şeklinde saptanmıştır (111,112).

Kutanöz KGVHH gelişen hastalar incelendiğinde, %15,3 hastada hastalık nüksü geliştiği görüldü. Kutanöz KGVHH gelişmeyen hastalar incelendiğinde ise bu sayının %29,4 olduğu saptandı. Bu da KGVHH'nin malignite riskini azalttığını düşündürmüştür. Fakat yapılan istatistiksel analizde, kutanöz KGVHH gelişmesinin nüks oranını azalttığı gösterilememiştir ( $p>0,05$ ). Diğer yapılan çalışmalarda KGVHH'nin, AHKHT sonrası tekrarlayan malignite riskini azalttığı, fakat relaps dışı mortaliteyi arttırdığı şeklindedir (110).

KGVHH, yoğun immun depresyona sebep olduğundan KGVHH'ye bağlı ölümlerin çoğu enfeksiyonlara sekonderdir (6,7). Bizim çalışmamızda da eksitus gelişen %76,9 hastanın %60'ında sebep sepsis iken, %20'sinde SVO olarak saptandı, diğer %20 hastanın ölümü evde tespit edildiğinden sebebi bilinmemektedir.

Çalışmamızda kutanöz KGVHH gelişen hastalarda kullanılan rejimlerin hepsinin myeloablatif olması, hepsinin HLA tam uyumlu vericilerinden nakil yapılması ve hepsinde periferik kaynaklı kök hücre kullanılması nedeniyle; kutanöz KGVHH gelişenlerle gelişmeyenler arasında hazırlık rejimleri, HLA uyumu ve kök hücre kaynağı arasındaki farklılıklar karşılaştırılmamıştır.

Sonuç olarak, kutanöz KGVHH gelişen hastalar incelendiğinde, bakılan cinsiyet, yaş, primer hastalık, donör-alıcı cinsiyet uyumu, verilen CD34(+) kök hücre miktarı kutanöz KGVHH gelişiminde risk faktörü olarak saptanmamıştır. Fakat AGVHH gelişmesi, kutanöz KGVHH gelişimi açısından risk faktörü olarak bulunmuştur. HLA uyumu, hazırlık rejimi, kök

hücre kaynağı açısından kutanöz KGVHH gelişenlerde karşılaştırma yapılamamıştır. Kutanöz KGVHH gelişenlerde klinik tutulum olarak likenoid tutulum daha sık olarak bulunmuştur. Yapılan çalışmalarda ve bizim çalışmamızda 1. basamak tedavide ilk seçenek kortikosteroid olmakla beraber, diğer basamak tedavilerde optimal seçenek ajanla ilgili fikir birliği yoktur. Hastalık skoru arttıkça tedavi yanıt oranları azalmakta, özellikle tedavilere bağlı enfeksiyon riskinde artış ve buna bağlı ölüm oranında artış olmaktadır. Çalışmamızın retrospektif olması, kutanöz KGVHH'nin tedavisinin çeşitliliği ve hasta sayısının azlığı kutanöz KGVHH oranını ve klinik özelliklerini etkilemiş olabilir. Kutanöz KGVHH'li hastalara bir tedavi algoritması tanımlamak için ileriye dönük büyük ölçekli çalışmalar gereklidir.

