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

ALLOJENEİK KÖK HÜCRE NAKLİ YAPILAN HASTALARDA İMMÜNSUPRESİF TEDAVİNİN RELAPS, SAĞKALIM VE TOKSİSİTE İLE İLİŞKİSİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. NİSA AKIN YETKİN

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. ZEYNEP ARZU YEĞİN

ANKARA

ŞUBAT 2023

TEŞEKKÜR

Uzmanlık tezimi oluşturmamın her aşamasında yanımda olan, gösterdiği büyük ilgi, destekler için her daim minnettar olacağım, mesleğe olan özverisi ve kişiliği ile hayranlık duyduğum ve tez öğrencisi olduğum için kendimi çok şanslı hissettiğim çok kıymetli tez danışmanım Prof. Dr. Zeynep Arzu YEĞİN'e,

Her konuda bilgi ve deneyimlerini bizlerle paylaşan, başta anabilim dalı başkanımız sayın Prof. Dr. Yasemin ERTEN'e olmak üzere tüm saygıdeğer hocalarıma,

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum öncelikle yakın arkadaşlarım başta olmak üzere tüm asistan arkadaşlarıma,

Bu günlere gelmemde en büyük pay sahibi olan canım aileme,

Her türlü zorlukta yanımda olan en büyük destekçim çok sevdiğim sevgili eşim Dr. Barış YETKİN'e, bir tanecik oğlum Emir YETKİN'e

İçtenlikle sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Nisa AKIN YETKİN

İÇİNDEKİLER

Teşekkür **I**

İçindekiler **II**

Kısaltmalar **VI**

Tablo Listesi **X**

Şekil Listesi **XII**

1. Giriş ve Amaç **1**

2. Genel Bilgiler **3**

2.1 Hematopoetik Kök Hücre Nakli **3**

2.1.1 Tarihçe **3**

2.2 Allojeneik Kök Hücre Nakli **4**

2.2.1 Tanım ve Endikasyonlar **4**

2.2.2 Hazırlama Rejimleri **5**

2.2.3 İmmünpatogenez **7**

2.2.4 Allojeneik Kök Hücre Nakli Öncesi Risk Değerlendirmesi **10**

2.2.5 Engrafman ve Kimerizm **17**

2.2.6 Kök Hücre Nakli Sonrası Erken Dönem Komplikasyonlar ve Toksisiteler **18**

2.2.6.1 Graft Rejeksiyonu **18**

2.2.6.2 Enfeksiyonlar **19**

2.2.6.3 Engrafman Sendromu **21**

2.2.6.4 Sinuzoidal Obstrüksiyon Sendromu **22**

2.2.6.5 Graft versus Host Hastalığı **25**

2.2.6.5.1 Graft versus Host Hastalığının Patofizyolojisi **26**

2.2.6.5.2 Akut Graft versus Host Hastalığı **27**

2.2.6.5.3 Kronik Graft versus Host Hastalığı **29**

2.2.6.5.4 Graft versus Host Hastalığı Profilaksisi **32**

2.2.6.5.5 Akut Graft versus Host Hastalığı Tedavisi **33**

2.2.6.5.6 Kronik Graft versus Host Hastalığı Tedavisi **36**

2.2.6.5.7 Graft versus Tümör Etkisi **37**

3. Gereç ve Yöntem **39**

3.1 Hasta Grubu **39**

3.2 Çalışma Yöntemi **40**

3.3 Verici Grubu **40**

3.4 Hazırlama Rejimleri **41**

3.5 Destekleyici Tedaviler **41**

3.6 Engrafman **41**

3.7 Graft versus Host Hastalığı **41**

3.8 Verilerin İstatistiksel Değerlendirmesi **42**

4. Bulgular **43**

4.1 Hasta Ve Nakil Özellikleri **43**

4.2 Nakil İlişkili Komplikasyonlar **48**

4.3 Graft versus Host Hastalığı Profilaksisi ve Tedavisi **49**

4.4 Sağkalım ve Mortalite **51**

4.5 İmmünsupresif Tedavi Analizleri **54**

4.5.1 Siklosporin A **54**

4.5.2 Mikofenolat Mofetil **56**

4.5.3 Kortikosteroid **60**

4.6 Akut Graft versus Host Hastalığı **63**

4.7 Kronik Graft versus Host Hastalığı **64**

4.8 İmmünsupresif Tedavi Yaklaşımlarının Karşılaştırmalı Analizleri **66**

4.9 Sağkalım Üzerine Etkili Faktörler **68**

4.10 Relaps Üzerine Etkili Faktörler **69**

4.11 Akut GvHH Üzerine Etkili Faktörler **71**

4.12 Kronik GvHH Üzerine Etkili Faktörler **72**

4.13 Korelasyon Analizleri **74**

5. Tartışma **76**

6. Sonuç **94**

7. Kaynakça **96**

8. Özet **128**

9. Abstract **130**

10. Özgeçmiş **133**

KISALTMALAR

AML: Akut myeloid lösemi

AKHN: Allojeneik kök hücre nakli

ALL: Akut lenfoblastik lösemi

ALT: Alanin aminotransferaz

AST: Aspartat aminotransferaz

ATG: Anti timosit globülin

AUC: Eğri altında kalan alan (*area under the curve*)

CMV: Sitomegalovirüs

CsA: Siklosporin A

Cy: Siklofosfamid

DLCO: Karbonmonoksit difüzyon kapasitesi

DLI: Verici lenfosit infüzyonu

EBMT: Avrupa Kan ve Kemik İliği Nakli Derneği (European Society for Blood and Marrow Transplantation)

ECIL: Avrupa Lösemi Enfeksiyonları Konferansı (European Conference On Infections In Leukaemia)

ECOG: Doğu Onkoloji İşbirliği Grubu (Eastern Cooperative Oncology Group)

EF: Ejeksiyon fraksiyonu

EKF: Ekstrakorporeal fotoforez

EKO: Ekokardiyografi

EMA: Avrupa İlaç Ajansı

ES: Engrafman Sendromu

FDA: Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi

FEV1: Birinci saniyedeki zorlu ekspiratuar hacim

GİS: Gastrointestinal sistem

GM-CSF: Granülosit makrofaj koloni uyarıcı faktör

G-CSF: Granülosit koloni uyarıcı faktör

GvHH: Graft versus host hastalığı

GvT: Graft versus tümör

HBV: Hepatit B virüsü

HCV: Hepatit C virüsü

HKHN: Hematopoetik kök hücre nakli

HL: Hodgkin lenfoma

HDL: Hodgkin dışı lenfoma

HLA: İnsan lökosit antijeni

HCT-CI: Hematopoetik kök hücre nakli–komorbidite ölçeği (Hematopoietic cell transplantation–comorbidity index)

HPH: Hematopoetik progenitor hücre

IDSA: Amerika Enfeksiyon Hastalıkları Derneği (Infectious Diseases Society of America)

KCFT: Karaciğer fonksiyon testleri

KHN: Kök hücre nakli

KLL: Kronik lenfositik lösemi

KML: Kronik miyeloid lösemi

KPD: Karnofsky Performans Durumu

KS: Kortikosteroid

MDS: Miyelodisplastik sendrom

MHC: Major histokompatibilite kompleksi

MKH: Mezenkimal kök hücre

MM: Multipl miyelom

MMF: Mikofenolat mofetil

MFA: Mikofenolik Asit

MPH: Miyeloproliferatif hastalıklar

Mtx: Metotreksat

NCI: Ulusal Kanser Enstitüsü (National Cancer Institute)

NIH: Ulusal Sağlık Enstitüsü (National Institutes of Health)

NRM: Relaps dışı mortalite

Nüs: Normalin üst sınırı

OS: Toplam sağkalım (Overall survival)

PFS: İlerlemesiz sağkalım (Progression free survival)

RA: Romatoid artrit

RTX: Rituksimab

SLE: Sistemik lupus eritematozus

SOS: Sinuzoidal obstrüksiyon sendromu

TBI: Tüm beden ışınlaması

Th: Yardımcı T hücreleri

TIA: Geçici iskemik atak

VYA: Vücut yüzey alanı

VKİ: Vücut kitle indeksi

VZV: Varicella zoster virüsü

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. EBMT Risk Değerlendirmesi

Tablo 2. HCT-CI Risk Değerlendirmesi

Tablo 3. ECOG Performans Durumu

Tablo 4. Karnofsky Performans Durumu

Tablo 5. Allojeneik KHN için Önerilen Hedef Kök Hücre Değerleri

Tablo 6. Engrafman Sendromu Tanı Ölçütleri

Tablo 7. Sinuzoidal Obstrüksiyon Sendromu Tanı Ölçütleri

Tablo 8. Sinuzoidal Obstrüksiyon Sendromu Şiddetinin Derecelendirilmesi

Tablo 9. Graft versus Host Hastalığı Tipleri

Tablo 10. Akut GvHH Klinik Evreleme

Tablo 11. Akut GvHH Klinik Derecelendirme

Tablo 12. Hasta ve Nakil Özelikleri

Tablo 13. Nakil Sonrası Bulgular ve Komplikasyonlar

Tablo 14. GvHH Profilaksisi ve Nakil Sonrası Gelişen Komplikasyonların Tedavisi

Tablo 15. Tek Değişkenli Analizde Sağkalım Üzerine Etkili Faktörler

Tablo 16. Çok Değişkenli Analizde Sağkalım Üzerine Etkili Faktörler

Tablo 17. Tek Değişkenli Analizde Relaps Üzerine Etkili Faktörler

Tablo 18. Tek Değişkenli Analizde Akut GvHH Üzerine Etkili Faktörler

Tablo 19. Çok Değişkenli Analizde Akut GvHH Gelişimi Üzerine Etkili Faktörler

Tablo 20. Tek Değişkenli Analizde Kronik GvHH Üzerine Etkili Faktörler

Tablo 21. Çok Değişkenli Analizde Kronik GvHH Gelişimi Üzerine Etkili Faktörler

Tablo 22. Korelasyon Analizleri

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Hematopoetik Hücre Tiplerinin Şematik Diyagramı

Şekil 2. Graft versus Tümör Etkisi

Şekil 3. Tüm Grupta Toplam Sağkalım Olasılığı

Şekil 4. Tüm Grupta İlerlemesiz Sağkalım Olasılığı

Şekil 5. Tüm Grupta Nakil İlişkili Mortalite Olasılığı (İlk 100 gün)

Şekil 6. Tüm Grupta Genel Mortalite Olasılığı

Şekil 7. Siklosporin A Kullanım Süresine Göre Toplam Sağkalım Olasılığı

Şekil 8. Siklosporin A Kullanım Süresine Göre İlerlemesiz Sağkalım Olasılığı

Şekil 9. Mikofenolat Mofetil Kullanan ve Kullanmayan Hastalarda Toplam Sağkalım Olasılığı

Şekil 10. Mikofenolat Mofetil Kullanan ve Kullanmayan Hastalarda İlerlemesiz Sağkalım Olasılığı

Şekil 11. Mikofenolat Mofetil Kullanım Süresine Göre Toplam Sağkalım Olasılığı

Şekil 12. Mikofenolat Mofetil Kullanım Süresine Göre İlerlemesiz Sağkalım Olasılığı

Şekil 13. Kortikosteroid Kullanan ve Kullanmayan Hastalar Arasında Toplam Sağkalım Olasılığı

Şekil 14. Kortikosteroid Kullanım Süresine Göre Toplam Sağkalım Olasılığı

Şekil 15. Akut Graft versus Host Hastalığı Gelişen ve Gelişmeyen Hastalar Arasında Toplam Sağkalım Olasılığı

Şekil 16. Kronik Graft versus Host Hastalığı Gelişen ve Gelişmeyen Hastalar Arasında Toplam Sağkalım Olasılığı

Şekil 17. Kronik Graft versus Host Hastalığı Gelişen ve Gelişmeyen Hastalar Arasında İlerlemesiz Sağkalım Olasılığı

Şekil 18. Graft versus Host Hastalığı Profilaksisine Göre Toplam Sağkalım Olasılığı

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Allojeneik kök hücre nakli (AKHN), akut miyeloid lösemi (AML), akut lenfoblastik lösemi (ALL), miyelodisplastik sendrom (MDS) başta olmak üzere Hodgkin lenfoma (HL), Hodgkin dışı lenfoma (HDL), plazma hücre hastalıkları, miyeloproliferatif hastalıklar (MPH), kronik lösemiler, aplastik anemi, hemofagositik lenfohistiyositoz, talasemi, orak hücreli anemi ve şiddetli kombine immun yetmezlik gibi birçok hematolojik ve immünolojik hastalıkta kullanılan bir tedavi seçeneğidir (1-3).

Allojeneik KHN'den önce, alıcıdaki tümör yükünü azaltmak ve alıcının immün sistemini baskılayarak vericiye ait kök hücrelerin yerleşimine olanak tanımak için kemoterapi ve/veya tüm beden ışınlamasından oluşan bir hazırlık rejimi verilir (4, 5). Hazırlama rejimleri kemik iliğini baskılama gücüne göre miyeloablatif, miyeloablatif olmayan ve azaltılmış yoğunlukta hazırlama rejimi olmak üzere üç alt gruba ayrılır. Miyeloablatif rejimlerle sitopeni ve enfeksiyon riski artarken, miyeloablatif olmayan ve azaltılmış yoğunlukta hazırlama rejimleriyle relaps oranlarının daha yüksek olduğu gözlenmiştir. Bu sebeple, hematopoetik KHN sonrası relaps riski yüksek olan hastalarda daha yoğun rejimler tercih edilmektedir (6-10).

Graft versus host hastalığı (GvHH), verici T lenfositlerinin alıcı dokularına karşı gösterdiği reaksiyon sonucu gerçekleşir (11). Graft versus host hastalığının sıklığını ve şiddetini azaltmak için profilaktik olarak immunsupresif tedavi verilmektedir. İnsan lökosit antijeni (HLA) uyumlu AKHN'de GvHH proflaksisi için

sıklıkla siklosporin-A (CsA) veya takrolimus gibi bir kalsinörin inhibitörü ile metotreksat (Mtx) kombinasyonu kullanılmaktadır (12). Daha güvenli yan etki profili nedeni ile Mtx yerine mikofenolat mofetil (MMF) kullanımı da tercih edilebilmektedir (13, 14). HLA uyumsuz ve haploidentik AKHN'de ise GvHH proflaksisi için yüksek doz siklofosfamid (Cy) ve anti timosit globülin (ATG) kullanılmaktadır (15, 16).

Nakil öncesi uygulanan hazırlama rejimi, nakil sonrası verilen immünsupresif tedaviler ve destekleyici bakım sayesinde AKHN sonrası sağkalım oranları %70-90 düzeylerine ulaşmaktadır (17). Ancak, AKHN sonrası gelişen akut ve kronik GvHH önemli bir mortalite ve morbidite nedeni olmaya devam etmektedir. Akut GvHH hastaların yaklaşık %30-50'sinde gelişirken, kronik GvHH uzun süreli izlemde hastaların yaklaşık %20-50'sinde görülmektedir (11, 18). Hem akut hem de kronik GvHH için birinci basamak tedavide topikal ve/veya sistemik kortikosteroidler (KS) kullanılmaktadır. Steroid dirençli olgularda ise CsA, takrolimus, Mtx, MMF, rituksimab (Rtx), ruksolutinib, ibrutinib, imatinib, ekstrakorporeal fotoferez (EKF) ve mezenkimal kök hücre (MKH) infüzyonu gibi tedaviler uygulanabilmektedir (12, 19-25).

Bu çalışmada, AKHN yapılan hastalara uygulanan immünsupresif tedavi tipinin ve süresinin nakil ilişkili komplikasyonlar, relaps, sağkalım ve mortalite üzerine olan olası etkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Hematopoetik Kök Hücre Nakli

Hematopoetik KHN, normal hematopoez ve immün fonksiyonu yeniden tesis etmek amacıyla hematopoetik progenitör hücrelerin (HPH) hazırlama rejimini takiben hastaya infüzyon yoluyla verilmesi işlemidir. Hematopoetik KHN, benign veya malign birçok hematolojik ve hematolojik olmayan hastalığın tedavisinde kullanılan önemli ve şifa sağlayıcı bir tedavi yöntemidir. Hastaya verilen HPH'lerin kökenine göre otolog ve allojeneik olarak iki grupta sınıflandırılır. İlkinde hastanın kendi hücreleri kullanılırken ikincisinde HLA uyumlu veya uyumsuz sağlıklı vericilerin HPH'leri kullanılır (26, 27).

2.1.1 Tarihçe

Tarihte bilinen ilk insan kemik iliği nakli 1939 yılında aplastik anemi tanılı bir hastaya yapılmıştır. Nakil başarılı olmamış ve hasta nakilden beş gün sonra kaybedilmiştir (28). 1950'li yıllarda, fare modellerinde, radyasyona ikincil gelişen veya letal ışınlama ile oluşturulmuş ilik aplazisi kemik iliği nakli ile tedavi edilmeye çalışılmıştır (29, 30).

İlk AKHN 1957 yılında Thomas ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilmiştir (31). 1960'lı yıllarda HLA'nın tanımlanması ve tiplendirilmesi ile birlikte alanda önemli bir gelişme yaşanmış ve verici ile alıcı HLA eşleşmesi yapılabilir hale gelmiştir.

1979 yılında Thomas ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, AML hastalarının %50'sinin bu tedavi yöntemi ile iyileştirildiği bildirilmiştir (32). HLA-uyumlu akraba olmayan vericiden yapılan ilk KHN önemli bir diğer gelişme olmuş ve bununla birlikte hasta-verici doku grubunun eşleşme olasılığı %75'lere yükselmiştir (33, 34). Zaman içinde HKHN endikasyonları arasına hematolojik malignitelerin yanı sıra talasemi, orak hücreli anemi, kalıtsal metabolik bozukluklar ve otoimmün hastalıklar da eklenmiştir (3).

2.2 Allojeneik Kök Hücre Nakli

2.2.1 Tanım ve Endikasyonlar

Allojeneik KHN'nde sağlıklı vericiden alınan HPH'lerin hastaya verilmesi yoluyla, malign veya kusurlu hematopoetik dokunun sağlıklı hematopoetik doku ile değişimi gerçekleştirilir. HPH'ler için başlıca üç potansiyel verici bulunmaktadır. Bunlar; akraba verici, akraba dışı verici ve kordon kanıdır. Verici seçiminde en önemli faktör HLA uyumudur (4, 5).

Allojeneik KHN; AML, ALL, MDS başta olmak üzere HDL, HL, kemik iliği yetmezliği sendromları (aplastik anemi, paroksismal nokturnal hemoglobinüri), kronik miyeloid lösemi (KML), MPH, multipl miyelom (MM), kronik lenfositik lösemi (KLL), hemofagositik lenfohistiyositoz, talasemi, orak hücreli anemi ve şiddetli kombine immün yetmezlik gibi birçok hematolojik ve immünolojik hastalığın tedavisinde kullanılmaktadır (1-3, 35, 36).

2.2.2 Hazırlama Rejimleri

Allojeneik KHN'den önce, malign klonu ve alıcının immün sistemini baskılamak için kemoterapi ve/veya tüm beden ışınlamasından oluşan bir hazırlık rejimi uygulanır. Böylece, verici HPH'lerinin yerleşmesine ve engrafmanına uygun ortam hazırlanır (4, 5).

Hazırlama rejimleri; uygulanan tedavinin yoğunluğuna, kullanılan ajanların doz ve kombinasyon şekillerine, tedavi ilişkili gelişen sitopeninin süresine ve insan granülosit koloni uyarıcı faktör (G-CSF) gereksinimine göre üç kategoriye ayrılır. Hazırlama rejimi dozu ve yoğunluğu azaldıkça tedavi ilişkili toksisite riski azalır, buna karşın relaps riski artar (6, 7, 37, 38):

1) Miyeloablatif rejimler: Otolog hematolojik iyileşmeye izin vermeyecek kadar yüksek dozda tüm beden ışınlaması (TBI) ve/veya yüksek doz alkilleyici ajanlar uygulanır. Geri dönüşümsüz sitopeniye neden olduğu için sonrasında kök hücre infüzyonu yapılması zorunludur. Busulfan-Cy veya TBI-Cy kombinasyonları miyeloablatif rejimlere örnek olarak verilebilir. Melfalan, tiotepa, etoposid gibi ajanlar rejimi yoğunlaştırma amacıyla kombinasyona farklı şekillerde dahil edilebilirler. Miyeloablatif rejimler,

ağır toksisiteye ve tedavi ilişkili mortaliteye neden olabildikleri için genç ve performansı iyi olan hastalarda tercih edilir (6, 7, 38).

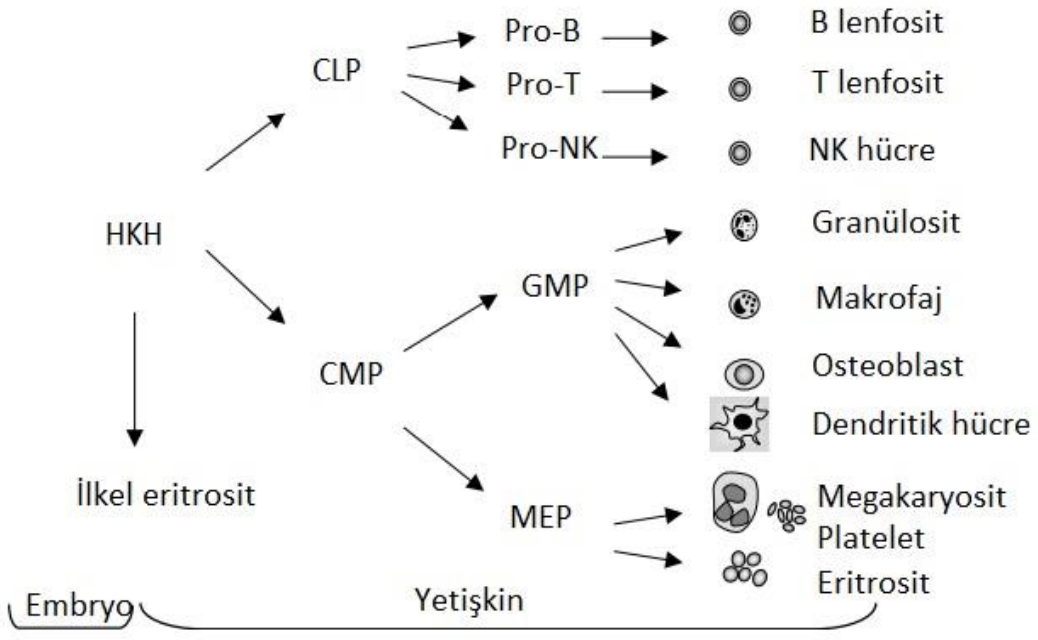
2) Miyeloablatif olmayan rejimler: Miyeloablatif rejimlere göre daha az toksik ajanlar uygulanır. Hafif düzeyde kemik iliği supresyonu nedeniyle beraberinde kök hücre infüzyonu yapılmasa dahi otolog iyileşme sağlanabilir. Fludarabin ve Cy, düşük doz TBI ve ATG içeren kombinasyonlar miyeloablatif olmayan rejimlere örnektir. Miyeloablatif olmayan rejimler, düşük toksisite riski nedeniyle, yaşlı, görece kırılgan ve düşük performanslı hastalarda tercih edilir (6, 7, 37).
3) Azaltılmış yoğunluklu hazırlama rejimleri: Miyeloablatif rejimler ile kıyaslandığında, TBI veya alkilleyici ajan dozunun yaklaşık %30 azaltılmış olması nedeniyle, daha az toksisiteye neden olur. Miyeloablatif olmayan rejimler ile kıyaslandığında ise, uzamış sitopeniye neden olduğu için, beraberinde kök hücre infüzyonu gerektirir (6, 7).

Verici kaynaklı immün hücreler, alıcının neoplastik hücrelerine karşı immün aracılı sitotoksik etki gösterir; bu etki ‘graft versus tümör’ etkisi olarak adlandırılır. Graft vs tümör etkisinin GvHH gelişen hastalarda etkin olabildiği ve bu sayede relaps riskinin azaldığı gösterilmiştir (39). Graft vs tümör etkisi, özellikle azaltılmış yoğunluklu veya miyeloablatif olmayan rejimlerle yapılan AKHN sonrası izlemde yanıtın uzun dönem idamesini sağlayan ana mekanizma olarak kabul edilmektedir (40, 41).

Hazırlama rejimi seçilirken hastanın yaşı, genel durumu, tanısı, hastalık durumu, eşlik eden komorbiditeleri ve HLA uyumu gibi birçok faktör dikkate alınmalıdır (6-10).

2.2.3 İmmünpatogenez

Hematopoetik kök hücreler, kendini yenileyebilme ve farklılaşabilme özelliklerine sahip erişkin multipotent kök hücrelerdir. Hematopoetik kök hücrelerden progenitör hücreler, progenitör hücrelerden daha az farklılaşmış prekürsör hücreler ve son olarak da olgun kan hücreleri oluşur (Şekil 1). Bu olgunlaşma sürecindeki aksamalar ve bozukluklar çeşitli hematolojik hastalıklara neden olur (42-47).



Şekil 1. Hematopoetik Hücre Tiplerinin Şematik Diyagramı (48).

HKH: hematopoetik kök hücre, CLP: ortak lenfoid progenitör, CMP: ortak miyeloid progenitör, GMP: granülosit/makrofaj progenitör, MEP: megakaryosit/eritroid progenitör

Hematopoetik kök hücreleri ve progenitör hücreleri tanımlamada çeşitli yüzey antijenleri belirteç olarak kullanılmaktadır. Bu yüzey belirteçlerinden en iyi bilineni CD34'tür. CD34 antijeni, erken progenitör hücrelerde bulunurken daha olgun hücrelerde bulunmamaktadır. CD38 antijeni ise farklılaşmış progenitör hücrelerde ve olgun hücrelerde ifade edilmektedir; HKH'lerde CD38 yüzey antijeni bulunmaz. Hematopoetik kök hücreler $CD34^{+}CD38^{-}CD90^{+}$ iken, multipotent progenitör hücreler $CD34^{+}CD38^{-}CD90^{-}$'dir (49, 50).

Hematopoetik kök hücre kaynakları, kemik iliği, çevre kanı ve umblikal kord kanıdır. Kemik iliği, hematopoetik KHN'de kullanılan ilk kök hücre kaynağıdır. Hematopoetik kök hücreler, spinal ya da genel anestezi altında uygulanan cerrahi bir yöntem ile kemik iliğinden elde edilir. Hücreler, her iki posterior iliak krestten uygun enjektörler ile ardışık aspirasyonlarla toplanır. Başarılı bir HKHN için gereken çekirdekli hücre sayısı alıcı ağırlığına göre minimum $2x10^{8}$ mononükleer hücre/kilogram'dır (51-54).

Çevre kanı ilk kez 1981 yılında HKH kaynağı olarak tanımlanmıştır. Normal koşullarda çevre kanında az miktarda $CD34^{+}$ kök hücre bulunmaktadır. Bu nedenle vericiye G-CSF gibi büyüme faktörleri uygulanarak HKH'lerin kemik iliğinden çevre kanına hareketi sağlanır ve aferez yöntemiyle bu hücreler toplanır. Günümüzde verici

hücrelerinin çevre kanından toplanması erişkin hastalarda en sık kullanılan yöntem olmuştur. Genel anestezi gerektirmemesi, engrafman süresinin kemik iliği kaynaklı HKHN'ne göre daha kısa olması, transfüzyon ihtiyacının daha az ve hastanede kalış süresinin daha kısa olması önemli avantajlarındandır. Kemik iliği kaynaklı HKHN'ne göre daha yüksek oranda GvHH gelişme riski vardır. Bu nedenle, özellikle çocuklarda ve erken evre hastalığı olanlarda tercih edilmemektedir (5, 35, 36, 51, 55-59).

Umblikal kord kanı ilk kez 1988 yılında HKH kaynağı olarak kullanılmıştır. Doğum sırasında elde edilen umblikal kord dondurularak uzun yıllar saklanabilmektedir. Kordon kanı nakillerinde GvHH sıklığı düşüktür. HLA uyumlu verici bulunamadığında alternatif HKH kaynağı olarak düşünülebilir. Umblikal kord kanının en önemli dezavantajı HKH sayısının yetersiz olabilmesidir. Bu nedenle daha çok zayıf hastalarda veya pediatrik yaş grubunda tercih edilir. In vitro ekspansiyon gibi yeni yöntemler sayesinde umblikal kord kanının erişkin hastalardaki kullanımı da yaygınlaşmaktadır (56, 60, 61).

Allojeneik KHN başarısında, hastalık ilişkili (tanı, nakil öncesi hastalık durumu), hasta ilişkili (hastanın yaşı, komorbidite ve enfeksiyon öyküsü) ve verici ilişkili (HLA uyumu, yaş, cinsiyet, kök hücre kaynağı) birçok faktör etkili olabilmektedir. Bunlardan en önemlisi alıcı ve verici arasındaki doku uyumudur. HLA yüzey proteinlerini kodlayan genler 6. kromozom üzerinde bulunur ve HLA sınıf I (A, B, C) ve sınıf II (DRB1, DQB1, DPB1) olarak gruplandırılır (5, 27, 62, 63). HLA'lar ayrıca T hücrelerine antijen sunan ve onları aktive ederek immünolojik yanıtın şeklini belirleyen

moleküllerdir. Verici T hücre reseptörleri, alıcı hücre yüzeyinde bulunan HLA glikoproteinleri ile etkileşime girer. Doku uyumsuzluğunun derecesine göre; hastanın alloreaktif hücreleri vericiye ait yabancı antijenlere karşı immün yanıt başlatarak graftı reddedebilir veya vericinin immün sistem hücreleri alıcının doku ve organlarına karşı reaksiyon geliştirerek GvHH'ye neden olabilir. Graft vs host hastalığı ve graft vs tümör etkisi birbiriyle ilişkilidir (7, 27, 42, 64-73). Allojeneik KHN başarısını sınırlayan en önemli komplikasyonlardan biri GvHH'dır. HLA uyumu ne kadar yüksek olursa GvHH gelişme riski o denli azalır ve KHN başarı şansı artar (74).

2.2.4 Allojeneik Kök Hücre Nakli Öncesi Risk Değerlendirmesi

Hematopoetik KHN öncesi hastalara yapılan risk değerlendirmesi, HKHN sonrası toplam sağkalım, nakil ilişkili mortalite ve relaps oranlarının öngörülebilmesi için kullanılır. Risk değerlendirmesinde kullanılan çeşitli yöntemler mevcuttur. Bunlardan biri Avrupa Kan ve İlik Nakil Derneğinin (EBMT) hazırlamış olduğu EBMT skorlama sistemidir (11, 75). Bu sistemde yaş, nakil öncesi hastalık durumu, tanı ile nakil arası süre, HLA uyum derecesi ve alıcı-verici cinsiyeti olmak üzere beş farklı değişken kullanılmaktadır (Tablo 1).

