

# Graft-Versus-Host Hastalığı

V. Akin UYSAL

Graft-versus-host hastalığı (GVHH), vericinin T lenfositleriyle, alıcının doku grubu antijenleri arasındaki etkileşim sonucu oluşan bir hastalıktır. Bu ana mekanizmanın yanında, GVHH'nın klasik tablosunu etkileyen çok sayıda faktör (tolerans, çevre vb) bulunmaktadır (1,5,6,7,10,14,16,23).

Akut GVHH'nın ortaya çıkması için geçen sürede, alıcıya giren lenfositler çoğalır ve farklılaşırlar. Böbrek transplantasyonlarında, tek yumurta ikizleri dışında tüm hastalarda, kronik atılım olayının görüldüğü bilinmektedir. Bu nedenle, kronik graft-versus-host hastalığının transplantasyondan sonra görülmemesi fizyolojik olmayan bir durum olarak algılanmalıdır.

Graft-versus-host reaksiyonuyla graft-versus-host hastalığı farklı olgulardır. Graft-versus-host hastalığında klinik tablo birinciden farklı olarak çeşitli olaylardan etkilenmektedir (2,10). Graft-versus-host hastalığında, graft-versus-host reaksiyonundaki immünolojik olaylara ek olarak, mikroorganizmalar ve toksinler gibi değişik etmenler de işe karışarak, hastalık tablosuna ait görünümü değiştirmektedirler.

Hayvan deneylerinde GVHH'ı incelenirken, akut GVHH sonucunda hayvanların yaşam sürelerini etkileyen başlıca iki faktör saptanmıştır. Bunlardan birincisi organizmaya infüze edilen immünolojik etkinliğe sahip hücre sayısı, ikincisiyse alıcı ve verici arasındaki doku grup uyumsuzluğunun derecesidir. İmmünolojik etkinlik gösterebilen hücre sayısının ve doku grup uyumsuzluğunun fazla olduğu durumlarda, yaşam süresi GVHH'ı nedeniyle önemli ölçüde kısalmaktadır (1,20).

Ankara Üniv. Tıp Fakültesi Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı

Akut ve kronik GVHH'ında histolojik tablo farklıdır (3,5,6,7,8,14,16,17,18). Akut GVHH'ında epidermal diskeratozis ve skuamöz hücre nekrozuyla birlikte dermiş, akciğer ve karaciğerin portal bölgesinde mononükleer hücre infiltrasyonu bulunur (7,14,17). Çevresel lenf düğümleri ve timusta ise belirgin lenfoid hipoplazi vardır. Timus epitelindeyse displastik değişiklikler saptanır. Hayvanların kronik GVHH'mda kıl dökülmesi ve eklem değişiklikleri vardır. Mikroskopik olarak lenf düğümlerinde, timus ve dalakta atrofi olduğu gözlenir. Deride fibrozis ve kollajen depolanması vardır. Akciğer ve karaciğerde mononükleer hücre infiltrasyonu nadirdir. Kısacası, akut GVHH'mda çeşitli organlarda önemli miktarlarda verici mononükleer hücrelerinin infiltrasyonuna bağlı fonksiyon bozukluğu vardır (5,7,14,17). Buna karşılık, kronik GVHH'ında immünoagresif mononükleer hücre infiltrasyonu geri planda, skar oluşumuysa ön plandadır (5,8,16,18).

DeneySEL çalışmalar, antikor ve kompleman uygulamasıyla T-lenfositlerin devre dışı bırakılması sonucunda, akut graft-versus-host hastalığını önlemenin mümkün olduğunu göstermiştir. Bununla birlikte, sitotoksik T lenfositleri GVHH'nın oluşumunda etkili tek mekanizma değildir (10).

