

Allogeneik Periferik Kök Hücre Transplantasyonu

İmdat Dilek*, Önder Arslan**, Günhan Gürman**

Özet: Kemik iliği transplantasyonu malign ve malign olmayan farklı bir çok hastalık tedavisinde kullanılmaktadır. Kolay hücre toplama ve hızlı hematopoietik toparlanma nedeniyle otolog transplantasyonlarda periferik kök hücre (PKH) genişçe kullanılmaya başlanmıştır. Bununla birlikte allogeneik uygulamada PKH kullanımı gecikmiştir. Transplantasyonda hedef engraftman elde etmek ve graft versus host hastalığı gelişiminden kaçınmaktır. Malign hastalıklar için allotransplantasyon yapılanlarda diğer önemli bir komponent de graft versus lösemi etkisidir. Burada allogeneik periferik kök hücre nakli ile ilgili çalışmaların bir özeti yapılacaktır.

Anahtar Kelimeler: Periferik kök hücre nakli, allogeneik transplantasyon, graft versus host hastalığı, graft versus lösemi etkisi

Kemik iliği transplantasyonu (KİT) klinik uygulamalara 1960 sonlarına doğru girmiş ve son iki dekatta yaygın olarak uygulanmaya başlanmıştır. Başlangıçta son tedavi seçeneği olarak görülen ilik nakli, destek tedavi yöntemlerinin gelişmesi ve tedavi endikasyonlarının ve komplikasyonlarının daha iyi anlaşılması ile genellikle ölümcül olan belli hastalık gruplarında alternatif bir yaklaşım haline gelmiştir. İlik naklinde greftler allogeneik (singeneik, insan lökosit antijenleri -HLA- uyumlu kardeş veya akraba olmayan donörlerden) veya otolog kaynaklardan elde edilmektedir. Bu kaynaklardan en çok kullanılan ve başarılı olunan HLA tam uyumlu kardeşlerden yapılanıdır. Singeneik graft genetik olarak eş ikizlerden elde edilmekte ancak bu kaynak nadiren bulunabilmektedir. Akraba olmayıp fenotipik olarak HLA uyumlu donörlerden alınan greftlerle da başarılı transplantasyonlar yapılabilmektedir. Ancak bu uygulama şekli ülkemizde henüz herhangi bir merkezde yapılmamaktadır (1,2). Son yıllarda giderek artan oranda hem hematolojik hem de hematoloji dışı bir çok malign ve malign olmayan hastalığın tedavisinde hematopoietik kök hücre transplantasyonu (HKHT) uygulanmaktadır. HKHT'nda graft kaynağı olarak periferik kan, kemik iliği, kord kanı veya fetal karaciğer ekstrasından biri tek başına veya kombine kullanılabilir. Allogeneik HKHT'nda tedaviye bağlı toksisite, erken ve geç dönem infeksiyonlar, veno-oklüziv hastalık, akut ve kronik graft-versus-host hastalığı (GVHH) post-

*Yüzüncü Yıl Üniv. Tıp Fak. Hematoloji BD, Van

**Ankara Üniv. Tıp Fak. Hematoloji-Onkoloji BD, Van

Yazışma adresi: Dr.İmdat DİLEK

Yüzüncü Yıl Üniv. Tıp Fak. Hematoloji BD, Van

transplant komplikasyonlardan bir kısmını oluşturmaktadır. Allogeneik HKHT'nda hedef hematopoietik ve immünolojik toparlanma elde etmek ve GVHH gelişmesinden kaçınmaktır. Lösemi ve malign hastalığı olanlarda diğer önemli bir nokta da relapsın önlenmesinde önemli olan graft-versus lösemi (GVL) etkisidir. GVL etkisi ve GVHH'na T lenfositler aracılık etmektedir. Bu, hayvan modellerinde ve klinik çalışmalarda gösterilmiştir. Ancak hem GVL etkisi, hem de GVHH'nın etyopatogenezi tam olarak anlaşılmağı değildir. Bununla birlikte bu etkiler açısından sorumlu tutulmakta olan T hücre alt grupları kısmen belirlenmiştir. GVL etkisi ve GVHH patogenezinin tam olarak anlaşılması ile hem nükslerin önlenmesi hem de allogeneik HKHT'da önemli mortalite ve morbidite nedeni olan GVHH'nın önlenmesi klinik sonuçları önemli ölçüde etkileyecektir. Bu yöndeki büyük gayretler dikkati çekmektedir (3,4).