## KAYNAKLAR

1. Shreberk-Hassidim R, Neumark M, Greenberger S, et al. Cutaneous chronic graft versus host disease following allogeneic haematopoietic stem cell transplantation in children: a retrospective study. *Acta Derm Venereol* 2018;98(2):206-11.
2. Strong Rodrigues K, Oliveira-Ribeiro C, de Abreu Fiuza Gomes S, Knobler R. Cutaneous graft-versus-host disease: diagnosis and treatment. *The American Journal of Clinical Dermatol* 2018;19(1):33–50.
3. Arora M, Cutler CS, Jagasia MH, et al. Late acute and chronic graft-versus-host disease after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2016;22(3):449–55.
4. Filipovich A, 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 Bone Marrow Transplant* 2005;11:945–56.
5. Lee S, Klein J, Barrett A, et al. Severity of chronic graft-versus-host disease: association with treatment related mortality and relapse. *Blood* 2002;100:406–14.
6. Storb R, Deeg HJ, Whitehead J, et al. Methotrexate and cyclosporine compared with cyclosporine alone for prophylaxis of acute graft-versus-host disease after marrow transplantation for leukemia. *The New England Journal of Medicine* 1986;314:729-35.
7. Storb R, Deeg HJ, Pepe M, et al. Methotrexate and cyclosporine versus cyclosporine alone for prophylaxis of acute graft-versus-host disease in patients given HLA-identical marrow grafts for leukemia: Long-term follow-up of a controlled trial. *Blood* 1989;73:1729-34.
8. Osgood EE, Riddle MC, Mathews TJ. Aplastic anemia treated with daily transfusion and intravenous marrow. *Annals of Internal Medicine* 1939;13:357-67.
9. Jacobson LO, Marks EK, Robson MJ, Gaston EO, Ziekle RE. Effect of spleen protection on mortality following X-irradiation. *Journal of Laboratory and Clinical Medicine* 1949; 34:1538-43.
10. Lorenz E, Uphoff D, Reid TR, Shelton E. Modification of irradiation injury in mice and guinea pigs by bone marrow injections. *Journal of the National Cancer Institute* 1951;12:197-201.
11. Rekers PE, Coulter MP, Warren S. Effect of transplantations of bone marrow into irradiated animals. *Archives of Surgery* 1950;60:635-67.
12. Thomas ED, Blume KG. Historical markers in the development of allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 1999;5:341-6.
13. Barnes DWH, Loutit JF. What is the recovery factor in spleen? *Nucleonics* 1954;12:68-71.

14. Barnes DWH, Corp MJ, Loutit JF, Neal FE. Treatment of murine leukemia with X-rays and homologous bone marrow: preliminary communication. *British Medical Journal* 1956;2:626-7.
15. Thomas ED, Lochete HL, Lu WC, Ferrebee JW. Intravenous infusion of bone marrow in patients receiving radiation and chemotherapy. *The New England Journal of Medicine* 1957;257:491-6.
16. Mathe' G, Jammer H, Pendic B. Transfusions et greffes de moelle osseuse homologue chez des humains irradiés a haute dose accidentellement. *Revue Française d'etude clinique et biologique* 1959;4:226-38.
17. Dausset J. Iso-leuko-antibodies. *Acta Haematol* 1958;20:156-66.
18. Gatti RA, Meuwissen HJ, Allen HD, Hong R, Good RA. Immunological reconstitution of sex-linked lymphopenic immunological deficiency. *Lancet* 1968; 2:1366-9.
19. Lochte HL, Levy As, Guenther D, Thomas ED. Prevention of delayed foreign marrow reaction in lethally irradiated mice by early administration of methotrexate. *Nature* 1962;196:1110-1.
20. Apperley J, Carreras E, Gluckman E, Masszi T. *ESH-EBMT Handbook on Haematopoietic Stem Cell Transplantation*. Paris; European School of Haematology; 2012.
21. Hansen JA, Clift RA, Thomas ED, Buckner CD, Storb R, Giblett ER. Transplantation of marrow from an unrelated donor to a patient with acute leukemia. *The New England Journal of Medicine* 1980;303:565-7.
22. Cavin JA, Kaskura S, Thomas ED, Ferrebee JW. Recovery of lethally irradiated dogs following infusion of autologous marrow stored at low temperature in dmethyl-sulphoxide. *Blood* 1962;20:730-4.
23. Swift MN, Taketa ST, Bond VP. Efficacy of hematopoietic protective procedure in rats x-irradiated with intestine shielded. *Radiation Research* 1956;4:186-92.
24. Körbling M, Freireich EJ. Twenty-five years of peripheral blood stem cell transplantation. *Blood* 2011;117:6411-6.
25. Gürman G, Kahveci G, Akan HI, et al. Allogeneic peripheral blood stem cell transplantation as a second transplant for severe aplastic anemia. *Bone Marrow Transplant* 1995;15:4850-6.
26. Batmaz L. Allojenik kök hücre nakli vericilerinde mobilizasyon başarısına etkili olan faktörlerin araştırılması (Uzmanlık tezi). Ankara: Gazi Üniversitesi; 2015.
27. Appelbaum FR. Hematopoietic stem cell transplantation. In: Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson L, Loscalzo J (eds) *Harrison's principles of internal medicine*. 18th edition. New York: McGraw-Hill Medical; 2013. 713-7.
28. Armitage JO. Bone Marrow transplantation. *The New England Journal of Medicine* 1994;330:827-38.
29. Vose JM. Hematopoietic stem cell transplantation. In: Goldman L, Schafer AI, eds. *Goldman's Cecil Medicine* . 24th edition. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders; 2015. 1158-62.
30. Ottinger HD, Ferencik S, Beelen DW, et al. Hematopoietic stem cell transplantation: Contrasting the outcome of transplantations from HLA-

