

Graft Versus Host Hastalığı

GRAFT VERSUS HOST DISEASE

Dr.İdil YENİCESU*, Dr.Duygu UÇKAN**

* Doç., ABC Çocuk Sağlığı Merkezi, Pediatrik Hematolog,

** Doç., Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Kemik İliği Transplantasyon Ünitesi, Pediatrik Hematolog, ANKARA

Özet

Graft-versus-host hastalığı kemik iliği transplantasyonunun sık görülen komplikasyonlarından biridir. İlk kez 1955 yılında allojenik kemik iliği transplantasyonu yapılan bir farede engraftment'ı takiben görülmüş, kendine özgü karakteristik bulguları olan bir hastalık şeklinde tanımlanmıştır. Bu derleme graft versus host hastalığının patogenezi, klinik bulguları ve son tedavi yaklaşımlarını içermektedir.

Anahtar Kelimeler : Kemik iliği transplantasyonu, GVHH, Komplikasyonlar

T Klin Pediatri 2003, 12:125-131

Summary

Graft-versus-host disease is a very common complication of bone marrow transplantation. It was first recognized in 1955 in mice who received allogeneic bone marrow transplantation and died after engraftment with a characteristic disease. In this review, the latest development in pathogenesis, clinical findings and therapeutic approaches of graft-versus-host disease in human is described.

Key Words : Bone marrow transplantation, GVHD, Complications

T Klin J Pediatr 2003, 12:125-131

Graft-versus-host hastalığı (GVHH) ilk kez 1955'de total vücut ışınlaması (TBI) ile kemik iliği aplaziye sokulan hayvanlara allojenik kemik iliği transplantasyonu yapıldığında alıcıda eritrodermi, ishal, sarılık oluşması ve hayvanların "runting syndrome" adı verilen bu klinik tablo sonucu kaybedilmesi ile dikkati çekmiştir (1). Ancak sinjeneik transplantasyon yapıldığında bu klinik tablonun ortaya çıkmadığı görülmüştür. Runting sendromu sonucu kaybedilen hayvanların otopsilerinde deride bazal epidermiste vakuoler dejenerasyon, karaciğerde lenfosit infiltrasyonu ve küçük safra kanallarında nekroz, intestinal sistemde yaygın mukoza zedelenmesi olduğu görülmüş ve bu tabloya ilk kez 1956 yılında donörün neden olduğu hastalık anlamına gelen GVHH denilmiştir (1). 1967'de ise Billingham, hastalığın ortaya çıkabilmesi için gerekli şartları belirtmiştir (2). Bu şartlardan öncelikli olanı graft'te immünolojik olarak aktif olan hücrelerin bulunması iken ikinci şart alıcıda graft'te olmayan alloantijenler olması idi.

GVHH patogenezi kompleks ve multifaktöryeldir. Ferrara tarafından geliştirilen bir modelde GVHH'nin afferent ve efferent olmak üzere iki yol ile gerçekleştiği ifade edilir. Afferent faz, hastadaki farklı antijenlerin donör T lenfositleri tarafından tanınması sonucu gerçekleşen dönemdir. Efferent faz ise efektör hücreler tarafından ortaya çıkarılan ve bir dizi olaylar sonucu host hasarı ile sonlanan etkinin görüldüğü bir dönemdir. Donör T lenfositleri, antijen sunan hücrelerin (APC), majör histokompatibilite kompleks (MHC) ile tanıttığı host antijenlerine karşı aktive olur. Aktive T lenfositlerden interlökin 2 (IL-2) ve reseptörü (IL-2R) salınır, T lenfosit proliferasyonu olur ve T lenfositlerinden salınan sitokinlerle efferent faz başlar. Bu safhada, sitotoksik lenfositler hem direk olarak hedef hücre (host epitel hücresi) ölümüne; ayrıca indirekt yolla da sitokin salınımı ile de host hasarına yol açar. Fas/Fas ligand, perforin/granzim sistemi, TNF-alfa, monosit kaynaklı nitrik oksit salınımı artması gibi faktörlerin bu hasarda rolü

