

# Graft Versus Host Hastalığında Patogenez, Klinik ve Tedavi

AyşeÂ. BOYVAT, Doç,Dr. Nihal KUNDAKÇI

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji, ABD

Transplantasyon için en büyük engeli alıcı organizma ile donörün doku uygunluk antijenlerinden farklılıklar sonucu gelişen atılım reaksiyonu oluşturmaktadır. Azatioprinin bulunuşu ve özellikle prednison ile birlikte kullanıldığında immunsupresyonun sağlanması ile 1960'lı yılların başlarında ilk olarak farklı gen yapısındaki bireyler arasında transplantasyon gerçekleştirilmiştir. Günümüzde atılım reaksiyonu önlenmektedir ancak bu reaksiyonun tam tersi olan grafitin alıcıya karşı geliştirdiği kişinin ölümüne neden olabilen graft versus host hastalığının önlenmesi ve tedavisinde henüz tam bir başarı sağlanamamıştır.

Graft versus host hastalığı immun yanıtı baskılanmış kişilere lenfoid hücrelerin infüzyonu veya transplantasyonu sonucunda bu hücrelerin çoğalıp konağın yabancı doku uygunluk antijenlerine karşı immünolojik sitotoksik bir reaksiyon oluşturması sonucunda gelişir ve bugün için kemik iliği transplantasyonu sonrasında en önemli morbidite ve mortalite nedenidir (1,2,3).

Allojenik kemik iliği transplantasyonu sonrasında gelişen graft versus host reaksiyonuna ait ilk yayın 1955 yılında Barnes ve Loutit tarafından yapılmıştır. Bu araştırmacılar radyasyonla aplazı geliştiren farelere allojenik kemik iliği transplantasyonu yaptıktan sonra deri lezyonları, karaciğer hastalığı ve diare ile kendini gösteren öldürücü bir sendromun geliştiğini göstermişlerdir, bu reaksiyon ilk kez 1957 yılında Cohen ve arkadaşları tarafından Graft vs. host hastalığı olarak adlandırılmıştır. 1958 yılında ise Santos ve Cole kobaylara artan miktarlarda allojenik lenfoid hücre transplantasyonu yapmışlar ve transplante edilen lenfoid hücre sayısı arttıkça oluşan graft versus host reaksiyonunun da o oranda şiddetli olduğunu göstermişlerdir. Bu sonuçtan yola çıkarak graft versus host hastalığında esas rol oynayan hücrelerin lenfositler olduğunu göstermişlerdir (2).

1966 yılında Billingham graft ve host hastalığının gelişimi için gereken şartları şu şekilde belirtmiştir (2,3):

1. Graft immun yetenekli hücreler içermelidir.
2. Alıcı organizmada antijenik uyarıma neden olacak, **graft için** yabancı doku uygunluk antijenleri bulunmalıdır
3. **Alıcının** immun sistemi baskılanmış olmalı ve yabancı **lenfoid** hücrelere karşı reaksiyon oluşturulmalıdır.

Genel **olarak** transfüzyonu yapılan hücre sayısı ne kadar fazlaysa ve doku uygunluk antijenleri arasındaki fark **ne kadar** büyükse graft vs. host hastalığının gelişme **riski de** o oranda fazla olacaktır (2,4).

**Doku** uygunluk antijenleri çekirdekli hücrelerin hücre yüzeyinde yer alan glikoprotein yapısındaki antijenlerdir. Farklı kromozomlardaki çeşitli genler tarafından kodlanmaktadır. Bunların en önemileri olan majör doku **uygunluk** antijenleri 6. kromozomun kısa kolunda HLA böl asinde kadlanırlar (5). HLA antijenleri birbirinin **aynı olan** bireyler arasında yapılan **transplantasyonlarda** da graft vs. host hastalığı gelişebilmektedir, bu da minör doku uygunluk antijenlerinin de graft vs. **host** reaksiyonunda rolü olduğunu göstermektedir ve minör doku uygunluk antijenlerinden farklılıklar nedeni ile gelişen graft vs. host hastalığının kontrolü aynı oranda güç olabilmektedir (2)

Aradan 25 yıl geçmiş olmasına rağmen Billingham'ın öne sürdüğü şartlar günümüzde de geçerliliğini korumaktadır, ancak alıcı organizmada graft için yabancı doku uygunluk antijenlerinin bulunması şartı modifikasyona uğramıştır. Son yıllarda eş yumurta ikizleri arasında yapılan izograft transplantasyonlarda ve hatta otograft transplantasyonlarda spontan iyileşen hafif bir reaksiyon olarak da olsa akut graft versus host reaksiyonunun gelişebildiği gösterilmiştir. Bu durum graft versus host reaksiyonunda diğer bazı immünolojik mekanizmaların rol oynadığını ortaya koymaktadır (1,2,5). Kemik iliği transplantasyonu sonrası supresör T lenfositlerinde azalma meydana gelmektedir. Supresör T hücrelerinin azalması sonucunda sitotoksik lenfositler

