

Graft Versus Host Hastalığı ve Hemşirelik Yönetimi

Graft Versus Host Disease and Nursing Management

Doğa ULCA¹, Semiha AKIN²

ÖZ

Graft Versus Host Hastalığı, genellikle allojenik hematopoietik kök hücre nakli sonrası, vericinin T hücrelerinin alıcının dokularına hasar vermesi şeklinde gelişen, çoklu organ tutulumu ve aşırı immün yanıt ile karakterize bir hastalıktır. Allojenik hematopoietik kök hücre nakli hastalarının %40-60'ını etkiler ve nakil sonrası ölümlerin %15'inin nedenidir. Akut ve kronik Graft Versus Host hastalığında cilt, göz, akciğer, karaciğer, oral kavite, gastrointestinal sistem, nöromusküler ve hematopoietik tutulum sonucu yaşam kalitesi yüksek oranda düşmektedir. Başlıca tedavisi yüksek doz kortikosteroid ile immünsüpresyon olmakla beraber, tutulumun görüldüğü organ ve dokulara özgül çeşitli tedaviler de uygulanmaktadır. Bu hastaların bakımında rol alan hemşirelerin fiziksel ve psikososyal sorunların desteklenmesine ve yan etkilerin yönetimine odaklanmaları gerekir. Bu derlemenin amacı hematopoietik kök hücre nakli hemşirelerine Graft Versus Host Hastalığında güncel hemşirelik yönetimini açıklamaktır.

Anahtar Kelimeler: Graft Versus Host Hastalığı, hemşirelik, hematopoietik kök hücre nakli, hemşirelik bakımı

Giriş

Bugün dünya çapında yılda 50.000'den fazla hematopoietik kök hücre nakli (HKHN) yapılmaktadır ve bu sayı her yıl artmaktadır. HKHN'nin en ciddi komplikasyonu yüksek morbidite ve mortalite oranı nedeniyle Graft Versus Host Hastalığı (GVHH)'dir. GVHH en yaygın olarak, yabancı donör kaynaklı hematopoietik kök hücrelerin, allojenik hematopoietik kök hücre nakli yoluyla bir alıcıya transferinden sonra gelişen, çoklu organ tutulumu ve aşırı immün yanıt ile karakterize bir hastalıktır. GVHH aynı zamanda

ABSTRACT

Graft Versus Host Disease is a disease characterized by multiple organ involvement and excessive immune response, which usually develops after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, as donor T cells damage the recipient's tissues. It affects 40-60% of allogeneic hematopoietic stem cell transplant patients and is the cause of 15% of post-transplant deaths. Graft Versus Host Disease, classified as acute and chronic, significantly reduces the quality of life due to involvement of the skin, eye, lung, liver, oral cavity, gastrointestinal system, and neuromuscular system, and hematopoietic tissues. Although the primary treatment is immunosuppression with high dose corticosteroids, various treatments specific to the organs and tissue involvements are also used. Having both physical and psychosocial elements and covering a long process, nursing management requires a range of knowledge and skills in both expected and less common side effects, standard and new treatment methods, and acute and chronic intensive care. This review aims to explain the current nursing management in Graft Versus Host Disease to hematopoietic stem cell transplant nurses.

Keywords: Graft Versus Host Disease, nursing, hematopoietic stem cell transplantation, nursing care

vericinin T hücrelerinin alıcının dokularına ağır hasar oluşturması şeklinde de bilinmektedir. GVHH yüksek morbidite ve mortalite oranı nedeniyle HKHN'nin en ciddi komplikasyonudur. GVHH aynı zamanda vericinin T hücrelerinin alıcının dokularına ağır hasar oluşturması şeklinde de bilinmektedir (1-3).

Akut GVHH kendi içinde klasik akut GVHH ve kalıcı/tekrarlayan/geç akut GVHH olarak iki sınıfa ayrılmaktadır. Klasik akut GVHH transplantasyondan ya da donör lenfosit infüzyonundan sonraki 100 gün içinde bulantı, kusma, makulopapüler döküntü, anoreksi, aşırı diyare, ileus veya kolestatik hepatit belirtilerinin görülmesidir. kalıcı/tekrarlayan/geç akut GVHH ise nakilden ya da donör lenfosit infüzyonundan 100 gün sonra sıklıkla immünsüpresyonun

1-Öğr. Gör. Maltepe Üniversitesi Hemşirelik Yüksekokulu, E-posta: dogaulcay@maltepe.edu.tr ORCID ID: 0000-0003-1695-4610
2-Prof. Dr. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Hamidiye Hemşirelik Fakültesi, İç Hastalıkları Hemşireliği ABD, E-posta: semiha.akin@sbu.edu.tr ORCID ID: 0000-0002-1901-2963
Gönderim Tarihi:20.01.2021 - Kabul Tarihi: 03.11.2022

kesilmesi sonucu, kronik GVHH'nin tanı ve ayırt edici kriterlerini barındırmayan akut GVHH olarak tanımlanmıştır (4).

Akut GVHH için risk faktörleri; verici ve donör arasında İnsan Lökosit Antijeni (Human Leucocyte Antigen [HLA]) uyumsuzluğu, ileri yaş, cinsiyet uyumsuzluğu, yetersiz GVHH profilaksisi, hazırlama rejimi tipi ve yoğunluğu ile kök hücre kaynağıdır (2). Kronik GVHH için risk faktörleri ise alıcının daha yaşlı olması, hastada Grade II, III, IV akut GVHH hikâyesi, erkek hasta için multipar kadın donör, yüksek HLA uyumsuzluğu, kronik miyeloid lösemi, aplastik anemi, donör lenfosit infüzyonu ve kemik iliği yerine periferik kan kök hücresi kullanımınıdır (5).

Akut GVHH patogenezi üç aşamalı bir süreçle özetlenebilir. İlk aşamada HKHN koşullandırma rejiminin alıcının dokularında yarattığı hasar, alıcı antijen sunan hücrelerin (APC [Antigen Presenting Cell]) aktivasyonuna yol açar (6). İkinci aşamada donör T hücreleri aktive edilmiş APC ile temasa tepki olarak çoğalır (7). Son aşama olarak da hedef dokuların (cilt, gastrointestinal sistem, karaciğer) yıkımı, sitotoksik T lenfositleri, doğal öldürücü hücreler (NK) ve çözünür faktörler (TNF, IFN- γ , IL-1, nitrik oksit) ile gerçekleşir (2,3,8,9).

Kronik GVHH Fizyopatolojisi: Kronik GVHH'nin fizyopatolojik başlangıcına neyin neden olduğu tam olarak bilinmemekle birlikte, akut GVHH'nin kronik GVHH için en büyük risk faktörü olması, akut GVHH'nin neden olduğu hasar, inflamasyon ve tedavisinin kronik GVHH başlangıcında önemli bir rolü olduğunu düşündürmektedir (6).

