Eyvah, Allojenik Transplant Adayı Hastam Var!

Doç.Dr. Bülent Eser

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, M.K. Dedeman Onkoloji Hastanesi, Hematoloji Bilim Dalı

ALLOJENİK HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE TRANSPLANTASYONU

Allojenik kök hücre transplantasyonu, hastanın hemato-immünopoetik sistemini ve varsa malign hücrelerini kemoterapi ve/veya radyoterapi ile ortadan kaldırıp diğer bir şahıstan elde edilen kök hücrelerle hemato-immünopoetik sisteminin yeniden yapılandırılması olayıdır. Bu yazıda allojenik transplant adayı hastada transplant öncesi tetkiklerden başlayarak transplant sonrası oluşabilecek muhtemel komplikasyonlardan ve bunların önlenme ve tedavisinden bahsedeceğiz.

I. ALLOJENİK TRANSPLANT ADAYININ HAZIRLANMASI

Allojenik transplant için aday olarak düşünülen hastanın öncelikle transplant için uygunluğu kontrol edilmelidir. Hematolojik malignitelerin çoğunda allojenik nakil için standart endikasyonlara bakıldığında hastalığın remisyonda olma şartı vardır. Bu nedenle ilk iş hastanın transplant öncesi remisyonda olup olmadığını belirlemektir. Diğer taraftan eşlik eden herhangi bir patoloji nedeniyle transplant işleminin riski yüksek olabilir. Bunun için öncelikle ayrıntılı fizik muayene yapılmalı, hastanın performans durumu değerlendirilip gerekli tetkikler (bilgisayarlı tomografi, PET, MR, sintigrafi vb.) istenmelidir. Hastanın transplant riskini artırabilecek başka bir hastalığının olup olmadığı kalp muayenesi (EKG, ekokardiyografi), böbrek fonksiyon testleri, karaciğer fonksiyon testleri, açlık kan şekeri, solunum fonksiyon testleri ile araştırılmalıdır. Kimerizm takibinde kullanılmak üzere alıcı ve donörden gerekli kan örnekleri alınmalı, hastanın ve donörün HIV, hepatit B ve C, sifiliz ve CMV serolojisi bakılmalıdır.

Aktif enfeksiyonlar kemik iliği aplazisi veya uzun süre düzelmeyen nötropeniye bağlı değilse ve transplantasyonun çok acil yapılması gerekmiyorsa tam olarak düzelene kadar tedavi edilmelidir. Bu nedenle nakil öncesi enfeksiyonları saptamak ve tedavi etmek için ilgili bölümlerle (göğüs hastalıkları, kulak burun boğaz, diş sağlığı, dermatoloji, gastroenteroloji, jinekoloji…) konsültasyonlar yapılmalıdır. Tedavisi uzun sürecek infeksiyonlarda (tüberküloz, aspergilloz, kronik hepatit B veya C) hastanın klinik durumu dikkate alınarak bireysel kararlar alınır.

İnsan Lökosit Antijen Sistemi (HLA): Altıncı kromozomun kısa kolunda MHC sistemi de denilen HLA bölgesi, Class I ve II antijenleri ile immün tanımı sağlayan proteinlerin sentezlendiği gen bölgesidir. Class I antijenler (HLA A,B ve C) çekirdekli hücrelerin çoğunda mevcuttur. Class II antijenler ise (HLA DR, DQ ve DP antijenleri) immün sistem hücreleri olan dendritik hücreler, B hücreleri, aktive T hücreleri ve makrofajların yüzeyinde bulunur. Bu hücreler aynı zamanda antijen sunan hücreler olarak da anılırlar. Class I antijenler CD8 pozitif sitotoksik T lenfositleri tarafından tanınırken class II antijenler CD4 pozitif yardımcı T hücreleri tarafından tanınırlar. Birbirine çok yakın gen bölgesinde bulunan HLA, A,B,C, DR bölgeleri tam bir bütün (haplotip) şeklinde anneden ve babadan nesillere aktarılır. Tek kardeşi olan bir şahsın kardeşinin HLA uygun kök hücre vericisi olma şansı %25'tir. Kardeş sayısı arttıkça bu oran Mendel kanunlarına uygun olarak artış gösterir. Anne ve babadan gelen HLA A,B ve DR antijenlerinin alıcı ve verici arasında bire bir uygunluk (6/6) göstermesi full-match, tek bir antigen uygunsuzluğu (5/6) tek mis-match olarak ifade edilir.

Akraba dışı vericilerde C, DQ ve DP antijenlerinin de (mümkünse) bakılması gerekir. HLA uyumsuzluğu arttıkça graft versus host hastalığı (GVHH) gelişimi, graft yetmezliği ve transplanta bağlı ölüm olasılığı artmaktadır.

