

Özgün Çalışma

Evaluation of Epileptic Seizures Developed During Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Single Center Experience

Hematopoetik Kök Hücre Nakli Sırasında Gelişen Epileptik Nöbetlerin Değerlendirilmesi: Tek Merkez Deneyimi

Serhat Çelik¹, Zeynep Tuğba Güven¹, Nimet Kübra Özsoy², Ayşe Günay³, Muzaffer Keklik¹, Leylagül Kaynar¹, Bülent Eser¹, Mustafa Çetin¹, Ali Ünal¹

¹Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Kayseri

²Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Kayseri

³Erciyes Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Klinik Eczacılık Anabilim Dalı, Kayseri

ABSTRACT

Introduction: Hematopoietic Stem Cell Transplantation (HSCT) is one of the most effective treatment for hematological malignancies but has some complications. Epileptic seizures are consciousness, motor and sensory symptoms caused by temporary central nervous system dysfunction caused by recurrent abnormal neuronal discharges. Epileptic seizures are one of the complications of HKHN and affect its prognosis poorly. Our aim is to determine the causes and risk factors of epileptic seizures that develop during HSCT, thus preventing the development of seizures and positively affecting the prognosis of HSCT, which has a high complication rate.

Methods: Twelve patients who had seizures while being hospitalized at Erciyes University Bone Marrow Transplantation Unit were included between October 2018 and October 2019. Patients diagnosed with subacute sclerosing panencephalitis were excluded.

Results: Nine patients (75%) received autolog HSCT (ASCT) and 3 patients (25%) received allogenic-HSCT. Epileptic seizures were observed in 8.2% of ASCTs and 5.4% of allogenic-HSCTs. None of the patients had hypoglycemia or hyponatremia. Eight patients (66.6%) had hypophosphatemia, 6 (50%) had hypokalemia, 4 (33.3%) had hypomagnesemia. The median number of drugs is 8 ± 2.1 (6-14). The median number of drugs that lower the seizure threshold is 5.5 ± 1.4 (4-8). Among the drugs that lower the epileptic threshold, fluconazole 75% (n=9), Meropenem 58.3% (n=7), Metronidazole 60% (n=6), Isoniazid 33.3% (n=4) were used most frequently. One (8.3%) of our patients had died.

Discussion and conclusion: The reason for developing epileptic seizures is thought to be correlated with multiple factors that co-exist and interact with each other in a complicated clinical situation after HSCT. Polypharmacy, especially the use of drugs that lower the seizure threshold and electrolyte imbalances such as hypophosphatemia and hypokalemia were common in our patients with epileptic seizures. Therefore, close monitoring of these two factors is seen as the most important approach in preventing epileptic seizure development after HSCT.

Keywords: Epileptic seizures, hematopoietic stem cell transplantation, hypophosphatemia, hypokalemia, polypharmacy

ÖZET

Giriş ve amaç: Hematopoetik Kök Hücre Nakli(HKHN), hematolojik maligniteler, bazı solid tümörler ve immün yetmezlik hastalıkları için en etkili tedavi yöntemlerinden biridir ancak bazı komplikasyonlara sahiptir. Epileptik nöbetler tekrarlayan anormal nöronal deşarjların neden olduğu geçici santral sinir sistemi işlev bozukluğu sonucu oluşan bilinç, motor ve duysal belirtiler olup HKHN sonrası gözlenen komplikasyonlardan biridir ve prognozu oldukça kötü etkilemektedir. Amacımız, HKHN sırasında gelişen epileptik nöbetlerin sebeplerini ve risk faktörlerini saptamak böylece nöbet gelişimini engelleyerek halihazırda komplikasyon oranı yüksek olan HKHN'in prognozunu olumlu yönde etkilemektir.

Yöntem ve gereçler: Ekim 2018 ile Ekim 2019 yılları arasında Erciyes Üniversitesi Kemik İliği Nakli Ünitesinde nakil amacıyla yatırılırken nöbet geçiren 12 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların verileri geriye dönük olarak incelendi. Subakut sklerozan panensefalit tanısı konulan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Bulgular: Dokuz hastaya (%75) Otolog HKHN (OKİT), 3 hastaya (%25) ise Allogeneik HKHN (AKİT) yapıldı. OKİT'lerin %8.2'sinde, AKİT'lerin %5.4'ünde epileptik nöbet gözlemlendi. Hastaların laboratuvar bulgularında hiçbirinde hipoglisemi, hiponatremi, böbrek ve karaciğer fonksiyon testi bozukluğu saptanmadı. Sekiz hastada (%66.6) hipofosfatemi, 6 (%50)'sında hipopotasemi, 4 (%33.3)'ünde hipomagnezemi ve 2 (%16.6)'sında hipokalsemi gözlemlendi. Hastaların median toplam ilaç sayısı 8 ± 2.1 (6-14) 'dir. Nöbet eşiğini düşüren median ilaç sayısı ise 5.5 ± 1.4 (4-8)'dir. Epileptik eşiği düşüren ilaçlardan Flukonazol 9 (%75), Meropenem 7 (%58.3), Metronidazol 6 (%60), İzoniazid 4 (%33.3) ve Siklosporin 3 (%25) hastada kullanılmasıyla dikkat çekti. 9 (%75) hastanın beslenme durumu total parental nutrisyon ile sağlanmaktaydı. bir (%8.3) hastamız exitus oldu.