Hayvanlarda yapılan deneySEL çalışmalar, alıcının mikrobiyolojik ortamının, GVHH'nı önemli ölçüde etkilediğini göstermiştir. Mikroorganizmalarından radyasyon uygulanarak arıtılmış hayvanlarda, GVHH'nın oluşmadığı gösterilmiştir. Bu nedenle, antibiyotikler ve sıkı izolasyon GVHH'nın daha az ya da hafif görülmesi yönünde katkıda bulunur. Bakterilerin bir bölümü

GVHH'nı arttırıcı yönde etki yaparken, bazı türler bu olayı etkilemezler. Örneğin, Pollard ve arkadaşları, E.Koli ve salmonella paratifi B suşlarının GVHH'm arttırıcı yönde etki yaptıklarını, buna karşılık stafilkokus epidermidis, streptokokus fekalis ve klostrium difficile'nin GVHH'nı etkilemediklerini öne sürmektedirler (10).

Ayrıca purifiye bakteriyel endotoksinler hayvanlarda GVHH'nı arttırmaktadırlar. Burada, bakteriyel ve gastrointestinal antijenler arasındaki etkileşimlerin ya da gastrointestinal bakterilerden kaynaklanan endotoksinlerin rolleri olabileceği sanılmaktadır.

Ayrıca, endojen DNA ve RNA virüsleri de GVHH tablosunu etkileyebilirler. Dövlmg ve arkadaşları, sitomegalovirüs ve herpes simpleks'in akut GVHH'nı bildirmektedirler (2). Bundan başka bazı RNA virüslerinin in vivo ve in vitro olarak lenfositleri uyardıkları gösterilmiştir.

## AKUT GRAFT-VERSUS-HOST HASTALIĞI

Kemik iliği transplantasyonundan sonra, ilk 100 gün içinde oluşan GVHH'ı akut GVHH'ı olarak tanımlanır. Bu dönemde, deride özellikle avuçiçi ve tabanlarda oluşan makulopapüller döküntüler en sık görülen bulgulardandır (5). Deri lezyonlarının başlangıcında ya da daha sonra karaciğer fonksiyonlarına ait bozukluklar saptanır. Barsak tutulumu, kusma ve karın ağrıları şeklinde kendisini gösterir. Ağrılar genellikle kramp şeklindedir. Bu tablo giderek ağırlaşan sulu ve kanlı bir diyareyle devam eder.

Akut graft-versus-host hastalığında derinin histopatolojik incelenmesi, likenoid reaksiyon bulguları verir. Lerner ve arkadaşları deri histopatolojisini başlıca dört evreye ayırmışlardır (7).

Tablo -1

### Graft-Versus-Host Hastalığı

Tip	Sıklık %	Başlangıç günü	Etkileyen organlar
Akut	35-70	100.günden önce	Deri, karaciğer, bağırsaklar
Kronik	25-45	100.günden sonra	Multiorgan (Otoimmünite)

Evre I: Epidermal ve bazal hücrelerde vakuoler dejenersyon

Evre II: Separasyon, bazal hücre ödemi ve eozinofilik cisim oluşumu.

Evre III: Dermal-epidermal bileşimden ayrılma

Evre IV: Ciddi epidermal soyulma

Akut graft-versus-host hastalığında hepatik lezyonlar; safra kanalikülleri atipisi, dejenerasyon ve kolesistittir. Bu lezyonlar da başlıca dört evreye ayrılır (3,15):

Evre I: Kripta hücrelerinde nekroz

Evre II: Kript apseleri, villöz yapının düzleşmesi, lamina propria ve düz kaslardaki inflamatuvar hücre infiltrasyonu

Evre III: Fokal mukozal soyulma

Evre IV: Diffüz mukozal soyulma

Akut graft-versus-host hastalığında deri belirtileri oluşan hastalara deri biyopsileri uygulanır. Deri lezyonları ilaçlara ya da total beden ışınlamasına (TBT) bağlı lezyonlarla karışabilir. Bununla birlikte kemoterapiye bağlı sitopatolojik bulgular, transplantasyon sonrasındaki üçüncü haftadan sonra görülmezler (14).

Karaciğer ve barsaklarla ilgili bulgular için, karaciğer ve barsak biyopsileri uygulanır. Transplantasyonu izleyen ilk dört hafta içinde karaciğerin veno-okluziv hastalığı en çok görülen karaciğer patolojisidir. Bu hastalara uygulanan karaciğer biyopsisi karakteristik vena sentralis tikanıklığını gösterir (17,18).

