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

ALLOJENİK KÖK HÜCRE NAKLİ YAPILAN HASTALARDA STEROİDE YANITSIZ GASTROİNTESTİNAL GRAFT VERSUS HOST HASTALIĞI RİSK FAKTÖRLERİNİN BELİRLENMESİ VE TEDAVİ SEÇENEKLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr.Kaan TALAY

DANIŞMAN
Prof. Dr. Zübeyde Nur ÖZKURT

ANKARA
TEMMUZ 2023

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

ALLOJENİK KÖK HÜCRE NAKLİ YAPILAN HASTALARDA STEROİDE YANITSIZ GASTROİNTESTİNAL GRAFT VERSUS HOST HASTALIĞI RİSK FAKTÖRLERİNİN BELİRLENMESİ VE TEDAVİ SEÇENEKLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr.Kaan TALAY

DANIŞMAN
Prof. Dr. Zübeyde Nur ÖZKURT

ANKARA
TEMMUZ 2023

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince gösterdiği sabır, verdiği emek için ve tez sürecim boyunca bana bilgi ve tecrübesiyle her zaman destek olan değerli hocam ve tez danışmanım Prof. Dr. Zübeyde Nur Özkurt'a,

İç hastalıkları uzmanlık eğitimim boyunca bana yol gösteren İç Hastalıkları Anabilim Dalı başkanımız Prof. Dr. Yasemin Erten başta olmak üzere tüm değerli hocalarıma,

İç hastalıkları uzmanlık eğitimim boyunca birlikte çalışmış olduğum başta Uzm.Dr.Taha Enes ÇETİN ve tüm uzman ve asistan arkadaşlarıma,

Benim bugünlere gelmemde en büyük emeğe sahip olan, desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen babam Cevat TALAY'a, annem Hamide TALAY'a, kardeşim Ecem TALAY'a,

Tezim süresince her daim desteğini yanımda hissettiğim sevgili biricik eşim Burcu CİHAN TALAY'a,

En içten dileklerimle teşekkür ederim.

Kaan TALAY

Ankara,Temmuz 2023

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR i

İÇİNDEKİLER i

SİMGELER VE KISALTMALAR vi

TABLOLAR ix

ŞEKİLLER xi

1. GİRİŞ VE AMAÇ 1

2. GENEL BİLGİLER 3

2.1. Hematopoetik Kök Hücre Nakli 3

2.1.1. Tanımlama 3

2.1.2. Kök hücre kaynakları 5

2.1.3. Hematopoetik kök hücre nakli çeşitleri 6

2.1.4. Hazırlık rejimi 7

2.1.5. Graft versus host hastalığı proflaksisi 8

2.1.6. Hematopoetik kök hücre nakli komplikasyonları 11

2.2.Akut Graft Versus Host Hastalığı 11

2.2.1. Tanımlama 11

2.2.2. Epidemiyoloji 13

2.2.3. Risk faktörler 14

2.2.4. Patogenez 15

2.2.5. Patoloji 16

2.2.6. Tanı 17

2.2.7. Akut graft versus host hastalığının evrelendirilmesi ve derecelendirilmesi 19
2.2.8. Akut GVHH Tedavi 21
2.2.9. Akut GVHH Prognoz ve Mortalite 21
2.3. Akut Steroid Rezistans Gastrointestinal Graft Versus Host Hastalığı 22
2.3.1 Tanı 23
2.3.2 Patogenez 23
2.3.3 Epidemiyoloji 24
2.3.4. Tedavi 27
2.3.5. Steroid dirençli akut GİS-GVHH'da Prognoz 36
3. GEREÇ VE YÖNTEM 37
3.1. Çalışmanın Tasarımı ve Hastalar 37
3.2. Veri Toplama ve Biyokimyasal Analizler 38
3.3. İstatistiksel Yöntemler 41
4. BULGULAR VE TABLOLAR 43
4.1. Hastaların Demografik Özellikleri, Tanı ve Risk Durumları 43
4.2 Donör tipi, Hazırlık Kemoterapi ve GVHH Profilaksi Rejimleri 47
4.3. Akut Graft Versus Host Hastalığı Sıklığı 49
4.4. Steroide Dirençli Akut GVHH Sıklığı 50
4.5. Akut GIS GVHH, Steroid Direnci ve Steroid Direncine Etkili Faktörin Analizi 51
4.5.1. Birincil hastalık tanısı 53
4.5.2. Birincil hastalık remisyon durumu 53

4.5.3. Hasta ve Donör Yaşı 55
4.5.4. Hasta ve donör cinsiyet eşleşmesi 55
4.5.5. Performans skorları, EBMT Risk skoru ve HCT-CI 56
4.5.6. AKHN öncesi GİS Komorbiditesi 57
4.5.7. Donör Tipi 58
4.5.8. Kan grubu uyumu 59
4.5.9. Hazırlık rejimi 60
4.5.10. Defibrotid proflaksisi 60
4.5.11. İnfüze edilen ürün CD3 pozitif sayısı 61
4.5.12. AKHN öncesi EASIX Skoru ve CRP skoru 61
4.5.13. Nötrofil ve trombosit egraftman günü, G-CSF kullanımı süresi ve kan ürünü transfüzyonu 62
4.5.14. Peri-engraftman süreçte antibiyotik kullanımı 63
4.5.15. Akut GIS GVHH Evresi 65
4.5.16. Akut GVHH Toplam Skoru 66
4.5.17. Rektosigmoidoskopik Biyopside Patolojik Grade 67
4.6. Steroid Dirençli Akut GİS GVHH Tedavi, Yanıt Değerlendirme ve Tedavi İlişkili Toksisite Sonuçları 68
4.6.1. Steroide dirençli akut GİS GVHH tanısı olan hastaların ikinci basamak tedavileri: 68
4.6.2. Steroide dirençli akut GİS GVHH hastalarının 3.basamak tedavileri: 70
4.6.3. Steroide dirençli akut GİS GVHH hastalarının 4.basamak tedavileri: 71
5.TARTIŞMA 76

5.1. Akut GVHH sıklığı 77
5.2. Steroid Dirençli Akut GVHH sıklığı 78
5.3. Akut GİS GVHH ve steroid dirençli akut GİS GVHH kliniği ve görülme yüzdeleri 79
5.4. Steroid dirençli akut GİS GVHH gelişimine neden olabilecek risk faktörleri 82
5.4.1. Primer Tanı, AKHN öncesi primer hastalık aktivitesi ve tedavi basamak sayısı 82
5.4.2. Hasta ve Donör yaşı 84
5.4.3. Donör Cinsiyeti ve Hasta-Donör Cinsiyet Uyumu 85
5.4.4. AKHN öncesi performans, EBMT risk ve HCT-CI skorları ve allojenik nakil öncesi komorbidite öyküsü 86
5.4.5. AKHN öncesi gastrointestinal sistem komorbidite öyküsü 88
5.4.6. Donör Tipi 89
5.4.7. AB0 kan grubu uyumu 90
5.4.8. AKHN hazırlık rejimi ve defibrotid profilaksisi kullanımı 90
5.4.9. İnfüze edilen ürün CD3 pozitif sayısı 91
5.4.10. AKHN öncesi EASIX skoru ve CRP değeri 92
5.4.11. Nötrofil ve trombosit egraftman günü, G-CSF kullanımı süresi ve kan ürünü transfüzyonu 93
5.4.12. Peri-engraftman süreçte antibiyotik kullanımı 94
5.4.13. Akut GVHH toplam skoru ve akut GİS GVHH evresi 96
5.4.14. Rektosigmoid biyopside patolojik grade 97

5.4.15. İn Vivo T Hücre Deplesyon Tedavisi 98
5.5. Steroid Dirençli Akut GİS GVHH Tedavi, Yanıt Değerlendirme ve Tedavi İlişkili Toksisite Sonuçları 99
5.5.1. Ruksolitinib 100
5.5.2. Mezenkimal Kök Hücre Tedavisi 102
5.5.3. Daclizumab 105
5.5.4. İnfliksimab 107
5.5.5. Ekstrakorporeal Fotoforez 107
5.6. Sağkalım 109
6. SONUÇ 113
7.ÖZET 116
8.ABSTRACT 118
9.KAYNAKÇA 120

SİMGELER VE KISALTMALAR

AAT **:** Alfa-1 antitripsin

AKHN : Allojenik kök hücre nakli

Ag : Antijen

aGVHH : Akut Graft versus host hastalığı

ALL : Akut Lenfoblastik Lösemi

ALP : Alkalen fosfataz

ALT : Alanin aminotransferaz

AML : Akut Miyeloid Lösemi

AST : Aspartat aminotransferaz

ATG : Anti timosit globulin

Bu : Busulfan

BDP : Beklometazon Dipropiyonat

CMV : Sitomegalovirüs

CNI : Kalsinörin İnhibitörü

CIBMTR : Center for International Blood and Marrow Transplant Research

CR **:** Komplet Remisyon

CRP : C-Reaktif Protein

CsA : Siklosporin

Cy(c) : Siklofosfamid

CyA : Siklosporin A

EASIX : Endotelyal aktivasyon ve stres indeksi

ECP : Ekstrakorporeal fotoferez

EBMT : Avrupa Kan ve İlik Nakil Grubu

EBV : Ebstein-Barr Virüs

ECOG **:** Doğu Kooperatif Onkoloji Grubu

Flu : Fludarabin

GC : Glukokortikoid

G-CSF : Granülosit koloni uyarıcı faktör

GGT : Gama glutamil transferaz

GİS : Gastrointestinal Sistem

GVHH : Graft Versus Host Hastalığı

HLA : İnsan lökosit antijenleri

HCT **:** Hematopoietik hücre nakli

HCT-CI : HCT-specific comorbidity index

IBMTR : Uluslararası Kemik İliği Nakli Sicili

İV : İntravenöz

İL : İnterlökin

JAK : Janus kinaz

KOAH : Kronik obstrüktif akciğer hastalığı

LDH : Laktat dehidrojenaz

MAC : Miyeloablatif hazırlık kemoterapi rejimi

Mel : Melfalan

MOD : Multi organ disfonksiyonu

MMF : Mikofenolat mofetil

MRD **:** Minimal Rezidüel Hastalık

mTOR **:** Rapamisin memeli hedefi

MSC : Mezenkimal Kök Hücre

MTX **:** Metotreksat

NIH **:** Ulusal Sağlık Enstitüleri

Non-MAC : Non-myeloablatif hazırlık kemoterapi rejimi

NLR : Nükleotit bağlama ve oligomerizasyon alanı benzeri reseptörler

NRM : Non-Relaps Mortalite

OKHN **:** Otolog kök hücre nakli

PCR **:** Polimeraz zincir reaksiyonu

PostCy (PTCy) **:** Transplantasyon sonrası siklofosfamid

PS	: Performans skoru
PSC	: Pluripotent kök hücreler
RIC	: Yoğunluğu azaltılmış hazırlık kemoterapi rejimi
RTX	: Rituksimab
SD-aGVHH	: Steroide dirençli akut graft versus host hastalığı
SD-aGİS-GVHH	: Steroid dirençli akut gastrointestinal graft versus host hastalığı
TAC	: Takrolimus
TBI	**:** Total vücut ışınlaması
TLR	: Toll benzeri reseptörler
TNF	: Tümör Nekroz Faktörü
Thio	**:** Thiotepa
Th1	: T hücresi-1
Th17	: T hücresi-17
Treg	: T regülatör hüreler
TRM	: Tedaviye bağlı ölüm oranı
TY	**:** Tam Yanıt
UDCA	**:** Ursodeoksikolik asit
VOD	**:** Veno-okluzif hastalık

TABLOLAR

Tablo 1. Kronik Graft Versus Host Hastalığı Bulguları 12
Tablo 2. Akut GVHH tutulum yerlerine göre derecelendirme.....19
Tablo 3. Glucksberg Evreleme Sistemi 20
Tablo 4. International Bone Marrow Transplant Registry Evreleme Sistemi [46] 20
Tablo 5. Hastalarda cinsiyet, yaş ve primer tanı özellikleri 44
Tablo 6. Hastalık risk skorlarına hasta dağılımı 45
Tablo 7. Hastaların nakil öncesi primer hastalık aktivitesi ve komorbidite durumları.....46
Tablo 8. AKHN öncesi HCT-CI, EBMT, ECOG ve Karnofsky skoru.....46
Tablo 9. Donör Tipi.....47
Tablo 10. Hazırlık Kemoterapi Rejimleri.....48
Tablo 11.GVHH profilaksi rejimleri 49
Tablo 12. Tanı anında aGVHH grade ve hasta dağılımı 50
Tablo 13. Akut GİS GVHH ortaya çıkışı ve steroid yanıtı 51
Tablo 14. Steroid duyarlı ve dirençli akut GİS GVHH tanılı hastaların tanı başlangıç zamanları 52
Tablo 15. AKHN öncesi birincil hastalık durumu ve steroid dirençli akut GİS GVHH sıklığı 54
Tablo 16. AKHN öncesi tedavi sırası ve steroide dirençli akut GİS GVHH sıklığı 54
Tablo 17. Akut GİS GVHH hastalarının yaşı ve donör yaşlarının karşılaştırılması 55
Tablo 18. Hasta ile donör cinsiyet uyumu ve steroid dirençli akut GİS GVHH görülme riski 56
Tablo 19. Steroid dirençli ve duyarlı akut GİS GVHH hastalarında ECOG, EMBT, HCT-CI, Karnofsky skorları 57
Tablo 20. Donör Tipi ve Steroid dirençli akut GİS GVHH gelişimi 58

Tablo 21. Hasta ve donör arasında kan grubu uyumu ile steroid dirençli akut GİS GVHH 59
Tablo 22. Steroid dirençli ve duyarlı akut GİS GVHH hastaları ve hazırlık kemoterapi rejimleri 60
Tablo 23.Steroid dirençli ve duyarlı akut GİS GVHH hastaları ve defibrotide proflaksisi.....61
Tablo 24. Steroid dirençli olan ve olmayan hastalar arasında EASIX skoru, infüze edilen CD3 hücre miktarı, CRP düzeyi 62
Tablo 25. Nötrofil ve trombosit engrafman günleri, kan ürünü kullanımı ve proflaksi G-CSF kullanımı ile steroid dirençli akut GİS GVHH sıklığı 63
Tablo 26. Perinengrafman süresince 7 günden fazla antibiyotik kullanımı ve akut GİS GVHH gelişimi arasındaki ilişki.....64
Tablo 27. Periengrafman süresince 7 günden fazla antibiyotik kullanımı ve steroid dirençli akut GİS GVHH gelişimi arasındaki ilişki.....65
Tablo 28. Tanı anındaki akut GİS GVHH evresi ile steroid dirençli akut GİS GVHH gelişimi sıklığı.....66
Tablo 29. Tanı anında akut GİS GVHH grade ve steroid yanıt durumu.....66
Tablo 30. Patolojik grade ile steroid dirençli akut GİS GVHH gelişimi 68
Tablo 31. GVHH ve sağ kalım süresi.....72

ŞEKİLLER

Şekil 1. SD-aGVHH tedavisinde 2.basamakta kullanılan yeni nesill ajanların etki mekanizmaları 28
Şekil 2. aGVHH olan ve olmayan hastalarda toplam sağ kalım olasılığı 72
Şekil 3. Akut GVHH tanısı alan hastalarda ilk tutulan organ ve toplam sağ kalım 73
Şekil 4. Steroide dirençli akut GVHH olan ve olmayan hastalarda toplam sağ kalım olasılığı 73
Şekil 5. Akut GİS GVHH olan ve olmayan hastalarda toplam sağ kalım olasılığı 74
Şekil 6. Steroid dirençli akut GİS GVHH olan ve olmayan hastalarda toplam sağ kalım..... 74
Şekil 7. Steroide dirençli akut GIS GVHH'nda 2. basamak tedavide Ruksolitinib veya mezenkimal kök hücre tedavisi alan hastalarda sağ kalım 75

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Allojenik hematopoietik kök hücre nakli (AKHN), çok sayıda malign ve benign hastalıklarda önemli bir tedavi seçeneğidir [1,2]. AKHN'nin tedavi edici etkilerine karşın, allojenik transplant alıcıları başta graft-versus-host hastalığı (GVHH) dahil olmak üzere önemli komplikasyonlarla karşı karşıya kalırlar. AKHN alıcılarında akut GVHH (aGVHH), değişen derecelerde %70'e varan sıklıkta raporlanan bir komplikasyondur [3,4]. Akut GVHH gelişmeşen, allojenik transplant alıcılarında 2 yıllık tedaviye bağlı mortalite olasılığı (TRM) yaklaşık olarak %40'tır [4].

Akut GVHH için birincil tedavi sistemik yüksek doz kortikosteroidlerdir [4]. Steroid tedavisi çoğunlukla etkili olsa da, akut GVHH vakalarının yaklaşık %40'ı yüksek doz kortikosteroid tedavisine yanıt vermez ve steroide dirençli olarak kabul edilir [4,5]. Steroide dirençli aGVHH (SD-aGVHH) gelişiminden sonra tahmini 6 aylık hayatta kalma oranı yalnızca %40'tır [4]. Bu yüksek riskli hastalarda GVHH yanıtlarını iyileştirmeye ek olarak, tedavi denemeleri ile artan immünosupresyon ile beraber enfeksiyon riski, nüks riski ve uzun vadeli tolere edilebilirlik dengelenmelidir. Nakil ilişkili mortaliteye önemli bir katkıda bulunan SD-aGVHH hastaları için daha etkili tedavi seçeneklerinin geliştirilmesi, allojenik kök hücre nakil alıcıları için hayati önem arz etmektedir.

Bu çalışmanın amacı Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı Kök Hücre Nakil Ünitesi'nde izlenen AKHN alıcılarında steroide dirençli

akut gastrointestinal GVHH sıklığını, risk faktörlerini belirlemek ve bu vakalarda 2. ve 3.basamak tedavi seçimleri ve sonuçlarının araştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Hematopoetik Kök Hücre Nakli

2.1.1. Tanımlama

Kök hücreler, insan vücudunun uzmanlaşmamış hücreleridir. Bir organizmanın herhangi bir hücresine dönüşebilir ve kendini yenileme yeteneğine sahiptirler [6]. Kök hücreler hem embriyoda hem de yetişkin hücrelerde bulunur [6]. Embriyonik ve embriyonik olmayan olmak üzere iki çeşidi bulunmaktadır [7]. Gelişim sürecinde totipotent, pluripotent, multipotent, oligopotent, unipotent kök hücre olmak üzere dediferansiyona uğramaktadırlar. Gelişimsel potansiyel her adımda azalmaktadır [6]. Bu da unipotent bir kök hücrenin pluripotent bir kök hücre kadar çok hücre tipine farklılaşamayacağı anlamına gelmektedir [6].

Totipotent kök hücreler, tüm organizmanın hücrelerine bölünebilir ve farklılaşabilir. Totipotent kök hücre en yüksek farklılaşma potansiyeline sahiptir ve hücrelerin hem embriyo hem de embriyo dışı yapılar oluşturmasına izin verir. Bir spermin bir yumurtayı döllemesinden sonra oluşan zigot totipotent hücre örneğidir [6].

Pluripotent kök hücreler (PSC'ler), tüm germ katmanlarının hücrelerini oluşturur, ancak plasenta gibi ekstraembriyonik yapıları oluşturamazlar.

Embriyonik kök hücreler (ESC'ler) buna bir örnektir. Zigot oluşumundan 4 gün sonra meydana gelen blastokistin iç hücre kitlesi pluripotent hücrelerin kaynağıdır [6].

Multipotent kök hücreler, pluripotent kök hücrelerden daha dar bir farklılaşma spektrumuna sahiptir. Bu hücreler belirli hücre soylarının ayrı hücrelerinde uzmanlaşabilirler. Çeşitli kan hücrelerine dönüşebilen hematopoietik kök hücre multipotent kök hücresine örnektir. Farklılaşmadan sonra, bir hematopoietik kök hücre bir oligopotent hücre haline gelir. Farklılaşma yetenekleri daha sonra soyunun hücreleriyle sınırlı kalır [6].

Oligopotent kök hücreler birkaç hücre tipine farklılaşabilir. Miyeloid kök hücre, beyaz kan hücrelerine değişebilen ancak kırmızı kan hücrelerine değişemeyen oligopotent kök hücreye örnek olarak gösterilebilir [6].

Unipotent kök hücreler, en dar farklılaşma yeteneğine sahip olanlardır. Bu hücreler yalnızca bir hücre tipi oluşturabilir [6].

Nonembriyonik kök hücreler, yetişkin kök hücreler olarak da bilinir. Çünkü genellikle kemik iliği olmak üzere yetişkinlerden elde edilirl. İki tür yetişkin kök hücresi bulunmaktadır. Bunlar; farklılaşmaya kararlı ve hücre membranındaki bir yüzey antijeni olan CD34 bulunduran hemopoietik kök hücreleri ve daha az farklılaşmış mezenkimal kök hücreleridir [7].

Hematopoietik kök hücre nakli, en yaygın kullanılan hücresel immünoterapidir [8]. Prosedür, alıcının hematopoietik sistemini değiştirmek için hematopoietik kök hücrelerin uygulanmasını, işlevsiz veya tükenmiş kemik iliği olan hastalara sağlıklı hematopoietik kök hücrelerin verilmesini içerir [9]. Bu kemik iliği fonksiyonunu artırmaya yardımcı olur ve tedavi edilen hastalığa bağlı olarak malign hücrelerin yok edilmesine veya immün yetersizlik sendromları, hemoglobinopatiler, aplastik anemi gibi diğer hastalıklarda olduğu gibi işlevsiz olan hücrelerin yerini alabilen işlevsel hücrelerin üretilmesini sağlar [10]. Hematopoietik kök hücre nakli, hematopoietik kök hücrelerin toplanmasını, hastanın bir hazırlama rejimi ile tedavisini, ardından hematopoietik kök hücrelerin infüzyonunu ve ardından yeni bir hematopoietik ve bağışıklık sisteminin yerleşmesini içeren çok adımlı bir prosedürdür [8].

2.1.2. Kök hücre kaynakları

Nakil için kullanılan hematopoietik kök hücreler üç kaynaktan elde edilir. Bunlar; kemik iliği, periferik kan veya göbek kordonu kanıdır [9].

Kemik iliğinden toplama, genellikle posterior iliak kanattan genel ya da lokal anestezi altında gerçekleştirilen, kök hücre toplama için ilk yerleşik yöntemdi [11]. Yöntem kemik iliğinden, küçük hacimli (2 mL) aspirasyonlar kullanılarak, toplamda 20 ila 25 mL/kg alıcı vücut ağırlığı olacak şekilde kemik iliği aspirasyon ürünü toplanmasını hedeflemektedir [12].

Etkili ve güvenli periferik kan hematopoetik kök hücre mobilizasyon tekniklerinin oluşturulması ile 1990'lardan sonra periferik kan hematopoetik kök hücrelerinin kullanımı yaygınlaştı [11]. Allojenik periferik hematopoetik kök hücre toplanmadan önce 4-5 gün Granülosit koloni uyarıcı faktör (G-CSF) uygulanmasını gerektirir [11].

Kordon kanı nakli kolay ve güvenli temini, kolay bulunabilirliği, azaltılmış viral bulaş potansiyeli ve GvHH insidansını azaltan rölatif olgunlaşmamış bağışıklık hücreleri içermesi gibi önemli avantajlara sahiptir [14]. Ancak kordon kanı transplantasyonu diğer AKHN hücre kaynaklarından daha az hücre içerir. Bu durum özellikle erişkin hastalarda hematolojik iyileşmede gecikme, enfeksiyon riskinde artış ve nakil sonrası erken dönem mortalitede artışa yol açabilmektedir [15].

2.1.3. Hematopoetik kök hücre nakli çeşitleri

2.1.3.1. Sinjenik Kök Hücre Nakli

Tek yumurta ikizleri arasında yapılan hematopoetik kök hücre transplantasyonudur. Hematopoetik kök hücreler alıcı ile birebir aynıdır. Sinjenik AKHN’nde GVHH ve graft rejeksiyonu gözlenmez, yanısıra graft versus lösemi etkisi de beklenmez [16].

2.1.3.2. Otolog Kök Hücre Nakli

Hematopoetik kök hücreler hastanın periferik kanından veya kemik iliğinden toplanır. Periferik kandan toplanması öncesinde Kemoterapi ve G-CSF veya sadece G-CSF uygulamlarından sonra periferik kan CD34 pozitif hücre sayımı sonrası aferez ile toplama işlemi yapılır. Graft versus host hastalığı ve graft versus lösemi beklenmez. Etkinlik hazırlık rejiminde kullanılan, primer hastalığı hedefleyen yüksek doz kemoterapi ile sağlanır [10].

2.1.3.3. Allojenik Kök Hücre Nakli

Allojenik hematopoietik kök hücre naklinde hücreler, hastayla akraba veya akraba olmayan bir kişiden sağlanabilir [9]. Allojenik nakilde donör bağışıklık sistemi, greft versus lösemi-tümör etkisi gelişimi yoluyla hastalığın ortadan kaldırılmasına önemli ölçüde katkıda bulunur [17]. Graft versus lösemi etkisi, altta yatan hastalığı tamamen ortadan kaldırabilir. Allojenik nakil donörleri İnsan Lökosit Antijenleri (HLA) uyumuna göre 10/10 uyumlu ya da 9/10 uyumlu bir aile üyesi (genellikle kardeş), akraba dışı 10/10 uyumlu ya da 9/10 uyumlu bir gönüllü verici veya haploidentik (2 veya daha fazla HLA Ag uyumsuzluğu bulunan ve en az 5/10 Ag uyumu sağlayan) tercihen 1. derece akraba verici olmaktadır [16].

2.1.4. Hazırlık rejimi

Hazırlık rejimleri hematopoetik kök hücre infüzyonundan önce uygulanan, malign hücre klonunu en aza indirmeyi, alıcıda immunsupresyon

oluşturarark engraftmanı kolaylaştırmayı hedefleyen yüksek doz kemoterapi ve/veya tüm vücut ışınlamasını (TBI) içeren bir rejimdir [10]. Miyelosupresif etkiye (indüklenen sitopeninin süresi ve derecesi) ve kök hücre desteği gereksinimine dayalı olarak üç tane hazırlık rejimi kategorisi vardır. Bunlar; miyeloablatif (yüksek yoğunluk), azaltılmış yoğunluk (orta yoğunluk) ve miyeloablatif olmayan (düşük yoğunluklu) hazırlık rejimleridir.

Miyeloablatif hazırlık rejiminde, hematopoietik kök hücrelerin infüzyonunu takiben hematopoezin restorasyonu gerçekleşmedikçe, uzun süreli, genellikle irreversible pansitopeni ve mortal sonuçlarla karşılaşılır [18]. Miyeloablatif hazırlık rejimleri daha yüksek toksisite potansiyeline ve daha düşük bir relaps riskine sahiptir [19]. Non-miyeloablatif hazırlama rejimi engrafmanı mümkün kılan immünosupresif ve immünoablatif etkiye sahiptir. Sadece minimal sitopeni süresine neden olarak en az toksik olan hazırlama rejimi şeklidir [8]. Düşük yoğunluklu hazırlama rejimi, miyeloablatif ve non miyeloablatif hazırlık rejimleri arasında bir toksisite düzeyine neden olur [18].

2.1.5. Graft versus host hastalığı proflaksisi

GVHH profilaksisi, in vivo veya ex vivo T hücre deplesyonu olsun veya olmasın, farmakolojik ajanlar kullanılarak donör T hücrelerinin inhibisyonuna odaklanır. Farmakolojik GVHH profilaksisinin temel dayanağı, bir kalsinörin inhibitörü (CNI; yani siklosporin veya takrolimus) ve bir antimetabolit grup ilacın

(örneğin metotreksat veya mikofenolat mofetil [MMF]) bileşenidir. Donör T lenfositleri GVHH patofizyolojisinin temel bileşeni olduğu için T hücre deplesyonu, in vivo veya ex vivo tekniklerle gerçekleştirilebilir. Nakil öncesi immünolojik uyum, hazırlama rejimi ve kök hücre kaynağının periferik kan kök hücresi olmasına göre profilaksi rejimleri değişkenlik gösterir [50].

İnsan lökosit antijeni (HLA) ile uyumlu kardeş/akraba donörü olan AKHN yapılan hastalarda profilaksi rejimi için Metotreksat ile beraber Takrolimus (Tac) veya Siklosporin (CsA) önerilir. Bu öneri Metotreksat (MTX) ile kalsinörin inhibitörü kombinasyonuna benzer sağkalım sağlamaktadır ancak Tac genellikle daha düşük bir aGVHH insidansı ile ilişkilidir. Tac'e karşı CsA seçimi, benzer etkinlik ve toksisiteye sahip oldukları için büyük ölçüde takip edilen kurumun tercihi tarafından yönlendirilir [50].

Akraba dışı HLA allel uygunluğu ≥9/10 veya ≥7/8 olan alıcı adaylarında AKHN sonrasındaki profilaksi rejimi için MTX ve bir CNI'ye antitimosit globülin (ATG) eklenmesi önerilir. Randomize çalışmalarda mevcut donör grubuna sahip, ATG alan hastalarda kronik graft versus host hastalığı (cGVHH) insidansının daha düşük olduğu ve daha az immünosüpresif tedavi gerektirdiği gözlenmiştir [50].

Haploidentik AKHN yapılan hastalarda profilaksi rejimi olarak diğer immünosüpresif rejimler yerine bir CNI artı MMF kombinasyonuna

transplantasyon sonrası siklofosfamid (PTCy) eklenmesi önerilir. Mevcut kombinasyon ile daha az GVHH, daha az nüks, daha az non-relaps mortalite (NRM) gözlenmektedir [50].

Myeloablatif hazırlık rejimi ile yapılan AKHN hastalarında benzer sağkalım oranları ve daha az şiddetli GVHH olasılığı ile CNI ve MTX kombinasyonu önerilir, mukozit riski yüksek hastalarda ise MTX yerine MMF seçilebilmektedir [50]. Non-myeloablatif ve yoğunluğu azaltılmış hazırlık rejimi ile yapılan AKHN hastalarında CNI ve MMF öneriliyor. Bu hasta grubunda MTX ve MMF immunsupresif kombinasyon tedavilerinin seçilmesi, hematolojik iyileşmenin daha hızlı ve mukozitin daha az gözlenmesi nedeni ile önerilmektedir [50].

Periferik kan kök hücresi kullanılan alıcı adaylarında GVHH profilaksi rejimleri olarak Takrolimus ya da Siklosporin yanına MTX veya MMF kombinasyonu kabul edilebilir olarak değerlendirilmektedir. Renal fonksiyon bozukluğu, 3.boşluklarda sıvı birikimi yada spesifik MTX kullanımının kontraendike olduğu durumlar MTX kullanımına engel teşkil etmektedir. Böyle durumlarda MMF ya da sirolimus profilaksi rejimi açısından düşünülebilir.

Hızlı engraftmanın yüksek önceliğe sahip olduğu hastalarda (örn. aspergillozlu hastalar), MTX yerine MMF kullanılabilir [50].

2.1.6. Hematopoetik kök hücre nakli komplikasyonları

Kemik iliği nakli sonrası komplikasyonlar akut ve kronik olarak ikiye ayrılabilir. Hastanın yaşı, temel performans durumu, kök hücre naklinin kaynağı, hazırlık rejiminin tipi ve yoğunluğu gibi birçok faktör bu yan etkilerin ortaya çıkışını etkileyebilir. Akut komplikasyonlar genellikle ilk 100 günde ortaya çıkar. Myelosupresyonun eşlik ettiği nötropeni, anemi, trombositopeni, sinüzoidal obstrüksiyon sendromu (SOS), mukozit, akut graft versus host hastalığı, trombotik mikroanjiopati, diare, gram-pozitif/gram-negatif enfeksiyonlar, Herpes Simplex Virüs (HSV), Sitomegalovirüs (CMV) ve Candida enfeksiyonlarını içerir. Kronik komplikasyonlar arasında kronik GVHH, kapsüllü bakteriyal ve VZV enfeksiyonları görülür [10]. Allojenik hematopoietik kök hücre nakli yapılan sağ kalanlar arasında kronik dönemde komplikasyon olarak organ işlev bozuklukları (kardiyak, pulmoner, endokrin ve kas-iskelet sistemi), infertilite ve sekonder kanserler genel popülasyona göre önemli ölçüde daha yaygın gözlenir [20].

2.2.Akut Graft Versus Host Hastalığı

2.2.1. Tanımlama

Graft Versus Host Hastalığı özdeş olmayan donörden nakledilen bağışıklık hücrelerinin, konakçı hücrelerini yabancı olarak tanıması ve konakçıda hastalığa neden olan bir dizi bağışıklık tepkimesi başlatması ile oluşur. Allojenik hematopoetik kök hücre transplantasyonun yaygın multisistemik bir

komplikasyonudur. Akut GVHH'nin klinik belirtileri arasında klasik makülopapüler döküntü, persiste eden mide bulantısı ve/veya kusma, ishalin eşlik ettiği karın krampları ve artan serum bilirubin konsantrasyonu gelmektedir [21].

GVHH, 100 günlük bir başlangıç zamanına göre klasik olarak akut ve kronik varyantlarına ayrılmıştır. Akut ve kronik GVHH'yi ayırt etmek için belirli bir süre yerine klinik bulguların daha fazla kullanılması sonucu GVHH'yi teşhis etmek için kullanılan yaygın olarak kabul edilen Ulusal Sağlık Enstitüleri (NIH) ölçütleri geliştirilmiştir. GVHH, ortaya çıkış zamanlaması ve mevcut özelliklerine göre 4 alt sınıfa ayrılmıştır [21].

2.2.1.1. Klasik Akut GVHH

Belirtiler hematopoietik kök hücre naklinden sonraki 100 gün içinde ortaya çıkar ve akut GVHH'nin özelliklerini gösterir. Kronik GVHH'nin tanısal ve ayırt edici özellikleri izlenmez [21].

Tablo 1. Kronik Graft Versus Host Hastalığı Bulguları [227]

Tutulan Organ	Bulgu
Cilt	Poikiloderma,Liken planus benzeri,Morfea benzeri,Liken Sklerozis benzeri
Ağız	Liken, Hiperkeratotik plak,Ağız açıklığının skleroz nedeni ile daralması
Cinsel Organ	Liken planus benzeri,vajinal skar ya da darlık
Gastrointestinal	Özefagus üst-orta-alt kısmında halka tarzında striktürler
Akciğer	Bronşiolitis obliterans
Kas,Fasya,Eklem	Fasiit,Sklerozise sekonder eklem sertliği ve kontraktür
Karaciğer	Total bilirubin, alkalin fosfataz,aspartat aminotransferaz,alanin aminotransferaz düzeyinde normalin 2 katı yüksek

2.2.1.2. Persisitant, tekrarlayan, geç başlangıçlı GVHH

Belirtiler akut GVHH özelliklerini taşımakla beraber kök hücre naklini takiben 100 günden sonra ortaya çıkar. Kronik GVHH'nin tanısal ve ayırt edici özellikleri yoktur [21].

2.2.1.3. Klasik Kronik GVHH

Belirtiler, hematopoietik kök hücre nakli sonrası herhangi bir zamanda ortaya çıkabilir. Kronik GVHH'nin tanısal ve ayırt özellikleri mevcuttur. Akut GVHH'nin hiçbir özelliği bulunmaz [21].

2.2.1.4. Overlap Sendrom

Belirtiler hematopoietik kök hücre nakli sonrası herhangi bir zamanda hem kronik GVHH hem de akut GVHH özellikleri ile ortaya çıkar [21].

2.2.2. Epidemiyoloji

Akut GVHH'nin tanımlanması, ölçülmesi ve dökümentasyonunda gözlenen değişkenlikler nedeniyle, ayrıca merkezler arası hazırlık rejimi ve GVHH proflaksi seçimleri de farklılık gösterdiğinden çeşitli kohortlarda GVHH insidansına ilişkin benzer verileri elde etmek zordur [21-23]. Kimi raporlar sadece grade 2 ve üzeri aGVHH sıklığını rapor etmektedir. Genel olarak aGVHH

insidansı uyumlu kardeş nakillerde %26 [228], akraba dışı nakillerde %33 [229] ve haploidentik nakillerde %34 [229]arasında bildirilmiştir.

