

# Stem Hücre Naklinden Sonra Görülen Graft-versus-Host Hastalığı

Emin KANSU

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi ve Onkoloji Enstitüsü, Hematopoietik Stem Hücre Transplantasyonu Ünitesi

## I. GİRİŞ VE TANIMLAR

Başarılı bir allojenik stem hücre transplantasyonu sonrasında alıcıda (hastada) donör (verici) - kaynaklı hücreler lenfohematopoietik hücreleri ve hematopoezi başlatırlar. Hematopoietik stem hücre nakli sonrası hastada engraftment olduktan sonra donör-kaynaklı hematopoezin yeniden başlaması başarılı bir transplantasyon olarak kabul edilir. Böbrek nakli başta olmak üzere diğer solid organ nakillerinde ise bu biyolojik sürecin tersine immün sistem hücreleri vücuttaki yerleşim yerlerinde canlılıklarını devam ettirmekte ve yalnızca nakil sonrasında verilen immünosupresif tedavi etkisi altında sayısal ve fonksiyonel değişiklikler göstermektedirler.

Stem hücre naklinin başarıyla gerçekleşmesi donör ile alıcı hücreleri arasında gelişen biyolojik bir süreçtir. Bu süreçte allojeneik donörden alınarak hastaya (alıcıya) verilen hücreler engraftment'dan bir süre sonra hücresele immün cevabın hakim olduğu klinik tablonun gelişimine neden olurlar. Transplant-sonrası erken evrede gelişen ve akut graft-versus-host hastalığı (GVHH) olarak tanımlanan bu klinik tabloda hastada öncelikle deri, karaciğer ve gastro-intestinal sistem bulguları izlenir.

Graft-versus-Host Hastalığı (GVHH), sağlıklı donörden alınan immunokompetan lenfohematopoietik hücrelerin doku grubu antijenleri yönünden uygunluk gösteren alıcıda minör antijenler ve diğer bilinmeyen antijenlere karşı immünolojik uyumsuzluk sonucu gelişen bir klinik tablodur.

Allojeneik stem hücre naklinden sonra gelişen GVHH, klinikte bulguların belirme zamanı, özellikleri ve seyri ile iki ayrı türde görülmektedir :

1. Akut Graft-versus-Host Hastalığı (aGVHH)
  2. Kronik Graft-versus-Host Hastalığı (kGVHH)
- Bu yazıda her iki GVHH'ı ayrı başlıklar altında tartışılacaktır.

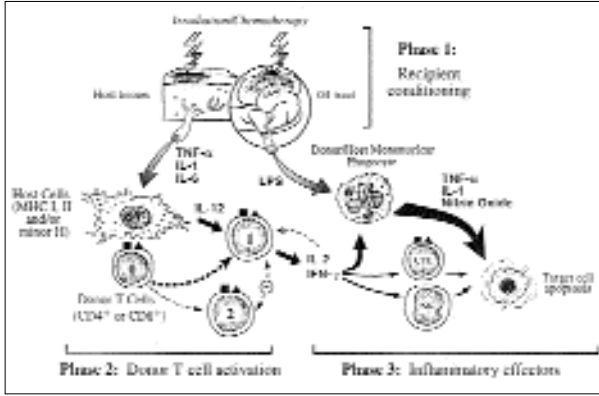
## II. AKUT GRAFT-VERSUS-HOST HASTALIĞI

- a. Etyoloji ve Fizyopatoloji
- b. Görülme Sıklığı ve Risk Faktörleri
- c. Klinik Bulgular
- d. Klinik Derecelendirme (Grading)
- e. Histopatolojik Bulgular
- f. Profilaktik Tedavi Yaklaşımları
- g. Tedavi

### a. Etyoloji ve Fizyopatoloji

Akut GVHH'da sağlıklı donör T-hücreleri, alıcı (hasta)'nın antijenlerini "Yabancı" olarak tanımakta, alıcının hücre ve dokularına karşı hücresele bir immün cevap başlatmaktadır. Stem hücre nakli yapıldıktan ortalama 10 ila 15 gün sonra donör-kaynaklı lenfohematopoezin yeniden başlamasını takiben dolaşıma yeni giren donör-kaynaklı T-lenfositleri, alıcının hücrelerini ve yüzey antijenlerini "yabancı" olarak tanıyarak antijen-presentasyonu, T-hücre aktivasyonu ve T-hücre proliferasyonu evrelerinden sonra alıcı (hasta)'nın antijenlerine karşı "duyarlı=sensitized" hale gelmektedir.

Bu immünolojik sürece "T-Hücre Uyarımının Afferent Fazı" denilmektedir ve T-hücreleri hemen ardından "yabancı" olarak nitelendirdikleri alıcı hücrelerine karşı "Efferent Fazı" başlatmaktadırlar (Şekil 1). Efferent Faz'da T-Lenfositleri, sitokin salınımı, sitotoksik T-hücreleri (CTL) ve Natural Killer (NK) hücreleri sürece katılmaktadır. Akut GVHH gelişimi için gereken temel öğeler şu şekilde



Şekil 1. GVHH'nın Fizyopatolojisinde Rol Oynayan Evrelerin Şematik Görünümü (Kaynak no. 3'den alınmıştır).

sıralanabilir :

- İmmünolojik Yönden Sağlıklı Donör T-Hücreleri,
- Donör ve Alıcı arasında Doku Antijen Uygun-suzluğu, ve
- Alıcının Donör Lenfositleri Red Edememesi Durumu.

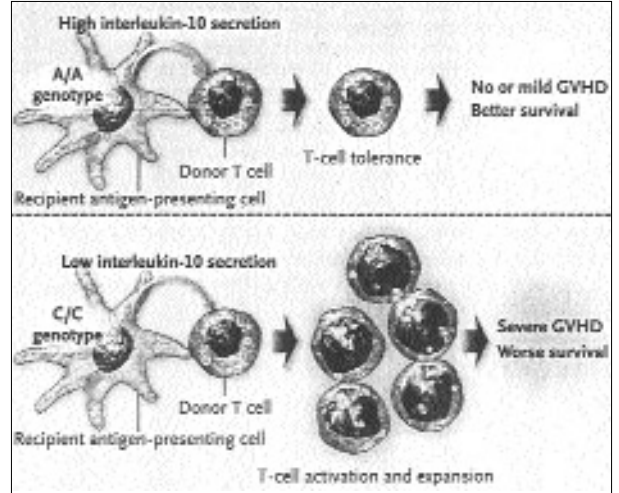
Akut GVHH'nın gelişimi oldukça karmaşık bir seri biyolojik olayın sonucu ortaya çıkan bir süreçtir. Ferrara ve ark.'nın yaptıkları araştırmalar Akut GVHH'nın 3 Evrede incelenmesi gerektiğini göstermektedir.

