

Kök Hücre Nakli ve Nozokomiyal İnfeksiyonlar

Dr. Hamdi AKAN*

* Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İbn-i Sina Hastanesi, Hematoloji Bilim Dalı, Ankara.

Kök hücre nakli gerek infeksiyon riskini belirgin derecede arttıran bir işlem olması, gerekse görülen infeksiyonların farklı şekilde seyretmesi nedeniyle klinisyenler için zorlayıcı, deneyim ve kanıtların önemli olduğu bir alanı oluşturur. Bu konu ile ilgili yazılara bakılırsa kök hücre naklinin doğurduğu riskler ve kök hücre naklinde infeksiyonların nakil öncesi, nakil sonrası erken dönem ve nakil sonrası geç dönem olmak üzere üç dönemde incelendiği görülür (1). Bu konudaki bilgilerin artık klasikleşmiş olduğu göz önüne alınırsa, bu yazıda kök hücre naklinde infeksiyonların son yıllarda gösterdiği değişimler ve yeni yaklaşımların önemine değinilecektir.

YENİ NAKİL YAKLAŞIMLARI

Kök hücre naklinin uygulanma şekli (kemik iliği veya periferik kök hücre), uygulama kaynağı (otolog veya allojeneik) infeksiyon riski üzerine belirgin etki eder (2). Genellikle otolog kök hücre nakilleri infeksiyon riski açısından standart tedavilerden farklı değildir. Allojeneik nakiller ise infeksiyon riskinde ciddi artışa yol açar.

Allogeneik kök hücre nakli temelde iki aşamada uygulanır. Birinci aşama kemoterapötiklerle uygulanan hazırlama rejimidir. Burada amaçlanan iki önemli hedef vardır. Birincisi kemik iliğindeki malign hücreleri öldürmek ve tümör yükünü azaltmak, ikinci hedef ise kemik iliğinde yeni gelen verici hematopoetik hücrelerine yer ayırmaktır. İkinci aşamada ise hastaya allogeneik yani başka birisine ait ilik verilir. Bundan amaçlanan ise hastada yeni bir hematopoez sağlamaktır. Ancak bu verici kaynaklı hematopoetik doku sadece yeni hematopoez sağlamakla kalmaz aynı zamanda içerdiği yabancı (verici kökenli) T-lenfositler NK hücreleri gibi hücrelerle alıcıda kalan malign hücrelerle savaş başlatır. Buna graft versus tümör (GVT) etkisi denir ve nakil başarısında önemli rol oynar. Bu tepki eğer şiddetli olursa bu sefer de yaşamsal organlara yönelir ve ciddi karaciğer, bağırsak ve cilt hasarı yaparak alıcının ölümüne kadar giden reaksiyonlara yol açar. Buna da graft versus host hastalığı (GVHH) denir.

Son yıllarda yapılan araştırmalar hazırlama rejimlerinin kemik iliğini yok etmesine, yani alıcı hücrelerine yer açmasına çok gerek olmadığı ve her koşulda verici hücrelerinin kemik iliğine yerleşebildiğini göstermektedir. Bu nedenle, yapılan nakillerde kemik iliğini yok eden (miyeloablatif) tedavilerin çok da gerekli olmadığı, asıl hedefin GVT etkisi oluşturmak olduğu görülmektedir (3). Bu yaklaşımdan hareket ederek miyeloablatif olmayan hazırlama rejimleri uygulamak ve GVHH'yi önlerken GVT'yi gerçekleştirecek

