

# Hemorajik Sistit

Teoman SOYSAL

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları, Hematoloji Bilim Dalı

Hematüri, dizüri, pollakiüri, suprapubik ağrı gibi semptom veya bulgularla ortaya çıkan bir komplikasyondur. Bu tablo hazırlık rejimine bağlı olarak ortaya çıkar ve glomerulopati veya bakteri infeksiyonu ile ilişkili değildir. Sadece kök hücre nakli olguları ile de sınırlı değildir. Siklofosfamid (CY) veya ifosfamid'in kullanıldığı diğer kemoterapi protokolleri ile de ortaya çıkabilir.

## EPİDEMİYOLOJİ

Hematopoetik kök hücre nakli olgularında profilaksi uygulanmadığında %70 sıklıkta görülebilir. Buna karşılık profilaksi uygulanan olgularda farklı serilerde %5-35 sıklıkta bildirilmektedir.

## ETYOLOJİ VE PATOGENEZ

Hematüri en sık olarak hazırlık rejiminden iki hafta sonra ortaya çıkar. Buna karşılık siklofosfamid uygulamasının hemen ardından başlayabildiği gibi üç ay sonra da ortaya çıkan olgular bilinmektedir. Bu yönü ile erken veya geç başlayan olarak iki tipte hemorajik sistitten (HS) söz edilir. Bu iki tipin etyolojileri birbirinden ayrı olarak tanımlanmaktadır.

Erken başlangıçlı hemorajik sistit daha çok hazırlık rejiminde kullanılan kemo-radyoterapi ile ilişkilidir. Özellikle yüksek doz siklofosfamid ve ifosfamide bağlı olarak ortaya çıkar. Siklofosfamid karaciğerin mikrozomal P-450 sistemi tarafından hidroksilasyonla 4-hidroksiperoksisiklofosfamide (4-HC) dönüştürülür. Bu metabolit dokularda aldozofosfamid ve ardından akrolein ve fosforamid mustard haline getirilir. Fosforamid mustard aktif antitümöral ajan iken akrolein üriner sistem epiteline toksik bir üründür. Üriner sisteme geçtiğinde

mukoza hiperemisi, ülserasyon, hemoraji ve nekroz oluşturabilir. Epitelin yerini telenjektazik subepitelyal damarların da katıldığı bir granülasyon dokusu alır. Mesane epitelini temas süresi ile de ilişkili olarak en fazla risk altında olan doku olmakla birlikte üriner sistem epitelinin tümünün hasar görme olasılığı vardır. Mesane mukozası makroskopik olarak ödemli ve hiperemiktir ve kanama odakları görülür.

Hemorajik sistit riski siklofosfamid dozu ile ilişkilidir. Önceden pelvis ışınlanması uygulanmış hastalarda veya busulfan (Bu) alanlarda da olasılık daha fazladır. Bu-CY hazırlık rejimi uygulananlarda tüm vücut ışınlanması ve CY uygulananlara göre daha sık olduğu yazılmaktadır. Busulfan değişmeden idrara atılır ve toksisitesi bu şekilde direkt temas veya kan yolu ile temas sonucu da ortaya çıkabilmektedir. Ayrıca allojenik nakillerin ardından otolog nakillere göre daha sık görülebileceği ve yaşla da riskin arttığı ifade edilmektedir.

Geç başlayan HS etyolojisi için birden fazla etken suçlanmaktadır. Genellikle transplantasyondan haftalar veya aylar sonra ortaya çıkan bu tipteki HS için daha önceden ortaya çıkmış olan bir HS başlı başına bir risk faktörü olarak bilinir. Ayrıca virüsler ve GVHH da suçlanmaktadır. Adı geçen virüsler BK virüs (BKV), adenovirüs ve sitomegalovirüstür. İdrarda BK virüs varlığı ile HS arasında bir bağlantı yanında vidarabin ile hem virüs atılımında hem de HS semptomlarında azalma sağlandığı belirtilmektedir. Adenovirüsler içinde en fazla tip 11 suçlanır. Bu virüsün üriner sisteme tropizmi vardır. GVHH olan olgularda immunsupresyon zemininde daha kolay çoğalabildikleri düşünülmektedir. Antiviral ajanların (ribavirin ve

adenin arabinosid) adenovirüslere bağlı olduğu düşünülen HS olgularında da etkili olabileceği ileri sürülmüştür. Sitomegalovirüs (CMV) ile ilgili olarak da sporadik olgulardan söz edilebilir. GVHH ile HS arasındaki bağlantı da tartışılmakta olan bir diğer konudur. Farklı serilerden elde edilen veriler henüz aynı noktada birleşmiş değildir.

