



EDİTÖRE MEKTUP / LETTER TO THE EDITOR

Otolog kök hücre infüzyonu sırasında yaşanan bulantı kusmanın yönetiminde farmakolojik olmayan uygulamalar

Non-pharmacological applications in the management of nausea and vomiting during autologous stem cell infusion

Elif Sözeri Öztürk¹, Sevinç Kutlutürkan¹

¹Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Hemşirelik Bölümü, İç Hastalıkları. Bölüm Hemşireliği, Ankara, Turkey

Cukurova Medical Journal 2018;43(4):1068-1070

Sayın Editör,

Günümüzde, dünya çapında yılda 50.000'den fazla hematopoietik kök hücre nakli yapılmaktadır ve bu sayı her geçen yıl artmaktadır^{1,2}. Hematopoietik kök hücre naklinin sık kullanılan türü olan otolog kök hücre nakli; kişinin kendisinden alınan kemik iliği ya da periferik kandan ayrıştırılan kök hücrenin, dimetil sülfoksit (DMSO) ya da hidroksietil starch (HES)³ la dondurularak -135 °C mekanik dondurucu, -156 °C buhar ya da -196 °C nitrojen tanklarında saklanıp, yüksek doz kemoterapi sonrasında kişiye verilmesi işlemidir³. Niedewieser ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada; 2012 yılında 77 ülkede yapılan hematopoietik kök hücre transplantasyon sayısı 68.146'dır. Yapılan bu nakillerin %53'ü otolog olarak gerçekleştirilmiştir⁴. Ülkemizde ise 2014 yılı sonu itibariyle gerçekleştirilen 3327 kemik iliği naklinin 1759'u otologdur⁵.

Otolog kök hücre nakli işlem basamakları; mobilizasyon rejimi uygulaması, kök hücre aferezi, kriyoprezervasyon, yüksek doz kemoterapi uygulaması ve kök hücre infüzyonundan oluşmaktadır. Kriyoprezervasyon işlem basamağında, hematopoietik kök hücrelerin likit ya da buhar azot tanklarında donmadan zarar görmesini engellemek amacıyla DMSO kullanılır. DMSO'nun metabolitleri dimetil sülfon ve dimetil sülfiddir. Klasik olarak %10 konsantrasyonda kullanılan DMSO'nun daha az yoğunluklarda kullanılmasıyla hücrenin yaşayabilirliği ve fonksiyonlarının değerlendirildiği çalışmalar halen devam etmektedir. Yapılan çalışmalar %5

konsantrasyonda DMSO kullanıldığında kök hücreler için bu konsantrasyonun yeterli olduğu, daha az apoptozis ve nekroze olduklarını göstermiştir. Bazı çalışmalarda DMSO konsantrasyonu %2'ye kadar azaltılmıştır^{6,7}. Serumdaki ortalama yarı ömrü 20 saat kadardır. Temelde renal yolla vücuttan uzaklaştırılmakla birlikte deri ve solunum yoluyla atılır^{8,9}.

Dimetil sülfoksit kullanımı birçok yan etkiye neden olmaktadır. Bu yan etkiler sıklıkla gastrointestinal sistem ve kardiyolojik sistemle ilişkilidir. Hipertansiyon, hipotansiyon ve bradikardi daha sık görülen kardiyolojik yan etkilerdir. Daha az görülen yan etkiler ise; elektrokardiyografik anormallikler, pulmoner ödem ve kardiyak arresttir. Anafilaksi, böbrek yetmezliği, nöbetler, akut hepatotoksisite ve hemoliz çok daha nadir görülen diğer yan etkilerdir^{6,10,11}.

Gastrointestinal sistemle ilişkili yan etkiler; bulantı-kusma, abdominal kramp ve diyare vb. dir¹². Otolog kök hücre infüzyonu sırasında hastaların DMSO ilişkili bulantı-kusma yaşama oranlarına yönelik farklı çalışma sonuçları bulunmaktadır. Bir çalışmada bu oranın %23-65 arasında değiştiği¹³, farklı bir çalışmada ise bulantı ve abdominal kramp görülme sıklığı %70'dir⁶.

Otolog kök hücre infüzyonu sırasında meydana gelen bulantı-kusmanın başlıca nedeni DMSO'nun gastrointestinal sistem üzerine olan etkisidir. Bununla birlikte verilen kök hücre volümü, ürünün granülosit içeriği, hastanın vücut ağırlığı, görülen

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Elif Sözeri Öztürk, ¹Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Hemşirelik Bölümü, İç Hastalıkları. Bölüm Hemşireliği, Ankara, Turkey E-mail: sozerielif@hotmail.com
Geliş tarihi/Received: 13.02.2018 Kabul tarihi/Accepted: 03.03.2018

diğer yan etkiler ve hazırlama rejiminde alınan kemoterapi protokolü vb. de etkili olabilmektedir. DMSO'nun bulantı-kusma oluşturma fizyopatolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte, kan dolaşımına katıldığı anda kemoreseptör trigger zone yoluyla kusma merkezini uyardığı düşünülmektedir⁹. Ayrıca DMSO'nun oluşturduğu kokunun bulantı-kusma oluşumunda önemli etkisinden söz edilmektedir¹³.