şekilde immünsüpresif yaklaşımlar uygulamak amaçlanmaktadır. Bu tip nakillere nonmiyeloablatif nakil adı verilir (3,4). Bu tip nakillerde hazırlama rejimi olarak fludarabin gibi farklı etki mekanizmalarına sahip ilaçlar da kullanılmaktadır. Bu tedavilerle kemik iliği baskılanması azalır ancak immün sistemin yenilenmesi gecikebilir. Hazırlama sırasında T-lenfosit deplesyonu yapan Campath, antitimosit globulin vb. gibi ajanların kullanılması, bu tip nakillerde daha ağır ve yaşlı hastaların seçilebilmesi ve bu tip rejimlerin temel hedefi GVT etkisi oluşturmak iken, bunun bir anlamda klinik karşılığı olan GVHH'de artış immün sistemin düzelmesinde gecikmeye yol açabilir (5,6). Nonmiyeloablatif rejimlerin bir özelliği de GVHH'nin ortaya çıkmasında gecikmeye yol açmasıdır (7). Bunlara rağmen yapılan çeşitli çalışmalar nonmiyeloablatif nakiller sonrası gerek T gerekse B-lenfosit yeniden yapılımasında çok belirgin farklılıklar göstermemiştir (8). Bu olayların infeksiyon açısından karşılığı iki cümle ile özetlenebilir:

1. Daha çok nötropeni ve mukozal hasar tarafından belirlenen ve hazırlama rejiminin toksisitesine bağlı sıklıkla bakteriyel olan erken infeksiyonların azalması,

2. Nispeten erken dönemde görülen viral ve fungal infeksiyonların daha ileri dönemlerde de karşımıza çıkması.

Nonmiyeloablatif nakillerde kullanılan rejimlerin mukozit sıklığı ve derinliğini azaltması sonucu erken dönemde görülen özellikle stafilkok ve streptokok infeksiyonlarını azaltması beklenir. Bunu gösteren çalışmalar vardır (9). Başka çalışmalarda ise nonmiyeloablatif rejimler ile miyeloablatif rejimler arasında erken bakteriyel infeksiyonların sıklığı arasında fark gösterilemezken, bu infeksiyonlara bağlı sepsisin nonmiyeloablatif nakillerde daha az olduğu gösterilmiştir. Sonuç olarak nonmiyeloablatif nakillerin gerek bakteriyel infeksiyonların sıklığını gerekse bunların ciddiliğini azaltarak erken dönemde olumlu etki gösterdiği söylenebilir.

KÖK HÜCRE NAKLİNDE FÜNGAL İNFEKSİYONLAR

Kök hücre nakli alıcılarında fungal infeksiyonların seyrinde son yıllarda değişiklikler olmuştur (10). *Candida* infeksiyonlarının sıklığı uygulanan flukonazol profilaksisine paralel olarak azalmakta iken (%5'in altında), *Aspergillus* giderek ön pla-

na geçmiştir. *Aspergillus* infeksiyonlarının bir önemi de mortalitesinin yüksek olmasıdır (> %70) (10). Nonmiyeloablatif nakillerde yapılan çalışmalar erken dönemde *Aspergillus* infeksiyonlarının azaldığı izlenimini uyandırmaktadır. Ancak giderek bu tip hastaları daha uzun süre izleme olanağının ortaya çıkması ve nonmiyeloablatif nakil veya donör lenfosit infüzyonu gibi stratejilerin bu tip infeksiyonların gelişmesinde bir risk faktörü olarak ortaya konan GVHH'de azalmaya yol açmaması ve GVHH'yi daha ileri bir döneme itmesi sonucu bir yıllık (uzun süreli) izlemde *Aspergillus* infeksiyonlarında değişme olmadığı ancak *Aspergillus*'a bağlı mortalitede biraz azalma olduğu görülmektedir (11,12). GVHH gelişmesi, steroid kullanımı, ileri yaş ve sitomegalovirüs (CMV) infeksiyonu risk faktörleri arasındadır (11-13). Bir antitümör nekroz faktörü-alfa antikorunu olan infliksimabın kök hücre nakli hastalarında kullanımının invaziv fungal infeksiyon sıklığını arttırması da miyeloid olmayan immünitelin önemini göstermektedir (14).

Candida infeksiyonlarının az görülmesi, bu infeksiyondaki değişmelerin karşılaştırılması zorlaştırmaktadır. *Aspergillus* infeksiyonlarının nonmiyeloablatif nakillerle başka bir bağlantısı ise, standart nakillerde alıcının daha önce geçirdiği *Aspergillus* infeksiyonu risk oluştururken ve nakli engelleyebilirken, nonmiyeloablatif nakiller bu tip hastalarda daha rahatlıkla uygulanabilmektedir.

