

Kemik İliği Transplantasyonu Sonrası Trombositopeni ve Koagülopati

Atilla YALÇIN

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları, Hematoloji Bilim Dalı

Kemik İliği Transplantasyonu (KİT) çeşitli hematolojik maligniteleri, Aplastik anemiyi, Konjenital immun yetmezlikleri ve metabolizmanın doğuştan hatalarını tedavi etmek için başarı ile kullanılan bir tedavi metodudur. KİT yapılan hastalar yoğun sitotoksik tedavi ± radyoterapinin toksik etkilerine maruz kalır ve bu nedenle özel destekleyici bakıma gereksinim duyarlar. Bu hastalarda ağır myelosupresyon ve kan hücrelerini yapmak için geçici yetersizlik olur. KİT sonrası trombositopeni artmış kanama riski ile birliktedir ve yoğun trombosit desteğini gerektirir. Yine KİT olguları koagülasyon bozuklukları (protrombotik ve fibrinolitik) ile komplike olabilir; ve kanamalar ve trombozla kendini gösterebilir.

TROMBOSİTOPENİ

KİT sonrası hemorajik komplikasyonlar genellikle trombositopeni nedeniyle olur. Trombosit süspansiyonları kanamaları önlemek için profilaktik olarak veya aktif kanamalı hastalarda tedavi edici olarak kullanılır. KİT den sonra platelet recovery (iyileşmesi) nötrofil ve eritrosit recoveryden sonra olur. Allojenik ve otolog KİT den sonra gecikmiş platelet recovery azalmış survival ile birliktedir. Rutin platelet transfüzyonları ile önemli post-transplant komplikasyonların (enfeksiyon, GVHD, VOD) yokluğunda ciddi kanamalar olağan değildir. Ancak uzamış trombositopenilerde hayatı tehdit eden kanama riski artar. Kronik ısrarlı trombositopeni sıklıkla ağır akut veya kronik GVHD ile birliktedir ve kötü survival i gösterir. KİT sonrası ısrarlı trombositopeniye keza splenomegali ve ağır kemik iliği fibrozisi neden olabilir.

Profilaktik trombosit transfüzyonları için eşik

olarak genellikle 20.000/mm³ veya altı trombosit değerleri kabul edilir. Bunla beraber komplikasyonsuz hastalarda daha düşük trombosit değerleri ($\leq 10.000/\text{mm}^3$) nin emniyetle kullanılabileceği bildirilmiştir. KİT'li hastalara genellikle ABO uygun tek donörden elde edilen aferezis trombosit transfüzyonları yapılır. Aktif kanamalı hastalarda ise genellikle 50.000/mm³ üstü değerler tavsiye edilir. 50.000/mm³ trombosit sayısı minor prosedürler içinde gerekli minimum sınırdır.

Trombosit transfüzyonlarına cevap corrected count increment (CCI) (düzeltilmiş sayı artışı) formülü ile hesaplanır.

(Transfüzyondan Sonra Tromb. Sayısı–Transfüzyon Öncesi
Tromb. Sayısı) X Vücut Yüzeyi (m²)

CCI= $\frac{\text{Transfüzyondan Sonra Tromb. Sayısı} - \text{Transfüzyon Öncesi Tromb. Sayısı} \times \text{Vücut Yüzeyi (m}^2\text{)}}{\text{Verilen Trombosit Sayısı}}$

Transfüzyondan bir saat sonra yapılan sayımda trombosit artışı 7.500-10.000/mm³ üzerinde olmalıdır. Bunun altındaki sayımlarda trombosit transfüzyonlarına refrakterlikten bahsedilir. 70 kgr. ağırlığında bir hastaya 1×10^{11} trombosit verilirse trombosit sayısını yaklaşık 10.000/mm³ artırır. 1 ünit/10 kgr vücut ağırlığına trombosit konsantrisi vermek trombosit sayısını yaklaşık 40.000/mm³ artırır. Verilecek trombosit dozu $1 \times 10^{11}/20$ kgr. vücut ağırlığı olarak hesaplanabilir. Aferezis elde edilen bir ünit trombosit konsantrisi orta-ağırlıkta bir yetişkin'e transfüzyon için yeterli dozu sağlar.

Trombosit transfüzyonları tamamen risksiz değildir. Transfüzyon reaksiyonlarına (alloimmünizasyon, enfeksiyon geçişi, alerjik reaksiyonlar gibi) neden olabilir. Ayrıca önemli maliyet gerektirir. Bir

çalışmada trombosit transfüzyonları için maliyet ilk 60 günde otolog PSCT da 4.000 \$ ve allojenik KİT de ise 11.000 \$ hesaplanmıştır.