### Tanı

Klinik olarak tamamen asemptomatik olan bazı hastalarda sadece mikroskopik hematüri saptanabilir. Buna karşılık az sayıda bazı olgularda dirençli ve uzun süreli makroskopik hematüri, dizüri ve mesane kaynaklı ağrı görülür. Hematüri nedeniyle oluşan pıhtılar idrar akımını engelleyebilir ve obstrüktif üropati nedeni olabilir. Hemorajik sistitin klinik olarak derecelendirilmesi için ileri sürülen bir sisteme göre; irritasyon semptomlarının olmaması: 0, mikroskopik hematüri: 1, makroskopik hematüri: 2, makroskopik hematüri ve küçük pıhtılar: 3, masif makroskopik hematüri nedeniyle idrar retansiyonu oluşumu ve/veya pıhtıları uzaklaştırmak için girişim gereksinimi: 4. evre olarak tanımlanmıştır (Droller, Saral, Santos).

Tanı genellikle klinik verilere dayanır. Üriner enfeksiyon dışlanmalıdır. Bu amaçla orta akım idrar kültürü yapılmalıdır. İdrarın sitolojik incelemesi ile olguların üçte birinde anormal şekilli, hiperkromatik çekirdekli üriner epitel hücreleri görülebilir. BKV varlığında Papanicolaou ile boyanan hücre içi inklüzyon cisimleri dikkat çekebilir. BKV varlığı ayrıca elektron mikroskopisi, ELISA veya virüs genomik yapısının gösterilmesi ile de ortaya konabilir. Kültür yöntemi ile gösterilmesi kolay değildir. Adenovirüs için de elektron mikroskopisi, kültür veya genomik DNA'nın polimeraz zincir reaksiyonu ve in situ hibridizasyon ile ortaya konması gibi yöntemler tanımlanmıştır. Görüntüleme yöntemleri çok yararlı olmamakla birlikte ultrasonografi ile mesane duvarında farklı derecelerde kalınlaşma, lumen içi kitle görüntüsü gibi izlenimler tanımlanmıştır. Sistoskopi genellikle tedavi girişimleri sırasında gerekli olur, ancak uygulandığında elde edilen morfolojik veriler değerlendirmeyi tamamlayıcı niteliktedir.

### PROFİLAKSİ

Tüm merkezlerde aynı şekilde uygulanmakta olan standart bir profilaksi yönteminden çok, farklı yöntemlerden söz edilebilir. Bunun nedeni bu yöntemler arasında etkinlik yönünden çok büyük farklılıklar olduğunun gösterilememiş olmasıdır. Aşağıda bu yöntemler özetlenmiştir.

1- Hiperhidrasyon: Bu yöntemle idrar miktarı artırılarak idrardaki akrolein konsantrasyonu azaltılır ve mesaneye temas süresi de kısalmır. Günlük 3 L/m<sup>2</sup> sıvı verilir. Seçilecek sıvı örneği: 1/2 NS + 100 mEq sodyum bikarbonat/L + 10 mEq KCl /L şeklinde olabilir. Tedaviden 12 saat önce başlanmalı ve 24 saat sonrasında da kapsayacak şekilde devam etmelidir. Sıvı yüklenmesi oluşabileceğinden idrar miktarı ve kilo takibi yapılmalıdır. İdrar miktarı 1.5 mL /kg/saat miktarının altında ise veya hasta ağırlığında 2 kg'dan fazla artış varsa diüretik yapılır. Her koşulda hiponatremi ve diğer elektrolit dengesizlikleri açısından serum elektrolitlerinin de izlenmesi gerekir.

2- Mesna (2-merkaptioethan sodyum sulfonat) uygulanması: Bir sülfidril bileşiği olan mesna akrolein toksisitesine karşı çok iyi bir koruyucudur. Serumda di-mesna halinde iken idrara mesna olarak geçer ve akroleine bağlanır. Oluşan inaktif thioether toksik etki yapamaz. Mesna iyi tolere edilir ve kemoterapotik etkiyi azaltmadığı düşünülmektedir. Yarı ömrü yirmi dakika kadar olduğundan ya sık bölünmüş dozlarda uygulanmalı (doz aralıklarının 3 saatten daha uzun olmamasında yarar vardır) veya devamlı infüzyon ile verilmelidir. Mesna dozu, uygulanan CY dozunun %100-160'ı kadar olmalıdır. CY ile birlikte başlanmalı ve son CY dozundan sonraki 24 saati kapsayacak şekilde uygulanmaya devam edilmelidir.

