

**T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI**

**HEMATOPETİK KÖK HÜCRE TRANSPLANTASYONU
YAPILAN HASTALARDA BAĞIŞIKLIĞIN YENİDEN
YAPILANMASI**

Dr. Ahmet Ziya BİRBİLEN

**UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır**

**ANKARA
2014**

**T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI**

**HEMATOPETİK KÖK HÜCRE TRANSPLANTASYONU
YAPILAN HASTALARDA BAĞIŞIKLIĞIN YENİDEN
YAPILANMASI**

Dr. Ahmet Ziya BİRBİLEN

**UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. E. Betül TAVİL**

**ANKARA
2014**

TEŞEKKÜR

Tez çalışmasının her aşamasında yakın ilgi ve önerileri ile beni yönlendiren, tecrübe ve bilgilerinden yararlandığım, sevgi ve saygı duyduğum danışman hocam Sayın Doç. Dr. E. Betül Tavil'e,

Bilgilerini ve yardımlarını esirgemeyen çok sevdiğim ve saydığım meslek hayatımda her yönüyle kendime örnek aldığım hocam Sayın Prof. Dr. Gülsev KALE ve başasistanlığım süresince çalışmaktan dolayı kendimi şanslı saydığım çocuk sağlığı ve hastalıkları uzmanı olmamda emek veren anabilimdalı başkanımız Sayın Prof. Dr. Hasan Özen'e,

Tez departmanındaki çalışmalarımda bana yol göstericiliği ile birçok yardımda bulunan Sayın Prof. Dr. Duygu Uçkan Çetinkaya, Prof. Dr. Mualla Çetin, Prof. Dr. Fatma Gümrük, Doç. Dr. Barış Kuşkonmaz, Doç. Dr. Şule Ünal olmak üzere tüm değerli hocalarıma,

Büyük ilgi ve yardımlarıyla her zaman yanımda olan Sayın Uzm. Dr. Selman Kesici ve Uzm. Dr. Murat Tanyıldız'a, Uzm. Dr. Ayşe Filiz Yetimakman'a

Uzmanlık eğitimi süresince birlikte çalıştığım ve başasistanlık döneminde bana her zaman yardımları ve destekleri olan Dr. Zeynelabidin Öztürk'e ve Dr. Gökçen Kartal Öztürk'e ve dostlarım Dr. Ersin Gümüş'e, Dr. Aytaç Meral'e, Dr. Mustafa Cemaloğlu'na ve bütün hekim, hemşire ve personel arkadaşlarıma,

Bana her türlü desteği veren, bugünlere gelmemde büyük emekleri olan Annem, Babam ve aile büyüklerimize, hep yanımda olduğunu bildiğim Kardeşim'e, göstermiş oldukları sabır, anlayış ve ilgi için çok teşekkür ederim.

ÖZET

BİRBİLEN A.Z. Hematopetik kök hücre transplantasyonu yapılan hastalarda bağışıklığın yeniden yapılanması. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Ankara 2014

Hematopoetik kök hücre transplantasyonu (HKHT) günümüzde birçok hastalık tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Hematopoetik kök hücre transplantasyonu lösemi gibi malign hastalıkların yanısıra talasemi gibi malign olmayan birçok hastalığın tam tedavisini sağlayabilmektedir. Allojenik HKHT sonrasında görülebilen hasta donör hücreleri arasındaki immun etkileşim nedeniyle gelişen graft versus host hastalığı (GVHH), immun sistem baskılanmasına bağlı olarak gelişen enfeksiyonlar, veno-okluziv hastalık (VOH), graft yetmezliği gibi komplikasyonlar HKHT'nun başarısızlığına neden olabilmektedir (1).

HKHT sonrasında bağışıklığın yeniden yapılanmasındaki (BYY) gecikmenin enfeksiyöz komplikasyonlara bağlı morbidite ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Klinik çalışmalarda miyeloablative rejim alan hastalarda nötrofillerin haftalar içerisinde, naturel killer (NK) hücrelerin bir ay içinde, CD 4 (+) T lenfositlerin yıllar içerisinde (Memory hücreler 1-5 yıl, T reguler hücreler >5yıl), CD8 (+) T lenfositlerin aylar içerisinde (Memory ve efektör T lenfositler için 2-6 ay), B lenfositlerin yıllar içerisinde yeniden yapılandığı ve GVHH olan hastalarda bağışıklığın yeniden yapılanmasının daha geç olduğu gösterilmiştir. GVHH gibi yoğun ve uzun süre immun supresif kullanımı gereken durumlarda ve hastalıkların klinik seyirlerine göre bu hücre fonksiyonlarının tam olarak geri dönmesi değişkenlik göstermektedir. Ayrıca HKHT öncesi altta yatan hastalık, kemoterapi veya radyoterapi almak, beslenme durumu, hasta ve donör yaşı, hazırlık rejimi özellikleri, total vücut ışınlaması veya anti-lenfositik antikorların kullanımı, kök hücre kaynağı, ürüne uygulanan işlemler, hasta-donör HLA uyumu ve nakil sonrasındaki enfeksiyonlar HKHT başarısını ve BYY'nı etkileyen faktörler olarak sıralanabilir (1).

Çalışmamızda retrospektif olarak hastaların HKHT öncesi ve HKHT sonrası 1., 3., 6., 12., ve 24. aylardaki lenfosit alt grupları incelendi ve nakil ilişkili komplikasyonlar ile bağışıklığın yeniden yapılanması arasındaki ilişki araştırıldı.

Bu amaçla 81 allojenik HKHT yapılan hastada lenfosit alt gruplarının absölu değerleri karşılaştırıldığında; HKHT sonrasında CD3 (+) lenfosit sayılarının 3. ayda, CD4 (+) T lenfositlerin 12. ayda, CD8 (+) T lenfositlerin 3. ayda, CD19 (+) B lenfositlerin 12. ayda ve CD4/CD8 hücre oranının 24. ayda HKHT öncesi değerlere ulaştığı saptandı. Ayrıca CD3+4-8- double negatif T lenfositlerin 6. ayda HKHT öncesi değerlere ulaştığı izlendi. CD16/56(+)CD3(+) NK-T ve CD16/56(+)CD3(-) NK lenfositlerin 1 ay gibi kısa bir süre içerisinde HKHT öncesi değerlere ulaştığı görüldü.

Çalışmada lenfosit alt gruplarıyla HKHT ilişkili komplikasyonlar arasındaki ilişki de araştırıldı. Bu kapsamda HKHT'nun immunolojik komplikasyonu olan akut ve kronik GVHH gelişen hastalarda lenfosit aktivasyon belirteçleri de kullanılarak aktive T lenfosit alt gruplarının GVHH sürecinde ve/veya ortaya çıkmadan önce absölu değerleri incelendi.

Akut GVHH gelişen ve gelişmeyen hastalarda lenfosit alt gruplarının absölu değerleri karşılaştırıldığında; HKHT sonrasında CD3 ve CD4 lenfosit yeniden yapılanmasının geciktiği; CD3 (+) lenfosit sayılarının akut GVHH gelişen grupta 6. ayda (gelişmeyenlerde 3. ay), CD4 (+) T lenfosit sayılarının ise 24. ayda (gelişmeyenlerde 12. ayda) HKHT öncesi değerlere ulaştığı izlendi. CD8 (+) T lenfositlerin ise akut GVHH gelişen ve gelişmeyen her iki grupta da 3. ayda HKHT öncesi değerlere ulaştığı gözlemlendi. CD8 (+) T lenfosit sayıları akut GVHH gelişen grupta 6.,12.,24. aylarda akut GVHH gelişmeyen gruba göre daha yüksek değerlerde seyretti ($p \leq 0.05$). Ayrıca CD19 (+) B lenfosit sayılarının akut GVHH gelişen grupta daha geç ve 12. ayda, akut GVHH gelişmeyen grupta ise 6. ayda HKHT öncesi değerlere ulaştığı görüldü. Ayrıca CD19(+) B lenfositlerin akut GVHH grubunda 1.,3.,6.,12.,24. aylarda akut GVHH olmayan gruba göre daha düşük olduğu görüldü ($p \leq 0.05$). CD4/8 oranının her iki grupta da ancak 24. ayda HKHT öncesi değerlere geri döndüğü izlendi. CD16/56(+)CD3(+) NK-T ve CD16/56(+)CD3(+) NK lenfosit

absolü değerlerinin akut GVHH gelişen ve gelişmeyen her iki grupta da 1 ay gibi kısa bir süre içerisinde HKHT öncesi değerlere döndüğü gözlemlendi.

Akut GVHH olan hastalarda T lenfosit aktivasyonuna ilişkin belirteçlerin değerlendirilmesi amacıyla; CD3(+) T lenfositlerin aktivasyon belirteci olarak HLA-DR ekspresyonunu, CD8 (+) T lenfositler için CD8/57, NK hücrelerinin aktivasyon belirteci olarak CD8/56, CD4(+) T lenfositler için CD4/25 ve CD4/28 ekspresyonları analiz edildi. Akut GVHH gelişen ve gelişmeyen her iki hasta grubunda HKHT sonrası erken dönemde aktive CD3 (CD3/HLA-DR), aktive CD8 (CD8/56) ve aktive NK (CD8/57) absolü değerlerinin hızla yükseldiği görüldü. Bu durumun HKHT sonrası erken dönemde başlıca sitotoksik T lenfositler olmak üzere donör T lenfositlerinin hasta dokularıyla karşılaşmasına paralel olarak lenfosit aktivasyonunu yansıttığı düşünüldü. Ayrıca CD3/HLA-DR(+), CD8/56(+) ve CD8/57(+) aktive T lenfositlerin 12. ve 24. ayda akut GVHH grubunda akut GVHH olmayan gruba göre daha yüksek değerlere ulaştığı gözlemlendi ($p \leq 0.05$). Çalışmada ayrıca CD3+4-8- 'double negatif' hücreler incelendi. Akut GVHH gelişen grupta CD3+4-8- 'double negatif' hücrelerin 12. ayda daha yüksek oranda olduğu saptandı ($p \leq 0.05$). CD4/25(+) aktive T lenfositlerin akut GVHH gelişen ve gelişmeyen her iki grupta HKHT sonrasında önce azalma gösterdiği, ancak 24. ayda HKHT öncesi değerlere ulaştığı izlendi. Ayrıca akut GVHH gelişen grupta CD4/25(+) aktive T lenfositlerin 24. ayda daha yüksek değerlerde olduğu görüldü ($p \leq 0.05$). CD4/28(+) aktive T lenfositlerin her iki grupta HKHT sonrasında azalma gösterdiği; sonrasında akut GVHH gelişmeyen grupta 24. ayda HKHT öncesi değerlere ulaşıldığı; akut GVHH gelişen grupta ise 24. ayda halen HKHT öncesi değerlere ulaşamadığı izlendi.

Kronik GVHH gelişen ve gelişmeyen hastalarda lenfosit alt gruplarının absolü değerleri karşılaştırıldığında; HKHT sonrasında CD3 (+) lenfosit sayılarının kronik GVHH gelişen grupta 1.ayda, kronik GVHH gelişmeyen grupta ise 6. ayda HKHT öncesi değerlere ulaştığı görüldü. CD4 (+) T lenfosit sayılarının kronik GVHH gelişen ve gelişmeyen her iki grupta 12. ayda HKHT öncesi değerlere ulaştığı görüldü. CD8 (+) T lenfositlerin her iki grupta da 1 ay gibi kısa bir süre içerisinde HKHT öncesi değerlere ulaştığı ve kronik GVHH gelişen grupta CD8 (+) T lenfositlerin 1.,3.,6.,12.,24. aylarda tüm takiplerde daha yüksek seyrettiği görüldü

($p \leq 0.05$). CD19 (+) B lenfosit sayılarının her iki grupta 12. ayda HKHT öncesi değerlere ulaştığı, ancak kronik GVHH gelişen grupta CD19 (+) B lenfosit sayılarının 3.,6.,12. aylarda daha düşük seyrettiği görüldü ($p \leq 0.05$). CD4/8 oranının her iki grupta da ancak 24. ayda HKHT öncesi değerlere geri döndüğü izlendi. CD16/56(+)CD3(+) NK-T ve CD16/56(+)CD3(-) NK lenfositlerin HKHT sonrasında her iki grupta 1 ay içerisinde HKHT öncesi değerlere ulaştığı saptandı.

Kronik GVHH olan hastalarda lenfosit aktivasyonunu yansıtan spesifik alt gruplar incelendiğinde; CD8/57(+) aktive T lenfositlerin kronik GVHH grubunda 1.,3.,6.,12.,24. aylarda tüm takiplerde daha yüksek seyrettiği; CD8/56(+) aktive NK lenfositlerin ise 12. ve 24. aylarda daha yüksek olduğu görüldü ($p \leq 0.05$). CD3/HLA-DR(+) aktive T lenfositlerin kronik GVHH grubunda 1.,6.,12.,24. aylardaki takiplerde daha yüksek seyrettiği izlendi. CD3+4-8- double negatif T lenfositlerin kronik GVHH gelişen grupta 1. ay ve kronik GVHH gelişmeyen grupta 6. ayda HKHT öncesi değerlere ulaştığı görüldü. CD4/25(+) aktive T lenfositlerin her iki grupta 24. ayda ve CD4/28(+) aktive T lenfositlerin kronik GVHH olan grupta 12. ay, kronik GVHH olmayan grupta 24. ayda HKHT öncesi değerlere ulaştığı saptandı. Ayrıca CD4/25(+) aktive T lenfositlerin kronik GVHH olan grupta 1.,3.,6.,24. aylarda daha yüksek seyrettiği izlendi. Kronik GVHH gelişen grupta CD3(+) lenfositler, CD8(+) T lenfositler, CD4/25(+), CD8/56(+), CD8/57(+), CD3/DR(+) aktive T lenfositlerin daha yüksek seyretmesi bu lenfosit alt gruplarının kronik GVHH patogenezinde rol alması ve kronik GVHH'nin henüz kontrol altına alınamaması ile ilişkili olduğunu düşündürmektedir. Bunun yanı sıra CD19 (+) B lenfosit sayılarının kronik GVHH gelişen grupta 3.,6.,12. aylarda daha düşük seyretmesi kronik GVHH gelişmesinin B lenfosit yeniden yapılanmasını olumsuz etkilediğini düşündürmüştür. Ayrıca CD3 (+) lenfositler, CD8(+) T lenfositler, CD4/25(+), CD8/57(+), CD3/DR(+) aktive T lenfositlerin 1. ay gibi erken bir dönemde henüz kronik GVHH bulguları başlamadan kronik GVHH grubunda daha yüksek saptanması, bu lenfosit alt gruplarının kronik GVHH için uyarıcı bir işaret olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir.

İmmün yeniden yapılanmanın gecikmesinin HKHT sonrasında enfeksiyöz komplikasyonlarla ilişkisi nedeniyle CMV reaktivasyonu gelişen ve gelişmeyen hastalarda lenfosit alt grupları incelendi. HKHT sonrasında CD3(+) lenfosit

sayılarının CMV reaktivasyonu gelişen grupta 6.ayda, CMV reaktivasyonu gelişmeyen grupta ise 12. ayda HKHT öncesi değerlere ulaştığı ve CMV reaktivasyonu gelişen grupta CD3(+) lenfositlerin 3.,6.,12.,24.aylarda daha yüksek seyrettiği görüldü ($p \leq 0.05$). CD4(+) T lenfosit sayılarının CMV reaktivasyonu gelişen ve gelişmeyen her iki grupta 24. ayda HKHT öncesi değerlere ulaştığı saptandı. CD8(+) T lenfositlerin CMV reaktivasyonu gelişen grupta 1.ayda, CMV reaktivasyonu gelişmeyen grupta ise 3. ayda HKHT öncesi değerlere ulaştığı ve CMV reaktivasyonu gelişen grupta CD8(+) T lenfositlerin 3.,6.,12.,24.aylarda daha yüksek seyrettiği görüldü ($p \leq 0.05$). CD19(+) B lenfosit sayılarının CMV reaktivasyonu gelişen grupta 6.ayda, CMV reaktivasyonu gelişmeyen grupta ise 12. ayda HKHT öncesi değerlere ulaştığı izlendi. CD4/8 oranının her iki grupta da ancak 24. ayda HKHT öncesi değerlere geri döndüğü izlendi. Ek olarak, CD16/56(+)CD3(+) NK-T hücreler ve CD16/56(+)CD3(-) NK lenfositlerin; HKHT sonrasında her iki grupta 1 ay içerisinde HKHT öncesi değerlere ulaştığı saptandı.

CMV reaktivasyonu gelişen hastalarda lenfosit aktivasyonunu yansıtan spesifik alt gruplar incelendiğinde; CMV reaktivasyonu gelişen grupta CD8/57(+) aktive T lenfositlerin 6.,12.,24.aylarda; CD3/HLA-DR (+) aktive T lenfositlerin 6.,12.,24.aylarda CMV reaktivasyonu gelişmeyen gruba göre daha yüksek değerlerde seyrettiği görüldü ($p \leq 0.05$). CD8/56 (+) aktive NK lenfositlerin CMV reaktivasyonu gelişen ve gelişmeyen her iki grupta benzer seyir gösterdiği saptandı. CD3+4-8-double negatif T lenfositlerin 12. ayda CMV reaktivasyonu gelişen grupta CMV reaktivasyonu gelişmeyen gruba göre daha yüksek seyrettiği izlendi. CD4/28 (+) aktive T lenfositlerin her iki grupta 24. ayda HKHT öncesi değerlere ulaşabildiği ve CD4/25 (+) aktive T lenfositlerin CMV reaktivasyonu olmayan grupta 24. ayda HKHT öncesi değerlere ulaşabildiği, CMV reaktivasyonu olan grupta ise 24. ayda halen HKHT öncesi değerlere ulaşamadığı saptandı.

CMV reaktivasyonu gelişen grupta CD3(+) ve CD8 (+) T lenfositlerin 3.,6.,12.,24.aylarda; CD8/57(+) ve CD3/HLA-DR (+) aktive T lenfositlerin 6.,12.,24.aylarda; CD4/25(+) aktive T lenfositlerin 3. ayda, CD3+4-8- double negatif T lenfositlerin 12. ayda CMV reaktivasyonu olmayan gruba göre daha yüksek

seyretmesi bu lenfosit alt gruplarının CMV reaktivasyonuna yanıtta önemli rol oynadığını düşündürmektedir.

Özet olarak; HKHT sonrasında CD3(+) lenfosit sayılarının 3. ayda, CD4(+) T lenfositlerin 12. ayda, CD8(+) T lenfositlerin 3. ayda, CD19 (+) B lenfositlerin 12. ayda, CD4/CD8 hücre oranının 24. ayda, CD16/56(+)CD3(+) NK-T ve CD16/56(+)CD3(-) NK lenfositlerin 1. ayda HKHT öncesi değerlere ulaşması, allojenik HKHT yapılan hastalarda BYY'nın 2 yıla kadar uzadığını göstermektedir. Akut GVHH gelişmesinin özellikle CD3(+) lenfosit, CD4(+) T lenfosit, CD19(+) B lenfosit yeniden yapılanmasında gecikmeye yol açtığı görülmüştür. Akut GVHH gelişen ve gelişmeyen her iki hasta grubunda HKHT sonrası erken dönemde aktive CD3 (CD3/HLA-DR), aktive CD8 (CD8/56) ve aktive NK (CD8/57) absolü değerlerinin hızla yükseldiği görülmüş; bu durumun HKHT sonrası erken dönemde başlıca sitotoksik T lenfositler olmak üzere donör T lenfositlerinin hasta dokularıyla karşılaşmasına paralel olarak lenfosit aktivasyonunu yansıttığı düşünülmüştür. Kronik GVHH gelişen grupta CD3 (+) lenfositler, CD8(+) T lenfositler, CD4/25(+),CD8/57(+), CD3/DR(+) aktive T lenfositlerin 1.ay gibi erken bir dönemde henüz kronik GVHH bulguları başlamadan kronik GVHH gelişmeyen gruba göre daha yüksek olduğunun görülmesi; bu lenfosit alt gruplarının kronik GVHH için uyarıcı bir işaret olarak kullanılabileceğini düşündürmüştür.

Anahtar Kelimeler: Hematopoetik kök hücre transplantasyonu, lenfosit alt grupları, GVHD, bağışıklığın yeniden yapılanması,

ABSTRACT

BIRBILEN A. Z. Immune reconstitution in children who underwent hematopoietic stem cell transplantation. Hacettepe University, Faculty of Medicine, Department of Pediatrics, Pediatrics Thesis, Ankara 2014

Hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) is widely used today in the treatment of many diseases. HSCT can completely cure malign diseases like leukemia as well as non-malign diseases like thalassemia. During allogeneic HSCT, complications such as graft versus host disease (GVHD) caused by immune interaction of patient and host cells, infections caused by suppression of the immune system, veno-occlusive disease (VOD), and graft failure may occur and these complications may lead to treatment failure.

Delay in immune reconstitution after hematopoietic stem cell transplantation is thought to be associated with high morbidity due to infectious complications. In clinical trials, it has been shown that in patients receiving myeloablative regimens, neutrophil function returns to normal within weeks, natural killer (NK) cells function within one month, CD4(+) T cells function within years (1-5 years for memory cells, >5 years for T regulatory cells), CD8(+) T cells function within months (2-6 months for memory and effector cells), and B cells function within years and this duration is even longer for patients with GVHD. Complete functional recovery of these cells is variable and depends on the intensity and duration of immunosuppressive therapy, in the case of GVHD and also in the clinical course of some diseases. Other factors affecting immune reconstitution include underlying disease that require HSCT, history of chemotherapy or radiotherapy, nutritional condition, age of patient and donor, characteristics of conditioning regimens, total body radiation or use of anti-lymphocytic antibodies, stem cell source, procedures applied to the products, patient-donor HLA match, and infections after transplantation.

In this retrospective study, lymphocyte subgroups were evaluated before transplantation and 1, 3, 6, 12, and 24 months after transplantation and whether there is an association between transplant related complications and immune reconstitution was investigated.

Evaluation of absolute values of lymphocyte subgroups in 81 patients revealed that CD3(+) lymphocyte numbers returned to pre-HSCT levels at 3 months, CD4(+) T lymphocytes at 12 months, CD8(+) T lymphocytes at 3 months, CD19(+) B lymphocytes at 12 months and CD4/CD8 ratio at 24 months. Besides, CD3+4-8-double negative T lymphocytes returned to pre-HSCT levels at 6 months. CD16/56(+)CD3(+) NK-T and CD16/56(+)CD3(-) NK lymphocytes returned to pre-HSCT levels within a short time of 1 month.

Association between lymphocyte subgroup and HSCT related complications were also investigated in our study. For this purpose, absolute values of activated T lymphocyte subgroups during GVHD and/or before the development of GVHD were evaluated using lymphocyte activation markers in patients with acute and chronic GVHD which are immunological complications of HSCT.

When absolute levels of lymphocyte subgroups were compared in patients with and without acute GVHD, recovery of CD3(+) and CD4(+) lymphocytes were found to be delayed in patients with acute GVHD; CD3(+) lymphocyte counts returned to pre-HSCT levels at 6 months in patients with acute GVHD (3 months in those without acute GVHD) and CD4(+) lymphocyte counts returned to pre-HSCT levels at 24 months in patients with acute GVHD (12 months in those without acute GVHD). CD8(+) T lymphocytes returned to pre-HSCT levels at 3 months both in patients with and without acute GVHD. In patients with acute GVHD, CD8(+) T lymphocyte counts were found to be higher at 6, 12 and 24 months when compared to those of patients without acute GVHD ($p \leq 0.05$). Besides, CD19(+) B lymphocyte counts returned to pre-HSCT levels at 12 months in patients with acute GVHD and at 6 months in patients without acute GVHD. CD19(+) B lymphocyte count was also lower at 1, 3, 6, 12 and 24 months in patients with acute GVHD when compared to those without acute GVHD ($p \leq 0.05$). CD4/8 ratio returned to pre-HSCT levels at 24 months in both groups. The absolute numbers of CD16/56(+)CD3(+) NK-T and CD16/56(+)CD3(-) NK lymphocytes returned to pre-HSCT levels within a short period of 1 month in both patients with and without acute GVHD.

In order to evaluate the markers related to T lymphocyte activation in patients with acute GVHD, analysis of HLA-DR expression as a marker of CD3(+) T lymphocyte

activation, CD8/57 for CD8(+) T lymphocyte activation, CD8/56 as a marker of NK cell activation, and CD4/25 and CD4/28 for CD4(+) T lymphocyte activation were performed. In patients with and without acute GVHD, the absolute values of activated CD3 (CD3/HLA-DR), activated CD8 (CD8/56) and activated NK (CD8/57) cells were found to be increased rapidly at an early stage after HSCT. This condition was thought to reflect lymphocyte activation; which occurred after donor T lymphocytes, primarily cytotoxic T lymphocytes came across to the patient tissues at an early stage after HSCT. Besides, CD3/HLA-DR(+), CD8/56(+) and CD8/57(+) activated T lymphocytes were found to reach higher levels at 12 and 24 months in patients with acute GVHD when compared to those without acute GVHD ($p \leq 0.05$). CD3+4-8- 'double negative' T lymphocytes were also evaluated in our study. In patients with acute GVHD, CD3+4-8- 'double negative' T lymphocytes count was higher at 12 months than that of patients without acute GVHD ($p \leq 0.05$). First, CD4/25(+) activated T lymphocytes were found to be decreased after HSCT, but returned to pre-HSCT levels at 24 months in both patients groups with and without acute GVHD. Besides, in patients with acute GVHD, activated CD4/25(+) lymphocyte count was higher at 24 months ($p \leq 0.05$). CD4/28(+) activated T lymphocyte count decreased after HSCT in both groups; later, in patients without acute GVHD, their counts returned to pre-HSCT levels at 24 months while their counts still did not return to pre-HSCT levels at 24 months in patients with acute GVHD. When absolute levels of lymphocyte subgroups were compared in patients with and without chronic GVHD, CD3(+) lymphocyte count returned to pre-HSCT levels at 1 month in patients with chronic GVHD and at 6 months in patients without chronic GVHD. CD4(+) T lymphocyte count returned to pre-HSCT levels at 12 months both in patients with and without chronic GVHD. While CD8(+) T lymphocyte count returned to pre-HSCT levels as early as 1 month both in patients with and without chronic GVHD, CD8(+) T lymphocyte count was higher in patients with chronic GVHD at 1, 3, 6, 12, and 24 months when compared to those without chronic GVHD ($p \leq 0.05$). CD19(+) B lymphocyte count returned to pre-HSCT levels at 12 months both in patients with and without chronic GVHD, whereas CD19(+) B lymphocyte count was lower in patients with chronic GVHD at 3, 6, and 12 months ($p \leq 0.05$). CD4/8 ratio returned to pre-HSCT levels at 24 months in both groups.

CD16/56(+)CD3(+) NK-T and CD16/56(+)CD3(-) NK lymphocytes returned to pre-HSCT values within 1 month after HSCT in both groups.

When specific subgroups reflecting lymphocyte activation were evaluated in patients with chronic GVHD, activated CD8/57(+) T lymphocyte count was higher at 1, 3, 6, 12, and 24 months, while activated CD8/56(+) NK lymphocyte count was higher at 12 and 24 months than those of patients without chronic GVHD ($p \leq 0.05$). Activated CD3/HLA-DR(+) T lymphocyte count was higher at 1, 6, 12, and 24 months in the chronic GVHD group. CD3+4-8- double negative T lymphocytes returned to pre-HSCT levels at 1 month in patients with chronic HSCT and at 6 months in patients without chronic GHVD. Activated CD4/25(+) T lymphocytes returned to pre-HSCT levels at 24 months in both groups, while CD4/28(+) activated T lymphocytes reached pre-HSCT values at 12 months in patients with chronic GVHD and at 24 months in patients without chronic GVHD. Besides, CD4/25(+) activated T lymphocyte count was higher at 1, 3, 6, and 24 months in patients with chronic GVHD. Higher counts of CD3(+) lymphocytes, CD8(+) T lymphocytes, CD4/25(+), CD8/56(+), CD8/57(+), CD3/DR(+) activated T lymphocytes in patients with chronic GVHD suggest that these lymphocyte subgroups play an important role in GVHD pathogenesis. If chronic GVHD does not take controlled, these lymphocytes were found to be at increased levels. In addition, low counts of CD19(+) B lymphocytes in patients with chronic GVHD at 3, 6, and 12 months suggests that development of chronic GVHD delays the reconstitution of B lymphocytes. Besides, high levels of CD3(+) lymphocytes, CD8(+) T lymphocytes, CD4/25(+), CD8/57(+), CD3/DR(+) activated lymphocytes at 1 month when chronic GVHD symptoms have not yet developed suggests that these lymphocyte subgroups may be used as a warning sign for chronic GVHD.

Due to the association of delay in immune reconstitution and infectious complications after HSCT, lymphocyte subgroups were evaluated in patients with and without CMV reactivation. CD3(+) lymphocyte count returned to pre-HSCT levels at 6 months in patients with CMV reactivation and at 12 months in patients without CMV reactivation and CD3(+) lymphocyte count was higher at 3, 6, 12, and 24 months in patients with CMV reactivation ($p \leq 0.05$). CD4(+) T lymphocyte count

returned to pre-HSCT levels at 24 months both in patients with and without CMV reactivation. CD8(+) T lymphocytes reached pre-HSCT levels at 1 month in patients with CMV reactivation and at 3 months in those without CMV reactivation and CD8(+) lymphocyte counts were higher at 3, 6, 12, and 24 months in patients with CMV reactivation ($p \leq 0.05$). CD19(+) B lymphocyte count returned to pre-HSCT levels at 6 months in patients with CMV reactivation and at 12 months in those without CMV reactivation. CD4/8 ratio returned to pre-HSCT levels at 24 months in both groups. In addition, CD16/56(+)CD3(+) NK-T cells and CD16/56(+)CD3(-) NK lymphocytes returned to pre-HSCT levels within 1 month after HSCT in both groups.

When specific subgroups reflecting lymphocyte activation were evaluated in patients with CMV reactivation, both CD8/57(+) activated T lymphocytes and CD3/HLA-DR(+) activated T lymphocyte counts were higher in patients with CMV reactivation at 6, 12, and 24 months than those without CMV reactivation ($p \leq 0.05$). CD8/56(+) activated NK lymphocyte profiles were similar both in patients with and without CMV reactivation. CD3+4-8- double negative T lymphocyte count was higher in patients with CMV reactivation at 12 months than those without CMV reactivation. CD4/28(+) activated T lymphocytes returned to pre-HSCT levels at 24 months both in patients with and without CMV reactivation and CD4/25(+) activated T lymphocytes returned to pre-HSCT levels at 24 months in patients without CMV reactivation while their counts still did not return to pre-HSCT levels at 24 months in patients with CMV reactivation.

Higher CD3(+) and CD8(+) T lymphocyte counts at 3, 6, 12, and 24 months; CD8/57(+) and CD3/HLA-DR(+) activated T lymphocyte counts at 6, 12, and 24 months; CD4/25(+) activated T lymphocytes at 3 months; and CD3+4-8- double negative T lymphocyte counts at 12 months in patients with CMV reactivation when compared to those without CMV reactivation suggests that these lymphocyte subgroups may play an important role in CMV reactivation.

In summary; return of CD3(+) lymphocyte count to pre-HSCT values at 3 months, CD4(+) T lymphocyte count at 12 months, CD8(+) T lymphocytes at 3 months, CD19(+) B lymphocytes at 12 months, CD4/CD8 cell ratio at 24 months, and

CD16/56(+)CD3(+) NK-T and CD16/56(+)CD3(-) NK lymphocyte counts at 1 month after HSCT demonstrates that immune reconstitution may extend up to 2 years in patients underwent allogenic HSCT. Development of acute GVHD has been found to delay in immune reconstitution of especially CD3(+) lymphocytes, CD4(+) T lymphocytes, and CD19(+) B lymphocytes. Absolute numbers of activated CD3 (CD3/HLA-DR), activated CD8 (CD8/56) and activated NK (CD8/57) were found to be increased rapidly in early stages after HSCT both in patients with and without acute GVHD; this condition was thought to reflect lymphocyte activation; which occurred after donor T lymphocytes, primarily cytotoxic T lymphocytes came across to the patient tissues at an early stage after HSCT. Since CD3(+) lymphocytes, CD8(+) T lymphocytes, CD4/25(+), CD8/57(+) and CD3/DR(+) activated T lymphocyte counts were found to be higher in patients with chronic GVHD as early as 1 month even when chronic GVHD symptoms were not evident, these lymphocyte subgroups may be used as a warning sign for the development of chronic GVHD.

Keywords: Hematopoietic stem cell transplantation, lymphocyte sub-groups, graft versus host disease, restructuring immunity

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	x
İÇİNDEKİLER	xvi
SİMGE ve KISALTMALAR	xviii
ŞEKİLLER	xx
TABLolar	xxiv
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Hematopoetik Kök Hücre Nakli	3
2.1.1. Tarihçe	3
2.1.2. Hematopoietik Kök Hücre	4
2.1.3. Hematopoetik Kök Hücre Nakli	5
2.2. HLA Tiplendirmesi	5
2.3. Kök Hücre Kaynakları	6
2.3.1. Kemik İliği	7
2.3.2. Periferik Kök Hücre	7
2.3.3. Kordon Kanı	8
2.4. Hazırlık İlkeleri	8
2.5. Hematopoietik Kök Hücre Transplantasyonu İlişkili Komplikasyonlar	10
2.5.1. Hemorajik Sistit	10
2.5.2. Venookluziv Hastalık	10
2.5.3. Enfeksiyonlar	12
2.5.4. Nötropeni	13
2.5.5. GVHH	14
2.6. Bağışıklığın Yeniden Yapılanması	19
2.6.1. T Hücre Yeniden Yapılanması	20
2.6.2. Doğal Öldürücü (NK) Hücrelerinin Yeniden Yapılanması	21
2.6.3. B Hücre Yeniden Yapılanması	23
3. OLGULAR VE YÖNTEM	25
3.1. Olgular	25

3.2. Yöntem	26
3.2.1. Akım Sitometri	26
3.2.2 İstatistiksel Analiz	27
4.BULGULAR	29
4.1. Demografik Veriler	29
4.2. Akut GVHH'li Hastaların Karşılaştırılması	52
4.3. Kronik GVHH'li Hastaların Karşılaştırılması	76
4.4. CMV Reaktivasyonu Olan Hastaların Karşılaştırılması	97
5. TARTIŞMA	119
6. SONUÇLAR	128
KAYNAKLAR	131
EKLER	140
Ek 1. Etik Kurul Kararı	140

SİMGE VE KISALTMALAR

HKHT	: Hematopoetik kök hücre transplantasyonu
GVHD	: Graft versus host hastalığı
VOD	: Venö-oklüziv hastalık
BYY	: Bağışıklığın yeniden yapılanması
CMV	: Sitomegalovirüs
HLA	: İnsan lökosit antijeni
TBI	: Total beden ışınlanması
Cy	: Siklofosamid
Bu	: Busulfan
WAS	: Wiscott-Aldrich Sendromu
HKH	: Hematopoetik kök hücre
MKH	: Mezenkimal kök hücre
GVL	: Graft versus lösemi
IHWG	: International Histocompatibility Working Group
THD	: T hücre depleasyonu
allo- HKHT	: Allojenik hemotopoetik kök hücre transplantasyonu
G-CSF	: Granülosit koloni uyarıcı faktör
PKH	: Periferik kök hücre
KK	: Kordon kanı
Ort.	: Ortalama
TÇH	: Toplam çekirdekli hücre
ml	: mililitre
kg	: kilogram
CD	: Cluster of differentiation
VP-16	: Etoposid
ARA-C	: Sitozin arabinozid
BCNU	: Karmustin
MEL	: Melfalan
Flu	: Fludarabin
ATG	: Anti-timosit globulin
ALL	: Akut lenfositik lösemi

cc	: kübik santimetre
m ²	: metre kare
AST	: Aspartat aminotransferaz
ALT	: Alanin aminotransferaz
GY	: Gray
HSV	: Herpes simplex virusu
aGVHD	: Akut Graft versus host hastalığı
kGVHD	: Kronik Graft versus host hastalığı
µmol	: Mikromol
VLI	: Verici lenfosit infüzyonu
EBV	: Epstein Barr virüs
NK	: Doğal ldrc
AML	: Akut miyelositik lösemi
HFS	: Hemofagositik Sendrom
JMML	: Juvenil myelomonositik lösemi
KML	: Kronik miyelositik lösemi
MDS	: Miyelodisplastik sendrom
ALD	: Adrenolökodistrofi
TPN	: Total parenteral nutrisyon
µl	: Mikrolitre
SPSS	: Statistical Package for Social Sciences
GIS	: Gastrointestinal sistem
KC	: Karaciğer
mm ³	: Milimetre kp
CsA	: Siklosporin a
Mtx	: Metotrexate
MPZ	: Metilprednizolon

ŞEKİLLER

	Sayfa
Şekil 4.1. Hastaların tanı tipine göre dağılımı	29
Şekil 4.2. Hastaların eritrosit deplesyonu varlığına göre dağılımı	31
Şekil 4.3. Hastaların CMV reaktivasyonu varlığına göre dağılımı	35
Şekil 4.4. Hastaların febril nötropeni varlığına göre dağılımı	35
Şekil 4.5. İzlem sürelerinde kimerizm düzeylerindeki azalma	37
Şekil 4.6. Ortalama Beyaz Küre Sayısının Tüm İzlemlerdeki Değişimi	38
Şekil 4.7. Ortalama Lenfosit Oranlarının Tüm İzlemlerdeki Değişimi	39
Şekil 4.8. CD3+ Lenfosit sayısının izlem sürelerindeki değişimi	40
Şekil 4.9. CD4(+) T lenfosit sayısının izlem sürelerindeki değişimi	41
Şekil 4.10. CD8(+) Lenfosit sayısının izlem sürelerindeki değişimi	42
Şekil 4.11. CD19(+) Lenfosit sayısının izlem sürelerindeki değişimi	43
Şekil 4.12. CD 4/8 lenfosit sayısı oranlarının izlem sürelerindeki değişimi	44
Şekil 4.13. CD 8/56 (+) NK enfosit sayısının izlem sürelerindeki değişimi	45
Şekil 4.14. CD 8/57 (+) lenfosit sayısının izlem sürelerindeki değişimi	46
Şekil 4.15. CD3/DR (+) Lenfosit sayısının izlem sürelerindeki değişimi	47
Şekil 4.16. CD3(+)CD4(-)CD8(-) (double negatif T lenfosit) lenfosit sayısının izlem sürelerindeki değişimi	48
Şekil 4.17. CD 4-25(+) T lenfosit sayısının izlem sürelerindeki değişimi	49
Şekil 4.18. CD 4-28(+) T Lenfosit sayısının izlem sürelerindeki değişimi	50
Şekil 4.19. Akut GVHH varlığına göre kronik GVHH gelişme oranı	52
Şekil 4.20. Akut GVHH varlığına göre 1.aydaki kimerizm oranları	56
Şekil 4.21. Kimerizm düzeylerinin tüm izlemlerde Akut GVHH varlığına göre değişimi	57
Şekil 4.22. HKHT öncesi ortalama beyaz küre sayısının akut GVHH gruplarına göre dağılımı	58
Şekil 4.23. Akut GVHH varlığına göre beyaz küre sayısının izlemlerdeki değişimi	59
Şekil 4.24. HKHT öncesi ortalama lenfosit oranlarının akut GVHH gruplarına göre dağılımı	60
Şekil 4.25. Akut GVHH varlığına göre lenfosit oranlarının izlemlerdeki değişimi	61

Şekil 4.26. CD3(+) Lenfosit Sayısının Akut GVHH Varlığına Göre Zaman İçerisindeki Değişimi	63
Şekil 4.27. CD4 (+) Lenfosit Sayısının Akut GVHH Varlığına Göre Zaman İçerisindeki Değişimi	64
Şekil 4.28. CD8(+) T Lenfosit Sayısının Akut GVHH Varlığına Göre Zaman İçerisindeki Değişimi	65
Şekil 4.29. CD19(+) B Lenfosit Sayısının Akut GVHH Varlığına Göre Zaman İçerisindeki Değişimi	66
Şekil 4.30. CD 8/56(+) NK Lenfosit Sayısının Akut GVHH Varlığına Göre Zaman İçerisindeki Değişimi	69
Şekil 4.31. CD 8/57(+) aktive T Lenfosit Sayısının Akut GVHH Varlığına Göre Zaman İçerisindeki Değişimi	70
Şekil 4.32. CD3/DR(+) Lenfosit Sayısının Akut GVHH Varlığına Göre Zaman İçerisindeki Değişimi	71
Şekil 4.33. CD3(+) CD4(-) CD8(-) Lenfosit Sayısının Akut GVHH Varlığına Göre Zaman İçerisindeki Değişimi	72
Şekil 4.34. CD 4/25 (+) Lenfosit Sayısının Akut GVHH Varlığına Göre Zaman İçerisindeki Değişimi	73
Şekil 4.35. CD 4/28(+) Lenfosit Sayısının Akut GVHH Varlığına Göre Zaman İçerisindeki Değişimi	74
Şekil 4.36. Kimerizm Düzeyinin Kronik GVHH Varlığına Göre Zaman İçerisindeki Değişimi	81
Şekil 4.37. Beyaz Küre Sayısı Kronik GVHH Varlığına Göre Zaman İçerisindeki Değişimi	83
Şekil 4.38. Lenfosit Oranlarının Kronik GVHH Varlığına Göre Zaman İçerisindeki Değişimi	83
Şekil 4.39. CD3 (+) Lenfosit Sayısının Kronik GVHH Varlığına Göre Zaman İçerisindeki Değişimi	84
Şekil 4.40. CD4(+) Lenfosit Sayısının Kronik GVHH Varlığına Göre Zaman İçerisindeki Değişimi	85
Şekil 4.41. CD8 (+) T Lenfosit Sayısının Kronik GVHH Varlığına Göre Zaman İçerisindeki Değişimi	86

Şekil 4.42. CD19 Lenfosit Sayısı Kronik GVHH Varlığına Göre Zaman İçerisindeki Değişimi	87
Şekil 4.43. CD 8/56(+) Lenfosit Sayısının Kronik GVHH Varlığına Göre Zaman İçerisindeki Değişimi	90
Şekil 4.44. CD 8/57(+) Lenfosit Sayısının Kronik GVHH Varlığına Göre Zaman İçerisindeki Değişimi	91
Şekil 4.45. CD3/DR(+) Lenfosit Sayısının Kronik GVHH Varlığına Göre Zaman İçerisindeki Değişimi	92
Şekil 4.46. CD3 ⁺ 4 ⁻ 8 ⁻ Double Negatif T Lenfosit Sayısının Kronik GVHH Varlığına Göre Zaman İçerisindeki Değişimi	93
Şekil 4.47. CD4/25 (+) T Lenfosit Sayısının Kronik GVHH Varlığına Göre Zaman İçerisindeki Değişimi	94
Şekil 4.48. CD4/28 (+) T Lenfosit Sayısının Kronik GVHH Varlığına Göre Zaman İçerisindeki Değişimi	95
Şekil 4.49. Kimerizm Düzeyinin CMV Reaktivasyon Varlığına Göre Zaman İçerisindeki Değişimi	101
Şekil 4.50. Beyaz Küre Sayısının CMV Reaktivasyon Varlığına Göre Zaman İçerisindeki Değişimi	104
Şekil 4.51. Lenfosit Oranının CMV Reaktivasyon Varlığına Göre Zaman İçerisindeki Değişimi	104
Şekil 4.52. CD3(+) Lenfosit Sayısının CMV Reaktivasyonu Varlığına Göre Zaman İçerisindeki Değişimi	105
Şekil 4.53. CD4 (+) Lenfosit Sayısının CMV Reaktivasyonu Varlığına Göre Zaman İçerisindeki Değişimi	106
Şekil 4.54. CD8 (+) Lenfosit Sayısının CMV Reaktivasyon Varlığına Göre Zaman İçerisindeki Değişimi	107
Şekil 4.55. CD19 (+) B Lenfosit Sayısının CMV Reaktivasyon Varlığına Göre Zaman İçerisindeki Değişimi	108
Şekil 4.56. CD 4/8 Lenfosit Oranının CMV Reaktivasyon Varlığına Göre Zaman İçerisindeki Değişimi	109
Şekil 4.57. CD 8/56 (+) Lenfosit Sayısının CMV Reaktivasyon Varlığına Göre Zaman İçerisindeki Değişimi	112

Şekil 4.58. CD 8/57 Lenfosit Sayısının CMV Reaktivasyon Varlığına Göre Zaman İçerisindeki Değişimi	113
Şekil 4.59. CD3/DR(+) Lenfosit Sayısının CMV Reaktivasyonu Varlığına Göre Zaman İçerisindeki Değişimi	114
Şekil 4.60. CD3 ⁺ 4 ⁻ 8 ⁻ double negatif T Lenfosit Sayısının CMV Reaktivasyon Varlığına Göre Zaman İçerisindeki Değişimi	115
Şekil 4.61. CD 4/25 lenfosit Sayısı CMV Reaktivasyon Varlığına Göre Zaman İçerisindeki Değişimi	116
Şekil 4.62. CD 4/28 (+) Lenfosit Sayısının CMV Reaktivasyon Varlığına Göre Zaman İçerisindeki Değişimi	117

TABLOLAR

	Sayfa
Tablo 2.1. Kök hücre kaynağına göre hücre sayıları	7
Tablo 2.2. VOH risk faktörleri	12
Tablo 2.3. Akut graft versus host hastalığının klinik belirtileri	15
Tablo 2.4. Akut graft versus host hastalığının histopatolojik özellikleri	16
Tablo 2.5. Akut graft versus host hastalığının evrelendirilmesi	17
Tablo 2.6. Akut graft versus host hastalığının genel değerlendirilmesi	17
Tablo 2.7. Bağışıklığın yeniden yapılanmasını (BYY) etkileyen başlıca faktörler	19
Tablo 2.8. Lenfosit Yüzey Antijenleri	24
Tablo 4.1. Hastaların Demografik Bulguları	30
Tablo 4.2. Donör Özellikleri ve Diğer Bulgular	32
Tablo 4.3. Diğer bulgular	34
Tablo 4.4. Bulgular	36
Tablo 4.5. Tüm popülasyonda Kimerizm Değişimi	37
Tablo 4.6. Beyaz küre, lenfosit oranları ve lenfosit alt gruplarının izlem sürelerinde değişimleri	51
Tablo 4.7. Demografik Bulguların Akut GVHH Varlığına Göre Dağılımı	53
Tablo 4.8. Donör özellikleri, ürün maniplasyonu, kan grubu uygunsuzluğu, eritrosit deplesyonu ve diğer özelliklerin akut GVHH gruplarına göre dağılımı	54
Tablo 4.9. Hazırlık rejimi, engraftman, HKHT ilişkili komplikasyonlarının akut GVHH varlığına göre dağılımı	55
Tablo 4.10. Akut GVHH Varlığına Göre Kimerizm Düzeylerinin İzlem Sürelerindeki Değişimi	57
Tablo 4.11. Beyaz Küre Sayısının ve Lenfosit Oranlarının İzlem Sürelerindeki Değişimi ve Akut GVHH ile İlişkisi	62
Tablo 4.12. Lenfosit Subsetlerinin İzlem Sürelerindeki Değişimi Ve Akut GVHH Varlığına Göre Farklılığı	68
Tablo 4.13. Lenfosit Subsetlerinin İzlem Sürelerindeki Değişimi Ve Akut GVHH Varlığına Göre Farklılığı	75

Tablo 4.14. Demografik Bulguların Kronik GVHH Varlığına Göre Dağılımı	78
Tablo 4.15. Donör Özellikleri, Ürün manipulasyonu, Kan Grubu Uygunsuzluğu, Eritrosit Deplesyonu ve Diğer Özelliklerin Kronik GVHH Gelişen ve Gelişmeyen Gruplara Göre Dağılımı	79
Tablo 4.16. Hazırlık Rejimi, Engraftman, HKHT İlişkili Komplikasyonların Kronik GVHH Varlığına Göre Dağılımı	80
Tablo 4.17. Kimerizm Düzeylerinin Zaman İçerisindeki Değişimi ve Kronik GVHH Varlığına Göre Dağılımı	82
Tablo 4.18. Lenfosit Subsetlerin İzlem Sürelerindeki Değişimi Ve Kronik GVHH Varlığına Göre Farklılığı	89
Tablo 4.19. Lenfosit Subsetlerin İzlem Sürelerinde Kronik GVHH Varlığına Göre Değişimi	96
Tablo 4.20. Demografik Bulguların CMV Reaktivasyonu Varlığına Göre Dağılımı	98
Tablo 4.21. Donör Özellikleri, Ürün manipulasyonu, Hasta-Donör Kan Grupları, Eritrosit Deplesyonu ve Diğer Özelliklerin CMV Reaktivasyonu Gruplarına Göre Dağılımı	99
Tablo 4.22. Hazırlık Rejimi, Engraftman ve HKHT İlişkili Komplikasyonların CMV Reaktivasyonu Varlığına Göre Dağılımı	100
Tablo 4.23. Kimerizm Düzeyinin CMV Reaktivasyon Varlığına Göre İzlem Sürelerindeki Değişimi	102
Tablo 4.24. Beyaz Küre Sayısı Ve Lenfosit Oranlarının CMV Reaktivasyon Gruplarındaki Değişimi	103
Tablo 4.25. Lenfosit Subsetlerin İzlem Sürelerindeki Değişimi ve CMV Reaktivasyonu Varlığına Göre Farklılığı	111
Tablo 4.26. Lenfosit Subsetlerin İzlem Sürelerindeki Değişimi Ve CMV Reaktivasyonu Varlığına Göre Farklılığı	118

1. GİRİŞ

Hematopoetik kök hücre transplantasyonu (HKHT) günümüzde birçok hastalık tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. HKHT lösemi gibi malign hastalıkların yanı sıra talasemi gibi malign olmayan birçok hastalığın tam tedavisini sağlayabilmektedir. HKHT sonrasında enfeksiyonlar, relaps, graft versus host hastalığı (GVHH), daha az sıklıkla otoimmün hastalıklar ve sekonder malign hastalıklar görülebilmektedir. Tüm bu komplikasyonların gelişmesinde immün yetmezlik ve immün düzensizliğin rolü olduğu düşünülmektedir. Bağışıklığın yeniden yapılanması (BYY) bu komplikasyonların gelişmesini önlemede önemli rol oynamaktadır (1) .

Bağışıklığın yeniden yapılanması konusunda birçok çalışma yapılmıştır. BYY'nin hazırlık rejimi alan, HKHT yapılmış hastalarda incelenmesi ve değerlendirilmesi ile bazı veriler elde edilmiştir. BYY'yi etkileyen faktörler pre-transplant, peri-transplant ve post-transplant faktörler olarak üç kategoride değerlendirilebilir. Pre-transplant faktörler altta yatan hastalık, hastanın daha önce kemoterapi veya radyoterapi almış olması, hastanın beslenme durumu, hastanın ve donörün yaşı, hastanın daha önce maruz kaldığı enfeksiyöz ajanlar olarak sıralanabilir. Peri-transplant faktörler ise hazırlık rejiminin içerdiği kemoterapötik ajanlar, total vücut ışınlaması, anti-timosit globulin (ATG); kök hücre kaynağı, graft manipülasyonu, hasta ve donörün HLA uyum derecesi ve hastanın peri-transplant dönemde geçirdiği enfeksiyonlar olarak sayılabilir. Post-transplant faktörler ise GVHH profilaksisi, donör lenfosit infüzyonu, antibiyotik tedavi ve profilaksisi, GVHH gelişmesi, GVHH geliştirse GVHH tedavisi için kullanılan steroid ve immün supresif ilaçlar olarak sıralanabilir. Bu faktörlerden bir kısmı değiştirilebilir, ancak bir kısmı değiştirilemez faktörlerdir (1) .

Bağışıklığın yeniden yapılanmasını inceleyen; T, B, ve NK hücrelerine yönelik araştırmalar yapılmış olsa da klasik olmayan lenfosit alt gruplarına (T Reg, aktive T lenfositler, double negatif T lenfositleri vb.) yönelik araştırmalar sınırlıdır.

Tezimizdeki amacımız HKHT öncesinde, HKHT sürecinde ve sonrasındaki faktörlerin bağışıklığın yeniden yapılanması üzerine etkilerini değerlendirmek; HKHT komplikasyonlarının gelişmesinde bağışıklığın yeniden yapılanmasının

rolünü araştırmak ve HKHT komplikasyonlarıyla ilgili erken belirteçlerin olup olmadığını incelemektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Hematopoetik Kök Hücre Nakli

2.1.1. Tarihçe

İkinci dünya savaşını sonlandıran Japonya'daki atom bombası patlamasından sonra birçok bilim insanı radyasyondan korunma yolları üzerinde çalışmaya başlamıştır. İlk deneyler E.D. Thomas tarafından fareler ve daha sonra da köpekler üzerinde yapılmıştır (2) . 1962 yılında E.D. Thomas yüksek doz radyoterapi kullanarak köpeklerde ilk HKHT'nu gerçekleştirdi (3). Kemik iliği infüzyonu yapmanın hastaların hematolojik yeniden yapılanmasını sağlayabileceği gösterildikten sonra iki lösemik hastaya ölümcül düzeyde radyoterapi verildikten sonra hastalara kemik iliği transfüzyonu yapıldı (4). Hastalarda engraftman oluştu; ancak hastalar lösemi nüksü nedeniyle kaybedildiler. G. Mathé kaza sonucu radyasyona maruz kalmış hastalarda HKHT uyguladı (4) . HKHT yapılan hastaların çoğu hayatta kaldı. Mathé; 1965 yılında ilk kardeşten yapılan HKHT olgusunu uzun süre takip ettikten sonra yayınladı. Aynı yayında kimerizm, tolerans ve anti-lösemik etkiden de söz etti (5) . Ancak hasta su çiçeği ve GVHH nedeniyle kaybedildi. Bu döneme kadar yapılan HKHT sonuçları incelendiğinde sonuçların pek yüz güldürücü olmadığı görüldü. 1958-1968 yılları arasında yapılan HKHT sonuçlarını açıklayan M.Bortin'in raporuna göre 203 naklin sadece 3 tanesi hayatta kaldı. Başlıca hasta kayıp sebepleri graft yetersizliği, GVHH ve lösemi nüksü idi. Bu dönemden sonra nakil yapan merkez sayısı oldukça azaldı. İnsan lökosit antijeni (HLA) gruplarının J. Dausset (6) ve J.J. Van Rood (7) tarafından tanımlanması, R. Storb ve E.D. Thomas'ın GVHH'nı azaltmak için metotreksat kullanması ve G. Santos'un total beden ışınlanması (TBI) yerine miyeloablasyon için siklofosamid (Cy) ve busulfan (Bu) kullanması HKHT'nda dönüm noktasını oluşturdu (9).

Bu çalışmalar sonrasında aşağıda sıralanan gelişmeler ile birlikte HKHT'nun son hali şekillenmiştir.

GVHH'nin önlenmesinde metotreksat (Mtx) ve siklosporinin (CsA) kullanılması halen altın standart olarak kabul edilmekte ve yaygın olarak kullanılmaktadır (8). Erken komplikasyonlara yönelik daha iyi bakımlar, hepafiltreli

izolasyon odaları, geniş spektrumlu antibiyotiklerin kullanımı, hazırlık rejimi toksisitelerinin azaltılması ile erken dönem komplikasyonlar oldukça azalmıştır. Bakteri, virus ve mantarlara karşı gelişen yeni antibiyotiklerin kullanılması ile enfeksiyonlarla mücadele etmede ciddi başarılar elde edilmiştir.

HLA uyumlu vericisi olmayan hastalar için uluslararası kemik iliği veritabanı geliştirilmiştir. Uluslararası kemik iliği veritabanı; ilk kez 1973 yılında Wiscott-Aldrich Sendromlu (WAS) bir çocuğun annesi tarafından kurulmuştur.

HLA tiplendirme yöntemleri (moleküler ve serolojik yöntemler) geliştirilerek, mümkün olan en fazla HLA uyumunun sağlanması ve HKHT komplikasyonlarının azaltılması hedeflenmiştir.

Yeni hematopoetik kök hücre kaynakları olarak periferik kök hücre (9) , umbilikal kord kanı (10) ve haplo-idantik akraba kökenli kök hücre (11) gibi farklı kök hücre kaynakları kullanılmaya başlanmıştır.

Nakil ilişkili erken mortaliteyi azaltmak için azaltılmış yoğunluklu tedavi rejimleri; bazı hastalıklarda, morbiditesi fazla olan hastalarda ve ileri yaş grubunda tercih edilmeye başlanmıştır.

2.1.2. Hematopietik Kök Hücre

Kök hücreler kendi kendilerini yenilemek ve yüksek derecede özelleşmiş işlevsel hücre serisi oluşturmak üzere sınırsız bölünme yetisine sahip farklılaşmamış hücrelerdir. Bu hücre grubunun alt grubu olan hematopetik kök hücreler (HKH) multipotent kök hücreler grubunda yer almaktadır. İnsanlarda kemik iliğinde bulunan HKH'ler aktif hematopoezi yalnızca kemik iliğinde yapmaktadır. Genellikle G0 istirahat fazında bekleyerek mutasyonlara ve miyelotoksik hasarlara karşı kendilerini koruyarak genomik bütünlüklerini muhafaza ederler. Ancak herhangi bir stres durumunda (kan kaybı, enfeksiyon veya tedaviye bağlı pansitopeni gibi) hızla aktif faza geçerek, hematopoezi ve farklılaşmayı başlatırlar. Bu çoğalma işlemi ile yeni hücreler yapılırken kök hücre kaynağı korunarak devamlılığı sağlanmaktadır.

Yaşam boyunca uygun sayıda olgun hücre üretilmesinin sağlanması için HKH'lere ve onların soyundan gelen hücrelere istirahat durumu, kendi kendini yenileme, çoğalma ve farklılaşma gibi işlevler için zorunlu sinyaller sağlayan 'mikroçevre' adı verilen özelleşmiş alan içerisinde HKH'lerin korunarak saklandığı

bölgelere niş adı verilmektedir (12,13) . Nişte yerleşim yerlerine göre HKH'lerin cevapları değişmektedir. Nişi oluşturan hücre elemanlarından biri olan mezenkimal kök hücrelerin (MKH) yakın zamanda incelenmesi ile nişin HKH üzerinde çok etkili olduğuna dikkat çekilmiştir. MKH'lerden gelen uyarılar sonucunda HKH'lerin birçok değişik dokuya (kemik, kırık, kas ve yağ dokusu gibi) farklılaşabildiği gösterilmiştir (14) . Bu gelişmeler ışığında MKH'lerin kemik, kırık, kas ve yağ dokusunu ilgilendiren çeşitli hastalık gruplarında tedavi edici etkisi olabileceği düşünülmektedir (15) .

Sonuç olarak oldukça kompleks bir sistemin organizasyonu ile hematopoez gerçekleşmektedir. Bu sistemdeki doğuştan (immün yetmezlikler, doğuştan metabolizma hastalıkları, kalıtsal kemik iliği yetmezlikleri, hemoglobinopatiler gibi) veya sonradan oluşan (maligniteler, edinsel kemik iliği yetmezlik sendromları gibi) bir aksama ile hematopoezde sorunlar oluşabilmektedir. Destekleyici tedavi yöntemleri olsa da bu gibi hastalıkların birçoğunun kesin tedavisi ancak HKHT ile mümkün olabilmektedir.

2.1.3. Hematopoetik Kök Hücre Nakli

Hastanın kendisinden (otolog) veya doku grubu uyumlu bir başka kişiden (allojenik) hematopoetik kök hücrelerin toplanıp, hazırlama rejimi verilerek veya verilmeden hastaya verilmesine HKHT denir. Böylece hastanın hematopoetik sisteminin yerine donörün sağlıklı hematopoetik sisteminin geçmesi sağlanmaktadır. Burada yararlanılan birçok faktör söz konusudur. HKHT ile yüksek doz kemoterapi verilmesi, graft versus lösemi (GVL) etkisi ile rezidü malign hücrelerin ortadan kaldırılması, sağlıklı hücrelerin hasta hücrelerin yerini alması gibi etkilerden faydalanılmaktadır. Burada yararlanılan her etki beraberinde bir komplikasyonu getirmektedir. Mesela GVL etkisinin artışı ile GVHH artışı arasında anlamlı bir ilişki olduğu gösterilmiştir (16) .

