

# Akut Graft Versus Host Hastalığı

## Acute Graft-Versus-Host Disease

Sevgi KALAYOĞLU BEŞİŞİK<sup>a,b</sup>

<sup>a</sup>Hematoloji BD,  
<sup>b</sup>Kan Bankası,  
İstanbul Üniversitesi  
İstanbul Tıp Fakültesi,  
İstanbul

Geliş Tarihi/Received: 24.08.2017  
Kabul Tarihi/Accepted: 03.11.2017

Yazışma Adresi/Correspondence:  
Sevgi KALAYOĞLU BEŞİŞİK  
İstanbul Üniversitesi  
İstanbul Tıp Fakültesi,  
Hematoloji BD, İstanbul,  
TÜRKİYE/TURKEY  
sevgikalayoglu@yahoo.com

**ÖZET** Graft versus host hastalığı (GVHD) kan kök hücre nakli sonrası halen en önemli komplikasyondur. Akut GVHD tanısı öncelikle klinik ve dışlama yaklaşımı ile konulur. Biyopsi tanının net olmadığı olgularda yardımcı olabilir ancak yapılması nedeniyle tedavi geciktirilmemelidir. Başlangıçta deri en sık tutulan organdır, barsak ve karaciğer onu izler. Prognozu belirleyebileceğinden GVHD evrelemesi organ tutulum derecesi ile mutlaka yapılmalıdır. Grad 1 GVHD topikal ajanlarla tedavi edilir ve kalsinörin inhibitör dozu en uygun kan seviyesine yükseltilir. Grad 2 derece GVHD'de ilk basamak tedavide 1mg/kg/gün metilprednizolon olarak kortikosteroid eklenmesi standarttır. Barsak tutulumunda emilmeyen steroid kullanımı sistemik steroid dozunun azaltılmasına yardımcı olur. Kortikosteroid tedavi hastaların <%50 etkilidir. İkinci ve üçüncü basamak aGVHD tedavisi henüz standardize edilmemiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Graft vs host hastalığı; hematopoetik kök hücre transplantasyonu

**ABSTRACT** Graft-versus-host disease (GvHD) remains a major complication of haematopoietic stem cell transplantation. The diagnosis of aGvHD is predominantly based on clinical findings and is often one of exclusion. Biopsies may be helpful if diagnosis is unclear but should not delay management. The skin is the organ most commonly involved at the onset followed by gastrointestinal tract and liver. The extent of individual organ involvement and overall grade of acute GvHD should be documented, as this has prognostic significance. The management of grade I disease should include topical therapy and optimizing calcineurin inhibitors levels. For patients with grade II GvHD corticosteroids are the standard first line treatment as 1milligram/kg per day of methylprednisolone which are effective in <50% of patients. The use of “nonabsorbable” steroids can be considered for acute intestinal GvHD in order to reduce the dose of systemic steroids. There is no established standard for second and third line treatment.

**Keywords:** Graft vs host disease; hematopoietic stem cell transplantation

**A**llojenik hematopoietik kök hücre naklinden (AHSCT) sonra akut graft versus-host hastalığı (aGVHD) bir bağışıklık atağı sürecidir. Bu süreçte yer alan hücrel ve kimyasal etkiler organ işlev bozukluğuna neden olur. AGVHD, nakil sonrası hastalığın nüksetmesinden sonra ikinci sırada olmak üzere başlıca ölüm nedeni olmaya devam etmektedir.<sup>1</sup>

Amerikan Ulusal Sağlık Kurumu (NIH) 2005'de akut GVHD'yi AHSCT sonrası ilk 100 gün içerisinde gelişmesi şeklinde tanımlamıştır. Nakil sonrası  $\geq 100$ .günde gelişen GVHD, klinik belirti ve bulguları AGVHD uyumlu ve beraberinde kronik GVHD eşlik etmemekte ise “tekrarlayan” veya “geç başlangıçlı” aGVHD olarak isimlendirilmiştir.<sup>2</sup>

Bu çalışma daha önce  
Türkiye Klinikleri J Hematol-Special Topics  
2017;10(4):221-7'de yayınlanmıştır.

Copyright © 2017 by Türkiye Klinikleri

## PATOFİZYOLOJİ

AGVHD klasik olarak, üç biyolojik aşamada gelişir.

**1-İlk aşama:** Hastanın antijen sunan hücrelerinin (APC) aktivasyonuna yol açan abartılı inflammatuar yanıt sürecidir.<sup>3</sup> Hazırlama rejimi ile hasta doku hücreleri hasar görür. TNF $\alpha$ , IL6 ve IL1 aşırı salınır (sitokin fırtınası), MHC antijenleri ve hücre adezyon moleküllerinin ekspresyonunu düzenleyerek APC aktivasyonuna yol açar ve doku hasarı derecesini artırır. Hasarlanan barsak epiteli engel görevini yapamaz ve sindirim kanalından kana bakteri geçişi gelişir (bakteriyel translokasyon). Bu arada normal mikrobiyal floranın (mikrobiyom) değişmesi bakteriyel geçişin riskini daha da artırır. Enfeksiyon dışı moleküller (tehlike ilişkili kalıp moleküller; DAMP) ve enfeksiyöz moleküller (patojen ilişkili moleküller kalıp; PAMP) sitokin fırtınasını tetikleyicidir.

