

# Kemik İliği Transplantasyonunun Geç Etkileri

Hakan GÖKER

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları, Hematoloji Bilim Dalı

Giderek artan oranlarda uygulanan allojeneik veya otolog kemik iliği/kök hücre naklini takiben primer hastalığı kür olan ve uzun yıllar yaşayan hastalarda uygulanan işlem neticesinde gelişebilen önemli geç komplikasyonlar görülebilmektedir. Tablo 1. Bu komplikasyonların bazı sık olanlarını göstermektedir.

## KRONİK GRAFT-VERSUS-HOST HASTALIĞI (GVHD)

Kronik GVHD HLA sibling-uyumlu transplant sonrası hastaların yaklaşık % 40-60'ında görülür. En sık tutulan organ cilttir ve depigmentasyon, incelme ve skleroz, ve likenoid mukozal lezyonlar görülebilir. Karaciğer parenkimi ve bilier sistemde gelişen skleroza bağlı karaciğer fonksiyon testlerinde bozukluk görülebilir. Ağızda sıklıkla etkilenir. Ağızda likenoid lezyonlar, ülserler, eritem, ağız kuruluğu ve tükürük azalması neticesinde diş çürükleri gelişebilir. Bir başka sıklıkla tutulan organ ise gözdür ve keratokonjunktivitis sıklıkla, kuru göz, korneal ülserasyonlar görülebilir. Daha az sıklıkla akciğer, özefagus, barsaklar da tutulabilir ve bu organlarda disfonksiyonlar gelişebilir. Transplantasyonu takiben iki yıldan sonra mortalite sebeplerinin en önemlilerinden biridir.

İnsanlarda patogenezde, T-lenfosit imbalansı (dengesizlikleri), patolojik T-lenfosit alt kümelerinin ekspansiyonu (artışı) veya regülasyonunun kaybolmasının kronik GVHD'ye sebep olabileceğinden şüphelenilmiştir. Allo-reaktif T-hücrelerinin kronik GVHD'ye yol açtığı bilinmektedir. Bunu destekleyen bulgulardan birisi, T-hücre depleksiyonu yapılan HLA-uyumlu allojeneik KİT yapılan hastalarda daha az sıklıkla kronik GVHD görülme-

Tablo 1. KİT- Geç etkileri

Genel	Karaciğer Fonksiyonları	Nörolojik ve psikolojik
Sekonder malignansiler	Kronik aktif hepatit	Multifokal kökensetisnpati
İnfeksiyonlar Otoimmün fenomen	Bilier siroz	Çocuklarda psikolojik gelişimde gen kalma Re-adaptasyonda güçlük
	<b>GIS</b>	
<b>Cilt</b> Depigmentasyon, skleroz, incelme	Malabsorbsiyon-kilo kaybı ve ishal	Polinöropati Myastenia gravis Seksüel disfonksiyon
Mukozalarda likenoid değişiklikler	<b>Endokrin</b> Büyüme geriliği	<b>Oftalmik</b>
Sıkka sendromu- kuru göz ve ağız Saç ve tırnakların uzamalarında genlik	Prematüre menoz İstikliler yetmezlik İniler tiliie Tiroid hipofonksiyonu	Katarakt Sıkka sendromu
Prematür dental bozulma		<b>Kemik problemleri</b> Osteoporoz
	<b>Renal</b>	Aseptik nekroz
<b>Pulmoner</b>	Geç-başlangıçlı anemi, hipertansiyon ve sıvı retansiyonu Bozuk glomerüler filtrasyon Hemorajik sistit	<b>Muskuloskeletal</b> Miyozit Artrit
İntersüsiyel pnömoni Obliteratif bronşiyolit Reküran bronşit ve bronkopnömoni		