Diğer febril nötropenik hastalarda olduğu gibi kök hücre nakillerinde de gerek yüksek rezolüsyonlu tomografi, gerekse galaktomannan ve belki beta-glukan testleri, erken tanı ve artık fungal infeksiyonlarda da konuşulmaya başlanan pre-emptif tedavide önemli rol oynayacak gibi gözükmektedir. Yüksek rezolüsyonlu tomografi özellikle buzlu cam manzarası ve hava-hilal görünümü gibi nispeten özgül bulguların varlığında değerli olmakta, ancak anjiyoinvaziv aspergilloz tanısında bazen sorun yaratabilmektedir (15). Galaktomannan ise erken çalışmalarda yüksek duyarlılık ve yüksek özgüllük sonuçları ile yüz güldürücü olmuşsa da, daha sonra yapılan çalışmalar bu testin kullanımı sırasında "cut-off" değerinin ne olarak seçildiğinin önemli olduğunu ve ard arda alınan örneklerde pozitifliğin daha anlamlı olduğunu göstermektedir (16). Beta-glukan testi ise henüz erken aşamada olup, panfungal tanı için yararlı olabilecektir (17). Moleküler yöntemlerin tanıdaki değeri halen tartışmalıdır.

KÖK HÜCRE NAKLİNDE CMV SORUNU

CMV infeksiyonları kök hücre nakli uygulamalarının başlangıcından itibaren, hastalarda ciddi morbidite ve mortaliteye yol açan ve nakil başarısını düşüren bir faktör olarak ön plana çıkmaktadır. Kök hücre naklinin gelişimine paralel olarak CMV infeksiyonunda da belirgin değişiklikler olmuştur. Eski yıllarda CMV infeksiyonu genellikle kök hücre naklinin ilk 100 gününde görülen ve allojeneik kök hücre nakli yapılan seropozitif hastalarda %25'e varan ölüm oranlarına yol açan bir infeksiyon olarak tanımlanırdı. Son yıllarda ise bu tanımlama değişmiştir. Artık kök hücre naklinde CMV infeksiyonu erken ve geç (100 gün sonrası) olmak üzere iki ayrı dönemde de görülebilen ve mortalitesi %10'dan az olan bir infeksiyondur (18). Bu değişikliklere yol açan çeşitli nedenler vardır. Bunların başında erken tanı, risk faktörlerinin belirlenebilmesi ve gansiklovirin etkin kullanımı gelmektedir. Bu olumlu faktörlere rağmen CMV infeksiyonlarının halen sık görülmesine yol açan etmenler arasında nonmiyeloablatif kök hücre nakli ya da minitransplantların yaygınlaşması ile daha yaşlı hastalara kök hücre nakli yapılması, tam HLA uyumluluğunun aranmayabilmesi, hazırlama rejimlerinde ve nakil sonrası dönemlerde immünsüpresif ilaçların yoğun kullanımı gelmektedir (19). CMV infeksiyon ve hastalığının görülme zamanının 100. günden sonraya kaymasında erken gansiklovir kullanımı ve kronik GVHH önemli rol oynamaktadır.

Erken Tanı ve Müdahale

CMV infeksiyonunun tanısı serolojik veya moleküler yöntemlerle yapılmaktadır. CMV infeksiyonu ve CMV hastalığının ayrı antiteler olarak ayırımının yapılabilmesi CMV'ye karşı pre-emptif tedavinin yerleşmesini sağlamıştır. Pre-emptif tedaviden anlaşılması gereken CMV hastalığı ortaya çıkmadan CMV virüsü taşıyan ve hastalık riski altında olanların saptanması ve tedavisidir. Bu da polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ya da kantitatif pp65 antijenemisi ile yapılmaktadır (20). Allojeneik nakil hastalarında özellikle verici CMV pozitif ya da alıcı CMV pozitif olanlar CMV açısından yüksek risk altındadır ve bunların izlenmesinde klinik bulgu olmadan genellikle iki kez ard arda CMV pozitifliği (PCR veya pp65 antijen) ya da viral yükün hızla artması tedavi başlatmak için yeterli olmaktadır. Bu aşamada kullanılan ajan gansiklovirdir. Diğer seçenek olan foscarnet ise ülkemizde bulunmadığı