**2-İkinci aşama:** Verici kaynaklı T lenfositlerinin aktifleşmiş hasta APC'leri ile sunulan alloantijenleri tanıdığı süreçtir. Alloantijene maruz kalan verici T hücreleri çoğalır, farklılaşır ve sitokin üreterek salar (IL-2 ve IFN). Verici CD8 T hücreleri çoğunlukla alıcı hematopoietik APC'ler tarafından, verici CD4 T hücreleri ise hematopoietik ve hematopoietik olmayan sindirim kanalı APC ile aktive olur. Aktifleşmiş verici T hücreleri saldırdıkları sitokinlerle diğer T hücrelerinin aktivasyonuna yol açar.

**3-Üçüncü aşama:** İmmün atağın büyümesi ve organ hasarına yol açmasını kapsayan süreçtir. Bu aşamada sitolitik verici T hücreleri, nötrofiller, NK ve NKT hücreleri ve makrofajlar yer alır.

Donör lökosit infüzyonu veya miyeloablative dozda olmayan hazırlama rejimi sonrası da aGVHD gelişmesi yukarıda açıklanmakta olan patofizyoloji ile aslında çelişmektedir. Son yıllarda yayınlanan çalışmalar aGVHD patofizyolojisinde hazırlama rejimi ile gelişen doku hasarından daha çok sitokin fırtınası ile barsak örtücü epitel hasarının etkili olduğunu öne çıkarmaktadır. Nakil sonrası aşırı TNF $\alpha$ , IL6 ve IL1 salınması ile sindirim kanalı örtücü epitelin yenilenmesinde görevli immün kök

**TABLO 1:** AGVHD risk faktörleri.

HLA uyumsuzluğu
İleri yaş (alıcı ve verici)
Cinsiyet uyumsuzluğu
GVHD profilaksinin yeterli olmaması
Hazırlama rejimi tipi ve yoğunluğu
Kök hücre kaynağı

hücreleri (ISC) ve antimikrobiyal peptit salan Paneth hücreleri hasarlanmakta, barsakta disbiyotik gelişmektedir.<sup>4</sup>

## RİSK FAKTÖRLERİ

AGVHD risk faktörleri kısaca Tablo 1'de belirtilmiştir.<sup>5</sup> Yandaş hastalık varlığı ile aGVHD sıklığı ve derecesi artmaktadır. Profilakside anti-timosit globulin (ATG) kullanılması ile aGVHD sıklığında azalma gözlenen çalışmalar vardır. Ancak nöks riski yüksek ilerlemiş hematolojik malign hastalığı olan hastalarda veya kordon kanı kaynaklı kök hücre nakillerinde uzun süreli sağ kalım ATG içermeyen hazırlama rejimleri kullanılmamış olgularda daha iyi bulunmuştur. AGVHD ve nakil ilişkili ölüm oranı ATG kullanılmış hastalar ile benzer sonuçlanmıştır. O nedenle aGVHD için risk faktörleri ve yandaş hastalık varlığına göre hastaya özgül hazırlama rejimi seçilmesi uygundur.

## KLİNİK BULGULAR VE TANI

AGVHD tanısı öncelikle klinik belirti ve bulgulara dayalı ve ayırıcı tanıda yer alan hastalıkların dışlanması ile konulur (Tablo 2). Hazırlama rejiminin çok yoğun olduğu nakil olgularında aGVHD kök hücre infüzyonundan 2-42 hafta sonra gelişir. Biyopsi tanısal yaklaşımda yardımcı olabilir. Ancak

**TABLO 2:** AGVHD klinik belirti ve bulguları.

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

biyopsi alınması gerekliliği tartışmalıdır. Tedavinin başlanmasını geciktirmemelidir. Birtakım ön görüş sağlayabilecek biyolojik belirteçler ile çalışmalar sürmektedir. Tanı sırasında en sık tutulan organ deridir, daha sonra sırasıyla barsak ve karaciğer tutulumu gözlenir. Sindirim kanalı tutulumu tanısında biyopsi için en duyarlı bölge rektosigmoid bölge olarak gözlenmiştir. Ayrıca PET-CT intestinal GVHD tanısı için yardımcı olabilir. Karaciğerin aGVHD tutulumu kolestaz laboratuvar bulguları ile birlikte. Genellikle donör lökosit infüzyonundan sonra olmak üzere bazen aGVHD olgularında ALT artışı şeklinde hepatit laboratuvar bulgusu da olabilir.<sup>1,5</sup>

**Hiperakut GVHD:** AHCT'nin ilk 2 haftasında gelişen GVHD hiperakut GVHD olarak isimlendirilir. Genellikle HLA uyumsuz nakil olgularında veya yeterli olmayan GVHD profilaksi uygulamalarında ortaya çıkar. Büllerle birlikte deri tutulumu ve pulmoner kaçış sendromu kliniği mevcuttur. Hızla ölümlü sonlanabilir. Hemen steroid verilmesi gereklidir.<sup>5</sup>

**AGVHD evrelemesi ve derecelendirilmesi:** AGVHD evrelemesi ve derecelendirilmesi klinik belirti ve bulgular ile yapılır (Tablo 3, 4).