Thomas ve arkadaşları, Seattle grubu olarak GVHH'na ait evrelendirme sistemini ortaya koymuşlardır (24) (Tablo 2).

Kemik iliği transplantasyonu uygulanan hastaların %30 ile 50'sinde orta derecede (evre I-II) akut GVHH'ı oluşmaktadır. Bu hastaların yaklaşık %60'ı akut GVHH'ından ya da infeksiyonlardan kaybedilir (5,27). Bununla birlikte, son yıllarda akut GVHH'mn prognozunda olumlu yönde gelişmelerin olduğunu vurgulamak gerekir.

Storb ve arkadaşları, aplastik anemili hastalarda 0-1. evredeki GVHH'da yaşam oranının %88, evre II-IV'de ise %45 olduğunu bildirmektedirler (20). Yine Storb ve arkadaşları, akut GVHH'mn yaşla ve transfüzyon sayısı ile arttığını vurgulamaktadırlar. Akut GVHH'da mortalité, organ bozukluğuyla ilgili olduğu kadar, infeksiyonlarla da ilgili bir olaydır.

Tablo - 2

## Akut Graft-Versus-Host Hastalığında Klinik Evreler

Evre	Deri	Karaciğer	Bağırsak	Fonksiyonel Bozukluk
0	0	0	0	0
I	+/++	0	0	0
II	+/+ ++	+	+	+
III	++/+ ++	+ +/+ ++	+ +/+ ++	+ +
IV	++/+ +++	+ +/+ +++	+ +/+ +++	+ + +

Tablo - 3

## Graft-Versus-Host Hastalığından Korunma

- I. Doku uygunluğu
- II. İmmünoşüpresyon
  - a. Metotraksat
  - b. Siklofosamid
  - c. Anti-timosit globulin
  - d. Kortikosteroidler
  - e. Total lenfoid ışınlama
  - f. Siklosporin A
- III. Koruyucu çevre
- IV. İn vitro kemik iliği tedavisi
  - a. Lektin separasyon
  - b. Anti-timosit globulin
  - c. Monoklonal antikorlar

Witherspoon ve arkadaşları, allojenik kemik iliği transplantasyonu ve anti-timosit globulinden sonra immünite düzelmesinin önemli ölçüde geciktirildiğini göstermişlerdir (28).

## KORUNMA VE TEDAVİ

Akut graft-versus-host hastalığı esas olarak T-hücre alloreaktivitesidir. Bu nedenle anti-timosit globulin (ATG), II ve IV. evrelerde uygulanabilir (4,19,26). İlk sonuçlar cesaret verici olmakla birlikte, ATG'nin bu konudaki başarısını değerlendirmek için son söz henüz söylenmemiştir. ATG ya da kortikosteroid uygulamasının GVHH'nin şiddetini aynı oranda azalttığını bildirilmektedir (19).

Akut GVHH'nin II-IV evrelerinde 2 mg/kg/gün metilprednisolon 7-10 süreyle kullanılır. Kortikosteroidlere yamıt alınamayan olgularda ATG, 10-15 mg/kg olarak 6 kez kullanılmalıdır. Destekleyici tedavide hiperalbuminasyon, barsak istirahati, infeksiyonlardan korunma ana öğelerdir.

Allojeneik kemik iliği transplantasyonu yapılan işlemler Tablo 3'de özetlenmiştir.

Korunmada, alıcı ve vericideki HLA uyumluluğu önemlidir. Storb ve arkadaşları, transplantasyon sonrasında intermitant metotraksat uygulamasının önemini vurgulamaktadırlar (19,20,21). Genellikle metotraksat 15 mg/m<sup>2</sup> dozlarında intravenöz olarak posttransplant birinci gün, 10 mg/m<sup>2</sup> olmak üzere 3,6 ve 11. günler uygulanmaktadır. Daha sonra haftada bir olmak üzere 102 güne kadar bu doz uygulanır.