için çok seyrek kullanılmaktadır. Gansiklovirin nötropeni yapmak gibi bir dezavantajı varken, foscarnet ise renal işlevleri ve elektrolit dengesini bozabilmektedir. Ancak her iki ilacın etkililiği benzer olup, 100 gün öncesi mortaliteyi %10'un altına düşürebilmişlerdir. Gansiklovirin CMV profilaksisi amacı ile kök hücre nakli öncesi kullanılması CMV infeksiyonunu azaltmakta başarılı olmuştur, ancak bu yaklaşım mortaliteyi etkilememekte ve geç CMV infeksiyonlarının artmasına yol açmaktadır. Bunun nedeni de gansiklovirin CMV spesifik T-lenfositleri baskılamasıdır (20).

CMV için Risk Faktörlerinin Belirlenmesi

Alıcının CMV infeksiyonu geçirebilmesi için önceden belirlenmiş bazı risk faktörleri vardır. Bunların başında alıcı ve vericinin CMV serolojisi gelmektedir. En yüksek risk verici ve alıcı pozitif olanlarda iken, bunu verici pozitif/alıcı negatif olanlar izlemektedir (21). Alıcının CMV negatif olduğu durumda CMV negatif ve lökositten fakir kan ürünlerini kullanmak akılcı bir yaklaşımdır. Bu faktörün dışında yapılan nakilin tipi de CMV gelişmesine etki etmektedir. Akriba olmayan nakiller, haploidentik nakil gibi yaklaşımlar CMV riskini arttırmaktadır. Lenfopeni ve kronik GVHH de CMV riskine olumsuz tesir eden faktörlerdendir (21,22).

Nakil Tipleri ve CMV İnfeksiyonu

Kök hücre naklinde graftın manipülasyonu, kullanılan hazırlama rejimi ve nakil sonrası immünsüpresyon CMV infeksiyonunu etkilemektedir. Kök hücre nakli kaynağı olarak periferik kök hücre kullanmanın CMV üzerine etkisi tartışmalı iken, T-lenfosit depleksiyonu veya CD34 seçimi gibi yaklaşımlar CMV görülme sıklığını ve mortaliteyi olumsuz etkilemektedir (18). Hazırlama rejiminin seçimi de CMV üzerine etkilidir. Özellikle nonmiyeloablatif yaklaşımlar hastalarda ciddi miyelosüpresyon yapmadan immün sistemi baskılayıp GVT etkisini ön plana çıkartmayı hedeflemektedir, bu da GVHH'nin artmasına yol açmakta, ayrıca hazırlama rejiminde kullanılan fludarabin gibi ajanlar yaptıkları T-lenfosit/baskılanması ile de CMV infeksiyonunu etkilemektedir (21-23). Nonmiyeloablatif nakil yapanlar ile normal nakiller karşılaştırılırsa erken dönem CMV infeksiyonunda bir azalma gözlenirken, bir yıllık incelemede toplam CMV infeksiyonunda bir değişim olmadığı, ancak CMV infeksiyonlarının 100. günden sonraya kaydığı izlenmektedir (19). Bu gecikmenin alıcıdaki T-lenfositlerin koruyucu et-

kisine mi yoksa GVHH'nin ileriye atılmasına mı bağlı olduğu tartışmalıdır. Ayrıca, nonmiyeloablatif nakil yapılan ancak akraba olmayan alıcı kullanılanlarda CMV enfeksiyonu erken dönemde ve sık ortaya çıkmaktadır. Bu da GVHH'nin etkisine işaret etmektedir. Alemtuzumab gibi monoklonal antikorlar kullanılan rejimlerde de CMV enfeksiyonunda belirgin artış izlenmektedir (24). Nakil sonrası dönemde ise uygulanan immünsüpresif tedaviler CMV riskini etkileyebilmektedir. Özellikle yüksek doz kortikosteroid, mycofenolat mofetil, ATG gibi ajanların yarattığı immünsüpresyon viral yükü ve viral yükün artma hızını olumsuz etkilemektedir (18).