Tablo 1. EBMT Risk Değerlendirmesi (11)

Değişkenler	Değer	Puan
Yaş	<20 yaş	0

	20-40 yaş	1
	>40 yaş	2
Hastalık durumu	Erken dönem	0
	Orta	1
	İlerlemiş hastalık	2
Tanı ve HKHN arası süre	<12 ay	0
	≥12 ay	1
Verici	HLA uyumlu kardeş	0
	Akraba dışı	1
Cinsiyet (verici -alıcı)	Verici kadın – alıcı erkek	1
	Diğer kombinasyonlar	0

HKHN: hematopoetik kök hücre nakli, HLA: insan lökosit antijeni

EBMT risk değerlendirmesine göre 0-3 puan düşük risk, 4 puan orta risk ve >4 puan yüksek risk olarak sınıflandırılır. EBMT risk değerlendirme sisteminde toplam puan arttıkça 5-yıllık mortalite olasılığı %14'ten %55'e kadar yükselmekte, toplam sağkalım olasılığı ise %81'den %14'e kadar düşmektedir (11).

Hematopoetik kök hücre nakli-komorbidite ölçeği (HCT-CI), HKHN ilişkili relaps dışı mortalite (NRM) riskini ve HKHN sonrası sağkalımı değerlendirmek için kullanılan bir ölçektir. Bu ölçekte bireysel komorbidite durumu değerlendirilir (76, 77).

Tablo 2. HCT-CI Risk Değerlendirmesi (76)

Komorbidite	**Tanım**	**Puan**
Aritmi	Atrial fibrilasyon, flutter, hasta sinüs sendromu, ventriküler aritmiler	1
Kardiyak	Koroner arter hastalığı, konjestif kalp yetmezliği, myokard enfarktüsü, EF≤%50	1
İnflamatuar barsak hastalığı	Tedavi gerektiren Crohn hastalığı veya ülseratif kolit	1
Diyabetes Mellitus	Hematopoetik KHN'den önceki 4 hafta boyunca insülin veya oral antidiyabetik ajanlarla tedavi gereksinimi	1
Serebrovasküler	Serebrovasküler olay, TİA, serebral tromboz	1

Psikiyatrik	Depresyon, anksiyete, tedavi gerektiren diğer durumlar	1
Hepatik, hafif	Kronik hepatit, artmış bilirubin <1.5 x nüs, AST/ALT<2.5 x nüs, geçirilmiş HBV ya da HCV enfeksiyonu	1
Obezite	VKİ>35 kg/m²	1
Geçirilmiş enfeksiyon	Hematopoetik KHN öncesinde başlayan, antimikrobiyal tedavi gerektiren ve 0. günden sonra da devam eden	1
Akciğer, orta	DLCO ve/veya FEV1 %66–80, hafif dispne	2
Romatolojik	SLE, RA, polimiyozit, polimyaljia romatika, bağ doku hastalığı	2
Peptik ülser	Endoskopi ya da radyolojik tanı	2

Renal	Kreatinin>2 mg/dl, diyaliz gereksinimi, renal transplantasyon öyküsü	2
Eşlik eden malignite	Geçmişte herhangi bir dönemde tedavi edilmiş malignite (melanom dışı cilt kanserleri hariç)	3
Kalp kapak hastalığı	En az orta şiddette, prostetik kapak ya da EKO ile tespit edilmiş belirtili mitral prolapsus	3
Pulmoner, ciddi	DLCO ve/veya FEV1 ≤%65, istirahatte dispne, oksijen desteği ihtiyacı	3
Karaciğer, ciddi	Bilirubin ≥1.5 x nüs, AST/ALT ≥2.5 x nüs, Siroz	3
Genişletilmiş komorbidite/yaş skoru (yukarıdakilere ek olarak)		
Yüksek ferritin	≥2500 ng/ml	1
Hafif hipoalbuminemi	<3.5-3.0 g/dl	1

Orta hipoalbuminemi	<3.0 g/dl	2
Trombositopeni	<100,000 /mm^3	1
Yaş	≥40 yıl	1
0 puan: düşük risk 1–2 puan: orta risk 3 puan: yüksek risk		

EF: Ejeksiyon fraksiyonu, KHN: Kök hücre nakli, TİA: Geçici iskemik atak, HBV: Hepatit B virüsü, HCV: Hepatit C virüsü, AST: Aspartat aminotransferaz, ALT: Alanin aminotransferaz, nüs: Normalin üst sınırı, DLCO: Karbonmonoksit difüzyon kapasitesi, FEV1: Birinci saniyedeki zorlu ekspiratuar hacim, SLE: Sistemik lupus eritematozus, RA: Romatoid artrit, VKİ: Vücut kitle indeksi, EKO: Ekokardiyografi

Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) ve Karnofsky Performans Durumu (KPD) malignitesi olan hastalarda hastaların performans durumunu değerlendirmek için kullanılan ölçeklerdir (Tablo 3 ve 4). Performans durumu hastanın öz bakım kapasitesinin göstergesidir. Malignitesi olan hastalarda tedavi kararının belirlenmesinde rol oynar ve bağımsız prognostik bir göstergedir (11).

Tablo 3. ECOG Performans Durumu (11)

ECOG	Tanım
0	Normal aktivite

1	Ağır fiziksel aktiviteler kısıtlı, hafif fiziksel aktivite yapabilir
2	Günün %50'sinden azında yataktadır, kişisel ihtiyaçlarını karşılayabilir, fakat herhangi bir iş yapamaz
3	Kişisel bakımını yapmakta kısıtlı, günün %50'sinden fazlasını yatakta geçirir
4	Yatağa bağımlı

Tablo 4. Karnofsky Performans Durumu (78)

Skor (%)	**Belirti ve Aktivite**
100	Normal, yakınma ve belirti yok
90	Normal aktivite, hastalıkla ilgili birkaç belirti ve bulgu var
80	Zorlanarak da olsa normal aktivite yapabilir, hastalıkla ilgili bazı belirti ve bulgular var
70	Kendine bakabilir, normal aktivitelerini yapamaz
60	İhtiyaçlarını karşılayabilir, nadiren yardıma ihtiyaç duyabilir
50	Sık yardım ve tıbbi bakım gerekir
40	Özel bakım ve yardım gerekir
30	Hastane bakımı gerektirecek kadar düşkün, ölüm riski yok

20	İleri derecede düşkün ve hasta, hastanede aktif destek tedavisine ihtiyacı var
10	Ölümcül süreçte
0	Ölüm

2.2.5 Engrafman ve Kimerizm

Allojeneik KHN'de uygulanan hazırlama rejimi ile kemik iliği baskılanması sonrası, verici hematopoetik kök hücrelerinin alıcının kemik iliğine yerleşmesi ve verici kaynaklı hücre serilerinin oluşması engrafman olarak adlandırılmaktadır. Nötrofil engrafmanı, HKHN sonrası alıcıda vericinin hematopoetik sisteminin gelişmesi ile birlikte G-CSF kullanımından bağımsız olarak ardışık üç gün boyunca mutlak nötrofil sayısının >500/mm^3 olmasıdır (79). Trombosit engrafmanı, transfüzyon desteği olmaksızın ardışık yedi gün boyunca trombosit sayısının >20,000/mm^3 olması olarak tanımlanır (80).

"Kimera", Yunan mitolojisinde gövdesi farklı hayvanların parçalarından oluşan bir yaratıktır. Allojeneik KHN'de bu terim, hastadaki verici kaynaklı kök hücrelerin işlevselliğini tanımlamak için kullanılır. Kimerizm analizi; AKHN sonrası vericinin genetik özelliklerini taşıyan hematopoetik hücrelerin alıcıda kromozomal analiz, floresan in situ hibridizasyon veya polimeraz zincir reaksiyonu gibi çeşitli tekniklerle gösterilmesidir. Graft uyumu ya da reddinin takibinde kullanılır. Kimerizm analizinde

temel amaç alıcı ve verici arasındaki moleküler ve fenotipik farklılıkların belirlenmesidir. Alıcıdaki hematopoetik hücrelerin %95'inden fazlasının verici kaynaklı olması 'tam kimerizm' olarak adlandırılır. Alıcıdaki hematopoetik hücrelerin hem vericiden hem de alıcıdan kaynaklandığı durumlar 'karışık veya kısmi kimerizm' olarak adlandırılır (69, 81-86).

2.2.6 Kök Hücre Nakli Sonrası Erken Dönem Komplikasyonlar ve Toksisiteler

2.2.6.1 Graft Rejeksiyonu

Graft rejeksiyonu, nadir görülen ancak HKHN ilişkili mortalite ve morbiditeyi etkileyen önemli bir komplikasyondur. Sıklığı %3.8-5.6 arasındadır (69, 87). Kemik iliği ve çevre kanı kökenli HKHN'de dört hafta, umblikal kord kanı kökenli HKHN'de altı hafta boyunca mutlak nötrofil sayısının ardışık üç gün >500/mm^3 olmaması 'birincil graft yetmezliği' olarak adlandırılır. Engrafmanı takip eden süreçte kemik iliğinde hastalık tekrarına ilişkin bulgu olmaksızın mutlak nötrofil sayısının <500/mm^3 olması 'ikincil graft yetmezliği' olarak adlandırılır (88).

Graft yetmezliği için tanımlanan risk faktörleri; HLA uyumsuzluğu, major ABO uyumsuzluğu, altta yatan hastalık, azaltılmış yoğunlukta hazırlama rejimi, kök hücre kaynağı ve miktarıdır (89).

Yetersiz kök hücre infüzyonu, KHN sonrası engrafman gecikmesi ve graft yetmezliğine neden olmanın yanı sıra artmış enfeksiyon, kanama ve nakil ilişkili

mortalite riski ile de ilişkilidir (90). Allojeneik KHN için hedef kök hücre sayıları Tablo 5'te verilmiştir.

Tablo 5. Allojeneik KHN için Önerilen Hedef Kök Hücre Değerleri (11)

Hematopoetik kök hücre kaynağı	Hücre miktarı
Kemik iliği	Toplam ürün çekirdekli kök hücre miktarı:$3x10^8$/kg
Çevre kanı Myeloablatif rejim ile Azaltılmış yoğunlukta hazırlama rejimi ile	 Minumum $CD34^+$ hücre sayısı $>2x10^6$/kg Optimum $CD34^+$ hücre sayısı $>4x10^6$/kg Minumum $CD34^+$ hücre sayısı $>2x10^6$/kg Optimum $CD34^+$ hücre sayısı $>4\text{-}8x10^6$/kg
Kordon kanı	Toplam ürün çekirdekli kök hücre miktarı $>2.5\text{-}3x10^7$/kg $CD34^+$ hücre sayısı $>1x10^5$/kg

Graft yetmezliği tedavisinde önerilen yaklaşımlar; immünsupresif tedavinin kesilmesi, verici lenfosit infüzyonu (DLI), kök hücre takviyesi, büyüme faktörlerinin uygulanması ve ikinci AKHN'dir (81, 91-93).

2.2.6.2 Enfeksiyonlar

Allojeneik KHN sonrası hücresel ve humoral immün yetmezlik sık görülen bir bulgudur. Erken dönemde, uzamış nötropeni, mukozal bariyerlerin bozulması, santral venöz kateter varlığı, hazırlama rejimi ve immünsupresif tedaviler enfeksiyonlara yatkınlık yaratır (94). Hematopoetik KHN sonrası enfeksiyon riski açısından üç farklı dönem tanımlanmıştır (71):

Erken dönem (Engrafman öncesi dönem): HKHN sonrası ilk üç haftayı kapsar. Bu döneme, hazırlama rejiminin türüne göre, derin nötropeni ve mukozit bulguları eşlik edebilir. Konak gastrointestinal florasından kaynaklanan bakteriyel enfeksiyonlar, kandidiyazis, uzun süreli nötropenide aspergilloz gibi küf enfeksiyonları ve herpes simpleks virüs reaktivasyonu görülebilir. Bakteremi/sepsis, pnömoni, orofarenjit, sinüzit, proktit ve selülit sık görülür (2, 71, 94, 95).

Ara dönem (Engrafman sonrası erken dönem): HKHN'den sonraki üç hafta – üç aylık dönemi kapsar. Hücresel immün yetmezlik enfeksiyon riskini artıran temel mekanizmadır. Sitomegalovirus (CMV) reaktivasyonu ve akut GvHH'nin gelişimi ve tedavisi bu süre zarfında merkezi rol oynar. Kateter ilişkili enfeksiyon riski ve özellikle gastrointestinal sistem GvHH varlığında enterik bakterilerin neden olduğu enfeksiyon riski de artar. Ayrıca, adenovirüs, BK virüsü, solunum virüsleri, Pneumocystis jirovecii, Candida spp., Aspergillus spp. ve diğer mantar enfeksiyonlarına da sıklıkla rastlanır (71, 94, 95).

Geç dönem (Engrafman sonrası geç dönem): Üç aydan sonraki dönemi kapsar. Kök hücre nakli sonrası immünsupresyonun azaltılmaya başlandığı bu süreçte

enfeksiyonlar, immün yeniden yapılanmanın yetersizliği sonucu ortaya çıkmaktadır. Bu dönemde, engrafman sonrası erken fazda görülen patojenlerin yanı sıra, varicella zoster virüsü (VZV) ve bozulmuş opsonizasyona bağlı kapsüllü bakteri enfeksiyonları görülebilir. Eşlik eden kronik GvHH ve bu nedenle uygulanan ek immünsupresif tedaviler de enfeksiyonlara yatkınlık oluşturur (71, 95).

Allojeneik KHN sonrası bakteriyel, fungal ve viral patojenlere karşı korunmak için enfeksiyon profilaksisi rutin olarak kullanılır. Aktif GvHH olmayan ve yoğun immünsupresif tedavi almayan hastalarda uygun bir aşı takvimi uygulanır (94).

2.2.6.3 Engrafman Sendromu

Engrafman sendromu (ES), HKHN'ni takiben nötrofil engrafmanı sırasında proinflamatuar sitokinlerin aşırı üretimi ile ilişkili olarak ateş, eritrodermi şeklinde cilt döküntüsü, diare, kardiyojenik olmayan akciğer ödemi gibi bir dizi klinik belirti ve bulgularla gelişen bir tabloyu tanımlar. Nadir olarak konvulziyon, çevresel ödem, akut böbrek yetmezliği, karaciğer fonksiyon bozukluğu ve ensefalopati gelişebilir (96).

Engrafman sendromunun patofizyolojik mekanizması çok faktörlüdür: T lenfositler, monositler ve diğer efektör hücrelerin hücresel etkileşimlerini, kompleman aktivasyonunu, proinflamatuar sitokin üretimi ve salınımını içerir. Engrafman sendromu gelişiminde uygulanan hazırlama rejiminin de etkili olduğu gösterilmiştir. Miyeloablatif hazırlama rejimi sonrası salınan IL-1 ve TNF-α gibi proinflamatuar sitokinlerin epitelyal ve endotelyal hasara neden olduğu ve bu hasarın ES ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (97-99).

Engrafman sendromu tanı ölçütleri Tablo 6'da gösterilmiştir (96).

Tablo 6. Engrafman Sendromu Tanı Ölçütleri (96)

Ana Ölçütler
Tanımlanabilir enfeksiyöz etiyoloji olmaksızın >38.3°C ateş
Vücut yüzey alanının %25'inden fazlasını kaplayan ve ilaca bağlı olmayan eritrodermatöz döküntü
Yaygın pulmoner infiltratlarla kendini gösteren kardiyojenik olmayan pulmoner ödem ve hipoksi
Yardımcı Ölçütler
Total bilirubin >2 mg/dl veya transaminaz seviyeleri normalin iki katından yüksek olan karaciğer fonksiyon bozukluğu
Böbrek yetmezliği (serum kreatinin düzeyinin bazalin iki katından yüksek olması)
Başlangıç vücut ağırlığının %2.5'inden fazla kilo artışı
Diğer nedenlerle açıklanamayan geçici ensefalopati

Tanı: Engrafman sonrası 96 saat içinde üç ana ölçüt veya iki ana ölçüt ve bir veya daha fazla yardımcı ölçüt.

Engrafman sendromu genellikle kendini sınırlayan vasıftadır. Destek tedavisi ve ağır olgularda sistemik KS uygulanabilir (100).

2.2.6.4 Sinuzoidal Obstrüksiyon Sendromu

Veno-okluziv hastalık olarak bilinen ve yeni terminolojide sinuzoidal obstrüksiyon sendromu (SOS) olarak adlandırılan klinik tablo, HKHN sonrası ilk 45 günde hastaların %5-14'ünde görülebilen önemli bir komplikasyondur (101-103). SOS, hazırlama rejimi ilişkili hepatik toksisite nedeniyle, yüksek serum bilirubin düzeyleri, ağrılı hepatomegali, ödem ve asit gibi belirti ve bulgularla karakterize bir tablodur (11). Hepatik sinüzoidlerin endotel hasarı ile başlayan tablo hepatosit hasarı ve karaciğer yetmezliğine kadar ilerleyebilir. Bazı hastalarda hepatorenal sendrom ve çoklu organ yetmezliği ortaya çıkabilir (11, 104).

Miyeloablatif hazırlama rejimi, akraba dışı verici, HLA uyumsuz verici, busulfan ve TBI temelli rejimler, ikinci HKHN, altta yatan karaciğer hastalığı, ileri yaş ve düşük performans durumu artmış SOS riski ile ilişkilidir (11, 105, 106). SOS için EBMT tanı ölçütleri Tablo 7'de verilmiştir.

Tablo 7. Sinuzoidal Obstrüksiyon Sendromu Tanı Ölçütleri (106)

Klasik SOS	Geç başlangıçlı SOS
İlk 21 gün içinde Bilirubin ≥2 mg/dL + Aşağıdaki bulgulardan ≥2 olması - Ağrılı hepatomegali - %5'ten fazla kilo artışı	21. günden sonra Klasik SOS, VEYA Histolojik olarak kanıtlanmış SOS VEYA

- Asit	≥2 klasik ölçüt + görüntüleme bulgusu/SOS için hemodinamik kanıt

SOS: Sinuzoidal obstrüksiyon sendromu

Hastalık şiddeti hafif, orta, ağır ve çok ağır olarak derecelendirilir ve hastalık seyrini öngörmek için kullanılır (Tablo 8). Nakil sonrası 100 günlük mortalite oranı hastalık şiddetine göre %9-80 arasında değişmektedir. Hızlı ilerleyen klinik seyir, 24 saatten kısa sürede iki katına çıkan bilirubin seviyeleri ve çoklu organ yetmezliği yüksek mortalite oranları ile ilişkilidir (103, 107).

Tablo 8. Sinuzoidal Obstrüksiyon Sendromu Şiddetinin Derecelendirilmesi

	Hafif	**Orta**	**Ağır**	**Çok Ağır**
İlk belirtilerden itibaren geçen süre	>7 gün	5-7 gün	≤4 gün	Herhangi bir zaman
Bilirubin düzeyi (mg/dL)	≥2 ve <3	≥3 ve <5	≥5 ve <8	≥8
Bilirubin artışı			48 saat içinde iki kat artış	
Transaminazlar	≤2 x nüs	>2x ve ≤5 x nüs	>5 ve ≤8 x nüs	>8 x nüs

Kilo artışı	<%5	≥%5 ve <%10	≥%5 ve <%10	≥%10
Renal fonksiyon	<1.2 x bazal	≥1.2 ve <1.5 x bazal	≥1.5 ve <2 x bazal	≥2 x bazal ve ÇOY bulguları

Nüs: Normalin üst sınırı, ÇOY: Çoklu organ yetmezliği

SOS tedavisinde farklı seçenekler bulunmakla birlikte standart bir tedavisi yoktur. Alteplaz ve heparin tedavisi ile %30'luk başarı oranları elde edilmiş, ancak hastaların %25'inde ciddi kanama görülmüştür. Düşük doz heparin tedavisi ile kanama riskinin daha az olduğu görülmüştür. Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) ve Avrupa İlaç Ajansı (EMA) tarafından ağır SOS tedavisi için onaylanan tek ajan olan defibrotid, antitrombotik, trombolitik, anti-iskemik ve anti-inflamatuar özelliklere sahiptir. Alteplaz ve heparine kıyasla sistemik antikoagülan etkisi düşüktür. SOS gelişen hastalarda defibrotid kullanımının 100. günde %60-70 sağkalım ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (11, 108-111).

2.2.6.5 Graft versus Host Hastalığı

Graft versus host hastalığı, verici kaynaklı T lenfositlerin alıcı hücrelerine karşı geliştirdiği immün yanıtın sonucunda oluşan doku hasarını tanımlar. Allojeneik KHN sonrası %30-50 sıklıkta görülebilen ve hastaların yaklaşık %15'inde ağır seyreden bir komplikasyondur (11).

Geleneksel tanıma göre, AKHN sonrası ilk 100 günde ortaya çıkan GvHH akut, 100. günden sonra ortaya çıkan GvHH kronik olarak kabul edilir. Bu geleneksel tanım

klinik veya patofizyolojik özelliklerden ziyade hastalığın ortaya çıkma zamanını temel alır. Akut ve kronik GvHH belirti ve bulgularının örtüşebildiği klinik durumların detaylandırıldığı Ulusal Sağlık Enstitüsü (NIH) sınıflaması Tablo 9'da verilmiştir (19, 112).

Tablo 9. Graft versus Host Hastalığı Tipleri (19)

	Nakil sonrası geçen süre	Akut GvHH belirti ve bulguları	Kronik GvHH belirti ve bulguları
Akut GvHH			
Klasik	<100 gün	Var	Yok
Geç başlangıçlı	>100 gün	Var	Yok
Kronik GvHH			
Klasik	>100 gün	Yok	Var
Örtüşme sendromu	>100 gün	Var	Var

GvHH: Graft versus host hastalığı

2.2.6.5.1 Graft versus Host Hastalığının Patofizyolojisi

Akut GvHH patofizyolojisinde ilk basamak, verici kaynaklı T lenfositlerin alıcı kaynaklı antijen sunucu hücreler tarafından sunulan antijenlere karşı oluşturduğu immünolojik reaksiyondur. Sitotoksik hücre hasarı ve IL-1 ve TNF-α gibi inflamatuar

sitokinlerin ortama salınmasıyla doku hasarı ve nekrozu gelişir. Bu süreç, T düzenleyici hücreler, tip 1 düzenleyici hücreler, doğal öldürücü hücreler ve miyeloid baskılayıcı hücreler tarafından baskılanır (113-115).

Kronik GvHH'nın patofizyolojisi akut GvHH'den farklıdır, temelinde doğal ve kazanılmış bağışıklığı etkileyen bozulmuş immüntolerans mekanizmaları rol oynar. Timik atrofi, lenfosit deplesyonu ve otoantikor oluşumunun patogenezdeki rolü gösterilmiştir. Hazırlama rejimi ve akut GvHH'nin yol açtığı timik fonksiyon bozukluğu negatif seçim sürecinde otoreaktif T lenfositleri olumsuz etkilemektedir. Anormal otoreaktif T lenfositler, otoreaktif B lenfositlerini aktive ederek otoantikor üretimine ve hedef organ hasarına neden olmaktadır (71, 116).

2.2.6.5.2 Akut Graft versus Host Hastalığı

Akut GvHH kliniği, eritematöz makülopapüler cilt döküntüsü, kolestatik karaciğer hastalığı ve gastrointestinal işlev bozukluğu gibi bulgulardan biri veya birkaçının birlikteliği ile karakterizedir. Hastalık kendini sınırlayan hafif klinik seyirden ciddi ve ölümcül komplikasyonlara yol açabilen ağır klinik tablolara kadar değişen derecelerde kendini gösterebilir (11, 72, 117).

Akut GvHH, deri, karaciğer ve barsak tutulumunun derecesine bağlı olarak evre I'den IV'e kadar evrelendirilir. Klinik derecelendirmenin sağkalımı öngörücü etkisi olduğu gösterilmiştir (Tablo 10 ve 11) (118).

Tablo 10. Akut GvHH Klinik Evreleme (118)

Organ	Evre I	Evre II	Evre III	Evre IV
Deri	Makülopapüler döküntü, VYA'nın <%25'i	Makülopapüler döküntü VYA'nın %25-%50'si	Makülopapüler döküntü, VYA'nın >%50'si	Bül oluşumu ile seyreden yaygın eritrodermi, deskuamasyon
Karaciğer	Total bilirubin 2-3 mg /dl	Total bilirubin 3-6 mg /dl	Total bilirubin 6-15 mg /dl	Total bilirubin >15 mg/dl KCFT↑
Gastro-intestinal Sistem	Diyare 500-1000 ml/gün	Diyare 1000-1500 ml/gün	Diyare >1500 ml/gün	Ciddi karın ağrısı ± ileus

VYA: Vücut yüzey alanı, KCFT: Karaciğer fonksiyon testleri

Tablo 11. Akut GvHH Klinik Derecelendirme (118)

Derece	Deri	Gastrointestinal sistem	Karaciğer
I	Evre I-II	0	0
II	Evre I-III	Evre I	Evre I
III	Evre II-III	Evre II-III	Evre II-III
IV	Evre II-IV	Evre II-IV	Evre II-IV

Akut GvHH için tanımlanan risk faktörleri; HLA uyumsuzluğu, ileri yaş, kadın verici, uygulanan GvHH profilaksisi, ileri verici yaşı, miyeloablatif hazırlama rejimi ve kök hücre kaynağı olarak kemik iliği yerine çevre kanının kullanılmasıdır (11, 12).

2.2.6.5.3 Kronik Graft versus Host Hastalığı

Kronik GvHH, otoimmün, inflamatuar ve fibrotik bir hastalıktır. HKHN sonrası uzun süreli izlemde %20-50 hastada görülür. Bulgular genellikle HKHN sonrası ilk iki yılda ortaya çıkar ve bir dizi otoimmün hastalığın klinik bulgularıyla benzerlik gösterir. Sık görülen bulgular arasında sicca sendromu, liken planus benzeri deri döküntüsü, skleroderma benzeri deri değişiklikleri, özofagus striktürü ve pnömonitis eşlik eden veya etmeyen obstrüktif akciğer hastalığı yer alır. Hipogamaglobulinemi dahil olmak üzere devam eden hücresel ve humoral immün yetmezlik ve tedavide kullanılan immünsupresif ajanlar nedeniyle fırsatçı enfeksiyon riski yüksektir (18). Tanı, klinik ve histopatolojik inceleme ile konur (71).

Kronik GvHH değerlendirmesinde NIH derecelendirme sistemi kullanılmaktadır. Bu derecelendirmede, etkilenen organ sayısı ve işlevsel olarak etkilenme şiddeti değerlendirilerek hafif, orta ve ağır şeklinde sınıflandırılır. Hafif derecede kronik GVHH yalnızca bir veya iki organı içerir, klinik olarak anlamlı bir işlevsel bozukluk yoktur. Orta derecede kronik GvHH, klinik olarak anlamlı ancak önemli işlev bozukluğu olmayan en az bir organ veya klinik olarak anlamlı işlevsel bozukluğu olmayan iki organı içerir. Hafif akciğer tutulumu da orta derecede kronik GvHH olarak kabul edilir. Ağır kronik GvHH'de işlevsellik kaybı söz konusudur. Orta veya ağır akciğer skoru da ağır kronik GvHH olarak kabul edilir (19, 20).

Ayrıca kronik GvHH klinik olarak sınırlı ve yaygın olmak üzere ikiye ayrılır. Klinik olarak sınırlı hastalık ölçütleri şunlardır:

1) Hastalık ile uyumlu oral mukoza anormallikleri, pozitif deri veya oral mukoza biyopsisi ve hastalığın diğer tutulumlarının yokluğu,
2) Hafif karaciğer fonksiyon testi anormallikleri ile birlikte hastalık için pozitif deri veya oral mukoza biyopsisi ve hastalığın diğer tutulumlarının yokluğu,
3) Altıdan az papüloskuamöz plak, vücut yüzey alanının (VYA) %20'sinden azını etkileyen makülopapüler ya da likenoid döküntü, VYA'nın %20'sinden azında dispigmentasyon ya da VYA'nın %50'sinden azını etkileyen eritem ile birlikte hastalık için pozitif deri biyopsisi ve hastalığın diğer tutulumlarının yokluğu,

4) Oküler sicca ile birlikte hastalık için pozitif deri veya oral mukoza biyopsisi ve hastalığın diğer tutulumlarının yokluğu,
5) Hastalık için pozitif biyopsi ile birlikte vulvovajinal anormallikler ve hastalığın diğer tutulumlarının yokluğu.

Klinik olarak yaygın hastalık ölçütleri ise şunlardır:

1) İkiden fazla organda hastalık belirti ve bulgularının görülmesi, herhangi bir organda biyopsi ile hastalığın gösterilmesi,
2) Karnofsky ya da Lansky Klinik Performans skorunun %60'ın altında olması, VYA'nın %15'inden fazla kilo kaybı ve diğer sebeplere bağlı olmayan tekrarlayan enfeksiyonlar, herhangi bir organda biyopsi ile hastalığın gösterilmesi,
3) Klinik olarak sınırlı GvHH'de tanımlanandan daha yaygın ve biyopsi ile doğrulanan deri tutulumu,
4) Skleroderma ya da morfea varlığı,
5) Kronik GvHH düşündüren onikoliz ya da onikodistrofi ile birlikte herhangi bir organda hastalığın gösterilmesi,
6) Kronik GvHH'nin neden olduğu fasiite bağlı gelişen el bileği ve ayak bileği ekstansiyon hareket açıklığının azalması,
7) Kronik GvHH'yi düşündüren kontraktürlerin gelişmesi,
8) Diğer nedenlere bağlı olmayan bronşiolitis obliterans,

9) Pozitif karaciğer biyopsisi ya da diğer nedenlere bağlı olmayan karaciğer fonksiyon testi bozuklukları ve herhangi bir organda hastalığın gösterilmesi,
10) Kronik GvHH için pozitif üst veya alt gastrointestinal biyopsi,
11) Diğer nedenlere bağlı olmayan ve kronik GvHH'yi düşündüren fasiit veya serozit (19).

Kronik GvHH gelişimi için belirlenen risk faktörleri; akut GvHH öyküsü, akraba dışı ve/veya HLA uyumsuz verici, HPH kaynağı olarak çevre kanı kullanımı, ileri verici yaşı, kadın verici ve TBI uygulamasıdır (119).

2.2.6.5.4 Graft versus Host Hastalığı Profilaksisi

Allojeneik KHN sürecinde GvHH'yi önlemek için hastalara hazırlama rejimi ile eş zamanlı immünsupresif profilaksi başlanır. En sık kullanılan profilaksi yaklaşımlarından biri kalsinörin inhibitörü ve Mtx kombinasyonudur. Bu kombinasyon ile hastalarda akut GvHH sıklığının azaldığı ve sağkalımın olumlu etkilendiği gösterilmiştir (12).

