

# Hemopoetik Kök Hücre Transplantasyonunda Nutrisyon Desteği ve Sıvı Dengesi

Semra PAYDAŞ

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları, Onkoloji Bilim Dalı

Hemopoetik kök hücre transplantasyonu (HKHT), hastaya daha önce ve hazırlık rejimleri sırasında verilen kemoterapi (KT) ve radyoterapi (RT) nedeniyle mukozit ve buna bağlı beslenme problemlerinin sıkça yaşandığı bir tedavi yöntemidir. Özellikle allogeneik kök hücre transplantasyonunda (AKHT) ve daha az olmak üzere de otolog kök hücre transplantasyonu (OKHT) yapılan olgularda uzun ya da kısa bir dönem için beslenme desteği gerekmektedir. Transplantasyon sürecinde farklı dönemlerde enerji ihtiyaçları değişir ve standart bazı formüller bu amaçla kullanılmaktadır. Bu olgular standart prediktif formüllerden genel olarak daha fazla enerji gerektirmektedirler (1-3). Beslenmedeki aksama ve katabolik stres altında olan hastanede izlenen bu hastalarda enerji gereksinimlerinin hesaplanmasında standart formüller ve indirekt kalorimetri kullanılır. Hazırlama rejimlerinin çoğunda (% 90-100) mukozal hasar nedeniyle narkotik kullanımı da önemli sorunlara yol açmaktadır. Bu nedenle anti-neoplastik ilaçların yanı sıra bu ilaçların neden olduğu ileus, addiksiyon ve gastrointestinal toksisite de beslenmede önemli problemlere yol açar (4). Transplant sonrasında gastrik boşalmada bazı sorunlar veya gastroparezis de bulantı ve kusmaya yol açarak beslenme sorunlarını ağırlaştırabilir (5).

Kemik iliği transplantasyonu ile kıyaslandığında periferik kan kök hücre transplantasyonunda hemopoetik yapılanma daha çabuk olduğu için doku hasarı daha azdır beslenme de daha az komplikedir (6).

Transplant periodunda çeşitli faktörler besin gereksinimlerini değiştirebilir. İntensif KT ve RT doku hasarına yol açar. Bunlar şöyle sıralanabilir:

1-Oral mukozit, bulantı, kusma ve ishal kalori gereksinimlerini artırır veya protein katabolizmasına yöneltir,

2-AKHT sonrası oluşun graft versus host hastalığı (GVHH) da enerji gereksinimini artırırken negatif nitrojen dengesine yol açabilir,

3-Enerji gereksinimleri, özellikle büyüme çağındaki çocuklarda fonksiyonel büyüme nedeniyle artmıştır. Bu nedenlerle medikal beslenmenin amaçları bu populusyonda vücut kitesini restore etmek, hemopoetik ve immun sistemin yenilenmesi için gereken besinleri temin etmek ve normal büyüme ve gelişmeyi hızlandırmaktır (7, 8).

Tedaviyi kişi bazında değerlendirmede istirahat enerji gereksinimi ve Respiratory Quotient (RQ) ölçülmelidir. Enerji üreten substratların karışımı ve miktarları bu bilgilerle optimize edilir (7).

Beslenme durumunu değerlendirmek için genellikle kullanılan parametreler şunlardır: Ağırlık, boy, üst kol çevresi (MAC), triceps ve subskapular cilt katlantısı kalınlığı gibi fizik muayene bulguları ile albumin, prealbumin, transferrin, retinol bağlanan protein (6, 9)

Olguların değerlendirilmesinde beslenme gereksiniminin saptanmasında 3 grup belirlenebilir:

a-Yeterli beslenme: İdeal kilosunun % 90'ı, serum albumin >3.5 gr/dl, kilo kaybı <%5

b-Yetersiz beslenme: İdeal kilosunun % 81-90'ı, serum albumin 3.2-3.5 gr/dl, kilo kaybı %5-10

c-Ciddi beslenme açığı: İdeal kilosunun <% 80'i, serum albumin <3.2 gr/dl, kilo kaybı >%10 (10)

Enerji gereksinimleri yaşa göre de değişmektedir. 15 yaş altında Sheashore (SEA) formülü, 15 yaş ve üzerinde Harris Benedict (HB) formülü, genel olarak her yaşta da WHO formülü kullanılmak-

tadır (11, 12) Hesaplama ideal vücut ağırlığı kullanılır. Enerji kaynağı olarak yağ kullanımı amaca göre değişir (13). Bu ölçümler 15-30 dakika dinlenmeden sonra yapılır. RQ ekspire edilen CO<sub>2</sub>'in inspire edilen O<sub>2</sub>'ye oranıdır ve indirekt kalorimetri ile ölçülür. Uygun kalori alımı için bir indikatördür. R/Q oranı 1'in üzerinde ise total kalorinin azaltılması gerekir. Aşırı kalori alanlarda metabolik ve elektrolit komplikasyonları daha sık olmaktadır (14). Fazla kalori alımı ile, özellikle önceden karaciğer, böbrek ve diğer organlarda KT veya RT'ye bağlı hasar gelişmiş kişilerde daha fazla toksisite görülmektedir. Ayrıca tümörlü olgularda fazla beslenme, tümör büyümesini ve enfeksiyon riskini artırır.