2.2. HLA Tiplendirmesi

Hematopoeitik kök hücre naklinin istenmeyen yan etkilerini azaltmak için donör seçimlerinde değişikliğe gidilmiş; HLA bulunması ile HLA uygun donör seçimi yapılarak, HKHT'na bağlı gelişebilecek komplikasyonlar azaltılmaya

çalışılmıştır. HLA moleküllerinin başlıca rolü T hücelerine sunulan antijenleri tanıyıp yabancı olarak algılamasını ve vücudun kendisini yabancı olarak tanımasını engellemektir. HLA sistemi büyük olasılıkla bağışıklık sisteminin enfeksiyonlara karşı cevap verebilmesi ve enfeksiyonları kontrol altına alabilmesi için polimorfizmler içermektedir. Buna rağmen iyi tanımlanmış haplotipler kalıtım kurallarına uygun HLA kalıtımı ve bağlantı dengesizlikleri sayesinde HLA uygun vericiler bulunabilmektedir (17). HLA -A, -B, -C, -DRB1 ve -DQB1 lokusları incelenerek HLA uyumu araştırılmaktadır. Rutin olarak bu tarama yapılmakta ve HLA 10/10 uyum 'altın standart' olarak kabul edilmektedir. Grup uygunsuzlukları ile sağ kalım arasındaki ilişki konusunda farklı çalışma gruplarının farklı raporları vardır. HLA -A, -B, -C gruplarının tekli uyumsuzluğunun daha kötü sağ kalımla ilişkili olduğunu (Uluslararası Histokompatibilite Çalışma Grubu [International Histocompatibility Working Group-IHWG]) gösteren bir grup olduğu gibi sadece HLA -A, -B uyumsuzluklarının genel sağ kalıma etkili olduğunu gösteren gruplar da vardır (18) . Aynı grubun bir sonraki raporunda HLA -A,-B ve -DQB1 gruplarının bağımsız risk faktörü olduğu ve HLA-C grubu uyumsuzluğunun mortalite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.

Ayrıca akraba dışı HKHT'de HLA -C ve -DRB1 uyumsuzluğunun, HLA -A ve -B uyumsuzluğuna göre daha iyi tolere edilebildiği bildirilmektedir. HLA -DP ve -DQ uyumsuzluklarının hayatta kalım üzerinde herhangi bir etkisi saptanmamıştır (19). Kabul edilebilir HLA uyumu bulunması durumunda HKHT geciktirilmemelidir. Ayrıca T hücre deplesyonu (THD) uygulanan protokollerde HLA uygunsuzluğunun tolere edilebildiği gösterilmiştir (20). HLA tam uyumlu hastalarda bile GVHH ve rejeksiyon riski vardır. Bu yüzden HLA dışı faktörlerin de graft üzerine etkili olduğu düşünülmektedir. Ancak HLA dışındaki faktörler için rutine girmiş bir tarama uygulaması yoktur. Bu konu ile ilgili çalışmalar devam etmektedir (21-24) .

2.3. Kök Hücre Kaynakları

Allojenik hemotopoietik kök hücre nakli (allo-HKHT) malign ve malign olmayan hastalıkların tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. İlk zamanlar HLA uyumlu kardeşten alınan kemik iliği kök hücre kaynağı olarak kullanılıyordu. Ancak

zamanla kök hücre kaynakları olarak granülosit koloni uyarıcı faktör (granulocyte colony stimulating factor: G-CSF) yardımıyla mobilize edilmiş periferik kök hücre (PKH) ve kordon kanı (KK) gibi diğer kök hücre kaynakları da kullanılmaya başlanmıştır. Tablo 2.1.'de kök hücre kaynağına göre beklenen hücre sayıları gösterilmektedir.

Tablo 2.1. Kök hücre kaynağına göre hücre sayıları

	Toplanan hacim	Ort. CD34 içeriği	Ort. CD3 içeriği	Hedef hücre dozu
Kemik iliği	10 – 20 ml/kg	2-3 x 10 ⁶ /kg	25 x 10 ⁶ /kg	>2 x 10 ⁸ /kg TÇH
Periferik kan	150 – 400 ml	8 x 10 ⁶ /kg	205 x 10 ⁶ /kg	5 – 10 x 10 ⁶ /kg CD34
Umbilikal kordon kanı	80 – 160 ml	0.2 x 10 ⁶ /kg	2.5 x 10 ⁶ /kg	> 3 x 10 ⁷ /kg TÇH

TÇH: Toplam çekirdekli hücre

2.3.1. Kemik İliği

Hematopoietik kök hücre nakli yapılırken en uygun donör, HLA tam uyumlu kardeştir. Kemik iliği ilk tercih edilen kök hücre kaynağıdır. Kemik iliği genellikle posterior iliak kristadan genel anestezi altında toplanmaktadır. Toplanan miktar genellikle 10-20 ml/kg verici vücut ağırlığı kadar olmaktadır. Donör yaşı ile ilgili bir kontraendikasyon yoktur. Verimlilik, çocuklarda erişkinlerden daha iyi olup, yaşla birlikte azalmaktadır.

2.3.2. Periferik Kök Hücre

Periferik kök hücre (PKH) bir diğer kök hücre kaynağıdır. G-CSF ile perifere atılmış HKH'lerin damar yolu ile toplanması işlemi olarak özetlenebilir. Çocuklarda damar yolunun periferik kök hücre toplanmasında yeterli olmaması ve santral venöz katetere gereksinim duyulması nedeniyle PKH yerine kemik iliği toplanması tercih edilmektedir. Buna karşın periferik kök hücre kullanımının kemik iliğine göre bazı avantajları söz konusudur. Genel anestezi, ameliyathane, kemik iliği toplayacak personele ihtiyaç olmaması ve genel anestezi risklerinin olmaması gibi avantajlar PKH'nin kemik iliğine göre tercih edilmesine neden olabilmektedir. Ancak PKH toplanması sırasında G-CSF'e bağlı nadir, ama ağır bir komplikasyon olarak dalak rüptürü görülebileceği akılda tutulmalıdır (25,26) . Ayrıca PKH kullanımının kronik GVHH riskini artırdığı, bu artış ile malign hastalıklarda relaps riskinin azalması ve

HKHT başarısının arttığı, ancak malign olmayan hastalıklarda (aplastik anemi gibi) sağ kalımı azalttığı gösterilmiştir (27) .

2.3.3. Kordon Kanı

İlk olarak 1988 yılında kordon kanından nakil yapılması ile kordon kanı HKH kaynağı olarak kullanılmaya başlanmıştır. Hematopoietik kök hücre kaynağı olarak kordon kanı kullanılması durumunda 4/6 veya 5/6 HLA uyumu kabul edilebilir bir durumdur (28) . Alternatif kök hücre kaynağı olarak kordon kanı kullanmanın başlıca faydaları; elde edilmesinin daha kolay olması, anne ve çocuk için risk taşımaması, enfeksiyon riskinin daha az olması, HLA tiplendirilmesi ve testleri yapıldığı için kullanıma hazır olmasıdır. Birçok ülkede kordon kanı bankaları oluşturulmaya başlanmıştır. Ülkemizde de kordon kanı bankaları kurulmuş; kordon kanı saklama koşullarının düzenlenmesi ve verimliliği artırmak için çalışmalar devam etmektedir.

Her zaman akrabalardan HLA uygun verici bulunmayabilir. Böyle durumlarda uluslararası akraba dışı kemik iliği ve kordon kanı bankalarından hastalara kök hücre temin edilebilmektedir. Uluslararası bankalarda kök hücre kaynağının ne olacağı donörün tercihinine göre belirlenmektedir. Donör tercihlerine göre kök hücre kaynağı kemik iliği veya periferik kök hücre olabilmektedir.

2.4. Hazırlık İlkeleri

Hazırlık aşaması HKHT'nin en önemli adımlarından birisidir. Hazırlık aşaması altta yatan hastalığın tedavisi ile ilişkili olduğu kadar erken dönem mortalitenin başlıca sebeplerinden biri olabilmektedir. Hazırlık aşaması bütün yönleri ile iyi yönetilmelidir. Hazırlık işlemi ile boşluk oluşturma, immunsupresyon ve hastalık eradikasyonu olmak üzere üç amaç vardır (29) .

'Boşluk oluşturma' tartışmalı bir kavram olup, nişlerde yer alan kök hücreleri boşaltarak verici kök hücrelerinin yerleşmesi için uygun ortam sağlamayı hedeflemektedir. İmmunsupresyon, donör hücrelerinin hastada kabul edilebilmesi için gereklidir. HLA uyumsuzluğu, kan transfüzyonu gibi nedenlerle donör antijenlerine karşı önceden duyarlanmak rejeksiyon riskini ve immunsupresyon ihtiyacını artırmaktadır. Verilen üründe yüksek doz HKH ve yüksek doz T hücre kullanımı rejeksiyon riskini artırır. Hazırlık rejimi amaçlarından biri de 'hastalık

eradikasyonu'dur. Lösemi gibi malign hastalıklarda ve talasemi gibi hiperplastik hastalıklarda 'hastalık eradikasyonu' hayati öneme sahipken, bazı bağışıklık yetersizliklerinde ve enzim eksikliklerinde kısmi eradikasyon da yeterli olabilmektedir.

Hazırlık rejimi başta tüm beden ışınlaması (TBI) ile başlamış olsa da hastalığın kontrolünde yetersizlik ve yan etkilerin fazla olması nedeniyle TBI, siklofosfamid (Cy) ile kombine edilmiştir. Bundan sonra busulfan (Bu), etoposid (VP-16), sitozin arabinozid (ARA-C), karmustin (BCNU) ve melfalan (MEL) gibi "radymimetik" ilaçların bulunması ile hedefe yönelik etkin tedaviler devreye girmiştir. Hazırlık rejimlerinin çoğu standart, yoğun veya yoğunluğu azaltılmış olarak sınıflandırılabilir. Pek çok değişik doz ve değişik kombinasyonlar ile hazırlık rejimi çalışmaları yapılmışsa da altın standart bir hazırlık rejimi mevcut değildir. Daha çok hasta ve hastalık bazlı tercihler ön plana çıkmaktadır. Burada hazırlık rejimi, greft kabulü ve GVHH açısından iyi bir denge kurmak gerekmektedir (29).

Hazırlık rejimleriyle miyeloablasyon yapılarak nakil işlemlerinde toksisiteye bağlı erken dönem komplikasyonların çok olması, yoğunluğu azaltılmış hazırlık rejimlerini gündeme getirmiş ve bu noktada immunoablasyon ön plana çıkmıştır. İmmunoablasyonda T hücrelerinin kritik rolü vardır. T hücre deplesyonu ile GVHH riski belirgin azaltılmış, ancak bu uygulama greft reddi riskini arttırmıştır. Aynı şekilde hazırlık rejiminde uygulanan Anti-timosit globulin (ATG) ile T, B, NK, makrofaj ve dendritik hücre deplesyonu sağlanmaktadır. Bu sayede GVHH'nin azalması ve engraftmanın kolaylaşması sağlanmıştır. İşte bu noktalar T ve NK hücrelerinin nakil başarısında önemli rol oynadığını düşündürmektedir (30,31).

Hazırlık rejimlerine busulfanın girmesi ile değişiklikler olmuş; TBI ile yapılan karşılaştırmalarda en az TBI kadar etkili olduğunun bulunması ile busulfan rutin olarak kullanılmaya başlanmıştır.

Çocuklarda bu tedavilerin kullanılması ve daha yüksek dozlara çıkılabilmesi mümkün olabilmektedir. Bu ilaçlar çocuklar tarafından iyi tolere edilebilmiştir. Buna karşın uzun dönem endokrin ve diğer komplikasyonlarda belirgin artış görülmüştür. Kaçınılması gereken bir durum olarak 2 yaş altı çocuklarda TBI kullanımı önerilmemektedir. Bu yaş grubu hastalarda TBI'nin büyümekte ve gelişmekte olan santral sinir sistemine ciddi toksik etkileri bulunmaktadır. Bunun yanı sıra akut

lenfosittik lösemi (ALL) hastaları 2 yaş üstünde ise santral sinir sistemi ve testis gibi bölgelerdeki rezidü blastların bazı kemoterapötik ajanlara dirençli olmaları ve hastaların daha önce yüksek doz tedaviler almaları nedeniyle TBI içeren hazırlık rejimleri tercih edilebilir (32) .

Destekleyici bakım nakil sonrasında görülen komplikasyonların önlenmesinde veya hafifletilmesinde önemli rol oynamaktadır. HKHT sonrasında yapılan destekleyici bakım tedavinin sonuçlarını iyileştirmek için gereklidir. Destekleyici bakım kapsamında izolasyonlar, el hijyeni, santral venöz kateter kullanılması ve komplikasyonları, oral mukozitin önlenmesi, hastaların uygun beslenmesi (düşük bakteri içerikli), günlük kalori ihtiyaçlarının karşılanması ve kusmaların önlenmesi amaçlanmalıdır (33-35).

2.5. Hematopoietik Kök Hücre Transplantasyonu İlişkili Komplikasyonlar

Hazırlık rejimlerine veya HKHT'na bağlı organlarda meydana gelen hasara ikincil olarak erken ve/veya geç dönemde görülen sorunların hepsini kapsamaktadır. Destekleyici bakım önlemleri ile bulantı, kusma, ağrı, mukozit gibi komplikasyonlar önlenebilse bile mortalite ve morbiditeyi etkileyen komplikasyonlar iyi bilinmeli ve erken dönemde önlemler alınmalıdır.

2.5.1. Hemorajik Sistit

Bu komplikasyon HKHT sonrası ilk dönem komplikasyonlardan biri olarak göze çarpmakta ve bazen ölüme neden olabilecek kadar ciddi boyutlara ulaşabilmektedir. Değişik serilerde Cy'e bağlı hemorajik sistit için %5'den %58'e kadar farklı görülme sıklıkları bildirilmiştir (36) . Hemorajik sistit profilaksinde bol hidrasyon (3000 cc/m²) , mesna ve Cy dozlarının düzenlenmesi önerilmektedir. Tedavide ise hidrasyon, trombosit desteği, mesane irigasyonu ve tedaviye cevap vermezse cerrahi planlanabilir.

2.5.2. Venookluziv Hastalık

Veno-okluziv hastalık (VOH) HKHT sonrasında 35-45 günde ortaya çıkan karaciğerdeki endotel hasarı ve diğer toksik etkilere bağlı olarak oluşan belirtileri anlatmak için kullanılan bir tanımdır. Sarılık, sıvı retansiyonu, sağ üst kadranda

hassasiyetin görüldüğü, hepatomegalinin eşlik edebildiği bir durumdur (37,38) . Genellikle hastalık HKHT yapılan hastaların %8-14'ünde görülebilmektedir. Sıklıkla bu tabloya hiperbilirubinemi eşlik etmektedir. VOH patogenezinde yaygın endotel hasarı sonrasında hücre şişmesi söz konusudur. Bu şişme sonrasında venlerdeki akım bozularak damarlarda tıkanma başlar ve hepatomegali gelişir. Değişik tanı kriterleri olmasına rağmen hastalarda bilirubin yüksekliği, hepatomegali ve kilo alımı mevcuttur. Sıvı kısıtlaması ve ursodeoksikolik asit tedavisi ve ilaç dozlarının gözden geçirilmesiyle düzelen hastalar olmasının yanında, tablo çoklu organ yetmezliğine gidecek kadar ciddi boyutlara ulaşabilmektedir. Bu yüzden HKHT öncesi nakil tipi, hazırlık rejimi, nakil öncesi aspartat aminotransferaz (AST)/ alanin aminotransferaz (ALT) değerleri, karaciğer durumu ve hepatotoksik ilaçlar iyi bilinerek VOH açısından dikkatli olunmalıdır. VOH risk faktörleri tabloda belirtilmiştir (Tablo 2.2). Hastalığın tedavisinde sıvı kısıtlaması, ilaç dozlarının düzenlenmesi, ursodeoksikolik ve defibrotid kullanılabilir. Çok ağır vakalarda transjuguler intrahepatik portosistemik şant ve cerrahi şant operasyonları yapılabilir.

Bunların dışında daha nadir görülen kapiller sızıntı sendromu, engraftman sendromu, diffüz alveolar hemoraji, HKHT ilişkili trombotik mikroangiopati ve idiyomatik pnömoni sendromu endotel hasarına bağlı olarak gelişebilen diğer komplikasyonlar olarak sıralanabilir (39,40) .

Tablo 2.2. VOH risk faktörleri

Risk	Düşük risk < Yüksek Risk
Nakil Tipi	Sinjeneik veya otolog <allojenik
Verici Tipi	Kardeş <başka akraba < akraba olmayan
HLA uyumu	HLA uyumu < herhangi bir uyumsuzluk
Kök Hücre Kaynağı	Periferik kan < kemik iliği
T Hücre Depleasyonu	THD'li < THD'siz
Tanı	Remisyon < nüks
Hastalığın Durumu	
Hazırlık	
- Yoğunluğu	Tek başına Cy < Cy + TVI < BVC ^(a)
- TBI	Fraksiyonlanmış TBI < tek doz TBI 12 GY'den az < 12 GY'den fazla
- Busulfan	Düşük doz oranı < yüksek doz oranı
- Zamanlama	iv Bu < ayarlanmış oral Bu < ayarlanmamış oral Bu Cy- TBI aralığı 36 saat < 12 saat
Yaş/Cinsiyet	Genç < yaşlı / erkek < kadın
Karnofsky indeksi	100 – 90 < 90'ın altı
HKHT öncesinde AST/ALT	Normal < yüksek
Nakil sayısı	İlk < ikinci
Önceden Karaciğer Işınlanması	Hayır < evet
Önceden Mylotarg	Hayır < evet ^(b)
Karaciğer Durumu	Normal < fibroz < siroz veya infiltrasyon
CMV serolojisinin durumu	Negatif < pozitif
Hazırlık rejimi alırken ateş	Yok < var
Hepatotoksik ilaçlar	Progesteronlar, ketokonazol, CsA, metotreksat, amfoterisin B, vankomisin, asiklovir, iv Ig ^(c)
Genetik yatkınlık	GSTM1 pozitif < GSTM1 null genotip ^(d)

En önemli risk faktörleri kalın harflerle yazılmıştır. (a) BVC (BCNU, VP, Cy) (b) VOH insidansı %64'e kadar (Wadleigh et al., Blood 2003) (c) Yüksek doz iv Ig ile VOH insidansı daha yüksek (Cordonier et al., Ann Intern Med 2003) (d) Srivastava et al. Blood 2004.

2.5.3. Enfeksiyonlar

Enfeksiyonlar HKHT'nda halen önemli bir morbidite ve mortalite sebebi olarak karşımıza çıkmaktadır. Geniş spektrumlu antibiyotikler, destekleyici bakım tekniklerinin gelişmesi, immunsupresyon mekanizmalarının daha iyi anlaşılması, hastaların hepafiltreli odalarda takip edilmesi, profilaktik antibiyotik, antiviral ve antifungal tedavilerin kullanılmaya başlanması ile enfeksiyona bağlı komplikasyonlar azalmıştır. Ancak bu konuda daha fazla gelişmeye gereksinim duyulmaktadır (41). HKHT olan hastaların nakil sonrası hastalıklarının durumu, eşlik eden diğer hastalıklar, mukozit ve kateter kullanımı gibi anatomik bariyerlerin

bozulduğu durumlar, nötropenin derinliği, immunsupresif tedaviler enfeksiyon riskini artıran başlıca faktörlerdir. En önemli risk faktörlerinden biri de bağışıklığın yeniden yapılanmasıdır. Bağışıklığın yeniden yapılanması hazırlık rejimi, nakil tipi, kök hücre kaynağı, verici ile alıcı arasındaki HLA uyumu, GVHH olması ve GVHH profilaksisi gibi birçok sebebe bağlı olarak değişkenlik göstermekte, hatta iki yıla dek sürebilmektedir. Bağışıklığın yeniden yapılanmasının gecikmesi ve belirli enfeksiyonların görülmesi arasında yakın ilişki vardır. Bu gecikme ile birlikte belli dönemlerde belli enfeksiyonlar daha sık görülebilmektedir.

2.5.4. Nötropeni

2.5.4.1. Erken Dönem Nötropeni

Bu dönem enfeksiyon riskinin en yüksek olduğu dönemdir. Nötropeni, anatomik bariyerlerde bozulma, mukozal hasar, hücresel ve humoral yetmezlik gibi birçok risk faktörü enfeksiyona yatkınlık oluşturan nedenler arasında sayılabilir. Gram pozitif ve negatif bakteriler, Candida türleri ve herpes simplex virusu (HSV) etkenlerine bağlı olarak hastalarda bakteriyemi, sepsis, pnömoni, farenjit, sinüzit, selülit tabloları sık görülmektedir.

2.5.4.2. Ara Dönem Nötropeni

Engrafman sonrası görülen enfeksiyonları tanımlamaktadır. Bu dönemde nötropeni ve mukozit düzelmiş olsa da anatomik bariyerler halen bozuk, GVHH ve onun tedavisi nedeniyle gelişen immun yetmezlik devam etmektedir. CMV, adenovirus, BK polyomavirus, pnomosistis jiroveci, candida, aspergillus ve diğer mantar enfeksiyonları bu dönemde görülebilmektedir.

CMV etkin antiviral tedaviler ve pre-emptif tedavi yaklaşımlarından önce bu dönemin en yaygın enfeksiyonuydu. Fakat öngörülen tanıya ait yakın izlem ve etkin tedaviler sayesinde CMV enfeksiyonuna bağlı mortalite belirgin şekilde azalmıştır (42). Bu dönemde %5-15 oranında invaziv aspergillozis görülmekte ve bu olgularda mortalite oranı %60'lara ulaşmaktadır (43).

2.5.4.3. Geç Dönem Nötropeni

Bu dönemdeki enfeksiyonlar GVHH'nin devam etmesine bağlıdır. Çünkü hücresel ve humoral bağışıklık halen tam toparlayamamış ve sebat eden işlevsel aspleni mevcuttur. Bu nedenle bu dönemde kapsüllü bakteriler (*S. Pnomonia*, *H. İnfluenza*) mantarlar (*Aspergillus spp*) ve viruslar halen enfeksiyona neden olabilirler. Hastaların ilk dönemlerinde derin nötropenik olmaları nedeniyle antibakteriyel, antifungal ve antiviral profilaksiler önerilmektedir. Kinolonlar, flukonazol ve asiklovir ile profilaksi kanıt düzeyi yüksek olarak önerilen antibakteriyel, antifungal ve antiviral profilaksilerdir.

2.5.5. GVHH

HKHT sonrasında graft hücrelerinin alıcıya karşı bağışıklık kazanması sonucunda oluşan tablodur. HKHT sonrasında 100. günden önce görülmesi durumunda akut GVHH (aGVHH) olarak; 100. günden sonra ortaya çıkması durumunda ise kronik GVHH (kGVHH) olarak tanımlanmaktadır.

2.5.5.1. Akut GVHH

HKHT sonrasında doğrudan veya dolaylı yoldan mortalitenin en önemli nedenlerindendir. GVHH hazırlık rejimi sonrasında mukozal hasardan sonra T hücrelerin aktivasyonu ve çoğalması ile başlayan, sonrasında IL-1 ve TNF- α gibi sitokinler aracılığıyla doku nekrozuna kadar gidebilen bir tablodur. Hastaların bağışıklık sistemlerini düzenleyen bazı T lenfositler (T reg) ile GVHH bulgularında bir miktar azalma görülebilmektedir. GVHH gelişmesinde başlıca risk faktörünün HLA uyumsuzluğu olduğu söylenebilir. Diğer risk faktörleri olarak ileri yaş, erkek alıcı için kadın verici kullanılması, alloimmunizasyon ve GVHH profilaksisi olarak sıralanabilir. Bazı yayınlarda verici yaşının artması, yoğun hazırlık rejimlerinin kullanılması, kök hücre kaynağı olarak periferik kök hücre kullanılması, alıcının CMV açısından seropozitif olması gibi risk faktörlerinin de GVHH gelişiminde etkili olduğu bildirilmektedir. Bir başka çalışmada ise artan verici yaşı, G-CSF kullanılarak kök hücre toplanması ve erkek alıcılar için kadın verici kullanılmasının aGVHH gelişmesinde önemli olmadığı, ancak bu faktörlerin kGVHH gelişmesiyle ilişkili olduğu gösterilmiştir(44) .

Ayrıca bazı hayvan deneylerinde bakteriyel dekontaminasyon yapılması ile GVHH riskinin azaldığı gösterilmiştir. Bu nedenle enfeksiyonlar ile GVHH arasında ilişki olduğu iddia edilmektedir. Ancak bu durumla ilgili daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır (21). Akut GVHH’de hastalığın cilt, karaciğer ve gastrointestinal sistemi tutmasına göre Glucksberg ve ark. tarafından bir aGVHH sınıflandırılması yapılmıştır. aGVHH; mortaliteye varacak kadar ağır tablolara sebep olması nedeniyle; hastalığın görüldüğü sisteme ve şiddetine göre aGVHH sınıflaması ve müdahalesi uygun şekilde yapılmalıdır (Tablo 2.3. ve Tablo 2.4.). Ancak bu karar her zaman çok kolay olmamaktır. Her bir organın tutulumu 0 dan 4’e kadar derecelendirilmiş ve bu tutulumlar birleştirilerek genel bir derece elde edilmiştir (Tablo 2.5. ve Tablo 2.6.) (45). Bundan sonrasında yeni skorlamalar kullanılmış olsa da Glucksberg skorlaması sağ kalımı daha iyi tahmin etmektedir.

Tablo 2.3. Akut graft versus host hastalığının klinik belirtileri

Organ	Klinik belirtiler
Deri	Başlangıçta sıklıkla avuç içlerini ve ayak tabanlarını tutan eritematöz makülopapüler döküntü Bütün vücut düzeyinde yayılabilir Kaşıntı ve/veya ağrılı olabilir Ağır durumlarda, deskuamasyona yol açan büller oluşabilir
Karaciğer	Aşikar sarılıkla birlikte olan veya olmayan kolestaz Kolestaz enzimlerdeki bozukluk transminazlardakinden daha fazladır
Gastrointestinal sistem	İştahsızlık, bulantı, kusma İshal; tipik olarak yeşil ve sulu Ağır durumlarda dışkıda taze kan ve mukoza bulunur, buna karın ağrısı eşlik eder; bazen paralitik ileus oluşur

Tablo 2.4. Akut graft versus host hastalığının histopatolojik özellikleri

Organ	Histopatolojik özellikler
Deri	<p>Tanısal özellikler; üst dermis ve alt epidermisin likenoid infiltrasyonu ve epidermisin bazal tabakasındaki hücrelerde vakuolizasyon, dejenerasyon ve nekrozdur</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. derece: epidermis bazal hücrelerinde vakuolizasyon 2. derece: ayrı ayrı nekrotik keratinosit varlığı 3. derece: keratinosit nekroz alanlarının birleşmesi ve bül oluşumu 4. derece: epidermisin soyulması
Karaciğer	<p>En istikrarlı histopatolojik özellik, genellikle kolestazla ilişkili olan ve HKHT'nin diğer komplikasyonlarında nadir görülen küçük safra kanalı hasarıdır. Biliyer epitel hücrelerinde büyük hiperkromatik veya küçük piknotik çekirdekler ve vakuollü bir stoplazma görülür.</p> <p>Periportal ve orta zonda hepatoselüler nekroz ve portal trakta minimal lenfosit infiltrasyonu</p> <p>Karaciğer histolojisi için bir histolojik derecelendirme mevcut olmasına rağmen, prognostik değeri kanıtlanamamıştır.</p>
Gastrointestinal sistem	<p>Kriptin periferik bölgelerde epitel hücre nekrozu ve bunu sonucunda geriye kalan çekirdek parçacıkları ve sitoplazmik debris; "Patlayan kript"</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. derece: Ayrı ayrı hücre nekrozu 2. derece: Ayrı ayrı kript kaybı 3. derece: İki veya daha fazla komşu kriptin kaybı ve ülserasyon 4. derece: Epitelin soyulması

Allojenik HKHT yapılan hastaların %40'nda aGVHH görülmektedir. Bu hastaların grade 3-4 derece olması durumunda prognoz çok kötüleşebilir. Bu nedenle hastalığın önlenmesi büyük önem taşımaktadır. Birçok immüsupresif tedavi hastalığın önlenmesi için kullanılabilir.

Tablo 2.5. Akut graft versus host hastalığının evrelendirilmesi

Evre	Deri (makülopapüler döküntüye göre)	Karaciğer (serum bilirubinine göre)	Gastrointestinal sistem (ishal miktarına göre)
+	Vücut yüzeyinin < %25'i	34 – 50 µmol/L	> 500; < 1000 mL
++	Vücut yüzeyinin < %25 - 50'si	51 – 102 µmol/L	> 1000; < 1500 mL
+++	Generalize eritrodermi	103- 255 µmol/L	> 1500 mL
++++	Generalize eritrodermi, büler ve deskuamasyon	>255 µmol/L	İleusla birlikte olan veya olmayan şiddetli karın ağrısı

Tablo 2.6. Akut graft versus host hastalığının genel değerlendirilmesi

Derece	Organ ve tutulum evresi
I	Deri + ve ++
II	Deri+ ve +++ Gastrointestinal sistem ve/veya karaciğer + Klinik performansta hafif azalma
III	Deri ++ ve +++ Gastrointestinal sistem ve/veya karaciğer ++ ve +++ Klinik performansta belirgin azalma
IIII	Deri ++'den ++++'e kadar Gastrointestinal sistem ve/veya karaciğer +++'den ++++'e Klinik performansta aşırı azalma

Proflaksi nakil öncesi ve sonrası T hücre fonksiyonlarının baskılanması temeline dayanmaktadır. GVHH profilaksisinde pek çok kombinasyon kullanmasına rağmen metotreksat ile karşılaştırmalarda anlamlı farklılık gösteren bir başka ilaç yoktur. Ayrıca hazırlık rejiminde ATG kullanılması ile T hücre deplesyonu yapılarak GVHH'den korunma bir diğer seçenek olarak kullanılmaya başlanmıştır. GVHH profilaksisinde alternatif bir yaklaşım, verici T lenfositlerinin poliklonal (antitimosit globin, ATG) veya monoklonal antikolar kullanılarak infüzyon öncesinde ex-vivo veya infüzyondan önce ve/veya sonra invivo ortadan kaldırılmasıdır. Benzer etki CD34+ kök hücre seleksiyonu ile elde edilebilir. Toplu olarak T hücre deplesyonu

olarak isimlendirilen bu teknikler ile GVHH önlenmesinde son derece etkili olunmuştur. Ancak bu yöntem ile hastalıkların kısa sürede tekrarladığı ve kısa sürede enfeksiyonların ortaya çıktığının görülmesi ile bu teknikler GVHH riski yüksek durumlar için tercih edilmektedir (46).

GVHH tedavisinde genellikle steroidler kullanılmaktadır. Semptomların ağırlığına göre hafif cilt tutulumlarında topikal tedavi, ağır vakalarda 7-14 gün 2 mg/kg/gün sistemik steroid tedavisi verilebilir. Steroid azaltılarak kesilir. Azaltma sırasında GVHH tekrarı sık görülmektedir. Böyle durumlarda steroid kullanım süresinin uzaması ile hastalık kontrol altına alınabilir, ancak immunsupresyon nedeniyle enfeksiyon riskinde artış söz konusudur.

2.5.5.2. Kronik GVHH

Allojenik HKHT sonrasında otoimmünite ve bağışıklık düzenlenme bozukluğunun bir arada olduğu bir tablodur. Otoreaktif T lenfositlerinin anahtar rol oynadığı düşünülse de son çalışmalar B hücre fonksiyonlarının önemini göstermiştir (47). Önceden aGVHH geçirilmiş olması, HLA uyumsuzluğu, ileri yaş, splenektomi öyküsü, CMV seropozitifliği, erkek alıcı için bayan donörden HKHT yapılması, periferik kök hücre kullanılması kGVHH riskini artıran faktörler arasında sayılabilir (44,48). Mortalitenin başlıca nedeni kGVHH'ye bağlı bağışıklık yetmezliği veya bu hastalığa yönelik immünsupresif tedavidir.

Kronik GVHH tanısı klinik belirtilere dayanmaktadır. Semptom ve belirtiler her organda oluşabilir. Ancak en sık tutulan organlar/bölgeler deri, tırnak, ağız, göz, kadın genital organları, gastrointestinal sistem, karaciğer, akciğer, kas, fasya ve eklemlerdir. kGVHH için pek çok skorlama vardır. Klinik olarak kolay uygulanabilir birçok skorlamalar kGVHH'de önemli olan tüm faktörleri kapsamaktan uzaktır. Bu yüzden birçok faktörün örn. yaş, aGVHH, verici tipi, bilirubin düzeyi gibi bir arada değerlendirildiği altı farklı risk grubu oluşturulmuştur. Bu risk grupları tedaviye yön vermek için kullanılabilir (49). kGVHH allo-HKHT sonrasında sık görülen bir (%30-70) komplikasyondur. Standart bir kurtarma tedavisi yoktur. Eşlik eden diğer hastalıklar ile birlikte dikkatlice tedavi edilmelidir.

Tablo 2.7. Bağışıklığın yeniden yapılanmasını (BYY) etkileyen başlıca faktörler

Konak faktörleri	Yaş, cinsiyet, hazırlık rejimi (miyeloablatif veya miyeloablatif olmayan; ATG veya Campath® gibi lenfosit deplesyonu sağlayan antikor kullanımı), başlangıçtaki patoloji
Genetik farklılıkları	Verici ve alıcı arasındaki genetik farklılıkların derecesi (HLA, minör histokompatibilite antijenleri ve mikroorganizmalara karşı gelişen bağışıklık yanıtlarıyla ilgili genler – Bkz. 5. Bölüm)
HKH kaynağı	HKH Kaynağı: Kordon kanı, Kemik iliği, Periferik kök hücre, haplo-özdeş HKHT nakil manipasyonu: T hücre deplesyonu, çift ve çoklu kordon kanı transplantasyonu, antijene (EBV, CMV) özgül seri ve klonlarla adoptif tedavi
HKHT sonrası olaylar	aGVHH ve kGVHH, nüks ve enfeksiyöz komplikasyonlar (EBV ve CMV, mantar enfeksiyonları, toksoplazmozis) Biyoterapilerin etkileri (örn. CD20'ye özgül monoklonal antikorlar)

2.6. Bağışıklığın Yeniden Yapılanması

Allo-HKHT sonrasında hastaların lenfosit topluluklarının (T, B, NK, NKT) ve miyeloid kökenli antijen sunucu hücrelerin (monosit, makrofaj, dentritik hücre) yeniden yapılanması, hücrelerin sayıları yanında fonksiyonları da göz önüne alınarak yapılmalıdır. Allo-HKHT sonrasında enfeksiyona yatkınlık yapan bağışıklık yetmezliği bir yıldan uzun süre devam etmektedir.

İlk aylarda ortaya çıkan enfeksiyonların sebebi nötrofil ve mononükleer hücre engrafmanındaki gecikmeye bağlı iken, daha sonra ki dönemlerde T ve B hücre yetmezliğine bağlı olarak enfeksiyonlar gelişmektedir. T hücre deplesyonu (THD) sonrasında her iki tip GVHH'de azalma olması ve T lenfositlerin bağışıklığın yeniden yapılanmasında merkez rol oynadığının anlaşılması, GVL etkisinde azalmanın gözlenmesi ile T hücre yeniden yapılanması geniş şekilde araştırılmıştır. Son yıllarda NK hücreleri ve B hücre yeniden yapılanması ilgi odağı haline gelmiştir.

Miyeloablatif hazırlık rejimleri günümüzde HKHT'de yaygın olarak kullanılmaktadır. Greft yetmezliği, hazırlık rejimlerinin toksisitesinin azaltılması, GVHH ve enfeksiyon riskinin azaltılması için yeni yaklaşımlar geliştirilmiştir. Hazırlık rejimi öncesi T hücre deplesyonu (ATG, Alemtuzumab gibi) yapılması GVHH ve greft reddini azaltmış, ancak bağışıklığın yeniden yapılanmasını

geciktirmiştir. Miyeloablatif olmayan rejimlerin kullanılması ile T lenfosit depleksyonu ve miyeloablatif rejim kullanılmasının bağışıklığın yeniden yapılanması üzerine olumsuz etkileri benzer düzeydedir. Bu durum tam HLA uyumu olsa bile öncül kök hücrelerin yerleşebilmesi için alıcıda tam bir immunsupresyon gerekliliği ile ilişkilidir. Bu nedenle hangi rejim alınır alınsın HKHT sonrasında verici lenfosit ve lenfosit öncülleri aracılığı ile lenfosit yeniden yapılanması meydana gelmektedir. Kimi zaman bu düzenlenme verici lenfosit infüzyonu (VLİ) ile desteklenmektedir. BYY’i etkileyen birçok faktör vardır (Tablo 2.7.).

2.6.1. T Hücre Yeniden Yapılanması

T hücre yeniden yapılanması B hücrelerine göre daha farklıdır. T hücre yeniden yapılanması normal T hücre yapılanmasından daha farklı özellikler taşımaktadır. Memory / efektör T hücreleri, greft kaynaklı olgun T hücrelerden meydana gelir. Bilinmeyen bir nedenden dolayı periferik memory /efektör T hücrelerin geri dönüşü CD8(+) T hücreleri için CD4(+) T hücrelerinden daha erkendir. Bu nedenle memory /efektör CD8(+) T hücrelerinin geri dönüşü 6 ayda olurken, CD4(+) memory /efektör T hücrelerinin dönüşü 1 yıldan daha uzun bir sürede gerçekleşmektedir.

HKHT sonrasında ilk olarak bellek T hücreleri yayılmaktadır. Bunlar ya greft ile gelen T hücreleri veya rejimden sonra kalan alıcı T hücreleridir. T hücrelerinin timik olgunlaşma veya periferik yayılım ile yeniden yapılanması söz konusudur. Buradaki hücreler daha önce karşılaştıkları patojenlere hızla yanıt vererek CMV ve Epstein Barr virüs (EBV) gibi herpes viruslerini kontrol altına alırlar. Uzun vadede bağışıklığın konağın geniş patojen sunumuna ve tümör antijenlerine yanıt verecek şekilde yeniden yapılanmasına ihtiyacı vardır. Bu sürecin gerçekleşebilmesi için işlevsel bir timusa gereksinim vardır. Timusun kendisi de bağışıklığın hedefi olabilir. Bu durumda timik seçim, otoreaktif T hücrelerinin kaçıp kurtulması ve GVHH’nin sürekliliği görülebilir.

İlk üç ayda CD8(+) marker taşıyan T lenfositlerin absölu sayısı CD4(+) T lenfositlere göre daha yüksek olduğu ortaya konulmuştur (50). İlk altı ayda ise CD4/CD8 oranları normalden düşük bulunmaktadır (51). Kronik GVHH olmayan bireylerde CD4/CD8 oranı bir yıldan daha uzun bir sürede normale dönmektedir.

Kronik GVHH'de ise CD8(+) T lenfosit sayıları yüksek, CD4(+) T lenfosit sayıları düşük bulunmuştur (52). HLA-DR taşıyan lenfosit grupları ise üç aydan sonra yükselmektedir. Genel olarak HKHT sonrasında erken dönemde (ilk altı ayda) T hücre topluluklarında birçok anomali gösterilebilir, ancak bu durumları hastalık ve klinik ile ilişkilendirmek zordur. Bunun aksine nakil sonrasında geç dönemde (en az bir yıl) ve 2-3 yıllık dönemde devam eden, hücre topluluklarındaki bozukluklar ile GVHH, ağır enfeksiyöz komplikasyonlar veya nöksler arasında ilişki kurmak mümkündür. T hücre depleksiyonu ve CD34(+) kök hücre seleksiyonu durumunda bağışıklığın yeniden yapılanması gecikmektedir.

CD 4/25(+) T hücre topluluğu otoimmünitenin aktif olarak baskılanması için gereklidir (53). Bu hücreler periferik dolaşımında T hücrelerinin artmasını ya da azalmasını sağlamaktadır. Böylece bu hücre grubu GVHH'nda en önemli hücre olan T hücrelerin yönlendirilmesinde rol oynamaktadır. CD4/25(+) hücrelerin arttığı hastalarda GVHH hastalığının azaldığı görülmüştür (54).

CD3+4-8- hücreler (double negatif T lenfositleri) ile aGVHH arasında yakın ilişki vardır. Bu hücrelerin aGVHH gelişen hastalarda erken dönemde yükseldiği tesbit edilmiştir. Nakilden 60 gün sonraki CD3+4-8- double negatif T lenfositlerin yüksekliği ile aGVHH arasında ilişki olduğu gösterilmiştir. Bu hücrelerin yerleşimi 30-60 gün arasında olmaktadır. Diğer günlerde anlamlı fark saptanmamıştır (55). Naif, bellek ve düzenleyici T hücre toplulukları immünolojik testler ile değerlendirilir.

2.6.2. Doğal Öldürücü (NK) Hücrelerinin Yeniden Yapılanması

Doğal immünite, büyük kısmı epitel hücreleri gibi bariyerlerden oluşan hücre toplulukları ile bağışıklık sisteminin önemli parçalarından birini oluşturur. Bu sistemi oluşturan hücre elemanları nötrofiller, NK hücreleri, monositler, antijen sunucu hücreler ve epiteldir (1). Doğal immünite nakil sonrası kemoterapi, radyoterapi ve akut-kronik GVHH'ye bağlı olarak bozulabilir. Epitelyal bariyerler nakil sonrası çok hızlıca düzelir, ancak IgA veya lizozim gibi koruyucu sekresyonlar kGVHH'li hastalarda kronik olarak normal değerlerin altındadır.

Epitel hücreleri daha kısa sürelerde düzelerken doğal immünitenin diğer hücreleri haftalar içinde düzelmeye göstermektedir (1). Nötrofil sayı ve

fonksiyonlarının (kemotaksis, fagositoz, süperoksit üretimi ve bakteri öldürülmesi gibi) normale gelmesi 2 ayı bulabilir. Bu normale dönüş GVHH'nin tedavisinde kullanılan steroidler ile gecikebilir. Monosit ve makrofajların davranışları da benzerdir.

NK hücrelerinin geri dönüşü yaygın olarak araştırılmıştır. Bu hücrelerin düzelmesi miyeloid hücrelerinkine göre daha yavaştır. Düzelmeleri 1-2 ayı bulabilir. Bununla birlikte NK hücreleri lenfosit altgrupları içinde ilk düzelen hücrelerdir. Enteresan şekilde yeniden yapılanmaları hasta yaşı, verilen hücre sayısı ve GVHH ile ilişkili değildir (1). NK hücreleri bağışıklık yanıtının erken döneminde enfeksiyonlara ve tümöral dönüşüme uğramış lenfositlere etki gösteren lenfositlerdir. Fenotipleme temel alındığında (CD16/56) NK hücreleri bütün nakil uygulamalarında yeniden yapılanan ilk lenfosit alt topluluğunu oluştururlar (genellikle ilk üç ayda). Allo-HKHT'nda, haplo-HKHT (THD) sonrasında verici kökenli NK hücrelerine bir GVL etkisi atfedilmiştir (56) . Yani GVL etkisinden NK hücreleri sorumlu tutulmaktadır.

IgG'nin Fc bölümü için olan düşük afiniteli (eğilimli, yakın ilgili) reseptör (CD16) ve CD56 adhezyon (yapışma/yapıştırma) molekülü tipik NK hücresi işaretleyicileridir. Çeşitli NK alt grupları iyi tanımlanmıştır. Özellikle sitokin üretiminde aktif olan NK hücreleri CD56^{bright}CD16⁻ ve sitotoksisite özelliği olanlar CD56^{dim}CD16⁺ boyanma gösterirler. Nakil sonrası NK hücrelerinin hızla artması CD56^{bright}CD16⁻ çoğalması ile ilişkilidir (57) .

CD8/CD57(+) T lenfositler normal insanlarda çok az miktarda eksprese edilmektedir. Bu hücreler CCR7 ve CXCR4 salgısını artırarak sitotoksisiteye neden olmaktadır. CD8/CD57(+) T lenfositler perforin ve granzym sayesinde sitotoksik etki göstermektedirler. CD8/CD57(+) T lenfositler kronik immün aktivasyon olan bireylerde daha yüksek oranda bulunmakta ve yaşla birlikte bu oran artış göstermektedir. Bununla birlikte immün yetmezlik durumlarında (yaygın değişken immün yetmezlik, HIV enfeksiyonu gibi), CMV enfeksiyonlarında, hematolojik kanserlerde, otoimmün hastalıklarda özellikle HKHT sonrası (nakil sonrası tüm lenfositlerin %50'den fazlası olabilir) CD8/CD57(+) T lenfosit oranlarının arttığı gösterilmiştir. Ayrıca kGVHH'li hastaların CD57 (+) olan hücrelerde anlamlı yükseklik tesbit edilmiştir.

NK hücrelerinin olgunlaşma basamaklarında öncelikle CD56 pozitif olduğu görülmektedir. CD8/56 pozitif NK hücreleri NK hücre diferansiyasyonunun daha erken safhalarını ve aktive NK hücreleri tanımlayan bir işaretleyicidir.

2.6.3. B Hücre Yeniden Yapılanması

B hücreleri nakil sonrası 2 ay saptanamazlar. Bu hücreler daha çok donör kaynaklıdır. B hücre yeniden yapılanması nakil sonrası 1-2 yıla kadar devam eden bir süreçtir. Bu yeniden yapılanma GVHH'ye veya onun tedavisine bağlı olarak gecikebilir. B hücreleri belirmesi ile öncelikle daha çok naif B hücreleri ve birkaç adet memory B hücresi ortaya çıkar (1). Bu normal (ontogenez) B hücre gelişimini andırır.

Humoral bağışıklık enfeksiyonlara karşı savunmada hayati önem taşır. Aşılar genel olarak normal populasyonda enfeksiyonları azaltmak için kullanılır. Aşı cevabının tam ve doğru şekilde oluşabilmesi için düzgün fonksiyon gösteren humoral bağışıklık sistemine ihtiyaç vardır. Ancak HKHT sonrası aşı cevapları normalin altındadır. Bu nedenle bu hastalara uygun antikor düzeyini sağlamak için ek doz aşı yapılması gerekebilir (1). Genellikle bu hasta gruplarına bağışıklığın yeniden yapılandığı düşünülen 6-12 aydan önce aşıların yapılması önerilmez.

B hücre ontogenezi ile ilgili bilgilerin artması ve B hücre alt gruplarına yönelik uygun yüzey belirteçlerinin belirlenmesi ile B hücreleri BYY yönünden daha çok araştırılmaya uygun hale gelmiştir. Başlıca ilgi odakları, klinik anlamda otoimmuniteye yakın olan ve sıklıkla antikorların ya da monoklonal B hücre çoğalmalarının saptandığı kGVHH'dir.

Klasik B hücre belirteçleri (CD19, CD20, CD21) ve aktivasyon belirteçleri (CD5, CD27) mevcuttur (Tablo 2.8). CD19⁺ B hücreleri nakil sonrası bir yılda normale dönmektedir. Düşük B hücre sayıları; yüksek enfeksiyon oranları ve kGVHH ile ilişkilidir (58). B hücrelerinin kGVHH'de oynadığı rolün fenotip ve moleküler analizlere dayanarak daha ileri düzeyde değerlendirilmesi gerekmektedir.

Bu alt tiplendirilmelerin yapılması nüks ve persistan ağır enfeksiyon komplikasyonları açısından risk altında olan hastaların saptanmasını ve takiplerinin daha iyi yapılabilmesini sağlayabilir. Böylece kişiselleştirilmiş tıp yaklaşımı ile HKHT sonrasında daha iyi sonuçların elde edilmesi mümkün olacaktır.

Tablo 2.8. Lenfosit Yüzey Antijenleri

T hücreler
<u>Pan T hücre</u> : CD3, CD2, CD7, CD5
<u>T hücre Alt Grubu</u> : CD4 (T helper), CD8 (T sitotoksik/supressor)
<u>İşlevsel Yüzey Belirteçleri</u> : CD28, CD38, CD45RA, CD45RO,
<u>Aktivasyon Belirteçleri</u> : CD25, CD40L, CD69, CD71, HLA-DR
B Hücreler
<u>Pan B Hücreler</u> : CD19, CD20, yüzey immunoglobulinler
<u>B hücre Alt Grubu</u> : CD5, CD21
<u>İşlevsel yüzey belirteçleri</u> : CD27, CD40
<u>Aktivasyon belirteçleri</u> : CD23, CD25
NK Hücreler
<u>Pan NK hücresi</u> : CD16, CD56
<u>NK Alt Grubu</u> : CD2, CD8

Türk İmmunoloji Derneği akan hücre ölçer alt grubu kılavuzu 2010

3. OLGULAR VE YÖNTEM

3.1. Olgular

Çalışmamıza Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Kemik İliği Nakil Ünitesi'nde, Mayıs 2006 ile Aralık 2012 tarihleri arasında yapılan 146 HKHT yapılmış hasta dahil edilmiştir. Bu nakillerin 29 tanesi exitus nedeniyle, 12 tanesi ikinci veya üçüncü kez nakil yapılması nedeniyle ve 24 hasta verilerinin çalışma için elverişsiz olması nedeniyle çalışmadan çıkarılmıştır. Geri kalan hastalardan nakillerinin üzerinden en az 1 yıl geçmiş, hayatta olup primer hastalık açısından remisyonda kabul edilen, kontrollerine düzenli olarak devam eden 81 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Akut miyelositik lösemi (AML), ALL, Hemofagositik Sendrom (HFS), Juvenil myelomonositik lösemi (JMML), kronik miyelositik lösemi (KML), miyelodisplastik sendrom (MDS), NK hücreli lenfoma gibi malign hastalıklar nedeniyle nakil yapılan 24 hasta ve aplastik anemi, B hücre yetmezliği, Chediak Higashi Sendromu, Dock 8 eksikliği, Fanconi aplastik anemisi, Gricelli Sendromu, kronik granümatöz hastalık, konjenital nötropeni, krabbe hastalığı, talasemi major, Wiscott Aldrich sendromu, adrenolökodistrofi (ALD) gibi non-malign hastalıklar nedeniyle nakil yapılmış olan 57 hasta olmak üzere toplam 81 hasta çalışmaya alınmıştır.

Çalışmamızın verileri geriye dönük olarak hasta dosyaları taranarak elde edilmiştir. Buna göre HKHT yapılan hastaların nakil öncesi, nakil sonrası 1.,3.,6.,12. ve 24. ay lenfosit alt grupları ile hastaların demografik bilgileri (yaşı, cinsiyeti, tanısı, donör yakınlığı, donör yaşı, cinsiyeti, donör HLA uyum derecesi, kök hücre kaynağı, ürün manipülasyonu, hasta kan grubu, donör kan grubu, kan grubu uyumsuzluğu, eritrosit deplesyonu, hastaya verilen CD 34+ kök hücre ve çekirdekli hücre sayıları, verilen hazırlık rejimi, GVHH profilaksisi, nötrofil ve trombosit engrafman günü, akut GVHH olması, akut GVHH olduysa verilen tedavi, hemorajik sistit olması, VOH gelişmesi, 3-4. derece mukozit oluşması, total parenteral nutrisyon (TPN) kullanımı ve süresi, febril nötropeni olması, febril nötropeni için kullanılan antibiyotikler, toplam eritrosit ve trombosit transfüzyon sayıları, hastanın 1,3,6,9,12,24,36,48,60. ay kimerizm sonuçları, toplam takip süresi, hastanın son durumu, CMV reaktivasyonu olması) ile nasıl bir ilişkisinin olduğu incelenmiştir.

Çalışma için Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 17.09.2014 tarihli GO 14/476 proje numaralı GO 14/476-21 karar numaralı etik kurul çalışma onayı alınmıştır. (Bakınız EK 1)

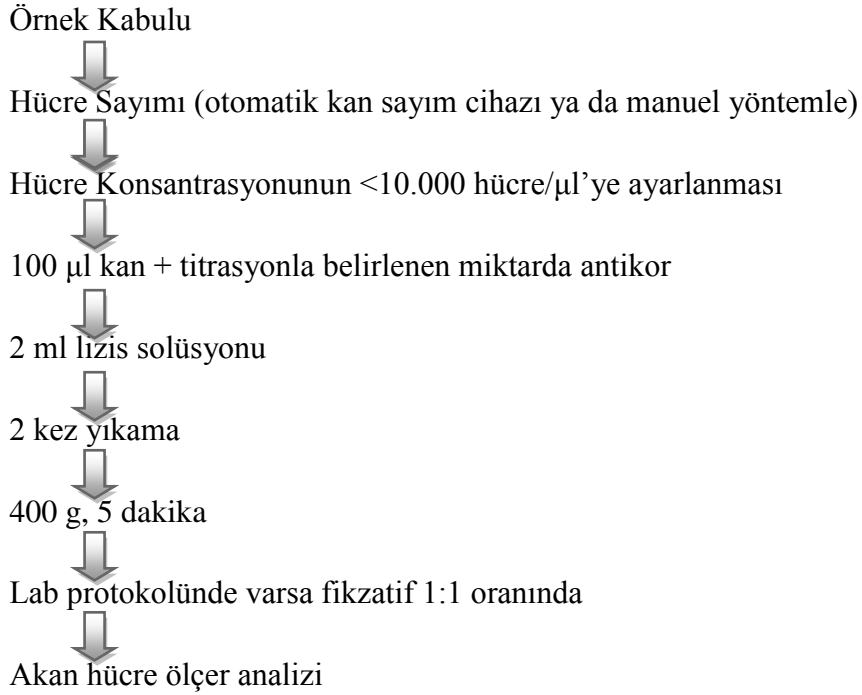
3.2. Yöntem

3.2.1. Akım Sitometri

İmmüfenotipleme 1970'li yıllarda monoklonal antikor teknolojilerinin geliştirilmesi sonrasında, tıbbın birçok alanında yaygın olarak kullanılmaktadır. İmmüfenotipleme; floresan boyalarla görünür hale gelen hücre yüzeyi ve hücre içi belirteçlerin saptanması yöntemidir. Özgül antikorlarla saptanmak istenen antijenik yapıların varlığı ya da yokluğu belirlenmektedir.

1970'li yıllarda mikroskopla immüfenotipleme yapılmakta iken; immunolojide ve akan hücre ölçer (flow sitometri) sistemlerindeki gelişmeler ve yazılım programlarının hızla aşama kaydetmesi sayesinde günümüzde çok renkli immüfenotipleme analizlerinin kısa sürede yapılabilmesi mümkündür. İmmüfenotipleme; tanı, prognoz öngörüsü ve takip aşamalarında klinisyene yararlı bilgiler sağlayan; yönlendirici bir yöntemdir.

Öncelikle alınan örneklerdeki hücreler immün fenotiplendirme ile değerlendirilmektedir. Uygun alan seçilerek boyama işlemi yapılır.



HKHT yapılan hastaların nakil öncesi, nakil sonrası 1.,3.,6.,12. ve 24. ay lenfosit alt grupları flow sitometri cihazı kullanılarak çalışılmıştır. Bu kapsamda CD3,CD4, CD8, CD19, CD16/56(+)CD3(+), CD16/56(+)CD3(-), CD4/25, CD4/28, CD8/56, Cd8/57, CD/HLA-DR, CD3(+) CD4(-)CD8(-) lenfosit alt gruplarına bakılmıştır.

3.2.2 İstatistiksel Analiz

İstatistiksel değerlendirme Statistical Package for Social Sciences (SPSS) for Windows 20 (IBM SPSS Inc., Chicago, IL) programı kullanılarak yapıldı. Verilerin normal dağılımı Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Sayısal değişkenlerden normal dağılım sergileyenler ortalama \pm standart sapma olarak, normal dağılım sergilemeyenler ortanca (medyan) olarak gösterildi. Kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak belirtildi. İki kategorili risk grupları ile ilişkili faktörlerin saptanmasında bağımsız örneklerde T testi (normal dağılım sergileyen sayısal değişkenlerde) ve Mann Whitney U testi (normal dağılmayan sayısal değişkenlerde) kullanıldı. Kategorik verilerin kıyaslanmasında Ki-Kare ve Fisher'in Kesin Ki-Kare testi kullanıldı. HKHT öncesi ve HKHT sonrası izlemlere ait kıyaslamalar tekrarlı örneklerde çift yönlü varyans analizi (TANOVA) ile analiz edildi, izlemlere ait ikili kıyaslamalar 'Benferroni testi' ile incelendi. Akut GVHH ve Kronik GVHH üzerinde etkili bağımsız risk faktörlerin tespitinde 'Cox regresyon analizi' kullanıldı.

CMV üzerinde etkili risk faktörlerinin analizinde ‘Lojistik regresyon analizi’ kullanıldı.

Bağımsız öngördürücülere ait kestirim değerlerinin hesaplanmasında ROC Curve analizi, Youden index metodu kullanıldı. Youden index düzeyi yüksek olan kestirim değeri en iyi kestirim değeri olarak kabul edildi. Kestirim değerlerine yaşam analizi grafiği ‘Kaplan Meier analizi’ ile yapıldı.

İstatistiksel analizlerde $p < 0.05$ değeri anlamlı olarak kabul edildi.

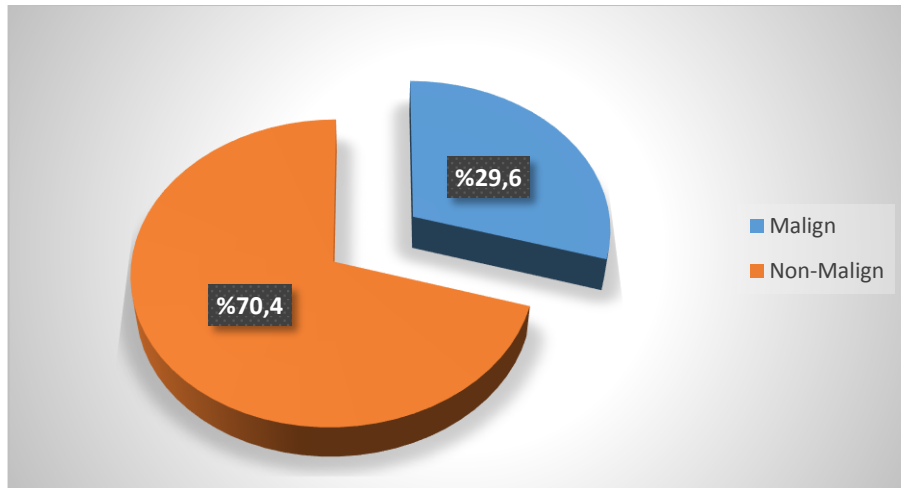
4.BULGULAR

4.1. Demografik Veriler

Araştırmaya 31 kız, 50 erkek olmak üzere toplam 81 çocuk dahil edildi. Hastaların en küçüğü 6 aylık, en büyüğü 19 yaşında ve ortanca yaş 7 yıl idi. Hastaların %29,6'sı (n=24) malign hastalık tanısı, %70,4'ü (n=57) non-malign hastalık tanısı almıştı (Şekil 4.1.). Malign hastalık tanısı alan hastaların %25'i ALL, %16,7'si AML, %20,8'i HFS, %12,5'i JMML, %4,2'si KML, %16,7'si MDS ve %4,2'si NK hücreli lenfoma tanısı mevcuttu. Non-Malign hastalık tanısı alan hastaların %19,3'ünde aplastik anemi, %1,8'inde B hücre yetmezliği, %1,8'inde ALD, %3,5'inde Cheidak Higashi Sendromu, %3,5'inde Dock 8 eksikliği, %36,8'inde Fanconi Aplastik Anemisi, %7'sinde Gricelli sendromu, %1,8'inde kronik granülamatoz hastalığı, %1,8'inde konjenital nötropeni, %1,8'inde Krabbe Hastalığı, %15,8'inde Talesemi Major, %5,3'ünde WAS tanısı mevcuttu.

Hastaların %43,2'si A grubu, %14,8'i B grubu, %2,5'i AB grubu ve %39,5'i 0 kan grubuna sahipti. Kök hücre kaynağı olarak hastaların %70,3'üne kemik iliği, %27,2'sinde periferik kök hücre, %2,5'inde hem kemik iliği hem kordon kanı kullanıldı.

Hastalara ait Demografik bulgular Tablo 4.1.'de detaylı olarak gösterildi.