Ülkemizde de allogeneik HKHT giderek artan merkezlerde artan sıklıkta uygulanmaya başlanmıştır. Bu derlemede yapılan çalışmaların sonuçları dikate alınarak allogeneik periferik kök hücre transplantasyonu (APKHT) ile ilgili genel bilgiler değerlendirilecek ve allogeneik transplantasyon sonrası önemli olan GVHH ve GVL etkisi özetlenecektir.

ALLOGENEİK PERİFERİK KÖK HÜCRE TRANSPLANTASYONU

Son yıllarda otolog periferik kök hücre transplantasyonu (PKHT) otolog KİT'nun yerini almıştır. Allogeneik transplantasyonda da kök hücre kaynağı olarak periferik kan kullanımı giderek artmaktadır. APKHT uygulamasındaki bazı avantajlar, tercih edilmesine neden olmaktadır (3,4). Periferik kanda kök hücrelerin dolaştığı 1960'ın başlarında gösterilmiş (5) ve daha sonra 1962'de dolaşımdaki kök hücrelerin

myeloablatif irradiasyondan sonra hematopoiezi restore edebildiği hayvanlarda gösterilmiştir (6). Granülosit koloni stimule edici faktör (granulocyte colony stimulating factor; G-CSF) ile mobilize edilmiş periferik kök hücrelerinin myeloablatif tedavi sonrası uzun süreli hematopoiezi sağlayabileceği ilk kez hayvanlarda gösterilmiştir (7,8). Bu veriler sayesinde allogeneik periferik kök hücrelerinin kemik iliğindeki kök hücreleri yerine kullanılabileceği düşüncesi gelişmiştir. Sonuçta G-CSF ile uyarılmış donörler kullanılarak APKHT uygulanmıştır. İlk APKHT uygulaması 1989'da Kessinger ve ark. tarafından 18 yaşında 3. remisyonda ALL'li hastada yapılmıştır (9). Donöre G-CSF kullanılarak yapılan ilk APKHT ise Dreger ve ark. tarafından 1991 de gerçekleştirilmiştir (10). İki kez greft yetmezliği gelişen akut nonlenfoblastik lösemili 47 yaşındaki kadın hastada donörün 3. genel anesteziyi kabul etmemesi üzerine G-CSF desteğinde yapılan aferez ile başarılı engraftman sağlanmıştır. G-CSF kullanılarak doğrudan yapılan ilk APKHT uygulaması ise 1993'de Russell ve ark. tarafından yapılmıştır (11). Weaver ve ark. ise 1993'de aynı uygulamayı ilk kez singeneik transplantasyonda kullanmışlardır (12). Daha sonra bu konuda çok sayıda çalışma birbirini takip etmiştir (13-18).

Büyüme faktörleri ile perifere çıkan kök hücreler, primitif kök hücreleri ile yönlendirilmiş hematopoietik prekürsör hücrelerin oluşturduğu mikst bir popülasyonun oluşmasına neden olur ki buda kemik iliğinden farklı değildir. Ancak elde edilen CD34+ hücre popülasyonu kemik iliğine göre birkaç kat daha fazladır. Ayrıca elde edilen CD34+ hücre oranı ile kullanılan G-CSF dozları arasında bir korelasyon tespit edilmiştir (19,20). Anderlini ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada G-CSF uygulaması (2x6µg/kg/gün) sonrası 4. ve 5. günde periferik kanın ve aferez ürünlerinin karşılaştırılmalı çalışmasında 5. günde yapılan hücre toplamının daha efektif olduğu ve hedef CD34+ hücre sayısına tek aferez ile ulaşıldığı gözlenmiştir (21).

Sağlıklı donörlerden hücre toplamak için kullanılması gereken G-CSF dozu çeşitli çalışmalar ile belirlenmeye çalışılmıştır. Dreger ve ark. 10µg/kg/gün G-CSF'yi 5µg/kg/gün'e göre daha efektif bulmuşlardır (22). Allogeneik hücre toplamak için 16µg/kg/gün'ün üzerinde G-CSF'nin kullanıldığı çalışma yoktur. En efektif G-CSF dozu 10µg/kg/gün olarak bulunmuş ve 4. dozdan 24 saat sonra yapılacak aferez ile en etkin kök hücre toplaması yapılabileceği belirtilmiştir (19,22). Ayrıca granülosit makrofaj "granulocyte-

macrophage"-CSF (GM-CSF) de kök hücrelerin mobilizasyonu için kullanılmaktadır (23). Periferik kandan toplanan ürünün T hücre ve NK hücre içeriğinin kemik iliğine göre 1-2 log daha fazla olduğu ve kullanılan G-CSF dozunun artırılması veya aferez gününde yapılacak değişikliklerin bu hücre oranlarını etkilemediği bildirilmiştir (17,20-22,24).