- identical sblings, partially HLA-mismatched related donors, and HLA-matched unrelated donors. *Blood* 2003;102:1131-7.
31. Lee SJ, Klein J, Haagenson M, et al. High resolution donor-recipient HLA matching contributed to the success of unrelated donor marrow transplantation. *Blood* 2007;110:4576-83.
  32. Welniak LA, Blazar BR, Murphy WJ. Immunobiology of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Annual Review of Immunology* 2007;25:139-70.
  33. Maris M, Storb RF. The transplantation of hematopoietic stem cells after non-myeloablative conditioning: a cellular therapeutic approach to hematologic and genetic diseases. *Immunologic Research* 2003;28:13-24.
  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. Güneç D, Güner Oytun M, Saydam M. Hematopoetik kök hücre nakli komplikasyonları. *FNG & Bilim Tıp Transplantasyon Dergisi* 2016;1(2):92-6.
  36. Bhatia S, Francisco L, Carter A, et al. Late mortality after allogeneic hematopoietic cell transplantation and functional status of long-term survivors: report from the Bone Marrow Transplant Survivor Study. *Blood* 2007;110:3784-92.
  37. Hill BT, Rybicki L, Bolwell BJ, et al. The non-relapse mortality rate for patients with diffuse large B-cell lymphoma is greater than relapse mortality 8 years after autologous stem cell transplantation and is significantly higher than mortality rates of population controls. *British Journal of Haematology* 2011;152:561-9.
  38. Olsson R, Remberger M, Schaffer M, et al. Graft failure in the modern era of allogeneic hematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant* 2013;48:537-43
  39. Tomblyn M, Chiller T, Einsele H, et al. Guidelines for preventing infectious complications among hematopoietic cell transplantation recipients: a global perspective. *Biol Blood Marrow Transplant* 2009;15:1143-238.
  40. Junghanss C, Marr KA, Carter RA, et al. Incidence and outcome of bacterial and fungal infections following nonmyeloablative compared with myeloablative allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a matched control study. *Biol Blood Marrow Transplant* 2002;8:512-20.
  41. Afessa B, Peters SG. Major complications following hematopoietic stem cell transplantation. *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine* 2006;27:297-309.
  42. Carreras E, Diaz-Ricart M. The role of the endothelium in the short-term complications of hematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant* 2011;46:1495-502.
  43. Coppell JA, Richardson PG, Soiffer R, et al. Hepatic veno-occlusive disease following stem cell transplantation: incidence, clinical course, and outcome. *Biol Blood Marrow Transplant* 2010;16:157-68