2.2.3. Risk faktörler

2.2.3.1. Major Risk Faktöleri

•HLA uygunsuzluğunun derecesi (HLA uyuşmazlığı veya akraba olmayan donör varlığı) [29]

•GVHH profilaksi rejimi

2.2.3.2. Minor Risk Faktöleri

•Donör ve alıcı cinsiyet uyumsuzluğu (Donörün kadın ve alıcının erkek olması)

• Hazırlık rejiminin yoğunluğu

Kronik GVHH'den farklı olarak, donör kaynağının (kemik iliği ya da periferik kan) akut GVHH'nin insidans veya şiddetini etkilemediği görülmüştür. Akut GVHH gelişiminde daha az bilinen risk faktörleri ise; donörün artan yaşı, donör ve alıcının nakil öncesindeki sitomegalovirüs (CMV) serolojisi, donörün nakil öncesinde Epstein-Barr virüsü (EBV) seropozitivitesi [27], kemik iliği

transplantasyonuna karşı periferik kan kök hücresi transplantasyonu [28], steril bir ortamın varlığı (bağırsak dekontaminasyonu dahil) ve belirli HLA haplotipidir.

Akut GVHH'nin insidans ve şiddeti nakil öncesi alıcının komorbiditeleri ile artış göstermektedir. HCT-spesifik komorbidite indeksi (HCT-CI), HCT öncesi alıcının komorbidite ve organ disfonksiyonuna dayalı olarak HCT sonrasında non-relaps mortalite (NRM) oranını tahmin etmede kullanılır. HCT-CI skorunu klinisyen alıcı adayı için AKHN tedavisinin devamına uygunluğunda ve optimal hazırlık kemoterapi rejimi yoğunluğunun belirlemesinde kullanmaktadır. Miyeloid veya lenfoid malignite tanılı 2985 hastanın dahil edildiği çalışmada artan HCT-CI skoru ile beraber akut GVHH insidans ve şiddetinin arttığı gösterilmiştir [29].

2.2.4. Patogenez

Patofizyolojik olarak aGVHH; T hücreleri, makrofajlar, monositler ve nötrofilleri içeren inflamatuar, immün hücre infiltratı ilişkili doku yıkımı ve apoptozu içerir. Transplantasyon hazırlık rejimi, innate immün sistem ve gastrointestinal (GI) mikrobiyomun tümü, aGVHH'nin patofizyolojisine katkıda bulunur [30,31].

Transplantasyon hazırlık rejimi, gastrointestinal epiteli hasara uğratır ve bakteri, mantar ve virüslerin translokasyonuna yol açar. Sonrasında nativ immün

sistem, adaptif immün sistemin T ve B lenfositleri ile işbirliği içinde iltihabi reaksiyonları katalize eder [32,33]. Makrofajlar, nötrofiller ve dendritik hücreler, bu cevaba Toll benzeri reseptörler (TLR), nükleotit bağlama ve oligomerizasyon alanı benzeri reseptörler (NLR'ler) aracılığı ile cevap verir [34,35]. Proinflamatuar ortam primer nativ T hücrelerini Th-1 ve Th-17 hücrelerine farklılaştıran, T efektör hücrelerini genişleten ve konakçı dokularını hedefleyen antijen sunan hücreleri (APC) aktive eder. Kemokin aktivasyonu sonucu, Th-1 hücreleri inflamasyon bölgesine gelir ve alıcı antijenlerin işlenmesini ve prezentasyonunu gerçekleştirir [32,36]. İnflamatuar süreç dendritik hücrelerin ve lenfositlerin migrasyonunu ve Th-17 hücre diferansiyasyonunu gerçekleştirirler. Akut GVHH ayrıca enterositleri, bağırsak kök hücrelerini ve paneth hücrelerini etkiler ve bağırsak kök hücresi ve paneth hücre onarımı gibi doku rejeneratif mekanizmaları düzensizleştirir.

2.2.5. Patoloji

Cilt GVHH'de patolojik bulgular dermal ve epidermal katmanlarda gözlenir [36,37]. Karakteristik bulgular arasında ekzositotik lenfositler, diskeratotik epidermal keratinositler, foliküler tutulum, diskeratotik epidermal keratinositlere bitişik veya çevreleyen uydu lenfositler ve dermal perivasküler lenfositik infiltrasyon izlendir [38]. En tutarlı histolojik özellik, kriptlerin tabanında saptanan apopitozdur.

Gastrointestinal GVHH tanısında sıklıkla rektal biyopsi yardımcı olur. Histopatolojik incelemede ölü kriptlerde dejeneratif materyalin birikmesi ile kript hücre nekrozu görülür [39]. Şiddetli hastalık, epitelyumun tamamen kaybı ile sonuçlanabilmektedir. Başta sitomegalovirüs olmak üzere gastrointestinal sistemin enfeksiyonu, akut GVHH'nin klinik ve histolojik özelliklerini taklit edebilir. Sonuç olarak, biyopsi örneğinde bu tür patojenler için de seçici boyama yapılmalıdır.

Diğer bir organda aGVHH bulgusu yok ise karaciğerin GVHH'yi teşhis etmenin en kesin yöntemi biyopsidir. Bununla birlikte, eşlik eden ciddi trombositopeni nedeniyle karaciğer biyopsi her zaman mümkün olmayabilir. Mutlak biyopsi endikasyonu varlığında transjuguler hepatik biyopsi tercih edilebilir. Birincil histolopatolojik bulgu, bazen ciddi kolestaz durumlarına yol açabilen yaygın safra kanalı hasarıdır. Karaciğer biyopsisinde gözlenen diğer bulgular safra kanalındaki atipi ve dejenerasyon, epitel hücre kaybı, küçük safra kanallarının lenfositik infiltrasyonudur [40-43].

2.2.6. Tanı

Nakilden sonraki ilk 100 gün içinde klasik bir cilt döküntüsü, diyare ile beraberinde olan karın krampları ve yükselen serum bilirubin konsantrasyonu ile başvuran AKHN yapılan hastada akut GVHH tanısı yalnızca klinik gerekçelerle kolayca konulabilmektedir [44]. İzole anormallikler için ayırıcı tanıda olası diğer

etkenler dikkate alınmalı ve ekarte edilmelidir. Tek başına bir cilt döküntüsüne antibiyotikler veya kullanılan diğer çok sayıda başka ilaç neden olabilir. Cilt GVHH belirtileri ve semptomları ile başvuran hastaların ayırıcı tanısında, ilaç döküntüleri, viral egzantemler, engraftment sendromu ve radyasyon dermatiti dahil olmak üzere diğer döküntü nedenleri ekarte edilmelidir [230].

Diare gözlendiğinde öncelikle enfektif etkenler ekarte edilmelidir. Gastrointestinal GVHH'nin ayırıcı tanısı diğer bulantı, kusma, ishal ve kilo kaybı nedenlerini içerir. Bunlar arasında enfeksiyöz nedenler (örn. Clostridioides difficile enfeksiyonu, sitomegalovirüs reaktivasyonu), mukozit, ilaç yan etkileri, kemoradyasyon toksisitesi, inflamatuar diyare, kısa bağırsak sendromu, peptik ülser hastalığı, neoplazmalar ve sistemik hastalıklar (örn. diabetes mellitus) yer almaktadır [231].

Hiperbilirubinemi safra çamuru veya birden fazla ilacın yan etkisi ile ilişkili olabilir. Hepatik GVHH'nin ayırıcı tanısında anormal karaciğer fonksiyon testlerinin diğer nedenlerini (artmış konjuge bilirubin ve alkalen fosfataz) ekarte etmek gerekir. Hepatik GVHH ile ayırıcı tanıda hepatik sinüzoidal obstrüktif sendrom, hepatik enfeksiyonlar (öncelikle viral hepatit), hazırlık rejiminin etkileri ve ilaç toksisitesi yer alır. Bazen karaciğer biyopsisi yapılmadan spesifik bir teşhis konulması zorlaşır [232].

Histolojik konfirmasyon, olası bir akut GVHH klinik şüphesini doğrulamak için yapılabilir. Deri ve gastrointestinal sistem biyopsisi görece kolaydır. Perkütan karaciğer biyopsisi olası trombositopeni nedeni ile önemli bir majör kanama riski taşır. Transjuguler karaciğer biyopsi daha güvenli bir alternatiftir.

2.2.7. Akut graft versus host hastalığının evrelendirilmesi ve derecelendirilmesi

Akut GVHH tutulumuna göre evreleme Tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 2. Akut GVHH tutulum yerlerine göre derecelendirme

Organ	Evre	Tanımlama
Deri	1	Vücut yüzey alanının yüzde 25'inden azını kaplayan makülopapüler döküntü
	2	Vücut yüzey alanının yüzde 25 ila 50'sini kaplayan makülopapüler döküntü
	3	Jenaralize eritroderma
	4	Genellikle deskuamasyonla birlikte büllöz oluşumlu jeneralize eritroderma
GİS	1	İshal miktarı 500 ila 1000 mL/gün
	2	İshal miktarı 1000 ila 1500 mL/gün
	3	İshal miktarı 1500 ila 2000 mL/gün
	4	İshal miktarı >2000 mL/gün veya ağrı veya ileus
Karaciğer	1	Bilirubin 2 ila 3 mg/dL
	2	Bilirubin 3 ila 6 mg/dL
	3	Bilirubin 6 - 15 mg/dL
	4	Bilirubin >15 mg/dL

2.2.7.1. Evrelendirme

Akut GVHH'yi evrelendirmek için çeşitli sistemler geliştirilmiştir. En çok kullanılan iki tanesi Glucksberg Evrelemesi (Tablo 3) ve Uluslararası Kemik İliği Nakli Kayıt Sistemi (IBMTR) evrelendirme (Tablo 4) sistemidir [45,46].

Tablo 3. Glucksberg Evreleme Sistemi [45]

Grade	Tanımlama
1	Stage 1 veya 2 cilt tutulumu ; karaciğer veya GİS GVHH tutulumu yok ; ECOG:0 PS:0
2	Stage 1 veya 3 cilt tutulumu ; Stage-1 karaciğer veya GİS GVHH tutulumu var ; ECOG:1 PS 1
3	Stage 2 veya 3 cilt, karaciğer veya GİS GVHH tutulumu ; ECOG:2 PS 2
4	Stage 1 veya 4 cilt tutulumu ; Stage 2 veya 4 karaciğer veya GİS GVHH tutulumu; ECOG:3 PS 3

(PS:performans skoru) (ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group)

Tablo 4. International Bone Marrow Transplant Registry Evreleme Sistemi [46]

Grade	Tanımlama
A	Karaciğer veya GİS GVHH olmadan tek başına stage-1 cilt tutulumu
B	Stage-2 cilt GVHH yada stage 1 yada 2 GİS veya karaciğer GVHH tutulumu
C	Herhangi bir organ sisteminin stage-3 tutulumu (jeneralize eritroderma; bilirubin 6,1 ve 15,0 mg/dL arasında olması , ishal miktarının 1500-2000 mL/gün olması)
D	Herhangi bir organ sisteminin Stage 4 tutulumu (büllöz oluşumlu jeneralize eritroderma; bilirubin >15 mg/dL; ishal >2000 mL/gün veya ağrı veya ileus)

2.2.8. Akut GVHH Tedavi

Akut GVHH'de 1.basamak tedavi 2 mg/kg/gün dozunda intravenöz metilprednisolon tedavisine başlamaktır [4]. İştahsızlık, bulantı-kusma ve dispepsi şikayetlerinden oluşan belirgin ve farklı bir klinik antite olarak karşımıza çıkabilen üst GİS GVHH ve grade 2 düzeyinde cilt GVHH 1mg/kg/gün dozu yeterli olabilmektedir [4, 51]. Kombine tedavilerin tedavi önerisinde kanıt düzeylerinin artabilmesi için optimal dizayn edilmiş, geniş katılımlı randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç olduğu söylenmektedir. Prognostik faktörler ile ilgili yapılan çalışmalar ve akut GVHH hastalarını yüksek ve standart risk olarak klasifiye eden grade sistemleri sayesinde yoğun tedaviden fayda görecek olan hastaların belirlenmesi ve gereksiz olarak aldıkları yoğun tedaviye ikincil zarar görme ihtimali olan hastalarında ayrılmasını kolaylaştırıcaktır [4].

2.basamak tedavide kullanılan immunsupresif ajanlara ait bilgiler streoide dirençli akut GIS GVHH bölüminde detaylandırılmıştır.

2.2.9. Akut GVHH Prognoz ve Mortalite

Allojenik kök hücre naklinin başta gelen klinik zorluğu Graft Versus Host Hastalığı ilişkili morbidite ve mortalitedir. Evrelendirme, profilaksi veya tedaviye yanıtın ve sağkalım üzerindeki etkisinin değerlendirilmesi açısından önemlidir. Akut GVHH evresinin, AKHN sonrası sağkalım üzerine majör etkisinin olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir. Orta ve şiddetli GVHH tanısı olan hastalar, hafif

hastalığı olanlara kıyasla önemli ölçüde daha yüksek bir ölüm oranına sahiptir. Geniş kohortlu bir Avrupa Kan ve İlik Nakil Grubu (EBMT) çalışmasında transplant ilişkili mortalite (TRM) evre 0 aGVHH hastalarında %28 ve evre IV aGVHH hastalarında %92 olarak bildirilmiştir [52]. Örnek olarak, Evre III (C) ve Evre IV (D) akut GVHH tanılı hastaların tahmini beş yıllık sağkalım oranları sırasıyla yüzde 25 ve yüzde 5'tir [48].

2.3. Akut Steroid Rezistans Gastrointestinal Graft Versus Host Hastalığı

Akut Gastrointestinal GVHH, AKHN ilişkili morbidite ve mortalite nedenlerinin başında gelmektedir [112]. Steroid dirençli akut GİS GVHH kliniği gelişmesi halinde ise mortalite oranları %80'e kadar yükselmektedir [113]. Akut GIS GVHH bulantı-kusma, progresif diyare, karın ağrısı nedeniyle tedavi ve izlemde belli bazı zorluklara sahiptir. Oral tedavi ajanlarının seçimi kısıtlanır. Uzun hastanede kalış süresi, parenteral nutrisyon gereksinimi, hipogamaglobulinemi ve sık enfeksiyon kliniği çoğu hastada zorlayıcı faktörlerdir. Özellikle steroide dirençli olan hastalarda uzayan ve derinleşen immunsupresif süreç, eklenen immunsupresif ajanlara air advers etkiler AKHN morbiditesi ve mortalitesini belirgin olarak artırmaktadır.

2.3.1 Tanı

Steroide dirençli akut gastrointestinal GVHH tanısı, glukokortikoid tedavisine başlandıktan sonraki 5.günde progresyon gözlenmesi ya da 7.günde tedaviye yanıt alınamaması olarak tanımlanır. Akut gastrointesinal GVHH tedavisi sırasında en az 1 mg/kg prednizon tedavisi altında GVHH skorunda artış veya tedavi yanıtı alındıktan sonra steroid doz azaltımı sırasında meydana gelen aGVHH nüksü SD-akut GİS GVHH olarak kabul edilmektedir [56].

Evre B veya daha yüksek evreye sahip olan hastalarda sistemik kortikosteroid tedavisi 1. basamak tedavi olarak uygulanır. Başlangıç tedavisi hastaların ancak %50'sinden azında etkilidir ve yalnızca üçte bir oranında hasta grubunda tek başına kortikosteroidler ile tedavide kalıcı bir remisyon oranı sağlandığı gözlenir [103]. Steroid dirençli akut GİS GVHH tanısı konulduktan sonra, ikinci basamak immünosüpresifler tedaviye eklenir, ancak sınırlı etkinliğe sahip oldukları için uzun yıllar boyunca SD-aGVHH için standart tedavi yaklaşımı belirlenememiştir [55].

2.3.2 Patogenez

AKHN öncesindeki hastalara verilen hazırlık rejimlerinde bulunan yüksek doz kemoterapi ve toplam vücut ışınlaması sonrası gelişen intestinal mukoza hasarı akut GİS GVHH gelişiminde gözlenen başlatıcı faktörü oluşturduğu düşünülmektedir. Gastrointestinal sistem doku hasarı sonrasında

salınan sitokinler yardımı ile allo reaktif donör T hücrelerinin alıcı antijenlerini saptamaları kolaylaşır ve güçlü bir inflamatuar yanıt gözlenmesine yol açar [105]. Erken evre akut GİS GVHH'de gözlenen patofizyolojik değişiklikler neoanijogenezis ve nötrofil granülositler ve monositlerin inflame dokuya invazyonu olmaktadır [109-111].

Hastanın nötrofillerinin aktive olması ve reaktif oksijen türevlerini üretmeleri sonucunda gastrointestinal mukoza hücreleri hasara uğrar ve intestinal permeabilitede artma gözlenir [110]. Bakteri, mantar ve virüsler submukozal alan invazyon gösterir ve toll benzeri reseptörler ile nükleotit bağlama ve oligomerizasyon alanı benzeri reseptörler yardımı ile antijen sunan hücreleri aktive ederler. Hasarlı doku ile aktive edilmiş APC'lerin, özellikle donör T hücreleri olmak üzere çeşitli alloreaktif immün hücre gruplarını indüklemeleri akut GİS GVHH ile sonuçlanır [105].

2.3.3 Epidemiyoloji

Akut graft-versus-host hastalığı (aGVHH), AKHN tedavi başarısını sınırlayan ana faktördür [53,54]. AKHN sonrasında alıcılarının %70'inde aGVHH kliniği gözlenir. Özellikle gastrointestinal akut GVHH, allojenik kök hücre nakil hastaları için büyük birre tehdit olmayı sürdürmektedir. Steroide dirençli akut GİS GVHH tanılı hastalarda tedavi yanıtları yetersiz kaldığı görülmek ile beraber hastaların hospitalizasyon süreleri ayları bulabilmektedir ve uzayan hastane yatışları nedeni ile nazokommiyal enfeksiyonlar nedeni ile hasta iyileşmesi çok

daha zor hale gelmektedir [104]. Akut GİS GVHH tanılı hastalar arasında alt GİS tutulumu olan hastalar tipik olarak tedaviye daha az yanıt verir ve alt GİS tutulumu olmayanlara göre daha yüksek morbidite ve mortalite ile beraberlik gösterirler [105]. Akut GİS GVHH ile ilişkili komplikasyonlar, nakil sonrasında görülen mortalite nedenlerinin başında gelmektedir [114]. Tanı sonrası tahmini 6 aylık hayatta kalma oranı yalnızca %40'tır [4]. Hastaların yalnızca %30'u uzun dönemde hayatta kalır.

2.2.9.3. Akut Gastrointestinal GVHH tedavisi

Akut GİS GVHH tedavisi için sistemik bir glukokortikoid (GC) ile emilemeyen bir oral steroid kombinasyon tedavisi önerilir. Akut GIS GVHH'ye bağlı emilim bozukluğunu önlemek için sistemik GC başlangıçta intravenöz olarak verilmelidir. Sistemik bir GC'ye emilmeyen bir oral steroidin eklenmesi, sistemik GC'nin dozunu azaltabilir ve/veya kullanım süresini kısaltabilir ve faz 3 denemelerinde sağkalımı iyileştirdiği ve aGVHH nükslerini azalttığı gösterilmiştir. Şüpheli bir GİS enfeksiyon varlığında (örn, CMV enterokoliti) emilemeyen oral steroidlerin kullanımından kaçınılmalıdır. Gastrointestinal sistem semptomları eş zamanlı akut GİS GVHH ve enfeksiyona sekonder olabilir. Emilmeyen bir oral steroid ekleme kararı, teşhis edilmemiş bir enfeksiyonu şiddetlendirmenin potansiyel risklerine karşı dengelenmelidir. Ayırıcı tanı açısından diyareyi genellikle bakteri kültürleri ve viral testler (örn. periferik kanda CMV için polimeraz zincir reaksiyonu [PCR] testi, adenovirüs veya rotavirüs için dışkı örneklerinin testi) ile değerlendirilmesi gerekir [104,169,233].

En sık kullanılan oral emilmeyen steroidler beklometazon dipropiyonat (BDP) ve budesoniddir [49, 50]. Bu iki ajan doğrudan GİS GVHH tedavisinde karşılaştırılmamıştır. Absorbe edilemeyen olarak tanımlansalar da küçük bir miktarda absorbe edilebilirler.

Akut GIS GVHH'li çoğu hasta kalori desteğine ihtiyaç duyar. Tolere edilirse parenteral beslenme desteği yerine enteral yol tercih edilir [237,238]. Ancak ishali ≥500 mL/gün olan hastalarda parenteral beslenmeye başlanılmalı ve diyare miktarı <500 mL/gün'e düştüğünde kademeli olarak oral diyete geçilmelidir [234-236]. Oktreotid ishal miktarını azaltabilir. Ancak ileus gelişimini önlemek için ishalin kesilmesinden sonraki 24 saat içinde oktreotid kesilmelidir [239-241].

Özetle ilk basamakta akut GVHH için standart tedavi kortikosteroidlerden oluşur. Kortikosteroidlere yanıt, hastaların yaklaşık %50'sinde görülür [54]. Akut GVHH vakalarının yaklaşık %40'ı yüksek doz kortikosteroid tedavisine yanıt vermez ve steroide dirençli olarak kabul edilir [4,5]. Nakil ile ilişkili mortaliteye önemli bir katkıda bulunan SD-aGVHH için daha etkili tedavilerin geliştirilmesi, allojenik HCT alıcıları için henüz karşılanmamış bir ihtiyaç alanıdır [4, 55, 108, 120].

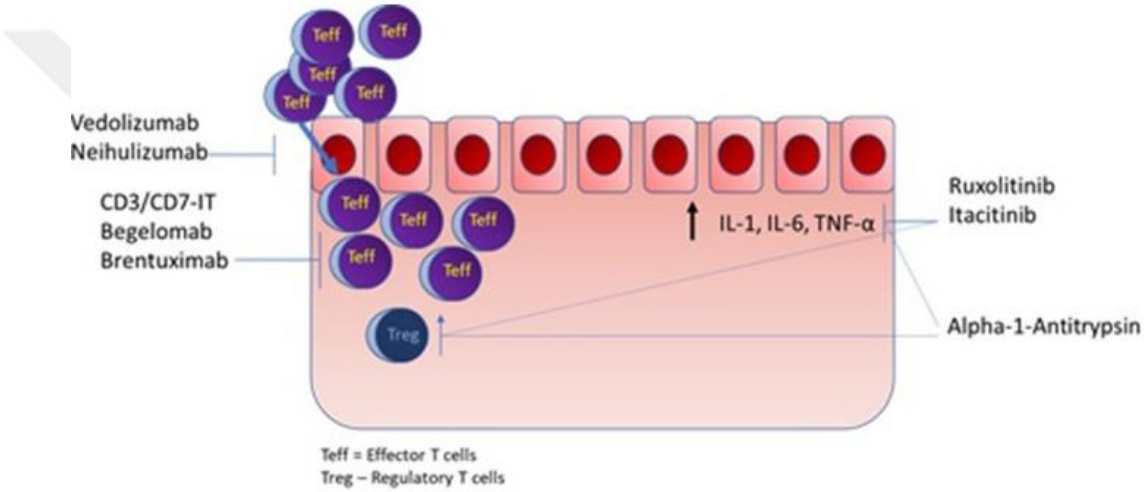
Çeşitli tedaviler süreç içerisinde endikasyon dışı olarak ikinci basamak tedavi yöntemi olarak denenmişlerdir. Bunlar arasında kemoterapötik ilaç olarak pentostatin [115], antitimosit globulin (ATG) [106], alemtuzumab [116], infliksimab [61] dahil monoklonal antikorlar ve basiliximab/infliximab kombinasyon tedavisi [117], son zamanlarda ruxolitinib ve tosilizumab araştırılmış olup [62, 108, 118] ve brentuksimab vedotin için bir faz I denemesi yapılmıştır [87]. Bu ajanlar arasından REACH-2 çalışmasında [160] gösterdiği etkinlik ve kabul edilebilir toksisitesi ile ruksolutinib ikinci basamak aGVHH tedavisinde FDA ve EMA onayı almış, ülkemizde de bu endikasyon ile ruhsatlandırılmıştır.

2.3.4. Tedavi

Steroid dirençli akut GİS-GVHH'nin tedavisi için onaylı tek ajan henüz sadece ruxolitinib fosfattır. Diğer ajanlar sınırlı çalışmalarda etkinlik göstermiştir ve endikasyon dışı klinik uygulamalarda kullanılmaktadır. Bu ajanlar, sirolimus veya mikofenolat mofetil gibi T-hücresi aktivasyonunu hedefleyen geleneksel oral immünosüpresifler ve pentostatin veya anti-timosit globülini içeren lenfosit deplesyonu etki mekanizmasına sahip olan ajanlardır [57-60]. Ayrıca Faz I/II çalışma sonuçlarının geriye dönük analizlerine dayalı olarak, anti-TNF-alfa antikor ajanları infliximab, etanersept, anti-IL-6 reseptör antikoru tosilizumab, IL-2 reseptör antikoru inolimomab gibi sitokinleri hedefleyen monoklonal antikorlar da endikasyon dışı olarak kullanılmaktadır [61-63]. Ekstrakorporeal fotoferez ve

mezankimal kök hücre tedavileri sık uygulanan farmakolojik olmayan, hücresel tedaviler arasındadır [64]. Bu seçeneklerin tümü %30 ile %70 arasında bildirilen yanıtlar ortaya çıkarıyor gibi görünse de, yalnızca %20-40 aralığında uzun vadeli sağkalım sağlanabilmektedir [55].

Şekil 1. SD-aGVHH tedavisinde 2.basamakta kullanılan yeni nesill ajanların etki mekanizmaları (64)



2.3.4.1. Ruksolitinib

Janus kinaz (JAK)1 ve JAK2'nin seçici bir inhibitörüdür. JAK'lar ve sinyal transdüserleri ve transkripüsiyon aktivatörleri (STAT) aracılığıyla sinyal verme, GVHH'de iltihaplanma ve doku hasarına katkıda bulunur. Ruksolitinib peroral günde iki kez 5 mg olarak başlanması ve takibinde 2 kez 10 mg olarak doz yükseltilmesi önerilir [160]. Sitopeni durumunda ve böbrek veya karaciğer yetmezliği için doz azaltılması gerekebilir. Tedaviye sekiz hafta içinde yanıt veren hastalarda ruksolitinib dozu her üç haftada bir 5 mg olacak şekilde kademeli olarak azaltılabilir. Doz azaltma kademeli olmalıdır, çünkü ruksolitinib aniden

kesildiğinde veya dozu çok hızlı azaltıldığında sistemik inflamatuar yanıt sendromuna benzeyen bir "kesilme sendromu" ortaya çıkabilir [66,67]. Takibinde inflamatuar sitokin aktivitesi benzeri, katastrofik sonuçları olan klinik açığa çıkabilir. Hastaların ilacı hekim gözetiminde doz azaltılarak kesmesi önerilir [145]. Robert Zeiser ve ark. yapmış olduğu steroid dirençli akut GVHH hastalığında ruksolitinib etkinliğini doğruladıkları çalışmada yan etki paterni olarak trombositopeni, anemi ve CMV enfeksiyonu örnek olarak verilebilir [160].

2.3.4.2. Mikofenolat Mofetil

MMF, lenfositlerde pürin sentezinin seçici bir inhibitörüdür. Prospektif bir çalışmada oral MMF, steroid dirençli aGVHH'li 19 hastada yüzde 47 genel yanıt oranı (yüzde 31 tam yanıt) ile ilişkilendirilmiştir ki, bu 29 hastanın dahil edildiği retrosprektif çalışma ile benzer sonuçları taşımaktadır [diğer çalışma, 68]. Benzer şekilde küçük hasta serilerinde aGVHH'de etkinliğinden bahsedilmektedir [69, 70]. MMF'in sık yan etkileri arasında enfeksiyonlar, diyare ve nötropeni vardır [70]. aGIS GVHH'de intravenöz formu tercih edilmelidir.

2.3.4.3. Etanercept

Etanercept, bir rekombinant insan tümör nekroz faktörü (TNF)-alfa reseptörü füzyon proteinidir. Steroid dirençli aGVHH için etanersept, enfeksiyonlar ve altta yatan malignitenin nüksetmesi ile ilişkilendirilmiştir.

Steroid dirençli aGVHH'li 13 hastayı içeren Etanersept'in dört hafta boyunca haftada iki kez 25 mg subkütan olarak ve ardından dört hafta boyunca haftada bir kez 25 mg verildiği çalışmada yüzde 46 genel yanıt oranı (yüzde 31 CR dahil) ile sonuçlandığını bildirilmiş olup yanıtların GİS tutulumunda daha belirgin olduğu gözlenmiştir [71]. Hastaların yarısında CMV reaktivasyonu meydana gelmiş ve bakteriyel ve fungal enfeksiyonlar gözlenmiştir.

Steroid dirençli aGVHH tanılı 21 hastanın dahil edildiği etanersept ve daclizumab (IL-2 reseptör antikoru) ile yapılan bir faz 2 çalışmasında, yüzde 67 genel yanıt oranı (yüzde 38 CR dahil) bildirilmiştir [72]. Enfeksiyöz komplikasyonlara bağlı tedaviye bağlı ölüm oranı (TRM) yüzde 53, aGVHH ile ilişkili organ yetmezliği yüzde 14 ve altta yatan malignitenin nüksü yüzde 14 oranında meydana gelmiş ve yüzde 57'sinde kronik GVHH'ye ilerleme görülmüştür.

2.3.4.5. Alfa-1 Antitripsin

Alfa-1 antitripsin (AAT), dokuları proteolitik bozulmadan koruyan, proinflamatuar sitokinleri baskılayan ve efektör T hücrelerinin düzenleyici T hücrelerine oranlarını değiştiren, dolaşımdaki bir proteaz inhibitörüdür [75].

Steroid dirençli aGVHH'li 40 hastayı intravenöz AAT haftada iki kez, günde 60 mg/kg dört haftaya kadar dozajında kullanarak tedavi eden çok merkezli bir faz 2 çalışmasında, yüzde 65 oranında genel yanıt oranı (yüzde 35 CR dahil) bildirilmiş [76]. Yanıt veren hastaların yaklaşık dörtte üçünde, immünsüpresyona

müdahale edilmeden 60. günde elde edilen yanıtlarının sürdürdüğü görülmüştür. Enfeksiyon ilişkili mortalitenin altı ayda yalnızca yüzde 10 olduğu vurgulanmış ve ilaca bağlı advers etki saptanmamıştır.

2.3.4.6. Sirolimus

Sirolimus, rapamisin mTOR'u inhibe eden lipofilik bir makroliddir Sirolimusun kullanıldığı Grade 3-4 steroid dirençli aGVHH'si olan 21 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada, yüzde 57 oranında genel yanıt oranı (yüzde 33 tam yanıt) bildirilmiştir [77]. Sirolimus, 15 mg/m^2 yükleme dozu, ardından 13 gün boyunca günlük 5 mg/m^2 günlük doz veya 14 gün boyunca yükleme dozu olmaksızın 4-5 mg/m2 dozunda verilmiştir. Yan etki profili olarak myelosupresyon yaygın görülen yan etki olmak ile beraber 2 hastada nöbet ve 5 hastada hemolitik üremik sendrom geliştiği bildirilmiştir.

2.3.4.7. Ekstrakorporeal Fotoforez

Ekstrakorporeal fotoferez (ECP)'de, aferez ile toplandıktan sonra 8-metoksipsoralen ile inkübe edilen ve ultraviyole A ile ışınlanan otolog periferik lenfositleri kullanılmaktadır. Cilt ile sınırlı aGVHH'si olan hastalarda daha iyi sonuçlar beklenir. Akut GVHH tanılı toplamda 76 hastayı içeren ve ECP ile tedavi edilen 11 çalışmanın gözden geçirilmesinde, hastaların sırasıyla yüzde 67, 54 ve 38'inde cilt, bağırsak ve karaciğer tutulumunda tam remisyon bildirmiştir [78].

Steroid refrakter aGVHH tanılı toplam 98 hastanın dahil edildiği ve bunların 57'si ECP ile ve 41'i antisitokin tedavisi (etanersept veya inolimomab) ile tedavi edilen hastaların dahil edildiği retrospektif çalışmada, ECP grubunda tam yanıt oranının yüzde 54 ve antisitokin tedavi grubunda tam yanıt oranının yüzde 20 olduğu bildirilmiştir [79]. Retrospektif bir çalışma, ECP ile tedavi edilen 30 hastada üç ayda yüzde 50 genel yanıt oranı (yüzde 28 tam yanıt) bildirilmiştir [80]. Steroid dirençli grade 2, 3 ve 4 aGVHH'li tanılı 21 hastanın dahil edildiği ECP'nin kullanıldığı çalışmadan grade-2 tanılı olanlarda yüzde 100, grade-3 tanılı olanlarda yüzde 67 ve grade-4 tanılı olanlarda ise yüzde 12 oranlarında tam yanıt bildirilmiştir [81]. ECP'nin GVHH tedavisinde kullanımı ile ilgili görüş birliği oluşturan veriler olsa da standart tedavi yaklaşımı olarak onaylı değildir [82, 83].

2.3.4.8. Anti-Timosit Globulin (ATG)

Literatürde ATG tedavisi steroid dirençli akut GVHH tedavisinde etkili olamayabileceğini öne süren birkaç çalışma mevcuttur. Tek merkezde yürütülen 1999 ile 2010 yılları arasında takip edilen grade 3-4 akut GVHH kliniği gelişen 50 hastanın dahil edildiği ve bunların 38'nin steroid dirençli olması nedenil ile 34'ne ATG tedavisi verilen, 2 hasta daclizumab ile tedavi edilmiş diğer 2 hasta ise exitus olmuş. 34 hastanın 4.hafta sonunda tedavi yanıtı %41 iken 12 hafta sonunda %21'e düştüğü görülmüştür. Güncel olan diğer iki çalışmadan birinde ise ATG kolunda 18 aylık genel sağkalım %45 ve diğer çalışmada ATG grubunda 1 yılda %40 genel sağkalım oranı izlenmiştir [242,243]. ATG steroid dirençli akut

GVHH tedavisinde kullanılıcak ise, daha öncesinde hastanın hazırlık rejiminde kullanılmayan hastalarda verilmesi düşünülebilir [97].

2.3.4.9. Brentuximab Vedotin

Brentuximab vedotin, CD30'a yönelik bir monoklonal antikor-ilaç konjugatıdır. Çok merkezli, faz 1 çalışmasında, steroid dirençli aGVHH'si olan 28 hastada iki haftada bir brentuksimab vedotin tedavisi kullanılarak yüzde 39 genel yanıt oranı (yüzde 15 tam yanıt) bildirilmiştir [84]. Haftada bir kez Brentuksimab Vedotin dozlama programı ile tedavi sonucunda iki ölüm dahil olmak üzere derin nötropeni ile ilişkilendirilmiştir.

2.3.4.10. IL-2 Reseptör(CD 25 Alfa) Antikorları

IL-2 reseptörüne karşı hümanize monoklonal antikorlar arasında daclizumab ve basiliximab ve fare monoklonal antikoru olarak inolimomab yer almaktadır. IL-2 reseptör blokajı, T hücresi çoğalmasını önler ve GVHH'yi azaltabilir, ancak T regülatör hücreler (Treg'ler), GVHH'yi modüle etmede önemlidir ve bunların çıkarılması, kötü sonuçlara katkıda bulunabilir. IL-2 reseptörüne yönelik terapötik antikorlar, steroid dirençli akut GVHH için diğer tedavilerle karşılaştırıldığında daha fazla etkinlik veya güvenlik göstermediği ve enfeksiyon ilişkili mortalite oranlarında artışın dikkati çektiği görülmüştür [63,85].

Steroid dirençli aGVHH tanılı 62 hastanın tedavisinde Daclizumab kullanılan çalışmada daha az organ tutulumu ve daha az yaygın cilt tutulumu olanlarda daha yüksek yanıt oranları bildirilmek ile beraber toplam hastaların yüzde 69'datam yanıt olduğu bildirilmiştir. Fakat çoğu hasta yaygın cGVHH geliştirmeye devam ettiği görülmüştür [86]. Daclizumab, güvenlik endişeleri nedeniyle dünya çapında piyasadan çekilmiştir.

2.3.4.11. Tocilizumab

Tocilizumab bir anti-interlökin-6 reseptör antikorudur. Steroid dirençli aGVHH için tosilizumab ile tedavi edilen altı hastanın dördünde yanıt alındığı görülmüştür [62]. Tedavi sırasında enfeksiyonlar en yaygın görülen advers reaksiyon türü olmak ile beraber, bazı hastalarda karaciğer fonksiyon testlerinde geçici yükselmeler olduğu gözlenmiştir.