Şekil 4.1. Hastaların tanı tipine göre dağılımı

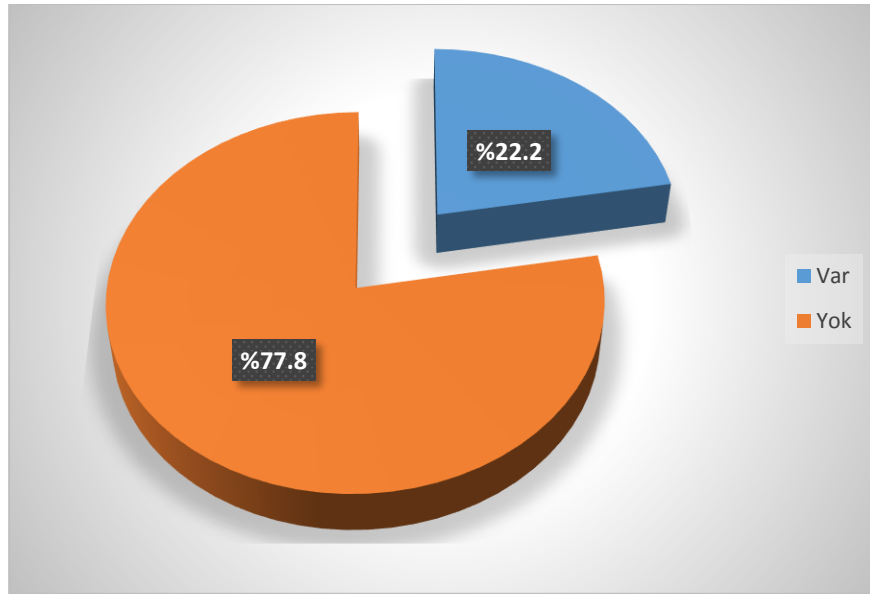
Tablo 4.1. Hastaların Demografik Bulguları

Değişkenler	Bulgular
Yaş, median (min-max)	7 (0,5-19)
Cinsiyet	
Kız	31 (38,3)
Erkek	50 (61,7)
Tanı	
Malign	24 (29,6)
ALL	6 (25,0)
AML	4 (16,7)
HFS	5 (20,8)
JMML	3 (12,5)
KML	1 (4,2)
MDS	4 (16,7)
NK Hücreli Lenfoma	1 (4,2)
Non- Malign	57 (70,4)
Aplastik anemi	11 (19,3)
B Hücre Yetmezliği	1 (1,8)
Cheidak Higashi	2 (3,5)
ALD	1 (1,8)
Dock 8 eksikliği	2 (3,5)
Fanconi aplastik anemisi	21 (36,8)
Gricelli Sendromu	4 (7,0)
Kronik Granülamatoz Hastalığı	1 (1,8)
Konjenital Nötropeni	1 (1,8)
Krabbe Hastalığı	1 (1,8)
Talasemi Major	9 (15,8)
WAS	3 (5,3)
Hasta Kan Grubu	
A	35 (43,2)
B	12 (14,8)
AB	2 (2,5)
0	32 (39,5)
Kök Hücre Kaynağı	
Kemik iliği	57 (70,3)
Periferik kök hücre	22 (27,2)
Kemik iliği+Kordon kanı	2 (2,5)

Donörlerin ortanca yaşı 13 yıl idi (en küçük: 1 yıl- en büyük: 56 yıl). Donörlerin cinsiyet dağılımınının 46 kız ve 35 erkek olduğu görüldü. Donörlerin %69,1'i kardeş, %11,1'i anne, %7,4'ü baba ve %12,3'ü diğer akrabalarından oluşmakta idi. Donörlerin %91,4'ünün HLA uyumu 10/10; %7,4'ünün HLA uyumu 9/10 ve %1,2'sinin HLA uyumu 8/10 idi. Donörlerin %46,9'u A kan grubuna, %14,8'i B kan grubuna, %6,2'si AB kan grubuna ve %31,1'i 0 kan grubuna sahipti.

Ürün manipülasyonu yapılan üç hastanın hepsinde CD34+ hücre seleksiyonu uygulandı.

Donör ve hasta kan grupları incelendiğinde, hastaların %63'ünde hasta-donör kan gruplarının aynı olduğu, %13,6'sında minör uygunsuzluk olduğu, %21'inde majör uygunsuzluk olduğu ve %2,5'inde hem minör hem majör uygunsuzluk olduğu saptandı. Major uygunsuzluk saptanan 18 hastada eritrosit deplesyonu yapıldı. Bu grup tüm popülasyonun %22,2'sini oluşturmaktaydı (Şekil 4.2.).



Şekil 4.2. Hastaların eritrosit deplesyonu varlığına göre dağılımı

Hastaların ortanca CD34+ kök hücre sayısı $3,5 \times 10^6/\text{kg}$ idi ve CD34+ kök hücre sayısı en düşük $0,4 \times 10^6/\text{kg}$; en yüksek $34,7 \times 10^6/\text{kg}$ idi. Mononükleer hücre sayısı en düşük $0,2 \times 10^8/\text{kg}$; en yüksek $12,7 \times 10^8/\text{kg}$ olmak üzere ortanca değeri $1,6 \times 10^8/\text{kg}$ idi. Çekirdekli hücre sayısı ortancası $5,8 \times 10^8/\text{kg}$ idi (en düşük: $1,5 \times 10^8/\text{kg}$ - en yüksek: $15,1 \times 10^8/\text{kg}$).

Donör özellikleri ve diğer bulgular Tablo 4.2.'de detaylı olarak gösterildi.

Tablo 4.2. Donör Özellikleri ve Diğer Bulgular

Değişkenler	Bulgular
Donör Özellikleri	
Donör yaşı	13 (1-56)
Donör cinsiyeti	
Kız	46 (56,1)
Erkek	35 (43,9)
Donör Yakınlığı	
Kardeş	56 (69,1)
Anne	9 (11,1)
Baba	6 (7,4)
Diğer Akraba	10 (12,3)
Donör HLA	
HLA 10/10 uyumlu	74 (91,4)
HLA 9/10 uyumlu	6 (7,4)
HLA 8/10 uyumlu	1 (1,2)
Donör Kan Grubu	
A	38 (46,9)
B	12 (14,8)
AB	5 (6,2)
0	26 (31,1)
Ürün Manipülasyonu	
Yapılmadı	79 (96,4)
Yapıldı	3 (3,7)
Uygunsuzluk	
Hasta-Donör kan grupları aynı	51 (63,0)
Minör uygunsuzluk	11 (13,6)
Majör uygunsuzluk	17 (21,0)
Minör-Majör uygunsuzluk	2 (2,5)
Eritrosit Depleasyonu	
Yok	63 (77,8)
Var	18 (22,2)
CD34+ kök hücre sayısı (x10⁶/kg)	3,5 (0,4-34,7)
Mononükleer hücre sayısı (x10⁸/kg)	1,6 (0,2-12,7)
Çekirdekli hücre sayısı (x10⁸/kg)	5,8 (1,5-15,10)

Hastalarda hazırlık rejimi olarak %18,5'inde Bu-Cy, %22,2'sinde Bu-Cy-ATG, %2,5'inde Bu-Mel-Fludarabin (Flu)-ATG, %23,5'inde Flu-ATG-Cy, %3,7'sinde Bu-Mel-Cy, %2,5'inde TBI-VP 16, %9,9'unda Bu-Cy-VP 16, %1,2'sinde Bu-Flu ve %1,2'sinde Bu-Flu-Cy uygulandı.

Hastaların nötrofil engraftmanı ortanca 15 günde gerçekleşti. Bazı hastalarda nötrofil engraftmanının olmadığı (en düşük değer: 0) ve en uzun olarak 23 günde nötrofil engraftmanının gerçekleştiği görüldü. Platelet engraftmanı ortanca 22 günde gerçekleşti. Bazı hastaların platelet engraftmanının olmadığı (en düşük değer: 0) ve en uzun olarak 49 günde platelet engraftmanı olduğu görüldü.

Graft versus host hastalığı profilaksisi olarak hastaların %91,4'ü CsA-Mtx, %3,7'si CsA, %2,5'i CsA-Mtx-MPZ, %1,2'si CsA-Cy ve %1,2'si Takrolimus-Mtx şeklinde GVHH profilaksisi aldılar.

Tüm popülasyonun %28,4'ünde (n=23) akut GVHH gelişti. Akut GVHH gelişen hastaların %95,7'sine steroid tedavisi verildi.

Tüm popülasyonun %16'sında (n=13) kronik GVHH ve %11,1'inde (n=9) hemorajik sistit geliştiği görüldü. Tüm popülasyonun %7,4'ünde (n=6) VOH gelişti. Evre 3-4 mukozit olanların oranı ise %46,9 (n=38) idi.

Hastaların %37'sinde TPN kullanımını mevcuttu. TPN kullanan hastalarda TPN kullanım süresi ortanca 9 gün (en az 1 gün, en çok 79 gün) idi.

Siklosporin kullanım süresi ortanca 7 ay idi, en az kullanan hasta 15 gün, en çok kullanan hastanın 36 ay siklosporin kullandığı gözlemlendi.

Hastaların ateşli geçirdiği gün sayısı ortanca 2 gün idi, en uzun süre ateşli olan hastanın 18 günü ateşli geçirdiği görüldü.

HKHT ilişkili komplikasyon yaşamayan hastaların oranı %4,9; en az 1 komplikasyonu olan hastaların oranı %33,3; 2 komplikasyonu olan hastaların oranı %39,5; 3 komplikasyonu olan hastaların oranı %17,3 ve 4 komplikasyonu olan hastaların oranı %4,9 idi.

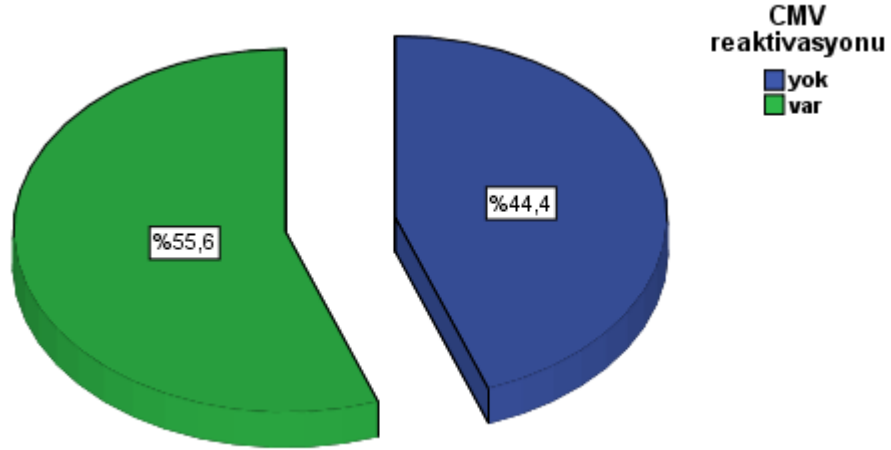
Hazırlık rejimi, nötrofil ve platelet engraftmanı, GVHH profilaksisi, akut ve kronik GVHH oranları ve diğer bulgular Tablo 4.3.'te detaylı olarak gösterildi.

Tablo 4.3. Diğer bulgular

Değişkenler	Bulgular
Hazırlık Rejimi	
Bu-Cy	15 (18,5)
Bu-Cy-ATG	18 (22,2)
Cy-ATG	12 (14,8)
Bu-Mel-Flu-ATG	2 (2,5)
Flu-ATG-Cy	19 (23,5)
Bu-Mel-Cy	3 (3,7)
TBI-VP 16	2 (2,5)
Bu-Cy-VP 16	8 (9,9)
Bu-Flu	1 (1,2)
Bu-Flu-Cy	1 (1,2)
Nötrofil engraftmanı (gün)	15 (0-23)
Platelet engraftmanı (gün)	22 (0-49)
GVHH Profilaksisi	
CsA-Mtx	74 (91,4)
CsA	3 (3,7)
CsA-Mtx-MPZ	2 (2,5)
CsA-Cy	1 (1,2)
Takrolimus-Mtx	1 (1,2)
Akut GVHH (+)	23 (28,4)
Steroid tedavisi	22 (95,7)
Kronik GVHH (+)	13 (16,0)
Hemorajik sistit (+)	9 (11,0)
VOH (+)	6 (7,4)
Evre 3-4 mukozit (+)	38 (46,9)
TPN kullanımı	30 (37,0)
TPN Süresi (gün)	9 (1-79)
Siklosporin süresi (ay)	7 (0,5-36,0)
Ateşli Gün sayısı	2 (1-18)
Total HKHT İlişkili Komplikasyon Sayısı	
Yok	4 (4,9)
1	27 (33,3)
2	32 (39,5)
3	14 (17,3)
4	4 (4,9)

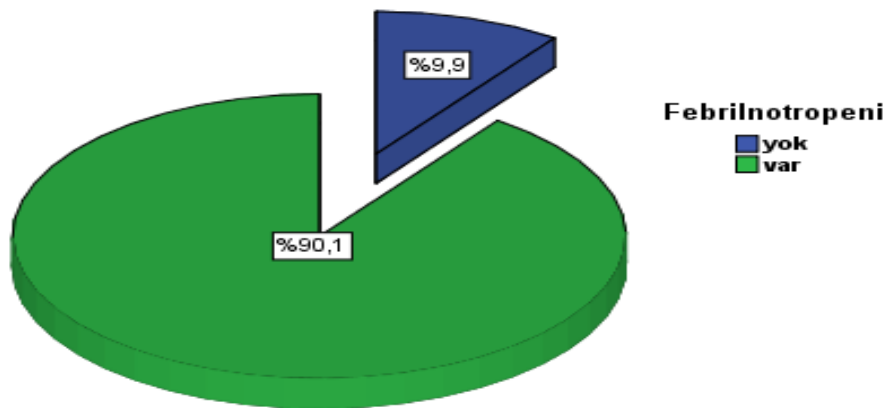
Bu: Busulfan, Cy: Siklofosfamid, ATG: Anti-timosit globulin, Mel: Melfalan, Flu: Fludarabin, TBI: Total vücut ışınlanması, VP 16: Vepesid, CsA: Siklosporin A, Mtx: Methotrexate, MPZ: Metil prednizolon, GVHH: Graft versus host hastalığı, VOH: Veno-okluziv hastalık, TPN: Total parenteral beslenme

Hastaların ortanca aldıkları eritrosit transfüzyon sayısı 6 idi. Hastaların %55,6'sında CMV reaktivasyonu mevcuttu (Şekil 4.3.). Ortanca CMV reaktivasyon süresi 15 gün idi.



Şekil 4.3. Hastaların CMV reaktivasyonu varlığına göre dağılımı

Hastaların %90,1'inde febril nütropeni mevcuttu (Şekil 4.4.). Febril nütropeni tedavisi olarak hastalara en çok Amikasin (%91,7), Meropenem (%91,7), Teikoplanin (%79,5) ve Amfoterisin B verildi. Hastaların ortalama takip süresi 37 ay idi. Hastalara ait bulgular Tablo 4.4.'de detaylı olarak gösterildi.



Şekil 4.4. Hastaların febril nütropeni varlığına göre dağılımı

Tablo 4.4. Bulgular

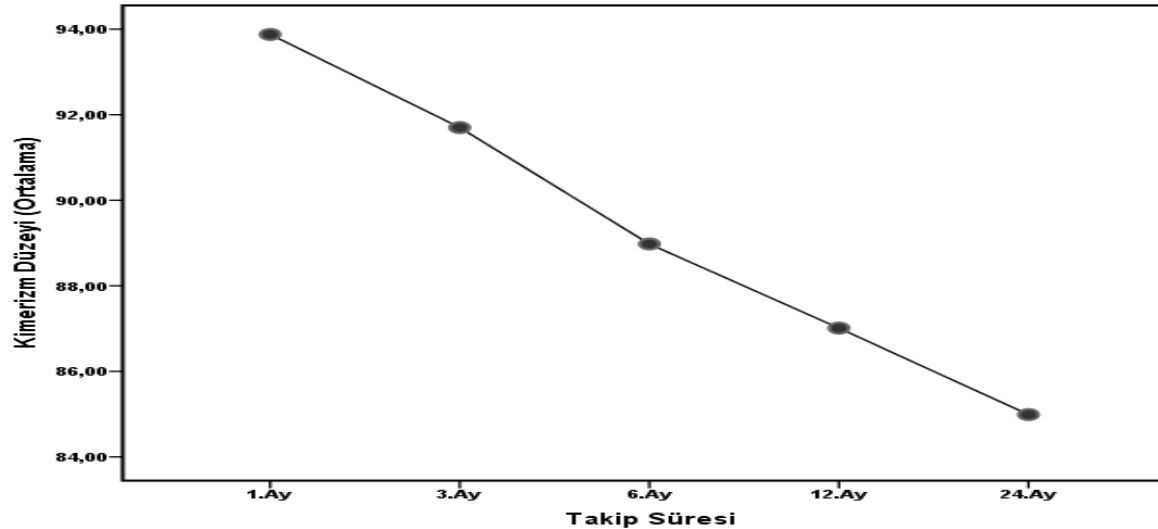
Değişkenler	Bulgular
Total Eritrosit transfüzyon sayısı	6 (0-31)
CMV reaktivasyonu (+) (n=45)	45 (55,6)
Febril nötropeni	73 (90,1)
Febril nötropeni tedavi (n=73)	
Asiklovir	2 (2,7)
Amikasin	67 (91,7)
AmfoterisinB	26 (35,6)
Sefepim	5 (6,8)
Teikoplanin	58 (79,5)
Meropenem	67 (91,7)
Metronidazol	4 (5,4)
Kasprofungin	8 (10,9)
Biteral	1 (1,4)
Sulbaktam Ampisilin	3 (4,1)
İmipenem	4 (5,4)
Vankomisin	7 (9,6)
Vorikonazol	4 (5,4)
Klaritromisin	4 (5,4)
Ciprofloksasin	7 (9,6)
Ornidazol	1 (1,4)
Bactrim	1 (1,4)
Toplam Takip Süresi (ay)	37 (12-99)

Tüm popülasyonda ortalama kimerizm düzeyi 1. ayda % 93,9±11,6 idi. Kimerizm düzeyleri 3. ve 6. ayda farklılık göstermedi; ancak 3. ve 6. ay kimerizm düzeylerinin 1. aya kıyasla daha düşük olduğu görüldü. 12. ayda ölçülen kimerizm düzeyi 1., 3. ve 6. ay kimerizm değerlerinden daha düşük bulundu. 12. ay ile 24. ay da ölçülen kimerizm düzeyleri benzer idi. Sonuç olarak tüm izlemler dikkate alındığında ilk üç izlem birbirine benzer, 12. ay ve 24. aydaki izlemler de birbirlerine benzer olmakla beraber diğer ilk üç izlemden daha düşük olduğu görüldü (Tablo 4.5.) (Şekil 4.5.). Özellikle takip süresi boyunca talasemi hastalarında görülen kimerizm kayıpları ve otolog rekonstitüsyon gelişmesinin tüm çalışma grubunda ortalama kimerizm düzeylerini düşürdüğü görülmüştür.

Tablo 4.5. Tüm popülasyonda Kimerizm Değişimi

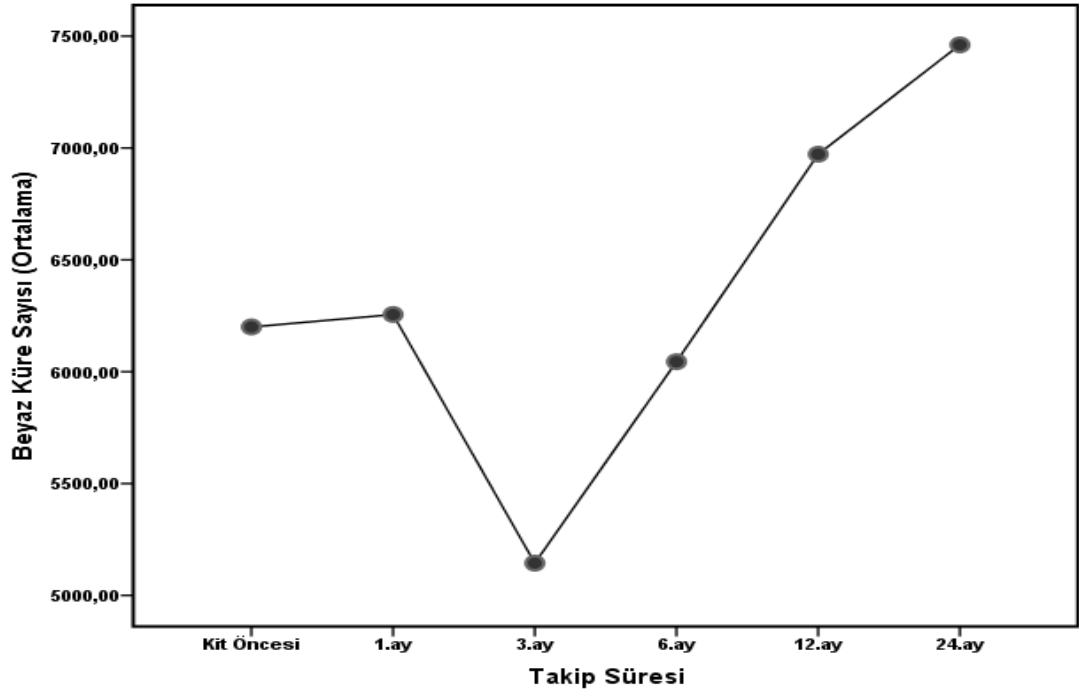
Değişken	1.ay	3.ay	6.ay	12.ay	24.ay	p
Kimerizm (%)	93,9±11,6	91,7±12,3	90,9±16,5	86,0±19,6 ^{‡†}	85,0±24,2 ^{‡†}	0,001*

‡: 1.ay'dan farklılık göstermektedir (p<0,05), §: 3.ay'dan farklılık göstermektedir (p<0,05), †: 6.ay'dan farklılık göstermektedir (p<0,05), #: 12.ay'dan farklılık göstermektedir (p<0,05), *: p<0,05 istatistiksel anlamlılık



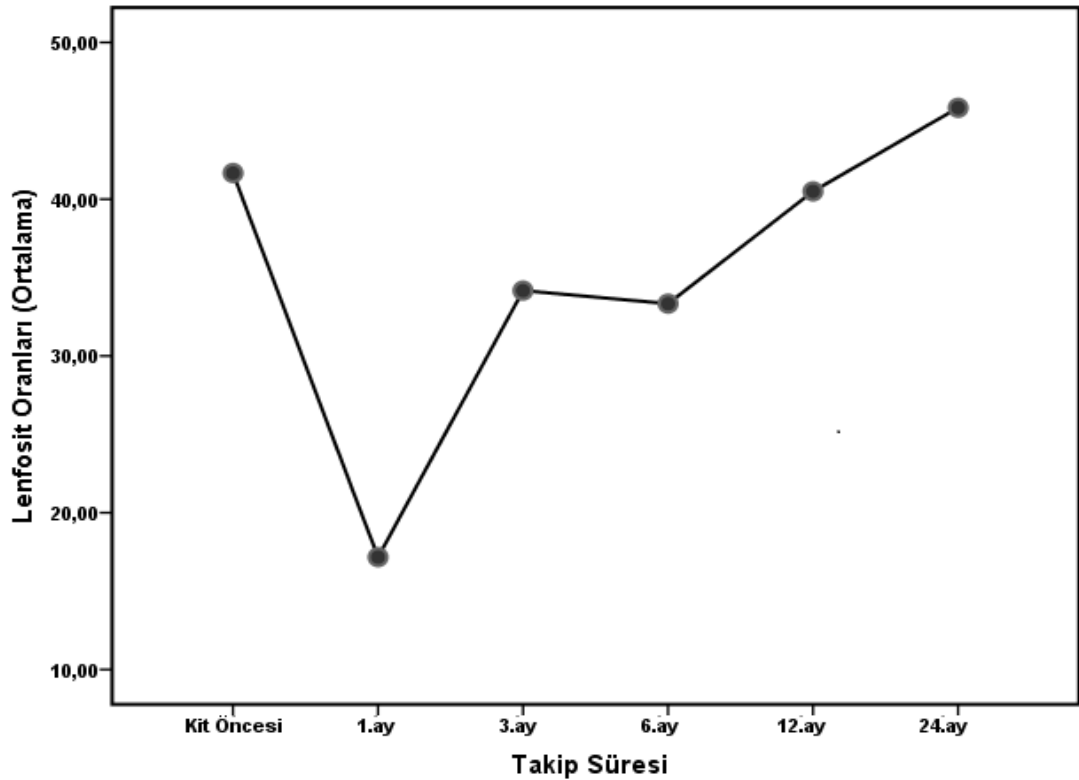
Şekil 4.5. İzlem sürelerinde kimerizm düzeylerindeki azalma

Hastaların HKHT öncesi ortalama beyaz küre sayısı $5188.9 \pm 4461.3/\text{mm}^3$ olup HKHT sonrası 1.ayda HKHT öncesi değerlere kıyasla artış gösterdi. 3.aydaki izlemde ise beyaz küre sayısı 1.aya kıyasla düşme gösterdi. 6.aydaki izlemde ortalama beyaz küre sayısının 3.aya kıyasla yükselme eğiliminde olduğu ve HKHT öncesi beyaz küre sayısına yaklaşık 6. Ayda ulaşılabildiği görüldü. 12.ay ve 24.aydaki izlemlere ait ortalama beyaz küre sayısının birbirlerine benzerlik gösterdiği ve diğer tüm izlemlerden yüksek değerlere sahip olduğu görüldü (Şekil 4.6.).



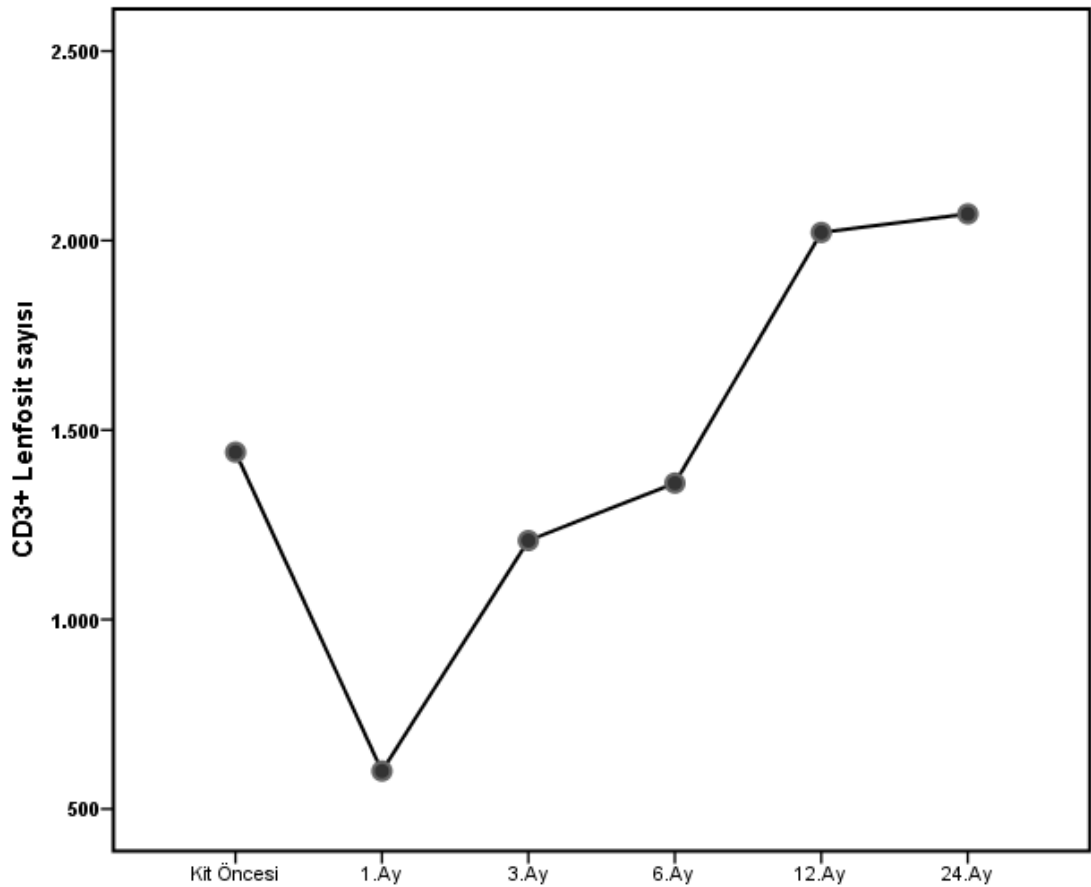
Şekil 4.6. Ortalama Beyaz Küre Sayısının Tüm İzlemlerdeki Değişimi

Hastaların HKHT öncesi ortalama lenfosit oranları 42.0 ± 17.7 olup HKHT sonrası 1.ayda HKHT öncesi değerlere kıyasla azalma gösterdi, 3.aydaki ve 6.aydaki izlemde ortalama lenfosit oranları benzerlik göstermekle birlikte HKHT öncesi değerlerden düşük, 1.aydaki izlemden yüksekti. 12.ay ve 24.aydaki izlemlere ait ortalama lenfosit oranları birbirlerine yakın olmakla birlikte 24.aydaki izlemde ortalama lenfosit oranının daha yüksek olduğu görüldü. 12.ay ve 24.aydaki ortalama lenfosit düzeyleri HKHT sonrası tüm izlemlerden yüksek olmakla birlikte 12. ayda HKHT öncesi değerlere yaklaşıldığı, 24.ayda ise HKHT öncesi değerlerin geçildiği belirlendi (Şekil 4. 7.).



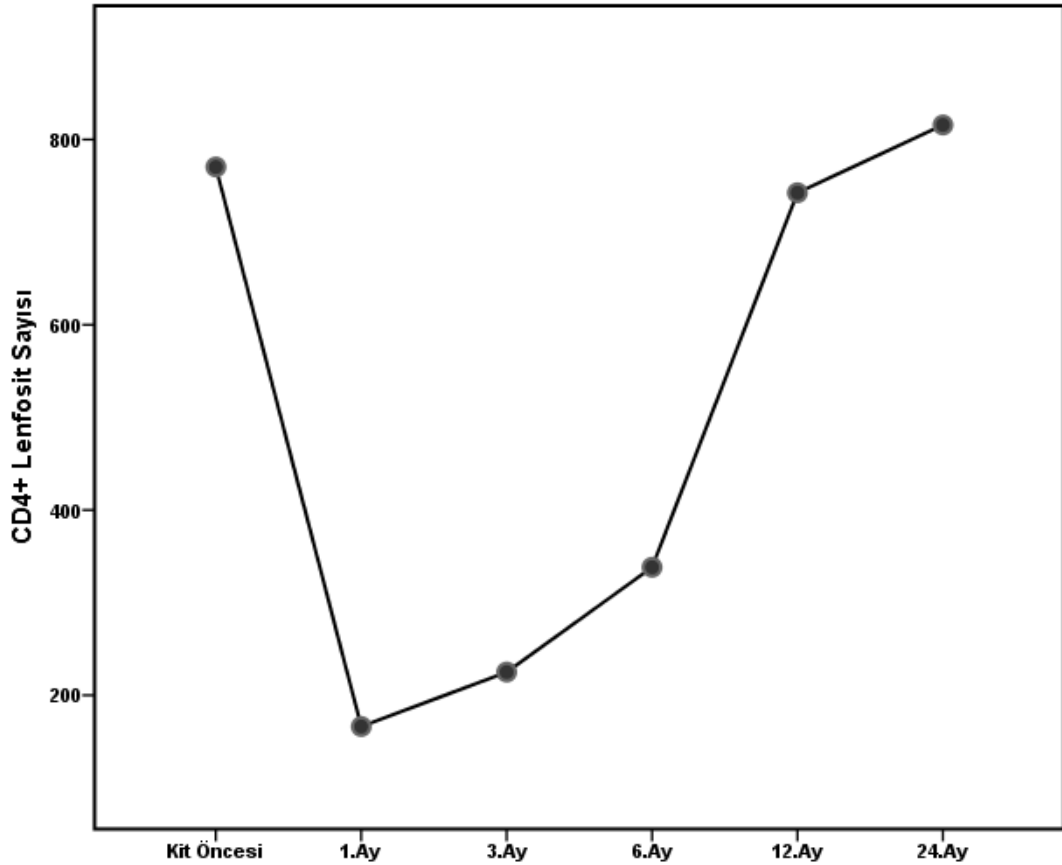
Şekil 4.7. Ortalama Lenfosit Oranlarının Tüm İzlemlerdeki Değişimi

Hastaların HKHT öncesi ortalama CD3(+) lenfosit sayısı $1441.3 \pm 1297.2/\text{mm}^3$ olup HKHT sonrası 1.ayda HKHT öncesi değerlere kıyasla azalma gösterdi. 3.aydaki izlemde ortalama CD3(+) lenfosit sayısı HKHT öncesinden düşük olsa da HKHT öncesi ve 3. ay değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı. CD3(+) lenfosit sayısının 3. ay değeri 1. ay değerine kıyasla daha yüksek idi. 6.aydaki CD3(+) lenfosit sayısı HKHT öncesi değerlere yaklaşmakla beraber 1.aydan anlamlı olarak daha yüksekti; fakat 3. ve 6. ay değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. 12.aydaki izlem HKHT öncesi değerlerden anlamlı olarak daha yüksek olmakla beraber kendinden önceki tüm izlemlerden daha yüksekti. 24.aydaki izlem 12.aydaki izlem değerlerine benzerlik göstermekle beraber diğer izlemlerden anlamlı olarak daha yüksekti (Şekil 4.8.).



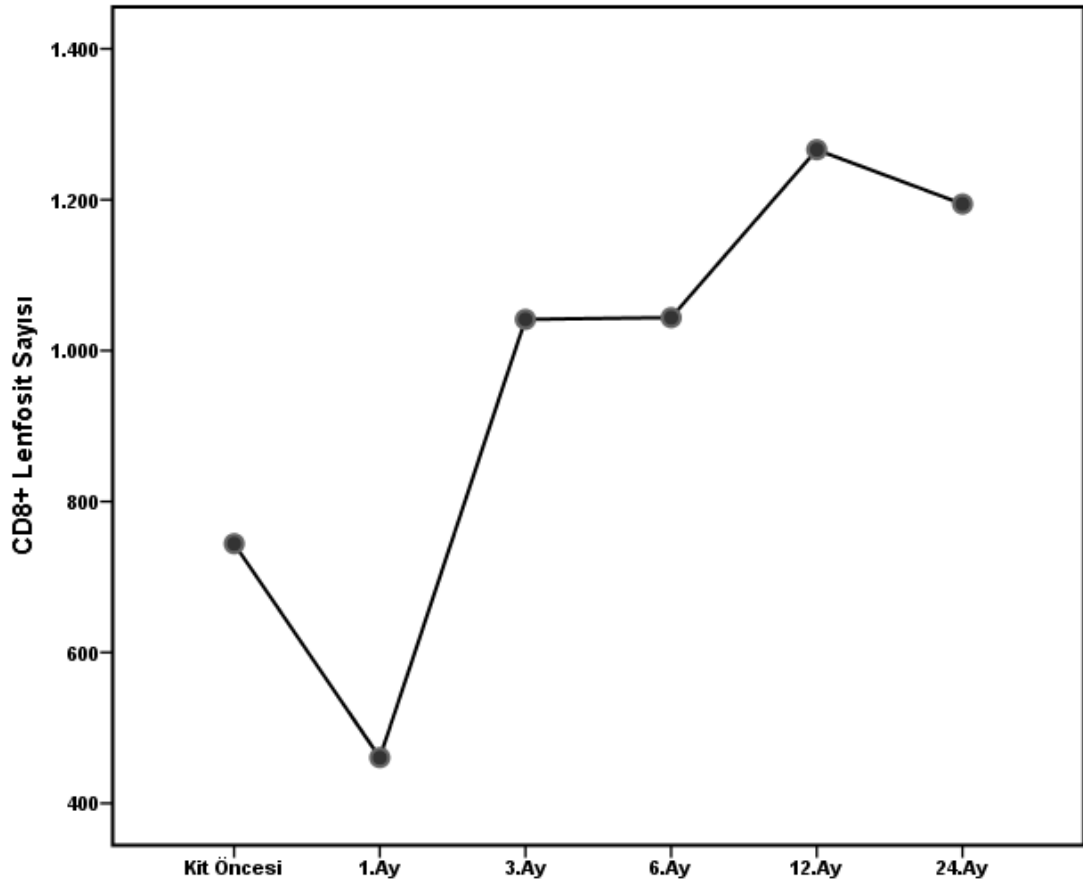
Şekil 4.8. CD3+ Lenfosit sayısının izlem sürelerindeki değişimi

Hastaların HKHT öncesi ortalama CD4(+) T lenfosit sayısı $770.3 \pm 756.1/\text{mm}^3$ olup HKHT sonrası 1.ayda HKHT öncesi değerlere kıyasla düşme olduğu görüldü. 3.aydaki izlemde ortalama CD4(+) T lenfosit sayısı HKHT öncesinden düşüktü, fakat 1. ve 3.aydaki değerler arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. 6.aydaki izlem HKHT öncesi değerlerden daha düşüktü, fakat kendinden önceki 1. ve 3. ay değerlerinden daha yüksekti, 12.aydaki CD4(+) T lenfosit sayısının HKHT öncesi değerlere yaklaştığı ve kendinden önceki tüm izlemlerden yüksek olduğu görüldü. 24.aydaki izlem 12.aydaki izlem değerlerinden daha yüksek olsa da 12. ve 24. ay değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı; fakat 1-6.ay arasındaki tüm izlemlerden anlamlı olarak daha yüksekti (Şekil 4.9.).



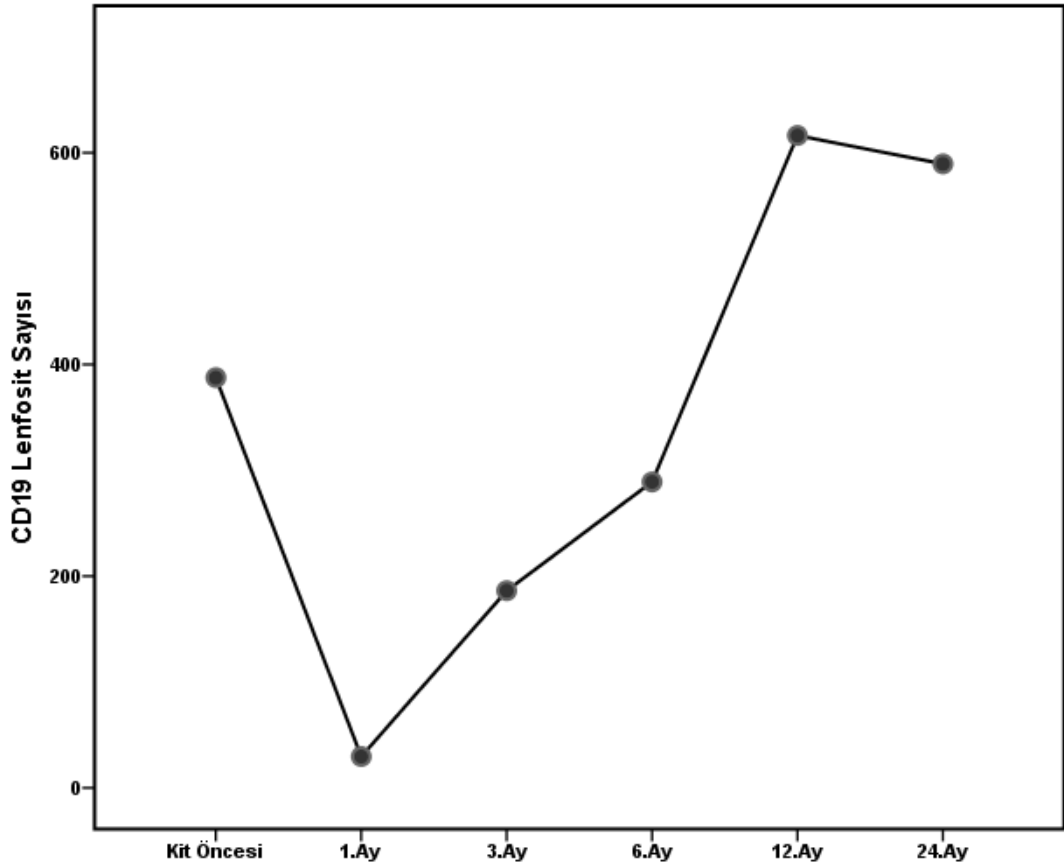
Şekil 4.9. CD4(+) T lenfosit sayısının izlem sürelerindeki değişimi

Hastaların HKHT öncesi ortalama CD8(+) T lenfosit sayısı $744.1 \pm 1126.8/\text{mm}^3$ olup nakil sonrası 1.ayda HKHT öncesi değerlere kıyasla azalma gösterdi. 3.aydaki izlemde ortalama CD8(+) T lenfosit sayısı HKHT öncesinden ve 1.aydan daha yüksekti. CD8(+) T lenfosit sayısı 3. ve 6.ay değerleri benzerlik gösterdi. 12.aydaki ve 24.aydaki izlemler diğer izlemlerden yüksekti; fakat 3.ay ve 6.ay değerlerinden farklılık göstermedi, HKHT öncesi ve 1.ay değerlerinden anlamlı olarak yüksek saptandı (Şekil 4.10.).



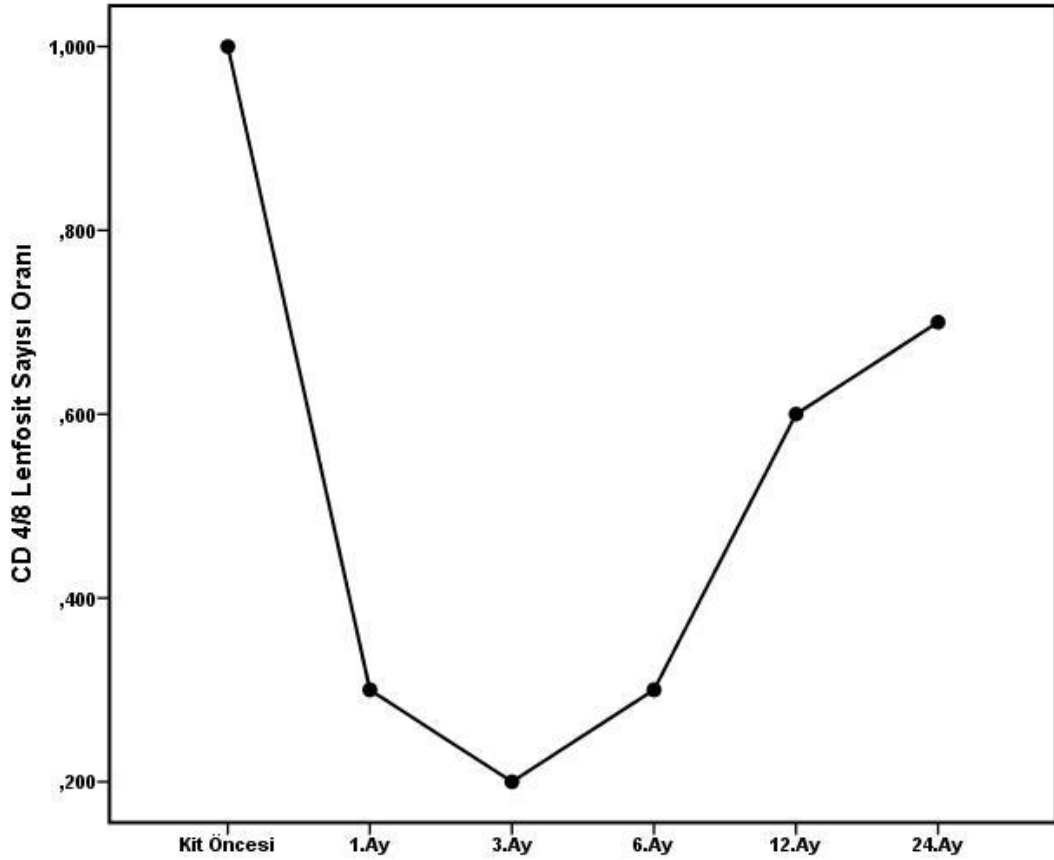
Şekil 4.10. CD8(+) Lenfosit sayısının izlem sürelerindeki değişimi

Hastaların HKHT öncesi ortalama CD19(+) B lenfosit sayısı $387.5 \pm 302.8/\text{mm}^3$ olup nakil sonrası 1.ayda HKHT öncesi değerlere kıyasla azalma gösterdi. 3.aydaki izlemde ortalama CD19(+) B lenfosit sayısının HKHT öncesinden düşük, fakat 3.ayda yükselme eğiliminde olduğu görüldü. 6.aydaki izleminde HKHT öncesi değerlere yaklaşırsa da halen düşük olduğu fakat kendinden önceki izlemlerden daha yüksek olduğu, 12.aydaki izlemlerin HKHT öncesi değerlerden yüksek olmakla beraber nakil sonrası kendinden önceki tüm izlemlerden yüksek olduğu görüldü. 24.aydaki izlem 12.aydaki izlem değerlerinden düşük olmakla birlikte 12. ve 24. ay değerlerinin istatistiksel olarak farklı olmadığı ve 12. ve 24. aydaki izlem değerlerinin diğer izlem değerlerinden yüksek olduğu belirlendi (Şekil 4.11.).



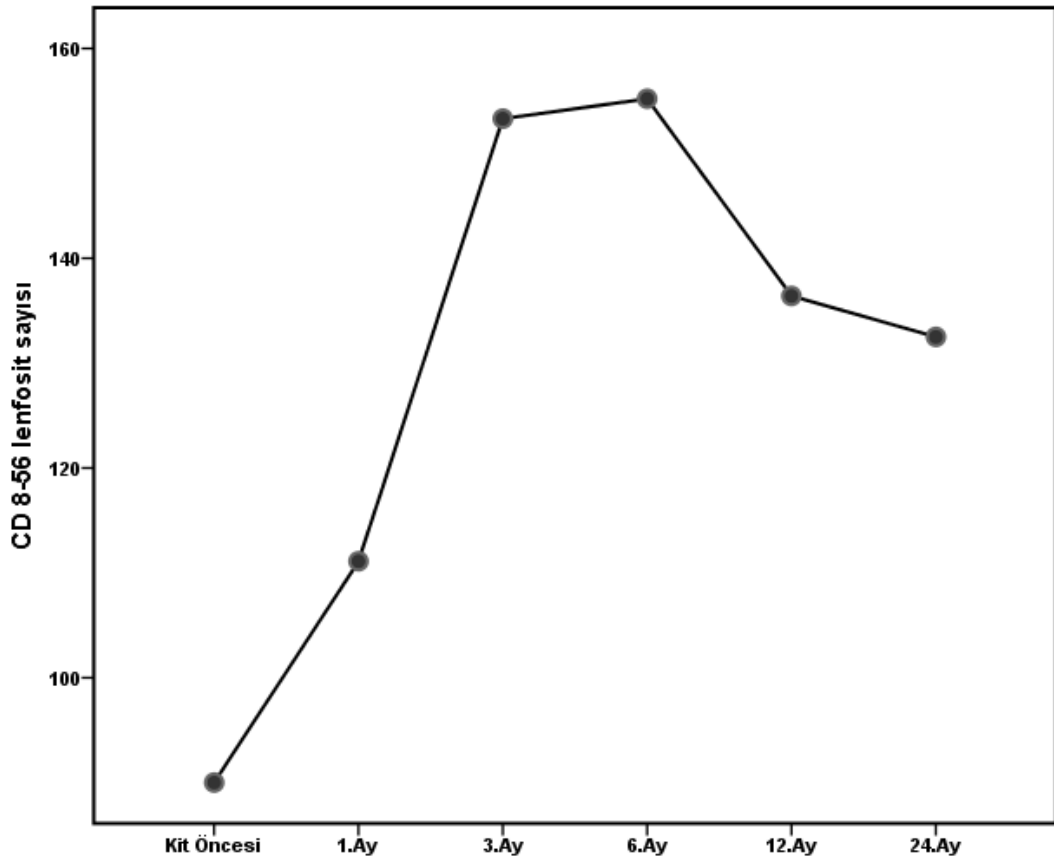
Şekil 4.11. CD19(+) Lenfosit sayısının izlem sürelerindeki değişimi

Hastaların HKHT öncesi ortalama CD4/8 lenfosit oranı 1.0 ± 0.9 olup nakil sonrası 1.ayda HKHT öncesi değerlere kıyasla azalma gösterdiği; 1.aydaki değerlerle 3.aydaki ve 6.aydaki değerlerin benzerlik gösterdiği, 12.aydaki ve 24.aydaki izleme ait değerlerin ise HKHT öncesi değerlerden düşük olmakla beraber HKHT sonrası izlemlerden daha yüksek olduğu izlendi. (Şekil 4.12.).



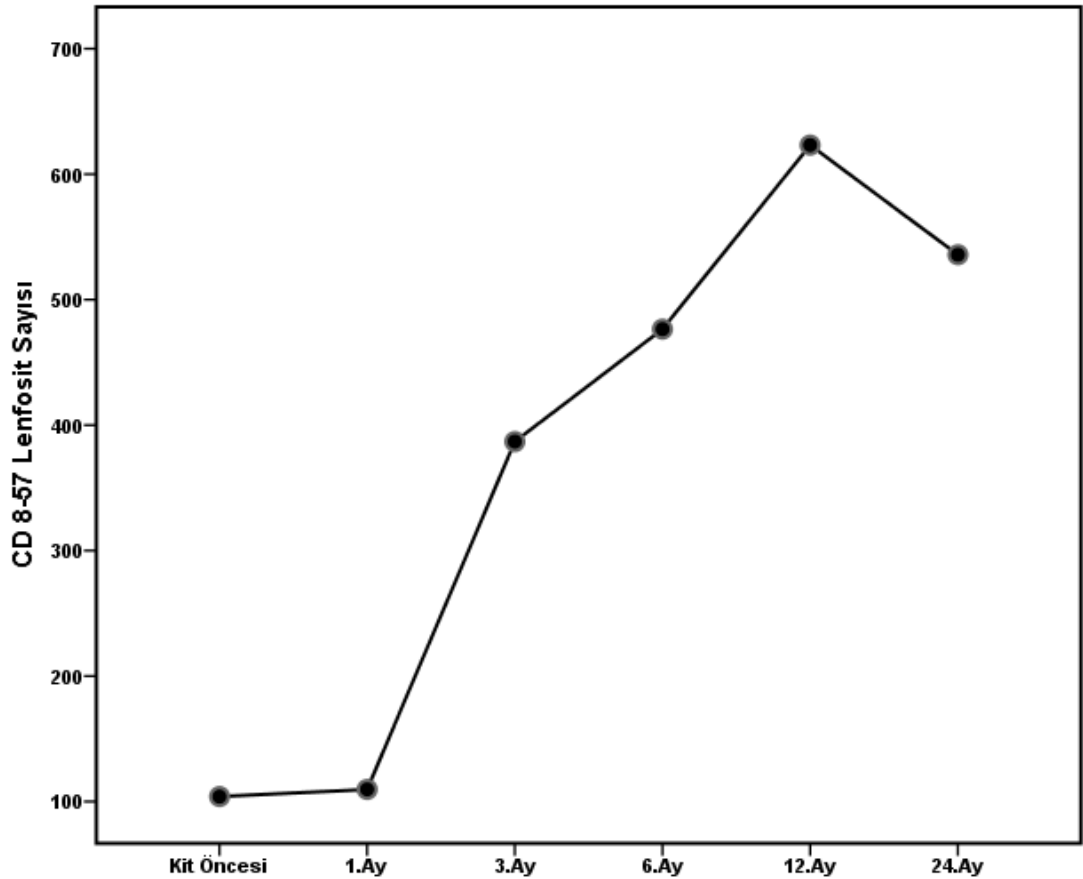
Şekil 4.12. CD 4/8 lenfosit sayısı oranlarının izlem sürelerindeki değişimi

CD16/56(+)CD3(+) ve CD16/56(+)CD3(-) lenfosit sayısı ortalaması HKHT öncesinde sırasıyla $50.9 \pm 53.4/\text{mm}^3$ ve $190.1 \pm 197.8/\text{mm}^3$ idi. HKHT sonrası tüm izlemlerde hafif artış olsa da istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı. Hastaların HKHT öncesi ortalama CD8/56 (+) NK lenfosit sayısı $90.0 \pm 110.4/\text{mm}^3$ olup HKHT sonrası 1.ayda HKHT öncesi değerlerden yüksek olsa da aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü. 3.aydaki izlemlerde ortalama CD8/56 (+) lenfosit sayısı HKHT öncesi ve 1.aydaki izlemden yüksek ve 6.aydaki izlem değerine benzerlik gösterdi. 12.aydaki izlemlerde CD8/56(+) lenfosit sayısı HKHT öncesi ve 1.aydaki izlem değerlerinden yüksek, fakat 3.ay ve 6.aydaki izlem değerlerinden düşüktü. 24.aydaki izlem değerleri 12.aydaki izlem değerlerine benzerlik gösterdi. CD8/56 (+) NK lenfosit sayısının 1 ay gibi kısa bir süre içerisinde HKHT öncesi değerleri geçtiği ve HKHT sonrası en hızlı yükselen lenfosit alt grubu olduğu görüldü (Şekil 4.13.).



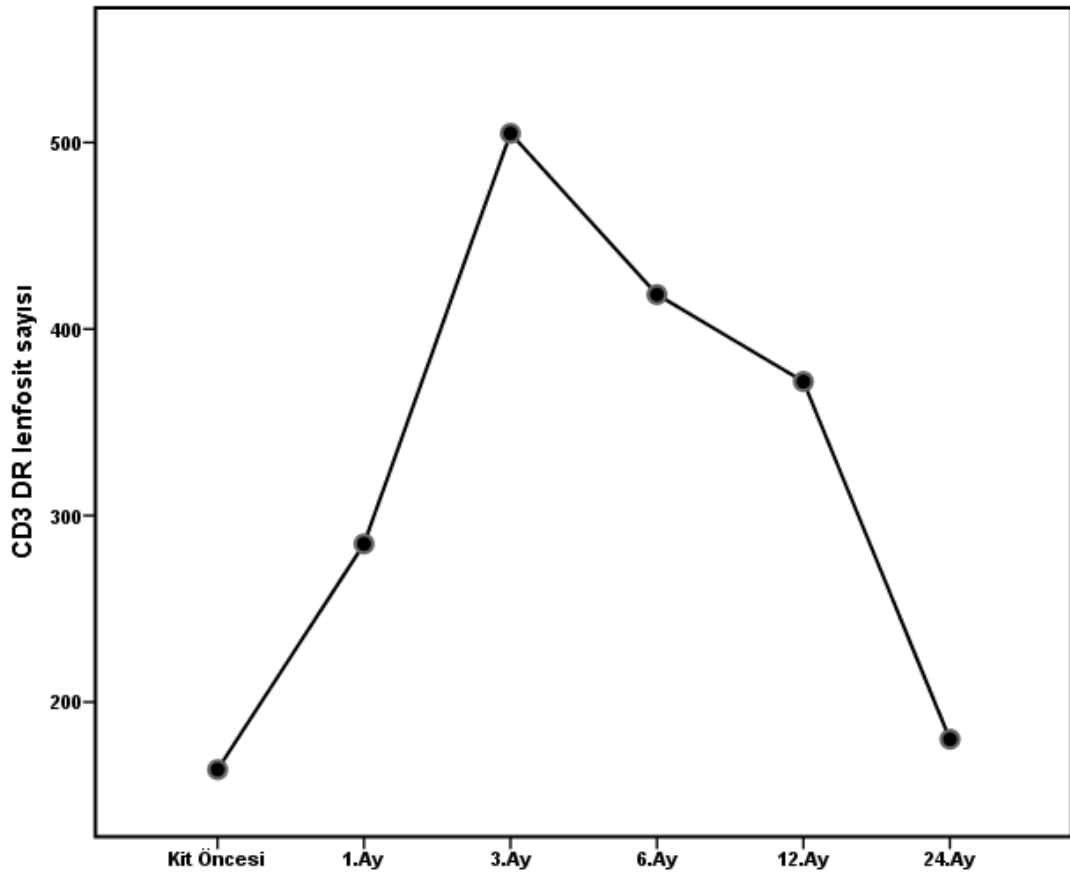
Şekil 4.13. CD 8/56 (+) NK lenfosit sayısının izlem sürelerindeki değişimi

Hastaların HKHT öncesi ortalama CD8/57(+) NK lenfosit sayısı $103.9 \pm 127.0/\text{mm}^3$ olup HKHT sonrası 1.ayda HKHT öncesi değerlerden yüksek olsa da aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü. 3.aydaki izlemde ortalama CD8/57(+) lenfosit sayısı HKHT öncesi ve 1.aydaki izlemden yüksekti. 6.aydaki izlemde ortalama CD8/57(+) lenfosit sayısı HKHT öncesi, 1. ve 3.aydaki izlemden yüksekti. 12.aydaki izlemde CD8/57 (+) lenfosit sayısı HKHT öncesi, 1., 3. ve 6.aydaki izlem değerlerinden yüksekti. 24. aydaki izlem değeri 12. aydaki izlem değerinden düşük olmakla beraber diğer izlemlerden yüksekti. CD8/57 (+) NK lenfosit sayısının 1 ay gibi kısa bir süre içerisinde HKHT öncesi değerlere ulaştığı ve HKHT sonrası en hızlı yükselen lenfosit alt gruplarından biri olduğu görüldü (Şekil 4.14.).



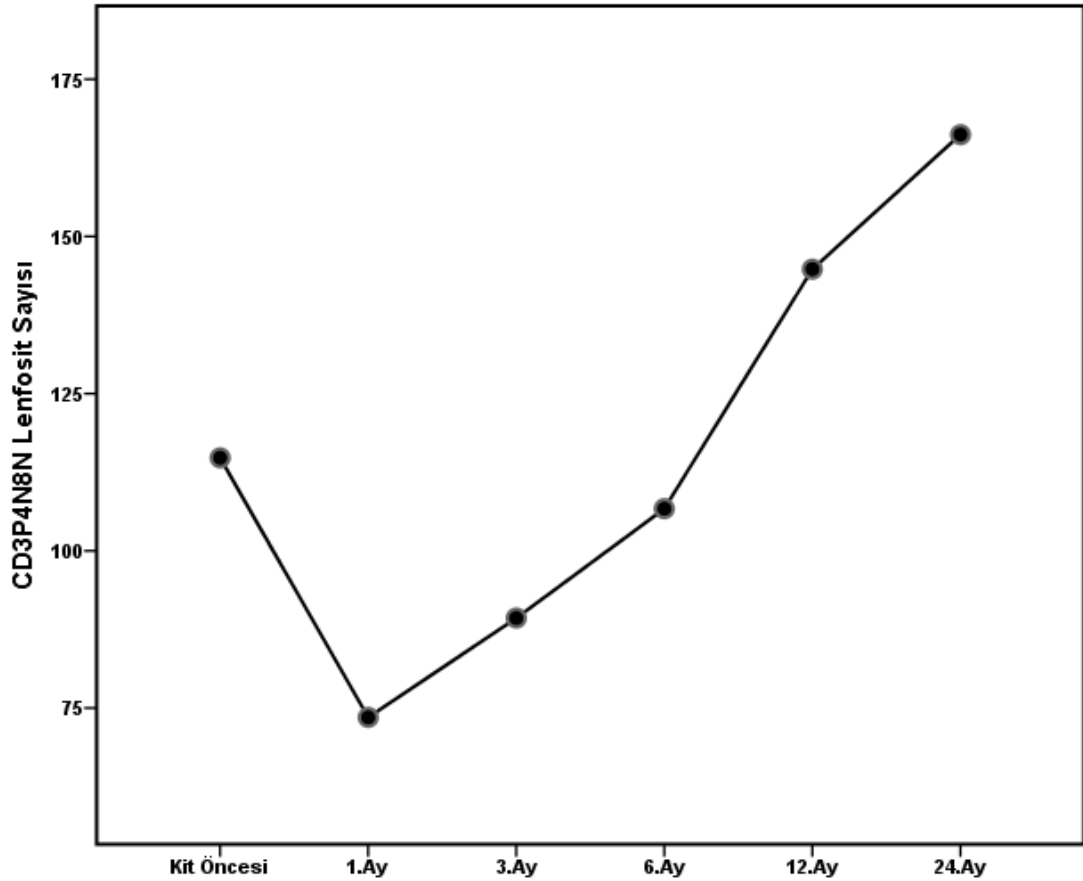
Şekil 4.14. CD 8/57 (+) lenfosit sayısının izlem sürelerindeki değişimi

Hastaların HKHT öncesi ortalama CD3/DR(+) lenfosit sayısı $163.8 \pm 223.1/\text{mm}^3$ olup HKHT sonrası 1.ayda HKHT öncesi değerlerinden yüksekti, 3.aydaki izlemde ortalama CD3/DR(+) lenfosit sayısı HKHT öncesi ve 1.aydaki izlemde yüksekti. 6.aydaki izlemde ortalama CD3/DR(+) lenfosit sayısı HKHT öncesi ve 1.aydaki izlem değerlerinden yüksekti; fakat 3.aydaki izlem değerinden düşüktü. 12.aydaki izlemde CD3/DR(+) lenfosit sayısı HKHT öncesi ve 1.aydaki izlemde yüksekti; fakat 3.aydaki ve 6.aydaki izlem değerlerinden düşüktü. 24.aydaki izlem değerleri HKHT sonrası tüm izlem değerlerinden düşük olmakla beraber HKHT öncesi değerlere benzer olduğu saptandı. CD3/DR(+) aktive T lenfosit sayısının 1 ay gibi kısa bir süre içerisinde HKHT öncesi değerleri geçtiği yaklaşık 1 yıl süreyle HKHT öncesi değerlere göre yüksek seyrettiği, ancak 2. yılda HKHT öncesi değerlere geri döndüğü izlendi (Şekil 4.15.).



