

Kemik İliği Transplantasyonu

A. Önder BERK

Majör histokompatibilite lokuslarının belirlenmesi, pansitopeni koşullarında 2. ve 3. jenerasyon antibiyotiklerinin etkin bir şekilde kullanımı, granülositopeni ve trombositopeni koşullarında kullanılan aferezis tekniğinin sağkalıma olumlu katkıları kemik iliği transplantasyonunu (KİT) özellikle hematolojik malignitelerde, ciddi aplastik anemide, kalıtsal hastalıklarda önemli bir çare olarak ortaya çıkarmıştır (Tablo-1).

Tablo -1

Kemik İliği Transplantasyonunun Seçkin Tedavi Olduğu Hastalıklar

- o Akut lösemiler
- o Akut malign myelosklerosis
- o Aplastik anemi
- o Ciddi kombine immün yetersizlik
- o VViscott-Aldrich sendromu
- o Ciddi paraksimal nöktürnal hemoglobinüri
- o İnfantil osteopetrosis

Kemik iliği Transplantasyonunun Etkisi Olduğu Düşünülen Hastalıklar

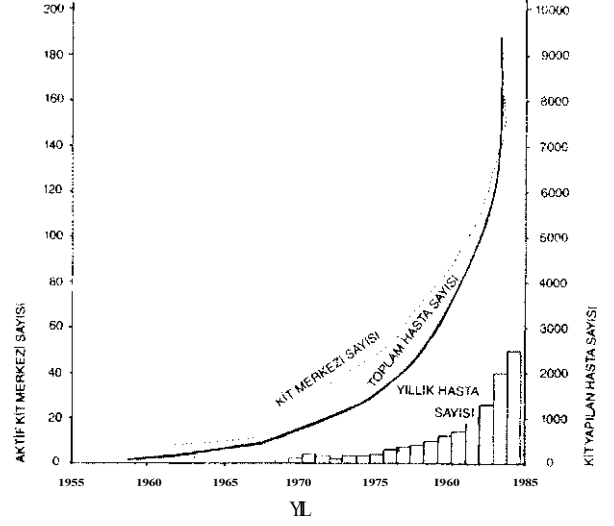
- o Kronik myelositik lösemi
- o Lenfoma
- o Fanconi anemisi

Kemik İliği Transplantasyonunun Etkisi Olduğu ve Riskinin de Fazla Olduğu Hastalıklar

- o Talassemia majör
- o Orak hücreli anemi ve diğer hayati tehdit eden hemoglobinopatiler.
- o Gaucher hastalığı ve diğer depo hastalıklardan,
- o Polisitemia vera

GATA ve As. Tıp Fak. Tıbbi Onkoloji Direktörü ve KİT Merkezi Başkanı.

Türkiye Klinikleri Cilt 9, Sayı 4, 1989



Şekil-1: 1958-1984 yılları arasında yapılan KİT sayısı, aktif merkez sayısı ve hastaların aylık miktarları.

1957 yılında Donnal THOMAS ve bir grup arkadaşının Seattle'de ilk KİT'u gerçekleştirilmesiyle açılan yol 1970 sonrasında güvenilirliğini büyük ölçüde kanıtlayarak 1984 yılı sonunda KİT sayısı 9500'e, 1987 yılı sonunda 20.000'in üstüne çıkmıştır (Şekil 1). 1988 yılı ağustos ayına kadar KİT uygulayan memleket sayısı 43, bu memleketlerdeki KİT merkezi sayısı 265 olarak bildirilmiştir. Aynı tarihe kadar Amerika 71, Japonya 42, Fransa 24, İngiltere 19, Kanada 14, İtalya 9 KİT merkezi içermekte idiler. Tek KİT merkezine sahip olan memleket sayısı 20 idi.

1970 sonrası konvansiyonel kombine kemoterapi ile bazı malign hastalıklarda alınan küratif sonuçlar bu uygulamanın kullanımını büyük bir ümit olarak ortaya çıkarmıştır. Ancak küratif tedavi arayışları başta kemik iliği baskıdanması

olmak üzere çeşitli somatik yan etkilerle beraber morbidite ve hatta mortalite riskini de önemli ölçülerde arttırmıştır. Bir taraftan daha etkin sitoredüktif tedavi özlemi diğer yandan bu tedavilerin ortaya çıkardığı kemik iliği baskılanmasının düzeltilmesi arayışı ortaya KİT fikrini çıkarmıştır. Ayrıca radyasyonun korkutucu bir harp silahı olarak kullanımının hala geçerliliğini devam ettirdiği dünyamızda gelecekteki harplerde ve teknoloji büyük ölçüde nükleer güce dayandırılmak istenirken ortaya çıkan sorunlarda KİT insanlara yeni bir güvene getirecektir.

1950 sonlarında uygulanmaya başlanan ve fakat sorunlarını ancak 1970 yıllarının sonlarına doğru çözüme aşamasına gelen KİT uygulaması yirmi yıla ulaşan zamanı prensiplerinin belirlenmesi uğruna kaybetmiştir. Bu prensipleri üç büyük grupta izlemek olanaklıdır:

1. Host immünitesi: Allogeneik kemik iliği transplantasyonu (AKİT)'da HLA uygun donörlerden yapılan transplantasyonla kemik iliğinin kabul edilebilirliği sağlanmalıdır. Eğer alıcının immün sistemi intakt bırakılırsa donörün histokompatibil grefti, greft yetersizliğine neden olacak ve donör pluripotent stemcelllerinin reddi ihtimalini getirecektir. Ayrıca uygulama öncesi alıcıda immünoşüpresyon yapılması KİT'nun başarısı için gereklidir. LMetal seviyede total vücut ışınlanması (TVI) yapılmış alıcı farelerin %50'sinde engraftment sağlamak için alıcılara majör histokompatibilite kompleksi uygun olmayan allogeneik kemik iliği hücrelerini 60 defa daha fazla vermek gerekir. Eğer majör histokompatibilite kompleksi uygun hücrelerde minör antijenlerde uygunluk yoksa sinjenik hücrelerin dört misline gerek vardır (1).