Graft Versus Host Hastalığı Klinik Belirti ve Bulgular

Akut GVHH, hazırlama rejiminin yoğun olduğu durumlarda HKHN'nden 2-42 hafta sonra gelişir (1). Akut GVHH'de temel hedef organlar; bağışıklık sistemi, cilt, karaciğer ve bağırsaktır. GVHH ilk ve en yaygın olarak deride, genellikle avuç içi, taban ve kulakları içeren kaşıntılı bir makülopapüler döküntü olarak ortaya çıkar. Cilt tutulumu, bül oluşumu, epidermal-dermal sınır boyunca rüptür ve ciddi vakalarda

deskuamasyon ile total vücut eritrodermisine kadar ilerleyebilmektedir. Gastrointestinal (GI) ve hepatik bulguları daha sonra ortaya çıkmaktadır. GI semptomları arasında anoreksi, bulantı, diyare (bazen kanlı), karın ağrısı ve paralitik ileus bulunmaktadır. Karaciğer fonksiyon bozukluğu bulguları olarak hiperbilirubinemi, artmış serum alkalik fosfatase ve aminotransferaz değerleri görülebilmektedir. Aynı zamanda pıhtılaşma bozuklukları gelişebilmekte ve şiddetli vakalarda asit ve ensefalopati ile karaciğer yetmezliği gelişebilmektedir. GVHH'nin hepatik tutulumu, sağ üst kadranda ağırlık artışı veya ağrı ile karakterizedir (10,11).

Cilt: Akut GVHH deride kızamık benzeri ani başlayan yaygın döküntüler olarak tanımlanan morbilliform ekzantem olarak ortaya çıkar ve öncelikle eller ve ayaklar, avuç içeri, tabanlar, önkollar, kulaklar gibi akral bölgeler ve üst gövdede görülür. Lezyonlar profilaktik immünsüpresif tedaviye rağmen en sık HKHN'nden 4-6 hafta sonra ortaya çıkar. Kaşıntı değişkendir ve folikülosentrik bir patern gözlenebilir. Cildin tutulumunun vücut yüzey alanı ile bu belirtiler, hastalık şiddetinin evrelemesi ve derecelendirilmesi için kullanılır. Evre IV akut GVHH cilt tutulumu, toksik epidermal nekrolize benzeyen, cilt kaybına neden olabilen yaygın tutulumdur (3).

Gastrointestinal Sistem: Akut GVHH'nin GI tutulumu bulantı, kusma, anoreksi, diyare ve/veya karın ağrısı olarak ortaya çıkabilir ve genellikle üst ve alt GI yolları arasındaki şiddet farklılıkları olan panintestinal bir süreçtir. Gastrik tutulum, öncesinde her zaman bulantı olmayan postprandiyal kusmaya neden olur. GVHH'de görülen diyare sekretuar özelliktedir. Mukozal ülserasyonun sonucu olarak önemli GI kan kaybı meydana gelebilir ve bu durum kötü prognoz ile ilişkilidir. İlerlemiş GI tutulumunda yaygın ve şiddetli karın ağrısı, distansiyon ile hacimli diyare (>2 litre/gün) bir arada görülmektedir (9).

Karaciğer: GVHH'nin hepatik tutulumunda histolojik bulgular, endotelialit, portal alanların lenfositik infiltrasyonu, perikolanjit ve safra kanalı yıkımı ve kaybidir. GVHH'nin cilt,

karaciğer ve bağırsaklar dışındaki organları etkileyip etkilemediği tartışma konusu olmaya devam etse de çok sayıda rapor ek organ belirtileri olduğunu düşündürmektedir. Örneğin, interstisyel pnömoni ve yaygın alveoler kanama dahil olmak üzere akciğer toksisitesi, allojenik HKHN alıcılarının %20 ile %60'ında ve daha az oranda olmak üzere otolog HKHN alıcısında ortaya çıkabilmektedir (9).

Akut Graft Versus Host Hastalığında Derecelendirme/Evrelleme

Akut GVHH'nin evrelendirilmesi için literatürde en yaygın olarak Glucksberg evreleme sistemi kullanılmaktadır. Glucksberg evreleme sistemi öncelikle klinik bulguların derecelendirilmesi (Tablo 1), ardından bu derecelendirme sonuçlarına göre akut GVHH'nin genel evrelendirilmesi (Tablo 2) şeklinde uygulanmaktadır. Avrupa Kan ve İlik Nakli Derneği (European Society for Blood and Marrow Transplantation [EBMT]), 2016 yılında kullanıcı merkezli bir tasarım süreci kullanarak bilgisayar tabanlı bir algoritma olan 'eGVHD Uygulaması' geliştirdi. EBMT bu uygulama sayesinde NIH tarafından standardize edilen GVHH evreleme kriterlerinin klinikte kullanımını yaygınlaştırmayı hedeflemektedir (12).

Kronik GVHH Belirti ve Bulguları

Akut GVHH'nin aksine, kronik GVHH hemen hemen her organ sisteminde görülebilir. Deri ve mukozal tutulum son derece yaygındır, ancak hem biçim hem de ciddiyet açısından dikkate değer bir farklılık vardır. Diğer yaygın tutulum alanları arasında; gözler (keratokonjonktivit sicca, blefarit, kornea erozyonları), tükürük bezleri (sicca sendromu) ve akciğerler (bronşiolitis obliterans); daha az yaygın olarak, özofagus (darlıklar, özofagus webleri), karaciğer ve pankreas (ekzokrin yetmezliği) etkilenir (3).

Cilt Tutulumu: Kronik GVHH'de cilt tutulumu çeşitli özelliklere sahiptir. Likenoid kronik GVHH, tipik bir dağılım paterni olmadan liken planusa benzeyen eritematöz, papüler bir döküntü olarak kendini gösterir. Hipo veya hiperpigmentasyon meydana gelebilir. Ciddi durumlarda cilt

kabarabilir ve ülserleşebilir. Saç değişiklikleri arasında kırılabilirlik, erken grileşme ve alopesi sayılabilir. El ve ayak tırnakları da kronik GVHH'den etkilenebilir. Tırnaklarda kırılabilirlik, onikoliz, dikey çizgi şeklinde çıkıntılar oluşabilir ve bu genellikle simetrik olarak birçok tırnakta ortaya çıkabilmektedir. Ter bezlerinin tahribatı hipertermiye neden olabilir (8,10).

Oküler Tutulum: Kronik GVHH'nin oküler semptomları allojenik HKHN hastalarının %50-80'ini etkileyen önemli bir komplikasyondur (13). En yaygın bulgu, genellikle nakilden altı ay sonra gelişmeye başlayan ve hızla ilerleyebilen keratokonjonktivit sicca (kuru gözler sendromu)'dır. Bu sendroma bağlı olarak hastalar genellikle sağlık kurumlarına kuru, ağrılı, tahriş olmuş, gözde yabancı bir cisim varmış hissi, yanma ve kaşıntı, sabahları bulanık görme, gözlerini açmakta güçlük çekme şikayetleriyle başvururlar. Kronik GVHH'nin göz tutulumu, gözün kendini koruma yeteneğini kalıcı olarak bozabilir ve bu da şiddetli ağrı, fotofobi ve görme kaybına neden olabilir (14,15).