**Akut GVHD koruması:** AGVHD korumasında standart yaklaşım yoktur.

**Kalsinörin inhibitörü ve metotreksat:** Kalsinörin inhibitörü (siklosporin; CsA veya takrolimus; TAC) ile kısa süreli metotreksat (MTX) en sık kullanılan tedavi protokolüdür. MTX yerine steroid kullanılması GVHD gelişim oranını azaltmakla birlikte yan etkiler ve nüks oranının yüksektir. O nedenle MTX birlikteliğine göre nakil sonrası seyir daha kötüdür. CsA + kısa süreli MTX'e göre TAC + kısa süreli MTX, evre II-IV aGVHD oranında daha etkili azalma sağlamaktadır. Ancak genel seyir iki

kalsinörin inhibitörü karşılaştırıldığında benzer sonuçlanmıştır. TAC ile CsA'a göre hematolojik kanser riski yüksek bulunmuştur.<sup>6</sup>

İstatistiksel anlamlı olmasa bile CsA kan düzeyi <300ng/ml olması halinde aGVHD gelişme oranı daha yüksek bulunmuştur. TAC düzeyi <7 ng/ml olan hastalarda da benzer şekilde aGVHD sıklığı kümülatif olarak daha fazla bulunmuştur. Nüks oranını olumsuz etkilemeden aGVHD koruması etkililiği sağlayıcı uygun TAC düzeyi netleşmemiş olmakla birlikte ilk hafta içerisinde >12 ng/ml olması önerilmektedir.<sup>5</sup>

**CsA + sirolimus:** CsA + sirolimus kombinasyonu kullanılması ile engraftman daha erken, mukozit ve evre I-II aGVHD daha az oluşmaktadır. Ancak sağ kalım oranında düzelme olmamaktadır. Sinüzoidal obstrüksiyon sendromu veya transplant ilişkili trombotik mikroanjyopati, miyelosupresyon ve ilişkili enfeksiyonlar yan etkileri nedeni ile CsA + sirolimus kombinasyonu önerilen bir profilaksi tipi değildir. Ancak dozu azaltılmış hazırlama rejimlerinde kullanılabilir.<sup>7</sup>

**CsA + nakil sonrası yüksek doz siklofosfamid:** Doz azaltılmış hazırlama rejimlerinde önerilebilecek standart GVHD profilaksisi henüz yoktur. Kök hücre kaynağının çevre kanı olduğu bir çalışmada miyeloablatif dozda hazırlama rejimini izleyerek GVHD profilaksisinde CsA ile nakil sonrası yüksek doz siklofosfamid verilmesi alta yatan malign hastalığın nüksüne sebep olmadan hem ağır akut GVHD hem de kronik GVHD oranlarının düşük olmasına neden olmuştur. Bu bulgular gelecekteki çalışmalarda doğrulanırsa, CsA + nakil sonrası yüksek doz siklofosfamid GVHD profilaksisi HLA uyumlu nakillerde kök hücre kaynağı olarak kan kök hücresi kemik iliğinin yerini alacak gibi durmaktadır.<sup>8</sup>

**TABLO 3:** AGVHD evrelemesi.

Klinik evre	Alt sindirim kanalı	Üst sindirim kanalı	Karaciğer (bilirubin mg/dl)	Deri (vücut yüzey alanı %)
1	İshal<500 ml/gün	Bulantı/kusma	2-3	< %25
2	İshal 500-1000 ml/gün		3-6	%25-50
3	İshal 1000-1500 ml/gün		6-15	Generalize eritroderma
4	İshal >1500 ml/gün		>15	Bül /soyulma

TABLO 4: AGVHD derecelendirilmesi.