Tartışma ve sonuç: Epileptik nöbet gelişim sebebinin, HKHN sonrası komplike klinik durumda aynı anda var olan ve birbirleriyle etkileşime giren çoklu faktörlerle korele olduğu düşünülmektedir. HKHN sırasında epileptik nöbet geçiren hastalarımızda hipofosfatemi, hipopotasemi gibi elektrolit bozukluklarının sık olduğu ve polifarmasinin özellikle de nöbet eşiğini düşüren ilaç kullanımının fazla olduğu gözlemlendi. Bu nedenle bu iki faktörün yakın takip edilmesi epileptik nöbet gelişimini önlemede en önemli yaklaşım olarak gözlenmektedir.

Anahtar Kelimeler: Epileptik nöbetler, hematopoetik kök hücre nakli, hipofosfatemi, hipokalemi, polifarmasi

Giriş

Hematopoetik Kök Hücre Nakli(HKHN), hematolojik maligniteler, bazı solid tümörler ve immün yetmezlik hastalıkları için en etkili tedavi yöntemlerinden biridir (1). Ancak HKHN için kullanılan hazırlık rejimleri, sitokinler, hasar ilişkili moleküler paternler, hücrel ve humoral immün yetmezlik nedeniyle HKHN komplikasyonları oldukça yüksektir (2). Akciğer komplikasyonları, kardiyovasküler komplikasyonlar, karaciğerin venookluziv hastalığı, Graft versus Host Hastalığı (GVHH), enfeksiyonlar ve santral sinir sistemi (SSS) komplikasyonları en sık gözlenen komplikasyonlardır (2-5). SSS komplikasyonları, HKHN sonrası %8 ile 42 arasında değişen sıklıkta gözlenmektedir (6-9).

SSS komplikasyonlarını en sık epileptik nöbetler oluşturmaktadır (7). Beyindeki anormal aşırı veya senkron nöronal aktiviteden kaynaklanan geçici semptomlardır (10). Beyne hasar verebilmekte ve hatta ölümle dahi sonuçlanabilen ciddi durumlar oluşturabilmektedir (11). Bazı çalışmalarda HKHN sonrası insidansının %15'lere kadar arttığı gözlenmiştir (9, 12). HKHN sonrası gelişen epileptik nöbetleri değerlendiren

çalışma sayısı oldukça az olup genellikle GVHH, nakil tipi, hazırlık rejimi, metabolik komplikasyonlar, ilaçların yan etkileri ve enfeksiyon durumu gibi birçok faktörün etkili olduğu düşünülmektedir (6, 11, 13).

Çalışmamızda HKHN sürecinde epileptik nöbet geçiren hastalarımızı geriye dönük olarak değerlendirdik. Öncelikli amacımız, nakil sırasında gelişen epileptik nöbetlerin sebeplerini ve risk faktörlerini saptamak böylece nöbet gelişimini engelleyerek hali-hazırda komplikasyon oranı yüksek olan HKHN'in prognozunu olumlu yönde etkilemektir.

Yöntem ve Gereçler

Ekim 2018 ile Ekim 2019 yılları arasında Erciyes Üniversitesi Kemik İliği Nakli Ünitesinde nakil amacıyla yatırılırken nöbet geçiren 12 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastane bilgi sistem verileri ve her hasta için tanısından itibaren hazırlanan hasta dosyaları geriye dönük olarak incelendi. Hastaların yaş, cinsiyet, primer tanı, ek hastalıklar, nakil türü, epileptik nöbetin gerçekleştiği nakil günü, engraftman durumu, eşlik eden enfeksiyon varlığı, beslenme durumu, laboratuvar ve vital bulguları değerlendirildi.

Epileptik nöbet geçiren her hasta nöroloji birimine konsulte edildi, nöroloji hekimi tarafından tanısı doğrulanıp uygun anti-epileptik tedavi başlandı. Her hastaya epileptik nöbet etyolojisine yönelik kraniyal Bilgisayarlı Tomografi(BT) ve Magnetik Rezonans(MR) görüntülemesi yapıldı. Nöroloji önerisiyle her hastaya elektroensefalografi (EEG) tetkiki uygulandı. Sub-akut sklerozan panensefalit tanısı konulan ve daha önceden epilepsi tanısı olan hastalar çalışmaya alınmadı.