Platelet transfüzyonlarına cevap azlığı çok kere kanama ve kötü akıbetle birliktedir. Hastalar genel olarak ateş, sepsis, DİK veya viral enfeksiyon gibi problemlere sahiptir. Refrakterliğin tedavisinde enfeksiyonlar araştırılmalı ve mevcutsa tedavi edilmelidir. ABO uyumsuzluğu azalmış posttransfüzyon recovery ile birlikte olduğundan ABO uygun trombositler verilmelidir. Birçok gün beklemiş plateletler yerine taze plateletler (24 saatten fazla beklememiş plateletler) verilmelidir. Bu tedaviler başarısız olursa HLA-uygun kardeş veya aile dışı donörden HLA-uygun veya çapraz karşılaştırma uygun plateletler verilir. HLA antikoru çoğu refrakter hastada sorumludur, platelet spesifik antikoru bazen dahil olabilir. Alloimmunizasyon ve trombosit refrakterliğini önlemek için tek donörden trombosit kullanımı, lokositten fakir kan komponenti kullanımı ve ultraviyole radyasyon uygulaması eşit olarak etkilidir.

Nash ve ark. ca yapılan 1468 hastayı içeren bir retrospektif çalışmada KİT sonrası gecikmiş trombosit recovery ile birlikte olan risk faktörleri araştırılmıştır. Otolog KİT ile birlikte olan risk faktörleri: a- stem cell kaynağı olarak periferik kandan ziyade kemik iliği kullanımı, b- hastada CMV için pozitif seroloji, ve c- engraftment öncesi post-transplant enfeksiyon varlığıdır. Allojenik KİT sonrası gecikmiş platelet engraftment ile birlikte olan risk faktörleri: a- aile içi donör yerine aile dışı donör kullanımı, b- KML dışı hastalıklar için transplantasyon, c- artan yaş, d- Akut GVHD atağı, e- erkek cins, f- GVHD profilaksisi için Metotreksat verilmesi, ve g- engraftmentden önce enfeksiyon varlığı bulunmuştur.

Yukarıda bahsedilen çalışmada platelet engraftment günü platelet transfüzyon desteği olmaksızın platelet sayısının 20.000/mm³ ün üzerinde olduğu yedi birbirini takip eden günün birinci günü olarak kabul edilmiştir. Platelet sayısının sekonder yetersizliği ise platelet transfüzyonun desteği olmaksızın 7 gün platelet sayısının >50.000/mm³ olmasını takiben sayının <20.000/mm³ e düşmesi olarak tarif edilmiştir. Bu çalışmada Otolog KİT yapılan AML hastalarında platelet engraftment günü PBSC ile median 14 gün, kemik iliği ile 38 gün bulunmuştur. Aile içi donörden allojenik kemik iliği transplantasyonu yapılan KML li hastalarda platelet engraftment median 20 gündür.

Fred Hutchinson Kanser Araştırma Merkezinde KİT sonrası ölen 150 hasta otopsisinde ölüme ne-

den olan önemli kanama komplikasyonu 40 olguda (%26.6) bulunmuştur. Bunlar Gastrointestinal kanal, akciğer ve beyin kanamalarıdır. Bu olguların %85 inde hemorajik olayla birlikte ağır GVHD, enfeksiyonlar veya adult respiratuvar distress sendromu vardır.

Gecikmiş platelet recovery iyileşen kemik iliğinde üretim yetersizliği veya platelet survivalinde azalma sonucu olabilir. GVHD, Karaciğerin vazooklusif hastalığı (VOD) ve enfeksiyonlar dolaşımda plateletlerin azalmış survivali ile birliktedir. KİT sonrası azalmış platelet üretimi: a- verilen çekirdekli hücre sayısı ve CD 34 + hücre sayısının yetersiz olması, b- hastada hematolojik hastalığın ısrarı ve rölapsı, c- ısrar eden kemik iliği fibrozisi, d- Graft-versus-stroma etkisi, ve e- kemik iliğinin ilaca bağlı inhibisyonu nedeniyle dir.