olduğu gösterilmiştir. GVHH gelişiminde donör T lenfositleri esas efektör hücreler olarak bilinmekle birlikte donör kökenli monosit ve natural killer (NK) hücrelerinin de rolü olduğu bilinmektedir. Artmış sitokin düzeyleri sonucu aktive olan hücreler ve kemoterapiye bağlı hasar gören barsaklardan endotoksin/lipopolisakkarit (LPS) salınımının da direkt etkisi vardır. Tüm bu aktive olmuş efektör hücrelerin sitotoksitesi ve aşırı sitokin salınımı sonucu hastada doku hasarı meydana gelir. Burada hedef hücre epitel hücresi olup özellikle cilt, gastrointestinal sistem ve karaciğerde safra kanalı epitel hasarı meydana gelmektedir. Özetle GVHH gelişiminde sitokin disregülasyonu önemli rol oynamaktadır. İmmünolojik tanınma sonucu meydana gelen aktivasyona ek olarak hazırlama rejiminde kullanılan kemoterapi/radyoterapinin yaptığı doku hasarı ve aşırı sitokin salınımında (özellikle TNF-alfa, IL-1) GVHH şiddetinin artmasının da rolü vardır. Bu nedenle akut GVHH(AGVHH) bir sitokin fırtınası olarak tanımlanmaktadır. Burada efektör T lenfositler T helper-1(T-H1) tipi olup anormal inflamatuvar tablo oluşmasında etkilidir. Transplantasyondan 100 gün sonra ortaya çıkan kronik GVHH(KGVHH) ise akut GVHH dan farklı bir klinik tablo ile karakterize olup patogeneze de farklılıklar olduğu gösterilmiştir. Kronik GVHH da da host doku hasarı vardır. Ancak burada, epitel hücresi yanında mezenkim hücreleri de etkilenir. Fibroblastların, kollajen üretimini arttırması sonucu otoimmün hastalık benzeri bir tablo ortaya çıkmaktadır. Bu tabloda etken olan hücrelerin akut GVHH dan farklı olarak T helper-2 (TH-2) tipi T lenfositler olduğu gösterilmiştir. TH-2 lenfositlerden fibroblast proliferasyonu uyarılır, kollajen artışı ile karakterize skleroderma benzeri bir klinik tablo meydana gelir. Burada, efektör hücre yine T lenfosit olmakla beraber bunların donör kök hücrelerinden yeni gelişen T lenfositler olduğu düşünülmektedir. Hastanın akut GVHH geçirmiş olması, ve kemoterapi/radyoterapi almış olması (timus hasarına bağlı olarak immünolojik tolerans azalması sonucu) kronik GVHH riskini arttırmaktadır (3-12). GVHH kendi arasında üç ana gruba ayrılarak incelenir.

I. Kemik iliği transplantasyonu yapılan hastalarda görülen GVHH

Bu tip GVHH eğer ilk yüz gün içinde görülürse akut, daha sonra görülürse kronik GVHH olarak kabul edilir.

A. Akut GVHD

Akut GVHH oluşumunu belirleyen en önemli unsur verici ile alıcı arasındaki HLA uygunluğunun derecesidir. GVHH insidansı ve şiddeti HLA uygunsuzluğu ile direkt korelasyon gösterir (13). Cinsiyet uygunsuzluğu (donörün kadın, hastanın erkek olması halinde hastadaki Y antijeninin donör hücrelerine yabancı olması nedeni ile anti-host reaktivite artmasına bağlı), donörün gebelik sayısı (allosensitizasyon riski artar)ve yaş (küçük yaşta timus fonksiyonlarının daha iyi, tolerans gelişiminin daha etkili olması, donör yaşı büyüdükçe sensitizasyonun artması), GVHH proflaksisinin yetersiz olması, hazırlama rejiminin yoğun olması (doku hasarı, endotel hasarı ve sitokin salınımının fazla olmasına bağlı), verilen grafitin T lenfosit yönünden zengin olması (kemik iliği, ince barsak nakli gibi), hastalığın ileri evrede olması(refrakter lösemi gibi), genetik predispozisyon bulunması (TNF-alfa, IL-10 polimorfizimi) diğer önemli risk faktörleridir (14). HLA uygun donörden yapılan allojeneik kemik iliği transplantasyonundaki GVHH insidansı alıcı yaşı, donörün gebelik sayısı, donör ile alıcı arasındaki cinsiyet uyumu gözönüne alındığında %19-66 arasında değişir (14). Sitomegalovirüs (CMV), herpes virüs gibi çeşitli virüs enfeksiyonları da GVHH insidansının artmasına neden olur (15,16). Son yıllarda yapılan çalışmalarda bazı sitokin gen polimorfizmlerinin GVHH gelişimi için predispozan rol oynadığı bildirilmiştir. Özellikle IL-10 ile birlikte TNF d3/d3 homozigot durumun fatal GVHH gelişiminde önemli risk oluşturduğu gösterilmiştir. GVHH riskinin önceden belirlenerek proflaksi yöntemine karar verebilmesi amacı ile hastalarda transplantasyon öncesi sitokin genotip belirlenmesi önerilmektedir (17). Yine bu amaçla transplantasyon öncesi sitokin düzeylerinin tespiti, mikst lenfosit kültürü, modifiye mikst lenfosit kültürü, hasta cildi-donör lenfosit kültürü (18) gibi tetkikler kullanılmaktadır. Sayılan bu yöntemlerin herbiri tek başına yeterli

olmayıp sitokin gen polimorfizimi ile birlikte değerlendirilmelidir.