Takrolimus ve CsA gibi kalsinörin inhibitörleri, T lenfosit aktivasyonunda görev yapan kalsinörin enzimini inhibe ederek immünsupresif etki gösterirler. Siklosporin, IL-2 üretimini ve IL-2 reseptör ifadelenmesini inhibe ederek T lenfosit aktivasyonunu önleyen siklik bir polipeptittir. Siklosporinin bilinen yan etkileri hipertansiyon, nefrotoksisite, hipomagnezemi, konvülzyon, hipertrikoz, diş eti hiperplazisi, titreme ve anoreksidir. Takrolimus, yapısal olarak farklı olmakla birlikte,

etki mekanizması, yan etki profili ve ilaç etkileşimleri açısından CsA'ya benzer özelliktedir. Folat antagonisti bir antimetabolit olan Mtx, sitotoksik olmayan düşük dozlarda T hücresi aktivasyonunu azaltır. Takrolimus ve Mtx kombinasyonunun CsA-Mtx ile karşılaştırıldığında Evre II-IV akut GvHH sıklığını azaltmada daha üstün olduğu gösterilmiştir (12).

Allojeneik KHN sürecinde hazırlama rejimi olarak azaltılmış yoğunluklu rejim tercih edildiyse, bu hastalarda CsA-MMF kombinasyonu sıklıkla kullanılmaktadır (13, 14). Mikofenolat mofetil, guanin nükleotidlerinin de novo sentezinde anahtar bir enzim olan inozin monofosfat dehidrojenazın seçici inhibitörü mikofenolik asidin (MFA) ön ilacıdır. MFA, T ve B lenfositler üzerinde güçlü bir sitostatik etkiye sahiptir (120, 121). Graft vs host hastalığı profilaksisi olarak kullanılan CsA-MMF ve CsA-Mtx kombinasyonları karşılaştırıldığında; GvHH, relaps, nakil ilişkili mortalite ve sağkalım oranları iki grup arasında anlamlı farklılık göstermezken, CsA-MMF kolunun daha güvenilir bir yan etki profiline sahip olduğu görülmüştür (122).

HLA uyumsuz ve haploidentik AKHN'de GvHH profilaksisi amaçlı yüksek doz Cy ve ATG kullanılmaktadır (15, 16). GvHH proflaksisi olarak CsA-Mtx kombinasyonu ve yüksek doz Cy karşılaştırıldığında; toplam ve ilerlemesiz sağkalım olasılığı ile akut ve kronik GvHH insidansı iki grup arasında benzer bulunmuştur (123). Akut ve kronik GvHH insidansı, relaps ve nakil ilişkili mortalite olasılığı uygulanan ATG dozundan etkilenmemektedir (124).

2.2.6.5.5 Akut Graft versus Host Hastalığı Tedavisi

Deriye sınırlı olan Evre I-II akut GvHH'nin tedavisi topikal KS ve takrolimusu içerir. Evre II-IV akut GvHH için sistemik KS birinci sıra tedavi seçeneğidir. Sınırlı hastalıkta 0.5–1 mg/kg/gün metilprednizolon kullanılabilirken, daha yaygın ve ağır olgularda KS başlangıç dozunun 2 mg/kg/gün olması önerilmektedir (4, 68, 125, 126). Bununla birlikte, profilaktik olarak kullanılan immünsupresif tedavinin azaltılması sırasında akut GvHH gelişirse, kullanılan immünsupresif ajan yeniden başlanmalı veya doz artımına gidilmelidir (12, 127, 128).

Kortikosteroid tedavisi AKHN alıcılarında bir dizi önemli toksisiteye neden olabilir. Kortikosteroid tedavisi alan hastalarda enfeksiyon, hiperglisemi, hipertansiyon, aseptik nekroz, osteoporoz, anksiyete ve psikoz, miyopati, katarakt ve gastrit sıklığı artmıştır (129, 130). Kortikosteroid tedavisi, özellikle yüksek dozlarda ve uzun süreli kullanım sonucunda AKHN sonrası komplikasyon riskini artırabilir ve NRM'yi olumsuz etkiler (131).

Birinci sıra KS tedavisine yanıt alınan hastalarda tedavi mümkün olduğu kadar erken ve hızlı azaltılmalıdır. Birinci sıra tedaviye yanıt alınamayan hastalarda KS dozu azaltılarak tedaviye diğer sistemik ajanlar eklenmelidir. Akut GvHH'nın ikinci sıra tedavisinde standart bir yaklaşım bulunmamakla birlikte farklı ajanlar kullanılabilmektedir (ATG, alemtuzumab, daklizumab, basiliksimab, etanersept, infliksimab, EKF, sirolimus, ruksolitinib, MKH) (21).

Anti timosit globulin, T lenfositler üzerinde ifadelenen antijenlere yönelik poliklonal immunglobulinlerdir. Steroid dirençli akut GvHH'de ATG tedavisine yanıt oranları %41-57 olarak bildirilmiştir (132-135).

Alemtuzumab, T ve B lenfosit yüzeyinde bulunan CD52 antijenine yönelik bir monoklonal antikordur. Alemtuzumab'ın hücre yüzeyine bağlanması antikora bağımlı hücresel aracılı lizis yoluyla sitotoksik etki gösterir (136). Bir çalışmada steroid dirençli akut GvHH tedavisinde kullanıldığında hastaların yaklaşık %63'ünde tam veya kısmi yanıt gözlenmiş ve bir-yıllık toplam sağkalım oranı %53 olarak bildirilmiştir (137).

Daklizumab ve basiliksimab, IL-2 reseptörünün alfa zincirine yönelik monoklonal antikorlardır. Steroide dirençli akut GvHH'de daklizumab ve basiliksimab tedavilerine yanıt oranları sırasıyla %17-82 ve %71-92 olarak bildirilmiştir (138-144).

Etanersept ve infliksimab, TNF-α'ya yönelik monoklonal antikorlardır. Steroid dirençli akut GvHH'de etanersept ve infliksimab tedavilerine yanıt oranları sırasıyla %28-55 ve %46-90 olarak bildirilmektedir (145-151).

Ekstrakorporel fotoforez, dolaşım sistemindeki beyaz kan hücrelerinin aferez işlemi ile toplanması, ışıkla aktive olan 8-metoksipsöralen varlığında bu hücrelerin uzun dalga boyundaki ultraviyole ışığına maruz bırakılması ve sonrasında hastaya geri verilmesi işlemidir. Steroid dirençli akut GvHH'de EKF tedavisi ile hastaların %70-77'sinde yanıt alınmaktadır (24, 152).

Sirolimus, FKBP12'ye bağlanan ve rapamisin memeli hedefini bloke ederek IL-2 aracılı sinyal iletimini engelleyen bir immünsupresif ajandır. Geriye dönük bir çalışmada sirolimus kullanılan hastaların %50'sinde tam yanıt alındığı bildirilmiştir (153).

Mezenkimal kök hücre tedavisi immün düzenleyici etkisi ile steroide dirençli akut GvHH olgularında kullanılmaktadır ve yapılan çalışmalarda yanıt oranları %50-83 arasında değişmektedir (23, 154).

Ruksolitinib, sitokin sinyal ağı ve immün hücrelerin gelişimi ve işlevselliğinde kritik rol oynayan tirozin kinaz ailesinden JAK1 ve JAK2'nin seçici inhibitörüdür. Ruksolitinib 2019 yılında steroid dirençli Akut GvHH tedavisi için FDA kullanım endikasyonu almıştır (155). Steroid dirençli akut GvHH'de ruksolitinib tedavisi ile %45-82 oranında yanıt alınmaktadır (25, 155, 156).

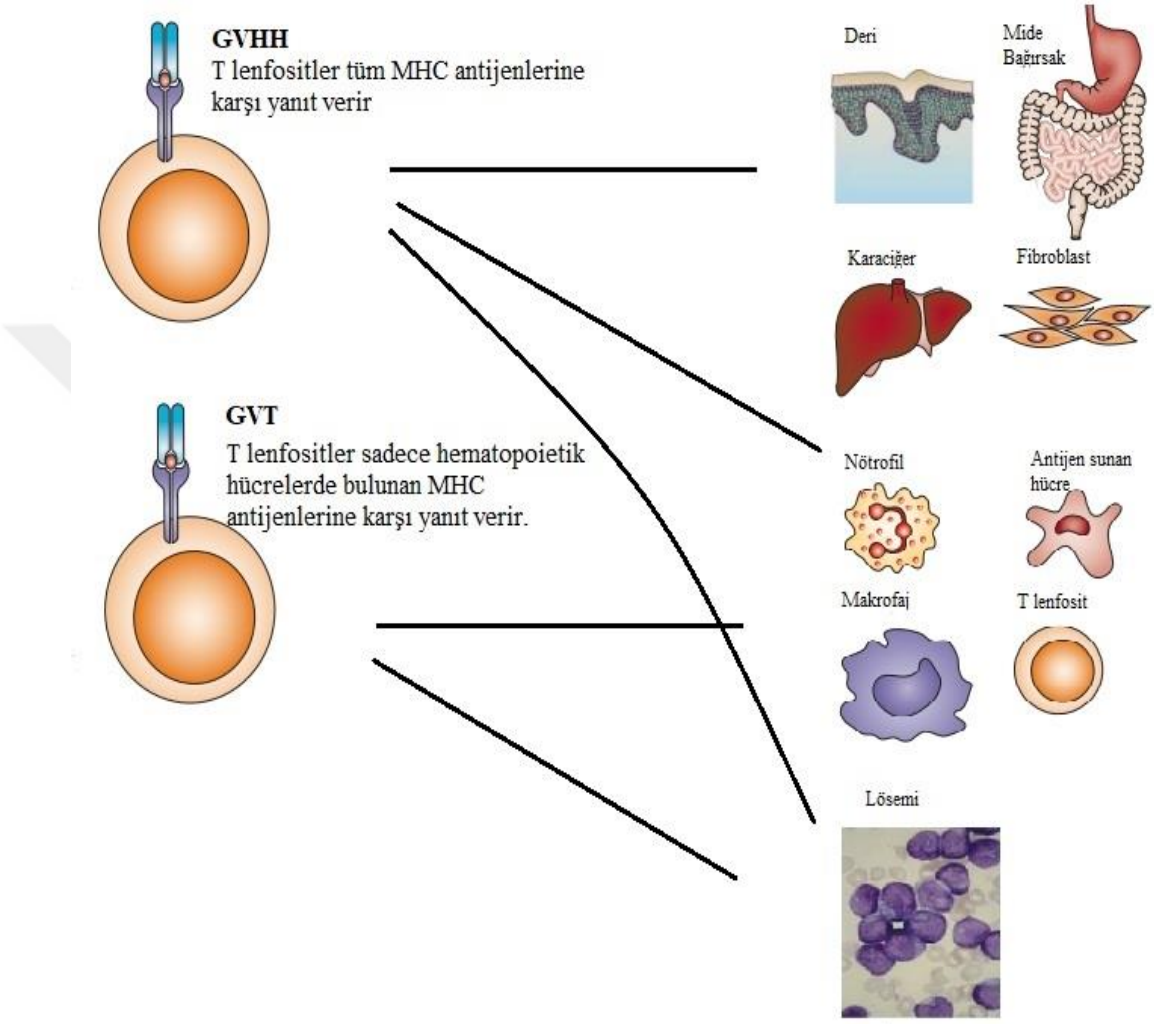
2.2.6.5.6 Kronik Graft versus Host Hastalığı Tedavisi

Kronik GvHH tedavisi tutulan organa ve tutulumun şiddetine bağlı olarak değişmektedir. Tedavinin organ fonksiyonları bozulmadan önce başlanması kritik öneme sahiptir. Böylece hem hastaların klinik seyri hem de sağkalım oranları iyileştirilebilir (20). Hafif kronik GvHH'li hastalar, etkilenen organ veya bölgeye bağlı olarak yalnızca topikal KS gibi tedavilerle iyileştirilebilir (157). Orta veya şiddetli hastalık için önerilen birinci sıra tedavi ise sistemik KS'lerdir (157, 158). Steroid dirençli kronik GvHH için önerilen standart bir tedavi bulunmamaktadır. Tedavide

siklosporin, talidomid, sirolimus, PUVA (psöralen ultraviyole A), EKF, ruksolitinib, ibrutinib ve imatinib gibi ajanlar kullanılabilir (12, 19, 22).

2.2.6.5.7 Graft versus Tümör Etkisi

Graft vs tümör (GvT) etkisi, verici immün hücrelerinin alıcıda bulunan tümör hücrelerini ortadan kaldırma yeteneğini ifade eder. Verici T lenfositlerinin alıcının hematopoetik ve epitelyal hücreleri tarafından yaygın olarak ifade edilen MHC antijenlerine karşı yanıt göstermesi sonucu GvHH gelişmektedir. Verici T lenfositleri tümör hücrelerinde ifadelenen MHC antijenlerini tanıyarak reaksiyon verdiğinde GvT etkisi ortaya çıkar. Bu nedenle, GvHH ile GvT etkisinin sağladığı anti tümör aktivite birbiriyle ilişkilidir. Graft versus host hastalığının tümüyle baskılanması altta yatan hastalığın tekrarlama riskini artırabilir. Graft versus host hastalığının uygun seviyede kontrolü önemlidir (159).



Şekil 2. Graft versus Tümör Etkisi (159)

GVHH: Graft versus Host Hastalığı; GvT: Graft versus Tümör

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı'nda, Şubat 2020-Aralık 2021 tarihleri arasında yürütülen geriye dönük bir çalışmadır. Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Yerel Etik Kurulu tarafından 25 Ocak 2021 tarihinde değerlendirilerek 56 numaralı karar kapsamında onaylanmıştır.

3.1 Hasta Grubu

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kök Hücre Nakil Ünitesinde 2003-2020 yılları arasında AKHN yapılmış 300 hasta çalışmaya dahil edilmiştir.

İçleme Ölçütleri:

1. Gazi Üniversitesi İç Hastalıkları Hematoloji Bölümü KHN Ünitesinde 2003-2020 yılları arasında AKHN yapılan hastalar
2. 15 -75 yaş aralığındaki hastalar
3. Çalışmaya katılmayı kabul eden hastalar

Dışlama Ölçütleri:

1. 15 yaşından küçük veya 75 yaşından büyük olan hastalar
2. Çalışmaya katılmayı kabul etmeyen hastalar

3.2 Çalışma Yöntemi

Çalışmaya dahil edilen hastaların verilerine hasta dosyaları ve hastane otomasyon sistemindeki elektronik kayıtlar üzerinden erişim sağlandı ve hasta verileri geriye dönük olarak incelendi.

Hastaların demografik ve klinik özellikleri, KHN öncesi risk değerlendirmeleri, infüze edilen $CD34^+$ hücre sayısı, hazırlama rejimi, GvHH proflaksisi için kullanılan tedaviler, engrafman süresi, nakil sonrası gelişen komplikasyonlar ve tedavilerine ilişkin bilgiler kaydedildi.

Tanımlar:

İlerlemesiz sağkalım (PFS, *progression free survival*): Nakil tarihinden itibaren hastalığın ilerlemesine veya tekrarlamasına kadar geçen süreyi ifade eder.

Toplam sağkalım (OS, *overall survival*): Nakil tarihinden itibaren ölüme veya son değerlendirmeye kadar geçen süreyi ifade eder.

Relaps dışı mortalite (NRM): Nakil sonrası relaps dışı herhangi bir nedene bağlı gerçekleşen ölümü ifade eder.

3.3 Verici Grubu

Vericilerin demografik özellikleri ile HLA uyumu ve kök hücre kaynağına ilişkin bilgilere hasta dosyaları üzerinden erişim sağlandı ve bu bilgiler geriye dönük olarak incelendi.

3.4 Hazırlama Rejimleri

Allojeneik KHN öncesi hastalara uygulanan hazırlama rejimlerinin içeriği ve yoğunluğu Uluslararası Kan ve Kemik İliği Nakli Araştırma Merkezi (The Center for International Blood and Marrow Transplant Research) ölçütlerine göre sınıflandırıldı (7).

3.5 Destekleyici Tedaviler

Nakil sürecinde hazırlama rejimi ilişkili organ toksisitelerinin değerlendirilmesinde Ulusal Kanser Enstitüsü (NCI: National Cancer Institute) Toksisite Ölçeği-Versiyon 4 kullanıldı. Antienfektif profilaksi, febril nötropeni, invaziv mantar enfeksiyonu ve CMV reaktivasyonu yönetimi için Avrupa Lösemi Enfeksiyonları Konferansı (ECIL: European Conference on Infections in Leukaemia) ve Amerika Enfeksiyon Hastalıkları Derneği (IDSA: Infectious Diseases Society of America) kılavuzları temel alındı (160-162).

3.6 Engrafman

Nötrofil engraftmanı, ardışık üç gün boyunca mutlak nötrofil sayısının $\geq 500/mm^3$ olması; trombosit engrafmanı, transfüzyon desteği olmaksızın ardışık yedi gün boyunca trombosit sayısının $\geq 20,000/mm^3$ olması olarak kabul edildi.

3.7 Graft versus Host Hastalığı

Akut ve kronik GvHH tanı ve derecelendirmesinde NIH kılavuzu temel alındı (163).

3.8 Verilerin İstatiksel Değerlendirmesi

İstatistiksel analiz için IBM SPSS Statistics Version 26.0 (IBM Corp, Armonk, NY, USA) programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler sürekli değişkenler için ortanca (aralık) değerleri ile, kategorik değişkenler için frekans değerleri ile ifade edildi. Normallik analizi için Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro Wilk testleri kullanıldı. Normal dağılımı olan grupların analizinde parametrik testler, normal olmayan dağılımlı grupların analizinde parametrik olmayan testler kullanıldı. Sürekli değişkenlerin karşılaştırılmasında Student T, Mann Whitney U ve Kruskal Wallis testleri kullanılırken, Ki-kare testi kategorik değişkenlerin karşılaştırılması için kullanıldı. Sağkalım analizlerinde Kaplan-Meier yöntemi kullanıldı, Kaplan-Meier sağkalım eğrilerinin karşılaştırılmasında Log rank testi kullanıldı. Relaps dışı mortalite olasılığı, relapsın yarışan risk olarak kabul edildiği insidans eğrileri ve hazard oranları kullanılarak hesaplandı. Son değerlendirmede hayatta olan hastalar sansürlü olarak analize dahil edildi. Çok değişkenli analizlerde Cox orantılı hazard regresyon modeli kullanılarak hazard oranları ve %95 güven aralıkları hesaplandı. Tek değişkenli analizde $p<0.05$ olan değişkenler çok değişkenli analize dahil edildi. Değişkenlerin bağımsız etkilerinin değerlendirilmesinde lojistik regresyon analizi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık gösteren sınır değerlerin belirlenmesinde ROC analizi ve eğri altında kalan alan (AUC: *area under the curve*) kullanıldı. Korelasyon analizleri Pearson ve Spearman testleri kullanılarak yapıldı. Tüm p değerleri iki yönlüydü ve $p<0.05$ anlamlılık sınır değeri olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kök Hücre Nakil Ünitesinde AKHN yapılmış 300 hasta dahil edildi.

4.1 Hasta ve Nakil Özellikleri

Hastaların yaşları 15 ile 71 yıl arasında değişmekte iken ortanca yaş 37 yıl olarak saptandı. Hasta grubunun cinsiyet dağılımı incelendiğinde, 194 hastanın erkek, 106 hastanın kadın olduğu görüldü. Vericilerin yaşları 10 ile 71 yıl arasında değişmekte iken ortanca yaş 34 yıl, vericiler arasında erkek/kadın oranı ise 178/122 idi.

Toplam 123 hastaya (%41) AML, 65 hastaya (%21.7) ALL, 29 hastaya (%9.7) MDS, 22 hastaya (%7.3) kemik iliği yetmezliği sendromu, 19 hastaya (%6.3) HDL, 11 hastaya (%3.7) primer miyelofibrozis, 11 hastaya (%3.7) KML, 8 hastaya (%2.7) HL, 5 hastaya (%1.7) MM, 5 hastaya (%1.7) talasemi major ve 2 hastaya (%0.7) KLL tanısıyla AKHN uygulandı.

Toplam 293 hasta nakil öncesi hastalık durumu açısından değerlendirildi. Buna göre nakil öncesi 206 hasta (%70.3) tam yanıt, 33 hasta (%11.3) kısmi yanıt ve 54 hasta (%18.4) dirençli/ilerleyici hastalık olarak değerlendirildi.

Allojeneik KHN'lerinin 211'inde (%70.3) HLA tam uyumlu kardeş, 41'inde (%13.7) HLA tam uyumlu akraba dışı, 7'sinde (%2.3) HLA uyumsuz kardeş/akraba, 28'inde (%9.3) HLA uyumsuz akraba dışı ve 13'ünde (%4.3) haploidentik verici kullanıldı.

Toplam 295 hastada nakil öncesi EBMT risk değerlendirmesi yapıldı. Buna göre hastaların 223'ü (%75.6) düşük riskli, 43'ü (%14.6) orta riskli, 29'u (%9.8) yüksek riskli olarak değerlendirildi. Toplam 206 hastada nakil öncesi HCT-CI skoru değerlendirildi ve hastaların 94'ünün (%45.6) düşük riskli, 85'inin (%41.3) orta riskli ve 27'sinin (%13.1) yüksek riskli olduğu görüldü. Hastaların 283'ünün (%94.3) ECOG skoru 0-1, 17'sinin (%5.7) ECOG skoru 2 ve üzeriydi.

Kök hücre kaynağı olarak 291 hastada (%97) çevre kanı, 9 hastada (%3) kemik iliği kullanıldı. Toplam 167 hastaya (%55.7) miyeloablatif, 11 hastaya (%3.7) miyeloablatif olmayan ve 122 hastaya (%40.7) azaltılmış yoğunlukta hazırlama rejimi uygulandı. İnfüze edilen ürün ortanca $CD34^+$ hücre sayısı $4.39(1.17\text{-}7.7)x10^6$/kg idi. Nötrofil engrafmanı ortanca 15. günde (7–36), trombosit engrafmanı ortanca 14. günde (0-89) gerçekleşti.

Graft vs host hastalığı proflaksisi için 219 hastaya (%73) CsA-Mtx kombinasyonu, 81 hastaya (%27) CsA-MMF kombinasyonu uygulandı. Nakil sonrası yüksek doz Cy uygulanan hasta sayısı 32 (%10.7) iken ATG uygulanan hasta sayısı 40 (%13.3) olarak saptandı. Toplam 7 hastaya (%2.3) engrafman profilaksisi için MKH infüzyonu uygulandı. Toplam 52 hastaya (%17.3) nakil sonrası ortanca 192. günde (32-3240) ortanca $2.8(1\text{-}18{,}5)x10^7$/kg DLI verildi.

Hasta ve nakil özellikleri Tablo 12'de özetlenmiştir.

Tablo 12. Hasta ve Nakil Özellikleri

Hasta ve Nakil Özellikleri	
Yaş (yıl) [ortanca(aralık)]	37 (15-71)
Cinsiyet (erkek/kadın)	194/106
Tanı	
Akut miyeloid lösemi	123 (41)
Akut lenfoblastik lösemi	65 (21.7)
Miyelodisplastik sendrom	29 (9.7)
Primer miyelofibrozis	11 (3.7)
Kemik iliği yetmezliği sendromu	22 (7.3)
Hodgkin dışı lenfoma	19 (6.3)
Kronik myeloid lösemi	11 (3.7)
Hodgkin lenfoma	8 (2.7)
Multipl miyelom	5 (1.7)
Talasemi majör	5 (1.7)
Kronik lenfositik lenfoma	2 (0.7)
Hastalık durumu (n=293)	
Tam yanıt	206 (70.3)
Kısmi yanıt	33 (11.3)
İlerleyici/Dirençli hastalık	54 (18.4)
Kök hücre kaynağı	

Çevre kanı	291 (97)
Kemik iliği	9 (3)
Verici tipi	
HLA tam uyumlu kardeş	211 (70.3)
HLA tam uyumlu akraba-dışı	41 (13.7)
HLA uyumsuz kardeş	7 (2.3)
HLA uyumsuz akraba-dışı	28 (9.3)
Haploidentik	13 (4.3)
EBMT skoru (n=295)	
Düşük (0-3 puan)	223 (74.3)
Orta (4 puan)	43 (14.6)
Yüksek (>4 puan)	29 (9.7)
HCT-CI skoru (n=206)	
Düşük riskli	94 (45.6)
Orta riskli	85 (41.3)
Yüksek riskli	27 (13.1)
ECOG skoru (n=300)	
0-1	283 (%94.3)
2 ve üzeri	17 (%5.7)
Ürün $CD34^+$ hücre sayısı (10^6/kg) [ortanca(aralık)]	4.39 (1.17-7.7)
Nötrofil engrafman günü [ortanca (aralık)]	15 (7-36)

Trombosit engrafman günü [ortanca (aralık)]	14 (0-89)
Hazırlama rejimi	
Miyeloablatif	167 (55.7)
Miyeloablatif olmayan	11 (3.7)
Azaltılmış yoğunlukta	122 (40.7)
GvHH proflaksisi	
CsA+Mtx	219 (73)
CsA+MMF	81 (27)
Nakil sonrası yüksek doz Cy kullanımı	32 (10.7)
ATG kullanımı	40 (13.3)
MKH tedavisi	7 (%2.3)
DLI (10^7/kg) [ortanca(aralık)]	2.8 (1-18.5)
Nakil sonrası DLI verilme zamanı (gün) [ortanca(aralık)]	192 (32-3240)

HLA: İnsan lökosit antijeni, EBMT: Avrupa Kan ve Kemik İliği Nakli Derneği, HCT-CI: Hematopoetik kök hücre nakli–komorbidite ölçeği, ECOG: Doğu Onkoloji İşbirliği Grubu, GvHH: Graft versus host hastalığı, CsA: Siklosporin A, Mtx: Metotreksat, MMF: Mikofenolat mofetil, Cy: Siklofosfamid, ATG: Anti timosit globülin, MKH: Mezenkimal kök hücre, DLI: Verici lenfosit infüzyonu

4.2 Nakil İlişkili Komplikasyonlar

Nakil sonrası erken dönemde bir hastada (%0.3) birincil graft rejeksiyonu, 9 hastada (%3) hiperakut GvHH, 8 hastada (%2.7) engrafman sendromu gelişti.

Toplam 92 hastada (%30.7) nakil sonrası ortanca 49. günde (11–570) akut GvHH gelişti. Bu hastalar akut GvHH şiddetine göre değerlendirildiğinde, hastaların 84'ünde (%91.3) Evre I-II, 8'inde (%8.7) Evre III-IV GvHH geliştiği gözlendi. Akut GvHH gelişen hastaların 50'sinde (%54.3) cilt tutulumu, 4'ünde (%4.3) karaciğer tutulumu, 20'sinde (%21.7) gastrointestinal sistem tutulumu mevcut iken 18'inde (%19.6) çoklu organ tutulumu vardı.

Toplam 124 hastada (%41.3) nakil sonrası ortanca 210. günde (107–3200) kronik GvHH gelişti. Bu hastaların 18'inde (%14.5) sklerotik cilt bulguları mevcuttu. Kronik GvHH gelişen hastaların 43'ü (%34.7) sınırlı hastalık, 81'i (%65.3) yaygın hastalık olarak değerlendirildi.

Ortanca 1177(26-5823) günlük izlem süresi sonunda 6 hastada (%2) ikincil malignite gelişti.

Hastaların nakil ilişkili komplikasyonlar Tablo 13'de özetlenmiştir.

Tablo 13. Nakil Sonrası Bulgular ve Komplikasyonlar

Birincil graft rejeksiyonu [n (%)]	1 (%0.3)
Hiperakut GvHH [n (%)]	9 (%3)
Engrafman Sendromu [n (%)]	8 (%2.7)

Akut GvHH [n (%)]	92 (%30.7)
Evre I-II	84 (%91.3)
Evre III-IV	8 (%8.7)
Akut GvHH günü [ortanca (aralık)]	49 (11-570)
Akut GvHH evresi [ortanca (aralık)]	1 (0-4)
Akut GvHH organ tutulumu [n (%)] (n=92)	
Deri	50 (%54.3)
Karaciğer	4 (%4.3)
Gastrointestinal sistem	20 (%21.7)
Çoklu organ	18 (%19.6)
Kronik GvHH [n (%)] (n=124)	
Sınırlı	43 (34.7)
Yaygın	81 (%65.3)
Sklerotik cilt bulgusu [n (%)]	18 (%14.5)
İkincil malignite [n (%)]	6 (%2)

GvHH: Graft versus host hastalığı

4.3 GvHH Profilaksisi ve Tedavisi

Kök hücre nakli sonrası hastalar ortanca 200(6-1830) gün süreyle CsA; ortanca 62.5 (10-1825) gün süreyle MMF kullandı. Akut veya kronik GvHH gelişen toplam

137 hastaya (%45.7) ortanca 90 (5-540) gün süreyle KS tedavisi uygulandı. Steroid dirençli akut ve/veya kronik GvHH gelişen hastaların 21'ine (%7) ortanca 195(3-730) gün süreyle ruksolitinib, 8'ine (%2.7) EKF, 15'ine (%5) MKH tedavisi, 10'una (%3.3) ortanca 300(30-1000) gün süreyle ibrutinib, 15'ine (%5) ortanca 420(90-1825) gün süreyle imatinib ve 9'una (%3) ortanca 4 (2-4) kür Rtx tedavisi uygulandı.

Hastalara uygulanan GvHH profilaksi ve tedavi detayları Tablo 14'te özetlenmiştir.