Otolog kök hücre infüzyonunda hastaların temel olarak DMSO'ya bağlı olarak yaşadıkları bulantı-kusmanın yönetiminde farmakolojik ve farmakolojik olmayan uygulamalar kullanılır. Premedikasyonda antiemetiklerin, steroidlerin, antihistaminiklerin kullanılması farmakolojik uygulamalar içerisinde yer alır^{11,14}. Ayrıca klinikler kendi protokollerini oluşturabilmekte ve hastanın ihtiyaçlarına göre farmakolojik gereksinimler belirlenebilmektedir.

Otolog kök hücre infüzyonu sırasında hastaların yaşadıkları bulantı-kusmanın yönetiminde kullanılan farmakolojik olmayan uygulamalar ise; infüzyon sırasında şeker emilmesi, dondurma yemek ve tamamlayıcı ve destekleyici uygulamalar içerisinde yer alan aromaterapinin inhalasyon yolu ile uygulanmasıdır¹⁵⁻¹⁷. Gonella ve arkadaşları⁹ tarafından yapılan randomize kontrollü çalışmada hastalar üç gruba ayrılmıştır. İnfüzyon sırasında birinci gruptaki hastaların portakallı buzlu şeker, ikinci gruptaki hastaların portakalsız buzlu şeker emmeleri sağlanmış, kontrol grubundaki hastaların ise bulantı hissettiklerinde sadece derin nefes alıp verme uygulaması gerçekleştirilmiştir. Hastalardan kök hücre infüzyonu sonrasında 5 gün bulantı-kusmaya ilişkin verileri elde edilmiştir. Bu çalışma ile buzun vazokonstriktif etkisi DMSO'ya bağlı bulantı-kusmaya akut fazda antiemetik gereksinimi azaltmak için kullanılabilir basit ve koruyucu bir uygulama olduğu sonucuna ulaşılmıştır⁹.

Özdemir ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada ise deney grubundaki hastaların kök hücre infüzyonu sırasında çilekli şeker emmeleri sağlanmıştır. Deney ve kontrol grubundaki hastalara aynı premedikasyon uygulanmıştır. Deney ve kontrol grubundaki hastalar; yaş, cinsiyet, tanı, kök hücre toplama yöntemleri, hazırlama rejimleri, infüze edilen toplam mononükleer hücre dozu, infüze edilen CD341 hücrelerinin sayısı, sayı infüze edilen toplam kaset hacmi, dimetilsülfoksit miktarı (DMSO) ve infüzyon oranı açısından eşleştirilmiştir. İnfüzyon boyunca deney grubundaki hastalar kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde, daha az bulantı ve kusma yaşamıştır¹⁶.

Otolog kök hücre infüzyonu sırasında hastaların yaşadıkları bulantı-kusmanın yönetiminde aromaterapinin inhaler yolla uygulandığı 2 çalışmaya ulaşılmıştır. Potter ve arkadaşları tarafından yapılan randomize kontrollü çalışmada DMSO ilişkili bulantı-kusmanın yönetiminde kontrol grubu dışındaki gruplardan birinde infüzyon öncesinde ve infüzyon sırasında portakal dilimini hastanın koklaması ya da tatması sağlanmıştır. Diğer gruba 3 damla şeker portakalı (*Citrus sinensis*) infüzyon öncesinde ve infüzyon sırasında inhaler aromaterapi olarak uygulanmıştır. Araştırma sonucunda; iki ve daha fazla sayıda kaset kök hücre alan hastalarda portakalı koklamak ve tatmak istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha iyi rahatlama sağlamıştır ($p=0.032$). Aynı müdahalenin yapıldığı grupta vücut ağırlığı 90 kg'dan daha az olanlarda semptom şiddetinin daha az olduğu belirlenmiştir¹⁵. Ndao ve arkadaşları tarafından çocuk ve adolesanlarla yapılan çalışmada bergamut esansiyel yağının inhaler yolla uygulandığı çalışmada; kök hücre nakli infüzyonu sırasında ağrı, anksiyete ve bulantı semptomlarının yönetiminde standart tedaviye eklenebileceği belirtilmiştir¹⁷.

Otolog kök hücre infüzyonu sırasında hücre kaybının minimum şekilde yaşanması gerekir. Bu da kriyoprezervasyonu sağlanmış kök hücrelerin hastaya 5-10 dk içerisinde infüze edilmesi ile mümkündür. Bu nedenle infüzyon sırasında meydana gelen semptomların ve bu semptomlar arasında sıklıkla karşılaşılan bulantı kusmanın önlenmesi ve şiddetinin azaltılması gerekliliği ortaya çıkmaktadır^{8,16}. Bununla birlikte anoreksiya, dehidratasyon, sıvı-elektrolit dengesizliği ve böbrek yetmezliğine kadar farklı sorunların infüzyon süresince hastaların yaşadığı bulantı-kusmaya bağlı olarak gelişebileceği unutulmamalıdır⁹. Semptomun kontrol altına alınması hastanın bu komplikasyonları yaşamaması ve kök hücre nakli infüzyonunu olumlu bir deneyim olarak yaşaması açısından önemlidir. Semptomun yönetiminde uygulaması kolay, yan etkileri daha az olan farmakolojik olmayan yöntemler, farmakolojik yöntemlerle birlikte kullanılabilir Semptomun kontrol altına alınması, tedavinin istedik şekilde sürdürülmesi, farmakolojik gereksinimlerin azalması nedeniyle sağlık sistemine de katkı sağlayacaktır¹⁵⁻¹⁷.

