

Transplant Takip Klavuzu

Labratuar Testleri:

A-) Her ofis vizitinde CBC, diferensiyel ve trombosit sayımları yapılmalıdır. Ganciclovir (valganciclovir), günlük Bactrim, Cellcept ve diğer myelosupresif tedavi alan hastalara haftada bir CBC veya sayım düşük olduysa daha sık yapılmalıdır.

B-) KC fonksiyon testleri (KCFT) (alkalin fosfataz, ALT, AST, LDH, Total bilirübin) her ofis vizitinde ölçülmelidir. İmmünsüpresif tedavi veya itraconazole, variconazole INH, gibi hepatotoksik ilaç alanlarda ölçümler iki haftada bir veya anomalite mevcutsa daha sık yapılmalıdır. Eğer ilaç toksisitesinden şüphelenilirse, eğer uygunsa kan düzeyleri kontrol edilmelidir.

C-) Böbrek fonksiyon testleri (serum kreatinin, BUN, magnezyum) her ofis vizitinde ölçülmelidir. Siklosporin tacrolimus (FK 506 olarak bilinen), amfoterisin veya diğer nefrotoksik ilaç alan hastalarda renal fonksiyonlar ya haftada bir yada anormaliteler mevcutsa daha da sık monitörize edilmelidir. Siklosporin, tacrolimus, ganciclovir, valciclovir, acyclovir ve diğerleri arasında doz ayarlamasına tedai esnasında ihtiyaç duyulabilir.

D-) İlaç seviyeleri

Siklosporin ve tacrolimus (FK506) kan seviyeleri, terapötik aralıkta stabil düzeylerde kalana kadar, en az ayda iki kez monitörize edilmelidir. Siklosporin ve tacrolimus seviyeleri eğer toksisiteden şüphelenildiyse (örneğin anormal renal fonksiyon, anormal KCFT, tremor veya diğer nörolojik semptomların gelişmesi gibi) veya kan seviyeleri terapötik aralığın dışında seyrediyorsa, ya da GVHO manifestasyonları kontrol altına alınamıyorsa daha da sık ölçülmelidir.

İtrakonazole kan seviyeleri, terapötik aralıkta stabil düzeye gelene kadar ayda bir monitörize edilmelidir, eğer terapötik aralığın dışında ve anormal KCFT mevcut ise daha da sık aralıklarla ölçülmelidir.

E-) Kan kültürleri klinik ayırım için yapılmalıdır. Yüksek riskli hastalar için (1 mg/kg/gün'den daha yüksek prednisone tedavisi alnlar) haftalık kan kültürü araştırmaları faydalıdır.

F-) Seçilmiş CD34 otolog ve allogenik transplant sonrası, CMV hastalığı riski altında bulunan hastalar için CMV'nin monitörizasyonu düzenlenebilir. Allogenik transplantta CMV seropozitif alıcılar, transplanttan 100. güne kadar, haftada bir monitörize edilmelidir. CMV seronegatif allogenik alıcılar, tüm seçilmemiş ve CMV seronegatif, seçilmiş CD34 otolog transplant hastalarda, transplanttan 60. güne kadar, haftada bir monitörize edilmelidir. CMV seropozitif, CD34 seçilmiş otolog transplant hastalar, 100. güne kadar haftada bir monitörize edilmelidir.

G-) Kemik iliği, klinik olarak ayırt edildikten sonra, özel protokoller uzun süreli takibe alınır. Testler minimal rezidüel hastalığın belirteçlerini veya BCR/abl transcriptleri, immünofenotiplendirme ve morfolojiyi değerlendirmeyi ve uygulanabilecek sitogenetikleri kapsamalıdır. Spesifik protokoller uygulandığında veya klinik olarak ayırtetmek için, diğer zamanlarda da testlere ihtiyaç duyulabilir.

KML için transplante olmuş hastalarda veya Ph pozitif ALL hastalarında, transplanttan sonraki ilk iki yıl içinde 6 aylık aralıklarla, daha sonra yılda 1 olmak üzere, BCR/abl transcriptleri için kan testleri yapılmalıdır. Kanda BCR/abl transcriptleri bulunursa, sitogenetik test ile kemik iliği aspirasyonu yapılır, 6 aylık aralıklarla kan örneklerinin morfolojik ve moleküler testlerine devam edilir. RT-PCR ile kanda BCR/abl transcriptleri gözlemlenmediyse, kemik iliği testi gerekli değildir, taaki klinik olarak ayırtedilene kadar. Rekürren malignensi ortaya çıkmış veya

BCR/abl teşhis edilmişse, özel tedavi ve izlemler için, konsültasyon yapmak için CTFU ofisi ile irtibat kurunuz (Başlık A).

Transplant esnasında akut lösemi relapsı olan hastalar, trnsplattan sonraki ilk 2 yıl içerisinde 6 aylık aralıklarla ilik gözlemleri yapılmalıdır ve transplattan 5 yıl sonrasına kadar da yılda bir düzenlenmelidir.

Transplant sonrası 60 veya 100. günlerde CMV monitörizasyonu devam etmelidir, hatta geç CMV hastalığı riski taşıyan hastalarda allojenik transplattan 1 yıl sonrasına kadar devam edebilir.

Risk grubundakiler;

- Kronik GVHD için steroid alan CMV seronegatif alıcı.
- Transplattan hemen sonra CMV için tedavi almış olanlar post transplanttan 100 gün sonra CMV kan düzeylerinin frekansları;

Günde 1 mg/kg kortikosteroidle tedavi edilen ve 100 gün sonra ardışık 3 negatif düzey gösteren hastalarda, haftalık her bir CMV monitörizasyonu kıymetlidir. Eğer kronik GVHD için ekstra sistemik immünsüpresif tedavi eklenmişse veya kortikosteroidle tedavi arttırılmışsa, klinik olarak ayırt edilene kadar haftalık CMV monitörizasyonuna devam edilmelidir.

CMV surveilans testi: Pp 65 antigenamia (kültüre dayalı ölçümler monitörizasyon için uygun değildir) pp67 mRNA, hybrid yakalama veya PCR yoluyla CMV DNA kullanılarak, CMV monitörizasyonu düzenlenebilir. Pp65 antigenemia üzerinden PCR, FHCRC' ye yollanmış örnekler veya diğer labratuarlara aynı gece kabul edilir. CMV klinik araştırmalarına alınan hastalar spesifik çalışmalara monitörize edilir.

IV: İntravenöz immünglobulin ve boş tedavi öncesi ve enfeksiyon profilaksisi

Bütün transplant alıcılar çeşitli derecelerde immünyetmezliğe sahiptirler, özelliklede transpalttan ilk 6-12 hafta sonrasında. Bu zaman aralığında, bakteriyel, fungal ve viral enfeksiyonlar çok sık görülür. GVHD yokluğunda, transplantan sonraki 1 yıl içinde yeterli immün yapılandırmaya sahiptir. Kronik GVHD'li hastalarda immünyetmezlik devam eder ve yüksek risk enfeksiyon maruziyeti mevcuttur.

A-) Pnömosistis Carini Pnömonisi (PCP)

Bütün hastalar daha sonra ortaya çıkabilecek, bütün immünsüpresif uygulamalar sonlandırılana kadar veya transpalnttan en az 6 ay sonrasına kadar PCP'ye karşı profilaksi almalıdır. Tercih edilen ilaç TMP-Sulfametoxale olup aşağıda belirtilen şekillerde uygulanır;

Yetişkinler: Haftalık 2 ardışık günde (birbirini takip eden) 1 çift tablet p.o. b.i.d.

Çocuklar ≥ 20 kg: Haftalık birbirini takip eden 2 günde 1 tek tablet p.o. b.i.d.

Çocuklar ≤ 20 kg: Birbirini takip eden 2 günde haftalık ikiye bölünmüş dozlarda 5 mg/kg/gün trimetophrin komponenti.

Sulfaya allerjisi olan hastalar eğer uygun olursa duyarsızlaştırılabilir. Eğer duyarsızlaştırma olamıyorsa, erişkinler için 50 mg p.o. b.i.d günlük, çocuklar için ikiye bölünmüş dozlarda 1 mg/kg/gün (en fazla 100 mg/gün) Dapsone uygulanabilir. Dapsone ile tedaviye başlamadan önce hastalar G6PD yetmezliği açısından test edilmelidir.

Diğer alternatif PCP profilaksisi rejimi, kök hücre transplant alıcılarında PCP' nin bertaraf edilmesi açısından daha az etkilidir. Eğer daha başka PCP profilaksisi rejimlerine ihtiyaç duyulursa lütfen CTFU ofisi ile kontakt kurunuz.

B-) Varicella Zoster Virus

Transplant sonrası VZV enfeksiyonu hikayesi olan ve tüm VZV seropozitif hastalar, transplattan ilk bir yılın başından sonuna kadar asiklovir veya valaclovir ile profilaksi almalıdır. Aciclovir aşağıda gösterilen rejime göre uygulanır (yeterli renal fonksiyon olduğu düşünülürse).

Erişkinler ≥ 40 kg: 800 mg p.o. b.i.d.

Çocuklar ve erişkinler < 40 kg : 600 mg/m² p.o. b.i.d.

Alternatif olarak valaclovir bu rejimle uygulanır;

Erişkinler ≥ 40 kg: 500 mg p.o. b.i.d.

Çocuklar ve erişkinler < 40 kg : 250 mg p.o. b.i.d.

VZV transmisyonunu yatkın veya duyarlı hastalarda önlemek zordur, çünkü enfekte hastalar döküntü görülmezden 24-48 saat önce bulaşıcıdır. VZV'li kişiler (su çiçeği, chickenpox veya shingles) deri lezyonları kabuklanana kadar hala bulaşıcılıklarını korurlar. Bütün hastalar transplattan sonraki ilk bir yıl boyunca veya immünsüpresif ajanlarla tedavide su çiçeği ve zosterle karşılaşabilir ve mutlaka bu açıdan değerlendirilmelidirler. Profilaktik asiklovir almayan VZV seronegatif hastalar Ganciclovir tedavisinin gerekmediği farkedildikten sonra 3'den 22. güne kadar Valaclovirle tedavi edilebilirler, herhangi bir sebeple Foscarnet veya Cidofovir verilmişse eğer valaclovir 40 kg ve üzer hastalara 1 gr p.o. t.i.d, 40 kg altındakilere 500 mg p.o. t.i.d. uygulanır. Erişkin veya çocuklarda yeterli oral alım olmadığında, eğer renal fonksiyon normal ise Asiklovir 500 mg/m² İ.V. 8 saatte bir uygulanabilir. Seronegatif alıcılarda yukarıda anahatları belirtildiği gibi Valaclovire ek olarak 96 saatlik YZ Zq uygulaması kullanılabilir. Asiklovir veya Valaclovir profilaksisi esnasında su çiçeği veya zosterle karşılaşan hastalar VZV enfeksiyonu gelişimi açısından yakından takip edilmelidir.

Seronegatif hastalarda VZV'ye karşı aşılama geciktirilmelidir (Bölüm IX).

C-) Kapsülsüz Bakteri

Kronik GVHD'li hastalar tekrarlayan bakteriyel enfeksiyonlara yüksek derecede yatkındır, özellikle Strept. Pnömonia, Hem. Influenza ve Neis. Meningitis gibi kapsülsüz bakterilere. Bu organizmalara yatkınlık antikorların geçici düşük düzeylerine bağlıdır, düşük CD4 sayıları, kötü retiküloendotelial fonksiyon, fagositözler üzerindeki süprese etkilerinden dolayı özellikle kortikosteroidlerin uzun süreli immünosüpresif tedavi olarak kullanılması. Bu uygulamada uzun süreli kemoproflaksi, aşılama ile sağlanmış olan tahmin edilemeyen korumasından dolayı salık verilir ki bu transplattan 1 yıl sonra öngörülür. Penisiline direncin aciliyetinden dolayı (Bu hastalarda PCP profilaksisi için konkomitan ihtiyaç), kapsülsüz bakterilerle enfeksiyon açısından kemoproflakside birinci tercih ilaç olarak TMP-SMX düşünülür ve öngörülür. Eğer TMP-SMX tolere edilemezse kapsülsüz bakteriler için geleneksel penisilin kökenli profilaksiler yer alabilir, PCP profilaksisini sağlamak için Dapsone reçete edilebilir.

Enkapsüle organizma profilaksisi için düşünülmesi gereken diğer hasta grupları da şunlardır;

- Glukokortikoid veya diğer immünsüpresif ilaç alan GVHD 'siz olanlar.
- İmmünsüpresif ilaçlarla giderilemeyen kronik GVHD'nın persistan veya rekürren manifestasyonları.
- Transplant sonrası relaps yada progresif malignensi için tedavi edilmiş olanlar.
- Cerrahi yada fonksiyonel asplenik olanlar (daha fazla detay için aşağıyı okuyunuz)

- Post-allogenik SCT yaşlı hastalar (yaş $\geq$ 65)

Kronik GVHD için sistemik immünosupresif tedavi alan hastalar, bütün immünosupresif ilaçlar durdurulduktan (bittikten) sonra en az 6 ay boyunca antibiyotik profilaksisini kapsülsüz bakterilerle enfeksiyona karşı almalıdır. DS TMP-SMX yetişkinlerde kapsülsüz bakteri ve PCP enfeksiyonunun bertaraf edilmesi için günlük tek doz verilmesi yeterlidir. Sulfa alerjisi olan erişkinlere Penisilin(Pen-vee-K) 750mg pobid (Dapsone ile beraber PCP profilaksisi için) verilebilir. Günlük TMP-SMX tolere edemeyen 30kg veya altındaki çocuklara, 50mg/kg/gün dozunda Pen-vee-K verilebilir. Günlük TMP-SMX yerine penisilin alan hastalara PCP profilaksisi için ek tedavilere gerek olabilir.

Asplenik hastalar için antimikrobial profilaksi

Dalağı olmayan hastalar için antimikrobial profilaksi tartışmalıdır. Ölümcul enfeksiyonlardan korunabilmek için hasta eğitimi önemlidir. Çalışmalar splenektomi sonrası hastaların %11' den %50' sine kadarının ciddi enfeksiyon risklerinin arttığını farkında olmadıklarını göstermiştir. Önemli eğitim noktaları şunlardır;

-Dalak fonksiyonu olmayan insanlar ciddi enfeksiyonlara yatkındır.

-Risk hayat boyu devam etmektedir fakat cerrahiden sonraki ilk bir veya iki yıl çok yüksektir.

-Eğer rahatsızlık mevcutsa(ateş ile birlikte titreme) acil medikal tedavi uygulanır. Enfeksiyonlar hızlı ilerleyebilir ve birkaç saat içinde hayatı tehdit edici bir hal alabilir. Profilaksi kullanımı ve önceki ölçümlere izin verilmez çünkü güvenilirliğin yanlış duyarlılığına(yanılmasına) sebep olabilir.

-Bütün doktorlar splenektomi sonrası hastanın durumdan haberdar olmasının gerektiğini çok iyi bilmelidir.

Bir çok otoriteler, 6 yaşın altındaki, hiposplenik veya asplenik çocuklarda antibiyotik profilaksisini önermektedir, özellikle splenektomi sonrası ilk 2 yılda olmak üzere. Yaşlı çocuklarda yada erişkinlerde devam eden profilaksinin değeri hiçbir zaman yeterince ortaya konulamamıştır. Penisilinleri ve sülfonamidleri de kapsayan birçok ajana karşı oluşan pnömokokal direncin artışı ve kompliansını yayınlar mevcuttur. Antimikrobiyal rejimler tıpkı kronik GVHD' li hastalarda kapsülsüz bakterilerin bertaraf edilmesi için aynıdır ve günlük Baktrim veya günde 2 kez Pen VK tedavisini de içerir. (UNK) Pen VK PCP' ye karşı koruma sağlamaz; böylece, dapsone veya diğer PCP profilaksileri mutlaka eklenmelidir. Çünkü kronik GVHD' li hastalar için antimikrobial tedavi göz önünde bulundurulmalıdır, asplenik hastalarda antibiyotik profilaksisinin süreci, kronik GVHD' nin görünmesine bağlıdır ve de **aşağıdaki tabloda gösterilen** transplant tipine ;

Asplenik hastalarda kapsülsüz organizmalara karşı profilaksi süreci

Kronik GVHD'li hasta: İmmünosupresif d/c 'den sonra 6. aya kadar veya 6 yaşa kadar veya splenektomiden 2 yıl sonra

Kronik GVHD' si olmayan hasta veya oto/Syngeneic SCT: HCT' den 1 yıl sonra veya 6 yaşa kadar veya splenektomiden 2 yıl sonra

Antimikrobial profilaksi splenektomi sonrası her an hastalar için seyahatle veya hızlı bir tıbbi destek alamayacakları durumlarda mutlaka düşünülmelidir.

Ateşi ve titremesi olan postsplenektomi hastaları için önceden ayarlanmış tedavi.