Bunun dışında, Weiden ve arkadaşları bu standart uygulamaya 6 doz ATG (7-10 mg/kg/gün) eklemiştir (26). Ancak tedaviye anti timosit globulin (ATG) eklenmesinin GVHH'nin sıklık ve şiddetini etkilemediği görülmüştür (26-27). Bu konuda yapılan diğer bir çahşmaya metotraksat, prednison ve anti timosit globulin (ATG) uygulamasıdır. Burada, prednison 40 mg/m<sup>2</sup>/gün (8 ile 20.günler arası) ve ATG 15 mg/kg/gün (8 ile 20. günler arası, 8 doz) uygulanmıştır. Bu şekildeki uygulamalarda akut graft-versus-host hastalığının sıklığında azalma olmakla birlikte, yaşam süresi ve kronik GVHH'nin sıklığı azalmamaktadır.

Siklosporin A, kuvvetli immünoşüpresif özellikleri olan bir ajandır. Powles ve arkadaşları, bu konudaki görüşlerini 1980 yılında açıklamışlardır (11). Tutschka ve arkadaşları, allojenik kemik iliği transplantasyonu yapılan 22 hastadaki sonuçlarını bir ön çalışma şeklinde 1983 yılında sunmuşlardır (25). Siklosporin, akut graft-versus-host hastalığını önlemede etkili bir ilaçtır. Son yıllarda birçok çalışmada siklosporinin metotraksatla birlikte kullanıldığını görmekteyiz. Örneğin, Storb ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada, tek başına siklosporin kullanımıyla, siklosporin ve metotraksat

kullanımına ait görüşlerini açıklamaktadırlar (22). Biz de allojenik kemik iliği transplantasyonu yapılan hastalarımızda daha etkili olması bakımından siklosporin+ metotraksat kombinasyonunu tercih etmekteyiz. Storb ve arkadaşları, daha etkili olduğunu savundukları siklosporin + metotraksat uygulamasında siklosporin uygulamasına transplantasyondan önce her 12 saatte bir 15 mg/kg olarak başlamaktadırlar. Hastalarda kemoterapiye ait gastrointestinal toksitenin azalmasından sonra, intravenöz yolla olan ilk uygulama değiştirilerek, ağız yoluyla 12 saatte bir 6.25 mg/kg siklosporin verilmektedir (22). Nefrotoksisite görülmediği takdirde, bu doza 50 güne kadar devam edilmektedir. Kreatinin değerleri bazal seviyenin iki katına çıkarsa ilacın dozu da yarı yarıya azaltılmaktadır. Ellinci günden sonra her hafta yüzde beş oranında azaltılarak ilaç kesilmektedir. Hastalara metotraksat uygulamasını, birinci gün 15 mg/m<sup>2</sup> olarak yapan bu araştırmacılar, ilacı 3,6 ve 11. günlerde 15 mg/m<sup>2</sup> olarak uygulamaktadırlar. Bu araştırmacılar AML'li hastalarında santral sinir sistemi korunması için transplantasyondan önce, intratekal olarak iki kez 12 mg dozunda metotraksat uygulamaktadırlar. Daha sonra, 32,46,60,74,88 ve 102. günlerde olmak üzere, altı kez intratekal metotraksat tekrarlanmaktadır.

Ayrıca bu hastalara intratekal metotraksat verilmesinden altı saat sonra başlanarak, yine her altı saatte 12 mg leukoverin intravenöz olarak verilmektedir. Bu şekilde, metotraksatın çevresel etkilerinin önüne geçilmiş olunuyordu. Hastalarda son siklosporin dozundan 12 saat sonra kan alınarak, haftada en az üç kez, radioimmünoesayle siklosporin düzeyleri ölçülmektedir (22).