Genel klinik derece	Alt sindirim kanalı	Üst sindirim kanalı	Karaciğer (bilirubin mg/dl)	Deri (vücut yüzey alanı %)
1	0	0	0	
2	1	1	1	3
3	2-3		2-4	-
4	4		-	4

**TAC + dozu azaltılmış MTX + mofetil mikofenolat (MMF):** TAC+MTX kombinasyonu ile TAC + dozu azaltılmış MTX + MMF kombinasyonu ile karşılaştırıldığında nötrofil toparlaması benzer, trombosit toparlaması TAC+ MMF kolunda daha bulunmuş. Akut ve kronik GVHD koruması, nüks ve nüks dışı ölüm, genel sağ kalım benzer oranda bulunmuş. TAC + MMF daha az toksik ancak ağır GVGD korumada daha az başarılı olmuştur. Bu veri MTX'in korumalardan kaldırılabilirliği düşüncesini doğurmuştur.<sup>9</sup>

**MTX yerine MMF:** İsrail'den yayınlanan bir metaanalizde 3'ü randomize çalışma olan 11 çalışma değerlendirilmiş ve MMF kolunda ağır GVHD oranı yüksek bulunmuştur.<sup>10</sup>

**Monoklonal veya poliklonal antikorlarla T hücre azaltılarak GVHD koruması:** T uzaklaştırılması graft yetmezliği, malign hastalığın nüksü ve fırsatçı enfeksiyon riskini artırır. Sadece GVHD riski yüksek hastalarda T hücre uzaklaştırılması kullanılması önerilmektedir. HLA tam uyumlu vericisi olmayan hastalarda haploidentik transplantasyon programı içerisinde in vivo veya in vitro T hücre uzaklaştırılması GVHD riskini belirgin azaltmaktadır. Total lenfoid ışınlama /ATG ile GVHD oldukça düşük oranda ancak nüks oranı yüksek olduğundan nüks olasılığı düşük olgularda seçilebilir. AHSCT olgularında ATG'nin yerini araştıran bir metaanalizde tavşan kaynaklı ATG ile nüks oranı artmadan akut ve kronik GVHD oranı azalmış buna karşılık at kaynaklı ATG ile benzer azalma gözlenmemiştir.<sup>11</sup>

**Sindirim kanalı dekontaminasyonu:** Kök hücre kaynağının kardeş kaynaklı nakil olgularında siprofloksasin ve metranidazol ile barsak dekontaminasyonu tek başına siprofloksasin ile karşılaştırıl-

duğunda aGVHD riskini azaltmaktadır. Bu gün için florokinolon olarak levofloksasin 0.gün infüzyon gününden minimum 7 gün engrafman günü veya febril nötropeni gelişene kadar sürdürülür.<sup>12,13</sup>

**Mezenkimal kök hücreler (MKH):** MKH kaynağı (kemik iliği, yağ dokusu, kordon kanı), kültür ortamı ve infüzyon sırası eritilmiş veya taze verilmesi ile ilişkili çalışma verileri karışık olması nedeni ile yorum yapmak güçtür. MKH dozu ve pasaj sayısı hakkında çalışmalardan net bilgi edinilememektedir. Genellikle verilen MKH miktarı 0,3-10×10<sup>6</sup>hücre/kg-1,0×10<sup>7</sup>hücre/kg arasında bildirilmiştir. Koruma amacıyla verildikten sonra grad II – IV GVHD %31 sıklığında bildirilmiştir.<sup>14</sup>

**Fotoferez:** Miyeloablatif dozda hazırlama rejiminden 4 gün önce standart hazırlama rejimine ilave olarak 2 gün ardışık fotoferez uygulanmış hasta grubunu içeren Amerika kaynaklı bir Faz II çalışmada grad II-IV aGVHD HLA-uyumlu akraba vericiden nakilde %30, HLA uyumlu akraba dışı vericiden veya HLA uyumsuz akraba vericiden nakilde %42 sıklığında bildirilmiş ve sağkalıma olumlu katkısı olabileceği ileri sürülmüştür.<sup>15</sup>

Fransa kaynaklı bir Faz II çalışmada erişkin hematolojik kanserli hastalarda azaltılmış dozda HSCT sonrası +21.günde başlayarak önce haftada 2 kez iki hafta, takiben haftada bir kez 4 hafta toplam 8 kez fotoferez aGVHD profilaksisi amaçlı yapılmış. Hem akut hem de kronik GVHD oranı oldukça düşük saptanmış. Grad ≥ II aGVHD kümülatif insidans 100.günde %15, kronik GVHD 2.yılda %22 bulunmuş. Giderek fotoferez ile medikal tedavi birliktelikleri çalışmaları erken sonuçları yayınlanmaya başlamıştır.<sup>16</sup>

**Diğer AGVHD koruma çalışmaları:** Henüz faz I çalışmaları sürdürülmekte olan çok sayıda çalışma mevcuttur. Burada bazılarında bahsedilmiştir. **(5) Kemokin reseptör 5 (CCR5) antagonisti** olan maraviroc ile T hücre kemotaksisi engellenir. Karaciğer ve barsak GVHD sıklığı azalır. **Etanercept ve infliximab:** Santral sitokin yollarını engeller AGVHD sıklığında anlamlı azalma olmamıştır. **Intravenöz immunoglobulin (IVIG):** GVHD sıklığında azalmaya yol açar. Ancak maliyeti yüksek bir yaklaşımdır. **Çözünür CTLA4 (Cytotoxic T-**