Periferden toplanan üründeki T hücre içeriğinin fazla olması nedeniyle T hücre ayıklama çalışmaları gündeme gelmiştir. Campath-1 + otolog kompleman, immunomagnetik CD34+ hücre seleksiyonu, biotin-avidin ile CD34+ hücre seleksiyonu ve E-roset tekniği bu amaçla kullanılan metodlardandır. Yapılan karşılaştırmalı bir çalışmada immunomagnetik CD34+ hücre seleksiyonu en efektif bulunmuştur (9). Bu uygulamalar sırasında %40-50'lere varan oranlarda CD34+ hücre kayıpları da bildirilmiştir (9,15). Lökoferez sonucu toplanan periferik kök hücrelerinin immünolojik etki potansiyelleri vardır. Periferik kanda bulunan kök hücrelerinin leucocyte activating killer (LAK) hücreleri oluşturabilme kapasiteleri olduğu gösterilmiştir (25). Engraftman için toplanması gerekli minimum CD34+ hücre sayısı bilinmemekle birlikte hızlı engraftman için optimal $\geq 4.0 \times 10^6$ /kg CD34+ hücre önerilmektedir (26)

Allogeneik ve otolog PKHT sonrası engraftman KİT'na göre daha erken olmaktadır. Engraftmana etki eden parametrelerden bir kısmını verilen CD34+ hücre sayısı, GVHH profilaksisinde kullanılan ajanlar ve post-transplant dönemde kullanılan büyüme faktörleri oluşturmaktadır. Miflin ve ark. APKHT yapılan 44 hastayı içeren çalışmalarında nötrofil ($>0.5 \times 10^9$ /l) ve trombosit ($>20 \times 10^9$ /l) engraftmanını ortalama 14 gün olarak bulmuşlardır (26). Majolino ve ark. APKHT sonrası nötrofil ($>0.5 \times 10^9$ /l) ve trombosit ($>50 \times 10^9$ /l) engraftmanını ortalama sırasıyla 13 ve 15 gün olarak bulmuşlardır (27). Korbling ve ark. ise CsA + prednisolon ile GVHH profilaksisi yaptıkları vakalarda engraftman zamanlarını nötrofiller için 9 ve trombositler için ise 12 gün olarak bulmuşlardır (17).

APKHT uygulamasının avantajları; genel anestezinin getirebileceği risklerden donörün korunması, donörün transfüzyon gereksiniminin olmaması, erken engraftman ve erken mobilizasyon ile erken immün yapılanmadır. Bu avantajlar yanında APKHT uygulamasının dezavantajları da vardır. Bunlar donöre G-CSF kullanımının riskleri ve aferezin getirebileceği risklerdir. G-CSF kullanımı sonrası yaklaşık donörlerin yarısında görülebilen miyalji, ateş,

kırınglık, kemik ve baş ağrıları parasetamol ile giderilebilmektedir. Sağlıklı donörlerde 6 yıldan beri kullanılmasına karşın henüz G-CSF ile ilgili ciddi bir yan etki bildirilmemiştir (22). Hücre toplama sırasında vericilere kateter takılması gerekebilir. Seattle çalışmasında 53 donörden 12'sinde kateter yerleştirilmesi gerekli olduğu bildirilmektedir (24). APKHT'nun klinikte diğer kullanım alanları; kemik iliği transplantasyonu sonrası nükslerde immunoterapi, graft yetmezliği ve graft rejeksiyonu tedavisidir. Bu transplant şeklinin uzun vadede hastaliksız yaşam ve yaşam süreleri üzerine olan etkileri ise henüz belirlenmiş değildir.