S.H. Bernstein ve ark. ca Amerika ve Kanada da 18 transplant merkezinde 789 hastada yürütülen bir diğer çalışmada gecikmiş platelet recovery ile birlikte olan faktörler: a- Daha önce radyasyon tedavisi, b- Posttransplant ateş, c- Hepatik VOD, ve d- Posttransplant büyüme faktörü kullanımıdır. Periferik stem cell transplantasyonu olanlar kemik iliği transplantasyonu yapılanlardan daha hızlı platelet recovery' ye sahiptir. Bu çalışmada hastaların %11 inde posttransplant ilk 60 günde önemli kanamalar olmuştur. 16 hasta (bütün çalışma grubunun %2'i) hemorajik olay nedeniyle kaybedilmiştir. Bu çalışmada majör kanama yerleri genitouriner ve gastrointestinal sistemdir. Yine bu çalışmada platelet recovery günü otologlarda (PBSC ile 13 gün, kemik iliği ile 40 gün) ve allojeniklerde (PBSC ile 16 gün, kemik ile 27 gün) bulunmuştur.

GATA/Ankara KİT merkezinde 316 KİT hastasında (Allojenik=36, otolog=280) KİT sonrası platelet recovery ($\geq 50.000/\text{mm}^3$) allojenik KİT olgularında median 22 gün (sınır 11-48) gün otolog KİT olgularında ise ortalama 15.7 \pm 4.11 gün (sınır: 10-28 gün) bulunmuştur. Platelet recovery'e kadar yapılan platelet transfüzyonları ise allo KİT olgularında median 5 torba (sınır: 2-18 torba), otolog KİT olgularında ise 1.2 \pm 1.0 torba (sınır: 0-7 torba) aferez trombosit konsantresidir.

S.Novo ve ark. ca KİT sonrası akut kanama 1402 hastada araştırılmış ve insidens %34 olarak bulunmuştur (Minor kanama %10.6, orta kanama %11.3, ağır kanama %12). Aynı hastaların %61'inde bir kanama yeri, %34.4'ünde ise birden fazla kanama yeri saptanmış orta ve ağır kanamalar allojenik KİT lilerde daha fazla (%31), otolog KİT lilerde ise %18.5 olarak bulunmuştur. Akut kanamalar allojenik ve otolog KİT'li hastalarda azalmış

survival ile birlikte olmuştur. Yine survival kanama yoğunluğu, kanama yeri, kanama yeri sayısı ile uygunluk göstermiştir. Başlıca kanama yerleri olarak GİS, Genitouriner sistem (hemorajik sistit), pulmoner sistem (Diffüz alveolar hemoraji) ve intrakraniyal kanamalar bulunmuştur. Diffüz alveolar hemorajili olguların %50-100'ünde ve intraserebral kanamalarda yüksek mortalite saptanmıştır. Transplantasyon sonrası 100 gün içinde ölen 258 hastanın 175'i kanayan (21 minor, 59 orta, 92 ağır kanama) ve 87'si kanamayan hasta olarak bulunmuştur. Ölüm nedeni olarak kanama 258 hastanın 13'ünde (%5) saptanmıştır. Allojenik ve otolog KİT olgularında ölüm genellikle enfeksiyona (%26.3 kanayan, %18.4 kanamayan), interstisyel pnomoniye (%12 kanayan, %11.4 kanamayan) ve rejimle ilgili toksisite (%14.3 kanayan, %19.3 kanamayan) ye atfedilmiştir.

KOAGÜLASYON BOZUKLUKLARI

Koagülasyon faktör eksikliklerine bağlı kanamalar KİT esnasında seyrek olarak görülür. Geniş spektrumlu antibiyotiklerin kullanımı ve azalmış nutrisyonel alım K vitaminiye bağlı faktörlerin eksikliğine neden olabilir. Bu K vitamini verilmesi ile kolayca düzelir. Bazı hastalarda saptanan koagülasyon faktör eksiklikleri için taze donmuş plazma kullanılabilir.

Dissemine intravasküler koagülasyon (DİK) kemik iliği transplantasyonunda sepsis dahil temeldeki birçok sorun sonucu olabilir. DİK tedavisinde temeldeki nedenin tedavisi önemlidir. Laboratuvar anormalliklerine göre trombosit ve faktör eksiklikleri giderilebilir.

Siklofosamid metaboliti akroleinin mesane epitelinde yaptığı hasara bağlı hemorajik sistit gelişebilir. Mesna ve serum fizyolojik diüresis profilaksisinde etkilidir.

Hemostazda anahtar konumdaki vasküler endotelium KİT de çeşitli toksik ajanlara (sitotoksik kemoterapötik ajanlar, radyasyon, bakteri endotoksinleri, sitokinler v.d.) maruz kalır. Bunlar aktive platelet kümeleri ve proliferen endotel hücrelerden oluşan mikrotrombüslerle küçük arterial ve kapillerlerde kısmi tıkanıklara neden olur. Bu bozulmuş kan akımı eritrosit fragmentasyonu ve LDH da hafif artma ile beliren klinik önemsiz hemolize ve Trombotik trombositopenik purpura/Hemolitik üremik sendrom'a (TTP/HUS) kadar değişen klinik sendromlar spektrumuna neden olabilir. Tedavide plazma exchange kullanılır.