Tablo 14. GvHH Profilaksi ve Nakil Sonrası Gelişen Komplikasyonların Tedavisi

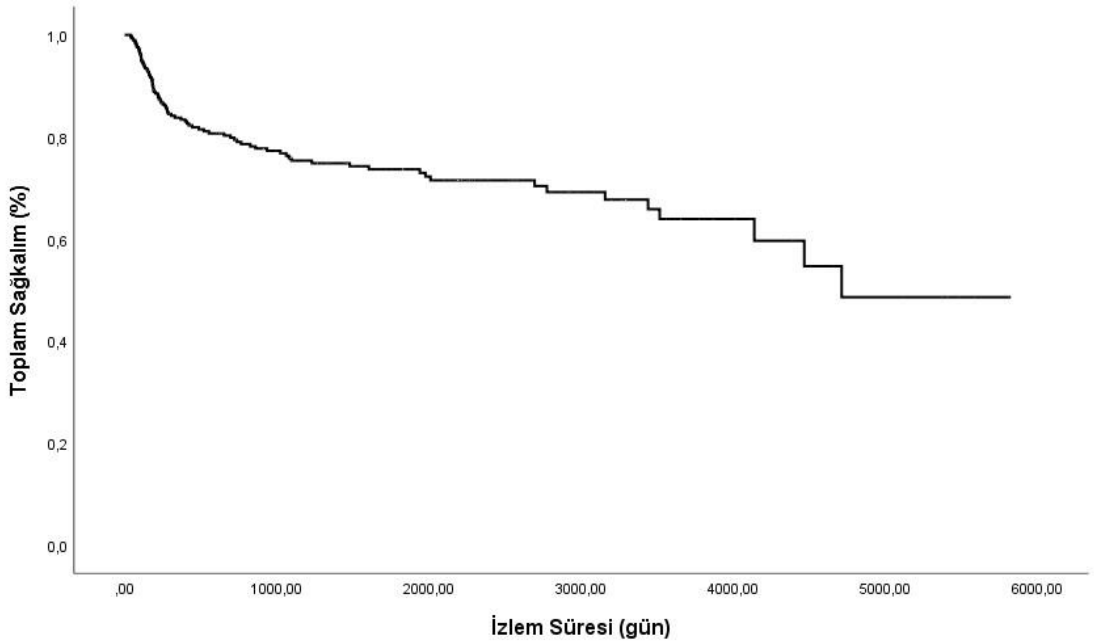
Bulgular	
Nakil sonrası CsA kullanım süresi (gün) [ortanca (aralık)]	200 (6-1830)
Nakil sonrası MMF kullanım süresi (gün) [ortanca (aralık)]	62.5 (10-1825)
Akut/kronik GvHH için kortikosteroid kullanımı [n(%)]	137 (%45.7)
Steroid kullanım süresi (gün) [ortanca(aralık)]	90 (5-540)
Steroid dirençli olgularda uygulanan tedaviler	

Rtx	9 (%3)
Ruksolitinib	21 (%7)
EKF	8 (%2.7)
MKH	15 (%5)
İbrutinib	10 (%3.3)
İmatinib	15 (%5)

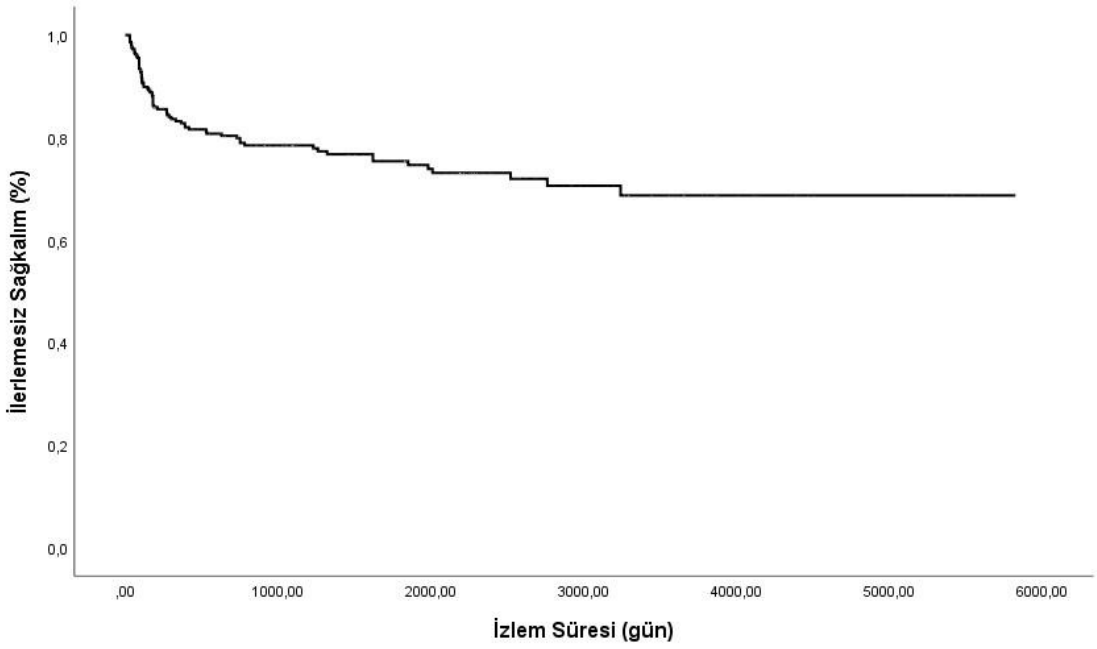
GvHH: Graft versus host hastalığı, CsA: Siklosporin A, MMF: Mikofenolat mofetil, Rtx: Rituksimab, EKF: Ekstrakorporeal fotoforez, MKH: Mezenkimal kök hücre

4.4 Sağkalım ve Mortalite

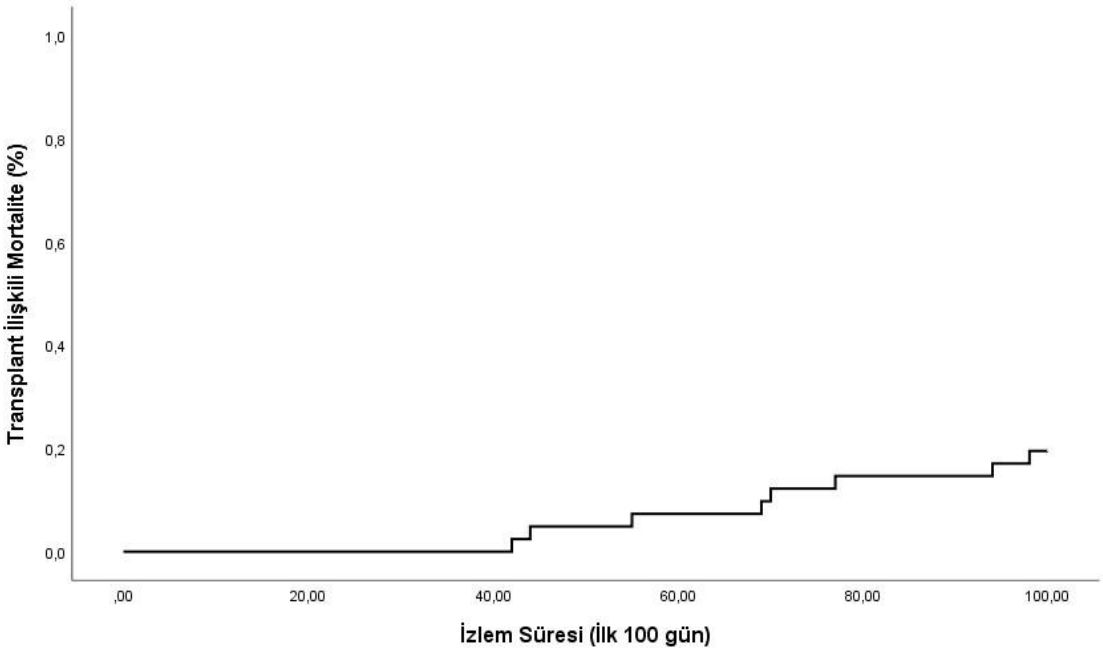
Ortanca 1177(26-5823) günlük izlem süresi sonunda hastaların toplam sağkalım olasılığı %48.6 iken ilerlemesiz sağkalım olasılığı %68.7 olarak hesaplandı (Şekil 3, Şekil 4). Buna karşın, ilk 100 gün için nakil ilişkili mortalite olasılığı %19.5 olarak hesaplandı (Şekil 5). Tüm grupta genel mortalite olasılığı %51.4 olarak hesaplandı (Şekil 6).



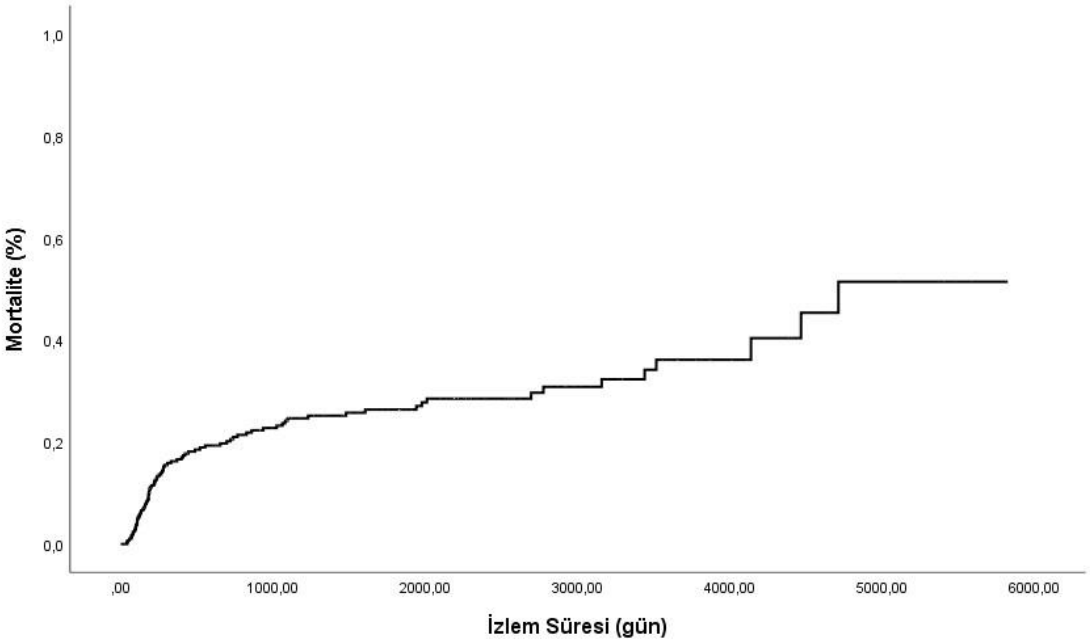
Şekil 3. Tüm Grupta Toplam Sağkalım Olasılığı



Şekil 4. Tüm Grupta İlerlemesiz Sağkalım Olasılığı



Şekil 5. Tüm Grupta Nakil İlişkili Mortalite Olasılığı (100 gün)



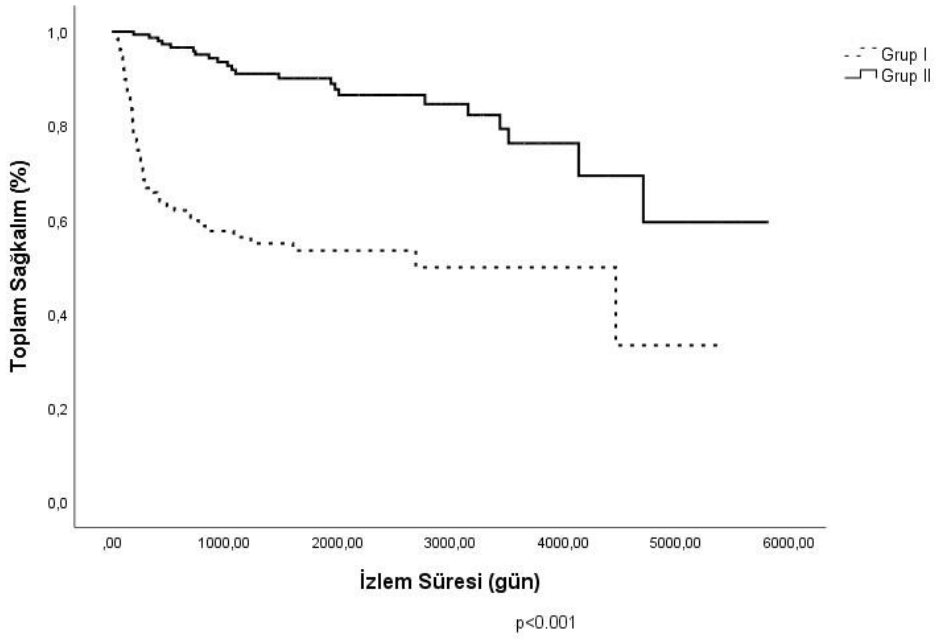
Şekil 6. Tüm Grupta Genel Mortalite Olasılığı

4.5 İmmünsupresif Tedavi Analizleri

4.5.1 Siklosporin A

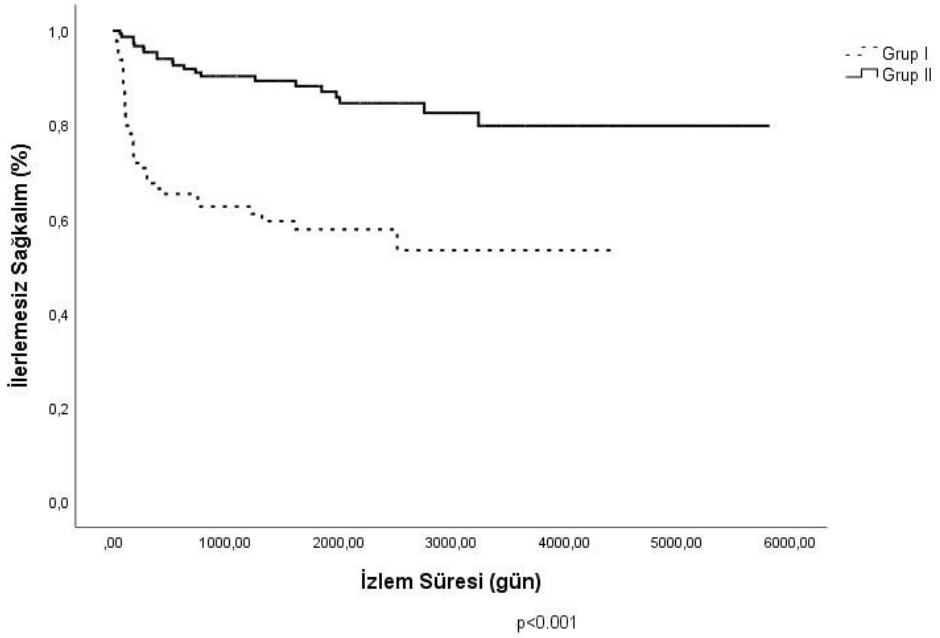
Sağkalım üzerine olan etkisi temel alınarak yapılan ROC analizinde, CsA kullanım süresi için anlamlı sınır değer 182 gün olarak belirlendi [AUC: 0.686 (0.616 - 0.756); p<0.001]. Çalışma grubu, bu değer temel alınarak, CsA kullanım süresine göre iki alt gruba ayrıldı (Grup I: ≤182 gün, Grup II: >182 gün).

Toplam sağkalım olasılığı CsA-Grup II'de CsA-Grup I'e göre anlamlı yüksek bulundu (%59.4 vs %33.2; p<0.001) (Şekil 7). Toplam sağkalım süresinin de CsA-Grup II'de CsA-Grup I'e göre anlamlı uzun olduğu gösterildi [1940(18 –5823) gün vs 516(42–5405) gün; p<0.001].



Şekil 7. Siklosporin A Kullanım Süresine Göre Toplam Sağkalım Olasılığı

İlerlemesiz sağkalım olasılığı CsA-Grup II'de CsA-Grup I'e göre anlamlı yüksek bulundu (%79.8 vs %53.3; p<0.001) (Şekil 8). İlerlemesiz sağkalım süresi de benzer şekilde CsA-Grup II'de CsA-Grup I'e göre anlamlı uzundu [1827(60–5823) vs 286(29–4466) gün; p<0.001].



Şekil 8. Siklosporin A Kullanım Süresine Göre İlerlemesiz Sağkalım Olasılığı

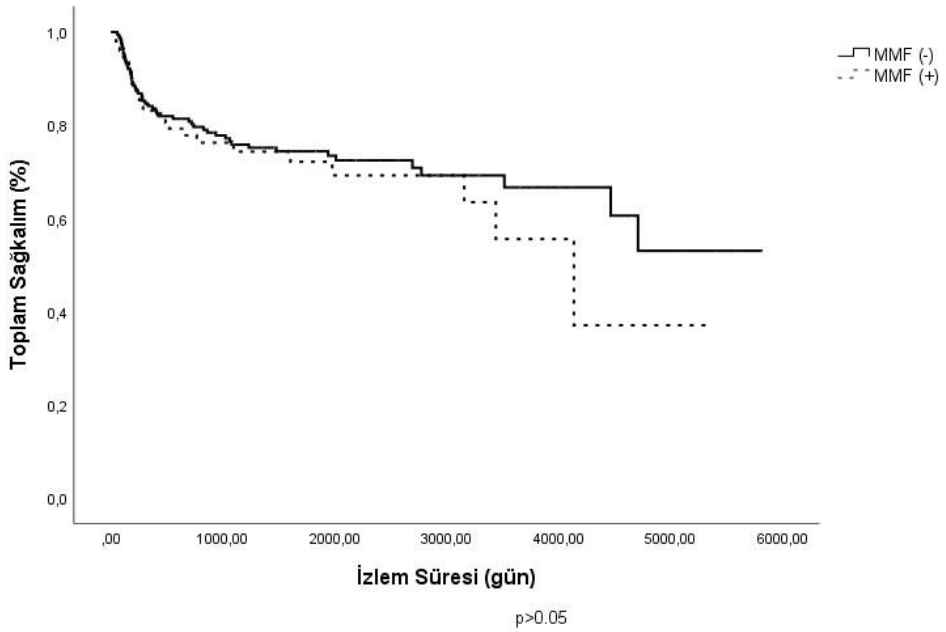
5-yıllık NRM olasılığı CsA-Grup II'de CsA-Grup I'e göre anlamlı düşük bulundu (%44.9 vs %65.2; p=0.005).

Kronik GvHH sıklığının CsA-Grup II'de CsA-Grup I'e göre anlamlı yüksek olduğu görüldü (%28.2 vs %13.9; p<0.001).

İkincil malignite gelişimi yönünden iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı (p>0.05).

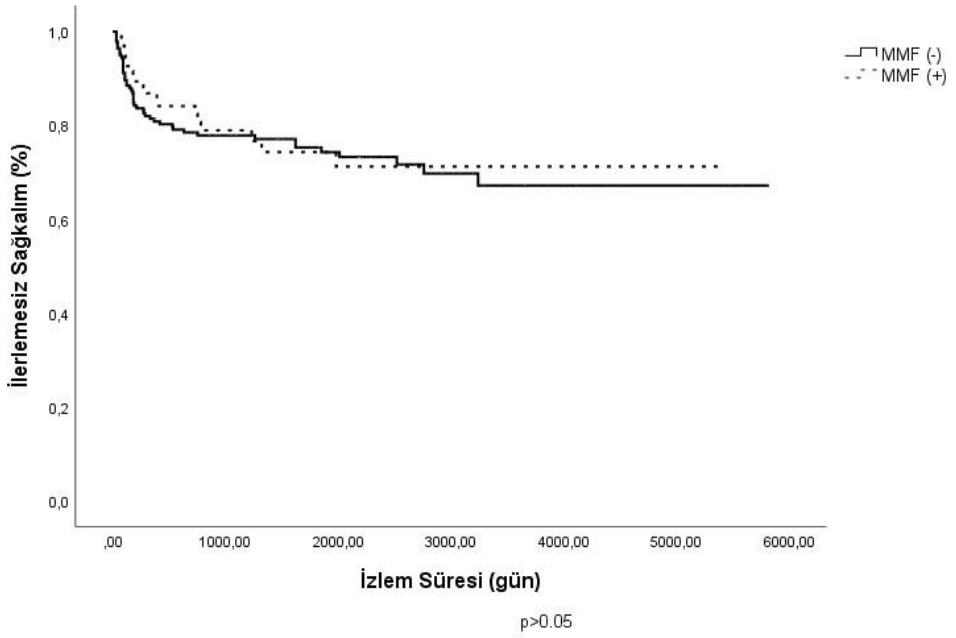
4.5.2 Mikofenolat Mofetil

Toplam sağkalım olasılığı yönünden MMF kullanan ve kullanmayan hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (%53 vs %37; p>0.05) (Şekil 9). Bununla birlikte, toplam sağkalım süresinin MMF kullanmayan hastalarda MMF kullanan hastalara göre anlamlı uzun olduğu görüldü [1479(26–5823) vs 764.5(42–5370) gün; p=0.005].



Şekil 9. Mikofenolat Mofetil Kullanan ve Kullanmayan Hastalarda Toplam Sağkalım Olasılığı

İlerlemesiz sağkalım olasılığı yönünden MMF kullanan ve kullanmayan hastalar arasında anlamlı farklılık saptanmadı (%67.2 vs %71.2; p>0.05) (Şekil 10). Bu bulguyu destekler şekilde, ilerlemesiz sağkalım süresi MMF kullanmayan hastalarda MMF kullanan hastalara göre anlamlı uzundu [1320(26-5823) gün vs 730(42-5370) gün; p=0.023].



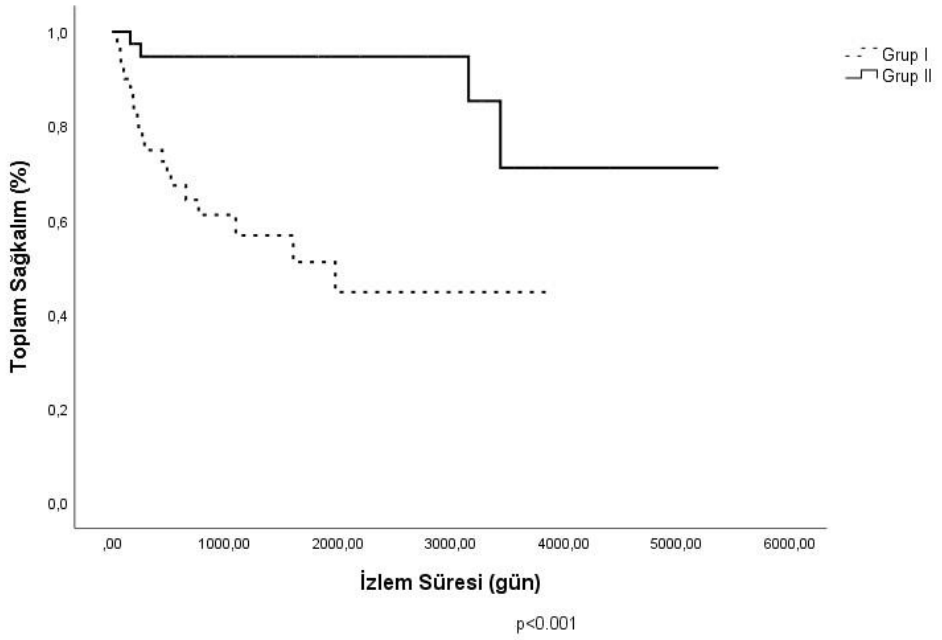
Şekil 10. Mikofenolat Mofetil Kullanan ve Kullanmayan Hastalarda İlerlemesiz Sağkalım Olasılığı

5-yıllık NRM olasılığı MMF kullanmayan hastalarda MMF kullanan hastalara göre anlamlı düşük bulundu (%52.6 vs %71.2; p=0.029).

Kronik GvHH gelişimi ve ikincil malignite gelişimi yönünden iki grup arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı (p>0.05).

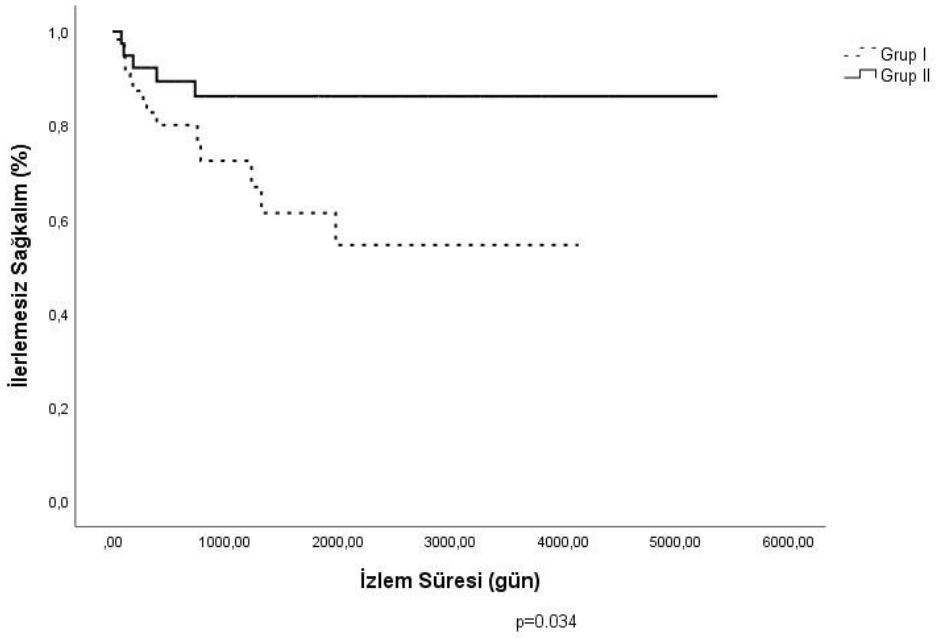
Sağkalım üzerine olan etkisi temel alınarak yapılan ROC analizinde, MMF kullanım süresi için anlamlı sınır değer 76.5 gün olarak belirlendi [AUC: 0.671 (0.554-0.788); p=0.009]. Çalışma grubu, bu değer temel alınarak, MMF kullanım sürelerine göre iki alt gruba ayrıldı (Grup I: ≤76.5 gün, Grup II: >76.5 gün)

Toplam sağkalım olasılığı MMF-Grup II'de MMF-Grup I'e göre anlamlı yüksek bulundu (%71 vs %44.6; p<0.001) (Şekil 11). Toplam sağkalım süresi MMF-Grup II'de MMF-Grup I'e göre anlamlı uzun bulundu [1828(159-5370) gün vs 449(42-4137) gün; p<0.001].



Şekil 11. Mikofenolat Mofetil Kullanım Süresine Göre Toplam Sağkalım Olasılığı

İlerlemesiz sağkalım olasılığı MMF-Grup II'de MMF-Grup I'e göre anlamlı yüksek bulundu (%86.2 vs %54.5; p=0.034) (Şekil 12). İlerlemesiz sağkalım süresi MMF-Grup II'de MMF-Grup I'e göre anlamlı uzun bulundu [1827(75-5370) gün vs 414(42-4137) gün; p<0.001].

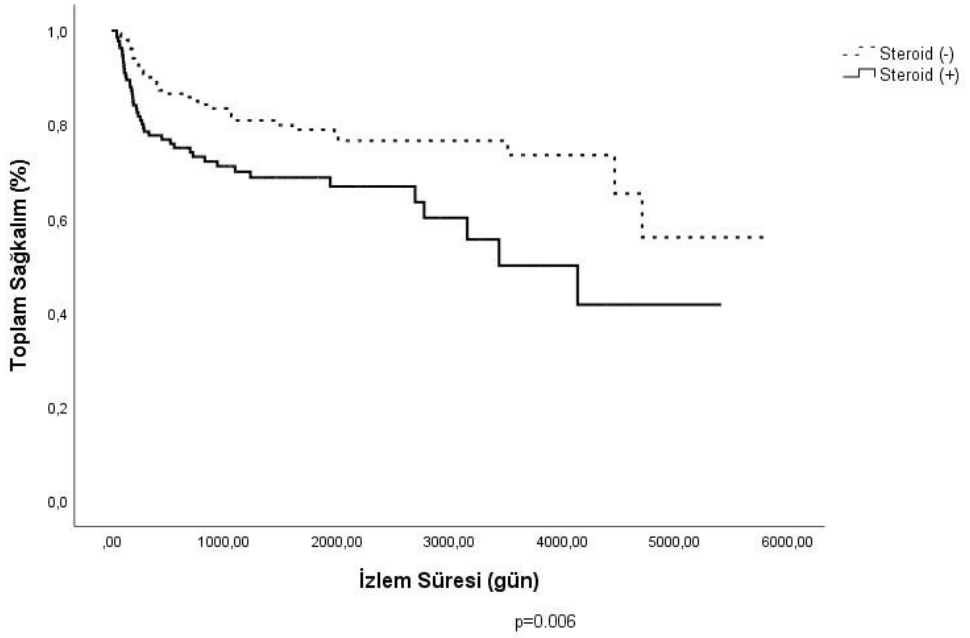


Şekil 12. Mikofenolat Mofetil Kullanım Süresine Göre İlerlemesiz Sağkalım Olasılığı

5-yıllık NRM olasılığı yönünden iki grup arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı (p>0.05). Bununla birlikte kronik GvHH sıklığı MMF-Grup II'de MMF-Grup I'e göre anlamlı yüksek saptandı (%24 vs %17; p=0.001). İkincil malignite gelişimi yönünden iki grup arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı (p>0.05).

4.5.3 Kortikosteroid

Toplam sağkalım olasılığı KS kullanmayan hastalarda KS kullanan hastalara göre anlamlı yüksekti (%56 vs %41.6; p=0.006) (Şekil 13). Toplam sağkalım süresi KS kullanmayan hastalarda KS kullanan hastalara göre anlamlı uzundu [1603.5(26-5823) gün vs 1048(42-5413) gün; p=0.002].



Şekil 13. Kortikosteroid Kullanan ve Kullanmayan Hastalar Arasında Toplam Sağkalım Olasılığı

İlerlemesiz sağkalım olasılığı yönünden KS kullanan ve kullanmayan hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p>0.05).

5-yıllık NRM olasılığı KS kullanmayan hastalarda KS kullanan hastalara göre anlamlı düşük bulundu (%42.2 vs %71.7; p=0.002).

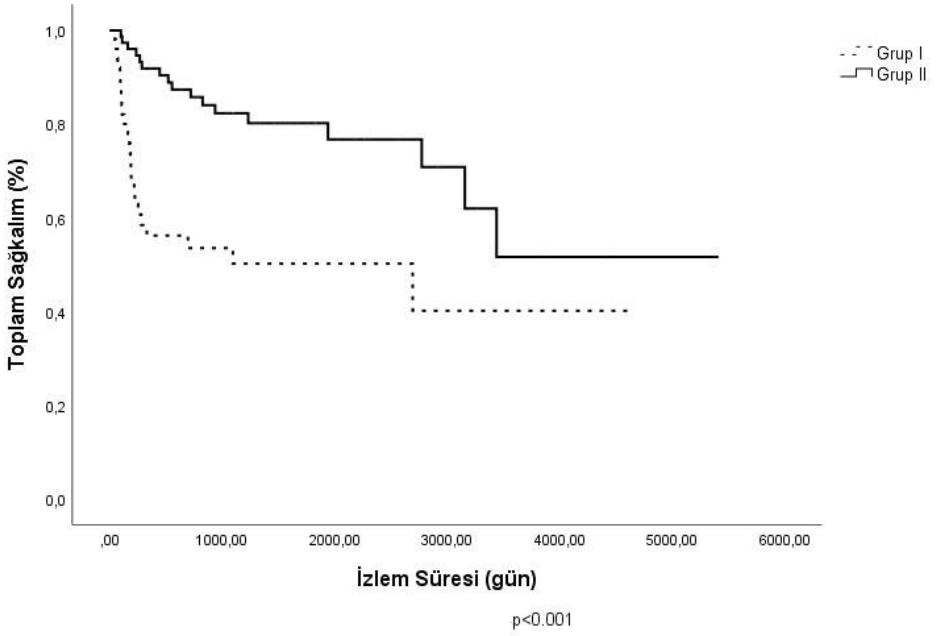
Kortikosteroid gereksinimi olan hastalarda, KS kullanmayanlarla kıyaslandığında, kadın verici oranının (p=0.031) ve verici yaşının (p<0.001) anlamlı yüksek olduğu görüldü. Nakil öncesi EBMT skoru yüksek olan hastalarda kortikosteroid kullanımının daha sık olduğu gösterildi (p=0.005).