### Evre-1: Stem Hücre Transplantasyonu Öncesi Uygulanan Hazırlama Rejimlerinin Etkileri ve Antijen Takdimi

Stem hücrelerin hastaya infüzyonundan önce hastaya uygulanan yüksek-doz kemoterapi rejimleri, infeksiyonlar ve primer hastalığın etkileri sonucunda hastanın dokularında değişik derecelerde hasar oluşur. Özellikle yüksek-doz kemoterapi hastanın (alıcının) Antijen-Prezente-Edici Hücrelerini (APC) aktive ederek infüze edilen suspansiyon içindeki donör T-lenfositlerinin bölgeye gelmelerini kolaylaştırır. Total vücut ışınlaması (TBI), alıcı dokularına etkileyerek, TNF-alfa (TNF-alfa) ve interlökin-1 (IL-1) gibi sitokinlerin artımına, gastrointestinal epitel ve endotel hasarına neden olur. Allojenik stem hücre nakli sonrasında Graft-versus-host hastalığının ortaya çıkması da yan etki olarak Lipopolisakkarid (LPS)'in sistemik dolaşıma geçmesine ve IL-1, IL-8, TNF-alfa ve IL-6 gibi İnflamatuvar Sitokinlerin dolaşımda daha fazla artımına neden olur (Şekil 1).

### Evre-2: Donör T-Hücre Aktivasyonu ve Sitokin Salınımı

Donör T-hücrelerinin aktivasyonu akut



Şekil 2. Stem Hücre Nakli Alıcılarında Graft-versus Host Hastalığı Riskine İnterlökin-10 Genotiplerinin Olumlu ve Olumsuz Etkileri (Kaynak no. 5'den alınmıştır)

GVHH'nın ikinci evresinde ortaya çıkar. Alıcı'da bulunan APC'ler donör T-hücrelerinin uyarımı için gerekli ve yeterlidir. MHC'deki Sınıf-I antijenlerindeki farklılıklar, CD8<sup>+</sup> T-Hücrelerini ve MHC Sınıf-II antijenlerindeki antijen farklılıkları ise CD4<sup>+</sup> T-Hücrelerini uyarır. HLA-identikal stem hücre nakli sonrası GVHH, minör doku uygunluk-antijenleri'nin uyarımı sonucu ortaya çıkar. Fare sistemlerinde bugüne kadar 50 ayrı türde minör doku-uygunluk (Minor Histocompatibility Antigens "miHAg") genetik lokusları gösterilmiştir. İnsanda gösterilen Minör Doku Grubu Antijenleri (miHAg:HA-1,2,3,4,5)'nin çoğu Y-Kromozomunda bulunmaktadır. MiHAg'lerin hematopoietik sistem hücreleri üzerinde olması GVL reaktivitesi için potansiyel hedef antijenler olarak görülmelerini sağlamaktadır.

En kuvvetli APC görevi yapan dendritik hücreler (DC), nakil önce ve sonrasında olaylar sırasında aktive olurlar, immün cevabı uyarırlar ve T-hücrelerine multipl aktivasyon sinyalleri iletirler. Naive T-hücreleri sonuçta Th1 (IL2, IFN-gama) ve Th2 sitokinleri (IL-4, IL-5, IL-10 ve IL-13) salarlar, ve optimal aktivasyon durumuna geçerler.

Aralık 2003'de Fred Hutchinson Kanser Merkezi'nden yayınlanan bir çalışmada Lin ve arkadaşları 993 transplant alıcısı ve onların HLA-identikal kardeş donörlerinde IL-1 beta, IL-Reseptör Antagonisti, IL-6, IL-10 ve TNF-alfa genlerinde tek-nukleotid polimorfizminin (SNP) analizini yapmışlardır. Bu çalışmada yalnızca IL-10 geninin promotor bölgesinde IL10-592A allelinde (A/A genotipinde) homozigot olanların (APC hücrelerinden yüksek IL-10 sekresyonu yaparak) stem hücre naklinden

**TABLO 1. Akut GVHH Görülme Sıklığını Etkileyen Faktörler**

Faktör	Az Görülmesini Etkileyen Faktör
HLA-Uygunluğu	Matched-Sibling Donör
Yaş	Çocukluk dönemi
Donör	Aynı Cinsiyet ve Doğum yapmamış
Bayan	
Hastalık Tanısı	Aplastik Anemi
Hastalığın Evresi	Erken dönem veya ilk remisyon gibi
Radyasyon Dozu	< 12 Gy'den daha az düşük doz
Melotreksal Dozu	
Çevresel Faktörler	Laminar Flow Odaları (yalnızca Applastik Anemi için geçerlidir)
Genetik (HLA) Uygunluk	

sonra GVHH geliştirme risklerinin çok düşük ve yaşam oranlarının çok iyi oldukları gösterilmiştir. Buna karşın bu bölgede heterozigot (A/C) veya C-C haplotipi taşıyanlarda ağır grade III – IV akut GVHH görülme riskinin çok yüksek olduğu bildirilmiştir.

Böylece ilk kez IL-10 geni promoter bölgesindeki allel'in GVHH yönünden koruyucu olduğu gösterilmiştir. Bu yeni bulgular, stem hücre nakli öncesinde hastalarda IL-10 genotipini tayin etmenin klinik yönden önemini ortaya koyacaktır (Şekil 2).

### **Evre-3 : Hücresel ve İnflamatuvar Etkileşimle İlgili Hücre Aktivasyonları**

Bu evrede akut GVHH'in organlardaki etkilerini ve patolojik süreçleri ortaya çıkaran hücreler ve patolojik süreçleri ortaya çıkaran hücreler immünolojik olaylar gelişir. Gama-IFN ile tetiklenen mononükleer fagositler TNF-alfa ve IL-1 sentezleyerek ortama salırlar. Hazırlayıcı rejimler sonrası zedelenen intestinal mukozadan dışarı kaçan Endotoksin=Lipopolisakkarid (LPS) bağırsaktaki lenfositleri ve makrofajları stimüle eder.

Bu son evrede çok değişik sayıda sitotoksik efektör mekanizmalar hedef dokularda zedelenme ve patolojilerinin oluşmasına neden olur. İnflamatuvar sitokinlerin salınımı, alıcıya karşı özgül CTL-aktivitesinin harekete geçmesi, NK-hücrelerinin aktivasyonu ve nitrik oksit'in açığa çıkması akut GVHH'nın efektör fazının sitolitik ve zararlı etkilerini belirlemede önemli rol oynar. CTL ve NK-hücreleri Fas/Fas-ligand ve perforin/granzyme yollarını kullanarak hedef hücrelere litik etkide bulunurlar.

Düzeyleri giderek artan inflamatuvar sitokinler de hedef organ zedelenmesi ve lokal doku hasarının artmasına katkıda bulunurlar. Mononükleer hücrelerden salınan TNF-alfa, IL-1 ve Nitrik Oksit (NO) GVHH'da deri ve bağırsak epitel hücrelerinin

hasarına ve apoptozise neden olurlar.

### **b. Görülme Sıklığı**

Klinik yönden önemli ve ciddi akut GVHH, HLA grupları donör ile alıcı arasında tam uyumlu allojenik hematopoietik stem hücre nakillerinden sonra hastaların %30 ila %50'sinde izlenir.

Allojenik stem hücre naklinden sonra aGVHH'nın görülme sıklığı birçok faktöre bağlı olarak değişkenlik gösterir. Bu değişkenlerin önemli olanları Tablo 1'de kısaca özetlenmiştir.

### **c. Klinik Bulgular**

Akut GVHH'nın en sık rastlanan ve klinik triad olarak bilinen bulguları; deride eritematöz döküntü (rash), sarılıkla karakterize hepatit ve gastroenterit (karın ağrısı ve ishal)'dir. Bu semptomlar tek başına ortaya çıkabileceği gibi üçü birlikte ve aynı anda klinik tabloyu başlatabilir.

