

Duygu Uçkan ve Nevin Çetin, Hacettepe, Ankara, Türkiye

Engraftman sendromu (ES), nötrofil engraftmanı sürecinde ortaya çıkan hematopoietik kök hücre transplantasyonunun (HKHT) erken evre komplikasyonudur. ES, transplante edilen hücrelerin hızlı engraftmanı ile ilişkili olarak ani sitokin salgılanmasına neden olmaktadır. Salgılanan sitokinler, klinik tabloda artmış inflamatuvar cevap ile kendini göstermektedir. Bu komplikasyon, hem otolog hem de allojenik transplantasyonda görülmektedir.

Aşağıda liste halinde sıralanan semptomlardan/kriterlerden, 2 veya daha fazlasının hastada bulunması/gözlenmesi ES'nin klinik tanısında önem taşımaktadır. Bu semptomlar/kriterler genellikle nötrofil engraftman zamanından 96 saat önce görülmektedir.

1. Nedeni bilinmeyen veya saptanamayan ateş (non-enfeksiyöz) (>38.0 - 38.5 °C)
2. İlaç reaksiyonuna veya viral enfeksiyonlara bağlı olmayan ve genellikle vücut yüzeyinin %25'inden fazlasını kaplayan eritemli /kızamık cilt döküntüsü
3. %2.5-5 oranında kilo artımı (yatıştaki bazal değere göre) ve pretransplantasyon durumuna kıyasla albumin düzeyinde %90 azalma
4. Dispne, hipoksi ve akciğer X-ray grafisinde infiltrasyon ile birlikte görülen pulmoner sistem semptomları/bulguları (enfeksiyon, tromboembolizm, pulmoner hemoraji, sıvı yüklenmesi veya kardiyak nedenler hariç) Erişkinlerde görülen karaciğer disfonksiyonu, böbrek yetmezliği veya geçici ensefalopati gibi bulgulara pediatrik uygulamalarda sık rastlanmamaktadır.

Risk faktörlerini ise şu şekilde sıralayabiliriz: ;

1. 0. günde verilen yüksek hücre dozu
2. Lökosit sayısında ani artış
3. Kök hücre kaynağı olarak otolog periferik kan kullanımı
4. Altta yatan otoimmün hastalık

Kortikosteroidler semptomların düzelmesi ve durumun tedavisinde önemli role sahiptir. Bu bakımdan ayırıcı tanı ve erken teşhis büyük önem taşımaktadır.

Erken kortikosteroid kullanımı ile genellikle prognoz iyidir. Vakaların %80'inden fazlasında komplet rezolüsyon 1 ila 5 gün sürmektedir. Eğer bu komplikasyona uygun zamanda ve doğru şekilde müdahale edilmezse, morbidite ve mortalite oranında artış olabilmektedir. ES, hastanın hastanede tedavi sürecinin uzamasına yol açabilir ve kutanöz akut graft versus host hastalığına (GVHH) benzer tablo gelişebilir. Bazen kapiller kaçak sendromu ve non-kardiyojenik akciğer ödemi ile seyredip komplike bir tablo ortaya çıkabilir.. ES nadiren, karaciğer ve gastrointestinal sistemi (GİS) etkileyerek hepatik ve GİS akut GVHH'i ile benzerlik gösterebilmektedir. Ampirik antifungal tedavi alan hastalarda almayanlara kıyasla, ES geliştirme sıklığının daha fazla olduğu gösterilmiştir

ENGRAFTMAN SENDROMU (ES)

Administrator tarafından yazıldı.

(muhtemelen persistan ateşe bağlı olarak). Otolog HKHT yapılan ve ES geliştiren multipl skleroz hastalarında, nörolojik semptomlarda geçici kötüleşme bildirilmiştir. Pediatrik ES hastalarında, transfüzyon ihtiyacında artma, kritik bakım ihtiyacı ve parental beslenme sıklığında artış olduğu bildirilmiştir.

Kortikosteroidler, ayrıca ES'in önlenmesinde de rol oynamaktadır.

ES GELİŞTİREN HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE TRANSPLANT (HKHT) HASTALARINDA HEMŞİRELİK BAKIMI ve YÖNETİMİ

ES yönetiminde ilk adım doğru ve erken tanıdır.