Kemik İliğinin Transplantasyona Hazırlanması (Conditioning): Hazırlama işlemi alıcının kemik iliği kavitesindeki hemato-immünopoetik sisteminin ve/varsa herhangi organ malignitesinin ortadan kaldırılması amacıyla verilir. Hazırlama rejimiyle (azaltılmış yoğunluktaki hazırlama rejimleri dışında) kemik ilgili ve tümör dokusunun yok edilmesi yanında alıcının immün sisteminin baskılanması suretiyle vericinin yabancı kök hücrelerinin reddi engellenir. En sık kullanılan hazırlama protokolleri siklofosfamid, busulfan, tüm vücut ışınlanması (TVI), sitozin arabinozid, etoposid ve nitrozürelerin değişik kombinasyonlarından oluşur. Son doz kemoterapiden sonra hastaya infüze edilen kök hücrelerin etkilenmemesi için en azından 36 saatlik süre bırakılır.

Kök Hücre Toplanması:

Kemik iliği toplanması: Kemik iliği kaynaklı kök hücreler; genel anestezi altında pelvis kemiğinden aspirasyon ile elde edilir. Heparinize 500-1200 ml ilik materyalinde 2-4x10^8/kg mononükleer hücre olması gerekir.

Periferik kök hücre toplanması: Normalde periferik kanda dolaşan kök hücre sayısı transplantasyon için yetersiz sayıdadır. Büyüme faktörlerinin kullanılması periferik kanda dolaşan kök hücre sayısını yaklaşık 100 kat artırır (kök hücre mobilizasyonu). En sık kullanılan hemopoietik büyüme faktörü, granülosit koloni stimülan faktör'dür (G-CSF 10µg/kg/gün). Genelde G-CSF 4-6 gün uygulandıktan sonra (periferik CD 34 sayısı> 20/µL iken) aferez işlemi planlanır. Kök hücre toplama işlemi hedef hücre sayısına ulaşana kadar tek seansta veya birkaç seansta yapılabilir. Allogenik kök hücre nakli için en az 2x10^6/hasta ağırlığı (kg) kadar CD 34+ kök hücre gereklidir.

Göbek kordon kanı: Kordon kanı transplantı için diğerlerinden daha az miktarda kök hücre yeterli olur. Uygulanacak miktar en az 2x10^6 çekirdekli hücre/hasta ağırlığı (kg) kadar olmalıdır.

II. İNFEKSİYONLARDAN KORUNMA

Transplant sonrası erken dönemde bakteriyel, fungal ve viral infeksiyonlar sıktır. İnfeksiyonların sıklığı laminar veya pozitif akımlı havalandırma, cilt ve mukoza antiseptikleri ve antimikrobiyal profilaksi ile azaltılır. Hastalar tek kişilik odalarda kalmalı ve engrafmana kadar olan dönemde ziyaret mutlak surette kısıtlanmalıdır. Hastanede yattıkları dönemde nötropenik hastalarda uygulanan genel önlemler alınmalıdır.

Havalandırma: Tüm allojenik transplant alıcılarının odaları 0.3 µm'den büyük partikülleri %99'dan fazla oranında tutma özelliği olan HEPA filtre ile donatılmış olmalıdır. Transplant hastaları için odanın saatte en az 12 kez değiştirilmesini sağlayan bir sistem kurulmalıdır.

İntravenöz immünglobulin profilaksisisi: İlk 100 günde hipogamaglobulinemisi olan (IgG<400 mg/dl) hastalarda, 500 mg/kg/haftalık doz şeklinde önerilmektedir.

İnfeksiyon profilaksisi:

Herpes simpleks virus: Asiklovir 3x200 mg oral, veya 250 mg/m^2/doz, 12 saat arayla intravenöz uygulama şeklindedir. Alternatif olarak valasiklovir 1x500 mg oral yolla uygulanabilir. Uygulama mukozit düzelene kadar devam edilmelidir (ortalama 30 gün). Hasta CMV için gansiklovir profilaksisi alıyorsa asiklovir veya valasiklovir profilaksisine gerek yoktur.

Cytomegalovirus (CMV): Eğer laboratuar imkanları yeterliyse preemptif yaklaşım tercih edilir. Herhangi bir düzeyde CMV antijenemi pozitifliği veya PCR ile 2 veya daha fazla kez pozitiflik tespit edilmesi preemptif tedavi için yeterlidir (5mg/kg/doz, 12 saat arayla, 7-14 gün, daha sonra 5-6 mg/kg haftada 5 gün şeklinde ve sonuçlar negatifleşene kadar en az 3 hafta süreyle uygulanmalıdır). Bu imkanı olmayan merkezlerde engrafmandan sonra 100. güne kadar gansiklovir profilaksisi yapılması önerilmektedir. Önerilen doz: 5mg/kg/doz/12 saat arayla, 5-7 gün, daha sonra 5-6 mg/kg, haftada 5 gün uygulama şeklindedir. Bu profilaktik ve preemptif yaklaşımlar yanında virüsleri yok etmeye yönelik olarak virus spesifik sitotoksik T hücrelerinin kullanılması, suisid genlerin transferi ve alloreaktif T hücrelerinin azaltılması gibi yöntemler de ümit vericidir.