Hastaların kullanmış oldukları ilaçları, hazırlık rejimleri klinik eczacılık birimi ile birlikte değerlendirildi. İlaçlar içerisinde nöbet eşiğini düşürenler ve etkileşime girenler incelendi. Hazırlık rejimi içerisinde busulfan bulunan hastalara rutin olarak antiepileptik tedavi verildi. Erciyes Üniversitesi Etik Kurulu'ndan 2020/154 numara ile onay alındı. İstatistiksel analiz için SPSS versiyon 25.0 paket programı kullanıldı.

Bulgular

Merkezimizde Ekim 2018 ile Ekim 2019 yılları arasında 164 HKHN yapıldı. Bunlardan 109'u (%66.5) Otolog HKHN (OKİT), 55'i (%33.5) Allogeneik HKHN (AKİT)'tir. Hastaların 55'i (%33.5) kadın, 109'u (%66.5) erkektir. Çalışmamıza HKHN sırasında epileptik nöbet geçiren 12 hasta dahil edildi. 9 hastaya (%75) OKİT, 3 hastaya (%25) ise AKİT yapıldı. OKİT'lerin %8.2'sinde, AKİT'lerin %5.4'ünde epileptik nöbet gözlemlendi. AKİT yapılanlardan 1'i haplo-identik, 1'i tam uyumlu 1'i de akraba dışı vericiden yapıldı. Hastaların median yaşı 38.5 (19-65)'tir. 55 kadın hastanın 5'i (%9), 109 erkek hastanın ise 7'sinde (%6.4)'ü epileptik nöbet gözlemlendi. Hastalardan sadece 1'inde nakil öncesi (-7.gün), 1'inde nakil günü ve 10'unda nakil sonrası (+4. - +37. günler) nöbet gelişimi gözlemlendi (Tablo-1).

Primer tanılarında 4 hastada (%33.3) Multiple Myelom, 3 hastada (%25) Hodgkin 3 hastada (%25) Non Hodgkin Lenfoma, 1 hastada (%8.3) Akut Miyeloid Lösemi ve 1 hastada (%8.3) da Orak hücreli anemi mevcuttur. Ek hastalıklardan ise 3 hastada (%25) hipotiroidi, 2 hastada (%16.6) hiper-

tansiyon ve 1 hastada (%8.3) diyabetes mellitus mevcuttur.

Kraniyal görüntülemelerden hiçbir hastanın BT'sinde patolojik bulgu saptanmadı. Ancak MR'da 4 hastada (%33.3) anormal sinyal değişikliği gözlenirken 8 hastada (%66.6) anormal bulgu gözlenmedi. Altı hastanın (%50) EEG tetkikinde derin yavaş dalga aktivitesi saptandı (Tablo-1).

Hastaların beslenme durumu 2'sinde (%16.6) rejim 3 normal diyet, 1'inde (%8.3) enteral, 9'unda (%75) ise total parental nutrisyon (TPN) ile olmaktadır. 10 hastada (%83.3) epileptik nöbet geçirme dönemi öncesinde hali hazırda enfeksiyon tablosu bulunmakta ve antibiyoterapi almaktadır ancak nöbet günü hiçbir hastada hipertermi gözlenmedi (Tablo-1). İki hastada (%16.6) ise evre 1 HT gözlemlendi. Epilepsi tiplerinden 2 hastada (%16.6) basit parsiyel nöbet, 5 hastada (%41.6) kompleks parsiyel nöbet ve 5 hastada (%41.6) da jeneralize nöbet gözlemlendi (Tablo-2).

Hastaların laboratuvar verileri incelendi. Hiçbir hastada hipoglisemi, hiponatremi, böbrek ve karaciğer fonksiyon testi bozukluğu saptanmadı. Sekiz hastada (%66.6) hipofosfatemi (<2.5 mg/dL), 6 (%50)'sında hipopotasemi (<3.5 mmol/L), 4 (%33.3)'ünde hipomagnezemi (<0.66 mmol/L) ve 2 (%16.6)'sinde hipokalsemi (<8.6 mg/dL) gözlemlendi (Tablo-2).

Hastaların median toplam ilaç sayısı 8 ± 2.1 (6-14)'dir. Nöbet eşiğini düşüren median ilaç sayısı ise 5.5 ± 1.4 (4-8)'dir. Hazırlık rejimleri içerisinde 4 (%33.3) hastaya Melfelan, 4 (%33.3) hastaya Karmustin + Etoposid + Sitarabin + Melfelan, 1 hastaya Rituksimab + Karmustin + Tiyotepa, 1 hastaya Busulfan + Fludarabin + Metotreksat + antitimosit globülin (ATG), 1 hastaya Busulfan + Siklofosfamid + ATG ve 1 hastaya da Fludarabin + tüm vücut ışınlanması (TBI) + Siklofosfamid uygulandı. Hazırlık rejimi içerisinde Busulfan bulunan hastalarımıza Levatirasetam, Busulfan'dan 12 saat önce 2×1000 mg dozunda oral uygulanmaya başlanıp Busulfan'ın son dozunun bitiminden 24 saat sonraya kadar devam edildi. Ancak bu hastalarımız nakilin 19. ve 37. günlerinde