2. Genetik Rezistans: KİT'nda az sayıda verilen kemik iliği hücreleri genetik rezistans aracılığı ile rejeksiyona uğrarlar. Bu yüzden belirli sayıda pluripotent stemcell vermek zorunluluğu vardır. Deneysel olarak verilen 2.4×10^7 hücreye kadar koloni formasyonu izlenmez. Oysa 2.6×10^7 hücrede bu etkinlik belirgin şekilde izlenmektedir. İnsanlarda yapılan KİT'da engraftment için yeterli kemik iliği hücre sayısı $1-5 \times 10^8/\text{kg}$ olarak belirlenmişti (2).

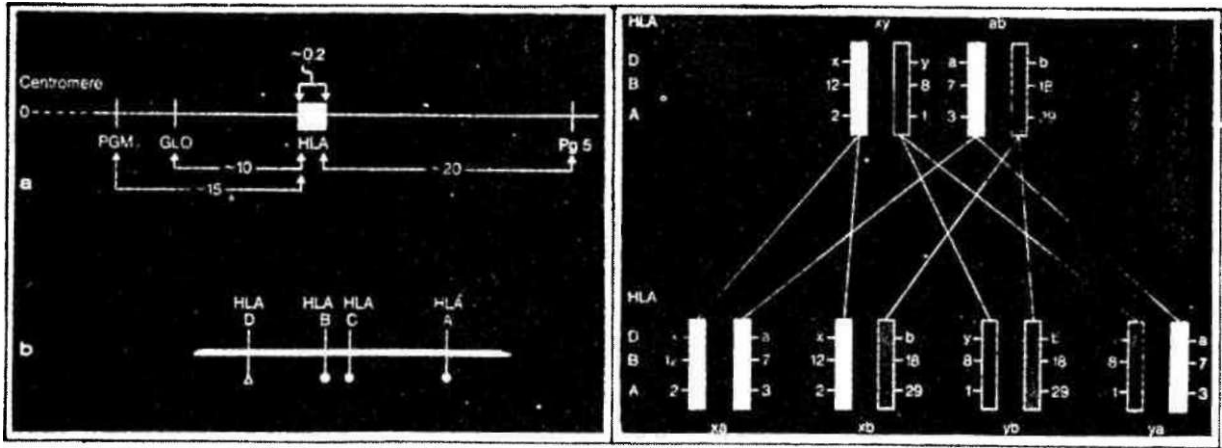
3. Hemopoetik Mikro Çevre: Pluripotent stemcell'lerin proliferasyonu hemopoetik mikro

çevre ile yakından ilgilidir. Bu amaçla uygulanan TVI immünoşüpresyon yaratması yanında memelilerde hemopoetik aktivitenin sürdüğü özel organlarda yeterli alan yaratmaları ile de etkinlik sağlarlar. Donör pluripotent stemcell'lerin büyümesi ve farklılaşması için bu dokularda yeterli boş alanlara gereksinme vardır. Lösemik hastaları KİT'na hazırlamak için yapılan antitumor ve immünoşüpresör uygulama ile transplante edilecek hücrelere yeterli alan yaratılmaya çalışılır. Yaratılan bu alandan amaç deca bir fizik çevre yaratmak değil hemopoetik hücrelerin gelişmesi için aynı zamanda nonimmünojenik humoral faktörlerin de sağlanmasıdır. Bu sonucu kemiricilerde yapılan deneysel çalışma ile göstermek olanaklıdır. Örneğin, Busulfan kemirici deneklere letal dozda verilirse zayıf bir immünoşüpresyon sağlanır ve kemik iliği infüze edilen bu denekleri aplaziden korumak olanaksızdır. Öte yandan tavşan anti-sıçan timosit serumu ileri derecede immünoşüpresiftir, fakat kemikliliği aplazisi yapmaz. SANTOS ve TUTSCHKA KİT'nda her iki ajanın tek başına kullanılması halinde başarılı bir KİT'nun söz konusu olamayacağı; her ikisinin beraber kullanılması koşulunda KİT'nunda başarı sağlanabileceğini deneysel olarak göstermişlerdir (3).

KİT'nun klinikte izlenmesinde belli başlı beş faz ayırt edilir.

1. Alıcının immünoşüpresyon ve sitoredüktif tedavilerle KİT'na hazırlanması (conditioning),
2. Verilen kemik iliğinin alıcıda yerleşmesi (engraftment)
3. Hemopoetik aplazi (pansitopeni),
4. Erken düzelme,
6. Geç düzelme (immün restorasyon) (1,4).