Pneumocystis jiroveci: Trimetoprim sulfometaksazol, 800/160 mg tablet, 1 tablet her gün veya 1 tablet haftada 3 gün ya da 400/80 mg tablet günde 1 tablet şeklinde önerilmektedir. Transplanttan 14 gün önce başlanır ve kök hücre infüzyonundan iki gün önce kesilir. Engrafman sonrası tekrar başlanır ve 6 ay süreyle kullanılır. Alternatif

olarak dapson 50 mg tablet günde iki kez veya 100 mg günde tek doz şeklinde uygulanabilir.

Antibakteriyel profilaksi: Ciprofloksasin (2x500-750 mg/gün), levofloksasin (1x500 mg/gün) veya (moksifloksasin 1x400 mg/gün) ile yapılabilir. Hazırlama rejiminden itibaren başlanıp engrafmana kadar devam edilir.

Yapılan bir çalışmada standard antibakteriyel profilaksiye metranidazol (3x400 mg/gün, 5 hafta süreyle) eklenen hastalarda akut GVHH sıklığının anlamlı olarak azaldığı görülmüştür. Bu nedenle metronidazolün antibiyotik profilaksisine eklenmesi düşünülebilir.

Antifungal profilaksi: Flukonazol (2x200 mg/gün) veya itrakanazol (solüsyon) kullanılabilir. Flukonazol hazırlama rejimiyle birlikte başlanır. Itrakanazol verilecekse kök hücre infüzyonundan bir gün sonra başlanır ve transplant sonrası Alman kılavuzu 75. güne kadar, CDC kılavuzu 30. güne kadar kullanım önermektedir. Daha önceden küf mantarları ile infeksiyon geçirmiş hastalarda bunlara etkili antifungal ilaçlarla sekonder profilaksi yapılır. Profilaksi engrafmana kadar devam edilmelidir.

III. ALLOJENİK KÖK HÜCRE TRANSPLANTASYONUNUN ERKEN DÖNEM KOMPLİKASYONLARI (GENELDE İLK 100 GÜNDE GÖRÜLENLER)

Transplant ilişkili ölümlerin çoğu ilk 100 günlük dönemde gerçekleşir. Başlangıçta komplikasyonlar hazırlama rejimiyle ilişkiliyken engrafman sonrası dönemde transplant ile ilişkili diğer komplikasyonlar gözlenmeye başlar.

Mukozit: Kemoterapi toksisitesine bağlı olarak genelde erken dönemde görülür. İnfeksiyonlara zemin hazırlaması açısından önemlidir. Çoğunlukla engrafman sonrası düzelir.

İnfeksiyonlar: Genellikle bakteriyel ve fungal (sıklıkla aspergillosis), daha az sıklıkla viral (HSV, CMV) infeksiyonlar gözlenir.

Damar Kökenli Komplikasyonlar:

Sinüzoidal tıkanma sendromu: Transplanttan sonra ilk 3 hafta içinde görülür. Hazırlama rejimiyle ilişkilidir (Busulfan, siklofosfamid, TVI). Bunun yanında transplant tipi, transplant öncesi karaciğer fonksiyon testlerinin yüksek olması, CMV pozitifliği, birlikte kullanılan hepatotoksik ilaçlar gibi pek çok neden riski arttırmaktadır. Bilirubinin 2mg/dl'nin üzerine çıkması, hepatomegali ve/veya sağ üst kadran ağrısı, genelde ödem veya asitle seyreden vücut ağırlığı artışı (>%2-5) ile karakterizedir.

Kapiller sızıntı sendromu: İlk 15 gün içinde gözlenir. Ani kilo artışı (>%3) ve yaygın ödem (asit, plevral efüzyon, perikardiyal efüzyon) ile karakterizedir. Ödem furosemide cevapsızdır.

Engrafman sendromu: Salgılanan endojen sitokinlerin ve eksojen G-CSF'nin etkisiyle donör kaynaklı nötrofillerin muhtemelen daha önce mevcut olan akciğer lezyonları üzerinde birikmesiyle karakterizedir. Yüksek ateş, akciğerde infiltratlar ve deride kızarıklık ile karakterizedir.Tedavide metil prednizolon (1mg/kg/12 saat arayla) faydalıdır.

Yaygın alveoler kanama: Nefes darlığı, prodüktif olmayan öksürük, takipne, hipoksemi vardır. Akciğer grafisinde fokal veya difüz infiltratlar gözlenir fakat tipik özellik periferlerin korunmuş olmasıdır. Bronkoalveoler lavajda başka nedene bağlanamayan sürekli kanama görülür. Tedavide yüksek doz metil prednizolon (250-500 mg/6 saat arayla) faydalıdır.