Uygulanan diğer bir strateji de, 'standby' antipnömokokal antibiyotiklerin hazırlanmasıdır, bu strateji profilaksi almayan hastalar için uygulanabilir. Bu

stratejinin altında, hasta kişisel bir kaynak olarak antibiyotiklerini, ateş, titreme veya solunum hastalıklarının ilk belirtisi olarak almak üzere, medikal uygulamayı sanki geciktirecekmiş gibi elinde tutar. Kesinlikle (PSS)splenektomi sonrası sepsise bağlı mortaliteyi azaltacak erken kendi kendine tedavinin herhangi bir kanıtı mevcut değildir. Şu da bir gerçektir ki, düşük mortalite gösteren literatür serilerinde, hasta eğitimini vurgulayan raporlar, yakın takip, düşük seviyelerdeki enfeksiyonlar da dahil olmak üzere erken belirtilerde acil doktor müdahalesini vurgulamaktadır. Böylece, eğer hastaların kendi antibiyotik kaynakları mevcut ise, medikal tedavi acilen uygulanmış olur, taa ki doktor antibiyotik tedavisine devam edilmesine karar karar verene kadar

Önceden ayarlanmış uygulamalarda kabul edilen antibiyotikler ve uygulamaları ve dozları faydalı olabilir. Bunlar aşağıda belirtilmiştir;

Yetişkinler: Amoxicilin 500mg tablet; 4 tablet al(2 gram) ve acil tıbbi müdahale için rapor et. Levofloxacin 500mg tablet; 1 tablet al ve acil tıbbi müdahale için rapor et

Çocuklar 20-40 kg: Amoxicilin 250mg tablet (1 gram) ve acil tıbbi müdahale için rapor et

Çocuklar 20 kg altında : Amoxicilin 50mg/kg çiğnenebilir tabletlerle uygulanır ve acil tıbbi müdahale için rapor et.

Penisilin alerjisi olan çocuklar için amoxicilin için cefuroxime yerine kullanılabilir.(aynı dozda)

Ciddi enfeksiyonlara haiz postsplenektomi hastalar için ampirik tedavi

Agresif müdahaleyi takiben enfeksiyonun erken tanınması PSS ile başa çıkabilmenin köşe taşlarından birisidir, profilaktik ölçümlerin kullanımı güvenilirliğinin yanlış duyarlılığının ortaya çıkarılmasına imkan sağlamaz. Açıklanamayan ateş, titreme ve diğer sistemik semptomları bulunan splenektomi olan hastalar için ilk ampirik antimikrobial tedavi, ceftriaxone gibi S. Pnömonia, H. Influenza, ve N. Menengitis 'e karşı koyabilen geniş spectrumlu antibiyotik içerir. Yüksek düzeyde penisilene dirençli pnömokokla birlikte olan alanlarda, ampirik olarak vankomisin eklenebilir ve kısmi olartak kanıtlanmış veya şüphelenilen menenjit olguları ile birlikte.

D: Sitomegalovirüs (sıklığın monitorizasyonu için ???)

100. günden sonraki allojenik transplant alıcıları için, önceden ayarlanmış olarak ganciclovir, her ml' de 1000' den fazla RNA kopyası ile PCR testi kullanılarak CMV kanda tespit edilmişse veya her yaymada pozitif hücrelerin herhangi bir sayıda antigenemiatesti ile tespit edilmesinde kullanılır.

CD 34 seçilmiş otolog transplant alıcılarda, her ml' de 1000' den fazla sayıda bulunan PCR testi kullanılarak kanda CMV tespit edildiğinde veya post transplantın 100 gün önce antigenemia testinin herhangi bir seviyesinde ganciclovir kullanılabilir.

Normal renal fonksiyonlu hastalar aşağıda belirtilen rejimlerle tedavi edilir.

- Ganciclovir indüksiyon tedavisi (5mg/kg iv d.i.d) bir hafta için veya PCR tespit edilene kadar veya antigenomia düzeyleri dökümanate edildiğinde, hangisi erken ortaya çıkarsa.

- Ganciclovir idame tedavisi (5mg/kg iv günlük) indüksiyon tedavisi tamamlandıktan 2 hafta sonra verilir.

Ganciclovir ile tedavi esnasında monitorizasyon

- Tedaviye başlamadan 24 saat önce CBC ve diferensiyel mutlaka ölçülmelidir.
- Ganciclovir ile tedavi esnasında haftada 2-3 kez CBC ve diferansiel ölçülmelidir.
- Eğer mutlak nötrofil sayısı (ANC)<1500/mm³ ise günlük CBC zorunludur.
- Ganciclovir başlamadan önce eğer ANC <1000/mm³ altında ise (206) 667-4415' i alternatif tedavi için arayınız.
- En az haftada 1 kez böbrek fonksiyon testlerine bakılmalıdır.

Ganciclovir ile tedavi esnasında doz ayarlanması ve dikkat edilmesi gereken hususlar;

- ANC 1000/mm³ altında ise gancicloviri DURDURUN.
- Yüksek doz acyclovir ile gancicloviri beraber kullanmaktan

KAÇININ.(Örneğin 500mg/m² g 28 h)

Lütfen konsültasyon için LTFV ofisi ile irtibat kurun.

Renal fonksiyonlar için doz ayarlanması gerekir.(aşağıdaki tabloda belirtildiği gibi)

TABLO

Kreatinin klirensi	İndüksiyon dozu	idame dozu
>70 ml/dk	5 mg/kg q 12 h	5 mg/kg q 24 h
50-60 ml/dk	2.5 mg/kg q 12 h	2.5 mg/kg q 24 h
25-49 ml/dk	2.5 mg/kg q 24 h	1.25 mg/kg q 24 h
10-24 mg/dk	1.25 mg/kg q 24 h	0.625 mg/kg q 24 h
<10 mg/dk veya HD	1.25 mg/kg 3 x hafta	0.625 mg/kg q 3 x hafta

3 haftalık tedavi sonrası antigenemia düzeylerinin artması veya PCR tarafından eğer CMV kantitatif ise ganciclovire direnç mevcut olabileceği düşünülür. UL 97 mutasyonu ve klinik düzensizlik için moleküler görüntüleme veya antiviral duyarlılık için test fred hatchinson CRC, Enfeksiyon Hastalıkları servisi aranılarak karşılaştırılabilir.

Ganciclovir verilemeyeceği durumlarda veya oral ganciclovir uygulamasında foscarnet kullanımının düşünüldüğü durumlarda sorular için ve diğer CMV tedavisi ve monitörizasyonuna ihtiyaç duyulan durumlarda LTFU ofisi ile irtibat kurulabilir.

E- Fungal Organizmalar

Antifungal profilaksi için kullanılan standart pratik seçilmiş otolog transplanttan sonra mucositin engraftmanı ve resolusyonuna kadar veya allojenik veya CD34 seçilmiş otolog transplant sonrasında 75. güne kadar fluconazole (400 mg/gün) uygulamasıdır. Bu strateji candidemi veya candidiazise bağlı mortalite insidansını azaltmakta etkili olduğu gösterilmiştir. Fluconazole Aspergillus veya diğer çeşit enfeksiyonların önlenmesinde etkili olmaz.Halihazırda devam eden çalışmalarda acaba uzun süreli İtrakonazole ile tedavinin Aspergillus ve diğer özel ajanlarla enfeksiyonu önleyebileceğini ortaya koymak için devam ettirilmektedir.Antifungal profilaksi transplant sonrasında 75 günün ötesinde özel protokoller uygulanarak ortaya konulabilir. Hastalar hem Fluconazole (400 mg/gün) ve İtrakonazole (2.5 mg/gün 3 kez) alacaklardır.

F- İntravenöz İmmünglobulin (IVIG) yerine koyma

Transplant sonrası 3 ayın ötesinde IVIG uygulaması primer immün yetmezlik için transplante olmuş hastalara verilir ve ısrarcı ağır hipogamaglobulinemi için uygun görülebilir, (IgG düzeyleri 400 mg/L altında olanlar) myelomlu hastalar, düşük düzeyde lenfoma veya KLL olanlar ve kronik GVHD 'si olanlar. HCT sonrası 1 yılın üzerinde bazı uzmanlar tekrarlıyan sinüspulmoner enfeksiyon hikayesi olanlar ve kronik GVHD ve ısrarcı hipogamaglobulinemisi olan hastalar için IVIG önermiştir.

Bu bölüm bize HCT sonrası IVIG'in kullanımını gösterir. (HCT'yi takiben 3 ay sonra verildiği zaman) transplant sonrası 100 gün önce IVIG uygulamasını gerektiren rehberler için SPC dökümanına bakınız. Rapor edilmiş IVIG çalışmaları LTFU genel rehberlerinin sonunda listelenmiştir.

IVIG replasman tedavisi (profilaksi)

IgA yetmezliği: IgA yetmezliği IVIG kullanımı için bir kontrendikasyon olarak düşünülebilir çünkü IgA'nın belirgin birikimlerinin de içerdiği bir ürün olarak onların anaflaksi riskini arttıran IgA'ya karşı hastalarda IgE antikorlarının gelişmesi söz konusu olabilir . Çok şükür birçok hastada total IgA yetmezliği mevcut değildir, bu problem klinik bir belirti olarak çok fazla sıklıkla görülmez. IVIG'e ihtiyaç duyan IgA yetmezliği olduğu bilinen hastalar en düşük IgA miktarı içeren ürün alabilirler (Gammagard Polygam). Transplant öncesi serum IgA düzeyleri olmayan hastalar anti IgA antikorlarının varlığı için değerlendirilebilir.

Renal Yetmezlik (60 ml/dk az olan) sukroz içeren IVIG ürünleri (sandoglobulin, Gammar-P IV, Pamglobulin, cytogam) dışlanabilir. Onların yerine sukroz içermeyen IVIG ürünleri (Gamimune N %10, Gamunex) kullanılabilir.

IVIG almanın kontrendikasyonları

- IgA'ya karşı antikor varlığı
- Önceki immünglobulin veya serum tedavisine karşı anaflaksi veya ağır reaksiyon varlığı.

Eğer gösterildiyse HCT takiben 100 gün sonra IVIG replasmanı

- Eğer endikasyon gerektirirse 6 dan 12 aya kadar serum IgG düzeylerini 400 mg/dlt üzerinde tutmak için transplant sonrası aylık IVIG uygula, diğer spesifik protokollerde aksi belirtilmedikçe (primer immünyetmezlik için tx hastalar)
- IVIG immune yeniden yapılanmayı belirten geleneksel transplant değerlendirmesinden en az 2 ay önce tutulmalıdır. (immünize antikor titreleri, serum Ig düzeyleri ve diğer immünolojik paneller).
- IVIG aşılama immüncebabı bozar, immünizasyon sonrasında kaçınılmalıdır.
- Kabul edilebilir yan etkileri azaltabilmek için immünoglobulin ürünleri seçilebilir

Ulusal Shortage'e göre ne zaman IVIG uygunluğu (mevcudiyeti) sınırlanmalı

IVIG'in ulusal eksikliğinde değişik üreticilerin IVIG ürünlerini kullanmak faydalı olabilir. Her vakada uygun IVIG ürünlerini kullanmak için risk-yarar kararı aşağıdaki gibidir.

1-) CMV pnömoni tedavisi için IVIG alan hastalara replasman tedavisi olarak IVIG alan hastalara göre öncelik verilmelidir.

2-) Replasman tedavisi olarak Ig alan hastalar için IVIG tutmayı düşün eğer sadece bir ürün uygun ve yüksek reaksiyon oranları mevcutsa (>%2).

CMV pnömoni tedavisi için IVIG

HCT sonrası CMV pnömoni için antiviral tedaviye standart IVIG eklenmesinin inandırıcılığına etkili data mevcut değildir. CMV pnömosinin tedavisinde antiviral ile kombine CMV IgG'nin genel yararı bazıları tarafından (ama araştırmacılar tarafından değil) rapor edilmiştir. CMV pnömonisinin sonucu yüksek mortaliteden dolayı bazı uzmanların kabul ettiği CMV IgG ile birlikte kombine antiviral tedavi şöyledir.

- Anti CMV medikasyonu ile kombine haftada bir 4 ardışık hafta boyunca uygulanmasını takiben CMV-IVIG gün aşırı (7 doz olarak) 2 hafta boyunca 150 mg/kg dozunda uygulanabilir.
- Yüksek titreli CMV-IVIG ürünleri (cytogam) eğer uygun değilse bazı uzmanlar standart IVIG'ı yukarıda CMV IgG protokolünde anlatıldığı gibi aynı düzenlemede 500 mg/kg olarak uygulanmalıdır.

V. Bilinmeyen Etiyolojik Ateş

Kanıtlanana kadar ateş bir enfeksiyon belirtisi olarak kabul edilebilir. Aşağıda belirteceğimiz özellikler ateşi olan her hastada acilen gözönünde bulundurulmalıdır.

- Perineal ve rectal alanları da içeren tam fizik muayene.
- Kan kültürü
- İdrar kültürü
- Şüphelenilen her bölgenin kültürü
- PA AC grafi, PA AC grafi negatif olsa da eğer semptom mevcutsa göğüs CT'si istenmelidir.
- Eğer solunum semptomları mevcutsa sinüs CT si istenmelidir.

Kabul edilen şu ki, kültürler sonrasında antibiyotiklerle ampirik tedavi belirlenebilir. Özellikle antibiotik profilaksisine düşük kompliansı olan hastalarda acil pnömokok veya diğer kapsüllü organizmaların yolaştığı sepsis sendromu gözlenebilir. Organizmalar antibiotiğe yatkınlık açısından tets edilmelidir. Konsültasyon veya yardım için LTFU ofisi ile kontak kurunuz.

VI. Akciğer İnfiltrasyonları ve respiratuar problemlerin değerlendirilmesi

Teşhis değerlendirme ve tedavi sonrası bir hastada respiratuar problemler çözülmemiyorsa daha ileri değerlendirme ve düzenlemeler için lütfen acilen LTFU ofisi ile irtibat kurunuz.

A- Teşhis Değerlendirme

- PA ve lateral göğüs filmi
- Respiratuar semptomlar var ve devam ediyorsa AC CT
- Sinüs enfeksiyonundan şüphelenilen veya semptomatik sinüs enfeksiyonu mevcutsa sinüs CT'si.
- Kan kültürü (her zaman)
- Enfeksiyon komplikasyonları devre dışı bırakmak için pulmoner semptom veya infiltrasyonları olan hastalara Bronko Alveoler Lavaj (BAL) uygun görülür.
- Eğer BAL dirençli pulmoner infiltrasyonlarla negatifse transbronşial veya toracoscopic biopsi yapılmalıdır.

B- BAL için kullanılabilen testler ve Trakobronşial Biopsi Özellikleri

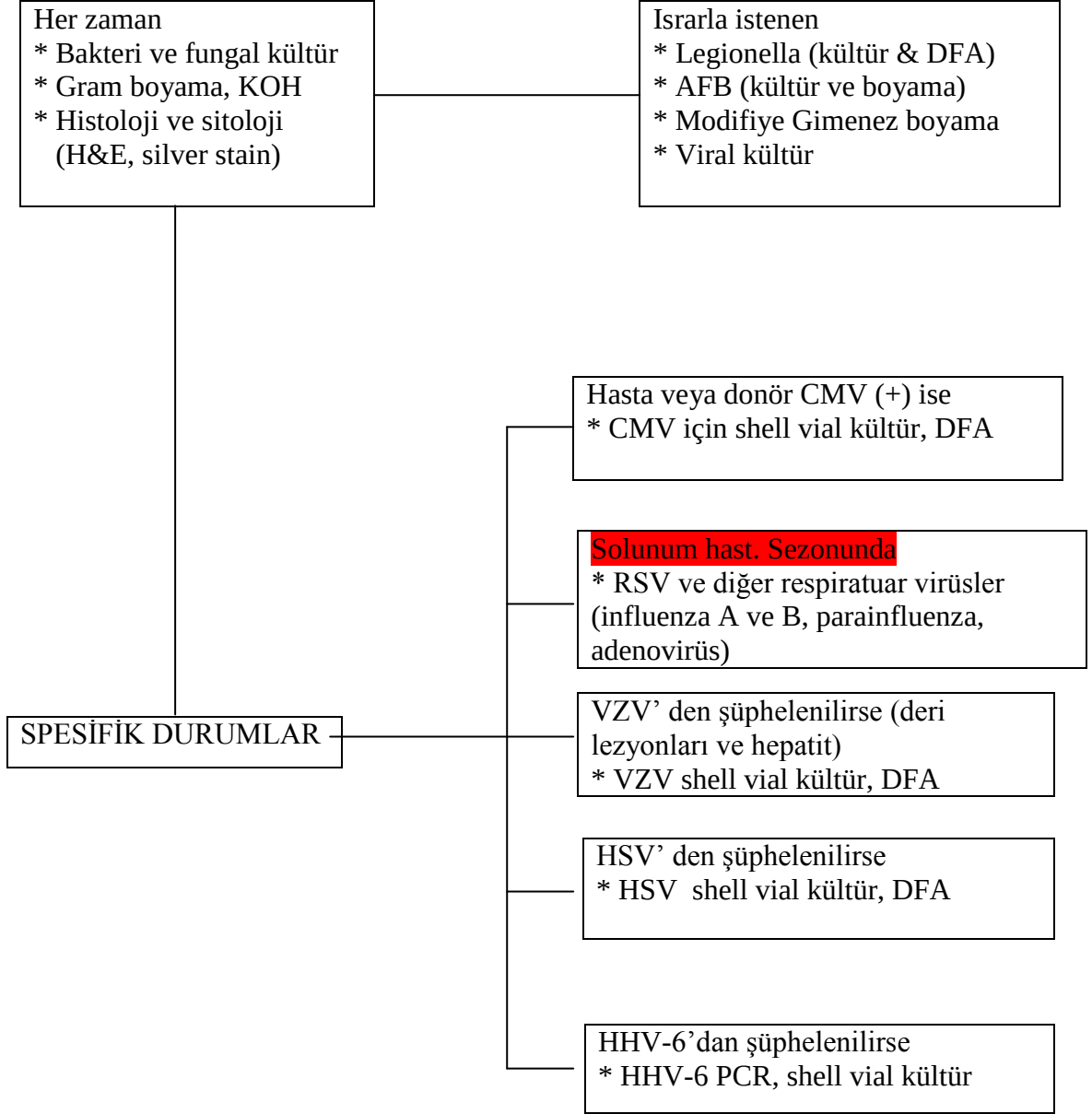
Genel bir bakış için bu bölümün sonundaki algoritmaya bakınız.