KİT'nunda conditioning için çeşitli teknikler kullanılır. Singeneik KİT dışında alıcıda vericinin kemik iliğinin yerleşmesi için immün reaksiyonların ciddiyeti conditioning rejimleriyle önemli ölçüde azaltılır. Bu yapılmadığı takdirde verilen kemikliliği süratle reddedilir. Eğer sorun bir malignite ise malign hücreleri host'tan uzaklaştıran sitoredüktif tedavi conditioning rejimlerine ilave edilir. KİT öncesi alıcıya uygulanacak immünoşüpresif ve sitoredüktif tedavi seçminde hastalığın malign olup olmadığı önemli bir faktördür. Transplantasyon öncesi uygulanan yüksek doz siklofosamid ile is-



Şekil-2: a)Majör histokompatibilite kompleksi. b)HLA antijenlerinin kalıtım paterni.

tijenlerin tanınmasında başlıca determinant olup antijenik sistemlerle birlikte Majör Histokompatibilite Komplekslerini (MHK) oluştururlar (6,7,8). İnsanlarda şimdiye kadar 4 majör antijenik sistem belirlenmiştir. Bunlar Human Leucocyte Antigen HLA-A, B, C, ve DR olarak isimlendirilmiştir. Ayrıca bu antijenik sistemler içinde gösterilen allel gen sayısı HLA-A için 23, HLA-B için 47, HLA-C için 8, HLA-D/DR için 35 allel bildirilmiştir. HLA antijenik yapıları A, B, C için serolojik, D/DR için sitolojik yöntemlerle belirlenir. MHK tam uygun donörlerden yapılan transplantasyonlarda dahi red olayının görülmesi minör veya belirlenemeyen antijenler nedeniyle. Allogenic KİT (AKİT) da MHK antijenleri tam uygun donörlerde dahi immünoşüpresif tedavi gerekli olmaktadır. Kardeşler arasında MHK uygunluğu %25 oranında gerçekleşir.

KİT için gereksinme duyulan kemikiliği genetik olarak identik olan kardeşten (singeneik), kan yakınlığı olan akrabalarından veya kan yakınlığı olmayan kişilerden (allogenic) veya resipient'in kendisinden (otolog) alınır. AKİT için yakın akraba (kardeşler, anne, baba) HLA değerlerine bakılarak değerlendirme yapılır. Alıcı ve vericinin HLA-A, B, C, D/DR değerleri tam uyuyorsa genetik olarak uygun bir AKİT'den söz edilir. Otolog KİT (OKİT) yarı ömrü çok kısa olan sitoredüktif ajalar

(Melfalan, RCNU v.s) conditioning için kullanılarak kemik iliğini uzun süre saklamak gereği olmadan (+4 devede 10-12 saat saklayarak) non-kriyopre/ervatif sistemle veya uzun süre conditioning uygulamaları sırasında kemik iliğini sıvı nitrojenle dondurup saklamaya gereksinme gösteren kriyoprezervatif yöntemle yapılır (Tablo-III). OKİT kemikiliği yayılımı olmayan tüm solid tümörlerde ve lenfomalarda başarı ile kullanılabilirdiği gibi, uygun donörü bulunmayan hematolojik malignitelerde de kullanılabilir. Ancak bu yöntemin en önemli sakıncası hastaların okut lösemik hücrelerle tekrar kontamine olmalarıdır. Ancak bunlarda AKİT'da bulunan Graft Versus Host Hastalığı (GVHH) söz konusu değildir. Ayrıca OKİT'da hematolojik malignitelerde Graft Versus Lökemia progenitörlerinin bulunmaması bir dezavantajdır. OKİT'da residual lösemik hücrelerin monoklonal antibadiler veya 4-hydroproxy cyclophosphamide (4-HC) ve Mafosfamide (ASTA-2) gibi kimyasal maddelerle elimine edildiği olgularda (purging) uzun remisyonlar sağlamak olanaklıdır (1,9,10,11,12,13).

Çeşitli hastalık koşullarında KİT için hasta seçiminde kullanılan genel kriterler belirlenmiştir (Tablo 4). Kırk yaşın üzerindeki olgularda engraftment şansı azdır.

Tablo - 3

Kemik iliği Dondurma (Kriyoprezervasyon) Tekniği

1. Buffy coat'nun celi separatörle ayrılması.
2. Otolog plazma + R L B O iye %20 süspansiyon
3. Buffy coat + (Plazma + D M S O) %10 süspansiyon
4. 600 ml'lik Gambro Freeze Bag'lere 100 ml kemik iliği süspansiyonu koyulması.
5. Gambro kasetleriyle sıkıştırma ve tabakalama (1 mm kalınlığında).
6. Planer otomatik programlı dondurucu ile-100 C'e kadar kademeli dondurma.
7. 196°C'deki sıvı nitrogen tanklarına nakil.

Tablo - 4

KİT Endikasyonları

Hastalık	Transplantasyon zamanı
Ağır aplastik anemi	Multipli transfizyondan önce, erken evrede
Fankoni anemisi	Transfizyonlar gerekli olunca, Akut lösemi gelişmede
Akut lösemiler	
A M L , eritro lösemi	İlk remisyonda, erken relapsta 2. remisyonda
A L L ; B - A L L	İlk remisyonda
T - A L L	İlk veya 2. remisyonda
C - A L L	2. remisyonda
Null - A L L	Erişkinlerde ve lokosit sayısı $50 \times 10^9/l$ olan çocuklarda 1. remisyonda
K M L	Kronik fazda
İmmün yetersizlik hastalıkları	
Ağır kombine immün yetersizlik	Ağır enfeksiyon gelişmeden çocukluk çağında.
Hemoglobinopatiler	Artmış transfizyon gereksinimi koşulunda.
Kalıtsal enzim yetersizliği	İrreversible nörolojik hasar oluşmadan
Solid tümör ve lenfomalar	Kemoterapi ve radyoterapiye dirençli olgular.