Graft-versus-host hastalığının önlenmesi için bu saydıklarımızdan başka yöntemler de kullanılmaktadır (9,11,12,13,19,26,28). Örneğin, McGlave ve arkadaşları, kronik myelositik lösemili hastalarında uyguladıkları allojenik kemik iliği transplantasyonlarında metotraksat + prednison ya da antitimosit globulin (ATG) ve OKT3 uygulamışlardır (9). Araştırmacılar, prednisonu + 7 ile 20. günler arasında 40 mg/m<sup>2</sup> kullanıp daha sonra azaltarak kesmekteydiler. Antitimosit globulin dozuysa + 8 ve + 20. günler arasında (günaşırı olarak) 15 mg/kg'dı. Hastalardan sadece

ikisine, intravenöz yoldan 1 mg/kg olarak + 8 ile + 20. günler arasında OKT3 uygulamışlardır (9). Bu araştırmacılar akut-graft-versus hastalığı sıklığını yüzde 63, kronik graft-versus-host sıklığınıysa yüzde 53 olarak bildirmektedirler. Racadot ve arkadaşları, 62 hastada 3-Pan-T monoklonal antikoruyla, tavşan komplemam kullanmışlardır (12). Bu hastalara ortalama 0.66 x 10<sup>6</sup>/kg T hücre infüzyonu yapılmıştır. Kullanılan 3-Pan-T hücre antikorları (CD2 "D66"; CD5 "A50"; CD7 "I21") ve tavşan komplemanı (C) T hücreleri baskılanmıştır. Hastalarda ayrıca metotraksat ve siklosporin kullanılmış olup, sadece bir hastada evre H'den fazla GVHH'ı saptanmıştır (12).

Graft-versus-host hastalığıyla, infeksiyonların ilişkisi uzun zamandan beri bilinmektedir (2,10,20). Mikropsuz ortamlarda izole edilen hayvan ve insanlarda GVHH'nın daha seyrek görüldüğü kabul edilmektedir. Bu konuda Storb ve arkadaşları, laminar hava akımlı odalarda infeksiyonların daha az olması nedeniyle GVHH'nın daha az görülebileceğini vurgulamaktadırlar (21). Bu nedenle transplantasyon sonrasında hastaların iyi izolasyonu sadece infeksiyonlar açısından değil, aynı zamanda GVHH'ı sıklığı bakımından da önemlidir.

## KRONİKGRAFT-VERSUS-HOST HASTALIĞI

Kronik GVHH'ı transplantasyonun 100 ile 400. günleri arasında oluşan ve sistemik bir otoimmün hastalığı andıran bir tablodur. Klinik bulguları arasında malar eritem, alopesi, fotosensivite, ağız ülserleri, poliserozitis ve Sjögren sendromu bulunur (6,8,14,15,16,18,21,23,24,27). Kronik GVHH'nın sınırlı ve yaygın şekilleri bulunmaktadır.

Yaygın kronik GVHH'ında sıklıkla, hedef organ deridir. Deri, hastaların tamamına yakın bir kısmında hastalığa katılmaktadır (14). Pigmentasyon değişiklikleri (hipopigmentasyon-hiperpigmentasyon), liken planus benzeri deri lezyonları, papüler ya da papülöskuamoz plaklar deri bulgularının en başta gelenleridir. Bunlar dışında, özellikle güneşle temastan sonra, eritem ve deskuamasyonlar görülebilir. Tedavi edilmeyen hastalarda, 6-18 ay soma progresif poikiloderma, deri

Tablo -1

**Kronik Grafl-Versus-Host Hastalığı****Sınırlı Hastalık**

1. Lokalize deri tutulumu
2. Karaciğer fonksiyon bozukluğu

**Yaygın Hastalık**

1. Yaygın deri tutulumu
2. Lokalize deri tutulumu ve karaciğer fonksiyon bozukluğu
3. a.Kronik agresif hepatit, nekroz ya da siroz\*  
b.Göz tutulumu  
c.Minör tükrük bezleri ya da mukoza tutulumu\*  
d.Diğer organ tutulumları

\*Biyopsi tanılan.

kalınlaşması, skleroderma ve eklem kontraktürleri oluşabilir.