#### **(i). Deri ve Mukoza Bulguları**

Akut GVHH'da sıklıkla nötrofillerin engraftment'ını takiben ilk ortaya çıkan klinik bulgu makülopapüler rash'dır. Erken evrede beliren kaşıntılı kırmızı renkli deri lezyonları, boyun, omuzlar, avuç içleri ve ayak tabanlarında görülür. Hastalık ilerledikçe eritemli rash giderek göğüse, sırtta ve karın bölgesine, bazen ileri evrelerde tüm vücut bölgesine yayılabilir. Ağır seyirli akut GVHH hastalarında üçüncü derece yanıklarda izlenen deri lezyonlarına benzer bülloz lezyonlarla karakterize epidermal nekroliz görülebilir. Deri bulgularının yanı sıra bazen burunda tıkanıklık ve hapsirme, mukozal semptomların ilk belirtisi olabilir. Ayrıca, akut GVHH'li hastalarda konjunktivit'e sık rastlanır.

Stem hücre transplantasyonu yapılan hastalarda deride eritematöz rash'ın belirmesi halinde antibiyotikler başta olmak üzere ilaç toksisitesi ve hazırlayıcı rejim'in yan etkileri gibi olasılıkların da ayırıcı tanıda düşünülmesi gerekir.

#### **(ii). Karaciğer Bulguları**

Akut GVHH'da deri'den sonra ikinci sıklıkta tutulan organ karaciğerdir. Karaciğer tutulumunun ilk ve en sık görülen belirtisi serumda direkt bilirubin, alkalen fosfataz düzeylerinde ve daha az miktarlarda transaminazlarda artımdır. Akut GVHH'nın karaciğer'i tutması sonucu ortaya çıkan hiperbilirubineminin ayırıcı tanısında karaciğerin veno-okluzif hastalığı (VOD), hiperalbuminasyonun yan etkisi, nodüler rejeneratif hiperplazi, enfeksiyonlar (sitomegalovirüs, herpes ve simplex Hepatit-B) ve ilaç toksisitesi (siklosporin veya metotre-

TABLO 2. Akut GVHH'nin derecelendirme (Grading) sistemi

Organların Klinik Derecelendirme (Grading) Sistemi				
Organ	Grade	Tanım		
Deri	+ 1	Vücut yüzeyinin < 25% 'inde makülo-papüler erüpsiyon		
	+ 2	Vücut yüzeyinin %25-%50' sinden fazla makülo-papüler rash		
	+ 3	Yaygın eritematemi		
	+ 4	Yaygın eritematemi, bülöz lezyonlar ve sıklıkla deskuamasyon		
Karaciğer	+ 1	Bilirubin düzeyi: 2.0-3.0 mg/dl		
	+ 2	Bilirubin düzeyi: 3.1-6.0 mg/dl		
	+ 3	Bilirubin düzeyi: 6.1-15 mg/dl		
	+ 4	Bilirubin düzeyi: 15 mg/dl'den fazla		
Bağırsak	+ 1	Diare > 30 ml/kg veya > 500 ml/gün		
	+ 2	Diare > 60 ml/kg veya > 1000 ml/gün		
	+ 3	Diare > 90 ml/kg veya > 1500 ml/gün		
	+ 4	Diare > 90 ml/kg veya 2000 ml/gün veya şiddetli kanı ağrısı veya ileus varlığı		
Hastaya Verilecek Toplam Grade Hesaplanması				
GRADE	Deri	Karaciğer	Bağırsak	ECOG Performans Skoru
I	+1 - +2	0	0	0
II	+1 - +3	+1 ve/veya	+1	0 - 1
III	+2 - +3	+2 - +3 ve/veya	+2 - +3	2 - 3
IV	+2 - +4	+2 - +4 ve/veya	+2 - +4	3 - 4

zat) akla gelmelidir. Bu durumlarda akut GVHH'nın kesin tanısını koyabilmek için karaciğer biyopsisinin yapılması gerekli iken hastaların çoğunda trombositopeni, koagülopatiler veya batında asit'in varlığı karaciğer biyopsisinin riskini arttırmaktadır. Bazı BMT deneyimli merkezlerde transjugüler yaklaşım ile karaciğer biyopsisi yapılabilmektedir. Hastalara tanı konulmasında karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma ile birlikte karaciğer-dışı (deri gibi) bir doku biyopsisinde GVHH histopatolojisinin rapor edilmesi akut hepatik GVHH tanısını koydurabilir.

### (iii).Gastro İntestinal Sistem Bulguları

Akut GVHH'nın deri-mukoza ve karaciğer'den sonra etkilediği üçüncü sistem gastrointestinal organlar ve özellikle bağırsaklardır. İlk dönemde hastada kramp şeklinde karın ağrısı ve ishal ortaya çıkar. Diare miktarları giderek artabilir, günde 6-8 litreye varabildiği gibi bazen kanlı bir görünüm de alabilir. Hastada ağır diare sonucunda elektrolit kaybı görülür ve infeksiyonlar için bağırsak mukozasının bariyer görevi ortadan kalkmakta ve bazı

hastalarda ileus görülebilmektedir. Akut GVHH'nın üst gastro-intestinal sistemi tuttuğu durumlarda hastalarda iştahsızlık, hazımsızlık, gıda intoleransı, bulantı ve kusma ortaya çıkmaktadır.

Kramp şeklinde karın ağrısı ve diyare ile başvuran hastalarda ayırıcı tanıda antibiyotikler, değişik tür ilaçlar ve infeksiyöz ajanların da düşünülmesi gerekir.

### (iv). Hemato- Lenfoid Sistem

Akut GVHH sürecinde timus fonksiyonlarında gerileme, timik involüsyon, lenf bezlerinde küçülme, CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> hücre oranlarının ters dönmesi, hipogamaglobulinemi, anerji ve aşılmalara karşı immün cevabın yokluğu izlenebilir. Ayrıca, akut GVHH ile tedavide kullanılan immünosupresif ajanların dozları klinik tabloyu anlamamıza yardımcı olur. Hastalarda trombositopeninin belirlenmesi ve devamı akut GVHH'nın tedavisini zorlaştırır.

### d. Klinik Derecelendirme (Grading)

Akut GVHH'da Tablo 2'de deri, karaciğer ve ba-

**TABLO 3.** Akut GVHH profilaksisinde siklosporin ve metotrexatı (MTX) kombinasyonu

Gün	Siklosporin dozu	MTX dozu
?	5.0 mg/kg I.V	
+1	Aynı doz	15 mg /m <sup>2</sup> I.V. tek doz
+3	Aynı doz	10 mg /m <sup>2</sup> I.V. tek doz
+4	3.0 mg/kg I.V	-
+6	Aynı doz	10 mg /m <sup>2</sup> I.V. tek doz
+11	Aynı doz	10 mg /m <sup>2</sup> I.V. tek doz
+15	2.75 mg /kg I.V	
+36	10 mg /kg/gün PO	
+84	8 mg /kg/gün PO	
+98	6 mg /kg/gün PO	
+120	4 mg /kg/gün PO	
+180	ilaç kusuluyor	

ğırsaklarda izlenen klinik bulguların derecelendirilmesi (Grading)'nin prognoza etkisi, önemi ve skorlama sistemlerinin iyi tutulması erken dönemde yapılmalıdır. Ayrıca Tablo'nun alt kısmında derecelendirmeye göre hastaya verilecek total skor'un nasıl hesaplanması gerektiği belirtilmiştir. Grade II ile Grade III-IV akut GVHH geliştiren hastalarda mortalite riski daha yüksektir.