Geliş Tarihi: 15.3.1993

Kabul Tarihi: 11.5.1993

Yazışma Adresi: Dr.AyşeA.BOYVAT  
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji  
ABD,ANKARA

*Turk J Dermatol* 1993, 3

ve doğal öldürücü hücreler üzerindeki kontrol bozulmakta ve bu hücreler HLA antijenlerine fazla bağımlı olmadan doku hasarı geliştirmektedirler. Başarılı bir kemik iliği transplantasyonu sonrasında immün sistem yeniden oluştuğunda supresör T hücre düzeyi normale dönmekte ve olay kendini sınırlamaktadır (1,5).

Graft versus host hastalığının gelişmesi için gerekli şartların bulunduğu durumlar şu şekilde sıralanabilir (1,2,3,4,6):

1. Kemik iliği transplantasyonu
2. immün yetmezliği olan hastalara X ışınları ile işleme sokulmamış kan ürünlerinin transfüzyonu
3. İmmün yetmezliği olan fetusa annenin lenfositlerinin geçişi.

Kemik iliği transplantasyonu lösemi, lenfoma, aplastik anemi ve konjenital immün yetmezlik hastalıklarında 1970'li yılların başında uygulanmaya başlanan güç geçtikçe daha fazla önem kazanan bir tedavi yöntemidir. Böbrek ve karaciğer gibi organların transplantasyonlarında bu organların damarlarında kalan lenfositlerin pasif aktarımı vardır ancak kemik iliği transplantasyonunda çoğalabilen immün yetenekli hücrelerin transplantasyonu söz konusudur ve bu yönüyle diğer organ transplantasyonlarından farklılık gösterir (4).

Kemik iliği transplantasyonu öncesi hastalara kemoterapi kombinasyonları ve total vücut ışınlanması uygulanmakta ve bu şekilde hem lenfoid doku hem de eğer varsa malign hücreler ortadan kaldırılmaktadır. İmmün supresyonun sağlanması kemik iliği grafitine karşı gelişebilecek atılım reaksiyonunun önlenmesi için şarttır, immünsupresyon sağlandıktan sonra vericinin sağlam kemik iliği hücreleri alıcıya infüzyonla verilir. Bu hücreler vücutta dolaşır ve alıcının kemik iliğine yerleşip çoğalmaya başlarlar. Başarılı bir transplantasyon sonrasında hematopoietik sistem ve immün sistem fonksiyonlarını yeniden kazanılır (1).

Kemik iliği transplantasyonunda majör doku uygunluk antijenlerinin özellikle HLA-A, HLA-B, HLA-D antijenlerinin aynı olmasına dikkat edilir. Doku uygunluk antijenleri ne kadar uygunsa graft versus host hastalığı da o derece hafif seyirlidir. Majör doku uygunluk antijenlerinin genetik aktarımından dolayı iki kardeşin doku uygunluk antijenleri 1 oranında aynıdır. Uygun kardeş bulunamadığında doku uygunluk antijenleri mümkün olduğunca uygunluk gösteren kişiler arasında transplantasyon yapılır.

Doku uygunluk antijenleri benzerlik gösteren farklı bireyler arasındaki transplantasyona allojenik transplantasyon denir. Günümüzde en sık uygulanan transplantasyon şeklidir. Allojenik kemik iliği transplantasyonu yapılan hastaların %50-80'inde graft versus host hastalığı gelişmekte ve bu hastaların %40'ında olay ölümlü sonuçlanmaktadır (1,2,3,6).

Graft vs. host hastalığının gelişebileceği diğer durum immün yetmezliği olan hastaların x ışınları ile

işleme girmemiş kan ürünlerinin transfüzyonudur. Hodgkin hastalığında olduğu gibi hastalığa bağlı kısmı bir immün yetmezlik gelişebilmekle birlikte özellikle kanser hastalarında uygulanan kemoterapi ve radyoterapi kombinasyonları sonucunda hastalarda ciddi boyutlarda immün yetmezlik gelişmektedir. Bu hastalara destekleyici tedavi olarak kan, plazma transfüzyonu yapıldığında teda dolaşıma immün yetenekli lenfoid hücreler verilir. Bu hücreler çoğalıp öldürücü olabilecek graft-versus host hastalığına neden olmaktadır. Bir ünite kanda bile 10<sup>8</sup> lenfosit bulunduğu ve bu sayının graft versus host hastalığı oluşturmak için yeterli olduğu gösterilmiştir (4). Literatürde bugüne kadar transfüzyon sonucu graft versus host hastalığı gelişen 70 olgu vardır. İnsidansı tam olarak bilinmemekle birlikte gerçer sayısının 70'in çok üstünde olduğu düşünülmektedir (4,7). Bu konuda ilgi çeken bir nokta bugüne kadar AIDS'li hastalarda belirgin hücresel immunité bozukluğuna ve bu hastalara uygulanan sık transfüzyonlara rağmen graft versus host hastalığının geliştiğine ait yayın bulunmamasıdır. Belkide aynı retroviral enfeksiyon transfüzyonla gelen lenfositleri de immünolojik olarak etkisiz hale getirmektedir (4).