Ağız içinde ağrı, kuruluk ve likenoid lezyonlar saptanabilir. Yaygın kronik GVHH'ında ayrıca lakrimal bezlerde (ocular sicca), özofagus (darlık ve deskuamatifözofajit), karaciğer (kolestaz) ve adele-tendon inflamasyonları söz konusudur (6,8,14,15,16,17,18,21,23). Yaygın kronik GVHH'ında, derinin patolojik olarak incelenmesi epidermoid hipertrofi, hiperkeratozis ve likenoid reaksiyonları gösterir (16). Daha sonraları deride epidermal fibrozis ve epidermal atrofi saptanır.

Lokalize GVHH'nda likenoid reaksiyon seyrek ve deri fibrozisinde mononükleer hücre infiltrasyonu bulunmaz.

Oral lezyonların incelenmesinde mukozitis, skuamöz hücre nekrozu ve Sjögren sendromuna benzer anomaliler saptanır (15). Birçok araştırmacı kronik graft-versus-host hastalığıyla Sjögren sendromu, liken planus, sistemik lupus eritamosus, skleroderma ve primer liken planus, sistemik lupus eritamosus, skleroderma ve primer biliyer siroz arasındaki ilişkiye sık sık değinmektedirler

(6,17).Progressif sistemik sklerozdakinin aksine, kronik graft-versus-host hastalığında, özofagusta düz kas fibrozisi ya da myenterik plexus tutulumu görülmez (8). Yine bu hastalarda, lupus ve skleroderma böbreğinde olan değişikliklere rastlanmaktadır.

**TANI VE EVRELENDİRME**

Kronik GVHH'nın tanısında deri biyopsileri büyük önem taşımaktadır. Ayrıca oral biyopsiler, slit-lamp mikroskobu ve Schirmer testleri gibi lakrimal bezlere ait fonksiyonel çalışmalar hastalığı evrelendirmede yardımcı olurlar. Ayrıca bu testlerle subklinik olguların da ortaya çıkarılması söz konusu olabilir. Kronik GVHH'ında başlıca risk düz kas fibrozisi ya da myenterik plexus tutulumu faktörleri olarak şunları sıralayabiliriz:

1. İleri yaş
2. Şiddetli akut graft-versus-host hastalığı
3. Verici buffy coat transfüzyonlarının ışınlanmaması.

**TEDAVİ VE PROGNOZ**

Sınırlı kronik GVHH'ında prognoz, yaygın olanlara göre daha iyidir. Akut GVHH'nı izleyen kronik GVHH'ında prognoz daha kötüdür. Ayrıca uzun süren trombositopeniler, prognozu kötü yönde etkilemektedir.

Hastalarda koruyucu önlem olarak trimetoprim-sulfometeksozol kombinasyonları, yapay göz yaşları ve güneş ışınlarını önleyici kremler kullanılmaktadır. Forman ve arkadaşları, transplantasyondan sonraki 6 ile 18. aylar arasında uygulanan prednisonun kronik GVHH'nı %10'nun altına düşüğünü bildirmektedirler (4).

Hastalarda prednison (1 mg/kg/6 saatte bir) ya da azatiyoprin, prokarbazin veya siklofosfamid (1.5 mg/kg/gün) gibi ilaç uygulamaları kullanılmaktadır.

**KAYNAKLAR**

1. Daniel J ve ark. Allogeneic bone marrow transplantation for acute lymphoblastic leukemia in remission: Prolonged survival associated with acute-graft-versus-host disease. J Clin Oncol 5:1348-1355,1987.
2. Dowling JN ve ark. Enhancement of murine cytomegalovirus infection during graft versus host reaction. Journal of Infectious Diseases 135:990-994,1977.
3. Epstein RJ ve ark. The diagnostic accuracy of rectal biopsy in acute graft-versus host reaction. Journal of Infectious Diseases 135:990-994,1977.
4. Forman SJ ve ark. Prevention and therapy of graft-versus-host disease. New England Journal of Medicine 307: 376,1982.