**Lymphocyte Associated Protein 4):** CD28:B7 yoluyla hedef alan CTLA4 anjeriye yol açmakta ve GVHD sıklığında azalma sağlamaktadır. **Ritüksimab:** HSCT öncesi ritüksimab kullanılmış hastalarda GVHD'nin daha az sıklıkta geliştiği gözlenmiştir. Atorvastatin ilavesi ile standart GVHD korumasına ilave katkı gözlenmemiştir.<sup>17</sup> **Atorvastatin:** Atorvastatinin standart GVHD profilaksisinin eklenmesi bir faydalanım sağlamamıştır.<sup>18</sup> **Bortezomib:** Bir Faz I/II çalışmada doz azaltılmış hazırlama rejimini izlyerek HLA uyumlu akraba veya akraba dışı vericiden HSCT olgularında posttransplant siklofosamid ve bortezomib kullanılması ile akut ve kronik GVHD oranı etkileyici sonuçlar vermiş olarak bildirilmiştir.<sup>19</sup>

Avrupa Kan ve Kemik İliği Nakli Derneğinin (EBMTR) Avrupa Lösemi Ağı (ELN) ile birlikte uzlaş önerileri 2014'de yayınlanmıştır.<sup>20</sup>

Miyeloablative hazırlama rejimi sonrası GVHD koruması CsA +kisa süreli MTX önerilir. CsA 3 mg/kg/gün; -1.gün iv günde 2 doza bölünmüş başlanır. Oral alım başlar başlamaz oral yola geçilir. Oral uygulama iv dozun aynısı dozda başlanır daha sonra hedef CsA düzeyi 200-300 µg/L sağlanana kadar doz ayarı yapılır. İlk 3-4 hafta sonrası hedef CsA düzeyi 100-200 µg/L'dir. CsA kullanım süresi 6 aydır. GVHD gelişmemiş olgularda 3.aydan sonra giderek doz azaltılır. MTX +1.günde 15 mg/m<sup>2</sup> iv başlanır +3, +6 v +11.gün toksisite olmadığı sürece 10 mg/m<sup>2</sup> olarak devam edilir. Mutlaka her 1. uygulamasından MTX 24.saat sonra Lökovertin 15 mg, 6 saat arayla 3 doz verilir. Diğer MTX uygulamalarından sonra aynı dozda lökovertin 6 saat arayla 4 kez verilir. ATG akraba dışı vericiden nakil programında ilave immunsupresan olarak önerilir. ATG

Fresenius (10 mg/kg; toplam 30 mg/kg) veya Ti-moglobulin (2.5 mg/kg; toplam 7.5 mg/kg). -3, -2 ve -1. günde verilir. Kordon kanı nakillerinde CsA + MMF önerilir.

## AKUT GVHD TEDAVİSİ

**Grad I AGVHD tedavisi:** Grad I aGVHD'de topikal steroid önerilir (Tablo 5). Kalsinörin inhibitörü ilaç düzeyi optimuma yükseltilir. Dirençli olgularda %0,1'lik topikal takrolimus deri bulguları kaybolana kadar kullanılır. Yineleme olması halinde %0,03'lik takrolimus kullanılabilir.

**Grad II-IV AGVHD tedavisi:** Standart yaklaşım sistemik metiprednizolon eklenmesidir. Metiprednizolon dozu grade II aGVHD'de 1 mg/kg/gün, grad III-IV aGVHD'de 2 mg/kg/gün gün içinde ikiye bölünmüş olarak önerilir. Steroide ilk 5 gün içerisinde yanıtı olmayan olgularda nakil ilişkili ölüm oranı yüksektir.

Steroidin çok yavaş olmayan azaltılarak kesildiği grup ile (Örn; 30 gün) ile daha uzun sürede (Örn; 42 gün) kesilen grup arasında sağ kalım, kronik GVHD veya steroid ilişkili komplikasyon açısından fark bulunmamıştır. Genellikle önerilen doz azaltılması 3-5 günde bir %10 takiben 20-30 mg/güne ulaşınca daha yavaş azaltma şeklindedir. Özellikle alt barsak GVHD uzun süre 2 mg/kg/gün tedavi gerektirmektedir.

İlk basamak tedavide steroid ilave ajan ek faydalanım sağlamamış hatta daclizumab zararlı olmuştur. MMF'in eklendiği bir faz III çalışma umut vaat etmektedir.<sup>21</sup> Budesonid ve beklometazon gibi emilmeyen steroidlerin sistemik steroid tedavisine eklenmesi ile barsak GVHD'de daha iyi yanıt elde

**TABLO 5:** Akut GVHD tedavisinde topikal steroidler.

	Çok güçlü Örn dermova	Güçlü Örn Betnova	Orta derecede güçlü Örn Ömova	Hafif güçlü Örn %1 hidrokortizon
Yüz	Uygulanmamalı	2x1 4-12 hafta	2x1 6-12 ay	2x1 Uzun süreli
Gövde	2x1 4-12 hafta	2x1 Uzun süreli		
Ayak tabanı ve el ayası	2x1 Uzun süreli	2x1 Uzun süreli		

edilir.<sup>22</sup> Beklometazon dipropriyonat (BDP) 2 mg (4 mL) ağızdan 6 saatte bir ile sistemik tedavi ile >%50 düzelme bildirilmiştir.<sup>23</sup>