Graft vs host hastalığı profilaksisi olarak CsA-MMF kombinasyonu kullanılan hastalarda, CsA-Mtx kombinasyonu ile karşılaştırıldığında, KS kullanımının daha sık olduğu gözlendi (p=0.001).

İkincil malignite gelişimi yönünden KS kullanan ve kullanmayan hastalar arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı (p>0.05).

Sağkalım üzerine olan etkisi temel alınarak yapılan ROC analizinde, KS kullanım süresi için anlamlı sınır değer 74,5 gün olarak belirlendi [AUC: 0.672 (0.574 - 0.769); p=0.002]. Çalışma grubu, bu değer temel alınarak, KS kullanım süresine göre iki alt gruba ayrıldı (Grup I: ≤74.5 gün, Grup II: >74.5 gün).

Toplam sağkalım olasılığı KS-Grup II'de KS-Grup I'e göre anlamlı yüksek bulundu (%51.6 vs %40.1; p<0.001) (Şekil 14). Toplam sağkalım süresi KS-Grup II'de KS-Grup I'e göre anlamlı uzun bulundu [1248.5(98-5413) gün vs 390(44-4652) gün; p=0.047].



Şekil 14. Kortikosteroid Kullanım Süresine Göre Toplam Sağkalım Olasılığı

İlerlemesiz sağkalım olasılığı yönünden iki grup arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı (p>0.05). Buna karşın, ilerlemesiz sağkalım süresinin KS-Grup II'de KS-Grup I'e göre anlamlı uzun olduğu görüldü [1098(60-5413) gün vs 280(30-4385) gün; p=0.015].

5-yıllık NRM olasılığı KS-Grup II'de KS-Grup I'e göre anlamlı düşük bulundu (%53.2 vs %93.5; p=0.002).

Kronik GvHH gelişimi ve ikincil malignite gelişimi yönünden iki grup arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı (p>0.05).

4.6 Akut Graft versus Host Hastalığı

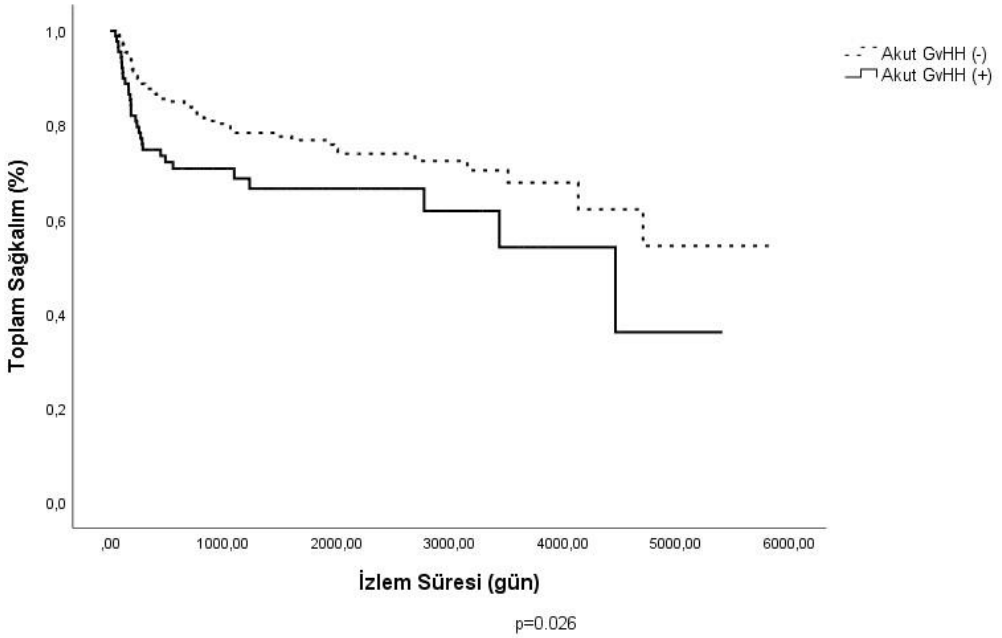
Akut GvHH gelişiminin ileri yaş hastalarda daha sık olduğu görüldü (p=0.023). Benzer şekilde verici yaş ortalaması da akut GvHH gelişen hastalarda anlamlı yüksekti (p=0.012).

Azaltılmış yoğunlukta hazırlama rejimi kullanılan hastalarda diğer hazırlama rejimlerini kullanan hastalara göre akut GvHH sıklığı daha yüksek bulundu (p<0.001).

Nakil sürecinde engrafman sendromu gelişen hastalarda, gelişmeyen hastalara göre akut GvHH sıklığı daha yüksek bulundu (p=0.007).

Akut GvHH gelişen ve gelişmeyen hastalar arasında kök hücre kaynağı, HLA uyumu, nakil sonrası yüksek doz Cy kullanımı, ATG kullanımı, ürün $CD34^+$ hücre sayısı, ürün $CD3^+$ hücre sayısı ve relaps yönünden istatistiksel anlamlı farklılık izlenmedi (p>0.05).

Toplam sağkalım olasılığı akut GvHH gelişen hastalarda akut GvHH gelişmeyen hastalara göre anlamlı düşük bulundu (%36 vs %54.3; p=0.026) (Şekil 15). Toplam sağkalım süresinin de akut GvHH gelişen hastalarda gelişmeyenlere göre anlamlı kısa olduğu gözlendi [753(44-5413) gün vs 1471.5(26 - 5823) gün; p=0.006].



Şekil 15. Akut Graft versus Host Hastalığı Gelişen ve Gelişmeyen Hastalar Arasında Toplam Sağkalım Olasılığı

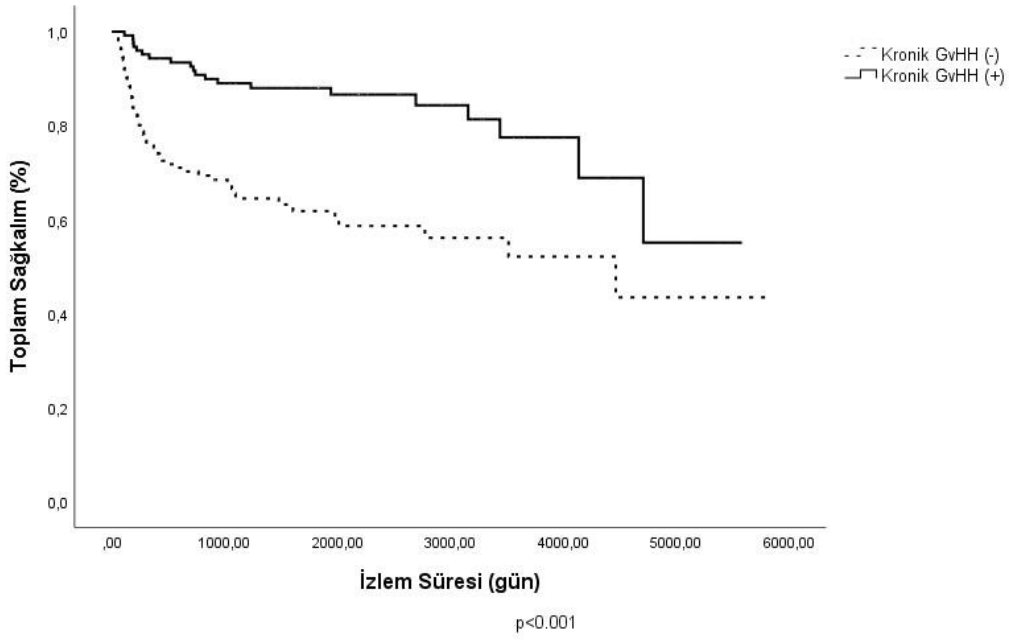
4.7 Kronik Graft versus Host Hastalığı

Kronik GvHH gelişen hastalarda kadın verici oranının daha yüksek olduğu görüldü (p=0.033). Çevre kanı kaynaklı KHN yapılan hastalarda, kemik iliği kaynaklı KHN yapılanlara göre, kronik GvHH gelişme sıklığının anlamlı yüksek olduğu görüldü (p=0.01).

Kronik GvHH sıklığı, azaltılmış yoğunlukta hazırlama rejimi kullanılan hastalarda, diğer hazırlama rejimlerini kullanan hastalara göre, anlamlı düşük bulundu (p<0.001).

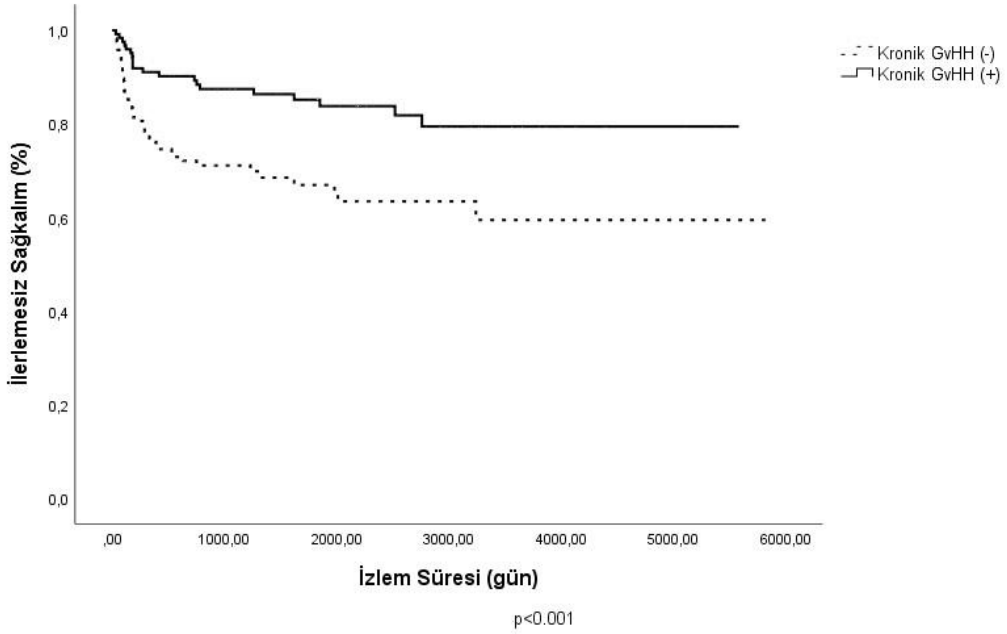
Nakil sonrası yüksek doz Cy (p=0.042) ve ATG (p=0.021) kullanılmayan hastalarda kronik GvHH gelişiminin daha sık olduğu gözlendi. Geçirilmiş akut GvHH öyküsü olan hastalarda kronik GvHH gelişiminin daha sık olduğu görüldü (p<0.001).

Toplam sağkalım olasılığı, kronik GvHH gelişen hastalarda, kronik GvHH gelişmeyen hastalara göre anlamlı yüksek bulundu (%55.1 vs %43.4; p<0.001) (Şekil 16). Toplam sağkalım süresi de kronik GvHH gelişen hastalarda, gelişmeyenlerle kıyaslandığında anlamlı uzundu [1988.5(108-5586) gün vs 734(26-5823) gün; p<0.001].



Şekil 16. Kronik Graft versus Host Hastalığı Gelişen ve Gelişmeyen Hastalar Arasında Toplam Sağkalım Olasılığı

İlerlemesiz sağkalım olasılığı, kronik GvHH gelişen hastalarda, kronik GvHH gelişmeyen hastalara göre anlamlı yüksek bulundu (%79.4 vs %59.4; p<0.001) (Şekil 17). İlerlemesiz sağkalım süresi, kronik GvHH gelişen hastalarda kronik GvHH gelişmeyen hastalara göre anlamlı uzun saptandı [1850(30-5586) gün vs 627(26-5823) gün; p<0.001].

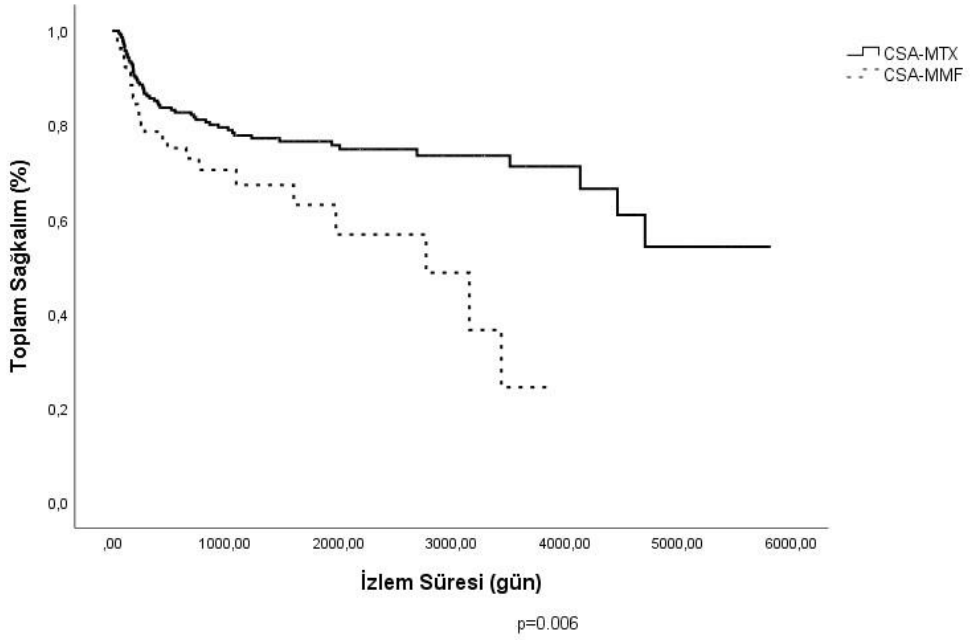


Şekil 17. Kronik Graft versus Host Hastalığı Gelişen ve Gelişmeyen Hastalar Arasında İlerlemesiz Sağkalım Olasılığı

4.8 İmmünsupresif Tedavi Yaklaşımlarının Karşılaştırmalı Analizleri

Akut GvHH sıklığının CsA-MMF kombinasyonu kullanılan grupta anlamlı yüksek olduğu görüldü (%55.5 vs %21.6; p<0.001). Buna karşın, kronik GvHH gelişimi CsA-Mtx grubunda anlamlı yüksekti (%47.9 vs %25; p<0.001).

Toplam sağkalım olasılığı, CsA-Mtx grubunda CsA-MMF grubuyla karşılaştırıldığında anlamlı yüksek bulundu (%54.1 vs %24.3; p=0.006) (Şekil 18). Toplam sağkalım süresi de CsA-Mtx grubunda anlamlı uzundu [1682(47-5823) gün vs 552(26-3873) gün; p<0.001].



Şekil 18. Kullanılan İmmunsupresif Tedaviye Göre Toplam Sağkalım Olasılığı

İlerlemesiz sağkalım olasılığı, CsA-Mtx grubunda CsA-MMF kombinasyonu ile karşılaştırıldığında daha yüksek bulunmasına rağmen istatistiksel anlamlılık göstermedi (%70.1 vs %54; p>0.05). İlerlemesiz sağkalım süresi, CsA-Mtx grubunda

CsA-MMF ile karşılaştırıldığında anlamlı uzun bulundu [1506.5(29-5823) gün vs 471(26-3873) gün; p<0.001]. 5-yıllık NRM olasılığı CsA-Mtx grubunda CsA-MMF grubuyla kıyaslandığında anlamlı düşük bulundu (%52 vs %73.5; p=0.005).

4.9 Sağkalım Üzerine Etkili Faktörler

Tek değişkenli analizde sağkalım üzerine etkili faktörler; nakil öncesi hastalık durumu (p<0.001), kök hücre kaynağı (p=0.039), EBMT skoru (p=0.034), GvHH profilaksisi (p=0.007), ES (p=0.029), akut GvHH (p=0.028), KS kullanımı (p=0.006), ürün $CD34^+$ hücre sayısı (p=0.049), kronik GvHH (p<0.001), CsA kullanım süresi (p<0.001) ve KS kullanım süresi (p=0.005) olarak belirlendi (Tablo 15). Ürün $CD34^+$ hücre sayısı (p=0.002), CsA kullanım süresi (p=0.001) ve ES gelişiminin (p=0.029) sağkalım üzerine anlamlı etkilerinin çok değişkenli analizde de devam ettiği gösterildi (Tablo 16).

Tablo 15. Tek Değişkenli Analizde Sağkalım Üzerine Etkili Faktörler

Faktörler	**p değeri**	**HR**	**%95 CI**
Nakil öncesi hastalık durumu	<0.001	1.704	1.330-2.184
Kök hücre kaynağı	0.039	2.620	1.051-6.530
EBMT skoru	0.034	1.197	1.014-1.413
Ürün $CD34^+$ hücre sayısı	0.049	0.814	0.664-0.999

GvHH profilaksisi	0.007	1.931	1.195-3.119
Engrafman sendromu	0.029	3.082	1.121-8.470
Akut GvHH	0.028	1.667	1.058-2.625
Kronik GvHH	<0.001	0.321	0.193-0.534
CsA kullanım süresi	<0.001	0.997	0.995-0.998
KS kullanımı	0.006	1.869	1.192-2.932
KS kullanım süresi	0.005	0.993	0.988-0.998

EBMT: Avrupa Kan ve Kemik İliği Nakli Derneği, GvHH: Graft versus host hastalığı, CsA:Siklosporin A, KS:Kortikosteroid

Tablo 16. Çok Değişkenli Analizde Sağkalım Üzerine Etkili Faktörler

Faktörler	**p değeri**	**HR**	**%95 CI**
Ürün $CD34^+$ hücre sayısı	0.002	0.559	0.384-0.815
CsA kullanım süresi	0.001	0.996	0.993-0.998
Engrafman sendromu	0.029	4.137	1.156-14.8

CsA:Siklosporin A

4.10 Relaps Üzerine Etkili Faktörler

Tek değişkenli analizde relaps gelişimi üzerine etki eden faktörler: nakil öncesi hastalık durumu (p<0.001), kök hücre kaynağı (p=0.002), verici yaşı (p=0.035), ürün

$CD34^+$ hücre sayısı (p=0.004), DLI uygulaması (p<0.001), kronik GvHH (p=0.001), CsA kullanım süresi (p<0.001) ve KS kullanım süresi (p=0.017) olarak belirlendi. Ürün $CD34^+$ hücre sayısının relaps gelişimi üzerine olan öngörücü etkisinin çok değişkenli analizde de devam ettiği gösterildi (p=0.006, HR: 0.564, %95 CI 0.376-0.847).

Tablo 17. Tek Değişkenli Analizde Relaps Üzerine Etkili Faktörler

Faktörler	**p değeri**	**HR**	**%95 CI**
Nakil öncesi hastalık durumu	<0.001	1.792	1.374-2.337
Kök hücre kaynağı	0.002	4.132	1.657-10.308
Verici yaşı	0.035	0.180	0.961-0.999
Ürün $CD34^+$ hücre sayısı	0.004	0.732	0.591-0.908
DLI	<0.001	2.658	1.619-4.364
Kronik GvHH	0.001	0.406	0.240-0.685
CsA kullanım süresi	<0.001	0.997	0.995-0.998
KS kullanım süresi	0.017	0.991	0.983-0.998

DLI: Verici lenfosit infüzyonu, GvHH: Graft versus host hastalığı, CsA: Siklosporin A, KS: Kortikosteroid

4.11 Akut GvHH Üzerine Etkili Faktörler

Tek değişkenli analizde akut GvHH gelişimi üzerine etkili olan faktörler: yaş ($p<0.001$), nakil öncesi hastalık durumu ($p<0.001$), verici yaşı ($p=0.002$), HLA uyum derecesi ($p=0.024$), EBMT skoru ($p=0.01$), ürün $CD3^+$ hücre sayısı ($p=0.002$), hazırlama rejimi ($p<0.001$), GvHH profilaksisi ($p<0.001$), nakil sonrası yüksek doz Cy uygulaması ($p=0.002$), nötrofil engrafman günü ($p<0.001$) ve ES ($p<0.001$) olarak belirlendi (Tablo 18). Çok değişkenli analizde yaş ($p=0.017$), nakil öncesi hastalık durumu ($p<0.001$), GvHH profilaksisi ($p=0.003$) ve ES'nin ($p=0.005$) akut GvHH gelişimine dair anlamlı öngörücü etkisinin devam ettiği gösterildi (Tablo 19).

Tablo 18. Tek Değişkenli Analizde Akut GvHH Üzerine Etkili Faktörler

Faktörler	**p değeri**	**HR**	**%95 CI**
Yaş	<0.001	1.032	1.016-1.047
Nakil öncesi hastalık durumu	<0.001	1.653	1.304-2.095
Verici yaşı	0.002	1.024	1.009-1.039
HLA uyum derecesi	0.024	1.294	1.034-1.619
EBMT skoru	0.01	1.223	1.048-1.425
Ürün $CD3^+$ hücre sayısı	0.002	0.997	0.995-0.999
Hazırlama rejimi	<0.001	1.710	1.380-2.118

GvHH profilaksisi	<0.001	5.313	3.453-8.175
Nakil sonrası yüksek doz Cy	0.002	2.661	1.416-5.000
Nötrofil engrafman günü	<0.001	0.875	0.823-0.931
Engrafman sendromu	<0.001	5.443	2.350-12.606

HLA: İnsan lökosit antijeni, EBMT: Avrupa Kan ve Kemik İliği Nakli Derneği, GvHH: Graft versus host hastalığı, Cy: Siklofosfamid

Tablo 19. Çok Değişkenli Analizde Akut GvHH Gelişimi Üzerine Etkili Faktörler

	p değeri	**HR**	**%95 CI**
Yaş	0.017	1.025	1.004-1.046
Nakil öncesi hastalık durumu	<0.001	1.649	1.254-2.170
GvHH profilaksisi	0.003	3.124	1.493-6.540
Engrafman sendromu	0.005	3.732	1.491-9.338

GvHH: Graft versus host hastalığı

4.12 Kronik GvHH Üzerine Etkili Faktörler

Tek değişkenli analizde kronik GvHH gelişimi üzerine etki eden faktörler; yaş (p<0.001), verici yaşı (p=0.022), EBMT skoru (p<0.001), ECOG performans durumu (p=0.022), ürün $CD3^+$ hücre sayısı (p=0.049), nakil sonrası yüksek doz Cy (p=0.009), ATG (p=0.039), DLI uygulaması (p=0.036), nötrofil engrafman günü (p=0.005) ve

akut GvHH (p=0.016) olarak belirlendi (Tablo 20). Çok değişkenli analizde ise yaş (p=0.043), EBMT skoru (p=0.008), ECOG performans durumu (p=0.016), nakil sonrası yüksek doz Cy (p=0.009) ve nötrofil engrafman gününün (p=0.02) kronik GvHH gelişimi üzerine anlamlı öngörücü etkisinin devam ettiği görüldü (Tablo 21).

Tablo 20. Tek Değişkenli Analizde Kronik GvHH Üzerine Etkili Faktörler

Faktörler	**p değeri**	**HR**	**%95 CI**
Yaş	<0.001	1.033	1.019-1.047
Verici yaşı	0.022	1.016	1.002-1.029
EBMT skoru	<0.001	1.323	1.155-1.515
ECOG	0.022	0.471	0.247-0.899
Ürün $CD3^+$ hücre sayısı	0.049	0.999	0.997-1.000
Nakil sonrası yüksek doz Cy	0.009	2.703	1.277-5.724
ATG	0.039	0.505	0.264-0.966
DLI	0.036	0.577	0.345-0.965
Nötrofil engrafman günü	0.005	0.931	0.886-0.978
Akut GvHH	0.016	0.533	0.319-0.890

EBMT: Avrupa Kan ve Kemik İliği Nakli Derneği, ECOG: Doğu Onkoloji İşbirliği Grubu, Cy: Siklofosfamid, ATG: Anti timosit globulin, DLI: Verici lenfosit infüzyonu, GvHH: Graft versus host hastalığı

Tablo 21. Çok Değişkenli Analizde Kronik GvHH Gelişimi Üzerine Etkili Faktörler

Faktörler	**p değeri**	**HR**	**%95 CI**
Yaş	0.043	1.020	1.001-1.040
EBMT skoru	0.008	1.227	1.054-1.428
ECOG	0.016	0.410	0.198-0.849
Nakil sonrası yüksek doz Cy kullanımı	0.009	2.913	1.302-6.516
Nötrofil engrafman günü	0.02	0.942	0.895-0.991

EBMT: Avrupa Kan ve Kemik İliği Nakli Derneği, ECOG: Doğu Onkoloji İşbirliği Grubu, Cy: Siklofosfamid

4.13 Korelasyon Analizleri

Korelasyon analizleri Tablo 22'de detaylandırılmıştır.

Tablo 22. Korelasyon Analizleri

		p değeri	**r değeri**
Yaş	Akut GvHH	0.023	0.132
	Relaps	0.038	-0.120
Verici yaşı	Akut GvHH	0.012	0.146
	Relaps	0.006	-0.162

Graft kaynağı	Kronik GvHH Relaps	0.010 0.023	-0.150 0.131
Verici cinsiyeti	Kronik GvHH	0.033	-0.124
Ürün $CD34^+$ hücre sayısı	Relaps	0.006	-0.161
Hazırlama rejimi	Akut GvHH Kronik GvHH	<0.001 <0.001	0.206 -0.202
GvHH profilaksisi	Engrafman sendromu Akut GvHH Kronik GvHH	0.002 <0.001 <0.001	0.180 0.327 -0.206
Nakil sonrası yüksek doz Cy	Kronik GvHH	0.042	-0.118
ATG	Kronik GvHH	0.021	-0.134
Engrafman sendromu	Akut GvHH	0.007	0.158
Akut GvHH	Nakil öncesi hastalık durumu Kronik GvHH	0.002 <0.001	0.183 -0.316
Kronik GvHH	Relaps	0.017	-0.138
CsA süresi	Relaps	0.001	-0.193

5. TARTIŞMA

Bu geriye dönük çalışmada, AKHN yapılan hastalarda kullanılan farklı immünsupresif tedavi yaklaşımlarının nakil ilişkili komplikasyonlar, relaps ve sağkalım üzerine olan olası etkileri incelendi.

Allojeneik KHN birçok benign ve malign hematolojik hastalık için şifa sağlayan tek tedavi yöntemidir (4, 5). Çalışma grubumuzda, ortanca 1177(26-5823) günlük izlem süresi sonunda, toplam sağkalım olasılığı %48.6 ve ilerlemesiz sağkalım olasılığı %68.7 idi.

Allojeneik KHN başarısını sınırlayan en önemli komplikasyonlardan biri GvHH'dir (5, 27, 74). Allojeneik KHN sonrası hastaların %30-50'sinde akut GvHH geliştiği bilinmektedir (11). Literatüre benzer şekilde çalışmamızda nakil sonrasında hastaların %30.7'sinde akut GvHH gelişmiştir. Akut GvHH gelişen hastaların %90'ı Evre I-II iken %54.3'ünde hastalık sadece cilt tutulumu ile seyretmiştir. Akut GvHH gelişimi ve şiddeti sağkalımı olumsuz etkilemektedir (164). Kato ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, akut GvHH gelişmeyen hastalar ile Evre I-II akut GvHH gelişen hastaların sağkalım oranlarının benzer olduğu, Evre III-IV akut GvHH gelişen hastalarda ise sağkalım oranının belirgin biçimde düştüğü bildirilmiştir (165). Bizim çalışmamızda da akut GvHH gelişen hastalarda toplam sağkalım olasılığı akut GvHH gelişmeyen hastalara göre anlamlı düşük bulundu. Akut GvHH gelişiminin sağkalım

üzerindeki olumsuz etkileri düşünüldüğünde, nakil sürecinde uygulanan GvHH profilaksisinin önemi belirginleşmektedir.

Yapılan çalışmalarda akut GvHH gelişiminin relaps riskini azalttığı bildirilmektedir (166-168). Kato ve arkadaşlarının çalışmasında akut GvHH evresi arttıkça relaps riskinin azaldığı bildirilmiştir (165). Doney ve arkadaşları da benzer şekilde relaps oranının Evre II-IV akut GvHH gelişen hastalarda Evre I akut GvHH gelişen hastalara göre daha düşük olduğunu bildirmişlerdir (169). Lai ve arkadaşlarının çalışmasında Evre II-IV akut GvHH gelişen hastalarda Evre 0-I akut GvHH gelişen hastalara göre relaps ilişkili mortalite daha düşük bulunmuştur (170). Bizim çalışmamızda akut GvHH ve relaps riski arasında anlamlı ilişki gösterilememiştir.

Çalışmamızda akut GvHH gelişen hastalarda alıcı ve verici yaşının daha ileri olduğu gösterildi. Ayrıca, ileri hasta ve verici yaşı akut GvHH gelişimi açısından risk faktörü olarak belirlendi. Çalışmamıza benzer şekilde, Gale ve arkadaşlarının ve Hahn ve arkadaşlarının çalışmalarında da ileri alıcı yaşının akut GvHH gelişimi için risk faktörü olduğu bildirilmiştir (171, 172). Lai ve arkadaşlarının yaptığı 508 hastalık çalışmada, GvHH profilaksisi olarak uygulanan CsA-Mtx kombinasyonuna eklenen kısa süreli MMF tedavisi sonrasında, akut GvHH gelişen hastalarda ileri alıcı ve verici yaşının Evre II-IV akut GvHH gelişimi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (170). Öte yandan Flowers ve arkadaşları ileri verici yaşının akut GvHH gelişimi üzerine etkisinin olmadığını bildirmişlerdir (173).

Çalışmamızda azaltılmış yoğunlukta hazırlama rejimi kullanılan hastalarda diğer hazırlama rejimlerinin uygulandığı hastalarla kıyaslandığında akut GvHH sıklığının daha yüksek olduğu gösterildi. Bununla birlikte, azaltılmış yoğunlukta hazırlama rejimi akut GvHH gelişimi açısından risk faktörü olarak belirlendi. Çalışmamızdan farklı olarak, Flowers ve arkadaşları, AKHN öncesi azaltılmış yoğunlukta hazırlama rejimi uygulanan hastalarda akut GvHH sıklığının 1.5 kat düşük olduğunu bildirmişlerdir (173).