Pulmoner Tutulum: Pulmoner sorunlar kronik GVHH ve tedavisinin doğrudan etkileri ile ilgili olarak ortaya çıkabilmektedir. İmmünespresif tedavi ve solunum kaslarının zayıflamasına yol açan steroid miyopatisi ve enfeksiyon riskini de arttırmaktadır (16). Özellikle Bronşiyolit Obliterans Sendromu (BOS), kronik GVHH'nin geç ve ciddi bir bulgusudur. Hastalar tipik olarak öksürük veya dispne ile başvururlar. Göğüs duvarının şiddetli sklerotik hastalığı, intrinsik akciğer hastalığı olmadan benzer semptomlara neden olabilir. Solunum fonksiyon testlerinde genellikle obstrüktif sorunlar gözlemlenir. Göğüs bilgisayarlı tomografi sonuçları normal olabilir veya buzlu cam görünümünde hiperinflasyon gösterebilir. Genel olarak, bronşiyolit obliterans hastalarının tedaviye yanıtı çok azdır ve prognozu çok kötüdür. Kronik GVHH'li hastalar da kronik sinopulmoner enfeksiyonlar için risk altındadır, ancak semptomlar minimal olabilir (9,16).

Oral Tutulum: Kronik GVHH'nin en sık görülen tutulum bölgesi hastaların %70'ini etkileyen oral kavitedir (17). Ağız ve oral mukoza kronik

GVHH açısından mukozal tutulum, tükürük bezi tutulumu ve ağız çevresindeki dokuların tutulumu olmak üzere üç bileşen açısından değerlendirilir. Ağız boşluğu içinde beyaz çizgiler, liken planus benzeri değişiklikler, plaklar ve lezyonlar klinik teşhis bulguları olarak tanımlanmaktadır (4). Kserostomi (ağız kuruluğu), mukozal atrofi, ülserler ve psödomembranlar görülmektedir. Oral sorunların çoğu hiposalivasyon ve kserostomi nedeniyle gelişmekte ve kronik GVHH oral kaviteyi tahrip ederek enfeksiyonlara, kimyasal ve mekanik yaralanmalara karşı savunmasız hale getirmektedir. Kronik GVHH’de görülen bu sorunlar aynı zamanda diş çürüklerine, konuşmada bozulmaya, yeme bozuklukları dolayısıyla kilo kaybına neden olabilmektedir (8). Hastalar genellikle en sık olarak normalde tolere edilebilen baharatlı, asidik, pürüzlü yiyecekler ve içecekler ile nane ve kuvvetli aromalar içeren diş macunu ve gargara gibi maddeleri tolere edemediklerini ifade etmektedir (18).

Hematopoetik Tutulum: Kronik GVHH’de sitopeniler yaygın olarak görülür. Stromal hasarın bir sonucu olarak ya da otoimmün kaynaklı nötropeni, anemi, eozinofili, hipogamaglobulinemi, hipergamaglobulinemi ve trombositopeni gelişebilir. Kronik GVHH’de trombositopeni kötü prognozu işaret etmektedir (4,9).

Gastrointestinal Tutulum: Kronik GVHH tanılama kriterleri arasında özofagus webleri, striktür, baryum kontrast radyografisi ile görüntülenen konsantrik halkalar bulunmaktadır. Wasting sendromu, kronik GVHH bulgusu olsa da azalan kalori alımı, zayıf bağırsak emilimi, artan metabolik enerji gereksinimi ve hiperkatabolizma gibi çok çeşitli faktörlerin etkisi ile gelişmektedir (4). Disfaji, odinofaji, mide yanması, anoreksi, bulantı, kusma, diyare, karın ağrısı ve kramplar akut ve kronik GVHH’de görülen ortak belirti ve bulgulardır (8).

Hepatik Tutulum: Alkalın fosfataz ve bilirubin düzeylerinde belirgin yükselme, aspartat transaminaz ve alanin transaminaz düzeylerinde hafif yükselme, aminotransferaz düzeylerinde keskin yükselme ve yavaş ilerleyen kolestaz

hepatik tutulumun belirtileridir ve genellikle ağız, cilt ve göz tutulumu ile birlikte görülmektedir (9).

Nöromusküler Tutulum: Kas iskelet sistemi ve cilt tutulumu dokularda fibrotik değişiklikleri indükleyerek eklem hareket açıklığının (ROM) azalmasına, kas kuvvet kaybına ve fonksiyon bozukluklarına neden olarak günlük yaşam aktivitelerini sınırlar (19). Kronik GVHH’nin fizik muayenesinde fasiyal tutulumun ilk bulgusu ödemdir. Ödemden özellikle bilekler, omuzlar, ayak bilekleri ve kalçalar etkilenmektedir. Ciddi kronik GVHH’de uzun süreli yatak istirahatinin ve immünsupresif tedavinin bir sonucu olarak ortaya çıkan kas gücü ve kütlesi kaybı, günlük %1 oranına varabilmektedir. Alt ekstremiteler, üst ekstremitelerden daha fazla etkilenir ve bu durum uzun süreli yatak istirahati sonrası ambulasyonu zorlaştırır. Hareketsizlik dönemlerinde kan dolaşımındaki yüksek bazal glukokortikoid düzeylerinden dolayı oluşan katabolizma artışı, iskelet kası onarımı mekanizmasını da engellemektedir. Uzun süreli kortikosteroid kullanımına bağlı miyopati, yüksek doz oral kortikosteroid kullanımından 1 hafta sonra rabdomyoliz ve ağrı ile ortaya çıkan akut formda ya da ağrısız olarak haftalar ile aylar süren kronik formda ortaya çıkabilir. Hastalar oturur pozisyondan kalkmakta ya da yemek kaplarını kaldırmakta zorluk yaşayabilirler (20).

Kronik GVHH Evrelemesi

Kronik GVHH’li hastalarda en sık tutulan organlar; göz, akciğer, gastrointestinal yol, eklem/fasya ve genital sistem tutulumu ile deri, ağız ve karaciğerdir. Organ, hiç tutulum/semptom yok ile ciddi fonksiyonel bozulma arasında 0 ila 3 arası bir ölçekte puanlanır. Çoğu organın ciddiyetini ölçmek için tek bir ölçeği vardır; ancak cilt ve akciğer, maksimum şiddete katkıda bulunan birden fazla bileşene sahiptir (4). Deri, akciğer, gastrointestinal yol ve karaciğerde skorun yüksek çıkması ile morbidite oranının artışı arasında ilişki bulunmaktadır. Genel ciddiyet derecelendirmesi, ilgili organların sayısına ve ciddiyetine bağlı olarak hafif, orta veya şiddetli olarak tanımlanır (21). Hafif hastalık, 2 veya daha az organda skorun 1 olması ve akciğer tutulumu olmaması

durumudur. Orta derecede hastalık, skoru 1 olan 3 veya daha fazla organ ya da skoru 2 olan herhangi bir organ veya skoru 1 olan akciğerdir ve genellikle sistemik immün baskılayıcı tedavi gerektirir. Şiddetli hastalık, skoru 3 olan herhangi bir organ veya skoru 2 olan akciğerdir ve önemli organ hasarının zaten mevcut olduğu anlamına gelir (22).