Farklı düzeylerdeki yağ alımı kıyaslandığında lipid, önemli komplikasyon olmaksızın enerji dengesini idame ettirmede yararlı bulunmuştur (15). Yağ kısıtlı total parenteral nutrisyon (TPN) hepatik steatozis ve glikojenolizis ile komplike edilebilir ki bu da hem transaminaz hem de trigliserid artışına yol açar. Hem karbonhidrat hem yağ kullanılarak dengeli kalori alımı önerilir. Elektrolitler, mineraller, vitaminler ve eser elementler günlük ihtiyaca ve kişinin gereksinimine göre TPN'ye eklenir. Standart eser element solusyonları krom, çinko, bakır, mangan ve selenyum içerir (13). Bir çalışmada 2 düzeyde enerji ve protein alımı kıyaslanmış ve daha düşük düzeyde daha az metabolik komplikasyon saptanmıştır (14). Sıvı alımı benzer iken düşük protein ve kalori alımı ile vücut ağırlığı daha az, serum albumini yüksek ve serum Na daha normal bulunmuştur. Bu da daha az sıvı retansiyonunu telkin etmektedir. Bir çalışmada ise intraselüler kompartmandan ekstraselüler kompartmana sıvı şifti gösterilmiştir (13).

### Besin Desteğinin İzlenmesi

Beslenme ve metabolizma ile ilişkili olarak kullanılan parametreler genellikle keyfidir. Bazı laboratuvar testleri metabolik problemleri izlemek için kullanılabilir, ancak bu testler kişinin beslenme durumunu tam yansıtmayabilir (16). Parametreler, aşağıdaki sıklıkta izlenmelidir: Ağırlık, idrar glukozu, kalori-protein alımı hergün bakılmalıdır, elektrolitler, glukoz, üre, kreatinin ilk 3 gün hergün daha sonra haftada 2 kez izlenmelidir. Kalsiyum, magnezyum, fosfor, transaminazlar, 5-nükleotidaz, bilirubin ve alkalen fosfataz haftada 2 kez izlenmeli, trigliserid, albumin, transferrin, kreatinin ve çinko haftada bir izlenmelidir (13).

Ağırlık, hidrasyon ile izlenir, elektrolit, kan üre azotu,, kreatinin, albumin de hidrasyonu yansıtır.

Glukoz toleransı oldukça değişkendir ve izlenmelidir. Hiperglisemi ile kandida sepsisi arasında ilişki saptanmıştır (17). TPN'den dolayı karaciğer fonksiyon testleri bozulabilir, diğer nedenlerle olan karaciğer disfonksiyonu, TPN formlarının değişmesini gerektirebilir. Özellikle zor ve henüz tam anlaşılammış konu hiperamonyemidir (18).

Parenteral ve enteral beslenmede protein ve kalori alımı günlük olarak kayıt edilmelidir. Elektrolit, majör mineraller ve çinko, TPN formlarına eklenmelidir. Serum albumin düzeyi protein desteğinde çok belirleyici olmayabilir. Prealbumin düzeyleri, proteinden çok kalori alımını yansıtır (13).

Hastalar oral besin alımı için teşvik edilmelidir. Maliyetteki artışın yanı sıra parenteral beslenmede enfeksiyon riskinin artması, hiperglisemi, hatta engraftmanda gecikme de olabilmektedir (19-21). Bu nedenle enteral veya oral alımlar ön planda tutulmalıdır. Genel olarak 3 gün bazen 5 gün üst üste alınması gereken besin miktarı yarından daha az ise parenteral beslenmeye (PB) geçilir (10, 22). Ancak bu konuda fikir birliği yoktur (23, 24).

Bazı serilerde AKHT yapılan olgularda bile olguların %45 kadarında PB uygulama ihtiyacı olmamıştır (22). Bu da PB için kriterlerin çok iyi seçilmesi ve olgunun çok iyi değerlendirilmesi gerektiğini göstermektedir.