immün yetmezliği olan fetusa annenin lenfositlerinin geçişi ile de graft versus host hastalığının gelişebileceği gösterilmiştir. Wiskott-Aldrich sendromu, ağır kombine immün yetmezliği, Nezelhof sendromu ve Di George sendromlu fetuslarda T hücre fonksiyonu bulunmadığından anneden plasenta yolu ile ya da doğum sırasında geçen lenfositler ortadan kaldırılamayacaktır ve bu lenfositler fetusda hedef organlarda reaksiyon oluşturacaktır. Aynı nedenle doğum sonrasında kan transfüzyonları yolu ile verilen yabancı lenfositler graft versus host reaksiyonuna neden olacaktır. Bu şekilde gelişen graft vs. host reaksiyonunun insidansı tam olarak bilinmemekle birlikte oldukça düşük olduğu düşünülmektedir (1,3,4).

1970'li yılların sonlarına doğru graft versus host reaksiyonunun tek bir hastalık olmayıp başlangıç zamanları, klinik özellikleri ve patofizyolojik mekanizmaları birbirinden tamamı ile farklı akut ve kronik formunun olduğu anlaşılmıştır (3).

## AKUT GRAFT VERSUS HOST HASTALIĞI

Akut graft versus host hastalığı allojenik kemik iliği transplantasyonu yapılan hastaların %50-70'inde gelişir. Transplantasyondan 7-45 gün ortalama üç hafta sonra ortaya çıkar ve ateş, eosinofili, deri, karaciğer ve intestinal sistemde inflamatuvar reaksiyonlarla kendini gösterir (Tablo 1).

Bu organların herbirinde gelişen reaksiyona graft versus host reaksiyonu, bir hastada gelişen bu reaksiyonların toplamına ise graft versus host hastalığı adı verilmektedir. Hedef organların herbirinde graft versus host reaksiyonunun şiddeti etkilenen deri yüzeyinin

Tablo 1. Akut graft versus host hastalığı

Görülme sıklığı:	Allojenik kemik iliği transplantasyonu yapılan hastaların %50-70'inde gelişir.
Başlangıç zamanı:	Kemik iliği transplantasyonundan 7-45 gün (ortalama 3 hafta) sonra
Hedef organlar:	Deri Karaciğer İntestinal sistem

Tablo 2. Akut graft versus host hastalığının klinik evrelelendirmesi

Evre	Deri	Karaciğer	İntestinal Sistem
1	Deri yüzeyinin %25'inden azını kaplayan makulopapüler lezyonlar	Bilirubin 2-3 mg/dl	>500ml diare/gün
2	Deri yüzeyinin %25-50'sini kaplayan makulopapüler lezyonlar	Bilirubin 3-6 mg/dl	>100ml diare/gün
3	Eritrodermi	Bilirubin 6-15 mg/dl	>1500ml diare/gün
4	Bül oluşumu	Bilirubin <15 mg/dl	>2500ml diare/gün

oranı, bilirubinemi düzeyi ve günlük diare miktarı ile 4 evre üzerinden değerlendirilebilir (Tablo 2).

Genel olarak her organın etkilenme şiddeti birbirinden bağımsızdır. Bir hastada 4. evrede deri tutulumunun olması 4. evrede karaciğer ve intestinal tutulumun bir göstergesi değildir ancak bir organdaki şiddetli reaksiyon diğer organların da hastalığa katılma olasılığını arttıracaktır. Graft versus host hastalığında deri lezyonları genellikle ilk bulgu olmaları ve kolay farkedilebilmeleri nedeni ile hastalığın erken tanısında önemli rol oynarlar (1,2,3,6). Ense, boyun, yüz ve omuzlarda eritemli makuler lezyonlar meydana gelir. Genellikle hafif bir kaşıntı dışında subjektif bir şikayete neden olmayan bu lezyonlar graft vs. host hastalığında deri reaksiyonunun başlangıcını gösterir. 2-15'lik makuler lezyonlar zamanla birleşerek gövde ve üst ekstremitelere yayılırlar ve genellikle vücudun %50'sinden az kısmında sınırlı kalırlar. Reaksiyonun şiddeti arttıkça kırmızı-mor renkli üzeri skuamli maküller haline gelirler. Özellikle foliküler lokalizasyonlu papüller görülebilir (1,3,8).