#### e. Akut GVHH'da Histopatolojik Bulgular

Akut GVHH'da temel histopatolojik bulgular arasında derideki bazal hücre, deride (bazal hücre tabakasında), karaciğerin bilier kanallarında ve gastrointestinal sistem intestinal kriplerdeki epitel hücrelerinin nekrozu sayılabilir.

Özellikle deride vakuoler dejenerasyon, lenfosit infiltrasyonu, diskeratotik keratinositler, apoptozis sonucu bazal hücre ölümü, akantoliz ve dermal-epidermal ayırım sınırında epidermoliz görülür. Akut GVHH'da tanımlanan bu histopatolojik bulgular patognomonik değildir. Hastalara stem hücre nakli öncesi verilen "Hazırlama Rejimleri"de biyopsilerde aynı histolojik bulguları verebilmektedir. Karaciğerde kolestatik sarılığa yol açan bulgular ve safra kanallıklarında yaygın epitel nekrozu, duktüler lümenlerde daralma ve bazen de kolanjioller proliferasyon görülür.

#### f. Akut GVHH Profilaksisi

##### a. Farmakolojik Profilaksi

Hematopoietik stem hücre nakli sonrasında sağlıklı allograft'ın yerleşimini sağlamak, alıcı (hasta) tarafından kabulünü kolaylaştırmak ve GVHH'ın gelişimini önlemek amacıyla geçici bir süre immünosupresyon uygulamak gerekmektedir. GVHH'ının gelişimini önlemek amacıyla planlanan

profilaksiye allojenik stem hücrelerin alıcıya infüzyonundan önce başlanılmalı ve post-transplant dönemde yaklaşık 6 ay kadar devam edilmelidir. Profilakside temelde siklosporin-A(CsA)'nın içinde olduğu bir kombinasyonun seçilmelidir :

Bu seçenekler arasında;

a. Siklosporin + Methotrexate, veya

b. Siklosporin + Prednisone, veya

c. Siklosporin + Methotrexate + Prednisone, olabilir.

Bu 3 rejim arasında Seattle'daki Fred Hutchinson Kanser Araştırma Merkezi'nde geliştirilen "Siklosporin+Methotrexate" kombinasyonu BMT merkezlerinde en çok tercih edilen profilaksi yaklaşımıdır. Yaygın kullanılan profilaksi şeması Tablo 3'de özetlenmiştir.

##### b. Farmakolojik-Olmayan Ajanlarda Profilaksi Yaklaşımları

Bu tür profilakside donör allojenik hücre suspansiyonundan T-lenfositlerinin selektif veya selektif-olmayan ex-vivo yöntemler kullanılarak deplesyonu sıklıkla uygulanan yaklaşımlardır.

(i) Selektif T-Hücre Deplesyonunda anti-CD8 MoAb aracılığı ile CD8<sup>+</sup> T-lenfositleri inokulum'dan uzaklaştırabilmektedir. Bu antikör ile Graft-versus-Lösemi (GVL) etkisi devam etmesine rağmen, hastalarda akut GVHH görülme sıklığında bir azalma olmamıştır.

Diğer bir selektif yaklaşımda anti-CD 6 MoAb ile denenmiş ve düşük graft yetmezliği gözlenmesi yanısıra düşük oranlarda akut GVHH izlenmiştir.

(ii) Selektif-Olmayan T-Hücre Deplesyonu sağlamak amacıyla anti-T hücre, anti-CD2, anti-CD3 ve anti-CD5 ve Campath-1 monoklonal antikörleri kullanmıştır. Bu teknikler ile donör hücre suspansiyonlarında T-Lenfositlerin sayıları 1.5 ila 4 log oranında azalmasına karşın graft-yetmezliği ve rölaps insidansında artım izlenmiştir. Bu nedenle T-hücre deplesyonu yapılan hasta gruplarında hastaliksiz yaşam sürelerinde olumlu bir düzelme görülmüştür.

##### g. Akut GVHH'de Tedavi Prensipleri

Akut GVHH'ın tedavisi stem hücre transplant merkezlerinin en önemli sorunlarından bir tanesidir. Tedavide aynen profilakside olduğu gibi kortikosteroidler, siklosporin ve ATG kullanılabilir. Akut GVHH'nın tedavisinde kortikosteroidler öncelikle tercih edilen ilaç grubudur. Bazı transplant merkezleri özellikle deri bulguları önde olan hastalara düşük dozda steroid (1-2 mg/kg) başlamakta tercih etmektedirler. Yüksek doz steroid

(1015 mg/kg) tedavisi sistemik tutulumu ve/veya çok ağır deri tutulumu olan hastalarda kullanılmaktadır. Tercih edilen Methylprednisolone dozu 2-2.5 mg/kg/gün gibi düşük dozlarda olmaktadır. Yüksek dozda steroid tedavisi sırasında fırsatçı enfeksiyonların görülme insidansı arttığı için profilaktik antibiyotik, anti-viral ve antifungal tedavi uygulaması tercih edilmektedir.

Yapılan randomize-karşılaştırmalı klinik çalışmalarda düşük-doz (2mg/kg/gün) ile yüksek-doz (10 mg/kg/gün) Metilprednisolone uygulaması sonrasında klinik yanıt, Grade III ve IV'e geçiş ile yaşam oranları arasında bir fark gözlenmemiştir.

Ancak, ilk tedaviye alınan ağır derecede akut GVHH'li hastaların %50'den azı uzun süreli ve kalıcı iyileşme gösterirler. Steroide-dirençli akut GVHH'ın tedavisi oldukça zordur, yüksek morbiditesi ve mortalitesi vardır. Steroide yanıt vermeyen hastalara ATG verilmesi uygun olur. Bazı çalışmalarda, ATG'nin siklosporin ve metilprednisolon'a üstünlüğü gösterilememiştir. Siklosporin'e çok benzer etki mekanizmasına sahip olan FK506'nın akut GVHH tedavisinde etkinliği vardır. Steroide refrakter akut GVHH'de FK-506'ya cevap oranı %10 ila %20 arasındadır.

Mycophenolate Mofetil (MMF) profilaktik amaçla kullanıldığı zaman akut GVHH insidansını ve steroid kullanımını azaltmaktadır. Akut GVHH'in tedavisi için kontrol gruba kıyasla (%43) MMF verilenlerde %71 oranında bir-grade düzelme izlenmiştir. MMF verilen akut GVHH'li hastalarda prednisolon dozunda azaltmaya gidilmesi sonucunda morbidite de azalma izlenmiştir.