2.3.4.12. Alemtuzumab

Anti-CD52 hümanize monoklonal antikor olan alemtuzumab, steroid dirençli grade 3-4 aGVHH tanılı olan 20 hastada yüzde 70 genel yanıt oranı (yüzde 35 tam yanıt) ile ilişkilendirilmiştir [87]. CMV reaktivasyonu, bakteriyel enfeksiyon ve invaziv aspergilloz sık görülen advers reaksiyonlar olarak bildirilmiştir.

2.3.4.13. Mezenkimal Kök Hücre Nakli

Kemik iliğinde bulunan mezenkimal kök hücreler, hematopoez için gerekli olan büyüme faktörlerini sağlar. İn vitro ve in vivo olarak fibroblastlara, adipositlere, osteoblastlara ve/veya kondrositlere farklılaşabilir. CD4+/CD25+/FOXP3+ olan T regülatör hücrelerini indüklerler [88-92]. MSC'lerin çoğalmasının, sitotoksik T hücre aktivitesini ve T hücre çoğalmasını inhibe ettiği gösterilmiş olup bu nedenle, umut verici sonuçlarla aGVHH için bir tedavi modalitesi olarak uzun yıllar çalışılmıştır. Mezenkimal kök hücrelerin değişkenlik gösterebilen üretim uygulamaları ve üretilen ürün partileri arasındaki tutarsızlık MSC'lerin kullanımını sınırlamıştır [55].

Steroid dirençli aGVHH tanılı olan 244 hastada standart bakım artı mezenkimal kök hücre tedavisini plaseboya karşı karşılaştıran bir faz 3 çalışmasında dört hafta sonunda tam yanıt oranı (mezenkimal kök hücre grubunda yüzde 40 iken plasebo grubunda yüzde 28) ve enfeksiyon durumlarında anlamlı bir fark olmadığını bildirmiştir [93]. Bununla birlikte mezenkimal kök hücre ile tedavi üç organı da etkileyen steroid dirençli GVHH için plaseboya göre üstün olarak gözlenmiştir. Karaciğer GVHH için genel yanıt oranı 4 hafta sonunda mezenkimal kök hücre tedavi grubunda yüzde 76'ya karşı plasebo grubunda yüzde 47 olarak izlenmiş iken, steroid dirençli GİS GVHH hastalarında mezenkimal kök hücre nakli yapılan grupta genel yanıt oranı yüzde 82'ye karşı plasebo grubunda yüzde 68 olarak izlenmiştir. Ayrıca iki ve dördüncü hafta sonunda mezenkimal kök hücre nakli yapılan grupta karaciğer GVHH'sinde daha

az progresyon gözlenmiştir [244]. Plasentadan türetilen MSC'ler, küçük çaplı ön çalışmalara dayalı olarak aGVHH'yi tedavi etme konusunda umut vaat etmektedir [95, 96].

2.3.5. Steroid dirençli akut GİS-GVHH'da Prognoz

Steroid dirençli akut GİS-GVHH, allojenik kök hücre naklinden sonra gözlenen önemli bir komplikasyon olmaya devam etmektedir. Standart tedavi seçenekleri ile karşılaştırıldığında ruksolitinib ile daha fazla hastanın ikinci basamak tedaviye yanıt verebilmektedir [55]. Her ne kadar bir dizi farmakolojik ajan steroid refrakter aGVHH'nin tedavisinde bazı umut verici sonuçlar göstermiş olsa da cevaplar farklı organ tutulumu olan hastalarda ve hastalığın şiddetine göre önemli ölçüde farklılık göstermektedir [99]. Grade II ila IV SD-aGVHH tanılı hastalarının %50'den azında ilk tedaviden sonra kalıcı yanıtlar elde edilmesi de bu heterojen yanıtın bir sonucudur [99].

Steroid dirençli akut GİS GVHH tedavi süreci, hayatı tehdit eden enfeksiyöz komplikasyonların ve multi organ yetmezliği insidansının yüksek olması nedeni ile daha da zorlaşmaktadır [99]. GİS GVHH nedenli son organ hasarı, immün disfonksiyon ve immünsüpresyona sekonder yüksek riskli enfeksiyonlar tedavi seçeneklerini de kısıtlamakta, uzun süreli sağkalım sonuçlarına olumsuz etki etmektedir [101].

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışmanın Tasarımı ve Hastalar

Bu çalışma geriye dönük olarak planlanmıştır. Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan 04.07.2022 tarih ve 561 karar numarası ile onay alınmıştır.

Çalışmaya dahil edilme ölçütleri:

2006-2022 yılları arasında allojenik kök hücre nakli yapılan,

18 yaşından büyük,

Nötrofil engraftmanı gerçekleşmiş,

Çalışmaya dahil olmak için onamı olan hastalar alınmıştır.

Birden çok sayıda AKHN yapılan hastaların ilk AKHN bilgileri dahil edilmiştir.

Çalışmadan dışlanma ölçütleri:

18 yaşından küçük hastalar

Nötrofil engraftmanı olmayan,

Engraftman öncesi öncesinde exitus olan,

AKHN sonrası en az 100 günlük izlemi henüz tamamlamayan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır.

3.2. Veri Toplama ve Biyokimyasal Analizler

Hastalara ait veriler hasta takip dosyaları ve kök hücre nakli epikrizlerinden, hastane bilgi sistemi yazılımından elde edildi. Demografik veriler, nakil öncesinde aldığı tedaviler, allojenik nakile kadar almış olduğu kemoterapi rejimleri ve farklı kemoterapi türü rejim sayıları, tanı anındaki risk durumu komorbiditeleri, nakil sırasındaki primer hastalık aktivitesi kaydedildi.

Hastaların takip dosyalarından tanı anındaki Hematopoetik Hücre Transplantasyonu Spesifik Komorbidite Skoru, nakil öncesi EBMT, ECOG ve Karnofsky performans skorları, donör tipi (10/10 HLA uyumlu akraba verici, 9/10 HLA uyumlu akraba verici, 10/10 HLA uyumlu akraba dışı verici, 9/10 HLA uyumlu akraba dışı verici, Haploidentik nakil), periferik kan yada kemik iliğinden olmak üzere donör kaynağı, HLA uyumsuzluğunun allel yada antijen düzeyinde olması, uyumsuz olan HLA antijenleri, DRB1 subgrup uyumsuzluk varlığı, donör yaşı ve cinsiyeti, donör ve alıcı kan grupları, donör ve alıcı kan grubu uyum düzeyi (ABO uyumlu, major ABO uyumsuz, minör ABO uyumsuz, çift yönlü ABO uyumsuz, Rh uyumsuz), pretrans dönemde gastrointestinal sistem patolojileri, karın bölgesine radyoterapi öyküsü, transplantasyon hazırlık kemoterapi rejimi ve yoğunluğu (myeloablatif azaltılmış yoğunlukta ve nonmyeloablatif olmak üzere), hazırlık kemoterapi rejiminde TBI varlığı ve dozajı (nonmyeloablatif ve myeloablatif olmak üzere), aferez sonrasında alıcıya infüze edilen total CD34 ve CD3 hücre miktarı, defibrotid profilaksisi uygulanıp uygulanmadığı, alıcıda immunoterapi ve invivo T hücre deplesyon öyküsü olup

olmadığı, nötrofil ve trombosit engraftman günleri, nötrofil engrafman gününe kadar verilmiş olan eritrosit süspansiyonu ve trombosit süspansiyon sayısı, engrafman öncesinde hiperakut GVHH öyküsü (nakilden sonraki 14 gün içinde ortaya çıkan akut GVHH subtipi), engrafman öncesinde exitus öyküsü, nakil sürecinde yapılmış olan granülosit uyarıcı faktör gün sayısı, posttransplant GVHH tanısı öncesinde DLI öyküsü ve DLI verildi ise seans sayısı, profilaktik mezenkimal kök hücre koinfüzyon öyküsü, GVHH profilaksi rejimi (siklosporin ve MTX, siklosporin ve MMF, siklosporin artı MMF yada MTX artı PostCy, Siklosporin artı MMF yada MTX artı ATG ve diğer rejimler), GVHH profilaksi rejimine sekonder toksisite varlığı ve türü, akut GVHH başlangıç zamanı (klasik akut, overlap, geç başlangıçlı akut), ilk aGVHH tanı günü ve tutulum yeri (cilt, GİS, karaciğer), GVHH tanı anındaki toplam skor (grade A,B,C,D olarak), aGVHH ortaya çıkış şekli (Tam doz immunsupresif altında, immunsupresif doz azaltılırken, DLI ilişkili ve kemoterapi sonrasında), birinci basamaktaki steroid tedavi dozu, steroide rezistans karaciğer ve cilt GVHH tanısı olup olmadığı pretrans verici CMV serolojisi, periengrafman sürecinde alıcıda 7 günde fazla antibiyotik kullanım öyküsü olup olmadığı kaydedildi.

GİS GVHH tanısı olan hastaların hasta takip dosyalarından GİS GVHH tanı günü, GİS GVHH ortaya çıkış etkeni (etken yok alt GIS başlangıçlı, diğer bir aGVHH'nı takiben, DLI sonrası, immunsupresif azaltılması veya kesilmesini takiben, kemoterapi sonrası olmak üzere), tanı anındaki akut GİS GVHH evre, tanı anında aGVHH grade, steroide direnç ya da bağımlı ya da kısmi yanıtlı GİS

GVHH tanıları olup olmadığı, steroidin posttransplant kaçıncı günde başlandığı, GİS GVHH tedavisi sırasında CMV reaktivasyonu olup olmadığı, steroid rezistans akut GİS GVHH tedavisinde 2. basamakta verilen ajan ve posttransplant kaçıncı günde başlandığı, 2. basamak tedavide izole GİS GVHH ve total GVHH olarak tedavi yanıtı, 2.basamak tedavi sırasında toksisite gelişimi ve geliştiyse eğer toksisite türü, 2.basamak tedavi sırasında grade 3-4 hematolojik ya da enfektif toksisite varlığı, 2. basamak tedavi sırasında intolerans gelişip gelişmediği, 2.basamak tedavi sırasında eklenen başka alt GVHH türü olup olmadığı, 2.basamak tedavi sırasında komplikasyon gelişip gelişmediği ve komplikasyon geliştiyse komplikasyon türü, steroid rezistans akut GİS GVHH (SD-akut GİS-GVHH) tedavisinde 3. basamakta verilen ajan, 3. basamak tedavide izole GİS GVHH ve total GVHH olarak tedavi yanıtı, 3. basamak tedavi sırasında toksisite gelişimi ve geliştiyse eğer toksisite türü, 3. basamak tedavi sırasında grade 3-4 hematolojik yada enfektif toksisite varlığı, 3.basamak tedavi sırasında intolerans gelişip gelişmediği, 3.basamak tedavi sırasında eklenen başka alt GVHH türü olup olmadığı, 3.basamak tedavi sırasında komplikasyon gelişip gelişmediği ve komplikasyon geliştiyse eğer komplikasyon türü, 2. Ve 3. Basamak tedavide kombine verilen tedavideki ajanlar, 4.basamak tedavide verilen ajan, kronik GVHH gelişimi ve varsa lokalizasyonu, aGVHH ilişkili mortalite ve hematolojik Yoğun Bakım Ünitesi yatış öyküsü, exitus gelişimi, hasta exitus oldu ise günü ve nedeni (transplantasyon ilişkili ya da hastalık ilişkili), hastanın takibinde nüks gelişmişmi, nüks günü ve allojenik nakilin yapıldığı günden son poliklinik kontrolüne kadar geçen toplam izlem süresi kaydedildi.

Hastaların hastane bilgi sistemi yazılımından nakil öncesi CRP (mg/L), albümin (g/dl), ferritin (ng/ml) değerleri, EASIX skor hesaplanmasında kullanılmak üzere LDH (IU/L), kreatinin (mg/dl), trombosit sayısı (10^9/L) değerleri, hastaların nakil sonrasında ilk bakılan serum CsA (ng/ml) düzeyleri (ilk olarak bakılan ardışık 3 günlük değerlerin ortalaması alınarak), tanı anında akut cilt, GİS, karaciğer GVHH hastalarında doku örneklemesi yapıldı ise patolojik skorlama, akut GİS GVHH hastalarının patoloji örneklerinde CMV boyama sonuçları, akut GİS GVHH tanısı öncesinde hastanın CMV seroloji ve PCR sonuçları, akut GİS GVHH tedavisi sonrasında hastada EBV PCR sonuçları kaydedildi. Hastaların nakil öncesi EASIX skoru hesaplanmasında LDH(IU/L) x kreatinin(mg/dl) / trombosit sayısı (10^9 /L) formülü kullanıldı [102].

3.3. İstatistiksel Yöntemler

Verilerin analizi IBM SPSS 26.0 paket programıyla yapılmıştır.

Verilerin tanımlanmasında kategorik değişkenler için sayı ve yüzde, sürekli değişenler için ortalama±standart sapma veya ortanca, minumum ve maksimum değerleri kullanılmıştır. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirilmiştir. Kategorik değişkenlerin gruplar arası karşılaştırmalarında ki kare veya Fisher's exact testi kullanılmıştır. Post Hoc analizlerde Bonferroni düzeltmesi yapılmıştır. Sürekli değişkenlerin iki grup arasında karşılaştırmalarında Mann Whitney U testi kullanılmıştır. Sürekli değişkenlerin çoklu grup karşılaştırmalarında Kruskal

Wallis H testi kullanılmıştır. Post Hoc test olarak Kruskal Wallis H sonrası Bonferroni düzeltmesi yapılmıştır.Sürekli değişkenler ve ordinal değişkenler arası doğrusal ilişki spearman korelasyon testi ile değerlendirilmiştir.Steroid dirençli aGVHH etki eden risk faktörlerinin belirlenmesinde Lojistik regresyon analizi, sağ kalımın değerlendirilmesinde kaplan meier analizi, sağ kalıma etki eden faktörlerin belirmesinde cox regresyon analizi kullanılmıştır.

$p<0.05$ düzeyi istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR VE TABLOLAR

4.1. Hastaların Demografik Özellikleri, Tanı ve Risk Durumları

Çalışmaya Şubat 2006 ile Haziran 2022 tarihleri arasında allojenik kök hücre nakli yapılan 327 hasta dahil edildi. Hastaların 185'si erkek (%56,6), 142'si kadın (%43,4), yaş ortalaması 40,6±14,3 yıl olarak saptandı.

144 hasta akut myeloid lösemi (%44,0), 74 hasta akut lenfoblastik lösemi (%22,6), 24 hasta myelodisplastik sendrom (%7,3), 20 hasta non-hodgkin lenfoma (%6,1), 16 hasta aplastik anemi (%4,8), 14 hasta multiple myelom (%4,2), 7 hasta kronik myeloid lösemi (%2,1), 6 hasta primer myelofibrozis (%1,8), 5 hasta hodgkin lenfoma (%1,5), 4 hasta talasemi major (%1,2), 3 hasta paroksismal nokturnal hemoglobinüri (%0,9), 3 hasta sekonder myelofibrozis (%0,9), 2 hasta kronik lenfositer lösemi, 1 hasta esansiyel trombositozis, 1 hasta polisitemia vera, 1 hasta langerhans hücreli histiyositozis ve 1 hasta plazma hücreli lösemi ve 1 hasta blastik plazmositoid dendritik hücreli neoplazi tanısı ile AKHN ile tedavi edilmişti (Tablo 5).

Tablo 5. Hastalarda cinsiyet, yaş ve primer tanı özellikleri

		n	**%**
Cinsiyet	Kadın	142	43,4
	Erkek	185	56,6
Tanı	Akut Myeloid Lösemi	144	44,0
	Akut Lenfoblastik Lösemi	74	22,6
	Myelodisplastik Sendrom	24	7,3
	Non-Hodgkin Lenfoma	20	6,1
	Aplastik Anemi	16	4,8
	Multiple Myelom	14	4,2
Yaş		40,6±14,3$^{\alpha}$	
α : ortalama + standart sapma			

Allojenik kök hücre nakli öncesi hastalık risk durumlarına göre kategorize edildiğinde; akut miyeloid lösemi tanılı hastaların 87'sı (%60,4) yüksek ve çok yüksek riskli iken geri kalan 53 (%38,1) hasta orta riskli, akut lenfoblastik lösemi tanılı hastaların 66'sı (%90,4) yüksek ve çok yüksek riskli iken geri kalan 7 (%9,6) hasta standart riskli, myelodisplastik sendrom tanılı 24 hasta International Prognostic Scoring System (IPSS) risk sınıfına göre yüksek ve orta-2 riskli hasta grubunda 13 (%59,1), IPSS orta-1 grubunda 9 (%40,9) hasta, non-hodgkin lenfoma tanılı hastaları International Prognostic İndex (IPI) risk sınıfına göre IPI yüksek ve yüksek-orta risk grubunda olan 9 (%45) ve IPI orta riskli hasta grubunda 11 (%55) hasta olduğu gözlendi (Tablo 6).

Tablo 6. Hastalık risk skorlarına hasta dağılımı

	Risk Grubu	**n**	**%**
Akut Miyeloid Lösemi	Çok Yüksek ve Yüksek Riskli	87	60,4
	Orta Riskli	53	38,1
Akut Lenfoblastik Lösemi	Çok Yüksek ve Yüksek Riskli	66	90,4
	Standart Riskli	7	9,6
Miyelodisplastik Sendrom	IPSS Yüksek ve Orta-2 Riskli	13	59,1
	IPSS Orta-1 Riskli	9	40,9
Non-Hodgkin Lenfoma	IPI Yüksek ve Yüksek-Orta Riskli	9	45
	IPI Orta, Düşük-Orta Riskli	11	55
IPSS:Uluslararası Prognoz Puanlama Sistemi IPI:Uluslararası Prognostik Endeks			

Hastaların AKHN yapıldığı sıradaki primer hastalık aktivitileri açısından bakıldığında 209 (%63,9) hasta nakil öncesi tam yanıtta izlenirken, 25 hasta kısmi yanıt (%7,6) ve 71(%21,7) hasta aktif hastalık olarak takip edildiği saptandı. 169 (%51,6) hastanın komorbiditesi yok iken, 158 (%48,3) hastanın komorbiditesi bulunuyordu ve 82 (%25,07) hastada 2 ve üzerinde komorbidite saptanmıştı. Pretransplantasyon toplam 31 (%9,4) hastada gastrointestinal komorbidite tespit edildi (Tablo 7).

Tablo 7. Hastaların nakil öncesi primer hastalık aktivitesi ve komorbidite durumları

Allojenik kök hücre nakline girişte	**Hasta Sayısı**	**%**
Komplet Remisyon	209	63,9
Parsiyel Remisyon	25	7,6
Progresif veya refrakter Hastalık	71	21,7
1 komorbiditeye sahip olan hasta	76	23,2
2 ve daha fazla sayıda komorbiditeye sahip hasta	82	25,1
Gastrointestinal komorbiditeye sahip hasta	31	9,4

Allojenik kök hücre nakli öncesi HCT-CI skoru ortanca 0,5 (0-7) olarak saptandı. EBMT skoru ortanca 3 (0-7) idi. AKHN öncesi ECOG ortanca 1 (0-4) ve Karnofsky skoru ortanca 90 (20-100) saptandı (Tablo 8).

Tablo 8. AKHN öncesi HCT-CI, EBMT, ECOG ve Karnofsky skoru

Skorlama	**Ortanca**	**En az- en çok**
HCT-CI	0,5	0-7
EBMT	3	0-7
ECOG	1	0-4
KARNOFSKY (%)	90	20-100

HCT-CI: Hematopoetik Kök Hücre Nakli Komorbidite İndeksi
EBMT: Avrupa Kan ve İlik Nakil Grubu
ECOG: Doğu Kooperatif Onkoloji Grubu

4.2 Donör tipi, Hazırlık Kemoterapi ve GVHH Profilaksi Rejimleri

327 AKHN yapılan hastaların 230'na (%70,3) 10/10 HLA uyumuna sahip akraba donörden, 33'ne (%10,09) 10/10 HLA uyumlu akraba dışı donörden, 9 hastaya (%2,75) 9/10 HLA uyumlu akraba donörden, 27 hastaya (%8,25) 9/10 HLA uyumlu akraba dışı donörden, 28 hastaya (%8,56) ise haploidentik nakil yapılmıştı. 266 hastaya (%81,3) akraba donörden geri kalan 61 hastaya (%18,65) akraba dışı donörden nakil yapıldı (Tablo 9).

Tablo 9. Donör Tipi

		HLA uyumu	**Hasta Sayısı**	**Yüzde**
Donör Tipi	Akraba	10/10	230	70,3
		9/10	9	2,7
	Akraba Dışı	10/10	33	10,1
		9/10	27	8,2
	Haploidentik	<9/10	28	8,5
HLA: İnsan Lökosit Antijenleri				

327 hastanın 324'nün (%99,08) allojenik kök hücre kaynağının periferik kan ve geri kalan 3 (%0.91) hastanın kemik iliği olduğu görüldü.

Hastaların 165'inin (%50,4) miyeloablatif hazırlık rejimi, 162'sinin (%49.6) yoğunluğu azaltılmış veya non-miyeloablatif hazırlık rejimi aldığı görüldü (Tablo 10).

Tablo 10. Hazırlık Kemoterapi Rejimleri

Hazırlık Rejim Yoğunluğu	**Hazırlık Rejimi**	**n**	**%**
Miyeloablatif Rejim(MAC)	Siklofosfamid (Cy(c))-Busulfan	93	28,4
	TBI-Cy(c)	58	17,7
	Cy(c)-Busulfan-Fludarabin	2	0,8
Yoğunluğu Azaltılmış Rejim(RIC) veya Non-Miyeloablatif Rejim(NMA)	Fludarabin (Flu)-Melfalan	78	23,8
	Fludarabin-Cy(c)-ATG	14	4,2
	TBI-Fludarabin	8	2,4
	TBI-Fludarabin-Cy(c)	15	4,5
	TBI-Flu-Cy(c)-Post Siklofosfamid	7	2,1
	Flu-Cy(c)-Busulfan	4	1,2
MAC/RIC/NMA	27 farklı kombinasyon	47	14,3
TBI:Tüm Vücut Işınlaması, Cy(c):Siklofosfamid Flu:Fludarabin, Cy(c):Siklofosfamid, ATG:Anti-Timosit Globulin			

Graft versus host hastalığı profilaksisinde; 202 hastaya (%61,7) Siklosporin (CyA)-Metotreksat (MTX), 66 hastaya (%20,1) Siklosporin-Mikofenolat Mofetil (MMF), 40 hastaya (%12,2) Siklosporin-MMF /MTX ve Post transplant Siklofosfamid, 16 hastaya (%4,8) Siklosporin-MMF/ MTX ve Anti-Timosit Globulin, geri kalan 3 hasta (%0,9) farklı türde kombinasyon profilaksi rejimi verilmiş olduğu görüldü (Tablo 11).

Tablo 11.GVHH profilaksi rejimleri

GVHH profilaksi rejimi	n	%
Siklosporin-Metotreksat	202	61,7
Siklosporin-Mikofenolat Mofetil	66	20,1
CyA-MMF/ MTX ve Post transplant Siklofosfamid	40	12,2
CyA-MMF/MTX ve Anti-Timosit Globulin	16	4,8
Diğer kombinasyonlar	3	0,9

GVHH:Graft Versus Host Hastalığı
CyA:Siklosporin
MMF:Mikofenolat Mofetil
MTX:Metotreksat
n:hasta sayısı

4.3. Akut Graft Versus Host Hastalığı Sıklığı

Allojenik kök hücre kaynağı kemik iliği olan 3 hasta istatistiksel analizden çıkarıldıktan sonra yapılan analizde AKHN yapılan 324 hastanın 153'sına (%47,2) Ulusal Sağlık Enstitüleri (NIH) konsensus ölçütlerine göre akut GVHH tanısı konduğu görüldü. Akut GVHH başlangıç zamanlarına göre kategorize edildiğinde 111'i (%72,5) klasik akut başlangıçlı ve geri kalan 42'si (%27,5) geç başlangıçlı akut GVHH olarak tanımlandı. aGVHH tanısı anında 46 (%30,0) hastada akut gastrointestinal sistem GVHH, 74 hastada (%48,3) akut cilt GVHH, 21 hastada (%13,7) akut karaciğer GVHH ile başvurmuştu. 12 (%7,8) hastada ise iki ya da üç organ tutulumu olan aGVHH saptandı. Akut GVHH tanısı konan 153 hastanın 33'ü (%21,5) tam doz immusupresif tedavi altında, 110'u

(%71,8) immunsupresif tedavide doz azaltımı sırasında, 9'u (%5,8) dönor lenfosit infuzyonu sonrasında ve 1 (%0,65) hastada da kemoterapi verilmesi sonrasında akut GVHH kliniği ortaya çıkmıştı. Tanı anında aGVHH hastaları Uluslararası Kemik İliği Nakli Kayıt Sistemi (IBMTR) evrelendirme (A-D) sistemine göre evrelendirilmiş olup hastaların dağılımı tabloda verilmiştir (Tablo 12).

AKHN sonrası ilk 14 günde hiperakut GVHH tanısı alan 17 (%5,1) hasta olduğu izlendi.

Tablo 12. Tanı anında aGVHH grade ve hasta dağılımı

IBMTR evresi	**Hasta sayısı**	**Hasta yüzdesi**
	n (153)	%
Grade-A	10	6,5
Grade-B	83	54,2
Grade-C	39	25,4
Grade-D	21	13,7

4.4. Steroide Dirençli Akut GVHH Sıklığı

Akut GVHH tanısı konduktan sonra sistemik glukokortikoid tedavi altında 5. günde progresyon (mevcut organ skorunda ilerleme veya yeni bir organ tutulumunun eklenmesi) veya 7. günde tedaviye cevapsızlık olarak bilinen steroide dirençli akut GVHH 70 hastada (% 45,7) saptandı. Diğer bir organda aGVHH olan ve takibinde akut GİS GVHH eklenen hastalara bakıldığında, akut

cilt GVHH olan hastaların 27'ne, akut karaciğer GVHH olan hastaların 5'ne takibinde akut GİS GVHH eklenmiş olduğu görüldü.

4.5. Akut GIS GVHH, Steroid Direnci ve Steroid Direncine Etkili Faktörin Analizi

Akut GVHH tanısı ve takibi sırasında olmak üzere toplamda 78 hasta AKHN sonrası ortanca 61.5 günde (11-386) akut GİS GVHH tanısı aldı. Akut GIS GVHH'li hastaların 15'i terapötik dozda immunsupresif tedavi altında iken ve ilk tutulumun alt GIS olduğu, 22'si immunsupresif tedavinin azaltılması ya da kesilmesini takiben, 32'si diğer bir akut GVHH türünü takiben, 8'i dönor lenfosit infüzyonu sonrasında, ve 1 hastanın da kemoterapi verilmesi sonrasında akut GİS GVHH kliniği geliştirdiği görüldü. Akut GIS GVHH ortaya çıkışı ve steroid yanıtı karşılaştırıldığında diğer bir organ tutulumlu aGVHH'yi takiben ve DLI ilişkili GVHH olan hastalarda steroid direncinin daha sık görüldüğü saptandı (p=0,027) (Tablo 13).

Tablo 13. Akut GİS GVHH ortaya çıkışı ve steroid yanıtı

Akut GİS GVHH ortaya çıkışı	**Steroid Duyarlı (n:44)**	**Steroid Dirençli (n:34)**	**p**
Proflaktik etkin doz IS altında (n:15)	12 (%80,0)	3 (%20,0)	0,027*
Diğer bir akut GVHH tanısını takiben (n:32)	12 (%37,5)	20 (%62,5)	
IS doz azatılması ya da kesilmesi sonrası (n:22)	16 (%73,3)	6 (%26,7)	
Kemoterapi verilmesini takiben (n:1)	1 (%100)	0	
DLI ilişkili (n:8)	3 (%37,5)	5 (%62,5)	
GİS: Gastrointestinal GVHH: Graft Versus Host Hastalığı IS:İmmunosupresif tedavi n:Hasta sayısı			

Steroide dirençli aGVHH için yapılan risk faktörü analizlerinde donör lenfosit infüzyonu (DLI) tedavisi sonrasında gelişen akut GİS GVHH tanısı konulan hastalar analiz dışında bırakıldığında tanı anı ve takipte toplam akut GİS GVHH tanısı konan 70 (%21,6) hasta mevcuttu. 70 hastanın 26'sında (%37,1) steroide direnç saptandı. Steroide duyarlı akut GİS GVHH tanısı alan 44 hastanın 36'sı (%81,8) klasik akut ve 8'i (%18,2) geç başlangıçlı akut GİS GVHH, steroide dirençli akut GİS GVHH tanısı olan 26 hastanın 20'si (%76,9) klasik akut ve 6'sı (%23,1) geç başlangıçlı akut GİS GVHH tanısı aldıkları izlendi. Steroid duyarlı ve dirençli akut GİS GVHH hastaları arasında GVHH başlangıç zamanları açısından anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,621) (Tablo 14).

Tablo 14. Steroid duyarlı ve dirençli akut GİS GVHH tanılı hastaların tanı başlangıç zamanları

Akut GİS GVHH başlangıç durumu	**Steroid duyarlı akut GİS GVHH (n:44)**	**Steroid dirençli akut GİS GVHH (n:26)**	**P**
Klasik Akut Başlangıçlı	36 (%64,2)	20 (%35,6)	0,621*
Geç Başlangıçlı Akut	8 (%57,1)	6 (%42,9)	
GİS: Gastrointestinal GVHH: Graft Versus Host Hastalığı n: hasta sayısı *:Ki-K			

4.5.1. Birincil hastalık tanısı

Akut Miyeloid Lösemi (AML) veya ALL tanısı ile AKHN yapılan hastalar arasında arasında steroid dirençli akut GİS GVHH gelişimi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadığı görüldü (%40,7 ve % 66.6) (p=0,531).

4.5.2. Birincil hastalık remisyon durumu

Steroid duyarlı akut GİS GVHH tanısı olan 44 hastanın 27'sinde (%61,3) AKHN yapıldığı sırada tam hematolojik yanıt, 6'sında (%13,6) kısmi yanıt ve geri kalan 11 (%25) hastada progresif ya da refrakter hastalık olduğu görüldü. Steroid dirençli akut GİS GVHH tanısı olan 26 hastanın 16'sında (%61,5) tam hematoloji yanıt, 3 (%11,5) hastada kısmi yanıt ve geri kalan 7 (%26,9) hastada refrakter ya da progresif hastalık olduğu görüldü. AKHN yapıldığı sıradaki tam yanıta sahip hastalar ile parsiyel yanıtlı ya da progresif veya refrakter hastalığı olan hastalar steroid dirençli akut GİS GVHH gelişimi açısından karşılaştırıldığında istatiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadığı görüldü (p=0,803) (Tablo 15).

Tablo 15. AKHN öncesi birincil hastalık durumu ve steroid dirençli akut GİS GVHH sıklığı

Steroid Yanıt Durumu / **AKHN Giriş durumu**	**Steroid duyarlı (n=44)**	**Steroid Dirençli (n:26)**	**p**
Tam Yanıt	27 (%62,7)	16 (%37,3)	0,803*
Kısmi Yanıt/Relaps refrakter	17 (%62,9)	10 (%37,1)	
GİS: Gastrointestinal GVHH: Graft Versus Host Hastalığı AKHN: Allojenik Kök Hücre Nakli n:hasta sayısı *:Ki-kare testi			

Allojenik kök hücre nakli öncesi hastaları aldıkları tedavi sırasına bakıldığında, steroid dirençli ve duyarlı aGIS GVHH olan hastalar arasında 3 ve üzeri tedavi sırası olan hasta sayısı istatistiksel olarak farksız bulundu (p=0,866) (Tablo 16).

Tablo 16. AKHN öncesi tedavi sırası ve steroide dirençli akut GİS GVHH sıklığı

	AKHN'ne kadar verilmiş olan kemoterapi rejim sayısı Median-(min-max)	**p**
Steroide duyarlı akut GİS GVHH (n:44)	2 (0-5)	0,866#
Steroide dirençli akut GİS GVHH (n:26)	2 (1-8)	
GİS: Gastrointestinal GVHH: Graft Versus Host Hastalığı AKHN: Allojenik Kök Hücre Nakli n:hasta sayısı #: Mann Whitney U testi		

4.5.3. Hasta ve Donör Yaşı

Steroid duyarlı akut GİS GVHH'li hastalarda ortalama yaş 35,4, steroid dirençli grupta 35,5 bulundu (p=0,985). Benzer şekilde steroid duyarlı ve dirençli hastalarda donör yaşı da benzerdi (35,1 ve 36,1)(p=0,850). Donör yaşı 50 ve üstü olanlar hastalar ile donör yaşı 50'nin altında olan hastalar arasında steroid dirençli akut GİS GVHH sıklığı farklı değildi (p=0,994) (tablo 17).

Tablo 17. Akut GİS GVHH hastalarının yaşı ve donör yaşlarının karşılaştırılması

Özellik	**Steroide Duyarlı Akut GİS GVHH (n:44)**	**Steroide Dirençli Akut GİS GVHH(n:26)**	**P**
AKHN yapılan Yaş	47,5 (18-69)[&]	40,5 (18-71)[&]	0,985[#]
Donör Yaşı	39,5 (16-71)[&]	38,5 (19-82)[&]	0,850[#]

SD: Steroide Dirençli
GİS: Gastrointestinal
AKHN: Allojenik Kök Hücre Nakli
GVHH: Graft Versus Host Hastalığı
#: Mann Whitney U testi
&: Ortanca ve Minimum-Maksimum değerleri

4.5.4. Hasta ve donör cinsiyet eşleşmesi

Hasta ve donörü arasında cinsiyet eşleşmesi Tablo 17'de verilmiştir. Buna göre erkek hasta-erkek donör, erkek hasta-kadın donör, kadın hasta-kadın donör ve kadın hasta-erkek donör olan hastalar arasında steroide dirençli GIS GVHH sıklığında istatistiksel olarak farklılk bulunmadı (p=0,611) (Tablo 18).

Tablo 18. Hasta ile donör cinsiyet uyumu ve steroid dirençli akut GİS GVHH görülme riski

Cinsiyet Uyumu	**Steroid Duyarlı akut GİS GVHH (n=44)**	**Steroid Dirençli akut GİS GVHH (n=26)**	**P**
Hasta ve donör erkek	16 (%64,0)	9 (%36,0)	0,611*
Hasta erkek donör kadın	10 (%76,9)	3 (%23,1)	
Hasta ve donör kadın	10 (%58,8)	7 (%41,2)	
Hasta kadın donör erkek	8 (%53,3)	7 (%46,7)	
GİS: Gastrointestinal GVHH: Graft Versus Host Hastalığı n: Hasta sayısı *:Ki-kare testi			

4.5.5. Performans skorları, EBMT Risk skoru ve HCT-CI

Steroide duyarlı veya dirençli akut GIS GVHH olan hastalar arasında ECOG performans skoru 2 ve üzerinde olani Karnofsky skoru 80 ve altında olan hastaların sıklığı farklı değildi. Benzer şekilde EBMT skoru 3 ve üzerinde olan hastalarda daha düşük skoru olanlara göre SD-GIS aGVHH sıklığı benzerdi. AKHN öncesi herhangi bir komordite öyküsü olan hastalarda akut GİS GVHH kliniği gelişimi %28,0 iken, herhangi bir komorbidite öyküsü olmayan hastalarda %15,5 olarak bulunmuştur. AKHN öncesi herhangi bir komordite öyküsü ile akut GİS GVHH kliniği gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (p=0,006). Fakat AKHN öncesinde herhangi bir komorbidite öyküsünün olması ile akut GVHH kliniği gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır

(p=0,590). Steroid dirençli GIS aGVHH sıklığı HCT-CI 3 ve üzerinde olan hastalarda daha düşük skora sahip hastalara göre farklı değildi (Tablo 19).