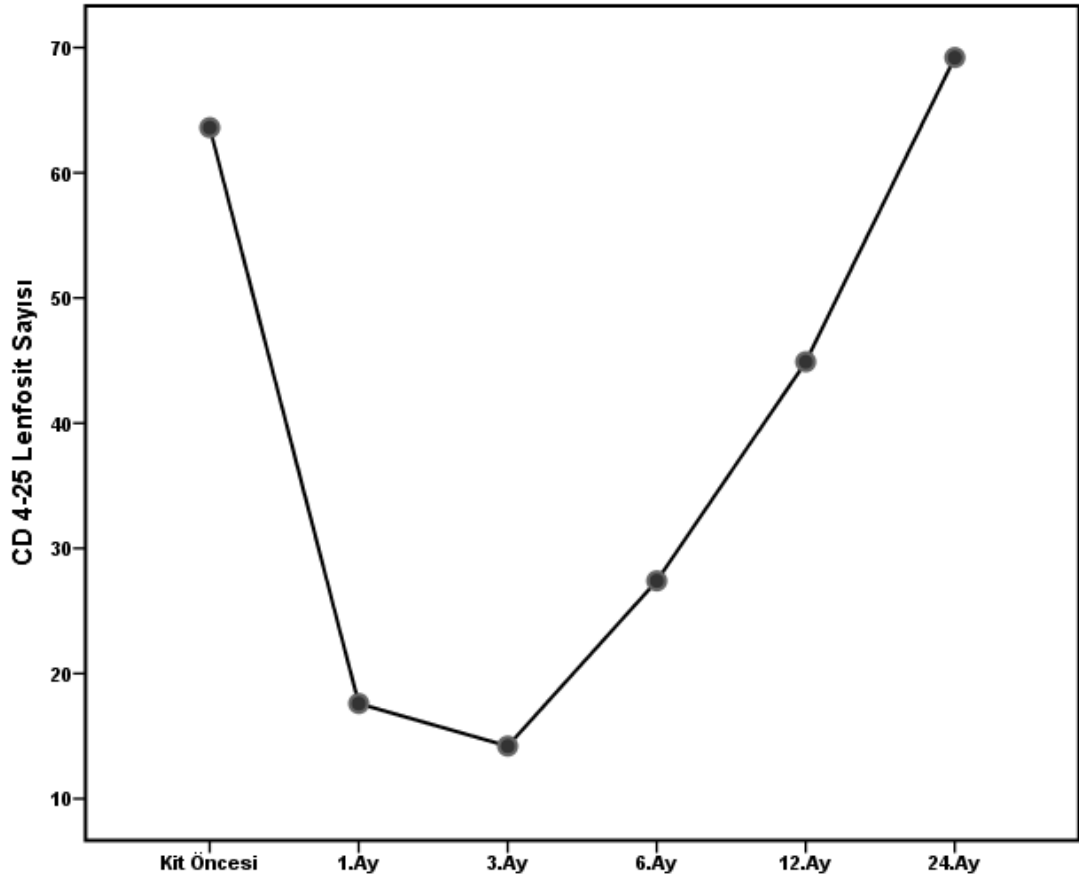
Şekil 4.15. CD3/DR (+) Lenfosit sayısının izlem sürelerindeki değişimi

Hastaların HKHT öncesi ortalama CD3(+)/CD4(-)/CD8(-) (double negatif T lenfosit) sayısı $114.8 \pm 147.3/\text{mm}^3$ olup HKHT sonrası 1.ayda HKHT öncesi değerlerden daha düşüktü, 3.aydaki izlemde ortalama CD3(+)/CD4(-)/CD8(-) lenfosit sayısı HKHT öncesi değerlerden düşük olmakla beraber 1.aydaki izlemde yüksekti. 6.aydaki izlemde CD3(+)/CD4(-)/CD8(-) lenfosit sayısı HKHT öncesi değerlere benzerlik göstermekle beraber, 1.ve 3.aydaki izlem değerlerinden daha yüksekti. 12.aydaki izlemde CD3(+)/CD4(-)/CD8(-) lenfosit sayısı HKHT öncesi ve diğer izlemlerden yüksekti. 24.aydaki izlem değerleri HKHT sonrası ve HKHT öncesi tüm izlemlerden yüksekti. CD3(+)/CD4(-)/CD8(-) sayısının 6 ay içinde HKHT öncesi değerlere ulaştığı izlendi (Şekil 4.16.).



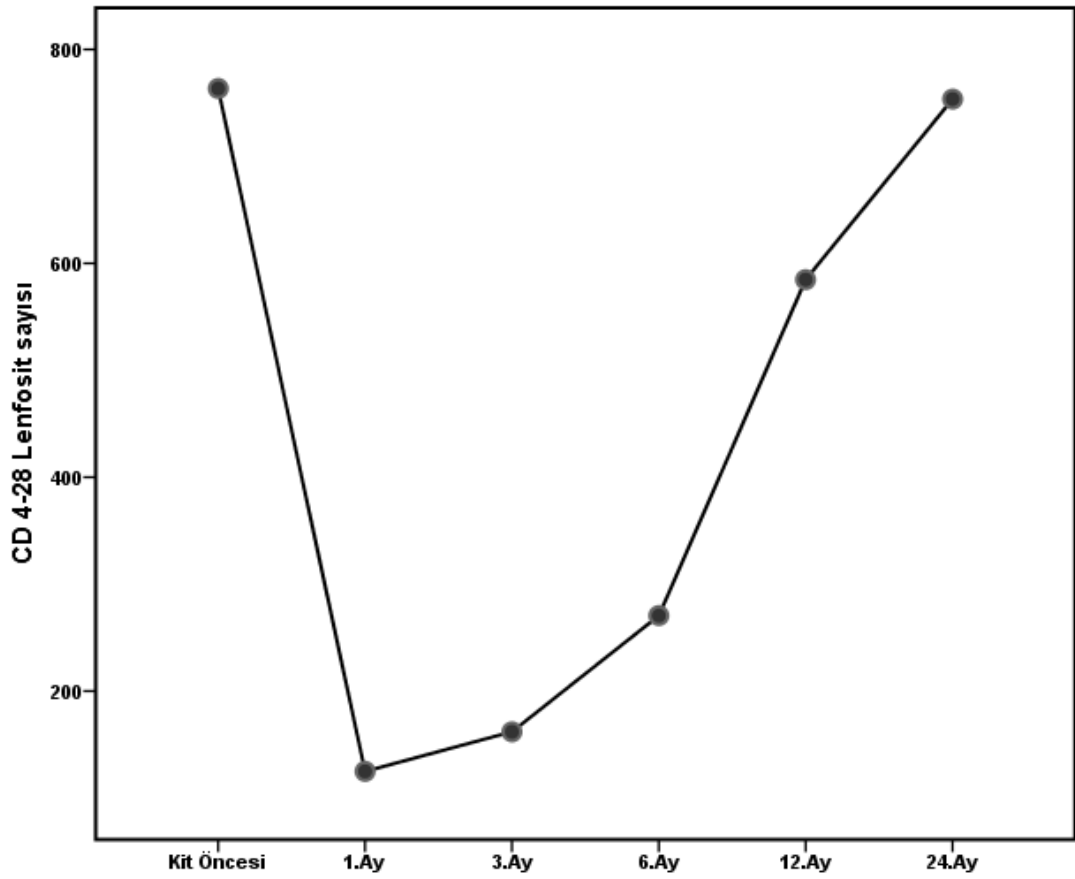
Şekil 4.16. CD3(+)/CD4(-)/CD8(-) (double negatif T lenfosit) lenfosit sayısının izlem sürelerindeki değişimi

Hastaların HKHT öncesi ortalama CD4/25(+) T lenfosit sayısı $63.6 \pm 74.6/\text{mm}^3$ olup HKHT sonrası 1.ayda HKHT öncesi değerlere kıyasla azalma gösterdi, 3.aydaki izlemde ortalama CD4/25 (+) T lenfosit sayısı 1.aya benzerlik gösterdi. CD4/25(+) lenfosit sayısının 6.aydaki izlem değerleri 1. ve 3.aya kıyasla daha yüksek olmasına karşın halen HKHT öncesinden düşüktü. 12.aydaki izlem değeri HKHT öncesi değerlerden düşük olmakla beraber HKHT sonrası 1.,3.,6. ay değerlerinden yüksekti. 24.aydaki izlem değerinin 1.,3.,6.,12. ay değerlerinden yüksek olduğu görüldü. 24. ay değeri ile HKHT öncesi değer arasında fark saptanmadı. CD4/25(+) T lenfosit sayısının 24 ay içerisinde HKHT öncesi değerlerine ulaştığı görüldü (Şekil 4.17).



Şekil 4.17. CD 4-25(+) T lenfosit sayısının izlem sürelerindeki değişimi

Hastaların HKHT öncesi ortalama CD4/28(+) T lenfosit sayısı $763.4 \pm 763.9/\text{mm}^3$ olup HKHT sonrası 1.ayda HKHT öncesi değerlere kıyasla azalma gösterdi, 3.aydaki izlemde ortalama CD4/28(+) T lenfosit sayısı 1.aya benzerlik gösterdi, fakat 6.aydaki izlem 1.ve 3.aya kıyasla daha yüksek olmasına karşın halen HKHT öncesinden düşüktü. 12.aydaki izlem değerinin HKHT öncesi değerlerden düşük olmakla beraber HKHT sonrasında 1.,3.,6. ay değerlerinden yüksek olduğu, 24.aydaki izlem değerinin 12.aydaki ve HKHT sonrası tüm izlem değerlerinden yüksek olduğu ve HKHT öncesi değerlere benzerlik gösterdiği görüldü. CD4/28(+) T lenfosit sayısının 24 ay içerisinde HKHT öncesi değerlerine ulaştığı görüldü (Şekil 4.18).



Şekil 4.18. CD 4-28(+) T Lenfosit sayısının izlem sürelerindeki değişimi

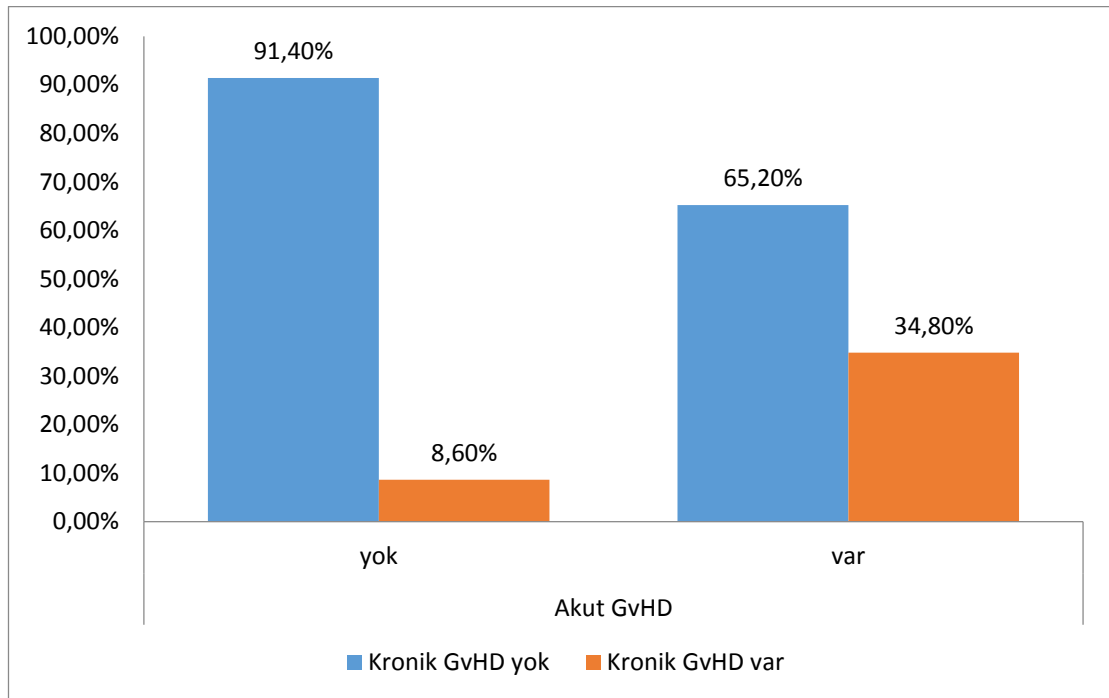
Hastaların beyaz küre, lenfosit oranları ve lenfosit subsetlerinin HKHT öncesi ve sonrası izlemlerdeki değişimleri Tablo 4.6.'da detaylı olarak gösterildi.

Tablo 4.6. Beyaz küre, lenfosit oranları ve lenfosit alt gruplarının izlem sürelerinde değişimleri

Değişkenler	HKHT öncesi	1.ay	3.ay	6.ay	12.ay	24.ay	P
Beyaz Küre Sayısı	5188.9±4461.3	5876.7±2944.1 [‡]	5278.6±1920.7 [‡]	6229±2457.2 ^{‡§}	7509.5±3463.5 ^{‡§†}	7588.3±2702.9 ^{‡§†}	0.037*
Lenfosit Oranları	42.0±15.5	17.3±15.3 [‡]	33.2±11.7 ^{‡†}	34.1±12.4 ^{‡†}	40.5±15.6 ^{‡§†}	45.8±11.2 ^{‡§†}	0.006*
CD3	1441.3±1297.2	599.9±755.4 [‡]	1208.2±765.4 [†]	1359.7±1098.7 [†]	2021.4±1382.6 ^{‡§†}	2070.1±1120.7 ^{‡§†}	0.039*
CD4	770.3±756.1	166.2±197.5 [‡]	225.0±175.8 [‡]	338.2±228.6 ^{‡§}	742.5±469.8 ^{‡§†}	815.7±460.8 ^{‡§†#}	0.016*
CD8	744.1±1126.8	460.6±558.1 [‡]	1041.5±684.9 ^{‡†}	1063.7±949.7 ^{‡†}	1266.3±1028.7 ^{‡†}	1194.3±764.9 ^{‡†}	0.038*
CD19	387.5±802.8	29.6±67.7 [‡]	186.2±215.3 ^{‡†}	289.1±237.2 ^{‡§}	616.3±682.1 ^{‡§†}	589.5±395.4 ^{‡§†}	0.013*
CD4/8	1.0±0.9	0.3±0.5 [‡]	0.2±0.2 [‡]	0.3±0.3 [‡]	0.6±0.4 ^{‡§†}	0.7±0.4 ^{‡§†}	0.001*
CD1656CD3P	50.9±53.4	52.1±68.5	65.1±62.3	65.4±77.5	63.6±50.4	63.1±53.5	0.246
CD1656CD3N	190.1±197.8	213.9±45.5	227.1±30.2	254.1±412.1	220.6±173.4	226.2±165.1	0.132
CD4/25	63.6±74.6	17.6±22.3 [‡]	14.2±16.8 [‡]	27.4±39.9 ^{‡§}	44.9±23.2 ^{‡§†}	69.2±65.1 ^{‡§†#}	0.001*
CD4/28	763.4±763.9	124.9±163.9 [‡]	161.9±1260.9 [‡]	270.5±173.9 ^{‡§}	584.8±379.8 ^{‡§†}	753.6±466.5 ^{‡§†#}	0.015*
CD8/56	90.0±110.4	111.1±144.5	153.3±77.9 ^{‡†}	155.2±112.9 ^{‡†}	136.4±59.6 ^{‡§†}	132.5±87.4 ^{‡§†}	0.010*
CD8/57	103.9±127.0	109.7±132.2	386.9±311.6 ^{‡†}	476.5±5201.6 ^{‡§}	623.2±821.8 ^{‡§†}	535.8±527.2 ^{‡§†#}	0.008*
CD3/DR	163.8±223.1	284.8±343.1 [‡]	504.9±43.5 ^{‡†}	418.5±56.4 ^{‡§}	371.8±581.5 ^{‡§†}	180.0±316.8 ^{‡§†#}	0.034*
CD3 4N 8N	114.8±147.3	73.5±113.8 [‡]	89.3±66.4 ^{‡†}	106.7±78.4 ^{‡§}	144.8±104.1 ^{‡§†}	166.2±118.1 ^{‡§†#}	0.009*
CD1656CD3P: CD16/56(+) CD3(+)							
CD1656CD3N: CD16/56(+) CD3(-)							
CD3 4N 8N: CD3(+) CD4 (-) CD8 (-)							
‡: HKHT öncesinden farklılık göstermektedir (p<0,05)							
†1.Ay'dan farklılık göstermektedir (p<0,05)							
§3.Ay'dan farklılık göstermektedir (p<0,05)							
†6.Ay'dan farklılık göstermektedir (p<0,05)							
#12.Ay'dan farklılık göstermektedir (p<0,05)							
* p<0,05 istatistiksel anlamlılık							

4.2. Akut GVHH' li Hastaların Karşılaştırılması

Akut GVHH gelişen hastalarda ortalama yaşı daha düşüktü (5.5 vs 9.0 yıl, $p=0.032$). Donör HLA uyumu açısından akut GVHH gelişen hastalarda hasta-donör HLA uyumu 10/10 olan hasta oranı akut GVHH gelişen hastalarda daha düşük (%73,9 vs %98,3), HLA uyumu 9/10 olan hasta oranı akut GVHH gelişen hastalarda daha yüksek (%21,7 vs %1,7) ve 8/10 olan hasta oranı sadece akut GVHH gelişen hastalarda mevcuttu (%4,3 vs %0) ($p=0,002$). Nötrofil engraftman ortancası akut GVHH gelişen hastalarda daha düşüktü (13 vs 15 gün, $p=0,033$). Akut GVHH gelişen hastalarda kronik GVHH gelişme oranı akut GVHH gelişmeyen hastalara kıyasla daha yüksekti (%34,8 vs %8,6, $p=0,007$) (Şekil 4.19.). TPN kullanan hastaların oranı akut GVHH gelişen hastalarda daha yüksekti (%56,5 vs %29,3, $p=0,040$). Ortanca ateşli gün sayısı akut GVHH gelişen hastalarda daha yüksekti (4 vs 2 gün, $p=0,002$). Akut GVHH hasta grubunda total komplikasyon sayısının daha fazla olduğu gözlemlendi. Sonuç olarak total komplikasyon sayısı 2 ve üzerinde olan hastaların oranı akut GVHH grubunda daha yüksekti ($p=0,001$). CMV reaktivasyonu gelişen hastaların oranı akut GVHH grubunda daha yüksek bulundu (%73,9 vs %48,3, $p=0,036$).



Şekil 4.19. Akut GVHH varlığına göre kronik GVHH gelişme oranı

Diğer demografik özellikler ve bulgular Akut GVHH olan ve olmayan hastalar arasında anlamlı farklılık göstermedi ($p>0,05$).

Akut GVHH gelişen hastalar ile ilişkili bulunan bulgular Tablo 4.7., 4.8., 4.9., 4.10.,'da detaylı olarak gösterildi.

Tablo 4.7. Demografik Bulguların Akut GVHH Varlığına Göre Dağılımı

Değişkenler	Akut GVHH		P
	Var (n=23)	Yok (n=58)	
Yaş (yıl), median (min-max)	5,5 (1-14)	9,0 (0,5-19)	0,032*
Cinsiyet			
Kız	10 (43,5)	20 (34,5)	0,457
Erkek	13 (56,5)	38 (65,5)	
Tam			
Malign	11 (47,8)	13 (22,4)	0,060
Non-Malign	12 (52,2)	45 (77,6)	
Hasta Kan Grubu			
A	10 (43,5)	25 (43,1)	0,151
B	4 (17,4)	8 (13,8)	
AB	2 (8,7)	-	
0	7 (30,4)	25 (43,1)	
Kök Hücre Kaynağı			
Kemik iliği	14 (60,9)	43 (74,1)	0,235
Periferik kök hücre	9 (39,1)	13 (22,4)	
Kemik iliği+Kordon kanı	-	2 (3,4)	

* $p<0,05$ istatistiksel anlamlılık

Tablo 4.8. Donör özellikleri, ürün manipülasyonu, kan grubu uygunsuzluğu, eritrosit deplesyonu ve diğer özelliklerin akut GVHH gruplarına göre dağılımı

Değişkenler	Akut GVHH		p
	Var (n=23)	Yok (n=58)	
Donör Özellikleri			
Donör yaşı	20 (1-56)	12 (1-56)	0,147
Donör cinsiyet			
Kız	14 (60,9)	31 (53,4)	0,624
Erkek	9 (39,1)	27 (46,6)	
Donör Yakınlığı			
Kardeş	12 (52,2)	44 (75,9)	0,152
Anne	4 (17,4)	5 (8,6)	
Baba	2 (8,7)	4 (6,9)	
Diğer Akraba	5 (21,7)	5 (8,6)	
Donör HLA			
HLA 10/10 uyumlu	17 (73,9)	57 (98,3)	0,002*
HLA 9/10 uyumlu	5 (21,7)	1 (1,7)	
HLA 8/10 uyumlu	1 (4,3)	-	
Donör Kan Grubu			
A	10 (43,5)	27 (46,6)	0,686
B	3 (13,0)	9 (15,5)	
AB	3 (13,0)	3 (5,2)	
0	7 (30,4)	19 (32,8)	
Ürün Manipülasyonu			
Yapılmadı	23 (100,0)	55 (94,8)	0,554
Yapıldı	-	3 (5,2)	
Hasta-Donör Kan Grupları			
Hasta-Donör kan grupları aynı	12 (52,2)	39 (67,2)	0,350
Minör uygunsuzluk	5 (21,7)	6 (10,3)	
Majör uygunsuzluk	5 (21,7)	12 (20,7)	
Minör-Majör uygunsuzluk	1 (4,3)	1 (1,7)	
Eritrosit Deplesyonu			
Yok	18 (78,3)	45 (77,6)	0,947
Var	5 (21,7)	13 (22,4)	
CD 34 (+) kök hücre sayısı (x10⁶/kg)	4,2 (1,3-20,7)	3,4 (0,4-34,7)	0,088
Mononükleer hücre sayısı (x10⁸/kg)	2,0 (0,6-12,7)	1,4 (0,2-8,4)	0,091
Çekirdekli hücre sayısı (x10⁸/kg)	8,5 (2,2-28,8)	5,1 (1,5-151,0)	0,058

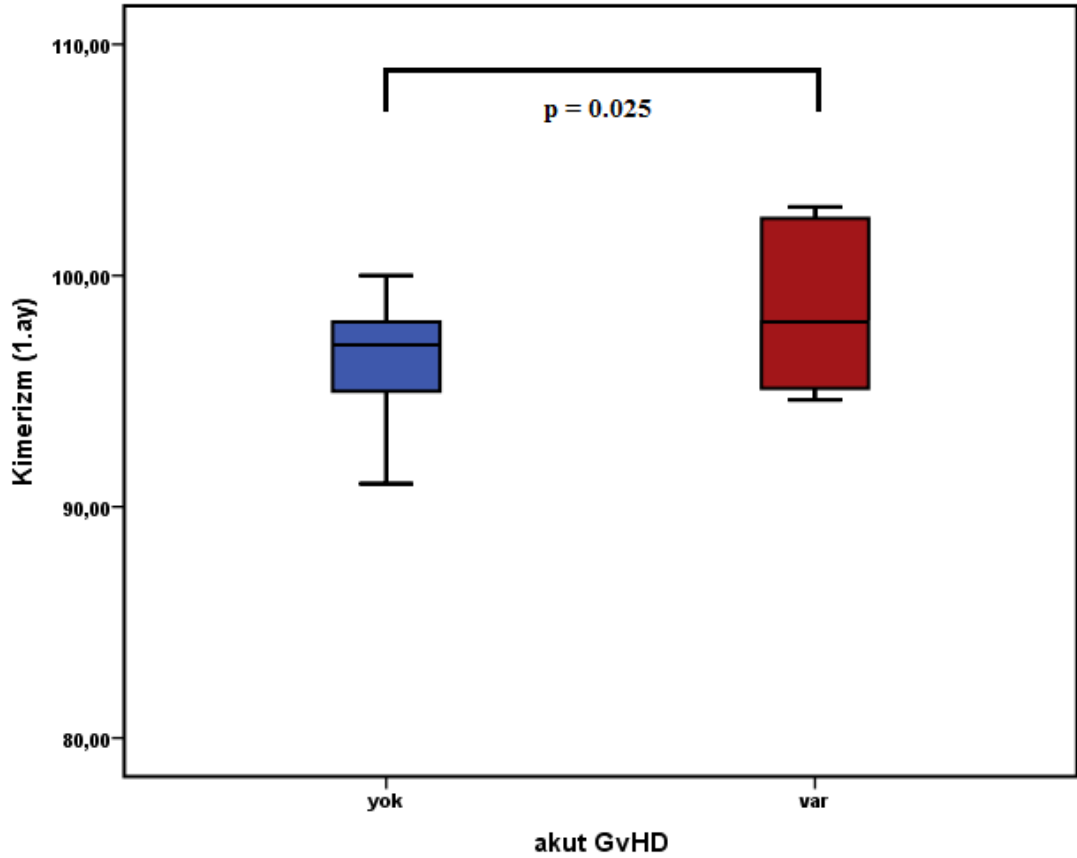
* p<0,05 istatistiksel anlamlılık

Tablo 4.9. Hazırlık rejimi, engraftman, HKHT ilişkili komplikasyonlarının akut GVHH varlığına göre dağılımı

Değişkenler	Akut GVHH		p
	Var (n=23)	Yok (n=58)	
Hazırlık Rejimi			
Bu-Cy	4 (17,4)	11 (19,0)	0,124
Bu-Cy-ATG	8 (34,8)	10 (17,2)	
Cy-ATG	2 (8,7)	10 (17,2)	
Bu-Melfa-Flu-ATG	-	2 (3,4)	
Flu-ATG-Cy	2 (8,7)	17 (29,3)	
Bu-Mel-Cy	1 (4,3)	2 (3,4)	
TBI-VP 16	1 (4,3)	1 (1,7)	
Bu-Cy-VP 16	5 (21,7)	3 (5,2)	
Bu-Flu	-	1 (1,7)	
Bu-Flu-Cy	-	1 (1,7)	
Nötrofil engraftmanı	13 (9-23)	15 (0-20)	0,033*
Platelet engraftmanı	21 (0-36)	23 (0-49)	0,386
GVHH Profilaksisi			
CsA-Mtx	20 (87,0)	54 (93,1)	0,406
CsA	1 (4,3)	2 (3,4)	
CsA-Mtx-MPZ	1 (4,3)	1 (1,7)	
CsA-Cy	-	1 (1,7)	
Takrolimus-Mtx	1 (4,3)	-	
kGVHH (+)	8 (34,8)	5 (8,6)	0,007*
Hemorajik sistit (+)	3 (13,0)	6 (10,5)	0,712
VOH (+)	3 (13,0)	3 (5,2)	0,345
Grade 3-4 mukozit (+)	11 (50,0)	27 (46,6)	0,807
TPN kullanımı	13 (56,5)	17 (29,3)	0,040*
TPN süresi (n=30)	7 (1-79)	10 (5-28)	0,159
Siklosporin süresi (ay)	7 (1-36)	8 (0,5-19,0)	0,821
Total eritrosit tx sayısı	6 (1-13)	5 (0-31)	0,985
CMV reaktivasyonu (+)	17 (73,9)	28 (48,3)	0,036*
Febril nötropeni	22 (95,7)	51 (87,9)	0,429
Toplam takip süresi (ay)	36 (18-67)	38 (12-99)	0,514
Ateşli gün sayısı (gün)	4 (1-18)	2 (1-10)	0,002*
Total komplikasyon			
Yok	-	4 (6,9)	0,001*
1	1 (4,3)	26 (44,8)	
2	11 (47,8)	21 (37,5)	
3	8 (34,8)	6 (10,7)	
4	3 (13,0)	1 (1,8)	

* p<0,05 istatistiksel anlamlılık

Akut GVHH gelişen hastalarda 1.aydaki kimerizm oranı akut GVHH gelişmeyen hastalara göre daha yüksekti ($97,5 \pm 1,1$ vs $92,1 \pm 14,0$; $p=0,025$) (Şekil 4.20.).



Şekil 4.20. Akut GVHH varlığına göre 1.aydaki kimerizm oranları

Akut GVHH gelişen ve gelişmeyen hastalarda kimerizm oranları 3. ve 6.aydaki değerler 1.aya benzerlik göstermekle beraber, 12.ay ve 24.ay değerlerine göre daha yüksek saptandı. 12.ay ile 24.ay kimerizm oranları ise birbirine benzer düzeyde idi. Kimerizm düzeylerindeki azalmanın; Akut GVHH gelişen ve gelişmeyen hastalarda benzerlik gösterdiği görüldü ($p=0,889$) (Şekil 4.21.).

Kimerizm oranlarının akut GVHH gelişme durumuna göre izlemlerdeki değişimi Tablo 4.10.'da detaylı olarak gösterildi.

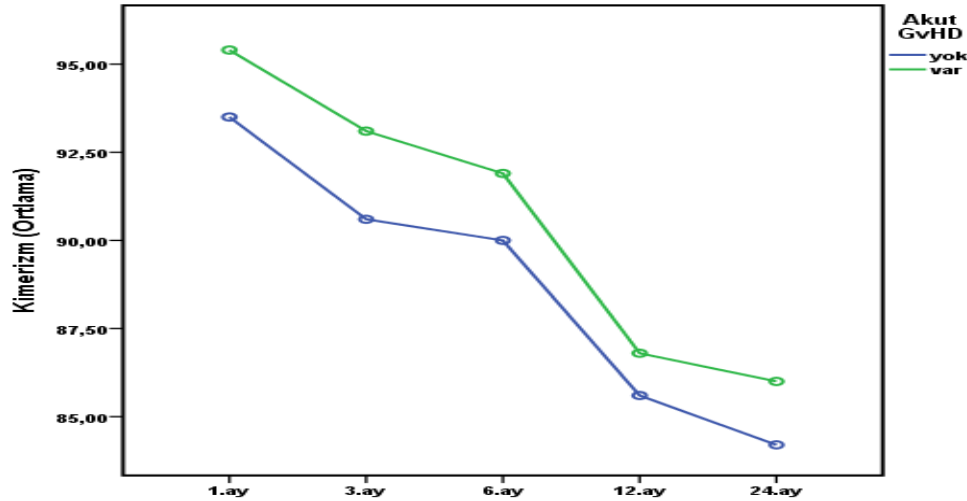
Tablo 4.10. Akut GVHH Varlığına Göre Kimerizm Düzeylerinin İzlem Sürelerindeki Değişimi

Değişken	Akut GVHH	1.Ay	3.Ay	6.Ay	12.Ay	24.Ay	Gruplar arası P	Grup içi P
Kimerizm (%)	yok	93,5±14,0	90,6±11,2	90,0±15,7	85,6±17,8 ^{‡§†}	84,2±22,7 ^{‡§†}	0,889	0,001*
	var	95,4±1,1	93,1±14,5	91,9±18,4	86,8±23,4 ^{‡§†}	86,0±27,7 ^{‡§†}		0,001*

¥: Aynı zaman diliminde gruplar arasında fark vardır (p<0,05), ‡: 1.Ay'dan farklılık göstermektedir (p<0,05), §: 3.Ay'dan farklılık göstermektedir (p<0,05), †:6.Ay'dan farklılık göstermektedir (p<0,05), #:12.Ay'dan farklılık göstermektedir (p<0,05), *: p<0,05 istatistiksel anlamlılık,

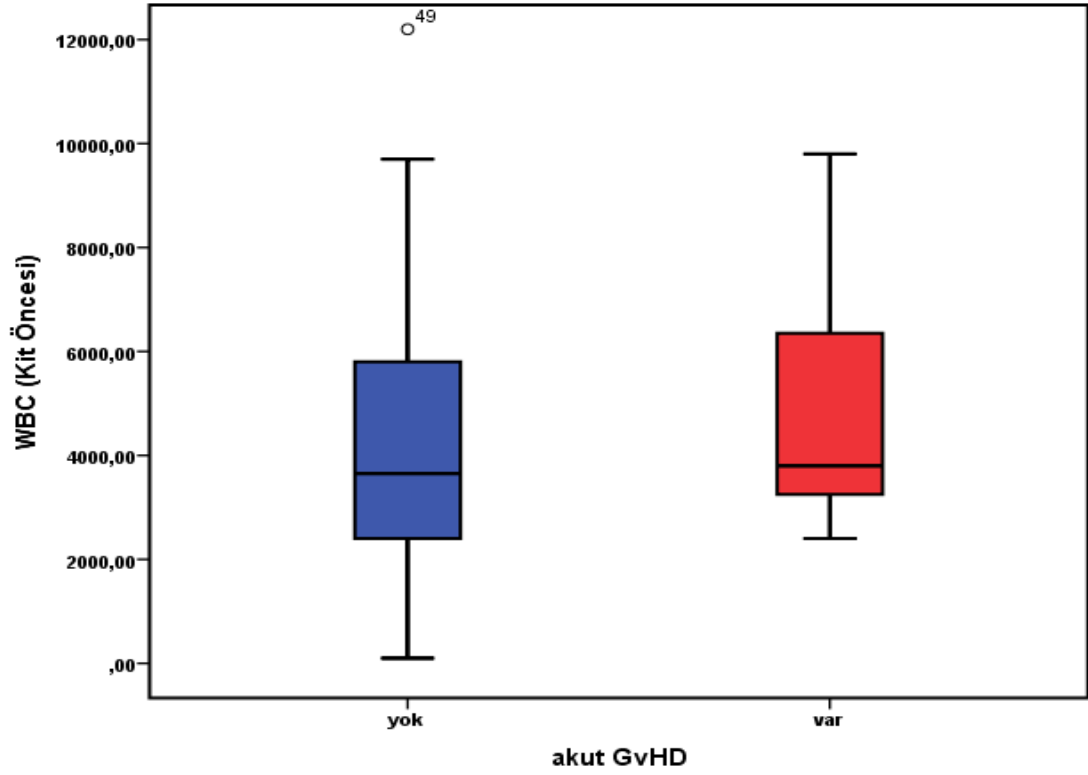
Gruplar arası p=Değişkenlerin izlem sürelerindeki değişiminin iki grup arasındaki istatistiksel farklılığını gösterir.

Grup içi p= Grupların kendi içerisinde izlem sürelerindeki değişimlerinin anlamlılığını gösterir.



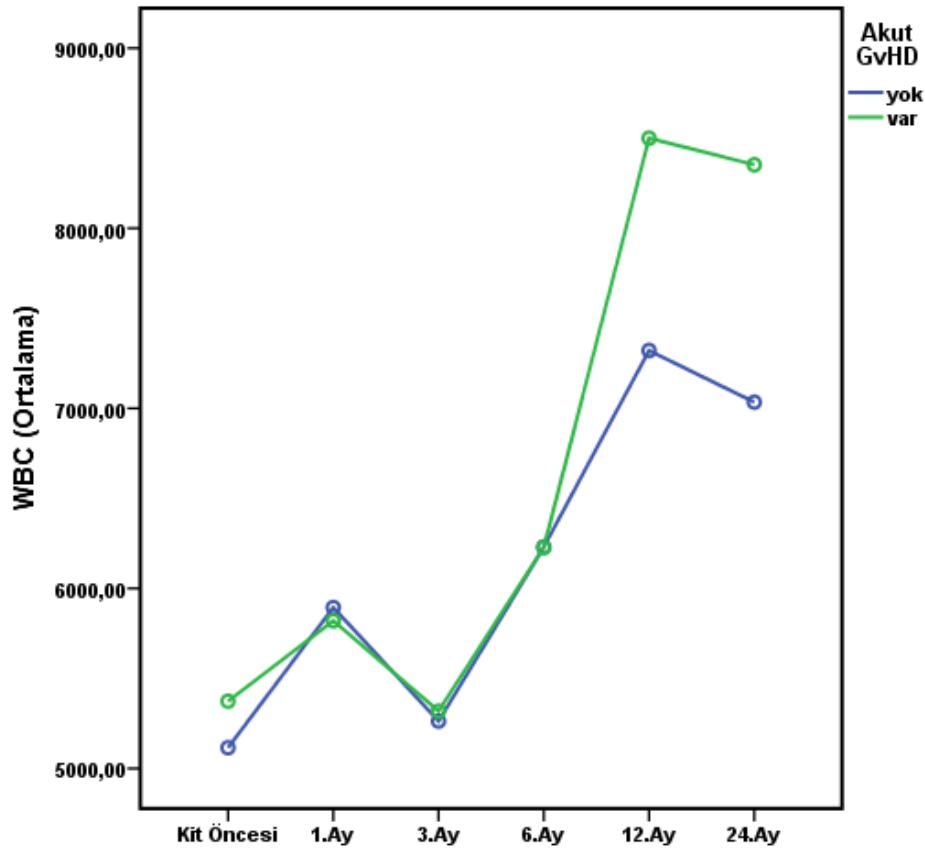
Şekil 4.21. Kimerizm düzeylerinin tüm izlemlerde Akut GVHH varlığına göre değişimi

Akut GVHH gelişen hastaların HKHT öncesi ortalama beyaz küre sayısı akut GVHH gelişmeyen hastaların beyaz küre sayısına benzer düzeyde idi ($5373,9 \pm 3298,2$ vs $5115,5 \pm 4870/\text{mm}^3$, $p=0.816$) (Şekil 422.).



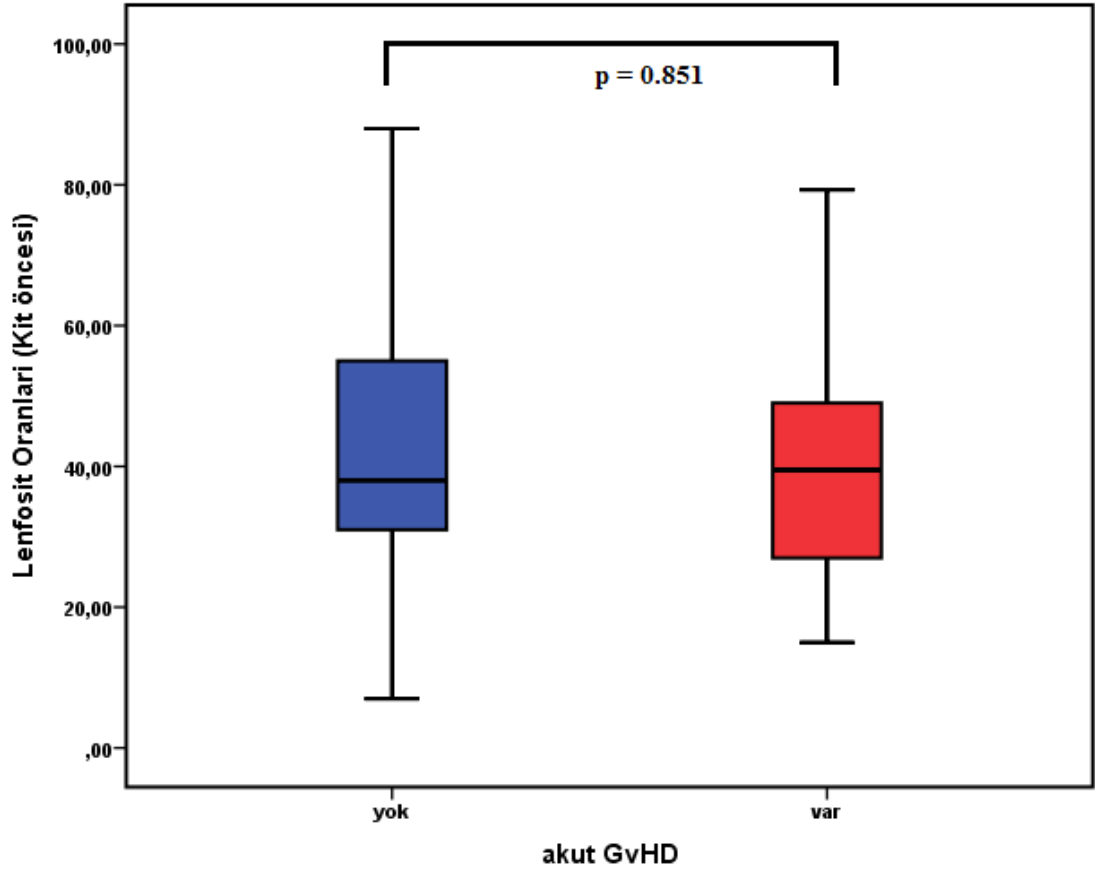
Şekil 4.22. HKHT öncesi ortalama beyaz küre sayısının akut GVHH gruplarına göre dağılımı

Akut GVHH olan ve olmayan grupta beyaz küre sayısı HKHT sonrası 1.ayda HKHT öncesi değerlere kıyasla artış gösterdi, 3.aydaki izlemde ise HKHT öncesi değerlere benzerlik göstermekle birlikte 1.aya kıyasla düşüş gösterdi. 6.aydaki izlemde ortalama beyaz küre sayısı 3.ay ve HKHT öncesi değerlere göre yüksekti, 1.aydaki beyaz küre sayısından yüksek olsa 1. ve 6. ay beyaz küre sayısı arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Her iki grupta da 12.ay ve 24.aydaki izlemlere ait ortalama beyaz küre sayısı birbirlerine benzerlik göstermekle beraber diğer tüm izlemlerden yüksek değere sahipti. Akut GVHH gelişen hastalarda 12.ve 24.aydaki beyaz küre sayısı düzeyleri akut GVHH gelişmeyen hastalara kıyasla daha yüksekti. Akut GVHH olan ve olmayan grupların beyaz küre sayısının benzer şekilde değiştiği görüldü, akut GVHH gelişmesinin beyaz küre sayısındaki değişimde etkili olmadığı belirlendi (Şekil 4.23.).



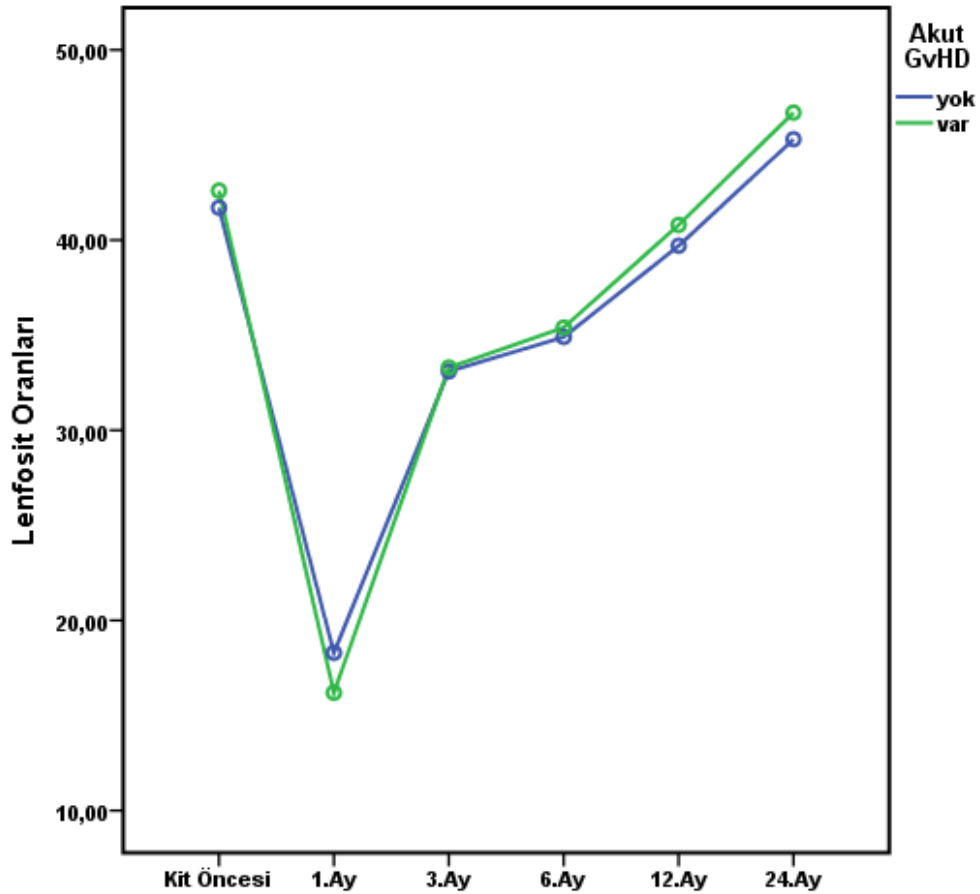
Şekil 4.23. Akut GVHH varlığına göre beyaz küre sayısının izlemlerdeki değişimi

Akut GVHH gelişen hastaların HKHT öncesi ortalama lenfosit oranları akut GVHH gelişmeyen hastaların lenfosit oranlarına benzer düzeyde idi (42.6 ± 19.4 vs 41.7 ± 17.1 , $p = 0.851$) (Şekil 4.24.).



Şekil 4.24. HKHT öncesi ortalama lenfosit oranlarının akut GVHH gruplarına göre dağılımı

Akut GVHH olan ve olmayan hastaların ortalama lenfosit oranları HKHT sonrası 1.ayda HKHT öncesi değerlere kıyasla azalma gösterdi, 3. ve 6.aydaki izlemde ortalama lenfosit oranları benzerlik göstermekle birlikte HKHT öncesi değerlerden düşük, 1.ay değerlerinden yüksek bulundu. 12. ve 24.aydaki lenfosit oranları birbirlerine yakın olmakla birlikte 24.aydaki izlemde lenfosit oranları daha yüksekti. 12. ve 24.aydaki lenfosit oranlarının HKHT sonrası 1.,3.,6. ay lenfosit oranlarından yüksek olduğu, HKHT öncesi lenfosit oranlarına ancak 12. ayda ulaşılabildiği, 24.ayda ise HKHT öncesi oranların aşıldığı belirlendi. Lenfosit oranlarındaki değişimlerde Akut GVHH olan ve olmayan grupların benzer seyir gösterdiği ve akut GVHH gelişmesinin lenfosit oranlarındaki değişimde etkili olmadığı belirlendi (Şekil 4.25.).



Şekil 4.25. Akut GVHH varlığına göre lenfosit oranlarının izlemlerdeki değişimi

Beyaz küre sayısı ve lenfosit oranlarının akut GVHH gruplarındaki değişimi Tablo 4.11.'de detaylı olarak gösterildi.

Tablo 4.11. Beyaz Küre Sayısının ve Lenfosit Oranlarının İzlem Sürelerindeki Değişimi ve Akut GVHH ile İlişkisi

Değişkenler	Akut GVHH	HKHT Öncesi	1.Ay	3.AY	6.Ay	12.Ay	24.Ay	Gruplar arası p	Grup içi p
Beyaz Küre Sayısı(/mm ³)	yok	5115,5±4870	5893,9±2979,3 [£]	5262,5±1942,6 [‡]	6229,8±2675,7 ^{£§}	7321,2±2642,5 ^{£‡§†}	7034,1±2175,8 ^{£‡§†}	0,785	0,042*
	var	5373,9±3298,2	5820±2981 [£]	5318,8±1926,7 [‡]	6227,3±1966,9 ^{£§}	8500±4675,4 ^{£‡§†}	8352,6±3538,7 ^{£‡§†}		
Lenfosit Oranları (%)	yok	41,7±17,1	18,3±16 [£]	33,1±12,2 ^{£‡}	34,9±11,6 ^{£‡}	39,7±14,2 ^{‡§†}	45,3±10,9 ^{‡§†}	0,802	0,008*
	var	42,6±19,4	16,2±21,4 [£]	33,3±10,8 ^{£‡}	35,4±14,2 ^{£‡}	40,8±12,5 ^{‡§†}	46,7±12,8 ^{‡§†}		

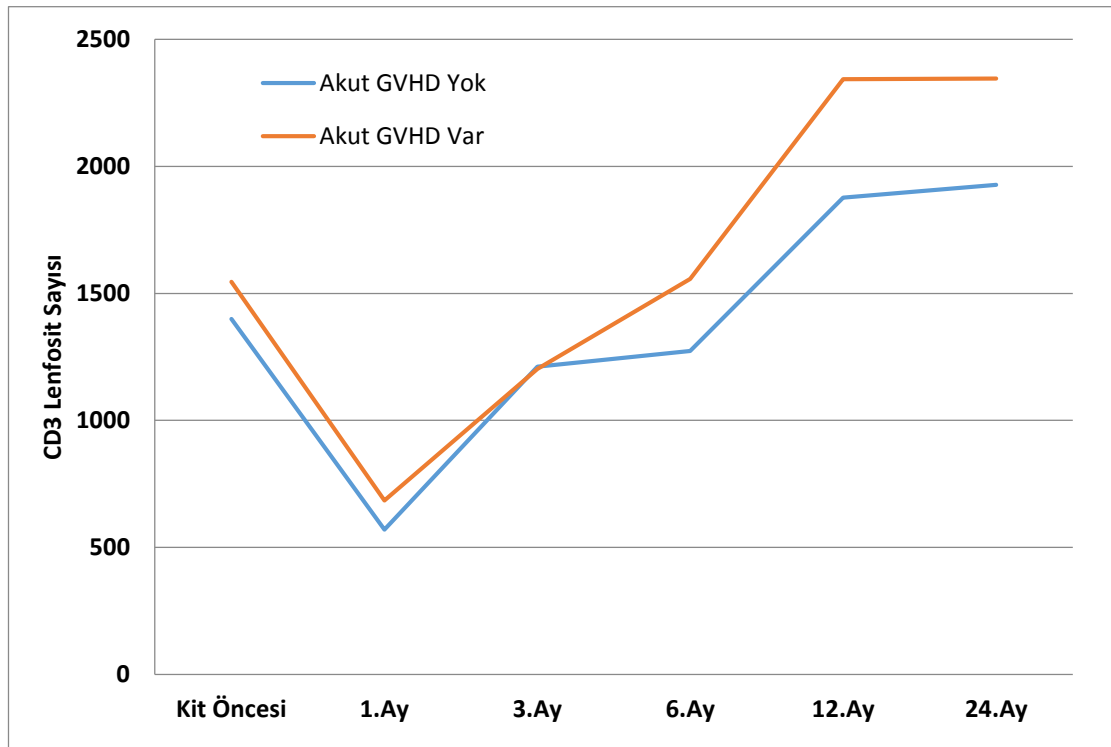
¥: Aynı zaman diliminde gruplar arasında fark vardır (p<0,05), £: HKHT öncesinden farklılık göstermektedir (p<0,05), ‡: 1.Ay'dan farklılık göstermektedir (p<0,05), §: 3.Ay'dan farklılık göstermektedir (p<0,05)

†:6.Ay'dan farklılık göstermektedir (p<0,05), #:12.Ay'dan farklılık göstermektedir (p<0,05), *: p<0,05 istatistiksel anlamlılık

Gruplar arası p=Değişkenlerin izlem sürelerindeki değişiminin iki grup arasındaki istatistiksel farklılığını gösterir.

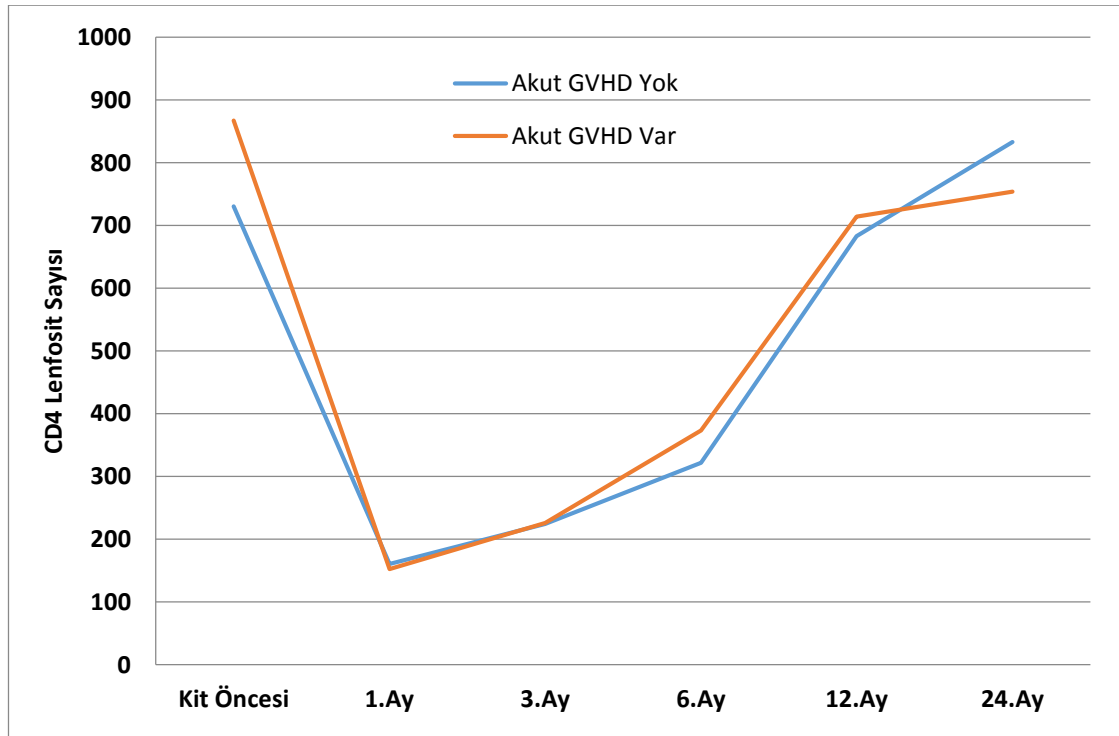
Grup içi p= Grupların kendi içerisinde izlem sürelerindeki değişimlerinin anlamlılığını gösterir..

CD3(+) lenfosit sayısı akut GVHH gelişen hastalarda 3.ay dğerleri dışında HKHT öncesi ve diğer tüm izlemlerde akut GVHH gelişmeyen hastalara göre daha yüksek saptandı. Ancak HKHT öncesi, 1. ve 3.ay takiplerinde iki grup arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı; ancak 6., 12. ve 24. aylarda CD3(+) lenfosit sayısının Akut GVHH gelişen hastalarda istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek olduğu görüldü. Nakil sonrası CD3(+) lenfosit sayısının zamana göre değişimi akut GVHH varlığına göre farklılık gösterdi ($p=0.032$). Akut GVHH gelişen hastalarda CD3(+) lenfosit sayısının HKHT öncesi değerlere 6.ayda ulaşabildiği ($p=0.022$), buna karşın akut GVHH gelişmeyen hastalarda CD3(+) lenfosit sayısının HKHT öncesi değerlere 3.ayda ulaşabildiği görüldü ($p=0.018$) (Şekil 4.26.). Akut GVHH gelişiminin CD3(+) lenfosit sayısının rekonstitüsyonunu olumsuz etkilediği görülmüştür.



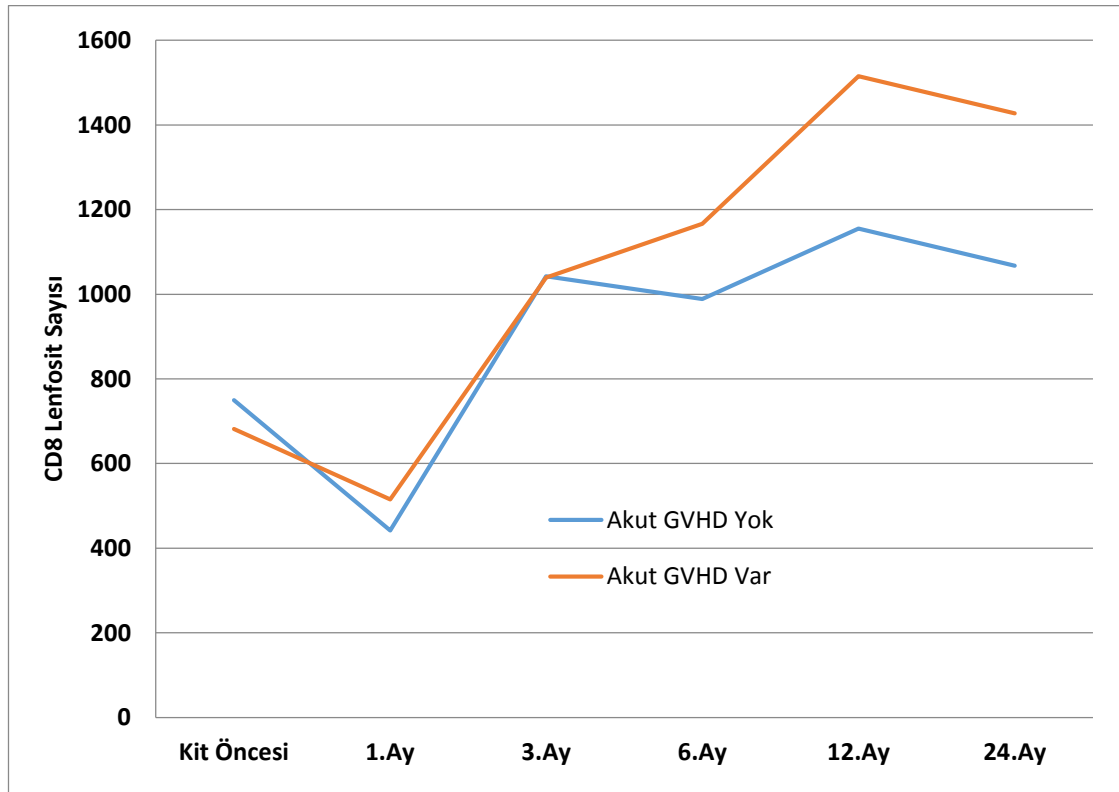
Şekil 4.26. CD3(+) Lenfosit Sayısının Akut GVHH Varlığına Göre Zaman İçerisindeki Değişimi

CD4(+) T lenfosit sayısı akut GVHH gelişen hastalarda, akut GVHH gelişmeyen hastalara kıyasla HKHT öncesi daha yüksekti ($p<0.05$), buna karşın CD4(+) T lenfosit sayısı 1., 3. ve 6.ay izlemlerinde benzer düzeyde idi. Nakil sonrası CD4(+) T lenfosit sayısının zamana göre değişimi akut GVHH varlığına göre farklılık gösterdi ($p=0.022$). CD4(+) T lenfosit sayısı akut GVHH gelişen hastalarda HKHT öncesi değerlere 24.ayda ulaşırken ($p=0.010$), akut GVHH gelişmeyen hastalarda 12.ayda ulaştığı görüldü ($p=0.015$) (Şekil 4.27.). Benzer şekilde akut GVHH gelişiminin CD4(+) T lenfosit rekonstitüsyonunu olumsuz etkilediği görülmüştür.