Steroide-refrakter GVHH'da Anti-lenfosit monoklonal antikor tedavileri ile değişik remisyon oranları elde edilmiştir. Bunlar arasında CD3+ T-lenfositlerini bloke etmek amacıyla kullanılan anti-CD3 (OKT3) monoklonal antikoru, IL-1 Reseptör Antikoru, TNF-alfa Antikoru ve IL-2 Reseptör Antikoru sayılabilir. Akut GVHH'nın özellikle Grade II ve üzerinde olan hastaların tedavisinde çok hızla karar verilmeli ve agresif bir tedavi yaklaşımı planlanmalıdır. Akut GVHH'dan sonra tedaviye cevap veren ve sağ kalan hastaların hemen hepsinde kronik GVHH gelişir. Akut GVHH'nın tedavisinde kullanılan ilaçlar ve dozları tablo 4'de özetlenmiştir.

### III. KRONİK GRAFT-VERSUS- HOST HASTALIĞI

Kronik graft-versus-host hastalığı (kGVHH) allojenik stem hücre nakli sonrasında en sık görülen komplikasyondur. Akut GVHH'nın önlenmesi konusunda önemli gelişmeler olmasına rağmen ben-

TABLO 4. Akut GVHH tedavi seçenekleri

#### I. İlk Seçenek: Steroidler

- a. Düşük - Doz: Methylprednisolone (oral veya I.V.) 1-2 mg/kg/gün  
b. Yüksek - Doz: Methylprednisolone (I.V.)  
1.0 gm/m<sup>2</sup>/gün x 3 gün  
0.5 gm/m<sup>2</sup>/gün x 3 gün  
0.25 gm/m<sup>2</sup>/gün x 3 gün  
100 mg/gün 10 ---> 20 ila 30 gün süreyle azaltarak kesilebilir.

#### II. Steroide - Cevapsız GVHH'da seçenekler

- a. ATG: 10 mg/kg/gün I.V. , 6-12 st. infüzyon şeklinde, ve 7-10 gün süreyle  
b. MMF (Cellcept ®): 2 mg/gün (I.V.), (20 mg/kg/gün), 15-30 gün süreyle  
c. Tacrolimus (FK 506, Prograf®)  
d. Anti-CD3 F (ab)2: 1.0 mg/m<sup>2</sup>/gün x 7 gün süreyle  
e. Anti-CD52 (Alcmtuzumab)

zer yönde olumlu yaklaşımlar henüz kGVHH'de başarıyla uygulanabilir duruma gelememiştir. Özellikle son yıllarda yaşlı hastalarda daha kolaylıkla transplantasyon yapılabilmesi ve akraba-dışı donörlerden nakillerin gerçekleşmesi kGVHH görülme sıklığının artmasına yol açmıştır.

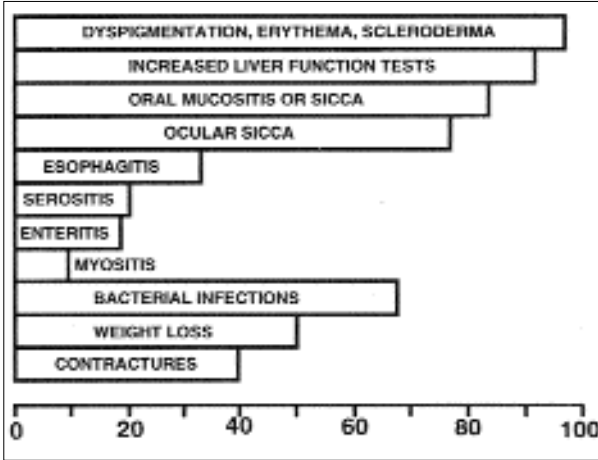
Kronik graft-versus-host hastalığı immüno-kompetan donör lenfositlerinin nakil sonrasında alıcı (hasta=host) dokularındaki değişik antijenleri "yabancı" tanınması sonrası gelişen uzun süreli immünolojik bir süreçtir. İmmün sistem hücrelerinin başlattığı bu olay sonucunda sistemik lupus eritematozus, Sjögren sendromu, romatoid artrit ve primer bilier siroz gibi otoimmün hastalıklardaki görünümlere çok benzer bir klinik-patolojik tablo gelişir. Hastalığın erken dönemlerinde dermal ve gastrointestinal bulgular akut GVHH'ye benzerlik gösterir.

Kronik GVHH allojenik stem hücre naklinden 80 ila 100 gün (ortalama 3 ay) sonra ortaya çıkmakta, vücutta lokalize (limited) veya yaygın (extensive) şekillerde klinik bulgular verebilmektedir.

### Organ Tutulumu ve Klinik Bulgular

#### Deri

Deride eritem, kuruluk, kaşıntı, pigmentasyon, plaklar, ihtiyosis-eksfolyasyon, ürtiker ve makulopapüler eritem (rash) ortaya çıkabilir. Bazı hastalarda morphea ve nadiren deride nodüller görülebilir. Deri bulguları, ileri dönemlerde skleroderma, eklem hareketlerinde kısıtlılık ve eklem kontraktürlerine yol açabilir. Deri biyopsisi yapılsa kGVHH için karakteristik bulgular içerir.



Şekil 3. Yaygın Kronik GVHH'nin Klinik Bulgularının Sıklığı (Kaynak no. 9'dan alınmıştır).

### Tırnaklar ve Saçlı Deri

Tırnaklarda distrofik değişiklikler, kırılma, onkolizis ve onichodistrofi izlenebilir. Saçlı deride kısmi veya tam alopesi ile saçlarda erken beyazlaşma olabilir.

### Ağız ve Oral Mukoza

Allojenik stem hücre naklinden 80 ila 100 gün sonra ortaya çıkan ağızda ağrı veya kuruluk kGVHH gelişimini akla getirmelidir. Oral kavitenin cGVHH ile tutulumunda ağızda kuruluk, yanma, mukozit, mukozada çizgiler, atrofi, eritem, lichenoid değişiklikler ve ülserler ile jinjivit ortaya çıkabilir. Özellikle mukozal atrofi, pigmenter ve lichenoid değişiklikler kGVHH için tanısal nitelik taşırlar. Dudak biyopsisinde (alt dudak iç yüzünden) tanısal bulgulara rastlanır.

### Göz Bulguları

Gözde gelişen "oküler sicca sendromu" sonucunda kuruluk, yanma, bulanık görme, kaşıntılı (adeta göze kum atılmış hissi) göz (gritty eyes), fotokobi ve gözde ağrı görülebilir. Schirmer testi ile her iki gözde 5 dakikada 5mm'den daha az ıslanma görülür ve göz kuruluğunu destekler. Göz kapaklarında minimal ödem ve eritem gelişebilir.

### Vulva ve Vajina

Vajinal kuruluk, dispareunia, striktür oluşumu, stenoz, vajinal atrofi, mukozada eritem ve lichenoid değişiklikler olabilir. Vulva ve vajinada kGVHH'ye ve over yetmezliğine sekonder bulgular da ortaya çıkabilir. Tanıyı doğrulamak için biyopsi gerekebilir.

### Karaciğer

kGVHH geliştiği durumlarda karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma ve kolestatik bulgular ortaya çıkmaktadır. Genellikle alkalen fosfataz normal değerlerin 3 katından fazla olabilir ve serum bilirubini 2.5 mg/dl'nin üzerinde görülebilir. Hastanın diğer organlarında kGVHH bulgusu yoksa, tanı amacıyla karaciğer biyopsisi yapılması uygun olur.