Antiviral Ajanlara Direnç

CMV tedavisinde kullanılan gansiklovir, foscarnet ve cidofovir gibi ajanlara karşı direnç önemli bir sorun gibi gözükmemekle birlikte özellikle gansiklovir direnci bildirilmektedir. Bunun nedeni viral DNA polimeraz gen mutasyonu olup, başlangıçta bu tip mutant virüsleri taşıyan ve uzun süre antiviral tedavi alanlar ya da uzun süre immünsüpresif ilaç kullananlarda direnç gelişimi daha kolaydır.

Diğer Virüsler

Respiratuar sinsityal virüs, influenza virüsü, human parainfluenza virüsü ve adenovirüsler kök hücre naklinde giderek artan sıklıkta bildirilmekle birlikte bu konuda standart nakiller ile nonmiyeloablatif nakiller arasında fark olduğuna dair henüz veri yoktur (25,26).

SONUÇ

Kök hücre naklinde enfeksiyonların izlenmesi, değişen hazırlama rejimleri ve tedavi yaklaşımları; özellikle immün sistemi bağımsızlaştırıcı ilaçların kullanımının artması, kemik iliğini basılamaktan çok bağımsızlık sistemine etki eden nonmiyeloablatif nakil ve lenfosit infüzyonu gibi yeni yaklaşımlar nedeniyle hızla değişen bir süreç halini almıştır. Özellikle kök hücre naklinde belirleyici olan Graft-Host ilişkisinde değişimler enfeksiyonların seyrini, zamanlamasını ve sıklığını da etkilemektedir. Bu hastalara yaklaşım yaparken klasik bilgilerin dışına çıkıp bu alandaki gelişmeleri yakından izlemek ve bu konuya yoğunlaşmak bu alandaki başarıya olumlu katkıda bulunacaktır.

KAYNAKLAR

1. Boeckh M, Marr K. Infections in hematopoietic stem cell transplantation. In: Rubin R, Young LS (eds). *Clinical Approach to Infection in the Compromised Host*. 4th ed. New York: Plenum Medical Book Company, 2002:527-72.
2. Celebi H, Akan H, Akcaglayan E, et al. Febrile neutropenia in allogeneic and autologous peripheral blood stem cell transplantation and conventional chemotherapy for malignancies. *Bone Marrow Transplant* 2000;26:211-4.
3. Slavin S, Aker M, Shapira MY, et al. Reduced-intensity conditioning for the treatment of malignant and life-threatening non-malignant disorders. *Clin Transpl* 2003;17:275-82.
4. Storb R. Non-myeloablative allogeneic transplantation state-of-the-art. *Pediatr Transplant* 2004;8 (Suppl 5):12-8.
5. Baron F, Storb R, Little MT. Hematopoietic cell transplantation: Five decades of progress. *Arch Med Res* 2003;34:528-44.
6. Massenkeil G, Nagy M, Le Coutre P, et al. Nonmyeloablative stem cell transplantation in patients with ALL and AML results in low nonrelapse mortality despite high rate of infections and GVHD. *Hematol J* 2004;5:395-402.
7. Mielcarek M, Martin PJ, Leisenring W, et al. Graft-versus-host disease after nonmyeloablative versus conventional hematopoietic stem cell transplantation. *Blood* 2003;102:756-62.
8. Maris M, Boeckh M, Storer B, et al. Immunologic recovery after hematopoietic cell transplantation with nonmyeloablative conditioning. *Exp Hematol* 2003;31:941-52.
9. Junghanss C, Marr KA, Carter RA, et al. Incidence of bacterial and fungal infections after nonmyeloablative compared to myeloablative allogeneic stem cell transplantation (HSCT). *Blood* 2001;98 (Suppl 1):479a.
10. Singh N, Paterson DL. *Aspergillus* infections in transplant recipients. *Clin Microbiol Rev* 2005;18: 44-69.
11. Brown JM. Fungal infections in bone marrow transplant patients. *Curr Opin Infect Dis* 2004;17: 347-52.
12. Fukuda T, Boeckh M, Carter RA, et al. Risks and outcomes of invasive fungal infections in recipients of allogeneic hematopoietic stem cell transplants after nonmyeloablative conditioning. *Blood* 2003;102:827-33.
13. Hagen EA, Stern H, Porter D, et al. High rate of invasive fungal infections following nonmyeloablative allogeneic transplantation. *Clin Infect Dis* 2003;36:9-15.
14. Marty FM, Lee SJ, Fahey MM, et al. Infliximab use in patients with severe graft-versus-host disease and other emerging risk factors of non-*Candida* invasive fungal infections in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients: A cohort study. *Blood* 2003;102:2768-76.