Tablo. 1- HKHN sürecinde Nöbet Geçiren Hastaların Demografik Verileri

Vaka	Yaş	Cinsiyet	Primer Tanı	Ek Hastalık	Nakil Türü	Nöbet Günü	Kraniyal BT	Kraniyal MR	EEG	ENGRAFMAN	ENFEKSİYON	BESLENME	SON DURUM
1	19	K	HL	-	OKİT	OKİT+7	N	N	DYD	Yok	Mevcut	TPN	Yaşıyor
2	22	E	DBBHL	-	OKİT	OKİT+11	N	N	N	Var	Mevcut	TPN	Yaşıyor
3	26	K	HL	Hipotiroidi	OKİT	OKİT+9	N	N	N	Var	Mevcut	TPN	Yaşıyor
4	42	E	MANTLE HC. LENF.	Hipotiroidi	OKİT	OKİT+12	N	N	N	Yok	Mevcut	TPN	Yaşıyor
5	49	E	HL	DM	OKİT	OKİT-7	N	N	N	Yok	Yok	NORMAL	Yaşıyor
6	51	E	MM	-	OKİT	OKİT+14	N	N	N	Var	Mevcut	TPN	Yaşıyor
7	54	E	MM	-	OKİT	OKİT+0	N	N	N	Yok	Yok	ENTERAL	Yaşıyor
8	56	K	MM	Hipotiroidi	OKİT	OKİT+11	N	ASD	DYD	Var	Mevcut	TPN	Yaşıyor
9	65	E	MM	HT	OKİT	AKİT+12	N	ASD	DYD	Var	Mevcut	TPN	Yaşıyor
10	20	K	OHA	-	AKİT	AKİT+37	N	ASD	DYD	Yok	Mevcut	NORMAL	Yaşıyor
11	25	E	AML	-	AKİT	AKİT+19	N	N	DYD	Yok	Mevcut	TPN	Yaşıyor
12	35	K	T HC. LENF.	-	AKİT	AKİT+4	N	ASD	DYD	Yok	Mevcut	TPN	EXİTUS

AKİT: Allogeneik hematopoetik kök hücre nakli, ASD: Anormal sinyal değişikliği, BT: Bilgisayarlı Tomografi, DBBHL: Diffüz Büyük B hücreli lenfoma, DM: diyabetes mellitus, DYD: derin yavaş dalga aktivitesi, E: erkek, K: kadın, HL: Hodgkin lenfoma, HT: hipertansiyon, Mantle HC. LENF.: Mantle hücreli lenfoma, MM: Multiple myelom, MR: magnetik rezonans, N: normal, OHA: orak hücreli anemi, OKİT: Otolog hematopoetik kök hücre nakli, T HC. LENF.: T hücreli lenfoma, TPN: total parenteral nutrisyon,

Tablo. 2- Nakil Sürecinde Nöbet Geçiren Hastaların Laboratuvar Bulguları ve Epilepsi Tipleri

Vaka	Sodyum (136-145) mmol/L	Potasyum (3.5-5.1) mmol/L	Kalsiyum (8.6-10.2)mg/dL	Fosfor (2.5-4.5) mg/dL	Magnezyum (0.66-1.07) mmol/L	Epilepsi tipi
1	145	3,2	8,8	1,8	0,67	Basit parsiyel
2	141	3	8,7	0,29	0,74	Jeneralize
3	144	3,2	8,6	1,39	0,85	Kompleks parsiyel
4	145	5	8,7	1,82	0,72	Kompleks parsiyel
5	136	5	9	4	0,82	Jeneralize
6	142	3,3	8	2,5	0,74	Kompleks parsiyel
7	139	4,5	9,1	4,1	0,85	Basit parsiyel
8	140	3,97	7,6	1	0,5	Kompleks parsiyel
9	145	3	8,7	1,92	0,55	Jeneralize
10	140	3,87	8,8	2,98	0,56	Kompleks parsiyel
11	139	4	9,5	1,43	0,63	Jeneralize
12	136	3,2	9	1,32	0,72	Jeneralize