Diffüz alveolar hemoraji allojenik KİT den sonra mikroanjiyopati ile birlikte olan önemli klinik

problemdir. Steroid tedavisine cevap verir ve FVII konsantreleri ile birlikte kullanılır.

KİT esnasında mikroanjiyopatik injuri hepatik VOD kadar gidebilir. Hazırlama rejimleri ile ilgilidir. Hepatomegali, ağrı, sıvı retansiyonu, kilo alma ve sarılık ile karakterizedir. Tedavide fibrinolitik tedavi, antikoagülan tedavi, defibrotid ve N-acetylcysteine kullanılabilir.

KİT'den sonra gelişen VOD'da hepatik sinüsoidlerin damar duvarlarında fibrinojen ve VWF birikimlerinin tanınmasından itibaren KİT sırasında koagülasyon parametreleri üzerinde çalışmalar yapılmıştır. Prokoagülan, antikoagülan ve fibrinolitik faktörlerde bazı değişiklikler tarif edilmiştir. Protein C (PC), AT III, FVII, FX ve plazminojen azalması, fibrinojen, VWF, doku plazminojen aktivatör (t-PA) ve plazminojen aktivatör inhibitör (PAI-I) artması rapor edilmiştir. Azalmış PC ve artmış PAI-I seviyelerinin protrombotik durum oluşturabileceği düşünülmüştür. Bazı raporlarda PC düşüklüğünün VOD gelişmesi habercisi olarak rapor edilmiştir.

S.A. Brown ve arkadaşlarınca yapılan çalışmada KİT'e hemostatik cevabı anlamak için D-dimer, trombin-antitrombin (TAT), Protrombin fragment 1+2, PC ve plazmin-antiplazmin (PAP) seviyeleri 80 KİT hastasında çalışılmıştır. TAT ve F1+2 sonuçları, hazırlama rejiminde kullanılan kemoterapinin protrombotik duruma neden olduğunu ileri sürmüştür. KİT'e koagülasyon ve fibrinolizin invitro cevabını değerlendirmek için aktivasyon peptid (F1+2) ve enzim-inhibitör kompleks (TAT ve PAP) seviyeleri kullanılmıştır. TAT ve Protrombin F1+2 seviyeleri -7 ve -3. günlerde ve PAP seviyeleri 4-14. günler arasında anlamlı artmış olarak bulunmuştur. Hazırlama rejimleri esnasında (BEAM, BUCY, CYTBI, Melfelan) değişik protrombotik eğilim oluşturabilir (BUCY ve CYTBI ile daha az bulunmuştur). Bazı araştırmacılara KİT sonrası ısrarlı olarak gözlenen PC seviyelerinde azalma bu çalışmada da değişik hazırlama rejimlerinden sonra gözlenmesine rağmen majör protrombotik cevap için desteklenmemiş ve protrombotik durum ile PC arasında korelasyon görülmemiştir. Bu sonuçlara göre başlıca protombotik faz, PC seviyelerinin düştüğü zaman değil, hazırlama rejimi esnasındadır. Hiperfibrinolitik faz ise engraftment öncesi ve engraftment zamanında bulunmuştur.

S. Tamaki ve ark.ları Allojenik KİT'i takiben 26 hastada hemostatik anormallikleri ve bunların prognozla ilişkisini hastaları 3 gruba ayırarak incelemiştir. Event Free Survival (EFS) grubunda AT III ve PC nin plazma seviyeleri KİT den 1-2. hafta sonra önemli olarak azalmış, trombomodulin (TM) ve t-