Trombotik mikroanjiyopati: Genellikle CsA ve takrolimus kullanımı ile ilişkilidir. Klasik TTP belirtileri vardır. Tedavi CsA veya takrolimusun kesilmesidir. Plazma değişimine cevap iyi değildir.

İdiopatik pnömoni sendromu: İnfeksiyon olmadan akciğer grafisinde difüz alveoler veya interstisyel infiltratlar görülmesi ile karakterizedir. Genelde transplant sonrası 3. hafta sonlarında görülür. Tedavi destek tedavisi ve gerekirse mekanik ventilasyondan ibarettir.

Çoklu organ yetmezliği sendromu: Yukarıda saydığımız komplikasyonların birkaçının birlikte gözlenmesiyle oluşur. Genellikle transplant sonrası 3-4. haftalar içinde görülür. Tedavisi tutulan organlara yönelik destek tedavisi şeklinde olup mortalitesi yüksektir.

Graft Yetersizliği: Kullanılan hazırlama rejiminin kemik iliğinde kalıcı hasara yol açması ile ilişkilidir. Yaşlı hastalarda, HLA uyumsuzluğu olanlarda ve daha önceden çok sayıda kemoterapi alanlarda daha yüksek oranda gözlenir.

Hemorajik Sistit: a) Hazırlama rejimine bağlı erken dönemde görülür (özellikle siklofosfamid içeren rejimlerde, daha az sıklıkla tüm vücut ışınlaması (TVI) yapılan hastalarda)

b) Viral infeksiyonlara (Human polyoma virus tip BK veya JC, daha az sıklıkla Adenovirus tip 11, nadiren CMV) bağlı olanlar genelde 30. günden sonra görülür. Tedavisinde öncelikle sıvı replasmanı, forse diürez, mesane irigasyonu uygulanır. Bu tedbirlerle düzelmeyen vakalarda üroloji ile birlikte tedavi düzenlenmelidir.

Graft Versus Host Hastalığı (GVHH)

GVHH allojenik hemopoetik kök hücre transplantasyonunun en önemli komplikasyonudur. Grade II-IV akut GVHH'nın ortalama klinik görülme sıklığı yaklaşık %40'tır. Fakat bu oran risk faktörlerinin varlığına göre %10 ile %80 arasında değişir. Kronik GVHH'nın ortalama görülme sıklığı %30-45 olup en önemli risk faktörü akut GVHH'dır.

Akut GVHH Patofizyolojisi:

a) Hazırlama rejiminin yol açtığı doku hasarı: Alıcının aktive olmuş hücreleri hazırlama rejimine reaktif olarak IL-1, TNF-α ve IL-6 gibi inflamatuar sitokinleri salgılarlar. İnflamatuar stokinlerin varlığı ve cilt veya mukozadaki lipopolisakkarit artışı ikincil immün uyarıyı artırır.

b) Verici T hücrelerinin aktivasyonu: Antijen sunumu, T hücrelerinin aktivasyonu, klonal proliferasyon ve diferansiyasyondan oluşur. Donör yardımcı T hücreleri alıcı antijen sunan hücrelerle etkileşirler ve Th1 hücrelerine farklılaşırlar. Bu hücreler IL-2 ve IFN-γ sekrete ederler.

c) Hücresel ve inflamatuar effektör faz (sitokin fırtınası): Hücre ölümüne katkıda bulunan sitokin salınımı aktive lenfositlerden kaynaklanır (sitotoksik T lenfositleri veya NK gibi sekonder effektörlerin aktivasyonu). Bu hücreler daha sonra çeşitli alıcı hücrelerine Fas ve perforin vasıtasıyla saldırırlar. Th1 hücreleri diğer taraftan makrofajları uyararak TNF, IL-1 gibi çeşitli inflamatuar sitokinlerin ve nitrik oksitin yapımını arttırır. Bu da dokulardaki hasarı arttırır.

GVHH risk faktörleri :

1- Alıcı ve verici arasındaki HLA farklılığının derecesi
2- Minör transplant antijenlerinin farklılığı
3- Cinsiyet uygunsuzluğu (erkek alıcı için kadın donör)
4- Vericinin alloimmünizasyonu (HLA farklılığı veya transfüzyonlar sonucu)
5- Alıcının yaşı (artan yaş GVHH sıklığını ve şiddetini artırır)
6- Hazırlama rejiminin yoğunluğu [özellikle tüm vücut ışınlaması (TVI)]
7- Transplant materyalinin T hücre içeriği. (T hücre azaltılması GVHH sıklığını azaltır)
8- CMV seropozitifliği.
9- Kök hücre kaynağı (periferik kök hücre >kemik iliği > kort kanı)

Kural olmamakla birlikte akut GVHH genelde transplantasyondan sonra ilk 100 gün içerisinde görülürken, 100 günden sonra kronik GVHH görülür. Akut GVHH'nın klasik hedef organları deri, karaciğer ve gastrointestinal sistemdir. Klinik evre prognoz ile uyum gösterir; grade I akut GVHH iyi seyirli ve kolay kontrol edilebilir olmasına karşı grade II'de orta derece, grade III'de ise ağır çoklu organ tutulumu olur ve tedaviye dirençli olabilir. Grade IV GVHH ise hemen daima ciddi komplikasyonlara ve ölüme yol açar. Akut GVHH klinik derecelendirmesi ve toplam derecelendirme Tablo Ia ve Ib'de gösterilmiştir.