- 1- Bakteriyel, fungal, mikobakteriel ve legionella kültürleri.
- 2- Malignensiye devre dışı bırakmak amacıyla viral inklüzyon ve genel morfolojik özel boyamalar. (Papanicolaou, Wright-Giemsa, hematoxylin ve eozin)
- 3- Methenamine gümüş, Kinyoun AFB, Modifiye Giemza ve Gram boyamaları, KOH.
- 4- Viral kültürler
- 5- CMV kabuk vial testi
- 6- Herpes virüsleri (CMV, HSV, VZV), respiratuar virüsler (RSV, İnfluenza, parainfluenza, adenovirüs) ve legionella sitoloji ve histoloji için DFA boyamaları.
- 7- HHV-6, HSV, EBV, VZV, CMV için PCR içeren testler. Klinik şüphenin seviyesine bağlı olarak virüsün moleküler deteksiyonu için İn situ hibridizasyon gerekebilir.
- C- Negatif BAL mevcut olan dirençli infiltrasyonların veya pulmoner nodüllerin değerlendirilmesi.
Pnömoni ile organize bronşiditis obliterans (BOOP), malignensi, fungal veya diğer olası olguları ayırt etmek için nodüler infiltrasyonlu hastalarda açık AC biyopsisi veya Torakoskopik biyopsi düzenlenebilir. Torakoskopik AC biopsisi açık AC biopsisine nazaran daha az morbiditeye yol açabilir. Patolojik yada mikrobiyolojik değerlendirme için taze doku alınabilir.

2. Akciğer dokusu için uygulanan testler

- a-) Legionella için kültürde ve direk FA için taze dokular daha kıymetlidir.
- b-) Sabit yada donmuş kesit örnekleri, Papanicolaou, Wright Giemsa, Hematoksiline ve eozin boyalarıyla olası malignensi ve viral inklüzyonların ayırt edilmesi ve morfolojisi için alınabilir ve değerlendirilebilir. Örnekler doku gram boyaları ve modifiye giemza, kinyoun AFB, methamine gümüş kullanılarak, legionella, mikobakteri, fungi, pnömosistis ve diğer bakteriler için değerlendirilir. Eğer ihtiyaç duyulursa Wright Starry boyası kullanılır. Eğer uygunsa viral enfeksiyonun ayırt edilmesinde in situ hibridizasyon ve immünohistokimyasal boyamada uygulanabilir.
- c-) Fungi, legionella, mikobakteri ve diğer bakteriyel organizmaların mikrobiyolojik değerlendirmesi için örnekler alınmalıdır. Herpes ve respiratuar virüsler için DFA boyamaları veya viral kültürler için, ayrıca klinik şühenin düzeyine bağlı PCR testi gibi diğer testler için örnekler alınmalıdır.

Akciğer biyopsisi ve BAL sıvısında uygulanan testler



* Malzemeyi buzdolabında saklayın, ayırıcı tanı konulana kadar
* Eğer lokal olarak herhangi bir yukarıda belirtilmiş olan testler mümkün değilse LTFU ofisi ile irtibat kurunuz.

VII. Diyare ve diğer Gastrointestinal komplikasyonların değerlendirilmesi

Eğer hastada diyare veya diğer Gİ komplikasyonlar gelişmişse bu durum başlangıçta yapılmış teşhi ve tedavilerle düzelmez, biz bu durumda sizin acilen LTFU ofisi ile daha ileri değerlendirme ve düzenlemeler için irtibata geçmenizi istiyoruz (Bu bölümün snundaki algoritmaya bakınız).

A- Başlangıçta düzenleme ve teşhisi değerlendirme.

1- Diare oral magnezyumu yerine konulması ile yönetilebilir. Ege gerekirse hastalar magnezyumu İV olarak yerine konulabilir.

2- Diaenin klinik değerlendirilmesi, sürekliliği ve hacmine bağlıdır, kanı varlığı, ateş görülmesi ve diğer olası semptomlar da gözönünde bulundurulmalıdır. Normal gaita hacmi günlük 200 mlt'dir. Günlük 1000 mlt'den fazla durumlar küçük intestinal kaynağı belirginleştirir, (GVHD, magnezyum etkisi, enterik virüs, giardiasis veya criptosporoidesis). Kanlı diare, bakteriel enterik patojeni, GVHD veya CMV enteritini gösterir. Yabancı yerlere seyahat veya çocuklarda daha yoğun bir şekilde uygulamalar için farklı tedavi seçenekleri uygulanabilir. Diarenin düzeltilebilmesi için bir algoritma takip eden sayfada özetlenmiştir.

3- Hastalarda 24-48 saat içinde NPO kalıntısı olabilir ve İV sıvılar hacim azalmasını bertaraf etmek için verilmelidir. GVHD sonucu oluşan diareli hastalar için özel dietler hazırlanmalıdır (Bölüm XX).

4- İmmünsüpresif uygulamalar eğer diare 3 günden fazla aşırı devam ederse veya erişkinlerde diarenin hacmi günde 1.5 litreyi geçerse İV verilmelidir. İV immünsüpresif uygulamaların dozları için LTFU ofisi ile irtibat kurunuz.

5- Kreatinini yakından takip edin ve siklosporin ile tacrolimus (FK506) düzeylerini haftalık kontrol edin.

6- Atropin benzeri antidiare ajanlarını kullanmayın (Lomotil).

7- Bu yaklaşımlarla diare çözülmezse veya hastada oral tedaviye başladıktan sonra da devam ediyorsa biopsi ile endoskopi ve enterik patojenlerin araştırılması önerilir. Yeterli trombosit sayısı ve koagülasyon parametrelerinin olması biopsinin güvenli bir şekilde yapılmasını sağlar.

B- Gastrointestinal Endoskopik Biopsi Prosedürü

1- Prosedür öncesi, 3-4 gün sonrasında trombosit sayısı mutlaka >50000 üzerinde olmalı.

2- Multiple biyopsiler için özefagogastroduodenoskopi düzenlenmelidir. Herhangi bir erozyon veya ülserasyonun biopsisi ayırt edilmelidir. Eğer makroskobik anormallikler bulunamamışsa biz gastrik antrumun 6-8 biopsisini uygun görüyoruz. Kanama riskini en aza indirebilmek için duodenal biyopsilerinden kaçınılmalıdır, taki tek anormal olan bölge olmuş ise.

3- GVHD'nin diğer manifestasyonları olmaksızın hastada diare gastrointestinal semptom ise gizli GVHD veya CMV enfeksiyonu ile başa çıkabilmek için üst endoskopi ve kolonoskopi yapılabilir. Majör semptomun diare olduğu vakalarda dahil olmak üzere GVHD'nin teşhisi için gastrik antrumdan alınmış biopsiler kıymetlidir ve faydalıdır.

4- Biopsi örnekleri (n:4) fixatifin içinde muhafaza edilmelidir. B5 önerilen fixatifdir. Taze tamponlanmış formalinde kayda değerdir. Morfoloji için en muhtemel olan fixatifler Bovin veya Hollande'dir ancak virüslerin tespiti için immünohistokimya imkan tanımazlar.

5- Taze biopsi örnekleri (gastrik, rektal veya kolon) viral transport mediumun içine yerleştirilir ve eğer özofagial lezyonlar mevcutsa tıpkı HSV'de olduğu gibi, varisella zoster ve CMV'nin hızlı testlerin yapılabilmesi için viroloji laboratuvarına gönderilmelidir.

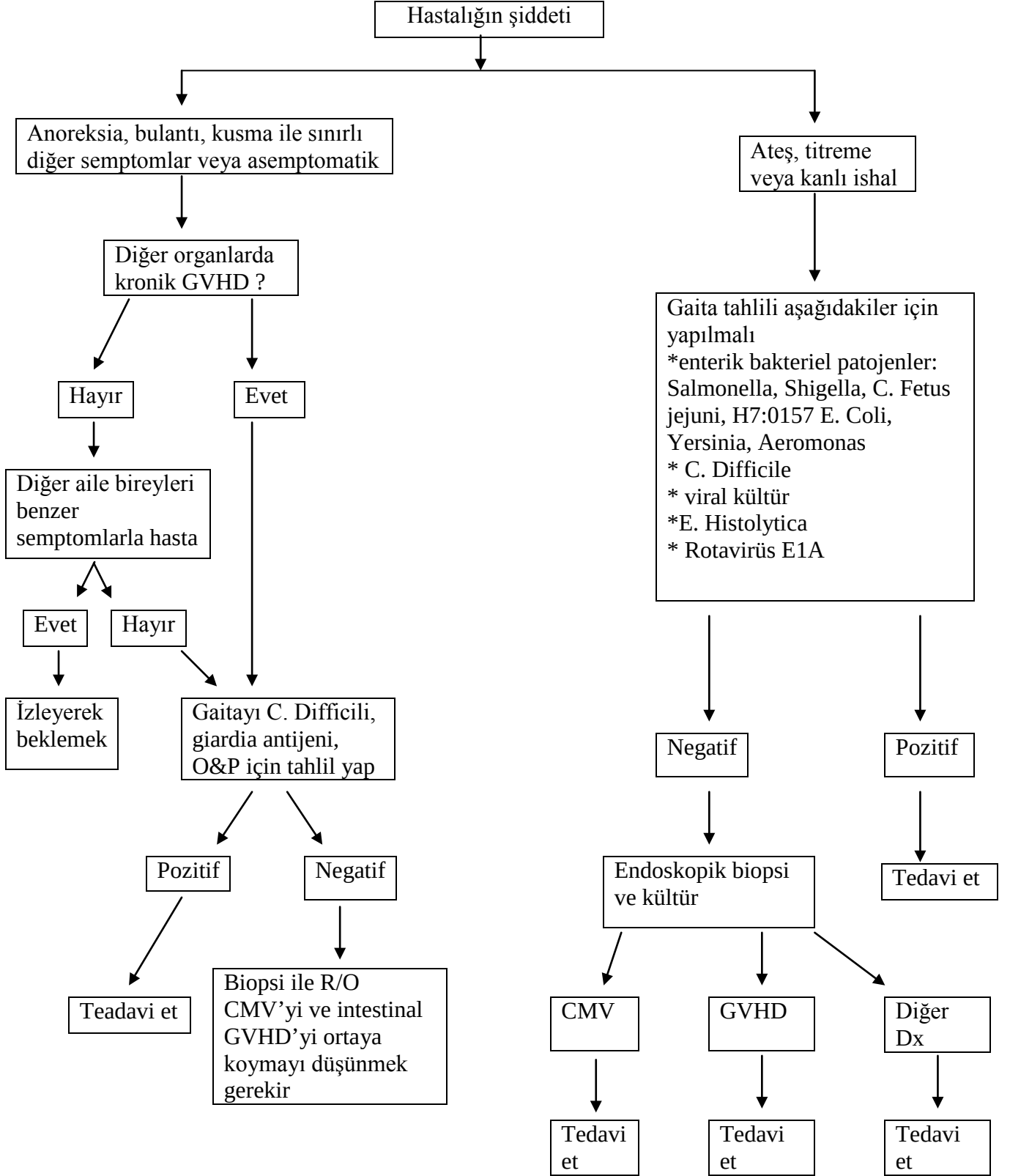
6- Eğer rnekleri bizim patoloji uzmanlarımızın değerlendirmesini isterseniz, kesitleri ve biopsi bloklarını aşağıdaki adrese yollayınız. Çünkü GVHD her sitede değil, sadece birinde tespit edilebilir. Bu yüzden olabildiğince çok kesit ve biyopsi göndermek hem lazım hemde önemlidir.

7- Lütfen materyal üzerine hastanın ismini, alındığı tarihi ve alındığı bölgeyi yazınız.

8- Malzemeyi aşağıdaki adrese yollayınız. Seattle Cance Care Alliance

9- Bu numarayı gönderenin umulan varış tarihini bildirmek için arayınız. (206) 667-44-15

Hayatta kalan transplant hastalarda Akut Diare Başlangıcının Değerlendirme Algoritması



* Diareli bütün hastalarda oral magnezyum uygulaması sonlandırılıp yerine İV uygulama yapılabilir.

VIII. Spesifik enfeksiyonların tedavisi

Aşağıda belirtilen herhangi bir enfeksiyonun gelişmesi halinde uygun tedavi yöntemine ulaşabilmek için LTFU ofisi ile irtibata geçiniz.

A. Citomegalavirüs (CMV)

CMV enfeksiyonlarının geç başlaması, hematopoetik kök hücre transplantasyonu olmuş olan hastalarda giderek artan zor bir problem olarak karşımıza çıkmaktadır. CMV'ye cevap olarak T hücrelerinin yeniden yapılanması yavaştır ve transplant sonrası ilk 3 ayda profilaktik ganciclovir kullanımından dolayı gecikebilir. CMV enfeksiyonu riski altındaki hastalar yakından takip edilmeli ve CMV hastalığını bertaraf edebilmek için profilaktik antiviral tedavi uygulanmalıdır. CMV antigenemia yokluğunda ve CMV enfeksiyonlarının başlangıç belirtileri olarak bazı hastalarda bulantı ve kusma olabilir. Bölüm IV B'de belirtilmiş olan risk altındaki hastalarda, PCR veya antigenemia assay (CMV pp 65) yoluyla, plasma veya kanda CMV teşhis edildiği zaman profilaktik tedavi tavsiye edilir. Bu virüs yoluyla ortaya çıkan diğer hastalıklar veya CMV pnömonisi gelişen hastaların tedavileri için tavsiyeleri belirlemek için acilen LTFU ofisi ile bağlantı kurmanızı istiyoruz.

B. Varisella Zoster

Profilaktik acyclovir verilmediği takdirde, transplanttan sonraki ilk bir yıl içinde (pik riski 2-8 aylar) hastaların % 40-50'sinde VZV enfeksiyonu görülür. Yaklaşık olarak hastaların %10'da herhangi bir deri lezyonu oluşmadan önce bazen artmış serum ALT düzeyinde artışla birlikte sırt ve karın ağrısı veya abdominal distansiyonla VZV enfeksiyonu ortaya çıkabilmektedir. Eğer tedavi ertelenirse veya kesilirse, Visceral VZV sıklıkla öldürücüdür. İmmünosüpresif uygulamalarla devam eden tedavilerin herhangi bir anında veya transplanttan sonraki ilk bir yıl süresince, kanıtlanmış VZV enfeksiyonu veya prodromal zoster mevcutsa yüksek doz acyclovirle parenteral tedaviye başlanmalı ve VZV PCR testi ile teşhisi doğrulamak için kan gönderilmelidir.

Hastalar aşağıda belirtilen uygulamalarla tedavi edilir;

- 1- Yüksek doz acyclovir tedavisi esnasında belirgin seviyelerde günlük iki kez sıvılar uygulanabilir.
- 2- Asiklovirle profilaktik tedaviye, yüksek doz tedavi tamamlandıktan sonra yeniden başlanır.
- 3- Yüksek doz acyclovirle tedavi esnasında, renal fonksiyon testleri yakından takip edilmelidir.
- 4- Böbrek noksanlığı veya bozukluğu olanlarda acyclovir dozları azaltılmalıdır.

Disseminated Zoster

72 saat içerisinde yeni lezyon bulguları olmayana kadar, 8 saatte bir, bir saatlik infüzyon şeklinde, İV acyclovir 500 mg/m²'den uygulanır. Tedavi kürünü tamamlamak için, erişkinlerde 1 mg t.i.d. p.o, çocuklar için 500 mg t.i.d. p.o. valacylovirle devam edilir (genellikle 10-14 gün).

Lokalize Zoster

İV acyclovir 3 dozda 8 saatte bir, 1 saatlik İV infüzyon şeklinde 500 mg/m² den uygulanır, daha sonra yukarıda belirtilen tedavi kürünün tamamlanması için aynen oral valacylovir ile değiştirilir. Renal fonksiyon bozukluğu için doz ayarlaması gerekmektedir.

C- Pnömosistis Carinii Pnömonisi (PCP)

Bütün hastalara TMP-SMX profilaksisi verilmelidir (Bölüm IVA). Öngörülen profilaktik rejime uymayan hastalarda PCP gelişebilir ve uygun tedaviler verilecektir. PCP pnömonisi tedavisi için, 14-21. günlerde (her 6-8 saatte bölünmüş dozlarda trimetoprim komponentinin) TMP –SMX 15-20 mg/kg/gün dozunda verilir.

IX. Aşılamalar

Transplanttan bir yıl ötesinde, kronik GVHD'si olmayan hastalarda tetanoz toxoid, difteri toxoid ve measles virüsü gibi tekrar hatırlanabilir antijenlere karşı spesifik IgG antikorları gelişir, fakat tekrar aşılama olmazsa zamanla titrelerde azalma olur. Biz transplanttan bir yıl sonra optimal antikor cevabını üretebilmek için destekleyici aşılamaları öneriyoruz. Kronik GVHD'yi kontrol altına alabilmek için immünoşüpresif ilaçlarla tedavi edilmiş hastalarda aşılamadan sonra yetersiz cevap oluşabilir. Bununla beraber riski dengelemesindeki potansiyel faydasından dolayı biz bu hastalarda aşılamayı uygun görüyoruz.

Polio'ya karşı aşılanması gereken aile bireyleri için salk aşı enjeksiyonları kullanılabilir.

Transplanttan sonraki bir yıl içerisinde veya immünoşüpresif ilaçla tedavi edilen herhangi bir zamanda hasta ile yakın temasta bulunan kişilere veya aile bireylerine, canlı (ağız yoluyla) polio aşısı uygulanmışsa , izolasyon gerekmektedir. Virüs aşılamadan sonra 8-12 hafta içinde dökülebilir.