Daha ileri durumlarda lezyonlar vücuda yayılıp eritrodermi gelişebilir. Reaksiyon 4. evreye ilerlediğinde deride ağrı ve hassasiyeti takiben vezikülobülloz lezyonlar gelişir. Büller özellikle basınç ve travma bölgelerinde meydana gelir. Nikolsky işareti pozitifdir. Dermoe-

pidermal birleşme bölgesinden ayrılma ile tablo toksit epidermal nekrolizi andırır. Deri barierinin ortadan kalkması ile deri fonksiyonlarını yerine getiremez. Klinik tablo yüzeysel yanıklara benzemekle birlikte sıvı elektrolit dengesizliği çok nadirdir. 4. derecedeki deri reaksiyon genellikle karaciğer ve intestinal sistem tutulumu ile birlikte (1,3,9,10). Mortaliteye sıklıkla neden olan bu durum günümüzde yapılan kemik iliği transplantasyonlarında 6% oranında gelişmektedir. Ancak kemik iliği transplantasyonu sonrasında gelişen her epidermal nekrolizis tablosunun 4. evredeki deri reaksiyonunun bir göstergesi olarak almamak gerekir. Hastalarda tedavide kullanılan çeşitli ilaçlara ve özellikle sulfanamidlere bağlı toksik epidermal nekrolizis gelişimi göz önünde bulundurulmalıdır (10).

Hafif olgularda kutanöz graft vs. host reaksiyonu birkaç gün ile birkaç hafta arasında düzelir. Düzelme vücudun üst kısımlarında başlar ve alt ekstremitelere doğru ilerler. İyileşen lezyonların yerlerinde hipopigmentasyon ve hiperpigmentasyon kalabilir. 4.derecede hasta diğer organ tutulumlarından veya sepsiste kaydedilmezse reepitelizasyon gelişir ve sekonder enfeksiyon olmadığı takdirde yerlerinde skaaroz kalmaz (1).

Akut graft versus host hastalığının karaciğer tutulumu kendini karaciğer transaminazları, alkal fosfataz ve direkt bilirubin yüksekliği ile gösterir. Karaciğer bopsisinde safra kanallarında dejenerasyonda kolestatik değişiklikler görülür (1,2,3). Karaciğer fonksiyonları kemik iliği transplantasyonu sonrasında vena oklüziv hastalık, viral hepatit, hiperalbuminasyon ve de özellikle kullanılan ilaçlara bağlı bozulabilir. Siklosporin tedavisi gören hastaların %65'inde karaciğer transaminazlarında yükselme saptanmış, bu hatların sadece %15'inde karaciğerde graft versus reaksiyonu gösterilmiştir (2).

Graft versus host hastalığının intestinal sistem bulguları kramp şeklinde karın ağrısı, bulantı, kullanma ve diaredir. Diare kolerayı taklit edecek kadar suları fazla miktarda olabilir. Zamanla kanlı hale gelebilir (1,2,3).

Graft vs. host hastalığında tek organ tutulumu nadirdir. En sık etkilenen organ deridir, bunu sırasıyla karaciğer ve intestinal sistem izler. Olguların %11'inde deri, karaciğer ve intestinal sistem birlikte tutulur (2).

Akut graft versus host hastalığının özellikle farklı cinsler arasında yapılan transplantasyonlarda daha sık görüldüğü bildirilmiştir, özellikle kadın donörlerden erkek alıcılara kemik iliği transplantasyonu yapıldığında graft versus host hastalığı iki kat fazla görülmektedir. Burda rol oynayan mekanizmanın erkek hastalardaki Y antijeninin yabancı lenfoid hücreler tarafından tanınması ve reaksiyon oluşumu ile açıklanmaktadır (1,11).

Diğer bir faktör yaş faktörüdür. 20 yaşın altında evre 2'nin üzerinde reaksiyonlar nadir görülürken 20 yaşın üstünde hastalık daha ağır seyretmektedir ve tedavisi daha güç olmaktadır.