Klinik bulgular

Akut GVHH'in başlangıç bulgusu sıklıkla makülopapüler ekzantem olup, genellikle lökosit sayısı yükselmeye başladığı sırada görülür. En sık boyun, kulaklar, omuz, avuçiçi ve ayak tabanlarından başlar. Tüm vücuda yayılabilir. Genellikle kaşıntılıdır. Ağır vakalarda büllöz lezyonlar ve epidermolizis büllöza, hatta üçüncü derece yanığa benzer lezyonlar görülebilir. Döküntünün klinik veya histopatolojik olarak hazırlık rejiminde kullanılan ilaçlara bağlı toksisiteden veya antibiyotik allerjisinden ayırımı güç olabilir (19). Akut GVHH'un dermatolojik bulguları histopatolojik olarak Tablo 1'de olduğu gibi sınıflandırılır (19).

Karaciğer deriden sonra en sık tutulan organdır. Daha çok kolestatik sarılık ile kendini gösterir. Seyrek olarak GVHH sonucu oluşmuş hepatik yetmezlik ve ensefalopati de görülebilir. Ayırıcı tanıda vena oklüziv hastalık (VOH), enfeksiyon ve ilaç toksisitesi yer alır (20).

İshal, intestinal kanama, kramp şeklinde abdominal ağrı ve ileus GVHH'nin intestinal sisteme ait bulgularıdır. Hastalığa ait olan patolojik bulgular genellikle çekum, ileum ve çıkan kolonda belirgindir. Çok şiddetli diare, sıvı-elektrolit kaybı, ileus görülebilir. Mukoza bütünlüğü bozulduğu için enfeksiyon riski artabilir. Histolojik incelemelerde kript hücrelerinde nekroz ve dökülme görülür. Açıklanamayan bulantı ve kusmalarda herpes simpleks enfeksiyonu ve / veya akut GVHH mutlaka düşünülmelidir (21).

Fotofobi, hemorajik konjunktivit, psödomembran oluşumu, logoftalmus GVHH'nin göz bulgularıdır. Genelde transplantasyondan sonraki ilk elli günde ortaya çıkarlar. Eğer AGVHH olan

Tablo 1. Akut GVHH'in Histopatolojik Sınıflandırılması

Derece	Histopatolojik Bulgular
0	Normal epidermis
1	Bazal hücrelerde fokal / diffüz vakuoler dejenerasyon
2	Epidermal veya folliküler keratinositlerde eozinofilik dejenerasyon
3	Subepidermal ayrılma / mikrovezikül oluşumu
4	Komplet dermoepidermal ayrılma

olan bir hastanın göz tutulumu mevcut ise göz tutulumu olmayan hastalara göre prognozunun daha kötü olduğu gösterilmiştir (22). Bazen mikroanjyopatik hemolitik anemi, trombositopeni, lenf nodu ve timusta involüsyonu gibi çok çeşitli bulgularda GVHH'ı ile ilişkili olabilir (23,24).

Akut GVHH'nın klinik olarak evrelendirilmesi aşağıda yer alan klinik tablolara uygun olarak yapılır. Öncelikle deri, karaciğer ve intestinal sisteme ait klinik bulgulara göre hastanın bulunduğu evre belirlendikten sonra hastanın GVHH'ı derecelendirilir (Tablo 2 ve 3) (25).

B.Kronik GVHH

Allojenik kemik iliği transplantasyonu yapılan hastalarda transplantasyondan sonraki yüz gün içinde görülen GVH reaksiyonları kronik GVHH olarak adlandırılır. Patogenezinde timik aktivite bozukluğunun neden olduğu otoreaktivite ve çeşitli otoantikörler (anti-nükleer antikor gibi) sorumlu tutulmaktadır (26).

Kemik iliği transplantasyonu yapıldıktan sonra yüzelli günden daha fazla yaşayan kişilerde insidans değerlendirildiğinde kronik GVHH sıklığı HLA uygun kardeşten yapılanlarda %33, HLA

Tablo 2. Akut GVHD'in Evrelendirilmesi

Evre	Cilt	Karaciğer	Barsak
+	Makülopapüler Döküntü <%25	Bilirubin 2-3 mg/dl	Diare 500-1000 ml/gün
++	Makülopapüler Döküntü %25-50	Bilirubin 3-6 mg/dl	Diare 1000-1500 ml/gün
+++	Generalize eritrodermi	Bilirubin 6-15 mg/dl	Diare >1500 ml/gün
++++	Deskuamasyon / Bül	Bilirubin >15 mg/dl	İleus

Tablo 3. Akut GVHD'in Derecelendirilmesi

Derece	Cilt	KÇ.	Barsak	Fonksiyonel bozukluk
0	0	0	0	0
I	+ / ++	0	0	0
II	+ / ++ / +++	+	+	+
III	++ / +++	++ / +++	++ / +++	++
IV	+++ / ++++	+++ / ++++	+++ / ++++	+++

uygun olmayan akrabalarından yapılanlardan %49, HLA uygun ve akraba olmayanlardan yapılanlarda %64 olarak bulunmaktadır (26). Tek bir antijeni uymayan ve akraba olmayanlarda bu oran %80'lere kadar çıkmaktadır (26). HLA uygunsuzluğuna ek olarak hastanın daha önce akut GVHD geçirip geçirmediği ve yaşı diğer önemli belirleyici faktörleri oluşturmaktadır (27).