44. Carreras E, Bertz H, Arcese W, et al. Incidence and outcome of hepatic veno-occlusive disease after blood or marrow transplantation: a prospective cohort study of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. European Group for Blood and Marrow Transplantation Chronic Leukemia Working Party. *Blood* 1998;92:3599-604.
45. Mohty M, Malard F, Abecassis M, et al. Revised diagnosis and severity criteria for sinusoidal obstruction syndrome/venoocclusive disease in adult patients: a new classification from the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2016;51:906-12.
46. Ho VT, Revta C, Richardson PG. Hepatic venoocclusive disease after hematopoietic stem cell transplantation: update on defibrotide and other current investigational therapies. *Bone Marrow Transplant* 2008;41:229-37.
47. Martin PJ, Rizzo JD, Wingard JR, et al. First- and second-line systemic treatment of acute graft-versus-host disease: recommendations of the American Society of Blood and Marrow Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2012;18:1150-63.
48. Arora M, Nagaraj S, Witte J, et al. New classification of chronic GVHD: added clarity from the consensus diagnoses. *Bone Marrow Transplant* 2009;43:149-53.
49. Socié G. Chronic GVHD: a new risk score? *Blood* 2011;117:6408-9.
50. Flowers ME, 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;117:3214-9.
51. Atsuta Y, Suzuki R, Yamamoto K, et al. Risk and prognostic factors for Japanese patients with chronic graft-versus-host disease after bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2006;37:289-96.
52. Sohn SK, Kim DH, Baek JH, et al. Risk-factor analysis for predicting progressive- or quiescent-type chronic graft-versus-host disease in a patient cohort with a history of acute graft-versus host disease after allogeneic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2006;37:699-708.
53. Keefe DM, Schubert MM, Elting LS, et al. Updated clinical practice guidelines for the prevention and treatment of mucositis. *Cancer* 2007;109:820-31.
54. Vera-Llonch M, Oster G, Ford CM, Lu J, Sonis S. Oral mucositis and outcomes of allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation in patients with hematologic malignancies. *Support Care Cancer* 2007;15:491-6.
55. Manikandan R, Kumar S, Dorairajan LN. Hemorrhagic cystitis: A challenge to the urologist. *Indian Journal of Urology* 2010;26:159-66.
56. Gargiulo G, Orlando L, Alberani F, et al. Haemorrhagic cystitis in haematopoietic stem cell transplantation (HSCT): a prospective observational study of incidence and management in HSCT centres within the GITMO network (Gruppo Italiano Trapianto Midollo Osseo). *Ecancermedicalscience* 2014;8:420.

57. Sun CL, Francisco L, Kawashima T, et al. Prevalence and predictors of chronic health conditions after hematopoietic cell transplantation: a report from the Bone Marrow Transplant Survivor Study. *Blood* 2010;116:3129-39.
58. Majhail NS, Challa TR, Mulrooney DA, Baker KS, Burns LJ. Hypertension and diabetes mellitus in adult and pediatric survivors of allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2009;15:1100-7.
59. Griffith ML, Savani BN, Boord JB. Dyslipidemia after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: evaluation and management. *Blood* 2010;116:1197-204.
60. Baker KS, Gurney JG, Ness KK, et al. Late effects in survivors of chronic myeloid leukemia treated with hematopoietic cell transplantation: results from the Bone Marrow Transplant Survivor Study. *Blood* 2004;104:1898-906.
61. Akpek G. Kronik graft versus host hastalığı: Yeni tanımlama ve sınıflama kriterleri. *Türk Hematoloji Derneği 9. Mezuniyet Sonrası Eğitim Kurs Kitabı* 2006;54-61.
62. Fimiani M, De Aloe G, Cuccia A. Chronic graft versus host disease and skin. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* 2003;17:512-7.
63. Häusermann P, Walter RB, Halter J, et al. Cutaneous graft-versus-host disease: a guide for the dermatologist. *Dermatology* 2008;216:287-304.
64. Schaffer JV. The changing face of graft-versus-host disease. *Seminars in Cutaneous Medicine and Surgery* 2006;25:190-200.
65. Higman MA, Vogelsang GB. Chronic graft versus host disease. *British Journal of Haematology* 2004;125:435-54.
66. Terzi E, Peksarı Y. Graft versus host hastalığı. *Türkiye Klinikleri Dermatoloji Dergisi* 2001;11:227-36.
67. Sanli H, Ekmekçi P, Arat M, et al. Clinical manifestations of cutaneous graft-versus-host disease after allogeneic haematopoietic cell transplantation: long-term follow-up results in a single Turkish centre. *Acta Dermato-Venereologica* 2004;84:296-301.
68. Goiriz R, Peñas PF, Delgado-Jiménez Y, et al. Cutaneous lichenoid graft-versus-host disease mimicking lupus erythematosus. *Lupus* 2008;17:591-5.
69. Şanlı H, Akay BN, Soydan E, et al. Clinical aspects of sclerodermatous type graft-versus-host disease after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Turkish Journal of Hematology* 2010;27:91-8.
70. Tokura Y, Yagi H, Iwasaki K, et al. Facial erythema and pigmentation as an initial manifestation of chronic graft-versus-host disease. *The Journal of Dermatology* 1994;21:185-8.
71. Baselga E, Drolet BA, Segura AD, et al. Dermatomal lichenoid chronic graft-vs-host disease following varicellazoster infection despite absence of viral genome. *Journal of Cutaneous Pathology* 1996;23:576-81.
72. Sanli H, Anadolu R, Arat M, et al. Dermatomal lichenoid graft-versus-host disease within herpes zoster scars. *International Journal of Dermatology* 2003;42:562-4.