Tablo Ia. Akut GVHH Klinik derecelendirme

Organ	Derece	Tanımı
Deri	1	Vücut alanının %25'inden az makülopapüler döküntü
	2	Vücut alanının %25'inden fazla makülopapüler döküntü
	3	Yaygın eritrodermi
	4	Büllöz oluşum veya deskuamasyon oluşumu ile birlikte eritrodermi
Karaciğer	1	Bilirubinin 2-3 mg/dl arasında olması
	2	Bilirubinin 3.1-6 mg/dl arasında olması
	3	Bilirubinin 6.1-15 mg/dl arasında olması
	4	Bilirubinin 15 mg/dl üzerinde olması
Barsak	1	30 ml/kg veya günde 500 ml üzeri diare
	2	60 ml/kg veya günde 1000 ml üzeri diare
	3	90 ml/kg veya günde 1500 ml üzeri diare
	4	90 ml/kg veya günde 2000 ml üzeri diare veya şiddetli karın ağrısı, ileus

Tablo Ib. Toplam derecelendirme

Toplam derece	Deri*	Karaciğer		Barsak	ECOG performansı
I	1-2	0	ve/veya	0	0
II	1-3	1	ve/veya	1	0-1
III	2-3	2-3	ve/veya	2-3	2-3
IV	2-4	2-4	ve/veya	2-4	3-4

* Eğer deride lezyon yoksa o zaman diğer organlardan derecesi büyük olan kabul edilir.

Korunma ve Profilaksi:

1- Mümkün olan en iyi vericinin seçilmesi: Birden fazla verici adayı varsa HLA tam uyumlu donör, cinsiyet farklılığı olmayan donörler (erkek için) tercih edilir.

2- Alıcıya transplant sonrası uygulanan immünosupresif tedavi protokolu: 1980'li yıllarda Seattle'de geliştirilen protokole göre profilaktik olarak siklosporin (iv 3mg/kg/gün ilk bir ay, daha sonra 5-6 mg/kg/gün oral yolla, toplam 180 gün süreyle) ve methotrexate (mtx) 1,3,6 ve 11. günlerde (1.gün 15 mg/m^2, diğer günler 10 mg/m^2) uygulaması bu gün için altın standart olarak değerlendirilmektedir.

3- T hücre ayıklanması.

4- Hazırlama rejiminin yoğunluğunun azaltılması.

5- Antijen sunan hücrelerin inaktivasyonu: Ekstrakorporeal fotoferez, ATG, Campath (anti-CD52)

6- Mezenkimal kök hücre uygulaması

7- Regülatör T hücrelerinin (CD4+ ve CD25+) arttırılması (henüz deneysel aşamada).

Akut GVHH Tedavisi:

Metilprednizolonun (mp) 2mg/kg/gün dozunda uygulanması en iyi ilk sıra tedavi seçeneğidir. Tedavi başarısızlığı aşağıdaki kriterlerden birinin olması şeklinde tanımlanır:

1. Tedaviden 3 gün sonra progresyon
2. Tedaviden 7 gün sonra hala değişiklik olmaması (IBMTR tarafından son yıllarda yapılan çalışma sonucunda 5 günlük tedavinin steroide cevabın değerlendirilmesi için yeterli olduğu belirtilmiştir)
3. Tedaviden 14 gün sonra tam cevap elde edilememesi.

Birinci sıra tedaviye cevap alınmazsa diğer alternatifler denenebilir:

1. Yüksek doz mp: 5-20 mg/kg/gün;
2. ATG: 5-10 mg/kg/gün;
3. Tacrolimus (fk-506)
4. Mycophenolate mofetil (2x1gr veya 4x500mg)
5. Yeni ajanlar: Anti CD147 ve anti TNF antikoru olan infliksimab (özellikle gastrointestinal tutulumda) ile yapılan çalışmalar ümit verici olmuştur. Fakat IL-11 ve daklizumab ile yapılan çalışmalarda bu ajanların etkinlikleri gösterilememiştir.

Destek tedavisi ve genel önlemler:

Genel önlemler ve destek tedavisi çok önemlidir. Gastrointestinal sistemi istirahate bırakmak, enteral sıvı kaybının yerine konması amacıyla parenteral beslenme, ağrı kontrolu ve infeksiyon proflaksisi çok önemlidir. Bunlara rağmen, yine de akut ciddi GVHH'nda en sık ölüm sebebi infeksiyonlardır.