Graft Versus Host Hastalığı: Önleyici Yaklaşım ve Tedavisi

Kortikosteroidler akut ve kronik GVHH'de tedavinin temelini oluşturur. GVHH tedavisi, koruyucu tedavi ile başlamaktadır. Profilaktik olarak verilen immünsüpresif ilaçlar ile HKHN sırası ve sonrasında T hücre aktivasyonunun baskılanması amaçlanmaktadır. GVHH profilaksisi için kullanılan ilaçlar Kalsinörin inhibitörü (siklosporin, TAC) ve metotreksat (MTX)'in kombinasyonlarından oluşmakta, hastalığa, hazırlık rejimine ve kök hücre kaynağına göre farklı yaklaşımlar gerektirmektedir (2). Bunların dışında Ekstrakorporeal fotoferez (ECP), monoklonal ya da poliklonal antikolarla T hücre sayısını azaltma, mezenkimal kök hücre tedavisi gibi uygulamalar da kullanılmaktadır (23,24).

Akut GVHH: Akut GVHH'nin birinci basamak tedavisinde Grade I için topikal steroidler ve kalsinörün inhibitörünün dozunu optimuma yükseltme yaklaşımı kullanılırken, Grade II-IV için tedaviye metilprednizolon eklenmektedir. Metilprednizolon kullanımına karşın 5. günde

hücre bazlı immünmodülatör tedavidir (25–27).

Kronik GVHH: Kronik GVHH'nin başlangıç tedavisi için karar, hastanın klinik durumuna, geçmişine ve daha önce aldığı tedavilere göre verilmektedir. Birinci basamak tedavide steroidler tercih edilmektedir. Birinci basamak tedavinin etkinliğini belirlemek için en az 1 ay süre ile tedavi devam etmelidir. Bu süre içinde semptomlarda ilerleme olması ya da gerileme olmaması durumunda ikinci basamak tedaviye geçilmelidir. Orta ve ağır kronik GVHH için sistemik immünsüpresif tedavi (prednizon veya metilprednizolon 1 mg/kg/gün) kullanılmakta ve tolerasyon gelişmesi durumunda bu tedaviye kalsinörin inhibitörü eklenmektedir. İkinci basamak tedavide steroidlere mTOR inhibitörleri, Mikofenolat Mofetil ve Rituximab eklenmekte ayrıca ECP, kronik GVHH tedavisinde de kullanılmaktadır (28,29).

Kronik GVHH'nin spesifik organ tutulumlarına yönelik tedavi uygulamaları da vardır. Cilt tutulumları için topikal steroidler, krem, merhem kullanılmaktadır. Bu topikal tedavinin emilimini ve dolayısı ile etkinliğini arttırmak için sauna kıyafetlerinden yararlanılmaktadır (26). Oral mukoza tutulumu için topikal floridler koruyucu bakımda kullanılmalıdır. Gastrointestinal tutulumu olan hastalarda özofajial darlıklar için mekanik dilatasyon uygulaması gerekebilir. Ayrıca pankreatik enzimlerin eksikliği nedeniyle gelişen diyareler için pankreatik enzimlerin replasmanı düşünülür. Kas iskelet sistemi tutulumlarında

Tablo 1. Akut GVHH Klinik Bulguları ve Derecelendirme

Organ	Klinik Bulgular	Evreleme
Cilt	Avuç içleri ve ayak tabanları içeren eritematöz, makulopapüler döküntü; birbirine karışabilir Şiddetli hastalık: bül	Derece 1: <%25 döküntü Derece 2: %25-%50 döküntü Derece 3: Yaygın eritrodermi Derece 4: Bül
Karaciğer	Konjuge hiperbilirubinemi ve artmış alkalın fosfataz ile ağrısız sarılık	Derece 1: bilirubin 2–3 mg/dL Derece 2: bilirubin 3.1–6 mg/dL Derece 3: bilirubin 6.1–15 mg/dL Derece 4: bilirubin > 15 mg/dL
Gastrointestinal Sistem	Üst: bulantı, kusma, anoreksiya Alt: diyare, abdominal kramplar, distansiyon, ileus, kanama	Derece 1: diyare > 500 mL/gün Derece 2: diyare > 1000 mL/gün Derece 3: diyare > 1500 mL/gün Derece 4: ileus, kanama

Tablo 2. Glucksberg Kriterlerine (1974) Göre Akut Graft versus Host Hastalığı Genel Evrelendirme

Genel Evre	Cilt	Karaciğer		Gastrointestinal Sistem
I	1-2	0		0
II	1-3	1	ve/veya	1
III	2-3	2-4	ve/veya	2-3
IV	2-4	2-4	ve/veya	2-4

gelişen kontraktürler, kas kaybı ve güçsüzlükleri için fizyoterapi uygulanabilmektedir (19).

Graft Versus Host Hastalığı ve Hemşirelik Yönetimi

GVHH'de hemşirelik yönetimi hem beklenen hem daha az yaygın olan yan etkiler, standart ve yeni tedavi yöntemleri ile akut ve kronik yoğun bakım konularında bir dizi bilgi ve beceriyi gerektirir. Hemşirenin cilt sorunları, ROM egzersizleri, ağız bakımı, pansumanlar ve cilt bakım ürünleri ve ayrıca Ulusal Sağlık Enstitüleri (NIH) derecelendirme ve sınıflandırma kriterleri gibi özelleşmiş bilgiye sahip olması önemlidir. GVHH, beden imajındaki değişimler ve tedavinin sebep olduğu stresle baş etmede, hemşirelerin psikososyal destek ve profesyonel danışmanlık rolünün etkin kullanımını gerektirmektedir. GVHH'nin prognozu tedaviye verilen yanıtı bağlı olduğundan ve steroide dirençli hastalarda mortalite oranı %70'e kadar yükselebildiğinden, hasta ve yakınlarını olası tüm sonuçlara hazırlamak ve etik sorunların önüne geçebilmek adına onları bilgilendirmek hemşirenin önemli görevleri arasında yer almaktadır (27).