**AGVHD'de ikinci basamak tedavi:** AGVHD'li hastaların %25'i metilprednizolana dirençli kalacaktır. Kötü seyir belirteçlerdir. Bir yıllık sağkalım %20-30 oranındadır. Metilprednizolon 2 mg/kg/gün dozunda kullanılmasına rağmen belirti ve bulguların 5.günde kontrol altına alınamaması veya 72. saatte belirti ve bulgularda ilerleme olması halinde 2. basamak tedavi gerekir (Tablo 6). Bu süre aGVHD'nin hafif derecede olması halinde 2 haftaya kadar uzatılabilir. İkinci basamak tedaviye yaklaşık %50 hastada yanıt alınır. Fotoferez, MMF, anti-IL-2 reseptör antogonisti (basiliximab, daclizumab, denileukin diftitox), anti TNFa (etanercept, infliximab) antikorumları, sirolimus, düşük doz MTX, at ATG'si, alemtuzumab, anti-CD5-spesifik immünotoksin, pan T-hücresi risin A-zincir immünotoksin, ABX-CBL ve pentostatin tek başına veya kombinasyon halinde kullanılmış çalışmalar mevcuttur. Bu uygulamaları karşılaştıran yeterli veri olmadığından hangisinin öncelikle tercih edilebileceği net belirtilemez.

İkinci basamak tedavi uygulanan AGVHD hastalarında özellikle T hücre sayı ve/veya işlev azaltılması uygulamalarında infeksiyon riski yüksektir. Hastalar viral reaktivasyon (CMV, EBV, HHV-6, adenovirus, ve poliyoma) yönünde izlenmelidir.

**AGVHD tedavisinde fotoferez:** Steroide dirençli AGVHD tedavisinde 2.sırada nerilen bir yaklaşımdır. Yanıt oranı çalışmadan çalışmaya geçişle birlikte %32-100 arasındadır. Her işlemde toplam kan hacminin %15'i işlemde geçirilir. 5-10<sup>9</sup> lökosit ayrıştırılır. 8-metoksipsralen eklendikten sonra Ultraviyole A ışınlarına maruz bırakılır ve hastaya geri gönderilir. Geri gönderiminin 24 saati içinde aktif haldeki T hücreleri dahil tüm lökositlerin apoptozu indüklenir. İşlem sitokin üretimini etkileyerek bu hücrelerin APC'ler tarafından fagositozu ile immun dengeyi sağlar. Genellikle haftada ardışık 2 gün düzeline kadar en az 8 hafta yapılması ve ardından 2 haftada bir sıklığına inerek azaltılarak kesilmesi önerilir. Deri tutulumunda %82, karaciğer tutulumunda %61, barsak tutulumunda

**TABLO 6:** Steroide dirençli aGVHD'de tedavi.

2. basamak akut GVHD tedavisi önerileri
Fotoferez
IL2 reseptör antogonisti
Anti TNF antikoru
m-TOR inhibitörü
MMF
3. basamak akut GVHD tedavisi önerileri
Metotreksat
MKH
Alemtuzumab
Pentostatin

%61 yanıt oranı bildirilmiştir. Hafif hipotansiyon, hafif anemize olma, nadiren ateş gibi tolere edilebilir yan etkileri söz konusudur. Hastalık nüksü ve infeksiyon riski yoktur.<sup>24,25</sup>

**AGVHD tedavisinde MMF:** Lenfositlerde pürin sentezini engelleyen MMF'in intravenöz ve oral formu vardır. Türkiye'de sadece oral formu mevcuttur. Kurtarma tedavisindeki yeri henüz netleşmemiştir.

**AGVHD tedavisinde Sirolimus:** Yanıt oranı yaklaşık %50'e ulaşmış olarak bildirilmiş olmakla birlikte toksisite yüksektir.<sup>26</sup>

**İlacın AGVHD tedavisinde MKH:** Standart bir doz önerisi olmamakla birlikte genellikle ardışık yanıt elde edilene kadar uygulamalar dikkati çekmektedir. 2 haftada bir 4 uygulama daha sonra ardışık 4 haftada bir uygulama bir protokol olarak anılabilir. Ortanca 2 x 10<sup>6</sup>/kg MKH verildiği gözlenmiştir. Çocuklarda yetişkinlere göre daha iyi bir klinik yanıt doğru bir eğilim bildirilmektedir.<sup>27</sup> Yaş, deri tutulumu, aGVHD derecesi ve MKH infüzyonu sayısı, yanıtı etkileyen temel prognostik faktör olarak bildirilmiştir.