IV. GEÇ DÖNEM KOMPLİKASYONLAR (GENELLİKLE 100. GÜNDEN SONRA GÖZLENENLER)

Transplant sonrası geç dönemde gözlenen komplikasyonlar erken dönemdekilerden farklıdır. Bu dönemde daha çok immün sistem bozukluğuyla ilişkili problemler gözlenir. Bunun yanında hasta eğer akut GVHH nedeniyle steroid ve diğer immünsupresifleri kullanıyorsa bunlara ilişkin yan etkileri de gözlemek mümkündür. Geç döneme ait sık gözlenen komplikasyonlar tablo II'de özetlenmiştir. Bu bölümde gerek tedavisinin zor olması ve gerekse geç dönem ölüm nedenleri içinde ilk sırayı alması nedeniyle kronik GVHH'na daha geniş yer verilmiştir.

Kronik Graft-versus Host Hastalığı (CGVHH)

Geç dönem komplikasyonlar içinde en önemlisi CGVHH'dır. CGVHH geç faz allo-reaktivite sonrası oluşur. Klinik özellikleri itibariyle otoimmün hastalıklara benzer. En çok tutulan organlar deri (%80), karaciğer (%75), ağız (%75) ve göz (%50)'dür.

CGVHH Fizyopatolojisi: Donör kaynaklı CD8+ sitotoksik T lenfosit prekürsörleri CD4+ T hücreleri yoluyla Th2 aktivasyonuna neden olur ve alıcı B hücrelerinin değişik dokulara karşı otoreaktivitesine yol açar.

CGVHH Tedavisi: Semptomatik hafif CGVHH genelde lokal yöntemlerle tedavi edilebilir (steroidli merhemler gibi). Eğer CGVHH üç veya daha fazla organı tutmuşsa veya bir organı tutsa da ciddi belirtiler varsa sistemik immünsupresif tedavi başlanması gerekir. Tedavi başlanırken hastaları risk grubuna ayırmak önemlidir.

Yüksek riskli hastalar: Kronik GVHH ve trombosit sayısı <100 x10^9/L olanlar şeklinde tanımlanmıştır. Bu hastalarda prednisone 1 mg/kg/gün ve CSA 10 mg/kg/gün iki doza bölünmüş olarak başlanır. Kronik GVHD 2 hafta içinde düzelirse prednisone 1 mg/kg gün aşırı doza gelene kadar haftalık %25 oranında azaltılır. Steroid dozu azaltıldıktan sonra CSA haftalık % 25 oranında azaltılır ve günaşırı 10 mg/kg/gün (iki doza bölünmüş olarak) dozuna ulaşılır. Bu dozdan 3 ay sonra

değerlendirme yapılır. Tam cevap alınmışsa 2 hafta arayla doz azaltılabilir. Kısmi cevap alınan hastalarda aynı dozla tedaviye devam edilir. Üç ay sonra tekrar değerlendirme yapılır. Eğer tam cevap devam ediyorsa doz yine aynı şekilde azaltılıp 9 ayın sonunda ilaçlar kesilebilir. Başlangıçta kısmi cevap alınan hastalarda eğer hastalık tamamen düzelirse 9. aydan sonra ilaçlar İki haftada bir azaltılarak yavaşça kesilir. İlk 3. aydaki değerlendirmede cevap yoksa veya ilerleyici hastalık varsa kurtarma rejimleri denenir.

Düşük riskli hastalar: Kronik GVHH ve trombosit sayısı >$100x10^9$/L, ise sadece steroid tedavisi ile kombinasyon tedavisi arasında bir fark yoktur.

Steroide dirençli kronik GVHH vakalarında: Takrolimus, mycofenolat mofetil, fototerapi (cilt GVHH), ursodeoksikolik asit (karaciğer GVHH) etkinlikleri gösterilmiş tedavi seçenekleridir. PUVA, UV-B, talidomid, ATG, infliksimab, rituksimab, total lenfoid ışınlama da denenmiş fakat steroide dirençli vakalarda etkinlikleri henüz kesin olarak gösterilememiştir.

Tablo II. Allojenik transplant sonrası sık görülen geç dönem komplikasyonlar

Komplikasyonlar	Risk faktörleri → yapılacak girişim
Göz	
Katarakt	TVI, steroid → cerrahi müdahale
Sicca sendromu	CGVHH, TBI → GVHH'nın sistemik tedavisi, topikal nemlendiriciler
Akciğer	
Kronik obstrüktif hastalık	CGVHH, TVI, hipogamaglobulinemi → GVHH'nın sistemik tedavisi, inhale steroidler ve bronkodilatatörler
Kemik	
Avasküler nekroz	Steroidler ve TVI → cerrahi tedavi, analjezikler
Osteoporoz	Steroidler, gonadal yetmezlik, CsA tedavisinin süresi → Hormonal replasman, Ca, D vitamini, bifosfonatlar
Endokrin	
Hipotiroidizm	TVI, Bu → Tiroid hormonları
Gonadal yetmezlik	TVI, kemoterapi → Kadınlarda seks hormonu replasman tedavisi, erkeklerde mevcut duruma göre karar verilir
İkincil Maligniteler	TVI, kemoterapi → Şikayet olduğunda veya en azından yıllık takipler malignite taraması yapılmalıdır.