Tablo 19. Steroid dirençli ve duyarlı akut GİS GVHH hastalarında ECOG, EMBT, HCT-CI, Karnofsky skorları

Skorlama	**Steroid Duyarlı Akut GİS GVHH (n:44)**	**Steroid Dirençli Akut GİS GVHH (n:26)**	**p**
ECOG 2 ve üzeri	3 (%50,0)	3 (%50,0)	0,836#
Karnofsky 80 ve altı	5 (%62,5)	3 (%31,5)	0,204#
EBMT 3 ve üzeri	23 (%60,5)	15 (%39,5)	0,920#
HCT-CI 3 ve üzeri	13 (%72,2)	5 (%27,8)	0,734#

GİS: Gastrointestinal
GVHH: Graft Versus Host Hastalığı
ECOG: Doğu Kooperatif Onkoloji Grubu
EBMT: Avrupa Kan ve İlik Nakil Grubu
HCT-CI: Hematopoetik Kök Hücre Transplantasyonu Komorbidite İndeksi
n: Hasta sayısı
#: Mann Whitney U testi

4.5.6. AKHN öncesi GİS Komorbiditesi

AKHN öncesi 324 hastanın 31'de (%9,5) gastrointestinal sistem ile ilgili komorbiditsi olduğu saptandı. Akut GİS GVHH tanısı konan 70 hastanın 9'da (%12,8) GİS patolojisi olduğu görüldü. Steroid dirençli akut GİS GVHH tanısı olan 26 hastanın 5'de (%19,2) ve steroid duyarlı akut GİS GVHH tanısı olan 44 hastanın 4'de (%9,1) gastrointestinal sisteme ait komorbidite vardı. GİS

komorbiditesi olan ve olmayan hastalarda Akut GİS GVHH kliniği gelişimi ve steroide dirençli akut GİS GVHH sıklığı farklı değildi (p=0,889 ve p=0,215).

4.5.7. Donör Tipi

HLA uyumlu akraba donör, HLA uyumlu akraba dışı donör ve haploidentik donörden yapılan AKHN sonrası gelişen akut GIS GVHH hastaları arasında steroide direnç sıklığı en düşükten yükseğe doğru sıralandığında haploidentik nakillerde, ardından akraba dışı nakilde ve HLA uyumlu nakillerde saptandı. Bu oransal farklılıkların istatistiksel olarak anlamlı fark içermedikleri gözlendi (%28,6; %31,5; %40,5)(p=0.308) (Tablo 20).

Tablo 20. Donör Tipi ve Steroid dirençli akut GİS GVHH gelişimi

Donör Tipi	**Steroid duyarlı akut GİS GVHH (n:44)**	**Steroid dirençli akut GİS GVHH (n:26)**	p
Akraba donör (HLA Uyumlu)	28 (%59,5)	19 (%41,5)	0,308*
Akraba dışı donör	11 (%68,7)	5 (%31,3)	
Haploidentik nakil	5 (%71,4)	2 (%28,6)	

GİS: Gastrointestinal
GVHH: Graft Versus Host Hastalığı
AKHN: Allojenik Kök Hücre Nakli
n: Hasta sayısı
HLA: İnsan Lökosit antijenleri
*: Ki-Kare testi
µ: Fisher's Exact Test

4.5.8. Kan grubu uyumu

Akut GİS GVHH tanılı 70 hasta ile donörlerinin kan grubu uyumu değerlendirildiğinde AB0 uyumlu donörü olan 34 (%48,6) hasta, major AB0 uyumsuz donörü olan 18 (%25,7), minör AB0 uyumsuz donörü olan 6 (%8,6), çift yönlü AB0 uyumsuz donörü olan 5 (%7,1) ve Rh antikor uyumsuz donörü olan 7 (%10,0) hasta olduğu izlendi. ABO kan grubu uyumlu olan ve uyumsuzluk olan hastalar arasında steroide dirençli akut GİS GVHH sıklığı sırası ile %30,3 ve %43,2 saptandı (p=0,285). Benzer şekilde ABO uyumu ve uyumsuzluk sub-gruplarında da steroid direnci farklı değildi (p=0,509) (Tablo 21).

Tablo 21. Hasta ve donör arasında kan grubu uyumu ile steroid dirençli akut GİS GVHH

Hasta ve Donör kan grup uyumu	**Steroid duyarlı akut GİS GVHH (n:44)**	**Steroid dirençli akut GİS GVHH (n:26)**	**p**
AB0 uyumlu	24 (%70,5)	10 (%29,5)	0,509*
Major AB0 uyumsuz	9 (%50,0)	9 (%50,0)	
Minör AB0 uyumsuz	3 (%50,0)	3 (%50,0)	
Çift Yönlü AB0 uyumsuz	4 (%80)	1 (%20,0)	
Rh Antikor uyumsuz	4 (%57,1)	3 (%42,9)	
GİS: Gastrointestinal, GVHH: Graft Versus Host Hastalığı, AB0: A, B ve 0 kan grupları n: Hasta sayısı *:Ki-kare testi			

4.5.9. Hazırlık rejimi

Akut GİS GVHH tanısı konan 70 hasta transplantasyon hazırlık rejimleri açısından değerlendirildiğinde ise 27 (%38,6) hastanın myeloablatif kemoterapi hazırlık rejimi, 43 (%61,4) hastanın yoğunluğu azaltılmış veya non-myeloablatif hazırlık rejimi aldığı görüldü. Myeloablatif hazırlık rejimi alan hastalarda steroid direnci %27 ve non-myeloablatif/RIC alan hastalarda %43,1 olarak bulundu. Her iki grup arasında istatistiksek olarak anlamlı fark saptanmadı (p:0,176)(Tablo 22).

Tablo 22. Steroid dirençli ve duyarlı akut GİS GVHH hastaları ve hazırlık kemoterapi rejimleri

Hazırlık kemoterapi rejimi	**Steroid duyarlı akut GİS GVHH (n:44)**	**Steroid dirençli akut GİS GVHH (n:26)**	**p**
Myeloablatif	19 (%73,0)	7 (%27)	0,176*
Non-myeloablatif/ RIC	25 (%56,8)	19 (%43,2)	
RIC:Yoğunluğu azaltılmış kemoterapi rejimi GİS:Gastrointestinal n:hasta sayısı GVHH:Graft versus host hastalığı *:Ki-kare testi			

4.5.10. Defibrotid proflaksisi

Akut GİS GVHH tanısı konulan 70 hastanın 33'nün (%47,1) defibrotide profilaksisi aldığı ve 37 hastanın (%52,9) profilaksi almadığı görüldü. Defibrotid proflaksisi alan hastaların % 47,0'ında steroid direnci gelişirken, defibrotid proflaksisi almayan hastaların % 27,7'sinde steroid direnci saptandı (p=0,108) (Tablo 23).

Tablo 23.Steroid dirençli ve duyarlı akut GİS GVHH hastaları ve defibrotide proflaksisi

Defibrotide profilaksisi	**Steroid Duyarlı akut GİS GVHH (n:44)**	**Steroid Dirençli akut GİS GVHH (n:26)**	**p**
Aldı	18 (%53,0)	16 (%47,0)	0,108*
Almadı	26 (%72,8)	10 (%27,7)	
GİS:Gastrointestinal GVHH:Graft versus host hastalığı *:Ki-Kare testi n:hasta sayısı			

4.5.11. İnfüze edilen ürün CD3 pozitif sayısı

Steroid dirençli ve duyarlı hastalar arasında infüze edilen üründe ortanca CD3 pozitif hücre sayısı farklı değildi (207.10^6 ($(10,2\text{-}836)10^6$) ve $220,5.10^6$ ($(70\text{-}486)10^6$) (p=0,794).

4.5.12. AKHN öncesi EASIX Skoru ve CRP skoru

4.5.12(a) EASIX skoru

Steroid dirençli ve duyarlı hastalar arasında AKHN öncesi hesaplanan EASIX skoru farklı değildi (1,2 (02-31,3) ve 1,5(0,2-22,4); p=0,724).

4.5.12(b) CRP skoru

Steroid dirençli ve duyarlı hastalar arasında ortanca CRP düzeyleri farklı değildi (20,5 mg/L (1-100) ve 12,7 mg/L (1-138); p=0,706).

Tablo 24. Steroid dirençli olan ve olmayan hastalar arasında EASIX skoru, infüze edilen CD3 hücre miktarı, CRP düzeyi

Parametre	**Steroid duyarlı akut GİS GVHH (n:44)**	**Steroid dirençli akut GİS GVHH (n:26)**	**p**
CD3 hücre sayısı	$207,5.10^6$ (10,2- 836)	$220,5.10^6$ (70- 486)	$0,794^{\#}$
EASIX skoru	1.2 (0.2- 31,3)	1.5 (0.2- 22,4)	$0,724^{\#}$
CRP düzeyi (mg/L)	20.5 (1- 100)	12,7 (1- 138)	$0,706^{\#}$

4.5.13. Nötrofil ve trombosit egraftman günü, G-CSF kullanımı süresi ve kan ürünü transfüzyonu

Steroid dirençli akut GİS GVHH kliniği gelişen hastalarda ortanca nötrofil engraftman günü +12 (9-24) gün; steroid duyarlı grupta ise 15 (10-27) idi. Nötrofil engraftmanı steroid dirençli olan hastalarda istatistiksel olarak daha erken gerçekleşmişti (p=0,007). Steroid dirençli akut GİS GVHH kliniği gelişen hastalarda ortanca trombosit engraftman günü +14 (9-99) gün; steroid duyarlı grupta ise 16 (10-42) idi. Trombosit engraftman günü steroid dirençli olan ve olmayan hastalarda istatistiksel olarak farksız bulundu. (p=0,108). Engraftmana kadar verilen eritrosit ve trombosit süspansiyonu sayısı steroid dirençli ve duyarlı akut GIS GVHH de benzerdi (6,3±5,8 ünite ve 4,1±3,0 ünite, p=0,380; 12±14,9 ünite ve 7,7±7,6 ünite, p=0,370). Steroid dirençli ve duyarlı akut GIS GVHH'li hastalar arasında engraftmana kadar kullanılan ortalama G-CSF süresi farksız bulundu (9,8±4,3 gün ve 9,0±7,7 gün, p=0,746) (Tablo 25).

Tablo 25. Nötrofil ve trombosit engrafman günleri, kan ürünü kullanımı ve proflaksi G-CSF kullanımı ile steroid dirençli akut GİS GVHH sıklığı

Parametre	**Steroid duyarlı akut GİS GVHH (n:44)**	**Steroid dirençli akut GİS GVHH (n:26)**	**p**
Nötrofil engrafman günü (ortanca)	12 (9-24)	15 (10-27)	0,007#
Trombosit engrafman günü (ortanca)	14 (9-99)	14 (0-61)	0,108#
Nötrofil engrafman gününe kadar verilen eritrosit sayısı (ortalama)	6,3 ± 5,8	4,1 ± 3,0	0,380#
Nötrofil engrafman gününe kadar verilen trombosit sayısı (ortalama)	12 ± 14,9	7,7 ± 7,6	0,370#
Nötrofil engrafman gününe kadar yapılan G-CSF gün sayısı (ortalama)	9,8 ± 4,3	9,0 ± 7,7	0,746#
G-CSF: Granülosit koloni stimülan faktör, GVHH: Graft versus host hastalığı, n:hasta sayısı, #:Mann Whitney U testi			

4.5.14. Peri-engraftman süreçte antibiyotik kullanımı

Akut GİS GVHH gelişimi ve steroid dirençli akut GİS GVHH gelişimi ile periengrafman süresince 7 günden fazla antibiyotik kullanımı arasındaki ilişki incelendiğinde; glisilsiklin ve nitroimidazol antibiyotik gruplarının kombine olarak kullandığı hastalar ile diğerleri karşılaştırıldığında akut GİS GVHH gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p=0,842).

Periengrafman süresince 7 günden fazla olarak karbapenem ve polimiksin grubu kombine antibiyotik kullanımı ile akut GİS GVHH gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,249).

Periengrafman süresince 7 günden fazla olarak 3'lü kombinasyon içeren (beta laktam-karbapenem-polimiksin-antiviral-antifungal-glikopeptid-glisiklin-nitroimidazol grubu antibiyotiklerden herhangi 3'nün kombine edilmesi) antibiyotik kullanımı ile akut GİS GVHH kliniği gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,101).

Tablo 26. Perinengrafman süresince 7 günden fazla antibiyotik kullanımı ve akut GİS GVHH gelişimi arasındaki ilişki

Antibiyotik Kombinasyonu	**Akut GİS GVHH kliniği gelişen hasta sayısı**	**Akut GİS GVHH kliniği gelişmeyen hasta sayısı**	**p**
Glisilsiklin ve nitroimidazol içeren antibiyotik kombinasyonu (n:44)	26 (%59,0)	18 (%41,0)	0,249*
Karbapenem ve polimiksin kombine (n:102)	9 (%8,8)	93 (%91,2)	0,802*
3'lü antibiyotik kombine (n:157)	40 (%25,4)	117 (%74,6)	0,101*
GİS:Gastrointestinal GVHH:Graft versus host hastalığı *:Ki-Kare testi n:hasta sayısı			

Periengrafman sürecinde 7 günde fazla antibiyotik kullanımı ile steroid dirençli akut GİS GVHH gelişimi arasındaki ilişkiye bakıldığında; steroid dirençli akut GİS GVHH gelişimi ile glisilsiklin ve nitroimidazol grubu kombine antibiyotik kullanımı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p=1,000).

Periengrafman süresince 7 günden fazla olarak karbapenem ve polimiksin grubu kombine antibiyotik kullanımı ile steroid dirençli akut GİS GVHH gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,188).

Periengrafman süresince 7 günden fazla olarak 3'lü kombinasyon içeren (beta laktam-karbapenem-polimiksin-antiviral-antifungal-glikopeptid-glisiklin-nitroimidazol grubu antibiyotiklerden herhangi 3'nün kombine edilmesi) antibiyotik kullanımı ile steroid dirençli akut GİS GVHH gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,712).

Tablo 27. Periengrafman süresince 7 günden fazla antibiyotik kullanımı ve steroid dirençli akut GİS GVHH gelişimi arasındaki ilişki

Antibiyotik Kombinasyonu	**Steroid duyarlı akut GİS GVHH kliniği gelişen hasta sayısı**	**Steroid dirençli akut GİS GVHH kliniği gelişen hasta sayısı**	**P**
Glisilsiklin ve nitroimidazol içeren antibiyotik kombinasyonu (n:44)	4 (%40,0)	6 (%60,0)	1,000*
Karbapenem ve polimiksin kombine (n:102)	12 (%46,1)	14 (%53,9)	0,188*
3'lü antibiyotik kombine (n:157)	14 (%35)	26 (%65,0)	0,712*
GİS:Gastrointestinal GVHH:Graft versus host hastalığı *:Ki-Kare testi n:hasta sayısı			

4.5.15. Akut GIS GVHH Evresi

Akut GİS GVHH ortaya çıkışında şiddetine göre yapılan derecelendirmenin steroid direnci ile ilişkisi analiz edildiğinde, evre C ve D olan hastaların takiplerinde steroid dirençli akut GİS GVHH gelişimi sıklığı evre A ve B olan hastalara göre daha yüksekti. Bu farklılık istatistiksel olarak anlamlılığa yakındı (%47,3 ve %26,5) (p=0,07) (Tablo 28).

Tablo 28. Tanı anındaki akut GİS GVHH evresi ile steroid dirençli akut GİS GVHH gelişimi sıklığı

Steroid Yanıt Durumu / **Akut GİS GVHH evre**	**Steroide duyarlı akut GİS GVHH (n:44)**	**Steroide dirençli akut GİS GVHH (n:26)**	**p**
Evre A-B	25 (%73,5)	9 (%26,5)	0,073*
Evre C-D	19 (%52,7)	17 (%47,3)	
GİS:Gastrointestinal, GVHH:Graft versus host hastalığı, *:Ki-Kare testi, n:hasta sayısı			

4.5.16. Akut GVHH Toplam Skoru

Akut GİS GVHH ortaya çıkışında GVHH toplam skoruna göre yapılan derecelendirmenin steroid direnci ile ilişkisi analiz edildiğinde, toplam skoru C ve D olan hastalarda, A ve B olan hastalara göre steroid dirençli aGIS GVHH sıklığı yüksek bulundu, ancak bu farklılık istatistiksek olarak anlamlı değildi (%61,6 ve %29,5) (p=0,117) (Tablo 29).

Tablo 29. Tanı anında akut GİS GVHH grade ve steroid yanıt durumu

Steroid yanıt Durumu / Akut GİS GVHH evre	Steroid duyarlı akut GİS GVHH (n:44)	Steroide dirençli akut GİS GVHH (n:26)	P
Grade A ve B	24 (%70,5)	10 (%29,5)	0,117*
Grade C ve D	20 (%38,4)	16 (%61,6)	
GİS:Gastrointestinal, GVHH:Graft versus host hastalığı, *:Ki-Kare testi, n:hasta sayısı			

4.5.17. Rektosigmoidoskopik Biyopside Patolojik Grade

Akut GİS GVHH tanısı alan hastaların rekto-sigmoidoskopik biyopsi örneklerinde 19'u (% 51,3) grade 1, 8'i grade 2 (% 21,6), 5'i grade 3 (% 13,5), 5'i grade 4 (% 13,5) GVHH saptandı. Tüm akut GİS GVHH hastalarından rekto-sigmoidoskopik olarak patoloji örneği alınmadığı görüldü. Patolojik grade ve klinik grade arasında yapılan Spearman'ın korelasyon analizinde anlamlı ilişki saptanmadı (r=0,178, p=0,291). Patolojik olarak grade 3-4 akut GİS GVHH saptanan hastaları ile ve grade 1-2 akut GİS GVHH saptanan hastalar arasında steroid dirençli akut GIS GVHH sıklığı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (%80 ve %29,7)(p=0,009).

Tablo 30. Patolojik grade ile steroid dirençli akut GİS GVHH gelişimi

Steroid yanıt durumu / Patolojik Grade	Steroid duyarlı akut GİS GVHH (n:44)	Steroid dirençli akut GİS GVHH (n:26)	P
Patolojik Grade 1-2	19 (%70,3)	8 (%29,7)	0,009$^{\mu}$
Patolojik Grade 3-4	2 (%20)	8 (%80)	
GİS:Gastrointestinal, GVHH:Graft versus host hastalığı, μ: Fisher's Exact Test			

4.6. Steroid Dirençli Akut GİS GVHH Tedavi, Yanıt Değerlendirme ve Tedavi İlişkili Toksisite Sonuçları

4.6.1. Steroide dirençli akut GİS GVHH tanısı olan hastaların ikinci basamak tedavileri:

12 hastaya ruksolutinib (%46,1), ortanca +121.günde (41- 304) günde; 9 hastaya mezenkimal kök hücre infüzyonu (%50,1), ortanca +63.günde (27-319), 1 hastaya daklizumab (%3,8) ile +31.günde tedavinin başladığı görüldü. 4 hasta 2 .basamak tedavi alamadan erken dönemde enfeksiyöz nedenlerle kaybedildi.

Akut GIS GVHH'ye Ruksolutinib yanıtı; 5 hastada (%46,7) tam/kısmi yanıt iken 7 hastada (%53,3) dirençli olduğu görüldü. Dirençli saptanan 2 hastaya hepatik GVHH eklendiği görüldü. Mezenkimal kök hücre tedavisi alanlar arasında 6 hastada (%66,7)tam/kısmi yanıt, 3 hastada (%33,7) dirençli hastalık saptandı. Daklizumab tedavisi verilen hastanın tedavi yanıtı ise cevapsız olarak sonuçlandı.

Özetle yanıt oranlarına bakıldığında, tedavi ajanı belirtmeksizin toplam yanıt 2. Basamak tedavi yanıtı %50 olarak hesaplandı. 2. Basamakta Ruksolutinib yanıtı %46.7 iken MKH tedavisi yanıtı %66,7 bulundu.

2.basamakta Ruksolutinib kullananımı sırasında en sık hematolojik yan etki olduğu görüldü. 12 hastanın 6'sı grade-4 hematoloji toksiste, 3'ü grade-3 hematolojik toksisite ve 1'inde grade-2 hematolojik toksisite izlenmişti. Hematolojik toksisitelere de eşlik eden, hastaneye yatışı gerektiren enfeksiyöz yan etkiler 3 hastada saptandı.

Mezenkimal kök hücre infüzyonu yapılan hastalarda nakli yapılan 4 hastada grade 3-4 hematolojik toksisite, ve 2'sinde enfeksiyöz yan etkiler izlendi.

Daklizumab alan hastada ise şiddetli enfeksiyöz klinik tablo nedeniyle intoleran kabul edilerek tedavinin kesildiği saptandı.

2.basamak tedaviler sırasında komplikasyon olarak 5 hastada gastrointestinal kanama kliniği, 2 hastada ileus kliniği, 2 hastada trombotik mikroanjiopati, 1 hastada hemafagositik sendrom, 3 hastada ayrıca fungal pnömosepsis, ürosepsis ve nekrotizan yumuşak doku enfeksiyonu kaydedildi.

4.6.2. Steroide dirençli akut GİS GVHH hastalarının 3.basamak tedavileri:

Ruksolitinib'e tam yanıt yanıt alınmayan veya yanıt kaybı olan 8 hastaya Mezenkimal kök hücre tedavisi verildi. Hastaların 5'nde tam veya kısmi yanıt sağlandığı görüldü. 3 hastada yanıt alınamadı.

Ruksolitinib dirençli ve MKH dirençli olan toplam 4 hastaya Ekstrakorporeal fotoferez tedavisi uygulandı. 3 hastada tam veya kısmi yanıt sağlanırken 1 hasta yanıtsız olarak değerlendirildi.

Daclizumab'a intoleransı olan hastada İnfliksimab'a geçiş yapıldığı ve yanıtsız olduğu kaydedildi

3.basamak tedavide ikisi mezenkimal kök hücre ve biri ekstrakorporeal fotoforez verilen hastalar olmak üzere toplamda 3 hastada grade-4 hematolojik toksisite izlendi. İnfliksimab verilen hastada ve mezenkimal kök hücre verilen hastalardan ikisinde enfeksiyöz toksisiteler nedeniyle hastanede yatışın sürdürüldüğü saptandı.

3. basamak tedavi sırasında görülen diğer komplikasyonlar: 2 hastada üst GİS kanama, 1 hastada trombotik mikroanjiopatik hemolitik anemi, 1 hastada intraabdominal sepsis ve disemine intravasküler koagülasyon kliniği ve diğer bir hastada septik şok kliniği geliştiği görüldü.

4.6.3. Steroide dirençli akut GİS GVHH hastalarının 4.basamak tedavileri:

4.basamak tedavide ise önceden daklizumab ve infliksimab tedavilerine yanıtsız olan hasta için mezenkimal kök hücre trdavisi, 3.basamakta mezenkimal kök hücre tedavisine karşı kısmi cevap alınan 2 hasta için ekstrakorporeal fotoforez, 3. basamakta ekstrakorporeal fotoforez tedavisine cevapsız olan hastaya mezenkimal kök hücre nakli ve 3. basamakta mezenkimal kök hücre tedavisine cevapsız olan hastaya da ekstrakorporeal fotoforez tedavisi verildiği kaydedildi. Özellikle bu aşamada kombinasyon tedavileri ve önceki basamağa ait etkinlik veya toksisiteler de etkili olabileceğinden yanıt ve yan etki tespiti net olarak yapılamadı.

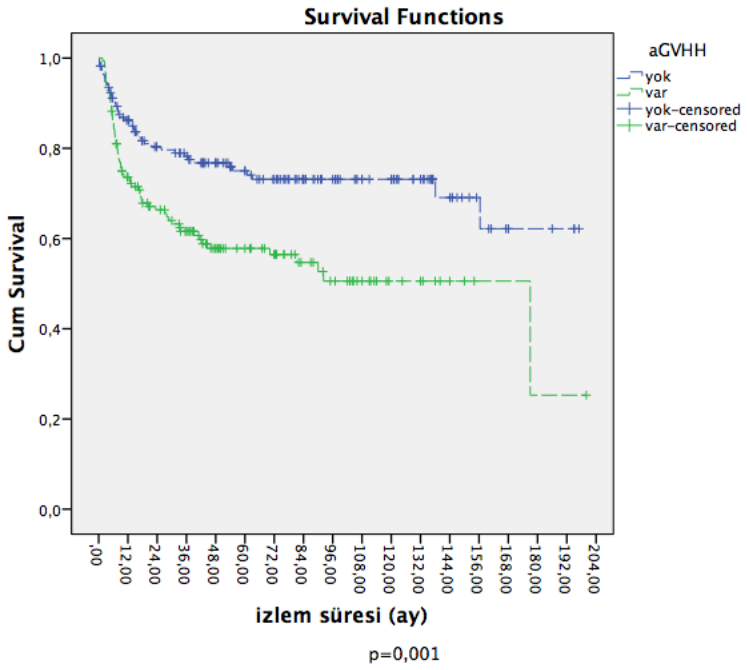
4.7. Sağ kalım Analizleri

Çalışmaya dahil edilen hastaların ortanca izlem süreleri 42,8 (0,8- 200) ay olarak hesaplandı. Akut GVHH tanısı olan hastalarda toplam sağ kalım %50,6; olmayan hastalarda %62,2 saptandı (p=0,001). Akut GIS GVHH olan hastalarla toplam sağ kalım %43,1, olmayan hastalarda ise %60,6 bulundu (p<0,0001). Steroid dirençli akut GİS GVHH olan hastalarda TSK %31,3, olmayan hastalarda %56,7 idi (p=0,006).

Tablo 31. GVHH ve sağ kalım süresi

	Var Sağ kalım (ay)	Yok Sağ kalım (ay)	P	G.A.
aGVHH	177,0	X	0,001	129,8-157,7
Steroid dirençli aGVHH	177,0	81,0	0,002	116,2-139,2
GIS aGVHH	33,4	177,0	<0,0001	116,2-139,2
Steroid dirençli GİS aGVHH	8,5	92,0	0,006	67,1-114,5

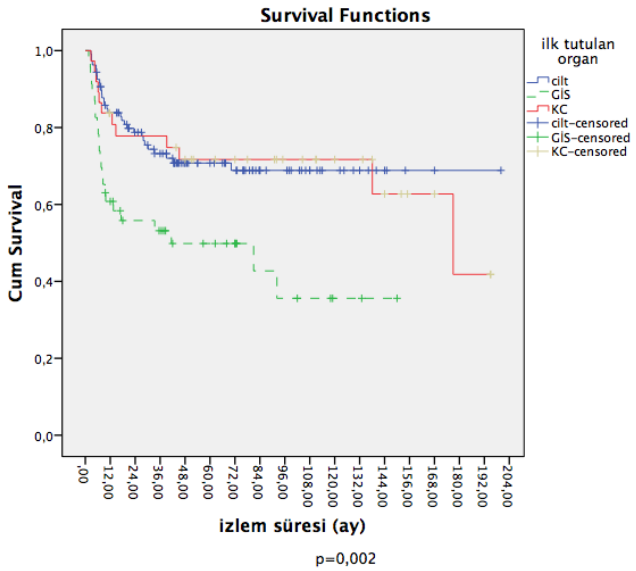
X: ortanca değere ulaşılamadı. G.A.: Güven aralığı



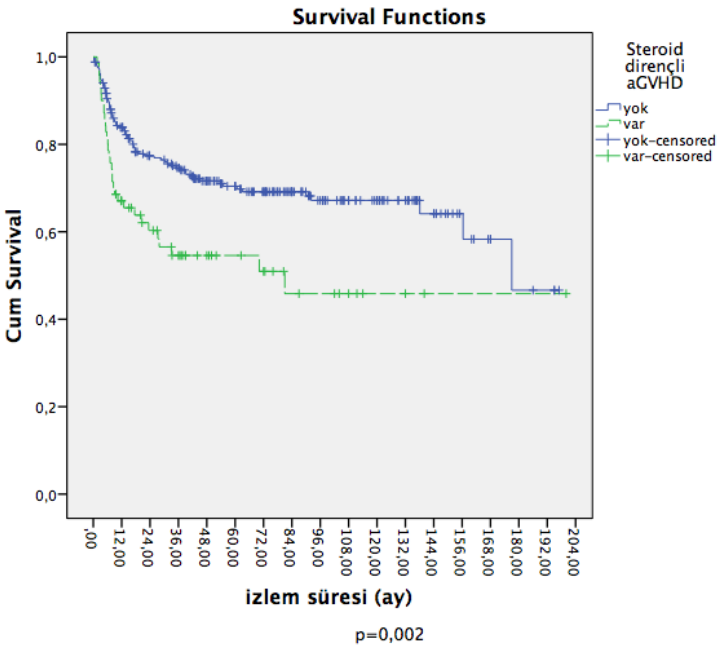
Şekil 2. aGVHH olan ve olmayan hastalarda toplam sağ kalım olasılığı

Akut GVHH tanısı alan hastalarda ilk tutulan organ gastrointestinal sistem olduğunda (%35,6), cilt (%70,8) veya karaciğer (%41,8)olanlara göre

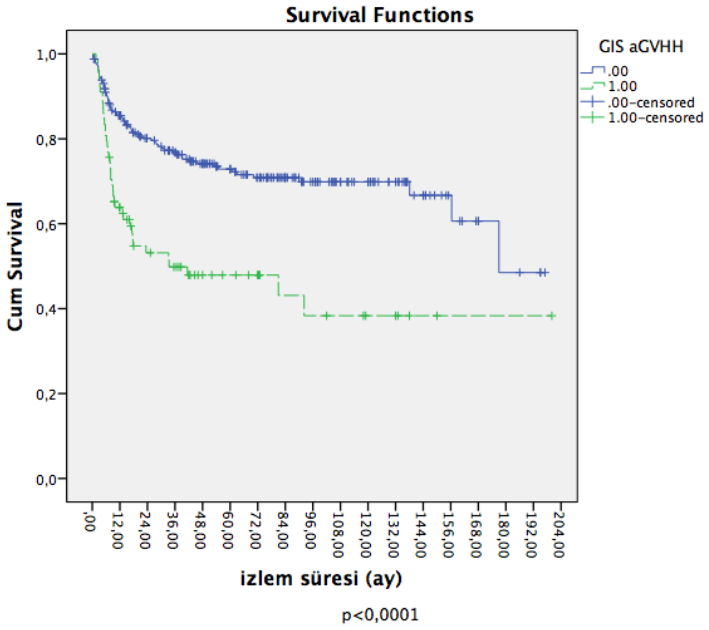
GVHH ilişkili TSK'ın daha düşük olduğu saptandı (p=0,002) (Şekil-3). İlk tutulum yeri belirtilen organlarda olmasına karşın özellikle steroide dirençli hastalarda farklı bileşenler ile çoklu organ tutulumları ile GVHH seyri izlendi.



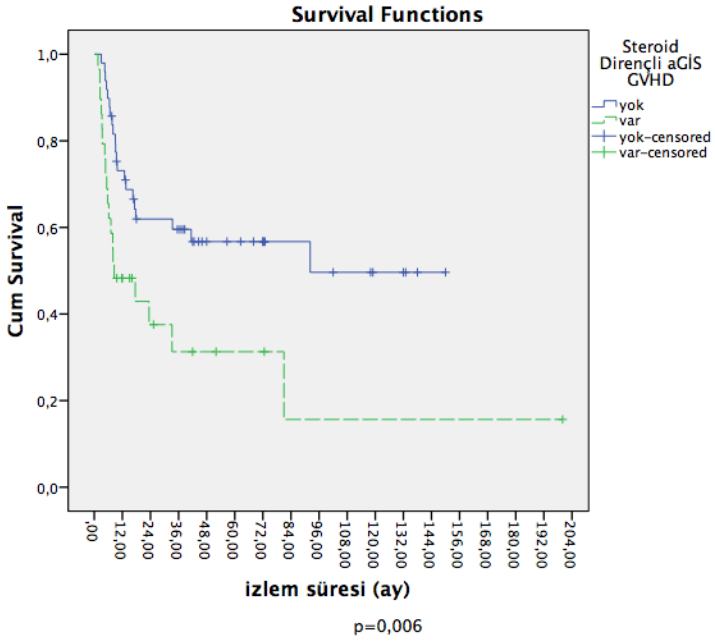
Şekil 3. Akut GVHH tanısı alan hastalarda ilk tutulan organ ve toplam sağ kalım



Şekil 4. Steroide dirençli akut GVHH olan ve olmayan hastalarda toplam sağ kalım olasılığı

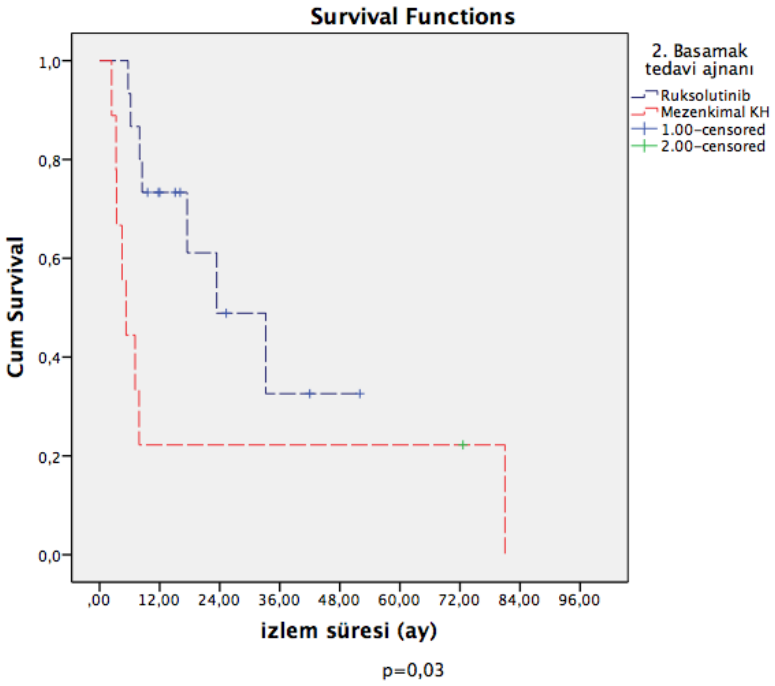


Şekil 5. Akut GİS GVHH olan ve olmayan hastalarda toplam sağ kalım olasılığı



Şekil 6. Steroid dirençli akut GİS GVHH olan ve olmayan hastalarda toplam sağ kalım

Steroide dirençli akut GİS GVHH hastalarında 2. Basamak tedavide Ruksolutinib alan hastalarda Mezenkimal kök hücre tedavisi alan hastalara göre toplam sağ kalım olasılığı daha yüksek bulundu (%48,9 vs %22,0; p:0,03) (Şekil-7).



Şekil 7. Steroide dirençli akut GIS GVHH'nda 2. basamak tedavide Ruksolitinib veya mezenkimal kök hücre tedavisi alan hastalarda sağ kalım

5. TARTIŞMA

Allojenik hematopoetik kök hücre nakli birçok benign ve malign hematolojik hastalıkta etkin tedavi seçeneği olmasına karşın başta GVHH olmak üzere ciddi morbidite ve mortalite riski olan komplikasyonlara sahiptir. Akut GVHH AKHN'nin erken komplikasyonlarındandır. Akut GVHH klasik olarak cilt, üst ve alt gastrointestinal sistem, karaciğeri tutabilir. Her üç organda tululumu için benzer fizyopatolojik mekanizmalar ileri sürülmektedir. Buna karşın özellikle ilk basamak tedavi sonrasında organ yanıtları tedavi ajanlarına göre değişebilmektedir. GIS GVHH tedavi ajanlarının uygulama yolu, aktif GVHH varlığında absorbsiyon kapasiteleri ile de sınırlanır. Sıvı ve elektrolit dengesinin sürdürebilmesi için de hastanede kalış süresini uzatır. Steroid dirençli akut GİS GVHH tedavi süreci, sayılan nedenlerle hayatı tehdit eden enfeksiyöz komplikasyonların ve multiorgan yetmezliği insidansının yüksek olması nedeni ile daha da zorlaşmaktadır [99]. GİS GVHH nedenli son organ hasarı, immün disfonksiyon ve immünsüpresyona sekonder yüksek riskli enfeksiyonlar tedavi seçeneklerini de kısıtlamakta, uzun süreli sağkalım sonuçlarına olumsuz etki etkileyebilmektedir [101].

Bu retrospektif çalışmanın amacı steroid dirençli akut GİS GVHH gelişiminde etkili olduğu düşünülen risk faktörlerini araştırmak, steroid dirençli GIS GVHH'de tedavi seçeneklerine ait etkinlik ve yan etki verilerini derlemek, steroide dirençli aGVHH ve aGIS GVHH'nin sağ kalıma etkisini ölçmekti.