Klinik bulgulardan cilde ait olanları, erken dönemde kendini liken planus şeklinde gösterirken geç dönemde bu lezyonların yerini poikiloderma şeklindeki lezyonlar alır (28). Hastalarda görülebilen lokal skleroz (morphea) bazen yaygın sklerodermaya kadar ilerleyebilir (29,30) ve bu kişilerde hastalarda eklem kontraktürlerine yol açabilir. Nadiren alopesi ve tırnak kaybı da görülebilir (30). KGVHD'nin karaciğere ait bulguları kolestatik hepatitin kliniğe benzer biçimdedir. Çok seyrek olarak portal hipertansiyon, siroz ve hepatik yetmezlik şeklinde de karşımıza çıkabilir (31,32). Ayırıcı tanıda viral enfeksiyonlar, hepatotoksisite, ilaç reaksiyonları, safra taşı, neoplastik hastalıklar düşünülmelidir. Hastalar fotofobi, keratokonjunktivitis sicca gibi göze ait bulgular; ağız kuruluğu, asidik, acı yiyeceklere karşı artmış duyarlılık ile de başvuruabilirler (33). Kronik GVHD'da en sık mortalite nedeni akciğer tutulumudur. Klinikte bronkodilatatör tedaviye dirençli obstrüktif akciğer hastalığı şeklinde kendini gösterir. Histopatolojik olarak ise bronşiolitis obliterans'a ait bulgular görülür (34,35). Gastrointestinal sistem tutulumu seyrek, en çok özefagus etkilenir. Buna bağlı olarak hastalarda disfaji ve kilo kaybı görülür (36). Myasteni gravis ve polimiyozit ise hastalığın nöromusküler sisteme ait görülebilecek bulgularıdır (37).

Kronik GVHD'da prognoz hastalığın kliniko-

Tablo 4. Akut GVHD Profilaksisi İçin Uygulanan Yöntemler**1.Farmakolojik yöntemler****A.İmmünoşüpresyon**

i. Tek ajanla yapılan immünoşüpresyon :

.Siklosporin A (Cs A)

.Metotreksat (Mtx)

.FK506

.Rapamycin

ii. Kombine immünoşüpresyon

.Mtx + ped + Antitimositik globülin (ATG)

.Mtx + CsA

.Mtx + Pred

.CsA + Mpred + Tacrolimus (FK506)

B.IVIG**C.II-2 ve IL-1'e karşı geliştirilen monoklonal antikorlar****D.Campath-IG****2.Farmakolojik olmayan yöntemler****Eks-vivo T lenfosit depleasyonu**

i.Non selektif

.Soybean lectin + E rozet

.Counterflow elutriation

.Anti CD3, anti CD2, anti CD5

.Compath-IM

ii.Selektif

.Selektif CD8 veya selektif CD6 depleasyonu

Tablo 5. Kronik GVHD'in klinikopatolojik sınıflaması

Sınırlı kronik GVHD

1. Sınırlı cilt tutulumu ve/veya

2. Kronik GVHD nedeni ile oluşmuş hepatik disfonksiyon

Yaygın kronik GVHD

1. Generalize cilt tutulumu veya

2. Lokalize cilt tutulumu ve/veya hepatik disfonksiyon

+

a. Kronik agresif hepatit veya siroz veya

b. Göz tutulumu veya

c. Tükürük bez tutulumu veya

d. Diğer hedef organlardan birinin tutulumu

patolojik sınıflanmasına bağlı olup yaygın olgular da kötüdür (Tablo 5). Ayrıca akut GVHD'nı takiben, hızla ilerleyici olarak kronik GVHD'na dönüşen hastalar en kötü prognoza sahiptirler (38).