GRAFT VERSUS HOST HASTALIĞI

GVHH transplante graftta bulunan immünokompetan donör hücrelerinin alıcı dokularına karşı reaktivite kazanması sonucu oluşur. GVHH patofizyolojisi başlangıç afferent alloreaktif T hücrelerin aktivasyonunu takiben hücre aracılı sitotoksiste ve inflamatuvar sitokinlerin üretimini içine alan bir efferent faz içermektedir. Afferent faz CD4 ve CD8 pozitif T hücreleri ihtiva etmektedir ve etkilenen doku içinde yeni T hücre fenotipleri ve natural killer (NK) hücreleri tarif edilmiştir. Efferent fazda ise makrofaj ve NK hücreler etkilenen dokuların içine toplanır. Ayrıca timus hedef bir doku olabilmekte ve timik defekt GVHH patofizyolojisine katkıda bulunabilmektedir (25). Graft-versus-host cevabın afferent ve efferent fazında artan infiltratif hücreler ile oluşan sitokinler de doku hasarına katkıda bulunmaktadır (25,28,29). 1966'da Billingham GVHH gelişmesi için gerekli olan üç kriter tanımlamıştır. Bunlar donör ve alıcı arasında immünolojik farklılık, graft içinde immünokompetan hücre varlığı ve alıcıda graft rejeksiyonu yetersizliği olmasıdır (29). Pan-T hücre depleasyonu major ve minör histokompatibilite farklılığına karşın GVHH'nı etkili şekilde önleyebilmektedir. NK hücreleri hedef almadan sadece tek başına CD3 hücre depleasyonu teknikleri de GVHH'nı önlemede yeterli görünmektedir. Ayrıca NK hücrelerin selektif depleasyonunun hayvan modellerinde GVHH'nı azalttığı bildirilmekle birlikte bu insanlarda gösterilmemiştir (25,29).

AKHT sonrası metotreksat ve siklosporin-A ile yapılan immünsüpresyona karşın alıcıların %26-64'nünde klinik olarak anlamlı GVHH gelişmektedir (30,31). GVHH'nın öncelikli tuttuğu organlar deri, karaciğer, gastro intestinal sistem ve lenfoid dokulardır. Çalışmalarda akut GVHH gelişme sıklığı (grade II-IV) % 9-76 arasında değişmekte ve mortalitesi ise % 50'ye kadar yükselebilmektedir (29). Genç alıcılarda

veya genç vericisi olanlarda yaşlı alıcılardan daha az sıklıkta GVHH geliştiği bildirilmektedir (26). Allogeneik transplantasyon sonrası kronik GVHH gelişme sıklığı ise %35-50 oranında görülmektedir. Kronik GVHH gelişme sıklığının allogeneik KİT ile karşılaştırıldığında APKHT sonrası daha yüksek olduğu bildirilmektedir (27,32). Kronik GVHH; ya akut GVHH sonrası yada önceden tesbit edilebilmiş GVHH bulguları olmaksızın ortaya çıkar. Kronik GVHH klinik davranış olarak akut GVHH'dan genellikle farklıdır. Kronik GVHH'da epitelyal dokulardan ziyade mezenseyal dokular daha sıklıkla tutulur. Sınıflamaların çoğu performans skoru ve hastalık yaygınlığına dayanır. Kronik GVHH sınırlı veya yaygın olarak kategorize edilir. Kronik GVHH patofizyolojisinin anlaşılması akut GVHH'dan daha yavaş olmaktadır. Bazı araştırmacılara göre kronik GVHH'nda olay akut GVHH'na neden olan alloreaktivitenin yalnızca geç görülmesidir (25). Bazı araştırmacılar ise kronik GVHH'nın disfonksiyonel immün yapılanmanın otoreaktif klonlara değişimi yoluyla olduğu görüşündedirler (30). APKHT sonrası, nadiren GVHH temelinde "kazanılmış iktiyozis" gibi otomimün süreç geliştiği bildirilmiştir (33).

GRAFT VERSUS LÖSEMİ ETKİSİ

Allogeneik transplantasyonda hedef engraftman ve hematopoietik toparlanma elde etmek ve GVHH gelişmesini önlemektir. Malign hastalıklar için yapılan transplantasyonda diğer önemli bir hedef relapsın önlenmesidir. Bu da transplante graftın immün-aracılı GVL etkisi ile olmaktadır (25). Eğer GVHH ve GVL etkisinin her ikisine de aynı efektör hücreler aracılık ediyorsa GVHH'ndan kaçınarak GVL etkisinden faydalanmak mümkün olmayacaktır. Eğer tersi doğru ise GVHH dan bağımsız olarak GVL etkisinin artırılmasında yeni immünolojik yöntemler yardımcı olabilecektir. Gerçekten bir çok hayvan çalışması GVL etkisi ve GVHH birbirinden bağımsız yöneltmekte olduğunu göstermiştir (29). Ancak klinik çalışmalarla bu doğrulanmış değildir (30). Modifiye edilmemiş, HLA uyumlu kardeşten graft alan akut lösemili hastalarda 3. yılda relaps oranı yaklaşık %12 iken identik ikiz veya T hücre deplete graft alan hastalarda ise bu oran %50'nin üstündedir. Bu veriler göstermektedir ki GVL etkisi hem singeneik transplantta kaybolan bir allogeneik immünolojik hedef, hem de transplante grafttaki T hücreleri gerektirmektedir. GVL etkisine hem CD4+ hem de CD8+ T hücrelerin aracılık ettiği bildirilmektedir. Klinik ve deneysel veriler AKHT'nun önemli GVL etkisine aracılık ettiğini göstermekle birlikte GVL etkisinin mekanizması ve etkili hücre popülasyonu tam olarak