### Parenteral Beslenme

Bulantı, kusma, mukozit, enterit ve kserostomi gibi gastrointestinal toksisite oral alımı engellediği için parenteral beslenme özellikle allogeneik transplantasyonda sıklıkla gerekmektedir (20). Oto transplantasyonda GVHH olmadığı ve engraftman daha çabuk olduğu için oral alım daha çabuk olabilmektedir (24). Beslenme sorumu olan olgularda basamaklı yaklaşım önerilmektedir. Kalori miktarı sitoredüksiyonun başlangıcında hesaplanır ve HB formülüne göre bazal enerji gereksinimi, %50'nin altına indiğinde PN başlanır. İntravenöz hidrasyon ile PN, ayaktan HKHT yapılan olgularda kıyaslanmış, oral beslenmeye dönüş daha hızlı olmuştur (24). Ancak mukozit, bulantı, kusma; alımı kabul edilebilir düzeyin altına düşürür ve yüksek enerji formülü uygulanır. Bu durumda bazal enerji gereksiniminin % 120-130'u verilmelidir. Protein bu totale eklenir; total kalorinin % 30-40'ı 18 saatte lipid olarak verilir. Protein, günde önerilen miktarın biraz üzerinde verilir. Bu amaçla yetişkinde günde 1-1.5 g/Kg çocukta 1.5-2.5 g/Kg verilir. Bir yaş altındaki çocuklara taurin eklenmelidir. Sitoredüksiyon sırasında doku hasarı oluşur, endojen azot yükü artar ve bundan dolayı eksojen azot yalnızca

vücut kitle idamesi için verilir. Hemopoetik kök hücre alıcıları mukozit, nötropeni ve kusma nedeniyle beslenme tüpü ile enteral alimentasyona iyi aday değildirlir, ancak az miktarda oral alıma devam edebilirler. Küçük miktarlarda bile olsa enteral alım, enfeksiyon ve hepatik komplikasyonları azaltabilir. Enteral ve parenteral beslenme programlarını kıyaslayan bir çalışmada bu hastaların çok ağırsız enteral beslenme ile desteklenebileceğini göstermiştir. Enteral grupta olguların % 73'ü intravenöz amino asit gerektirirken % 23'ünde parenteral beslenmeye geçilmiştir. Parenteral grupta daha fazla diüretik kullanımı, hiperglisemi ve kateter komplikasyonu olurken daha az hipomagnezemi saptanmıştır. Kök hücre naklinden 7 gün sonra enerji alımı bazal enerji gereksiniminin % 100-110'una azaltılır ve negatif nitrojen dengesini, hipoproteinemi ve doku tamirini kompanse etmek için protein alımı artırılır. Engrafmanda enteral alım artarken parenteral yolla kalori alımı daha da azaltılır ve genellikle lipid infüzyonu haftada 7'den 3'e indirilir. Enteral alım desteklenirken elektrolit ve glukoz normal ise, hastanın hareketlenmesi ve sosyal iletişim fırsatı için parenteral beslenme azaltılır (13).

Son zamanlarda transplantasyon sonrasında pansitopenik dönemi evde geçirme eğilimi günde gelmektedir. Bu hastalarda hastanede kalış süresi daha kısa olurken TPN gereksinimi azalmakta, daha az GVHH oluşmakta, parenteral antibiyotik gereksinimi azalmakta, transplant ilişkili mortalite azalmakta, maliyet azalmakta hatta toplam yaşam süresi daha uzun bulunmaktadır (25, 26). Bu nedenle durumu uygun olguların hastane dışında izlenmesi beslenme desteğini daha kolay hale getirebilir.

### Glutamin Desteği

Glutamin, gastrointestinal integritenin devamında önemli rolü olan bir esansiyel amino asittir. Sepsis ve nutrisyonel deplezyonda plazma ve doku glutamini azalmaktadır (27). Katabolik durumlarda glutamin ihtiyacının arttığını gösteren çok sayıda insan ve hayvan çalışmaları vardır (28). Cerrahi, travma, KT, KHT gibi katabolik durumlarda artan ihtiyaç ya da azalan endojen üretim nedeniyle glutamin deplezyonu olmaktadır (29). Çeşitli çalışmalarda oral ve parenteral uygulamalarının avantajlı olduğu durumlar belirlenmiştir. Methotrexate ile ilişkili mukozit ve bakteriyemide oral glutamin etkilidir (30). Glutamin ile ilişkili sonuçlar çelişkilidir ve en az 20 adet randomize çalışma mevcuttur (4). Ülserasyonda azalma, ağrı ve oral