5. Glucksberg H ve ark. Clinical manifestations of graft-versus-host disease in human recipients of marrow from JIL-A matched sibling donors. *Transplantation* 18: 295-304,1974.
6. Graze PR ve Gale RP. Chronic graft-versus-host disease: A syndrome of disordered immunity. *American Journal of medicine* 66: 611-620, 1979.
7. Lerner KG ve ark. Histopathology of graft-versus-host disease in human recipients of marrow from HL-A-matched sibling donors. *Transplantation Proceedings* 6:367-371,1974.
8. McDonald GB ve ark. Esophageal abnormalities in chronic graft-versus-host disease in humans. *Gastroenterology* 80: 914-921,1981.
9. McGlave P ve ark. Therapy of chronic myelogenous leukemia with allogeneic bone marrow transplantation. *J Clin Oncol* 5:1033-1040, 1987.
10. Pollard M ve ark. The role of microflora in development of graft-versus-host disease. *Transplantation proceedings* 4:533-536,1976.
11. Powles RL ve ark. Cyclosporin A to prevent graft-versus-host disease in man after allogeneic bone marrow transplantation. *Lancet* i:327-329, 1980.
12. Prentice HG ve ark. Use of anti-T-cell monoclonal antibody OKT3 to prevent acute graft-versus-host disease in allogeneic bone marrow transplantation for acute leukemia. *Lancet* i: 700-703, 1982.
13. Ronald T ve ark. Treatment of donor bone marrow with monoclonal anti-T-cell antibody and complement for the prevention of graft-versus-host disease: A prospective, randomized, double-blind trial. *Annals of Internal Medicine* 105: 20-26, 1986.
14. Sale GE ve ark. The skin biopsy in the diagnosis of acute graft-versus-host disease in man. *American Journal of Pathology* 89: 621-635,1977.
15. Sale GE ve ark. Oral and ophtalmic pathology of graft-versus-host disease in man: Predictive value of the lip biopsy. *Human Pathology* 12: 1022-1030,1981.
16. Shulman HM ve ark. Chronic cutaneous graft-versus-host disease in man. *American Journal of Pathology* 91: 545-570,1978.
17. Shulman HM ve ark. An analysis of hepatic veno-occlusive disease and centrilobular hepatic degeneration following bone marrow transplantation. *Gastroenterology* 79: 1178-1191, 1980.
18. Shulman HM ve ark. Chronic graft-versus-host disease in man. A long-term clinicopathological study of 20 Seattle patients. *American Journal of Medicine* 69: 204-217, 1980.
19. Storb R ve ark. Treatment of established human graft-versus-host disease by anti-thymocyte globulin. *Blood*: 44: 57-75, 1974.
20. Storb R ve ark. Graft-versus-host disease and survival in patients with aplastic anemia treated by marrow grafts from host disease after marrow transplantation for leukemia. *New England Journal of Medicine* 314: 729-735. 1986.
23. Sullivan KM ve ark. Chronic graft-versus-host disease in 52 patients: Adverse natural course and successful treatment with combination immunosuppression. *Blood* 57: 267-276, 1981.
24. Thomas ED ve ark. Bone-marrow transplantation. *New England Journal of Medicine* 292: 832-843, 1975.
25. Tutshka PJ ve ark. Cyclosporin-A to prevent graft-versus-host disease: A pilot study in 22 patients receiving allogeneic marrow transplants. *Blood* 61: 318-325, 1983.
26. Weiden PL ve ark. Anti thymocyte globulin for prophylaxis of graft-versus-host disease. A randomized trial in patients with leukemia treated with HLA-identical siblings marrow grafts. *Transplantation* 27: 227-230, 1979.
27. Weiden PL ve ark. Antileukemic effect of chronic graft-versus-host disease. Contribution to improved survival after allogeneic marrow transplantation. *New England Journal of Medicine* 304: 1529-1533, 1981.
28. Witherspoon RP ve ark. Recovery of antibody production in human allogeneic marrow graft recipient: Influence of time post-transplantation, the presence or absence of chronic graft-versus-host disease, and anti-thymocyte globulin treatment. *Blood* 58: 360-368, 1981.