Aşağıda ES düşündürecek bazı semptomlar ve bulgular verilmiştir:

1. Antibiyotiklere rağmen ateşin devam etmesi
2. Engraftman sürecinde ateş gelişmesi veya yinelemesi
3. Enfeksiyon varlığına dair belirli bir kanıtın olmaması
4. Engraftman sürecinde ciltte döküntü (allerjik reaksiyona veya ilaca bağlı olmayan)
5. Lökosit sayısında ani artış
6. Pulmoner sistem problemleri (akciğer infiltrasyonu veya hipoksi)
7. Sık görülmeyen diğer semptomlar: kilo artışı, karaciğer, böbrek veya santral sinir sistemi (SSS) bozuklukları

HKHT hemşireleri, ES geliştirilmesine bağlı oluşan klinik bulguları bilmeli ve hastada oluşabilecek yukarıda bahsedilen semptomları ve bulguları gözlemlemelidir. Bu risk faktörlerinin hastada saptanması durumunda hemşire bu bilgiyi kayıt altına alır.

Eğer hastadaki bulgular ES'e işaret ediyorsa hastalarda aşağıda verilen basamaklar uygulanır.

1. Ateşin kontrol altına alınması/düzenlenmesi:

non-enfeksiyöz ateş ES'de görülen en yaygın bulgulardan birisidir. HKHT hemşiresi ES etiolojisinde enfeksiyöz ajanların ortadan kaldırılmasında aktif bir rol üstlenecektir. Deride ve orifisiyumlarda (ağız, perianal bölge) olası enfeksiyon bölgelerini belirlemek amacıyla muayeneler ve değerlendirmeler yapılır. Hastada olası

santral venöz kateter (SVK) enfeksiyonu olup olmadığını anlamak amacıyla tünel boyunca ve kateter giriş bölgesi incelenir. Gerekirse giriş yerinden, ve/veya kateterden ve periferik kandan kültürler alınabilir (doktor istemine göre). Hemşire, kateter ilişkili ateş olup olmadığını araştırmak için, ayrıca, hemşire gözlem notları ve takip formlarını inceleyerek ateş ortaya çıkma zamanı ile kateterden yapılan infüzyon, ilaç vs zamanı ilişkisini araştırır, kateterin takıldığı-çıkartıldığı ve/veya pansumanın değiştirildiği gün ve saatleri kayıt altına alır. Diğer olası enfeksiyon risk faktörleri de gözden geçirilir. Hemşire, kurumun "ateş yönetimi SOP" una ve doktor istemine göre hareket eder.

2. Cilt döküntüsü yönetimi:

- Hemşire, her şifte hastanın cildini incelemelidir.
- Hemşire tarafından, döküntü özelliği, ve hangi bölgede yer aldığı, dağılımı gibi detaylar kaydedilir. Ayrıca döküntüde zamanla meydana gelen değişiklikleri (artma veya azalmayı) ve özellikleri de kayıt altına alır.
- Hemşire, döküntü ortaya çıktığında ve daha kötüye gidiyorsa doktora bildirir.
- Doktor, diğer nedenlerin ekarte edilmesi için cilt biyopsisi kararı verebilir. Bu durumda hemşire, gerekli hazırlığı yapar.
- HKHT hemşiresi, hastanın ve/veya ailenin yapılacak işlem hakkında bilgilendirilmiş ve aydınlatılmış onam formunun elde edilmiş olduğunu kontrol eder.
- Uygun/doğru cilt bakımı kuruma ait SOP dikkate alınarak yapılır. Cildin kurummasını engellemek amacıyla nemlendiricilere ihtiyaç duyulabilir.

- Pulmoner semptomların yönetimi:

- Hemşire, eğer hastada öksürük varsa; öksürüğün karakterini/tipini ve sıklığını not etmeli ve doktora bildirir.
- Solunum değerlendirilmesinde: solunum hızına, tipine, paternindeki değişime ve dispne bulgularına bakılmalıdır.
- Pulse oksimetre uygulanır.
- Doktor istemine göre kan gazına bakılabilir.
- Tercihen rezervuarlı maskeler kullanılarak, hastaya oksijen verilebilir.
- Hemşire, hastanın aldığı-çıkardığını yakından takip eder ve fazla sıvı yüklemesinden kaçınılır. Akciğer grafisi veya diğer radyolojik testler gerekebilir. Bu durumda, hasta ve/veya ailesi bilgilendirilir ve hasta kurumsal SOP'ye göre hazırlanır.
- Eğer hastanın solunum semptomları kötüye gidiyorsa, çok yakından takip edilir. Doktor ile yakın ilişki içerisinde bulunarak hastanın mekanik ventilatör ihtiyacı olup olmadığının değerlendirilmesi yapılır.
- ES olan hastada akciğer infiltrasyonu yanında plevral sıvı birikimi de olabilir. KİT hemşiresi hastayı göğüs ağrısı bakımından da değerlendirir, ağrı varsa doktor bilgilendirilir.