Lütfen transplanttan sonra hastaya yapılmış olan aşılamaların tüm kayıtlarını tutunuz (tarih ve aşılamaların tüm çeşitleri) ve herhangi bir toksisiteyi LTFU'ya bildiriniz.

İmmünoşüpresif tedavisi durdurulmuş ve immünitesi düzeltilmiş hastalar, özellikle eğer kronik karaciğer hastalığı kanıtlanmışsa, hepatit A ve B virüslerine karşı aşılanmalıdır.

Bütün transplant alıcıları için H. Influenza ve S. Pnömoni' ye karşı aşılama önerilir, fakat değişken serolojik cevaplara bağlı kemoproflaksinin yerini alamaz. Pnomovax alıcıları arasında suboptimal cevaplar özellikle sıktır (PPV23,bir 23 valant kapsüler polisakkarit pnömokokal aşı). Kapsülsüz organizmalarla yüksek derecede invaziv infeksiyon riski taşıyan sağlıklı genç çocuklarda Prevnar gibi konjuge aşılar ve H. Inf. Tip B (HİB) aşısı iyi çalışılmıştır. Prevnar 2 yaşından küçük çocuklarda belirgin bir şekilde azalmış invaziv pnömokokal hastalık oranlarını göstermiştir. Konjuge aşılar polisakkarit (T hücrelerden bağımsız) aşılarla karşılaştırıldığında hemopoietic hücre transplant alıcılarında, yüksek antikor düzeyleri elde edilmiştir. Sonuç olarak, iki doz PCV 7 (kaplanmış serotip sayısını genişletebilmek için, artan dozlarda PPV 23'u takiben) 2 ile 5 yaş arası çocuklarda uygun görülür (aşağıdaki pnömokokkal aşılama tablosuna bakınız). PCV 7 doz şemaları, erişkin transplant alıcıları için hala tanımlanmamıştır böylece daha ileri ilgiler elde edilene kadar, erişkinler için PPV 23 önerilmektedir.

Aşağıdaki tablolar, transplant sonrası aşılama için tabloları özetler.

HEMATOPOİETİK TRANSPLANT SONRASI AŞILAMA REHBERLERİ

<u>Transplant sonrası</u>	<u>Aşılar</u>
≥ 1 yıl	Diphtheri-Pertusis-Tetanoz (DPT) Haemophilus influenzae type B (HİB) Hepatitis B Salk poliovirus (inactivated vaccine) Pneumococcal vaccine İnfluenza (every fall/winter) Hepatitis A (sadece risk altındaki hastalara)
Başlangıç dozundan 2 ay sonra	Diphtheri-Pertusis-Tetanoz (DPT) Haemophilus influenzae type B (HİB) Hepatitis B Salk poliovirus (inactivated vaccine) Hepatitis A (sadece risk altındaki hastalara)
Başlangıç dozundan 12 ay sonra	Diphtheri-Pertusis-Tetanoz (DPT) Haemophilus influenzae type B (HİB) Hepatitis B Salk poliovirus (inactivated vaccine)
Transplanttan 2 yıl veya daha fazla sonra immünsüpresif tedavi almaksızın 1 yıl	Measles ,Mumps, Rubella (MMR) Pneumococcal vaccine (Pneumovax)
Diğer aşılar	

İlk aşılamadan önce antikor titreleri test edilmelidir veya 4 hafta sonrasında da test edilebilir. Bu sayede antikor cevabının değerlendirilmesine yardımcı olunur. Önceki aşılama antikor titreleri bilinmeyen hastalar, kontrendikasyon artaya çıkana kadar yukarıda belirtilen tüm aşılama serilerini tamamlamalıdır.

Koruması olmayan antikor titresi olan hastalarda, DPT'nin 2. ve 3. dozu, HIB ve Salk poliovirüs önerilmektedir. Hastalar her on yılda bir reimmünize edilmelidir.

Pertusis aşısı, sadece yedi yaşın altındaki çocuklara uygulanır.

İnfluenza aşısı, dokuz yaş altındaki çocuklara ilk kez uygulanacaksa iki doz önerilir. Oniki yaş altındaki çocuklara sadece split virüs aşısı uygulanır. Oniki yaşın üzerindeki tam yada split aşı uygulanır. İnfluenza aşısı HST'den sonra en erken 6. ayda yapılır.

Yüksek doz (40 mcg/doz) hepatit-B aşılamaının, hemodializ veya bağışıklıktan muaf hastalara yapılması öngörülür. Hepatit-B yüzey antijenine karşı antikorlar için yapılacak testler (aşılama sonrasında), korumadan emin olabilmek için, 3. dozdan 1-2 ay sonra yapılması öngörülür. Birinci aşılama serisine cevap vermeyen hastalara ikinci üç dozluk seri uygulanabilir.

Hepatit-A aşısı , hepatit-B veya C hikayesi olanlara, karaciğer GVHD, diğer kronik karaciğer hastalıkları, seyahat yüzünden artmış risk grubunda olanlara veya gereken olgunluğa erişmemiş bölgelere sadece uygulanır.

MMR ya transplanttan iki yıl sonrasında ya da immünoşüpresif tedaviler ve İV Ig ile tedaviler kesildikten en az bir yıl sonra verilir, hangisi sonradan ortaya çıkmışsa 2. bir doz 6-12 ay sonra uygun görülür (4 hafta sonra patterna sırasında).

Pnömonokokal aşılama, strp. Pnömoni ve H. İnfluenza için eğer herhangi bir kontrendikasyon mevcut değilse bütün transplant alıcıları için öngörülür (herhangi bir antikor titresi ne aldırmasın). Aşağıdaki tablo hastanın yaşına göre transplant sonrası öngörülen pnömonokokal aşılama tiplerini özetler.

Hasta yaşı	Pnömonokokal aşı ve tipleri
< 2 yaş	PCV7 12 ve 14. aylarda
2-5 yaş	PCV7 12 ve 14. aylarda, PPV23 16. ayda (PCV7 nin son dozundan 2 ay sonra)
> 5 yaş (yetişkinleri içerir)	PPV23 12. ayda

Kısaltmalar: PCV7, Prevnar; PPV23, Pnömovax.

Transplanttan 1 yıl sonra pnömonokokal aşı uygulamasını takiben halen nonprotektif antikor titresini göstermeye devam eden beş yaşından büyük ve erişkin hastalara, herhangi bir kontrendikasyon veya ağır lokal reaksiyon hikayesi eğer mevcut değilse, iki yıl içerisinde PPV23 alabilirler.

Diğer Aşılamalar

Varicella zoster aşılamaı daha ileri araştırmalara tabi olan HSCT hastalarında kontrendikedir. Eğer hasta için yararları nispeten daha ağır basıyorsa, sadece VZV seronegatif hastalara olmak üzere aşılama uygulanabilir. Geçmişte kan yada plazma transfüzyonu almış olanlar veya VZ Ig veya İ.V. Ig uygulamasından 5 ay sonrasına en az aşılama ertelenmelidir. Aşılamadan en az iki ay sonrasına kadar İV Ig verilmemelidir, ancak ihtiyaç aşılamadan ağır basarsa olabilir. Varicella aşısı MMR ile aynı zamanda verilebilir. Varicella zosterin ikinci dozu ilk dozdan bir ay sonra verilir.

Meningokokal aşılama uygulaması, atak tarif eden veya endemik bölgelerde yaşayan HSCT alıcıları için düşünülebilir.

Çiçek hastalığı aşısı canlı vaccinea virüsünden oluşmuştur. Çiçek hastalığı aşısı HSCT alıcıları için kontrendikedir, çünkü generalize çiçek gelişimine veya yüz, göz, burun, ağız, genital ve rektum gibi bölgelerde inokulasyona sebep olabilir. Çiçek hastalığı aşısı, transplant sonrası ilk bir yıl içerisinde veya eğer hasta immünsüpresif tedavilere devam ediyorsa bir yılın üzerinde bir süredir, hasta ile yaşayan aile bireylerine veya diğer kişilere uygulanmamalıdır. Eğer çiçek hastalığı aşısı bu yakın ilişkide bulunan kişilere uygulanmışsa, bağışıklık yetersizliği olan HSCT alıcılar la temastan men edilmelidir. Daha ileri bilgi için CDC vebitesine bakınız. <http://bt.cdc.gov>.

Diğer canlı aşılar (BCG, oral polio, sarı ateş, tphoid) immünsüpresif tedavi alanlar veya GVHD nin aktif manifestasyonuna maruz kalanlara uygulanmamalıdır.

Anthrax aşısı inaktive hücreden bağımsız filtrat aşısıdır (herhangi bir ölü yada canlı bakteri aşıda mevcut değildir). Askeri personel yada labaratuarlarda direk bu organizmalarla çalışan yüksek risk grunundanki kişiler hariç, anthrax aşılması rutin olarak öngörülmez. HSCT alıcıları için öngörülen tıpkı diğer risk altındakilerle aynıdır detaylı bilgi CDC vebitesindedir <http://bt.cdc.gov>.

X. Kronik GVHD

Kronik GVHD allogenik hematopoietik hücre transplant majör komplikasyonudur. Kronik GVHD insidansı % 20-85 arasında değişir yaş (yaşlı olan genç olana karşı) ve diğer faktörler ile donör tipi ve diğer özellikler (daha önce hamile bayana karşı erkek donör), transplant kaynağı (kan kök hücresi, kemik iliği, umbilikal kort vs.) gibi bir çok faktörlere bağlıdır. Kronik GVHD sendromu, skleroderma sjögren sendromu, primer bilier siroz, westing send, bronşiolitis obliterans, immünsitopeni ve kronik immün yetmezlik gibi, otoimmün ve diğer immünilojik hastalıkların özelliklerini taşıyarak benzerlik gösterir. Semptomlar genellikle allogenik HCT sonrasındaki üç yıl içinde ve öncesinde bir akut GVHD hikayesi ile bazen beraberdir. Kronik GVHD gelişen hastaların yaklaşık %50 si, transplanttan altı ay sonrasında teşhis edilir.

Kronik GVHD nin bulguları transplanttan sonraki yüz günden önce başlar ve akut GVHD nin tipik veya klasik manifestasyonları yüzüncü günden sonra gelişebilir veya ısrarla uzun seyredebilir (1,2). Bu sebepten dolayı yalnızca transplant sonrası olan zaman aralığında, akut ve kronik GVHD arasındaki ayırıcı tanı yapılamaz. Kronik GVHD NIH konsensus çalışma grubu tarafından, akut ve kronik GVHD kategorizasyonu için kriterler tablo 1’de verilmiştir.

(Tablo 1 textte sayfa 29, Tablo 2 textte sayfa 30-31)

C. Kronik GVHD nasıl teşhis edilir

NIH çalışma grubu tarafından açıklanmış ve rapor edilmiş kronik GVHD’nin belirti ve bulguları, teşhis ve sınıflandırma açısından özellikleri klinik çalışmalarda standardize edilmiştir (tablo 2). Kronik GVHD’nin teşhisinde herhangi bir zaman sınırı veya dilimi mevcut değildir, kronik GVHD’nin teşhise yönelik en az bir belirtisinin varlığı (özefageal web veya poikilodermi) veya uygun biyopsi vede bağlantı testlerle (schirmere testi) aynı yada farklı bir organda, en az bir ayırıcı manifestasyon varlığı (keratokojuktivitis sicca) yeterlidir (tablo 2).

Kronik GVHD Teşhisindeki Kriterler:

1-Akut GVHD’den farklı bir konumda olması

- 2- En az bir teşhise yönelik klinik manifestasyon varlığı veya uygun biyopsi vede bağlantılı testlerle en az bir ayırıcı manifestasyonun saptanması.
- 3- Olası diğer klinik manifestasyonların teşhisinin dışlanması (enfeksiyon, ilaç etkileşimleri vs.).

D. Kronik GVHD’li herhangi bir organ veya bölgenin ağırlığının sınıflandırılması (Appendix D)

Herhangi bir organ veya bölge tutulumunun fonksiyonel etkisini açıklayabilmek için, kronik GVHD’nin ağırlığını anlatmaya yeni bir skorlama sistemi (0-3) geliştirilmiştir.

Appendix’te doktorların kronik GVHD’li hastalarını değerlendirmelerine yardımcı olabilmek için modifiye bir kronik GVHD skorlama ve yönlendirme formudur. Appendix E ise başka bir araç olarak skleroterotik olgular veya fascitise bağlı kronik GVHD’li hastalarda, doktorların deri kalınlığını değerlendirmesine yardımcı olmak üzere geliştirilmiştir.

E. Kronik GVHD’nin genel şiddeti nasıl belirlenir ?

Kronik GVHD manifestasyonları bir organ veya doku ile sınırlı kalabilir veya çok geniş bir alana yayılabilir. Yaklaşık iki dekayt öncesinde kronik GVHD hastalarda sınırlı veya yaygın olarak iki sınıfa ayrılmıştır. Orijinal sınıflandırmanın yetersizliğinden dolayı yeni HCT uygulanmış transplant hastalardaki kronik GVHD’nin progres ve aşamalandırmasını anlayabilmek için geçmişteki kriterlerini uygulama zorluğu örnek olarak gösterilebilir. Fakat zamanla bu geniş kronik GVHD sınıflandırması sınırlandırıldı. Yeni global kronik GVHD sınıflandırması ılımlı, ortanca ve ağırdır. Tutulmuş organ veya bölgeye vede bu organ ve bölgedeki tutulumun derecesine dayanır (Tablo 3). Eski sınıflandırmanın yerine bu yeni global sınıflandırma kullanılır.

Tablo 3 Kronik GVHD Ağırlığının Global Düzenlenmesi

Global onam	Etkilenmiş organ/bölge sayısı	Maksimum skor
İlmlı	1 veya 2 (Akciğerler hariç)	1**
Ortanca	3 veya daha fazla	1**
	veya 1 veya daha fazla	2****
Ağır	Herhangi biri	3

* Başlık D’ye bakınız

** Bir Akciğer skoru ılımlı düşünülür

**** 2 veya daha fazla Akciğer skoru ağır düşünülür

F. Kronik GVHD’ de kullanılan diğer laboratuvar testleri ve teşhis araçları

Biopsi (Deri, dudak veya diğer dokular) diğer uygun testlerle (Tablo 2) ortaya konulamamış ayırıcı tanılar ve teşhise yönelik klinik tanıların yokluğunda histolojik konfirmasyonlar gereklidir. Ayrıca kronik GVHD’nin teşhise yönelik histolojik tanıları birbirinden farklıdır.

Akciğer: Gastroözefageal reflü yada sinüslerden rekürren aspirasyon veya astım veya enfeksiyon olgusu mevcutsa eğer, akciğer tutulumunda bazen yeni akciğer tıkanıklık defektleri mevcut olabilir (Tablo 2 ve Appendix D). Herhangi bir diğer organda kronik GVHD yokluğunda, bronşiolitis obliteransın (BO) teşhisi için bronkoalveoler lavajdan negatif mikrobiyolojik testlere ihtiyaç vardır, torakoskopik biyopsi ile konfirmasyon veya, hava tuzağının varlığı Akciğerlerde, görüntüleme teknikleri ile inspratuvar veya expratuvar yüksek rezolüsyonların varlığı ile konulur. Pulmoner sınıflandırma (Appendix D) eğer uygunsa pulmoner fonksiyon testleri (PFT) ve semptomları kullanılarak yapılır. Eğer PFT ile pulmoner semptomlar arasında bir uyumsuzluk mevcutsa son skora için yüksek değer kullanılabilir. Akciğer fonksiyon skoru (LFS) kullanılarak yapılmış olan bir skorlama daha çok tercih edilir, fakat eğer DLCO uygun değilse FEV1 (zorlu expratuvar volüm) kullanılabilir. LFS, bronşiolitis obliterans teşhisi sonrası solunum fonksiyonlarının global değerlendirilmesinde kullanılır. FEV1 ve DLCO yüzdeleri rakamsal olarak şöyle tanımlanabilir (hematokrite bağlı ama alveoler hacime bağlı değil) >%80: 1, %70-79:2 <%40: 6.

LFS: FEV1 skoru + DLCO skoru uygun aralık 2-12 arasındır.

Özefagus: Özefageal cep oluşumu, striktür veya dismotilite, baryum yutma, endoskopi veya manometri ile teşhis edilir ve gösterilir.

Kas: Yükselmiş CPK veya Aldolaz myozit veya biyopsi sonucu EMG bulguları.

Kan: Trombositopeni, eozinofili, hipogamaglobulinemi, bazı vakalarda hipergamaglobulinemi veya otoantikörler gözlenir.

G. Diğer Kronik GVHD bilgileri ve monitörizasyon

<%60 Karnofski ve Lansky klinik performans skorları, $\geq$ %15 kilo kaybı ve tekrarlayan enfeksiyonlar genellikle kötü kontrol altında tutulmuş kronik GVHD'nin belirtileridir. Kronik GVHD , eklem kontraktürleri, görme kaybı, son evre akciğer hastalığı veya kronik immünsüpresyonun yol açtığı tekrarlayan yada hayatı tehdit edici enfeksiyonların sebep olduğu mortaliteye yol açabilir. Allogenik HCT veya donör lenfosit infüzyonu sonrası yakın yakip gerekir, böylelikle ciddi semptomların acilen bertaraf edilmesi uygulanan tedavi ve destekleyici tedavi ile mümkün olabilir.

H. Kronik GVHD tedavisi için rehberler

Biz GVHD'li hastaların tedavilerine başlamadan önce immüsupresif tedavilerinde değişiklik yapmadan önce mutlaka LTFU ofisi ile irtibat kurmanızı istiyoruz.

