

ALLOGENEİK HEMATOPOİETİK KÖK HÜCRE TRANSPLANTASYONU SONRASI GEÇ DÖNEMDE GELİŞEN HEMORAJİK SİSTİT SIKLIĞI TEDAVİ YÖNTEMLERİ VE KLİNİK SEYRİ

INCIDENCE, TREATMENT OPTIONS AND CLINICAL FOLLOW UP OF LATE HEMORRHAGIC CYSTITIS AFTER ALLOGENEIC HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION

YENEREL M.N.*, KALAYOĞLU-BEŞİŞİK S.*, TUNÇ M.**, SARGIN D.*

* İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İSTANBUL

** İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı, İSTANBUL

ÖZET

Hemopoietik kök hücre transplantasyonu sonrası (HKHT) hemorajik sistit, erken dönemde ve HKHT' dan haftalar veya aylar sonra ortaya çıkabilir. Ünitimizde Mart 1993-Mart 2000 yılları arasında gerçekleştirilen 91 allogeneik hemopoietik kök hücre transplantasyon olgusunda %33 oranında (30/91) HS görüldü. İki vaka dışında tüm vakalar geç gelişen hemorajik sistit vakaları idi. Bu çalışmada HKHT sonrası gelişmiş olan HS olgularının sıklığı, risk faktörleri, tedavi yöntemleri ve klinik seyirleri değerlendirildi.

Anahtar Kelimeler: Hemorajik sistit, kök hücre transplantasyonu

ABSTRACT

Hemorrhagic cystitis (HC) can develop in early period or weeks or months after hemopoietic stem cell transplantation (HSCT). HC was diagnosed in 33% of 91 allogeneic hemopoietic stem cell transplantation cases performed between March 1993 and March 2000. All the patients had developed late hemorrhagic cystitis except two. Incidence, risk factors, treatment options and clinical follow up of late HC were evaluated in this study.

Key Words: Hemorrhagic cystitis, stem cell transplantation

GİRİŞ

Hemorajik sistit (HS), hematüri ve alt üriner sistem irritasyonuna ait belirtilerle sıklıkla hemopoietik kök hücre transplantasyonu sonrası (HKHT) ortaya çıkan bir sendromdur. HKHT sonrası HS, erken dönemde ve HKHT'dan haftalar veya aylar sonra gelişebilir. Ortaya çıkış sıklığı; HS tanımı ile (mikroskopik hematürinin kabul edilip edilmemesiyle), transplantasyondan önce uygulanan miyeloablative kemoterapi cinsi ile (hazırlama rejimi: HJ), HS'e karşı önlemler ve muhtemelen graft versus host hastalığı (GVHH) ile ilişkili bulunmaktadır¹. Bu çalışmada ünitimizde Mart 1993-Mart 2000 yılları arasında gerçekleştirilen 91 allogeneik HKHT olgusunda HS gelişim sıklığı, risk faktörleri, tedavi yöntemleri ve klinik seyirleri değerlendirildi.

GEREÇ ve YÖNTEM

Ünitimizde Mart 1993-Mart 2000 yılları arasında yapılan 91 allogeneik HKHT'nin 23'ünde HS gelişti ve bu olgular sıklık ve klinik seyir açısından değerlendirildi. Transplantasyon, hastaların tümünde HLA tam uyumlu akrabalarından ya-

pıldı. Kök hücre kaynağı olarak 46 hastada kemik iliği, 45 hastada çevre kanı kullanıldı. Hastaların tümüne HJ içerisinde verilen siklofosfamid 16 hastada tüm beden ışınlaması, geri kalan hastalarda busulfan ile kombine edilerek uygulandı. GVHH profilaksisi hastaların tümünde siklosporin A ve kısa süreli metotreksat tedavisi ile yapıldı. Siklofosfamide bağlı erken dönem HS profilaksisi olarak "Mesna", siklofosfamid uygulandığı günlerde hiperhidrasyon (3L/m² /gün) ve zorlu diürez kullanıldı. Siklofosfamid öncesi ve sonrası günlerde ise sıvı alımının en az 3L olması (oral 2L, parenteral 1L) sağlandı.

Mesna ilk dozu siklofosfamid uygulamasının hemen öncesinde ve son dozu siklofosfamid uygulamasının 48 saat sonrasında olmak üzere siklofosfamid dozunun yarısı dozda ve altı eşit zaman aralığında verildi.