Proflaksi

Uygunluk en önemli faktördür. Bu nedenle donörler HLA 6/6 uygun kardeşlerden seçilmeye çalışılmalıdır. Eğer aile dışı donör seçilecek ise

moleküler testler ve yüksek rezolüsyonlu doku grubu uygunluğu olan donör seçilmelidir (39). Riski arttıran faktörlerden enfeksiyonlar önlenebilir (proflaktik antibiyotik kullanımı, barsak sterilizasyonu, IVIG kullanımı), hazırlama rejimi hafifletilebilir (ağır rejimler doku hasarı ve sitokin salınımını arttırarak GVHH riskini arttırabilirler). Kullanılan hücrel kan ürünleri ışınlanmalıdır. Kemik iliği infüzyonu sonrası donör T lenfositlerinin süpresyonu amacı ile hastaya immünoşüpresif ajanlar verilmelidir (siklosporin A, metotreksat, tacrolimus, steroid gibi). Kemik iliği T lenfosit antikorları-Campath Ig G/M, Soybean lektin-E rozet yöntemi, elutriasyon, CD 34 pozitif seleksiyon yapılarak T lenfositlerinden arındırılabilir. Bu yöntemle GVHH oranında belirgin olarak azalma gerçekleşir ancak yeniden immün yapılanmanın geçikmesi, rölaps artışı bu işlemlerin istenmeyen yan etkileridir. O nedenle T lenfosit deplasyonu halen HLA-uygun kardeşlerde değil daha çok HLA-uygunsuzluğu olan hallerde uygulanmaktadır. Allojenik KİT yapılan hemen tüm hastalarda ilaçlarla GVHH profilaksisi yapılmaktadır. Bu amaçla en sık kullanılan rejim: siklosporin+kısa süreli metotreksat kullanımıdır. Alternatif immünoşüpresif tedaviler içinde tacrolimus, mycophenolate mofetil, rapamisin, antitimosit globülin ve bunların çeşitli kombinasyonları yer almaktadır. Yine GVHH önlenmesi amacı ile monoklonal antikorlardan anti-IL2R, anti-TNF alfa, anti-CD3, anti-IL1R veya CD40L, CD134L veya FasL inhibisyonu kullanılabilir. GVHH profilaksisinde ve tedavisinde kullanılan ilaçlar donör T lenfositlerini afferent veya efferent safhaların değişik yerlerinde baskılar. Siklosporin A IL-2 transkripsiyonunu bloke ederek T lenfosit aktivasyonunu önler. Metotreksat ise dihidro folat redüktaz inhibisyonu yolu ile aktive T lenfosit klonal ekspansiyonunu önlemektedir. Steroid antijen tanınmasını önler, IL-1 sentezini azaltır, antiinflamatuvar etkisi vardır ve lenfolizis yapar. Tacrolimus siklosporin A gibi IL-2 sentezini engellerken, pürin metabolizması inhibitörü olan mycophenolate mofetil T ve B lenfosit proliferasyonunu engeller (40-46).

Tedavi

Akut GVHH da esas ilaç steroiddir. Hastanın almakta olduğu siklosporine devam edilir. Steroid

standart veya yüksek dozlarda verilebilir. Kronik GVHH da ise tedaviye aktivite bitiminden sonra en az 3 ay daha devam edilmelidir. Tedavi yaklaşık 12-15 ay sürebilir. Esas ilaç steroid olup siklosporin A ve azotioprin de kullanılmaktadır. İkinci aşama tedavide ise tacrolimus, MMF, talidomit, klofazimin, retinoik asit, klorakin ve fotokemoterapininde yeri vardır. Fotokemoterapi özellikle cilt tutulumunda etkili olup diğer organ bulgularında da düzelmeye sağlayabilmektedir. Bu tedavi yönteminde hastalar psöral tablet verilip ultraviolele maruz bırakılır ve bu yolla DNA transkripsiyonu inhibe olmaktadır. Bu işlemin in vivo olarak yapılması da mümkündür (ECP-ekstrakorporal fotosentez). Lenfositler psöralen ve ultraviolele maruz bırakıldıktan sonra hastaya geri verilebilir. KGVHH tedavisinde düşük doz irradiasyon (total lenfosit ışınlama) yararlı olabilir. Kronik GVHH'da sistemik belirtilerinin olması ve enfeksiyon eğiliminin fazla olması nedeni ile destek tedavisinin önemli yeri vardır. Destek tedavisi olarak; enfeksiyon profilaksisi için Trimetopirim-sulfametaksazol, penisilin ve aşular, topikal olarak losyonlar, steroid, gözde mukoza kuruluğu için suni gözyaşı, ayrıca retinoik asit, ağız kuruluğu için pilokarpin, hepatik GVHH da ursadeoksikolik asit, nöromusküler semptomlar için klonazepam, klonipin kullanılması, ayrıca osteoporozun önlenmesi önerilmektedir. Uzun takip gerektiren ve yaygın olması halinde hastanın yaşam kalitesini ileri derecede bozabilen kronik GVHH takibinde multidisipliner bir yaklaşım ile hastanın izlenmesiyle yaşam standardının iyileştirilmesi için çalışılmalıdır. Hızlı ilerleyen, yaygın kronik GVHH'de 5 yıllık survial %10 civarındadır (47-59).