Transplantasyona hazırlanan hastanın tüm anamnezi ve bu arada özellikle tanı, relapslar, remisyonlar, sitogenetik, immünolojik bilgiler gibi sonuçta etkili olacak ayrıntılar özenle kaydedilmelidir. Daha önce geçirilen enfeksiyonlar (özellikle pnömocystis carinii, tüberküloz, cytomegalovirus (CMV) enfeksiyonu, herpes simplex (HS), varicella zoster enfeksiyonları,

akciğer enfeksiyonları belirlenmelidir. Allerji hikayesi, uygulanan aşılar, özellikle kan ve kan ürünleri transfüzyon miktarları sıhhatli bir şekilde saptanmalıdır. Kardiyovasküler sistem muayenesi, EKG, akciğer fonksiyon testleri, akciğer filmi, üst solunum yollarının enfeksiyon açısından tetkiki, gaita kültürü, HBsAg, HBsAB, toxoplazmosis testi, matoux testi, HTLVIIIAb testi, maksiller sinüs grafisi, diş muayenesi önemli ayrıntıları oluşturur. Hastanın immün durumu saptanmalı ve özellikle HLA uygun olmayan dönörlerle yapılacak KİT için hastanın hazırlığında göz önünde bulundurulmalıdır. Tüm bu ayrıntıların olumlu olması koşulunda hasta paranteral beslenmeyi ve gerektiğinde ilaç uygulanacak olan Hickman ataterinin takılması için cerrahi kliniğine gönderilir. Bu işlem conditioning uygulamasından en az 10 gün önce yapılmalıdır (Şekil-3) (14,15). AGVHH'ı önlemek ve malign hücre popülasyonunu hasara uğratmak amacı ile çeşitli merkezlerce önerilen conditioning programları hastaya uygulanır (Tablo 2).

KİT'da amaç vericiden alıcının kilosu başına 1.5 x 10⁸ kemik iliği hücresi sağlamaktır. Bu amaçla ameliyathaneye alınan vericiye genel veya spinal anestezi uygulanır. Verici 70 iü/kg olarak total 4.500 İ.Ü.'yi geçmemek koşulu ile sistemik olarak heparinize edilir. 500 ml. s. fizyolojik içine ilave edilen 5000 iü. prezervatifsiz heparin solüsyonundan geçirilen özel Thomas iğnesi krista iliya anteriyor ve posteriyordan her defasında 5 ml'yi geçmemek üzere yaklaşık 800-1000 ml. kemik iliği alınır. Alınan kemik iliği standart kan seti filtresinden geçirilip içinde ACD içeren Fenwall toplama torbalarına aktarılır. Filtre heparinli s.fizyolojik ile sık sık yıkanmalı, tıkanırsa değiştirilmelidir. Harvesting işlemi ameliyathanede 2 operatör, 1 yardımcı toplam 3 doktor, 2 hemşire, 1 narkozitör ile sürdürülür (Resim-4,5). Alınan kemik iliği oldukça süratli bir şekilde alıcıya retransplante edilir.

AGVHH profilaksisinde methotrexat ve cyclosporin-A uygulaması conditioning programlarında (AKİT) etkili şekilde yer almalıdır. Conditioning uygulanması sonunda ortaya çıkan problemler çeşitli evrelerde yakınlıkla izlenmelidir (Tablo-5,6) (16,17).

KİT sonrası ortaya çıkan sorunların başında immünosüpresif ve lökopenik evrede oluşabilen en-

Tablo - 5

Conditioning Sonrasında Çeşitli KİT Evrelerinde Oluşan Problemler**Hasta**

<u>Akut lösemi</u> Remisyon sağlanması (3-4 ay),	Donör HLA ve MRL tetkiki (2 hafta)	İmmüno sup resyon Cyclophosphamid TVI, diğer conditioning programları (i hafta)	JİLL	Rejenerasyon HSV enfeksiyonu AGVHH İlaç entoksikasyonu.. Bakteriyel ve fungal enfeksiyonlar. (6-12 hafta)
<u>Aplastik Anemi</u> Ciddiyetin belirlenmesi (1ay)				

Hastahaneçi

<u>İmmüno</u> deprezyon. CMV Pnomoni Kronik GVHH (6-9 ay)	<u>İmmün rekonstrüksiyon</u> Bakteriyel enfeksiyon lüsemi relapsı Aktif immün rekonstrüksiyon (2-3 yıl)
---	---

Hastahartedışı

Tablo - 6

Transplantasyon Sonrası Gelişen Komplikasyonlar**0-21 Gün**

(1) Hasta durumu	Hasta hastahane de olmalıdır.- Hichman kataterine gereksinme vardır.
(2) Destek	Transfizyon, hiperalbuminasyon- ileri hijyenik destek, izlasyon.
(3) Majör komplikasyonlar	Bakteriyel enfeksiyonlar, fungal enfeksiyonlar, Herpes simplex, stomalit, sistit, karaciğer okluziv hastalığı.