### Akciğerler

Kronik GVHH geliştiren hastalarda obstruktif akciğer hastalığı ortaya çıkabilir. Hastanın önceki bazal değerlerine kıyasla FEV1 / FVC değerlerinin %70'in altına indiği veya FEV1 değerleri beklenen (predicted) in %80'inden daha az olduğu veya FEV1 / FVC'nin %15'den fazla azalma göstermesi obstruktif bir süreci ve özellikle bronchiolitis obliterans tanısını düşündürmelidir. Bu nedenle hastalara yüksek-resolüsyonlu CAT-scan uygulanmalı ve "hava-hapsi" (air trapping) varlığı gösterilmelidir. Solunum problemleri olan kGVHH hastalarında bronko-alveolar lavaj yapılmalı, elde edilen materyalde kültürlerin ve bütün mikrobiyolojik testlerin negatif olduğu gösterilmelidir. Diğer organlarda kronik GVHH bulgusu olmayan hastalara da transbronşiyal biyopsi yapılarak bronchiolitis obliterans tanısı doğrulanmalıdır.

### Gastrointestinal Sistem

Hastalarda disfaji, odynofaji, radyolojik olarak esofagus stenozu ve nadiren ösefagusta dismotilite izlenebilir. Ayrıca iştahsızlık, bulantı-kusma, kilo kaybı ve ishal başlangıç semptomları olabilir. Endoskopik biyopsi ile kronik GVHH tanısı için yeterli bulgular elde edilebilir. Allojeneik transplantasyon yapılan hastalarda hiçbir nedene bağlanamayan ve vücut ağırlığının %15'inden fazla kilo kaybı izlenirse extensive-kronik GVHH tanısı için yeterli bulgular elde edilebilir. Allojeneik transplantasyon yapılan hastalarda hiçbir nedene bağlanamayan ve vücut ağırlığının %15'inden fazla kilo kaybı izlenirse yaygın (extensive) kronik GVHH tanısı akla gelmelidir. Hastaların önemli bir kısmında malabsorpsiyon gelişmektedir.

### Kas-İskelet Sistemi

Hastaların önemli bir kısmında genelde büyük eklemlerde tutar ve daha az oranda küçük eklemlerde eklem ağrıları görülür. Skleroderma ve fasiyet nedeniyle eklemlerde zaman içinde kontraktürler, proksimal kas kuvvetinde azalma, CPK ve Aldolaz enzimlerinde artma izlenebilir. Kas biyopsilerinde

histolojik olarak nekrotik fibriller, interstisyel inflamasyon ve IgG birikimi görülmektedir.

### **Fascia**

Kronik GVHH'de fascia ve tendonlardaki eozinofilik veya sklerozan fasiit nedeniyle hareket kısıtlılığı ve sertlik görülebilir. El parmaklarında, el bileklerinde ve dirseklerde bazen eritem (rash), ödem ve hareket kısıtlılığı olabilir.

### **Hematolojik Bulgular**

Progresif (progressive-onset) kronik GVHH olanlarda ağır trombositopeni (trombosit sayısı 20.000/mm<sup>3</sup> altında) görülebilir. Ağır trombositopeni yaygın hastalık için kötü prognostik bir işaretidir. Bazı hastalarda eosinofili de izlenebilir.

### **İmmün yetmezlik**

Yaygın kronik GVHD'nin devam ettiği hastalarda tekrarlayıcı infeksiyonlar ve özellikle sinüzit sık görülür. IgG2 ve IgG4 alt sınıfları ile IgA sınıfını içeren nitelikte hipogamaglobulinemi gelişebilir. Çok nadiren M-spike ile karakterize hipergamaglobulinemi de görülebilir. Tekrarlayıcı sinüzit geçiren hastalar sinüs cerrahisinden yarar görebilirler.

### **KRONİK GVHD İÇİN TARAMA TESTLERİ**

Allojenik stem hücre naklinden ortalama 80 ila 100 gün sonra kronik GVHD'nin geliştiği düşünülecek olursa nakil olmuş hastalarda daha öncesinde bu hastalık gelişmesini ortaya koyabilecek tarama testlerinin yapılması çok uygundur. Çok az sayıda bir hasta grubunda ise oldukça geç dönemde 500.cü günden sonra kronik GVHD geliştirmektedir. Stem hücre transplantasyon merkezlerindeki uzun süreli takip ünitelerinde (Long-Term Follow-Up) allojenik stem hücre nakli yapılan hastaların +80 ile +100.cü günleri arasında kronik GVHD için aşağıdaki tarama testleri yapılmalıdır :

- Deri ve oral mukoza muayenesi
- Deri Biyopsisi
- Dudak Biyopsisi (klinik yönden indikasyonu varsa)
- Schirmer's Göz Yaşı Testi ve Gözde Slit-Lamp muayenesi
- Karaciğer Fonksiyon Testleri
- Jinekolojik Muayene
- Kilo, Kas/Yağ Kitlesi Ölçümü
- Karnofsky Skoru veya Lansky Oyun İndeksi Tayini

### **Kronik GVHH Tanısı**

Kronik GVHH klinik belirtileri olan hastalarda

öncelikle infeksiyonlar ve ilaç yan etkilerinin varlığı araştırılmalıdır. Bu konularla ilgili testler ve gözlemler ayırıcı tanıda önemli yer tutarlar ve kronik GVHH tanısından önce ekarte edilmesi gereken başlıca durumlardır. Kronik GVHH şüphe edilen hastalarda deri, dudak veya karaciğer biyopsisi gibi doku biyopsileri yardımı ile histolojik tanı konulması önem taşır. Histopatolojik incelemelerde örneğin deride lokalize epidermal atrofi ve inflamasyon yokluğunda dens ve fokal dermal fibrozis gözlenebilir. Karaciğer biyopsilerinde safra kanallarında zedelenme ve primer biliyer siroz bulguları görülmektedir.

### **Kronik GVHH'nun Önlenmesi**

Transplant önce ve sonrasında siklosporin (CSP) kullanımı akut GVHD insidansını önemli oranda azaltmasına rağmen kronik GVHH'nin görülme sıklığı son yirmi yıldır önemli bir değişime göstermemiştir. Transplantasyon uygulanan hastalara FK506/Methotrexate (MTX) ilaçlarının profilaktik verilmesinin Siklosporin-Methotrexate kombinasyonu ile yapılan profilaktik tedaviye bir üstünlüğünün olmadığı gösterilmiştir. Yüksek-riskli kronik GVHH hastalarına profilaktik amaçla verilen thalidomid ile yapılan Faz-III çift-kör çalışmalarda beklenen oranda kronik GVHH'yi koruyucu etki elde edilememiştir. Kansu ve ark. Seattle grubunda yaptıkları prospektif ve randomize Faz-III çalışmada yaygın (extensive) kronik GVHD gelişimini önlemek amacıyla siklosporin'in 6 ay ile 24 ay kullanımını karşılaştırmışlardır. Her iki grupta yaygın-kronik GVHH gelişme oranı istatistiksel olarak her iki grup arasında belirgin bir farklılık göstermemiştir. Kısa veya uzun süreli siklosporin kullanımının kronik GVHH gelişimini etkilemediği gösterilmiştir.