Son yıllarda enfeksiyonların, graft versus host hastalığının oluşumunu arttırıcı rolü üzerinde durulmaktadır. Herpes virüs serolojisinin pozitifliği ile graft versus host hastalığının arasında ilişki saptanmıştır. Henüz enfeksiyonların graft versus host hastalığını hangi mekanizma ile arttırdıkları kesin olarak bilinmemektedir, bu konudaki araştırmalar devam etmektedir (1).

immün yetmezliği olan hastalara yapılan kan transfüzyonlarından sonra gelişen akut graft versus hastalığında lezyonlar transfüzyondan 7-8 gün sonra boyun ve gövde üst kısmında eritemli maküller şeklinde başlar. Reaksiyon 48-72 saatte hızla ilerler. Ateş, daire, karaciğer fonksiyonlarında bozulma ve ilerleyici bir pansitopeni gelişir. Kemik iliği hiposelüler olup dolaşımda verici ve alıcının kan elamanları birlikte bulunur. Oldukça şiddetli olan bu reaksiyonda genellikle hastalar organ tutulumundan ya da araya giren enfeksiyonlardan kaybedilirler (1,4).

Akut graft versus host hastalığında deri lezyonlarından alınan biopsi materyalinin dermatopatolojik incelemesi büyük önem taşır. Saptanan ilk değişiklik basal hücrelerde fokal ya da diffüz vakuoler dejenerasyondur. Üst dermiste difüz lenfositik infiltrasyon ve yoğun ekzositozizlenir. Epidermiste yer yer piknotik nükleuslu, eosinofilik sitoplazmalı nekrotik keratinositler bulunur ve bu nekrotik keratinositler sıklıkla bir veya daha fazla lenfositle sarılmış olarak bulunurlar. Bu şekilde gelişen nekroza satellit hücre nekrozu adı verilir. Satellit hücre nekrozunda rol oynayan lenfositlerin sitoloksik T lenfositleri olduğu gösterilmiştir. Reaksiyon ilerledikçe vakuoler değişiklikler daha belirgin hale gelir. Şiddetli graft versus host reaksiyonunda vakuoller birleşerek bül oluşumu ve subepidermal ayrılmalar izlenir (1,12,13).

Akut graft versus host hastalığında İmmün fluorensincelemede olguların %39'unda dermoepidermal birleşme bölgesinde 1gM depolanması bulunur, ayrıca perivasküler bölgede 1gM ve C3 depolanması da saptanmıştır. Ancak henüz bu İmmün depolanmanın patogenezele ilişkisi kesin olarak belirlenmemiştir (5,6,12).

### KRONİK GRAFT VERSUS HOST HASTALIĞI

Kronik graft versus host hastalığı allojenik kemik iliği transplantasyonu yapılan hastaların %20-40'ında transplantasyondan ortalama 100 gün sonra gelişir. (Tablo 3).

Akut graft versus host hastalığından daha az sıklıkla görülmekle birlikte hastaların yaşam süresi uzatıldıkça kronik graft versus host hastalığının görülme sıklığı da artmaktadır (1,2,3,6).

Kronik graft versus host hastalığı 3 şekilde gelişebilir (1,2):

— Akut graft versus host hastalığından direk olarak kronik graft versus host hastalığına geçiş olabilir.

— Akut graft versus host hastalığı düzeldikten aylar sonra gelişebilir.

Tablo 3. Kronik graft versus host hastalığı

Görülme sıklığı:	Allojenik kemik iliği transplantasyonu yapılan hastaların %25'inde gelişir.
Başlangıç zamanı:	Kemik iliği transplantasyondan ortalama 100 gün sonra
Hedef organlar:	Deri Karaciğer Gastrointestinal sistem Pulmoner sistem Diğer

— Akut graft versus host hastalığı gelişmemiş hastalarda geç dönemde kronik graft versus host hastalığı gelişebilir.

Özellikle akut graft vs. host hastalığının ilerleyip kronik graft vs. host hastalığına dönüştüğü olgularda mortalite yüksek bulunmuştur (2).

Kronik graft versus host hastalığında primer tutulan organlar deri ve karaciğerdir, bu organlar dışında gastrointestinal sistem, tükrük bezleri, gözyaşı bezi, ve akciğerler de reaksiyondan etkilenebilirler ve hastalık skleroderma, sjögren sendromu, serozit, artrit, myozit ve pulmoner yetmelelikle kollajen doku hastalıklarına ileri derecede benzerlik gösterirler (1,3,6).

Kronik graft versus host hastalığında deri lezyonları likenoid graft vs. host reaksiyonu ve sklerodermoid graft vs. host reaksiyonu olmak üzere iki farklı şekilde izlenir.

Deri lezyonları kronik graft versus host hastalığında ilk bulgudur. Hastaların çoğunda başlangıçta avuçlarda, ayak tabanlarında ve ekstremitelerin distalinde hafif kaşıntılı mor renkli likenoid papüler lezyonlar görülür. Bu papüler lezyonlar belli bir süre sonra yerlerinde hiperpigmentasyon bırakarak düzelirler. Ayrıca hastalarda yaygın eritem ve düzensiz hiperpigmentasyon görülebilir. Likenoid fazda hem deri hem de oral lezyonlar liken planusa ileri derecede benzerlik gösterirler (1,3).