kanamada azalma rapor edilen çalışmaların yanı sıra etkili olmadığını gösteren çalışmalar da vardır (31-33) Ancak çalışmaların çoğunda glutamin yararlı bulunmuştur. Parenteral beslenmeye eklendiğinde glutamin düzeyi artmış, nitrojen dengesi düzelmiş, dolaşan lenfositlerin sayısı düzelmiştir. Ancak mukozit ve ishal ile ilişkili etkiler karmaşıktır (4). Örneğin ototransplantasyon yapılan çift kör kontrollü bir seride glutamin verilen grupta ishal daha az bulunurken mukozit daha ciddi olmuş, hastanede kalış süresi uzamış, daha fazla relaps ve ölüm ile maliyetin artışı rapor edilmiştir (34). Diğer taraftan oral veya parenteral glutamin ile daha hızlı mukozal iyileşme ile lenfositlerde düzelmenin artması ve immun yapılanmada hızlanma saptanmıştır (35-37).

### Graft versus Host Hastalığı

Ciddi intestinal GVHH'da ishal ve kanama enteral beslenmeyi kısıtlar ve kalorinin çoğu parenteral verilir. Ek olarak hepatik GVHH da var ise kolestazis ve malabsorbsiyon, oral beslenmeyi daha komplike hale getirir (38). Bazal kalori gereksinimi dengeli olmalı, %30'u lipid olmalıdır, nitrojen dengesini sağlamak için protein 3g/Kg/gün'e çıkarılır. Parenteral beslenme, beslenmenin çoğunu sağlasa da enteral beslenme de gerekir. Enteral beslenme safra kesesi fonksiyonunu uyarır, kolestatik komplikasyonları azaltır, barsakta trofik etkisi vardır ve bakteriyel translokasyonu azaltır (13). Bütün bu öneri ve düzenlemelere karşın ciddi intestinal tutulum ile giden GVHH'da beslenme desteğini sürdürmek oldukça güçtür.

Özetle kök hücre transplantasyonu yapılan olgularda, allogeneik transplant alıcılarında daha fazla olmak üzere, beslenme desteği önemlidir. Beslenmenin en kısa zamanda oral yola geçirilmesi ve beslenmeyi tehdit eden mukozit başta olmak üzere komplikasyonların en uygun şekilde çözümü temel önemdedir.

### KAYNAKLAR

1. J Parenter Enter Nutr 1985; 9:139-143.
2. Clin Nutr 1998; 17:253-257.
3. J Parenter Enter Nutr 1986 (Suppl):34S.
4. Bone Marrow Transplant 2003; 31:1-10.
5. Bone Marrow Transplant 2003; 32:815-819.
6. PEDIATR Hematol Oncol 2000; 17:389-392.
7. J Parenter Enter Nutr 1991; 15:184-188.
8. J Parenter Enter Nutr 1990; 14:400-404.
9. PEDIATR Hematol Oncol 2000; 17:559-566.
10. Bone Marrow Transplant 2002; 30:25-30.

11. Yale J Biol Med 1984; 57:111-134.
12. Nutrition 2003; 19:233-239.
13. Nutritional support of hematopoietic cell recipients in: Bone marrow transplantation
14. Am J Clin Nutr 1991; 54:1087-1092.
15. Clin Nutr 1984; 3:5-9
16. Nutrition 1995; 11:433-436.
17. N Engl J Med 1971; 286:1221-1235.
18. Transplant 1996; 17:1119-1125
19. Nutrition 2002; 18:599-603.
20. Hematol Oncol Clin North Am 1996; 10:221-234.
21. Transplant 1987; 43:833-838.
22. Nutrition 2002; 18:769-771.
23. Bone Marrow Transplant 1999; 23:933-939.
24. J Parenter Enter Nutr 1997; 21:157-161
25. Blood 2002; 100:4317-4324.
26. Bone Marrow Transplant 2000; 26: 1057-1060.
27. J Parenter Enter Nutr 1988; 12: 325-331.
28. J Nutr 2001; 131:2578s-2584s.
29. J Appl Physiol 1974; 36:693-697.
30. J Surg Res 1998; 48:383-391.
31. Ann Pharmacother 2000; 34:300-303.
32. J Parenter Enter Nutr 2000; 24:61-66.
33. J Parenter Enter Nutr 1999; 23:117-122.
34. Bone Marrow Transplant 2002; 30:953-961.
35. Am J Med Sci 1998; 315:4-10.
36. Bone Marrow Transplant 1998; 32:339-344.
37. Hematologica 2003; 88:192-200.
38. J Clin Gastroenterol 1988; 10:419-433.