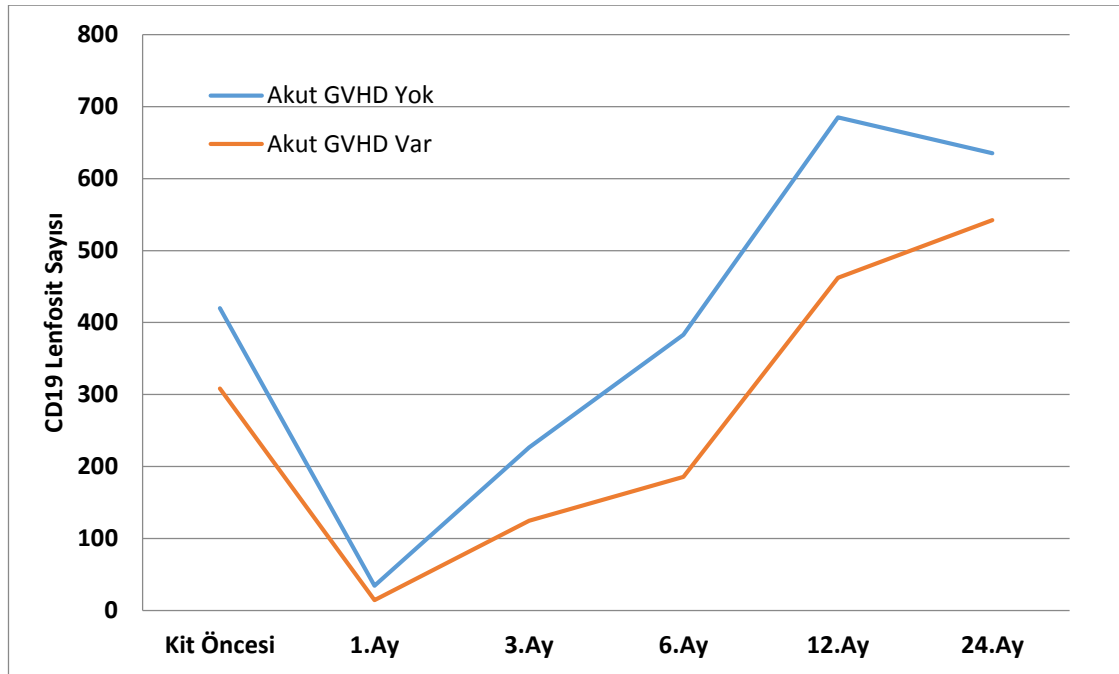
Şekil 4.27. CD4 (+) Lenfosit Sayısının Akut GVHH Varlığına Göre Zaman İçerisindeki Değişimi

CD8(+) T lenfosit sayısı akut GVHH gelişen hastalarda gelişmeyen hastalara kıyasla HKHT öncesi, 1. ve 3.ay izlemlerinde benzer düzeyde iken, 3.aydan sonraki izlemlerinde CD8(+) T lenfosit sayısının akut GVHH gelişen hastalarda daha yüksek değerlere ulaştığı görüldü ($p<0.05$). Nakil sonrası CD8(+) T lenfosit sayısının zaman göre değişimi akut GVHH varlığına göre farklılık gösterdi ($p=0.014$). Akut GVHH gelişen ve gelişmeyen hastalarda CD8(+) T lenfosit sayısında 3.ayda HKHT öncesi değerlerin üzerine çıktığı (sırasıyla $p=0.011$, $p=0.032$), akut GVHH gelişen grupta 6.,12.ve 24. ayda akut GVHH gelişmeyen gruba göre daha yüksek seyrettiği görüldü. Her iki grupta da CD8(+) T lenfosit sayısında 24.ayın sonunda, 12.aya kıyasla azalma görülse de 12. ve 24. ay değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (Şekil 4.28.).



Şekil 4.28. CD8(+) T Lenfosit Sayısının Akut GVHH Varlığına Göre Zaman İçerisindeki Değişimi

CD19(+) B lenfosit sayısının akut GVHH gelişen hastalarda gelişmeyen hastalara kıyasla HKHT öncesi ve sonrası tüm izlemlerde daha düşük seyrettiği görüldü ($p<0.05$). HKHT sonrası CD19(+) B lenfosit sayısının zamana göre değişimi akut GVHH varlığına göre farklılık gösterdi ($p=0.023$). Akut GVHH gelişmeyen hastalarda CD19(+) B lenfosit sayısının HKHT öncesi değerlere 6.ayda ulaştığı görüldü ($p=0.018$). Akut GVHH gelişen hastalarda ise CD19(+) B lenfosit sayısının 6.ayda halen HKHT öncesi değerlerden düşük olduğu, ancak 12.ayda HKHT öncesi değerleri geçtiği saptandı ($p=0.009$) (Şekil 4.29.).Akut GVHH gelişiminin CD19(+) B lenfosit rekonstitüsyonunu olumsuz etkilediği görülmüştür.



Şekil 4.29. CD19(+) B Lenfosit Sayısının Akut GVHH Varlığına Göre Zaman İçerisindeki Değişimi

HKHT öncesi CD 4/8 lenfosit oranı akut GVHH gelişen hastalarda daha yüksekti. CD 4/8 lenfosit oranının akut GVHH gelişmeyen ve gelişen hastalarda zaman içerisindeki değişimi anlamlı bulundu (sırasıyla; $p=0.033$, $p=0.038$). 24.aya kadar akut GVHH gelişen hastalarda benzer seyreden CD 4/8 lenfosit oranı 24.ayda akut GVHH gelişmeyen hastalarda HKHT öncesi değerlere yaklaşırken akut GVHH gelişen hastalarda düşük düzeyde kaldı ve bu değişim istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0.032$).

CD16/56(+)CD3(+) ve CD16/56(+)CD3(-) lenfosit sayıları akut GVHH gelişen ve gelişmeyen hastalarda benzer düzeyde seyretti. CD16/56(+)CD3(+) ve CD16/56(+)CD3(-) lenfosit sayılarının her iki grup içinde zaman içerisindeki değişimlerinin istatistiksel olarak farklı olmadığı görüldü ($p>0.05$).

CD3, CD4, CD8, CD19, CD 4/8, CD16/56(+)CD3(+)ve CD16/56(+)CD3(-) lenfosit alt gruplarına ait bilgiler Tablo 4.12.'de detaylı olarak gösterildi.

Tablo 4.12. Lenfosit Subsetlerinin İzlem Sürelerindeki Değişimi Ve Akut GVHH Varlığına Göre Farklılığı

Değişkenler	Akut GVHH	HKHT Öncesi	1.Ay	3.Ay	6.Ay	12.Ay	24.Ay	Gruplar arası p	Grup içi p
CD3	Yok	1398.8±1361.5	570.6±492.5 [£]	1211.5±832.3 [‡]	1272.8±1113 [‡]	1877.6±1205.5 ^{£‡§†}	1927.9±918.5 ^{£‡§†}	0.032*	0.018*
	Var	1545.6±1146.9	685.2±1282.4 [£]	1202.9±601.1 ^{£‡}	1556.5±1068.4 [§]	2343.2±1704.2 ^{£‡§†}	2346.3±1427 ^{£‡§†}		0.022*
CD4	Yok	¥730.8±742.5	160.9±175.9 [£]	224.6±187.5 [£]	322.0±184.3 ^{£§}	683.2±498.1 ^{§†}	833.1±455.2 ^{£‡§†}	0.022*	0.010*
	Var	¥867.2±797.9	152.7±261.3 [£]	225.9±150.3 [£]	373.2±305.9 ^{£§}	714.4±406.5 ^{£‡§†}	754.1±482.7 ^{§†}		0.015*
CD8	Yok	749.5±1310.7	441.7±356.4 [£]	1042.5±745.6 ^{£‡}	¥988.4±1019 ^{£‡}	¥1155.1±806.4 ^{£‡}	¥1067.5±479.7 ^{£‡}	0.014*	0.032*
	Var	681.8±439.4	515.5±956.9 [£]	1039.3±535 ^{£‡}	¥1166.2±786.5 ^{£‡}	¥1515.3±1398.5 ^{£‡§†}	¥1427.1±1095.1 ^{£‡§†}		0.011*
CD19	Yok	¥419.9±930.3	¥34.6±77.1 [£]	¥226.4±232.1 ^{£‡}	¥383.3±250.8 [‡]	¥685.1±752.9 ^{£‡§†}	¥635.3±363.1 ^{£‡§†}	0.023*	0.018*
	Var	¥308.2±328.8	¥14.4±17.6 [£]	¥124.5±152.2 ^{£‡}	¥185.4±157.6 ^{£‡§}	¥462.4±468.3 ^{£‡§†}	¥542.2±456.2 ^{£‡§†}		0.009*
CD4/8	Yok	¥1.0±1.1	0.4±0.4 [£]	0.3±0.1 [£]	0.3±0.3 [£]	0.5±0.4 [£]	¥0.8±0.4 ^{§†#}	0.032*	0.033*
	Var	¥1.3±0.6	0.3±0.6 [£]	0.2±0.4 [£]	0.3±0.3 [£]	0.5±0.5 [£]	¥0.5±0.4 ^{§†#}		0.038*
CD1656CD3P	Yok	58.2±60.2	59.7±56.9	69.5±69.9	69.4±80.5	68.2±46.9	66.7±54.5	0.875	0.374
	Var	44.4±26.6	45.5±98.8	56.7±40.3	57.2±71.2	56.3±58.6	54.8±52.2		0.405
CD1656CD3N	Yok	193.7±225.1	215.8±506.9	230.5±349	258.1±491.3	224.9±164.5	225.3±168.1	0.785	0.297
	Var	189.3±108.9	209.4±263.6	222.8±124.6	249.6±147.5	219.7±194.6	228.3±164.5		0.520

CD1656CD3P: CD16/56(+) CD3(+)

CD1656CD3N: CD16/56(+) CD3(-)

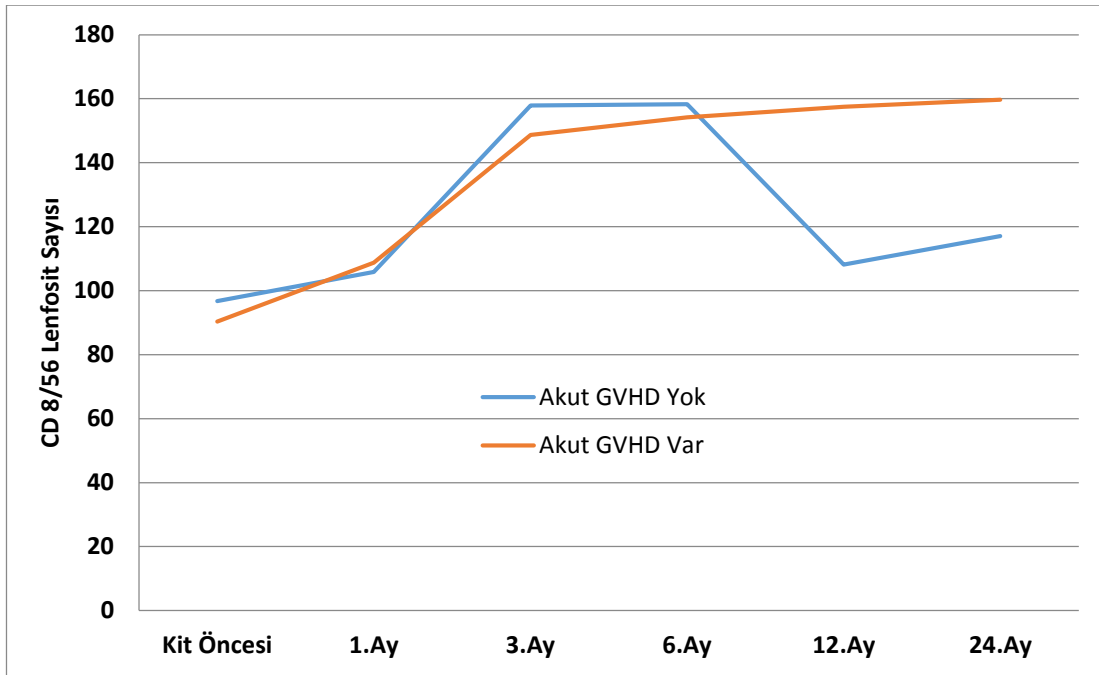
¥: Aynı zaman diliminde gruplar arasında fark vardır (p<0.05), £: HKHT öncesinden farklılık göstermektedir (p<0,05), ‡: 1.Ay'dan farklılık göstermektedir (p<0,05), §: 3.Ay'dan farklılık göstermektedir (p<0,05)

†:6.Ay'dan farklılık göstermektedir (p<0,05), #:12.Ay'dan farklılık göstermektedir (p<0,05), *: p<0,05 istatistiksel anlamlılık

Gruplar arası p=Değişkenlerin izlem sürelerindeki değişiminin iki grup arasındaki istatistiksel farklılığını gösterir.

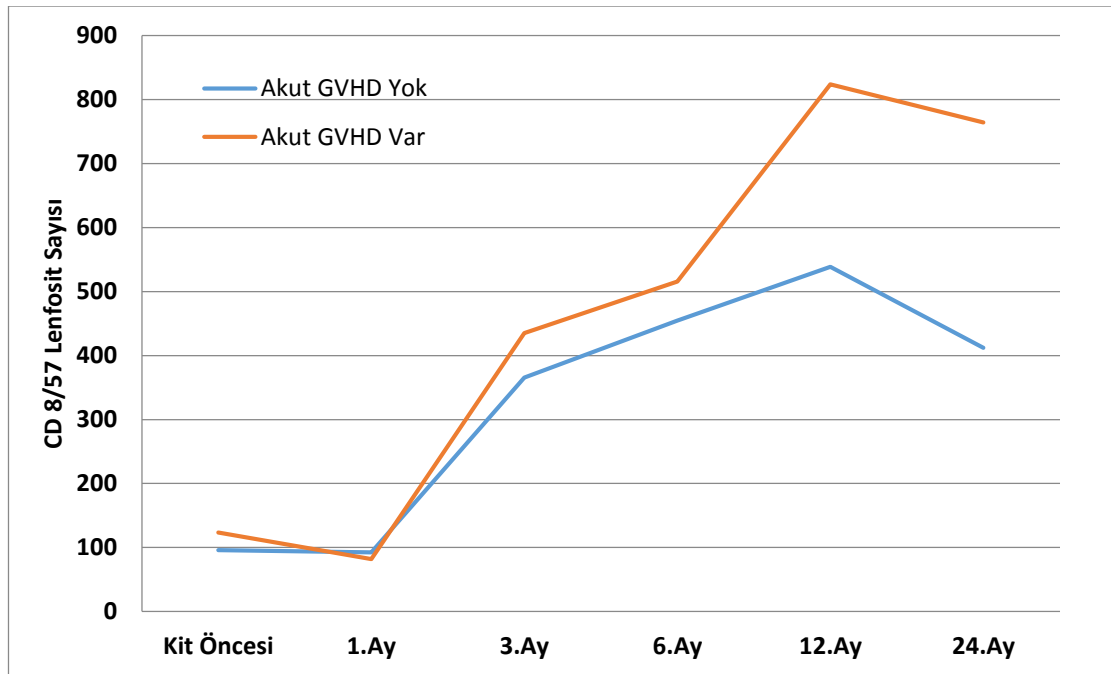
Grup içi p= Grupların kendi içerisinde izlem sürelerindeki değişimlerinin anlamlılığını gösterir.

CD 8/56(+) NK T lenfosit sayısının akut GVHH gelişen ve gelişmeyen hastalarda HKHT öncesi, 1.,3.,6. ayda benzer seyir gösterdiği görüldü ($p>0.05$). HKHT sonrası 12. ve 24.ayda ise akut GVHH gelişen hastalarda CD 8/56 (+) NK lenfosit sayısı daha yüksek idi ($p<0.05$). HKHT sonrası CD 8/56 (+) NK lenfosit sayısının zamana göre değişimi akut GVHH varlığına göre farklılık gösterdi ($p=0.008$). Akut GVHH gelişmeyen hastalarda HKHT öncesi değerlere 1.ayda ulaşılırken, CD 8/56 (+) NK T lenfosit sayısının 3-6. aylarda yükselme gösterdiği, 12.ayda tekrar HKHT öncesi düzeylere döndüğü görüldü ($p=0.014$). Akut GVHH gelişen hastalarda ise HKHT öncesi değerlere 1.ayda ulaşılırken, CD 8/56 (+) NK T lenfosit sayısının HKHT sonrası 3.,6.,12.,24. aylarda benzerlik gösterdiği; 1.ay ve HKHT öncesi düzeylerden daha yüksek olduğu görülmüştür ($p=0.001$) (Şekil 4.30.). Bu durumda CD 8/56 (+) NK T lenfositlerin akut GVHH gelişen grupta 6. aydan sonra halen yüksek seyretmesi akut GVHH tablosunun halen kontrol altına alınmadığının bir göstergesi olabilir.



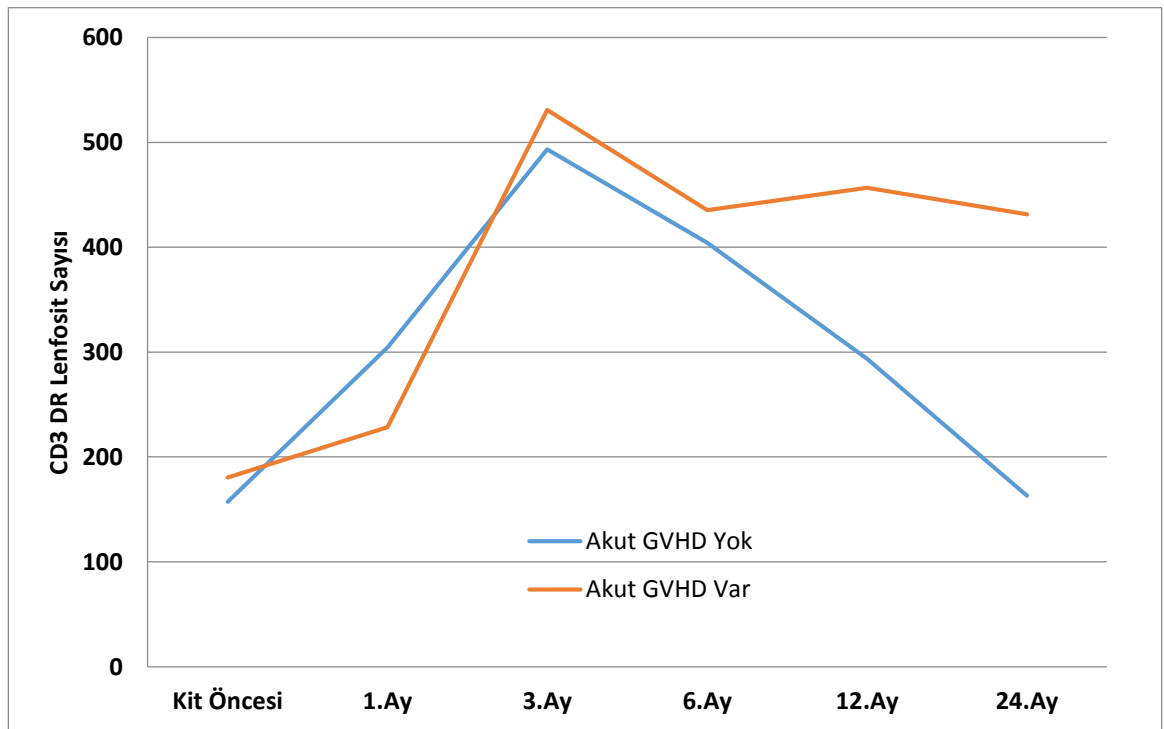
Şekil 4.30. CD 8/56(+) NK Lenfosit Sayısının Akut GVHH Varlığına Göre Zaman İçerisindeki Değişimi

CD 8/57(+) aktive T lenfosit sayısı akut GVHH gelişen hastalarda HKHT öncesi izlemde daha yüksekti ($p<0.05$). HKHT sonrası CD 8/57 (+) aktive T lenfosit sayısı Akut GVHH gelişen hastalarda daha yüksek gözlemlense de 3. ve 6. ayda gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı. CD 8/57 (+) aktive T lenfosit sayısı 12 ve 24. aylarda akut GVHH gelişen hastalarda daha yüksek bulundu ($p\leq 0.05$). HKHT sonrası CD 8/57(+) aktive T lenfosit sayısının zaman içerisindeki değişimi akut GVHH varlığına göre farklılık gösterdi ($p=0.018$). Akut GVHH gelişmeyen hastalarda CD 8/57(+) aktive T lenfosit sayısının HKHT öncesi değerlere 1.ayda ulaştığı, 3-6. aylarda yükselme gösterdiği; 12. aydan sonra düşme gösterdiği izlendi ($p=0.006$), Akut GVHH gelişen hastalarda ise CD 8/57(+) aktive T lenfosit sayısının HKHT sonrası 1.ayda HKHT öncesi değerlere ulaşamadığı, fakat 3.ayda HKHT öncesi değerlere kıyasla çok daha yüksek değere ulaştığı ve sonraki izlemlerinde de artış gösterdiği saptandı ($p=0.010$) (Şekil 4.31). CD 8/57 (+) aktive T lenfositlerin akut GVHH gelişen grupta 3. aydan sonra daha yüksek seyretmesi akut GVHH tablosunun halen kontrol altına alınamadığının bir göstergesi olabilir.



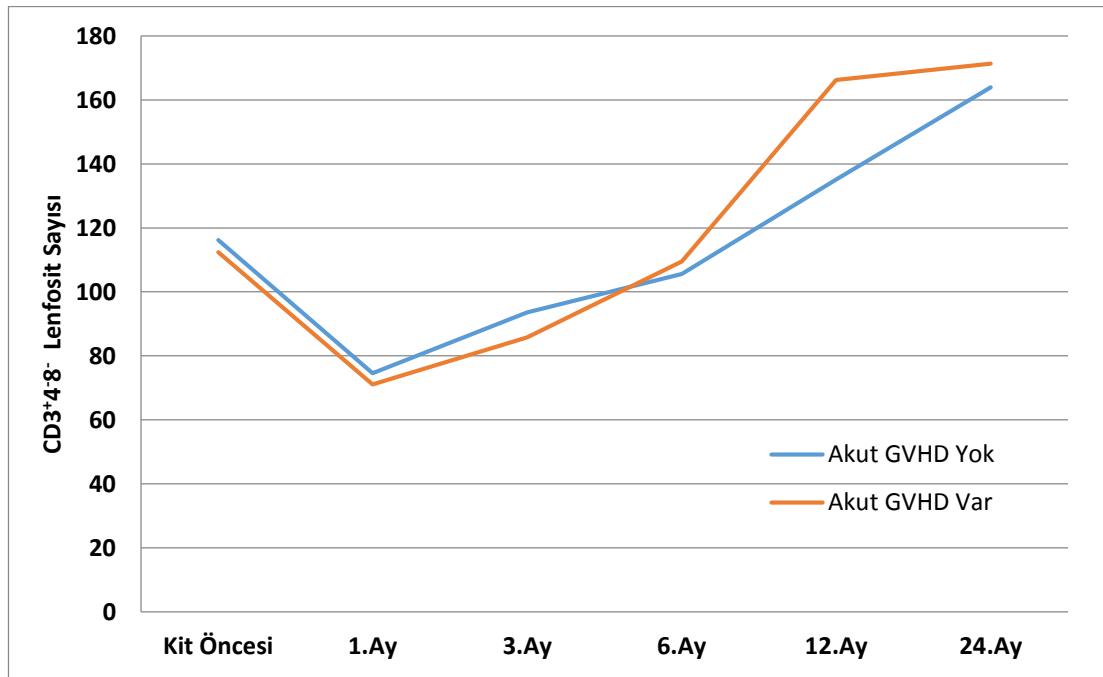
Şekil 4.31. CD 8/57(+) aktive T Lenfosit Sayısının Akut GVHH Varlığına Göre Zaman İçerisindeki Değişimi

CD3/DR(+) aktive T lenfosit sayısının akut GVHH gelişen hastalarda HKHT öncesi izlemde daha yüksek olduğu görüldü, ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. HKHT sonrası CD3/DR (+) aktive T lenfosit sayısı akut GVHH gelişen hastalarda daha yüksek gözlemlense de ilk 6.ayda gruplar arasında anlamlı farklılık yoktu; fakat 12.ve 24. aylarda akut GVHH gelişen hastalarda CD3/DR (+)aktif T lenfosit sayısı daha yüksek izlendi ($p<0.05$). HKHT sonrası CD 3/DR(+) aktive T lenfosit sayısının zaman içerisindeki değişimi akut GVHH varlığına göre farklılık gösterdi ($p=0.004$). CD 3/DR(+) aktive T lenfosit sayısının akut GVHH gelişmeyen hastalarda 1.ayda HKHT öncesi değerlere kıyasla daha yüksek olduğu saptanırken, 3. aydan sonra düşme eğiliminde olduğu izlendi ($p=0.023$). Akut GVHH gelişen hastalarda ise CD 3/DR(+) aktive T lenfosit sayısının HKHT öncesi değerlere HKHT sonrası 1.ayda ulaştığı, 1. aydan sonra yükselme eğiliminde olduğu, 3.,6.,12. ve 24. aylarda yüksek seyrettiği, ancak 6.,12.,24. ay izlemleri arasında fark olmadığı görüldü (3. ay için $p=0.038$) (Şekil 4.32).



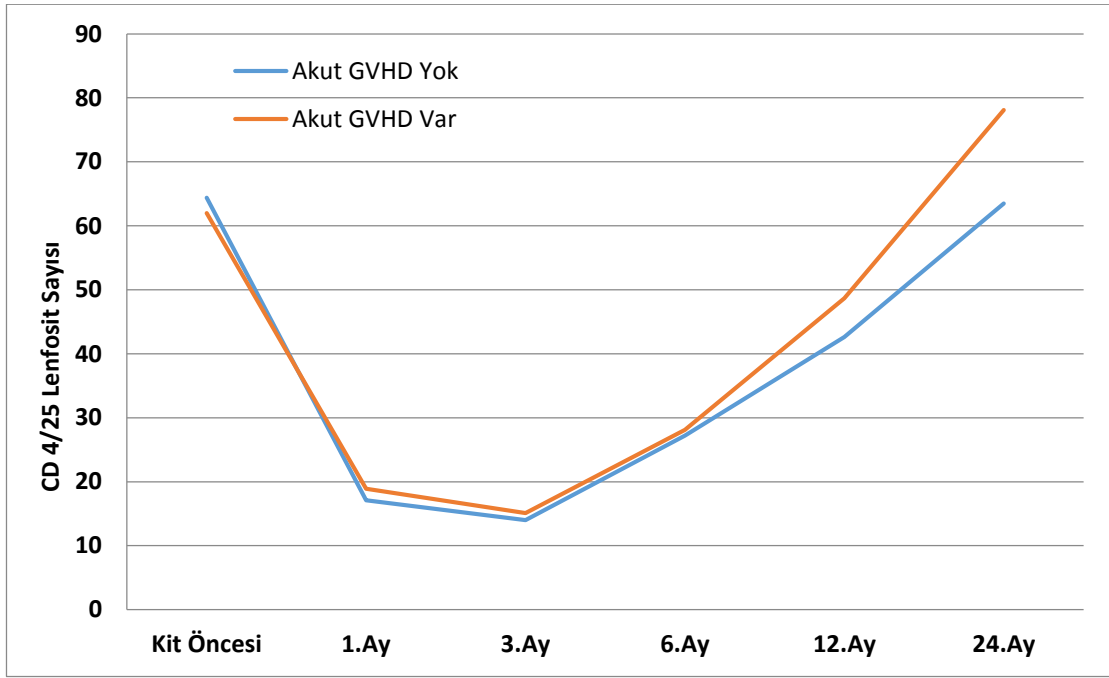
Şekil 4.32. CD3/DR(+) Lenfosit Sayısının Akut GVHH Varlığına Göre Zaman İçerisindeki Değişimi

CD3(+) CD4(-) CD8(-) double negatif T lenfosit sayısının Akut GVHH gelişen ve gelişmeyen hastalarda HKHT öncesi ve sonrası 12.aya kadar benzer düzeyde seyrettiği görüldü. HKHT sonrası 12.ayda akut GVHH gelişen hastalarda CD3(+) CD4(-) CD8(-) double negatif T lenfosit sayısının daha yüksek değerlere ulaştığı; 24.ayda akut GVHH gelişen ve gelişmeyen gruplarda benzer düzeylere ulaştığı ve aralarında anlamlı farklılık olmadığı görüldü; fakat 12. Ve 24. aylarda CD3(+) CD4(-) CD8(-) lenfosit sayısının akut GVHH gelişen hastalarda daha yüksek olduğu saptandı ($p<0.05$). HKHT sonrası CD3(+) CD4(-) CD8(-) lenfosit sayısının zaman içerisindeki değişimi akut GVHH varlığına göre farklılık gösterdi ($p=0.007$). Akut GVHH gelişmeyen hastalarda HKHT öncesi değerlere 6.ayda yaklaşıldığı ve 6.aydan sonraki izlemlerde yükselme eğiliminde olduğu saptandı. Akut GVHH gelişen hastalarda HKHT öncesi değerlere 6.ayda ulaşılırken 6.aydan sonraki izlemlerde CD3(+) CD4(-) CD8(-) lenfosit sayısında artış saptandı ($p=0.008$); ancak 12.ay ile 24.ay arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p\geq 0.05$)(Şekil 4.33.).



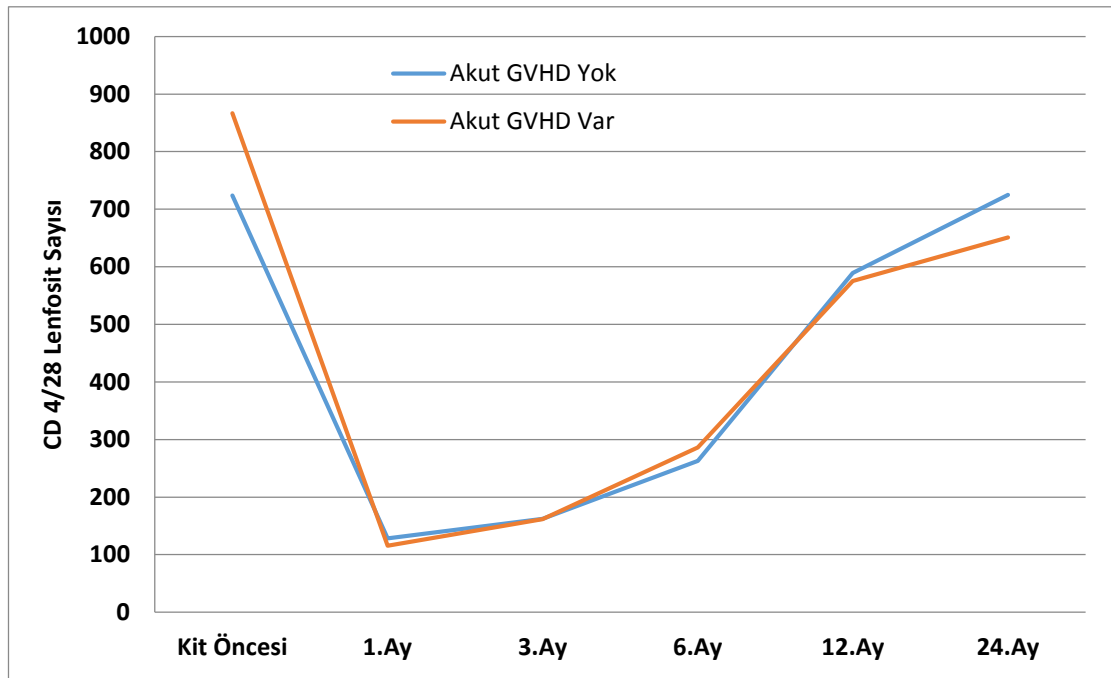
Şekil 4.33. CD3(+) CD4(-) CD8(-) Lenfosit Sayısının Akut GVHH Varlığına Göre Zaman İçerisindeki Değişimi

CD 4/25(+) lenfosit sayısı akut GVHH gelişen hastalarda gelişmeyen hastalara kıyasla 24.ay hariç HKHT öncesi ve sonrası tüm izlemlerde akut GVHH gelişmeyen hastalar ile benzer değerlerde idi ($p>0.05$). Akut GVHH gelişen hastalarda HKHT sonrası 24. ayda CD 4/25 (+) lenfosit sayısı daha yüksekti ($p<0.05$). HKHT sonrası CD4/25 (+) lenfosit sayısının zamana göre değişimi akut GVHH varlığına göre farklılık gösterdi ($p=0.012$). Akut GVHH gelişmeyen hastalarda HKHT öncesi değerlere 24.ayda ulaşılırken ($p=0.008$), akut GVHH gelişen hastalarda 24.ayda HKHT öncesi değerlerin üstüne çıkıldığı saptandı ($p=0.001$) (Şekil 4.34). CD 4/25(+) lenfosit sayısının akut GVHH gelişen hastalarda özellikle 12. ve 24. aylarda daha yüksek seyrettiği görüldü.



Şekil 4.34. CD 4/25 (+) Lenfosit Sayısının Akut GVHH Varlığına Göre Zaman İçerisindeki Değişimi

CD 4/28 (+) lenfosit sayısı akut GVHH gelişen hastalarda HKHT öncesi izlemde akut GVHH gelişmeyen hastalara göre daha yüksekti. Akut GVHH gelişen ve gelişmeyen hastalar arasında HKHT sonrası tüm izlemlerde CD 4/28 (+) lenfosit sayısı açısından anlamlı farklılık izlenmedi ($p>0.05$). HKHT sonrası CD4/28 (+) lenfosit sayısının zamana göre değişimi akut GVHH varlığına göre farklılık gösterdi ($p=0.027$). Akut GVHH gelişmeyen hastalarda HKHT öncesi değerlere 24.ayda ulaşılırken ($p=0.011$), Akut GVHH gelişen hastalarda 24.ayda HKHT öncesi değerlere halen ulaşamadığı izlendi ($p=0.017$) (Şekil 4.35).



Şekil 4.35. CD 4/28(+) Lenfosit Sayısının Akut GVHH Varlığına Göre Zaman İçerisindeki Değişimi

CD 4/25, CD4/28, CD 8/56, CD 8/57, CD3/DR ve CD3⁺4⁻8⁻ lenfosit sayısının akut GVHH gruplarına göre zaman içerisindeki değişimi Tablo 4.13.'de gösterildi.

Tablo 4.13. Lenfosit Subsetlerinin İzlem Sürelerindeki Değişimi Ve Akut GVHH Varlığına Göre Farklılığı

Değişkenler	Akut GVHH	HKHT Öncesi	1.Ay	3.AY	6.Ay	12.Ay	24.Ay	Gruplar arası p	Grup içi p
CD4/25	yok	64,4±84,1	17,1±18,6 [‡]	14,0±18,8 [‡]	27,2±24,5 ^{‡§}	42,6±22,1 ^{‡§†}	¥63,5±31,2 ^{‡§†#}	0,012*	0,008*
	var	62,0±54,2	18,9±31,1 [‡]	15,1±8,9 [‡]	28,1±59,9 ^{‡§}	48,7±30,3 ^{‡§†}	¥78,1±104,4 ^{‡§†#}		0,001*
CD4/28	yok	¥723,8±742,3	128,5±162,3 [‡]	162,2±132,7 [‡]	262,9±162,1 ^{‡§}	589,1±400,3 ^{‡§†}	724,9±489,3 ^{‡§†#}	0,027*	0,011*
	var	¥866,5±828,5	115,7±176,6 [‡]	161,5±114 [‡]	286,3±199,5 ^{‡§}	575,2±337,6 ^{‡§†}	651,0±424,3 ^{‡§†#}		0,017*
CD8/56	yok	96,7±132,2	105,9±121,4	157,9±80,6 ^{‡†}	158,3±126,5 ^{‡†}	¥108,2±59,9 ^{‡†}	¥117,1±63,8 ^{‡†}	0,008*	0,014*
	var	90,3±37,9	108,8±198,6	148,7±75,2 ^{‡†}	154,2±67,6 ^{‡†}	¥157,5±42,9 ^{‡†}	¥159,7±130,3 ^{‡†}		0,001*
CD8/57	yok	¥95,8±132,4	92,2±135,7	365,8±305 ^{‡†}	454,4±538,7 ^{‡§}	¥538,6±567,8 ^{‡§†}	¥412,2±205,4 ^{‡§†#}	0,018*	0,006*
	var	¥123,3±113,8	82,1±128,7 [‡]	434,9±332,1 ^{‡†}	515,9±498,2 ^{‡§}	¥824,1±1236,9 ^{‡§†}	¥764,1±816,0 ^{‡§†}		0,010*
CD3/DR	yok	157,1±244,6	304,3±302,3 [‡]	493,9±439,9 ^{‡†}	404,1±563,4 ^{‡§}	¥293,8±390,9 ^{‡§†}	¥162,9±226,8 ^{‡§†#}	0,004*	0,023*
	var	180,4±162,2	228,3±455,9	530,7±440,8 ^{‡†}	435,4±562,1 ^{‡§}	¥456,8±871,2 ^{‡§}	¥431,4±440,6 ^{‡§}		0,038*
CD3P4N 8N	yok	116,2±171,8	74,6±110,4 [‡]	93,6±67,1 ^{‡†}	105,6±77,7 [†]	¥135,1±99,9 ^{‡§†}	163,9±108,2 ^{‡§†#}	0,007*	0,001*
	var	112,4±58,3	71,1±131,4 [‡]	85,8±66,2 ^{‡†}	109,5±82,5 ^{‡§}	¥166,2±112,6 ^{‡§†}	171,3±139,6 ^{‡§†}		0,008*

CD3P4N 8N: CD3(+)/CD4(-)/CD8(-)

¥: Aynı zaman diliminde gruplar arasında fark vardır (p<0.05), ‡: HKHT öncesinden farklılık göstermektedir (p<0,05), †: 1.Ay'dan farklılık göstermektedir (p<0,05), §: 3.Ay'dan farklılık göstermektedir (p<0,05)

†:6.Ay'dan farklılık göstermektedir (p<0,05), #:12.Ay'dan farklılık göstermektedir (p<0,05), *: p<0,05 istatistiksel anlamlılık

Gruplar arası p=Değişkenlerin izlem sürelerindeki değişiminin iki grup arasındaki istatistiksel farklılığını gösterir.

Grup içi p= Grupların kendi içerisinde izlem sürelerindeki değişimlerinin anlamlılığını gösterir.

4.3. Kronik GVHH' li Hastaların Karşılaştırılması

Kronik GVHH gelişimi açısından incelenen popülasyonun temel demografik ve klinik özellikleri Tablo 4.14., 4.15., 4.16.'da gösterilmiştir. Kronik GVHH gelişen hastaların median yaşı 11 yıl (1-16) iken, kronik GVHH gelişmeyen hastaların median yaşı 7 yıl (0,5-19) idi ($p=0,699$). Her iki grupta da kız ve erkek bireylerin oranı benzerdi. Kronik GVHH gelişen grupta erkek hasta oranı %61.5 ve gelişmeyen grupta %63.2 olarak bulundu ($p = 0.908$). Malign hastalık sıklığı da yine her iki grupta anlamlı farklılık göstermedi. Kronik GVHH gelişen grupta malign hastalık bulunma oranı %53.8 saptanırken, kronik GVHH gelişmeyen grupta bu oran %73.5 bulundu ($p=0.097$). Hastaların kan grupları incelendiğinde kronik GVHH gelişen hastalarda en sık gözlenen kan grubu A kan grubuydu (%53.8). Bunu sırasıyla 0 (%23.1) ve AB (%15.4) kan grupları izledi. Kronik GVHH gelişmeyen hastalarda ise en sık görülen kan grubu 0 kan grubuyken (%42.6), A ve B kan grupları sırasıyla %41.2 ve %16.2 olarak izlendi. Kronik GVHH gelişmeyen hastaların hiçbirisinde AB kan grubu saptanmazken; kronik GVHH gelişen hastalarda AB, %15.4 ile üçüncü sıklıkta görülen kan grubu oldu. Kronik GVHH gelişen 13 hastanın 10'unda (%76.9) kök hücre kaynağı olarak periferik kök hücre kullanıldığı; kronik GVHH gelişmeyen her 5 hastanın 4'ünde (%79.4) kök hücre kaynağı olarak kemik iliği kullanıldığı saptandı. İki grup arasında kök hücre kaynağı açısından görülen bu fark istatistiksel olarak da son derece anlamlı bulundu ($p < 0.001$).

Donör özelliklerine bakıldığında her iki grupta sadece donör yaşı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark izlendi. Kronik GVHH gelişen grupta donör yaşı kronik GVHH gelişmeyen gruba göre daha yüksekti [median 20 yıl (12–56) vs. 11.5 yıl (1–56), $p = 0.014$]. Donör cinsiyeti açısından gruplar arasında fark saptanmadı. Erkek donör oranının kronik GVHH gelişen grupta %38.5 ve kronik GVHH gelişmeyen grupta %45.6 olduğu belirlendi.

Donörlerin hastalara yakınlığı açısından gruplar arası farklılık saptanmadı ($p = 0.397$). Her iki grupta da donörlerin en sık kardeşler olduğu görüldü. Sonrasında sırasıyla anne/baba/kardeş dışı akrabaların, annelerin ve babaların donör olduğu görüldü. Kronik GVHH gelişimi için önemli bir risk faktörü olan donör HLA uyumluluğu açısından iki grup arasında fark görülmedi. Her ne kadar 10/10 HLA

uyumluluğu, kronik GVHH gelişmeyen hastalarda gelişen hastalara göre daha sık görülse de aradaki fark anlamlı bulunmadı ($p = 0.199$). HLA 8/10 uyumluluğu kronik GVHH gelişmeyen hastalarda hiç görülmezken; kronik GVHH gelişen hastaların %7,7'sinde saptandı. Donörlerin kan grubunun kronik GVHH gelişimi açısından da farklılık göstermediği görüldü. Tüm popülasyon için donörlerde en sık görülen kan grubunun A kan grubu olduğu saptandı. Kronik GVHH gelişen ve gelişmeyen gruplar arasında ürün manipülasyonu, hasta-donör kan grubu uygunsuzluğu ve eritrosit deplesyonu yapılması açısından anlamlı fark izlenmedi. Kronik GVHH gelişen hastalarda CD34(+) hücre sayısının [$7.2 \times 10^6/\text{kg}$ (3.1 – 20.7) vs. $3.2 \times 10^6/\text{kg}$ (0.4 – 34.7), $p < 0.001$], mononükleer hücre sayısının [$6 \times 10^8/\text{kg}$ (1 – 12.7) vs. $1.4 \times 10^8/\text{kg}$ (0.2 – 11.6), $p = 0.005$] ve çekirdekli hücre sayısının [$10.7 \times 10^8/\text{kg}$ (4.2 – 151.0) vs. $5.1 \times 10^8/\text{kg}$ (1.5 – 18.5), $p = 0.002$] kronik GVHH gelişmeyen hastalara göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptandı.

Hazırlık rejimi, GVHH profilaksisi, hemorajik sistit, VOH, grade 3-4 mukozit gelişimi, TPN kullanımı ve süresi, siklosporin kullanımı ve süresi ve total komplikasyon sayısı açısından kronik GVHH gelişen ve gelişmeyen gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı. Platelet engraftman süresinin iki grup arasında benzer olduğu bulunurken, nötrofil engraftman süresinin kronik GVHH gelişen hastalarda anlamlı olarak daha erken olduğu saptandı [13 (9–17) vs 15 (0–23), $p = 0.031$]. Kronik GVHH gelişen grupta akut GVHH gelişme sıklığının kronik GVHH gelişmeyen gruba göre anlamlı olarak daha fazla olduğu bulundu. Kronik GVHH gelişenlerin %61,5'inde önceden akut GVHH gelişmiş olduğu, bu oranın kronik GVHH gelişmeyen hastalarda sadece %22,5 olduğu görüldü ($p = 0.007$). Ateşli gün sayısının kronik GVHH gelişen hastalarda daha fazla olduğu izlendi [4 gün (1-18) vs. 2 gün (1–13), $p = 0.014$].

Kronik GVHH gelişen ve gelişmeyen gruplarda total eritrosit transfüzyon sayısı, CMV reaktivasyon varlığı ve febril nötropeni gelişimi açısından fark saptanmadı. Her iki grupta da toplam takip süresi birbirine yakın bulundu [Kronik GVHH gelişenlerde $32,5$ ay (25–67) vs. gelişmeyenlerde 37 ay (12–99), $p = 0.653$]. Diğer değişkenlerin kronik GVHH ile ilişkili saptanmadı (Tablo 4.14, 4.15., 4.16.).

Tablo 4.14. Demografik Bulguların Kronik GVHH Varlığına Göre Dağılımı

Değişkenler	Kronik GVHH		p
	Var (n=13)	Yok (n=68)	
Yaş, median (min-max)	11 (1-16)	7 (0,5-19)	0,699
Cinsiyet			
Kız	5 (38,5)	25 (36,8)	0,908
Erkek	8 (61,5)	43 (63,2)	
Tanı			
Malign	7 (53,8)	17 (25)	0,097
Non-Malign	6 (46,2)	51 (75)	
Hasta Kan Grubu			
A	7 (53,8)	28 (41,2)	0,028*
B	1 (7,7)	11 (16,2)	
AB	2 (15,4)	-	
0	3 (23,1)	29 (42,6)	
Kök Hücre Kaynağı			
Kemik iliği	3 (23,1)	54 (79,4)	0,001*
Periferik kök hücre	10 (76,9)	12 (17,6)	
Kemik iliği+Kordon kanı	-	2 (2,9)	

* p<0,05 istatistiksel anlamlılık

Tablo 4.15. Donör Özellikleri, Ürün manipülasyonu, Kan Grubu Uyumsuzluğu, Eritrosit Deplesyonu ve Diğer Özelliklerin Kronik GVHH Gelişen ve Gelişmeyen Gruplara Göre Dağılımı

Değişkenler	Kronik GVHH		p
	Var (n=13)	Yok (n=68)	
Donör Özellikleri			
Donör yaşı	20 (12-56)	11,5 (1-56)	0,014*
Donör cinsiyet			
Kız	8 (61,5)	37 (54,4)	0,765
Erkek	5 (38,5)	31 (45,6)	
Donör Yakınlığı			
Kardeş	7 (53,8)	49 (72,1)	0,397
Anne	2 (15,4)	7 (10,3)	
Baba	1 (7,7)	5 (7,4)	
Diğer Akraba	3 (23,1)	7 (10,3)	
Donör HLA uyumu			
HLA 10/10 uyumlu	11 (84,6)	63 (92,6)	0,199
HLA 9/10 uyumlu	1 (7,7)	5 (7,4)	
HLA 8/10 uyumlu	1 (7,7)	-	
Donör Kan Grubu			
A	6 (46,2)	31 (45,6)	0,141
B	1 (7,7)	11 (16,2)	
AB	3 (23,1)	3 (4,4)	
0	3 (23,1)	23 (33,8)	
Ürün Manipülasyonu			
Yapılmadı	13 (100)	65 (95,6)	0,999
Yapıldı	-	3 (4,4)	
Hasta-Donör Kan Grupları			
Hasta-Donör kan grupları aynı	7 (53,8)	44 (64,7)	0,639
Minör uyumsuzluk	3 (23,1)	8 (11,8)	
Majör uyumsuzluk	3 (23,1)	14 (20,6)	
Minör-Majör uyumsuzluk	-	2 (2,9)	
Eritrosit Deplesyonu			
Yok	11 (84,6)	52 (76,5)	0,722
Var	2 (15,4)	16 (23,5)	
CD34 (+) kök hücre sayısı (x10⁶/kg)	7,2 (3,1-20,7)	3,2 (0,4-34,7)	0,001*
Mononükleer hücre sayısı (x10⁸/kg)	6 (1-12,7)	1,4 (0,2-11,6)	0,005*
Çekirdekli hücre sayısı (x10⁸/kg)	10,7 (4,2-151,0)	5,1 (1,5-18,5)	0,002*

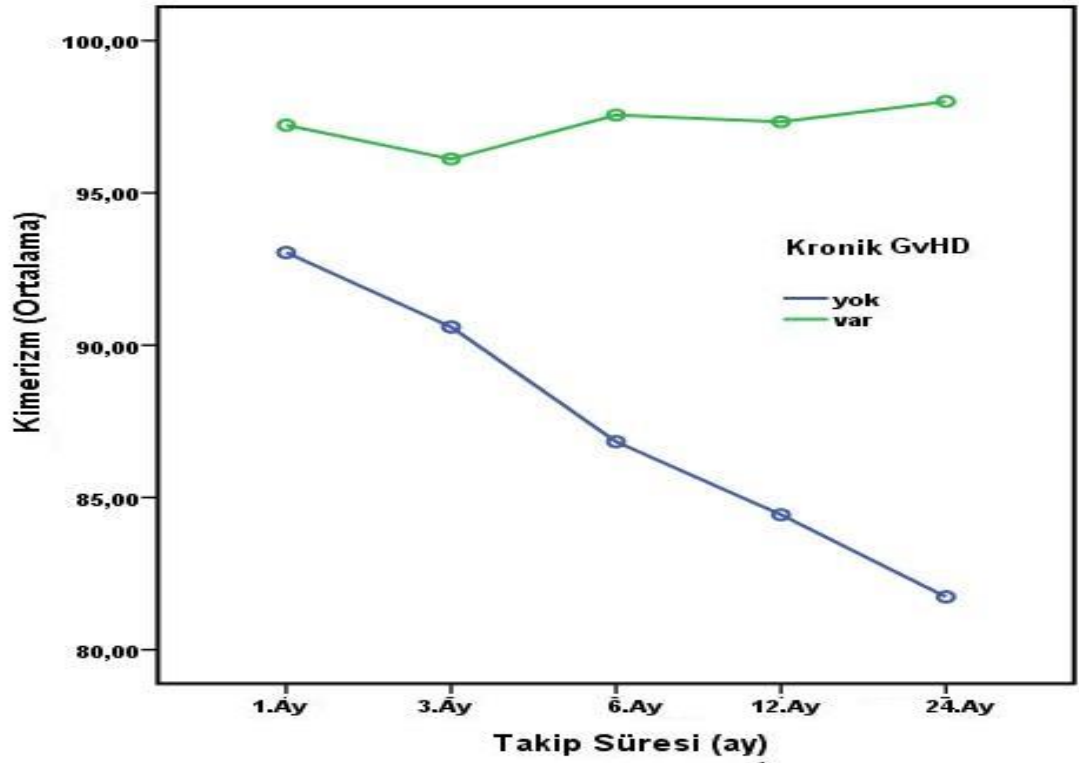
* p<0,05 istatistiksel anlamlılık

Tablo 4.16. Hazırlık Rejimi, Engraftman, HKHT ilişkili Komplikasyonların Kronik GVHH Varlığına Göre Dağılımı

Değişkenler	Kronik GVHH		p
	Var (n=13)	Var (n=13)	
Hazırlık Rejimi			
Bu-Cy	5 (38,5)	10 (14,7)	
Bu-Cy-ATG	1 (7,7)	17 (25,0)	
Cy-ATG	1 (7,7)	11 (16,2)	
Bu-Melfa-Flu-ATG	1 (7,7)	1 (1,5)	
Flu-ATG-Cy	1 (7,7)	18 (26,5)	0,056
Bu-Mel-Cy	2 (15,4)	1 (1,5)	
TBI-VP 16	-	2 (2,9)	
Bu-Cy-VP 16	2 (15,4)	6 (8,8)	
Bu-Flu	-	1 (1,5)	
Bu-Flu-Cy	-	1 (1,5)	
Nötrofil engraftmanı (gün)	13 (9-17)	15 (0-23)	0,031*
Platelet engraftmanı (gün)	18 (13-36)	23 (0-439)	0,091
GVHH Profilaksisi			
CsA-Mtx	11 (84,6)	63 (92,6)	
CsA	1 (7,7)	2 (2,9)	
CsA-Mtx-MPZ	1 (7,7)	1 (1,5)	0,433
CsA-Cy	-	1 (1,5)	
Takrolimus-Mtx	-	1 (1,5)	
aGVHH (+)	8 (61,5)	15 (22,1)	0,007*
Hemorajik sistit (+)	1 (7,7)	8 (11,9)	0,657
VOH (+)	1 (7,7)	5 (7,4)	0,966
Grade 3-4 mukozit (+)	6 (50,0)	32 (47,1)	0,851
TPN kullanımı	7 (53,8)	23 (33,8)	0,215
TPN Süresi (gün) (n=30)	6 (1-79)	10 (2-28)	0,210
Siklosporin süresi (ay)	9 (2-36)	7 (0,5-36,0)	0,257
Total Eritrosit Tx Sayısı	6 (0-9)	5,5 (1-31)	0,429
CMV reaktivasyonu (+)	8 (61,5)	37 (54,4)	0,765
Febril nötropeni	13 (100)	60 (88,2)	0,343
Toplam takip süresi (ay)	32,5 (25-67)	37 (12-99)	0,653
Ateşli gün sayısı (gün)	4 (1-18)	2 (1-13)	0,014*
Total Komplikasyon			
Yok	-	4 (5,9)	
1	2 (15,4)	25 (36,8)	
2	8 (61,5)	24 (35,3)	0,343
3	3 (23,1)	11 (16,2)	
4	-	4 (5,9)	

* p<0,05 istatistiksel anlamlılık

Kronik GVHH olmayan hastalarda kronik GVHH olan hastalara kıyasla ortalama kimerizm düzeylerinin 6.aydan itibaren farklılık gösterdiği saptandı ($p=0.039$). Kronik GVHH olmayan hastalarda ortalama kimerizm düzeyi 2.yılın sonuna kadar düşme gösterirken ($p=0.012$), kronik GVHH olan hastalarda ortalama kimerizm düzeyleri daha yüksek ve kendi içinde benzer seyir gösterdi ($p=0.753$) (Şekil 4.36.).



Şekil 4.36. Kimerizm Düzeyinin Kronik GVHH Varlığına Göre Zaman İçerisindeki Değişimi

Kronik GVHH gruplarına göre Kimerizm düzeylerinin dağılımı Tablo 4.17.'de gösterildi.

Tablo 4.17. Kimerizm Düzeylerinin Zaman İçerisindeki Değişimi ve Kronik GVHH Varlığına Göre Dağılımı

Değişken	Kronik GVHH	1.Ay	3.Ay	6.Ay	12.Ay	24.Ay	Gruplararası p	Gruplar içi p
Kimerizm (%)	yok	93,0±12,9	90,6±13,3 [‡]	¥86,8±17,8 [§]	¥84,4±21,2 [§]	¥81,7±26,1 ^{§‡#}	0,039*	0,012*
	var	97,2±1,8	96,1±5,2	¥97,6±1,3	¥97,3±1,5	¥98,0±1,9		0,753

¥: Aynı zaman diliminde gruplar arasında fark vardır (p<0.05), E: HKHT öncesinden farklılık göstermektedir (p<0,05), ‡: 1.Ay'dan farklılık göstermektedir (p<0,05), §: 3.Ay'dan farklılık göstermektedir (p<0,05)

‡: 6.Ay'dan farklılık göstermektedir (p<0,05), #: 12.Ay'dan farklılık göstermektedir (p<0,05), *: p<0,05 istatistiksel anlamlılık

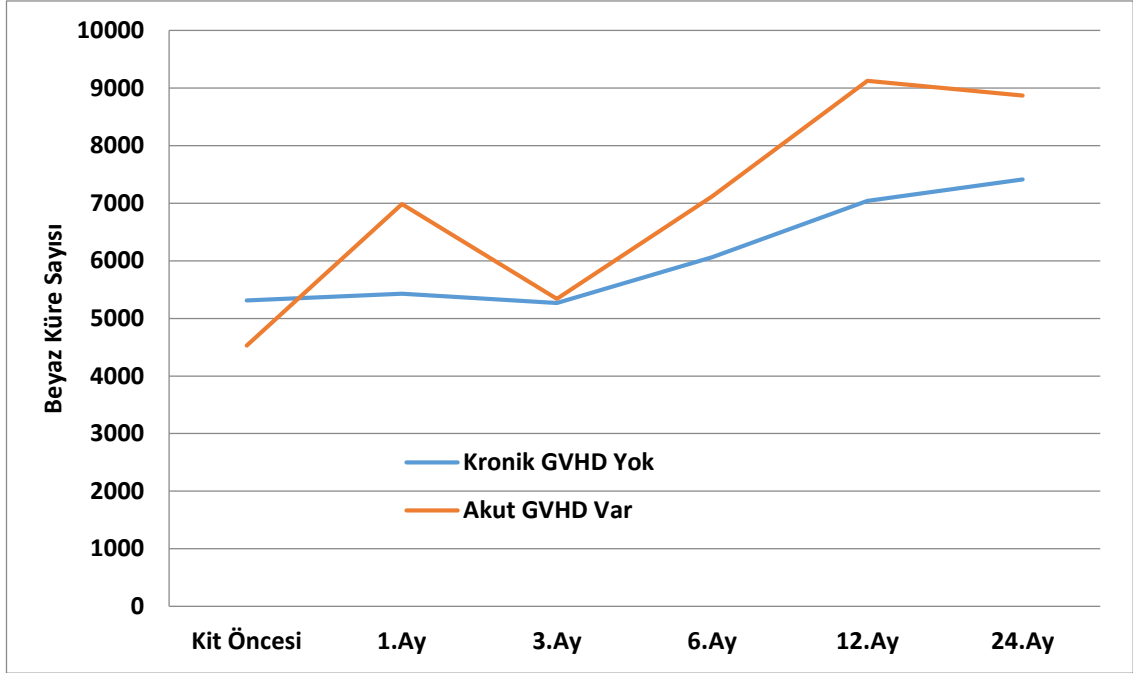
Gruplar arası p=Değişkenlerin izlem sürelerindeki değişiminin iki grup arasındaki istatistiksel farklılığını gösterir.

Grup içi p= Grupların kendi içerisinde izlem sürelerindeki değişimlerinin anlamlılığını gösterir.

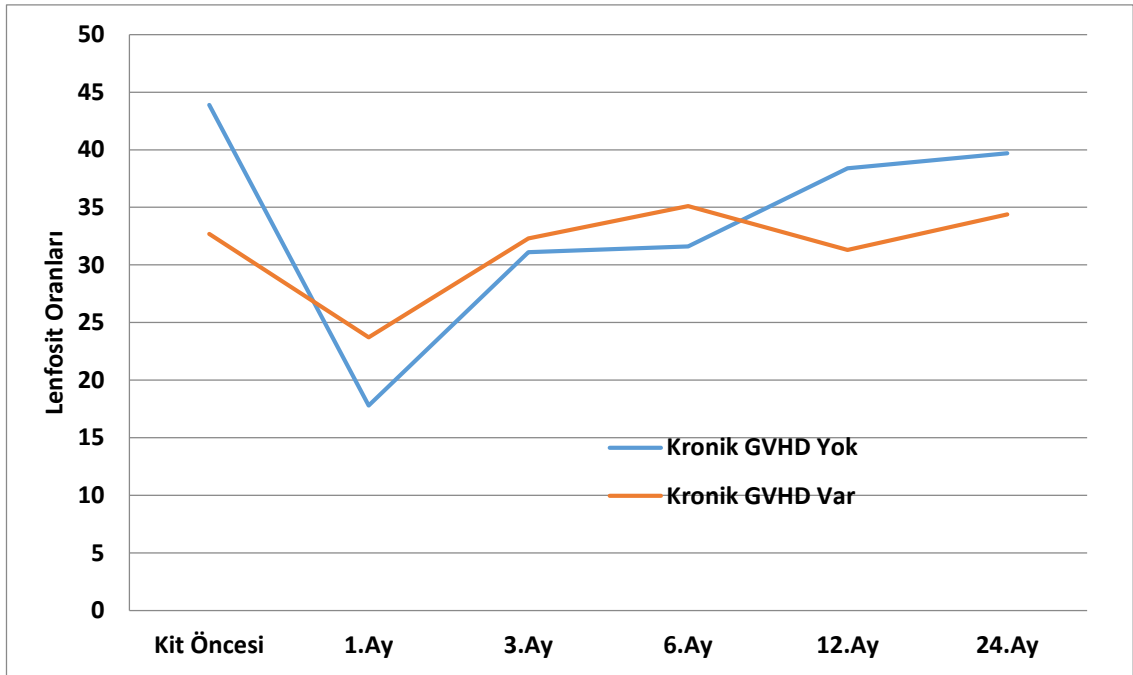
Kronik GVHH gelişen hastaların HKHT öncesi ortalama beyaz küre sayısı kronik GVHH gelişmeyen hastaların beyaz küre sayısından düşük bulundu (4530,7±2628,2 vs 5314,7±44735,8/mm³, p<0.05). Kronik GVHH olan grupta beyaz küre sayısı HKHT sonrası 1.ayda HKHT öncesi değerlere kıyasla artış gösterirken, kronik GVHH olmayan grupta HKHT öncesi ve 1. ay değerleri benzer saptandı. Üçüncü aydaki izlemde ise beyaz küre sayısı kronik GVHH olan ve olmayan grupta benzer düzeylerde idi. Üçüncü aydan sonraki izlemlerde her iki grupta da ortalama beyaz küre sayısının yükselme eğiliminde olduğu; ancak 6.aydan sonra kronik GVHH olan grupta beyaz küre sayısının daha yüksek seyrettiği görüldü (p=0.017) (Şekil 4.37.).