Cilt tutulumlarına yönelik hemşirelik yaklaşımı: Kutanoz GVHH'de temel sorun cilt bütünlüğünü korumaktır. Cildiyumuşatmak için sodyumpirolidon karboksilat içeren ve cildin su tutma kapasitesini arttıran kremlerin düzenli olarak uygulanması önemlidir (14). Bu ürünler tüylerin uzama yönünde cildin parlak görünmesini sağlayacak kadar ince bir tabaka şeklinde uygulanmalıdır. Ağrıyı ve kaşıntıyı arttıracığı için bölgenin ovalanmaması yönünde hasta bilgilendirilmelidir. Cildi yumuşatmak için uygulanan kremlerin kullanım miktarı olarak yetişkinlerde haftada 500 gr, çocuklarda 250 gr önerilebilir. Sabun yerine antimikrobiyal ve yumuşatıcı özellikteki banyo ürünlerinin kullanılması, 50+ SPF güneş kremi ve gerekirse fokal antipuritik ajanların kullanımı

tavsiye edilmelidir (14). Cilt hala kuru ise hastaya yumuşatıcılara ek olarak hindistancevizi yağı gibi lipidlerin kullanımı önerilebilir. Topikal steroidler reçete edildiye her zaman ince bir tabaka halinde ve günde yalnızca bir kez kullanılmalıdır. Etkili emilimi sağlamak için steroidler ve yumuşatıcılar farklı zamanlarda ve en az 30 dakika arayla uygulanmalıdır. Cilt bütünlüğü bozulmuşsa steroidler kontrendikedir. Makropapüler döküntüler derecesindeki cilt tutulumlarında mentol içeren kremler ağrılı ve kaşıntılı cildin yönetimi için yararlı olabilmekte ancak geniş bölgelere uygulandığında hastayı üşüteceği dikkate alınmalıdır. Bu yüzden fokal alanlarda kullanımı önerilmektedir. Ciltte eritodermi söz konusuysa mentol içeren kremlerin sınırlı kullanımı gerekmektedir (8).

Pek çok giysi malzemesi, hatta pamuk gibi doğal içeriğe sahip olanlar bile tahrişe neden olabileceğinden tıbbi sınıf ipek tercih edilmelidir. Tıbbi sınıf ipek temin edilemiyorsa bambu giysiler önerilebilir. Aloe vera jeli içeren kremler yatıştırıcı olarak kullanılabilir ancak Aloe vera jeli cildi kurutacağından tek başına kullanılmamalıdır. Eğer cilt büllöz evredeyse ciddi yanıklar gibi tedavi edilmelidir. Ağrıyı ve enfeksiyon riskini en aza indirmek için steril suyla yıkama, antibakteriyel kremlerin uygulanması ve bölgenin havayla temasını engellemek gerekir. Antibakteriyel kremler steril gazlı beze uygulanarak bölgeye sarılabilir (30).

İkincil kanserlerin ve Herpes simplex, Varicella zoster, Molluscum Contagiosum ve papilloma virüsü, mantar enfeksiyonlarının erken teşhisi için hastalara cildini nasıl takip edeceği konusunda eğitim vermek önemlidir. Tırnak kutiküllerine güçlü steroidler ya da kalsinorin inhibitörleri ile masaj önerilmektedir. Alopesi erken evre hastalıkta geri dönüşlü olabilir. Alopesi için önce kafa derisinden biyopsi ve kültür alınarak enfeksiyon olasılığı dışlanmalıdır. Kafa derisine

%0.05 Klobetazol 17-propiyonat içerikli losyon günde bir ya da iki kez uygulanmalı ve hastanın yeterli demir, B12, folat, çinko ve D vitamini alımı sağlanmalıdır (19,31).

Oküler tutulumlara yönelik hemşirelik yaklaşımı: Oküler GVHH'de skarlaşma ve fibrotik nedenlerle kserotomi, göz kapağı, konjonktiva, gözyaşı bezlerinin tahribatı ve kornea hasarı gelişebilir. Meibomus bezine zarar vererek gözyaşı kimyasını değiştirebilir (32). Yapay gözyaşları ile destekleyici bakım ve topikal antienflamatuvar/antibiyotik tedavisi ilk basamak olarak uygulanmaktadır (14). Kserostomi görülen hastalar düzenli olarak yağlayıcı göz damlası kullanabilir. Bu hastalarda tedavi ve bakım öncesi mutlaka enfeksiyon olasılığı dışlanmalıdır.

Fotofobisi olan hastalarda koyu renk gözlük kullanımı hem hastayı rahatlatıp hem de gözleri rüzgarın iritan etkilerine karşı koruyabilir. Gözlere buz paketleri ve papatya çayı poşetleri ile soğuk kompres uygulanabilir (8). Fosfat içeren göz damları oküler yüzey için sitotoksiktir ve ayrıca korneal kalsifikasyonlara yol açabilir. Bu nedenle hastalar fosfat içeren göz damlaları kullanmamaları konusunda bilgilendirilmelidir. Hastalara düşük nem oranına sahip ortamlardan kaçınmaları, yeterli sıvı alımının önemi ve göz bakımından önce el hijyeni hakkında eğitim verilmelidir. Hemşire ayrıca korneanın iyileşmesine yardımcı olan ve oküler semptomları hafifletebilen skleral lensler hakkında da hastaya bilgi vermelidir (15).

Pulmoner tutulumu yönelik hemşirelik yaklaşımı: Pulmoner sorunlar için hemşire, hastalara gerektiğinde aspirasyon, ağız bakımı, solunum egzersizleri ve tapotman uygulamaları yapabilir. Pulmoner rehabilitasyon GVHH için faydalı olabilmektedir (20). Hemşireler nefes ve gevşeme egzersizleri, stres yönetimi gibi hastaların tamamlayıcı öz yönetim becerilerini geliştirerek olası panik durumların önüne geçebilir ve dolayısı ile dispnenin artışının engellenmesini sağlayabilir (8).

Oral tutulumu yönelik hemşirelik yaklaşımı

Oral GVHH yönetiminde ilk olarak enfeksiyon olasılığını dışlamak önemlidir. Bunun için sık

sık sürüntü alınmalı ve enfeksiyon gelişme durumunda vakit kaybetmeksizin müdahale edilmelidir. Hastaların baharatlı yiyeceklere toleransı zayıflamış, çay-kahve gibi sıcak içecekleri tüketmeleri neredeyse imkansız hale gelmiştir. Oral ağrı yönetimine yardımcı olmak için kalsiyum, fosfat, Poli-Vinil-Pirrolidon (PVP) ve Hyaluronik Asit, lidokain, parasetamol içerikli ağız gargaraları kullanılabilir, yumuşak diyet önerilir, meditasyon, masaj, akupunktur gibi tamamlayıcı tedaviler kullanılabilir (14).