Hematüri takibi "Heme dipstick" kullanılarak HJ uygulamasının ilk günü başlayıp hastanın yattığı süre içerisinde günlük olarak yapıldı. Kan varlığı saptanan idrar örneklerinin mikroskopik incelemesi ve kültürü (bakteriyel infeksiyon yö-

Kök hücre kaynağı	Çevre kanı	Kemik iliği	
Hasta sayısı	45	46	
Yaş dağılımı			
Hasta	30 (17-49)	32 (15-42)	Ö
Verici	30 (15-50)	25 (11-48)	Ö
Cinsiyet*			
Kadın hasta	15	17	Ö
Kadın verici	17	18	Ö
Çok doğum yapmış hasta	6	7	Ö
Cinsiyet uyumsuzluğu	15	18	Ö
CMV serolojisi*			Ö
Hasta ve verici pozitif	44	42	
Tanı*			Ö
Kronik miyeloid lösemi	21	26	
Akut miyeloid lösemi	13	13	
Akut lenfoid lösemi	5	5	
Diğerleri†	6	2	
İleri hematolojik malignite	8	12	Ö
Hazırlama rejimleri*			Ö
Cy/TBI	7	9	
Bu/Cy±VP-16	36	36	
Diğerleri	2	1	

Tablo 1. Hasta ve kök hücre vericisinin özellikleri.

Ö: Önemsiz; Cy/TBI: Siklofosfamid (120mg/kg ve tüm vücut ışınlaması (10.2 Gy); Bu/Cy±VP-16: Busulfan (16mg/kg) ve siklofosfamid (120mg/kg) ile (36 hasta) ve/veya (5 hasta) etoposide (30mg/kg)

*Hasta sayısı (%), † **Multiple myelom:** 4 hasta; **aplastik anemi:** 1 hasta; **paaroksizmal nokturnal hemoglobinüri:** 1 hasta; **miyelodisplastik sendrom:** 1 hasta.

nünde) de yapıldı. HS; 1.derece, mikroskopik hematüri; 2.derece pıhtı olmaksızın makroskopik hematüri; 3.derece pıhtılı makroskopik hematüri; 4.derece idrar yolu çıkışında tıkanıklık yapacak şekilde ağır hematüri olarak ağırlık derecesine göre dört dereceye ayrılarak incelendi. Üçüncü derece üzerindeki olgular ağır HS olarak değerlendirildi. HS ortaya çıkan hastaların hepsinde kanda ve idrarda sitomegalovirus (CMV) antijeni immüno floresan assay yöntemi ile araştırılırken bazılarında ise idrar örneklerinde adenovirüs kültürü yapılabilme imkanı oldu.

BULGULAR

Kemik iliği ya da çevre kanı kaynaklı HKHT yapılan gruplar, hastaların yaşı, cinsiyeti ve kullanılan HJ'leri bakımından istatistiksel olarak benzerdi. Hastaların klinik özellikleri Tablo 1'de sunuldu. HS; 91 transplantasyon hastasının 30'unda (%33) (kemik iliği transplantasyonu grubunda 11, çevre kanı kaynaklı kök hücre transplantasyonu grubunda 19) ortaya çıktı. He-

matopoitik kök hücre kaynağının HS gelişiminde önemli bir risk faktörü olduğu gözlemlendi (p=0.05). İki olgu hariç hastaların tümünde HS geç dönemde ve bir olgu hariç hastaların tümünde GVHH gelişimini takiben ortalama 55.günde (-1 - +235.gün) gelişti. Akut GVHH gelişen olgular tek başına değerlendirildiğinde %51'inde (30/59) HS geliştiği görüldü ki akut GVHH gelişmeyen hasta grubuyla karşılaştırıldığında sonuç istatistik olarak ileri derecede anlamlı bulundu. (p=0.00001) Tablo 2'de HS gelişmiş 30 hastada kök hücre kaynağının, GVHH ve HS ağırlık derecesi ile ilişkisi özetlenmiştir. Çevre kanı kaynaklı transplantasyon grubuyla, kemik iliği kaynaklı transplantasyon grubu arasında akut GVHH gelişme sıklığı açısından anlamlı bir fark yoktu (p=0.24). Ancak çevre kanı kaynaklı transplantasyon yapılan hastalarda akut GVHH'nın daha ağır seyrettiği gözlemlendi (p=0.04). HS derecesi göz önüne alındığında ise bu hastalarda HS olgularının %38'inin (7/19) ağır HS kriterlerine uyarken kemik iliği transplantasyonu yapılan hastalarda HS ol-