- **Sıvı-elektrolit dengesi ve aşırı sıvı yüklenmesi:**
- ES, sitokin salgılanması ve ödem ile seyrettiğinden dolayı, günlük ağırlık kontrolü yapılır.
- Hastanın aldığı ve çıkardığı sıvı izlemi yapılır.
- Yeterli hidrasyon sağlanmaya çalışılır ,ancak aşırı sıvı yüklemesinden kaçınılır.

- Doktor istemi ile kan biyokimyası, elektrolit değerleri belirlenir ve karaciğer fonksiyon testleri yapılır.
- Hemşire, diuretik uygulamaya ihtiyaç duyulabileceğini bilir.
- Bazı hastalarda ES semptomları ile birlikte ishal görülebilir. İshal durumunda KİT hemşiresi, hastanın dışkısını her seferinde incelemeli ve kayda almalıdır.

- **Kortikosteroid kullanımı:**
- ES tedavisinde, steroid uygulaması başlıca yöntemdir. Bu bakımdan steroidler büyük önem taşımaktadır. Steroidler, intravenöz (iv) veya oral yoldan (po) uygulanabilir.

- ES olan hastada ateş, kortikosteroid tedavisine başladıktan sonra genellikle 24 saat içerisinde normale dönmektedir.
- HKHT hemşiresi kortikosteroidlerin yan etkilerini bilmelidir. Steroidlerin ciddi yan etkilerinden en sık görülenleri: hipertansiyon, hiperglisemi, gastrik irritasyon, enfeksiyon riskinde artma ve sıvı tutulumudur. (ES’de steroid kullanımı genellikle uzun süreli değildir. Bu yüzden uzun süreli kullanıma bağlı oluşan yan etkiler görülmeyebilir. Ancak bazı durumlarda, steroid kullanım süresi uzatılabilmektedir).

- Kortikosteroidlerin kullanımına bağlı olarak, özellikle CMV riskinin veya diğer viral reaktivasyonların riskinin arttığının bilinmesi önem taşımaktadır. Ayrıca hasta steroid kullanımı sürecinde, viral surveyans testleriyle (CMV-PCR veya antijenemi gibi) yakın takibe alınmalıdır.
- Hastalarda steroid kullanımı ile birlikte fungal enfeksiyon riski de artmaktadır. Bu durumda, fungal ajanlar için surveyans testlerine (galaktomannan vb.) gerek duyulabilir.

- Profilaktik antimikrobiyal ajanların, ve/veya preemtif antifungal ve/veya antiviral ajanların kullanılması gerekebilir.
- Steroid kullanımına ilişkin kurumsal SOP dikkate alınmalıdır.

- **İmmüsupresif ilaç düzeyi monitorizasyonu:**
- Steroidler bazı immüsupresif ilaçların kan düzeyini değiştirebildiği için, kan ilaç düzeyi izleminin yapılması (örn: siklosporin/tacrolimus). Gerekmemektedir. ES’ a eşlik eden inflamatuvar durum, ilerleyen süreçte GVHH oluşumuna katkıda bulunabilir. Bu bakımdan, GVHH önlenmesi amacıyla immüsupresif ilaçların uygun dozda ve

ENGRAFTMAN SENDROMU (ES)

Administrator tarafından yazıldı.

yeterli kan düzeyi sağlayacak şekilde verildiğinden emin olunmalıdır. Gerektiği takdirde ilaç dozunun ayarlanması yapılabilir

- Engraftman sendromunun, hiperakut veya akut GVHH ile karıştırılabileceği bilinmelidir.
- HKHT hemşiresi; hastanın siklosporin veya tacrolimus kan düzeylerini saptamak amacıyla alınan kan örneğini, kuruma ait SOP'yi dikkate alarak ilgili yere göndermelidir. Ayrıca, hemşire, sonuçları takip eder ve sonuçlarda anormal bir durum varsa doktoru bilgilendirir.
- Doktor istemine göre immünsupresiflerin doğru dozda ve zamanında uygulanması önemlidir.