73. Au WY, Yeung CK, Cheung MC, et al. Penile lichen sclerosus after allogeneic stem cell transplantation. *British Journal of Dermatology* 2008;159:470-2.
74. Schaffer JV, McNiff JM, Seropian S, et al. Lichen sclerosus and eosinophilic fasciitis as manifestations of chronic graft-versus-host disease: expanding the sclerodermoid spectrum. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2005;53:591-601.
75. Akay BN, Sanli H, Topcuoglu P, et al. Nailfold capillary abnormalities are prevalent in sclerodermoid graft-versus-host disease and readily detected with dermatoscopy. *British Journal of Dermatology* 2010;162:1076-82.
76. Sanli H, Akay BN, Arat M, et al. Vitiligo after hematopoietic cell transplantation: six cases and review of the literature. *Dermatology* 2008;216:349-54.
77. Dilek I, Demirer T, Ustün C, et al. Acquired ichthyosis associated with chronic graft-versus-host disease following allogeneic peripheral blood stem cell transplantation in a patient with chronic myelogenous leukemia. *Bone Marrow Transplant* 1998;21:1159-61.
78. Sanli H, Ekmekci P, Kusak F, et al. Hyperkeratosis of the nipple associated with chronic graft versus host disease after allogeneic haematopoietic cell transplantation. *Acta Dermato-Venereologica* 2003;83:385-6.
79. Sanli H, Arat M, Oskay T, et al. Evaluation of nail involvement in patients with chronic cutaneous graft versus host disease: a single-center study from Turkey. *International Journal of Dermatology* 2004;43:176-80.
80. Sanli H, Kusak F, Arat M, et al. Simultaneous onset of chronic graft versus host disease and alopecia areata following allogeneic haematopoietic cell transplantation. *Acta Dermato-Venereologica* 2004;84:86-7.
81. Şanlı H, Özdemir E, Arat M, et al. Kronik graft versus host hastalığında gelişen oral likenoid lezyonların klinik özellikleri. *Türkderm* 2004;38:120-3.
82. Filipovich AH, Weisdorf D, Pavletic S, et al. National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: I. Diagnosis and staging working group report. *Biol Blood Marrow Transplant* 2005;11:945-56.
83. Shulman HM, Sullivan KM, Weiden PL, et al. Chronic graft-versus-host syndrome in man. A long-term clinicopathologic study of 20 Seattle patients. *The American Journal of Medicine* 1980;69:204-17.
84. Koca E, Akpek G. Graft versus host hastalığı ve tedavi yöntemleri. *Türkiye Klinikleri Journal of Internal Medical Sciences* 2006;2:23-32.
85. Lönnqvist B, Aschan J, Ljungman P, et al. Long-term cyclosporin therapy may decrease the risk of chronic graft-versus-host disease. *British Journal of Haematology* 1990;74:547-8.
86. Kansu E, Gooley T, Flowers ME, et al. Administration of cyclosporine for 24 months compared with 6 months for prevention of chronic graft-