II. Otolog GVHD

Bullingham tarafından GVHH tanımlanırken ortaya sürülen mutlak şartlardan biri alıcıda olmayan antijenlerin varlığıdır. Ancak kişi kendisini kendi T lenfositlerine karşı tanıtamaz ise T lenfositleri otoreaktivite kazanır ve GVHH oluşabilir. Bu tip GVHH genelde hafif veya orta, kendi kendini sınırlayan tarzda olup kemoterapiye bağlı yan etkiler ve enfeksiyonlardan ayırt edilmesi güç olabilir (60).

III. Transfüzyon ile ilişkili GVHH

İlk kez 25 yıl önce tanımlanmış bir klinik durum olup çoğunlukla konjenital veya edinsel immünyetmezliği olan hastalara tam kan, eritrosit süspanسیون, trombosit, granülosit veya taze dondurulmuş plazma infüzyonu yapıldıktan sonra görülebilir (61).

İmmün yetmezliği olmayan kişilerde de rapor edilmiştir. Örneğin Japonya’da her 500 açık kalp ameliyatında bir olgu olarak rastlanmaktadır. Verici sözü geçen HLA antijeni için homozigot alıcı ise heterozigot olduğu durumlarda alıcının yabancı olarak kabul edilmesi gerçekleşebilir ve bunun sonucunda GVHH başlayabilir (61).

Genelde transfüzyondan 4-30 gün sonra ateş, eritrodermi, ishal, karaciğer fonksiyonlarının bozulması şeklinde bulgu verir. Sıklıkla kemik iliği aplazisi gözlenir. Genellikle immünosupresif tedaviye cevap vermez ve mortalitesi %90’dır. Nadiren kronik GVHH şeklinde devam edebilir. Bu nedenle yukarıda adı geçen ürünler özellikle immünyetmezliği olan hastalarda gama irradiyasyona maruz bırakıldıktan sonra verilmelidir (61,62).

KAYNAKLAR

1. Simonsen M. Graft-versus-host reactions: the history that never was, and the way things happened to happen. *Immunol Rev* 1985; 88: 5-23.
2. Billingham RE. The biology of graft-versus-host reactions. In: *The Harvey Lectures*. New York: Academic press, 1966; 62:21-8.
3. Kersey JH, Meuwissen HJ, Good RA. Graft-versus-host reactions following transplantation of allogeneic hematopoietic cells. *Hum Pathol* 1971;2:389-402.
4. Flowers MED, Kansu E, Sullivan KM. Pathophysiology and treatment of graft-versus-host disease. *Hematology Oncology Clinics of North America*. 1999;13:1091-111.
5. Ferrara JLM, Deeg HJ. Graft-versus-host disease. *N Engl J Med* 1991;324:667-74.
6. Symington FW, Pepe MS, Chen AB, Deliganis A. Serum tumor necrosis factor alpha associated with acute graft-versus-host disease in humans. *Transplantation* 1992;50:518-20.
7. Brenner MK, Heslop HE. Graft- Versus host reactions and bone marrow transplantation. *Current opin immunol* 1991; 3:752-7.
8. Antin JH, Ferrara LM. Cytokine dysregulation and a cute graftversus host disease. *Blood* 1992; 80 (12) : 2964-8.
9. Voselsang GB , Hess AD- Graft-versus – host disease: New directions for a persistant problem *Blood* 1994;84:7:2061-7.
10. Göker H, Haznedaroğlu I, Chao NJ, Exp *Hematol* 2001;29:259-77.
11. Deeg HJ, Yamaguchi M. Acute graft versus host disease. In: K Atkinson (ed). *Clinical bone marrow and blood stem cell transplantation (2nd edition)* Cambridge : Cambridge university Press. 2000; 681-700.
12. Ferrara JLM. Pathogenesis of graft-versus-host disease. In K Atkinson (ed): *Clinical bone marrow transplantation and (2nd edition)* . Cambridge: University Press. 2000;147-57.
13. Beatty PG, Clift RA, Mckelson EM, et al. Marrow transplantation from related donors other than HLA-identical siblings. *N Engl J Med* 1985;313:765-71.
14. Weisdorf D, Hakke R, Blazar B, et al. Risk factors for acute graft-versus-host disease histocompatible donor bone marrow transplantation. *Transplantation* 1991;51:1197-203.
15. Gratama JW, Zwaan FE, Stijnen T, et al. Herpes-virus immunity and acute graft-versus-host disease. *Lancet* 1987;1:471-3.
16. Miller W, Flynn P, Mc Cullough J, et al. Cytomegalovirus infection after bone marrow transplantation: an association with acute graft-versus-host disease. *Blood* 1986;67:1162-7.
17. Cavet J, Middleton PG , Segal Metal. Recipient tumor necrosis factor alpha and interleukin –10 gene polymorphisms associated with early mortality and acute graft versus host disease severity in HLA – matched sibling bone marrow transplants. *Blood* . 199; 94(11):3941-6.
18. Dickinson A, Hromadnikova I, Sviland Letal. Use of a skin explant model for predicting GVMD in HLA- matched bone marrow – transplants effect of GVHD prophylaxis. *Bone Marrow Transplant* 1999; 24(8):857-63.
19. Saurat JH. Cutaneous manifestations of graft-versus-host disease. *Int J Dermatol* 1981;4:249-56.
20. Mc Donald GB, Shulman HM, Wolford JL, Spencer GD. Liver disease after human marrow transplantation. *Semin Liver Dis* 1987;7:210-220. 1986;42:602-607.
21. Mc Donald GB, Shulman HM, Sullivan KM, Spencer GD. Intestinal and hepatic complications of human bone marrow transplantation. *Gastroenterology* 1986;6:79-81.
22. Jack MK, Jack GM, Sale GE, Shulman HM, Sullivan KM. Ocular manifestations of graft-v-host disease. *Arch Ophthalmol* 1983;101:1080-4.
23. Anasetti C, Rybka W, Sullivan KM, Banaji M, Slichter SJ. Graft-v-host disease is associated with autoimmune like thrombocytopenia. *Blood* 1989;73:1054-8.
24. Holler E, Klob HJ, Hiller E, et al. Microangiopathy in patients on cyclosporin prophylaxis who developed acute graft-versus-host disease after HLA-identical bone marrow transplantation. *Blood* 1989;73:2018-24.
25. Glucksberg H, Storb R, Fefer A, et al. Clinical manifestations of graft-versus-host disease in human recipients of marrow from HLA-matched sibling donors. *Transplantation* 1974;18:295-304.
26. Sullivan KM, Agura E, Anasetti C, et al. Chronic graft-versus-host disease and other late complications of bone marrow transplantation. *Semin Hematol* 1991;28:250-9.
27. Atkinson K, Horowitz MM, Gale RP, et al. Risk factors for chronic graft-versus-host disease after HLA-identical sibling bone marrow transplantation. *Blood* 1990;75:2459-64.
28. Saurat JH, Gluckman E, Bussel A, Didierjean L, Puissant A. The lichen planus-like eruption after bone marrow transplantation. *Br.J. Dermatol* 1975;93:675-81.
29. Von Vloten WA, Scheffer E, Duoren CJ. Localized