5.1. Akut GVHH sıklığı

Akut GVHH nakil sonrası için önemli bir morbidite ve mortalite nedeni olmaya devam eden ve yaygın görülen bir AKHN komplikasyonudur. Akut GVHH insidansı HLA tam uyumlu allojenik kök hücre nakli sonrasında literatürde yaklaşık olarak, sıklılıla % 30 ile % 50 arasında bildirilmektedir [22]. Bazı serilerde %80 sıklık bildirenler de mevcuttur [66,138]. Minneapolis Uluslararası Kan ve İlik Nakli Araştırma Merkezi'nde yürütülen bir çalışmada 1999 ile 2005 yılları arasında yapılan HLA özdeş kardeş donörlerin dahil edildiği 3191 AKHN hastasının katıldığı kohort çalışmasında grade B-D evresine sahip akut GVHH tanılı hasta yüzdesi %39 oranında bulunmuş iken, aynı çalışmada akraba dışı donörlerin dahil edildiği 2370 AKHN hastasının katıldığı diğer kohort grubunda ise grade B-D evresine sahip akut GVHH tanılı hasta yüzdesi %59 olarak bulunduğu görülmüştür [22]. Çalışmamızda AKHN yapılan hastalara akut GVHH tanısı için Ulusal Sağlık Enstitüleri (NIH) uzlaşı ölçütleri kullanılmıştır. Bazı çalışmalarda yalnızca grade 2-4 GVHH hastaları çalışmaya alınır iken bu çalışmada tüm GVHH olguları dahil edilmiştir. Serimizde akut GVHH sıklığı %47,2 olarak saptandı. Bu sonuca akraba dışı nakiller, haploidentik nakiller de dahildi ve literatür ile uyumlu bulundu.

5.2. Steroid Dirençli Akut GVHH sıklığı

Akut GVHH tanısı konduktan sonra tedavi altında 5. günde progresyon (mevcut organ skorunda ilerleme veya yeni bir organ tutulumunun eklenmesi) veya 7. günde tedaviye cevapsızlık olması halinde steroide dirençli akut GVHH tanısı konmaktadır. Kortikosteroid tedavisi akut GVHH'de 1.basamak standart tedavi yaklaşımıdır. AKHN sonrasında tanı konulan hastaların genel olarak %50'sinde sistemik glukokortikoid tedaviye yanıt alınır ve geri kalan %50'si de steroide dirençli akut GVHH olarak diğer tedavi ajanlarına gereksinim duar [104,125]. Steroid dirençli akut GVHH'nin mortalite oranının ve tedavi maliyetlerinin yüksek ve hastaya getirdiği yaşam kalitesinin de düşük olması nedeniyle bu alanda etkin tedavi yöntemi arayışları uzun yıllardır gündemdedir [49,139].

Margaret L. MacMillan ve ark. 1990 ile 1999 yılları arasında AKHN yapılan serilerinde %40 steroid dirençli aGVHH bildirmişlerdir [104]. *Maria Teresa Van Lint ve ark.* yapmış olduğu diğer bir çalışmada ise %29 olarak bildirilmiştir [113]. Çalışmamız sonuçlarında steroide direçli aGVHH sıklığı % 45,7 olduğu görüldü. Literatürdeki hasta serilerinde steroid dirençli akut GVHH hasta oranı ile uyumlu olduğu izlendi.

Armin Rashidi ve ark. Minnesota Üniversitesi'nde 1990-2016 yılları arasında takip edilen steroid dirençli akut GVHH tanılı olan 203 hasta primer organ tutulumlarına göre sınıfladığında 70'inde (%34) sadece steroid dirençli akut cilt

GVHH, 4'ünde (%2) sadece steroid dirençli akut KC GVHH, 49'da (%24) sadece steroid dirençli akut GİS GVHH ve 80'de (%39) çoklu organ tutulumu olduğu görülmüştür. *Ke Zhao ve ark.* yapmış olduğu 2014 ile 2019 yılları arası dahil edilen çok merkezli, randomize çalışmada toplamda 198 steroid dirençli akut GVHH hastası dahil edilmiş, bu hastaların 175'inde (% 88.1) GİS GVHH, 136'sında (%68.7) cilt GVHH ve 89'unda (%44.9) KC GVHH geliştiği gözlenmiş olup çoklu organ tutulumu olan hasta sayısının verilmemiştir. Çalışmamızda ise 70 steroide dirençli akut GVHH hastaları içinde steroide dirençli cilt GVHH tanısı konulan 23 (%32,8) hasta, steroide rezistans GİS GVHH tanısı konulan 12 (%17,1) hasta ve steroide dirençli karaciğer GVHH tanısı konulan 14 (%20) hasta olduğu gözlendi. 42 (%60) hastada çoklu organ tutulumu olduğu görüldü. Akut GVHH başlangıcı ve ikinci basamak tedavi gereksinimi sırasında, organ tutulumları yönünden iç içe geçmiş çok sayıda enfeksiyon ve ilaç yan etkisi nedeniyle karmaşık tablolar ile de karar vermeyi güçleştiren faktörler mevcuttur. Bu nedenle farklı serilerde farklı organ tutulumu oranları ile bildirilmektedir.

5.3. Akut GİS GVHH ve steroid dirençli akut GİS GVHH kliniği ve görülme yüzdeleri

Tüm AKHN alıcılarında gelişen aGVHH' ler arasında, akut GİS GVHH insidansının %13-60 arasında olduğu bildirilmktedir [121, 122, 123 124]. Merkezimizde aGIS GVHH belirtisi gösreren ve cilt GVHH bulgusu olmayan hastalarda endoskopik biyopsi yapılmaktadır. aGVHH tanısında biyopsi tanıyı destekleyici ve diğer nedenleri dışlayıcı olarak kullanılmaktadır. aGVHH tanısı ve

evrelemesi temel olarak klinik bulgulara göre yapılmaktadır. Serimizde 324 hastanın 70'ne (%21) akut GİS GVHH tanısı konulduğu saptanmıştır. Literatürde yer alan akut GİS GVHH insidansı ile benzerdir.

Literatüre bakıldığında akut GVHH hastalarının %80'nine yakınında cilt GVHH ve yarısından fazlasında GİS GVHH bileşeni eşlik [154]. aGVHH tanısı sırasında GIS belirtileri yok iken bile endoskopik olarak GIS tutulumu gösterilebilir. Subklinik GİS GVHH'nin klinik önemi belirsiz iken [153], endoskopik yöntemler ile değerlendirilmesi sonucunda akut GİS GVHH insidansında da arttığı bilinmektedir [147].

Akut GİS GVHH bulantı, kusma, diare, abdominal kramp, iştahsızlık gibi çeşitli özgül olmayan belirti ve bulgular ile ortaya çıktığı için yalnız klinik prezentasyona dayalı olarak tanı konulması halinde beraberinde gecikmeler görülebilmektedir [140]. Bu durum kortikosteroid tedavisine başlamada gecikmelere ve hastalar için oldukça dramatik sonuçlara yol açabildiğinden son yıllarda bu alandaki çalışmalar daha çok akut GİS GVHH'nin erken dönemde tanınmasını sağlayacak görüntüleme yöntemleri, endoskopik incelemeler ve biyobelirteçlere yönelmiş durumdadır [141]. Akut GİS GVHH tanılı hastaların üçte birinde izole üst ya da alt GİS tutulumu gözlendiğinden tanı konulması için üst ve alt GİS endoskopisi yapılması gerekebilmektedir [142,143,144]. Diare ile başvuran hastalarda ise sadece rektosigmoidoskopik biyopsi yeterli olabileceği söylenmektedir [145]. Akut GİS GVHH tanısında en uygun endoskopik yaklaşım

belirsizliğini korumaktadır [146]. Akut GİS GVHH endoskopik değerlendirilmesinde aftöz lezyonlar, spot eritemler ve mukozal erozyonlar izlenmesine karşın, normal mukoza görünümü tutulum olasılığını ortadan kaldırmadığı için biyopsi alınması gereklidir [39,146,147].

Akut GVHH total skoru B-D arasında olan hastaların %70'de akut GİS GVHH tanısı olduğu saptanmıştır [149]. Akut GİS GVHH, AKHN ile ilişkili morbidite ve mortalitenin önde gelen nedeni ve tedavisi en zor olanıdır [150]. Gastrointestinal traktüs akut GVHH'de hasar gören primer doku sistemidir ve sonuç olarak mukozal bariyerin bütünlüğü bozulur, protein kaybettiren enteropati oluşur ve malabsorpsiyon kliniği oluşur [151]. Takibinde hipogamaglobulinemi görülebilir ve yüksek mortalite riskine ahip enfeksiyonlar sıkılıkla eşlik eder. Akut GİS GVHH, akut cilt ve karaciğer GVHH klinikleri ile eş zamanlı ya da diğer akut GVHH klinikleri takibinden de ortaya çıkabilmektedir. Ayrıca akut GVHH'de GİS tutulumunun eşlik etmesi, steroid dirençli akut GVHH gelişiminde major risk faktörlerinden biri olarak gösterilmektedir [152]. Grade C veya D akut GİS GVHH tanısı olan hastaların takibinde %73'ünde steroid dirençli akut GİS GVHH kliniği geliştiği gözlenmiş olup mevcut şiddetli kliniğe sahip olan hastaların 2 yıllık ortalama sağ kalım oranları %25'e kadar düştüğü bilinmektedir [153].

Literatürde 1.basamak tedavi sonuçlarının değerlendirildiği çalışmalarda genellikle akut GVHH tanılı hastaların yanıt oranlarının verildiği gözlenmiştir.

İzole organ tutulumu ve tedaviye yanıt oranı olarak subgrup analizlerini ile organ spesifik tedavi ve prognoz bilgilerini içeren raporlar az sayıdadır. Çalışmamızda akut GİS GVHH tanısı olan 70 hastanın 26'sında (%37,1) steroide dirençli akut GİS GVHH tanısı konulduğunu saptadık. Steroid dirençli akut GİS GVHH insidansı belirmek için endoskopik yöntemlerin ve biyobelirteçlerin de dahil edildiği çalışmalara ihtiyaç olduğunu ve literatürdeki bu boşluğun doldurulması gerektiğini düşünmekteyiz.

5.4. Steroid dirençli akut GİS GVHH gelişimine neden olabilecek risk faktörleri

5.4.1. Primer Tanı, AKHN öncesi primer hastalık aktivitesi ve tedavi basamak sayısı

Madan Jagasia ve ark. yapmış olduğu 1999-2005 yılları arasında Minneapolis Uluslararası Kan ve İlik Nakli Araştırma Merkez'inde yürütülen, HLA uyumlu kardeş donör vericisi olan 3191 hasta ve akraba dışı vericisi olan 2370 hastanın dahil edildiği çalışmada kronik miyeloid lösemi hastalarında grade B-D akut GVHH görülme oranı, yalnız akraba dışı donörü olan hastalarda olmak üzere diğer primer tanısı (AML, ALL, MDS) olan hastalardan daha yüksek oranda gözlendiği bildirilmiştir [22]. Yine aynı çalışmada AKHN sırasındaki progresif ya da refrakter hastalık durumu kardeş ve akraba dışı donör olması fark etmeksizin daha kötü sağkalım ve transplanta bağlı mortalite artışı ile ilişkilendirilmiştir.

Mahshid Mehdizadeh ve ark. yapmış olduğu 2007 ile 2017 yılları arasında AKHN yapılan hastaların dahil edildiği 199 hastayı içeren retrospektif çalışmada, hastaları primer tanıları açısından AML, ALL, Hodgkin Hastalığı, Hodgkin Dışı Lenfoma, Aplastik Anemi ve diğer tanılı hasta grupları şeklinde kategorize etmişler ve akut GVHH kliniği gelişimi açısından anlamlı farklılık saptamadıklarını rapor etmişlerdir [186]. Aynı çalışmada hastaları AKHN sırasındaki tedavi yanıtları açısından tam ve parsiyel yanıta sahip hastalar olarak kategorize ettiklerinde ise akut GVHH kliniği gelişimi açısından anlamlı farklılık saptanmadığı görülmüştür [186]. *Jason R. Westin ve ark.* myeloid ve lenfoid kökenli malignite tanılarına sahip olan hastalar arasında steroid dirençli akut GVHH gelişimi açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadığı bildirmiştir [9]. Aynı çalışmada primer hastalık remisyon durumu ve nakil öncesi kemoterapi sırası ile steroid dirençli akut GVHH gelişimi açısından da ilişki [96]. *Benzer şekilde Armin Rashidi ve ark.*nın çalışmasında da altta yatan primer tanı ile steroid dirençli akut GVHH arasında ilişki kurulamamıştır [187].

Çalışmamızda primer tanısı AML ve ALL olan hastalar arasında, steroid dirençli akut GİS GVHH sıklığı farklı değildi. AKHN yapıldığı sırada primer hastalığın remisyon durumunun da steroid dirençli akut GİS GVHH gelişimi açısından anlamlı farklılık saptanmadığı görüldü. AKHN'ne kadar verilmiş olan kemoterapi rejimi tedavi sayısı açısından 3 ve üzeri basamak kemoterapi alanlar ile 2 ve altı sayıda basamak kemoterapi alanlar olarak literatür ile benzer şekilde 2 grup halinde kategorize edildiğinde, 2 grup arasında steroid dirençli akut GİS

GVHH gelişimi açısından anlamlı farklılık saptanmadığı görüldü. Çalışmamızda bu analiz aGIS GVHH ile sınırlı olsa da literatür ile karşılaştırıldığında sonuçlar benzerdir. Fakat hastaların primer tanılarının, altta yatan hastalık remisyon durumlarının ve AKHN'ne verilmiş olan kemoterapi rejimi basamak sayılarının steroid dirençli akut GİS GVHH gelişiminde etkilerinin olup olmadığının anlaşılması için homojen olarak dağıtılmasına özen gösterilmiş hasta grupları arasında randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç duyulduğu söylenebilir.

5.4.2. Hasta ve Donör yaşı

Literatürde ileri yaş donörlerden yapılan AKHN sonrasında akut GVHH görülme riskinde artış saptandığı ile ilgili birçok yayın mevcuttur. 6978 hastaya sahip bir seride daha genç donörü olan HLA uyumsuz nakillerde şiddetli akut GVHH görülme oranında önemli azalma olduğu bildirilmiştir [131]. Aynı çalışmada HLA uyumlu nakillerde donör yaşının akut GVHH kliniği gelişiminde etkili olmadığı saptanmıştır [131]. İleri yaş donör ile akut GVHH riskinin artıyor olmasının altında yatan mekanizma ise çok çeşitli yabancı antijenlere maruz kalınması ile immun toleransın azalıyor olması ve yaş ile birlikte naif T hücreleri ile bellek T hücrelerinin artan yer değiştirmesinden kaynaklı olduğu söylenebilir [132]. *Yasuyuki Arai ve ark.* aplastik anemi tanılı hasta grubunda yapmış oldukları çalışmada ileri yaş donör ile birlikte grade 2-4 akut GVHH görülme riskinin artmış olduğunu saptamışlardır [133]. Biz kendi çalışmamızda akut GİS GVHH tanılı hasta grubunda donör yaşı 50 ve üstü olanlar ile donör yaşı 50'nin altında

olan hastaları steroid dirençli akut GİS GVHH gelişimi açısından karşılaştırdığımızda istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptamadık. Çalışmamızda yalnızca akut GIS GVHH hastaları ile analiz yaptığımızdan genel literatür bilgisini destekleyememiş olduğumuz düşünüldü.

5.4.3. Donör Cinsiyeti ve Hasta-Donör Cinsiyet Uyumu

Hasta ve donör cinsiyet uyumsuzluğu akut ve kronik GVHH kliniği gelişiminde riski artıran etken olarak karşımıza çıkmaktadır. Doğum yapmış kadın donörlerin alloimmunizasyon riskinin yüksek olması ve özellikle erkek alıcı olması durumlarında GVHH sıklığının arttığı bilinmektedir; H-Y antijeni veya Y kromozomu bağlantılı alloantijenlerin tanınması sonucunda akut GVHH görülme riskinin arttığı bilinmektedir [24,127,128]. Alıcının Y kromozomu ile kodlanmış gen ürünlerinin kadın donör sitotoksik ve yardımcı T hücreleri tarafından hedef olarak görülmesi GVHH patogenezinin altında yatan mekanizma olarak söylenebilir [130]. Bir diğer açıklama ise heteroseksüel maruziyetten sonra bazı kadınlarda insan Y kromozomu (H-Y) antikorunun üretilmeye başlaması olarak yapılmaktadır [129].

Alıcı ve donör cinsiyet uyumsuzluğunun akut GVHH tedavi yanıtına etki potansiyelinin değerlendirildiği *Daniel Weisdorf ve ark.* yapmış olduğu çalışmada; kadın donör ve erkek alıcı olan %31'lik hasta diliminde akut GVHH tedavi sonucunda istatistiksel olarak anlamlı ölçüde daha düşük tam yanıt oranı

bildirildiği görülmüştür [125]. Çalışmamızda steroid dirençli akut GİS GVHH gelişiminde alıcı ve donör cinsiyet uyum durumlarının istatistiksel olarak anlamlı etkisi görülmedi (p=0,611). Elde edilen istatistik sonuçlarının anlamsız olarak çıkması diğer risk faktörlerinin (hasta yaşı, kemoterapi hazırlık rejimi, GVHH profilaksi rejimi, HLA uyum düzeyi vb.) homojen olarak dağılmamasının neden olabildiği düşünüldü.

5.4.4. AKHN öncesi performans, EBMT risk ve HCT-CI skorları ve allojenik nakil öncesi komorbidite öyküsü

EBMT risk skoru alıcının yaşı, donör ve alıcı cinsiyet eşleşmesi, AKNH sırasındaki primer hastalık yanıt durumu, donör tipi ve tanı ile transplant arası süre değişkenlerini içeren 0 ile 7 arası puanlama yapılan, nüks riski gösterilmeye çalışılan (7 puanda en yüksek) skorlama sistemidir. *EBMT skoru ve GVHH ilişkisini araştıran çalışmalar mevcuttur. Arash Jalali ve ark.* yapmış olduğu, tek merkezli kohort çalışmasında EBMT skoru 0 ya da 1 ve 2 olanlar ile 3 ve üzerinde olanlar olmak üzere 3 gruba ayrıldığında, akut GVHH insidansı üzerinde etkisi olduğu gösterilememiştir [189]. Steroid dirençli akut GİS GVHH gelişim riski için analiz yapılmadığı görülmüştür. *Katayoun Rezvani ve ark.* yapmış olduğu çalışmada EBMT skoru 0-3, 4 ve 5-7 olmak üzere 124 hastayı 3 gruba kategorize edildikten sonra akut GVHH görülme insidansı açısından istatistiksel olaran anlamlı sonuç saptanmadığı gözlenmiştir [208]. Çalışmamızda da EBMT skoruna

göre 3 ve üzeri ve 3'ün altında olmak üzere 2 gruba ayırdıktan sonra yapılan analizde steroid dirençli akut GİS GVHH gelişimi açısından farklılık saptanmadı.

ECOG ve Karnofsky skoru AKHN yapıldığı sıradaki performans skorunu gösteren ölçütlerden biridir. Nakil yapılmasına uygunluğun değerlendirilmesine olanak sağlayan parametrelerdendir [190-197]. Performans skorlarının GVHH ile ilişkisini gösteren [196, 197] ve aksine herhangi bir ilişki bulmayan çalışmalar [25] mevcuttur. Çalışmamızda nakil öncesinde değerlendirilen ECOG ve Karnofsky skorlarının steroid dirençli akut GVHH gelişimi için risk faktörü olmadığı görüldü. aGVHH tanısı sırasında yapılan ECOG ve Karnofsky değerlendirmesinin analiz edilmesinin daha uygun olacağı düşünülmüştür. Akut GVHH ve steroid dirençli akut GVHH gelişimi ile performans skorlarının ilişkisinin açığa çıkarılması için ileri randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

Hematopoetik Kök Hücre Nakli Komorbidite İndeksi skoru ile transplant ilişkili mortalite oranı öngörülmeye çalışılır. Nakil alıcı adayı hastalar için özel olarak uyarlanmış bu skorlama sistemi transplantasyon öncesinde organ işlev bozuklukları ile transplan ilişkili mortaliteyi ilişkilendirir [29]. Bu skorlama yöntemi 2000-2006 arasında HLA tam uyumlu AKHN yapılan 2985 hastanın verileri kullanılarak hazırlanmıştır. Mevcut skorlama sistemi geniş hasta grupları kohort çalışmalarında doğrulanmıştır [196,197]. Yüksek HCT-CI skorları ile grade 3-4 akut GVHH görülme riski artar. 5 ve üzeri HCT-CI skorunda grade 3-4

akut GVHH görülme riski %24 olarak beklenir. Mevcut veriler ışığında pretransplant komorbiditeler GVHH gelişimi, şiddeti ve GVHH sonrası mortalite riskinde artış ile birliktelik gösterir. Çalışma sonuçlarımızda HCT-CI skoru 3 ve üzerinde olan hastalar ile 3'ün altında olanlar arasında steroide dirençli akut GİS GVHH sıklığı farklı bulunmadı. Literatürde yalnızca akut GIS GVHH hastalarını kapsayan bir çalışmada HCT-CI ile steroid direncini test eden bir çalışma bulunmamaktadır.

Komorbidite öyküsü ile akut GVHH kliniği gelişimi arasında pozitif korelasyon olduğu bilinmektedir. Çalışmamızda da AKHN öncesi komorbidite türünden bağımsız olarak, AKHN öncesi herhangi bir komordite öyküsü olan hastalarda akut GİS GVHH'ı daha sık saptandı.

5.4.5. AKHN öncesi gastrointestinal sistem komorbidite öyküsü

İntestinal sistem insan organizmasındaki en büyük immünolojik organ kabul edilmektedir. İntestinal epitel bariyeri ve mikrobiyom vasıtasıyla hem lokalize hem de sistemik immun yanıtın oluşturulmasında anahtar rol oynar. Buna karşın literatürde AKHN öncesinde primer gastrointestinal sisteme ait komorbiditeleri dökümante eden ve akut GİS GVHH ortaya çıkışı ile ilişkisini analiz eden bir çalışma mevcut değildir. Çalışmamızda AKHN öncesindeki GİS komorbiditesi ile akut GİS GVHH ilişkisi anlamlı bulunmamıştır. Çalışmamızda tüm GİS boyunca olan patolojilerin çalışma içine katılması bu sonuca etki etmiş

olabilir. GİS mikrobiyotasını değiştirme ve etki etme riski olan alt GİS patolojileri ile GVHH kliniği gelişiminin araştırılması daha uygun olacaktır.

5.4.6. Donör Tipi

HLA uyumsuzluğu arttıkça akut GVHH görülme riski de artmaktadır [5]. Mevcut riskin azaltılması için post-transplant siklofosfamid gibi in vivo T hücre deplesyon tedavileri özellikle HLA uyumsuz donör varlığında veya akraba dışı nakillerde GVHH proflaksisine eklenmektedir [187,188]. GVHH için yüksek risk grubunda eklenn proflasiler ile akraba ve akraba-dışı ve hatta haploidentik nakil sonuçlarında benzer GVHH riskini bildiren raporlar da mevcuttur [194]. Benzer şekilde aGVHH'nda steroid direnci ile HLA uyumu arasında ilişki saptamayan çalışmalar da mevcuttur [96]. Aksine *Margaret L.MacMillan ve ark.* 2406 hastanın dahil edildiği ve takibinde 1149'ünde grade 1-4 akut GVHH tanısı gelişen hastalarda, kardeş, akraba dışı tam uyumlu, akraba dışı kısmi uyumlu, akraba dışı uyumsuz ve umbikal kord vericisine göre sınıflandırma yapmış ve gruplar arasında steroid dirençli akut GVHH gelişme riski akraba dışı 9/10 uyumlu donörü olan hastalarda daha sık saptanmıştır [5].

Çalışmamız sonuçlarnda akut GİS GVHH tanılı hastalarda donör tipinin steroid direncine etkili olmadığı gösterilmiştir. Yüsek riskli donör varlığında merkezimizce eklenen invivo T hücre deplesyonu bu sonuçta etkili olmuş olabilir. Bu sonuç GIS GVHH'nin ön planda olduğu hastaları içeren diğer çalışmalarla da desteklenmelidir.

5.4.7. AB0 kan grubu uyumu

Bazı kohort çalışmalarında minör, major veya çift yönlü ABO kan grubu uyumsuzluklarının AKHN nakli sonrasında akut GVHH görülme riskinde artışa yol açabileceği bildirilmiştir [184, 185, 186]. *Sharat Damodar ve ark.* ise Minnesota Üniversite'sinde 1502 hasta verileri ile yapmış olduğu çalışmada AB0 kan grubu uyumu ve akut GVHH gelişimi arasında anlamlı bir ilişki bulmamıştır [191]. Çalışmamız sonuçlarında ise AB0 kan grubu uyumu ile steroid dirençli akut GİS GVHH ortaya çıkışı arasında bir ilişki gösterilememiştir. Literatürde GVHH ve ABO kan grubu uyumu ile ilgili çelişkili veriler olsa da aGIS GVHH ve steroid direncine odaklanan bir çalışma bulunmamaktadır.

5.4.8. AKHN hazırlık rejimi ve defibrotid profilaksisi kullanımı

Literatüre bakıldığında akut GVHH görülme riski miyeloablatif hazırlık rejimi alan hastalarda, yoğunluğu azaltılmış ve miyeloablatif dışı hazırlık rejimi alan hastalara göre daha fazla ve defibrotide profilaksisi alan hastalarda daha düşük oranda görülmesi beklenmektedir [189,190]. Steroide direçli olan ve olmayan aGVHH hastaları araında ise hazırlık rejimi yoğunluğu arasında ilişki gösterilememiştir [5, 96, 186].

Çalışmamız sonuçlarında ise myeloablatif hazırlık rejimi alanlar ile yoğunluğu azaltılmış ya da non-myeloablatif rejim alanlar arasında steroid

dirençli akut GİS GVHH kliniği gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu.

Defibtotid, anti-enflamatuar, anti-trombotik ve endotel koruyucu etkileri olan ve sinüzoidal obstrüksiyon sendromu profilaksisi ve tedavisinde kullanılan bir ajandır [190]. Defibrotid proflaksisi kullanımı ile akut GVHH sıklığının azaltılabileceğini gösteren az sayıda çalışma mevcuttur [189]. Bu bulgunun aksini gösteren veriler de mevcuttur [188]. Çalışmamızda ise akut GİS GVHH tanısı konulan hasta grubunda, defibrotide profilaksisi kullanımı ve steroid direnci gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadığı saptadık. Defibrotide ve aGVHH ilişkisinin açıklanması için randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç olduğu düşünülmüştür.

5.4.9. İnfüze edilen ürün CD3 pozitif sayısı

Literatürde infüze edilen CD3+ hücre miktarı ile akut GVHH kliniği gelişimi arasında çelişkili sonuçlar gözlensede genel eğilim pozitif korelasyon olduğu yönündedir.*Tomasz Czerw ve ark.* yapmış olduğu primer tanısı AML olan yoğunluğu azaltılmış kemoterapi hazırlık rejimi alan akraba dışı donöründe AKHN yapılan 203 hasta içeren çalışmada, hastalara $347*10^6$/kg üzerinde CD3 pozitif hücre infüzyonu yapılması ile grade 3-4 akut GVHH gelişimi sıklığında artış olduğu bildirilmiştir [215]. *Atefeh Rauof ve ark.* yaptığı tek merkez, retrospektif AML, ALL, MDS, HL, NHL ve AA tanılı AKHN yapılan 87 hasta yı

içeren çalışmada infüze edilen CD3+ hücre sayısı ile şiddetli akut GVHH görülmesi arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır [216]. Çalışmamızda ise steroid dirençli akut GİS GVHH kliniği gelişimi ile infüze edilen CD3+ hücre sayısı arasında ilişki olmadığı görüldü. İstatistiksel olarak anlamlı sonuç çıkmasının nedenleri olarak hastaların hazırlık ve profilaksi rejimlerinin farklı olması ve homojen olarak gruplara ayrılmış olmaması, çalışmanın geriye dönük olarak planlanmış olması söylenebilir. Steroid dirençli akut GİS GVHH kliniği gelişimi ile infüze edilen CD3+ hücre miktarı arasındaki ilişkinin anlaşılabilmesi için çok sayıda hastayı içeren kontrollü analizlere ihtiyaç vardır.

5.4.10. AKHN öncesi EASIX skoru ve CRP değeri

5.4.10(a) EASIX

Miriam Sanchez-Escamilla ve ark. tarafında yapılmış, nisan 2008 ile mayıs 2017 yılları arasında takip edilmiş, aynı GVHH profilaksi tedavisini ve kemoterapi hazırlık rejimini (RIC) alan, primer tanısı lenfoid malignite olan 152 hastanın dahil edildiği çalışmada AKHN öncesi bakılmış olan EASIX skoru ile akut GVHH kliniği gelişmesi ve steroid direnci sıklığı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur [217]. *Jacopo Mariotti ve ark.* 'nın yapmış olduğu tek merkez, haploidentik nakil yapılan 266 hastanın dahil edildiği kohort çalışmasında ise anlamlı bir ilişki olmadığı bildirilmiştir [218]. Çalışmamızda pretrans EASIX skoru ile steroid dirençli akut GİS GVHH gelişimi arasında istatistiksel olarak

anlamlı fark olmadığını gördük. Anlamlı fark saptanmamasının altında yatan nedenler olarak akut GİS GVHH tanısı konulduğu sıradaki EASIX skorunun hesaplanmaması ve güncel EASİX skoru ile hastaların değerlendirilemeyişi ve kemoterapi hazırlık ve GVHH profilaksi rejimleri ile ek komorbiditeleri açısından hastaların optimal kategorize edilmeyip aynı analize alınmaları gösterilebilir. GVHH kliniği ve steroid direncinin gelişmesini öngörmede skorlamanın işlevselliğinin artırılması için daha çok sayıda hatayı içeren, kontrollü çalışmalara ihtiyaç olduğu düşünülmektedir.

5.4.10(b) CRP

Lia Minculescu ve ark. ve *Peilin Wu ve ark. nın* yapmış olduğu çalışmalarda CRP düzeyleri karşılaştırıldığında steroid dirençli olan grupta ortalama CRP düzeyinin anlamlı olarak daha yüksek olduğu görülmüştür [219, 220]. Çalışmamızda ise steroid dirençli akut GİS GVHH gelişimi ile pretransplant CRP düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı görüldü. CRP düzeyi enfeksiyonlara, primer hastalık durumuna da bağlı olarak hızla değişkenlik gösterebildiğinden, aGVHH tanısı sırasında ölçülen değerin analiz edilmesinin daha uygun olacağı görüşündeyiz.

5.4.11. Nötrofil ve trombosit egraftman günü, G-CSF kullanımı süresi ve kan ürünü transfüzyonu

5.4.11(a) Nötrofil ve Trombosit Engrafmanı

Tuğba Bedir Demirdağ ve ark. yaptığı çalışmada ortanca nötrofil engrafman günü akut GVHH tanılı grupta, akut GVHH tanısı olmayan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha geç olduğu izlenmiştir. Trombosit engraftman gününde ise fark bulunmamıştır [211]. Çalışmamızda ise nötrofil engraftmanı erken olması ile steroid dirençli, aGVHH arasında anlamlı ilişki bulunmuştur. İmmunkompetan özelliği yüksek olan, daha erken egraftman sağlayan kök hücrelerin aGVHH riskinin de yüksek olduğu düşünülebilir. Bu çıkarımın desteklenmesi için çok sayıda çalışmaya gereksinim mevcuttur.

5.4.11.(b) G-CSF kullanım günü ve kan ürünü transfüzyonu

Post-translant proflaktik G-CSF kullanımı ile aGVHH ilişkisi tartışmalıdır [223, 224]. Çalışmamızda engrafman gününe kadar verilmiş olan eritrosit ve trombosit süspansiyon sayısı ve G-CSF kullanılan gün sayıları ile steroid dirençli akut GİS GVHH gelişmesi arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadığı görüldü. aGIS GVHH olan hastaları temel olarak konu edinen ve G-CSF ilişkisini analiz eden diğer bir çalışma bulunmamaktadır.

5.4.12. Peri-engraftman süreçte antibiyotik kullanımı

Katsuyuki Nishi ve ark. 2005 ile 2015 yılları arasında AKHN yapılmış, 241 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada en sık kullanılan 6 grup antibiyotik

alınarak (4.nesil sefalosporin, glikopeptid, piperasilin-tazobaktam, karbapenem, aminoglikozid ve kinolon grubu) AKHN nakilden 14 gün önce ve 14 gün sonraki periyotta kullanma koşulu ile değerlendirildiğinde grade 2-4 akut GVHH gelişimi açısından istatistiksel olarak anlamlı sonuç veren antibiyotik grubunun 4.nesil sefalosporinler olduğu bildirilmiştir. GİS GVHH hasta grubunda kümülatif insidansı en yüksek olan antibiyotik grubu yine 4.kuşak sefalosporinler olarak saptanmıştır [224].

Christine R. Hanks ve ark, AKHN yapılan 273 hastayı dahil ettikleri çalışmada hastaları anaerob ve anaerob dışı antibiyotik alan olmak üzere 2 ayrı gruba ayırıp karşılaştırdıklarında anaerobik antibiyotik alan grupta grade 2-4 akut GVHH gelişme riskinin daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir [225].

Çalışmamıza baktığımızda, hastaları periengraftman 7 günden fazla anaerobik antibiyotik ile glisilsiklin grubu antibiyotik ile kombine kullanan hastalarda, karbapenem ve polimiksin kombinasyonunda veya üçlü antibiyotik tedavisinde akut GİS GVHH ve steroid dirençli akut GİS GVHH gelişimi açısından anlamlı farklılık oluşturmadığı görüldü.

Literatür ile karşılaştırmalı olarak incelendiğinde farklı antibiyotik grupları farklı çalışmalarda akut GVHH kliniği gelişimi açısından tutarlı sonuçlar vermediği gözlenebilir. Gastrointestinal mikrobiyotayı bozma riskleri nedeni ile antibiyotik çalışmaları uzun zamandır popülerliğini korumaktadır. Sonuçlarımıza

bakıldığında ise hastaların antibiyotik tedavi rejimlerinin iç içe geçme olasılığı nedeni ile kıyaslamada rastlanabilinecek sorunlar, profilaksi rejimi, hazırlık rejimi, hastalık remisyon durumu gibi nakil ya da hasta-donör özelliklerinin sadeleştirilememesi nedeni ile antibiyotik ve akut GVHH ya da steroid akut GİS GVHH kliniği gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı sonuç bulamadığımızı düşünmekteyiz. Mikrobiyatanın olumsuz etkilenmesinin, primer hastalık indüksiyon tedavilerinden itibaren değerlendirmeye alınması daha uygun olacaktır.

5.4.13. Akut GVHH toplam skoru ve akut GİS GVHH evresi

Margaret L.MacMillan ve ark. Minnesota Üniversitesi'nde AKHN yapılan hastalarda

CIBMTR grade C ve D akut GVHH saptananlarda grade A ve B olanlara göre steroid dirençli akut GVHH gelişme riskinin daha yüksek olduğu bildirilmiştir [5]. Aynı çalışmada gastrointestinal GVHH tanılı hastalarda alt grup analizi yapılmış ve grade 3-4 evresine sahip akut GİS GVHH tanılı hastalarda steroid dirençli akut GİS GVHH gelişme riskinin daha yüksek olduğu da raporlanmıştır [5]. Benzer şekilde *John E. Levine ve ark.'nın çalışmasında* Minnesota evrelemesine göre tanı anında grade 3 ve 4 olarak şiddetli GVHH tanısı olan hastaların daha düşük şiddette GVHH olan hastalar ile karşılaştırıldığında tedavinin 28.gününde yanıt oranlarının daha düşük olduğu istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur [186].

GVHH evrelemesi, her bir izole organın ayrı ayrı tutulup tutulmadığını ve hangi şiddette tutulduğunu saptar ve tedaviye yanıtı da öngörmede kullanılır.

Çalışmamızda ise literatür ile benzer şekilde, tanı anında evresi C ve D olan akut GİS GVHH hastaları ile A ve B olan hastalar karşılaştırıldığında evresi C-D olan gruptaki hastaların takiplerinde steroid dirençli akut GİS GVHH kliniği gelişme riskinin daha fazla olduğu ve istatistiksel olarak anlamlılık düzeyine yakın olduğu saptandı.

5.4.14. Rektosigmoid biyopside patolojik grade

Çalışmamız sonuçlarında rektosigmoidoskopik biyopsi sonuçları ile GIS GVHH klinik şiddeti arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmediği görüldü. Buna karşın histopatolojik grade yükseldikçe steroid tedavisine direnç gelişme riskinde artış olduğu görüldü.