Daha geç ortaya çıkan sklerodermoid graft vs. host reaksiyonunda lezyonlar likenoid graft vs. host reaksiyonunun tersine gövde, gluteal bölge ve uyluklara yerleşir. 1-10 cm'lik morfea benzeri lezyonlar zamanla birbirleri ile birleşerek geniş sklerotik alanlar oluştururlar. Palpasyonla deri serttir. Hareket güçlüğü ve eklemlerde kontraktürler gelişebilir. Deri eklemlerindeki destrüksiyon sonunda skatrisyel alopesi ve terlemede azalma görülür. Atrofi, retiküler hiperpigmentasyon, telejektaziler, depigmentasyonla polkilodermi görülür. Kronik ekzima benzeri ülserasyonlar gelişir. Minör travmalar sonrası enfeksiyonlar siktir ve yara iyileşmesi geçtir (1,2,3,6).

Kronik graft versus host hastalığında sklerotik dönem lezyonları spontan olarak düzelebilmektedir. 1-2 yıllık bir dönemde deride yumuşama, ülserlerde iyileşme, kontraktürlerde açılma ve terlemenin normale döndüğü olgular vardır.

Kronik graft versus host hastalığının oral lezyonları olarak lökoplaki, mukozal atrofi ve ülserasyonlar görülebilir (2,3).

Ekstrakutanöz tutulumunda en sık karaciğer hastalığına katılır. Nadiren sadece karaciğer tutulumu da olabilir. Alkalen fosfataz ve transaminaz düzeylerinde artış saptanır. Primer biliyer siroza benzer şekilde safra kanallarında hasar vardır.

Tükrük bezleri ve gözyaşı bezinin etkilenmesi ile kserostomi ve kseroftalmi görülür. Gözyaşının yapılamamasına bağlı olarak korneal erozyonlar gelişebilir. Bu bulgular sjögren sendromunu taklit eder (2,3,6).

Disfaji, rejirgasyon, diare, malabsorbsiyon, malnütrisyon kronik graft versus host hastalığının gastrointestinal sisteme ait bulgularıdır. Pulmoner tutulumda mukosillier disfonksiyon ve submukozal bezlerde tükrük bezlerindeki benzer destrüksiyon vardır. Bronşiolit obliterans ve pulmoner yetmezlik görülür.

Büyük ve küçük eklemlerde geçici artralji ve artritler, poliseroziti, efüzyonlar, myozit görülebilir ve tablo sistemik lupus eritematozusunu andırır (1,2,3).

Kronik graft versus host hastalığı ile beraber bazı otoimmün hastalıkların birarada görüldüğü bildirilmiştir, bunların arasında myastenia gravis, otoimmün tiroitit, myozit, immün trombositopeni, otoimmün hemolitik anemi sayılabilir (2).

Kronik graft versus host hastalığının deri lezyonlarının dermatopatolojik özellikleri şu şekilde sıralanabilir.

Kronik graft versus host hastalığının likenoid fazında lezyonlarda hiperkeratoz, hipergranülozis ve irregüler akantoz görülür. Basal hücrelerde vakuoler değişim ve epidermiste eosinofilik diskeratotik keratinositler vardır. Bu diskeratotik keratinositler akut graft versus host hastalığında görülen satellit hücre nekrozunda ve liken planusda görülen koloid cisimciklerine benzerlik gösterirler. Üst dermiste lenfosit infiltrasyonu vardır. Band şeklinde olabilen bu infiltrasyon liken planusda görülen infiltrasyon kadar yoğun değildir ve daha çok perivenüler alandadır.

Sklerotik fazda ise epidermis akrofiktr Dermisde subkutan dokuya kadar uzanan yoğun kollajen demetler bulunur. Deri eklerinde destrüksiyon vardır (1,12e).

Biopsi materyalinin immunfluoresan incelemesinde %86 oranında dermoepidermal birleşme bölgesinde IgM ve C3 depolanması görülür. Dermoepidermal birleşme bölgesinde IgM ve C3 depolanması akut graft versus host hastalarının az bir kısmında görülüp değişkenlik gösterirken kronik graft versus host hastalığında anlamlı bir bulgudur. Perivasküler IgM ve C3 depolanması da gösterilmiştir. Hastaların bir kısmında basal hücrelere karşı IgG tipinde antikorlara rastlanmıştır. Kronik graft versus host hastalığının otoimmün hastalıklarla beraber görülebilmesi, otoantikörlerin saptanmış olması ve immünfluoresan bulguları hastalığın patogenezinde hücresele immunitenin yanısıra humoral immunitenin de yeri olabileceğini göstermektedir (5,16,12).