Yüksek risk kronik GVHD'li hastalarda halen kullanılmakta olan standart tedavilerle, yüksek morbidite ve azalmış yaşamsal süreçler ortaya çıktığından dolayı klinik araştırmalar her zaman gözönünde tutulmalıdır (Bölüm X.A.2).

Appendix D doktorların kronik GVHD'li hastaları değerlendirmesine yardımcı olacak modifiye bir kronik GVHD skoru ve düzenleme formudur. Appendix E ise diğer bir araç olarak, kronik GVHD sonucu fascitis ve sklerotik olguları bulunan hastaların deri kalınlıklarını doktorların belirlemesine yardımcı olmak üzere geliştirilmiştir. Appendix C ise kronik GVHD ile tutulmuş deri yüzeyinin yüzdesini belirlemeye yarayan ve vücut yüzey alanını belirten bir kartondur.

Tablo 4 global önem (Tablo 3) ve risk faktörlerine bağlı, kronik GVHD teşhis edilmiş hastalarda sistemik tedavi endikasyonu için halen kullanılan kriterleri göstermektedir.

Tablo 4:

Global onam	Yüksek risk*	Uzatılan sistemik tedavi
İlimli	Hayır	Hayır
İlimli	Evet	Evet****
Ortanca	Evet veya Hayır	Evet****
Ağır	Evet veya Hayır	Evet

** Tablo 3'e bakınız

* Trombositopeni olup ve kronik GVHD teşhisi esnasında glukokortikoid alan hastalar.

**** Greft versus tümör etkileri ve kronik GVHD riskleri özellikle yüksek risk veya relaps olan malignensi için transplante olan hastalarda dikkatli davranmak gerekir.

Kronik GVHD'nin standart tedavisi glukokortikoid (1 mg/kg/gün) uygulamasını takiben, günlük siklosporin veya takrolimus (FK 506) olan yada olmayan bir alternate-gün rejimine nihayet ulaşmasıdır. Diğer tıbbi uygulamalar glukokortikoide sezistan veya bağımlı kronik GVHD veya tablo 5 de gösterilen kombinasyonlarla kullanılır. LTFU medikal ofisi ile telefon irtibatı tedavilerin karşılaştırılması ve izlemi için mümkündür.

Kronik GVHD'nin sistemik immünosüpresif tedavisinin sürekliliği değişebilir fakat tedavi boyunca en az bir yıl sürmelidir. Hastaların yaklaşık %80'i 2 yıl sistemik immünosüpresif tedaviye ihtiyaç duyarlar ve bunların en az %40' ı en az 4 yıl tedaviye ihtiyaç duyarlar.

XI. Yetişkin hastalarda kortikosteroidle tedavide osteoporozu önlemenin genel kuralları:

Kök hücre transplantasyonu sonrasında, yüksek doz glukokortikoidle tedavinin bilinen en büyük riski osteoporoz gelişmesidir. Kaburga, omurga ve femoral boyun kısımlarında kayıp alanları gözlemlenir. Glukokortikoid myopati ve kas zayıflığı, kas kasılmasından dolayı kemikteki normal boşlukların yer değiştirmesinden dolayı osteoporozise yol açabilir. Hematopoietik transplant alıcılarında, elektrolit inbalansı, hareketsizlik, belirgin kilo kaybı ve endokrin yetmezlik gibi diğer faktörlerde osteoporozise yol açabilir.

Kemik kaybının iki derecesi tanımlanır. Osteopeni, kemik mineral yoğunluğunun standart deviasyonda -1'den aşağı olması olarak kabul edilir, fakat genç normal kontrol edilen grupta -2.5 üzerinde ana pik düzeyi altında olması'da kabul edilebilir (T değerleri) -2.5 veya aşağısında bir T değeri osteoporoz olarak kabul edilir.

Glukokortikoidin indüklediği osteoporozu bertaraf etmek için genel uygulamalar:

A: Hasta takibi

Kadın: Temel ve yıllık FSH ve Östradiol ölçümü

Erkek: Temel ve yıllık FSH ve serbest Testosteron ölçümü, Prostat muayenesi takibi, PSA ölçümü ve Testosteron ile tedavi edilmiş olanlarda lipit profili.

Bütün Hastalar:

- Uzunluk: Yılda iki kez

- Ağırlık: Ayda bir kez

- Dexa: Temel ve yıllık steroid tedavisi esnasında

- Üriner N Telopektid (NTx) temel ve klinik olarak ayırt edilmiş ise veya bifosfanatla tedaviye başlandıktan 3 ay içinde. NTx testi (Osteomark) bifosfanada tedavinin cevabını belirlemede kullanılır. Kemik rezorbsiyonun bir belirtisi olan tip-1 kollagenin çapraz bağlanmış N Telopektidinin ürine atılımını ölçer. Üriner NTx’de %30’dan fazla bir azalma klinik olarak bir anlam taşır (Eastell R: Postmenopozal kadınlarda Tip-1 kollajenin serum veya üriner N Telopektidlerinin biyolojik farklılıkları 2000 15:594 – 8).

-Bifosfonatla tedavi edilen hastalar: Karaciğer fonksiyon testleri, kalsiyum, magnezyum ve elektrolitler başlangıçta ve ayda bir en az ölçülmelidir.

B. Elementer Kalsiyum ihtiyacı

Klinik beslenme uzmanları steroid tedavisi esnasında belirtilen miktarlarda kalsiyumu önerirler;

Yaş 1-5: 800 mg/ gün

Yaş 6-8: 1200 mg/ gün

Yaş ≥9: 1500 mg/ gün

Beslenme uzmanları bu belirtilen miktarları eğer kişi diyetle alamıyacaklarsa önerirler. Kalsiyum sitrat önerilen formülasyondur.

C. Vitamin D ihtiyacı:

Erişkinler: 800 İÜ/gün

Çocuklar: Yaş 1-8: 400 İÜ/gün

Yaş 9-18: 400-800 İÜ/gün

SCCA’da tarif edilen ağız yoluyla alınan vitamin/mineral preparatları 400 İÜ vitamin D içerir ek vitamin D ihtiyacı kuvvetlendirilmiş süt veya kalsiyumla birlikte bulunan vitamin D preparatlarından karşılanabilir. Endojen vitamin D sentezi bu konuda yardımcı olamaz çünkü hastalar güneş ışığından ve güneş ekranı kullanmadan men edilirler.

Calcitriol (1,25 dihidroksikolekalsiferol): Böbrek veya karaciğer disfonksiyonu olan veya uzamış steroid tedavisine maruz kalan hastalarda aktif D vitaminin düşük seviyeleri gözlenebilir. D vitaminin aktivasyonunu sağlamak için, 25 OH-vitamin D ölçülmelidir. Eğer düşükse calcitriol verilebilir.

*Kullanılan doz:

- Pediatrikler 1’den 5 yaşa kadar : 0,25 mcg günlük ≤ 5 çocuklar için en yüksek doz günlük 0.75 mcg.

- Pediatrik 5 yaşdan büyük: Günlük 0.25’de 0.50 mcg: İhtiyaç halinde 0.25 mcg’dan yukarı dozlar her 2’den 4. haftaya arttırılır, günlük 2 mcg’ın üzerine kadar.

- Erişkinler: Günlük 0.25 mcg 0.5 mcg, ihtiyaç halinde 0.25 mcg’dan yukarı dozlar her 2’den 4. haftaya arttırılır, günlük 2 mcg üzerine kadar.

* Vitamin D alımı: Calsitriol tedavisi esnasında vitamin D nin farmakolojik dozları ve derivasyonları kontrendikedir. Böylece diyet kaynaklarında vitamin D temini ve/veya 200 - 400 İÜ vitamin D ihtiva eden standart multivitamin kaynaklarını tüketmek gerektiği kabul edilir.

* Takip:

Her doz değişiminde hiperkalsemi gelişmemesi için, tedavi veya takip esnasında en az haftada iki kez serum kalsiyumuna bakılmalıdır, eğer uygunsa bundan sonra ayda bir olur.

D. Magnezyum

Hipomagnezemi, hipokalsemi, periferik vitamin D rezistansı ve paratiroid hormon rezistansı sonucu oluşabilir. Normal serum magnezyum seviyeleri osteopeni ve kemik fragilitasını bertaraf etmeye yarar. Tacrolimus veya siklosporin alan hastalar serum magnezyumunun normal konsantrasyonunu sağlamak için yeterli magnezyum desteklenmesine ihtiyaç duyabilirler (Bölüm IX).

E. Egzersiz

Günlük 30-60 dk'lık ağırlık ve dşrençli egzersiz, kardiovasküler fonksiyonu arttırmak, kemik kaybını en aza indirerek, dengeyi sağlamak ve düşmeyi önlemeye yardımcı olmak için önerilir.

Önerilen egzersizler yüzme, bisiklet, kürek çekme, traking, düşük tempoda aerobiktir. Süreklilik günde 30-60 dk'dan fazla arttırabilir. Yüksek derecede eklemlere baskı olabilecek (atlama, koşma gibi) egzersizlerden kaçınılmalıdır.

F. Gonadal hormon yerine koyma:

Bayanlar: Östrojen ile hormonal tedavi almayan bayanlar, Raloksifen veya diğer antirezortif ajanlar ile tedavi edilebilirler (Bölüm XV'e bakınız).

Erkekler: serbest Testosteron ve FSH'nın serum seviyeleri değerlendirilmelidir. Testosteron yerine koyma işlemi eğer uygunsa yapılabilir. Eğer serum testosteron düzeyi düşükse, kontrendikasyon gelişene kadar, erkeklere testosteron yerine koyma tedavisi verilebilir.

G. Bifosfonatlar (sadece erişkinler):

Glukokortikoidlerin indüklediği kemik kaybının tedavisinde ve bertaraf edilmesinde bifosfonatlar etkilidir. Osteoporozlu postmenopozal kadınlarda, günlük 10 mg Alendronate, intranazal Kalsitonine göre kemik mineral yoğunluğunun (BMD) uzun süreli artışlarının indüklenmesinde daha etkilidir, ve konjuge Östrojen ve Raloksifen kadar da etkilidir. Transplant hastalarında osteoporozun tedavisi ve bertaraf edilmesi için bifosfonat kullanılarak yapılan çalışmalar hala yeterli değildir.

Bifosfonatlar uzmanş glukokortikoid tedavis almış alan hastalarda birincil koruyucu tedavi olarak kabul edilmektedir. Bifosfonatların oral veya İV formları vardır. Osteoporoz tarif eden, hızlı kemik doku kaybı olan (>%5'den az BMD) ve vertebral kompresyon ile impact kırıkları olan, nontravmatik kırıkları olan hastalar, Alendronate (haftada bir kez 70 mg), Risedronate (günlük 5 mg) veya İV bifosfonatla (aşağı bakınız) ile tedavi edilebilirler.

NOT:

*Kreatinin < 35 ml/dk olan hastalarda uygun görülür.

*Oral bifosfanat özafagial ülserasyonlara(pil özafajit) sebep olabilir.Eğer hastada özafagial semptomlar gelişmişse oral uygulama durdurulmalıdır.

1-Alendronate (Fosfomax ®)

Dozaj: Haftada bir kez p.o 70mg veya haftada iki kez 35 mg p.o

Günün ilk yemeği veya su ve benzeri günün ilk içeceğiinden 30 dk önce alınız.Direk mideye gitmesini şğlamak için, Alendronate ayakta, bir dolu bardak su ile yutularak alınır.İlacı aldıktan en az 30 dk. Sonrasına kadar hastalar yatmamalıdır.Hastalar bifosfonat emilimini sağlamak için en az 30 dk kadar ilacı aldıktan sonra, antiasit, kalsiyum kaynakları, estrojen ve diğer ilaçları almamalıdır.

2-Risedronate (Actonel ®)

Dozaj:günlük 5mg

Uygulama:Aynen yukarıda alendronate için anlatıldığı gibi.

3-Pamidronate (Aredia ®)

Özellikle birincil olarak oral bifosfonat alamayan kişilerde kullanılır. Bir rejim olarak, ilk doz için 60mg i.v takiben her 3 ay için 30mg, nontransplant uygulamalarda başarıyla kullanılmıştır. İhtiyaç halinde üriner N Telozeptid(Osteomark) uygun doz aralıklarını belirlemek için kullanılır.

İ.V bifosfonat kullanmadan önce LTFU ofisi ile irtibat kurunuz.

H.Selektif östrojen reseptör antagonistleri(SERMS)

Glukokortikoidlerin indüklediği kemik kaybını bertaraf etmek için SERMS kullanımı hala tam değerlendirilememiştir. Raloxifen (Evista ®) postmenapozal osteoporozu bertaraf edebilir ve serum kolesterolü düşürebilir. SERMS uygulamaları, glukokortikoid tedavisi esnasında diğer antirezortif uygulamaları alan ve hormon replasman tedavisi almayan postmenopozal kadınlarda bir tedavi olarak düşünülebilir.

I. Osteoporoz için ikincil tedavi olarak kalsitonin

Erişklere yukarıda anlatılan ölçümler yeterli değilse kalsitonin (100-200 IU günlük nasal sprey) verilebilir.

J. Düşük sodyum diyeti

Üriner kalsiyum kaybını sodyum artırır. Steroid tedavisi esnasında azaltılmış sodyum diyeti (< 4 gr/günlük) önerilir.

XII. Hiperlipidemi

Özel rehberler ve öngörüler halen revizyonda sürdürülmektedir.

XIII. Rekürren malignensi

Bir çok vakalarda malignensi transplanttan sonraki ilk iki yılda ortaya çıkar, az bir kısmında ilk beş yıldadır.

Lösemi yada diğer hematolojik malignensisi olan hastalarda periferik kan sayımları ilk bir yıl için, en az iki ayda bir yapılmalıdır. Spesifik hastalara ve uygulanmış olan spesifik protokollere bağlı olarak, minimal rezidüel hastalık ve rekürren malignensinin takibi değişkenlik gösterebilir. Rekürren malignensinin teşhisini ortaya koymaya yardımcı olmak ve tedavi opsiyonlarını düzenlemek için kemik iliği ve kanda Chimerism testine ihtiyaç duyulabilir (adaptif immünoterapi, gen terapi vs).

Eğer rekürren malignensiden şüphelendiyseniz veya tanımlayamadıysanız, acilen diagnostik testlere bakabilmek ve tedavi opsiyonlarını düzenlemek için LTFU ofisi ile irtibat kurunuz.

XIV. Sekonder malignansiler

Hematopoietik stem cell transplant alıcılarında yükselmiş bir sekonder malignensi gelişme riski mevcuttur. Bu riskler, deri kanserleri, solit tümörler, MDS, lösemi, PTLT içerir. Bukkal boşluğun kanserleri ve deri kanserlerini ihtiva eden, takiben karaciğer, merkez, sinir sistemi, tiroid, kemik ve bağ dokusu ile beraber, solid tümörler artmış bir insidans ile ortaya çıkmaktadır. PTLT transplant sonrası ilk bir yılda ortaya çıkar, T hücresi azaltılmış graftleri olan hastalarda ve GVHD'yi kontrol etmek için intensif immünosüpresif rejimlerle tedavi edilen hastalarda, predominant olarak ortaya çıkar.

Bütün transplant alıcıları hayatları boyunca en az yılda bir kez onkolojik olarak taranmalıdır. Uygulanması gereken kurallar:

1. Fiziksel ve geçmişe yönelik tam bir deri muayenesi

2. Pam smerleri ve mamogram (>35 yaş üzeri bayan) kendi kendine meme muayenesinin öğretilmesi ve yaptırılması.

3. Prostat muayenesi ve PSA (erkekler ≥ 45 yaş).

4. Gaitada gizli kan (≥ 40 yaş).

5. Kolonoskopi

6. Altı ayda bir diş hekiminin oral muayenesi

7. CBC ve tiroid fonksiyon testleri ve diğer testler

Bütün hastalar kronik GVHD aktivasyonunu ve deri kanserlerini bertaraf edebilmek için dışarıda güneş bloke edici kremler kullanmalı (≥ 5 SPF) “ Solba 15” PABA’ya allerjisi olan hastalar için uygundur.

Seonder malignensi teşhis edilmişse veya değerlendirme için biyopsi almaya cerrahi planlanırsa şüpheli sekonder malignensi için lütfen LTFU ofisi ile irtibat kurunuz.

XV. Diğer Komplikasyonlar

A. Gonadal Hormon Yetersizliği

Gonadal hormon yetersizliği, transplant hazırlık planlarının yoğunluğu ve hastanın yaşı ile ilgilidir.

1. Erkekler: Transplant zamanında puberteye geçmiş olan erkek hastalar, yükselmiş serum FSH seviyeleri ile primer gonadal başarısızlık geliştirebilirler. Prepubertal erkek çocuklar testosteronun derece derece gittiği, sexual matürasyonunun ilerlemesi için tedaviye ihtiyaç duyabilirler. Kronik GVHD’nin uzun süre tedavisi için kortikosteroid alan erkekler için testosteron yerine koyma tedavisi düşünülebilir (Bölüm 11’e bakın). Testosteron yerine koyma tedavisi alan erkekler, karaciğer enzimi, serum lipitleri, PSA ölçümü ve temel prostat testlerine sahip olmalıdırlar. Bu parametrelerin izlemi uygun olabilir.

2. Bayanlar: Kadınlar genellikle prematür menapoz semptomlarına sahiptir ve primer overian başarısızlık geliştirirler onlar aynı zamanda osteoporoz gelişimi riskinede sahiptirler. Siklofosfamid ve busulphan alan bayanlarda, sürekli overian başarısızlık değişmez olarak meydana gelebilir. Siklofosfamid ile tek başına yalnız olarak, genç hastaların %54’ü transplatntan sonra overian fonksiyonlarda iyileşme görülmüştür. Transplanttan altı yıl sonra, fraksiyone TBI’den sonra overian fonksiyon iyileşme olasılığı en az %10’dur.