Tablo. 3- HKHN sürecinde Nöbet Geçiren Hastaların Kullandıkları İlaçlar

Vaka	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Hazırlık rejimi	Karmustin+ Etoposid+ Sitarabin+ Melfalan	Ritüksimab + Karmustin+ Tiyotepa	Karmustin+ Etoposid+ Sitarabin+ Melfalan	Karmustin+ Etoposid+ Sitarabin+ Melfalan	Karmustin+ Etoposid+ Sitarabin+ Melfalan	Melfalan	Melfalan	Melfalan	Melfalan	ATG+ Busulfan*+ Fludarabin+ Metotreskat	ATG+ Busulfan*+ Siklofosamid	Fludarabin+ TBI+ Siklofosamid
Toplam ilaç sayısı**	8	6	8	8	6	8	10	14	7	10	9	9
Nöbet eşliğini düşüren ilaç sayısı**	4	5	7	4	5	4	7	8	4	6	6	7
Flukonazol	+	+	+	+	-	-	+	+	+	+	-	+
PPI	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Metronidazol	-	+	-	+	-	+	-	+	+	-	-	+
Antiviral	-	-	+	-	-	-	+	+	-	+	+	-
Trimetoprim+ Sulfametoksazol	-	-	+	-	+	-	-	-	-	+	-	-
Piperasilin+ Tazobaktam	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Vorikonazol	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-
İzoniyazid	-	-	-	-	-	+	+	+	+	-	-	-
Feniramin	-	+	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-
Melfalan	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-
Tramadol	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-
Siklosporin	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+
Meropenem	-	+	+	+	-	+	-	+	-	+	+	-
Kolistin	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Amisülprid	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Desloratadin	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-
Siprofloksasin	-	-	+	-	-	-	+	-	-	-	-	-
Posakonazol	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-
Levofloksasin	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+
Metoklopramid	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+
Mikofenolat	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+
Transdermal Fentanil	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	+	-
Karmustin	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-

* Hazırlık rejimi içerisinde Busulfan bulunan hastalarımıza Levatirasetam, Busulfan'dan 12 saat önce 2x1000 mg dozunda oral uygulanmaya başlanıp Busulfan'ın son dozunun bitiminden 24 saat sonraya kadar devam edildi. Ancak bu hastalarımız nakilin 19. ve 37. günlerinde nöbet geçirdiğinden, nöbet esnasında Levatirasetam profilaksisi altında değildi.

** Epileptik nöbet geliştiği gün kullanılan ilaçlar listelenmiştir.

nöbet geçirdiğinden, nöbet esnasında Levatirasetam profilaksisi altında değildi (Tablo-3).

Epileptik eşiği düşüren ilaçlardan proton pompa inhibitörleri 12 (%100), Flukonazol 9 (%75), Meropenem 7 (%58.3), Metronidazol 6 (%60), İzoniazid 4 (%33.3) ve Siklosporin (CSA) 3 (%25) hastada kullanılmasıyla dikkat çekti (Tablo-3). 12 hastamızın biri (%8.3) exitus oldu ancak 11'i halen remisyonda izlenmektedir.

Tartışma

HKHN, hematolojik hastalıklarda hayat kurtarıcı bir tedavidir ancak bazı komplikasyonlara sahiptir. SSS komplikasyonları da HKHN sonrası %11-44 arasında gözlenmekte olup prognozu kötü etkilemektedir (7). Epileptik nöbetler, tekrarlayan anormal nöronal deşarjlar ile oluşan geçici SSS disfonksiyonunun neden olduğu bir grup klinik sendrom olup HKHN sonrası en sık gözlenen SSS komplikasyonudur (7, 11). İnsidansı %1.6 ile %15.4 arasında değişmektedir (8, 9, 14, 15). Zang ve arkadaşlarının 1461 AKİT hastasını içeren çalışmasında epileptik nöbet oranını %7.1 olarak bildirmiştir (11), Antonini ve arkadaşlarının da 115 HKHN hastasını içeren çalışmasında bu oranı %7 olarak gözlenmiştir (16). Bizim hastalarımızda ise HKHN sonrası epileptik nöbet gelişimi %7.3 ile benzer oranda saptanmıştır. HKHN sonrası epileptik nöbetler her zaman gözlenebilmektedir ancak ilk 100 gün içerisinde daha sık olup erken dönem komplikasyonlar olarak adlandırılmaktadır. Zang ve arkadaşlarının çalışmasında AKİT sonrası ilk 100 günde gelişen epileptik nöbet oranı %65.8'tir (11), farklı bir çalışmada ise 13.-85. günler arasında daha sık olduğu bildirilmiştir (8). Bizim hastalarımızda ise HKHN sonrası epileptik nöbetler, 4.-37. günler arasında gelişmiştir.