**AGVHD tedavisinde düşük doz MTX:** MTX'in yanıt elde edilene kadar veya toksisite gelişmesi halinde kesilmesi planı iler 5-10 mg/kg/gün 5 günde bir uygulaması ile steroid dirençli olgularda %76,2 genel yanıt oranı bildirilmiştir. Bu oran tutulan organlara göre değerlendirildiğinde deri tutulumu için %100, barsak için %75, karaciğer için %55,6 olarak gözlenmiştir.<sup>28</sup>

EBMTR ile ELN birlikte uzlaşım önerileri tedavi önerileri ise şöyledir.<sup>20</sup> Grad II-IV GVHD'de ilk basamakta metilprednizolon 2mg/kg/gün gün içinde ikiye bölünmüş olarak başlanır. İlk 7 gün doz değişikliği yapılmaz. Steroit direnci 7. günde yanıt yoksa veya 5. günde ilerleme olması şeklinde tanımlanır. Barsak GVHD'de sistemik GVHD'e ek olarak oral emilmeyen steroid (budesonid) 9 mg/gün günde tek doz oral başlanır. Deri GVHD'de topikal steroid kullanır. Tanısal yaklaşım için deri veya sigmoid kolon biyopsi önerilmekle birlikte tedavinin geciktirilmemesi gereklidir. İkinci basamak tedavide standart bir öneri bulunmamaktadır.

Graft versus host hastalığı (GVHD) kan kök hücre nakli sonrası halen en önemli komplikasyondur. Akut GVHD tanısı öncelikle klinik ve dış-

lama yaklaşımı ile konulur. Biyopsi tanının net olmadığı olgularda yardımcı olabilir ancak yapılması nedeniyle tedavi geciktirilmemelidir. Başlangıçta deri en sık tutulan organdır, barsak ve karaciğer onu izler. Prognozu belirleyebileceğinden GVHD evrelemesi organ tutulum derecesi ile mutlaka yapılmalıdır. Grad 1 GVHD topikal ajanlarla tedavi edilir ve kalsinörin inhibitör dozu en uygun kan seviyesine yükseltilir. Grad 2 derece GVHD'de ilk basamak tedavide 1 mg/kg/gün metilprednizolon olarak kortikosteroid eklenmesi standarttır. Barsak tutulumunda emilmeyen steroid kullanımı sistemik steroid dozunun azaltılmasına yardımcı olur. Kortikosteroid tedavi hastaların <%50 etkilidir. İkinci ve üçüncü basamak aGVHD tedavisi henüz standarta edilmemiştir.

## KAYNAKLAR

- Sullivan KM. Graft-vs-host disease. In: Blume KG, Forman SJ, Appelbaum FR, eds. Thomas' Haematopoietic Cell Transplantation. Oxford, UK: Blackwell Publishing Ltd; 2004. p.635-64.
- Filipovich AH, Weisdorf D, Pavletic S, Socie G, Wingard JR, Lee SJ, et al. National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: I. Diagnosis and staging working group report. *Biol Blood Marrow Transplant* 2005;11(12):945-56.
- Ferrara JL, Reddy P. Pathophysiology of graft-versus-host disease. *Semin Hematol* 2006; 43(1):3-10.
- Mathewson N, Reddy P. The microbiome and graft versus host disease. *Current Stem Cell Reports* 2015;1(1):39-47.
- Nasserredine S, Rafei H, Elbaresh E, Tabbara I. Acute Graft Versus Host Disease: A Comprehensive Review. *Anticancer Res* 2017;37(4):1547-55.
- Ratanatharathorn V, Nash RA, Przepiorka D, Devine SM, Klein JL, Weisdorf D, et al. Phase III study comparing methotrexate and tacrolimus (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.
- Furlong T, Kiem HP, Appelbaum FR, Carpenter PA, Deeg HJ, Doney K, et al. Sirolimus in combination with cyclosporine or tacrolimus plus methotrexate for prevention of graft-versus-host disease following hematopoietic cell transplantation from unrelated donors. *Biol Blood Marrow Transplant* 2008;14(5):531-7.
- Mielcarek M, Furlong T, O'Donnell PV, Storer BE, McCune JS, Storb R, et al. Posttransplantation cyclophosphamide for prevention of graft-versus-host disease after HLA-matched mobilized blood cell transplantation. *Blood* 2016;127(11):1502-8.
- Perkins J, Field T, Kim J, Kharfan-Dabaja MA, Fernandez H, Ayala E, et al. A randomized phase II trial comparing tacrolimus and mycophenolate ofetil to tacrolimus and methotrexate for acute graft-versus-host disease prophylaxis. *Biol Blood Marrow Transplant* 2010;16(7):937-47.
- Ram R, Yeshurun M, Vidal L, Shpilberg O, Gafer-Gvili A. Mycophenolate mofetil vs. methotrexate for the prevention of graft-versus-host-disease--systematic review and meta-analysis. *Leuk Res* 2014;38(3):352-60.
- Yuan J, Pei R, Su W, Cao J, Lu Y. Meta-analysis of the actions of antithymocyte globulin in patients undergoing allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Oncotarget* 2017;8(7): 10871-82.
- Beelen DW, Elmaagacli A, Müller KD, Hirche H, Schaefer UW. Influence of intestinal bacterial decontamination using metronidazole and ciprofloxacin or ciprofloxacin alone on the development of acute graft-versus-host disease after marrow transplantation in patients with hematologic malignancies: final results and long-term follow-up of an open-label prospective randomized trial. *Blood* 1999;93(10):3267-7.
- Guthery SL, Heubi JE, Filipovich A. Enteral metronidazole for the prevention of graft versus host disease in pediatric marrow transplant recipients: results of a pilot study. *Bone Marrow Transplant* 2004;33(12):1235-9.
- Rizk M, Monaghan M, Shorr R, Kekre N, Bredeson CN, Allan DS. Heterogeneity in studies of mesenchymal stromal cells to treat or prevent graft-versus-host disease: a scoping review of the evidence. *Biol Blood Marrow Transplant* 2012;22(8):1416-23.
- Shaughnessy PJ, Bolwell BJ, van Besien K, Mistrik M, Grigg A, Dodds A, et al. Extracorporeal photopheresis for the prevention of acute GVHD in patients undergoing standard myeloablative conditioning and allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2010;45(6):1068-76.
- Wang CH, Chang FY, Chao TY, Kao WY, Ho CL, Chen YC, et al. Characteristics comparisons of bacteremia in allogeneic and autologous hematopoietic stem cell-transplant recipients with levofloxacin prophylaxis and influence on resistant bacteria emergence. *J Microbiol Immunol Infect* 2016. pii: S1684-1182(16)30003-2.
- Ratanatharathorn V, Logan B, Wang D, Horowitz M, Uberti JP, Ringden O, et al. Prior rituximab correlates with less acute graft-versus-host disease and better survival in B-cell lymphoma patients who received allogeneic peripheral blood stem cell transplantation. *Br J Haematol* 2009;145(6):816-24.