Kronik GVHH gelişen hastaların HKHT öncesi ortalama lenfosit oranları kronik GVHH gelişmeyen hastaların lenfosit oranlarından düşük bulundu (%32,7±11,8 vs 43,9±18,1, p<0.05). Kronik GVHH olmayan hastalarda lenfosit oranlarında HKHT sonrası 1.ayda daha fazla bir düşme olduğu görüldü. Sonraki izlemlerde lenfosit oranlarının her iki grupta da benzer düzeylerde seyrettiği izlendi (p=0.040). Kronik GVHH olmayan hastalarda lenfosit oranlarının HKHT öncesi oranlara 12.ayda yaklaştığı görülürken; kronik GVHH olan hastalarda 3.ayda HKHT öncesi oranlara ulaşıldığı görüldü (Şekil 4.38.).

Beyaz küre sayısı ve Lenfosit oranlarının kronik GVHH gruplarındaki değişimi Tablo 4.11.'de detaylı olarak gösterildi.

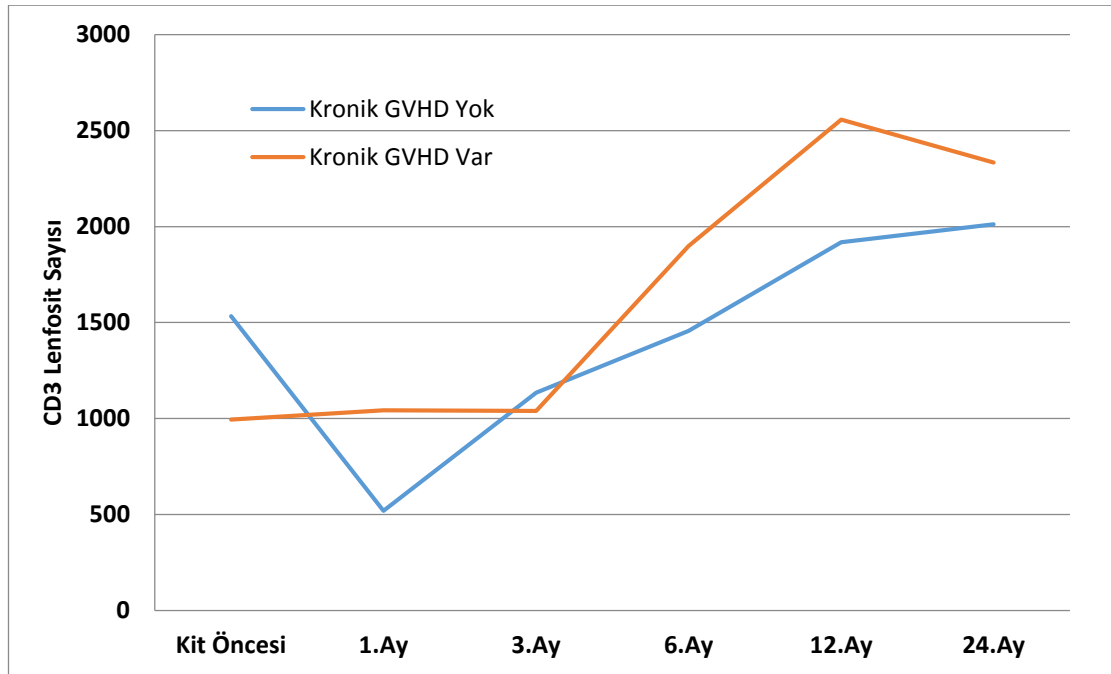


Şekil 4.37. Beyaz Küre Sayısı Kronik GVHD Varlığına Göre Zaman İçerisindeki Değişimi



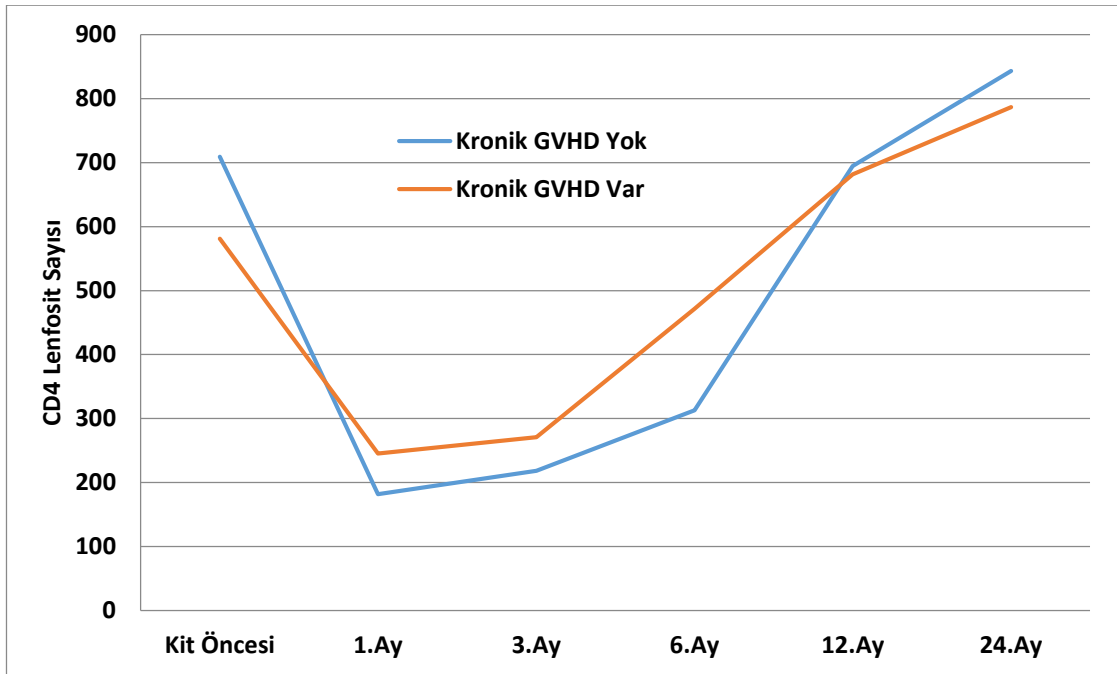
Şekil 4.38. Lenfosit Oranlarının Kronik GVHD Varlığına Göre Zaman İçerisindeki Değişimi

CD3 (+) lenfosit sayısının kronik GVHH gelişen hastalarda HKHT öncesi izlemde daha düşük olduğu, fakat nakil sonrası 3.ay izlem hariç diğer tüm izlemlerde daha yüksek değerlerde olduğu görüldü ($p<0.05$). 3.ay izlemde ise CD3 (+) lenfosit sayısı gruplar arasında benzerlik gösterdi. HKHT sonrası CD3 (+) lenfosit sayısının zamana göre değişimi kronik GVHH varlığına göre farklılık gösterdi ($p=0.028$). Kronik GVHH gelişen hastalarda HKHT öncesi değerlere 3.ayda ulaşılırken ($p=0.009$), kronik GVHH gelişmeyen hastalarda HKHT öncesi değerlere 6.ayda ulaşıldığı saptandı ($p=0.001$). Kronik GVHH gelişen grupta 3. aydan sonra CD3 (+) lenfosit sayısının daha yüksek seyrettiği görüldü (Şekil 4.39).



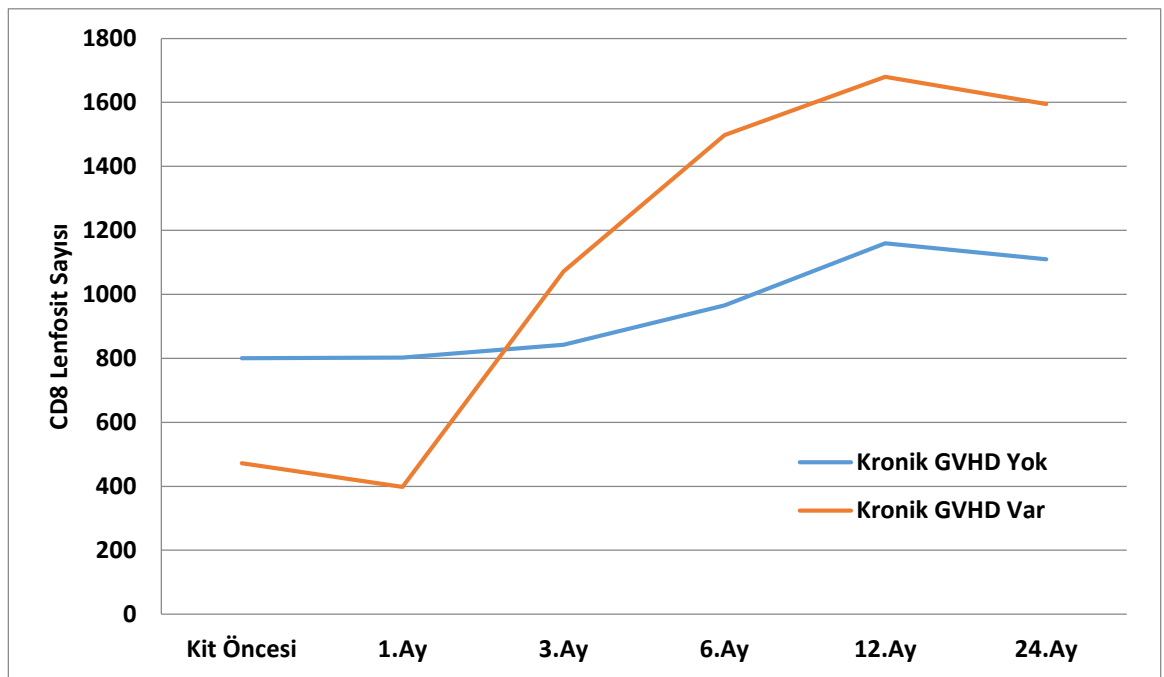
Şekil 4.39. CD3 (+) Lenfosit Sayısının Kronik GVHH Varlığına Göre Zaman İçerisindeki Değişimi

CD4(+) T lenfosit sayısının kronik GVHH gelişen hastalarda HKHT öncesi daha düşük olduğu görüldü ($p<0.05$). 1., 3. ve 6.ay izlemlerinde kronik GVHH olan grupta CD4(+) T lenfosit sayısının kronik GVHH gelişmeyen hastalara göre daha yüksek seyrettiği, fakat 1. ve 3. aylardaki izlemlerde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı izlendi. HKHT sonrası CD4 (+) T lenfosit sayısının zaman göre değişimi kronik GVHH varlığına göre farklılık gösterdi ($p=0.045$). Kronik GVHH gelişen hastalarda CD4(+) T lenfosit sayısının 1.,3. ve 6. ay izlemlerinde daha yüksek seyrettiği; her iki grup için HKHT öncesi değerlere en yakın izlemin 12.ay değerleri olduğu görüldü (Şekil 4.40.).



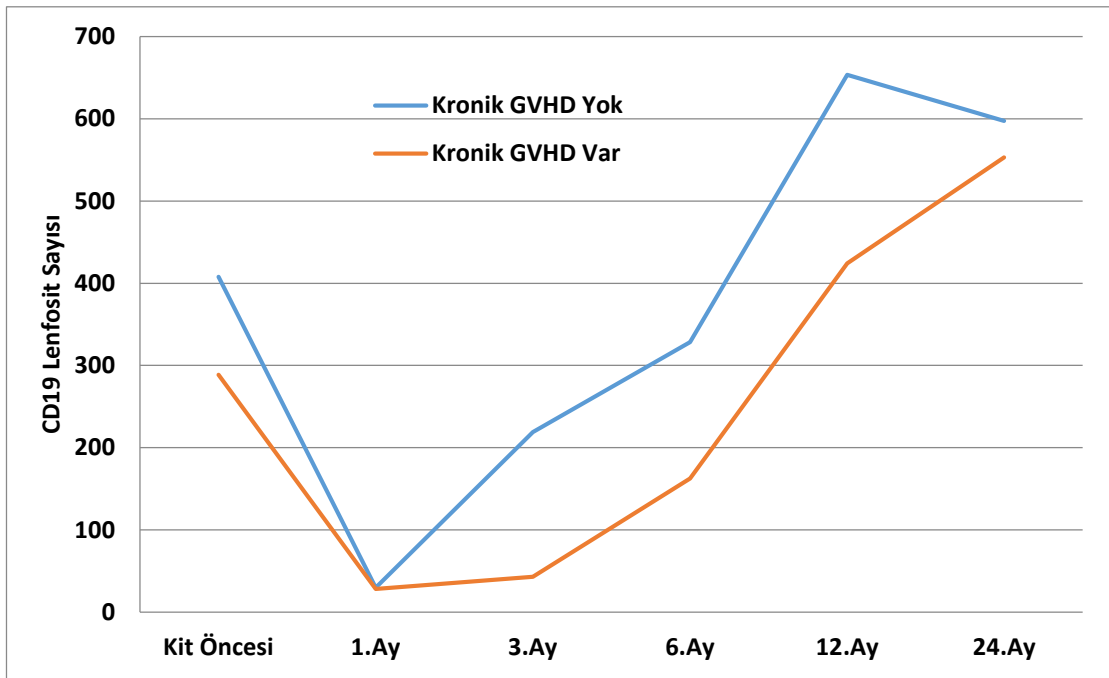
Şekil 4.40. CD4(+) Lenfosit Sayısının Kronik GVHH Varlığına Göre Zaman İçerisindeki Değişimi

CD8 (+) T lenfosit sayısının kronik GVHH gelişen hastalarda HKHT öncesi ve 1.ayda daha düşükken, 3.,6., 12., ve 24. ay izlemlerinde daha yüksek değerlerde olduğu izlendi ($p<0.05$). HKHT sonrası CD8 (+) T lenfosit sayısının zaman göre değişimi kronik GVHH varlığına göre farklılık gösterdi ($p=0.028$). Kronik GVHH gelişen ve gelişmeyen hastalarda HKHT sonrası 1.ayda HKHT öncesi değerlere yaklaşıldığı saptandı (sırasıyla $p=0.008$, $p=0.001$), kronik GVHH gelişen hastalarda HKHT öncesi ve 1.ay dışındaki izlemlerde CD8 (+) T lenfosit sayısının daha yüksek seyrettiği izlendi (Şekil 4.41.).



Şekil 4.41. CD8 (+) T Lenfosit Sayısının Kronik GVHH Varlığına Göre Zaman İçerisindeki Değişimi

CD19(+) B lenfosit sayısı kronik GVHH gelişen hastalarda gelişmeyen hastalara kıyasla nakil sonrası 1. ay ve 24. ay hariç tüm izlemlerde daha düşüktü ($p<0.05$). HKHT sonrası CD19 (+) lenfosit sayısının zamana göre değişimi kronik GVHH varlığına göre farklılık gösterdi ($p=0.033$). Kronik GVHH gelişen ve gelişmeyen hastalarda HKHT sonrası 12. ayda HKHT öncesi değerlerin üzerine çıktığı saptandı (sırasıyla $p=0.004$, $p=0.001$). Genel olarak kronik GVHH gelişmeyen hastalarda 1. ay dışındaki izlemlerde CD19(+) B lenfosit sayısının daha yüksek seyir gösterdiği dikkati çekti (Şekil 4.42.).



Şekil 4.42. CD19 Lenfosit Sayısı Kronik GVHH Varlığına Göre Zaman İçerisindeki Değişimi

HKHT öncesi ve sonrası ilk izlemde kronik GVHH gelişen hastalarda CD 4/8 lenfosit oranı daha yüksekti fakat 3.,6. Ve 12.aydaki izlemlerde benzer düzeyde idi. 24.ayda ise kronik GVHH gelişmeyen hastalarda daha yüksek iken ayrıca HKHT öncesi değerlerede ulaşıldığı saptandı, fakat GVHH gelişen hastalarda 24.ayda CD4/8 oranı düşük olmakla beraber HKHT öncesi değerlere ulaşmadı.

CD16/56(+) CD3 (+) ve CD16/56(+) CD3(-) NK lenfosit düzeyleri kronik GVHH gelişen ve gelişmeyen hastalarda benzer düzeyde iken, her iki grup içinde zaman içerisindeki değişimler de anlamlı bulunmadı ($p>0.05$).

CD3, CD4, CD8, CD19, CD 4/8, CD16/56(+)CD3(+) ve CD16/56(+)CD3(-) değişkenlere ait bilgiler Tablo 4.18.'de detaylı olarak gösterildi.

Tablo 4.18. Lenfosit Subsetlerin İzlem Sürelerindeki Değişimi Ve Kronik GVHH Varlığına Göre Farklılığı

Değişkenler	Kronik GVHH	HKHT Öncesi	1.Ay	3.AY	6.Ay	12.Ay	24.Ay	Gruplar arası p	Grup içi p
CD3	yok	¥1533,4±1350,8	¥519,3±549,8 [£]	1134,2±791,9 ^{£†}	¥1455,9±1022,9 [‡]	¥1917,9±1126,9 ^{£‡†}	¥2012,1±915,9 ^{£‡†}	0,028*	0,009*
	var	¥994,9±910,4	¥1043,8±1457,1	1039,4±573,4	¥1899,4±1366,1 ^{£§}	¥2557,5±2306,1 ^{£‡†}	¥2334,4±1844,5 ^{£‡†}		0,001*
CD4	yok	¥709,3±793,9	181,9±173,9 [£]	218,2±177,7 [£]	¥313,1±177,3 ^{£§}	694,6±470,6 ^{‡†}	843,4±452,2 ^{£‡†}	0,045*	0,011*
	var	¥581,3±519,6	245,1±306,6 [£]	270,8±168,1 [£]	¥471,5±393,6 ^{£§}	681,6±488,5 ^{‡†}	786,5±506,7 ^{‡†}		0,016*
CD8	yok	¥800,2±1213,4	¥802,1±1074,4	¥842,5±508,7	¥965,2±919,5 ^{£§}	¥1159,5±762,1 ^{£‡†}	¥1109,4±576,7 ^{£‡†}	0,028*	0,008*
	var	¥472,1±482,4	¥398,6±404,7	¥1071,2±706,9 ^{£†}	¥1498,1±1050,1 ^{£§}	¥1680,2±1853,6 ^{£‡†}	¥1595,4±1316,4 ^{£‡†}		0,001*
CD19	yok	¥407,8±864,8	29,9±73,1 [£]	¥219,1±220,6 ^{£†}	¥328,4±242,8 ^{£§}	¥653,4±695,1 ^{£‡†}	597,3±365,9 ^{£‡†}	0,033*	0,004*
	var	¥288,8±388,4	28,3±21,9 [£]	¥43,1±70,2 ^{£†}	¥162,6±150,7 ^{£§}	¥424,1±603,3 ^{£‡†}	552,9±537,8 ^{£‡†}		0,001*
CD4/8	yok	¥0,9±0,9	¥0,2±0,4 [£]	0,3±0,1 [£]	0,3±0,3 [£]	0,5±0,4 [£]	¥0,8±0,5 ^{‡†#}	0,036*	0,001*
	var	¥1,2±0,6	¥0,6±0,6 [£]	0,3±0,4 [£]	0,3±0,4 [£]	0,4±0,5 [£]	¥0,5±0,6 ^{‡†#}		0,001*
CD1656CD3P	yok	56,3±56,4	58,7±54,9	63,3±65,9	69,4±80,5	65,2±46,9	65,8±53,5	0,758	0,145
	var	44,4±22,8	50,5±83,8	58,1±43,3	57,2±71,2	58,3±58,6	58,9±51,2		0,310
CD1656CD3N	yok	145,7±210,1	215,8±506,9	238,5±342,2	254,1±471,3	214,8±154,3	223,3±158,2	0,847	0,078
	var	132,7±125,2	209,4±263,6	230,8±125,5	248,4±137,3	228,7±144,6	230,3±154,3		0,086

CD1656CD3P: CD16/56(+)-CD3(+)

CD1656CD3N: CD16/56(+)-CD3(-)

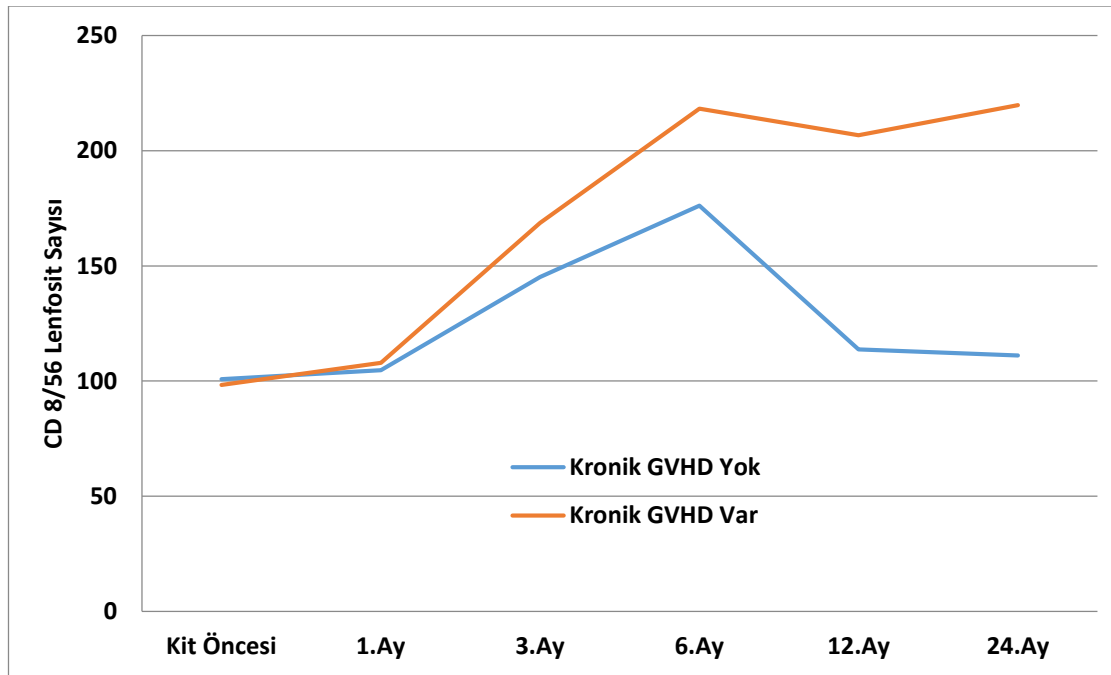
¥: Aynı zaman diliminde gruplar arasında fark vardır (p<0,05), £: HKHT öncesinden farklılık göstermektedir (p<0,05), †: 1.Ay'dan farklılık göstermektedir (p<0,05), §: 3.Ay'dan farklılık göstermektedir (p<0,05)

‡: 6.Ay'dan farklılık göstermektedir (p<0,05), #: 12.Ay'dan farklılık göstermektedir (p<0,05), *: p<0,05 istatistiksel anlamlılık

Gruplar arası p=Değişkenlerin izlem sürelerindeki değişiminin iki grup arasındaki istatistiksel farklılığını gösterir.

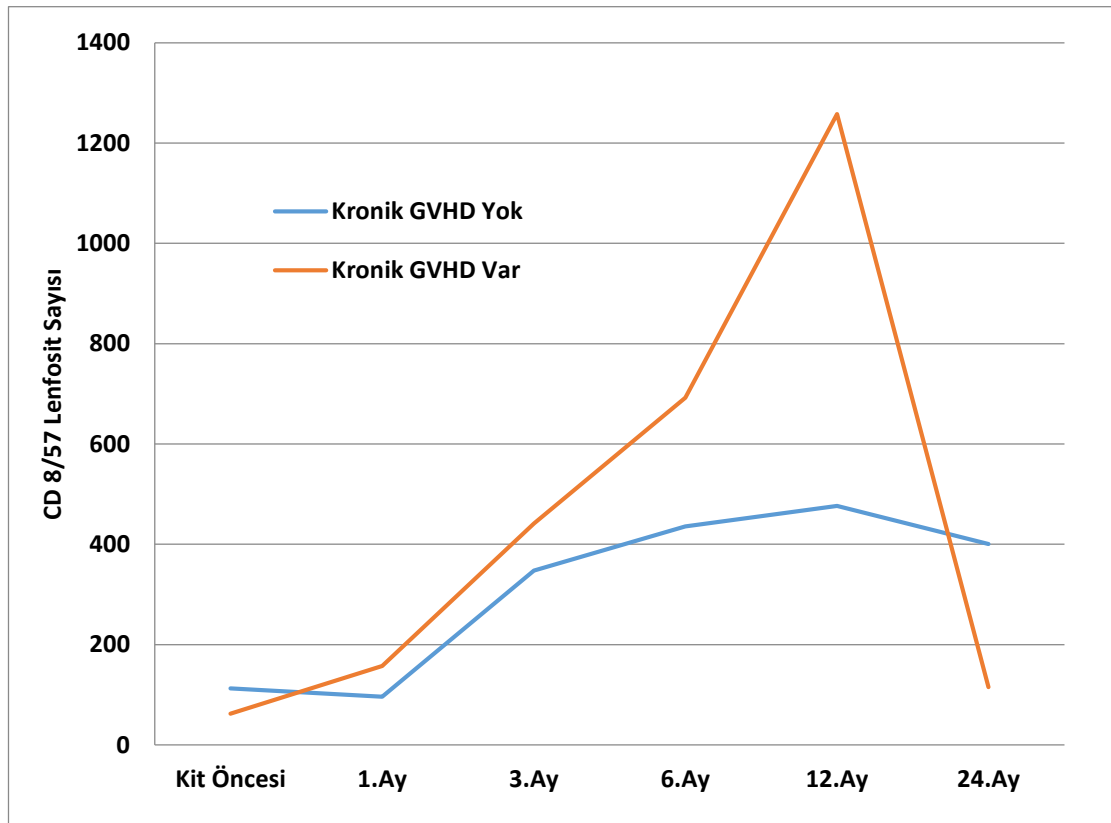
Grup içi p= Grupların kendi içerisinde izlem sürelerindeki değişimlerinin anlamlılığını gösterir

CD 8/56(+) lenfosit sayısı kronik GVHH gelişen ve gelişmeyen hastalarda HKHT öncesi izlem ve nakil sonrası 1.ayda benzer düzeyde idi ($p>0.05$). HKHT sonrası 3.,6.,12. Ve 24. ay izlemlerinde kronik GVHH gelişen hastalarda CD 8/56(+) lenfosit sayısı daha yüksek olmasına rağmen 12. ve 24.ayda gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.05$). HKHT sonrası CD 8/56(+) lenfosit sayısının zamana göre değişimi kronik GVHH varlığına göre farklılık gösterdi ($p=0.018$). Kronik GVHH gelişmeyen hastalarda HKHT öncesi değerlere 1.ayda ulaşılırken, 6.aya kadar yükselme eğiliminde olduğu, 12. ve 24. ay izlemlerinde ise tekrar HKHT öncesi düzeylere dönüş gösterdiği izlendi ($p=0.025$). Kronik GVHH gelişen hastalarda ise HKHT öncesi değerlere 1. ayda ulaşılırken, CD 8/56 (+) lenfosit sayısının 6. aya dek yükselme eğiliminde olduğu, 6.,12. ve 24. aylarda benzer düzeylerde seyrettiği; 1.ay ve HKHT öncesi düzeylere göre yüksek olduğu görüldü ($p=0.018$) (Şekil 4.43).



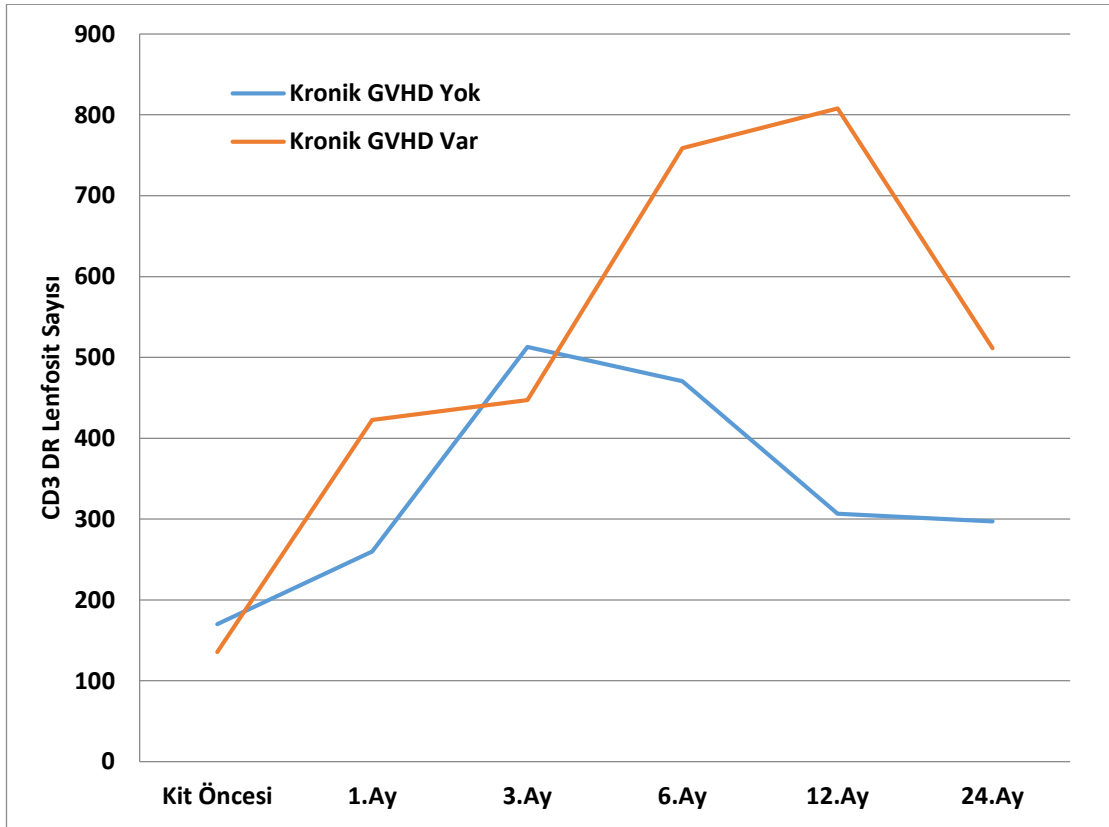
Şekil 4.43. CD 8/56(+) Lenfosit Sayısının Kronik GVHH Varlığına Göre Zaman İçerisindeki Değişimi

CD 8/57(+) aktive T lenfosit sayısı kronik GVHH gelişen hastalarda HKHT öncesi izlemde daha düşüktü ($p<0.05$). CD 8/57 (+) aktive T lenfosit sayısının kronik GVHH gelişen hastalarda HKHT sonrası 24.aya kadar daha yüksek seyrettiği ($p<0.05$), fakat 24. ayda daha düşük değerlere indiği görüldü. HKHT sonrası CD 8/57 (+) aktive T lenfosit sayısının zaman içerisindeki değişimi kronik GVHH varlığına göre farklılık gösterdi ($p=0.004$). Kronik GVHH gelişmeyen hastalarda HKHT öncesi değerlere nakil sonrası 1.ayda yaklaşılrken, diğer tüm izlemlerde CD 8/57 (+) aktive T lenfosit sayısı HKHT öncesi ve 1.ay değerlerinden daha yüksek seyir gösterdi. Kronik GVHH gelişen hastalarda CD 8/57 (+) aktive T lenfosit sayısının nakil sonrası 1.ayda HKHT öncesi değerlerin üzerine çıktığı, 12. ay izlemine dek yükselme eğiliminde olduğu, 24. ayda HKHT öncesi değerlere dönüş yaptığı saptandı (Şekil 4.44).



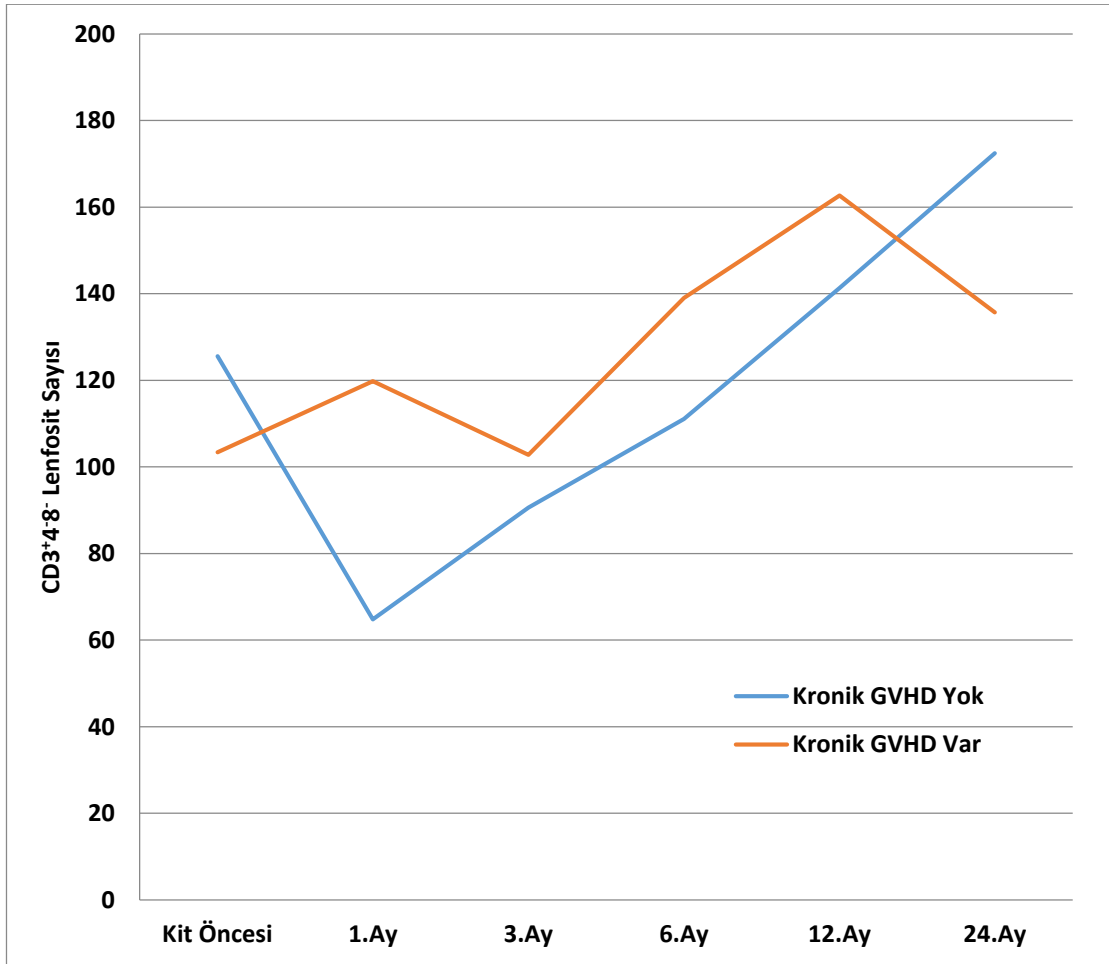
Şekil 4.44. CD 8/57(+) Lenfosit Sayısının Kronik GVHH Varlığına Göre Zaman İçerisindeki Değişimi

CD3/DR(+) aktive T lenfosit sayısının kronik GVHH gelişen hastalarda HKHT öncesi izlemde daha düşük olduğu, ancak iki grup arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptandı. HKHT sonrası 3.ay izlem hariç diğer tüm izlemlerde CD3/DR(+) lenfosit sayısının kronik GVHH gelişen hastalarda daha yüksek olduğu; 3.ay izlemde ise daha düşük, ancak istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü. HKHT sonrası CD3/DR(+) lenfosit sayısının zaman içerisindeki değişimi kronik GVHH varlığına göre farklılık gösterdi ($p=0.008$). Kronik GVHH gelişen ve gelişmeyen hastalarda 1.ayda HKHT öncesi düzeylerin üzerine çıktığı, kronik GVHH gelişen grupta 12.aya kadar artış izlendiği sonrasında düşme olduğu; kronik GVHH gelişmeyen grupta ise 3.aya kadar artış izlendiği sonrasında düşme olduğu görüldü (Şekil 4.45). Buna göre CD3/DR(+) aktive T lenfosit sayısının kronik GVHH grubunda yüksek seyrettiği ve kronik GVHH kontrol altına alındıktan sonra (12. ay) düşmeye başladığı düşünüldü.



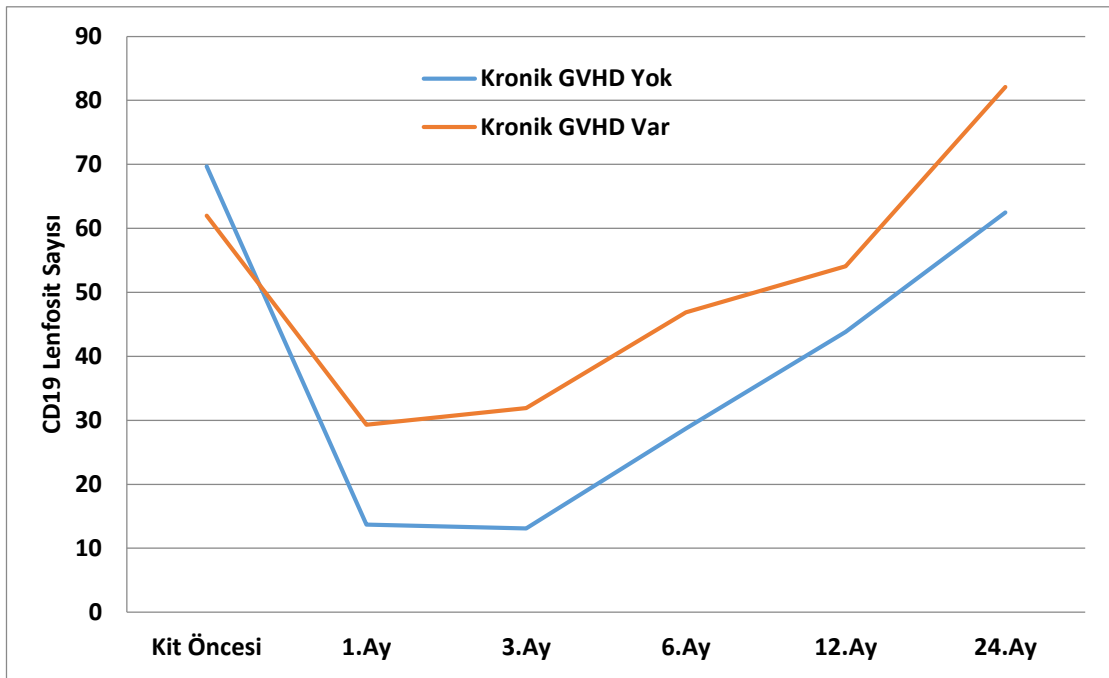
Şekil 4.45. CD3/DR(+) Lenfosit Sayısının Kronik GVHH Varlığına Göre Zaman İçerisindeki Değişimi

CD3⁺4⁻8⁻ double negatif T lenfosit sayısı kronik GVHH gelişen hastalarda gelişmeyen hastalara kıyasla HKHT öncesi izlemde daha düşüktü, HKHT sonrası 24.aya kadar daha yüksek seyrettiği, 24.ayda ise daha düşük değerlere indiği görüldü. HKHT sonrası CD3⁺4⁻8⁻ double negatif T lenfosit sayısının zaman içerisindeki değişimi kronik GVHH varlığına göre farklılık gösterdi (p=0.007). Kronik GVHH gelişmeyen hastalarda HKHT öncesi değerlere 6.ayda yaklaşıldığı ve 1.aydan sonraki izlemlerde artma eğiliminde olduğu saptandı (p=0.001). Kronik GVHH gelişen hastalarda 1.ayda HKHT öncesi değerlerin üzerine çıkıldığı ve 3.ayda tekrar HKHT öncesi değerlere dönüş gösterdiği belirlendi, 6. ve 12.ayda hızlı yükselme eğiliminde olmakla birlikte 12. aydan sonra düşmeye başladığı izlendi (p=0.012) (Şekil 4.46).



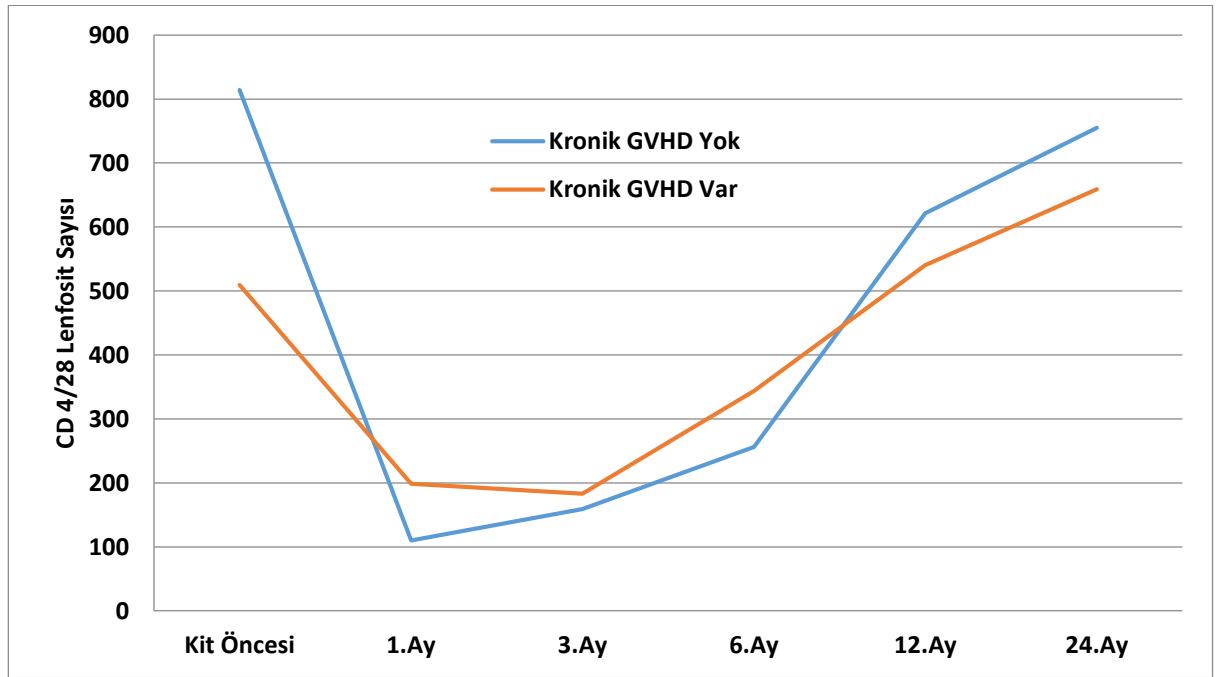
Şekil 4.46. CD3⁺4⁻8⁻ Double Negatif T Lenfosit Sayısının Kronik GVHH Varlığına Göre Zaman İçerisindeki Değişimi

CD4/25 (+) T lenfosit sayısı kronik GVHH gelişen ve gelişmeyen hastalarda HKHT öncesi izlemde benzerdi ($p>0.05$). HKHT sonrası 12.ay dışında diğer tüm izlemlerde kronik GVHH gelişen hastalarda CD 4/25 (+) T lenfosit sayısının daha yüksek seyrettiği görüldü ($p<0.05$). HKHT sonrası CD4/25 (+) lenfosit sayısının zamana göre değişimi kronik GVHH varlığına göre farklılık gösterdi ($p=0.027$). Kronik GVHH gelişmeyen hastalarda HKHT öncesi değerlere 24.ayda ulaşılırken ($p=0.014$), kronik GVHH gelişen hastalarda 24.ayda HKHT öncesi değerlerin üstüne çıkıldığı saptandı ($p=0.021$) (Şekil 4.47).



Şekil 4.47. CD4/25 (+) T Lenfosit Sayısının Kronik GVHH Varlığına Göre Zaman İçerisindeki Değişimi

CD4/28 (+) aktive T lenfosit sayısının kronik GVHH gelişen hastalarda HKHT öncesi izlemde daha düşük olduğu, ancak 1.,3.,6.,12. ve 24. ay izlemlerde arada anlamlı fark olmadığı görüldü ($p>0.05$). HKHT sonrası CD4/28 (+) T lenfosit sayısının zamana göre değişimi kronik GVHH varlığına göre farklılık gösterdi ($p=0.021$). Kronik GVHH gelişen ve gelişmeyen hastalarda 24.ayda HKHT öncesi değerlere halen ulaşamadığı saptandı (sırasıyla $p=0.012$ ve $p=0.009$) (Şekil 4.48).



Şekil 4.48. CD4/28 (+) T Lenfosit Sayısının Kronik GVHH Varlığına Göre Zaman İçerisindeki Değişimi

CD 4/25, CD4/28, CD 8/56, CD 8/57, CD3/DR ve CD3⁺4⁻8⁻ lenfosit sayısının kronik GVHH gruplarına göre zaman içerisindeki değişimi Tablo 4.19'da gösterildi.

Tablo 4.19. Lenfosit Subsetlerin İzlem Sürelerinde Kronik GVHH Varlığına Göre Değişimi

Değişkenler	Kronik GVHH	HKHT Öncesi	1.Ay	3.Ay	6.Ay	12.Ay	24.Ay	Gruplar arası p	Grup içi p
CD4/25	yok	69,7±80,1	¥13,7±17,4 [£]	¥13,1±16,8 [£]	¥28,7±22,5 ^{£§}	43,8±20,9 ^{£§†}	¥62,5±21,9 ^{£§†#}	0,027*	0,014*
	var	62,0±38,2	¥29,3±32,1 [£]	¥31,9±8,9 [£]	¥46,9±75,3 ^{£§}	54,1±49,1 ^{£§}	¥82,1±94,4 ^{£§†#}		0,021*
CD4/28	yok	¥814,2±798,6	110,2±162,3 [£]	159,1±129,9 [£]	256,2±155,5 ^{£§}	621,5±379,4 ^{£§†}	754,9±489,3 ^{£§†#}	0,021*	0,012*
	var	¥509,4±510,4	198,7±197,1 [£]	183,1±100,7 [£]	343,8±245,5 ^{£§}	540,2±335,6 ^{£§†}	658,9±399,3 ^{£§†#}		0,009*
CD8/56	yok	100,8±116,2	104,7±104,3	145,1±80,6 ^{£†}	176,2±90,6 ^{£†}	¥113,7±59,9 ^{§†}	¥111,1±74,7 ^{§†}	0,018*	0,025*
	var	98,3±38,4	107,9±148,6	168,7±75,2 ^{£†}	218,2±164,8 ^{£†}	¥206,7±42,9 ^{£†}	¥219,8±87,5 ^{£†}		0,018*
CD8/57	yok	¥112,8±135,4	¥96,1±115,3	¥347,8±321,5 ^{£†}	¥435,4±481,3 ^{£§}	¥476,3±539,8 ^{£§}	¥400,6±260,6 ^{£§†#}	0,004*	0,032*
	var	¥62,4±113,8	¥157,6±196,7 [£]	¥441,5±258,7 ^{£†}	¥692,3±689,2 ^{£§}	¥1257,8±1526,7 ^{£§†}	¥115,4±925,3 ^{£§†}		0,001*
CD3/DR	yok	169,9±240,3	¥259,8±292,3 [£]	512,8±438,8 ^{£†}	¥470,5±521,5 ^{£†}	¥306,8±389,9 ^{£§†}	¥297,1±216,8 ^{£§†#}	0,008*	0,011*
	var	135,4±120,2	¥422,5±565,8 [£]	447,1±451,2 ^{£†}	¥758,8±728,6 ^{£§}	¥807,9±411,2 ^{£§}	¥511,2±555,1 ^{£§}		0,004*
CD3 ⁺ CD4 ⁻ CD8 ⁻	yok	125,6±158,9	64,8±104,9 [£]	90,6±63,9 ^{£†}	111,1±72,6 [†]	141,3±97,1 ^{£§†}	172,4±118,2 ^{£§†#}	0,007*	0,001*
	var	103,4±45,3	119,8±156,7	102,8±85,9 [†]	139,0±102,3 [§]	162,7±138,9 ^{£§†}	135,7±119,8 ^{£§†#}		0,012*

¥: Aynı zaman diliminde gruplar arasında fark vardır (p<0,05), £: HKHT öncesinden farklılık göstermektedir (p<0,05), †: 1.Ay'dan farklılık göstermektedir (p<0,05), §: 3.Ay'dan farklılık göstermektedir (p<0,05)

†:6.Ay'dan farklılık göstermektedir (p<0,05), #:12.Ay'dan farklılık göstermektedir (p<0,05), *: p<0,05 istatistiksel anlamlılık

Gruplar arası p=Değişkenlerin izlem sürelerindeki değişiminin iki grup arasındaki istatistiksel farklılığını gösterir.

Grup içi p= Grupların kendi içerisinde izlem sürelerindeki değişimlerinin anlamlılığını gösterir

4.4. CMV Reaktivasyonu Olan Hastaların Karşılaştırılması

CMV reaktivasyonu açısından incelenen popülasyonun temel demografik ve klinik özellikleri Tablo 4.20., 4.21., 4.22.'de gösterilmiştir. CMV reaktivasyonu görülen hastaların median yaşı 7 yıl (0,5–17,0) iken, CMV reaktivasyonu görülmeyen hastaların median yaşı 7,5 yıl (1–19) olarak bulundu ($p=0.502$). İki grupta da kız ve erkek bireylerin oranı benzerdi. CMV reaktivasyonu görülen grupta erkek hasta oranı %71,1 ve CMV reaktivasyonu görülmeyen grupta %52,8 olarak bulundu ($p=0.108$). Malign hastalık bulunma sıklığı da her iki grupta anlamlı fark göstermedi. CMV reaktivasyonu görülen hastalarda malign hastalık bulunma oranı %31,1 saptanırken, CMV reaktivasyonu görülmeyen hastalarda bu oran %30,6 idi ($p=0.957$). CMV reaktivasyonu görülen hastaların %71,1'inde ve CMV reaktivasyonu görülmeyen hastaların %69,4'ünde kök hücre kaynağı olarak kemik iliği kullanıldığı saptandı ($p = 0.396$).

Donör özellikleri açısından her iki grupta da donör yaşları birbirine benzerdi [median 15 yıl (1–56) vs. 12 yıl (1–56), $p = 0.289$]. Donör cinsiyeti açısından gruplar arasında fark saptanmadı. Erkek donör oranı CMV reaktivasyonu görülen grupta %42,2 ve CMV reaktivasyonu görülmeyen grupta %47,2 bulundu. Donörlerin yakınlığı açısından gruplar arası farklılık saptanmadı ($p=0.584$). Her iki grupta da en sık donörün kardeşler olduğu görüldü. Donör HLA uyumluluğu açısından iki grup arasında fark görülmedi ($p=0.824$). Kronik GVHH gelişen ve gelişmeyen hastalarda ürün manipülasyonu, kan grubu uygunsuzluğu ve ertirosit deplesyonu açısından anlamlı farklılık izlenmedi. CMV reaktivasyonu görülen hastalarda CD34(+) kök hücre sayısı [$3,9 \times 10^6/\text{kg}$ (0,4–23,7) vs. $3,3 \times 10^6/\text{kg}$ (0,8–34,7), $p = 0.440$] ve mononükleer hücre sayısı [$1,6 \times 10^8/\text{kg}$ (0,2–12,7) vs. $1,4 \times 10^8/\text{kg}$ (0,8–10,2), $p = 0.841$] arasında fark saptanmazken, verilen çekirdekli hücre sayısı CMV reaktivasyonu görülen hastalarda anlamlı olarak daha fazlaydı [$7,1 \times 10^8/\text{kg}$ (2,2–151,0) vs. $4,8 \times 10^8/\text{kg}$ (1,5–18,5), $p = 0.022$].

Hazırlık rejimi, nötrofil ve platelet engraftmanı, hemorajik sistit, VOH, grade 3-4 mukozit gelişimi, TPN kullanımı ve süresi, siklosporin kullanım süresi ve ateşli gün sayısı açısından CMV reaktivasyonu görülen ve görülmeyen hastalar arasında anlamlı fark saptanmadı. CMV reaktivasyonu görülen hastalarda akut GVHH gelişme sıklığı, CMV reaktivasyonu görülmeyen hastalara göre anlamlı olarak daha

fazla bulundu. CMV reaktivasyonu görülen hastaların %37,8'inde akut GVHH görülürken, bu oran CMV reaktivasyonu görülmeyen hastalarda %16,7 olarak saptandı (p=0.048). Kronik GVHH açısından ise gruplar arasında fark izlenmedi. HKHT ilişkili komplikasyonlar açısından değerlendirme yapıldığında birden fazla sayıda komplikasyon görülme oranının CMV reaktivasyonu görülenlerde anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptandı (p = 0.043) .

CMV reaktivasyonu görülen ve görülmeyen gruplar arasında total eritrosit transfüzyon sayısı, febril nütropeni gelişimi ve toplam takip süresi açısından fark saptanmadı. Toplam takip süresi CMV reaktivasyonu görülenlerde 36,5 ay (15–80) vs. görülmeyenlerde 37 ay (12–99) olarak saptandı (p = 0.869) .

Tablo 4.20. Demografik Bulguların CMV Reaktivasyonu Varlığına Göre Dağılımı

Değişkenler	CMV Reaktivasyonu		p
	Var (n=45)	Yok (n=36)	
Yaş, median (min-max)	7 (0,5-17,0)	7,5 (1-19)	0,502
Cinsiyet			
Kız	13 (28,9)	17 (47,2)	0,108
Erkek	32 (71,1)	19 (52,8)	
Tanı			
Malign	13 (28,8)	11 (30,6)	0,957
Non-Malign	32 (71,2)	25 (69,4)	
Hasta Kan Grubu			
A	19 (42,2)	16 (44,4)	0,929
B	6 (13,3)	6 (16,7)	
AB	1 (2,2)	1 (2,8)	
0	19 (42,2)	13 (36,1)	
Kök Hücre Kaynağı			
Kemik iliği	32 (71,1)	25 (69,4)	0,396
Periferik kök hücre	13 (28,9)	9 (25,0)	
Kemik iliği+Kordon kanı	-	2 (5,6)	

* p<0,05 istatistiksel anlamlılık

Tablo 4.21. Donör Özellikleri, Ürün manipülasyonu, Hasta-Donör Kan Grupları, Eritrosit Deplesyonu ve Diğer Özelliklerin CMV Reaktivasyonu Gruplarına Göre Dağılımı

Değişkenler	CMV Reaktivasyonu		p
	Var (n=45)	Yok (n=36)	
Donör Özellikleri			
Donör yaşı	15 (1-56)	12 (1-56)	0,289
Donör cinsiyeti			
Kız	26 (57,8)	19 (52,8)	0,661
Erkek	19 (42,2)	17 (47,2)	
Donör Yakınlığı			
Kardeş	29 (64,4)	27 (75,0)	0,584
Anne	5 (11,1)	4 (11,1)	
Baba	5 (11,1)	1 (2,8)	
Diğer Akraba	6 (13,3)	4 (11,1)	
Donör HLA uyumu			
HLA 10/10 uyumlu	40 (88,9)	34 (94,4)	0,824
HLA 9/10 uyumlu	4 (8,9)	2 (5,6)	
HLA 8/10 uyumlu	1 (2,2)	-	
Donör Kan Grubu			
A	18 (40,0)	19 (52,8)	0,565
B	6 (13,3)	6 (16,7)	
AB	4 (8,9)	2 (5,6)	
0	17 (37,8)	9 (25,0)	
Ürün Manipülasyonu			
Yapılmadı	44 (97,8)	34 (94,4)	0,582
Yapıldı	1 (2,2)	2 (5,6)	
Hasta-Donör Kan Grupları			
Hasta-Donör kan grupları aynı	28 (62,2)	23 (63,9)	0,947
Minör uygunsuzluk	7 (15,6)	4 (11,1)	
Majör uygunsuzluk	9 (20,0)	8 (22,2)	
Minör-Majör uygunsuzluk	1 (2,2)	1 (2,8)	
Eritrosit Deplasyonu			
Yok	34 (75,6)	29 (80,6)	0,789
Var	11 (24,4)	7 (19,4)	
CD34 (+) kök hücre sayısı (x10⁶/kg)	3,9 (0,4-23,7)	3,3 (0,8-34,7)	0,440
Mononükleer hücre sayısı (x10⁸/kg)	1,6 (0,2-12,7)	1,4 (0,8-10,2)	0,841
Çekirdekli hücre sayısı (x10⁸/kg)	7,1 (2,2-151,0)	4,8 (1,5-18,5)	0,022*

* p<0,05 istatistiksel anlamlılık

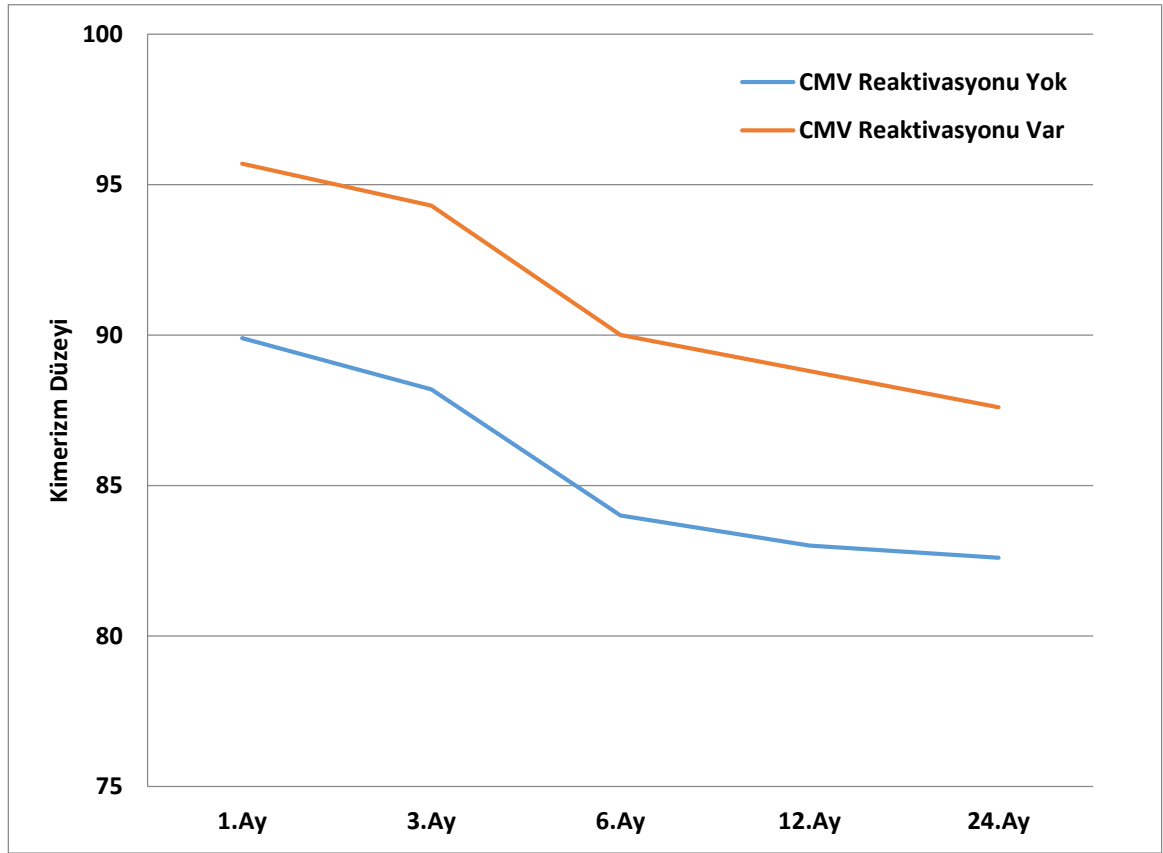
Tablo 4.22. Hazırlık Rejimi, Engraftman ve HKHT İlişkili Komplikeasyonların CMV Reaktivasyonu Varlığına Göre Dağılımı

Değişkenler	CMV Reaktivasyonu		p
	Var (n=45)	Yok (n=36)	
Hazırlık Rejimi			
Bu-Cy	9 (20,0)	6 (16,7)	0,056
Bu-Cy-ATG	10 (22,2)	8 (22,2)	
Cy-ATG	7 (15,6)	5 (13,9)	
Bu-Mel-Flu-ATG	2 (4,4)	-	
Flu-ATG-Cy	10 (22,2)	9 (25,0)	
Bu-Mel-Cy	2 (4,4)	1 (2,8)	
TBI-VP 16	1 (2,2)	1 (2,8)	
Bu-Cy-VP 16	4 (8,9)	4 (11,1)	
Bu-Flu	-	1 (2,8)	
Bu-Flu-Cy	-	1 (2,8)	
Nötrofil engraftmanı (gün)	14 (10-23)	15 (0-20)	0,833
Platelet engraftmanı (gün)	23 (13-439)	22 (0-46)	0,334
GVHH Profilaksisi			
CsA-Mtx	44 (97,8)	30 (83,3)	0,010*
CsA	-	3 (8,3)	
CsA-Mtx-MPZ	-	2 (5,6)	
CsA-Cy	1 (2,2)	-	
Takrolimus-Mtx	-	1 (2,8)	
Akut GVHH (+)	17 (37,8)	6 (16,7)	0,048*
Kronik GVHH (+)	8 (17,8)	5 (13,9)	0,765
Hemorajik sistit (+)	7 (15,6)	2 (5,7)	0,286
VOH (+)	2 (4,4)	4 (11,1)	0,399
Grade 3-4 mukozit (+)	24 (53,3)	14 (40,0)	0,266
TPN kullanımı	18 (40,0)	12 (33,3)	0,645
TPN süresi (n=30) (gün)	9,5 (1-79)	8,0 (5-28)	0,946
Siklosporin süresi (ay)	8 (0,5-36,0)	6,0 (2-36)	0,286
Total Eritrosit Tx Sayısı	6 (0-31)	5 (1-15)	0,879
Febril nötropeni	41 (91,1)	32 (88,9)	0,739
Toplam takip süresi	36,5 (15-80)	37 (12-99)	0,869
Ateşli gün sayısı	2 (1-18)	2 (1-7)	0,121
Total HKHT ilişkili komplikasyon			
Yok	1 (2,2)	3 (8,3)	0,043*
1	11 (24,4)	16 (44,4)	
2	22 (48,9)	10 (27,8)	
3	7 (15,6)	7 (19,4)	
4	4 (8,9)	-	

* p<0,05 istatistiksel anlamlılık

Tüm izlemlerde CMV reaktivasyonu olan hastalarda, olmayan hastalara kıyasla ortalama kimerizm düzeyi farklılık göstermedi. CMV reaktivasyonu olan ve olmayan hastalarda 6.aydaki izlemde kimerizm düzeylerinde anlamlı bir düşüş saptanırken, 6 aydan sonraki izlemlerde kimerizm düzeylerinde düşme olsa da 6.ay kimerizm değerleri ile benzer değerlerde olduğu saptandı (Şekil 4.49.).