**Tablo 2.** Kemik iliği transplantasyon (KİT) sonrası uzun dönem takip tavsiyeleri

Komplikasyon	Hasta Grubu	Risk Süresi	Nedeni	Tedavi veya profilaksisi	İlkip
<b>Oral Kavite</b>					
Liken planus	Allogeneik trans alıcısı	3 ay-2 yıl	Kronik GVHD	İmmünoşüpresanlar, lokal tedavi	1-3 ayda bir
Sıkka sendromu semptomları	Allogeneik trans alıcısı	Ömür boyu	Kr GVHD RT	İmmünoşüpresanlar, lokal tedavi	1-3 ayda bir
<b>Gözler</b>					
Sıkka sendromu semptomları	Allogeneik trans alıcısı	Ömür boyu	Kr GVHD RT	İmmünoşüpresanlar, lokal tedavi, cerrahi	Kornea hasarı varsa en az 6 ayda bir
Katarakt	Allogeneik trans alıcısı	≥ 6ay	RT ve steroidler	Gerekirse cerrahi	12 ayda bir
<b>Kalp</b>					
Aterosklerotik kalp hastalığı	Allogeneik trans alıcısı	Yıllarca	DM, HT, hiperlipidmi over yetmez RT	Standart tedavi	Kardiyak risk taraması, egzersiz testi
<b>Karaciğer</b>					
Kr GVHD	Allogeneik trans alıcısı	İlk ay	GVHD	İmmünoşüpresyon	6 - 12 ayda bir KCFT
Viral enfeksiyon	Allogeneik trans alıcısı	6 ay-2 yıl	Hepatit B, C	Antiviral tedavi	Gerekirse KC biyopsisi
Demir birikmesi	Allogeneik trans alıcısı	Değişken	Birçok sebep	Flebotomi veya deferoxamin infüzyonu	Viral testler, bazal ferritin
<b>Böbrekler</b>					
Hipertansiyon	Allogeneik trans alıcısı	İlk ay	İlaçlar, HUS	Antihipertansifler, HUS varsa immünoşüpr ted, değişikliği, plazmaferez	
Azotemi	Allogeneik trans alıcısı	0-6 ay	İlaçlar, HUS	Netrotoksiklere dikkat, anti-IT ted., destek ted.	Yılda bir kreatinin
<b>Endokrin</b>					
Tiroid	Allogeneik veya olog trans alıcısı	6 ay-uzun yıllar	RT	Hipotiroidi-levotiroksin ted., nodüllerin aspiras. veya eksizyonu	Yılda bir tiroid muayene ve tirotropin düzeyi
Overler	Allogeneik veya olog trans alıcısı	İlk ay	RT	Hormon-replasman ted veya semptomların alterne ted.	Yılda bir mammografi ve meme ve pelvik muayenesi, kemik dansitesi
Testis	Allogeneik veya olog trans alıcısı	İlk ay	RT	Genellikle tedavi edilmiyor. Testosteron düzeyi düşüğe androjen	Yok
Osteopeni ve osteoporoz	Allogeneik veya olog trans alıcısı	Ay-yıl	Steroid ted, gonad yetim KT,RT	Kalsiyum, vitamin D takviyesi, egzersiz, bisfosfanatlar veya diğer antirezorbptifler	Bazal kemik dansitesi, klinik olarak gerekirse tekrar
<b>Sekonder kanserler</b>					
Cilt kanseri	Allogeneik trans alıcısı	Değişken	RT, immünoşüpr tedavi	Hastalık-spesifik tedavi	Yılda bir fizik muayene (cilt ve tiroid dahil), standart sıklıkla mammogram ve P&P smear; kolorektal kanser taraması; ayrıca PSA düzeyi bakılabilir

sidir. Buna karşın, yüksek oranda T-hücresi içeren periferik kan kök hücre transplantasyonunda ve donör lenfosit infüzyonunda daha sık kronik GVHD görülmektedir. Kronik GVHD tedavisinde immünoşüpresyon (steroid + Siklosporin A, MMF vb.) ve infeksiyonlara karşı antibakteriyal profilaksi verilir (Bakınız Tablo 4).

### BÜYÜME VE GELİŞME

Radyasyon, KİT sonrası, özellikle omurgalar olmak üzere büyüme geriliğine yol açmaktadır. 6 yaşın altında radyasyon alan çocuklarda dişlerin ve yüz kemiklerinin gelişimi de sıklıkla etkilenmektedir. Büyüme hormonu ile tedavi büyüme hızını düzeltebilir.