Sonay Kuş Öztürk ve ark. yapmış olduğu 2005 ve 2019 yılları arasında, AKHN sonrasıda yapılan, endoskopik olarak biyopsi alınmış toplamda 164 hastanın dahil edildiği ve her hastanın en azından bir patoloji raporunun 2 GİS patoloğu tarafında onaylandığı çalışmada klinik akut GİS GVHH şiddeti ile en yüksek patolojik GİS GVHH derecesi arasında anlamlı pozitif korelasyonun saptandığı bildirilmiştir [209]. Benzer sonuç *Antonio Velasco-Guardado ve ark.* ‘nın çalışmasında da mevcuttur [210]. Literatürde klinik ve patolojik bulguların

korele olmadığı endoskopik biyopsi serilerine rastlanılması da mümkündür [154,211]. Merkezler arası standardize edilmiş endoskopik biyopsi protokolünün olmayışı, işlemi uygulayan endoskopiste bağlı olabilecek olan faktörler ve hastalığın yamalı dağınık atlamalı paternde tutulum göstermesinden dolayı çalışmalar arasında çelişkili sonuçlar izlendiği düşünülmüştür. *Andreas Kreft ve ark.* yapmış olduğu 2006 ile 2019 yılları arasında, AKHN yapılmış olan 157 hastanın 749 kolonoskopik biyopsisinin incelendiği 150 hastada patolojik olarak akut GİS GVHH tanısı konulduğu çalışmada, patolojik grade sistemlerinden herhangi birinin kullanılması sonucunda histopatolojik olarak yüksek grade tanısı alan hastalarda steroid tedavisine daha az cevap verdiği saptanmıştır [212]. Literatürde çalışmamız sonuçları ile de uyugun, bu bulguyu destekleyen başka çalışmalar da mevcuttur [213,214].

5.4.15. İn Vivo T Hücre Deplesyon Tedavisi

Akraba dışı nakil, haploidentik nakil ve benign hematolojik hastalığı olan alıcılarda post transplant siklofosfamid, anti-timosit globulin gibi T hücre deplesyonu yapılan tedavi yöntemleri ile akut GVHH görülme oranı azaltılmaya çalışılmaktadır. İn vivo T hücre deplesyon tedavisi olarak yüksek doz anti-timosit globulin kullanılan Çin ekolü ve yüksek doz post-transplant siklofosfamid kullanılan Baltimoore ekolü haploidentik AKHN sonrasında uygulanılan 2 major in vivo T hücre deplesyon tedavi rejimi haline gelmiştir [134,135]. Haploidentik AKHN sonrası vaka serilerinde, Akut GVHH insidansının ve rejeksiyon riskinin

ATG veya post-Cy gibi T hücre deplesyon tedavi modaliteleri ile azaltılabildiği bilinmektedir [136, 137]. *Maria Queralt Salas ve ark.* yapmış olduğu 270 hastalık vaka serisinde ikili in vivo t hücre deplesyon (ATG ile Post-Cy) tedavisi ile akut GVHH oranında anlamlı azalma bildirmişlerdir.

Akut GİS GVHH'li hastaları dahil ettiğimiz bu analizde akraba dışı donörü olan hastalarda in vivo T hücre deplesyon tedavisi ile aGIS GVHH sıklığı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı. Literatürde çalışmamıza benzer şekilde yalnızca aGIS GVHH'nı hedef alan bir analiz bulunmamaktadır.

5.5. Steroid Dirençli Akut GİS GVHH Tedavi, Yanıt Değerlendirme ve Tedavi İlişkili Toksisite Sonuçları

AKHN sonrasında gelişen akut GVHH, önemli bir morbidite ve nüks dışı mortalitenin ana nedeni olmaya devam etmektedir [148]. Kötü gidişli prognozu olan ve bir kısım hastada birkaç ay içinde organ yetmezliği kliniği geliştirebilen steroid dirençli aGVHH hastalarında etkili tedavi yöntemleri üzerinde uzun yıllardır çalışılmaktadır. Benzer şekilde steroid dirençli akut GİS GVHH tanılı hastalarda çeşitli immunsupresif tedaviler ve hücresel tedaviler denenmiştir [56,96,106,120]. Son otuz yıl içinde destek tedavilere ek olarak yeni geliştirilen etkinlik ve güvenlik onayı almış tedavilerde çok az bir ilerleme kaydedildiği gözlenmektedir [63,159].

5.5.1. Ruksolitinib

Madan Jagasia ve ark. düzenlediği ileriye dönük, çok merkezli, açık etiketli, 71 hastanın dahil edildiği faz 2 çalışmada (REACH 1 Çalışması) takip edilen Grade B ve D steroide dirençli aGVHH tanısı olan hastalarda kortikosteroidlerle kombinasyon halinde ruksolitinibin etkinliğini değerlendirilmiştir [161]. Tedavinin 28. gününde genel yanıt oranı %54.9 olarak bulunmuş ve tam yanıtı olan 19 hasta (%26.8), çok iyi kısmi yanıtı olan 7 (%9.9) hasta ve kısmi yanıtı olan 13 (%18,3) hasta olduğu saptanmıştır. Tedavinin ilk 6 ayında GVHH progresyonu ya da ölüme kadar geçen süre bakımından incelendiğinde ise ortanca cevap günü 345 gün olarak saptanmıştır [161]. Alt grup analizlerinde ise steroid dirençli akut cilt GVHH grubunda %61,1, steroid dirençli akut üst GİS GVHH'de %45,5 ve alt GİS GVHH'de %46,0 ve karaciğer GVHH'da %26,7 yanıt oranı gözlenmiştir [161]. Aynı çalışmada ruksolitinib tedavisine ikincil olarak ortaya çıktığı düşünülen en yaygın yan etkilere bakıldığında ise anemi %64, trombositopeni %62 ve nötropeni %48 oranında görülerek en sık yan etkinin hematolojik toksisite olduğu saptanmış. Hipokalemi %49 ve periferik ödem de %45 oranında izlenmiştir.

Steroid dirençli akut GVHH'larında ruksolitinib tedavi yanıtının değerlendirildiği Faz 3, totalde 309 hastanın dahil edildiği, randomize, çift kör, açık etiketli çalışmada (REACH 2 Çalışması) 154 hasta günde iki kez 10 mg olarak ruksolitinib grubuna ve geri kalan 155 hastada ise diğer bir tedaviden (anti-timosit globulin, ekstrakorporeal fotoferez, mezenkimal kök hücre, düşük doz

metotreksat, mikofenolat mofetil, memeli rapamisin hedefi (mTOR) inhibitörü (everolimus veya sirolimus) ve etanersept veya infliximab tedavilerinden biri) sadece birisinin seçilmesi ile karşılaştırıldığında grade B ve D hastalar arasında standart bakıma karşı önemli bir üstünlüğü saptanmıştır [160]. Ruksolitinib tedavi grubu kontrol grubuna göre tedavinin 28.gününde anlamlı ölçüde daha yüksek genel yanıt oranlarına sahiptir [160]. Mevcut çalışmada steroid dirençli akut gastrointestinal GVHH'larını izole organ tutulumu olarak tedavi yanıt değerlendirilmesinde alt grup analiz yapılmadığı görülmüştür. Çalışmada ruksolitinib ilişkili yan etki profili açısından tedavinin ilk 28 günü içerisinde hematolojik toksisitenin ön plana çıktığı görülmüş. Hastaların %27'sinde grade-3 trombositopeni olmak üzere toplam %33'ünde trombositopeni, %22'si grade-3 olmak üzere toplam %30'unda anemi ve %13'ü grade-3 nötropeni olmak üzere toplam %16'sında nötropeni izlenmiştir. %44'ünde ise hospitalizasyonu gerektiren hasta sayısı belli olmaksızın enfeksiyöz toksisite izlendiği bildirilmiştir.

Ruksolitinib tedavi yanıtı ve güvenirliği 1580 hastayı içeren metaanaliz ile de desteklenmiştir [160]. Bu çalışmada Ruxolitinib tedavisi sonuçları organ tutulumuna göre bakıldığında ise, steroid dirençli akut cilt-gastrointestinal-karaciğer GVHH hastalarında kümülatif insidans olarak sırası ile % 68-%58-%50 oranlarında saptandığı görülmüştür [160]. Mevcut çalışmaların sonucunda Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından ruksolitinib tedavisi steroid rezistans akut GVHH ikinci basamak tedavisinde kullanım onayı almıştır [172].

Çalışmamızda ise ikinci basamak ruksolitinib tedavisi verilen steroid dirençli akut GİS GVHH hastalarında tam yanıt oranını %46,7 olarak saptanmıştır. Subgrup analizi ile organa özgül analiz yapılan çalışma sayısının az olduğu görülmesine rağmen, mevcut steroid dirençli akut GİS GVHH tanılı hastalarımızın ruksolitinib ile tedaviye yanıt verme oranlarının literatür ile uyumlu olduğu görülmektedir. Çalışma grubumuzda hastaların %50'sinde grade-4, %25'de grade-3, ve %8'de grade-2 hematolojik toksisite olmak üzere toplamda hastaların %83'de hematolojik toksisite görüldüğü saptandı. Hastalarımızda hastane yatışı gerektiren enfeksiyöz yan etkiler %25 hastada görüldüğü saptanmıştır.

5.5.2. Mezenkimal Kök Hücre Tedavisi

Steroid dirençli akut GİS GVHH tedavi modalitelerinden olan mezenkimal kök hücre nakli ile ilgili tedavi yanıtı ve ya etki oranlarına bakılacak olunur ise, *Martin, P.J ve ark.* yapmış olduğu Hutchinson Kanser Araştırma Merkezi'nde yapılan steroid dirençli akut GVHH tanılı toplam 244 hastanın dahil edildiği (144'ünde cilt, 179'unda gastrointestinal ve 61 hastada karaciğer tutulumu olan) çalışmada hastalar yaş, hazırlık rejimi, donör kaynağı, HLA uyumu ve ikinci basamak tedavileride olmak üzere homojen olarak dağıtılmış ve 163'ü mezenkimal kök hücre nakil tedavi grubu ve 81'i plasebo grubu olarak ayrılmıştır [93]. Tedavinin 28.günü sonunda kalıcı tam remisyona ulaşan hasta sayısı arasında anlamlı fark saptanmamıştır. 3'lü organ tutulumu olan hastalarda

ise tam ya da kısmi yanıt görülme oranı mezenkimal kök hücre grubunda daha yüksek olarak saptanmıştır [93]. İzole organ tutulumları ayrı olarak değerlendirildiğinde ise gastrointestinal ve karaciğer GVHH tanılı alt gruplarda anlamlı olarak 100 günlük tedavi sonunda tam ve kısmi yanıta ulaşan hasta sayısı daha yüksek olarak saptanmıştır. Enfeksiyöz toksisite, malignite rnüksü ve infüzyonel toksisite açısından iki grup arasında fark saptanmamıştır [93].

María del Mar Macías-Sánchez ve ark. yapmış olduğu steroid dirençli akut GVHH tanılı, 1 ve üstü basamak tedaviye ek olarak immunsupresif tedavi alma öyküsü olan olgu serisinde 28.gündeki tam ya da kısmi yanıt veren hasta oranının %58 olarak saptanmıştır. MKH infüzyonu ile enfeksiyöz yan etkilerde artış olmayıp genellikle iyi tolere edildiği görülmüştür [163].

Shahrukh Hashmi ve ark. yapmış olduğu toplamda steroid dirençli a-GVHH tanılı 336 hastayı içeren, toplam 13 tane randomize olmayan çalışmanın dahil edildiği meta-analiz çalışmasında 95 (%28,2) hastada tam yanıt olmak üzere 271 hastada genel yanıt saptandığı görülmüştür [164]. Aynı çalışmada steroid dirençli akut GİS GVHH tanılı hastalar için genel yanıt oranı %49, steroid dirençli akut karaciğer GVHH tanılı hastalar için genel yanıt oranı %28 ve steroid dirençli akut cilt GVHH tanılı hastalar için ise %49 olarak saptanmıştır [164].

İngiliz Hematoloji Standartları Komitesi rehberleri grade B-D arası aGVHH tanılı hastalar için MKH tedavisini 3.basamak tedavi olarak önerilmektedir [169]. Amerikan Transplantasyon ve Hücre Tedavisi Derneği ise

Amerika sınırları içerisinde mezenkimal kök hücre tedavisi erişilebilir bir ticari ürün olarak bulunmadığı için rehberlerinde tedavi basamağı olarak önermediği görülmektedir [166]. Avrupa Kan ve Kemik İliği Derneği rehberlerinde ise MKH tedavisi, büyük hasta gruplarındaki MKH tedavi denemelerinin genel yararı ve sonuçları arasında tutarsızlık nedeni ile standart ikinci basamak tedavi olarak önermemektedir [49, 164, 167]. MKH tedavisinin steroid dirençli akut GİS GVHH yönetiminde, merkezimizde de olduğu gibi, ikinci ya da üçüncü basamak tedavi olarak kullanıldığı görülmektedir.

Çalışmamız sonuçlarına bakacak olursak, steroid dirençli akut GİS GVHH tanılı olan 9 hastaya 2.basamak tedavide mezenkimal kök hücre infüzyonu yapıldığı görüldü ve bu hastaların 6'sında (%66,7) tam ve kısmi yanıt izlenmiş iken, 3 hastada (%33,7) yanıt alınmadığı görüldü. 3.basamak tedavide MKH tedavi yanıtı ile ilgili literatürde yayın bulunamamasının nedeni olarak Avrupa ve Amerika kılavuzlarında MKH tedavi modalitesinin basamak tedavisi olarak önerilmemesini düşünülmüş iken, kendi çalışmamızda 3.basamak tedavi yanıtına baktığımızda ise ruksolitinib dirençli olan 8 hastaya MKH uygulaması sonucunda 5 (%62,5) hastada tam ve kısmi yanıt alındığı ve 3 (% 37,5) hastada ise tedaviye yanıt alınamadığı görüldü. Çalışmamızda MKH ile ilişkili olduğu varsayılan yan etkiler değerlendirildiğinde 9 hastanın 4'ünde (%44) grade 3-4 hematolojik toksisite ve 2'sinde (%22,2) enfeksiyöz toksisite saptandığı gözlendi. Toksik yan etki görülme oranlarının literatür ile uyumsuz olmasının altta yatan nedenleri değerlendirildiğinde ise hastanın kullanmış olduğu antibiyotik ve diğer

immunsupresif tedavilerinin yan etkileri gibi ilaç ilişkili ve altta yatan maligniteye sekonder olma durumlarının iç içe geçmiş olma riski nedeni ile tedaviye ilişkin yan etki görülme durum değerlendirilmesinin homojen olarak yapılamaması gösterilebilir. MKH tedavisi steroid dirençli aGVHH'nda Ruksolitinibden sonraki basamaklarda diğer başka onaylı tedavi olmaması nedeniyle kullanımaktadır. MKH ‘nin bu alanda etkinliğinin gösterilebilmesi için prospektif çalışmalara gereksinim mevcuttur.

5.5.3. Daclizumab

Daclizumab tedavisinin steroid dirençli akut GVHH hastalarında ilk denemelerinde 1 veya 2 doz uygulama ile tedavi edildiği ve mevcut rejim ile tedavi edilen 25 hastanın olduğu vaka serisinde 7 (%25) hastanın tam remisyona girdiği gözlenmiştir [169,170]. Takibinde *D. Przepiorka ve ark.* yapmış olduğu 5 hafta boyunca haftalık olarak doz frekansının artırıldığı çalışmada ise toplamda 43 steroid dirençli akut GVHH tanılı hastanın 43.tedavi gününde yanıtlarının değerlendirilmesi sonucunda %37 hastada tam yanıt olmak üzere %51 hastada genel yanıt oranının sağlandığı görülmüştür [171]. İzole organ tutulumu olarak tedavi yanıtları değerlendirildiğinde ise steroid dirençli cilt tutulumu olanlarda yanıt oranının %54, gastrointestinal tutulum olanlarda %37 ve karaciğer tutulumu olanlarda ise %17’lik tam yanıt oranı saptanmıştır. Çalışmada tedavi sırasında 3 hastada EBV ilişkili lenfoproliferatif hastalık tespit edilmiş ve mevcut kliniğin gelişiminde risk faktörü olarak dışlanamadığı için göz önünde bulundurulması önerilmiştir [171].

Pierre Bordigoni ve ark. yapmış olduğu steroid dirençli 62 hastanın dahil edildiği çalışmanın sonuçlarına bakıldığında ise, tedavinin 30.gününde hastaların %68'de tam yanıt ve %21'de ise parsiyel yanıt saptandığı görülmüştür [86]. İzole organ tutulumlarına bakıldığında ise steroid dirençli cilt tutulumu olanlarda %72, gastrointestinal tutulumu olanlarda %73 ve karaciğer tutulumu olanlarda ise % 42 oranında tam yanıt saptandığı görülmüştür. Yan etki görülme insidansı açısından incelendiğinde ise %11 hastada enfeksiyon kliniği ve %38 hastada CMV reenfeksiyonu saptanmıştır [86]. Ümit verici tedavi sonuçlarına rağmen, yapılan diğer çalışmalarda enfeksiyöz yan etki görülme oranının yüksek (yapılan bir çalışmada %95'e kadar yükseldiği gözlenmiş) ve uzun süreli sağkalımın zayıf olduğu görülmüştür [86,172-175].

Çalışmamızda steroid dirençli akut GİS GVHH 2.basamakta daclizumab tedavisi alan hastanın enfeksiyöz komplikasyonlar nedeni ile tedavisine ara verilmek zorunda kalındığı saptanmıştır. Hasta sayımızın 1 kişi olması nedeni ile tedavi yanıt değerlendirmesi yapamamış olmamız ile beraber 2000'li yılların başında steroid dirençli akut GVHH tedavisinde umut vaat eden daclizumab monoklonal antikor tedavisinin yüksek enfeksiyon riski nedeni ile dikkatli kullanılması öneriler arasındadır.

5.5.4. İnfliksimab

İnfliksimab tedavisi verilen steroid dirençli akut GVHH tanılı hastalarda kullanılan tümör nekrozis faktör-alfa antagonisti olan monoklonal antikordur. 2000'lerin başından itibaren sterid dirençli aGVHH tedavisinde kullanılmaktadır. Literatürde tedavi yanıtları ile ilgili olarak çelişkili sonuçlara rastlanılmaktadır [176, *Fevzi F. Yalniz ve ark.* yapmış olduğu]. Çalışmamızda steroid dirençli akut GİS GVHH tanılı hasta grubunda infliksimab monoklonal antikoru verilen hasta sayısı yalnızca 1 idi. Bu nedenle tedavi yanıt değerlendirilmesi yapılamadı. GVHH gelişiminde T hücre aktivasyon ve proliferasyonundan sorumlu iki sitokin olan TNF-alfa ve İL-2'nin ikili blokajının steroid dirençli akut GVHH tedavisinde etkinliği bazı çalışmalarda gösterilmiştir [177-178].

5.5.5. Ekstrakorporeal Fotoforez

ECP tedavisinin in vivo ve in vitro çalışmalarda immunomodülasyon etkisi gösterilmiş olup ve son 20 yıldır steroid dirençli akut GVHH tedavisinde kullanılmaktadır [180]. *AH Hautmann ve ark.* 30 akut GVHH olan hastaya, haftada 2 ya da 3 ardışık gün olacak şekilde ECP seansı uygulaması sonrasında 4 haftanın sonunda tedavi yanıtlarını değerlendirimiştir. Buna göre %13 hastada tam ve %27 hastada ise kısmi yanıt olmak üzere genel tedavi yanıtı %40 olarak saptanmıştır. Hastaların %20'sinde ise progresyon saptanmıştır. 6 ay sonrasında ise %43 hasta tam ve kısmi yanıtı sürdürmektedir. Aynı çalışmada, izole organ

tutulumlarının ECP tedavilerine yanıtların oragana özgü değerlendirildiğinde anlamlı farklılık saptanmamasına karşın cilt tutulumu olanların, gastrointestinal tutulumu olanlara göre daha iyi verdiği bildirilmiştir. ECP ilişkili enfeksiyöz yan etkiler ise kateter enfeksiyonu ile sınırlıdır. İmmunosupresif etki söz konusu değildir.

Iman Abu-Dalle ve ark. yapmış olduğu meta-analizde yanıt değerlendirme sonuçlarında steroid dirençli cilt GVHH hastalarında genel yanıt oranının %84, 45 gastrointestinal tutulumu olan hastada %65 ve 38 karaciğer tutulumu olan hastada %55 olarak raporlanmıştır [64]. Aynı meta-analizde ECP güvenlik profili açısından çok sınırlı toksisite riski olan güvenli bir tedavi modalitesi olarak değerlendirilmiştir. Analiz sonucunda non-farmakolojik, etkili bir tedavi yaklaşımı olması ve düşük enfeksiyon ve yan etki riski nedeni ile ECP'nin diğer immunsupresif tedaviler ile birlikte kullanımı önerilmektedir [64].

Çalışmamızda ECP tedavisinin 3.basamak tedavi olarak Ruksolitinib ve MKH dirençli akut GİS GVHH ile izlenen toplam 4 hastada uygulandığı ve bu hastaların 3'ünde (%75) tam veya kısmi yanıt izlenir iken 1 hastanın da (%25) yanıtsız olduğu saptandı. İstatistiksel olarak 4 hasta üzerinden yanıt değerlendirilmesi yapılamamıştır ve çalışmanın kısıtlılıkları içerisinde değerlendirilmiştir. Literatürde aGVHH tedavisinde ECP tedavisi ile ilgili optimal bir görüş birliği ve hangi basamakta hangi ajanla kombine edilmesi ile ilgili

standart bir öneri olmasa da Amerikan Aferez Derneği tarafından steroid dirençli aGVHH'nda kategori II ve grade 1b kapsamında önerilmektedir [226].

5.6. Sağkalım

Akut GVHH geliştirilmekte olan immunsupresif tedavilere karşın, allojenik kök hücre nakli sonrasında en önemli morbidite ve mortalite nedeni olmaya devam etmektedir. Özellikle grade grade C ve D olan aGVHH olan hastalarda mortalite riskinin daha yüksek olduğu bilinmektedir [5]. *O. Ringden ve ark.* yapmış olduğu meta-analiz çalışmasında grade C-D olan AKHN hastalarında nüks dışı mortalite 5 yılın sonunda %32.4 ve toplam sağkalım oranı %51,4 hesaplanmıştır [181]. Akut GVHH tanısnı takip eden ilk 1 yıl içinde sağ kalım olasılığı %53 olarak raporlanmıştır [104].

Madan Jagasia ve ark. yapmış olduğu HLA uyumlu kardeş donör vericisi olan 3191 hastada genel sağ kalım oranı 1. 3. ve 5. yıllar için sırası ile %64-%51 ve %46 olarak saptanmıştır [22]. Akraba dışı vericisi olan 2370 hastada ise genel sağ kalım oranı 1. 3. ve 5. yıllar için sırası ile %51-%38 ve %33 olarak bulunmuştur. Çalışmamızda ise akut GVHH tanısı konulan hastalarda toplam sağ kalım olasılığı %50,6; akut GVHH tanısı olmayan grupta ise %62,2 saptanmıştır. Akut GVHH'nın toplam sağ kalıma olumsuz etkisi literatür verisi ile uyumludur.

Akut alt gastrointestinal GVHH'de tedavi yönetimi zordur ve GVHH ilişkili mortalite yüksektir [182]. *Cristina Castilla-Llorente ve ark.* tarafından

AKHN hastalarında yapılan çalışmada, 1462 hasta içinde evre 3 ve 4 GİS GVHH kliniği gelişen 116 hastanın 2 yıllık izlemi sırasında toplam sağ kalım olasılığı %25 hesaplanmıştır [153]. Benzer şekilde *Nosha Farhadfar ve ark.* nın çalışmasında da akut GVHH tanılı hastaların mortalite oranı %20, alt GİS akut GVHH tanısı konulan hastalarda ise %44 bildirilmiştir. Alt GİS akut GVHH mortalite hızını anlamlı olarak artırmaktadır [183].

Çalışmamızda akut GIS GVHH olan hastalarda toplam sağ kalım %43,1 olarak, akut GIS GVHH tanısı olmayan hastalardaki sağ kalım ise %60,6 olarak bulunmuştur, bu fark literatür ile benzer şekilde istatistiksel olarak da anlamlı bulunmuştur.

Cristina Castilla-Llorente ve ark. yapmış olduğu çalışmada 1462 hasta ve takibinde stage 3 ve 4 GİS GVHH kliniği gelişen 116 hastanın retrospektif analizinde steroid dirençli akut GİS GVHH kliniği olmasının mortalite riskini 2.9 kat artırdığı saptanmıştır [153]. *Jason R. Westin ve ark.* nın çalışmasında grade B ve D akut GVHH gelişen 198 hastanın dahil edilmiş ve 2 yıllık genel sağ kalım steroid duyarlı olan hasta grubunda % 36 iken steroid dirençli grupta %17 bulunmuştur [96].

Çalışmamızda ise steroid dirençli akut GİS GVHH grubunda genel sağ kalım olasılığı %31,3 ve steroide duyarlı grupta ise %56,7 saptanmış ve bu farklılık anlamlı bulunmuştur. Leteratürle benzer şekilde çalışmamıza ait hasta

serisinde de steroide dirençli aGVHH AKHN sonrası sağ kalımı kısıtlayan önemli bir komplikasyon olmuştur.

Alienor Xhaard ve ark. yapmış olduğu 93 steroid dirençli akut GVHH olan hastayı dahil edildiği ve 2.basamak tedavide MMF, inolimomab ve etanercept tedavi modalitelerinin karşılaştırıldığı çalışmada genel sağ kalım analizinde karaciğer tutulumunun cilt ve gastrointestinal tutulumlara kıyas ile mortalite riskini artırdığı görülmüştür [120]. Çalışmamızda tanı anında ilk organ tutulumuna göre toplam sağ kalım olasılıklarını karşılaştırdığımızda ise gastrointestinal sistem tutulumunda %35,6; karaciğer tutulumunda %41,8 ve cilt tutulumunda %70,8 bulunmuştur. Ancak ilk tutulan organın hangisi olduğu asemtomatik hastaların da varlığı nedeniyle her hastada kesin olarak belirlenememektedir. Akut GVHH'nda karaciğer tutulumu da aGIS tutulumunda olduğu gibi grade 1 olsa bile var olması durumunda toplam aGVHH skorlamasında direkt olarak evre B'ye geçişi sağlamaktadır. aGIS GVHH tedavisinde zorluk hastanede yatışı zorunlu kılması, şiddetli sıvı-elektrolit inbalansı, derin hipogammaglobulinemi ve absorbsiyon kapasitesinde azalma nedeni ile tedavi ajanlarında kısıtlanmalardan kaynaklanmaktadır.

Steroid dirençli akut GVHH tanılı hastalarda 2.basamak tedavide ruksolitinib ve mezenkimal kök hücre tedavi yanıtlarını karşılaştıracak olur isek, *Robert Zeiser ve ark* yürüttüğü randomize ve çift kör çalışmada ruksolitinib grubunda hastalıksız sağ kalım 5 ay ve mezenkimal kök hücre tedavisinide içeren

9 farklı tedavi modalitesinin uygulandığı grupta 1 ay olarak bulunmuş ve istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde ruksolitinib grubunda daha yüksek olduğu görülmüştür [160]. Bu çalışma ruksolitinib ile 9 tedavi modalitesinin her birinin ayrı olarak karşılaştırılması için tasarlanmasa da MKH tedavisi alan gruptaki genel tedavi yanıtı %60 iken ruksolitinib grubunda ise %62 olarak sonuçlandığı görülmüş benzer oranların izlendiği saptanmıştır [184].

Makoto Murata ve ark. yapmış oldukları derleme çalışmasında, ruksolitinib tedavisi alan hastaların prospektif olarak değerlendirildiği yukarıda bahsi edilen çalışmada tedavi sonucunda 1 yılın sonunda relaps dışı mortalite oranının ruksolitinib grubunda %43 ve steroid dirençli akut GVHH tanılı 381 hastanın dahil edildiği ve retrospektif olarak incelendiği diğer bir ayrı çalışmada ise mezenkimal kök hücre tedavisi alan hasta grubunda 1 yılın sonundaki relaps dışı mortalite oranının %59 olarak saptanadığı görülmüştür [160,175,176]. Çalışmamızda ise steroide dirençli akut GİS GVHH hastalarında 2. Basamak tedavide Ruksolutinib verilen hastalarda Mezenkimal kök hücre tedavisi alanlara göre toplam sağ kalım olasılığının istatistiksel olarak daha yüksek bulunduğu saptanmıştır. Ruksolitinib ve mezenkimal kök hücre tedavilerinin randomize kontrollü olarak değerlendirildiği ve primer sonlanım noktası olarak relaps dışı mortalite oranı ve genel sağ kalımın alındığı çalışmalara gereksinim olduğu düşünülmüştür.

6. SONUÇ

AKHN yapılan 324 hastanın 153'ne (%47,2) akut GVHH tanısı kondu ve bu hastaların 111'ü (%72,5) klasik akut başlangıçlı ve geri kalan 42'si (%27,5) geç başlangıçlı akut GVHH olarak tanımlandı. aGVHH tanısı anında 46 (%30,0) hastada akut gastrointestinal sistem GVHH, 74 hastada (%48,3) akut cilt GVHH, 21 hastada (%13,7) akut karaciğer GVHH ile başvurmuştu. 12 (%7,8) hastada ise iki ya da üç organ tutulumu olan aGVHH saptandı.

Akut GVHH tanısı konan 153 hastanın 33'ü (%21,5) tam doz immusupresif tedavi altında, 110'u (%71,8) immunsupresif tedavide doz azaltımı sırasında, 9'u (%5,8) dönor lenfosit infuzyonu sonrasında ve 1 (%0,65) hastada da kemoterapi verilmesi sonrasında akut GVHH tanısı aldığı görüldü.

aGVHH hastaları arasında, steroide dirençli akut GVHH 70 hastada (% 45,7) saptandı. Bu hastalar arasında 12 hastada GIS tutulumu bileşeni mevcuttu. Diğer bir organda aGVHH olan ve takibinde akut GİS GVHH eklenen hastalara bakıldığında, akut cilt GVHH olan hastaların 27'ne, akut karaciğer GVHH olan hastaların 5'ne takibinde akut GİS GVHH eklenmiş olduğu görüldü.

Steroide dirençli aGVHH olan hastalarda tanı anında GIS tutulumu olan hasta sayısı daha sıktı (%82,9 ve %17,1) (p=0,041).

Akut GIS GVHH'li hastaların 15'i terapötik dozda immunsupresif tedavi altında iken ve ilk tutulumun alt GIS olduğu, 22'si immunsupresif tedavinin

azaltılması ya da kesilmesini takiben, 32'si diğer bir akut GVHH türünü takiben, 8'i dönor lenfosit infüzyonu sonrasında, ve 1 hastanın da kemoterapi verilmesi sonrasında akut GİS GVHH kliniği geliştirdiği görüldü. Akut GIS GVHH ortaya çıkışı ve steroid yanıtı karşılaştırıldığında diğer bir organ tutulumlu aGVHH'yi takiben ve DLI ilişkili GVHH olan hastalarda steroid direncinin daha sık görüldüğü saptandı (p=0,027). DLI sonrasında gelişen akut GİS GVHH tanısı konulan hastalar analiz dışında bırakıldığında tanı anı ve takipte toplam akut GİS GVHH tanısı konan 70 (%21,6) hasta mevcuttu. 70 hastanın 26'sında (%37,1) steroide direnç saptandı.

Steroide duyarlı veya dirençli akut GIS GVHH olan hastalar arasında ECOG ve Kafsky performans skoru, EBMT skoru, HCT-CI skoru farklı değildi.

Komorbidite öyküsü olan hastalardda GİS GVHH gelişimi göre daha sık bulundu (p=0,006).

Tanı anında evresi C ve D olan akut GİS GVHH hastalarında, A ve B olan hastalar karşılaştırıldığında steroid dirençli akut GİS GVHH gelişme riski daha yüksek bulundu (p=0,07).

Steroid dirençli akut GİS GVHH gelişimi riski histopatolojik grade 3 ve 4 olan hastalarda ile 1 ve 2 olan hastalara daha yüksekti (p=0,009).

Steroid dirençli aGIS GVHH olan hastalarda nötrofil engraftmanının istatistiksel olarak daha erken gerçekleştiği görüldü (p=0,007).

Steroide dirençli akut GİS GVHH 2. basamak tedavi yanıtı %50 olarak hesaplandı. 2. basamakta Ruksolutinib yanıt %46.7 iken MKH tedavisi yanıtı %66,7 bulundu.

Akut GVHH tanısı konulan hastalarda sağ kalım olasılığı %50,6; akut GVHH tanısı olmayan grupta ise %62,2 bulundu (p=0,001).

Akut GIS GVHH olan hastalarda toplam sağ kalım %43,1; akut GIS GVHH tanısı olmayan hastalarda ise %60,6 hesaplandı (p<0,0001).

Steroid dirençli akut GİS GVHH grubunda genel sağ kalım olasılığı %31,3 ve duyarlı olan grupta ise %56,7 saptandı (p=0,006).

Tanı alınan ilk organ tutulumlarına göre toplam sağ kalım olasılığı gastrointestinal sistem tutulumunda %35,6, karaciğer tutulumunda %41,8 ve cilt tutulumunda %70,8 hesaplandı (p=0,002).

Steroide dirençli akut GİS GVHH hastalarında 2. Basamak tedavide Ruksolutinib alan hastalarda Mezenkimal kök hücre tedavisi alan hastalara göre toplam sağ kalım olasılığı daha yüksek bulundu (%48,9 vs %22,0; p:0,03).

7.ÖZET

Talay Kaan, Allojenik kök hücre nakil hastalarında steroide yanıtsız gastrointestinal graft versus host hastalığı için risk faktörlerinin belirlenmesi ve tedavi seçeneklerinin değerlendirilmesi, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Uzmanlık Tezi, Ankara, 2023.

Çalışmamızda steroide dirençli akut gastrointestinal GVHH gelişiminde etkili olan risk faktörlerinin saptanması ve bu vakalarda 2.basamak ve 3.basamak tedavi seçimleri ve sonuçlarının retrospektif olarak analiz edilmesi amaçlanmıştır. Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı Kök Hücre Nakil Ünitesi'nde Şubat 2006 ile Haziran 2022 tarihleri arasında allojenik kök hücre nakli yapılan 327 erişkin hasta geriye dönük ve ardışık olarak çalışmaya alınmıştır. aGVHH sıklığı %47,2; steroid direnç sıklığı %45,7 saptandı. Steroide dirençli hastalar arasında aGIS GVHH daha sıktı. Herhangibir komorbidite öyküsü olan (p:0,006), aGVHH evresi C veya D olan (p:0,07), rektosigmoid biyopside histopatolojik olarak grade 3 ve 4 GVHH bulgusu olan hastalarda steroid dirençli aGVHH sıklığı (0,009) daha yüksekti. Steroid dirençli aGIS GVHH 2. Basamak tedavide Ruksolutinib ile tıoplam yanıt % 46,7 iken, MKH ile %66,7 saptandı. Buna karşın 2. basamakta Ruksolutinib ile tedavi edilen hastalarda MKH ile tedavi edilenlere göre TSK olasılığı daha yüksekti (p:0,03). aGVHH, aGIS GVHH, steroide dirençli aGVHH ve steroide dirençli aGIS GVHH'nın TSK olasılığına olumsuz etkisi olduğu gösterildi. Akut GVHH,

özellikle de steroide dirençli olduğunda allojenik kök hücre nakli prognozunu olumsuz etkilemektedir. Akut GVHH organ tutulumları arasında gastrointestinal sistem tutulumu tedavi için hastanede yatış gerektirmesi, sıvı-elektrolit kaybı, şiddetli hipogamaglobulinemi ile enfeksiyöz komplikasyanlarda artış ve absorbsiyon kapasitesinde azalma nedeni ile tedavi şeçeneklerinde kısıtlanma nedeni ile farklılık göstermektedir. Bu farklılıklar toplam sağ kalımda olumsuz etkiler ile sonuçlanabilmektedir. Steroide dirençli aGIS GVHH için risk faktörlerinin belirlenmesi, GIS tutulumunda tedavi ajanlarının etkinliğinin bilinmesi, önlemlerin alınması ile prognozun düzeltilmesini sağlayabilir.