Hasta eğitiminde, her yemek sonrası su ile ağızını çalkalaması, kontraktür riskini azaltmak için düzenli oral egzersizin önemi, ağrıyı arttıran ve azaltan besinler anlatılmalıdır. Ağız kuruluğunu azaltmak için yapay tükürük, şekersiz sakız ya da pilokarpin hidroklorür içeren (parasempatomimetik) solüsyonlar kullanılabilir. Oral GVHH tutulumu olan hastalarda diş çürüğü ve oral skuamoz hücreli karsinom gibi ikincil ağız kanseri riski yüksek olduğundan oral kavite ve dişlerin sık takibi ile diş hekimine erken sevk hayati önem taşımaktadır (8,14,18).

Gastrointestinal tutulumu yönelik hemşirelik yaklaşımı: Gastrointestinal tutulumun en önemli belirtisi diyaredir. Diyareye yönelik hemşirelik bakımında öncelikle enfeksiyon varlığını dışlamak için gaita örneği alınmalıdır. Enfeksiyon varlığı dışlanıp GVHH tutulumu kesinleştirildikten sonra beslenme düzenlenmeli, dehidratasyon ve malnütrisyon önlenmeli, cilt bütünlüğünü korumaya yönelik önlemler alınmalıdır. Diyaresi olan hastalarda hızla dehidratasyon gelişme, prerenal hasar ve hatta hipovolemik şok riski yüksektir. Diyare miktarı takip edilir. Hastalarda diyare nedeniyle oluşan kayba bağlı hipokalemi gelişebilir. Dehidratasyonu düzenlemek için hastanın tolere edebildiği kadar oral ve santral venöz kateter yoluyla kristalloidler ve total parenteral nütrisyon (TPN) uygulanabilir (33). Ancak şiddetli diyarenin olduğu akut fazda (>1 litre/gün), gastrointestinal şikayetleri hafifletmek için günler, haftalar ve hatta aylar boyunca oral alımı kesmek ve beslenmeyi TPN ile sağlamak gerekebilir (8,34).

Uzun süreli kortikosteroid tedavisine bağlı kas kütlesi ve kilo kaybı, oral tutulumla sekonder disfaji ve yeme bozuklukları, akciğer tutulumu nedeniyle enerji kaybındaki artış GVHH'de malnütrisyona başlıca nedenlerdir. Şiddetli kaşeksinin enfeksiyon görülme oranında artış, basınç yaralanmaları ve mortalite oranlarında artış ile ilişkili olduğu bilinmektedir (33). Diyare hacmi günde 500 ml'den az olduğunda oral alım yeniden başlanmalıdır. Sınırlı miktarlarda yağ, lif, laktoz ve asidik maddelerden oluşan bir diyet önerilmektedir. Günlük kalori alım hedefi 35 kcal/kg, günlük protein alım hedefi ise 2-2,5 gr/kg/gün olarak belirtilmektedir (35). GVHH sonucu kas kütlesi kaybı ve malnütrisyona şiddetliyse günlük kalori ve protein miktarının artırılması düşünülmelidir. Beslenmeyi düzenlemek ve kayıpları takviye etmek amacıyla A vitamini, D vitamini, çinko, potasyum, probiyotikler, kalsiyum, folik asit, Omega 3 yağ asitleri içeren besin takviyelerinin yararlı olduğu düşünülmektedir (36). Hastalar ihtiyacına uygun besin takviyeleri ve bu besin takviyelerinin demir içermemesi gerektiği konusunda bilgilendirilmelidir. Kortikosteroid tedavisi nedeniyle immün baskılanma sonucu artan enfeksiyon riski nedeniyle besin hijyeni ve pişirme yöntemleri konusunda da hasta eğitimi yapılmalıdır (37).

Şiddetli diyarenin bir sonucu olarak bazı hastalarda fekal inkontinans gelişebilir. Bu durum fekal inkontinansa bağlı dermatit ve enfeksiyon riski oluşturabilmektedir. Sedasyon, antibiyotik kullanımı, enteral beslenme ve mekanik ventilasyon fekal inkontinans riskini arttırmaktadır. Fekal inkontinansı olan hastalarda cilt bakımı ve mahremiyete dikkat edilmelidir. İnkontinans pedleri ve pantolonları gibi ürünler kullanılabilir ancak büyük hacimlerde ciltle teması engellemede yetersiz kalabilir. Enfeksiyonu ve cilt hasarını önlemek için her inkontinans sonrası bakım önemlidir. Cildin korunması için bariyer olarak vazelin ve çinko oksit bazlı kremler kullanılabilir (8,38).

Genital tutulumla yönelik hemşirelik bakımı: Genital tutulumun erken teşhisi, belirgin skar oluşmadan müdahale şansı ve tedavi başarısının

artmasını sağladığı için büyük önem taşımaktadır. Hastalar genital sorunları konuşmaktan kaçınmakta ve zamanında bildirmemektedir (39). Hemşire hastanın bütüncül bakımından sorumlu olduğu için HKHN sonrası tüm hastaların üreme sistemi değerlendirmesini yapmalı, temel bilgi ve güven vermelidir. HKHN öncesi hastaya olası üreme sistemi organ ve fonksiyonlarındaki değişiklikler ile ilgili bilgi vermek ve soru sorması için cesaretlendirmek hastanın beklenen değişikliklere duygusal ve fiziksel olarak hazırlanması için zaman tanı, erken müdahale için hastanın semptomlarını bildirmesini sağlar ve partneri ile durumu tartışarak gerçekçi beklentiler oluşturmalarına katkı sunar (40).

Kadın hastaların eğitiminde sabun, vajinal duş veya mendillerden, sıkı sentetik iç çamaşırlarından ve günlük ped kullanımından kaçınması gerektiği, HKHN sonrası 3. ay, 6. ay ve daha sonra yılda bir kez vajinal muayene için kontrole gelmesi, vajinal daralmayı önlemek için kendi kendine vajinal muayene, düzenli cinsel ilişki ve dilatörlerin kullanımı, cinsel aktivite için silikon veya su bazlı kayganlaştırıcılar kullanabileceği anlatılmalıdır. Pelvik kaslarını güçlendirmek için fizyoterapist ve bir cinsel danışmana yönlendirilmelidir (14,39,41).

Uzun süreli immünsupresif tedaviye yönelik hemşirelik yaklaşımı: Uzun süreli kortikosteroid tedavisi GVHH'nin temel tedavisidir. Uzun süreli kortikosteroid tedavisinin yan etkileri; uyku kalitesinde bozulma, iştah artışı, gastrointestinal kanama, glikoz intoleransına bağlı hiperglisemi ve tip II diyabet, sıvı retansiyonu, enfeksiyon riski, kas güçsüzlüğü, kemik kütlesi kaybı, katarakt, ay dede yüz ve psikozlardır. Steroid tedavisinin aksatılması semptomların kötüleşmesine neden olabilir (42).