gularının ancak %18' inin ağır HS olduğu gözlemlendi. Bu bulgu istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0.175$). Genel olarak akut GVHH gelişmiş olguların sekizinde yüksek doz metil prednizolon tedavisi, beşinde bu tedaviyi takiben ek immünoşüpresif tedavi olarak anti-T lenfosit antikorü "OKT3" uygulanmıştı. Bu grupta beş hasta HS düzelmeden GVHH komplikasyonu ile kaybedildi. Genel olarak ağır seyreden (3. ve 4. derece) GVHH'ğı olan bu beş hastanın üçünde HS'nin de ağır geliştiği gözlemlendi. Yine bu gözlemlere paralel olarak hafif seyirli GVHH olan 17 hastanın 13' ünde HS de hafif seyretti.

	Çevre kanı (n=45)	Kemik iliği (n=46)	P değeri
GVHH (genel)	16	10	
GVHH=grade I (hafif)	4	7	
GVHH≥grade II (ağır)	12	3	0.04
Hemorajik sistit (genel)	19	11	0.05
HS grade I ve II (hafif)	11	9	
HS grade III ve IV (ağır)	8	2	0.175

Tablo 2. HS gelişmiş 30 hastada kök hücre kaynağının, GVHH ve HS ağırlık derecesi ile ilişkisi.

HS tanısı konulduktan sonra ilk yaklaşım öncelikle intravenöz hidrasyonu artırma ve trombosit sayısını $>30000/\text{mm}^3$ sağlayacak şekilde trombosit süspansiyonu desteği yapılması oldu. Ağır HS olgularında renal ve pelvik ultrasonografi (USG) ile mesane içi kanamanın boyutu ve mesane boynu tıkanıklığı araştırıldı. Tıkanıklık lehine bulgusu olan hastalara yukarıdaki önlemlere ek olarak mesane içine çift lümenli foley sonda yerleştirilerek saatte 3-5L sıvı ile mesane irrigasyonu yapıldı. Bu tedaviyle kanamanın kontrol altına alınamadığı olgularda sistoskopi yardımıyla pıhtı temizlenmesi yapıldı ve mesane içi yıkamada kullanılan sıvı miktarı iki hastada günde 30-60 litreye kadar artırıldı. Bu son iki hastada kanama kontrol altına alındıktan sonra mesane içi yıkamanın miktarı azaltılırken HS yeniden ağır olarak ortaya çıktı. Bu durumda her iki hastada mesane prostaglandin E_2 ile yıkandı; bir hastada belirgin bir düzelme elde edilememesi üzerine uygulanan hiperbarik oksijen tedavisi-

ne iyi yanıt alındı. Bu hasta, hasta ailesi ve sağlık ekibi arasında, sadece HS nedeniyle yaklaşık 9 ay süren hastanede yaşamının getirdiği ağır psikşik sorunlar yaşandı. Altı hasta GVHH komplikasyonlarıyla HS tam düzelmemiş halde iken kaybedildi. HS düzelen hastalarda HS'in ortanca 33.gün sürerek morbiditeyi etkilediği gözlemlendi.

TARTIŞMA

HKHT'den sonra erken dönemde ortaya çıkan HS, özellikle HJ'de kullanılan miyeloablatif tedavi toksisitesine bağlı olarak karşılaşılan komplikasyonlardan biridir. HJ'nin uygulanması sırasında veya hemen sonra ortaya çıkan HS olgularında genellikle siklofosamid ya da ifosfamid sorumlu tutulmaktadır¹. Siklofosamid metaboliti olan akroleinin idrarla atılımı sırasında idrar yolları ve mesane epitelinde gelişen ödem, inflamasyon, ülserasyon ve nekroz hemorajiye yol açmaktadır¹. HS' nin HKHT'den haftalar veya aylar sonra ortaya çıkan ikinci şekli erken dönem HS ile ilişkili olabileceği gibi genellikle virüsü ve/veya GVHH ile birliktedir^{1,2}. HS etyolojisinde en sık sorumlu tutulan ajanlar BK virüsü ve adenovirüs tip11 dir^{3,4}.