- skleroderma-like lesions after bone marrow transplantation in man. *Br.J. Dermatol* 1977;96:337-41.
30. Lawley TJ, Peck GL, Moutsopoulos HM, Gratwohl AA, Deisseroth AB. Scleroderma, Sjögren-like syndrome, and chronic graft-versus-host disease. *Ann Intern Med* 1977;87:707-9.
 31. Yau JC, Zander AR, Srigley JR, et al. Chronic graft-versus-host disease complicated by micronodular cirrhosis and esophageal varus. *Transplantation* 1986;41:129-30.
 32. Knapp AB, Crawford JM, Rapoport JM, Gollan JL. Cirrhosis as a consequence of graft-versus-host disease. *Gastroenterology* 1987;92:513-9.
 33. Gratwohl AA, Moutsopolous HM, Chused TM, et al. Sjogren-type syndrome after allogeneic bone-marrow transplantation. *Ann Intern Med* 1977;87:203-6.
 34. Clark JG, Schwartz DA, Flourmay N, Sullivan KM, Crawford SW, Thomas ED Risk factors for airflow obstruction in recipients of bone marrow transplants. *Ann Intern Med* 1987;107:648-56.
 35. Sullivan KM, Shulman HM. Chronic graft-versus-host disease, obliterative bronchiolitis and graft-versus-leukemia effect: case histories. *Transplant Proc* 1989;21:51-62.
 36. Mc Donald GB, Sullivan KM, Schuffier MD, Shulman HM, Thomas ED. Esophageal abnormalities in chronic graft-versus-host disease in humans. *Gastroenterology* 1981;80:914-21.
 37. Nelson KR, McQuillen MP Neurologic complication of graft-versus-host disease. *Neurol Clin* 1988;6:389-403.
 38. Shulman HM, Sullivan KM, Weiden PL, et al. Chronic graft-versus-host syndrome in man. A long-term clinicopathologic study of 20 Seattle patients. *Am J. Med.* 1980;69:204-17.
 39. Guftafsson A, Remberger M, Wwiniarskijet, et al. Unrelated bone marrow transplantation in children: outcome and comparison with sibling donor grafting. *Bone Marrow Transplant* 2000;25(10):1059-65.
 40. Peters C, Minkov M, Gadner H, et al. Proposal for standard recommendations for prophylaxis of graft versus host disease in children. *EBMT Working party pediatric diseases. Bone Marrow Transplant* 1998;21 suppl : S 57-60.
 41. Antin JH Bierer BE, Smith BR, et al. Selective depletion of bone marrow T Lymphocytes with anti – CD5 monoclonal antibodies . Effective prophylaxis for GVHD in patients with hematologic malignancies. *Blood* 1991;78: 2139-49.
 42. Peters C, et al. Statement of current majority practices in graft versus hostprophylaxis and treatment in children. *Ebmt Working party pediatric disease. Bone Marrow Transplant* 2000;26(4):405-11.
 43. Deeg HJ, Flowers ME, Leisenring W, et al. Cyclosporine (CSP) or CSP plus methylprednisolone for graft versus host disease prophylaxis in patients with high risk lymphohematopoietic malignancies. *Blood* 2000; 96(3):1194-5.
 44. Busca A, Saoglia EM, Lanina E, et al. Mycophenolate mofetil as therapy for refractory chronic GVHD in children receiving Bone marrow transplant 2000;25(10):1067-71.
 45. Mokerjea B, Altomonte V, Voselgang. Salvage therapy for refractory chronic graft versus – host disease with mycophenolate mofetil and tacrolimus *Bone Marrow Transplant* 1999;25(4):517-20.