Çalışmamızda nakil sürecinde engrafman sendromu gelişen hastalarda akut GvHH sıklığı daha yüksek bulundu. Bununla birlikte, engrafman sendromu akut GvHH gelişimi için bir risk faktörü olarak tanımlandı. Çalışmamıza benzer şekilde, İleri ve arkadaşları çalışmalarında nakil sürecinde engrafman sendromu gelişen hastalarda akut GvHH sıklığının daha yüksek olduğunu göstermişlerdir (174). Chang ve arkadaşları da çalışmalarında ES gelişen hastalarda akut GvHH sıklığını daha yüksek bulmuşlardır (%75 vs %34) (175). Bu durum, engrafman sendromu ve akut GvHH'nin ortak fizyopatolojik özellikleriyle ilişkilendirilebilir.

Çalışmamızda, kök hücre kaynağı, HLA uyumluluk derecesi, nakil sonrası yüksek doz Cy kullanımı, ATG kullanımı, ürün $CD34^+$ veya $CD3^+$ hücre sayısı ile akut GvHH gelişimi arasında ilişki saptanmadı. Buna karşın, çevre kanı kaynaklı kök hücre kullanılmasının akut GvHH gelişme riskini artırdığına dair yayınlar bulunmaktadır (11, 172). Çalışmamızda hastaların %97'sinde çevre kanı kaynaklı kök hücre kullanıldığı için analizin güvenilirliği azalmaktadır. Alıcı ile verici arasındaki HLA uyumsuzluğu

akut GvHH gelişimi için en önemli risk faktörüdür ve uyumsuzluk arttıkça akut GvHH şiddeti de artmaktadır (74, 176). Bizim çalışmamızda HLA uyumluluk derecesi ile akut GvHH arasında ilişki saptanmadı, bu sonuç HLA uyumsuz nakil oranının düşük olmasıyla açıklanabilir. Akraba dışı ve haploidentik nakillerde GvHH profilaksisi olarak yüksek doz Siklofosfamid ve ATG kullanılmaktadır (15, 16). Saberian ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, AKHN sonrası Cy tedavisi alan hastalarda Evre II-IV akut GvHH sıklığının daha düşük olduğu gösterilmiştir (%16 vs %22) (177). Bacigalupo ve arkadaşları çalışmalarında ATG kullanımının akut GvHH sıklığını azalttığını bildirmişlerdir (178). Bizim çalışmamızda ise nakil sonrası Cy veya ATG kullanımı ile akut GvHH gelişimi arasında ilişki saptanmadı. Bu durum, çalışma grubumuzda nakil sonrası yüksek doz Cy veya ATG kullanan hasta sayısının yetersiz olmasıyla açıklanabilir. Yetersiz kök hücre infüzyonu, AKHN sonrası gelişen çeşitli komplikasyonlar ile ilişkilidir (90). Bu komplikasyonlardan biri akut GvHH gelişimidir. McCurdy ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada hastaya verilen ürün $CD34^+$ ve $CD3^+$ hücre sayısı arttıkça Evre III-IV GvHH gelişiminin azaldığı gösterilmiştir (179). Ancak bizim çalışmamızda ürün $CD34^+$ ve $CD3^+$ hücre sayısı ile akut GvHH gelişimi arasında bir ilişki saptanmamıştır.

Bilimsel literatürde yayınlanan çalışmaların sonuçlarına benzer şekilde çalışmamızda da nakil öncesi hastalık durumu, HLA uyumsuzluğu ve verici tipi akut GvHH gelişimi açısından risk faktörü olarak tanımlanmıştır (11, 12, 170). Çalışmamızda GvHH profilaksisi olarak CsA-MMF kullanılan hasta grubunda akut

GvHH sıklığının anlamlı yüksek olduğu gösterildi. Yerushalmi ve arkadaşlarının CsA-MMF kombinasyonunun akut GvHH insidansını artırdığını gösteren çalışmaları da bizim bulgularımızı destekler niteliktedir (180).

Verici lenfosit infüzyonu AHKN sonrası graft yetmezliği veya relaps gelişmesi durumunda uygulanabilen bir tedavi seçeneğidir. Verici lenfosit infüzyonu graft vs tümör etkisiyle birlikte GvHH riskini de artırmaktadır (11). Bizim çalışmamızda da DLI uygulamasının akut GvHH gelişimi açısından risk faktörü olduğu gösterildi.

Çalışmamızda, akut GvHH gelişimini olumsuz etkileyen bağımsız değişkenler; ileri yaş, nakil öncesi hastalık durumunun ilerleyici ya da dirençli olması, GvHH profilaksisinde CsA ve MMF kombinasyonunun kullanılması ve engrafman sendromu gelişmesi idi. Akut GvHH gelişimini olumsuz etkileyen bu değişkenler literatürde de bahsedilen faktörlerdir (12).

Kronik GvHH, AKHN sonrası uzun dönemde hastaların yaşam kalitesini etkileyen önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Kronik GvHH'nin yol açtığı komplikasyonlar, AKHN sonrası geç dönem NRM'nin en sık nedenidir (181-184). Allojeneik KHN sonrası hastaların %20-50'sinde kronik GvHH görülebilmektedir (18). Bizim çalışmamızda da hastaların %41.3'ünde kronik GvHH gelişmiştir.

Bhatt ve arkadaşlarının yaptığı 4429 hastayı içeren bir çalışmada kronik GvHH yaştan bağımsız olarak düşük relaps riski ile ilişkili bulunmuştur (185). Bu durum GvHH ve GvT etkisinin benzer fizyopatolojik mekanizmaya sahip olmalarıyla

açıklanabilir. Bizim çalışmamızda da kronik GvHH gelişen hastalarda relaps oranı anlamlı düşük saptandı.

Boyiadzis ve arkadaşlarının yaptığı geniş hasta sayısına sahip bir başka çalışmada kronik GvHH gelişen hastalarda mortalite oranının yüksek ve sağkalım oranının düşük olduğu gösterilmiştir (186). Kronik GvHH gelişen hastalarda sağkalımın olumsuz etkilendiğini gösteren çalışmalar da bulunmaktadır (187). Bizim çalışmamızda ise, bu çalışmaların aksine, kronik GvHH gelişen hastalarda toplam sağkalım ve ilerlemesiz sağkalım olasılıkları, kronik GvHH gelişmeyen hastalara göre daha yüksek bulundu. Ayrıca, toplam sağkalım ve ilerlemesiz sağkalım sürelerinin de kronik GvHH gelişen hastalarda anlamlı uzun olduğu gösterildi. Kronik GvHH ile sağkalımın olumlu etkilenmesi, baskın olan GvT etkisi sayesinde, relaps ilişkili mortalitenin azalmasıyla ilişkili olabilir. Benzer sonuçlara ulaşan bilimsel çalışmalar mevcuttur. Örneğin Kuzmina ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, hafif düzeyde kronik GvHH gelişen hastalarda toplam sağkalım oranlarının daha yüksek olduğu gösterilmiştir (188).

Kronik GvHH, hastalığın şiddetine ve yaygınlığına göre değişmekle birlikte, genellikle uzun süreli tedavi gerektirmektedir. Standart tedavi olan KS tedavisine dirençli olgularda ek immünsupresif ve immünmodülatör tedaviler uygulanmaktadır (12, 19, 22, 157, 158). Uzun süreli immünsupresif kullanımı, kronik GvHH'nin kendi klinik seyrine ek olarak, önemli düzeyde morbiditeye neden olmakta, yaşam kalitesi ve işlevsellik olumsuz etkilenmektedir. Dolayısıyla, kronik GvHH primer hastalığın

relaps riskini azaltmakla birlikte, yaşam kalitesini sınırlayıcı komplikasyonlara neden olmakta ve bu yolla uzun dönem morbiditeyi ve NRM'yi artırabilmektedir (185, 187, 189).

Kronik GvHH gelişiminde en önemli risk faktörlerinden biri geçirilmiş akut GvHH öyküsüdür. Akraba dışı ve/veya HLA uyumsuz verici, kök hücre kaynağı olarak çevre kanı kullanımı, ileri verici yaşı, erkek alıcıya kadın veriden nakil yapılması ve TBI tanımlanmış diğer risk faktörleridir (119). Çalışmamızda, kronik GvHH gelişen hastaların büyük bölümünde geçirilmiş akut GvHH öyküsü mevcuttu. Flowers ve arkadaşlarının 2941 hasta ile gerçekleştirdikleri çalışmalarında da kronik GvHH gelişen hastaların %90'ında geçirilmiş akut GvHH öyküsü olduğu gösterilmiştir (173). Bu konuda sunulan bilimsel veriyi destekler şekilde, çalışmamızda, kronik GvHH gelişen hastalarda kadın verici oranının daha yüksek olduğu görüldü. Ayrıca, çevre kanı kaynaklı kök hücre nakli yapılan hastalarda kronik GvHH sıklığının daha yüksek olduğu gösterildi. İleri hasta ve verici yaşı kronik GvHH gelişimi açısından risk faktörü olarak belirlendi.

HLA uyumsuz nakil oranlarının artmasıyla birlikte GvHH'yi önlemek için daha yoğun profilaksi yaklaşımları geliştirilmiştir. Nakil sonrası uygulanan yüksek doz siklofosfamid ve ATG tedavileri bu yaklaşımlar arasındadır. Nagler ve arkadaşlarının çalışmasında GvHH proflaksisi olarak CsA-Mtx kombinasyonu alan 1202 hasta ile nakil sonrası Cy alan 118 hasta karşılaştırılmıştır (123). Bu çalışmada, sağkalım ve ilerlemesiz sağkalım oranları ile akut ve kronik GvHH insidansı iki grup arasında

benzer bulunmuştur. George ve arkadaşlarının çalışmasında benzer şekilde hastaların bir kısmı GvHH profilaksisi olarak CsA-Mtx kombinasyonu alırken bir kısmına nakil sonrası yüksek doz Cy uygulanmıştır (190). Bu çalışmada nakil sonrası Cy alan hastalarda kronik GvHH insidansı daha düşük bulunmuştur. Bizim çalışmamızda da, benzer şekilde, nakil sonrası Cy uygulanan hastalarda kronik GvHH sıklığının daha düşük olduğu gösterildi.

Butera ve arkadaşları tarafından 395 hasta ile yapılan geriye dönük bir çalışmada, AKHN sonrası GvHH profilaksisi olarak farklı dozlarda ATG uygulanan hastalar arasında akut ve kronik GvHH insidansı, relaps ve relaps dışı mortalite oranları açısından farklılık gözlenmemiştir (124). Yüksek doz ATG enfeksiyona bağlı mortalite ile ilişkili iken, düşük doz ATG uygulanan hastalarda yüksek ilerlemesiz sağkalım oranları elde edilmiştir. Salas ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada AKHN sonrası ATG ve Cy kombinasyon tedavisi uygulanmış, akut ve kronik GvHH oranları sırası ile %35 ve %20 bulunmuştur (191). Bizim çalışmamızda da, ATG kullanımının kronik GvHH sıklığını azalttığı gösterildi.

Allojeneik KHN sonrası uzun dönemde izlenen kronik GvHH, genellikle immünsupresif profilaksinin azaltılmaya başlandığı dönemde ya da profilaksi kesildikten sonraki ilk altı ay içerisinde gözlenmektedir (15,193). Kansu ve arkadaşlarının, KHN sonrası altı ay veya iki yıl süreyle profilaktik CsA tedavisi alan 169 hasta üzerinde yaptıkları randomize kontrollü bir çalışmada, iki yıl süreyle CsA kullanan hastaların %39'unda, altı ay süreyle CsA kullanan hastaların ise %50'sinde kronik GvHH geliştiği, ancak iki grup arasında istatistiksel anlamlı farklılık olmadığı

bildirilmiştir (193). Ayrıca, toplam sağkalım, ilerlemesiz sağkalım ve nakil ilişkili mortalite olasılıkları da iki grup arasında benzer bulunmuştur. Bu çalışma, KHN alıcılarına altı aydan uzun süre uygulanan CsA profilaksisinin kronik GvHH veya nakil sonuçları üzerine olumlu etkisinin olmadığını göstermiştir. Bu çalışmanın aksine, Aschan ve arkadaşları bir yıl süreyle CsA kullanan hastalarda akut ve kronik GvHH sıklığının altı ay süreyle CsA kullanan hastalara göre daha düşük olduğunu bildirmişlerdir (194). Bizim çalışmamızda ise, kronik GvHH görülme sıklığının 182 günden kısa süre CsA uygulanan hastalarda daha düşük olduğu gösterildi. Diğer bir deyişle kronik GvHH gelişen hastalarda CsA kullanım süresi daha uzundu. Bununla birlikte, 182 günden uzun süre CsA kullanan hastalarda toplam sağkalım ve ilerlemesiz sağkalım olasılıklarının daha yüksek olduğu görüldü. Uzun süre CsA kullanan hastalarda görülen daha iyi sağkalım sonuçları, kronik GvHH'li hastaların bu grupta daha yüksek oranda bulunması ve aynı hasta grubunda relaps oranının düşük olmasıyla ilişkilendirilebilir.

Allojeneik KHN sonrası gelişen GvHH'nin profilaksi ve tedavisinde kullanılan temel ilaçlardan biri olan CsA'nın önemli ilaç etkileşimleri bulunmaktadır. Ciddi yan etki profilinin yanı sıra kısa ve uzun dönem kullanımda idiosenkrazik etkilere de neden olabilmektedir. En sık görülen yan etkileri nefrotoksisite ve hipertansiyon olmakla birlikte hiperlipidemi, gingival hiperplazi, hipertrikoz, bulantı, kusma, karın ağrısı, baş ağrısı, artmış enfeksiyon riski ve maligniteye yol açabildiği de bilinmektedir (195). Çalışmamızda, 5-yıllık relaps dışı mortalite olasılığının 182 günden uzun süre CsA

kullanan hastalarda anlamlı düşük olduğu görüldü. Ancak bu çalışmada CsA yan etki ve toksisite profiline dair veri analizi yapılmamıştır, bu nedenle uzun süreli CsA kullanımında relaps dışı mortalite olasılığının düşük olmasının CsA'nın iyi tolere edildiğini gösteren bir belirteç olabileceğini söylemek mümkün değildir. Bu konuda ileri ve kapsamlı çalışmalara gereksinim vardır.

İkincil maligniteler AKHN'nin en ciddi geç komplikasyonlarından biridir. Kök hücre nakli sonrası uzun dönem izlemde solid organ tümörleri, hematolojik kanserler ve kronik GvHH zemininde gelişen deri kanserleri görülebilir (196). Hazırlama rejimlerinde kullanılan radyasyon ve kemoterapi ikincil malignite riskini artırmaktadır. İkincil malignite riski nakil sonrası 6. aydan itibaren artmaya başlar ve 10 yıldan sonra en yüksek insidansa ulaşır (197). Nakil sonrası 10-yıllık kümülatif ikincil malignite insidansı %1-6 arasında değişmektedir (198). Çalışmamızda hastaların %2'sinde ikincil malignite görüldü, ancak izlem süresinin görece kısa olması nedeniyle verilerin uzun dönem takipte güncellenmesi önem taşımaktadır. Allojeneik KHN sonrası gelişen kronik GvHH ve uzun süreli immünsupresif ajan kullanımının kutanöz neoplazi gelişimini artırdığı bilinmektedir (199, 200). Curtis ve arkadaşlarının çalışmasında uzun süre immünsupresyon ve kronik GvHH, skuamöz hücreli karsinom gelişimi için risk faktörü olarak bildirilmiştir (201). Çalışmamızda CsA kullanım süresi ile ikincil malignite gelişimi arasında anlamlı ilişki bulunmadı. Bu durum hasta popülasyonunda ikincil malignite gelişen hasta sayısının azlığı ile ilişkilendirilebilir.

Mikofenolat mofetil, GvHH profilaksisinde genellikle kalsinörin inhibitörleriyle kombinasyon halinde kullanılabilen bir diğer immünsupresif ajandır. Lida ve arkadaşları MMF'nin GvHH profilaksisinde etkin bir ilaç olduğunu göstermişlerdir (202). Radujkoviç ve arkadaşlarının KML tanısı ile AKHN yapılan 44 hasta üzerinde yaptıkları ileriye dönük bir çalışmada, GvHH profilaksisi olarak MMF kullanılan hastalarda ilerlemesiz sağkalım olasılığının MMF kullanılmayan hastalara göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir (203). Çalışmamızda GvHH profilaksisi için MMF kullanan ve kullanmayan hastalar arasında toplam sağkalım ya da ilerlemesiz sağkalım olasılıkları açısından anlamlı farklılık olmadığı gözlendi. Maris ve arkadaşları tarafından GvHH profilaksisi olarak CsA-MMF kombinasyonu kullanılarak yapılan ileriye dönük bir çalışmada 2-yıllık ilerlemesiz sağkalım olasılığı %49 olarak bulunmuştur (204). Bizim çalışmamızda ise CsA-MMF kullanan hastaların 3-yıllık ilerlemesiz sağkalım olasılığı %67 idi. Bununla birlikte, etkinlik değerlendirmesi yapabilmek için GvHH profilaksisi dışında ilerlemesiz sağkalım üzerine etkili olabilecek tüm diğer faktörlerin detaylı olarak incelenmesi önem taşımaktadır.

Kombinasyon tedavilerinde kullanılan bir antimetabolit olan Mtx ile karşılaştırıldığında MMF'nin engrafman ve mukozit üzerine olumlu etkileri bulunmaktadır. Bu olumlu etki nedeniyle hastaların hospitalizasyon süresi kısalmaktadır. Bununla birlikte, CsA-MMF kombinasyonu ile CsA-Mtx kombinasyonu karşılaştırıldığında, relaps, nakil ilişkili mortalite ve toplam sağkalım

oranlarının benzer olduğu gösterilmiştir (122). Benzer şekilde, Neumann ve arkadaşlarının 93 hastayı geriye dönük olarak inceledikleri çalışmalarında, GvHH profilaksisi olarak CsA-Mtx alan hastalar ile CsA-MMF alan hastalar arasında toplam sağkalım, relaps ve tedavi ilişkili mortalite açısından fark saptanmamıştır (205). Bolwell ve arkadaşlarının gerçekleştirdiği bir başka çalışmada, GvHH profilaksisi olarak CsA-Mtx alan hastalar ile CsA-MMF alan hastalar arasında sağkalım sürelerinin benzer olduğu bildirilmiştir (14). Pinana ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada ise GvHH profilaksisi olarak CsA-Mtx alan hastalar ile CsA-MMF alan hastalar karşılaştırıldığında, iki grup arasında 2-yıllık relaps ve sağkalım olasılıklarının benzer olduğu görülmüştür (206). Bu çalışmalarda olduğu gibi, CsA-Mtx ve CsA-MMF tedavilerini karşılaştıran ve iki tedavi yaklaşımının nakil sonuçları üzerine olan etkilerinin benzer olduğunu gösteren çalışmalar bulunmakla birlikte, öte yanda iki tedavi kolunun etkinliğinin ve toksisitesinin farklı olduğunu gösteren çalışmalar da bulunmaktadır (207, 208, 211, 212). Hamilton ve arkadaşlarının CsA-Mtx ile CsA-MMF kombinasyonlarını karşılaştıran çalışmasında CsA-MMF kombinasyonu, CsA-Mtx ile karşılaştırıldığında, düşük sağkalım ve yüksek nakil ilişkili mortalite olasılığı ile ilişkili bulunmuştur (207). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde sağkalım olasılığı CsA-Mtx grubunda CsA-MMF ile karşılaştırıldığında anlamlı yüksek bulundu. Bununla birlikte, Mtx'in mukozit, karaciğer ve böbrek toksisitesi gibi önemli morbiditelerle ilişkili olduğu bilinmektedir. Bu nedenle Mtx içeren rejimlerle parenteral beslenme ve uzun süreli hospitalizasyon gereksinimi artmaktadır (208).

Zhu ve arkadaşlarının CsA-Mtx kombinasyonu uygulanan hastaların tedavisine eklenen MMF'nin etkisini araştırdıkları çalışmalarında, akut GvHH insidansı CsA-Mtx-MMF alan hastalarda sadece CsA-Mtx alan hastalara göre daha düşük bulunmuştur (209). Benzer şekilde, Ramzi ve arkadaşlarının HLA uyumlu AKHN yapılan 134 hasta ile yaptıkları çalışmalarında, bir gruba GvHH profilaksisi olarak CsA-Mtx kombinasyonu, diğer gruba CsA-Mtx-MMF kombinasyonu uygulanmıştır. CsA-Mtx-MMF kolunda akut GvHH insidansının daha düşük olduğu görülmüştür (210).

Çalışmamızda GvHH profilaksisi olarak uygulanan CsA-MMF ve CsA-Mtx kombinasyonları karşılaştırıldı. Akut GvHH açısından CsA-MMF ve CsA-Mtx kombinasyonunun karşılaştırıldığı çalışmaların sonuçları çelişkilidir. CsA-Mtx ve CsA-MMF kolları arasında akut GvHH gelişiminin benzer olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (14). Buna karşın, Hamad ve arkadaşlarının çalışmasında CsA-Mtx kombinasyonu alan hastalarda akut GvHH insidansı daha yüksek saptanmıştır (211). Benzer şekilde, Yerushalmi ve arkadaşları tarafından toplam 472 hasta ile yapılan bir çalışmada GvHH profilaksisi olarak CsA-Mtx kombinasyonu alan hastalarda akut GvHH insidansı daha yüksek bulunmuştur (180). Chhabra ve arkadaşlarının gerçekleştirdiği bir başka çalışmada ise, CsA-Mtx kolunda akut GvHH sıklığının daha düşük olduğu bildirilmiştir (212). CsA-Mtx kullanan hastalarda akut GvHH sıklığının düşük olduğunu destekleyen farklı çalışmalar da mevcuttur (207,220). Nitekim, çalışmamızda da akut GvHH sıklığının CsA-Mtx kombinasyonu kullanan hastalarda anlamlı düşük olduğu gösterilmiştir.

Allojeneik KHN sonrası GvHH profilaksisi olarak kullanılan CsA-Mtx ve CsA-MMF kombinasyonlarını karşılaştıran birçok çalışmada iki grup arasında kronik GvHH gelişimi açısından farklılık gözlenmemiştir (205-207,211,212). Buna karşın, Kawashima ve arkadaşları tarafından yapılan 141 pediatrik hastanın dahil olduğu çalışmada MMF kullanılan hastalarda kronik GvHH insidansı daha düşük bulunmuştur (213). Çalışmamızda da benzer şekilde CsA-MMF kullanılan hastalarda kronik GvHH sıklığı daha düşük bulunmuştur.

Zhu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, nakil sonrası ilk 100 gün için nakil ilişkili mortalite olasılığı CsA-Mtx-MMF kullanılan hastalarda, sadece CsA-Mtx kullanılan hastalarla karşılaştırıldığında, daha düşük bulunmuştur (209). Ramzi ve arkadaşlarının çalışmasında MMF alan ve almayan hastalar arasında nakil ilişkili mortalite olasılığı benzer bulunmuştur (210). Hamilton ve arkadaşlarının çalışmasında ise, nakil ilişkili mortalite olasılığı CsA-Mtx kullanan hastalarda CsA-MMF grubuna göre anlamlı düşük saptanmıştır (207). Çalışmamızda da, benzer şekilde, 5-yıllık relaps dışı mortalite olasılığı CsA-Mtx kolunda CsA-MMF koluyla karşılaştırıldığında anlamlı düşük bulundu. Çalışmamızda MMF kullanan ve kullanmayan hastalar arasında ikincil malignite gelişimi açısından farklılık saptanmadı. Literatürde bu bulguyu destekleyen çalışmalar mevcuttur (228,229).

Nishikawa ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada GvHH profilaksisi için bir aydan kısa ve bir aydan uzun süreyle MMF uygulanan hastalar geriye dönük olarak değerlendirilmiş ve GvHH insidansı benzer olmakla birlikte evre II-IV akut GvHH

insidansı >1 ay MMF kullanan hastalarda daha düşük bulunmuştur (214). Sun ve arkadaşlarının 237 hastanın dahil olduğu bir çalışmalarında hastalar MMF kullanım süresine göre iki gruba ayrılmıştır. Mikofenolat mofetil profilaksisi 1.5 ay süren hastalar ile nötrofil engrafmanına kadar MMF uygulanan hastalar arasında akut GvHH insidansı veya hastalık derecesi açısından farklılık saptanmamıştır (215). Baron ve arkadaşları ise GvHH profilaksisi olarak altı ay süreyle MMF kullanımının GvHH oranlarını düşürmediğini, hatta MMF'nin uzun süreli kullanımının evre II-IV akut GvHH oranlarını önemli derecede artırdığını bildirmişlerdir (216). Bizim çalışmamızda ise, 76.5 günden uzun süre MMF kullanan hastalarda kronik GvHH sıklığı daha yüksek bulundu.

Sun ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, MMF kullanım süresi 1.5 ay olan hastalar ile nötrofil engrafmanına kadar MMF uygulanan hastalar arasında sağkalım açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır (215). Bizim çalışmamızda ise, 76.5 günden uzun süre ile MMF kullanan hastalarda sağkalım ve ilerlemesiz sağkalım olasılığı anlamlı yüksek bulundu.

Çalışmamızda 5-yıllık relaps dışı mortalite olasılığı açısından 76.5 günden uzun ve kısa süreyle MMF kullanan hastalar arasında farklılık gözlenmedi. Ancak, Baron ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise relaps dışı mortalite olasılığı altı ay süre ile MMF kullanan hastalarda kısa süreli MMF kullanan hastalara kıyasla daha yüksek bulunmuştur (216). Graft vs host hastalığı profilaksisinde kullanılan MMF'nin optimum kullanım süresinin belirlenmesi için ileri çalışmalara gereksinim vardır.

Quellman ve arkadaşları yayınladıkları sistemik derlemede; GvHH profilaksisine KS ilave etmenin akut GvHH gelişme riskini azalttığını, ancak kronik GvHH insidansına ve sağkalım, ilerlemesiz sağkalım, relaps ve relaps dışı mortalite üzerine etkisinin olmadığını bildirmişlerdir (217).

Çalışmamızda GvHH tedavisi olarak KS kullanan hastalarda toplam sağkalım olasılığı KS kullanmayan hastalara göre anlamlı düşük bulundu. Bu durum, GvHH ilişkili mortalite ile ilişkili olabileceği gibi KS kullanımına ikincil toksisite gelişimi temelinde de açıklanabilir. Diğer yandan, Bacigalupo ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, AKHN sonrası evre I akut GvHH gelişen hastaların bir kısmına KS tedavisi verilirken diğer gruba verilmemiş ve iki grup sağkalım ve mortalite yönünden karşılaştırılmıştır. Kortikosteroid verilen grupta evre II ve üzeri hastalığa ilerleme oranı anlamlı düşük bulunmuştur. Bununla birlikte, KS kullanan hastalarda tedaviye ikincil yan etki ve enfeksiyon riski artmasına karşın, sağkalım ve mortalite açısından iki grup arasında anlamlı farklılık gözlenmemiştir (218). Çalışmamızda ise, 5-yıllık relaps dışı mortalite olasılığı KS kullanan hastalarda KS kullanmayan hastalara göre anlamlı yüksek saptandı. Yüksek relaps dışı mortalite oranı, GvHH ve KS tedavisine ikincil gelişen komplikasyonlar temelinde ele alınmalıdır.

Çalışmamızda, KS kullanım sıklığı, GvHH profilaksisi olarak CsA-MMF kullanılan grupta CsA-Mtx grubuna kıyasla anlamlı yüksek bulundu. Bu durum, CsA-MMF kombinasyonu kullanan hastalarda akut GvHH sıklığının daha yüksek olmasıyla

açıklanabileceği gibi, CsA-MMF kombinasyonunun GvHH'yi önlemedeki etkinliğinin sorgulanması gerektiğini de göstermektedir.

Çalışmamızda, 74.5 günden uzun süre KS tedavisi alan hastalarda sağkalım olasılığı %56 ile anlamlı yüksek bulundu. Hings ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, AKHN sonrası gelişen akut GvHH açısından, 21 hafta süre ile KS alan ve 1 hafta süre ile KS alan hastalar karşılaştırılmıştır (219). İki grup arasında 6-aylık sağkalım olasılıkları benzer bulunmuştur. İki grup arasında kronik GvHH gelişimi açısından farklılık izlenmemiştir. Benzer şekilde, bizim çalışmamızda da, uzun ve kısa süreli KS kullanan gruplar arasında kronik GvHH açısından farklılık saptanmadı.

Kortikosteroid tedavisi, yan etki profili nedeniyle, özellikle yüksek dozlarda ve uzun süreli kullanımda, AKHN sonrası komplikasyon riskini artırarak relaps dışı mortalite olasılığını olumsuz etkiler (131). Çalışmamızda 5-yıllık relaps dışı mortalite olasılığı uzun süreli KS kullanan hastalarda daha düşük bulunmuştur. Relaps dışı mortaliteyi etkileyebilecek diğer olası faktörler göz önüne alındığında, çalışma sonuçlarının desteklenmesi için geniş olgu serileriyle yapılmış ileri çalışmalara gereksinim vardır.

Bu çalışmada, AKHN yapılan hastalarda GvHH profilaksisi olarak kullanılan CsA-Mtx kombinasyon tedavisinin, CsA-MMF ile kıyaslandığında, sağkalım ve nakil sonuçları üzerine olumlu etkisinin olduğu gösterilmiştir. Yıllar içinde verici profilinin değişmesiyle birlikte, GvHH profilaksisinde kullanılan yüksek doz Cy ve ATG gibi

yeni tedavi seçeneklerinin dahil edildiği geniş olgu serilerinde yapılacak ileri çalışmalara gereksinim vardır.

6. SONUÇ

1. Çalışma grubunda ortanca 1177 günlük izlem süresi sonunda, toplam sağkalım olasılığı %48,6, ilerlemesiz sağkalım olasılığı %68,7, genel mortalite olasılığı %51,4 ve ilk 100 günlük nakil ilişkili mortalite olasılığı %19,5 idi.

2. Ürün $CD34^+$ hücre sayısı, CsA kullanım süresi ve engrafman sendromu gelişiminin sağkalım üzerine öngörücü etkisi olduğu gösterildi.

3. Ürün $CD34^+$ hücre sayısının relaps gelişimi üzerine öngörücü etkisi olduğu gösterildi.

4. Hastaların %30.7'sinde akut GvHH gelişti. Akut GvHH gelişiminin sağkalımı olumsuz etkilediği ancak relaps gelişimi üzerine etkisinin olmadığı gösterildi.

5. Hastaların %41.3'ünde kronik GvHH gelişti. Kronik GvHH gelişiminin toplam sağkalım ve ilerlemesiz sağkalım üzerine olumlu etkisinin olduğu ve relaps riskini azalttığı gösterildi.

6. Yaş, nakil öncesi hastalık durumu, GvHH profilaksisi ve engrafman sendromunun akut GvHH gelişimi üzerinde etkili olduğu gösterildi.

7. Yaş, EBMT skoru, ECOG performans durumu, nakil sonrası yüksek doz Cy kullanımı ve nötrofil engrafman süresinin kronik GvHH gelişimi üzerinde etkili olduğu gösterildi.