Kortikosteroid tedavisinin bir yan etkisi olarak sıvı retansiyonu gelişebilir, bu durumun erken dönemde belirlenebilmesi için hemşire kan basıncı ve ödem takibi yapmalıdır. Hiperglisemi ve tip II diyabet riski nedeniyle kan ve idrarda glikoz düzeyi izlenmelidir. Mide şikâyetleri sorgulanmalı, tüm hastaların ranitidin ya da proton pompası inhibitörleri kullanım durumu

takip edilmelidir. Kemik kaybını önlemek için sırt ağrısı ve vertebral çökme kırıkları açısından hasta değerlendirilmeli, mobilizasyon ve egzersiz planı yapılmalıdır. D vitamini ve kalsiyum düzeyi takip edilmeli ve gerekirse replasman tedavisi için hekim bilgilendirilmelidir. Hastaya günlük 1200 mg kalsiyum ve 1000 IU D vitamini alımı (43), düzenli egzersizin önemi, sigara ve aşırı alkol alımından uzak durulması konularında eğitim verilmelidir. Uzun süreli immünyüpresif tedavi alan GVHH olan bireylerde invazif fungal enfeksiyon ve sepsis görülme sıklığı artmaktadır (44). Endojen enfeksiyonların önlenmesi için ağız hijyeni, mukozal ve cilt bariyerini korumak için cilt bakımı ve profilaktik antibiyotiklerin düzenli kullanımı en önemli uygulamalardır. Kalıcı kateterlerin doğru kullanımı enfeksiyon kontrolünde önemli bir hemşirelik sorumluluğudur. Enfeksiyonların önlenebileceği diğer alanlar hava ve su kalitesi, gıda hijyeni ve çevre temizliğidir. Çevresel temizlik tıbbi ekipmanı da içerir. Tam kan sayımı gibi kan testlerinin düzenli takibi, elektrolitler, üre ve / veya kreatinin ve C-reaktif protein (CRP), enfeksiyona işaret edebilecek herhangi bir değişikliği tespit etmeye yardımcı olabilir (14,33).

Psikososyal Sorunlara Yönelik Hemşirelik Yaklaşımı

GVHH'den etkilenen hastalarda fiziksel, sosyal ve cinsel işlevler her geçen gün azalmaktadır. Anksiyete, psikososyal rahatsızlıklar ve depresyon dönemleri daha uzun ve şiddetlidir. Özellikle cilt tutulumu ve hareket kısıtlılıkları kaynaklı bozulan beden imajı ve fonksiyonel performans psikososyal sorunlara katkıda bulunan etmenlerdir (30). Psikososyal sorunlar için aile ve bireyin psikoterapiye, destek gruplarına, fizik tedavi ve rehabilitasyona yönlendirilmesi önerilmektedir (45). Hemşireler hasta ve aileye danışmanlık ve eğitim vermelidir (46).

KAYNAKLAR

1. WHO. WHO | Haematopoietic Stem Cell Transplantation HSCtx [Internet]. WHO. World Health Organization; 2020 [a.yer 03 Eylül 2020]. Erişim adresi: <https://www.who.int/transplantation/hscctx/en/>
2. Beşışık SK. Akut Graft Versus Host Hastalığı. *Türk Klin J*

Hematol-Spec Top. 2017;10(4):7.

3. Cowen EW. 52 - Graft-versus-Host Disease. İçinde: Bologna JL, Schaffer JV, Cerroni L, editörler. *Dermatology [Internet]. Fourth Edition. Elsevier Limited; 2018. s. 12. Erişim adresi: https://0310h08gt-y-https-www-clinicalkey-com.maltepe.proxy.deepknowledge.io/service/content/pdf/watermarked/3-s2.0-B9780702062759000520.pdf?locale=en_US&searchIndex=*
4. Jagasia MH, Greinix HT, Arora M, Williams KM, Wolff D, Cowen EW, vd. National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: I. The 2014 Diagnosis and Staging Working Group Report. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2015;21(3):389-401.e1.
5. Dias AL, Westin G, Litzow MR, Hogan WJ. Risk Faktors for Acute GVHD. İçinde: Berhart LV, editör. *Advances in Medicine and Biology [Internet]. New York: Nova Science Publishers, Inc; 2017. (Advances in Medicine and Biology). Erişim adresi: <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=e000xww&AN=1441618&site=ehost-live>*
6. Toubai T, Sun Y, Reddy P. GVHD pathophysiology: is acute different from chronic? *Best Pract Res Clin Haematol.* Haziran 2008;21(2):101-17.
7. Magenau J, Reddy P. Next generation treatment of acute graft-versus-host disease. *Leukemia.* Aralık 2014;28(12):2283-91.
8. Kenyon M, Babic A, editörler. *The European Blood and Marrow Transplantation Textbook for Nurses [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2018 [a.yer 28 Mayıs 2020]. Erişim adresi: <http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-50026-3>*
9. Reddy P, Ferrara JLM. Graft-Versus-Host Disease and Graft-Versus-Leukemia Responses. İçinde: *Hematology [Internet]. Elsevier; 2018 [a.yer 17 Mayıs 2020]. s. 1650-1668.e10. Erişim adresi: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780323357623001086>*
10. Hymes SR, Alousi AM, Cowen EW. Graft-versus-host disease: Part I. Pathogenesis and clinical manifestations of graft-versus-host disease. *J Am Acad Dermatol.* 2012;66(4):515.e1-515.e18.
11. Nassereddine S, Rafei H, Elbahesh E, Tabbara I. Acute Graft Versus Host Disease: A Comprehensive Review. *Anticancer Res.* 01 Nisan 2017;37(4):1547-55.
12. The EBMT Complications and Quality of Life Working Party, Schoemans H, Goris K, Durm RV, Vanhoof J, Wolff D, vd. Development, preliminary usability and accuracy testing of the EBMT 'eGVHD App' to support GvHD assessment according to NIH criteria—a proof of concept. *Bone Marrow*

Transplant. Ağustos 2016;51(8):1062-5.

13. Dietrich-Ntoukas T, Cursiefen C, Westekemper H, Eberwein P, Reinhard T, Bertz H, vd. *Diagnosis and Treatment of Ocular Chronic Graft-Versus-Host Disease: Report From the German–Austrian–Swiss Consensus Conference on Clinical Practice in Chronic GVHD. Cornea. Mart 2012;31(3):299-310.*

14. Dignan FL, Scarisbrick JJ, Cornish J, Clark A, Amrolia P, Jackson G, vd. *Organ-specific management and supportive care in chronic graft-versus-host disease. Br J Haematol. Temmuz 2012;158(1):62-78.*

15. Johnson NL. *Ocular Graft-Versus-Host Disease after allogeneic transplantation. Clin J Oncol Nurs. Aralık 2013;17(6):621-6.*

16. Smith SR, Asher A. *Rehabilitation in Chronic Graft-Versus-Host Disease. Phys Med Rehabil Clin N Am. Şubat 2017;28(1):143-51.*