**Tablo 3.** Transplant sonrası aşılama önerileri (Ref.1'e göre)

Aşı veya Tokoid	Trans Ayn	Trans Ayn	Trans Ayn
Difteri, Tetanus Tokoid	12. ayda yapılması	14. ayda	24. ayda
Hemofilus İnfluenza tip B	12. ayda yapılması	14. ayda	24. ayda
Hepatitis B	12. ayda yapılması	14. ayda	24. ayda
23-valan Pnömonokok aşısı	12. ayda yapılması		24. ayda
İnfluenza aşısı	Hayat boyu, mevsimsel post-trans 6. aydan sonra başlanarak		
İnaktive Polyo	12. ayda yapılması	14. ayda	24. ayda
MMI (Kızamık, kızamıkçık, kabakulak)			24. ayda

### FERTİLİTE

Radyasyon (RT) almış kızlarda spontan puberte gecikir veya hiç olmaz. Halbuki, erkek çocuklarda genellikle Leydig hücre fonksiyonu geri döner ve testosteron üretir. Erişkinlerde infertilite hemen hemen herkeste gelişir. Kadınlarda, total vücut ışınlaması (TVI) sonrası gebelik o kadar nadirdir ki, kontrasepsiyona gerek yoktur. TVI sonrası over fonksiyonlarının geri gelme şansı çok düşüktür, lösemi için transplant yapılan 144 kadından sadece 9'unda tedaviden 3-7 yıl sonra menstruasyon yeniden başlamıştır (Sanders, 1988). Tüm irradiye olan kadınlarda primer over yetmezliği gelişir. TVI sonrası erkeklerin %90'dan fazlasında kalıcı azospermi gelişir. Ancak, nadiren, spermatogenez 6 yıl sonra dahi geri gelebilir (Sullivan, 1984).

### OFTALMİK KOMPLİKASYONLAR

TVI sonrası yapılan kemik iliği naklinde katarakt insidansı, özellikle tek seansda TBI alanlarda bu oran %75-85'lere kadar çıkabilir. Katarakt insidansı fraksiyone TVI (%34) alanlarda daha düşüktür. Radyasyon kullanılmayan hazırlama rejimlerinde ise daha da düşüktür. GVHD gelişen hastalarda kortikosteroid kullanılması da katarakt riskini artırır.

Kuru göz durumu radyasyon sonucu azalan gözyaşı oluşumu veya kronik GVHD'ye bağlı gelişebilecek 'Sikka Sendromu' nedeni ile de olabilir

### SOLUNUM FONKSİYONLARI

Kemik İliği Transplantasyonu (KİT) sonrası solunum sistemi fonksiyonları da etkilenebilir ve solunum sistemini etkileyen komplikasyonlar da ortaya çıkabilir. İnterstisyel pnömoni allojeneik myeloablatif kemik iliği transplantasyonu yapılan hastaların yaklaşık %30'un da gelişebilir. Bu komplikasyonlar erken post-transplant dönem de daha

sık olsa da bazen ileri dönemlerde de, özellikle kronik GVHD gelişen hastalarda daha sık olarak oluşabilir. Önemli bir kısmında neden olarak CMV (sitomegalovirus) infeksiyonları tespit edilebilir.

TVI sonrası restriktif tipde akciğer fonksiyon bozuklukları görülebilir. Diğer önemli post-transplant solunum komplikasyonları geç-dönem interstisyel pnömonileri ve bronşiolitis obliterans'dır.

### İNFEKSİYONLAR

Hastalar infeksiyonlara karşı olan hassasiyetleri ve profilaktik antibiyotiklerini düzenli almaları konusunda bilgilendirilmeli, ve eğer bir infeksiyon gelişirse transplant hekimlerine başvurmalıdır. İnfeksiyonlara karşı mücadelede aşılama, profilaksi, ve erken antibiyotik tedavisi önemlidir (Ayrıntılar için bakınız Tablo 3 ve 4.).