- versus-host disease: a prospective randomized clinical trial. *Blood* 2001;98:3868-70.
87. Sharp MT, Horn TD. Graft-versus-host disease. In: Fitzpatrick TB, Eisen AZ, Wolff K, Freedberg IM, Austen KF (eds.). *Dermatology in General Medicine*. 7th ed. New York: Mc Graw Hill Inc; 2008. 258-67.
  88. Aractingi S, Chosidow O. Cutaneous graft-versus-host disease. *Archives of dermatology* 1998;134:602-12.
  89. Higman MA, Vogelsang GB. Chronic graft versus host disease. *British Journal of Haematology* 2004;125:435-54.
  90. Browne PV, Weisdorf DJ, DeFor T, et al. Response to thalidomide therapy in refractory chronic graft-versus-host disease. *Bone Marrow Transplant* 2000;26:865-9.
  91. Kapoor N, Pelligrini AE, Copelan EA, et al. Psoralen plus ultraviolet A (PUVA) in the treatment of chronic graft versus host disease: preliminary experience in standard treatment resistant patients. *Seminars in Hematology* 1992;29:108-12.
  92. Ständer H, Schiller M, Schwarz T. UVA1 therapy for sclerodermic graft-versus-host disease of the skin. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2002;46:799-800.
  93. Grundmann-Kollmann M, Behrens S, Gruss C, et al. Chronic sclerodermic graft-versus-host disease refractory to immunosuppressive treatment responds to UVA1 phototherapy. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2000;42:134-6.
  94. Enk CD, Elad S, Vexler A, et al. Chronic graft-versus-host disease treated with UVB phototherapy. *Bone Marrow Transplant* 1998;22:1179-83.
  95. Ilhan O, Arat M, Arslan O, et al. Extracorporeal photoimmunotherapy for the treatment of steroid refractory progressive chronic graft-versus-host disease. *Transfusion and Apheresis Science* 2004;30:185-7.
  96. Carcagnì MR, De Aloe G, D'Ascenzo G, et al. Extracorporeal photopheresis in graft-versus-host disease. *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft* 2008;6:451-7.
  97. Basara N, Blau WI, Römer E, et al. Mycophenolate mofetil for the treatment of acute and chronic GVHD in bone marrow transplant patients. *Bone Marrow Transplant* 1998;22:61-5.
  98. Marcellus DC, Altomonte VL, Farmer ER, et al. Etrretinate therapy for refractory sclerodermatous chronic graftversus-host disease. *Blood* 1999;93:66-70.
  99. Gilman AL, Chan KW, Mogul A, et al. Hydroxychloroquine for the treatment of chronic graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant* 2000;6:327-34.
  100. Voltarelli JC, Ahmed H, Paton EJ, et al. Beneficial effect of intravenous lidocaine in cutaneous chronic graft-versushost disease secondary to donor lymphocyte infusion. *Bone Marrow Transplant* 2001;28:97-9.
  101. Cutler C, Miklos D, Kim HT, et al. Rituximab for steroidrefractory chronic graft-versus-host disease. *Blood* 2006;108:756-62.