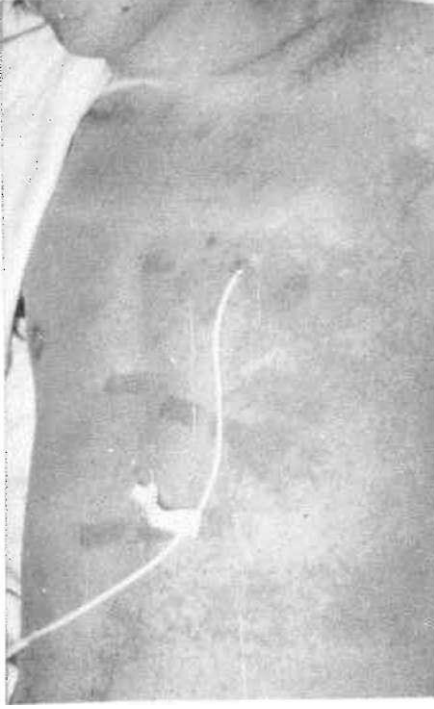
22-100 Gün

(1)	Hasta ayaktan izlenir
(2)	Transfizyon, beslenme desteği, sı- nırlı temas, sık kontrol,
(3)	CMV enfeksiyonu, AGVHH, in- terstitial pnmoni.

100. Günden Sonra

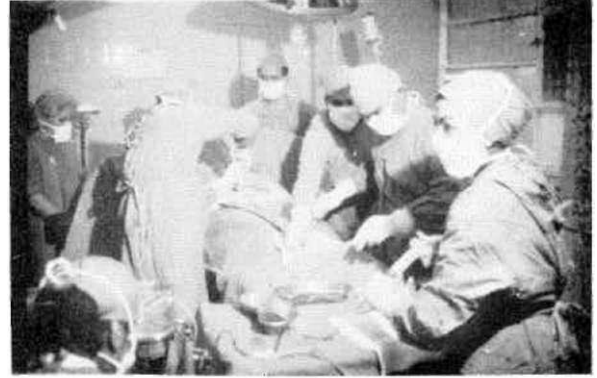
(1)	Hasta normal aktivasyonuna dö- nebilir.Bakteriye 1 profilaksie 1 yıl devam.
(2)	Sık kontrol planlanır.
(3)	KGVHH, Relaps, VZV, katarakt.

feksiyon riski gelir. Bu risk özellikle transplan-
tasyonu izleyen 2-4 haftalar arasında büyüktür. Bu
nedenle hastalar laminer hava akınlı filtrasyon
odalarında, steril plastik izolatörlerde ve zıt bariyer
izolasyonu (basit koruyucu izolasyon ile korunur
(Şekil-6,7) Engrafment'in olduğu 2. hafta sonuna
kadar bu korunma çok önemlidir. Laminer hava
akımlı odalarda hastanın baş uçundaki duvarda 0.3
mikron çapından büyük partikülleri tutan bir filtre
yerleştirilmiştir. Hava akımının tabakalar
oluşturacak şekilde hastanın baş ucundan ayak
ucuna doğru püskürtülmesi sağlanır. Nötropenik
hastalarda enfeksiyon kaynağının %85 olasılıkla
hastanın kendi intestinal sistemi ve nazofarenksi
olduğu belirlendiğinden oral yoldan, absorbe ol-
mayan neomyein, Colistine, framycetin, van-
comyeine, genlamycinc gibi antibiyotiklerle intes-
tinal dekontaminasyon uygulanır. Ayrıca bunlara
nystatin gibi oral bir antimikotik ajan da eklenir.
Antiseptik solüsyonlarla (povidone iodine,
hexachlorophen, Chlorhexidine) deri, ağız ve
perianal bölge temizliği sağlanır. Zıt bariyer
izolasyon ile intestinal dekontaminasyonun beraber
uygulanmasının laminer hava akımlı filtreli odalar
kadar koruyucu olabileceği bir çok çalışmada
gösterilmiştir (1,18). Basit koruyucu izolasyon
uygulanan hastalarda rutin olarak yapılması
gerekten bakım belirlenmiştir (Tablo-VII).

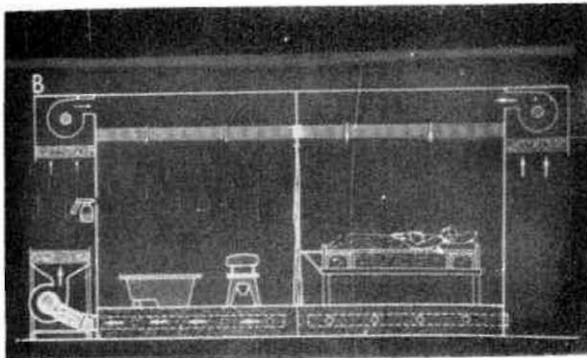


Şekil 3. Hastalara Hickman katateri uygulaması

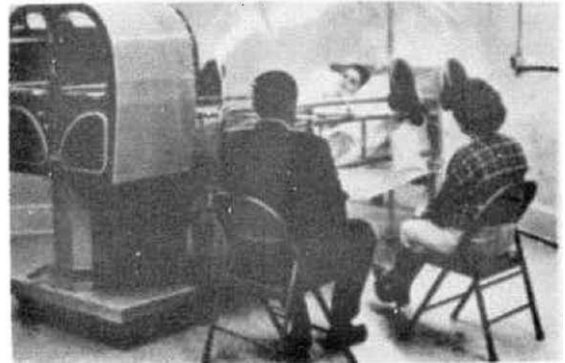
KİT da önemli sorunlardan bir tanesi de hastalara diyet ile 200-3000 Q verilmesinin sağlanmasıdır. Transplantasyon hazırlığında kullanılan ilaçlar katabolizmayı hızlandırırlar. Ayrıca gastrointestinal intoleransa bağlı olarak oral beslenme bozulabilir. Bir çok merkezlerde tam steril gıda yerine taze pişmiş ve bakteri sayısı düşük (semi-steril) yemekler verilmektedir. Su ise mutlaka kaynatılarak sterilize edilmelidir (Tablo-8). Vücut ağırlığının %10'undan daha fazla kilo kaybı olduğu takdirde total parenteral nütrisiyona geçilir. Bunun için hastalara transplantasyona girmeden önce göğüs ön duvarına açılan subkutan bir tünelden bir ocu meme altında diğerucu subclavian ven yolu ile



Şekil 4-5. Harvesting işlemi.