### İKİNCİL (SEKONDER) MALİGNENSİLER

İkincil malignensi riski düşük olmasına karşın, normal popülasyona oranla daha yüksektir. 19,229 hastayı içeren bir çalışmada 10 yıldan fazla yaşayan hastalarda yeni solid tümör geliştirme riskinin normale oranla 8.3 katı arttığı görülmüştür. 15-yıllık solid kanser riski % 6.7 bulunmuştur. Risk özellikle yüksek doz fraksiyone olmayan radyasyon alanlarda ve intensif myeloablatif kemoterapi hazırlama rejimi alanlarda yüksektir. Ayrıca T-depleasyonu yapılan allojeneik transplantasyonlarda Epstein\_bar Virus (EBV) infeksiyonuna bağlı gelişen PTLD (post-transplant lenfoproliferatif hastalık-bozukluk) riski yüksektir.

Sekonder kanserler olarak lenfomalar, solid tümörler, intra-kraniyal ve baş-boyun tümörleri, tiroid kanserler ve kemik tümörleri vb. görülebilir.

### OTOİMMÜNİTE ve TİROİD DİSFONKSİYONU

Allojeneik KİT sonrası otoimmün hadiseler bil-

**Tablo 4.** Sık Görülen Post-Transplant Geç İnfeksiyonlara Karşı Profilaksi ve Tedavi Önerileri (Ret. 1'e göre)

İnfeksiyon Türü	İnfeksiyon Riskinin Yüksek Olduğu Dönem	Profilaksi ve Tedavi Önerileri	Monitörizasyon Testleri
Sitomegalovirus (CMV) reaktivasyonu (inf.)	1 Ay ve 2 yılı arası	Valgansiklovir, 900 mg günde 2 kez, tedavi için*	CMV PCR, antijenemi vb. testlerle
Varicella-Zoster (VZV) Reaktivasyonu	İlk Yıl	Asiklovir 400 mg günde 3 kez, profilaksi için**	Önerilen test yok.
Tekrarlayan Sinüzit veya Bronşit Atakları	3 aydan sonra hayat boyu risk	Hemofil, İnfluenza tip B ve pnömokok aşılama, Profilaktik antibiyotikler, İvlg	İmmunoglobulin G (Ig) ve Ig alt tip düzeylerinin tayini
Pneumocystis Carini (PCP) İnfeksiyonu	İlk Yıl veya İmmunosüpresif tedavi süresince	Trimetoprim-sulfametoksazol forte haftada 3 kez, veya Dapsone 100 mg/gün	Önerilen test yok.

\* IV gansiklovir, cidolovir veya foscarnet ile kullanılabilir.

\*\* Famsiklovir veya Valasiklovir de etkilidir.

dirilmiştir. Oto-immün tiroidit, astım gelişmesi bildirilmişse de, bazı hastalarda da otoimmün hastalıkların KİT sonrası düzeldiği de görülmüştür.

Klinik hipotiridizm, uzun-sürelili yaşayan KİT hastalarında, özellikle radyasyon alanlarda, % 8 - 20 oranında görülebilmektedir ki, bu risk tek dozda TVI alanlarda % 25 gibi daha yüksek rakamlara çıkabilmektedir. Tiroid anormallikleri, özellikle radyasyon alan hastaların % 40-50'sinde görülebilmektedir.

### **KAS ve İSKELET SİSTEMİ DİSFONKSİYONU**

Osteoporozis, özellikle steroid kullanımı, erken menopoz veya kronik GVHD bağlı olarak KİT sonrası sıklıkla oluşabilmektedir. Osteopeni yaklaşık % 50 - 60 hastada görülürken, osteoporoz ise % 20 gibi önemli bir oranda tespit edilebilir. Aseptik nekroz ise % 5 -10 oranında oluşabilir.

### **NÖROLOJİK KOMPLİKASYONLAR**

Geç nörolojik sorunlar, önceki kranial radyasyon uygulamalarına, ilaç toksisitetlerine, intratekal kemoterapi sekellerine bağlı olarak gelişebilir. Progresif lökoensefalopati, TVI öncesi kranial iradyasyon alan % 7 hastada görülebilir. Polinöropatiler ve herpes zoster infeksiyonuna veya ağır GVHD bağlı izole periferik sinir disfonksiyonları da gözlenmiştir. Myastenia gravis de, kronik GVHD'nin nadir bir komplikasyonu olarak bildirilmiştir.