anlaşılamamıştır. GVHH gelişen alıcılarda, GVHH gelişmeyenlerden daha düşük sıklıkta lösemi relapsı görülmesi GVL etkisine aracılık ettiği varsayılan T hücre popülasyonu ile GVHH'na aracılık eden hücre popülasyonunun içiçe olduğunu düşündürmektedir (25).

Allogeneic Peripheral Stem Cell Transplantation

Abstract: *Bone marrow transplantation is most commonly used for the therapy of a wide variety of neoplastic and nonmalignant disorders. Peripheral blood stem cells (PBSCs) are widely used in autologous transplantation because of easy collection and rapid hematopoietic recovery. However, in the allogeneic setting the use of PBSCs has been delayed. The goal is to achieve engraftment and hematopoietic recovery and avoid the development of graft versus host disease. For patients transplanted for malignant disease, another important component is the immune mediate graft versus leukemia effect. In this report, we summarize data regarding the allogeneic peripheral stem cell transplantation.*

Key words: *Peripheral stem cell, allogeneic transplantation, graft versus host disease, graft versus leukemia effect*

Kaynaklar

1. Körbling M, Fliedner TM. Historical Perspective The evolution of clinical peripheral blood stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 17: 675-78, 1996.
2. Appelbaum FR. Marrow transplantation for hematological malignancies: A brief review current status and future prospect. *Semin Hematol* 25: 16, 1988.
3. To LB, Roberts MM, Haylock DN, et al. Comparison of hematological recovery times and supportive therapy requirements of autologous recovery phase peripheral blood stem cell transplants, autologous bone marrow transplants and allogeneic bone marrow transplants. *Bone Marrow Transplant* 9: 277-284, 1992.
4. Sheridan WP, Begley CG, Juttner CA, et al. Effect of peripheral-blood progenitor cells mobilised by filgrastim (G-CSF) on platelet recovery after high-dose chemotherapy. *Lancet* 339: 640-644, 1992.
5. Goodman JW, Hodgson GS. Evidence for stem cells in the peripheral blood of mice. *Blood* 19: 702-14, 1962.
6. Thomas ED, Collins JA, Herman EC, et al. Marrow transplant in lethally irradiated dogs given methotrexate. *Blood* 19: 217-28, 1962.
7. Molineux G, Pojda Z, Hamson I. Transplantation potential of peripheral blood stem cells induced by colony-stimulating factor *Blood* 76: 2153-2158, 1990.
8. Gratwohl A, Baldomero H, John L, et al. Transplantation of G-CSF mobilized allogeneic peripheral blood stem cells in rabbits. *Bone Marrow Transplant* 16: 63-8, 1995.
9. Kessinger A, Smith DM, Strandjord SE, et al. Allogeneic transplantation of blood derived, T cell-depleted hemopoietic stem cells after myeloablative treatment in a patient with acute lymphoblastic leukemia. *Bone Marrow Transplantation* 4: 643-646, 1989.
10. Dreger P, Suttorp M, Haferlach T, et al. Allogeneic granulocyte colony stimulating factor mobilised peripheral blood stem cells for treatment of engraftment failure after bone marrow transplantation. *Blood* 81: 1404-1409, 1993.
11. Russell NH, Hunter A, Rogers S, et al. Peripheral blood stem cells as an alternative to marrow for allogeneic transplantation. *Lancet* 341:1482, 1993.
12. Weaver CH, Buckner CD, Longin K, et al. Syngeneic transplantation with peripheral blood mononuclear cells collected after the administration of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor. *Blood* 82: 1981-1984, 1993.
13. Schmitz N, Dreger P, Suttorp M, et al. Primary transplantation of allogeneic peripheral blood progenitor cells mobilized by Filgrastim (G-CSF). *Blood* 85: 1666-1672, 1995.
14. Bensinger WI, Weaver CH, Appelbaum FR, et al. Transplantation of allogeneic peripheral blood stem cells mobilized by recombinant human granulocyte colony-stimulating factor. *Blood* 85: 1655-1658, 1995.
15. Russell JA, Luider J, Weaver M, et al. Collection of progenitor cells for allogeneic transplantation from peripheral blood of normal donors. *Bone Marrow Transplantation* 15: 111-115, 1995.
16. H. Koç, G. Gürman, Ö. Arslan, et al. Is there an increased risk of graft versus host disease after allogeneic peripheral blood stem cell transplantation. *Blood* 88: 2362-2364, 1996.
17. Körbling M, Przepiora D, Huh YO, et al. Allogeneic blood stem cell transplantation for refractory leukemia and lymphoma: potential advantage of blood over marrow allografts *Blood* 85: 1659-1665, 1995.
18. Urbano-Ispizua A, Solana C, Brunet S, et al. Allogeneic peripheral blood progenitor cell transplantation: analysis of short term engraftment and acute GVHD incidence in 33 cases. *Bone Marrow Transplant* 18: 35-40 1996.
19. Grigg PA, Roberts AW, Rounow H, et al. Optimizing dose and scheduling of filgrastim (granulocyte colony -stimulating factor) for mobilisation and collection of peripheral blood progenitor cells in normal volunteers. *Blood* 86: 4437-4443, 1995.
20. Höglund M, Smedmyr B, Simonsson B, et al. Dose dependent mobilisation of hematopoietic progenitor cells in healthy volunteers receiving glycosylated rHuG-CSF. *Bone Marrow Transplant* 18: 19-27, 1996.