3- Mesane irrigasyonu: 3 lumenli idrar sondası aracılığı ile, serum fizyolojik kullanılarak 300-1000 mL /saat hızında mesane yıkaması yöntemi ile de HS profilaksisi yapılabilir. Sakıncaları arasında hastanın duyacağı rahatsızlık ve üriner enfeksiyon riski yanında üst üriner sistemin bu yöntemle akroleinden arındırılmasının mümkün olmaması sayılabilir.

Hematopoetik kök hücre nakil merkezlerinde HS profilaksisi amacıyla ya hiperhidratasyon veya hiperhidratasyon + mesna veya hiperhidratasyon + mesane irrigasyonu uygulanır. Bazı merkezlerde hiperhidratasyon ve sık miksiyon yaptırmakla da HS profilaksisi uygulanabilmektedir.

### TEDAVİ

Sadece mikroskopik hematüri veya dizüri gibi hafif belirtilerle seyreden olgular kendiliğinden de düzelebilir. Trombositopeni veya varsa kanamaya eğilim yaratan diğer sistemik defektlerin giderilmesi gerekir. Makroskopik hematüri varlığında hiperhidratasyon sürdürülür. Mesane irrigasyonu da tedavi yöntemleri arasında önemli yer tutar. Bazı olgularda pıhtıların temizlenmesi veya kanayan

odakların koterizasyonu için sistoskopi gerekebilir. Mesane içine uygulanabilecek çeşitli maddelerle tedavi girişimleri denenmiştir. Alum (%1-2) uygulaması ile kanayan yüzeyin üzerine proteinli bir materyal yerleşir. Ancak bu uygulama ureter veya sondanın tıkanmasına da yol açabilir. Mesane içine uygulanan diğer örnekler gümüş nitrat, formalin ve prostaglandinlerdir. Formalin uygulaması çok etkili olduğu ileri sürülen bir yöntem olmakla birlikte çok ağırlı olduğundan genel anestezi gerektirebilir. Ayrıca mesane ve ureter fibrozu, renal papiller nekroz veya vesiko-ureteral reflü gibi komplikasyonları vardır. İntravesikal prostaglandin (PGF<sub>2α</sub>) uygulamasının vasküler kontraksiyon sağladığı ve kanamayı durdurduğu belirtilmektedir. Ağırlı mesane spazmlarına yol açabilir. Mesane içine kompresyon balonu yerleştirilmesinin ise nekroz ve rüptür veya detrusor adele disfonksiyonu gibi komplikasyonları vardır.

Çoğu olgu bildirileri şeklinde karşılaşılan diğer tedavi yöntemleri arasında sistemik veya lokal antifibrinolitik uygulaması, östrojenler, hiperbarik oksijen tedavisi sayılabilir. Ayrıca viral infeksiyon ile ilişkilendirildiğinde uygun antiviral tedavilerden yarar umulur. Adenovirüs ve BKV için ribavirin veya vidarabin, CMV için gansiklovir gibi antiviral ajanlar denenmiştir.

Hiçbir yöntemle kontrol edilemeyen HS olgularında hipogastrik arterlerin ön dallarının ligasyonu veya embolizasyonu veya sistektomi gibi girişimlere ihtiyaç duyulabilir.

Hemorajik sistit olgularının hafif şekilleri bazen spontan veya çok basit girişimlerle düzelerken ağır şekilleri tedaviye dirençli olabilir. Bu nedenle öncelikle profilaktik girişimleri ciddiye almakta yarar vardır.

#### KAYNAKLAR

1. Bone Marrow Transplantation. Burt KR, Deeg HJ, Lothian ST, Santos WG, Editörler. Landes Bioscience, Austin, 1996.
2. Clinical Bone Marrow and Blood Stem Cell Transplantation. Atkinson K, Editör. Cambridge University Press, Cambridge, 2000.
3. Bone Marrow Transplantation. Forman SJ, Blume KG, Thomas ED, Editörler. Blackwell Scientific Publications, USA, 1994.