Şekil 6. Laminer hava akımlı oda.



Şekil 7. Steril plastik izolator

Tablo - 7

Basit Koruyucu İzolasyon

- Tek kişilik antreli oda.
Steril maske, gömlek, galoş, eldiven.
Steril su ve yiyecek, gerektiğinde total parenteral nülrisyon.
Topikıtı İdekontaminasyon
- 1 lexachlorophanc (Hibiscin1b) banyosu.
 - Savlon şampuanı ile cilt temizliği.
 - Chlohexidine dental jel (5 gün)
 - Chlorhexidine nazal jel (5 gün)
 - Cilycothymol gargara (5 gün)
 - Savlon vaginal duş
 - Nystatin vaginal ovul
- Dispozibil enjektörler
Ultraviolet-C koruması.

sağ atriumda olan Hickman kaleleri yerleştirilir (Şekil-7). Kateterin venc giriş yerinin cilde açılış yerinden belli bir uzaklıkla olması nedeni ile enfeksiyon riski önemli ölçüde azalır. Bu tip kateterler hastada aylarca kalabilir. Bu hastalarda hemşire bakımı önemli bir noktayı oluşturur. Hasta her gün tarülmalı, günlük sıvı alımı, ateşi, vital belirtileri iti./likle izlenmelidir. Ateşi 37.5 derece üstüne çıkarsa, sistolik kan basınca 100 mm Hg altına düşerse, 8 saat içinde idrar çıkartamazsa ve solunum hızı artarsa doklor uyarılmalıdır. Gaitanın çok ve sulu çıkması vücut ağırlığında düşüşün başka bir nedenidir. Hickman kalelerinin rutin bakımı yapılmalıdır. Lökosit sayısı $1 \times 10^9/l$ oluncaya kadar basit koruyucu izolasyona devam edilmelidir. Nötropenik hastalarda steril yiyecek uygulaması inestinal rekolonizasyonun önlenmesinde önemli bir adımdır,



Şekil 8. Hastada uygulanmış Hickman kateteri.

Tablo - 8

Nötropenik Hastalar için Temiz Gıda Rejimi

Yiyecek tipi	Uygun olan	Uygun olmayan
Su	Kaynamış su	Kaynamamış su, soda
Sü	Steril şişe veya karton kutuda	Kaynamamış sü
lit	Pişmiş sıcak et	Soğuk et
Balık	Pişmiş balık	Soğuk balık
Yumurta	İx>p yumurta, omler	Rafadan yumurta
Peynir	Pişmiş olarak, steril	Mai peynir, açık peynir.
Tereyağ	Steril	Açık
Sebze	Tam pişmiş sıcak	Çiğ sebze, salata
Meyve	Pişmiş meyve	Çiğ meyve, kuru meyve
Muhallebi	Sıcak	Soğuk
Kuru yiyecekler	Bisküit, krem kraker	Kızartılmamış ekmek
Hkemek	Kızarmış sıcak ekmek	Kızartılmamış ekmek
İçecek	Teneke kutu, şişe, kartonda meyve suyu	Açık içecekler

ilk 2 hafta içinde görülen ileri lokopeni koşullarında oluşacak ateş probleminde enfeksiyonla mücadele ilkeleri belirlenmiştir (Tablo-9) (19,20).

Allogenic KİT'nun 4. ila 17 günü arasında A G V H H ortaya çıkabilir. A G V H H ateş, deri döküntüleri, sarılık, diyare ve enfeksiyonlara duyarlılık şeklinde ortaya çıkmaktadır. Ateş ve deri döküntüleri ilk görülen belirtilerdir. Deri döküntüleri hafif eritematöz maküler erüpsiyonlardan fulminant eksfoliyatif veya büllöz erüpsiyonlara kadar değişen spektrumda ortaya çıkabilir, çoğu



Tablo - 9

Nötropenik KİT Hastalarında Enfeksiyonla Mücadele İlkeleri

Ateş 38°C ise 4 saat ara ile 2 kere parol verilir.
 Ateş 39.5°C ise veya 2 saat içinde iki defa 39°C. ise derhal geniş spektrumlu antibiyotiklerle tedaviye başlanır.
 Rutin kültürler alınır (Nazal, nazo-faringiyal, kan, idrar, vajinal, mevcut katelerlerden)
 Serolojik tetkik (C M V , H S V , V Z , C R P)
 Koagülasyon profili ve akciğer filmi
 Antibiyotik seçimi:
 Birinci seçim: Gentamisi 1-1.5 mg/kg/8 saatte bir, iv
 Amikacine 7.5 mg/kg/kg8 salte bir, iv
 Tobramisin 1.5 mg/kg/8 saatte bir, iv
 Netilmisin 6.0 mg/kg/8 saatte bir, iv
 +
 Piperacilline 70 mg/kg/6 saate bir, iv
 Ticarcilline 5 mg/kg/8 saatte bir, iv
 Flucloxacilline 500 mg 6 saatte bir, iv
 Carbenicilline 100 mg/kg 6 salte bir, iv
 İkinci seçim: Cefuraxime 1.5 gr/8 saatte bir, iv
 Cefoxiline
 Piperacilline 70 mg/kg/6 saatte bir, iv
 +
 Amikacin 7.5 mg/kg/8 saatte bir, iv
 Gentamycine 1.5 mg/kg/8 saatte bir, iv
 Tobramycin 1.5 mg/kg/8 saatte bir, iv
 Antifungal ve antiviral tedavi:
 Amphotericine-B 0.25-1 mg/kg/kg iv/3gün
 Ketoconazole 200 mg ağızdan, 2 xl tablet
 Flyucytosine 100 mg/gün, iv.
 Acyclovir 5-10mg/kg/8 saatte 1 x 7 gün, iv
 Granülosit desteği
 a. Endikasyonlan
 Granülosilopeni 0.2x10⁹/l
 Antibiyotiklere cevapsız ateş
 Bakteriye! enfeksiyon
 Bngraftminiyetersizliği
 b. Uygulanması
 Donör seçimi:
 1., Ak''ba: H L A uygun
 H L A uygun değil
 2. Rastgele (A B O uygun)-