CMV reaktivasyonu gruplarına göre kimerizm düzeylerinin dağılımı Tablo 4.23.'de gösterildi



Şekil 4.49. Kimerizm Düzeyinin CMV Reaktivasyon Varlığına Göre Zaman İçerisindeki Değişimi

Tablo 4.23.Kimerizm Düzeyinin CMV Reaktivasyon Varlığına Göre İzlem Sürelerindeki Değişimi

Değişken	IV Reaktivasyon	1.Ay	3.Ay	6.Ay	12.Ay	24.Ay	ruplararası p	ruplar içi p
Kimerizm	yok	5,7	3,3	1 [‡]	8,8 ^{‡§}	7 ^{‡§}	0,949	_____
	var	3,9	1,7	9 ^{‡§}	7 ^{‡§}	5 ^{‡§}		

ı zaman diliminde gruplar arasında fark vardır (p<0.05), ‡: 1.Ay'dan farklılık göstermektedir (p<0,05), §: 3.Ay'dan farklılık göstermektedir (p<0,05),
'dan farklılık göstermektedir (p<0,05), #:12.Ay'dan farklılık göstermektedir (p<0,05), *: p<0,05 istatistiksel anlamlılık
r arası p=Değişkenlerin izlem sürelerindeki değişiminin iki grup arasındaki istatistiksel farklılığını göstermektedir.
:i p= Grupların kendi içerisinde izlem sürelerindeki değişimlerinin anlamlılığını göstermektedir.

Tablo 4.24. Beyaz Küre Sayısı Ve Lenfosit Oranlarının CMV Reaktivasyon Gruplarındaki Değişimi

Değişkenler	CMV Reakt.	HKHT Öncesi	1.Ay	3.Ay	6.Ay	12.Ay	24.Ay	Gruplar arası p	Grup içi p
Beyaz Küre Sayısı	yok	¥5736,1±4956,9	¥5237,5±1597,4	5348,1±1895,6	6233,3±1845,1 ^{£§}	7546,8±2922,7 ^{£§†}	7624,1±2740,5 ^{£§†}	0,038*	0,033*
	var	¥4751,1±4025,1	¥6433,3±3415,5 [£]	5222,6±1970,1 [†]	6380±2855,4 ^{£§}	7480,9±3859,7 ^{£§†}	7562,8±2715,5 ^{£§†}		0,021*
Lenfosit Oranları	yok	39,4±19,0	19,7±13,6 [£]	28,9±9,4 ^{£†}	30,8±10,6 ^{£†}	31,3±11,1 ^{£†}	39,2±9,9 ^{£§†#}	0,043*	0,040*
	var	44,1±19,1	15,9±19,2 [£]	30,5±12,6 ^{£†}	33,3±13,6 ^{£†}	34,8±14,4 ^{£†}	43,8±14,4 ^{£§#}		0,042*

Reakt: Reaktivasyon

¥: Aynı zaman diliminde gruplar arasında fark vardır (p<0.05), £: HKHT öncesinden farklılık göstermektedir (p<0,05), †: 1.Ay'dan farklılık göstermektedir (p<0,05), §: 3.Ay'dan farklılık göstermektedir (p<0,05), ‡: 6.Ay'dan farklılık göstermektedir (p<0,05), #: 12.Ay'dan farklılık göstermektedir (p<0,05),

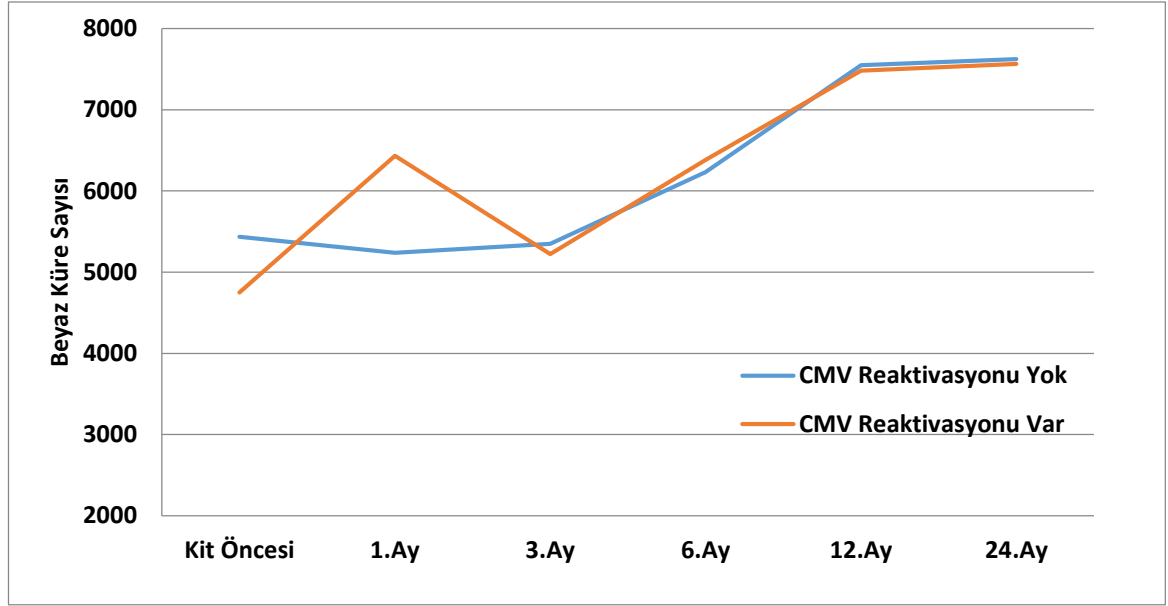
*: p<0,05 istatistiksel anlamlılık

Gruplar arası p=Değişkenlerin izlem sürelerindeki değişiminin iki grup arasındaki istatistiksel farklılığını gösterir.

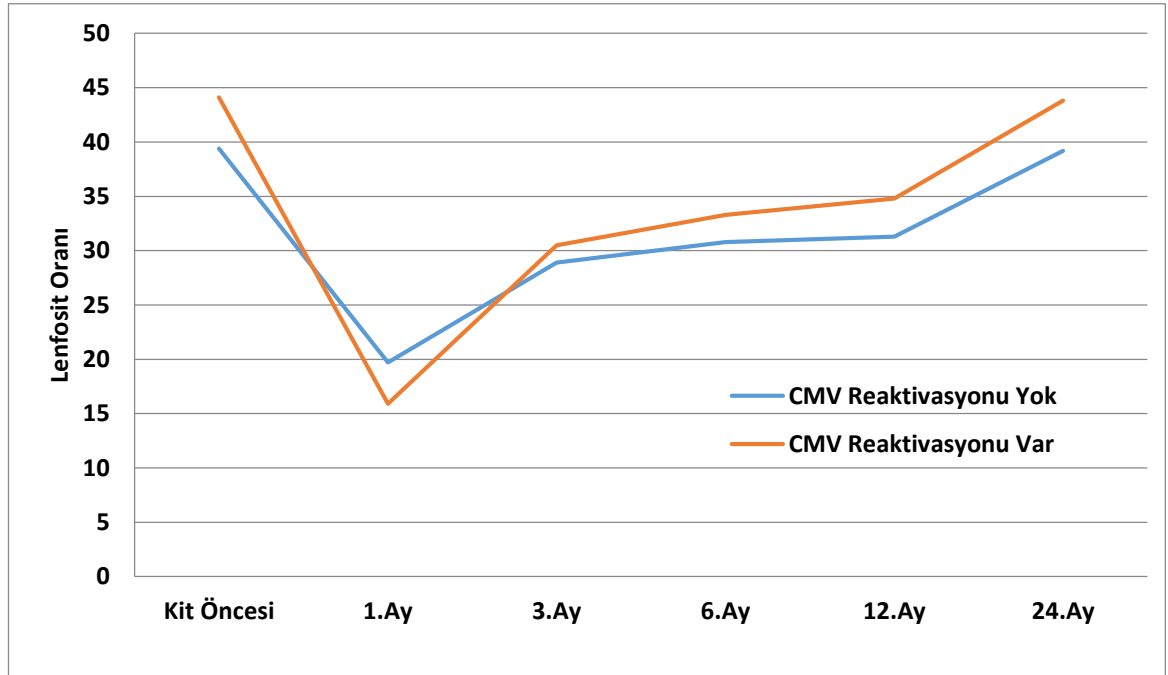
Grup içi p= Grupların kendi içerisinde izlem sürelerindeki değişimlerinin anlamlılığını gösterir.

CMV reaktivasyonu gelişen hastaların HKHT öncesi ortalama beyaz küre sayısı CMV reaktivasyonu gelişmeyen hastaların beyaz küre sayısından düşüktü (4751,1±4025,1 vs 5736,1±4956,9, p<0.05). CMV reaktivasyonu olan grupta beyaz küre sayısı nakil sonrası 1.ayda HKHT öncesi değerlere kıyasla artış gösterirken, CMV reaktivasyonu olmayan hastalarda benzer düzeyde idi. 3.aydaki izlemde ise beyaz küre sayısı CMV reaktivasyonu olan ve olmayan grupta benzer düzeyde idi. 6.aydaki izlemde ortalama beyaz küre sayısı 3.aya kıyasla yüksek iken, HKHT öncesi değerlere göre de yüksekti, 6.aydan sonra CMV reaktivasyonu olan ve olmayan hastalarda WBC düzeyindeki artış benzer düzeyde idi (Şekil 4.50.).CMV reaktivasyonu gelişen hastaların HKHT öncesi ortalama lenfosit oranları CMV reaktivasyonu gelişmeyen hastaların lenfosit oranlarından yüksek olmasına rağmen aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (44,1±19,1 vs 39,4±19,0, p>0.05). Lenfosit oranları nakil sonrası 1.ayda CMV reaktivasyonu olan hastalarda daha fazla düşüş gösterdi. Sonraki izlemlerde saptanan artış miktarı ise iki grup arasında benzer düzeyde idi (Şekil 4.51.).

Beyaz küre sayısı ve lenfosit oranlarının CMV reaktivasyon gruplarındaki değişimi Tablo 4.24’de detaylı olarak gösterildi.

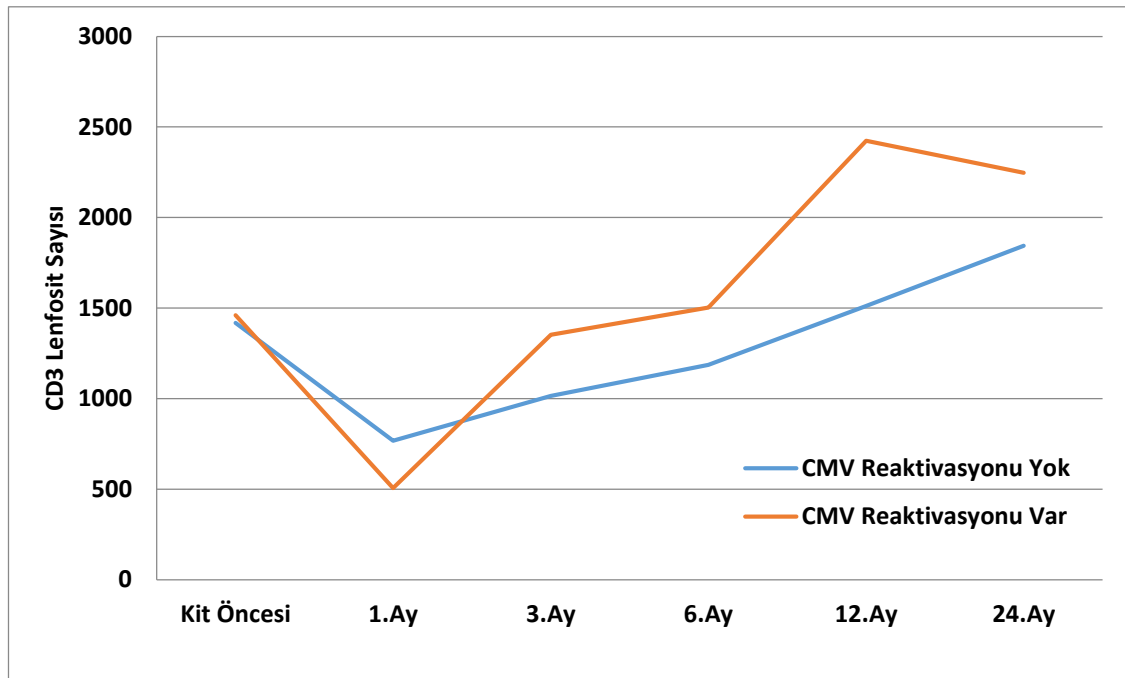


Şekil 4.50. Beyaz Küre Sayısının CMV Reaktivasyon Varlığına Göre Zaman İçerisindeki Değişimi



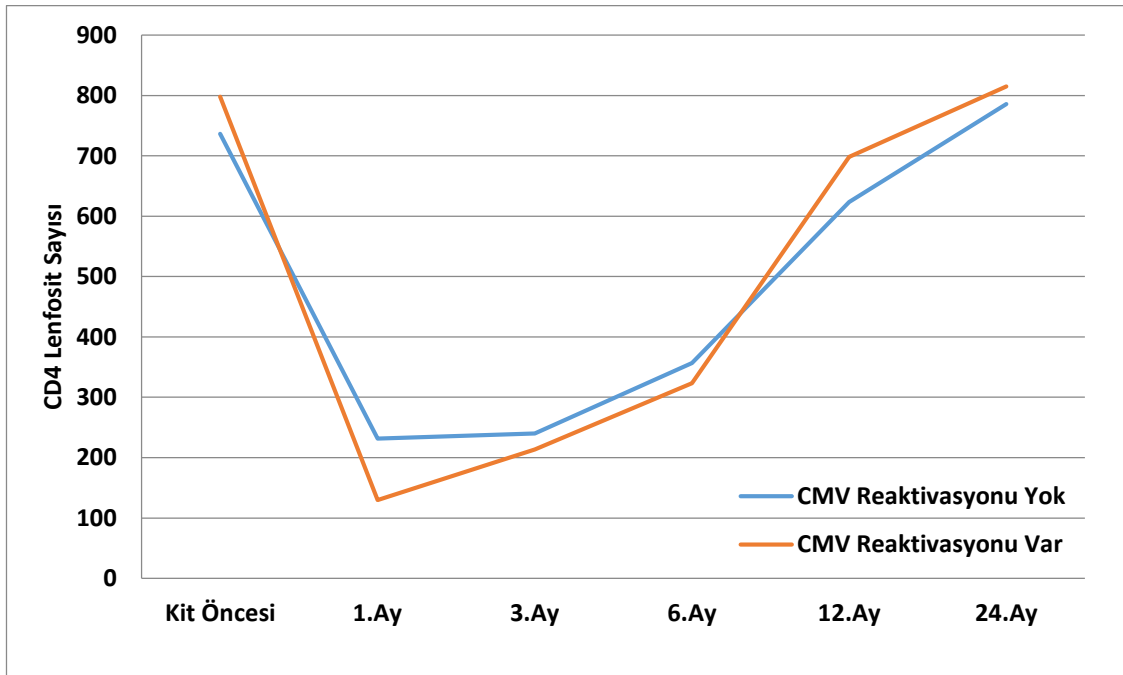
Şekil 4.51. Lenfosit Oranının CMV Reaktivasyon Varlığına Göre Zaman İçerisindeki Değişimi

CD3(+) lenfosit sayısının CMV reaktivasyonu gelişen ve gelişmeyen her iki grupta HKHT öncesi izlemde benzer olduğu, HKHT sonrası 1.ayda daha düşük olduğu, ancak diğer tüm izlemlerde (3.,6.,12. ve 24. aylarda) daha yüksek seyir gösterdiği görüldü ($p<0.05$). HKHT sonrası CD3(+) lenfosit sayısının zamana göre değişimi CMV reaktivasyonu varlığına göre farklılık gösterdi. CD3(+) lenfosit sayısının CMV reaktivasyonu gelişen grupta HKHT öncesi değerlere 6. ayda ulaştığı ($p=0.020$), CMV reaktivasyonu gelişmeyen grupta ise 12. ayda ulaştığı izlendi ($p=0.018$)(Şekil 48).



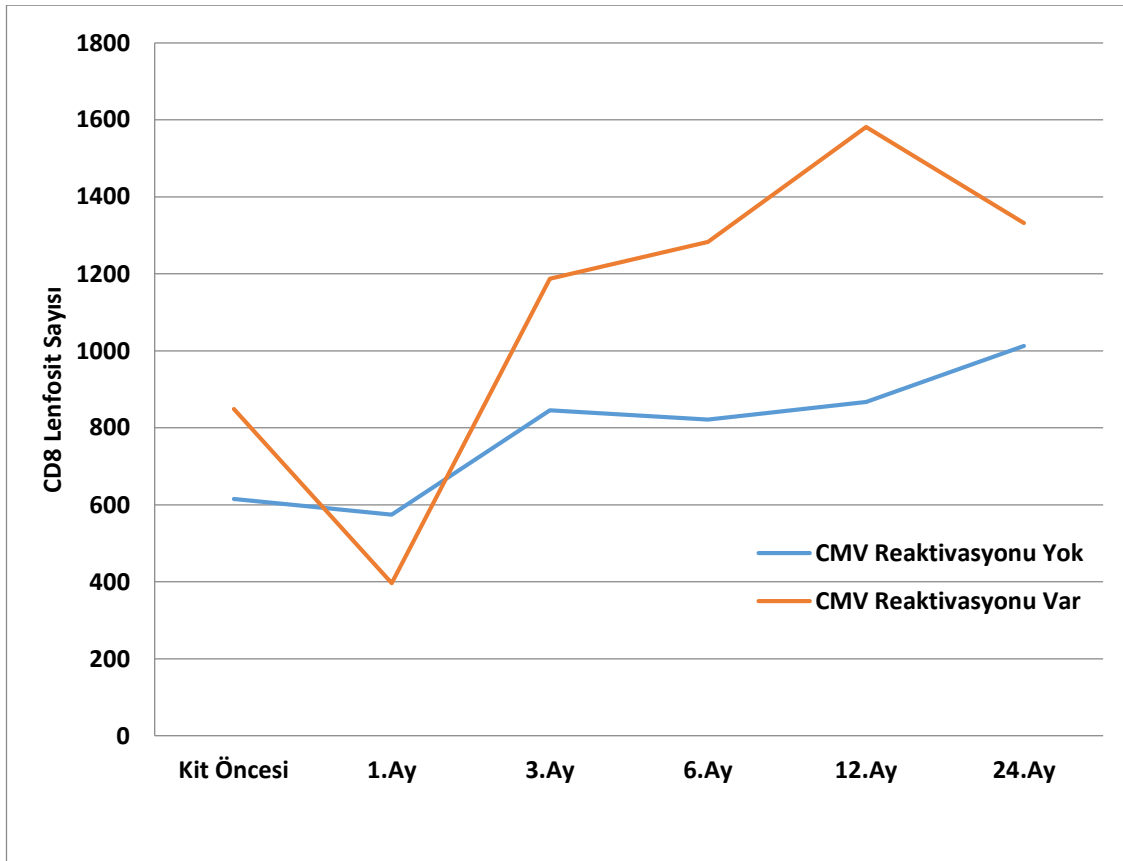
Şekil 4.52. CD3(+) Lenfosit Sayısının CMV Reaktivasyonu Varlığına Göre Zaman İçerisindeki Değişimi

CD4 (+) lenfosit sayısının CMV reaktivasyonu gelişen ve gelişmeyen hastalarda HKHT öncesinde benzer değerlerde olduğu; HKHT sonrası 1.ayda CMV reaktivasyonu gelişen hastalarda daha düşük değerlere sahip olduğu; 12. ay izleminde ise daha yüksek değerlere ulaştığı görüldü ($p<0.05$), bunun dışındaki 3. ve 6. ay izlem değerlerinin CMV reaktivasyonu gelişen ve gelişmeyen hastalarda benzer olduğu izlenmektedir ($p>0.05$). HKHT sonrası CD4(+) lenfosit sayısının zamana göre değişimi CMV reaktivasyonu varlığına göre farklılık gösterdi ($p=0.036$). CMV reaktivasyonu gelişen ve gelişmeyen her iki grupta da HKHT öncesi değerlere 24.ayda ulaşıldığı saptanırken, 1. ay ve 12.ay izlem değerleri dışında CMV reaktivasyonu gelişen ve gelişmeyen hastalarda CD4 (+) lenfosit sayısının benzer değerlerde olduğu izlendi (Şekil 4.53.).



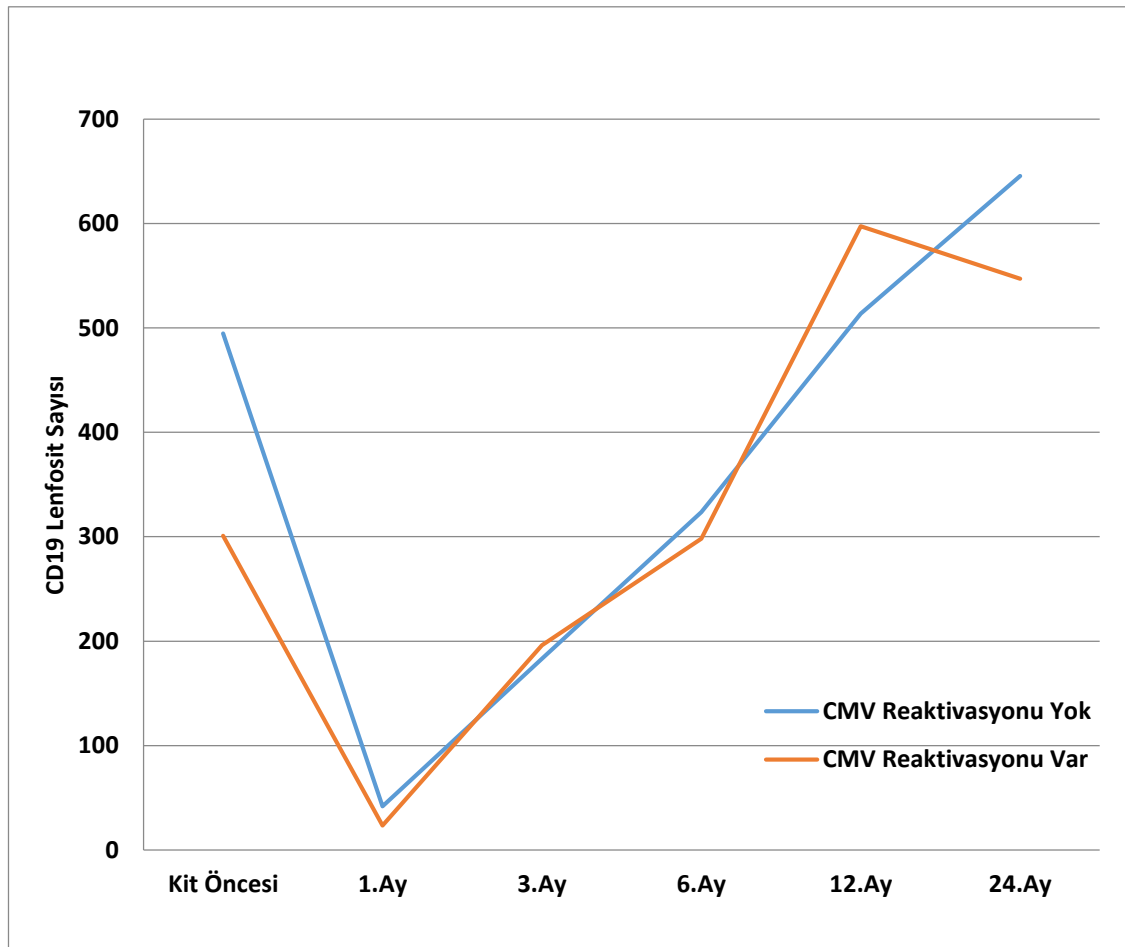
Şekil 4.53. CD4 (+) Lenfosit Sayısının CMV Reaktivasyonu Varlığına Göre Zaman İçerisindeki Değişimi

CD8 (+) T lenfosit sayısının CMV reaktivasyonu gelişen hastalarda 1.ay izlemi dışında diğer tüm izlemlerde daha yüksek olduğu görüldü ($p<0.05$); 1.ay izleminde ise CMV reaktivasyonu gelişen hastalarda CD8 (+) T lenfosit sayısının daha düşük olduğu gözlemlendi. HKHT sonrası CD8(+) lenfosit sayısının zamana göre değişimi CMV reaktivasyonu varlığına göre farklılık gösterdi ($p=0.022$). CMV reaktivasyonu gelişen hastalarda 1. ay dışındaki tüm izlemlerde CMV reaktivasyonu gelişmeyen gruba göre daha yüksek değerlere ulaşıldığı, izlem boyunca CD8 (+) T lenfosit sayısının gittikçe arttığı saptanırken, CMV reaktivasyonu gelişmeyen hastalarda 3.,6.,12. ve 24. ay izlem değerlerinin benzer olduğu görüldü (Şekil 4.54.).



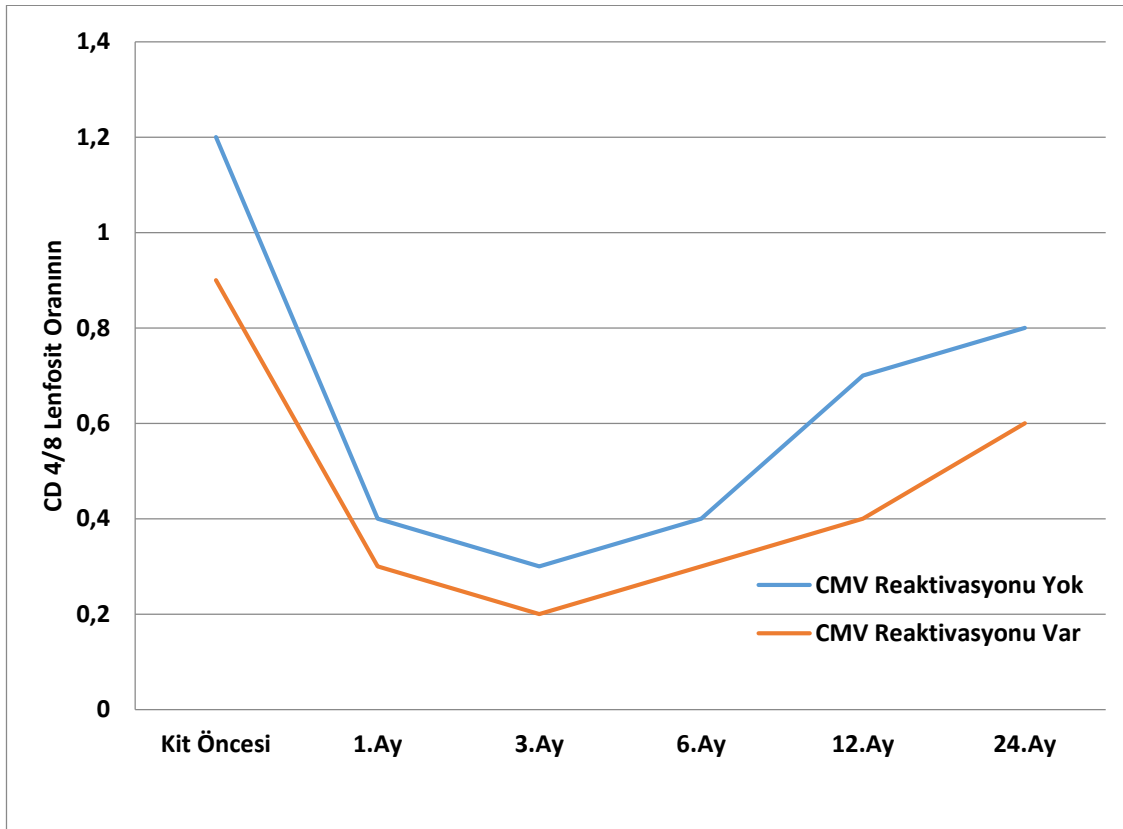
Şekil 4.54. CD8 (+) Lenfosit Sayısının CMV Reaktivasyon Varlığına Göre Zaman İçerisindeki Değişimi

CD19 (+) B lenfosit sayısının CMV reaktivasyonu gelişen hastalarda gelişmeyen hastalara kıyasla HKHT öncesi ve HKHT sonrası 24.ay izlemlerde daha düşük ($p<0.05$), 12.ay izleminde ise daha yüksek ($p<0.05$) olduğu gözlemlendi. Her iki grupta diğer izlemler arasında ortalama CD19(+) B lenfosit sayısı açısından farklılık yoktu. HKHT sonrası CD19(+) B lenfosit sayısının zamana göre değişimi CMV reaktivasyonu varlığına göre farklılık gösterdi ($p=0.038$). HKHT öncesi değerlere CMV reaktivasyonu gelişmeyen hastalarda 12.ayda ($p=0.018$), CMV reaktivasyonu gelişen hastalarda 6.ayda ulaşıldığı izlendi (Şekil 4.55.).



Şekil 4.55. CD19 (+) B Lenfosit Sayısının CMV Reaktivasyon Varlığına Göre Zaman İçerisindeki Değişimi

CD 4/8 lenfosit oranı CMV reaktivasyonu gelişmeyen hastalarda yüksek olsada gelişen hastalara kıyasla istatistiksel olarak farklılık göstermedi. Her iki grup içinde CD 4/8 lenfosit oranının zaman içerisindeki değişimi anlamlı idi. Her iki grupta da HKHT öncesine göre 1. ve 3. ay değerlerinin daha düşük olduğu görüldü (sırasıyla; $p=0.010$, $p=0.011$) fakat bu değişimler CMV reaktivasyonu varlığına göre farklılık göstermedi ($p=0.542$) (Şekil 4.56.)



Şekil 4.56. CD 4/8 Lenfosit Oranının CMV Reaktivasyon Varlığına Göre Zaman İçerisindeki Değişimi

CD16/56(+)CD3(+) ve CD16/56(+)CD3(-) lenfosit alt grupları CMV reaktivasyonu gelişen ve gelişmeyen hastalarda benzer düzeyde bulundu. Her iki grup içinde CD16/56(+)CD3(+) ve CD16/56(+)CD3(-) lenfosit alt gruplarının zaman içerisindeki değişimleri istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$).

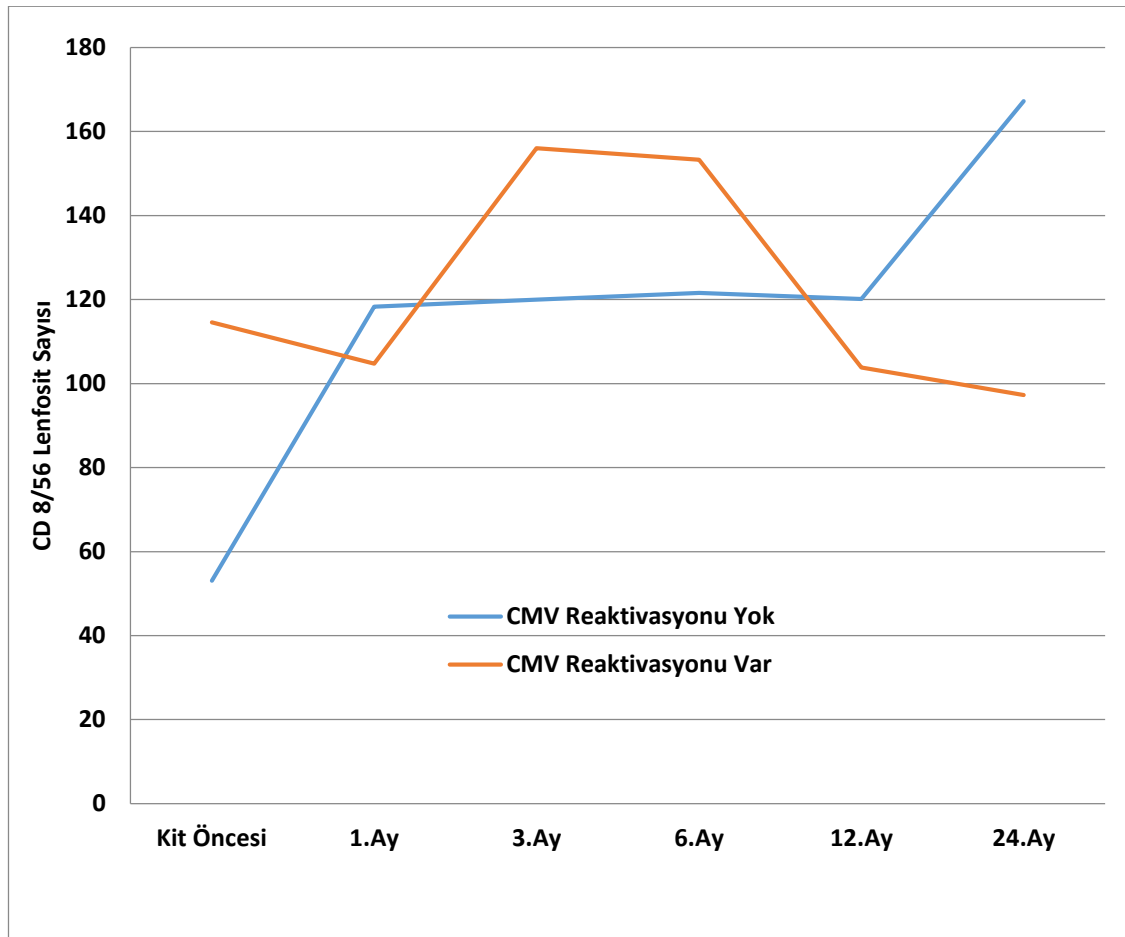
CD3, CD4, CD8, CD19, CD 4/8, CD16/56(+)CD3(+) ve CD16/56(+)CD3(-) değişkenlere ait bilgiler Tablo 4.25’de detaylı olarak gösterildi.

Tablo 4.25. Lenfosit Subsetlerin İzlem Sürelerindeki Değişimi ve CMV Reaktivasyonu Varlığına Göre Farklılığı

Değişkenler	CMV Reakt.	HKHT Öncesi	1.Ay	3.AY	6.Ay	12.Ay	24.Ay	Gruplar arası p	Grup içi p
CD3	yok	1417,3±1156,0	¥767,7±969,5 [£]	¥1015,3±489,4 ^{£‡}	¥1186,3±773,1 ^{£‡§}	¥1511,6±659,6 ^{‡§†}	¥1844,9±1114,9 ^{£‡§†#}	0,020*	0,006*
	var	1460,7±1414,8	¥506,0±607,4 [£]	¥1352,6±899,6 ^{£‡}	¥1502,6±1302,2 ^{‡§}	¥2423,8±1656,4 ^{£‡§†}	¥2247,1±1113,0 ^{£‡§†}		0,011*
CD4	yok	736,2±670,9	¥231,3±219,0 [£]	240,2±163,5 [£]	356,7±238,4 ^{£‡§}	¥623,7±334,8 ^{£‡§†}	785,6±413,9 ^{£‡§†#}	0,036*	0,009*
	var	797,9±825,6	¥129,7±178,7 [£]	213,7±186,4 ^{£‡}	323,5±222,8 ^{£‡§}	¥698,3±554,2 ^{£‡§†}	815,1±500,7 ^{‡§†#}		0,005*
CD8	yok	¥615±544,4	¥574,6±674,6	¥845,5±429,1 ^{£‡}	¥821,4±549,6 ^{£‡}	¥867,4±387,6 ^{£‡}	¥1012,8±708,7 ^{£‡§†#}	0,022*	0,012*
	var	¥848,6±1435	¥396,8±484,8 [£]	¥1187±801,5 ^{£‡}	¥1282,5±1164,7 ^{£‡§}	¥1581,3±1252,1 ^{£‡§†}	¥1332,1±789,1 ^{£‡§†#}		0,011*
CD19	yok	¥494,7±1085,6	¥41,7±67,4 [£]	183,2±168,6 ^{£‡}	323,5±213,9 ^{£‡§}	¥513,6±329,2 ^{‡§†}	¥645,4±424,6 ^{£‡§†#}	0,038*	0,014*
	var	¥300,8±461,7	¥23,5±68,4 [£]	195,9±246,7 ^{£‡}	298,0±256,2 ^{‡§}	¥597,4±861,7 ^{£‡§†}	¥547,1±373,9 ^{£‡§†}		0,007*
CD4/8	yok	1,2±0,6	0,4±0,4	0,3±0,3	0,4±0,3	0,7±0,4	0,8±0,5	0,542	0,010*
	var	0,9±1,1	0,3±0,5	0,2±0,1	0,3±0,2	0,4±0,4	0,6±0,4		0,011*
CD16/56(+)/CD3(+)	yok	54,8±60,3	52,9±72,9	50,2±48,7	60,4±104,6	59,7±55,5	58,4±60,7	0,843	0,345
	var	58,1±47,9	51,6±67,5	56,2±69,5	61,6±45,9	63,7±46,8	61,9±47,9		0,386
CD16/56(+)/CD3(-)	yok	142,6±216,7	207,6±133,7	257,8±189	278,6±118,4	230,2±177,6	226,9±122,8	0,639	0,105
	var	138,1±184	217,4±564,2	259,9±366,9	275,3±549	233,2±172,1	225,8±193,4		0,117

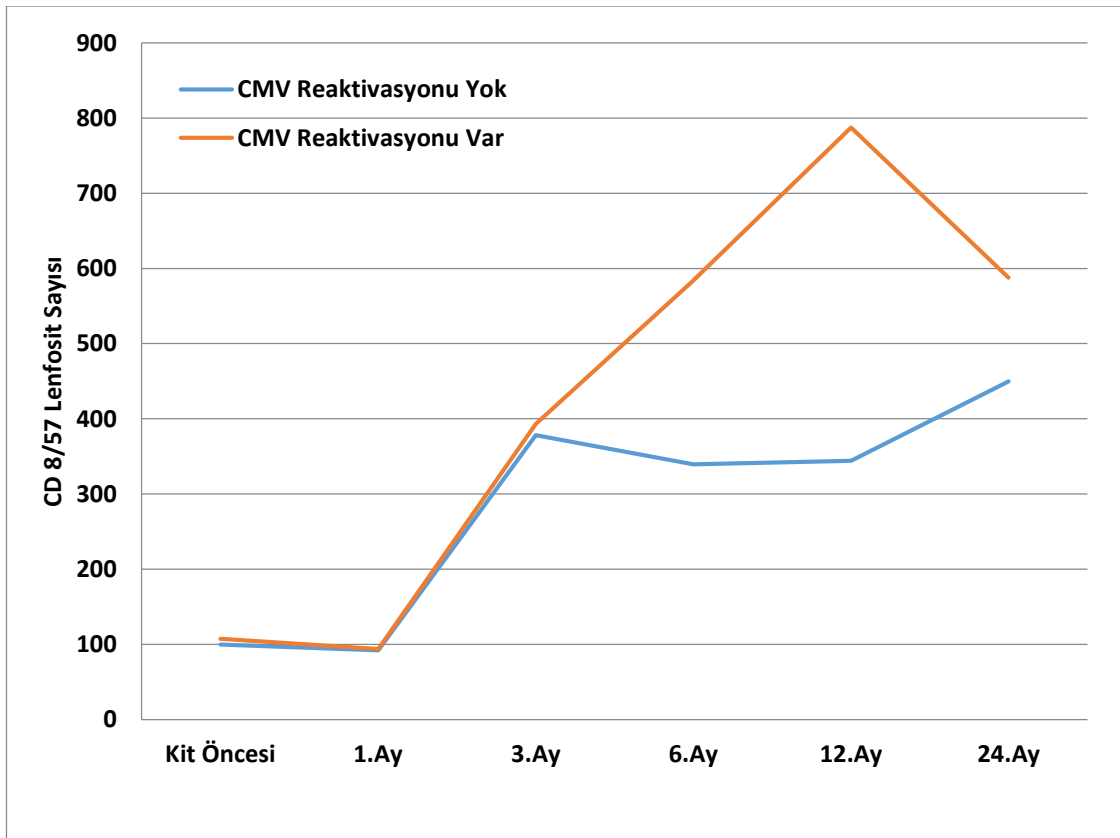
¥: Aynı zaman diliminde gruplar arasında fark vardır (p<0.05), £: HKHT öncesinden farklılık göstermektedir (p<0,05), ‡: 1.Ay'dan farklılık göstermektedir (p<0,05), §: 3.Ay'dan farklılık göstermektedir (p<0,05)
†: 6.Ay'dan farklılık göstermektedir (p<0,05), #: 12.Ay'dan farklılık göstermektedir (p<0,05), *: p<0,05 istatistiksel anlamlılık
Gruplar arası p=Değişkenlerin izlem sürelerindeki değişiminin iki grup arasındaki istatistiksel farklılığını gösterir.
Grup içi p= Grupların kendi içerisinde izlem sürelerindeki değişimlerinin anlamlılığını gösterir

CD 8/56 (+) lenfosit sayısının CMV reaktivasyonu gelişen hastalarda HKHT öncesi daha yüksek düzeylerde olduğu, HKHT sonrasında ise 1-24. ay izlemlerde her iki grupta benzer seyir izlediği görüldü. HKHT sonrası CD 8/56(+) lenfosit sayısının zamana göre değişimi CMV reaktivasyonu varlığına göre farklılık gösterdi ($p=0.013$). CMV reaktivasyonu gelişmeyen hastalarda HKHT öncesi değerler 1.ayda aşılırken, CD 8/56 (+) lenfosit sayısının 3-12. aylarda yükselme eğilimi gösterdiği, 24.ayda daha da arttığı görüldü ($p=0.015$), CMV reaktivasyonu gelişen hastalarda ise HKHT öncesi değerlere 1.ayda yaklaşıırken, 3-6.ay izlemlerde yükselme eğilimi gösterdiği, 12-24.ay izlemlerde HKHT öncesi değerlere dönüldüğü izlendi ($p=0.008$) (Şekil 4.57).



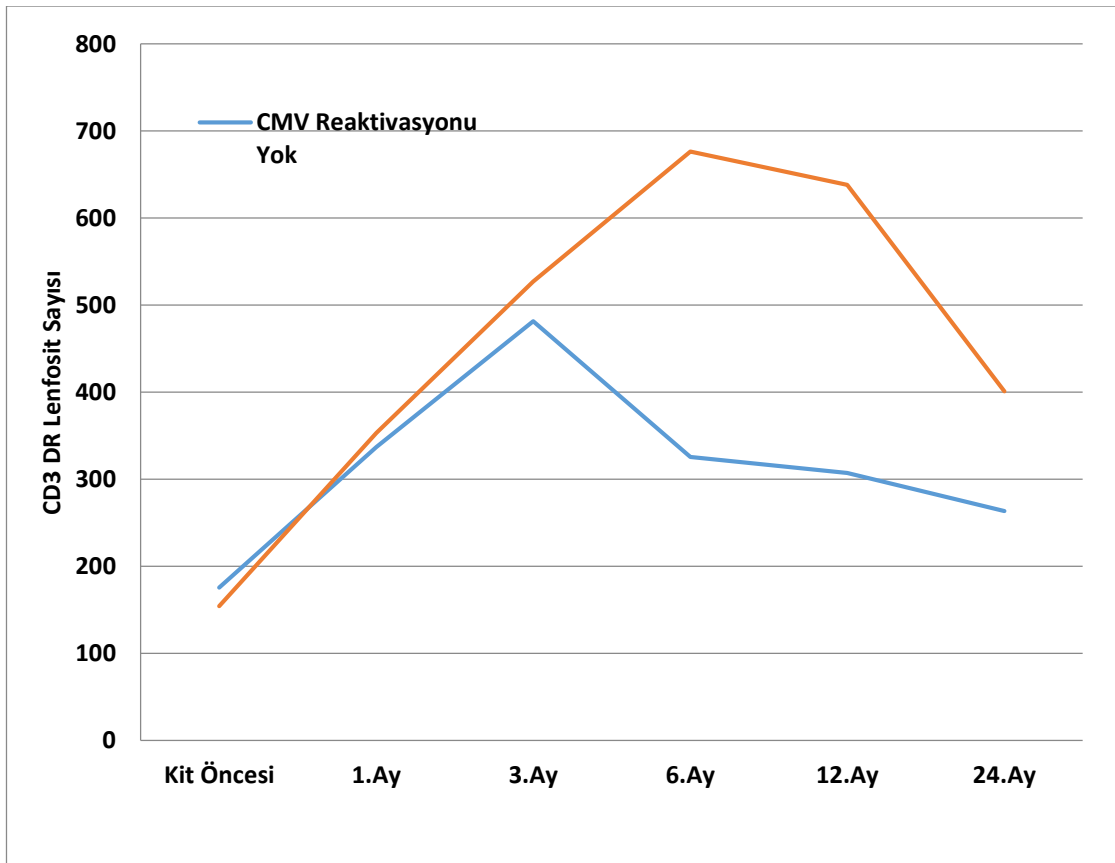
Şekil 4.57. CD 8/56 (+) Lenfosit Sayısının CMV Reaktivasyon Varlığına Göre Zaman İçerisindeki Değişimi

CD 8/57 (+) lenfosit sayısının CMV reaktivasyonu gelişen ve gelişmeyen hastalarda HKHT öncesi ve HKHT sonrası 3.aya kadar benzer seyrettiği görüldü ($p>0.05$). HKHT sonrası 6-24.ay izlemlerde ise CD 8/57 (+) lenfosit sayısı CMV reaktivasyonu gelişen hastalarda daha yüksek düzeyde idi ($p<0.05$). HKHT sonrası CD 8/57(+) lenfosit sayısının zaman içerisindeki değişimi CMV reaktivasyonu varlığına göre farklılık gösterdi ($p=0.014$). CMV reaktivasyonu gelişmeyen hastalarda HKHT öncesi değerlere 1.ayda yaklaşıldığı; 3-12.ay izlemlerde önceki izlemlere kıyasla daha yüksek düzeylere ve 24.ay izlemde ise en yüksek düzeye ulaştığı izlendi ($p=0.012$). CMV reaktivasyonu gelişen hastalarda ise HKHT öncesi değerlere 1.ayda ulaşıldığı, en yüksek düzeye 12.ayda erişildiği, 24.ayda ise 12.aya kıyasla düşme olduğu izlendi. Genel olarak CD 8/57 (+) lenfosit sayısının CMV reaktivasyonu gelişen hastalarda 3. aydan sonra daha yüksek düzeylerde seyrettiği görüldü (Şekil 4.58).



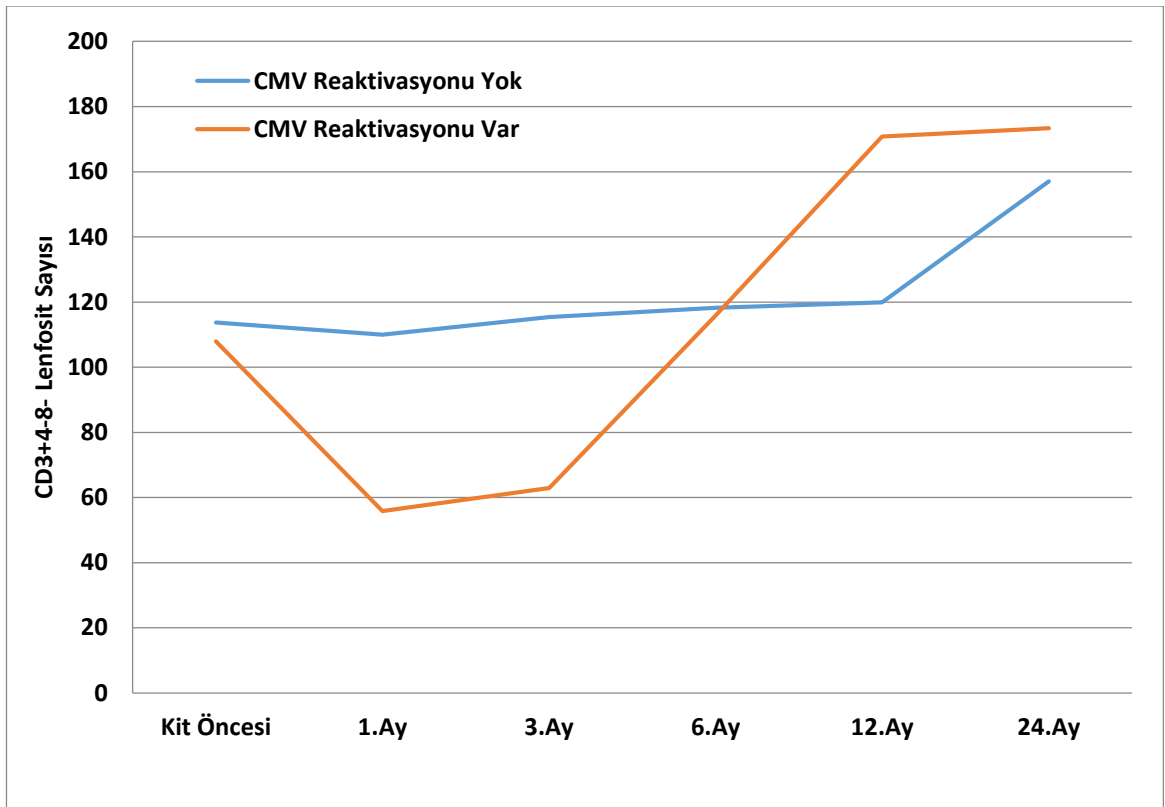
Şekil 4.58. CD 8/57 Lenfosit Sayısının CMV Reaktivasyon Varlığına Göre Zaman İçerisindeki Değişimi

CD3/DR(+) aktive T lenfosit sayısı CMV reaktivasyonu gelişen hastalarda HKHT öncesi izlemde düşük olsa da aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. HKHT sonrası 1. ve 3. ayda CD3/DR(+) aktive T lenfosit sayısının CMV reaktivasyonu gelişen hastalarda daha yüksek olduğu gözlemlense de aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi; fakat 6-24. aylarda CMV reaktivasyonu gelişen hastalarda CD3/DR(+) lenfosit sayısının daha yüksek seyrettiği görüldü ($p < 0.05$). HKHT sonrası CD3/DR(+) lenfosit sayısının zaman içerisindeki değişimi CMV reaktivasyonu varlığına göre farklılık gösterdi ($p = 0.007$). CMV reaktivasyonu gelişmeyen hastalarda 1. ayda HKHT öncesi değerlere kıyasla daha yüksek CD3/DR(+) aktive T lenfosit sayısı saptanırken, 6. ay itibariyle düşme olduğu ($p = 0.018$), CMV reaktivasyonu gelişen hastalarda ise HKHT öncesi değerlere HKHT sonrası 1. ayda ulaşıldığı, 3-6. aylarda artma olduğu, 24. ay izlemde ise 1. ay izlemdeki düzeylere tekrar yaklaşıldığı görüldü (Şekil 4.59).



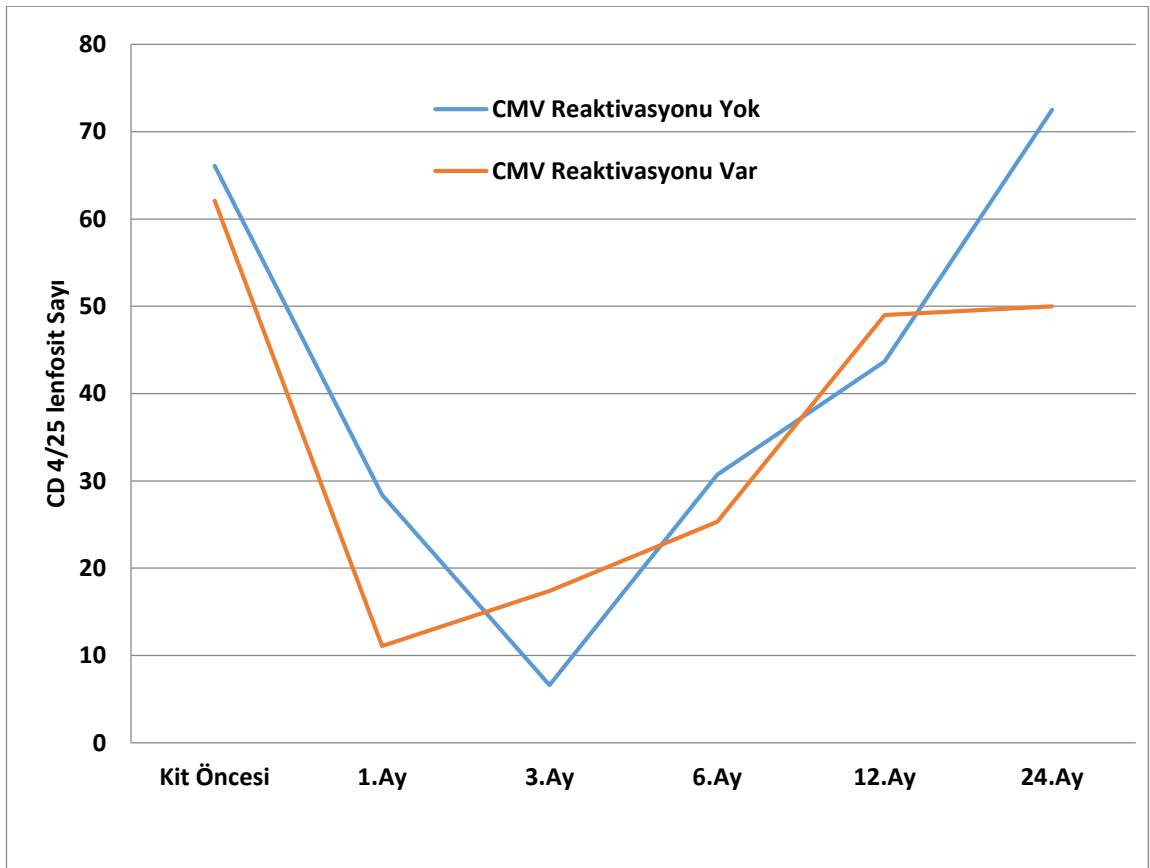
Şekil 4.59. CD3/DR(+) Lenfosit Sayısının CMV Reaktivasyonu Varlığına Göre Zaman İçerisindeki Değişimi

CD3⁺4⁻8⁻ double negatif T lenfosit sayısı CMV reaktivasyonu gelişen ve gelişmeyen hastalarda HKHT öncesi izlemde benzerdi, 1 ve 3.ay izlemlerinde CMV reaktivasyonu gelişmeyen hastalarda CD3⁺4⁻8⁻ double negatif T lenfosit sayısı daha yüksekti, 6.ay izlemde ise iki grup benzerlik göstermekle beraber, sonraki izlemlerde ortalama CD3⁺4⁻8⁻ double negatif T lenfosit sayısı CMV reaktivasyonu gelişen hastalarda daha yüksek seyretti. HKHT sonrası CD3⁺4⁻8⁻ double negatif T lenfosit sayısının zaman içerisindeki değişimi CMV reaktivasyonu varlığına göre farklılık gösterdi (p=0.013). CD3⁺4⁻8⁻ double negatif T lenfosit sayısının CMV reaktivasyonu gelişmeyen hastalarda HKHT öncesi değerlere 1.ayda yaklaştığı, 12.aya kadar benzer seyrettiği, 24.ay izlemde ise artış gösterdiği izlendi (p=0.011). CMV reaktivasyonu gelişen hastalarda ise HKHT öncesi değerlere 6.ayda ulaşıldığı, 6.aydan sonraki izlemlerde artış görüldüğü, fakat 12.ay ile 24.ay izlemlerde benzer düzeylerde seyrettiği izlendi (p=0.022).



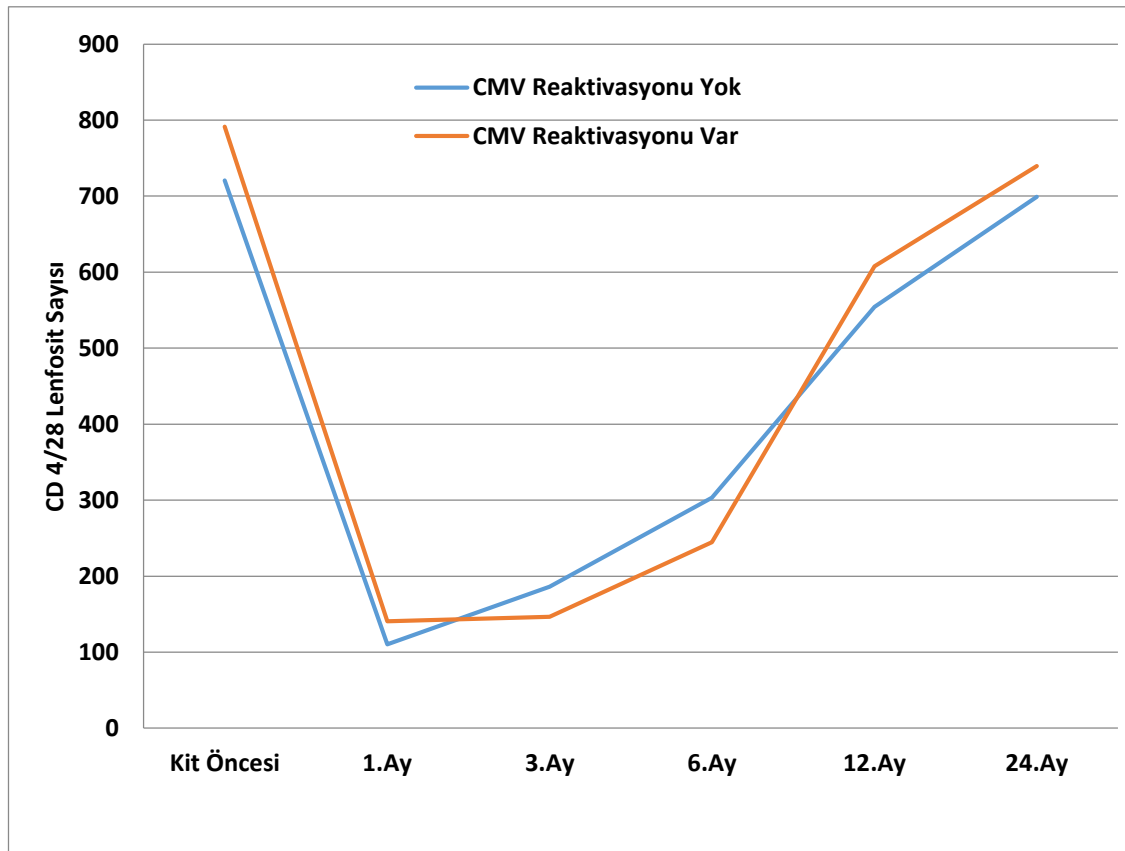
Şekil 4.60. CD3⁺4⁻8⁻ double negatif T Lenfosit Sayısının CMV Reaktivasyon Varlığına Göre Zaman İçerisindeki Değişimi

CD 4/25 (+) lenfosit sayısının CMV reaktivasyonu gelişen ve gelişmeyen hastalarda HKHT öncesi benzer olduğu; HKHT sonrası 3.ay izlemde CMV reaktivasyonu gelişmeyen hastalarda daha düşük değerlere ulaştığı; 6-12. ay izlemlerde benzer seyrettiği; fakat 24.ay izlemde CMV reaktivasyonu olmayan hastalarda daha yüksek düzeylere uşaltığı görüldü. HKHT sonrası CD4/25 (+) lenfosit sayısının zamana göre değişimi CMV reaktivasyonu varlığına göre farklılık gösterdi ($p=0.017$). CMV reaktivasyonu gelişmeyen hastalarda 24.ayda HKHT öncesi değerlerin üzerine çıkıldığı saptanırken ($p=0.011$), CMV reaktivasyonu gelişen hastalarda tüm izlemlerde artış görülmesine rağmen 24.ayda halen HKHT öncesi değerlere ulaşamadı ($p=0.28$) (Şekil 4.61) .