PA-PAI-I kompleksi seviyeleri ise KİT sonra 4-13. haftada önemli artmış olarak bulunmuştur. KİT öncesi AT III seviyesi 6 ay içinde ölen grupta 6 ay survival grubundan anlamlı düşüktür. KİT den 1-3. hafta sonra plazma AT III ve PC seviyeleri 6 ay içinde ölen grupta 6 ay survival grubundan anlamlı düşük saptanmıştır. KİT den 1-5. hafta sonra plazma trombomodulin ve t-PA-PAI-I kompleksi 6 ay survival grupta 6 ay içinde ölen gruptan anlamlı yüksek bulunmuştur. KİT den 1-13. hafta sonra plazma D-dimer veya solubl fibrin monomer seviyeleri 6 ay içinde ölen grupta 6 ay survival gruptan anlamlı yüksekti. Trombin-antitrombin kompleks ve plazmin-plazmin inhibitör kompleks plazma seviyelerinde KİT'i takiben gruplar arasında önemli fark yoktu. Bu bulgular AT ve PC seviyelerinde azalmanın prognostik önemli komplikasyonların erken ortaya çıkışını, ve TM ve t-PA-PAI-I kompleks plazma seviyeleri gibi vasküler endotelial hücre markerlarında artma KİT'in orta seyrinde komplikasyonların ortaya çıkışını aksettirir. Hazırlama rejimleri plazma AT ve PC seviyelerini Karaciğere injuri veya vasküler endotelial hücre hasarı nedeniyle azaltabilir. Azalmış bu tabii antikoagülan seviyeleri VOD gelişmesine dahil olabilir.

İ. Yenicesu ve ark.ca KİT öncesi ve sonrasında 29 çocukta koagülasyon profili çalışılmıştır. KİT sonrası 7-14. günlerde aPTT de anlamlı artma bulunmuştur. Ayrıca D-dimer seviyelerinde hastaların klinik durumu ile ilgili olmaksızın artma saptanmıştır. Diğer koagülasyon parametrelerinde (PC, PS, AT III, F VIII, VWF ve PT) değişme görülmemiştir. KML'li hastalarda hiperfibrinojenemi bulunmuştur. Bu çalışmada KİT sonrası hiperkoagülabl durum gösterilememiştir.

Sonuç olarak, KİT sonrası trombositopeni olan olarak bütün olgularda görülür ve buna bağlı kanamaları önlemek için hastalar yoğun olarak trombosit transfüzyonları ile desteklenmelidir. KİT sonrası bazı olgularda gözlenen protrombotik ve fibrinolitik koagülasyon bozuklukları ise kanama ve trombozlara neden olabileceğinden yakın gözlenmeli ve tedavi edilmelidir.

KAYNAKLAR

1. British Society For Haematology, "Guidelines for the use of platelet transfusions" British Journal of Haematology, 2003; 122:10-23.
2. Ernest Beutler "Platelet Transfusions: The 20,000/ μ L Trigger" Blood, Vol:81, No:6 (March 15), 1993; pp 1411-1413.
3. K.B.Davis, S.J.Slichter, and L. Corash "Corrected count increment and percent platelet recovery as measures of posttransfusion platelet response: prob-

lems and a solution" Transfusion Practice Volume 39, June 1999; 586-592.

4. Richard A. Nash, Ted Gooley, Chris Davis, Frederick R. Appelbaum "The problem of thrombocytopenia after hematopoietic stem cell transplantation" stem cell 1996; 14(suppl 1):261-273.
5. Paolo Rebutta, Guido Finazzi, Francesca Marangoni, et. al. "The threshold for prophylactic platelet transfusions in adults with acute myeloid leukemia" The New England Journal of Medicine December 25, 1997; 1870-1875.
6. Steven H. Bernstein, Auayporn P. Nademane, Julie M. Vose. et. al. "A multicenter study of platelet recovery and utilization in patients after myeloablative therapy and hematopoietic stem cell transplantation" Blood, Vol 91, No 9 (May 1), 1998; pp 3509-3517.
7. S.Nevo, V.Swan, C. Enger, K.J. Wojno, et.al. "Acute Bleeding after bone marrow transplantation (BMT) – Incidence and effect on survival. A quantitative Analysis in 1,402 patients" Blood, Vol 91, No 4 (February 15), 1998; pp 1469-1477.
8. Paul Richardson "Hemostatic complications of hematopoietic stem cell transplantation: From hemorrhage to microangiopathies and VOD" Pathophysiol Haemost Thromb 2003; 33(suppl 1): 50-53.
9. S.A. Brown, S.V. Davies, C. Fegan, R. West, et. al. " Haemostatic and fibrinolytic responses to bone marrow transplantation" British Journal of Haematology, 1999; 104, 468 – 474.
10. Shigehisa Tamaki, Hideo Wada, Kazuya Ohfuzi, et. al. "Hemostatic abnormalities following bone marrow transplantation" Clin Appl Thrombosis/Hemostasis 2002; 8(2):125-132.
11. Yenicesu İ, Uçkan D, Çetin M, Tuncer AM, Tezcan İ, Gürgey A. "Evaluation of coagulation in pediatric bone marrow transplantation patients" Pediatric transplantation 2001; 5: 430-433.