15. Maschmeyer G. Pneumonia in febrile neutropenic patients: Radiologic diagnosis. *Curr Opin Oncol* 2001;13:229-35.
16. Maertens J, Theunissen K, Verbeken E, et al. Prospective clinical evaluation of lower cut-offs for galactomannan detection in adult neutropenic cancer patients and haematological stem cell transplant recipients. *Br J Haematol* 2004;126:852-60.
17. Odabasi Z, Mattiuzzi G, Estey E, et al. Beta-D-glucan as a diagnostic adjunct for invasive fungal infections: Validation, cutoff development, and performance in patients with acute myelogenous leukemia and myelodysplastic syndrome. *Clin Infect Dis* 2004;39:199-205.
18. Boeckh M, Nichols WG, Papanicolaou G, et al. Cytomegalovirus in hematopoietic stem cell transplant recipients: Current status, known challenges, and future strategies. *Biol Blood Marrow Transplant* 2003;9:543-58.
19. Junghanss C, Marr KA. Infectious risks and outcomes after stem cell transplantation: Are nonmyeloablative transplants changing the picture? *Curr Opin Infect Dis* 2002;15:347-53.
20. Boeckh M. Current antiviral strategies for controlling cytomegalovirus in hematopoietic stem cell transplant recipients: Prevention and therapy. *Transpl Infect Dis* 1999;1:165-78.
21. Kim DH, Kim JG, Lee NY, et al. Risk factors for late cytomegalovirus infection after allogeneic stem cell transplantation using HLA-matched sibling donor: Donor lymphocyte infusion and previous history of early CMV infection. *Bone Marrow Transplant* 2004;34:21-7.
22. Einsele H, Ehninger G, Steidle M, et al. Lymphocytopenia as an unfavorable prognostic factor in patients with cytomegalovirus infection after bone marrow transplantation. *Blood* 1993;82:1672-8.
23. Mohty M, Jacot W, Faucher C, et al. Infectious complications following allogeneic HLA-identical sibling transplantation with antithymocyte globulin-based reduced intensity preparative regimen. *Leukemia* 2003;17:2168-77.
24. Perez-Simon JA, Kottaridis PD, Martino R, et al. Spanish and United Kingdom Collaborative Groups for Nonmyeloablative Transplantation. Nonmyeloablative transplantation with or without alemtuzumab: Comparison between 2 prospective studies in patients with lymphoproliferative disorders. *Blood* 2002;100:3121-7.
25. Champlin RE, Whimbey E. Community respiratory virus infections in bone marrow transplant recipients: The M.D. Anderson Cancer Center experience. *Biol Blood Marrow Transplant* 2001;7(Suppl):8-10.
26. La Rosa AM, Champlin RE, Mirza N, et al. Adenovirus infections in adult recipients of blood and marrow transplants. *Clin Infect Dis* 2001;32:871-6.

YAZIŞMA ADRESİ

Prof. Dr. Hamdi AKAN

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

İbn-i Sina Hastanesi Hematoloji Bilim Dalı

06100 Sıhhiye-ANKARA

e-mail: akanh@pleksus.net.tr

Makalenin Geliş Tarihi: 13.05.2005 Kabul Tarihi: 20.05.2005