### **Kronik GVHH Tedavisi**

Kronik GVHD'nin tedavisi "Primer Tedavi" ve "Sekonder Tedavi" olarak iki bölümde incelenecektir :

#### **Primer Tedavi**

Kronik GVHD'nin tedavisinde 1970'lerde uygulanan ilk yaklaşımlar başarısız olmakla beraber plasebo-kontrollü prednisone ve azathioprin kombinasyonlarının yalnızca prednisone'a kıyasla cevap oranlarını arttırdığı ve morbidite ile iş yapamazlığı (disability) azalttığı rapor edilmiştir. Ancak, prednisone ve azathioprine kullananlarda yüksek oranda infeksiyonların görülmesi nedeniyle prednisone alanlara kıyasla yaşam oranlarının daha az



olduğu izlenmiştir (%47 vs. %61, gibi). Rölaps-dışı mortalite prednisone alan yüksek-riskli grupta %26 ve yaşam oranı %58 olarak bildirilmiştir.

Allojenik stem hücre transplant-sonrasında genellikle en geç 3 ila 6 ay içerisinde hastaya verilen immünosupresif ilaçların kesilmesi amaçlanmaktadır. Ancak, koruyucu immünosupresif tedavi verilirken veya immünosupresiflerin dozları azaltılırken hastalar yaygın kronik GVHH bulguları geliştirirse ilk tedavi seçeneği yüksek-doz oral prednisone veya prednisone+siklosporin kombinasyonu olmalıdır. Erken dönemde prednisone ile tedavilerine başlanan hastalarda 3-yıllık post-transplantasyon yaşam oranları %76 iken, tanıları geç konulan veya tedavilerine geç başlanılan hastalarda 3-yıllık yaşam oranları %26 olarak rapor edilmiştir. Yüksek-riskli hastalarda (high-risk) prednisone ile birlikte siklosporin kullananlarda yaşam oranı (survival rate) %51 iken, tek başına prednisone alanlarda bu oran %26 olarak rapor edilmiştir.

Prednisone+siklosporin birlikte kullanımı ilk tercih olmalıdır. Tedaviye iyi yanıt veren ve yaygın kronik GVHH bulgularında düzelme olan hastalarda ilaç dozları her iki haftada bir olmak üzere yavaş azaltılarak tedavileri 9 ila 12 aylık sürede kesilmelidir. Eğer hasta 3 ila 6 ayda bir düzelme göstermez ve tedavi süresince ilerleme (progresyon) izlenirse, sekonder (salvage) tedavilere geçilmelidir.

Kronik GVHH tanısı alanların oral siklosporin ile tedavilerinde orta derecede böbrek toksisitesi izlenmiş ve enfeksiyonlara daha az rastlanmasıyla birlikte yaşam süresinin uzadığı gösterilmiştir. Oral CSP ile tedavi süresi 1 ile 2 yıl kadar devam edebilmiş ve yüksek-riskli kronik GVHH'si olanlarda enfeksiyonlar yine en sık morbidite nedeni olmuştur. Yüksek-riskli kronik GVHH tanısı alan (trombosit sayısının  $100.000/mm^3$  altında olduğu) hastalara gūnaşırı (alternate-day) siklosporin ve prednisone verildiği prospektif- randomize bir klinik çalışmada tek başına siklosporin verilenlere kıyasla daha iyi sonuçlar elde edildiği bildirilmiştir. Ancak bu grupta 3 yıllık actuarial-yaşam %48 gibi düşük oranda bulunmuş ve kombine tedavi verilenlerde rölaps-dışı mortalite oranı %35 olarak rapor edilmiştir. Siklosporin-Prednisone kombine ilaç alanlarda tek-başına siklosporin kullananlara kıyasla yaşam oranları ve rölaps-dışı mortalite oranları yönünden olumlu bir farklılık gözlenmiştir.

Yüksek-riskli kronik GVHH tanısı alan (progresif-onset ve trombositleri  $100.000/mm^3$  altında olan) hastalarda yapılan prospektif, randomize, plasebo-kontrollü bir çalışmada thalidomid veya

plasebo ile prednisone+CSP kombinasyonu karşılaştırılmıştır. Üç-yıllık yaşam oranları çalışmanın her iki kolunda aynı oranlarda rapor edilmiştir. Hastaların önemli bir bölümü thalidomid intoleransı nedeniyle çalışmayı bırakmak zorunda kalmışlardır.

2003 yılında IBMTR/ABMTR toplantısında Aro-ra ve ark. yüksek-riskli trombosit sayısı  $100.000/mm^3$  altında, progresif hastalığı olan, 20 yaşın üzerinde, gastrointestinal tutulumu olan ve 6 ay sonunda hala tam klinik remisyon göstermeyen kronik GVHH hastalarına daha intensif tedavi kombinasyonlarının verilmesini önermişlerdir.

### **Sekonder (Salvage) Tedavi**

Primer kronik GVHH tedavisine cevap veremeyen hastalara ikincil tedavi yaklaşımları uygulanması gerekir. Bu tedaviler sekonder veya "Salvage" tedaviler olarak tanımlanır. Kronik GVHH'de uygun tedaviler ve uzun süreli immünosupresyon morbiditesiz ve iş-yapabilirlik dönemi uzatmaktadır. Flowers ve ark., periferik kan stem hücre naklinden sonra görülen kronik GVHH'nin kemik iliği naklinden sonra rastlanan kronik GVHH'ye kıyasla daha ağır seyirli ve tedaviye güç yanıt verdiğini rapor etmiştir.

Hastaların prednisone ve siklosporin alırken bulgularında ilerleme olursa mümkün olan en erken dönemde sekonder tedavi programlarına başlanması gerekmektedir.

İlk verilen steroid tedavisi sonuçsuz kaldığı takdirde azathioprine, gūnaşırı (alterne) edilen CSP ve prednisone ve thalidomide ilaç tedavileri %75 yaşam oranları gibi benzer sonuçlar vermektedir. Kronik GVHH'li hastalarda Seattle'dan rapor edilen randomize klinik çalışmada Koç ve ark. thalidomid alan hastalarda %20 oranında olumlu yanıt elde etmişlerdir. Kronik GVHH'li primer tedaviye cevap alınmayan hastalarda FK-506, MMF ve Rapamycin tedavileri sekonder tedavi yaklaşımları olarak klinik çalışmalarda uygulanmaktadır. Sekonder tedavi yaklaşımları arasında Tacrolimus (FK 506) steroide dirençli ve karaciğer tutulumu olanlarda CSP'e kıyasla daha çok tercih edilmektedir. Siklosporin ve prednisone kombinasyonlarına yanıt alınmayan hastalarda Tacrolimus ve MMF tedavilerine daha iyi cevap alınmaktadır. Mycophenolate Mofetil (MMF), T ve B-lenfositlerini selektif inhibe eden potent bir immünosupresif ajandır. Seattle'da standard-riskli olan yaygın kronik GVHH hastalarında MMF'in kullanıldığı randomize bir çalışmada (n:305) MMF'in sekonder tedavi olarak kullanımı ile %11 CR ve %41 PR elde edilmiştir.