Menapozal semptomlar ve osteoporozisin prematür (< 40 yaş) veya erken (40-50) semptomlar hematopoietik hücre transplantasyonundan sonra kadının yaşam kalitesini önemli ölçüde etkilemektedirler. Geçmiş 20 yıl zarfında, östrojen ile tek başına yerine koyma tedavisi (uterusu olmayan hastalar için) veya progestin ile kombine (uterusu olan hastalar için), menopozal semptomları ve kemik kaybını önlemek veya tedavi etmek için kullanılmıştır. Çocuklarda, hormon yerine koyma tedavisi, ikincil seksüel karakterlerin gelişiminin ilerlemesi için transplanttan sonra ihtiyaç duyulmuştur.

a-) Stem hücre trnasplantasyonundan sonra, kombine östrojen + progstinin risk ve yararları

Kombine östrojen + progestinin sıcak basmaları, vaginal-vulvar semptomları tedavi eder, kemik kaybını önler, prematür overian başarısızlığı olan veya postmenapozal olan HCT alıcılarının yaşam kalitesini düzenler östrojen alan bir çok kadın tarafından takip edilen multidisipliner fonksiyondaki pozitif etki sağlanmaktadır. Genç kızlarda, östrojen yerine koyma tedavisi ikincil sex karakterlerinin gelişmesi için genellikle kritiktir. Erken ergenlikte zirve kemik kütlelerinin hüneri içindir. 50-79 yaş arası postmenapozal, HCT almayan, uterusu olan hastalarda, östrojen ve medroksiprogesteron kullanımında güvenliği hakkında en iyi kanıtı, raastgele

yapılmış WHI çalışmasında detaylı olarak gösterilmektedir (JAMA2002;288:321-333). Diğer bir uterusu olmayan kadınlarda, postmenapozal olanlarda, tek başına östrojen yerine koyma tedavisi çalışması hale devam etmektedir. WHI çalışması açıkça göstermektedirki, kombine artmış riskler, koroner kalp hastalıkları, inme, pulmoner emboli, invaziv göğüs kanseri için prepro alan kadınlarda aşılacaktır ve kolorektal kanser riski ve kalça kırıkları için riskleri azaltmaktadır ve yaşam yararlarını birleştirmektedir. Yaşam süresi üzerine etkisi yoktur.

İkincil kanser transplant sonrasının riskinin artması hali hazırda WHI sonuçları ile beraber birleşimde kabul edilmiş E + P yerine koyma tedavisi ile güçlü bir şekilde tanımlanmaktadır. Yeni kanser de relatif risk 5 yılda 2.2, 15 yılda 5.0, yirmi yılda 8.1 olarak transplant sonrası karşılaştırma olarak normal popülasyonda yaş ve sex olarak verilmiştir. Kısmi olarak, göğüs kanseri riskinin artması, transplant sonrası 10 yıl yaşayan hastalarda görülmüştür (gözlenmiş /umulma oran: 3.3). Stem hücre transplantından sonra, solid tümör gelişimi ile birlikte genellikle radyasyon primer risk faktörü olarak belirlenmiştir.

b-) Özel durumlar: Uterusu olmayan kadınlarda, WHI çalışmasının bulgularında kabullenmekte olan, kombine E + P histerektomiye katlanan ve prematür overyan başarısızlık olan kadınlarda (extrapolate) edilemez. Eğerki medikal olarak kontendike yalnız östrojen transplnattan sonra overian başarısızlıklara neden olan kemi kaybının önlenmesinde ve menapozal semptomların önlenmesinde ilaç olarak verilebilir.

Menapozal semptomların geçici iyileşmesinde, uterusu olan kadınlarda sınırlı E + P ilaç verilmesi, tedavinin uygunluğuna kendi jinekologları tarafından karar verilmesi ile sık sık tekrar kabul edilmelerini sağlamıştır.

Prepubertal kızlarda, östrojen ile tedavi adolosanlıktan yetişkinliğe geçiş sırasında ikincil sex karakterlerinin gelişmesinde kritik olmuştur.

c-) Kızlar için hormonal yerine koyma rehberleri

Prepubertal kızlarda hormonal yerine koyma, pediatrik endokrinolojikle beraber işbirliği içinde olmalıdır.

d-) Kadınlar için hormonal yerine koyma rehberleri

Posttransplant HRT içeriği için genel düşünceler:

* Overian başarısızlığın yönetiminde olan olgular, hastanın kısmi klinik belirtilerine ve HRT'nin yan etkileri için belli risklere bağlıdır örneğin;

a-) Göğüs kanseri hikayesi (veya aile hikayesi)

b-) Derin ven trombozu, inme veya hiperkoagulabilite hikayesi

c-) Aile hikayesi ve veya kolorektal kanser hikayesi

d-) Vertebral crus kırıkları ile beraber ağır osteoporoz

e-) Uterusun bulunup bulunmayışı

* Uzun süreli HRT'nin yararları ve zararları her hastada ayrı tartışılmalıdır.

* Overian başarısızlıkta yönetimindeki nonhormonal alternatifler her hastada ayrı tartışılmalıdır.

* Bir hasta ve onun doktoru posttransplant HRT'ye başlamak veya devam ettirmek için belirtileri açıkça anlamalıdır.

* HRT mutlaka en düşük etkili dozlarda ilaç olarak verilmelidir.

* Yıllık jinekolojik izlem ve değerlendirmeler her kadına yapılmalıdır.

* Aylık olarak her kadın kendine göğüs testleri yapmalıdır.

* Temel mamografi 35- 40 yaşından sonraki her kadına yapılmalıdır. Yıllık izlemde aynı zamanda yapılmalıdır.

* Yıllık olarak hastanın overian başarısızlığının tekrar değerlendirilmesi o hastaya en uygun plan için yapılmalıdır.

HRT için spesifik kontrendikasyonlar

* Tromboembolik hastalığı olanlar, hiperkoagulasyon bozukluğu olanlar, göğüs kanseri veya aktif karaciğer hastalığı olanlar için sistemik E veya E + P ilaç olarak verilmez.

* Elli yaşından sonra uzamış E + P ilaç kullanımı olan kadınlardada dikkatli olmak gerekmektedir.

HRT'ye alternatifler:

* Karamsarlık, insomnia, sıcak basmaların yönetimi için diyet egzersiz ve hormonal olmayan stratejiler uygundur.

* Gonadal yetmezlikten dolayı olan lokal vaginal veya vulval semptomların ferahlatılmasında yüzeysel yüzeysel östrojen preparatları yalnız kullanılabilir.

* Uygun kalsiyum ve vitamin D alımı ile kombine olarak bifosfonatlarla osteoporoz alternatif olarak tedavi edilebilir.

* Artmış libido gibi zorluklar etyolojide çok faktörlü olabilir ve genellikle sistemik östrojen ve medroksiprogesteronun kullanılmaması ile yürütülebilir.

B-) Endokrin anormallikler

Kompanse veya artmış hipotiroidizm, tiroidit ve tiroid neoplazmları, radyasyon alan hastalarda gelişebilir. Kısmi toplam vücut irradyasyonundan (TBI) sonra kompanse hipotiroidizm insidansı, transplant önesi oranları % 15-25 dir. Hastalar yıllık olarak tiroid fonksiyon testleri ve fiziksel testlerle değerlendirilmelidirler.

Growth hormon yetersizliği ve büyüme geriliği (azalmış yıl/ büyüme oranı), 1800 cGY kafa irradyasyonu veya toplam vücut irradyasyonu alan çocuklarda % 70-80 görülür. Büyüme hormonu yetersizliğinin başlangıcı ve büyüme geriliği irradyasyon sırasında çocuğun yaşına göre değişir. Bu problemlerin başlangıcının gözükmesi, peripubertal çocuklardan çok genç çocuklarda daha sonra gözükür. Bütün çocuklar yılda bir kez en az değerlendirilmeli, 14 yaşından küçük çocuklar, büyüme hormonu yetersizliği veya 14 yaşını geçene kadar hangisi ilk oluşursa, yıllık büyüme hormonu testine tabii tutulmalıdır.

Prepubertal çocuklar arasında toplam vücut irradyasyonu ile tedavi ile, busulphan veya ≥ 2400 cGY testiküler irradyasyon sonraki pubertal gelişmeyi ertelemektedir. Busulphan alan çocuklar ertelenmiş veya olmayan pubertal gelişim için yüksek risk göstermektedirler. Yaklaşık olarak toplam vücut irradyasyonu alan çocukların yarısında uygun yada pubertal gelişim olmakta eğer ileriki yaştaki çocuklar toplam vücut irradyasyonuna tabii olursa ertelenmiş pubertal gelişim gözlenmektedir. Siklofosfamidle yalnız başına tedavi puberte gecikmesine yol açmamaktadır.

On yaşında başlamada, bütün çocuklarda, yıllık fiziksel testlerin bir parçası olarak Tanner gelişim skorlarına sahip olmalıdırlar. On iki yaşındaki Tanner evre 1 ve 2 olan çocuklar hormonal destek için pediatrik endokrinoloji tarafından değerlendirilmelidirler.

C-) Oküler komplikasyonlar

Schirmerr testi ve yarık lamba değerlendirilmesi ile yıllık olarak göz testinin, katarakt riski olan ve allogenik transplant olan tüm hastalara uygulanır. Transplanttan sonra katarakt riski fraksiyone TBI alan hastalarda daha yüksektir ve transplant sonrası kortikosteroid alanlardada yüksektir. Ne TBI nede ilk kranial irradyasyon alan hastalarda katarakt insidansı ortalama %15 ve öncelikle kortikosteroidlere bağlıdır. Transplanttan sonra katarakt oluşumu ortalama 2-5 yıldır. Katarakt çıkarımı oküler kuruluk mevcutken güvenli olarak yapılır. İntraoküler lensin yarine konmasından sonra beklenmeyen komplikasyonlar rapor edilmemiştir. Diğer geç komplikasyonlar, bölüm X A ve B de anlatıldığı gibi kronik GVHD ye ilişkili gözler kapsamaktadır.

D-) Oral komplikasyonlar ve ağız bakımı için rehberler

Transplant sonrası 100 günde ağız kuruluğu ve ağrının gelişimi, salgı bezleri ve mukozal yüzeyleri kapsayan kronik GVHD gelişimini önermektedir. DFA ve Candida albicans için kültürler veya herpes simplex için kültürler concomitant enfeksiyonları arındırmak için alınmalıdır. Oral komplikasyonu olan şahıslar için diş hekimi konsültasyonu mutlaka alınmalıdır.

Hematopoietik transplant alıcılarında ağız bakımı için genel rehber içerikleri:

* Hastalar halen immüno uyuşmada olduğundan transplanttın sonraki ilk yılda artan bakteriyemi riski için hastalarda rutin dental bakımlar özellikle kronik GVHD'yi önlemek için yapılmalıdır.

* Rutin diş sağlığı değerlendirmeleri (radyografi gerekse bile) diş çürümesini göstermek ayrıca oral hijyen etkinliğini gingivitis ve periodontitis göstermek için yapılmalıdır. Hastalara etkili ve oral hijyen yapmaları sağlanmalıdır.

*Kuru ağızlı olan hastalarda günlük floridli preperatlar la diş fırçalama sağlanmalıdır ki diş çürüğü önlenir.

*Tam kan sayımı, platelet sayımı herhangi bir diş probleminde önceden yapılmalıdır, bunun sonucunda herhangi bir kanmaya ve endikasyona sebebiyet vermemek içindir.

*Eğer acil bir diş tedavisi hasıl olursa, bakteriyemiye en aza indirmek için profilaktik antibiyotik alınmalı ve en az aerosolize aspirasyon riski azaltılmalıdır. Kısa ameliyat gerektirmeyen ve noninvaziv prosedürler için Amerikan Kalp birliğinin profilaktik antibiyotik kullanımının genişletilmesi, lokal enfeksiyonlarda ve sonradan oluşacak yaygın enfeksiyonlarda yapılmalıdır.

E.Renal Yetmezlik

Nefrotoksik ilaçlar, stem hücre transplantından sonra oluşan bozulmuş böbrek fonksiyonu için en ortak sebeplerdir. Böbrek yetmezliği riski bulunan her hastada, böbrek fonksiyonu izlemi ve ilaç seviyeleri gözlenmiştir.

F.Nörolojik komplikasyonlar

Periferik nöropati ve merkezi sinir sistemi komplikasyonları transplantasyondan sonra gelişebilir. GVHD, enfeksiyonlar, mantar organizmalar, toxoplazma, **prior** baş ırradyasyonu intratekal kemoterapi ve malignansileri kontrol amaçlı kullanılan ilaçlar nörolojik komplikasyonlara yol açabilir. Aşağıdaki testler önerilir.

1- Siklosporin ve tacrolimus kan seviyeleri

2- İlaç toksisitesi, enfeksiyon, tümör ve diğer problemleri değerlendirmek için kafa MRI

3- Enfeksiyonları ortadan kaldırmak için serebrospinal sıvıların değerlendirilmesi. Bir Üroloji laboratuvarında şu testlerin değerlendirilmesi istenir, HHV-6, HSV-1 ve 2 VZV ve CMV. Destekleyici örnekler kesin bir sonuç alınıncaya kadar buzdolabında veya derin dondurucuda tutulmalıdır.

4- CSF, hücre sayısına karar verilmesi için test edilmelidir, aynı zamanda , sitoloji, protein, glukoz ve elektrolitler içinde geçerlidir.

5- CSF aynı zamanlarda aşağıdaki enfeksiyonların değerlendirilmesi içinde geçerlidir.

a- HHV, HSV 1-2, Varisella Zoster virüsü, sitomegalovirüs.

b- Hemofilus influenza, pnömokok, meningokok, mikobakteria (Tüberkülozis) ve diğerleri

c- Cryptococcus neoformans

d- Yavaş virüs

Eğer uygun test yerel olarak mümkün değilse bir diğer labaratuvara örneklerin gönderilmesi konusunda düzenlenme yapılmalıdır. Lütfen LTFU ofisi ile irtibata geçin(Appendix A' da)

Bazı çocuklar, özellikle transplantdan önce kafa irradyasyonu verilenler, sakatlıkları öğrenebilirler(Kısmi olarak matematik ve özet düşünmede) ve sahip olabilirler. Bu anormallikler transplantdan 24-42 ay sonra tipik olarak ortaya çıkar. Eğer bir problem oluşursa, psikolojik bir teste başvurulmalıdır. Bu çocuklar için özel eğitim tavrı benimsenmelidir. Yetişkinlerde kısa dönem hafıza defisiti görülebilir, klinik olarak gösterildiği gibi psikolojik testler yapılmalıdır.

Çok genç çocuklarda, toplam vücut irradyasyonu, gelişimsel belirtilerin başlangıcını erteleyebilir. Bu etkiler en ağır şekilde transplantdan bir yıl sonra oluşur, ve çocukların kendi normal gelişimine yardımcı olan mesleki tedavilerden yararlanmalarını etkiler. Onlar uygun gelişim belirtilerine başladıktan sonra, ileriki gelişimleri normal olarak ilerler. Zeka ve okuldaki başarı yetenekleri, toplam vücut irradyasyonundan etkilenmez.

G. Kemik komplikasyonları

Osteoporoz, kırık ve avasküler nekroz, transplantasyondan sonra oluşan ortak komplikasyonlardır. Kortikosteroidlerle uzun süreli tedavi bu komplikasyonlar için ilk oluşabilecek risktir, ayrıca, elektrolit dengesizliği, gonadal başarısızlık, fiziksel inaktivite, siklosporinle tedavi de aynı risk olayları ek olarak söz konusudur. Biz 40 yaşından büyük veya eşit olan her hastada transplantdan 1 yıl sonra, kalça, **spine**'nin temel DEXA testlerini isteriz. Uzun süre kortikosteroid tedavisi alan ortalama %50 hastada nihayet kemik kırığı gelişir. Osteoklast odaklı kemik rezorpsiyonu artmıştır, osteoblast odaklı kemik formasyonu azalması, trabeküler kemik kaybına yol açar.

Kemik kaybının azaltılması glukokortikoid dozunun en aza indirilmesi ile azaltılabilir, ayrıca optimize kalsiyum ve vitamin D alımını ağırlıklı ilgili egzersiz yapımı, hormon yerine koyma tedavisinde kaybı azaltabilir, Bölüm 11 de kortikosteroidle tedavi edilen hastalarda osteoporoz için önlenmesine yönelik detaylı rehberler bulunmaktadır. Bölüm –XV vitamin ve diğer mineral ihtiyaçlarını göstermektedir. Bölüm XX kortikosteroid tedavisi alanların diyetlerini içermektedir. Bölüm XV A hormon yerine koyma tedavisini ana hatlarıyla çizmektedir.

H. Kronik Pulmoner komplikasyonlar

Bazı raporlarda transplantdan 1 yıl sonra %15 hastada FEV1/FVC %70 den az diye gösterilmektedir, ve allojenik transplant alan hastalarda 3 yıl sonra bu oran %30 hastada bulunmaktadır. Kronik GVHD olan hastalar arasında, yokedici bronşiolite benzeyen, ağır obstrüktif havayolu hastalığı %5-10 gelişebilmektedir. DLCO ve toplam Akciğer kapasitesini ölçen pulmoner fonksiyon testleri transplantdan sonra 1 ve 5 yılda değerlendirilmeli ve kronik GVHD'si olan hastalarda yıllık veya daha fazla olmalıdır(Bölüm X-B). Eğer hasta PFT' de yeni anormallikler not edilirse lütfen LTFU ofisine başvurunuz(Appendix A)

Toplam vücut irradyasyonu alan çocuklar, transplantdan 5-20 yıl sonra, pulmoner restriktif hastalığın başlangıcının ertelenmesi riskine sahiptirler. Bütün hastalar, çocuk olanlar pulmoner testlere tabi tutulmalıdırlar.