Anahtar kelimeler: Allojenik hematopoetik kök hücre nakli, graft versusu host hastalığı, akut gastrointestinal sistem GVHH, steroid direnci

8.ABSTRACT

Talay Kaan, Identification of risk factors for steroid-refractory gastrointestinal graft versus host disease in allogeneic stem cell transplant patients and evaluation of treatment options, Gazi University Faculty of Medicine, thesis on internal medicine, Ankara,2023

In our study, we aimed to determine the risk factors that are effective in the development of steroid-resistant acute gastrointestinal GVHD and to retrospectively analyze the second-line and third-line treatment choices and outcomes in these cases. A total of 327 adult patients who underwent allogeneic stem cell transplantation between February 2006 and June 2022 in the Stem Cell Transplant Unit of the Department of Hematology, Gazi University Faculty of Medicine were included in this retrospective and consecutive study. The prevalence of aGVHD was 47.2% and steroid resistance was 45.7%. aGIS GVHD was more common among steroid-resistant patients. The frequency of steroid-resistant aGVHD was higher in patients with a history of comorbidities (p:0,006), aGVHD stage C or D (p:0,07), and histopathologic grade 3 and 4 GVHD findings on rectosigmoid biopsy (p:0,009). In steroid-resistant aGIS GVHD 2nd-line treatment, the overall response rate was 46.7% with Ruxolutinib and 66.7% with MKH. In contrast, patients treated with Ruxolutinib in 2nd line were more likely to have OS than those treated with MKH (p:0,03). aGVHD, aGIS GVHD, steroid-resistant aGVHD and steroid-resistant aGIS GVHD were shown to have a

negative impact on the likelihood of OS. Acute GVHD, especially when steroid-resistant, adversely affects the prognosis of allogeneic stem cell transplantation. Among the organ involvement of acute GVHD, gastrointestinal tract involvement differs because of the need for hospitalization for treatment, fluid-electrolyte loss, severe hypogammaglobulinemia, increase in infectious complications and decreased absorption capacity due limitation in treatment options due to. These differences may result in adverse effects on overall survival. Identifying risk factors for steroid-resistant aGIS GVHD, knowing the efficacy of therapeutic agents in GIS involvement may improve the prognosis by taking precautions.

Key words: Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, graft versusu host disease, acute gastrointestinal GVHD, steroid resistance

9.KAYNAKÇA

1. Kanate AS, Majhail NS, Savani BN, et al. Indications for hematopoietic cell transplantation and immune effector cell therapy: guidelines from the American society for transplantation and cellular therapy. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2020;26(7):1247–1256. doi: 10.1016/j.bbmt.2020.03.002

2 . D'Souza A, Fretham C. Current uses and outcomes of hematopoietic cell transplantation (HCT): CIBMTR summary slides. 2018. Available from: https://www.cibmtr.org. Accessed January20, 2020. [Ref list]

3. Przepiorka D, Weisdorf D, Martin P, et al. 1994 consensus conference on acute GVHH grading. *Bone Marrow Transplant*. 1995;15(6):825–828. [PubMed] [Google Scholar] [Ref list]

4. Martin PJ, Rizzo JD, Wingard JR, et al. First and second-line systemic treatment of acute graft-versus-host disease: recommendations of the American society of blood and marrow transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2012;18(8):1150–1163. doi: 10.1016/j.bbmt.2012.04.005 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar] [Ref list]

5. MacMillan ML, Robin M, Harris AC, et al. A refined risk score for acute graft-versus-host disease that predicts response to initial therapy, survival, and transplant-related mortality. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2015;21(4):761–767. doi: 10.1016/j.bbmt.2015.01.001 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar] [Ref list]

6. Zakrzewski, W., Dobrzyński, M., Szymonowicz, M. *et al*. Stem cells: past, present, and future. *Stem Cell Res Ther* **10**, 68 (2019). https://doi.org/10.1186/s13287-019-1165-5 ,Published26 February 2019,DOIhttps://doi.org/10.1186/s13287-019-1165-5

7. Tuch BE. Stem cells--a clinical update. Aust Fam Physician. 2006;35(9):719-21

8. Katalin Balassa,Robert Danby Vanderson Rocha Haematopoietic stem cell transplants: principles and indications ,British Journal of Hospital MedicineVol. 80, No. 1Review Published Online:28 Dec 2018https://doi.org/10.12968/hmed.2019.80.1.33

9. Sureda A, Bader P, Cesaro S 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 Aug. 50(8): 1037–1056. https://doi.org/10.1038/bmt.2015.6 Crossref, Medline, Google Scholar,

10. Khaddour K, Hana CK, Mewawalla P. Hematopoietic Stem Cell Transplantation. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing Copyright © 2022, StatPearls Publishing LLC.; 2022

11. Miller JP, Perry EH, Price TH et al.. Recovery and safety profiles of marrow and PBSC donors: experience of the National Marrow Donor Program. **Biol Blood Marrow Transplant**. 2008 Sep. 14(Suppl 9): 29–36. https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2008.05.018 Crossref, Medline, Google Scholar

12.Dominietto A, Lamparelli T, Raiola AM, Van Lint MT, Gualandi F, Berisso G, et al. Transplant-related mortality and long-term graft function are significantly influenced by cell dose in patients undergoing allogeneic marrow transplantation. Blood. 2002;100(12):3930-4.

13. Mohty M, Hübel K, Kröger N et al.. Autologous haematopoietic stem cell mobilisation in multiple myeloma and lymphoma patients: a position statement from the European Group for Blood and Marrow Transplantation. **Bone Marrow Transplant**. 2014 Jul. 49(7): 865–872. https://doi.org/10.1038/bmt.2014.39 Crossref, Medline, Google Scholar

14.Bradley MB, Cairo MS. Cord blood immunology and stem cell transplantation. *Hum Immunol.* 2005;66:431–446. [PubMed] [Google Scholar] [Ref list]

15. Wang JC, Doedens M, Dick JE. Primitive human hematopoietic cells are enriched in cord blood compared with adult bone marrow or mobilized peripheral blood as measured by the quantitative in vivo SCID-repopulating cell assay. *Blood.* 1997;89:3919–3924. [PubMed] [Google Scholar] [Ref list]

16. Goldman L. SIA. Goldman-cecil medicine, 26th edition2020.

17. Horowitz MM, Gale RP, Sondel PM et al.. Graft-versus-leukemia reactions after bone marrow transplantation. **Blood**. 1990 Feb 1. 75(3): 555–562 Crossref, Medline, Google Scholar

18. Bacigalupo A, Ballen K, Rizzo D et al.. Defining the intensity of conditioning regimens: working definitions. **Biol Blood Marrow Transplant**. 2009 Dec. 15(12): 1628–1633. https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2009.07.004 Crossref, Medline, Google Scholar

19. Scott BL, Pasquini MC, Logan BR et al.. Myeloablative Versus Reduced-Intensity Hematopoietic Cell Transplantation for Acute Myeloid Leukemia and Myelodysplastic Syndromes. J Clin Oncol. 2017 Apr 10. 35(11): 1154–1161. https://doi.org/10.1200/JCO.2016.70.7091 Crossref, Medline, Google Scholar

20. Savani BN, Griffith ML, Jagasia S, Lee SJ. How I treat late effects in adults after allogeneic stem cell transplantation. **Blood**. 2011 Mar 17. 117(11): 3002–3009. https://doi.org/10.1182/blood-2010-10-263095 Crossref, Medline, Google Scholar

21. Filipovich AH, Weisdorf D, Pavletic S, et al. National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: I. Diagnosis and staging working group report. Biol Blood Marrow Transplant 2005; 11:945.

22. Jagasia M, Arora M, Flowers ME, et al. Risk factors for acute GVHH and survival after hematopoietic cell transplantation. Blood 2012; 119:296.

23. Lee SE, Cho BS, Kim JH, et al. Risk and prognostic factors for acute GVHH based on NIH consensus criteria. Bone Marrow Transplant 2013; 48:587.

24. Gale RP, Bortin MM, van Bekkum DW, et al. Risk factors for acute graft-versus-host disease. Br J Haematol 1987; 67:397.

25. Hahn T, McCarthy PL Jr, Zhang MJ, 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; 26:5728.

26. Flowers ME, Inamoto Y, Carpenter PA, et al. Comparative analysis of risk factors for acute graft-versus-host disease and for chronic graft-versus-host disease according to National Institutes of Health consensus criteria. Blood 2011; 117:3214.

27. Styczynski J, Tridello G, Gil L, et al. Impact of Donor Epstein-Barr Virus Serostatus on the Incidence of Graft-Versus-Host Disease in Patients With Acute Leukemia After Hematopoietic Stem-Cell Transplantation: A Study From the Acute Leukemia and Infectious Diseases Working Parties of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. J Clin Oncol 2016; 34:2212.

28. Nakasone H, Kawamura K, Yakushijin K, et al. BM is preferred over PBSCs in transplantation from an HLA-matched related female donor to a male recipient. Blood Adv 2019; 3:1750.

29. Sorror ML, Martin PJ, Storb RF, et al. Pretransplant comorbidities predict severity of acute graft-versus-host disease and subsequent mortality. Blood 2014; 124:287.

30. Jenq RR, Ubeda C, Taur Y, et al. Regulation of intestinal inflammation by microbiota following allogeneic bone marrow transplantation. J Exp Med 2012; 209:903.

31. Mathewson ND, Jenq R, Mathew AV, et al. Gut microbiome-derived metabolites modulate intestinal epithelial cell damage and mitigate graft-versus-host disease. Nat Immunol 2016; 17:505.

32. Cooke KR, Luznik L, Sarantopoulos S, et al. The Biology of Chronic Graft-versus-Host Disease: A Task Force Report from the National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease. Biol Blood Marrow Transplant 2017; 23:211.

33. Legoff J, Resche-Rigon M, Bouquet J, et al. The eukaryotic gut virome in hematopoietic stem cell transplantation: new clues in enteric graft-versus-host disease. Nat Med 2017; 23:1080.

34. Heidegger S, van den Brink MR, Haas T, Poeck H. The role of pattern-recognition receptors in graft-versus-host disease and graft-versus-leukemia after allogeneic stem cell transplantation. Front Immunol 2014; 5:337.

35. Amarnath S, Flomerfelt FA, Costanzo CM, et al. Rapamycin generates anti-apoptotic human Th1/Tc1 cells via autophagy for induction of xenogeneic GVHH. Autophagy 2010; 6:523.

36. Sale GE, Lerner KG, Barker EA, et al. The skin biopsy in the diagnosis of acute graft-versus-host disease in man. Am J Pathol 1977; 89:621.

37. Kohler S, Hendrickson MR, Chao NJ, Smoller BR. Value of skin biopsies in assessing prognosis and progression of acute graft-versus-host disease. Am J Surg Pathol 1997; 21:988.

38. Darmstadt GL, Donnenberg AD, Vogelsang GB, et al. Clinical, laboratory, and histopathologic indicators of the development of progressive acute graft-versus-host disease. J Invest Dermatol 1992; 99:397.

39. Kreisel W, Dahlberg M, Bertz H, et al. Endoscopic diagnosis of acute intestinal GVHH following allogeneic hematopoietic SCT: a retrospective analysis in 175 patients. Bone Marrow Transplant 2012; 47:430.

40. Woodruff JM, Hansen JA, Good RA, et al. The pathology of the graft-versus-host reaction (GVHR) in adults receiving bone marrow transplants. Transplant Proc 1976; 8:675.

41. Shulman HM, Sharma P, Amos D, et al. A coded histologic study of hepatic graft-versus-host disease after human bone marrow transplantation. Hepatology 1988; 8:463.

42. Snover DC, Weisdorf SA, Ramsay NK, et al. Hepatic graft versus host disease: a study of the predictive value of liver biopsy in diagnosis. Hepatology 1984; 4:123.

43. Akpek G, Boitnott JK, Lee LA, et al. Hepatitic variant of graft-versus-host disease after donor lymphocyte infusion. Blood 2002; 100:3903.

44. Firoz BF, Lee SJ, Nghiem P, Qureshi AA. Role of skin biopsy to confirm suspected acute graft-vs-host disease: results of decision analysis. Arch Dermatol 2006; 142:175.

45. Glucksberg H, Storb R, Fefer A, et al. Clinical manifestations of graft-versus-host disease in human recipients of marrow from HL-A-matched sibling donors. Transplantation 1974; 18:295.

46. Rowlings PA, Przepiorka D, Klein JP, et al. IBMTR Severity Index for grading acute graft-versus-host disease: retrospective comparison with Glucksberg grade. Br J Haematol 1997; 97:855.

47. Przepiorka D, Weisdorf D, Martin P, et al. 1994 Consensus Conference on Acute GVHH Grading. Bone Marrow Transplant 1995; 15:825.

48. Cahn JY, Klein JP, Lee SJ, et al. Prospective evaluation of 2 acute graft-versus-host (GVHH) grading systems: a joint Société Française de Greffe de Moëlle et Thérapie Cellulaire (SFGM-TC), Dana Farber Cancer Institute (DFCI), and International Bone Marrow Transplant Registry (IBMTR) prospective study. Blood 2005; 106:1495.

49. Ruutu T, Gratwohl A, de Witte T, et al. Prophylaxis and treatment of GVHH: EBMT-ELN working group recommendations for a standardized practice. Bone Marrow Transplant 2014; 49:168.

50. Ibrahim RB, Abidi MH, Cronin SM, et al. Nonabsorbable corticosteroids use in the treatment of gastrointestinal graft-versus-host disease. Biol Blood Marrow Transplant 2009; 15:395.

51. Hockenbery DM, Cruickshank S, Rodell TC, et al. A randomized, placebo-controlled trial of oral beclomethasone dipropionate as a prednisone-sparing therapy for gastrointestinal graft-versus-host disease. Blood 2007; 109:4557.

52. Gratwohl A., Hermans J., Apperley J., Arcese W., Bacigalupo A., Bandini G. et al. Acute graft-versus host disease: grade and outcome in patients with chronic myelogenous leukemia. Working Party Chronic Leukemia of the European Group for Blood and Bone Marrow Transplantation. Blood 1995; 86: 813–818.

53. D. Couriel, H. Caldera, R. Champlin, and K. Komanduri, "Acute graft-versus-host disease: pathophysiology, clinical manifestations, and management," Cancer, vol. 101, no. 9, pp. 1936–1946, 2004.

54. P. J. Martin, G. Schoch, L. Fisher et al., "A retrospective analysis of therapy for acute graft-verus-host disease: initial treatment," Blood, vol. 76, no. 8, pp. 1464–1472, 1990.

55. Sameem Abedin [1], Mehdi Hamadani [1]J Exp Pharmacol. 2020 Nov 26;12:549-557.doi: 10.2147/JEP.S259290. eCollection 2020.Experimental Pharmaceuticals for Steroid-Refractory Acute Graft-versus-Host Disease ,Affiliations expand PMID: 33273867 PMCID: PMC7705269 DOI: 10.2147/JEP.S259290

56. Martin PJ. How I treat steroid-refractory acute graft-versus-host disease. *Blood*. 2020;135(19):1630–1638. doi: 10.1182/blood.2019000960 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

57. Hoda D, Pidala J, Salgado-Vila N, et al. Sirolimus for treatment of steroid-refractory acute graft-versus-host disease. *Bone Marrow Transplant*. 2010;45(8):1347–1351. doi: 10.1038/bmt.2009.343 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

58. Pidala J, Kim J, Perkins J, et al. Mycophenolate mofetil for the management of steroid-refractory acute graft vs host disease. *Bone Marrow Transplant*. 2010;45(5):919–924. doi: 10.1038/bmt.2009.252 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

59. Hsu B, May R, Carrum G, Krance R, Przepiorka D. Use of antithymocyte globulin for treatment of steroid-refractory acute graft-versus-host disease: an international practice survey. *Bone Marrow Transplant*. 2001;28(10):945–950. doi: 10.1038/sj.bmt.1703269 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

60. Ragon BK, Mehta RS, Gulbis AM, et al. Pentostatin therapy for steroid-refractory acute graft versus host disease: identifying those who may benefit. *Bone Marrow Transplant*. 2018;53(3):315–325. doi: 10.1038/s41409-017-0034-z [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

61. Yalniz FF, Hefazi M, McCullough K, 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):1478–1484. doi: 10.1016/j.bbmt.2017.05.001 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

62. Drobyski WR, Pasquini M, Kovatovic K, et al. Tocilizumab for the treatment of steroid refractory graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2011;17(12):1862–1868. doi: 10.1016/j.bbmt.2011.07.001 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

63. Socié G, Vigouroux S, Yakoub-Agha I, et al. A phase 3 randomized trial comparing inolimomab vs usual care in steroid-resistant acute GVHH. *Blood*. 2017;129(5):643–649. doi: 10.1182/blood-2016-09-738625 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

64. Abu-Dalle I, Reljic T, Nishihori T, et al. Extracorporeal photopheresis in steroid-refractory acute or chronic graft-versus-host disease: results of a systematic review of prospective studies. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2014;20(11):1677–1686. doi: 10.1016/j.bbmt.2014.05.017 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

65. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/202192s017lbl.pdf (Accessed on July 11, 2019).

66. Tefferi A, Pardanani A. Serious adverse events during ruxolitinib treatment discontinuation in patients with myelofibrosis. Mayo Clin Proc 2011; 86:1188.

67. Mori Y, Ikeda K, Inomata T, et al. Ruxolitinib treatment for GVHH in patients with myelofibrosis. Bone Marrow Transplant 2016; 51:1584.

68. Furlong T, Martin P, Flowers ME, et al. Therapy with mycophenolate mofetil for refractory acute and chronic GVHH. Bone Marrow Transplant 2009; 44:739.

69. Krejci M, Doubek M, Buchler T, et al. Mycophenolate mofetil for the treatment of acute and chronic steroid-refractory graft-versus-host disease. Ann Hematol 2005; 84:681.

70. Takami A, Mochizuki K, Okumura H, et al. Mycophenolate mofetil is effective and well tolerated in the treatment of refractory acute and chronic graft-versus-host disease. Int J Hematol 2006; 83:80.

71. Busca A, Locatelli F, Marmont F, et al. 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; 82:45.

72. Wolff D, Roessler V, Steiner B, et al. Treatment of steroid-resistant acute graft-versus-host disease with daclizumab and etanercept. Bone Marrow Transplant 2005; 35:1003.

73. Poi MJ, Hofmeister CC, Johnston JS, et al. Standard pentostatin dose reductions in renal insufficiency are not adequate: selected patients with steroid-refractory acute graft-versus-host disease. Clin Pharmacokinet 2013; 52:705.

74. Bolaños-Meade J, Jacobsohn DA, Margolis J, et al. Pentostatin in steroid-refractory acute graft-versus-host disease. J Clin Oncol 2005; 23:2661.

75. Tawara I, Sun Y, Lewis EC, et al. Alpha-1-antitrypsin monotherapy reduces graft-versus-host disease after experimental allogeneic bone marrow transplantation. Proc Natl Acad Sci U S A 2012; 109:564.

76. Magenau JM, Goldstein SC, Peltier D, et al. α1-Antitrypsin infusion for treatment of steroid-resistant acute graft-versus-host disease. Blood 2018; 131:1372.

77. Benito AI, Furlong T, Martin PJ, et al. Sirolimus (rapamycin) for the treatment of steroid-refractory acute graft-versus-host disease. Transplantation 2001; 72:1924.

78. Dall'Amico R, Messina C. Extracorporeal photochemotherapy for the treatment of graft-versus-host disease. Ther Apher 2002; 6:296.

79. Jagasia M, Greinix H, Robin M, et al. Extracorporeal photopheresis versus anticytokine therapy as a second-line treatment for steroid-refractory acute GVHH: a multicenter comparative analysis. Biol Blood Marrow Transplant 2013; 19:1129.

80. Hautmann AH, Wolff D, Hahn J, et al. Extracorporeal photopheresis in 62 patients with acute and chronic GVHH: results of treatment with the COBE Spectra System. Bone Marrow Transplant 2013; 48:439.

81. Greinix HT, Volc-Platzer B, Kalhs P, et al. Extracorporeal photochemotherapy in the treatment of severe steroid-refractory acute graft-versus-host disease: a pilot study. Blood 2000; 96:2426.

82. Pierelli L, Perseghin P, Marchetti M, et al. Extracorporeal photopheresis for the treatment of acute and chronic graft-versus-host disease in adults and children: best practice recommendations from an Italian Society of Hemapheresis and Cell Manipulation (SIdEM) and Italian Group for Bone Marrow Transplantation (GITMO) consensus process. Transfusion 2013; 53:2340.

83. Das-Gupta E, Dignan F, Shaw B, et al. Extracorporeal photopheresis for treatment of adults and children with acute GVHH: UK consensus statement and review of published literature. Bone Marrow Transplant 2014; 49:1251.

84. Chen YB, Perales MA, Li S, et al. Phase 1 multicenter trial of brentuximab vedotin for steroid-refractory acute graft-versus-host disease. Blood 2017; 129:3256.

85. Schmidt-Hieber M, Fietz T, Knauf W, et al. Efficacy of the interleukin-2 receptor antagonist basiliximab in steroid-refractory acute graft-versus-host disease. Br J Haematol 2005; 130:568.

86. Bordigoni P, Dimicoli S, Clement L, et al. Daclizumab, an efficient treatment for steroid-refractory acute graft-versus-host disease. Br J Haematol 2006; 135:382.

87. Schnitzler M, Hasskarl J, Egger M, et al. Successful treatment of severe acute intestinal graft-versus-host resistant to systemic and topical steroids with alemtuzumab. Biol Blood Marrow Transplant 2009; 15:910.

88. Selmani Z, Naji A, Zidi I, et al. Human leukocyte antigen-G5 secretion by human mesenchymal stem cells is required to suppress T lymphocyte and natural killer function and to induce CD4+CD25highFOXP3+ regulatory T cells. Stem Cells 2008; 26:212.

89. Wolf D, Wolf AM. Mesenchymal stem cells as cellular immunosuppressants. Lancet 2008; 371:1553.

90. Le Blanc K, Rasmusson I, Sundberg B, et al. Treatment of severe acute graft-versus-host disease with third party haploidentical mesenchymal stem cells. Lancet 2004; 363:1439.

91. Ringdén O, Uzunel M, Rasmusson I, et al. Mesenchymal stem cells for treatment of therapy-resistant graft-versus-host disease. Transplantation 2006; 81:1390.

92. Le Blanc K, Frassoni F, Ball L, et al. Mesenchymal stem cells for treatment of steroid-resistant, severe, acute graft-versus-host disease: a phase II study. Lancet 2008; 371:1579.

93. Martin PJ, Uberti JP, Soiffer RJ, et al. Prochymal improves response rates in patients with steroid-refractory acute graft versus host disease involving the liver and gut: Results of a randomized, placebo controlled, multicenter phase III trial in GVHH. Biol Blood Marrow Transplant 2010; 16:S169.

94. Ringdén O, Gustafsson B, Sadeghi B. Mesenchymal Stromal Cells in Pediatric Hematopoietic Cell Transplantation a Review and a Pilot Study in Children Treated With Decidua Stromal Cells for Acute Graft-versus-Host Disease. Front Immunol 2020; 11:567210.

95. Ringden O, Baygan A, Remberger M, et al. Placenta-Derived Decidua Stromal Cells for Treatment of Severe Acute Graft-Versus-Host Disease. Stem Cells Transl Med 2018; 7:325.

96. Westin JR, Saliba RM, De Lima M, Alousi A, Hosing C, Qazilbash MH, et al. Steroid-refractory acute GVHH: predictors and outcomes. Adv Hematol. 2011;2011:601953.

97. Malard F, Huang XJ, Sim JPY. Treatment and unmet needs in steroid-refractory acute graft-versus-host disease. Leukemia. 2020 May;34(5):1229-1240. doi: 10.1038/s41375-020-0804-2. Epub 2020 Apr 3. PMID: 32242050; PMCID: PMC7192843.

98. Garcia-Cadenas I, Rivera I, Martino R, Esquirol A, Barba P, Novelli S, et al. Patterns of infection and infection-related mortality in patients with steroid-refractory acute graft versus host disease. Bone Marrow Transpl. 2017;52:107–13.

99. Kim SS. Treatment options in steroid-refractory acute graft-versus-host disease following hematopoietic stem cell transplantation. Ann Pharmacother. 2007 Sep;41(9):1436-44. doi: 10.1345/aph.1K179. Epub 2007 Aug 7. PMID: 17684033.

100. Arai S, Margolis J, Zahurak M, et al.: Poor outcome in steroid-refractory graft versus-host disease with antithymocyte globulin treatment. Biol Blood Marrow Transplant 2002, 8:155–160.

101. Bolaños-Meade J, Vogelsang GB. Novel strategies for steroid-refractory acute graft-versus-host disease. Curr Opin Hematol. 2005 Jan;12(1):40-4. doi: 10.1097/01.moh.0000148763.12733.bb. PMID: 15604890.

102. Luft T, Benner A, Jodele S, Dandoy CE, Storb R, Gooley T, et al. EASIX in patients with acute graft-versus-host disease: a retrospective cohort analysis. Lancet Haematol. 2017;4(9):e414-e23.

103. Levine JE, Braun TM, Harris AC, et al. A prognostic score for acute graftversus-host disease based on biomarkers: a multicentre study. Lancet Haematol. 2015;2:e21–e29.

104. MacMillan ML, Weisdorf DJ, Wagner JE, DeFor TE, Burns LJ, Ramsay NK et al (2002) Response of 443 patients to steroids as primary therapy for acute graft-versus-host disease: comparison of grading systems. Biol Blood Marrow Transplant 8(7):387–394

105. Hill GR, Ferrara JL. The primacy of the gastrointestinal tract as a target organ of acute graft-versus-host disease: rationale for the use of cytokine shields in allogeneic bone marrow transplantation. Blood. 2000;95:2754–2759.

106. MacMillan ML, Weisdorf DJ, Davies SM, DeFor TE, Burns LJ, Ramsay NK et al (2002) Early antithymocyte globulin therapy improves survival in patients with steroid-resistant acute graft-versushost disease. Biol Blood Marrow Transplant 8(1):40–46

107. Zeiser R, Burchert A, Lengerke C, Verbeek M, Maas-Bauer K, Metzelder SK, Spoerl S, Ditschkowski M, Ecsedi M, Sockel K, Ayuk F, Ajib S, de Fontbrune FS, Na IK, Penter L, Holtick U, Wolf D, Schuler E, Meyer E, Apostolova P, Bertz H, Marks R, Lübbert M, Wäsch R, Scheid C, Stölzel F, Ordemann R, Bug G, Kobbe G, Negrin R, Brune M, Spyridonidis A, Schmitt-Gräff A, van der Velden W, Huls G, Mielke S, Grigoleit GU, Kuball J, Flynn R, Ihorst G, du J, Blazar BR, Arnold R, Kröger N, Passweg J, Halter J, Socié G, Beelen D, Peschel C, Neubauer A, Finke J, Duyster J, von Bubnoff N (2015) Ruxolitinib in corticosteroid-refractory graft-versus-host disease after allogeneic stem cell transplantation: a multicenter survey. Leukemia 29(10):2062–2068

108. Wolff D, Ayuk F, Elmaagacli A, Bertz H, Lawitschka A, Schleuning M, Meyer RG, Gerbitz A, Hilgendorf I, Hildebrandt GC, Edinger M, Klein S, Halter J, Mousset S, Holler E, Greinix HT (2013) Current practice in diagnosis and treatment of acute graft-versus-host disease: results from a survey among German-Austrian-Swiss hematopoietic stem cell transplant centers. Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation. 19(5):767–776

109. O. Penack, E. Henke, D. Suh et al., "Inhibition of neovascularization to simultaneously ameliorate graf-vs-host disease and decrease tumor growth," JNCI: Journal of the National Cancer Institute, vol. 102, no. 12, pp. 894–908, 2010

110. L. Schwab, L. Goroncy, S. Palaniyandi et al., "Neutrophil granulocytes recruited upon translocation of intestinal bacteria enhance graf-versus-host disease via tissue damage," Nature Medicine, vol. 20, pp. 648–654, 2014.

111. K. Reinhardt, D. Foell, T. Vogl et al., "Monocyte-induced development of th17 cells and the release of s100 proteins are involved in the pathogenesis of graf-versus-host disease," e Journal of Immunology, vol. 193, no. 7, pp. 3355–3365, 2014.

112. C. Castilla-Llorente, P. J. Martin, G. B. McDonald et al., "Prognostic factors and outcomes of severe gastrointestinal GVHH afer allogeneic hematopoietic cell transplantation," Bone Marrow Transplantation, vol. 49, no. 7, pp. 966–971, 2014.

113. Van Lint M., Milone G., Leotta S., Uderzo C., Scime R., Dallorso S. et al. Treatment of acute graft-versus-host disease with prednisolone significant survival advantage for day +5 responders and no advantage for non-responders receiving anti-thymocyte globulin. Blood 2006; 107: 4177–4181.

114. Copelan EA. Hematopoietic stem-cell transplantation. N Engl J Med. (2006) 354:1813–26. doi: 10.1056/NEJMra052638

115. Schmitt T, Luft T, Hegenbart U, et al. Pentostatin for treatment of steroidrefractory acute GVHH: a retrospective single-center analysis. Bone Marrow Transplant. 2011;46:580–585.

116. Meunier M, Bulabois CE, Thiebaut-Bertrand A, et al. Alemtuzumab for severe steroid-refractory gastrointestinal acute graft-versus-host disease. Biol Blood Marrow Transplant. 2014;20:1451–1454.

117. Nadeau M, Perreault S, Seropian S, Foss F, Isufi I, Cooper DL. The use of basiliximab-infliximab combination for the treatment of severe gastrointestinal acute GVHH. Bone Marrow Transplant. 2016;51:273–276.

118. Roddy JV, Haverkos BM, McBride A, et al. Tocilizumab for steroid refractory acute graft-versus-host disease. Leuk Lymphoma. 2016;57:81–85.

119. Martínez C, Solano C, Ferra C, et al. Alemtuzumab as treatment of steroid- refractory acute graft-versus-host disease: results of a phase II study. Biol Blood Marrow Transplant. 2009;15:639–642

120. Xhaard A, Rocha V, Bueno B, et al. Steroid-refractory acute GVHH: lack of long-term improved survival using new generation anticytokine treatment. Biol Blood Marrow Transplant. 2012;18:406–413.

121. arris AC et al. International, multicenter standardization of acute graft-versus-host disease clinical data collection: a report from the Mount Sinai Acute GVHH International Consortium. Biol. Blood Marrow Transplant 22, 4–10 (2016). [PubMed: 26386318]

122. Modi A, Rybicki L, Majhail NS, Mossad SB.Severity of acute gastrointestinal graft-vs-
host disease is associated with incidence of bloodstream infection after adult allogen eic hematopoietic stem cell transplantation.Transpl Infect Dis. 2020 Feb;22(1):e13217. doi: 10.1111/tid.13217. Epub 2019 Dec 9.PMID: 31769584

123. Nomura K, Iizuka T, Kaji D, Yamamoto H, Kuribayashi Y, Tanaka M, Furuhata T, Yamashita S, Kikuchi D, Matsui A, Mitani T, Ota Y, Taniguchi S, Hoteya S.Utility of Endoscopic Examination in the Diagnosis of Acute Graft-versus-Host Disease in the Lower Gastrointestinal Tract.Gastroenterol Res Pract. 2017;2017:2145986. doi: 10.1155/2017/2145986. Epub 2017 Oct 2.PMID: 29230240

124. G. B. McDonald, H. M. Shulman, K. M. Sullivan, and G. D. Spencer, “Intestinal and hepatic complications of human bone marrow transplantation. Part I,” Gastroenterology, vol. 90, pp. 460–477, 1986.

125. Weisdorf D, Haake R, Blazar B, et al. Treatment of moderate/severe acute graft-versus-host disease after allogeneic bone marrow transplantation: an analysis of clinical risk features and outcome. Blood. 1990; 75:1024–30. [PubMed: 2302454]

126 . MacMillan ML, Weisdorf DJ, Wagner JE, et al. Response of 443 patients to steroids as primary therapy for acute graft-versus-host disease: comparison of grading systems. Biol Blood Marrow Transplant. 2002; 8:387–94. [PubMed: 12171485]

127. Atkinson K, Farrell C, Chapman G, Downs K, Penny R, Biggs J: Female donors increase the risk of acute graft-versus-host disease: Effect of donor age and parity and analysis of cell subpopulations in the donor marrow inoculum. Br J Haematol63:231, 1986

128. Goulmy E, Blokland E, Bradley BA, van Rood JJ : Y-Antigen killing by T-cells of women is restricted by HLA. Nature 266:544, 1977

129. Friedrich P, Guerra-García P, Stetson A, Duncan C, Lehmann L. Young Female Donors Do Not Increase the Risk of Graft-versus-Host Disease or Impact Overall Outcomes in Pediatric HLA-Matched Sibling Hematopoietic Stem Cell Transplantation. Biol Blood Marrow Transplant. 2018 Jan;24(1):96-102. doi: 10.1016/j.bbmt.2017.09.014. Epub 2017 Sep 25. PMID: 28958895.

130. Spierings E, Vermeulen CJ, Vogt MH et al. Identification of HLA class II-restricted H-Y-specific T-helper epitope evoking CD4þ T-helper cells in H-Y-mismatched transplantation. Lancet 2003; 362: 610e615.

131. Kollman C, Howe CW, Anasetti C, Antin JH, Davies SM, Filipovich AH, Hegland J, Kamani N, Kernan NA, King R, Ratanatharathorn V, Weisdorf D, Confer DL. Donor characteristics as risk factors in recipients after transplantation of bone marrow from unrelated donors: the effect of donor age. Blood. 2001 Oct 1;98(7):2043-51. doi: 10.1182/blood.v98.7.2043. PMID: 11567988.

132. Miller RA. The aging immune system: primer and prospectus. Science. 1996;273:70-74.

133. Arai Y, Kondo T, Yamazaki H, Takenaka K, Sugita J, Kobayashi T, Ozawa Y, Uchida N, Iwato K, Kobayashi N, Takahashi Y, Ishiyama K, Fukuda T, Ichinohe T, Atsuta Y, Mori T, Teshima T; Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation. Allogeneic unrelated bone marrow transplantation from older donors results in worse prognosis in recipients with aplastic anemia. Haematologica. 2016 May;101(5):644-52. doi: 10.3324/haematol.2015.139469. Epub 2016 Feb 8. PMID: 26858357; PMCID: PMC5004375.

134. Huang, X.-J., D.-H. Liu, K.-Y. Liu, L.-P. Xu, H. Chen, W. Han, Y.-H. Chen, J.- Z. Wang, Z.-Y. Gao, Y.-C. Zhang, et al. 2006. Haploidentical hematopoietic stem cell transplantation without in vitro T cell depletion for the treatment of hematological malignancies. [Published erratum appears in 2008 Bone Marrow Transplant. 42: 295.] Bone Marrow Transplant. 38: 291–297.

135. Luznik, L., P. V. O'Donnell, H. J. Symons, A. R. Chen, M. S. Leffell, M. Zahurak, T. A. Gooley, S. Piantadosi, M. Kaup, R. F. Ambinder, et al. 2008. HLA-haploidentical bone marrow transplantation for hematologic malignancies using nonmyeloablative conditioning and high-dose, posttransplantation cyclophosphamide. Biol. Blood Marrow Transplant. 14: 641–650.

136. Makanga DR, Guillaume T, Willem C, Legrand N, Gagne K, Cesbron A, Gendzekhadze K, Peterlin P, Garnier A, Le Bourgeois A, Béné MC, Chevallier P, Retière C. Posttransplant Cyclophosphamide and Antithymocyte Globulin versus Posttransplant Cyclophosphamide as Graft-versus-Host Disease Prophylaxis for Peripheral Blood Stem Cell Haploidentical Transplants: Comparison of T Cell and NK Effector Reconstitution. J Immunol. 2020 Sep 1;205(5):1441-1448. doi: 10.4049/jimmunol.2000578. Epub 2020 Aug 3. PMID: 32747504.

137. Salas, M. Q., S. Prem, E. G. Atenafu, A. Datt Law, W. Lam, Z. Al-Shaibani, D. Loach, D. D. H. Kim, F. V. Michelis, J. H. Lipton, et al. 2020. Dual T-cell depletion with ATG and PTCy for peripheral blood reduced intensity conditioning allo-HSCT results in very low rates of GVHH. Bone Marrow Transplant

138. Gooley TA, Chien JW, Pergam SA, Hingorani S, Sorror ML, Boeckh M, Martin PJ, Sandmaier BM, Marr KA, Appelbaum FR, Storb R, McDonald GB. Reduced mortality after allogeneic hematopoietic-cell transplantation. N Engl J Med. 2010 Nov 25;363(22):2091-101. doi: 10.1056/NEJMoa1004383. PMID: 21105791; PMCID: PMC3017343.

139. Zeiser R, Blazar BR. Acute Graft-versus-Host Disease - Biologic Process, Prevention, and Therapy. N Engl J Med. 2017 Nov 30;377(22):2167-2179. doi: 10.1056/NEJMra1609337. PMID: 29171820; PMCID: PMC6034180.