*Turk J Dermatol 1993, 3*

## GRAFT VERSUS HOST HASTALIĞININ ÖNLENMESİ

Graft versus host hastalığı allojenik kemik iliği transplantasyonu yapılan hastaların yaklaşık %70'inde gelişmekte ve hastaların %40'ında organ tutulumundan veya sepsisten hasta kaybedilmektedir. Graft versus host hastalığının gelişmesini önlemeye yönelik çeşitli araştırmalar sürmektedir (Tablo 4). Bu amaçla ilk olarak sitotoksik ajanlar kullanılmıştır. Metotreksat ve siklofosamid değişik merkezlerde profilaktik olarak kullanılmış ancak graft versus host hastalığının insidansını %25-50'nin altına düşürülemediği (2).

1970'li yılların sonunda ilk spesifik immunomodülatör olan siklosporin kullanıma girmiştir. Siklosporin selektif olarak T helper aktivasyonunu baskılar ve T supresör popülasyonunun gelişmesine yardımcı olur. En önemli yan etkileri nefrotoksisite ve hepatotoksisitedir. Siklosporinin metotreksat ya da metilprednisolon ile kombine kullanımının graft vs. host hastalığının insidansını azalttığı gösterilmiştir.

Graft vs. host hastalığının profilaksisinde kullanılan ilk yeni ajan antitimosit globulindir. Antitimosit globulin lenfositlerin kompleman aracılığı ile lizisine neden olmaktadır. Metotreksatın tek başına kullanılmasında %48 oranında görülen graft vs. host hastalığı insidansının antitimosit globulinle kombine tedavide %21'e düşürüldüğü rapor edilmiştir (2,3,14,15).

Graft versus host hastalığında yeni bir yaklaşım kemik iliğinin transplantasyon öncesinde lenfositlerden arındırılmasına yöneliktir. Lenfositler graft versus host hastalığında efektör hücre oldukları için bunların transplantasyon öncesi uzaklaştırılmaları ile graft versus host hastalığının önlenmesi amaçlanmaktadır. Monoklonal antikorlar ve immunotoksinler bu amaçla kullanıldığında gerçekten de graft vs. host hastalığının insidansı belirgin şekilde azaltılmaktadır. Immunotoksinler monoklonal antikorlara toksinlerin bağlanması ile elde edilirler. Bu şekilde daha az konsantrasyondaki monoklonal antikorlarla daha fazla etki elde edilir (2,16).

## GRAFT VERSUS HOST HASTALIĞININ TEDAVİSİ

Graft versus host hastalığının tedavisine yönelik çeşitli araştırma sonuçları ne yazık ki ümit verici değildir. Tedavi ile gelişen derin immunsupresyon sonucunda hastalar yaygın enfeksiyonlar sonucunda kaybedilmektedirler.

Tablo 4. Graft-versus-host hastalığının önlenmesi

Metotreksat
Siklofosamid
Siklosporin
Antitimosit globulin
Kortikosteroidler
Monoklonal antikorlar
immunotoksinler

Tablo 5. Graft-versus-host hastalığının tedavisi

Kortikosteroid ler  
Antitimosit globulin  
Siklosporin  
Monoklonal antikorlar  
Xoma Zyme  
Talidomid

Bugün için graft versus host hastalığının tedavisinde başlıca steroidler kullanılmaktadır (Tablo 5). Antitimosit globulin, siklosporin ve monoklonal antikorlar hastalığın tedavisinde kullanılan diğer ajanlar olup bu ilaçların tek başlarına ya da kombine kullanımlarına dayanan çok çeşitli karşılaştırılmalı çalışmalar devam etmektedir. Bugüne kadar elde edilen sonuçlar çelişkili olup kullanılan tedavi yöntemleri değişik merkezlere göre farklılık göstermektedir (2,3,14,15).

Xoma Zyme ve talidomide henüz rutin kullanıma girmemiş, üzerinde çalışmaların devam ettiği iki yeni tedavi ajanıdır. Diğer tedavi yöntemlerine direnç gösteren hastalarda bir immunotoksin olma Xoma Zyme tedavisi ile başarılı sonuçlar elde edildiği bildirilmiştir. Xoma Zyme anti CD5 monoklonal antikoruna risin toksini bağlanarak elde edilir. Bu tedavi ajanının steroidlerle karşılaştırılmalı çalışmaları devam etmektedir. Talidomid ise teratojen olmasına rağmen graft versus host hastalığındaki immunsupresif etkisinden faydalanma amaçlanmaktadır. Hayvan deneylerinde akut ve kronik graft versus host hastalığının tedavisinde başarılı sonuçlar alınmıştır. Akut graft vs. host hastalığında, talidomidle yapılan bir klinik deney ilacın barsak tutulumu olan hastalarda absorpsiyonunun sağlanamaması üzerine sonlandırılmıştır. Son zamanlarda ilacın intravenöz formülasyonu geliştirilmiştir ve hayvan deneylerinde kullanılmaya başlanmıştır (2).