V. POSTTRANSPLANT İMMÜNİTE VE AŞILAMA

Verici kaynaklı kemik iliği 1-2 yıl boyunca yapılanmayı sürdürür. İmmün yapılanma otolog ve singeneik nakilde daha hızlıdır. İlk 3-12 ay arası derin immün yetmezlik vardır. CD 4+ T hücre düzeyleri de ilk aylarda azalmıştır. CD 8/CD4 oranı 6 ay ile 1 yıl boyunca yüksek kalır. Transplant sonrası immün sistem defektine bağlı olarak mevcut antikorların kaybı nedeniyle kronik GVHH gözlenmeyen hastalarda genelde 12. aydan sonra bazı aşıları yenilemek gerekir (difteri, boğmaca, tetanoz, H. inluenzae tip b, hepatit B, pnömokok, grip ve inaktif polio aşıları).

VI. TRANSFÜZYON

Transplant hastalarında nakil öncesi ve sonrası kan ürünleri transfüzyon yaklaşımı diğer hastalardan farklıdır. Tüm hastalarda GVHH'nı önlemek amacıyla hazırlık rejiminin başlangıcından itibaren eritrosit ve trombosit süspansiyonları ışınlanarak verilmelidir (2500cGy). İlave olarak alloimmünizasyonu önlemek, febril reaksiyonları azaltmak ve CMV geçişini engellemek amacıyla lökositi azaltılmış kan ürünleri uygulanmalıdır (bir transfüzyonda infüze edilen toplam lökosit sayısının $5x10^6$'dan az olması önerilir).

Kan Grubu Farklılığı: Kök hücre transplantasyonunda kan grubu uyumu şart değildir. Alıcı ve verici arasındaki ABO uyumsuzluğu majör, minör veya karışık tipte olabilir. Majör ABO uyumsuzluğu, alıcı plazmasında vericinin eritrosit antijenlerine karşı izohemaglutininler bulunmasıdır (örnek; alıcı A kan grubu, verici AB kan grubu). Minör uyumsuzlukta verici plazmasında alıcının eritrosit antijenlerine karşı izohemaglutininler bulunur (örnek; alıcı A kan grubu, verici O kan grubu). Karışık tipte ise her iki tablo bir arada bulunmaktadır (örnek; alıcı A kan grubu, verici B kan grubu).

Transfüzyon yapılacak kan grubunun seçimi: Transplant öncesi tüm hastalarda kendi kan gruplarından olan kan ürünleri verilmelidir. Eritrosit engrafmanını takiben hasta kan dolaşımında verici kaynaklı eritrositler bulunmaya başlar. Ancak eritrosit engraftmanının ilk günlerinde hastaya ait eritrositler hala yaşadıkları için periferik kanda hem verici hem de hasta kaynaklı eritrositler bir arada bulunur. Hastanın kan grubu yaklaşık 60 gün içinde verici kan grubuna değişir. Bununla birlikte yoğunluğu azaltılmış hazırlama rejimleriyle yapılan nakiller sonucu oluşan kimerizm tablosunda, hem verici hem de alıcı hematopoietik sistemi beraber bulunacağı için periferik kanda verici ve hasta kaynaklı eritrositler daha uzun süre bir arada bulunabilir.

Majör ABO uyumsuzluğu durumunda eritrosit engrafmanı sonrası hastaya verilecek eritrosit transfüzyonları hem verici hem de hasta ile uyumlu olmalıdır. Hastanın kan grubu verici