HKHN sonrası epileptik nöbet gelişimi risk faktörleri ve patogenezi halen net olarak aydınlatılamamıştır. Epileptik nöbet gelişim sebebinin, HKHN sonrası komplike klinik durumda aynı anda var olan ve birbirleriyle etkileşime giren çoklu faktörlerle korele

olduğu düşünülmektedir. Önceki çalışmalarda GVHH, hazırlık rejimleri, metabolik ve septik komplikasyonlar, ilaçlar, hasta yaşı ve nakil türünün risk faktörü olduğu bildirilmiştir (6, 11, 13). Bir çalışmada akraba dışı nakillerde daha sık nöbet gelişimi olduğu söylenece de farklı bir çalışmada haploidentik nakillerde daha sık gözlendiği bildirilmiştir (11, 17). Çalışmamızda ise farklı olarak OKİT'lerde epilepsi oranı daha yüksek gözlenmiştir. OKİT'te dimetil sulfoksit (DMSO), dondurulmuş kök hücrelerin depolanmasında kullanılan bir kriyoprotektif ajandır (18). DMSO'nun en sık gözlenen yan etkisi bulantı, kusma ve karın ağrısı iken çok nadiren geçici lökoensefalopati, inme ve epileptik nöbet gibi SSS yan etkileri de gözlenebilmektedir (19-21). Farklı bir çalışmada ise 1657 HKHN hastasında DMSO kullanılmış ve %0.3 oranında DMSO'ya bağlı SSS komplikasyonları bildirilmiştir (22). Bazı vaka raporlarında da DMSO'ya bağlı epileptik nöbet bildirilmiş, epileptik nöbetler kök hücre infüzyonunun yapıldığı aynı günde gerçekleştiği gözlenmiş yine bu hastaların MR görüntülemelerinde kortikal lokalizasyonlu multifokal lezyonlar dikkat çekmiştir (19, 23). Teive ve arkadaşları, 1000 HKHN hastasını içerdiği çalışmasında en önemli faktörün SSS kanaması olduğunu göstermiştir (24). Bizim hastalarımızda ise hiçbirinde hemoraji saptanmamıştır. Siegal ve arkadaşları, kadın cinsiyetinin epileptik nöbetin gelişiminde bağımsız risk faktörü olduğunu bildirmiştir (14). Hastalarımızda tüm nakil yapılanlar içerisinde epilepsi gelişme oranı kadınlarda %9 iken erkeklerde %6.4 olarak gözlenmiştir. Metabolik bozukluklar özellikle elektrolit imbalansı, HKHN sonrası nöbet gelişiminde oldukça önemli bir faktördür (6). Bir çalışmada en sık hiponatreminin neden olduğu bildirilmiş (25) yine farklı bir çalışmada hiponatremi bağımsız risk faktörü olarak gözlenmiştir (11). Hastalarımızda ise hiçbirinde hiponatremi mevcut değildi. En sık gözlenen elektrolit imbalansı %66.6 hipofosfatemi iken sırasıyla %50 hipopotasemi, %33.3 hipomagnezemi ve %16.6 hipokalsemi olarak gözlendi.

HKHN sonrası nöbet gelişiminde en önemli faktörlerden bir diğeri ise ilaçlardır. Zang ve arkadaşlarının çalışmasında en sık sebep %41.8 ile ilaçlar olarak gözlenmiştir (11). Yine bu çalışmada nöbet ile ilişkili en sık gözlenen ilaçlar takrolimus, foskarnet, imipenem silastatin ve CSA olarak bildirilmiştir. Ancak hastalarının hiçbirinin kan CSA seviyesinin yüksekliği saptanmamıştır. Siegal ve arkadaşları da GVHH profilaksisi için CSA ve metotreksat kullanan ve hazırlık rejiminde yüksek doz TBI alan hastalarda daha sık nakil sonrası nöbet gelişimi olduğunu belirtmiştir (14).

Polifarmasi çoklu ilaç kullanımını temsil etmektedir. Normal popülasyon içinde yaşlı hastalarda daha sık gözlenirken genç maligniteli hastaların da karşılaştığı bir durumdur. Malignitesi olan hastalarda özellikle komorbidite ve ileri evre mevcutsa polifarmasiyle daha sık karşılaşılmaktadır. Advers ilaç olayları, ilaç-ilac etkileşimleri, hasta uyum problemleri çoklu ilaç kullanımı sonucunda görülebilmektedir (26, 27). Bu nedenle polifarmasi de nöbet gelişiminde önemli bir faktördür, hastalarımızın median toplam ilaç sayısı 8 ± 2.1 (6-14)'dir.

İlaçların beyindeki nöral yollardaki spesifik eksitator veya inhibitör transmitterleri etkilenmesi yolu ile nöbet gelişimine yol açtığı düşünülmektedir (28). Nöbet eşiği de bireye özgü, ilaç veya kimyasal maddeler tarafından etkilenen; nöbet meydana gelmesi için gereken minimum uyarım miktarını temsil eden bir terimdir. Bazı ilaçların nöbet eşiğini düşürücü etkisi olduğu bilinmektedir. Hastalarımızda nöbet eşiğini düşüren median ilaç sayısı ise 5.5 ± 1.4 (4-8)'dir. En sık ilaçlar sırasıyla Flukonazol 9 (%75), Meropenem 7 (%58.3), Metronidazol 6 (%60), İzoniazid 4 (%33.3) ve CSA 3 (%25)'dir.