Graft versus host reaksiyonunda ilgi çekici bir nokta reaksiyonun belirgin bir antilösemik etki gösterdiğinin ortaya çıkarılması olmuştur. Transplante olan graft konağın hücrelerini yabancı olarak kabul ettiği gibi konakta arta kalan lösemik hücreleri de yabancı olarak kabul etmekte ve onlara karşı reaksiyon oluşturmaktadır. Çeşitli retrospektif çalışmalarda graft vs. host reaksiyonu gelişen hastalarda lösemi relapsının çok düşük olduğu bulunmuştur. Hayvan deneylerinde de graft-versus lösemi etkisi gösterilmiştir (1,2,3). Son yıllarda graft versus host hastalığının anti lenfoma etkisi de gösterilmiştir (11). Graft versus host hastalığı kemik iliği transplantasyonu sonrası en önemli morbidite ve mortalite nedeni olmakla birlikte aynı zamanda anti tümör etki göstermektedir, bu nedenle graft versus host hastalığının tedavisine yönelik çalışmalarda bu etki gözönünde bulundurulmalıdır. Graft versus host hastalığının tedavisinde tümör relapsını önleyecek ek tedaviler uygulanmadıkça tek başına graft versus host hastalığının tedavisi hastanın yararına olmayacak yaşam süresini uzatmayacaktır.

## KAYNAKLAR

1. Ray TL Cutaneous graft versus host reactions. In: Demis DJ, Craunse RG, Dobson RL, Mc Guire JS, eds. Clinical Dermatology. Philadelphia:Harper and Row Publishers, fourteenth revision, 1987: Vol 3, unit 13-2,1-17.
2. Vogelsang GB, Wagner JE. Graft-versus-host disease. Hematology/Oncology Clinics of North America 1990; 4:625-39.
3. Fitzpatrick TB, Freedberg IM, Austen KF, Wolf K. Dermatology In General Medicine. Mc Graw Hill Book Company, New York, 1987; 1344-1352.
4. Rapoport JM. Transfusion-associated graft-versus-host disease. The Yale Journal of Biology and Medicine 1990; 63:445-54.
5. Dahl WH: Clinical immunodermatology. Year Book Medical Publishers. Chicago, 1988: 348-53.
6. Beutner EH, Chorzelski TP, Kumar V. Immunopathology of Skin. John Wiley and Sons inc, New York, Third edition, 1987.
7. Spitzer TR, Cahili R, Cottier-Fox M, Treat J, Sacher D, Deeg HJ: Transfusion- Induced Graft-Versus-Host Disease In Patients With Malignant Lymphoma. Cancer 1990; 66:2346-2349.
8. Hood AF, Soter NA; Rapoport J, Gigli I. Graft-versus-Host Reaction. Cutaneous manifestations following bone marrow transplantation. Arch Dermatol 1977; 113:1087-1091.
9. Peck GL, Herzig GP, Elias PM. Toxic epidermal necrolysis in a patient with graft-vs-host reaction. Arch Derm 1972; 105:561-69.
10. Villada G, Roujeau JC, Cardonnier C, Bagot M, Kuentz M, Wechsler J, Vermant JP. Toxic epidermal necrolysis after bone marrow transplantation: Study of nine cases. J Am Acad Dermatol 1990; 23:870-75.
11. Jones RJ, Ambinder RF, Piantadosi S, Santos GW. Evidence of a graft-versus-Lymphoma effect associated with allogeneic bone marrow transplantation. Blood 1991; 77:649-53.
12. Lever WF, Schaumberg-Lever G. Histopathology of the skin. JB Lippincott Company, Philadelphia: 7 ed, 1989; 138-9.
13. De DobbeleerGD, Ledoux-Corbuser MH, Achten GA. Graft versus host reaction. Arch Dermatol 1975; 111:1597-1602.
14. Martin PJ, Schoch G, Fisher L, Byers V, Appelbaum FR, McDonald GB, Storb R, Hansen JA. A Retrospective Analysis of therapy for acute graft-versus-host disease: Secondary treatment. Blood 1991; 77:1821-828.
15. Weisdorf D, Haake R, Blazer B, Miller W, Mc Grave P, Ramsay N, Kersey J, Filipovich A. Treatment of moderate/Severe Acute graft-versus-host disease after allogeneic bone marrow transplantation. An analysis of clinical risk features and outcome. Blood 1990; 75:1024-1030.
16. Knulst AC, Bazuin CB, Benner R. Prevention of lethal graft-versus. host disease by a single low dose injection of anti-T cell monoclonal antibody to the allograft recipients. Eur J Immunol 1991; 21:103-107.