Tablo -10

ALL'de Relaps ve Lösemisiz Yaşam (LY)

Grup	Hastalık	Durum	5 yıllık %	
			relaps	yaşam
1	A L L	1.remisyon	30 ±7	42 ± 7
2	A L L	2.remisyon	54 ±8	26 ±6
3.	A L L	Relaps	69 ±8	15 ± 5

Türkiye Klinikleri Cilt 9, Sayı 4, 1989

Tablo-11

ALL'de Yaşa Göre 5 Yıllık LY

Yaş	LY(%)
<16	57 ± 16
16	38 ± 8

Tablo -12

AML'de Relap ve LY

Grup	Hastalık	Durum	5 Yıllık (%)	LY
1	AML	1.remisyon	22 ± 4	50 ± 4
		2.remisyon	46 ± 11	29 ± 7
		3.remisyon	65 ± 9	16 ± 7

Tablo -13

AML'de Yaşa Göre 5 Yıllık LY

Yaş	LY
26	58 ± 5
26	42 ± 6

Tablo -14

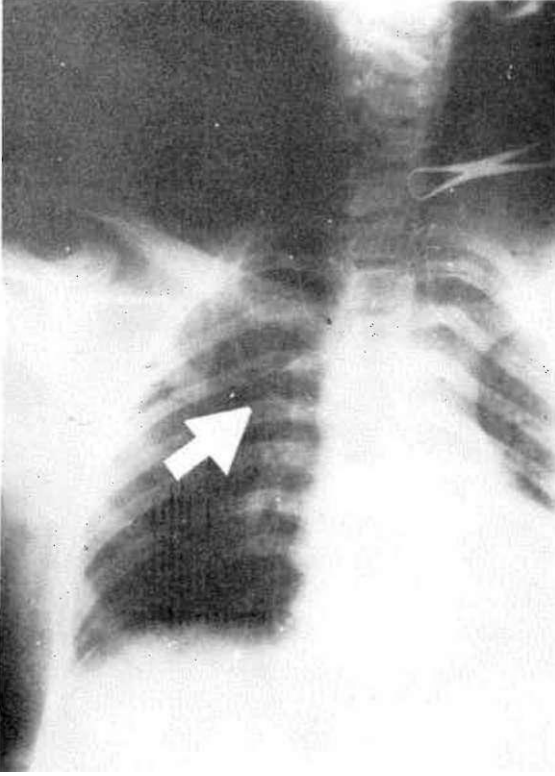
KML'de Relaps ve LY

Grup	Hastalık	Durum	5 Yıllık (%)	
			Relaps	LY
1	K M L	1.kronikfaz	26 ±7	42 ±5
2	K M L	Akselerefaz	56 ± 12	18 ± 103
3	K M L	Plastik faz	53 ± 13	14 ± 6

Tablo -15

KML'de Yaşa Göre 5 Yıllık LY

Yaş	LY
32	49 ± 7
32	34 ± 10



Şekil-9: AGVHH'da yüzde ve el, ayak.



Şekil-10: KİT sırasında görülen HSV enfeksiyonu

Tablo -16

CAA'de AKİT'den Sonra 5 Yıllık Yaşam

Yaş	5 Yıllık yaşam
19	66 ± 5
19	51 ± 6

kez avuç içi ve ayak tabanlarını tutar (Şekil-9). Lezyonlar 2. dereceden yanığı taklit eder. Karaciğer ve gastrointestinal sistemin tutulması daha seyrek görülür. Hafif ve orta derecedeki sarılıktan kolcstasise ve bazen fulminan karaciğer yetmezliğine kadar ilerleyen bir tablo oluşabilir. Klinik belirtiler non-spesifik olup enfeksiyon veya ilaç toksisitesi sonucu olan belirtilerle karışabilir. Kesin tanı cilt biyopsisi ile konur. Kronik GVHH (KGVHH) 70 günden sonra ortaya çıkabilir. Kronik form, akut formun kronikleşmesi sonucu oluşabileceği gibi akut haslak tamamen iyileşlik-