102. Bullorsky EO, Shanley CM, Stemmelin GR, et al. Total lymphoid irradiation for treatment of drug resistant chronic GVHD. *Bone Marrow Transplant* 1993;11:75-6.
103. Ferrara JL, Levine JE, Reddy P, Holler E. Graft-versus-host disease. *Lancet* 2009;373:1550–61.
104. Gratwohl A, Brand R, Frassoni F, et al. Cause of death after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation (HSCT) in early leukaemias: an EBMT analysis of lethal infectious complications and changes over calendar time. *Bone Marrow Transplant* 2005;36:757–69.
105. Jagasia M, Arora M, Flowers ME, et al. Risk factors for acute GVHD and survival after hematopoietic cell transplantation. *Blood* 2012;119:296–307.
106. Villarreal CD, Alanis JC, Pérez JC, Candiani JO. Cutaneous graft-versus-host disease after hematopoietic stem cell transplant - a review. *Anais Brasileiros De Dermatologia* 2016;91(3):336-43.
107. Atkinson K, Horowitz MM, Gale RP, et al. Risk factors for chronic graft-versus-host disease after HLA-identical sibling bone marrow transplantation. *Blood* 1990;75(12):2459–64.
108. Arora M, Klein JP, Weisdorf DJ, et al. Chronic GVHD risk score: a Center for International Blood and Marrow Transplant research analysis. *Blood* 2011;117(24):6714-20.
109. Inamoto Y, Storer BE, Petersdorf EW, et al. Incidence, risk factors, and outcomes of sclerosis in patients with chronic graft-versus-host disease. *Blood* 2013; 121: 5098–103.
110. Özkocaman V. Kronik graft versus host hastalığı tedavisi. *Turkiye Klinikleri Hematology - Special Topics* 2017;10(4):228-33.
111. Pirelli L, Perseghin P, Marchetti M, et. al. Extracorporeal photopheresis for the treatment of acute and chronic graft-versus-host disease in adults and children: best practice recommendations from an Italian Society of Hemapheresis and Cell Manipulation (SIdEM) and Italian Group for Bone Marrow Transplantation (GITMO) consensus process. *Transfusion* 2013;53:2340-52.
112. Nelson JC, Negrin RS, Rosmann AG. Treatment of chronic graft-versus-host disease. *Upto Date* 2017.

## TEŞEKKÜR

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakóltesi İç Hastalıkları bölümünde eğitimimi yaparken, tezimi yazmamda öncülük eden ve her konuda yardımcı olan hocam Doç. Dr. Vildan Özkocaman'a, İç Hastalıkları Anabilim Dalı başkanımız olan Prof. Dr. Fahir Özkalemkaş hocama, diğer öğretim üyesi hocalarımıza bana her konuda yardımcı oldukları, sabır gösterdikleri ve eğitimim için her zaman yanımda oldukları için çok teşekkür ederim. Birlikte çalıştığım asistan arkadaşlarım, hemşirelerimiz ve bütün personel arkadaşlarıma, ağabeylerime, ablalarıma bana yardımcı ve destek oldukları için çok teşekkür ederim. Bütün eğitim hayatım boyunca beni destekleyen, maddi ve manevi yardımlarını esirgemeyen babam Ergün Doğan'a, annem Hanife Doğan'a, abim Recep Doğan'a, abimin eři ve ablam Miray Sipahi Doğan'a, dedem Recep Doğan'a, zorlu asistanlık sürecimde, yanımda olan hayat arkadaşım Enver İpek'e çok teşekkür ederim.

## ÖZGEÇMİŞ

02 Ocak 1990 tarihinde Yalova'da doğdum. 1996-1999 yılları arasında Yalova Gaziosmanpaşa İlköğretim Okulu ve 1999-2004 yılları arasında Yalova 75. Yıl Mehmet Akif Ersoy İlköğretim Okulunda ilköğretim eğitimimi tamamladım. 2004-2008 yılları arasında Yalova Termal Fen Lisesinde lise eğitimimi tamamladım. 2008-2014 yılları arasında Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesinde tıp eğitimimi aldım. Mezuniyet sonrasında Sakarya Pamukova Devlet Hastanesi Acil Servisinde 3 ay mecburi hizmet yaptım. 2014 Sonbahar dönemi Tıpta Uzmanlık Sınavı ile Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları bölümünü kazandım ve bu bölümde araştırma görevlisi doktor olarak uzmanlık eğitimime devam etmekteyim.