8. 182 günden uzun süre CsA kullanılan hastalarda kronik GvHH'nin daha sık görüldüğü, toplam sağkalım ve ilerlemesiz sağkalım oranlarının olumlu etkilendiği ve 5-yıllık relaps dışı mortalite olasılığının anlamlı düşük olduğu gösterildi.

9. Siklosporin A-Mtx kombinasyonu uygulanan hastalarda, CsA ve MMF kombinasyonu uygulanan hastalara kıyasla, akut GvHH sıklığı daha düşük iken kronik GvHH sıklığı anlamlı yüksek saptandı.

10. Siklosporin A-Mtx kombinasyonu uygulanan hastalarda, CsA ve MMF kombinasyonu uygulanan hastalara kıyasla, toplam sağkalım olasılığı daha yüksek ve 5-yıllık relaps dışı mortalite olasılığı daha düşüktü.

11. 76.5 günden uzun süre MMF kullanan hastalarda kronik GvHH sıklığının arttığı, toplam sağkalım ve ilerlemesiz sağkalım olasılığının anlamlı yüksek olduğu gösterildi.

12. Sistemik KS kullanımının toplam sağkalımı olumsuz etkilerken 5-yıllık relaps dışı mortalite olasılığını artırdığı gösterildi.

7. KAYNAKÇA

1. Sengsayadeth S, Savani BN, Blaise D, Malard F, Nagler A, Mohty M. Reduced intensity conditioning allogeneic hematopoietic cell transplantation for adult acute myeloid leukemia in complete remission - a review from the Acute Leukemia Working Party of the EBMT. Haematologica. 2015;100(7):859-69.

2. Mohty B, Mohty M. Long-term complications and side effects after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: an update. Blood Cancer J. 2011;1(4):e16.

3. Henig I, Zuckerman T. Hematopoietic stem cell transplantation-50 years of evolution and future perspectives. Rambam Maimonides Med J. 2014;5(4):e0028.

4. Saad A, de Lima M, Anand S, Bhatt VR, Bookout R, Chen G, et al. Hematopoietic Cell Transplantation, Version 2.2020, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. J Natl Compr Canc Netw. 2020;18(5):599-634.

5. Ljungman P, Bregni M, Brune M, Cornelissen J, de Witte T, Dini G, et al. Allogeneic and autologous transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe 2009. Bone Marrow Transplant. 2010;45(2):219-34.

6. Bacigalupo A, Ballen K, Rizzo D, Giralt S, Lazarus H, Ho V, et al. Defining the intensity of conditioning regimens: working definitions. Biol Blood Marrow Transplant. 2009;15(12):1628-33.

7. Gyurkocza B, Sandmaier BM. Conditioning regimens for hematopoietic cell transplantation: one size does not fit all. Blood. 2014;124(3):344-53.

8. Scott BL, Pasquini MC, Logan BR, Wu J, Devine SM, Porter DL, et al. Myeloablative Versus Reduced-Intensity Hematopoietic Cell Transplantation for Acute Myeloid Leukemia and Myelodysplastic Syndromes. J Clin Oncol. 2017;35(11):1154-61.

9. Clift RA, Buckner CD, Appelbaum FR, Bearman SI, Petersen FB, Fisher LD, et al. Allogeneic marrow transplantation in patients with acute myeloid leukemia in first remission: a randomized trial of two irradiation regimens. Blood. 1990;76(9):1867-71.

10. Wilke C, Holtan SG, Sharkey L, DeFor T, Arora M, Premakanthan P, et al. Marrow damage and hematopoietic recovery following allogeneic bone marrow transplantation for acute leukemias: Effect of radiation dose and conditioning regimen. Radiother Oncol. 2016;118(1):65-71.

11. Carreras E, Dufour C, Mohty M, Kroger N. The EBMT Handbook: Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies: Springer; 2019.

12. Giralt S, Bishop MR. Principles and overview of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Cancer Treat Res. 2009;144:1-21.

13. Storb R, Deeg HJ, Whitehead J, Appelbaum F, Beatty P, Bensinger W, et al. Methotrexate and cyclosporine compared with cyclosporine alone for prophylaxis of acute graft versus host disease after marrow transplantation for leukemia. N Engl J Med. 1986;314(12):729-35.

14. Bolwell B, Sobecks R, Pohlman B, Andresen S, Rybicki L, Kuczkowski E, et al. A prospective randomized trial comparing cyclosporine and short course

methotrexate with cyclosporine and mycophenolate mofetil for GVHD prophylaxis in myeloablative allogeneic bone marrow transplantation. Bone Marrow Transplant. 2004;34(7):621-5.

15. Kanakry CG, Tsai HL, Bolanos-Meade J, Smith BD, Gojo I, Kanakry JA, et al. Single-agent GVHD prophylaxis with posttransplantation cyclophosphamide after myeloablative, HLA-matched BMT for AML, ALL, and MDS. Blood. 2014;124(25):3817-27.

16. Chang YJ, Huang XJ. Haploidentical stem cell transplantation: anti-thymocyte globulin-based experience. Semin Hematol. 2016;53(2):82-9.

17. Georges GE, Doney K, Storb R. Severe aplastic anemia: allogeneic bone marrow transplantation as first-line treatment. Blood Adv. 2018;2(15):2020-8.

18. Shulman HM, Kleiner D, Lee SJ, Morton T, Pavletic SZ, Farmer E, et al. Histopathologic diagnosis of chronic graft-versus-host disease: National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: II. Pathology Working Group Report. Biol Blood Marrow Transplant. 2006;12(1):31-47.

19. Filipovich AH, Weisdorf D, Pavletic S, Socie G, Wingard JR, Lee SJ, 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(12):945-56.

20. Jagasia MH, Greinix HT, Arora M, Williams KM, Wolff D, Cowen EW, et al. National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical

Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: I. The 2014 Diagnosis and Staging Working Group report. Biol Blood Marrow Transplant. 2015;21(3):389-401 e1.

21. Malard F, Huang XJ, Sim JPY. Treatment and unmet needs in steroid-refractory acute graft-versus-host disease. Leukemia. 2020;34(5):1229-40.

22. Bhushan V, Collins RH, Jr. Chronic graft-vs-host disease. JAMA. 2003;290(19):2599-603.

23. Bader P, Kuci Z, Bakhtiar S, Basu O, Bug G, Dennis M, et al. Effective treatment of steroid and therapy-refractory acute graft-versus-host disease with a novel mesenchymal stromal cell product (MSC-FFM). Bone Marrow Transplant. 2018;53(7):852-62.

24. Hart JW, Shiue LH, Shpall EJ, Alousi AM. Extracorporeal photopheresis in the treatment of graft-versus-host disease: evidence and opinion. Ther Adv Hematol. 2013;4(5):320-34.

25. Spoerl S, Mathew NR, Bscheider M, Schmitt-Graeff A, Chen S, Mueller T, et al. Activity of therapeutic JAK 1/2 blockade in graft-versus-host disease. Blood. 2014;123(24):3832-42.

26. Khaddour K, Hana CK, Mewawalla P. Hematopoietic Stem Cell Transplantation. StatPearls. Treasure Island (FL)2022.

27. Copelan EA. Hematopoietic stem-cell transplantation. N Engl J Med. 2006;354(17):1813-26.

28. Osgood EE, Riddle MC, Mathews TJ. Aplastic anemia treated with daily transfusion and intravenous marrow. Ann Inter Med. 1939;13:357-67.

29. Barnes DWH, Loutit JF. What is the recovery factor in spleen? Nucleonics. 1954;12:68-71.

30. Barnes DW, Corp MJ, Loutit JF, Neal FE. Treatment of murine leukaemia with X rays and homologous bone marrow; preliminary communication. Br Med J. 1956;2(4993):626-7.

31. Thomas ED, Lochte HL, Jr., Lu WC, Ferrebee JW. Intravenous infusion of bone marrow in patients receiving radiation and chemotherapy. N Engl J Med. 1957;257(11):491-6.

32. Thomas ED, Buckner CD, Clift RA, Fefer A, Johnson FL, Neiman PE, et al. Marrow transplantation for acute nonlymphoblastic leukemia in first remission. N Engl J Med. 1979;301(11):597-9.

33. 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. N Engl J Med. 1980;303(10):565-7.

34. Gragert L, Eapen M, Williams E, Freeman J, Spellman S, Baitty R, et al. HLA match likelihoods for hematopoietic stem-cell grafts in the U.S. registry. N Engl J Med. 2014;371(4):339-48.

35. Passweg JR, Baldomero H, Bader P, Basak GW, Bonini C, Duarte R, et al. Is the use of unrelated donor transplantation leveling off in Europe? The 2016 European Society for Blood and Marrow Transplant activity survey report. Bone Marrow Transplant. 2018;53(9):1139-48.

36. Tekgunduz E, Sencan I, Kapuagasi A, Unal D, Ozturk M, Gumus E, et al. Hematopoietic cell transplantation activity of Turkey in 2014: Ongoing increase in HCT rates. Transfus Apher Sci. 2016;54(1):53-9.

37. Atilla E, Ataca Atilla P, Demirer T. A Review of Myeloablative vs Reduced Intensity/Non-Myeloablative Regimens in Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantations. Balkan Med J. 2017;34(1):1-9.

38. Jethava YS, Sica S, Savani B, Socola F, Jagasia M, Mohty M, et al. Conditioning regimens for allogeneic hematopoietic stem cell transplants in acute myeloid leukemia. Bone Marrow Transplant. 2017;52(11):1504-11.

39. Horowitz MM, Gale RP, Sondel PM, Goldman JM, Kersey J, Kolb HJ, et al. Graft-versus-leukemia reactions after bone marrow transplantation. Blood. 1990;75(3):555-62.

40. Corradini P, Dodero A, Zallio F, Caracciolo D, Casini M, Bregni M, et al. Graft-versus-lymphoma effect in relapsed peripheral T-cell non-Hodgkin's lymphomas after reduced-intensity conditioning followed by allogeneic transplantation of hematopoietic cells. J Clin Oncol. 2004;22(11):2172-6.

41. Weisdorf D, Zhang MJ, Arora M, Horowitz MM, Rizzo JD, Eapen M. Graft-versus-host disease induced graft-versus-leukemia effect: greater impact on relapse and disease-free survival after reduced intensity conditioning. Biol Blood Marrow Transplant. 2012;18(11):1727-33.

42. Sureda A, Bader P, Cesaro S, Dreger P, Duarte RF, Dufour C, et al. Indications for allo- and auto-SCT for haematological diseases, solid tumours and immune

disorders: current practice in Europe, 2015. Bone Marrow Transplant. 2015;50(8):1037-56.

43. Riether C, Schurch CM, Ochsenbein AF. Regulation of hematopoietic and leukemic stem cells by the immune system. Cell Death Differ. 2015;22(2):187-98.

44. Bowman RL, Busque L, Levine RL. Clonal Hematopoiesis and Evolution to Hematopoietic Malignancies. Cell Stem Cell. 2018;22(2):157-70.

45. Lim WF, Inoue-Yokoo T, Tan KS, Lai MI, Sugiyama D. Hematopoietic cell differentiation from embryonic and induced pluripotent stem cells. Stem Cell Res Ther. 2013;4(3):71.

46. Costa G, Kouskoff V, Lacaud G. Origin of blood cells and HSC production in the embryo. Trends Immunol. 2012;33(5):215-23.

47. Zhou HS, Carter BZ, Andreeff M. Bone marrow niche-mediated survival of leukemia stem cells in acute myeloid leukemia: Yin and Yang. Cancer Biol Med. 2016;13(2):248-59.

48. Hoang T. The origin of hematopoietic cell type diversity. Oncogene. 2004;23(43):7188-98.

49. Mosaad YM. Hematopoietic stem cells: an overview. Transfus Apher Sci. 2014;51(3):68-82.

50. Seita J, Weissman IL. Hematopoietic stem cell: self-renewal versus differentiation. Wiley Interdiscip Rev Syst Biol Med. 2010;2(6):640-53.

51. Korbling M, Anderlini P. Peripheral blood stem cell versus bone marrow allotransplantation: does the source of hematopoietic stem cells matter? Blood. 2001;98(10):2900-8.

52. Billen A, Madrigal JA, Shaw BE. A review of the haematopoietic stem cell donation experience: is there room for improvement? Bone Marrow Transplant. 2014;49(6):729-36.

53. Pruszczyk K, Skwierawska K, Krol M, Moskowicz A, Jablonski D, Torosian T, et al. Bone marrow harvest from unrelated donors-up-to-date methodology. Eur J Haematol. 2017;99(4):357-65.

54. Remberger M, Ringden O, Mattsson J. Bone marrow aspiration technique has deteriorated in recent years. Bone Marrow Transplant. 2015;50(7):1007-9.

55. Chen SH, Wang TF, Yang KL. Hematopoietic stem cell donation. Int J Hematol. 2013;97(4):446-55.

56. Panch SR, Szymanski J, Savani BN, Stroncek DF. Sources of Hematopoietic Stem and Progenitor Cells and Methods to Optimize Yields for Clinical Cell Therapy. Biol Blood Marrow Transplant. 2017;23(8):1241-9.

57. Champlin RE, Schmitz N, Horowitz MM, Chapuis B, Chopra R, Cornelissen JJ, et al. Blood stem cells compared with bone marrow as a source of hematopoietic cells for allogeneic transplantation. IBMTR Histocompatibility and Stem Cell Sources Working Committee and the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). Blood. 2000;95(12):3702-9.

58. Schrezenmeier H, Passweg JR, Marsh JC, Bacigalupo A, Bredeson CN, Bullorsky E, et al. Worse outcome and more chronic GVHD with peripheral blood progenitor cells than bone marrow in HLA-matched sibling donor transplants for young patients with severe acquired aplastic anemia. Blood. 2007;110(4):1397-400.

59. Reddy RL. Mobilization and collection of peripheral blood progenitor cells for transplantation. Transfus Apher Sci. 2005;32(1):63-72.

60. Gluckman E, Rocha V. Donor selection for unrelated cord blood transplants. Curr Opin Immunol. 2006;18(5):565-70.

61. Sotnezova EV, Andreeva ER, Grigoriev AI, Buravkova LB. Ex Vivo Expansion of Hematopoietic Stem and Progenitor Cells from Umbilical Cord Blood. Acta Naturae. 2016;8(3):6-16.

62. Little AM, Green A, Harvey J, Hemmatpour S, Latham K, Marsh SG, et al. BSHI Guideline: HLA matching and donor selection for haematopoietic progenitor cell transplantation. Int J Immunogenet. 2016;43(5):263-86.

63. Barriga F, Ramirez P, Wietstruck A, Rojas N. Hematopoietic stem cell transplantation: clinical use and perspectives. Biol Res. 2012;45(3):307-16.

64. Hierlmeier S, Eyrich M, Wolfl M, Schlegel PG, Wiegering V. Early and late complications following hematopoietic stem cell transplantation in pediatric patients - A retrospective analysis over 11 years. PLoS One. 2018;13(10):e0204914.

65. Atilla E, Atilla PA, Toprak SK, Demirer T. A review of late complications of allogeneic hematopoietic stem cell transplantations. Clin Transplant. 2017;31(10).

66. Ciurea SO, Thall PF, Milton DR, Barnes TH, Kongtim P, Carmazzi Y, et al. Complement-Binding Donor-Specific Anti-HLA Antibodies and Risk of Primary Graft Failure in Hematopoietic Stem Cell Transplantation. Biol Blood Marrow Transplant. 2015;21(8):1392-8.

67. Kekre N, Mak KS, Stopsack KH, Binder M, Ishii K, Branvall E, et al. Impact of HLA-Mismatch in Unrelated Donor Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Meta-Analysis. Am J Hematol. 2016;91(6):551-5.

68. Zeiser R, Blazar BR. Acute Graft-versus-Host Disease - Biologic Process, Prevention, and Therapy. N Engl J Med. 2017;377(22):2167-79.

69. Olsson R, Remberger M, Schaffer M, Berggren DM, Svahn BM, Mattsson J, et al. Graft failure in the modern era of allogeneic hematopoietic SCT. Bone Marrow Transplant. 2013;48(4):537-43.

70. Kekre N, Antin JH. Hematopoietic stem cell transplantation donor sources in the 21st century: choosing the ideal donor when a perfect match does not exist. Blood. 2014;124(3):334-43.

71. Arnaout K, Patel N, Jain M, El-Amm J, Amro F, Tabbara IA. Complications of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Cancer Invest. 2014;32(7):349-62.

72. Magenau J, Runaas L, Reddy P. Advances in understanding the pathogenesis of graft-versus-host disease. Br J Haematol. 2016;173(2):190-205.

73. Negrin RS. Graft-versus-host disease versus graft-versus-leukemia. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2015;2015:225-30.

74. Petersdorf EW. In celebration of Ruggero Ceppellini: HLA in transplantation. HLA. 2017;89(2):71-6.

75. Gratwohl A. The EBMT risk score. Bone Marrow Transplant. 2012;47(6):749-56.

76. Sorror ML, Storb RF, Sandmaier BM, Maziarz RT, Pulsipher MA, Maris MB, et al. Comorbidity-age index: a clinical measure of biologic age before allogeneic hematopoietic cell transplantation. J Clin Oncol. 2014;32(29):3249-56.

77. Saad A, Mahindra A, Zhang MJ, Zhong X, Costa LJ, Dispenzieri A, et al. Hematopoietic cell transplant comorbidity index is predictive of survival after autologous hematopoietic cell transplantation in multiple myeloma. Biol Blood Marrow Transplant. 2014;20(3):402-8 e1.

78. Mor V, Laliberte L, Morris JN, Wiemann M. The Karnofsky Performance Status Scale. An examination of its reliability and validity in a research setting. Cancer. 1984;53(9):2002-7.

79. Wolff SN. Second hematopoietic stem cell transplantation for the treatment of graft failure, graft rejection or relapse after allogeneic transplantation. Bone Marrow Transplant. 2002;29(7):545-52.

80. Teltschik HM, Heinzelmann F, Gruhn B, Feuchtinger T, Schlegel P, Schumm M, et al. Treatment of graft failure with TNI-based reconditioning and haploidentical stem cells in paediatric patients. Br J Haematol. 2016;175(1):115-22.

81. Mattsson J, Ringden O, Storb R. Graft failure after allogeneic hematopoietic cell transplantation. Biol Blood Marrow Transplant. 2008;14(1 Suppl 1):165-70.

82. Antin JH, Childs R, Filipovich AH, Giralt S, Mackinnon S, Spitzer T, et al. Establishment of complete and mixed donor chimerism after allogeneic lymphohematopoietic transplantation: recommendations from a workshop at the 2001 Tandem Meetings of the International Bone Marrow Transplant Registry and the American Society of Blood and Marrow Transplantation. Biol Blood Marrow Transplant. 2001;7(9):473-85.

83. Vives J, Casademont-Roca A, Martorell L, Nogues N. Beyond chimerism analysis: methods for tracking a new generation of cell-based medicines. Bone Marrow Transplant. 2020;55(7):1229-39.

84. Clemente I, Goncalo A, Faria C, Dias M, Barbosa I, Mendes C. Relevance of Chimerism Analysis After Allogeneic Stem Cell Transplantation. Transplant Proc. 2017;49(4):890-2.

85. Blouin AG, Askar M. Chimerism analysis for clinicians: a review of the literature and worldwide practices. Bone Marrow Transplant. 2022;57(3):347-59.

86. Dillon LW, Gui G, Logan BR, Fei M, Ghannam J, Li Y, et al. Impact of Conditioning Intensity and Genomics on Relapse After Allogeneic Transplantation for Patients With Myelodysplastic Syndrome. JCO Precis Oncol. 2021;5.

87. Ozdemir ZN, Civriz Bozdag S. Graft failure after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Transfus Apher Sci. 2018;57(2):163-7.

88. Rondon G, Saliba RM, Khouri I, Giralt S, Chan K, Jabbour E, et al. Long-term follow-up of patients who experienced graft failure postallogeneic progenitor cell

transplantation. Results of a single institution analysis. Biol Blood Marrow Transplant. 2008;14(8):859-66.

89. Hutt D. The European Blood and Marrow Transplantation Textbook for Nurses: Engraftment, Graft Failure, and Rejection: Springer; 2017.

90. Pulsipher MA, Chitphakdithai P, Logan BR, Leitman SF, Anderlini P, Klein JP, et al. Donor, recipient, and transplant characteristics as risk factors after unrelated donor PBSC transplantation: beneficial effects of higher CD34+ cell dose. Blood. 2009;114(13):2606-16.

91. Yoshimi A, Bader P, Matthes-Martin S, Stary J, Sedlacek P, Duffner U, et al. Donor leukocyte infusion after hematopoietic stem cell transplantation in patients with juvenile myelomonocytic leukemia. Leukemia. 2005;19(6):971-7.

92. Lowsky R, Messner H. Mechanisms and treatment of graft failure. In: Negrin RS, Antin JH, Appelbaum FR, Forman SJ, editors. Thomas' hematopoietic cell transplantation. 2(77). 5th ed: Wiley Blackwell; 2016. p. 944-54.

93. Remberger M, Mattsson J, Olsson R, Ringden O. Second allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a treatment for graft failure. Clin Transplant. 2011;25(1):E68-76.

94. Sahin U, Toprak SK, Atilla PA, Atilla E, Demirer T. An overview of infectious complications after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. J Infect Chemother. 2016;22(8):505-14.

95. Gea-Banacloche J. Risks and Epidemiology of Infections After Hematopoietic Stem Cell Transplantation. Transplant Infections. 2016;15:81-99.

96. Spitzer TR. Engraftment syndrome following hematopoietic stem cell transplantation. Bone Marrow Transplant. 2001;27(9):893-8.

97. Jadus MR, Wepsic HT. The role of cytokines in graft-versus-host reactions and disease. Bone Marrow Transplant. 1992;10(1):1-14.

98. Rabinowitz J, Petros WP, Stuart AR, Peters WP. Characterization of endogenous cytokine concentrations after high-dose chemotherapy with autologous bone marrow support. Blood. 1993;81(9):2452-9.

99. Takatsuka H, Takemoto Y, Yamada S, Wada H, Tamura S, Fujimori Y, et al. Complications after bone marrow transplantation are manifestations of systemic inflammatory response syndrome. Bone Marrow Transplant. 2000;26(4):419-26.

100. Spitzer TR. Engraftment syndrome: double-edged sword of hematopoietic cell transplants. Bone Marrow Transplant. 2015;50(4):469-75.

101. Bonifazi F, Barbato F, Ravaioli F, Sessa M, Defrancesco I, Arpinati M, et al. Diagnosis and Treatment of VOD/SOS After Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. Front Immunol. 2020;11:489.

102. Lewis C, Kim HT, Roeker LE, Cutler C, Koreth J, Nikiforow S, et al. Incidence, Predictors, and Outcomes of Veno-Occlusive Disease/Sinusoidal Obstruction Syndrome after Reduced-Intensity Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation. Biol Blood Marrow Transplant. 2020;26(3):529-39.

103. Coppell JA, Richardson PG, Soiffer R, Martin PL, Kernan NA, Chen A, et al. Hepatic veno-occlusive disease following stem cell transplantation: incidence, clinical course, and outcome. Biol Blood Marrow Transplant. 2010;16(2):157-68.

104. Carreras E. How I manage sinusoidal obstruction syndrome after haematopoietic cell transplantation. Br J Haematol. 2015;168(4):481-91.

105. McDonald GB, Hinds MS, Fisher LD, Schoch HG, Wolford JL, Banaji M, et al. Veno-occlusive disease of the liver and multiorgan failure after bone marrow transplantation: a cohort study of 355 patients. Ann Intern Med. 1993;118(4):255-67.

106. Mohty M, Malard F, Abecassis M, Aerts E, Alaskar AS, Aljurf M, et al. Revised diagnosis and severity criteria for sinusoidal obstruction syndrome/veno-occlusive disease in adult patients: a new classification from the European Society for Blood and Marrow Transplantation. Bone Marrow Transplant. 2016;51(7):906-12.

107. de Ledinghen V, Villate A, Robin M, Decraecker M, Valla D, Hillaire S, et al. Sinusoidal obstruction syndrome. Clin Res Hepatol Gastroenterol. 2020;44(4):480-5.

108. Bearman SI, Lee JL, Baron AE, McDonald GB. Treatment of hepatic venocclusive disease with recombinant human tissue plasminogen activator and heparin in 42 marrow transplant patients. Blood. 1997;89(5):1501-6.

109. Corbacioglu S, Carreras E, Mohty M, Pagliuca A, Boelens JJ, Damaj G, et al. Defibrotide for the Treatment of Hepatic Veno-Occlusive Disease: Final Results From the International Compassionate-Use Program. Biol Blood Marrow Transplant. 2016;22(10):1874-82.

110. Mohty M, Battista ML, Blaise D, Calore E, Cesaro S, Maximova N, et al. A multicentre, multinational, prospective, observational registry study of defibrotide in patients diagnosed with veno-occlusive disease/sinusoidal obstruction syndrome after

haematopoietic cell transplantation: an EBMT study. Bone Marrow Transplant. 2021;56(10):2454-63.

111. Kernan NA, Grupp S, Smith AR, Arai S, Triplett B, Antin JH, et al. Final results from a defibrotide treatment-IND study for patients with hepatic veno-occlusive disease/sinusoidal obstruction syndrome. Br J Haematol. 2018;181(6):816-27.

112. Sullivan KM, Agura E, Anasetti C, Appelbaum F, Badger C, Bearman S, et al. Chronic graft-versus-host disease and other late complications of bone marrow transplantation. Semin Hematol. 1991;28(3):250-9.

113. Ferrara JL, Levine JE, Reddy P, Holler E. Graft-versus-host disease. Lancet. 2009;373(9674):1550-61.

114. Teshima T, Reddy P, Zeiser R. Acute Graft-versus-Host Disease: Novel Biological Insights. Biol Blood Marrow Transplant. 2016;22(1):11-6.

115. Sun Y, Tawara I, Toubai T, Reddy P. Pathophysiology of acute graft-versus-host disease: recent advances. Transl Res. 2007;150(4):197-214.

116. Cooke KR, Luznik L, Sarantopoulos S, Hakim FT, Jagasia M, Fowler DH, et al. The Biology of Chronic Graft-versus-Host Disease: A Task Force Report from the National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease. Biol Blood Marrow Transplant. 2017;23(2):211-34.

117. Przepiorka D, Weisdorf D, Martin P, Klingemann HG, Beatty P, Hows J, et al. 1994 Consensus Conference on Acute GVHD Grading. Bone Marrow Transplant. 1995;15(6):825-8.

118. Glucksberg H, Storb R, Fefer A, Buckner CD, Neiman PE, Clift RA, et al. Clinical manifestations of graft-versus-host disease in human recipients of marrow from HL-A-matched sibling donors. Transplantation. 1974;18(4):295-304.

119. Baird K, Cooke K, Schultz KR. Chronic graft-versus-host disease (GVHD) in children. Pediatr Clin North Am. 2010;57(1):297-322.

120. Sabry W, Le Blanc R, Labbe AC, Sauvageau G, Couban S, Kiss T, et al. Graft-versus-host disease prophylaxis with tacrolimus and mycophenolate mofetil in HLA-matched nonmyeloablative transplant recipients is associated with very low incidence of GVHD and nonrelapse mortality. Biol Blood Marrow Transplant. 2009;15(8):919-29.

121. McMurray RW, Harisdangkul V. Mycophenolate mofetil: selective T cell inhibition. Am J Med Sci. 2002;323(4):194-6.

122. Minagawa K, Yamamori M, Katayama Y, Matsui T. Mycophenolate mofetil: fully utilizing its benefits for GvHD prophylaxis. Int J Hematol. 2012;96(1):10-25.

123. Nagler A, Labopin M, Dholaria B, Wu D, Choi G, Aljurf M, et al. Graft-versus-Host Disease Prophylaxis with Post-Transplantation Cyclophosphamide versus Cyclosporine A and Methotrexate in Matched Sibling Donor Transplantation. Transplant Cell Ther. 2022;28(2):86 e1- e8.

124. Butera S, Cerrano M, Brunello L, Dellacasa CM, Faraci DG, Vassallo S, et al. Impact of anti-thymocyte globulin dose for graft-versus-host disease prophylaxis in allogeneic hematopoietic cell transplantation from matched unrelated donors: a multicenter experience. Ann Hematol. 2021;100(7):1837-47.

125. Martin PJ, Rizzo JD, Wingard JR, Ballen K, Curtin PT, Cutler C, 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(8):1150-63.

126. Mielcarek M, Furlong T, Storer BE, Green ML, McDonald GB, Carpenter PA, et al. Effectiveness and safety of lower dose prednisone for initial treatment of acute graft-versus-host disease: a randomized controlled trial. Haematologica. 2015;100(6):842-8.

127. Penas PF, Fernandez-Herrera J, Garcia-Diez A. Dermatologic treatment of cutaneous graft versus host disease. Am J Clin Dermatol. 2004;5(6):403-16.

128. Ruutu T, Gratwohl A, de Witte T, Afanasyev B, Apperley J, Bacigalupo A, et al. Prophylaxis and treatment of GVHD: EBMT-ELN working group recommendations for a standardized practice. Bone Marrow Transplant. 2014;49(2):168-73.

129. Lee HJ, Oran B, Saliba RM, Couriel DM, Shin K, Massey P, et al. Steroid myopathy in patients with acute graft-versus-host disease treated with high-dose steroid therapy. Bone Marrow Transplant. 2006;38(4):299-303.

130. Schacke H, Docke WD, Asadullah K. Mechanisms involved in the side effects of glucocorticoids. Pharmacol Ther. 2002;96(1):23-43.

131. Luis M, Freitas J, Costa F, Buttgereit F, Boers M, Jap DS, et al. An updated review of glucocorticoid-related adverse events in patients with rheumatoid arthritis. Expert Opin Drug Saf. 2019;18(7):581-90.

132. MacMillan ML, Weisdorf DJ, Davies SM, DeFor TE, Burns LJ, Ramsay NK, et al. Early antithymocyte globulin therapy improves survival in patients with steroid-resistant acute graft-versus-host disease. Biol Blood Marrow Transplant. 2002;8(1):40-6.

133. Dugan MJ, DeFor TE, Steinbuch M, Filipovich AH, Weisdorf DJ. ATG plus corticosteroid therapy for acute graft-versus-host disease: predictors of response and survival. Ann Hematol. 1997;75(1-2):41-6.

134. Macmillan ML, Couriel D, Weisdorf DJ, Schwab G, Havrilla N, Fleming TR, et al. A phase 2/3 multicenter randomized clinical trial of ABX-CBL versus ATG as secondary therapy for steroid-resistant acute graft-versus-host disease. Blood. 2007;109(6):2657-62.