I.Hepatobilier Komplikasyonlar

Serum ALT, Alkalen fosfataz ve bilirubin değerlerinin yükselmesi, 100. günden sonra, önceden Karaciğer problemleri olmayanlarda dahi olur.Düşüş4 klinik katagoride olur.

*Akut hepatit 100. günden sonra serum ALT değerlerinin yükselmesi ortak olarak ilaca bağlı karaciğer yaralanması(Siklosporin, tacrolimus, itrakonazol, trimetaprim/sülfometaxazol), kronik GVHD, Hepatit B-C, Varizella zosterde en ortak değerdir.

3 klinik durumda hızlı teşhis ve tedavi gerekmektedir.

1) Anorexi, abdominal distansiyon veya karın ve sırt ağrıları ile hızlı yükselen ALT düzeyi viseral VZV infeksiyonunu işaret eder(Bölüm VIII-B)

2) Transplantndan önce hepatit B olanlar ve transplantndan sonra fulminan hepatit riski olan ve enfekte hepatit B ile hasta olanlar

3) Kronik GVHD akut hepatit gibi oluşur, genellikle immunoupresif tedavinin devam edilmemesi veya **incelmesinden** sonra ve kısmi olarak siklosporin ve tacrolimuslardır.

Hızlı ALT seviyeleri artan ve ALT seviyeleri > 500 U/C olan hastalara mutlaka İV asiklovir VZV hepatiti ortadan kaldırılınca kadar, ekarte edilinceye kadar verilmelidir. Teşhis için acil karaciğer biyopsisine ihtiyaç duyulmalıdır. Zor vakalarda (Appendix A 'daki) LTFU ofisine rehberlik için başvurunuz.

*Kronik hepatit: Akut hepatitin farklı bölümü olmayan, serum trnsamin değerlerindeki kronik düzensiz değişimler, hepatit B veya C virüsünü, enfeksiyonu, kronik GVHD'i demir fazla yüklenmesini gösterebilirler.

*Kolestazın işaretleri veya sarılık: Artmış serum bilürubin ve alkalen fosfataz değerleri, kronik GVHD, ilaç kaynaklı, kolestazis, akut hepatit ve biliyer obstrüksiyonsonucudur. USG ortak kanalın genişleyip grnişlemediğini anlamak için gereklidir. Biyopsi ile belirtilmiş kronik <GVHD'li kolestazisi olan hastalarda karaciğer biyopsisi gerekmemektedir. Bazı hastalarda kronik GVHD'nin dominant belirteci olan karaciğer tutlumu olmaktadır. Kronik GVHD'nin diğer belirteçleri yoksa teşhisi kanıtlamak için karaciğer biyopsisine ihtiyaç duyulmaktadır.

Hepatomegali ve sağ üst çeyrek ağrısı: Hepatomegalinin ani bşlangıcı, akut hepatiti, Ebstein Barr virüsünü ve bunun arttırdığı karaciğeri tutan lenfoproliferatif hastalığı daha az sıklıkla Budd-Chiari endromunu düşündürür. Daha çok miskin sessiz hepatomegali, metazatik tümör, lösemi infiltrasyonu, daha az sıklıkla konstriktif perikardit, mikobakteriyel enfeksiyonda oluşur. Sağ üst kadranda ağrısı, akut koleistit, safra yolu tıkanıklığı, kolanjit ile olan ve daha az sıklıkla karaciğerin mantar hastalığı ile oluşur.

Karaciğer Biyopsisi önerileri ve Karaciğer dokusu alımı:

Karaciğer biyopsisi klinik duruma ve platelet sayısına dayanır. Perkütanöz biyopsi platelet sayısı> 100.000/mm³ ve az kanama riski varsa yapılır. Transseröz biyopsi herhangi bir diffüz hepatit ve kronik GVHD'nin teşhisi için femoral veya jugüler rota yeterli ise yapılır. Dokular virü ve mantarlar için kültüre ekilmeli, burada B5 ve metilCarnoy veya taze formalinle sabitlenmelidir.

J.Gastrointestinal komplikasyonlar

Allojenik transplantndan sonra, anorexi, mide bulantısı, kusma, diarenin en sık olan ortak nedeni GVHD' dir fakat bu semptomlara yönelik olarak kapsamlı araştırma GVHD'nin tek başına neden olupolmadığına dair yapılmalıdır.Anorexi, mide bulantısı kusma, HSV, VZV, CMV enfeksiyonları ve Trimetoprim Sulfometaxazol, variknazol, itrakanozol, tacrolimus ve siklosporin gibi ilaç kullanımındada neden

olabilirler. Abdominal ağrı, visceral VZV enfeksiyonunda akut kolesistde daha az sıklıkla Epstein Barr virüsünün indüklediği enfeksiyonlu hastalıklarda neden olabilir..

XVI-KAN TRANSFÜZYONLARI

GVHD'ı önlemek için tüm kan transfüzyon ürünleri irradyasyona tabi tutulmalıdır (2500 cGY). Donör ve alıcıda ABO grup uyumsuzluğu varsa transplantdan sonra birçok ay için düşük derece hemolizis, eritroid iyileşmeyi erteleyebilir. Hemaglitünün titrleri ve retikülosit sayıları alıcıdan alıcıya donör tipine değişimi göstermek için izlenmelidir. Alıcıdaki donör kan grubu tipi tamamen saptanana kadar, donör kırmızı kan hücre antijenlerine karşı isoaglutinin olanlarda tip 0 kırmızı hücreler kullanılmalıdır. Eritropoetinle tedavi bazı hastalarda yararlı olabilir. Donör tipi plateletler transfüzyon için kullanılmalıdır. Önceden CMV ve seronegatif kan ürünleri alanlar, almaya devam etmelidir. Lökosit bitmiş kan ürünleri, bütün allojenik transplant sonrası hastalarda kullanılmalıdır.

XVII-VİRAL HEPATİTLER

Hepatit B ve Hepatit B'nin karşılaştırılmasındaki sonuçlar, ağır klinik hepatit ve transplant sonrası karaciğer hastalığı ile beraberlik gösterirler, her ne kadar sonuçlar yalnızca HBV ile enfekte hastaların azında meydana gelmektedir. Kontrendikasyonlar oluşuncaya kadar, HBV ve HCV ile enfekte olmuş transplant alıcılarda antiviral tedavi düşünülmelidir. Karaciğer fonksiyon testleri anormallikleri transplant sonrası hepatik GVHD, HBV, HSV, adenovirüs ilaçlarla ilgili yaralanmada neden olabilirler. Bu durumda dominant patolojik oluşuma karar verebilmek için karaciğer biyopsisi yapılmalıdır.

A. Akut Hepatit

Transplantdan önce çok düşük seviyeli viral tutulum olan hastalarda bile ve relatif normal karaciğer fonksiyonu ve histolojisi, bozulmuş hücre immunitesi Hepatit B'nin reaktivasyonuna mücadele eder. HBV enfeksiyonunun serolojik durumları transplant olanlarda atipik olabilir, immünosupresyonunun sonucuna benzer gibi. İmmünosupresyon kesildiği ve azaltıldığı zamanı HBV'li hastalarda akut hepatit için risk olarak kronik GVHD'nin kalmasının kontrolü için sistemik immünosupresif tedaviye ihtiyaç vardır. Bazı birden alevlenmeler, hepatik başarısızlığa veya ölüme yol açabilirler. Transplantasyondan sonra, kronik HBV sırasındaki (cirrhosis) acil majör problem değildir.

Transplant sonrası ısrarlı olarak HBsAg pozitif olan hastalar arasında, ölümcül HBV karaciğer hastalığı riski yaklaşık %12'dir. HBsAg (-), Hbc, antiHbc(+) olan, hematopoetik transplant alıcılarda, latent enfeksiyonun reaktivasyonu, fulminant hepatik başarısızlığa neden veya önder olurlar. Çünkü bu hastalar viral replikasyonunun yüksek seviyelerine karşı, HbcAg negatif kalırlar, HBV ve DNA seviyeleri bu HbsAg pozitif hastalarda gerekli ise izlenir.

Transplant sonrası HBV enfeksiyonu aşağıdaki sonuçlarla oluşur.

- *Transplant öncesi aktif HBV enfeksiyonu
- *Latent HBV enfeksiyonun reaktivasyonu
- *Transplant oluşumu sırasında yeni enfeksiyon
 - Enfekte stem hücre ürünü
 - Enfekte olmuş kan ürünü

1) HBV enfeksiyonu için risk olan hastaların gözlemi

HBV enfeksiyonu için ağır ve yüksek risk, HbsAg pozitif, HbeAg pozitif veya HbsAg pozitif olan donörden hematopoetik stem hücre alan transplant öncesi OR

hastalarının PCR siyle HBV DNA içeren hastaları içermektedir. Bunlara ilave olarak HbeAg (+), antiHBc (+) veya PCR ile HBV DNA olanlarda dahildir. Ek olarak, latent HBV enfeksiyon işaretleri olan hastalar, transplant sonrası HBV reaktivasyonu için risktedirler.

Dikkatli izlem bu hastalar için şunları ihtiva eder;

*Karaciğer onksiyon testleri, transplant sonrası 3 ay için haftalık, 1 yıl içinse ayda 2 kere olmak üzere yapılır.

*PCR ile HBV DNA;

1) Tranplantdan sonra 50-80 ünler arasında

2) HSC transplantından 1 yıl geçene kadar sistemin immünosupresyon sırasında, normal LTF'li hastalarda her 90 günde

3) Anormal veya bozulmuş serum ALT değerleri ortaya her çıkışında PCR ile HBV DNA test edilmelidir.

2)Tedavi

HBV DNA ilk tespit edildiğinde lamivudinle antiviral tedaviye başlanması gerektiğini öneriyoruz. Antiviral tedavinin amacı, viral replikasyonu tamamıyla baskılamak, böylece viral mutasyon riskini en aza indirmektir. Sistemik immünosupresif tedavinin devamsızlığından 12 veya 6 ay sonra hastalar mutlaka tedavi edilmelidir, bazen daha uzun. Antiviral tıbbi tedavi ile tedavi edilen hastalar bir gastroenterolog tarafından mutlaka izlenmelidir.

3)Diğer düşünceler

Antijeneminin temizlenmesi ortak olarak gözlenmektedir, ve kısmi olarak eğer HSC donörü antiHBs pozitifse benzerdir.

B.Hepatit C

Hepatit C virüsü enfeksiyonu, kan transfüzyonlarında HCV testinin mümkün olmadığı 1991 yılına kadar çok sıkı. Uzun dönem HCT ile yaşayanlarla kronik hepatit C'nin prevalansının aralığı %5-70 arasındaydı, endemik prevalanslara bağlıydı. HCV enfeksiyonu ile uzun dönem yaşayanlar ortak olarak düzensiz ALT ve AST değerlerine sahiptirler. Enfeksiyondan sonra ilk 10 yılda , Hepatit C morbidite ve mortaliteye karşı hafif darbeye sahiptir. Fakat bazen, bazı hastalarda, 10-30 yıl enfekte olanlarda hızlanan (Cirrrosis) geliştirebilirler.

Transplantdan sonra 20 yıl yaşayanlarda her 3 hastadan birinde Hepatit C bulunmuştur. İmmüsuprese kalan hastalar arasında HVC enfeksiyonunun kabul edilmeyişi için, hepatit antikorları için serolojik testler yetersiz kalmaktadırlar. PCR ile üremenin bulunmasında bunun için şahıslar risk altında olarak düşünülmüştür.

Transplantdan önce veya sonra HCV enfeksiyonun oluşumuna bakılmaksızın, hepatitin klinik ve biyokimyasal kanıtları, GVHD profilaksisi için kullanılan immüsupresif ilaçların azaltılması ve hücresel bağışıklığın geri dönüşü ile genellikle uyumaktadır. Bu sırada Karaciğerin GVHD' sini HCV'nin (exacerbation) dan ayırtetmek zordur. Hepatit C viremisinin bulunması, hatta yüksek titrede dahi, bu iki bozukluk arasındaki fark, üstünlük yapmak için yetersizdir. Hepatit C viremisinin olmayışı HCV'nin AST/ALT yüksekliği sebebiyle olmadığı anlamına gelmez. Diğer organlardaki aktif GVHD için bir kanıt vardır, teropatik karar verilmeden önce bir karaciğer biyopsisine ihtiyaç vardır.

Hepatit C ve GVHD için patolojik zor olabilir, çünkü her ikisinde safra kanalı yaralanması ve portal lenfoid infiltrasyonla birleşiktir. İnterlobüler safra kanalı kaybı ve epitelyal hücre ayrılmasıyla saptanmış safra kanalı yaralanması, GVHD için çok tipiktir. Birden bire alevlenen hepatit C ve hepatik GVHD simültane bir şekilde meydana gelir. Eğer karaciğer biyopsisi her iki prosesi önerirse, immünupresyon

tedavisi, ilerleyen lenfositik atağın önderlik ettiği inter lobüler safra kanalının kaybı ile ağır ve ilerleyici kolestazise sonuç verirse uygulanmalıdır.

Fulminant immun-rebaund Hepatit C, daha az sıklıkla immunsupresyonun geri çekilmesi ile rapor edilmiştir. HCV sırasında serum aminotransferaz seviyesindeki hızlı artı, ortak değildir ve genelde karaciğer başarısızlığını ilerletmezler. Bu durumda siklosporinin tekrar yapılışı, serum AST ve ALT seviyelerinde azalmaya önderlik edebilir ve hepatoselüler hasarın miktarını azaltabilir. Antiviral ajanların rolü ribavirin ve interferon alfa gibi, bu durumda tanımlanamamıştır. İmmun yeniden oluşumu sırasında, hepatitin başlangıç yeniden alevlenmesinden sonra, serum AST ve ALT seviyeleri tekrar normale dönebilir, fakat laboratuvar anormallikler genellikle kronik hepatitin örneklemesinde olduğu gibi yerleşebilir aynen diğer HCV'li hastalarda olduğu gibi. Kronik HCV enfeksiyonu için tedavi aktif GVDH'nin herhangi bir kanıtı olmadan ve bütün imünsupresif ajanlarla takip olmadan sonra düşünölmelidir.

İzlem:

*Karaciğer fonksiyon testleri 00 güne kadar haftalık, daha sonra 1 yıla kadar aylık yapılmalıdır.

*HCV RNA pozitif donörü olan veya HCV RNA negatif transplant öncesi olan HCV antikor pozitif hastalarda transplandan sonra 50-80 günlerde HCV RNA mutlaka kontrol edilmelidir.

*HCV RNA için tekrar testleri, HCV teşhisi bir kere pozitif bulunan hastalar için tekrar yapılmaya gerek yoktur.

*HCV olduğu bilinen hastalar bir hepatolog tarafından değeriendirilmelidir. Burada 3 olgu önemlidir.

- 1) Virüs enfeksiyonu karaciğer hasarı sonucunu oluşturmuştur?
- 2) Karaciğer hasarı için diğer sebepler var mıdır(Alkol tedavisi için ilaçlar, kronik GVHD, hemosiderosiz veya hepatit B virüsü)?
- 3) HCV için tıbbi tedavi yapılmalı mıdır?

Terapi:

Antiviral tedavi; kronik hepatit C enfeksiyonu ile uzun süreli HCT'li yaşayan hastalar bu tedavide düşünölmelidir. İnterferon alfa ve ribavirin, GVHD veya myelosupresyon kanıtı olmayan ve bütün immünosupresif ajanlarla tedaviye devam etmeyen hastalarda uygulanabilir.. Bu ajanlarla tedavi trombositopeni ve nötropeniye neden olabilir. Tecrübe sınırlandırıldığında, interferon alfa ve ribavirine cevap oranları Hepatit C' li diğer hastalara karşı farklılık göstermemektedir.

Demir aşırı yüklenmesi, flebotomi veya şelasyon tedavisi alan hastalar interferon tedavisinden öncesi, karaciğer demir depolarında azalmaya işaret etmektedir, karaciğer demirinin mobilizasyonu cevap şansını artırabilir.

HSCT den sonra HCV yönetimi, cevaplardan çok soruları arttırmaktadır. Hepatolog FHCRC/SCCA' da uzmanlarla konsültasyon yapma ihtiyacı duyulabilir. HCV hakkında daha çok bilgi, Amerikan Liver Foundation (www.liverfoundation.org) veya AASLC (www.Aaslc.org) adresleriyle irtibata geçildiğinde alınabilir.

XVIII.Demirin fazla yüklenimi

Demirin fazla yüklenimi transplandan sonra sıklıkla meydana gelebilir, intestinal hiperabsorbsiyonla birlikte, infektif eritropoesis nedeniyle genellikle olur, ek olarak kırmızı kan hücresi tranfüzyonu ve bazı hastalarda genetik hemokromatozis sonucudur. Relatif olarak daha az bilinen, demir fazla yükleniminin etkileri HSC hastalarında transplant olanlarda diğer hemoglobinopatilerden daha çoktur. Karaciğer demir fazla yüklenimi olan diğer hastalarda, 3200 den 7000 mq/q kuru ağırlık oranı olanlarda normal yaşam beklentisi vardır. Daha fazla doku demir fazla yüklenimi

(>15.000 mq/q kuru ağırlık), taleşeminin transplant sonrası yaşam süresinde geniş organ zehrlenmesi ile birliktedir. Birincil olarak risk altındaki organlar olarak kalp, karaciğer, pankreas dır, sonuç olarak, kardiyak bitime kadar olan disritmiler, portal fibrosis, insülin bağımlı diyabet mellitus ve diğer endokrin yetmezlikler oluşabilir. Kronik hepaptit C li hastalarda, demir fazla yüklenimi(cirrhosis) oluşumunu arttırabilir. Bir transplant normal hematopoesise ve kırmızı hücre transfüzyonuna sahipse ileride istem olmaz, vücut demir depoları yıllar sonra azalmaya meyil edebilir. Ağır miktarda aşırı yüklenmiş hastalarda demirin mobilizasyonu, kalp yönünden iyileşmeye, serum ALT seviyelerinde normalleşmeye ve sonuç olarak karaciğer histolojisinden düzelmeye yol açar.