140. Appleton AL, Sviland L, Pearson EDJ, et al. The need for endoscopic biopsy in the diagnosis of upper gastrointestinal graftversus-host-disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 1993;16: 183–185.

141. Malard F, Mohty M. New insight for the diagnosis of gastrointestinal acute graft-versus-host disease. Mediators Inflamm. 2014;2014:701013. doi: 10.1155/2014/701013. Epub 2014 Mar 11. PMID: 24733964; PMCID: PMC3964897.

142. Cox GJ, Matdui SM, Lo RS, et al. Etiology and outcome of diarrhea after marrow transplantation: A prospective study. Gastroenterology. 1994;107:1398–1407.

143. Roy J, Snover D, Weisdorf S, et al. Simultaneous upper and lower endoscopic biopsy in the diagnosis of intestinal graft-versus-host disease. Transplantation. 1991;51:642–646.

144. Iqbal N, Salzman D, Lazenby A, Wilcox M. Diagnosis of gastrointestinal graft-versus-host disease. Am J Gastro. 2000;95: 3034–3038.

145. Thompson B, Salzman D, Steinhauer J, Lazenby A, Wilcox CM. Prospective endoscopic evaluation for gastrointestinal graft-versus-host disease: determination of the best diagnostic approach. Bone Marrow Transplant. 2006;38:371–376.

146. Aslanian H, Chander B, Robert M, Cooper D, Proctor D, Seropian S, Jain D. Prospective evaluation of acute graft-versus-host disease. Dig Dis Sci. 2012 Mar;57(3):720-5. doi: 10.1007/s10620-011-1938-x. Epub 2011 Oct 20. PMID: 22011927.

147. Cruz-Correa M, Poonawala A, Abraham SC, et al. Endoscopic findings predict the histologic diagnosis in gastrointestinal graft-versus-host disease. Endoscopy 2002; 34:808.

148. Kreisel W, Dahlberg M, Bertz H, et al. Endoscopic diagnosis of acute intestinal GVHH following allogeneic hematopoietic SCT: a retrospective analysis in 175 patients. Bone Marrow Transplant 2012; 47:430.

149. Ratanatharathorn V, Nash RA, Przepiorka D, Devine SM, Klein JL, Weisdorf D, et al. Phase III study comparing methotrexate and tacro-limus (prograf, FK506) with methotrexate and cyclosporine for graft- versus-host disease prophylaxis after HLA-identical sibling bone marrow transplantation. Blood. 1998;92(7):2303–14

150. Naymagon S, Naymagon L, Wong SY, Ko HM, Renteria A, Levine J, et al. Acute graft-versus-host disease of the gut: considerations for the gastroenterologist. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2017;14(12):711– 26

151. Ghimire S, Weber D, Mavin E, Wang XN, Dickinson AM, Holler E. Pathophysiology of GVHH and other HSCT-related major complica-tions. Front Immunol. 2017;8:79

152. Axt L, Naumann A, Toennies J, Haen SP, Vogel W, Schneidawind D, et al. Retrospective single center analysis of outcome, risk factors and therapy in steroid refractory graft-versus-host disease after alloge-neic hematopoietic cell transplantation. Bone Marrow Transplant. 2019;54(11):1805– 14

153. Castilla-Llorente C, Martin PJ, McDonald GB, Storer BE, Appelbaum FR, Deeg HJ, et al. Prognostic factors and outcomes of severe gastro-intestinal GVHH after allogeneic hematopoietic cell transplantation. Bone Marrow Transplant. 2014;49(7):966–71.

154. Wakui M, Okamoto S, Ishida A, Kobayashi H, Watanabe R, Yajima T, Iwao Y, Hisamatsu T, Hibi T, Ikeda Y. Prospective evaluation for upper gastrointestinal tract acute graft-versus-host disease after hematopoietic stem cell transplantation. Bone Marrow Transplant. 1999 Mar;23(6):573-8. doi: 10.1038/sj.bmt.1701613. PMID: 10217188.

155. Ross WA, Couriel D. Colonic graft-versus-host disease. Curr Opin Gastroenterol. 2005 Jan;21(1):64-9. PMID: 15687887.

156. Martin PJ, McDonald GB, Sanders JE, Anasetti C, Appelbaum FR, Deeg HJ, Nash RA, Petersdorf EW, Hansen JA, Storb R. Increasingly frequent diagnosis of acute gastrointestinal graft-versus-host disease after allogeneic hematopoietic cell transplantation. Biol Blood Marrow Transplant. 2004 May;10(5):320-7. doi: 10.1016/j.bbmt.2003.12.304. PMID: 15111931.

157. Leung GMK, Sim JPY, Hwang YY, Chan TSY, Lie AKW, Tse E, Kwong YL. Ruxolitinib in the management of steroid-resistant/-dependent acute and chronic graft-versus-host disease: results of routine practice in an academic centre. Ann Hematol. 2022 Jan;101(1):155-163. doi: 10.1007/s00277-021-04658-x. Epub 2021 Nov 12. PMID: 34767056.

158. Socié G, Vigouroux S, Yakoub-Agha I, et al. A phase 3 randomized trial comparing inolimomab vs usual care in steroidresistant acute GVHH. Blood 2017;129: 643-9.

159. Macmillan ML, Couriel D, Weisdorf DJ, 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; 109:2657-62

160. Zeiser R, von Bubnoff N, Butler J, Mohty M, Niederwieser D, Or R, Szer J, Wagner EM, Zuckerman T, Mahuzier B, Xu J, Wilke C, Gandhi KK, Socié G; REACH2 Trial Group. Ruxolitinib for Glucocorticoid-Refractory Acute Graft-versus-Host Disease. N Engl J Med. 2020 May 7;382(19):1800-1810. doi: 10.1056/NEJMoa1917635. Epub 2020 Apr 22. PMID: 32320566.

161. Jagasia M, Perales MA, Schroeder MA, Ali H, Shah NN, Chen YB, Fazal S, Dawkins FW, Arbushites MC, Tian C, Connelly-Smith L, Howell MD, Khoury HJ. Ruxolitinib for the treatment of steroid-refractory acute GVHH (REACH1): a multicenter, open-label phase 2 trial. Blood. 2020 May 14;135(20):1739-1749. doi: 10.1182/blood.2020004823. PMID: 32160294; PMCID: PMC7229262.

162. Fan S, Huo WX, Yang Y, Shen MZ, Mo XD. Efficacy and safety of ruxolitinib in steroid-refractory graft-versus-host disease: A meta-analysis. Front Immunol. 2022 Aug 4;13:954268. doi: 10.3389/fimmu.2022.954268. PMID: 35990629; PMCID: PMC9386528.

164. Macías-Sánchez MDM, Morata-Tarifa C, Cuende N, Cardesa-Gil A, Cuesta-Casas MÁ, Pascual-Cascon MJ, Pascual A, Martín-Calvo C, Jurado M, Perez-Simón JA, Espigado I, Garzón López S, Carmona Sánchez G, Mata-Alcázar-Caballero R, Sánchez-Pernaute R. Mesenchymal Stromal Cells for Treating Steroid-Resistant Acute and Chronic Graft Versus Host Disease: A Multicenter Compassionate Use Experience. Stem Cells Transl Med. 2022 Apr 29;11(4):343-355. doi: 10.1093/stcltm/szac003. PMID: 35348788; PMCID: PMC9052408.

165. Hashmi S, Ahmed M, Murad MH, Litzow MR, Adams RH, Ball LM, Prasad VK, Kebriaei P, Ringden O. Survival after mesenchymal stromal cell therapy in steroid-refractory acute graft-versus-host disease: systematic review and meta-analysis. Lancet Haematol. 2016 Jan;3(1):e45-52. doi: 10.1016/S2352-3026(15)00224-0. Epub 2015 Nov 27. PMID: 26765648.

166. Dignan FL, Clark A, Amrolia P, Cornish J, Jackson G, Mahendra P, Scarisbrick JJ, Taylor PC, Hadzic N, Shaw BE, Potter MN; Haemato-oncology Task Force of British Committee for Standards in Haematology; British Society for Blood and Marrow Transplantation. Diagnosis and management of acute graft-versus-host disease. Br J Haematol. 2012 Jul;158(1):30-45. doi: 10.1111/j.1365-2141.2012.09129.x. Epub 2012 Apr 26. PMID: 22533831.

167. Martin PJ, Rizzo JD, Wingard JR, et al. First-and second-line systemic treatment of acute graft-versus-host disease: recommendations of the American Society of Blood and Marrow Transplantation. Biol Blood Marrow Transplant 2012; 18: 1150–63.

168. Prockop DJ, Brenner M, Fibbe WE, et al. Defi ning the risks of mesenchymal stromal cell therapy. Cytotherapy 2010; 12: 576–78

169. Przepiorka D, Luo L, Subramaniam S, Qiu J, Gudi R, Cunningham LC, et al. FDA Approval Summary: ruxolitinib for treatment of steroid-refractory acute graft-versus-host disease. Oncologist 2020;25(2):e328-e334.

170. Anasetti C, Hansen JA, Waldmann TA, et al. Treatment of acute graft-versus-host disease with humanized anti-Tac: an antibody that binds to the interleukin-2 receptor. Blood. 1994;84:1320- 1327.

171. Pinto RM, Arcese W, Fattore P, et al. A phase I study of humanized anti-TAC (HAT) in patients with acute GVHH refractory to cyclosporine and corticosteroid [abstract]. Bone Marrow Transplant. 1998;15:S142.

172. Przepiorka D, Kernan NA, Ippoliti C, Papadopoulos EB, Giralt S, Khouri I, Lu JG, Gajewski J, Durett A, Cleary K, Champlin R, Andersson BS, Light S. Daclizumab, a humanized anti-interleukin-2 receptor alpha chain antibody, for treatment of acute graft-versus-host disease. Blood. 2000 Jan 1;95(1):83-9. PMID: 10607689.

173. Miano M, Cuzzubbo D, Terranova P, Giardino S, Lanino E, Morreale G, et al. Daclizumab as useful treatment in refractory acute GVHH: a paediatric experience. Bone Marrow Transpl. 2009;43:423–7.

174. Srinivasan R, Chakrabarti S, Walsh T, Igarashi T, Takahashi Y, Kleiner D, et al. Improved survival in steroid-refractory acute graft versus host disease after non-myeloablative allogeneic transplantation using a daclizumab-based strategy with comprehensive infection prophylaxis. Br J Haematol. 2004;124:777–86.

175. Hui CH, Sia H, Mangos H, Horvath N, Lee H, Lewis I, et al. Daclizumab has poor efficacy in steroid-refractory severe acute graft-versus-host disease: a single centre experience with 12 allograft patients. Bone Marrow Transpl. 2008;41:409–10.

176. 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 Transpl. 2007;40:481–6.

177. Nygaard M, Andersen NS, Moser CE, Olesen G, Schjødt IM, Heilmann C, Sengeløv H. 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 Jul;53(7):844-851. doi: 10.1038/s41409-018-0099-3. Epub 2018 Feb 1. PMID: 29391524; PMCID: PMC7086567.

178. Targan SR, Hanauer SB, van Deventer SJH, et al. Crohn's DiseasecA2 Study Group. A short-term study of chimeric monoclonalantibody cA2 to tumor necrosis factorafor Crohn's disease. N EnglJ Med 1997;337:1029–1035.

179. Queen C, Schneider WP, Selick HE, et al. A humanized antibodythat binds to the interleukin 2 receptor. Proc Natl Acad Sci USA1989;86:10029–10033.

180. Depper JM, Leonard WJ, Robb RJ, et al. Blockade of theinterleukin-2 receptor by anti-Tac antibody: Inhibition of humanlymphocyte activation. J Immunol 1983;131:690–696

181. Baird K, Wayne AS. Extracorporeal photo-apheresis for the treatment of steroid-resistant graft versus host disease. Transfus Apher Sci. 2009 Dec;41(3):209-16. doi: 10.1016/j.transci.2009.09.007. Epub 2009 Oct 9. PMID: 19819186; PMCID: PMC2787192.

182. Ringdén O, Labopin M, Sadeghi B, Mailhol A, Beelen D, Fløisand Y, Ghavamzadeh A, Finke J, Ehninger G, Volin L, Socié G, Kröger N, Stuhler G, Ganser A, Schmid C, Giebel S, Mohty M, Nagler A. What is the outcome in patients with acute leukaemia who survive severe acute graft-versus host disease? J Intern Med. 2018 Feb;283(2):166-177. doi: 10.1111/joim.12695. Epub 2017 Nov 3. PMID: 29027756.

183. Socie G & Ritz J Current issues in chronic graft-versus-host disease. Blood 124, 374–384 (2014). [PubMed: 24914139]

184. Farhadfar N, Leather HL, Wang S, Burton N, IrizarryGatell V, Itzler R, Salloum RG, Wingard JR. Severity of Acute Graft-versus-Host Disease and Associated Healthcare Resource Utilization, Cost, and Outcomes. Transplant Cell Ther. 2021 Dec;27(12):1007.e1-1007.e8. doi: 10.1016/j.jtct.2021.09.004. Epub 2021 Sep 16. PMID: 34537422.

185. Murata M, Teshima T. Treatment of Steroid-Refractory Acute Graft-*Versus*-Host Disease Using Commercial Mesenchymal Stem Cell Products. Front Immunol. 2021 Aug 19;12:724380. doi: 10.3389/fimmu.2021.724380. PMID: 34489977; PMCID: PMC8417106.

186. Murata M, Terakura S, Wake A, Miyao K, Ikegame K, Uchida N, Kataoka K, Miyamoto T, Onizuka M, Eto T, Doki N, Ota S, Sato M, Hashii Y, Ichinohe T, Fukuda T, Atsuta Y, Okamoto S, Teshima T. Off-the-shelf bone marrow-derived mesenchymal stem cell treatment for acute graft-versus-host disease: real-world evidence. Bone Marrow Transplant. 2021 Oct;56(10):2355-2366. doi: 10.1038/s41409-021-01304-y. Epub 2021 May 11. PMID: 33976381.

187. Mehdizadeh M, Parkhideh S, Salari S, Roshandel E, Kazemi MH, Bonakchi H, Soleimani M, Hajifathali A. Risk Factors of Graft-Versus-Host-Disease in the İranian Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A 10-Year Experience. *Med J Islam Repub Iran.*2021 (2 Nov); 35:145.

188. Rashidi A, DeFor TE, Holtan SG, Blazar BR, Weisdorf DJ MacMillan ML. Outcomes and Predictors of Response in Steroid-Refractory Acute Graft-versus-Host Disease. Biol Blood Marrow Transplant. 2019 Nov,;25(11):2297-2302. doi: 10.1016/j.bbmt.2019.07.017. Epub 2019 Jul 17. PMID: 31325587; PMCID: PMC6861661.

189. Tilmont R, Yakoub-Agha I, Ramdane N, Srour M, Coiteux V, Magro L, Odou P, Simon N, Beauvais D. Impact of Defibrotide in the Prevention of Acute Graft-Versus-Host Disease Following Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation. Ann Pharmacother. 2022 Sep;56(9):1007-1015. doi: 10.1177/10600280211068177. Epub 2022 Jan 11. PMID: 35016532

190. Tekgündüz E, Kaya AH, Bozdağ SC, Koçubaba Ş, Kayıkçı Ö, Namdaroğlu S, Uğur B, Akpınar S, Batgi H, Bekdemir F, Altuntaş F. Does defibrotide prophylaxis decrease the risk of acute graft versus host disease following allogeneic hematopoietic cell transplantation? Transfus Apher Sci. 2016 Feb;54(1):30-4. doi: 10.1016/j.transci.2016.01.009. Epub 2016 Jan 12. PMID: 26922995.

191. Corbacioglu S, Cesaro S, Faraci M, et al. Defibrotide for prophylaxis of hepatic veno-occlusive disease in paediatric haemopoietic stemcell transplantation: an open-label, phase 3, randomised controlled trial. Lancet. 2012;379(9823):1301-1309.

192. Damodar S, Shanley R, MacMillan M, Ustun C, Weisdorf D. Donor-to-Recipient ABO Mismatch Does Not Impact Outcomes of Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation Regardless of Graft Source. Biol Blood Marrow Transplant. 2017 May;23(5):795-804. doi: 10.1016/j.bbmt.2017.02.009. Epub 2017 Feb 14. PMID: 28232088; PMCID: PMC5744261.

193. Gutierrez-Aguirre CH, Gomez-De-Leon A, Alatorre-Ricardo J, Cantu-Rodriguez OG, GonzalezLlano O, Jaime-Perez JC, Mancias-Guerra C, Flores-Jimenez JA, Gomez-Almaguer D. Allogeneic peripheral blood stem cell transplantation using reduced-intensity conditioning in an outpatient setting in ABO-incompatible patients: are survival and graft-versus-host disease different? Transfusion. 2014; 54:1269–1277. [PubMed: 24898453]

194. Worel N, Greinix HT, Keil F, Mitterbauer M, Lechner K, Fischer G, Mayr W, Hocker P, Kalhs P. Severe immune hemolysis after minor ABO-mismatched allogeneic peripheral blood progenitor cell transplantation occurs more frequently after nonmyeloablative than myeloablative conditioning. Transfusion. 2002; 42:1293–1301. [PubMed: 12423513]

195. Levine JE, Logan B, Wu J, Alousi AM, Ho V, Bolaños-Meade J, Weisdorf D; Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network. Graft-versus-host disease treatment: predictors of survival. Biol Blood Marrow Transplant. 2010 Dec;16(12):1693-9. doi: 10.1016/j.bbmt.2010.05.019. Epub 2010 Jun 9. PMID: 20541024; PMCID: PMC2955996.

196. Theurich S et al. Polyclonal anti-thymocyte globulins for the prophylaxis of graft-versus-host disease after allogeneic stem cell or bone marrow transplantation in adults. Cochrane Database Syst. Rev 9, CD009159 (2012).

197. Klein OR et al. Alternative-donor hematopoietic stem cell transplantation with posttransplantation cyclophosphamide for nonmalignant disorders. Biol. Blood Marrow Transplant 22, 895–901 (2016). [PubMed: 26860634]

198. Jalali A, Alimoghaddam K, Mahmoudi M, Mohammad K, Zeraati H, Mousavi SA, Bahar B, Vaezi M, Jahani M, Ghavamzadeh A. The EBMT Risk Score in the Presence of Graft Versus Host Disease in Allogeneic Stem Cell Transplantation in Adult Acute Myelogenous Leukemia: A Multistate Model for Competing Risks. Int J Hematol Oncol Stem Cell Res. 2014 Jul 1;8(3):1-11. PMID: 25642302; PMCID: PMC4305375.

199. Sorror M, Storer B, Sandmaier BM, et al. Hematopoietic cell transplantation-comorbidity index and Karnofsky performance status are independent predictors of morbidity and mortality after allogeneic nonmyeloablative hematopoietic cell transplantation. Cancer. 2008;112:1992-2001.

200. Artz AS, Pollyea DA, Kocherginsky M, et al. Performance status and comorbidity predict transplant-related mortality after allogeneic hematopoietic cell transplantation. Biol Blood Marrow Transplant. 2006;12:954-964.

201. Gómez-Núñez M, Martino R, Caballero MD, et al. Elderly age and prior autologous transplantation have a deleterious effect on survival following allogeneic peripheral blood stem cell transplantation with reduced-intensity conditioning: results from the Spanish multicenter prospective trial. Bone Marrow Transplant. 2004;33:477-482.

202. Deschler B, Binek K, Ihorst G, et al. Prognostic factor and quality of life analysis in 160 patients aged >or =60 years with hematologic neoplasias treated with allogeneic hematopoietic cell transplantation. Biol Blood Marrow Transplant. 2010;16:967-975.

203. Luger SM, Ringdén O, Zhang M-J, et al. Similar outcomes using myeloablative vs reduced-intensity allogeneic transplant preparative regimens for AML or MDS. Bone Marrow Transplant. 2012;47:203-211.

204. McClune BL, Weisdorf DJ, Pedersen TL, et al. Effect of age on outcome of reduced-intensity hematopoietic cell transplantation for older patients with acute myeloid leukemia in first complete remission or with myelodysplastic syndrome. J Clin Oncol. 2010;28:1878-1887.

205. Saraceni F, Labopin M, Forcade E, Kröger N, Socié G, Niittyvuopio R, Cornelissen JJ, Labussière-Wallet H, Blaise D, Choi G, Byrne JL, Guillerm G, Marchand T, Esteve J, Bazarbachi A, Savani B, Olivieri A, Nagler A, Mohty M. Allogeneic stem cell transplant in patients with acute myeloid leukemia and karnofsky performance status score less than or equal to 80%: A study from the acute leukemia working party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). Cancer Med. 2021 Jan;10(1):23-33. doi: 10.1002/cam4.3593. Epub 2020 Nov 26. PMID: 33242374; PMCID: PMC7826477.

206. McLornan D, Eikema DJ, Czerw T, Kröger N, Koster L, Reinhardt HC, Angelucci E, Robin M, Bornhäuser M, Passweg J, Clark A, Vydra J, Blau IE, Niittyvuopio R, Platzbecker U, Cornelissen JJ, Chevallier P, Srour M, Stamatovic D, Martinez-Lopez J, de Wreede L, Hayden P, Hernández-Boluda JC, Yakoub-Agha I. Trends in allogeneic haematopoietic cell transplantation for myelofibrosis in Europe between 1995 and 2018: a CMWP of EBMT retrospective analysis. Bone Marrow Transplant. 2021 Sep;56(9):2160-2172. doi: 10.1038/s41409-021-01305-x. Epub 2021 Apr 28. PMID: 33911203.

207. Raimondi R, Tosetto A, Oneto R, et al. Validation of the Hematopoietic Cell Transplantation-Specific Comorbidity Index: a prospective, multicenter GITMO study. *Blood.* 2012;120(6):1327–1333.

208. Sorror ML, Logan BR, Zhu X, et al. Prospective validation of the predictive power of the Hematopoietic Cell Transplantation Comorbidity Index (HCT-CI) for HCT outcomes at US transplant centers: A Center for International Blood and Marrow Transplant Research (CIBMTR) study. [abstract] *Blood.* 2012;120(733)

209. Rezvani K, Kanfer EJ, Marin D, Gabriel I, Rahemtulla A, Taylor A, Macdonald D, Dazzi F, Milojkovic D, Foroni L, Pavlu J, Sargent J, Le Dieu R, Goldman JM, Apperley J, Szydlo R. EBMT risk score predicts outcome of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients who have failed a previous transplantation procedure. Biol Blood Marrow Transplant. 2012 Feb;18(2):235-40. doi: 10.1016/j.bbmt.2011.06.010. Epub 2011 Jun 30. PMID: 21723225.

210. Kuş Öztürk S, Kırmızı A, Aras N, Cansız Ersöz C, Kurt Yüksel M, Ünal İnce E, Savaş B, Ertem M, Kansu A, Çetinkaya H, Ensari A. Patterns and Grading of Gastrointestinal Graft-Versus-Host Disease: A Clinicopathologic Correlation Study. Turk J Gastroenterol. 2023 May;34(5):516-524. doi: 10.5152/tjg.2023.22012. PMID: 36806183; PMCID: PMC10334676.

211. Velasco-Guardado A, López-Corral L, Alvarez-Delgado A, Flores-Corral T, Geijo-Martínez F, Caballero-Barrigón D, Rodríguez-Pérez A. Endoscopic evaluation and

histological findings in graft-versus-host disease. Rev Esp Enferm Dig. 2012 Jun;104(6):310-4. English, Spanish. doi: 10.4321/s1130-01082012000600005. PMID: 22738701.

212. Abraham J, Janin A, Gornet JM, et al. Clinical severity scores in gastrointestinal graft-versus-host disease. Transplantation. 2014; 97(9):965-971

213. Kreft A, Hippe K, Wagner-Drouet EM, Ries I, Kandulski A, Büttner-Herold M, Neumann H, Weber D, Holler E, Schindeldecker M. An investigation of the diagnostic, predictive, and prognostic impacts of three colonic biopsy grading systems for acute graft versus host disease. PLoS One. 2021 Aug 26;16(8):e0256543. doi: 10.1371/journal.pone.0256543. PMID: 34437603; PMCID: PMC8389423.

214. Melson J, Jakate S, Fung H, Arai S, Keshavarzian A. Crypt loss is a marker of clinical severity of acute gastrointestinal graft-versus-host disease. AmJHematol. 2007; 82:881–6

215. Narkhede M, Rybicki L, Abounader D, Bolwell B, Dean R, Gerds AT, et al. The association of histologic grade with acute graft-versus-host disease response and outcomes. AmJHematol. 2017; 92(7):683–8.

216. Czerw T, Labopin M, Schmid C, Cornelissen JJ, Chevallier P, Blaise D, Kuball J, Vigouroux S, Garban F, Lioure B, Fegueux N, Clement L, Sandstedt A, Maertens J, Guillerm G, Bordessoule D, Mohty M, Nagler A. High CD3+ and CD34+ peripheral blood stem cell grafts content is associated with increased risk of graft-versus-host disease without beneficial effect on disease control after reduced-intensity conditioning allogeneic transplantation from matched unrelated donors for acute myeloid leukemia - an analysis from the Acute Leukemia Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. Oncotarget. 2016 May 10;7(19):27255-66. doi: 10.18632/oncotarget.8463. PMID: 27036034; PMCID: PMC5053647.

217. Rauofi A, Hajifathali A, Karami S, Tavakoli F, Roshandel E, Bonakchi H, Parkhideh S. The apheresis content analysis in Allo-HSCT represents reliable influential factors on graft-versus-host disease and overall survival. Transfus Apher Sci. 2021 Apr;60(2):103009. doi: 10.1016/j.transci.2020.103009. Epub 2020 Nov 5. PMID: 33608218.

218. Sanchez-Escamilla M, Flynn J, Devlin S, Maloy M, Fatmi SA, Tomas AA, Escribano-Serrat S, Ponce D, Sauter CS, Giralt SA, Scordo M, Perales MA. EASIX score predicts inferior survival after allogeneic hematopoietic cell transplantation. Bone Marrow Transplant. 2023 May;58(5):498-505. doi: 10.1038/s41409-023-01922-8. Epub 2023 Jan 31. PMID: 36721042.

219. Mariotti J, Magri F, Giordano L, De Philippis C, Sarina B, Mannina D, Taurino D, Santoro A, Bramanti S. EASIX predicts non-relapse mortality after haploidentical transplantation with post-transplant cyclophosphamide. Bone Marrow Transplant. 2023 Mar;58(3):247-256. doi: 10.1038/s41409-022-01874-5. Epub 2022 Nov 21. PMID: 36414698.

220. Minculescu L, Kornblit BT, Friis LS, Schiødt I, Petersen SL, Andersen NS, Sengeloev H. C-Reactive Protein Levels at Diagnosis of Acute Graft-versus-Host Disease Predict Steroid-Refractory Disease, Treatment-Related Mortality, and Overall Survival after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. Biol Blood Marrow Transplant. 2018 Mar;24(3):600-607. doi: 10.1016/j.bbmt.2017.10.025. Epub 2017 Oct 23. PMID: 29074374.

221. Wu P, Liang W, Chen X, Chen L, Yang X, Yan Z, Wang W. Pretransplant C-reactive protein as a prognostic marker in allogeneic stem cell transplantation: A PRISMA-compliant meta-analysis. Medicine (Baltimore). 2019 Feb;98(8):e14474. doi: 10.1097/MD.0000000000014474. PMID: 30813150; PMCID: PMC6408063.

222. Bedir Demirdağ T, Kurşun Ağlamiş G, Kirkiz Kayal S, Uğraş Dikmen A, Kaya Z, Yenicesu İ, Koçak Ü. Risk Factors for Graft-Versus-Host Disease and Survival in Pediatric Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients: A Single-Center Experience. Exp Clin Transplant. 2021 Nov 11. doi: 10.6002/ect.2021.0157. Epub ahead of print. PMID: 34775938.

223. Sarıcı A, Erkurt MA, Kuku İ, Kaya E, Berber İ, Biçim S, Hidayet E, Kaya A, Keser MF, Bahçecioğlu ÖF, Uysal A. The effect of G-CSF used after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation on engraftment times and platelet suspension replacement numbers. Transfus Apher Sci. 2022 Dec;61(6):103482. doi: 10.1016/j.transci.2022.103482. Epub 2022 Jun 7. PMID: 35718683.

224. Remberger M, Ackefors M, Berglund S, Blennow O, Dahllöf G, Dlugosz A, Garming-Legert K, Gertow J, Gustafsson B, Hassan M, Hassan Z, Hauzenberger D, Hägglund H, Karlsson H, Klingspor L, Kumlien G, Le Blanc K, Ljungman P, Machaczka M, Malmberg KJ, Marschall HU, Mattsson J, Olsson R, Omazic B, Sairafi D, Schaffer M, Svahn BM, Svenberg P, Swartling L, Szakos A, Uhlin M, Uzunel M, Watz E, Wernerson A, Wikman A, Wikström AC, Winiarski J, Ringdén O. Improved survival after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in recent years. A single-center study. Biol Blood Marrow Transplant. 2011 Nov;17(11):1688-97. doi: 10.1016/j.bbmt.2011.05.001. Epub 2011 May 11. PMID: 21620989.

225. Nishi K, Kanda J, Hishizawa M, Kitano T, Kondo T, Yamashita K, Takaori-Kondo A. Impact of the Use and Type of Antibiotics on Acute Graft-versus-Host Disease. Biol Blood Marrow Transplant. 2018 Nov;24(11):2178-2183. doi: 10.1016/j.bbmt.2018.06.031. Epub 2018 Jul 3. PMID: 30417828.

226. Hanks CR, Slain D, Kanate AS, Wen S, Cumpston A. Impact of anti-anaerobic antibiotic activity on graft-versus-host disease in allogeneic hematopoietic stem cell transplant (HSCT) recipients at an institution that utilizes antibiotic cycling. Transpl Infect Dis. 2021 Aug;23(4):e13676. doi: 10.1111/tid.13676. Epub 2021 Jul 9. PMID: 34165853; PMCID: PMC9810070.

227. Connelly-Smith L, Alquist CR, Aqui NA, Hofmann JC, Klingel R, Onwuemene OA, Patriquin CJ, Pham HP, Sanchez AP, Schneiderman J, Witt V, Zantek ND, Dunbar NM. Guidelines on the Use of Therapeutic Apheresis in Clinical Practice - Evidence-Based Approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: The Ninth Special Issue. J Clin Apher. 2023 Apr;38(2):77-278. doi: 10.1002/jca.22043. PMID: 37017433.

228. Jagasia MH, Greinix HT, Arora M, Williams KM, Wolff D, Cowen EW, Palmer J, Weisdorf D, Treister NS, Cheng GS, Kerr H, Stratton P, Duarte RF, McDonald GB, Inamoto Y, Vigorito A, Arai S, Datiles MB, Jacobsohn D, Heller T, Kitko CL, Mitchell SA, Martin PJ, Shulman H, Wu RS, Cutler CS, Vogelsang GB, Lee SJ, Pavletic SZ, Flowers ME. 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 Mar;21(3):389-401.e1. doi: 10.1016/j.bbmt.2014.12.001. Epub 2014 Dec 18. PMID: 25529383; PMCID: PMC4329079.

229. Rashidi A, Hamadani M, Zhang MJ, Wang HL, Abdel-Azim H, Aljurf M, Assal A, Bajel A, Bashey A, Battiwalla M, Beitinjaneh AM, Bejanyan N, Bhatt VR, Bolaños-Meade J, Byrne M, Cahn JY, Cairo M, Ciurea S, Copelan E, Cutler C, Daly A, Diaz MA, Farhadfar N, Gale RP, Ganguly S, Grunwald MR, Hahn T, Hashmi S, Hildebrandt GC, Holland HK, Hossain N, Kanakry CG, Kharfan-Dabaja MA, Khera N, Koc Y, Lazarus HM, Lee JW, Maertens J, Martino R, McGuirk J, Munker R, Murthy HS, Nakamura R, Nathan S, Nishihori T, Palmisiano N, Patel S, Pidala J, Olin R, Olsson RF, Oran B, Ringden O, Rizzieri D, Rowe J, Savoie ML, Schultz KR, Seo S, Shaffer BC, Singh A, Solh M, Stockerl-Goldstein K, Verdonck LF, Wagner J, Waller EK, De Lima M, Sandmaier BM, Litzow M, Weisdorf D, Romee R, Saber W. Outcomes of haploidentical vs matched sibling transplantation for acute myeloid leukemia in first complete remission. Blood Adv. 2019 Jun 25;3(12):1826-1836. doi: 10.1182/bloodadvances.2019000050. PMID: 31201170; PMCID: PMC6595262.

230. Al Malki MM, Yang D, Labopin M, Afanasyev B, Angelucci E, Bashey A, Socié G, Karduss-Urueta A, Helbig G, Bornhauser M, Niittyvuopio R, Ganser A, Ciceri F, Brecht A, Koc Y, Bejanyan N, Ferraro F, Kebriaei P, Mokhtari S, Ghobadi A, Nakamura R, Forman SJ, Champlin R, Mohty M, Ciurea SO, Nagler A. Comparing transplant outcomes in ALL patients after haploidentical with PTCy or matched unrelated donor transplantation. Blood Adv. 2020 May 12;4(9):2073-2083. doi: 10.1182/bloodadvances.2020001499. PMID: 32396617; PMCID: PMC7218425.

231. Mays SR, Kunishige JH, Truong E, Kontoyiannis DP, Hymes SR. Approach to the morbilliform eruption in the hematopoietic transplant patient. Semin Cutan Med Surg. 2007 Sep;26(3):155-62. doi: 10.1016/j.sder.2007.09.004. PMID: 18070682.

232. American Gastroenterological Association. American Gastroenterological Association medical position statement: nausea and vomiting. Gastroenterology. 2001 Jan;120(1):261-3. doi: 10.1053/gast.2001.20515. PMID: 11208735.

233. Pratt DS, Kaplan MM. Evaluation of abnormal liver-enzyme results in asymptomatic patients. N Engl J Med. 2000 Apr 27;342(17):1266-71. doi: 10.1056/NEJM200004273421707. PMID: 10781624.

234. Penack O, Marchetti M, Ruutu T, 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:e157.

235. Flowers ME, McDonald G, Carpenter P, Boeckh M, Sanders J, Deeg J et al. Long-term follow-up after hematopoietic stem cell transplant; general guidelines for referring physicians. Fred Hutchinson Cancer Research Center/Seattle Cancer Care Alliance, Version 4 August 2008, pp 1–78

236. Rzepecki P, Barzal J, Oborska S. Blood and marrow transplantation and nutritional support. Support Care Cancer 2010; 18(Suppl 2): S57–S65.

237. Martin-Salces M, de PR, Canales MA, Mesejo A, Hernandez-Navarro F. Nutritional recommendations in hematopoietic stem cell transplantation. Nutrition 2008; 24: 769–775.

238. Murray SM, Pindoria S. Nutrition support for bone marrow transplant patients. Cochrane Database Syst Rev 2002; 2: CD002920.

239. Murray SM, Pindoria S. Nutrition support for bone marrow transplant patients. Cochrane Database Syst Rev 2009; 1: CD002920.

240. Ippoliti C, Champlin R, Bugazia N, Przepiorka D, Neumann J, Giralt S, Khouri I, Gajewski J. Use of octreotide in the symptomatic management of diarrhea induced by graft-versus-host disease in patients with hematologic malignancies. J Clin Oncol. 1997 Nov;15(11):3350-4. doi: 10.1200/JCO.1997.15.11.3350. PMID: 9363865.

241. Beckman RA, Siden R, Yanik GA, Levine JE. Continuous octreotide infusion for the treatment of secretory diarrhea caused by acute intestinal graft-versus-host disease in a child. J Pediatr Hematol Oncol. 2000 Jul-Aug;22(4):344-50. doi: 10.1097/00043426-200007000-00013. PMID: 10959906.

242. Ippoliti C, Neumann J. Octreotide in the management of diarrhea induced by graft versus host disease. Oncol Nurs Forum. 1998 Jun;25(5):873-8. PMID: 9644703.

243. Socie G, Vigouroux S, Yakoub-Agha I, Bay JO, Furst S, Bilger K, et al. A phase 3 randomized trial comparing inolimomab vs usual care in steroid-resistant acute GVHD. Blood. 2017;129:643–9.

244. Socie G, Milpied N, Yakoub-Agha I, Bay JO, Furst S, Bilger K, et al. Long-term follow-up of a phase 3 clinical trial of inolimomab for the treatment of primary steroid refractory aGVHD. Blood Adv. 2019;3:184–6