KAYNAKLAR

1. American Cancer Society. Stem Cell Transplant for Cancer. <https://old.cancer.org/acs/groups/cid/documents/webcontent/003215-pdf.pdf> (accessed

- Dec 2017).
2. WHO. Haematopoietic Stem Cell Transplantation HSCtx. <http://www.who.int/transplantation/hscctx/en/> (accessed Dec 2017).
 3. Karacan Y, Aksu S. Hematopoietik kök hücre nakli. In *Onkoloji Hemşireliği*. (Ed. G Can):215-29. İstanbul, Nobel Tıp Kitapevleri, 2015.
 4. Niederwieser D, Baldomero H, Szer J, Gratwohl M, Aljurf M, Atsuta Y, et al. Hematopoietic stem cell transplantation activity worldwide in 2012 and a SWOT analysis of the Worldwide Network for Blood and Marrow Transplantation Group including the global survey. *Bone Marrow Transplant*. 2016;51:778-85.
 5. Haşcuhadar M. TÜRKÖK – Ulusal Kemik İliği Bankası Çalışmalarına Başladı... *Kök Hücre E-Bülteni*. 2015;8:1.
 6. Berz D, Colvin G. Cryopreservation of hematopoietic and non-hematopoietic stem cells –a review for the clinician. In *New Advances in Stem Cell Transplantation* (Ed. T Demirel):231-66. Rijeka, Croatia, InTech, 2012.
 7. Cox MA, Kastrup J, Hrubisko M. Historical perspectives and the future of adverse reactions associated with haematopoietic stem cell cryopreservation with dimethyl sulfoxide. *Cell Tissue Bank*. 2012;13:203-15.
 8. Ündar L. Kan ve ilik işlenmesi, kriyopreservasyonu, depolanması ve transportasyonu. *Türk Hematoloji Derneği Kan ve Kemik İliği Transplantasyonu Kursu*, 17 Ocak 2004. Available from <http://www.thd.org.tr/thdData/userfiles/file/kanveilikislenmesi.pdf> (accessed Dec 2017).
 9. Gonella S, Berchialla P, Bruno B, Di Giulio P. Are orange lollies effective in preventing nausea and vomiting related to dimethyl sulfoxide? a multicenter randomized trial. *Support Care Cancer*. 2014;22:2417-24.
 10. Horacek JM, Jebavy L, Jakl M, Zak P, Mericka P, Maly J. Cardiovascular changes associated with infusion of hematopoietic cell grafts in onco hematological patients -- impact of cryopreservation with dimethyl sulfoxide. *Exp Oncol*. 2009;31:121-2.
 11. Shu Z, Heimfeld S, Gao D. Hematopoietic SCT with cryopreserved grafts: adverse reactions after transplantation and cryoprotectant removal before infusion. *Bone Marrow Transplant*. 2014;49:469-76.
 12. Syme R, Bewick M, Stewart D, Porter K, Chadderton T, Glück S. The role of depletion of dimethyl sulfoxide before autografting: on hematologic recovery, side effects, and toxicity. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2004;10:135-41.
 13. Eisenberg S, Wickline M, Linenberger M, Gooley T, Holmberg L. Prevention of dimethylsulfoxide related nausea and vomiting by prophylactic administration of ondansetron for patients receiving autologous cryopreserved peripheral blood stem cells. *Oncol Nurs Forum*. 2013;40:285-92.
 14. Truong TH, Moorjani R, Dewey D, Guilcher GM, Prokopishyn NL, Lewis VA. Adverse reactions during stem cell infusion in children treated with autologous and allogeneic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2016;51:680-6.
 15. Potter P, Eisenberg S, Cain KC, Berry DL. Orange interventions for symptoms associated with dimethyl sulfoxide during stem cell reinfusions: a feasibility study. *Cancer Nurs*. 2011;34:361-8.
 16. Ozdemir E, Akgedik K, Akdogan S, Kansu E. The lollipop with strawberry aroma may be promising in reduction of infusion related nausea and vomiting during the infusion of cryopreserved peripheral blood stem cells. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2008;14:1425-8.
 17. Ndao DH, Ladas EJ, Cheng B, Sands SA, Snyder KT, Garvin JH Jr, Kelly KM. Inhalation aromatherapy in children and adolescents undergoing stem cell infusion: results of a placebo controlled double-blind trial. *Psychooncology*. 2012;21:247-54.