- Diğer Konular:

- G-CSF konusu: Engraftmanı hızlandırmak amacıyla, HKHT hastalarına çoğu zaman G-CSF verilmektedir. Ancak G-CSF uygulaması ile ES olan hastanın klinik durumunda kötüleşme görülebilmektedir. G-CSF uygulamasının, HKHT'den sonra pulmoner komplikasyonları ve ES'ye eğilimi arttırdığı daha önceki çalışmalarda gösterilmiştir. Ayrıca ekzojen verilen G-CSF'nin, endojen sitokinlerin uyarımını da arttırabildiği tespit edilmiştir. Dolayısıyla G-CSF almakta olan ES'li hastada, özellikle nötrofil sayısında ani artış bulunuyorsa tedavinin doktor istemine göre kesilebileceği bilinmelidir.
- Granülosit transfüzyon konusu: Persistan ateşi olan ve enfeksiyöz bir neden düşünülen bir HKHT hastasında granülosit transfüzyonu başlanmış olabilir. Böyle bir hastada eğer ateşin sebebi enfeksiyon kaynaklı değil de ES'e bağlı ise; granülosit transfüzyonu ile artan sitokin salınımına bağlı olarak hastanın durumu kötüye gidebilir. Ancak enfeksiyon ekarte edilmesi her zaman kolay olmayabilir; bilhassa ES olduğunu düşündüren kriterlerden, lökosit sayısında ani artış henüz başlamamışsa, ES tanısı düşünülmesi zor olabilir. Hastaya ait durumlar dikkate alınarak, doktor tarafından granülosit transfüzyonunun devam edilip edilmeyeceğine karar verilir.
- Hastada ES tanısı konulmuşsa ve enfeksiyon tanısından uzaklaşmışsa antibiyotik tedavisi kesilebileceği bilinmelidir. Ancak; enfeksiyonun ekarte edilmesi kolay olmadığından birçok vakada ateş devam ettiği müddetçe antibiyotik tedavisine devam edilmektedir. Hastanın durumuna göre doktor tarafından karar verilir.

ES'nin önlenmesi: Steroid profilaksisinin ES riskini azalttığı gösterilmiştir. Dolayısıyla, otolog PKHT gibi ES riskinin yüksek olduğu durumlarda, ES tablosu tam oluşmadan bile steroid uygulaması yapılabilir. Bu durumda, iv veya po steroid uygulaması genellikle posttransplant +4 ve +14 günleri arasında yapılmaktadır.

Pediatride ES: Pediatrik KİT ünitesinde çalışan hemşireler, ES'nin çocuklarda morbidite/mortalite riskini arttıran bir sebep olduğunu bilmelidir. Bu risk özellikle otolog

ENGRAFTMAN SENDROMU (ES)

Administrator tarafından yazıldı.

periferik kan kök hücre (PKKH) infüzyonu yapılan non-hematolojik malign hastalıklar, ve solid tümörlere sahip çocuklarda artmıştır.

Kaynaklar:

1. Schmid I, Stachel D, Pagel P, Albert MH. Incidence, predisposing factors, and outcome of engraftment syndrome in pediatric allogeneic stem cell transplant recipients. Biol Blood Marrow Transplant 2008; 14(4):438-44.
2. Spitzer TR. Engraftment syndrome following hematopoietic stem cell transplantation. Bone Marrow Transplant 2001; 27(9):893-98.
3. Gorak E, Geller N, Srinivasan R, Espinoza-Delgado I, Donohue T, Barrett AJ, Suffredini A, Childs R. Engraftment syndrome after nonmyeloablative allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: incidence and effects on survival. Biol Blood Marrow Transplant 2005; 11(7):542-50.
4. Mossad S, Kalaycio M, Sobecks R, Pohlman B, Andresen S, Avery R, Rybicki L, Jarvis J, Bolwell B. Steroids prevent engraftment syndrome after autologous hematopoietic stem cell transplantation without increasing the risk of infection. Bone Marrow Transplant 2005; 35(4):375-81.
5. Miano M, Faraci M, Dini G, Bordigoni P; EBMT Paediatric Working Party. Early complications following haematopoietic SCT in children. Bone Marrow Transplant 2008; 41 (Suppl 2):S39-42.
6. Carreras E. Early complications after HSCT. In: Apperley, Carreras, Gluckman, Gratwohl, Masszi's Haemopoietic stem cell transplantation. Paris: European School of Haematology; 2008. p. 180-196.

Proje grubu gözden geçirim: Prof. Dr. Petr Sedlaček, Charles Üniversitesi, Prag, Çek Cumhuriyeti
Dr. Jaime Sanz Caballer, La Fe Üniversitesi, Valencia, İspanya

Dış gözden geçirim: Prof. Dr. Wolfram Ebell, Charite Üniversitesi, Berlin, Almanya

Editör: Dr. Duygu Uçkan

ENGRAFTMAN SENDROMU (ES)

Administrator tarafından yazıldı.