HKHT sonrası HS gelişme sıklığı çeşitli yayınlarında %20-50 oranlarında bildirilmektedir^{1,2}. Bizim çalışmamızda da bu veri ile uyumlu olarak HS gelişme sıklığı %33 oranında saptandı.

Mesna ile birlikte siklofosamid uygulandığı günlerde hiperhidrasyon ve zorlu diürezden oluşan profilaksi protokolümüzün, bir hasta hariç, siklofosamide bağlı HS profilaksisinde yeterli olduğu görülmektedir. HS geliştiği zaman intravenöz hidrasyonu artırma ve trombosit sayısını $>30000/\text{mm}^3$ sağlayacak şekilde trombosit süspansiyonu desteği ağır HS'li 10 hastanın 4'ünde yeterli olmadı; bu hastaların ikisinde mesane irrigasyonu etkili oldu. Bir hastada erken ve destek tedavisi ile kontrol altına alınamayan ağır HS gelişimine hastanın medikasyonla uyumsuz davranışları ve sıvı alımına karşı gösterdiği tepkiler doğrultusunda en azından oral sıvı alımı kayıtlarının çok güvenilir olmaması ile hidrasyonda yetersizliğin neden olduğu düşünüldü. Deneyimimize göre ağır derecede HS geliştiğinde başlangıç destek tedavisine yanıt alınmadığında, ülkemiz koşullarında vakit geçirmeden hiperbarik oksijen tedavisine başlanmasının uygun olacağı

sonucuna vardık. Çalışmamızda geç dönem HS'li olguların çoğunda birlikte ağır immünosüpresyon varlığı yani hem GVHH'nın bizzat kendisinin oluşturduğu immünosüpresyon hem de GVHH nedeniyle verilen steroid, siklosporin ve hatta anti-T lenfosit antikörleri kullanımının söz konusu olması idi. Bu durum özellikle fırsatçı infeksiyon olarak viral etyolojiyi akla getirmektedir. Ne yazık ki bizim olgularımızın birkaçında adenovirüs açısından idrar kültürü yapılabildi ve bir olguda pozitif bulundu. BK virüsü açısından ise hiçbirinde araştırma yapılamadı. Bu nedenle viral etyoloji kanıtlanamasa da dışlanmadı. Gerçekten de geç dönemde ortaya çıkan HS etyolojisinde erken dönem HS bir risk faktörü olarak bildirilmekle birlikte virüsün mesane epitel hücrelerine hasarına bağlı ve kanıtlanmamakla birlikte GVHH'nın doğrudan mesane epitelini hedef almasıyla da HS'nin gelişebileceği ileri sürülmektedir^{2,5}. Bizim ağır GVHH gelişen olgularımızda HS'nin de ağır seyretmesi bu düşüncüyü desteklemektedir.

KAYNAKLAR

- 1- **Grigg A:** Hemorrhagic cystitis. In: Atkinson (ed). Clinical bone marrow and blood stem cell transplantation, 2nd ed. 1. Cambridge University press, 372-377, 1993
- 2- **Seber A, Shu XO, Defor T, et al.:** Risk factors for severe hemorrhagic cystitis following bone marrow transplantation. Bone Marrow Transplant 23: 35-40, 1999
- 3- **Bedi A, Miller CB, Hanson JL et al.:** Association of BK virus with failure of prophylaxis against HC following bone marrow transplantation. J Clin Oncol 13: 1103-1109, 1995
- 4- **Childs R, Sanchez C, Engler H et al.:** High incidence of adeno- and polyomavirus-induced hemorrhagic cystitis in bone marrow allotransplantation for hematological malignancy following T cell depletion and cyclosporine. Bone Marrow Transplant 22: 889-893, 1998
- 5- **Ost L, Lonnqvist B, Eriksson L et al.:** Hemorrhagic cystitis-a manifestation of graft-versus-host disease?. Bone Marrow Transplant 2: 19-25, 1987
- 6- **Miyamura K, Takeyama K, Kojima S.:** Hemorrhagic cystitis associated with urinary excretion of adenovirus type 11 following allogeneic bone marrow transplantation. Bone Marrow Transplant, 4, 533-535, 1989