Şekil 4.61. CD 4/25 lenfosit Sayısı CMV Reaktivasyon Varlığına Göre Zaman İçerisindeki Değişimi

CD 4/28(+) lenfosit sayısının CMV reaktivasyonu gelişen hastalarda HKHT öncesi izlemde daha yüksek olduğu, ancak aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü. CD 4/28 (+) lenfosit sayısı HKHT sonrası 3.,6.,12. ve 24.ay izlemlerinde her iki grupta benzer seyir izledi. HKHT sonrası CD4/28(+) lenfosit sayısının zamana göre değişimi CMV reaktivasyonu varlığına göre farklılık göstermedi ($p=0.111$). CMV reaktivasyonu gelişen ve gelişmeyen hastalarda HKHT öncesi değerlere 24.ayda ulaşıldı ve zaman içerisindeki değişimleri benzerdi (Şekil 4.62).



Şekil 4.62. CD 4/28 (+) Lenfosit Sayısının CMV Reaktivasyon Varlığına Göre Zaman İçerisindeki Değişimi

CD 4/25, CD4/28, CD 8/56, CD 8/57, CD3/DR ve CD3⁺4⁻8⁻ lenfosit sayısının CMV reaktivasyonu varlığına göre zaman içerisindeki değişimi Tablo 4.26'da gösterildi.

Tablo 4.26. Lenfosit Subsetlerin İzlem Sürelerindeki Değişimi Ve CMV Reaktivasyonu Varlığına Göre Farklılığı

Değişkenler	CMV Reakt.	HKHT Öncesi	1.Ay	3.AY	6.Ay	12.Ay	24.Ay	Gruplar arası p	Grup içi p
CD4/25	yok	66,1±107,8	¥28,4±31,4 [£]	¥6,6±4,1 ^{£†}	30,7±53,0 ^{£§}	43,7±22,0 ^{£§†}	¥72,5±78,5 ^{§†#}	0,017*	0,011*
	var	62,1±45,6	¥11,1±11,7 [£]	¥17,4±19,2 [£]	25,3±26,2 [£]	49,0±25,5 ^{£§†}	¥50,0±26,6 ^{£§†}		0,028*
CD4/28	yok	720,6±676,4	110,5±137,6 [£]	186,2±144,4 [£]	303,2±188,8 ^{£§}	554,2±344,0 ^{£§†}	699,3±436,2 ^{§†#}	0,111	0,016*
	var	791,2±838,6	140,5±178,4 [£]	146,6±112,9 [£]	244,7±159,2 ^{£§}	607,8±407,9 ^{£§†}	739,6±494,0 ^{§†#}		0,005*
CD8/56	yok	¥53,1±33,9	118,3±110,9 [£]	120,0±50,1 [£]	121,6±92,6 [£]	120,1±67,8 [£]	167,2±89,7 ^{£§†#}	0,013*	0,015*
	var	¥114,6±135,5	104,7±161,3	156,0±80,8 ^{£†}	153,3±131,8 ^{£†}	103,8±48,3 ^{§†}	97,3±76,6 ^{§†}		0,008*
CD8/57	yok	99,8±129,6	92,1±66,4	378,1±317,8 ^{£†}	¥339,7±300,8 ^{£†}	¥344,0±303,9 ^{£†}	¥449,9±473,7 ^{£§†#}	0,014*	0,012*
	var	107,3±126,4	94,0±159,3	393,1±312,9 ^{£†}	¥584,0±627,2 ^{£†§}	¥787,5±978,0 ^{£†§†}	¥587,8±556,7 ^{£†§#}		0,004*
CD3/HLA-DR	yok	175,5±201,4	337,1±449,6 [£]	481,4±399,9 [£]	¥325,5±236,3 ^{£†§}	¥307,3±243,8 ^{£†§}	¥263,5±324,2 ^{£†§}	0,007*	0,018*
	var	154,2±241,7	353,1±263 [£]	527,2±460,1 ^{£†}	¥676,5±696,3 ^{£†§}	¥638,3±731,8 ^{£†§†}	¥401,1±302,3 ^{£†§†#}		0,014*
CD3 ⁺ 4 ⁻ 8 ⁻	yok	113,7±157	¥110,0±157,5	¥115,4±80,2	118,2±88,4	¥119,9±84,7	157,1±101,1 ^{£†§†#}	0,013*	0,011*
	var	107,9±140,9	¥55,8±79,4 [£]	¥62,9±51,8 [£]	115,7±71,3 [§]	¥170,8±115,4 ^{£†§†}	173,4±131,1 ^{£†§†}		0,022*

¥: Aynı zaman diliminde gruplar arasında fark vardır (p<0.05), £: HKHT öncesinden farklılık göstermektedir (p<0,05), †: 1.Ay'dan farklılık göstermektedir (p<0,05), §: 3.Ay'dan farklılık göstermektedir (p<0,05)

†:6.Ay'dan farklılık göstermektedir (p<0,05), #:12.Ay'dan farklılık göstermektedir (p<0,05), *: p<0,05 istatistiksel anlamlılık

Gruplar arası p=Değişkenlerin izlem sürelerindeki değişiminin iki grup arasındaki istatistiksel farklılığını gösterir.

Grup içi p= Grupların kendi içerisinde izlem sürelerindeki değişimlerinin anlamlılığını gösterir

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda allojenik HKHT yapılan 81 hastanın lenfosit alt grupları değerlendirildiğinde; HKHT sonrasında CD3 (+) lenfosit sayılarının 3. ayda, CD4 (+) T lenfositlerin 12. ayda, CD8 (+) T lenfositlerin 3. ayda, CD19 (+) B lenfositlerin 12. ayda ve CD4/CD8 hücre oranının 24. ayda, CD4/25 ve CD4/28 (+) aktive T lenfositlerin 24. ayda HKHT öncesi değerlere ulaştığı görüldü. Ayrıca CD3+4-8-double negatif T lenfositlerin 6. ayda HKHT öncesi değerlere ulaştığı izlendi. CD16/56(+)CD3(+) ve CD16/56(+)CD3(-) NK lenfositlerin 1 ay gibi kısa bir süre içerisinde HKHT öncesi değerlere ulaştığı görüldü. Tüm hastalarımızdaki sonuçlar değerlendirildiğinde, genel olarak lenfosit yüzdelerinin nakil sonrası düşük seyredip 24. ayda normale dönmesi lenfosit yeniden yapılanmasının iki yıla kadar devam ettiğini desteklemektedir (1).

Genel T hücre belirteçlerinden CD4(+) T lenfositlerin 12. ayda; CD4/25 ve CD4/28 (+) aktive T lenfositlerin 24. ayda HKHT öncesi değerlere ulaşması T hücre yeniden yapılanmasının iki yıla kadar devam ettiğini desteklemektedir. Literatürde T hücre yeniden yapılanmasının iki yıla kadar devam ettiğini ve süre uzadıkça bunun GVHH ile ilişkili olabileceği bildirilmektedir (1) .

Bu çalışmada sitotoksik T lenfosit belirteci CD8(+) T lenfositlerin 3. aydan itibaren HKHT öncesi değerlere ulaştığı izlendi. Sitotoksik T lenfosit yeniden yapılanmasının diğer T lenfositlere göre daha hızlı olduğu görüldü. Bağışıklığın yeniden yapılanması konusunda yapılan diğer çalışmalarda da CD8(+) T lenfositlerin HKHT sonrasında 6. ayda normale döndüğü gösterilmiştir (1,60).

Bu çalışmada B hücrelerinin yeniden yapılanmasının T hücrelerine benzer seyir gösterdiği görüldü. B lenfosit sayıları 1. ayda düşük olup 12. ayda HKHT öncesi değerlere ulaştı. Diğer çalışmalarda B lenfosit yeniden yapılanmasının yaklaşık bir yılda olduğu belirtilmektedir (1,61). Yapılan çalışmalarda B hücre yeniden yapılanmasının GVHH'li olgularda daha geç olduğu; GVHH'nin B hücre yeniden yapılanmasını olumsuz etkilediği gösterilmiştir. Aynı çalışmalar B hücre yeniden yapılanmasının GVHH'li hastalarda 1-2 yıla kadar uzayabileceğini belirtmiştir (62-65). Bizim çalışmamızda CD19(+) B lenfosit değerlerinin 12. ayda normale geldiğinin gösterilmesi; önceki çalışmaların sonuçlarını destekler niteliktedir.

Çalışmamızda CD16/56(+)CD3(+) NK-T ve CD16/56(+)CD3(-) NK lenfositlerin 1 ay gibi kısa bir süre içerisinde HKHT öncesi değerlere ulaştığı görüldü. HKHT sonrasında ilk yeniden yapılanan lenfosit alt gruplarının NK lenfositler olduğu, ayrıca CD3/HLA-DR(+), CD8/56(+) ve CD8/57(+) aktive T lenfositlerin ilk aydan itibaren yüksek değerlerde seyrettiği görüldü. NK hücreleri nakil sonrası ilk normal sayılara ulaşan lenfosit alt grubu olduğu ve HKHT sonrasında 1-2 ay gibi çok kısa bir süre içerisinde normale döndüğü bilinmektedir (1). Çalışmamızda NK hücre sayılarında HKHT sonrası 1 ay gibi kısa bir süre içerisinde HKHT öncesi değerlere ulaşıldığının görülmesi, bağışıklığın yeniden yapılanmasının ilk olarak NK hücreleri ile başladığını desteklemektedir. Ayrıca CD8/57 (+) T hücrelerinin diğer çalışmalarda da bizim sonuçlarımıza benzer şekilde ilk aydan itibaren yüksek değerlerde seyrettiği bildirilmektedir (59).

Çalışmamızda literatürde daha nadir çalışılmış olan CD4/25 ve CD4/28 (+) (aktive T helper hücreler) aktive T hücre sayılarının 24. ayda normal değerlere geldiği gözlemlendi. Bu gruptaki hücrelerin HKHT sonrasında yeniden yapılanmasını inceleyen sınırlı sayıda çalışma mevcuttur. Bu nedenle çalışmamızın bu hücrelerin yeniden yapılanması hakkında fikir vermesi açısından önemli olduğu düşünülmektedir.

NK hücre öncülleri olan CD8/56 (+) ve T lenfosit alt grubu olarak, aktive sitotoksik T lenfositleri CD8/57 (+) hücrelerin ilk aydan itibaren HKHT öncesi değerlere göre yüksek olduğu izlendi. Bu durumun HKHT sonrası erken dönemde başlıca sitotoksik T lenfositler olmak üzere donör T lenfositlerinin hasta dokularıyla karşılaşmasına paralel olarak lenfosit aktivasyonunu yansıttığı düşünüldü.

Akut GVHH (aGVHH) olan hastalarımız ile aGVHH olmayan hastalarımızın sonuçları karşılaştırıldığında, aGVHH olan grupta ortanca yaşın daha düşük olduğu görüldü. Hasta yaşı küçüldükçe aGVHH olma olasılığının arttığı gözlemlendi. Beklendiği gibi HLA uyumu azaldıkça aGVHH görülme sıklığı artmaktaydı. Nötrofil engraftmanının aGVHH olan hastalarda daha erken olduğu gözlemlendi. Bu durum daha erken nötrofil engraftmanı olması ile aGVHH gelişmesinin ilişkili olabileceğini düşündürdü. aGVHH gelişen hasta grubunda beklediği gibi kGVHH gelişme olasılığı daha yüksek bulundu. aGVHH gelişen hasta grubunda TPN kullanımının daha yüksek oranda olduğu gözlemlendi. Bu durumun aGVHH gelişen hastalarda

aGVHH nedeniyle oluşan mukozal hasara bağlı olarak TPN gereksiniminin arttığı şeklinde yorumlandı. aGVHH hastalarında ortanca ateşli gün sayısının daha fazla olduğu görüldü. Bu durumun aGVHH nedeniyle kullanılan steroid ve diğer immünsupresif tedavilerin hastalarda enfeksiyon riskini arttırmasıyla ilişkili olabileceği düşünüldü. Ayrıca aGVHH gelişen hastalarda immünsupresif tedavinin daha yüksek dozlarda ve daha uzun süre kullanılmasının bağışıklığın yeniden yapılanmasını olumsuz şekilde etkilediği, buna bağlı enfeksiyon sıklığı ve süresini arttırdığı düşünüldü. HKHT sonrası görülen nötropenik ateş, VOH, hemorajik sistit, evre 3-4 mukozit gibi komplikasyonların aGVHH gelişen hasta grubunda daha fazla olduğu görüldü. Yapılan çalışmalarda CMV seropozitifliğinin akut ve kronik GVHH için risk faktörü olduğu belirtilmiştir (44). Çalışmamızda CMV reaktivasyonu gelişen hastaların akut GVHH gelişen hasta grubunda daha yüksek oranda olduğu saptandı. Akut GVHH gelişmesi nedeniyle kullanılan steroid ve diğer immünsupresif tedavilerin CMV reaktivasyonu gelişme riskini arttırdığı düşünüldü. Kimerizm oranları aGVHH gelişen ve gelişmeyen gruplarda benzer bir düşme eğilimi göstermesine rağmen, aGVHH gelişen hasta grubunun kimerizm değerleri aGVHH gelişmeyen hasta grubuna göre daha yüksek bulundu. Talasemi hasta grubundaki kimerizm oranlarındaki düşme ve bu hasta grubunda görülen miks kimerizm sorunu genel olarak tüm hastaların kimerizm oranlarında düşme olması şeklinde bir sonuç oluşturmuştur. Buna rağmen aGVHH grubunda kimerizm değerlerinin daha yüksek olması dikkat çekicidir.

Akut GVHH gelişen ve gelişmeyen hastalarda lenfosit alt gruplarının absolü değerleri karşılaştırıldığında; HKHT sonrasında CD3(+) lenfosit sayılarının akut GVHH gelişen grupta daha geç ve 6. ayda, akut GVHH gelişmeyen grupta ise 3. ayda HKHT öncesi değerlere ulaştığı görüldü. CD4(+) T lenfosit sayılarının akut GVHH gelişen grupta daha geç ve 24. ayda, akut GVHH gelişmeyen grupta ise 12. ayda HKHT öncesi değerlere ulaştığı izlendi. CD8(+) T lenfositlerin akut GVHH gelişen ve gelişmeyen her iki grupta da 3. ayda HKHT öncesi değerlere ulaştığı, ancak akut GVHH gelişen grupta 6.,12.,24. aylarda akut GVHH gelişmeyen gruba göre daha yüksek değerlere ulaştığı görüldü ($p \leq 0.05$). aGVHH gelişen hasta grubunda immün uyarıların CD8(+) T lenfosit sayılarının daha yüksek değerlere ulaşmasının nedeni olduğu düşünülmektedir. Ayrıca herpes grubu viral

enfeksiyonların CD8 (+) T lenfosit sayılarında yükselmeye neden olduğu gösterilmiştir (1). aGVHH'li hasta grubunda CMV reaktivasyonu sıklığının yüksek olmasına bağlı olarak CD8(+) T lenfosit sayılarının da daha yüksek olması özellikle viral enfeksiyonlar sonrasında sitotoksik T lenfositlerin reaktif olarak uyarılması ve artışıyla ilişkili olabilir (66,67).

CD19 (+) B lenfosit sayılarının akut GVHH gelişen grupta daha geç ve 12. ayda, akut GVHH gelişmeyen grupta ise 6. ayda HKHT öncesi değerlere ulaştığı görüldü. Ayrıca CD19(+) B lenfositlerin akut GVHH grubunda 1.,3.,6.,12.,24. aylarda akut GVHH olmayan gruba göre daha düşük olduğu görüldü ($p \leq 0.05$). aGVHH nedeniyle kullanılan steroid ve diğer immünesupresif ilaçların B lenfosit yeniden yapılanmasını olumsuz yönde etkilediği görülmektedir. Bu konuda yapılan bir başka çalışmada da kGVHH gelişimi ile CD19 (+) B lenfosit düşüklüğünün ilişkili olduğu gösterilmiştir (58). CD4/8 oranının her iki grupta da ancak 24. ayda HKHT öncesi değerlere geri döndüğü izlendi. CD16/56(+)CD3(+) ve CD16/56(+)CD3(+) NK lenfositlerin her iki grupta da 1 ay gibi kısa bir süre içerisinde HKHT öncesi değerlere ulaştığı saptandı.

Akut GVHH olan hastalarda T lenfosit aktivasyonuna ilişkin belirteçlerin değerlendirilmesi amacıyla; CD3(+) T lenfositlerin aktivasyon belirteci olarak HLA-DR ekspresyonunu, CD8 (+) T lenfositler için CD8/57, NK hücrelerinin aktivasyon belirteci olarak CD8/56, CD4(+) T lenfositler için CD4/25 ve CD4/28 ekspresyonları analiz edildi. Akut GVHH gelişen ve gelişmeyen her iki hasta grubunda HKHT sonrası erken dönemde aktive CD3 (CD3/HLA-DR), aktive NK (CD8/56) ve aktive sitotoksik T lenfositlerin (CD8/57) absolü değerlerinin hızla yükseldiği görüldü. Bu durumun HKHT sonrası erken dönemde donör T lenfositlerinin hasta dokularıyla karşılaşmasına paralel olarak lenfosit aktivasyonunu yansıttığı düşünüldü. Ayrıca CD3/HLA-DR(+), CD8/56(+) ve CD8/57(+) aktive T lenfositlerin 12. ve 24. ayda akut GVHH grubunda akut GVHH olmayan gruba göre daha yüksek değerlere ulaştığı gözlemlendi ($p \leq 0.05$). Çalışmada ayrıca CD3+4-8- 'double negatif' hücreler incelendi. Akut GVHH gelişen grupta CD3+4-8- 'double negatif' hücrelerin 12. ayda daha yüksek oranda olduğu saptandı ($p \leq 0.05$). CD4/25(+) aktive T lenfositlerin akut GVHH gelişen ve gelişmeyen her iki grupta HKHT sonrasında önce azalma gösterdiği, ancak 24. ayda HKHT öncesi değerlere ulaştığı izlendi. Ayrıca akut

GVHH gelişen grupta CD4/25(+) aktive T lenfositlerin 24. ayda daha yüksek değerlerde olduğu görüldü ($p \leq 0.05$). CD4/28(+) aktive T lenfositlerin her iki grupta HKHT sonrasında azalma gösterdiği; sonrasında akut GVHH gelişmeyen grupta 24. ayda HKHT öncesi değerlere ulaşıldığı; akut GVHH gelişen grupta ise 24. ayda halen HKHT öncesi değerlere ulaşamadığı izlendi.

Özellikle CD3/HLA-DR(+) lenfositlerin aGVHH olan hastalarda 1. aydan itibaren yükselip 24. aya kadar yüksek olarak devam ettiği; aGVHH olmayan hastalarda ise CD3/HLA-DR(+) lenfositlerin 1. aydan itibaren daha fazla yükselerek 6. ayın sonunda düşme eğilimine girdiği dikkati çekmiştir. CD3/HLA-DR(+) lenfositler aktive T lenfositleri temsil etmektedir. aGVHH'de aktive T lenfositlerin önemli rol oynadığı bilinmektedir. aGVHH gelişen hasta grubunda antijenik uyarıların sürekli devam etmesi bu lenfosit alt grubunun 1-24. ay aralığında devamlı yüksek şekilde seyretmesini açıklamaktadır.

Özetle akut GVHH gelişmesinin özellikle CD3 (+) lenfosit, CD4 (+) T lenfosit, CD19 (+) B lenfosit yeniden yapılanmasında gecikmeye yol açtığı görülmektedir. Ayrıca akut GVHH grubunda CD8/57(+) aktive T lenfositlerin 3. ayda; CD3/HLA-DR(+), CD8/56(+) ve CD8/57(+) aktive T lenfositlerin 12. ve 24. ayda daha yüksek değerlere ulaştığının görülmesi; bu lenfosit alt gruplarının akut GVHH patogeneğinde rol aldığını düşündürmektedir.

Kronik GVHH olan ve olmayan hastaları karşılaştırdığımızda, periferik kök hücre kullanımı ile kGVHH arasında anlamlı bir ilişki bulunmuş ve kök hücre kaynağı olarak periferik kök hücre kullanılan grupta kGVHH'nin daha sık görüldüğü gözlenmiştir. Ayrıca kGVHH hastalarında donör yaşının daha büyük olduğu, verilen CD34+ hücre sayısı, mononükleer hücre sayısı ve çekirdekli hücre sayısının daha fazla olduğu görülmüştür. Bir başka deyişle daha büyük yaşlardaki donörlerden yapılan HKHT ve daha fazla sayıda CD34+ kök hücre, mononükleer hücre ve çekirdekli hücre verilmesinin kGVHH gelişmesi için risk oluşturduğu söylenebilir. Bu konuda yapılan diğer çalışmalarda bu verileri destekleyici nitelikte bulgular saptanmıştır (44,48). kGVHH olan hastalarda aGVHH olan hastalar gibi nötrofil engrafmanın daha hızlı olduğu görülmüştür. Bu hastalarda beklendiği gibi aGVHH görülme sıklığının daha fazla olduğu saptanmıştır. Bir başka deyişle aGVHH gelişen hastalarda kGVHH gelişme riskinin arttığı söylenebilir. Ayrıca bu hastalarda ateşli

gün sayısının anlamlı şekilde daha fazla olduğu saptanmıştır. Bu durum kGVHH nedeniyle kullanılan steroid ve diğer immün supresif tedavilere bağlı olarak bağışıklığın yeniden yapılanmasında gecikme ve enfeksiyon sıklığında artış ile açıklanabilir. kGVHH gelişen hasta grubunda kimerizm oranları, kGVHH olmayanlara göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur.

Kronik GVHH gelişen ve gelişmeyen hastalarda lenfosit alt gruplarının absolü değerleri karşılaştırıldığında; HKHT sonrasında CD3 (+) lenfosit sayılarının kronik GVHH gelişen grupta 1.ayda, kronik GVHH gelişmeyen grupta ise 6. ayda HKHT öncesi değerlere ulaştığı görülmüştür. Kronik GVHH hasta grubunda CD3 (+) lenfosit sayısının ilk aylardan itibaren hızlı yükselmesinin kGVHH gelişmesi açısından bir belirteç olarak kullanılabileceği düşünülmüştür.

CD4 (+) T lenfosit sayılarının kronik GVHH gelişen ve gelişmeyen her iki grupta 12. ayda HKHT öncesi değerlere ulaştığı görüldü. CD4 (+) T helper lenfositlerin kGVHH hasta grubunda daha erken dönemde yükselmesinin T lenfositlerin GVHH patogenezinde önemli rol oynaması nedeniyle olduğu düşünüldü. Bu durum başka çalışmalarda da görülmektedir (52).

CD8 (+) T lenfositlerin her iki grupta da 1 ay gibi kısa bir süre içerisinde HKHT öncesi değerlere ulaştığı ve kronik GVHH gelişen grupta CD8 (+) T lenfositlerin 1.,3.,6.,12.,24.aylarda tüm takiplerde daha yüksek seyrettiği görüldü ($p \leq 0.05$). Akut GVHH'de olduğu gibi kGVHH'de de CD 8(+) T lenfositlerin GVHH patogenezinde önemli olduğu ve sürekli antijenik uyarı sonucunda erken dönemde yükseldiği ve takiplerde sürekli yüksek şekilde devam ettiği görüldü. Diğer çalışmalarda da CD 8(+) T lenfositlerin GVHH olan hastalarda daha yüksek olduğu gösterilmiştir (52). Ayrıca takiplerde CD 8(+) T lenfositlerin yüksek şekilde devam etmesi kGVHH'nin kontrol altına alınmadığını göstermektedir. Kronik GVHH'de CD 8(+) T lenfositlerin yüksek olmasının hastalık aktivasyonu konusunda fikir verebileceği düşünülmektedir.

CD19 (+) B lenfosit sayılarının her iki grupta 12. ayda HKHT öncesi değerlere ulaştığı, ancak kronik GVHH gelişen grupta 3.,6.,12. aylarda daha düşük seyrettiği görüldü ($p \leq 0.05$). CD 19 (+) B lenfosit sayılarının kGVHH gelişen hastalarda daha düşük olduğu bildirilmektedir (58). Kronik GVHH nedeniyle

kullanılan steroid ve diğer immunsupresif tedavilerin CD19 (+) B lenfosit yeniden yapılanmasını olumsuz yönde etkilediği düşünülmektedir.

CD4/8 oranının her iki grupta da ancak 24. ayda HKHT öncesi değerlere geri döndüğü izlendi. CD16/56(+)CD3(+) NK-T ve CD16/56(+)CD3(-) NK lenfositlerin HKHT sonrasında her iki grupta 1 ay içerisinde HKHT öncesi değerlere ulaştığı saptandı.

Kronik GVHH olan hastalarda lenfosit aktivasyonunu yansıtan spesifik alt gruplar incelendiğinde; CD8/57(+) aktive T lenfositlerin kronik GVHH grubunda 1.,3.,6.,12.,24. aylarda tüm takiplerde daha yüksek seyrettiği; CD8/56(+) aktive NK lenfositlerin ise 12. ve 24. aylarda daha yüksek olduğu görüldü ($p \leq 0.05$). CD3/HLA-DR(+) aktive T lenfositlerin kronik GVHH grubunda 1.,6.,12.,24. aylardaki takiplerde daha yüksek seyrettiği izlendi. CD3+4-8- double negatif T lenfositlerin kronik GVHH gelişen grupta 1. ay ve kronik GVHH gelişmeyen grupta 6. ayda HKHT öncesi değerlere ulaştığı görüldü. CD4/25(+) aktive T lenfositlerin her iki grupta 24. ayda ve CD4/28(+) aktive T lenfositlerin kronik GVHH olan grupta 12. ay, kronik GVHH olmayan grupta 24. ayda HKHT öncesi değerlere ulaştığı saptandı. Ayrıca CD4/25(+) aktive T lenfositlerin kronik GVHH olan grupta 1.,3.,6.,24. aylarda daha yüksek seyrettiği izlendi. Kronik GVHH gelişen hastalarda CD4/25 (+) T lenfosit sayısının daha yüksek olduğu başka çalışmalarda da tesbit edilmiştir (68,69). Ancak bu bulgunun tersini gösteren yayınlar da mevcuttur (70,71). Bu konuda kesin bir kanıya varmak için daha geniş serilerde daha çok çalışma yapılmasına ihtiyaç vardır.

Burada özellikle dikkatimizi çeken nokta kGVHH olan grupta CD8/57 yükselişinin kronik GVHH olmayan gruba göre daha fazla olması, CD8/57 (+) olan T lenfosit sayısının HKHT sonrası 1. aydan itibaren çok yüksek değerlere ulaşmasıdır. CD8/57(+) olan T lenfosit sayısının hızlı yükselmesi ve yüksek şekilde devam etmesi; kGVHH gelişmesi konusunda uyarıcı olabileceği ve hastalığın kontrol altına alınamadığını işaret etmesi açısından anlamlı olabileceği düşünülmektedir.

CD3/HLA-DR (+) aktive T lenfositlerin her iki grupta 1. aydan itibaren hızla arttığı, kronik GVHH grubunda 1.,6.,12.,24. aylardaki takiplerde daha yüksek seyrettiği izlendi. CD3/HLA-DR (+) T lenfositlerin kGVHH olan grupta 1. aydan itibaren yükselmeye başlayıp 12. ayda en yüksek düzeylere ulaştığı görüldü. Kronik GVHH olmayan grupta ise CD3/HLA-DR (+) T lenfositlerde 1. aydan itibaren artış

olduğu; bu artışın sonraki izlemlerde de devam ettiği, ancak artış miktarının kGVHH olan gruptaki kadar fazla olmadığı izlendi. 3. ay hariç tüm aylarda CD3/HLA-DR (+) T lenfosit sayısının kGVHH olan grupta daha fazla olduğu görüldü. Bu hücrelerin T hücreleri aktive etmede rol aldığı düşünülecek olursa kGVHH hastalığında T hücre aktivasyonu nedeniyle CD3/HLA-DR (+) T lenfositlerin yüksek olmasının beklenen bir durum olduğu söylenebilir.

Özetle kronik GVHH gelişen grupta CD3 (+) lenfositler, CD8(+) T lenfositler, CD4/25(+), CD8/56(+), CD8/57(+), CD3/DR(+) aktive T lenfositlerin daha yüksek seyretmesi bu lenfosit alt gruplarının kronik GVHH patogenezinde rol alması ve kronik GVHH'nin henüz kontrol altına alınamaması ile ilişkili olduğunu düşündürmektedir. Bunun yanı sıra CD19 (+) B lenfosit sayılarının kronik GVHH gelişen grupta 3.,6.,12. aylarda daha düşük seyretmesi kronik GVHH gelişmesinin B lenfosit yeniden yapılanmasını olumsuz etkilediğini düşündürmüştür. Ayrıca CD3(+) lenfositler, CD8(+) T lenfositler, CD4/25(+),CD8/57(+), CD3/DR(+) aktive T lenfositlerin 1.ay gibi erken bir dönemde henüz kronik GVHH bulguları başlamadan kronik GVHH grubunda daha yüksek saptanması, bu lenfosit alt gruplarının kronik GVHH için uyarıcı bir işaret olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir.

İmmun yeniden yapılanmanın gecikmesinin HKHT sonrasında enfeksiyöz komplikasyonlarla ilişkisi nedeniyle CMV reaktivasyonu gelişen ve gelişmeyen hastalarda lenfosit alt grupları incelendi. CMV reaktivasyonu gelişen ve gelişmeyen hastalarda lenfosit alt gruplarının absolü değerleri karşılaştırıldığında; HKHT sonrasında CD3(+) lenfosit sayılarının CMV reaktivasyonu gelişen grupta 6.ayda, CMV reaktivasyonu gelişmeyen grupta ise 12. ayda HKHT öncesi değerlere ulaştığı ve CMV reaktivasyonu gelişen grupta CD3(+) lenfositlerin 3.,6.,12.,24.aylarda daha yüksek seyrettiği görüldü ($p \leq 0.05$). CD4 (+) T lenfosit sayılarının CMV reaktivasyonu gelişen ve gelişmeyen her iki grupta 24. ayda HKHT öncesi değerlere ulaştığı saptandı. CD8 (+) T lenfositlerin CMV reaktivasyonu gelişen grupta 1.ayda, CMV reaktivasyonu gelişmeyen grupta ise 3. ayda HKHT öncesi değerlere ulaştığı ve CMV reaktivasyonu gelişen grupta CD8 (+) T lenfositlerin 3.,6.,12.,24.aylarda daha yüksek seyrettiği görüldü ($p \leq 0.05$). CD19 (+) B lenfosit sayılarının CMV reaktivasyonu gelişen grupta 6.ayda, CMV reaktivasyonu gelişmeyen grupta ise 12. ayda HKHT öncesi değerlere ulaştığı izlendi. CD4/8 oranının her iki grupta da ancak

24. ayda HKHT öncesi değerlere geri döndüğü izlendi. Ek olarak, CD16/56(+)CD3(+) NK-T hücreler ve CD16/56(+)CD3(-) NK lenfositlerin; HKHT sonrasında her iki grupta 1 ay içerisinde HKHT öncesi değerlere ulaştığı saptandı.

CMV reaktivasyonu gelişen hastalarda lenfosit aktivasyonunu yansıtan spesifik alt gruplar incelendiğinde; CMV reaktivasyonu gelişen grupta CD8/57(+) aktive T lenfositlerin 6.,12.,24. aylarda; CD3/HLA-DR (+) aktive T lenfositlerin 6.,12.,24. aylarda CMV reaktivasyonu gelişmeyen gruba göre daha yüksek değerlerde seyrettiği görüldü ($p \leq 0.05$). CD8/56 (+) aktive NK lenfositlerin CMV reaktivasyonu gelişen ve gelişmeyen her iki grupta benzer seyir gösterdiği saptandı. CD3+4-8-double negatif T lenfositlerin 12. ayda CMV reaktivasyonu gelişen grupta CMV reaktivasyonu gelişmeyen gruba göre daha yüksek seyrettiği izlendi. CD4/28 (+) aktive T lenfositlerin her iki grupta 24. ayda HKHT öncesi değerlere ulaşabildiği ve CD4/25 (+) aktive T lenfositlerin CMV reaktivasyonu olmayan grupta 24. ayda HKHT öncesi değerlere ulaşabildiği, CMV reaktivasyonu olan grupta ise 24. ayda halen HKHT öncesi değerlere ulaşamadığı saptandı.

CMV reaktivasyonu gelişen grupta CD3(+) lenfositlerin ve CD8 (+) T lenfositlerin 3.,6.,12.,24. aylarda; CD8/57(+) ve CD3/HLA-DR (+) aktive T lenfositlerin 6.,12.,24. aylarda; CD4/25(+) aktive T lenfositlerin 3. ayda, CD3+4-8-double negatif T lenfositlerin 12. ayda CMV reaktivasyonu olmayan gruba göre daha yüksek seyretmesi bu lenfosit alt gruplarının CMV reaktivasyonuna yanıtta önemli rol oynadığını düşündürmektedir.

6. SONUÇLAR

- Allojenik HKHT sonrasında bağışıklığın yeniden yapılanması (BYY) iki yıla kadar devam etmektedir.
- HKHT sonrasında CD3 (+) lenfosit sayılarının 3. ayda, CD4 (+) T lenfositlerin 12. ayda, CD8 (+) T lenfositlerin 3. ayda, CD19 (+) B lenfositlerin 12. ayda ve CD4/CD8 hücre oranının 24. ayda ulaştığı görüldü.
- CD16/56(+)/CD3(+) NK-T lenfositlerin ve CD16/56(+)/CD3(-) NK lenfositlerin 1 ay gibi kısa bir süre içerisinde HKHT öncesi değerlere ulaştığı ve HKHT sonrasında ilk yeniden yapılanan lenfosit alt gruplarının NK lenfositleri olduğu görüldü.
- Hasta yaşı küçüldükçe aGVHH olma olasılığının arttığı gözlenmiştir.
- HLA uyumunun azalmasıyla aGVHH görülme sıklığı artmıştır. Bu durumunun hasta dağılımının heterojen olmasından kaynaklandığı düşünüldü ($p \leq 0.05$).
- HKHT sonrası görülen nötropenik ateş, VOH, hemorajik sistit, evre 3-4 mukozit gibi komplikasyonlar aGVHH gelişen hasta grubunda daha çok görülmüştür ($p \leq 0.05$).
- Akut GVHH gelişen hasta grubunda CMV reaktivasyonu daha yüksek oranlarda görülmüştür ($p \leq 0.05$).
- Periferik kök hücre kullanımı ile kronik GVHH arasında anlamlı bir ilişki bulunmuş ve periferik kök hücre kullanıldığında kronik GVHH'nin daha sık görüldüğü gözlenmiştir ($p \leq 0.05$).
- Kronik GVHH olan hastaların kimerizm oranları, olmayanlara göre anlamlı olarak daha yüksek olarak bulunmuştur ($p \leq 0.05$).
- Akut GVHH olan hastalarda özellikle CD3 (+) lenfosit, CD4 (+) T lenfosit, CD19 (+) B lenfosit yeniden yapılanmasında gecikme olduğu görülmüştür.
- Akut GVHH gelişen ve gelişmeyen her iki hasta grubunda HKHT sonrası erken dönemde aktive CD3 (CD3/HLA-DR), aktive CD8 (CD8/56) ve aktive NK (CD8/57) absolü değerlerinin nakil öncesi değerlere göre erken dönemden itibaren yüksek olduğu görülmüştür. Bu durumun HKHT sonrası erken dönemde başlıca sitotoksik T lenfositler olmak üzere donör T

lenfositlerinin hasta dokularıyla karşılaşmasına paralel olarak lenfosit aktivasyonunu yansıttığı düşünülmüştür.

- Akut GVHH gelişen hasta grubunda CD8/57(+) aktive NK-T lenfositlerin 3.ayda; CD3/HLA-DR(+), CD8/56(+) ve CD8/57(+) aktive T lenfosit alt gruplarının 12. ve 24. ayda daha yüksek değerlere ulaştığı izlenmektedir.
- Kronik GVHH gelişen grupta CD8 (+) T lenfosit sayılarının 1.,3.,6.,12.,24.aylarda tüm takiplerde daha yüksek seyrettiği görülmektedir.
- Kronik GVHH gelişen grupta CD8/57(+) aktive NK lenfositlerin 1.,3.,6.,12.,24.aylarda kronik GVHH gelişmeyen gruba göre tüm takiplerde daha yüksek seyrettiği; CD8/56(+) aktive sitotoksik T lenfositlerin ise 12. ve 24. aylarda daha yüksek olduğu görülmektedir.
- CD3/HLA-DR (+) aktive T lenfositlerin kronik GVHH olan ve olmayan her iki grupta da 1. ayda HKHT öncesi değerlere ulaştığı; kronik GVHH grubunda 1.,6.,12.,24.aylardaki takiplerde daha yüksek seyrettiği izlenmiştir.
- Kronik GVHH gelişen grupta CD19 (+) B lenfosit sayılarının kronik GVHH gelişen grupta 3.,6.,12. aylarda daha düşük seyrettiği saptanmıştır.
- Kronik GVHH gelişen grupta CD3 (+) lenfositler, CD8(+) T lenfositler, CD4/25(+),CD8/57(+), CD3/DR(+) aktive T lenfositlerin 1.ay gibi erken bir dönemde henüz kronik GVHH bulguları başlamadan kronik GVHH gelişmeyen gruba göre daha yüksek olduğu görülmüştür.
- CMV reaktivasyonu gelişen grupta CD3(+) lenfositlerin ve CD8 (+) T lenfositlerin 3.,6.,12.,24.aylarda; CD8/57(+) ve CD3/HLA-DR (+) aktive T lenfositlerin 6.,12.,24.aylarda; CD4/25(+) aktive T lenfositlerin 3. ayda, CD3+4-8- double negatif T lenfositlerin 12. ayda CMV reaktivasyonu olmayan gruba göre daha yüksek seyrettiği görülmüştür.

Özetle;

Allojenik HKHT’de bağışıklığın yeniden yapılanması iki yıla kadar gecikmekte ve sıra ile önce NK, T, B hücreler en son CD4/8 oranını normale döndüğü gözlenmektedir.

aGVHH olan hastalarda bağışıklığın yeniden yapılanması büyük oranda kullanılan immunsupresif ilaçlardan etkilenmektedir.

Aktive T lenfositlerin akut ve kronik GVHH'de genel olarak yüksek seyrettiği gözlenmiştir. Özellikle, kronik GVHH gelişen grupta CD3 (+) lenfositler, CD8(+) T lenfositler, CD4/25(+),CD8/57(+), CD3/DR(+) aktive T lenfositlerin 1.ay gibi erken bir dönemde henüz kronik GVHH bulguları başlamadan önce kronik GVHH gelişmeyen gruba göre daha yüksek olduğunun görülmesi; bu lenfosit alt gruplarının kronik GVHH için uyarıcı bir işaret olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir.

KAYNAKLAR

1. Bosch, M., Khan, F.M., Storek, J. (2012) Immune reconstitution after hematopoietic cell transplantation. *Curr Opin Hematol*, 19 (4), 324-335.
2. Thomas, E.D., Blume, K.G. (1999) Historical markers in the development of allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*, 5 (6), 341-346.
3. Thomas, E.D., Collins, J.A., Herman, E.C., Jr., Ferrebee, J.W. (1962) Marrow transplants in lethally irradiated dogs given methotrexate. *Blood*, 19, 217-228.
4. Mathe, G., Jammet, H., Pendic, B., Schwarzenberg, L., Duplan, J.F., Maupin, B. ve diğeri. (1959) [Transfusions and grafts of homologous bone marrow in humans after accidental high dosage irradiation]. *Rev Fr Etud Clin Biol*, 4 (3), 226-238.
5. Mathe, G., Amiel, J.L., Schwarzenberg, L., Cattani, A., Schneider, M. (1965) Adoptive immunotherapy of acute leukemia: experimental and clinical results. *Cancer Res*, 25 (9), 1525-1531.
6. Dausset, J. (1958) [Iso-leuko-antibodies]. *Acta Haematol*, 20 (1-4), 156-166.
7. van Rood, J.J. (1968) The detection of transplantation antigens in leukocytes. *Semin Hematol*, 5 (2), 187-214.
8. Storb, R., Deeg, H.J., Whitehead, J., Appelbaum, F., Beatty, P., Bensinger, W. ve diğeri. (1986) Methotrexate and cyclosporine compared with cyclosporine alone for prophylaxis of acute graft versus host disease after marrow transplantation for leukemia. *N Engl J Med*, 314 (12), 729-735.
9. Korblyng, M., Freireich, E.J. (2011) Twenty-five years of peripheral blood stem cell transplantation. *Blood*, 117 (24), 6411-6416.
10. Gluckman, E. (2009) History of cord blood transplantation. *Bone Marrow Transplant*, 44 (10), 621-626.
11. Aversa, F., Tabilio, A., Velardi, A., Cunningham, I., Terenzi, A., Falzetti, F. ve diğeri. (1998) Treatment of high-risk acute leukemia with T-cell-depleted

- stem cells from related donors with one fully mismatched HLA haplotype. *N Engl J Med*, 339 (17), 1186-1193.
12. Wilson, A., Trumpp, A. (2006) Bone-marrow haematopoietic-stem-cell niches. *Nat Rev Immunol*, 6 (2), 93-106.
 13. Burness, M.L., Sipkins, D.A. (2010) The stem cell niche in health and malignancy. *Semin Cancer Biol*, 20 (2), 107-115.
 14. Chamberlain, G., Fox, J., Ashton, B., Middleton, J. (2007) Concise review: mesenchymal stem cells: their phenotype, differentiation capacity, immunological features, and potential for homing. *Stem Cells*, 25 (11), 2739-2749.
 15. Kilic, E., Ceyhan, T., Cetinkaya, D.U. (2007) [Evaluation of differentiation potential of human bone marrow-derived mesenchymal stromal cells to cartilage and bone cells]. *Acta Orthop Traumatol Turc*, 41 (4), 295-301.
 16. Slavin, S., Ackerstein, A., Naparstek, E., Or, R., Weiss, L. (1990) The graft-versus-leukemia (GVL) phenomenon: is GVL separable from GVHD? *Bone Marrow Transplant*, 6 (3), 155-161.
 17. Balci, Y.I., Tavit, B., Tan, C.S., Ozgur, T.T., Bulum, B., Cetin, M. ve diğeri. (2011) Increased availability of family donors for hematopoietic stem cell transplantation in a population with increased incidence of consanguinity. *Clin Transplant*, 25 (3), 475-480.
 18. Morishima, Y., Sasazuki, T., Inoko, H., Juji, T., Akaza, T., Yamamoto, K. ve diğeri. (2002) The clinical significance of human leukocyte antigen (HLA) allele compatibility in patients receiving a marrow transplant from serologically HLA-A, HLA-B, and HLA-DR matched unrelated donors. *Blood*, 99 (11), 4200-4206.
 19. Lee, S.J., Klein, J., Haagenson, M., Baxter-Lowe, L.A., Confer, D.L., Eapen, M. ve diğeri. (2007) High-resolution donor-recipient HLA matching contributes to the success of unrelated donor marrow transplantation. *Blood*, 110 (13), 4576-4583.

20. Shaw, B.E., Mayor, N.P., Russell, N.H., Apperley, J.F., Clark, R.E., Cornish, J. ve diğerleri. (2010) Diverging effects of HLA-DPB1 matching status on outcome following unrelated donor transplantation depending on disease stage and the degree of matching for other HLA alleles. *Leukemia*, 24 (1), 58-65.
21. Penack, O., Holler, E., van den Brink, M.R. (2010) Graft-versus-host disease: regulation by microbe-associated molecules and innate immune receptors. *Blood*, 115 (10), 1865-1872.
22. Spaapen, R., Mutis, T. (2008) Targeting haematopoietic-specific minor histocompatibility antigens to distinguish graft-versus-tumour effects from graft-versus-host disease. *Best Pract Res Clin Haematol*, 21 (3), 543-557.
23. Dickinson, A.M. (2008) Non-HLA genetics and predicting outcome in HSCT. *Int J Immunogenet*, 35 (4-5), 375-380.
24. Pegram, H.J., Ritchie, D.S., Smyth, M.J., Wiernik, A., Prince, H.M., Darcy, P.K. ve diğerleri. (2011) Alloreactive natural killer cells in hematopoietic stem cell transplantation. *Leuk Res*, 35 (1), 14-21.
25. Moog, R. (2006) Mobilization and harvesting of peripheral blood stem cells. *Curr Stem Cell Res Ther*, 1 (2), 189-201.
26. Veerappan, R., Morrison, M., Williams, S., Variakojis, D. (2007) Splenic rupture in a patient with plasma cell myeloma following G-CSF/GM-CSF administration for stem cell transplantation and review of the literature. *Bone Marrow Transplant*, 40 (4), 361-364.
27. Eapen, M., Le Rademacher, J., Antin, J.H., Champlin, R.E., Carreras, J., Fay, J. ve diğerleri. (2011) Effect of stem cell source on outcomes after unrelated donor transplantation in severe aplastic anemia. *Blood*, 118 (9), 2618-2621.
28. Gluckman, E., Ruggeri, A., Volt, F., Cunha, R., Boudjedir, K., Rocha, V. (2011) Milestones in umbilical cord blood transplantation. *Br J Haematol*, 154 (4), 441-447.
29. Santos, G.W., Tutschka, P.J., Brookmeyer, R., Saral, R., Beschoner, W.E., Bias, W.B. ve diğerleri. (1983) Marrow transplantation for acute nonlymphocytic

- leukemia after treatment with busulfan and cyclophosphamide. *N Engl J Med*, 309 (22), 1347-1353.
30. Soiffer, R.J., Lerademacher, J., Ho, V., Kan, F., Artz, A., Champlin, R.E. ve diğerleri. (2011) Impact of immune modulation with anti-T-cell antibodies on the outcome of reduced-intensity allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for hematologic malignancies. *Blood*, 117 (25), 6963-6970.
 31. Mohty, M.,Gaugler, B. (2010) Advances in umbilical cord transplantation: the role of thymoglobulin/ATG in cord blood transplantation. *Best Pract Res Clin Haematol*, 23 (2), 275-282.
 32. Satwani, P., Cooper, N., Rao, K., Veys, P.,Amrolia, P. (2008) Reduced intensity conditioning and allogeneic stem cell transplantation in childhood malignant and nonmalignant diseases. *Bone Marrow Transplant*, 41 (2), 173-182.
 33. Couriel, D., Carpenter, P.A., Cutler, C., Bolanos-Meade, J., Treister, N.S., Gea-Banacloche, J. ve diğerleri. (2006) Ancillary therapy and supportive care of chronic graft-versus-host disease: national institutes of health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic Graft-versus-host disease: V. Ancillary Therapy and Supportive Care Working Group Report. *Biol Blood Marrow Transplant*, 12 (4), 375-396.
 34. Roila, F., Herrstedt, J., Aapro, M., Gralla, R.J., Einhorn, L.H., Ballatori, E. ve diğerleri. (2010) Guideline update for MASCC and ESMO in the prevention of chemotherapy- and radiotherapy-induced nausea and vomiting: results of the Perugia consensus conference. *Ann Oncol*, 21 Suppl 5, v232-243.
 35. Tavil, B., Koksall, E., Yalcin, S.S.,Uckan, D. (2012) Pretransplant nutritional habits and clinical outcome in children undergoing hematopoietic stem cell transplant. *Exp Clin Transplant*, 10 (1), 55-61.
 36. Silva Lde, P., Patah, P.A., Saliba, R.M., Szewczyk, N.A., Gilman, L., Neumann, J. ve diğerleri. (2010) Hemorrhagic cystitis after allogeneic hematopoietic stem cell transplants is the complex result of BK virus infection, preparative regimen intensity and donor type. *Haematologica*, 95 (7), 1183-1190.

37. Carreras, E. (2000) Venous-occlusive disease of the liver after hemopoietic cell transplantation. *Eur J Haematol*, 64 (5), 281-291.
38. Carreras, E., Bertz, H., Arcese, W., Vernant, J.P., Tomas, J.F., Hagglund, H. ve diğeri. (1998) Incidence and outcome of hepatic venous-occlusive disease after blood or marrow transplantation: a prospective cohort study of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. European Group for Blood and Marrow Transplantation Chronic Leukemia Working Party. *Blood*, 92 (10), 3599-3604.
39. Laskin, B.L., Goebel, J., Davies, S.M., Jodele, S. (2011) Small vessels, big trouble in the kidneys and beyond: hematopoietic stem cell transplantation-associated thrombotic microangiopathy. *Blood*, 118 (6), 1452-1462.
40. Batts, E.D., Lazarus, H.M. (2007) Diagnosis and treatment of transplantation-associated thrombotic microangiopathy: real progress or are we still waiting? *Bone Marrow Transplant*, 40 (8), 709-719.
41. Gratwohl, A., Brand, R., Frasson, F., Rocha, V., Niederwieser, D., Reusser, P. ve diğeri. (2005) Cause of death after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) in early leukaemias: an EBMT analysis of lethal infectious complications and changes over calendar time. *Bone Marrow Transplant*, 36 (9), 757-769.
42. Ljungman, P., de la Camara, R., Cordonnier, C., Einsele, H., Engelhard, D., Reusser, P. ve diğeri. (2008) Management of CMV, HHV-6, HHV-7 and Kaposi-sarcoma herpesvirus (HHV-8) infections in patients with hematological malignancies and after SCT. *Bone Marrow Transplant*, 42 (4), 227-240.
43. Maertens, J., Marchetti, O., Herbrecht, R., Cornely, O.A., Fluckiger, U., Frere, P. ve diğeri. (2011) European guidelines for antifungal management in leukemia and hematopoietic stem cell transplant recipients: summary of the ECIL 3--2009 update. *Bone Marrow Transplant*, 46 (5), 709-718.
44. Flowers, M.E., Inamoto, Y., Carpenter, P.A., Lee, S.J., Kiem, H.P., Petersdorf, E.W. ve diğeri. (2011) Comparative analysis of risk factors for acute graft-

- versus-host disease and for chronic graft-versus-host disease according to National Institutes of Health consensus criteria. *Blood*, 117 (11), 3214-3219.
45. Glucksberg, H., Storb, R., Fefer, A., Buckner, C.D., Neiman, P.E., Clift, R.A. ve diğerleri. (1974) Clinical manifestations of graft-versus-host disease in human recipients of marrow from HL-A-matched sibling donors. *Transplantation*, 18 (4), 295-304.
 46. Perez, L., Anasetti, C., Pidalá, J. (2011) Have we improved in preventing and treating acute graft-versus-host disease? *Curr Opin Hematol*, 18 (6), 408-413.
 47. Shimabukuro-Vornhagen, A., Hallek, M.J., Storb, R.F., von Bergwelt-Baildon, M.S. (2009) The role of B cells in the pathogenesis of graft-versus-host disease. *Blood*, 114 (24), 4919-4927.
 48. Carlens, S., Ringden, O., Remberger, M., Lonnqvist, B., Hagglund, H., Klaesson, S. ve diğerleri. (1998) Risk factors for chronic graft-versus-host disease after bone marrow transplantation: a retrospective single centre analysis. *Bone Marrow Transplant*, 22 (8), 755-761.
 49. Arora, M., Klein, J.P., Weisdorf, D.J., Hassebroek, A., Flowers, M.E., Cutler, C.S. ve diğerleri. (2011) Chronic GVHD risk score: a Center for International Blood and Marrow Transplant Research analysis. *Blood*, 117 (24), 6714-6720.
 50. Foot, A.B., Potter, M.N., Donaldson, C., Cornish, J.M., Wallington, T.B., Oakhill, A. ve diğerleri. (1993) Immune reconstitution after BMT in children. *Bone Marrow Transplant*, 11 (1), 7-13.
 51. Atkinson, K. (1990) Reconstruction of the haemopoietic and immune systems after marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant*, 5 (4), 209-226.
 52. Linch, D.C., Knott, L.J., Thomas, R.M., Harper, P., Goldstone, A.H., Davis, E.G. ve diğerleri. (1983) T cell regeneration after allogeneic and autologous bone marrow transplantation. *Br J Haematol*, 53 (3), 451-458.
 53. Fontenot, J.D., Gavin, M.A., Rudensky, A.Y. (2003) Foxp3 programs the development and function of CD4⁺CD25⁺ regulatory T cells. *Nat Immunol*, 4 (4), 330-336.

54. Hoffmann, P., Edinger, M. (2006) CD4+CD25+ regulatory T cells and graft-versus-host disease. *Semin Hematol*, 43 (1), 62-69.
55. Ye, H., Chang, Y., Zhao, X., Huang, X. (2011) Characterization of CD3+CD4-CD8- (double negative) T cells reconstitution in patients following hematopoietic stem-cell transplantation. *Transpl Immunol*, 25 (4), 180-186.
56. Ruggeri, L., Capanni, M., Urbani, E., Perruccio, K., Shlomchik, W.D., Tosti, A. ve diğerleri. (2002) Effectiveness of donor natural killer cell alloreactivity in mismatched hematopoietic transplants. *Science*, 295 (5562), 2097-2100.
57. Dulphy, N., Haas, P., Busson, M., Belhadj, S., Peffault de Latour, R., Robin, M. ve diğerleri. (2008) An unusual CD56(bright) CD16(low) NK cell subset dominates the early posttransplant period following HLA-matched hematopoietic stem cell transplantation. *J Immunol*, 181 (3), 2227-2237.
58. Corre, E., Carmagnat, M., Busson, M., de Latour, R.P., Robin, M., Ribaud, P. ve diğerleri. (2010) Long-term immune deficiency after allogeneic stem cell transplantation: B-cell deficiency is associated with late infections. *Haematologica*, 95 (6), 1025-1029.
59. The EBMT handbook Hematopoietic Stem Cell Transplantation 6th edition 2012 revised edition J. Apperley, E. Carreras, E. Glukman, T. Masszi .
60. Novitzky, N., Davison, G.M., Hale, G., Waldmann, H. (2002) Immune reconstitution at 6 months following T-cell depleted hematopoietic stem cell transplantation is predictive for treatment outcome. *Transplantation*, 74 (11), 1551-1559
61. Storek, J., Witherspoon, R.P., Storb, R. (1997) Reconstitution of membrane IgD- (mIgD-) B cells after marrow transplantation lags behind the reconstitution of mIgD+ B cells. *Blood*, 89 (1), 350-351.
62. Alousi, A.M., Uberti, J., Ratanatharathorn, V. (2010) The role of B cell depleting therapy in graft versus host disease after allogeneic hematopoietic cell transplant. *Leuk Lymphoma*, 51 (3), 376-389.

63. Glas, A.M., van Montfort, E.H., Storek, J., Green, E.G., Drissen, R.P., Bechtold, V.J. ve diğerleri. (2000) B-cell-autonomous somatic mutation deficit following bone marrow transplant. *Blood*, 96 (3), 1064-1069.
64. Shimabukuro-Vornhagen, A., Hallek, M.J., Storb, R.F., von Bergwelt-Baildon, M.S. (2009) The role of B cells in the pathogenesis of graft-versus-host disease. *Blood*, 114 (24), 4919-4927
65. Sarantopoulos, S., Stevenson, K.E., Kim, H.T., Washel, W.S., Bhuiya, N.S., Cutler, C.S. ve diğerleri. (2011) Recovery of B-cell homeostasis after rituximab in chronic graft-versus-host disease. *Blood*, 117 (7), 2275-2283.
66. Ugarte-Torres, A., Hoegh-Petersen, M., Liu, Y., Zhou, F., Williamson, T.S., Quinlan, D. ve diğerleri. (2011) Donor serostatus has an impact on cytomegalovirus-specific immunity, cytomegaloviral disease incidence, and survival in seropositive hematopoietic cell transplant recipients. *Biol Blood Marrow Transplant*, 17 (4), 574-585.
67. Marshall, N.A., Howe, J.G., Formica, R., Krause, D., Wagner, J.E., Berliner, N. ve diğerleri. (2000) Rapid reconstitution of Epstein-Barr virus-specific T lymphocytes following allogeneic stem cell transplantation. *Blood*, 96 (8), 2814-2821.
68. Pastore, D., Delia, M., Mestice, A., Perrone, T., Carluccio, P., Gaudio, F. ve diğerleri. (2011) Recovery of CMV-specific CD8+ T cells and Tregs after allogeneic peripheral blood stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*, 17 (4), 550-557.
69. Magenau, J.M., Qin, X., Tawara, I., Rogers, C.E., Kitko, C., Schlough, M. ve diğerleri. (2010) Frequency of CD4(+)CD25(hi)FOXP3(+) regulatory T cells has diagnostic and prognostic value as a biomarker for acute graft-versus-host-disease. *Biol Blood Marrow Transplant*, 16 (7), 907-914.
70. Kawano, Y., Kim, H.T., Matsuoka, K., Bascug, G., McDonough, S., Ho, V.T. ve diğerleri. (2011) Low telomerase activity in CD4+ regulatory T cells in patients with severe chronic GVHD after hematopoietic stem cell transplantation. *Blood*, 118 (18), 5021-5030.

71. Clark, F.J., Gregg, R., Piper, K., Dunnion, D., Freeman, L., Griffiths, M. ve diğeri. (2004) Chronic graft-versus-host disease is associated with increased numbers of peripheral blood CD4+CD25high regulatory T cells. *Blood*, 103 (6), 2410-2416.

EKLER

Ek 1. Etik Kurul Kararı

T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

Sayı : 16969557 - 100 S 24 Eylül 2014

ARAŞTIRMA PROJESİ DEĞERLENDİRME RAPORU

Toplantı Tarihi : 17.09.2014 ÇARŞAMBA
Toplantı No : 2014/14
Proje No : GO 14/476 (Değerlendirme Tarihi 17.09.2014)
Karar No : GO 14/476 - 21

Üniversitemiz Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Hematolojisi Bilim Dalı öğretim üyelerinden Doç.Dr.Betül TAVİL'in sorumlu araştırmacısı olduğu Dr Ahmet Ziya BIRBİLEN'in tezi olan GO 14/476 kayıt numaralı ve "Kemik İliği Nakli Yapılan Hastalarda Bağışıklığın Yeniden Yapılanması" başlıklı proje önerisi araştırmamızın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş olup, etik açıdan uygun bulunmuştur.

1. Prof. Dr. Nurten Akarsu (Başkan)	GÖREVLİ	9. Prof. Dr. Melahat Görduysus (Üye)
2. Prof. Dr. Nüket Örnek Buken (Üye)	GÖREVLİ	10. Prof. Dr. Cansın Şaçkesen (Üye)
3. Prof. Dr. M. Yabancı Sara (Üye)	11. Prof. Dr. R. Köksal Özgül (Üye)	
İZİNLİ	12. Prof. Dr. Ayşe Lale Doğan (Üye)	
4. Prof. Dr. Sevda F. Müftüoğlu (Üye)	13. Doç. Dr. S. Kutay Demirkan (Üye)	
5. Prof. Dr. Cenk Söğmenşür (Üye)	14. Prof. Dr. Leyla Dinç (Üye)	
6. Prof. Dr. Volga Bayrakçı Tunay (Üye)	İZİNLİ	
7. Prof. Dr. Songul Vaizoğlu (Üye)	15. Yrd. Doç. Dr. H. Hüsrev Turnagöl (Üye)	
İZİNLİ	16. Av. Meltem Onurlu (Üye)	
8. Prof. Dr. Yılmaz Selim Erdal (Üye)		

Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Ayrıntılı Bilgi için:
06100 Sıhhiye-Ankara
Telefon: 0 (312) 305 1082 • Faks: 0 (312) 310 0780 • E-posta: goetik@hacettepe.edu.tr