Tablo -17

AGVHH Derecesine Göre CAA'de 5 Yıllık Yaşam

AGVHH	5 Yıllık yaşam (%)
0-1	81 ± 4
2-4	36 ± 6

ten sonra bir ara devresini takiben veya doğrudan doğruya kronik formda başlayabilir. Aslında GVHH'nin her iki klinik formunda donörün immünokompetan hücreleri ile alıcı dokusu arasındaki reaksiyonlardan kaynaklanmakla ise de KGVHH'da patogenezi farklılık gösterir. Deride nedbe dokusuna benzer erüpsiyonlar oluşur. Bu lezyonlar lichen planus veya selerodermaya benzer. Ağız ve yanak mukozası çoğukez hastalığa katılır. Kuru ağız mukozası ve göz yaşının azalması sonucu sicca sendromu oluşabilir. Kronik karaciğer hastalığı primer biliyer sirozu anımsatır. Gastrointestinal tutulumda ise malabsorpsiyon sendromu şeklinde bir klinik tablo oluşur (16,17,21). AGVHH, HLA idatik olmayan donörlerden yapılan transplantasyonlarda %70 oranında ortaya çıkar. KGVHH ise %25 oranındadır. AGVHH bağlı ölüm %10-30 arasında değişir (21).

Hastahanedden taburcu olduktan sonraki ilk 6 ay içinde hastanın hemogramı olmakla birlikte immün sistem bir bütün olarak ele alındığında

bağışıklığın yetersiz düzeyde olduğu görülür. Bu dönemde KGVHH, virüs enfeksiyonları, özellikle cytomegalovirus (CMV) ve varicella zoster (VZV) sıklıkla görülür. Transplantasyonun ilk 6 haftası içinde özellikle 2. haftasında sık görülen bir virus enfeksiyonu da herpes simplex (HSV) enfeksiyonudur (Şekil-10).

Uluslararası KİT kayıt sisteminin Mayıs-1989 verilerine göre 20.000'i aşan KİT olgularında alınan sonuçlar çok ümit vericidir. Bu sonuçlara göre ALL olgularında HLA identik vericilerden

yapılan AKİT'da 5 yılda görülen relaps ve lösemi siz geçen yaşam bildirilmiştir (Tablo-10). Bu değerler 16 yaşın altında ve üstünde farklılıklar göstermektedir (Tablo-11). AML'de 5 yıl sonunda relaps ve lösemisiz yaşam ile 32 yaşın altında ve üstündeki lösemisiz yaşam süreleri bildirilmiştir (Tablo-14,15). Ciddi aplastik anemide (CAA) 5 yıllık yaşam ile AGVHH ciddiyeti arasındaki ilişki değerlendirilmiştir (Tablo-16,17)(22).

Memleketimizde halen KİT aktif olarak 3 merkezde sürdürülmektedir.

KAYNAKLAR

1. Blume, K.G., Petz L.D.: Clinical bone marrow transplantation. Ourchill Livingstone. New York. Edinburg, London, Melblurne 1983.
2. Tutschka, P.J., Santos, G.W.: Marrow transplantation in acute leukemia following busulfan and cyclophosphamide. Springer-Verlag, New York, 1980.
3. Santos, G.W., Tutschka, P.J.: Effect of busulfan and rabbit antirat lymphocyte serum on the quality of marrow engraftment in the cyclophosphamide treated rat. Exp. Hematol., 1:69,1973.
4. Ramsay N.K.C.: Total lymphoid irradiation cyclophosphamide as preparation for BMT in severe aplastic anemia. Blood 55:344,1980.
5. Storb, R.: ATBI and BMT. Transplant. Proc. 9:1113,1977.
6. Bensinger, W.I et all.: ABO-incompatible marrow Transplants. Transplantation. 33:427,1982.
7. Hansen, J.Ab: Marrow transplantation from donors other than HLA genotypically identical siblings. New York, 1983.
8. Hansen, J.: BMT without HLA-Matched Donors. Blut. 4731-370,1983.
9. Berk, A.Ö.: Solid tümörlerinde yüksek doz kemoterapi ve OKİT ile tedavi. Doğa. 10:104-109,1986.
10. Berk, A.Ö.: ALL'li bir olguda HLA ve MRL kısmı uygunluk gösteren yakın akrabalarından AKİT. Doğa, 10: 237-246,1986
11. Berk, A.Ö.: OKİT in the treatment anaplastic thyroid cancer. Balkan Contribution to Endocrinology and Metabolism. V: 1p:232-237, İzmir-Turkey, 26 Sep., 1985.
12. Berk, A.Ö.: KİT. Türkiye Klinikleri Yayınevi. Ankara, 1986.
13. Berk, A.Ö.: 1984-1986 yılları arasında GATA transplantasyon ünitesinde gerçekleştirilen KİT'leri ve alınan sonuçlar. Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri Araştırma Dergisi. 5: 253-261,1987.
14. Vilmer, E.: Clinical significans of CMV in BMT. Transplantation. 40-30-35,1985.
15. Bortin, M.M.: A compendium of reported human BMT. Transplantation. 9:571,1970.
16. Storb, R.: GVHD and survival in patients with aplastic anemia treated by marrow grafts from identical siblings. New Eng. J. Med. 308:302-307,1983.
17. Ramsay, N.K.C.: A randomized study of the prevention of GVND. New Eng. Med. 306: 392-397,1982.
18. Bortin, M.M.: Increasing utilization of BMT. Transplantation. 3: 229-234,1986.
19. Hinderberger, W.: Recen advances in BMT. Blut. 47:361-370,1983.
20. Thompson, C.B.: BMT. Surg. Clin Nouth Ame. 66:589-601,1986.
21. Barrett, A.J.: BMT. A Review. The medicine publishing fundation Oxford, 1983.
22. Bortin, M.M.: IBMTR. Therapeutic strategies memo. May, 1989.