 46. Storb R, Pepe M, Anasetti C, et al. What role for prednisone in prevention of acute graft versus host disease in patients undergoing marrow transplants? *Blood* 1990; 76:1037-45.
 47. Sullivan KM, Witherspoon RP, Storb R, et al. Alternating-day cyclosporine and prednisone for treatment of high-risk chronic graft-v-host disease. *Blood* 1988;7:555-61.
 48. Sullivan KM, Siadak MF, Witherspoon RP. Cyclosporine treatment of chronic graft-versus-host disease following allogeneic bone marrow transplantation. *Transplant Proc* 1990;22:1336-8.
 49. Vogelsang GB, Farmer ER, Hess AD, et al. Thalidomide for the treatment of chronic graft-versus-host disease. *N Engl J Me* 1992;326:1055-8.
 50. Ringden O, Kersey JH. Prevention and therapy of graft-versus-host disease Report from a work-shop. *Bone marrow transplant* 1992;10(Supp11):22-4.
 51. Sullivan KM. Graft-versus-host disease. In Forman SJ, Blume KG, Thomas ED (eds). *Bone marrow transplantation . USA: Blackwell Scientific Publications, 1994, 339-62.*
 52. Kanojia MD, Anagnoston AA, Zander AR, et al. High-dose methylprednisolone treatment for acute graft-versus-host disease after bone marrow transplantation in adults. *Transplantation* 1984;37:246-9.
 53. Storb R, Gluckman E, Thomas ED, et al. Treatment of established human graft-versus-host disease by antithymocyte globulin. *Blood* 1974;44:57-75.
 54. Powles RL, Clinck H, Slaare J, Barnett AJ, Kay HEM, Mc Elwain TJ. Cyclosporin A for the treatment of graft-versus-host disease in man. *Lancet* 1978;2:1327-31.
 55. Gratana JW, Janse NJ, Lipovich RA, Tanke HJ, Goldstein G, Zwaan FE. Treatment of acute graft-versus-host disease with monoclonal antibody OKT3.
 56. Martin PJ, Hansen JA, Anasetti C, et al. Treatment of acute graft-versus-host disease with anti-CD3 monoclonal antibodies. *Am J Kidney Dis* 1988;11:149-52.
 57. Herve P, Wijdenes J, Bergerat JP, et al. Treatment of corticosteroid resistant graft-versus-host disease by in vivo administration of anti-interleukin- 2 receptor monoclonal antibody. *Blood* 1990;25:1017-23.
 58. Herve P, Fresch M, Tiberghieens J et al. Phase I-II trial of monoclonal anti-tumor necrosis factor-alpha antibody for the treatment of refractory severe acute graft-versus-host disease. *Blood* 1992;79:3362-8.
 59. Gauvreau JM, Lenssen P, Cheney CI, Aker SN, Hutchinson ML, Barale KV. Nutritional management of patients with acute gastrointestinal graft-versus-host disease. *J Am Diet Assoc* 1981;79:673-7.
 60. Santos GW. Syngeneic or autologous graft-versus-host disease. *Int J cel Cloning* 1989;7:92-9.
 61. Greenbaum BH. Transfusion-associated graft-versus-host disease; Historical perspectives, incidence and current use of irradiated blood products *J Clin Oncol* 1991;9:1889-902.
 62. Juji T, Takahashi K, Shibate Y, et al. Post-transfusion graft-versus-host disease in immunocompatent patients after cardiac surgery in Japan. *N Engl Med* 1989;321:56.

Geliş Tarihi: 20.07.2001

Yazışma Adresi: Dr.İdil YENİCESU
 Abc Çocuk Sağlığı Merkezi
 Kırlangıç Sok. 43/3 GOP, ANKARA