21. Anderlini P, Przepiorka D, Huh Y, et al. Duration of filgrastim mobilization and apheresis yield of CD34+ progenitor cells and lymphoid subsets in normal donors for allogeneic transplantation. *Br J Haematol* 93: 940-942, 1996.
22. Dreger P, Haferlach T, Eckstein V, et al. G-CSF-mobilized peripheral blood progenitor cells for allogeneic transplantation: safety, kinetics of mobilization, and composition of the graft. *Br J Haematol* 87: 609-13, 1994.
23. Triozzi PL, Tucker F, Benzies T, Balcerzak SP. Antitumor and accessory immune activities of peripheral blood stem cells mobilized with granulocyte-macphage colony-stimulating factor. *Bone Marrow Transplant* 18: 47-52, 1996.
24. Bensinger WI, Clift RA, Anasetti C, et al. Transplantation of allogeneic peripheral stem cells mobilized by recombinant human granulocyte colony stimulating factor. *Stem Cells* 14: 90-95, 1996.
25. Champlin R, Giralt S and Gajewski J. T cells, Graft-versus-Host Disease and Graft-versus-Leukemia: Innovative approaches for blood and marrow transplantation. *Acta Haematol* 95: 157-63, 1996.
26. Mifflin G, Russel NH, Hutchinson RM, et al. Allogeneic peripheral blood stem cell transplantation for haematological malignancies - an analysis of kinetics of engraftment and GVHD risk. *Bone Marrow Transplant* 19: 9-13, 1997.
27. Majolino I, Saglio G, Scime R, et al. High incidence of chronic GVHD after primary allogeneic peripheral blood stem cell transplantation in patients with hematologic malignancies. *Bone Marrow Transplant* 17: 55-60, 1996.
28. Theobald M. Allorecognition and graft-versus-host disease. *Bone Marrow Transplant* 15: 89-98, 1997.
29. Schlegel PG. The role of adhesion and costimulation molecules in graft versus host disease. *Acta Haematol* 97: 05-17, 1997.
30. Slavin S, Ackerstein A, Naparstek E, et al. Hypothesis The graft versus leukemia phenomenon: is GVL separable from GVHD? *Bone Marrow Transplant* 6: 55-61, 1990.
31. Ruutu T, Niederwieser D, Gratwohl A, Apperley JF. A survey of the prophylaxis and treatment of acute GVHD in Europe: a report of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Bone Marrow Transplant* 19: 59-64, 1997.
32. Koç H, Glman G, Arslan , et al. Is there an increased risk of graft versus host disease after allogeneic peripheral blood stem cell transplantation. *Blood* 88; 2362-2364, 1996.
33. Dilek İ, Demirer T, stn C, et al. Acquired ichthyosis associated with chronic graft versus host disease following an allogeneic peripheral blood stem cell transplantation in a patient with chronic myelogenous leukemia. *Bone Marrow Transplant* 1998(Baskıda).