kan grubuna dönüşene kadar bazı merkezlerde kafa karışıklığından kaçınmak için tüm majör ABO uyumsuzluklarında eritrosit süspansiyonu O grubu verilir. Plazma verilmesi gerekirse, verilecek olan plazma verici ile aynı kan grubundan hazırlanmalıdır. Trombosit verilmesi gerektiğinde verici tipi trombosit süspansiyonu verilmelidir. Minör ABO uyumsuzluğunda, transfüzyon için kullanılan plazma hem verici hem de hasta ile uyumlu olmalıdır. Plazma verilmesi gerekirse, hastanın kendi eritrositleri dolaşımdan uzaklaşana kadar, alıcı ile aynı gruptan plazma verilmelidir. Bazı merkezlerde kafa karışıklığından kaçınmak için tüm minör ABO uyumsuzluklarında plazma replasmanı olarak AB grubu tercih edilir. Eritrosit transfüzyonları başlangıçta verici tipinde olmalıdır. Bazı merkezlerde karışıklığı önlemek için eritrosit transfüzyon için O grubu süspansiyon kullanılmaktadır. Trombositler alıcının kan grubundan (veya AB) olmalı eğer verici kan grubundan olacak ise transfüzyon öncesi trombosit süspansiyonunun plazma hacmi azaltılmalıdır. Karışık (majör+minör) ABO uyumsuzluğu durumunda transfüzyon biraz daha karmaşık olup; eritrosit süspansiyonları hastada verici eritrositlerine karşı izohemaglütinin bulunması nedeniyle direkt antiglobulin testi negatifleşinceye kadar O kan grubundan verilmeli ancak verilecek olan eritrosit süspansiyonundaki plazmada bulunan izohemaglutininlerden de korunmak için eritrosit süspansiyonları yıkanarak verilmelidir. DAT negatifleştikten sonra ise verici kan grubundan eritrosit süspansiyonları verilir. Hasta kaynaklı eritrositler kaybolana kadar geçen sürede plazma ve trombosit verilmesi gerektiğinde AB grubu ürünler kullanılmalıdır. Hastaların kan grubu tam olarak verici grubuna döndükten sonra tüm kan ürünleri verici grubundan verilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Clare A. Dykewicz. Hospital infection control in hematopoietic stem cell transplant recipients. Emerg Infect Dis 2001; 7: 263-267.
2. Catherine M, et al. Adoptive immunotherapy for posttransplantation viral infections Biol Blood Marrow Transplant 2004; 10: 143-155.
3. DW. Beelen, et al. Influence of intestinal bacterial decontamination using metronidazole and ciprofloxacin or ciprofloxacin alone on the development of acute graft-versus-host disease after marrow transplantation in patients with hematologic malignancies: final results and long-term follow-up of an open-label prospective randomized trial. Blood 1999; 93: 3267-3275.
4. W. H. Kruger et al. Antimicrobial prophylaxis in allogeneic bone marrow transplantation. Guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Haematology and Oncology. Annals of Oncol 16: 1381–1390, 2005.
5. Hill GR, et al. Total body irradiation and acute graft-versus-host disease: the role of gastrointestinal damage and inflammatory cytokines. Blood 1997;90:3204-3213.
6. Teshima T, et al. Acute graft-versus-host disease does not require alloantigen expression on host epithelium. Nat Med 2002;8:575-581.
7. Hill GR, et al. Differential roles of IL-1 and TNF-alpha on graft-versus-host disease and graft versus leukemia. J Clin Invest 1999;104:459-467.
8. Antin JH, et al. A phase I/II double-blind, placebo-controlled study of recombinant human interleukin-11 for mucositis and acute GVHD prevention in allogeneic stem cell transplantation. Bone Marrow Transplant 2002;29:373-377.
9. Lee SJ, et al. Effect of up-front daclizumab when combined with steroids for the treatment of acute graft-versus-host disease: results of a randomized trial. Blood 2004;104:1559-1564.
10. Kobbe G, et al. Treatment of severe steroid refractory acute graft-versus-host disease with infliximab, a chimeric human/Mouse antiTNFalpha antibody. Bone Marrow Transplant 2001;28:47-49.
11. Marty FM, et al. Infliximab use in patients with severe graft-versus-host disease and other emerging risk factors of non-Candida invasive fungal infections in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients: a cohort study. Blood 2003;102:2768-2776.
12. Atkinson K, et al. Low serum thymic hormone levels in patients with chronic graft-versus-hostdisease. Blood 1982;59:1073-1077.
13. Seddik M, et al. T cell functional defect associated with thymid epithelial cell injury induced by a graft-versus-host reaction. Transplantation 1980;29:61-66.
14. Wingard J, et al. Predictors of death from chronic graft versus host disease after bone marrow transplantation. Blood 1989;74:1428-1435.
15. SJ Lee, et al. Chronic graft-versus host disease. Biology of Blood and Bone Marrow Transplantation 2003;9:215-233.
16. Charlson ME, et al. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. J Chronic Dis. 1987;40:373-383.
17. Keith M. Sullivan, et al. Sepkowitz. Preventing opportunistic infections after hematopoietic stem cell transplantation: The Centers for Disease Control and Prevention, Infectious Diseases Society of America, and American Society for Blood and Marrow Transplantation practice guidelines and beyond. ASH education book; 2001: 392-421.
18. Hsu, B, et al. The criteria for steroid-refractory acute graft-versus host disease: an international practice survey. Blood 2001; 98: 663a, (abstr. 2779).
19. The EBMT handbook, Haemopoietic stem cell tranplantation 2004 revised edition. Editors: Apperley J, Carreras E, Gluckman E, Gratwohl A, Masszi T.
20. Sorror ML, et al. Hematopoietic cell transplantation (HCT)–specific comorbidity index: a new tool for risk assessment before allogeneic HCT. Blood 2005; 106: 2912-2919.21.
21. Antin JH. Clinical practice. Long-term care after hematopoietic-cell transplantation in adults. N Engl J Med. 2002; 347:36-42.