17. Haverman TM, Raber-Durlacher JE, Rademacher WMH, Vokurka S, Epstein JB, Huisman C, vd. *Oral complications in hematopoietic stem cell recipients: the role of inflammation. Mediators Inflamm. 2014;2014:378281.*

18. Kuten-Shorror M, Woo S-B, Treister NS. *Oral Graft-Versus-Host Disease. Dent Clin North Am. Nisan 2014;58(2):351-68.*

19. Tendas A, Boschetto C, Baraldi L, Caiazza E, Cupelli L, Lentini R, vd. *Homecare-based motor rehabilitation in musculoskeletal Chronic Graft Versus Host Disease. Indian J Palliat Care. Mayıs 2011;17(2):159-61.*

20. Smith SR, Haig AJ, Couriel DR. *Musculoskeletal, neurologic and cardiopulmonary aspects of physical rehabilitation in patients with Chronic Graft-versus-Host Disease. Biol Blood Marrow Transplant. 2015;21(5):799-808.*

21. Osmanbaşoğlu E, Akay OM. *Kronik Graft Versus Host Hastalığı: Tanı, Evreleme ve Terapötik Yanıtın Değerlendirilmesi. Türkiye Klin Hematol - Özel Konular. 2019;12(3):10-7.*

22. Lee SJ. *Classification systems for chronic graft-versus-host disease. Blood. 05 Ocak 2017;129(1):30-7.*

23. Gatzka E, Reddy P, Choi SW. *Prevention and treatment of Acute Graft-versus-Host Disease in children, adolescents, and young adults. Biol Blood Marrow Transplant. Mayıs 2020;26(5):e101-12.*

24. Lv X, Qi J, Zhou M, Shi B, Cai C, Tang Y, vd. *Comparative efficacy of 20 graft-versus-host disease prophylaxis therapies for patients after hematopoietic stem-cell transplantation: A multiple-treatments network meta-analysis. Crit Rev Oncol Hematol. Haziran 2020;150:102944.*

25. Baker M. *Graft-versus-host disease following autologous transplantation. Swenson KK, editör. Oncol Nurs Forum. Mayıs 2010;37(3):269-73.*

26. Kim YJ, Lee GH, Kwong BY, Martires KJ. *Evidence-based, Skin-directed Treatments for Cutaneous Chronic Graft-versus-host Disease. Cureus [Internet]. 2019 [a.yer 02 Eylül 2020];11(12). Erişim adresi: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6977575/>*

27. Neumann J. *Nursing challenges caring for bone marrow transplantation patients with graft versus host disease. Hematol Oncol Stem Cell Ther. Aralık 2017;10(4):192-4.*

28. Ateşoğlu EB, Gülbaş Z. *Kronik Graft Versus Host Hastalığı ilk sıra tedavisi. Türkiye Klin Hematol - Özel Konular. 2019;12(3):18-23.*

29. Yeral M, Büyükkurt N. *Gastrointestinal Sistem ve Hepatik Graft Versus Host Hastalığı. İçinde: Arat M, editör. Kronik Graft Versus Host Hastalığı. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri Yayın, Ankara; 2019. s. 37-43.*

30. Hymes SR, Alousi AM, Cowen EW. *Graft-versus-host disease: Part II. Management of cutaneous graft-versus-host disease. J Am Acad Dermatol. Nisan 2012;66(4):535.e1-535.e16.*

31. Dias Araujo D, Bezerra Rodrigues A, Peres de Oliveira P, Silveira Silva L, Penido Vecchi B, Aparecida Araújo da Silveira E. *Nursing Diagnoses and Interventions for Patients With Graft-Versus-Host Disease Submitted Hematopoietic Stem Cell Transplantation. Cogitare Enferm. Nisan 2015;20(2):305-13.*

32. Goldstein S. *Ophthalmic issues in the hematopoietic stem cell transplant recipient. Insight J Am Soc Ophthalmic Regist Nurses. 2018;43(3):15-20.*

33. Pereira AZ, Gonçalves SEA, Rodrigues M, Hamerschlag N, Flowers ME. *Challenging and practical aspects of nutrition in Chronic Graft-versus-host Disease. Biol Blood Marrow Transplant [Internet]. 2020;26(11). Erişim adresi: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1083879120304730>*

34. Arends J, Bachmann P, Baracos V, Barthelemy N, Bertz H, Bozzetti F, vd. *ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients. Clin Nutr. Şubat 2017;36(1):11-48.*

35. Akbulut G. *Medical nutritional therapy in hematopoietic stem cell transplantation (HSCT). Int J Hematol Oncol. 01 Mart 2013;23(1):55-65.*

36. Chiconato GC, Campos DJ, Thomaz AC, Funke VAM, Vilela RM. *Oral nutritional support to adult patients with acute intestinal Graft Versus Host Disease (GVHD): A proposal for dietary intervention as a model to clinical trials. Clin Nutr ESPEN. 2020;40:369-75.*

37. van der Meij BS, de Graaf P, Wierdsma NJ, Langius JAE, Janssen JJWM, van Leeuwen PAM, vd. Nutritional support in patients with GVHD of the digestive tract: state of the art. *Bone Marrow Transplant. Nisan 2013*;48(4):474-82.
38. Woodward S. Management of faecal incontinence in graft-versus-host disease. *Br J Nurs. 26 Ocak 2012*;21(2):84-8.
39. Van Dam N, Zelker R, Radiano R, Kadmon I, Bogorochin B, Frank-Kamenetsky Y. Vulvar and vaginal graft versus host disease: A healthcare clinic initiative. *Asia-Pac J Oncol Nurs. 2017*;4(2):116.
40. Lee JJ. Sexual Dysfunction After Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Oncol Nurs Forum. Temmuz 2011*;38(4):409-12.
41. Kornik RI, Rustagi AS. Vulvovaginal Graft-Versus-Host Disease. *Obstet Gynecol Clin North Am. Eylül 2017*;44(3):475-92.
42. Fauer AJ, Choi SW, Friese CR. The roles of nurses in hematopoietic cell transplantation for the treatment of leukemia in older adults. *Semin Oncol Nurs. 2019*;35(6):150960.
43. Öztürk ŞMB. Allojenik kök hücre transplantasyonunun uzun dönemli etkileri. *Turk Klin J Hematol-Spec Top. 2018*;11(1):102-12.
44. Wallhult E, Quinn B. Early and acute complications and the principles of HSCT nursing care. *Eur Blood Marrow Transplant Textb Nurses. 22 Kasım 2017*;163-95.
45. Shapiro TW, Kapadia M. Chronic GvHD. İçinde: Brown VI, editör: *Hematopoietic Stem Cell Transplantation for the Pediatric Hematologist/Oncologist [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2018 [a.yer 31 Ağustos 2021]. s. 269-82. Erişim adresi: http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-63146-2_19*
46. Lieow Y, Christensen M. Graft-versus-host disease in oncology nursing practice. *Br J Nurs. 23 Mayıs 2014*;S4-10.