18. Efebera YA, Geyer S, Andritsos L, Vasu S, Jaglowski S, Bingman A, et al. Atorvastatin for the Prophylaxis of Acute Graft-versus-Host Disease in Patients Undergoing HLA-Matched Related Donor Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation (allo-HCT). *Biol Blood Marrow Transplant* 2016;22(1):71-9.
19. Al-Homsi AS, Cole K, Muilenburg M, Goodyke A, Abidi M, Duffner U, et al. Calcineurin and mtor inhibitor-free post-transplantation cyclophosphamide and bortezomib combination for graft-versus-host disease prevention after peripheral blood allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: A Phase I/II Study. *Biol Blood Marrow Transplant* 2017. pii: S1083-8791(17)30490.
20. Ruutu T, Gratwohl A, de Witte T, Afanasyev B, Apperley J, Bacigalupo A, et al. Prophylaxis and treatment of GVHD: EBMT-ELN working group recommendations for a standardized practice. *Bone Marrow Transplant* 2014; 49(2):168-73.
21. Pavletic SZ, Fowler DH. Are we making progress in GVHD prophylaxis and treatment? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2012;2012:251-64.
22. Dignan FL, Clark A, Amrolia P, Cornish J, Jackson G, Mahendra P, et al.; Haematology 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;158(1): 30-45.
23. Ibrahim RB, Abidi MH, Cronin SM, Lum LG, Al-Kadhimi Z, Ratanatharathorn V, et al. Non-absorbable corticosteroids use in the treatment of gastrointestinal graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant* 2009;15(4):395-405.
24. Bredeson C, Rumble RB, Varela NP, Kuruville J, Kouroukis CT; Stem Cell Transplant Steering Committee. Extracorporeal photopheresis in the management of graft-versus-host disease. *Curr Oncol* 2014;21(2):e310-25.
25. Rubegni P, Feci L, Poggiali S, Marotta G, D'Ascenzo G, Murdaca F, et al. Extracorporeal photopheresis: a useful therapy for patients with steroid-refractory acute graft-versus-host disease but not for the prevention of the chronic form. *Br J Dermatol* 2013;169 (2):450-7.
26. Benito A, Furlong T, Martin P, Anasetti C, Appelbaum F, Doney K, et al. Sirolimus (rapamycin) for the treatment of steroid-refractory acute graft-versus-host disease. *Transplantation* 2001;72(12):1924-9.
27. Munneke JM, Spruit MJ, Cornelissen AS, van Hoeven V, Voermans C, Hazenberg MD. The potential of mesenchymal stromal cells as treatment for severe steroid-refractory acute graft-versus-host disease: a critical review of the literature. *Transplantation* 2016;100(11): 2309-14.
28. Inagaki J, Nagatoshi Y, Hatano M, Isomura N, Sakiyama M, Okamura J. Low-dose methotrexate for the treatment of graft-versus-host disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2008;41(6):571-7.