Yüksek-riskli kronik GVHH tanısı alan hastaların primer ve sekonder tedavilerinde thalidomide ile iyi sonuçlar alındığı rapor edilmiştir. Koç ve ark. her iki grupta 25 hastanın bulunduğu randomize bir çalışmada yüksek-riskli kronik GVHH tanısı olan hastalarda thalidomide alanların önemli bir kısmının nörolojik yan etkileri nedeniyle thalidomide'i bıraktıklarını ve yaşam süresi yönünden kontrol gruba kıyasla olumlu bir farklılık olmadığını rapor etmişlerdir.

Steroide-refrakter 29 hastalık bir seride tacrolimus (FK-506) ile sirolimus (rapamycin) tedavisi verilen kronik GVHH hastalarında cevap oranının %68 olduğu, 5 tam remisyon ve 13 kısmi remisyon elde edildiği gösterilmiştir. Bu çalışmada, özellikle steroide-refrakter skleroderma komponenti hakim olan kronik GVHD hastalarında sirolimus ve tacrolimus kombinasyonunun etkin ve aktif bir tedavi yaklaşımı olduğu ileri sürülmektedir.

Refrakter deri bulguları olan kronik GVHH'de PUVA'nın etkinliğine ait çalışmalar yapılmıştır. Skleroderma'sı olmayan ve yalnızca izole deri tutulumu bulunan hastalarda PUVA öncelikle tercih edilecek bir yaklaşım olabilir. Morphea PUVA ile başarıyla tedavi edilebilir. PUVA ile düzenlenmiş kapsamlı randomize çalışmalar bulunmamaktadır.

Steroide-refrakter kronik GVHH'de ekstra-korporeal fotokemoterapi (ECP) 1996 yılından beri uygulanmaktadır. Akut infeksiyon bulguları bulunmayan, beyaz küre sayısı  $1 \times 10^9$  / Lt. üzerinde bulunan steroide-dirençli kronik GVHH hastalarında ECP uygulanabilir. ECP'nin kronik GVHH'daki yeri konusunda literatürdeki çalışmaların sayısı azdır, yeni ve randomize, prospektif klinik araştırmalara gereksinim vardır.

### Destekleyici Tedavi

Oral, vajinal veya penis üzerinde lezyonları bulunan kronik GVHH hastalarında topikal steroidlerin kullanımı yararlı olabilir. Oküler sicca'sı bulunanlarda retinoic acid ve oral sicca semptomları olanlarda pilocarpin yararlı olabilir. Ayrıca göz kuruluğu için yapay gözyaşları kullanılması ve lakrimal puncti'nin ligasyonu yarar sağlamaktadır. Adale krampları ve karpal spazm için clonazepam, klonipin ve beclufen kullanılabilir. Karaciğer fonksiyon testlerinde bozukluk olan ve kronik GVHH'na bağlı refrakter karaciğer bozukluğu olan hastalarda ursodeoxycholic acid (UDCA) kullanımı yararlı olmaktadır.

Uzun süreli steroid kullanan özellikle bayanlar östrojen replasmanı, yüksek kalsiyumlu diyet, Vitamin-D ve günlük egzersizler ile desteklenmelidir.

Transplant-öncesinde pre-menapozal olan bayanlara transplant'dan sonra gonadal replasman tedavisi verilmelidir. Östrojen tedavisini kabul etmeyen veya ailesinde meme kanseri öyküsü olanlara bu amaçla kalsitonin tavsiye edilebilir. Total veya serbest testesteron düzeyi düşük olan erkek hastalar depo testesteron enjeksiyonlarından yarar görebilirler.

### KAYNAKLAR

1. Flowers MED, Kansu E, Sullivan KM. Pathophysiology and treatment of graft-versus-host disease. *Hematol Oncol Clin North America* 1999; 13:1091-1112.
2. Ferrara JLM, Deeg HJ. Graft-versus-host disease. *N Engl J Med* 1991; 324:667-674.
3. Krenger W, Hill GR, Ferrara JLM. Cytokine cascades in acute graft-versus-host disease. *Transplantation* 1997; 64:553-558.
4. Socie G, Loiseau P, Tamouza R, et al. Both genetic and clinical factors predict the development of graft-versus-host disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Transplantation* 2001; 72:699-706.
5. Cooke KR, Ferrara JLM. A protective gene for Graft-versus-Host Disease. *N Engl J Med* 2003; 349:2183-2184.
6. Lin M-T, Storer B, Martin PJ, Tseng L-H, Gooley T, Chen P-J, Hansen JA. Relation of an Interleukin-10 Promotor Polymorphism to Graft-versus-Host Disease and Survival after Hematopoietic Cell Transplantation. *N Engl J Med* 2003; 349:2201-2210.
7. Sullivan KM, Mori M, Sanders JE, et al. Late complications of allogeneic and autologous marrow transplantation (Review). *Bone Marrow Transplant* 1992; 10:127-134.
8. Kansu E and Sullivan KM. Late Effects of Hematopoietic Stem Cell Transplantation *Hematology* 2000; 5:1-14.
9. Kansu E and Sullivan KM. Late Complications of Hematopoietic Stem Cell transplantation. In "Hematopoietic Stem Cell Transplantation, Edited by Anthony D.Ho, Rainer Hass and Richard E.Champlin, Marcel Dekker Publ.Inc, New York, 2000; pp.413-433.
10. Sullivan KM, Agura E, Anasettie C, et al. Chronic graft-versus-host disease and other late complications of bone marrow transplantation. *Semin Hematol* 1991; 28:250-259.
11. Sullivan KM. Graft-versus-host disease. In, Thomas's Hematopoietic Cell Transplantation, Eds. Blume KG and Forman SJ, Appelbaum FR, 3rd edition Blackwell Scientific Publishers, Boston 2004; p.635-664.
12. Shulman HM and McDonald GB. Liver disease after marrow transplantation. *In*,
13. Sale GE and Shulman HM, eds. The Pathology of Bone Marrow Transplantation,
14. Masson, New York 1984; p. 104-135.

15. Clark JG, Schwartz DA, Flournoy N, Sullivan KM, et al. Risk factors for airflow obstruction in recipients of bone marrow transplants. *Ann Intern Med* 1987; 107:648-656.
16. McDonald GB, Shulman HM, Sullivan KM, Spencer GD. Intestinal and hepatic complications of human bone marrow transplantation. *Gastroenterology* 1986; 90:460-477, 770-784.
17. Flowers MED and Kansu E. Late complications of hematopoietic stem cell transplantation. *Medicine, Ribeirao Preto* 2000; 33:415-432.
18. Koc S, Leisenring W, Flowers ME, et al. Thalidomide for treatment of patients with chronic graft-versus-host disease. *Blood* 2000; 96:3995-3996.
19. Foss FM. Emerging therapies for chronic GVHD. *Blood Marrow Transplant Rev* 2002; 12:8-11.
20. Nash RA, Furlong T, Storb, et al. Mycophenolate mofetil (MMF) as salvage treatment for graft-versus-host disease (GvHD) after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT). Safety analysis. *Blood* 1997; 90(suppl):561a.
21. Gorgun G, Miller KB, Foss FM. Immunologic mechanisms of extracorporeal photochemotherapy in chronic graft-versus-host disease. *Blood* 2002; 100:941-947.
22. Teshima T, Ferrara JLM. Understanding the alloresponse: New approaches to graft-versus-host disease prevention. *Sem Hematol* 2002; 39:15-22 .