135. Nishimoto M, Nakamae H, Koh H, Nakamae M, Hirose A, Hayashi Y, et al. Response-guided therapy for steroid-refractory acute GVHD starting with very-low-dose antithymocyte globulin. Exp Hematol. 2015;43(3):177-9.

136. Hale G, Waldmann H. Control of graft-versus-host disease and graft rejection by T cell depletion of donor and recipient with Campath-1 antibodies. Results of matched sibling transplants for malignant diseases. Bone Marrow Transplant. 1994;13(5):597-611.

137. Meunier M, Bulabois CE, Thiebaut-Bertrand A, Itzykson R, Carre M, Carras S, et al. Alemtuzumab for severe steroid-refractory gastrointestinal acute graft-versus-host disease. Biol Blood Marrow Transplant. 2014;20(9):1451-4.

138. Przepiorka D, Kernan NA, Ippoliti C, Papadopoulos EB, Giralt S, Khouri I, et al. Daclizumab, a humanized anti-interleukin-2 receptor alpha chain antibody, for treatment of acute graft-versus-host disease. Blood. 2000;95(1):83-9.

139. Bordigoni P, Dimicoli S, Clement L, Baumann C, Salmon A, Witz F, et al. Daclizumab, an efficient treatment for steroid-refractory acute graft-versus-host disease. Br J Haematol. 2006;135(3):382-5.

140. Perales MA, Ishill N, Lomazow WA, Weinstock DM, Papadopoulos EB, Dastigir H, et al. Long-term follow-up of patients treated with daclizumab for steroid-refractory acute graft-vs-host disease. Bone Marrow Transplant. 2007;40(5):481-6.

141. Massenkeil G, Rackwitz S, Genvresse I, Rosen O, Dorken B, Arnold R. Basiliximab is well tolerated and effective in the treatment of steroid-refractory acute graft-versus-host disease after allogeneic stem cell transplantation. Bone Marrow Transplant. 2002;30(12):899-903.

142. Schmidt-Hieber M, Fietz T, Knauf W, Uharek L, Hopfenmuller W, Thiel E, et al. Efficacy of the interleukin-2 receptor antagonist basiliximab in steroid-refractory acute graft-versus-host disease. Br J Haematol. 2005;130(4):568-74.

143. Funke VA, de Medeiros CR, Setubal DC, Ruiz J, Bitencourt MA, Bonfim CM, et al. Therapy for severe refractory acute graft-versus-host disease with basiliximab, a selective interleukin-2 receptor antagonist. Bone Marrow Transplant. 2006;37(10):961-5.

144. Chakupurakal G, Garcia-Marquez MA, Shimabukuro-Vornhagen A, Theurich S, Holtick U, Hallek M, et al. Immunological effects in patients with steroid-refractory

graft-versus-host disease following treatment with basiliximab, a CD25 monoclonal antibody. Eur J Haematol. 2016;97(2):121-7.

145. Xhaard A, Rocha V, Bueno B, de Latour RP, Lenglet J, Petropoulou A, et al. Steroid-refractory acute GVHD: lack of long-term improved survival using new generation anticytokine treatment. Biol Blood Marrow Transplant. 2012;18(3):406-13.

146. Busca A, Locatelli F, Marmont F, Ceretto C, Falda M. Recombinant human soluble tumor necrosis factor receptor fusion protein as treatment for steroid refractory graft-versus-host disease following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Am J Hematol. 2007;82(1):45-52.

147. Park JH, Lee HJ, Kim SR, Song GW, Lee SK, Park SY, et al. Etanercept for steroid-refractory acute graft versus host disease following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Korean J Intern Med. 2014;29(5):630-6.

148. De Jong CN, Saes L, Klerk CPW, Van der Klift M, Cornelissen JJ, Broers AEC. Etanercept for steroid-refractory acute graft-versus-host disease: A single center experience. PLoS One. 2017;12(10):e0187184.

149. Nygaard M, Andersen NS, Moser CE, Olesen G, Schjodt IM, Heilmann C, et al. Evaluation of infliximab as second-line treatment of acute graft versus host disease -validating response on day 7 and 28 as predictors of survival. Bone Marrow Transplant. 2018;53(7):844-51.

150. Yalniz FF, Hefazi M, McCullough K, Litzow MR, Hogan WJ, Wolf R, et al. Safety and Efficacy of Infliximab Therapy in the Setting of Steroid-Refractory Acute Graft-versus-Host Disease. Biol Blood Marrow Transplant. 2017;23(9):1478-84.

151. Nogueira MC, Azevedo AM, Pereira SC, Ferreira JL, Lerner D, Lobo AM, et al. Anti-tumor necrosis factor-a for the treatment of steroid-refractory acute graft-versus-host disease. Braz J Med Biol Res. 2007;40(12):1623-9.

152. Zhang H, Chen R, Cheng J, Jin N, Chen B. Systematic review and meta-analysis of prospective studies for ECP treatment in patients with steroid-refractory acute GVHD. Patient Prefer Adherence. 2015;9:105-11.

153. Hashmi S, Ahmed M, Murad MH, Litzow MR, Adams RH, Ball LM, et al. Survival after mesenchymal stromal cell therapy in steroid-refractory acute graft-versus-host disease: systematic review and meta-analysis. Lancet Haematol. 2016;3(1):e45-52.

154. Dotoli GM, De Santis GC, Orellana MD, de Lima Prata K, Caruso SR, Fernandes TR, et al. Mesenchymal stromal cell infusion to treat steroid-refractory acute GvHD III/IV after hematopoietic stem cell transplantation. Bone Marrow Transplant. 2017;52(6):859-62.

155. Jagasia M, Zeiser R, Arbushites M, Delaite P, Gadbaw B, Bubnoff NV. Ruxolitinib for the treatment of patients with steroid-refractory GVHD: an introduction to the REACH trials. Immunotherapy. 2018;10(5):391-402.

156. Zeiser R, Burchert A, Lengerke C, Verbeek M, Maas-Bauer K, Metzelder SK, et al. Ruxolitinib in corticosteroid-refractory graft-versus-host disease after allogeneic stem cell transplantation: a multicenter survey. Leukemia. 2015;29(10):2062-8.

157. Dignan FL, Amrolia P, Clark A, Cornish J, Jackson G, Mahendra P, et al. Diagnosis and management of chronic graft-versus-host disease. Br J Haematol. 2012;158(1):46-61.

158. Penack O, Marchetti M, Ruutu T, Aljurf M, Bacigalupo A, Bonifazi F, et al. Prophylaxis and management of graft versus host disease after stem-cell transplantation for haematological malignancies: updated consensus recommendations of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. Lancet Haematol. 2020;7(2):e157-e67.

159. Bleakley M, Riddell SR. Molecules and mechanisms of the graft-versus-leukaemia effect. Nat Rev Cancer. 2004;4(5):371-80.

160. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.0: National Cancer Institute; 2009 [Available from: https://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03/Archive/CTCAE_4.0_2009-05-29_QuickReference_8.5x11.pdf.

161. Groll AH, Pana D, Lanternier F, Mesini A, Ammann RA, Averbuch D, et al. 8th European Conference on Infections in Leukaemia: 2020 guidelines for the diagnosis, prevention, and treatment of invasive fungal diseases in paediatric patients with cancer or post-haematopoietic cell transplantation. Lancet Oncol. 2021;22(6):e254-e69.

162. Taplitz RA, Kennedy EB, Bow EJ, Crews J, Gleason C, Hawley DK, et al. Antimicrobial Prophylaxis for Adult Patients With Cancer-Related

Immunosuppression: ASCO and IDSA Clinical Practice Guideline Update. J Clin Oncol. 2018;36(30):3043-54.

163. Ponce DM, Politikos I, Alousi A, Carpenter PA, Milano F, MacMillan ML, et al. Guidelines for the Prevention and Management of Graft-versus-Host Disease after Cord Blood Transplantation. Transplant Cell Ther. 2021;27(7):540-4.

164. Nash RA, Pepe MS, Storb R, Longton G, Pettinger M, Anasetti C, et al. Acute graft-versus-host disease: analysis of risk factors after allogeneic marrow transplantation and prophylaxis with cyclosporine and methotrexate. Blood. 1992;80(7):1838-45.

165. Kato M, Kurata M, Kanda J, Kato K, Tomizawa D, Kudo K, et al. Impact of graft-versus-host disease on relapse and survival after allogeneic stem cell transplantation for pediatric leukemia. Bone Marrow Transplant. 2019;54(1):68-75.

166. Lazaryan A, Weisdorf DJ, DeFor T, Brunstein CG, MacMillan ML, Bejanyan N, et al. Risk Factors for Acute and Chronic Graft-versus-Host Disease after Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation with Umbilical Cord Blood and Matched Sibling Donors. Biol Blood Marrow Transplant. 2016;22(1):134-40.

167. Kanda J, Morishima Y, Terakura S, Wake A, Uchida N, Takahashi S, et al. Impact of graft-versus-host disease on outcomes after unrelated cord blood transplantation. Leukemia. 2017;31(3):663-8.

168. Stern M, de Wreede LC, Brand R, van Biezen A, Dreger P, Mohty M, et al. Sensitivity of hematological malignancies to graft-versus-host effects: an EBMT megafile analysis. Leukemia. 2014;28(11):2235-40.

169. Doney K, Fisher LD, Appelbaum FR, Buckner CD, Storb R, Singer J, et al. Treatment of adult acute lymphoblastic leukemia with allogeneic bone marrow transplantation. Multivariate analysis of factors affecting acute graft-versus-host disease, relapse, and relapse-free survival. Bone Marrow Transplant. 1991;7(6):453-9.

170. Lai YR, Chen YH, Hu DM, Jiang M, Liu QF, Liu L, et al. Multicenter phase II study of a combination of cyclosporine a, methotrexate and mycophenolate mofetil for GVHD prophylaxis: results of the Chinese Bone Marrow Transplant Cooperative Group (CBMTCG). J Hematol Oncol. 2014;7:59.

171. Gale RP, Bortin MM, van Bekkum DW, Biggs JC, Dicke KA, Gluckman E, et al. Risk factors for acute graft-versus-host disease. Br J Haematol. 1987;67(4):397-406.

172. Hahn T, McCarthy PL, Jr., Zhang MJ, Wang D, Arora M, Frangoul H, et al. Risk factors for acute graft-versus-host disease after human leukocyte antigen-identical sibling transplants for adults with leukemia. J Clin Oncol. 2008;26(35):5728-34.

173. Flowers ME, Inamoto Y, Carpenter PA, Lee SJ, Kiem HP, Petersdorf EW, et al. Comparative analysis of risk factors for acute graft-versus-host disease and for chronic graft-versus-host disease according to National Institutes of Health consensus criteria. Blood. 2011;117(11):3214-9.

174. Ileri T, Unal Ince E, Cakmakli H, Uysal Z, Gencturk Z, Ertem M. Evaluation of engraftment syndrome in children following full-matched related donor hematopoietic stem cell transplantations. Pediatr Transplant. 2016;20(4):581-9.

175. Chang L, Frame D, Braun T, Gatza E, Hanauer DA, Zhao S, et al. Engraftment syndrome after allogeneic hematopoietic cell transplantation predicts poor outcomes. Biol Blood Marrow Transplant. 2014;20(9):1407-17.

176. Lee SJ, Klein J, Haagenson M, Baxter-Lowe LA, Confer DL, Eapen M, et al. High-resolution donor-recipient HLA matching contributes to the success of unrelated donor marrow transplantation. Blood. 2007;110(13):4576-83.

177. Saberian C, Abdel-Wahab N, Abudayyeh A, Rafei H, Joseph J, Rondon G, et al. Post-transplantation cyclophosphamide reduces the incidence of acute graft-versus-host disease in patients with acute myeloid leukemia/myelodysplastic syndromes who receive immune checkpoint inhibitors after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. J Immunother Cancer. 2021;9(2).

178. Bacigalupo A, Oneto R, Lamparelli T, Gualandi F, Bregante S, Raiola AM, et al. Pre-emptive therapy of acute graft-versus-host disease: a pilot study with antithymocyte globulin (ATG). Bone Marrow Transplant. 2001;28(12):1093-6.

179. McCurdy SR, Kanakry CG, Tsai HL, Kasamon YL, Showel MM, Bolanos-Meade J, et al. Grade II Acute Graft-versus-Host Disease and Higher Nucleated Cell Graft Dose Improve Progression-Free Survival after HLA-Haploidentical Transplant with Post-Transplant Cyclophosphamide. Biol Blood Marrow Transplant. 2018;24(2):343-52.

180. Yerushalmi R, Shem-Tov N, Danylesko I, Shouval R, Nagler A, Shimoni A. The combination of cyclosporine and mycophenolate mofetil is less effective than

cyclosporine and methotrexate in the prevention of acute graft-versus host disease after stem-cell transplantation from unrelated donors. Am J Hematol. 2017;92(3):259-68.

181. Lee SJ, Vogelsang G, Flowers ME. Chronic graft-versus-host disease. Biol Blood Marrow Transplant. 2003;9(4):215-33.

182. Carpenter PA. Late effects of chronic graft-versus-host disease. Best Pract Res Clin Haematol. 2008;21(2):309-31.

183. Arora M, Klein JP, Weisdorf DJ, Hassebroek A, Flowers ME, Cutler CS, et al. Chronic GVHD risk score: a Center for International Blood and Marrow Transplant Research analysis. Blood. 2011;117(24):6714-20.

184. Neuchel C, Gowdavally S, Tsamadou C, Platzbecker U, Sala E, Wagner-Drouet E, et al. Higher risk for chronic graft-versus-host disease (GvHD) in HLA-G mismatched transplants following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: A retrospective study. HLA. 2022;100(4):349-60.

185. Bhatt VR, Wang T, Chen K, Kitko CL, MacMillan ML, Pidala JA, et al. Chronic Graft-versus-Host Disease, Nonrelapse Mortality, and Disease Relapse in Older versus Younger Adults Undergoing Matched Allogeneic Peripheral Blood Hematopoietic Cell Transplantation: A Center for International Blood and Marrow Transplant Research Analysis. Transplant Cell Ther. 2022;28(1):34-42.

186. Boyiadzis M, Arora M, Klein JP, Hassebroek A, Hemmer M, Urbano-Ispizua A, et al. Impact of Chronic Graft-versus-Host Disease on Late Relapse and Survival on 7,489 Patients after Myeloablative Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation for Leukemia. Clin Cancer Res. 2015;21(9):2020-8.

187. Kim DH, Sohn SK, Baek JH, Lee KH, Lee JH, Choi SJ. Time to first flare-up episode of GVHD can stratify patients according to their prognosis during clinical course of progressive- or quiescent-type chronic GVHD. Bone Marrow Transplant. 2007;40(8):779-84.

188. Kuzmina Z, Eder S, Bohm A, Pernicka E, Vormittag L, Kalhs P, et al. Significantly worse survival of patients with NIH-defined chronic graft-versus-host disease and thrombocytopenia or progressive onset type: results of a prospective study. Leukemia. 2012;26(4):746-56.

189. Hamilton BK. Updates in chronic graft-versus-host disease. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2021;2021(1):648-54.

190. George B, Pn N, Devasia AJ, Kulkarni U, Korula A, Lakshmi KM, et al. Post-Transplant Cyclophosphamide as Sole Graft-versus-Host Disease Prophylaxis Is Feasible in Patients Undergoing Peripheral Blood Stem Cell Transplantation for Severe Aplastic Anemia Using Matched Sibling Donors. Biol Blood Marrow Transplant. 2018;24(3):494-500.

191. Salas MQ, Prem S, Atenafu EG, Datt Law A, Lam W, Al-Shaibani Z, et al. Dual T-cell depletion with ATG and PTCy for peripheral blood reduced intensity conditioning allo-HSCT results in very low rates of GVHD. Bone Marrow Transplant. 2020;55(9):1773-83.

192. Bleyzac N, Cuzzubbo D, Renard C, Garnier N, Dubois V, Domenech C, et al. Improved outcome of children transplanted for high-risk leukemia by using a new

strategy of cyclosporine-based GVHD prophylaxis. Bone Marrow Transplant. 2016;51(5):698-704.

193. Kansu E, Gooley T, Flowers ME, Anasetti C, Deeg HJ, Nash RA, 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(13):3868-70.

194. Aschan J, Ringden O, Andstrom E, Ljungman P, Lonnqvist B, Remberger M. Individualized prophylaxis against graft-versus-host disease in leukemic marrow transplant recipients. Bone Marrow Transplant. 1994;14(1):79-87.

195. Onsun N. Siklosporin. Turkderm - Arch Turk Dermatol Venerology. 2016;50:26-8.

196. Morton LM, Saber W, Baker KS, Barrett AJ, Bhatia S, Engels EA, et al. National Institutes of Health Hematopoietic Cell Transplantation Late Effects Initiative: The Subsequent Neoplasms Working Group Report. Biol Blood Marrow Transplant. 2017;23(3):367-78.

197. Baker KS, DeFor TE, Burns LJ, Ramsay NK, Neglia JP, Robison LL. New malignancies after blood or marrow stem-cell transplantation in children and adults: incidence and risk factors. J Clin Oncol. 2003;21(7):1352-8.

198. Majhail NS, Brazauskas R, Rizzo JD, Sobecks RM, Wang Z, Horowitz MM, et al. Secondary solid cancers after allogeneic hematopoietic cell transplantation using busulfan-cyclophosphamide conditioning. Blood. 2011;117(1):316-22.

199. Szlauer-Stefanska A, Kaminska-Winciorek G, Giebel S, Baglaj M. Secondary skin neoplasms in patients after autologous and allogeneic hematopoietic stem cell transplantation procedures. Adv Clin Exp Med. 2020;29(10):1221-30.

200. Rambhia PH, Conic RZ, Atanaskova-Mesinkovska N, Piliang M, Bergfeld WF. Role of graft-versus-host disease in the development of secondary skin cancers in hematopoietic stem cell transplant recipients: A meta-analysis. J Am Acad Dermatol. 2018;79(2):378-80 e3.

201. Curtis RE, Metayer C, Rizzo JD, Socie G, Sobocinski KA, Flowers ME, et al. Impact of chronic GVHD therapy on the development of squamous-cell cancers after hematopoietic stem-cell transplantation: an international case-control study. Blood. 2005;105(10):3802-11.

202. Iida M, Fukuda T, Ikegame K, Yoshihara S, Ogawa H, Taniguchi S, et al. Use of mycophenolate mofetil in patients received allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in Japan. Int J Hematol. 2011;93(4):523-31.

203. Radujkovic A, Hegenbart U, Muller-Tidow C, Herfarth K, Dreger P, Luft T. High leukemia-free survival after TBI-based conditioning and mycophenolate mofetil-containing immunosuppression in patients allografted for chronic myelomonocytic leukemia: a single-center experience. Ann Hematol. 2020;99(4):855-66.

204. Maris MB, Sandmaier BM, Storer BE, Maloney DG, Shizuru JA, Agura E, et al. Unrelated donor granulocyte colony-stimulating factor-mobilized peripheral blood mononuclear cell transplantation after nonmyeloablative conditioning: the effect of

postgrafting mycophenolate mofetil dosing. Biol Blood Marrow Transplant. 2006;12(4):454-65.

205. Neumann F, Graef T, Tapprich C, Vaupel M, Steidl U, Germing U, et al. Cyclosporine A and mycophenolate mofetil vs cyclosporine A and methotrexate for graft-versus-host disease prophylaxis after stem cell transplantation from HLA-identical siblings. Bone Marrow Transplant. 2005;35(11):1089-93.

206. Pinana JL, Valcarcel D, Fernandez-Aviles F, Martino R, Rovira M, Barba P, et al. MTX or mycophenolate mofetil with CsA as GVHD prophylaxis after reduced-intensity conditioning PBSCT from HLA-identical siblings. Bone Marrow Transplant. 2010;45(9):1449-56.

207. Hamilton BK, Liu Y, Hemmer MT, Majhail N, Ringden O, Kim D, et al. Inferior Outcomes with Cyclosporine and Mycophenolate Mofetil after Myeloablative Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation. Biol Blood Marrow Transplant. 2019;25(9):1744-55.

208. Şentürk N. Metotreksat. Turkderm - Arch Turk Dermatol Venerology. 2016;50(Suppl 1):18-21.

209. Zhu X, Lai X, Luo Y, Shi J, Tan Y, Zheng W, et al. Combination of low-dose mycophenolate mofetil with cyclosporine and methotrexate as GVHD prophylaxis in unrelated donor allogeneic stem cell transplantation. Leuk Res. 2013;37(9):1046-51.

210. Ramzi M, Haghighat S, Namdari N, Haghighinejad H. Combination of Low-Dose, Short-Course Mycophenolate Mofetil With Cyclosporine and Methotrexate for

Graft-Versus-Host Disease Prophylaxis in Allogeneic Stem Cell Transplant. Exp Clin Transplant. 2021;19(12):1328-33.

211. Hamad N, Shanavas M, Michelis FV, Uhm J, Gupta V, Seftel M. Mycophenolate-based graft versus host disease prophylaxis is not inferior to methotrexate in myeloablative-related donor stem cell transplantation. Am J Hematol. 2015;90(5):392-9.

212. Chhabra S, Liu Y, Hemmer MT, Costa L, Pidala JA, Couriel DR, et al. Comparative Analysis of Calcineurin Inhibitor-Based Methotrexate and Mycophenolate Mofetil-Containing Regimens for Prevention of Graft-versus-Host Disease after Reduced-Intensity Conditioning Allogeneic Transplantation. Biol Blood Marrow Transplant. 2019;25(1):73-85.

213. Kawashima N, Iida M, Suzuki R, Fukuda T, Atsuta Y, Hashii Y, et al. Prophylaxis and treatment with mycophenolate mofetil in children with graft-versus-host disease undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a nationwide survey in Japan. Int J Hematol. 2019;109(4):491-8.

214. Nishikawa S, Okamura A, Yamamori M, Minagawa K, Kawamori Y, Kawano Y, et al. Extended mycophenolate mofetil administration beyond day 30 in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation as preemptive therapy for severe graft-versus-host disease. Transplant Proc. 2009;41(9):3873-6.

215. Sun YQ, Huang XJ, Xu LP, Zhang XH, Yan CH, Liu KY, et al. [Impact of mycophenolate mofetil prophylaxis duration on acute graft-versus-host disease after

haploidentical stem cell transplantation]. Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi. 2018;39(4):286-91.

216. Baron F, Sandmaier BM, Storer BE, Maris MB, Langston AA, Lange T, et al. Extended mycophenolate mofetil and shortened cyclosporine failed to reduce graft-versus-host disease after unrelated hematopoietic cell transplantation with nonmyeloablative conditioning. Biol Blood Marrow Transplant. 2007;13(9):1041-8.

217. Quellmann S, Schwarzer G, Hubel K, Greb A, Engert A, Bohlius J. Corticosteroids for preventing graft-versus-host disease after allogeneic myeloablative stem cell transplantation. Cochrane Database Syst Rev. 2008(3):CD004885.

218. Bacigalupo A, Milone G, Cupri A, Severino A, Fagioli F, Berger M, et al. Steroid treatment of acute graft-versus-host disease grade I: a randomized trial. Haematologica. 2017;102(12):2125-33.

219. Hings IM, Filipovich AH, Miller WJ, Blazar BL, McGlave PB, Ramsay NK, et al. Prednisone therapy for acute graft-versus-host disease: short- versus long-term treatment. A prospective randomized trial. Transplantation. 1993;56(3):577-80.

220. Iguchi A, Terashita Y, Sugiyama M, Ohshima J, Sato TZ, Cho Y, et al. Graft-versus-host disease (GVHD) prophylaxis by using methotrexate decreases pre-engraftment syndrome and severe acute GVHD, and accelerates engraftment after cord blood transplantation. Pediatr Transplant. 2016;20(1):114-9.

221. Caillard S, Dharnidharka V, Agodoa L, Bohen E, Abbott K. Posttransplant lymphoproliferative disorders after renal transplantation in the United States in era of modern immunosuppression. Transplantation. 2005;80(9):1233-43.

222. Hirunsatitpron P, Hanprasertpong N, Noppakun K, Pruksakorn D, Teekachunhatean S, Koonrungsesomboon N. Mycophenolic acid and cancer risk in solid organ transplant recipients: Systematic review and meta-analysis. Br J Clin Pharmacol. 2022;88(2):476-89.

8. ÖZET

Allojeneik Kök Hücre Nakli Yapılan Hastalarda İmmünsupresif Tedavinin Relaps, Sağkalım ve Toksisite ile İlişkisi

Allojeneik kök hücre nakli (AKHN) birçok hematolojik hastalığın tedavisinde kullanılan etkin bir yöntemdir. Bu çalışmada, AKHN yapılan hastalarda, temelde graft versus host hastalığını (GvHH) önlemek için kullanılan immünsupresif tedavi tipinin ve süresinin relaps, sağkalım ve toksisite ile ilişkisinin aydınlatılması amaçlandı.

Allojeneik KHN yapılmış 300 hastanın [ortanca yaş: 37(15-71) yıl, E/K: 194/106] dosyası geriye dönük incelendi. Nakil sonrası ortanca siklosporin A (CsA) kullanım süresi 200(6-1830) gün, mikofenolat mofetil (MMF) kullanım süresi 62.5(10-1825) gündü. Toplam 137 hastaya (%45.7) akut/kronik GvHH nedeniyle ortanca 90(5-540) gün süreyle kortikosteroid (KS) tedavisi uygulandı. Nakil sonrası yüksek doz siklofosfamid (Cy) 32 hastaya (%10.7), anti timosit globülin (ATG) 40 hastaya (%13.3) uygulandı. Toplam 219 hastada (%73) GvHH profilaksisi olarak CSA-metotreksat (Mtx), 81 hastada (%27) CSA-MMF kombinasyonu kullanıldı. Siklosporin A ve Mtx alan hastalarda, CsA ve MMF alan hastalara göre, toplam sağkalım (OS) olasılığı anlamlı yüksek (%54.1 vs %24.3; p=0.006), 5-yıllık relaps dışı mortalite (NRM) olasılığı anlamlı düşüktü (%52 vs %73.5; p=0.005). 182 günden uzun süre CsA alan hastalarda OS (%59.4 vs %33.2; p<0.001) ve ilerlemesiz sağkalım (PFS) olasılığı (%79.8 vs %53.3; p<0.001) anlamlı yüksek, 5-yıllık NRM olasılığı anlamlı düşük (%44.9 vs %65.2; p=0.005) saptandı. Mikofenolat mofetil kullanılmayan hastalarda

OS [1479(26–5823) vs 764.5(42–5370) gün; p=0.005] ve PFS süresinin [1320(26-5823) gün vs 730(42-5370) gün; p=0.023] anlamlı uzun, 5-yıllık NRM olasılığının anlamlı düşük (%52.6 vs %71.2; p=0.029) olduğu gösterildi. Kortikosteroid kullanılan hastalarda kullanılmayanlara kıyasla OS olasılığı anlamlı düşük (%41.6 vs %56; p=0.006), 5-yıllık NRM olasılığı anlamlı yüksek (%71.7 vs %42.2; p=0.002) saptandı.

GvHH profilaksisinde kullanılan farklı ajanların GvHH, sağkalım ve mortalite üzerine doğrudan ve bağımsız etkilerini gösteren karşılaştırmalı çalışmalar bulunmaktadır. Siklosporin ve Mtx kombinasyonu GvHH'nin profilaksisi için standart bir uygulama olmakla birlikte mukozit, gecikmiş engraftman ve hepatotoksisite gibi istenmeyen yan etkilere neden olabilmektedir. Mikofenolat mofetil kullanımının özellikle ikincil malignite gelişimi yönünden riskli olabileceği bilinmektedir. Uzun süreli steroid kullanımının AKHN yapılan hastalarda prognoz üzerine olan olumsuz etkileri gösterilmiştir. Bu çalışmada, CsA-Mtx kombinasyonunun CsA-MMF ile kıyaslandığında sağkalım ve mortalite açısından anlamlı üstün olduğu gösterilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Allojeneik Kök Hücre Nakli, Graft versus Host Hastalığı, Siklosporin, Metotreksat, Mikofenolat Mofetil

9. ABSTRACT

The Impact of Immunosuppressive Regimens on Toxicity, Relapse and Survival in Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients

Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (alloSCT) is accepted to be an effective treatment modality in various hematological disorders. The aim of this retrospective study was to investigate the impact of immunosuppressive treatment regimens on toxicity, relapse and survival in patients who underwent alloSCT.

Medical records of 300 alloSCT recipients [median age: 37(15-71) years, M/F: 194/106] were retrospectively reviewed. Median duration of cyclosporine A (CsA) and mycophenolate mofetil (MMF) treatments were 200(6-1830) days and 62.5(10-1825) days, respectively. A total of 137 patients (45.7%) received corticosteroid (CS) treatment for acute/chronic graft versus host disease (GvHD) for median 90(5-540) days. Posttransplant cyclophosphamide (Cy) and anti-thymocyte globulin (ATG) were used in 32 patients (10.7%) and 40 patients (13.3%), respectively. CsA-Mtx and CsA-MMF combinations were used as GvHD prophylaxis in 219 patients (73%) and 81 patients (27%). Patients who received CsA-Mtx had significantly better overall survival (OS) probability compared to patients who had CsA-MMF treatment (54.1% vs 24.3%; p=0.006). The probability of 5-year non-relapse mortality (NRM) was significantly lower in the same group of patients (% 52 vs 73.5%; p=0.005). The probability of OS [(59.4% vs 33.2%; p<0.001) and progression-free survival (PFS)

(79.8% vs 53.3%; p<0.001) were significantly higher whereas the probability of 5-year NRM was found to be significantly lower (44.9% vs 65.2%; p=0.005) in patients who received CsA treatment longer than 182 days. The duration of OS [1479(26–5823) vs 764.5(42–5370) days; p=0.005] and PFS [1320(26-5823) vs 730(42-5370) days; p=0.023] were significantly longer in patients who did not receive MMF and the probability of 5-year NRM was found to be significantly lower in the same group of patients (52.6% vs 71.2%; p=0.029). The probability of OS was significantly lower (41.6% vs 56%; p=0.006) while the probability of 5-year NRM was higher (71.7% vs 42.2%; p=0.002) in patients who were exposed to CS treatment.

There are comparative studies about the distinct effects of posttransplant immunosuppressive regimens on transplant outcomes. Although the combination of CsA and Mtx is considered as a standard practice for the prevention of GvHD, it can cause undesirable side effects such as mucositis, delayed engraftment and hepatotoxicity. The risk of secondary malignancy may be increased with MMF treatment. It should also be kept in mind that long-term steroid use may cause significant complications in alloSCT recipients. Based on the results of the current study, CsA-Mtx may be considered as a feasible combination for GvHD prophylaxis in alloSCT recipients.

Keywords: Allogeneic Stem Cell Transplantation, Graft versus Host Disease, Cyclosporine, Methotrexate, Mycophenolate Mofetil

10. ÖZGEÇMİŞ