### **RENAL FONKSİYON BOZUKLUKLARI**

Siklosporin, antifungal ve nefrotoksik antibiyotikler kesilmesine rağmen, bazı hastalarda uzun süren bozulmuş glomerular filtrasyon gibi renal sorunlar olabilir. Hemorajik sistit siklofosamid ve

ya BK virus bağlı olarak bazı hastalarda uzun sürebilen komplikasyonlar olarak ortaya çıkabilir.

### **HEPATİK KOMPLİKASYONLAR**

KİT sonrası ileri dönemde ortaya çıkan en sık hepatik komplikasyon sebepleri arasında kronik GVHD ve kronik aktif hepatit sayılabilir.

### **YAŞAM KALİTESİ**

Birçok KİT sonrası uzun süreli yaşayan hasta, oldukça iyi bir yaşam kalitesine sahip olmaktadır. Hastaların çoğu (~ %67'si), post-transplant 1 yıl civarında transplant öncesi fonksiyonel seviyeye gelmektedir.

Burada özetle değindiğimiz bazı post-transplant dönemde görülebilen komplikasyonlara yaklaşım önerileri Tablo2. de özetlenmektedir.

### **YENİDEN YATIŞ KRİTERLERİ**

Kök Hücre Transplantasyonuna olan ihtiyaç artınca ve bu alandaki gelişmeler neticesinde, son yıllarda bazı hastaların transplantasyonu (özellikle non-myeloablative transplantasyonlar) hastaları hastaneye yatırmadan hastane dışı takiple mümkün olmaktadır. Transplantasyon sonrası taburcu olan bazı hastaların tekrar yeniden yatışı için bazı faktörler dikkate alınabilir ki bunlar: Kontrol edilemeyen bulantı-kusma ve/veya diyare, diğer sıvı-elektrolit replasmanı gerektiren durumlar, pnömoni, ilk antibiyotik kullanımına yanıt vermeyen infeksiyonlar, parenteral ilaç tedavisi verilmesi gereken ciddi ekstenzif kronik GVHDsi olan hastalar, ve evde takip edilmesi zor olan diğer toksisitetler (ciddi ilaç vb. toksisitetleri) gibi durumlarda ve her zaman hekimin klinik kararı ön planda olacak şekilde hasta hastaneye yeniden yatırılabilir.

**KAYNAKLAR**

1. Antin JH. Long-term care after hematopoietic-cell transplantation in adults. *N Engl J Med* 2002; 347:36-42.
2. Deeg HJ. Delayed complications after hematopoietic transplantation. In: Thomas ED, Blume KG, Forman SJ, eds. *Hematopoietic Cell Transplantation*. Malden, MA: Blackwell Science, Inc.; 1999; 776-88.
3. Kansu E, Sullivan KM. Late Complications of Stem Cell Transplantation. In: Ho AD, Haas R, Champlin RE, ed.s. *Hematopoietic Stem Cell Transplantation*. 1st ed. New York: Marcel Dekker, Inc. 2000; 413-433.
4. Treleaven J. Late effects of Bone Marrow Transplantation. In: Treleaven J, Wiernik P ed.s. *Color atlas and Text of Bone Marrow Transplantation*. 1st ed. London: Mosby-Wolfe, 1995;193-199.
5. Socie G, Mary J, Esperou H, Robert DV, Aractingi S, et al. Health and Functional status of Adult recipients 1 year after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *British J Haematology* 2001; 113:194-201.
6. Curtis RE, Rowlings PA, Deeg HJ, et al. Solid cancers after bone marrow transplantation. *N engl J Med* 1997; 336: 897-904.
7. Eapen M, Ramsay NKC, Mertens AC, Robison LL, DeFor T et al, Late outcomes after bone marrow transplant for aplastic anemia. *British J Haematology* 2001; 113:194-201.
8. Lee SJ, Vogelsang G, Flowers MED. Chronic Graft-versus-Host Disease. *Biol of Blood and Marrow Transplantation* 2003; 9:215-33.
9. Morabito F, Martino M, Stelitano C, Oliva E, Kropp M, et al. Feasibility of a mixed inpatient-outpatient model of peripheral blood stem cell transplantation for multiple myeloma. *Haematologica* 2002; 87:1192-1199.