Karaciğer veya ilik demir içeriği, transfüze edilmiş kırmızı kan hücresi ünitelerinin sayısıyla zayıf bağıllık kurar.İlik ve karaciğer demir içeriği, spektrofotometri ile 10 tane, hematolojik malignensi için tranplant yapılan otopi vakasında karar verilmiştir. Ortalama karaciğer demir içeriği, transplantdan sonraki 50-100 günlerde, 4307 mq/q kuru ağırlık ve ortalama ilik içeriği 1999 mq/q kuru ağırlıktır. İlik demir içeri aynı zamanda prusya mavisıyla sabitlenmiş ilik biyopsisinin dijital photomicrograph bazlı morfometrik ölçümleriyle yapılabilir. Karaciğer demir indexi ile ilik demir içeriğinin spektrofotometrik ve morfometrik ilişkilerinden dolayı, doku demir depolarının alternatif olarak kabuledilebilirliği için ilik demir içeriğinin morfometrik ölçümü daha değerlidir. Daha önceki çalışmalar ilik demirinin histolojik derecelendirilmesi ile biyokimyasal konsantrasyonu arasında ilişki olduğunu göstermiştir, her ne kadar histolojik derecelendirme, gözleyenler arasında değişkenlik nedeni olsa bile.

Homozigos HFE gen mutasyonları için taşıyıcı frekansı Avrupanın kuzey ve batısındakilerde yüksek ilişkili olsa bile genetik hemokromatozis olasılığı, transplant sonrası demir aşırı yüklenimi ilişkisi, uygun fertlerde düşünülme ihtiyacı doğurmaktadır. İki nokta mutasyonları C282Y (Cys 282 Tyr) ve HG3D (His G3 Asp), HFE geni içinde tanımlanmıştır. C282Y için homozigosite hemokromatozisle birlikte ilişkilendirilmiştir, demir statüsü içindeki bileşik heterozigositesinin etkisi HCT lilerde eğişkendir.

Demir aşırı yüklenimi için risk altındaki fertler

*Hemoglobinopatiler

*Konjenital anemi

*Hereditör Hemokromatozis

*Transfüzyonel fazla yüklenimi ile inefektif eritropoezis ile kronik anemi

*Hepatit C, siderozisle indüklenmiş karaciğer hasarını arttırabilir.

A. HSC transplantından sonra demir aşırı yüklenimin değerlendirilmesi

1-Kemik iliği

Bir çok hastada demir depolarını tayin etmek için, ilik demirinin ölçümü için modometri veya spektrofotometri uygundur.

2-Serum demir çalışmaları ve karaciğer fonksiyon testleri, kemik iliğinde 2. evreye büyük veya eşitse, transplant sonrası 80-100 günde, trasplant sonrası 1 yıllık veya demir fazla yüklenimi için risk

*Transferrin satürasyonu(TS)

*Serum AST ve ALT

*Serum Demir, Total demir bağlama kapasitesi

*Serum Ferritin

*HFE genotipi şu hstalarda düşünölmelidir.HC'li aile bireyi olanlar, Kuzey ve Batı Avrupa ölkelerinde yaşayanlarda, TS>%45 olan hastalarda.

3.Dokularda Demir depolarının tayini

Göstergeler

Demir depo tayini aşağıdaki göstergelere sahip olan hastalarda yapılır, TS >%45 ve HFE(C282Y/282Y) veya HFE(C282y/HG3D) ile ferritin değeri >1000 veya anormal ALT olan hastalarda ve TS >%45 ve HFE ferritin >2500 ve anormal ALT olan hastalarda gereklidir.

Spektrofotometri ile karaciğer demirinin ölçümü, daha ziyade gözle görülür bir şekilde serum ferritin ve ALT değerleri yüksek hastalarda yapılır. Ek olarak, bu örnekler karaciğer patolojisi ile de değerlendirilmelidir.

Noninvazif SQUİD veya özel MRI metoduyla karaciğer demirinin ölçümü, karaciğer biyopsisine alternatif olarak karaciğer demir içeriğinin ölçümü için olabilir.

4-Doku demir içeriğine ilişkili demir mobilizasyon tedavisinin göstergesi (Sayfa 59' daki tablodadır)

B.Transplant sonrası flebotomi

*Eğer gösterilirse, doku demirinin mobilizasyonu için flebotomi, en az para harcanıp etkili olan ve en güvenilir methodur.

*Regüler flebotomi normal hematopoezisi veya hematopoetik uyarıcı ajanlara haftalık yeterli cevap veren hematopoezisi gerektirmektedir.

(Sayfa 60 daki tablo)

C.Dekraxaminle (Desferal) şelasyon tedavisi

*Transplantasyon sonrası 3-6 ay içinde eritropoetik uyarıcı ajanlarla flebotomi yapılmazsa, mobilize demir depolarının tedavisi gösterilmişse, desferoxaminle demir şelasyon tedavisine başlanabilir.

*Demir fazla yüklenimi hastalarda Yersinya enterokolik ve Yersinia pseudotuberoenfeksiyonlara yatkınlığı artırır.Bazı ender vakalarda desferoxaminle tedavide bu yatkınlığı arttırmıştır.Desferoxaminle tedavide nadir vakalarda mucormycosis tarif edilmiştir.

*Desferoxamin devamlı subkutanöz veya intravenöz infüzyon olarak uygulanabilir.Subkutanöz uygulandığında daha az toksisite oluşur.

*Günlük desferoxamin dozu, subkutanöz 20-40 mg/kg subkutanöz haftada en az 5 gün uygulanır.Hipotansiyondan kaçınmak için günlük 50mg/kg dozunu ve infüzyonda saatde 15mg/kg dozunu aşmamak gerekmektedir.Desferoxamin paranteral olarak pompalarla kesintisiz gece boyunca verilebilir. Plazma konsantrasyonları 12 sate bir plato seviyesine ulaşabilir.

*Desferoxaminle oluşan toksisite, doz 50mg/kg' ı aştığında olur.

*Desferoxaminle oluşan toksisite oküler, duyuma anomalileri, senseromotor nörotoksisite, böbrek yetmezliği, pulmoner toksisite, büyüme geriliğini kapsar.

*Vücut demir depolarının düzgün tayini ile toksisiteden kaçınılabilir.Desferoxamin alan hastalar , yıllık vücut demiri ölçümünde bulunulmalıdır(Karaciğer biyopsisi ve diğer uygun ölçüm metodları). Genel olarak desferoxamin toksisitesi meydana geldiğinde vücut demir depolarının direk tayini yapılmalıdır.

*Eğer hepatik demir içeriği . ≤ 3000 mcg/gm kuru karaciğer ağırlığı ise veya ilik kemik bileşimi artmemişse veya ılımlı artmışsa, desferoxaminle tedavi 6 aylığına devam edilmemelidir. Bundan sonra desferoxaminle tedavi 3000-7000 mcg/gm kuru karaciğer ağırlığı arasında olacak şekilde ayarlanmalıdır.

Desferoxamin ile ilişkili toksisite izlemi sayfa 61 dedir.

XIX. Vitamin ve Diğer Mineral Ekler

Bütün allojenik hastalarda, demir ihtiva etmeyen multipe vitamin/mineral ekler bir yıl olarak düşünülmelidir, veya transplanttın sonra bütün immünsüpresif tedavi kesilene kadardır. Otolog hastalar, ekleri bir yıl boyunca eğer diyetle alım günlük ihtiyacı karşılamıyorsa alınır. Demir ilavesi, demir yetersizliği açıkça belirlenmedikçe hiçbir hastada kullanılmamalıdır. Bir çok hastada aşırı yüklenimi vardır, çünkü kırmızı hücre transfüzyonu ve gastrointestinal yoldan demir emilimi artışı söz konusudur.

A. Kalsiyum ve vitamin D günlük alım ihtiyaçları

Uygun kalsiyum ve D vitamini alımı transplant sonrası kemik komplikasyonlarını azaltmak için ihtiyaç duyulmuştur. Overian başarısızlığı olan kadınlar, kortikosteroidle uzun süre tedavi olması gereken hastalar osteoporoz için yüksek risk grubundadır, ve pediatrik hastalar kemoterapi ve radyasyondan sonra zayıf kemik gelişimine sahiptirler. Güneş ışığından kaçış güneş ışığını engelleyen (UV radyasyonu için) nesne kullanmak vitamin D yetmezliğine yol açar.

Yiyeceklerden uygun kalsiyum ve D vitamini almayan hastalar günlük ihtiyaçlarını karşılamak için ek almak zorundadırlar. Kalsiyumun ilavesi tercihen kalsiyum sitrat olarak bölünmüş dozlardaverilmelidir. Bazı doğal kalsiyum ekleri osteopeniyi önleyecek kadar kalsiyum ihtiva etmemektedirler. Her doz için maksimum emilen miktar 500 mg'dır. Bölüm XI' de osteoporoz önlemi için glukokortikoidler ile tedavi edilen hastalarda miktarlar bulunmaktadır.

B. Magnezyum ilavesi

Siklosporin ve FK-506 (Tacrolimus veya Prograf) magnezyumun idrarla atılımını artırır, sonuçta serum magnezyum seviyesinde azalmaya yol açar. Siklosporin veya tacrolimusla tedavi edilen hastalarda hipomagnezemi nöbet olaylarına yol açar (FK-506). İmmünsüpresif ilaç alan bütün hastalar magnezyum ilavesi, serum değerlerinin aylık ölçümüne veya genellikle gösterildiğine ihtiyaç duyarlar. Proteinle (133 mg/tablet) beraber oral magnezyum, magnezyum oksid'den daha iyi tolere edilir. Yetişkinler için magnezyum ihtiyacı altı dan yirmi tablete kadar günlük, çocuklarda 1'den 9 tablete kadardır. Bazı hastalarda İV ek (Magnezyum sülfat) eğer oral alım diareye sebep oluyorsa istenebilir.

XX. Diyet ve diğer Beslenme Rehberleri

A. Transplant sonrası immünsüprese hastalar için diyet

Hematopoietik transplant sonrası veya yüksek doz kemoterapi alan hastalarda yiyecek ile ilgili enfeksiyon gelişim riski artmıştır. Bütün transplat hastaları eve taburcu olmak için beslenme rehberlerini izlemelidirler, immünsüprese hastalar için diyet kitapçığını ihtiva etmektedir. B u rehberler www.seattlecca.org adresinde patients and families/nutrition/nutritionDietguidelines/osteoporozis/nutritionguidelines bölümünde bulunmaktadır.

İmmünosüprese hastaların diyet devamlılığı, hastanın immün uyumluluğuna, transplantın tipine bağlıdır, aşağıda açıklamalarda;

* Allogenik transplant alıcılar bütün immünsüpresif tedaviler kesilinceye kadar, immünsüprese hasta diyet rehberlerini takip etmelidirler.

* Otolog transplant alıcılar, immünsüprese hasta diyet rehberlerine, kortikosteroidin kesilmesinden bir ay sonraya kadar veya kemoterapi veya transplanttın üç ay sonraya kadar veya herhangi bir gastrointestinal semptom olmayıncaya kadar izlenmelidirler.

B. Ek diyetle ilgili tavsiyeler

1- Kortikosteroid tedavisi alan hastalar için diyet

İmmünsüprese hastalar için diyetle ek olarak beslenme tavsiyeleri, eğer gerekirse osteoporoz riskini en aza indirmek içindir (Bölüm 11) bu beslenme rehberleri aynı zamanda şu adreste bulunabilir; www.seattlecca.org adresinde patients and families/nutrition/nutritionDietguidelines/osteoporozis/nutritionguidelines.

2. Gastrointestinal sistemin greft versus host hastalığı için diyet

İmmünsüprese hasta diyetine ek olarak gastrointestinal gastrointestinal tractın GVHD hastalığı için spesifik diyetler, gastrointestinal semptomları azaltmak için tavsiye edilirler. Diyetisyenler tarafından iki değişik diyet FHCRC ve SCCA da geliştirilmiştir. Bu GI1 ve GI 2 diyetlerinde sınırlı yağ, laktoz, fiber, asidik maddeler ve gastrointestinal irritanlar bulunmaktadır. Bu diyetler şu adreste bulunabilir. www.seattlecca.org adresinde patients and families/nutrition/nutritionDietguidelines.

Ağır diarelei (8-10 mlt/kg/gün'den fazla) veya kramplı karın ağrısı olan hastalar için bağırsak dinlenmesi tavsiye edilir. TPN'de 1.5 x bazal enerji ihtiyacı veya fazlası, 1.5-2.0 gprotein/kg ek çinko ile genellikle yeterlidir. Dışkı kayıp miktarının yerine konması salin hidrasyonu ile tavsiye edilir. Diare azalmışsa oral beslenmenin yararı değişken olabilir. Oral alım uygunsa izotonik içecekler ile küçük miktarda başlamayı tavsiye ediyoruz, GI1 diyetden sonuç olarak tolere edebilirse GI2 diyetle geçilmesini öneriyoruz.

Yukarı bağırsağın veya midenin GVHD hastalığı, anorekside bulantıda ve erken doyumlukta olur, yağ oranı yüksek gıdalar genellikle zor tolere edilir. Deneysel laktoz sınırlandırılması düşünülmelidir. Hastalar günlük enerji ve protein ihtiyaçlarını beslenme ile ilgili ekleri yudumlayarak gün içinde gidermesi daha kolay bulurlar.

Gastrointestinal GVHD Diyet progresyonu (sayfa 65)

XXI. Nöropatik Çare-İlaçlar : Doğal ve beslenme ilave preparatları

* Allogenetik transplant hastalar

Herbal / botanik preparatlar immünsüpresif tedavi sırasında veya kronik GVHD'li hastalarda verilmez. Bütün sistemik immünsüpresif tedavinin kesilmesi ve kronik GVHD'nin belli olan rezolüsyonundan bir ay sonra, herbal/botanik preparatlar primer doktor tarafından öngörülürse verilebilir.

* Ototolog transplant hastalar

Herbal/botanik transplant hastalar herhangi bir gastrointestinal toksisitenin tam iyileşmesi oluncaya kadar ve prednizone tedavisi bir ay alıncaya kadar verilmez. Daha bilgileri: www.seattlecca.org adresinde patients and families/nutrition/nutritionDietguidelines, guidelines for herbal & nutrient supplements during hematopoietic stem cell transplantation and high-dose chemotherapy.

XXII. Uzun dönem izlem ve değerlendirme için seattle'a dönüş.

Alogenetik transplant alan yetişkinler çocuklardan ister allogenetik isterse otolog transplan alan hastalar transplanttan bir yıl sonra FHCRC/SCCA' ya karşılaştırılmalı değerlendirme için dönerler. Klinik göstergelere dayanılarak, sonuç aralıklarındaki izlem değerlendirilmeli düzenlenmelidir. Çocuklar transplant sonrası 2,3,5,10,15,20 yıl sonra değerlendirilirler. Bu değerlendirmelerin odağında, hematolojik ve immünolojik fonksiyonlar, original hastalığın tayini, herhangi transplant sonrası geç komplikasyonların varlığı bulunmaktadır. LTFU değerlendirmesi 4-5 günlük bir

çalışmayı kapsamaktadır. Detaylı özet bulgular ve tavsiyeler doktorlar tarafından sunulur. Randevular 4 ayda bir LTFU asistanlarını arayarak verilir (sayfa 67).

XXIII. FHCRC/ SCCA'ya örnekler test için nasıl gönderilir.

Klinik laboratuvar testleri FHCRC/SCCA'da tedavi alan hastalar için aynı merkezde mevcuttur. Bizim laboratuvarımızda testler genellikle polimeraz zincir reaksiyon (PCR), CMV PCR, CMV antigenemi, fluoresan insitu hibridizasyonu ile kimyasal çalışmalarla veya değişik sayıda arka arkaya tekrarlıyan polimorfizim tayini ile doktorlar tarafından yapılmaktadır.

FHCRC/SCCA'ya gönderilen örneklerin tahmini varış süresini bildirmeniz için LTFU ofis numaramız (206)667-44-15 veya appendix A'da fax numaramız vardır.

Hastalığın rekürrensi veya şüpheli sekonder malignensinin değerlendirilmesi için operasyon veya biyopsi planlanmışsa prosedürden önce LTFU ofisimizle irtibata geçin eğer ne zaman mümkünse.

Klinik örneklerin gönderilmesi için rehberler:

1. LTFU ofisine göndermeden önce telefon açın
2. Cuma günleri, tatil günleri veya hükümet tatili olan günlerde taze veya donmuş örnekler göndermeyiniz.
3. Örnekleri alınacak günden önceki gece kuryeyle gönderin.
4. Her tüpte; hasta adını sosyal güvenlik numarasını (yoksa doğum tarihini), alınan örnek tarihini, örnek tipini (periferik kan, kemik iliği, serum, sol meme kütlesi gibi) etiket olarak yapıştırın.
5. Test Request formlarını tamamlayın
6. Örnekler SCCA test request formları ile beraber olmalıdır.