Flukonazol, HKHN protokollerinde yaygın olarak yer alan bir azol grubu antifungaldir. Tolerabilitesi iyi bir ilaç olmasına karşın yan etki olarak epileptik nöbet yapabildiği bildirilmiştir (29, 30). Metronidazol'e bağlı nörolojik semptomların gelişebileceği de bilinmektedir. Epileptik nöbet, serebellar disfonksiyon ve hatta ensefalopati vakaları bildirilmiştir (31). Karbapenemlerin ise

SSS'ye geçişi iyi olduğundan nöbet gelişim riski bulunmaktadır. Karbapenemler içinde imipenem genel olarak yüksek nöbet riski olan bir ilaç olarak bilinmektedir ancak imipenem ve meropenem arasında nöbet yönünden bir fark gözlenmemiştir (32). Karbapenemlerin valproik asit ile etkileşimi de dikkat çekicidir (33) bu nedenle tedavide tercih edilmemelidir. İzoniazid ise pridoksin fosfokinaz enzimini inhibe ederek GABA'nın inhibitör etkisinin azalmasına ve doz bağımlı nöbet yatkınlığına neden olmaktadır. Mental değişiklikler, metabolik asidoz ve refrakter nöbetlerle karakterize olup tedavisinde anti-epileptiklerin yanında pridoksin de gerekmektedir (34).

Proton pompa inhibitör(PPİ)'leri, HKHN hastalarında polifarmasi, stres ve trombositopeni nedeniyle meydana gelebilecek gastrik kanamaların önüne geçmek amacıyla oldukça yaygın kullanılmaktadır. Bu amaçla hastalarımızın hepsine PPİ tedavisi verildi. PPİ'ler doğrudan nöbet eşiğini düşüren ilaçlar olmamasına karşın hipomagnezemi etkisiyle nöbete sebep olduğu gözlenmiştir (35, 36). Yine CSA'nın da bu etkiyle de nöbet gelişimine neden olduğu bildirilmiştir (37).

HKHN hastalarında beslenme oldukça önemlidir. İdeal beslenme şekli normal rejim ile beslenmedir ancak çeşitli sebeplerle oral alımı bozulmuş hastalarda parenteral beslenme önemli bir seçenektir. Hastalarımızın %75'inde (n=9) nöbet gelişimi sırasında beslenme TPN ile olmaktadır. TPN ile beslenmenin hızı, içeriği, aynı damar yolundan başka mayilerin uygulanıp uygulanmadığı önemlidir. Hastalarda elektrolit imbalansı gözlenebilir ayrıca geçimsiz bir ilaçla aynı yoldan uygulandığında renk değişimleri, çökelti gibi hayatı tehdit eden durumlar gelişebilir. Bu nedenle TPN diğer uygulamalardan ayrı bir damar yolundan ve mümkünse santral yoldan uygulanmalıdır. Ayrıca hipermanganezemi yoluyla nöbet gelişiminin olduğu bildirilmiştir bu sebeple uzun süreli TPN kullanılacaksa manganez seviyesinin izlemi oldukça önemlidir (38).

Çalışmamızda bazı kısıtlılıklar bulunmaktadır. Retrospektif olması, hasta sayısının az olması ve tek merkez deneyimi olması bu

kısıtlılıkların başlıcalarıdır. Çalışmamızdaki veriler umut verici olsa da bu konuyla ilgili çok merkezli prospektif çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Sonuç

HKHN, hematolojik malignitelerde hayat kurtarıcı bir tedavi yöntemidir ancak bazı komplikasyonlara sahiptir. Epileptik nöbetler, HKHN sırasında gelişebilmekte ve prognozu oldukça olumsuz etkilemektedir. Epileptik nöbet gelişim sebebinin, HKHN sonrası komplike klinik durumda aynı anda var olan

ve birbirleriyle etkileşime giren çoklu faktörlerle korele olduğu düşünülmektedir. HKHN sırasında epileptik nöbet geçiren hastalarımızda hipofosfatemi, hipopotasemi gibi elektrolit bozukluklarının sık olduğu ve polifarmasinin özellikle de nöbet eşliğini düşüren ilaç kullanımının fazla olduğu gözlenmiştir. Bu nedenle bu iki faktörün yakın takip edilmesi epileptik nöbet gelişimini önlemede en önemli yaklaşım olarak gözlenmektedir

Referanslar:

1. Krouwer HG, Wijdicks EF. Neurologic complications of bone marrow transplantation. *Neurologic clinics*. 2003;21(1):319-52.
2. Tabbara IA, Zimmerman K, Morgan C, Nahleh Z. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: complications and results. *Archives of internal medicine*. 2002; 162(14): 1558-66.
3. Rovó A, Tichelli A, editors. Cardiovascular complications in long-term survivors after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Seminars in hematology*; 2012: Elsevier.
4. Kotloff RM, Ahya VN, Crawford SW. Pulmonary complications of solid organ and hematopoietic stem cell transplantation. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2004;170(1):22-48.
5. Kambham N, Higgins JP, Sundram U, Troxell ML. Hematopoietic stem cell transplantation: graft versus host disease and pathology of gastrointestinal tract, liver, and lung. *Advances in anatomic pathology*. 2014;21(5):301-20.
6. Uckan D, Cetin M, Yigitkanli I, Tezcan I, Tuncer M, Karasimav D, et al. Life-threatening neurological complications after bone marrow transplantation in children. *Bone marrow transplantation*. 2005; 35(1): 71-6.
7. Sostak P, Padovan C, Yousry T, Ledderose G, Kolb H-J, Straube A. Prospective evaluation of neurological complications after allogeneic bone marrow transplantation. *Neurology*. 2003; 60(5): 842-8.
8. Kishi Y, Miyakoshi S, Kami M, Ikeda M, Katayama Y, Murashige N, et al. Early central nervous system complications after reduced-intensity stem cell transplantation. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2004; 10(8): 561-8.
9. Graus F, Saiz A, Sierra J, Arbaiza D, Rovira M, Carreras E, et al. Neurologic complications of autologous and allogeneic bone marrow transplantation in patients with leukemia: a comparative study. *Neurology*. 1996; 46(4): 1004-9.
10. Bambal G. Epilepsi oluşum mekanizmaları. *Konuralp Tıp Dergisi*. 2011; 3(3): 42-5.
11. Zhang Xh, Xu Lp, Liu Dh, Chen H, Han W, Chen Yh, et al. Epileptic seizures in patients following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a retrospective analysis of incidence, risk factors, and survival rates. *Clinical transplantation*. 2013; 27(1):80-9.
12. De Brabander C, Cornelissen J, Smitt PS, Vecht CJ, Van Den Bent M. Increased incidence of neurological complications in patients receiving an allogeneic bone marrow transplantation from alternative donors. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2000; 68(1): 36-40.
13. Faraci M, Lanino E, Dini G, Fondelli M, Morreale G, Dallorso S, et al. Severe neurologic complications after hematopoietic stem cell transplantation in children. *Neurology*. 2002; 59(12): 1895-904.

14. Siegal D, Keller A, Xu W, Bhuta S, Kim DH, Kuruvilla J, et al. Central nervous system complications after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: incidence, manifestations, and clinical significance. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2007; 13(11): 1369-79.
15. Narimatsu H, Miyamura K, Iida H, Hamaguchi M, Uchida T, Morishita Y. Early central nervous complications after umbilical cord blood transplantation for adults. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2009; 15(1): 92-100.
16. Antonini G, Ceschin V, Morino S, Fiorelli M, Gragnani F, Mengarelli A, et al. Early neurologic complications following allogeneic bone marrow transplant for leukemia: a prospective study. *Neurology*. 1998; 50(5):1441-5.
17. Zhong Z-d, Li L, Wu Y-h, You Y, Li W-m, Zou P. Analysis of seizure risk factors after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a 8 case report and literature review. *Journal of Huazhong University of Science and Technology [Medical Sciences]*. 2013; 33(5): 656-60.
18. Rowley SD. Hematopoietic stem cell processing and cryopreservation. *Journal of clinical apheresis*. 1992; 7(3):132-4.
19. Higman M, Port JD, Beauchamp N, Chen AR. Reversible leukoencephalopathy associated with re-infusion of DMSO preserved stem cells. *Bone marrow transplantation*. 2000; 26(7):797-800.
20. Abdelkefi A, Lakhal A, Moojat N, Hamed LB, Fekih J, Ladeb S, et al. Severe neurotoxicity associated with dimethyl sulphoxide following PBSCT. *Bone marrow transplantation*. 2009; 44(5): 323-4.
21. Marcacci G, Corazzelli G, Becchimanzi C, Arcamone M, Capobianco G, Russo F, et al. DMSO-associated encephalopathy during autologous peripheral stem cell infusion: a predisposing role of preconditioning exposure to CNS-penetrating agents? *Bone marrow transplantation*. 2009; 44(2):133-5.
22. Morris C, De Wreede L, Scholten M, Brand R, Van Biezen A, Sureda A, et al. Should the standard dimethyl sulfoxide concentration be reduced? Results of a European Group for Blood and Marrow Transplantation prospective noninterventional study on usage and side effects of dimethyl sulfoxide. *Transfusion*. 2014; 54(10): 2514-22.
23. Ataseven E, Tüfekçi Ö, Yılmaz S, Güteryüz H, Ören H. Neurotoxicity associated with dimethyl sulfoxide used in allogeneic stem cell transplantation. *Journal of pediatric hematology/oncology*. 2017; 39(5):e297-e9.
24. Teive HA, Funke V, Bitencourt MA, Oliveira MMd, Bonfim C, Zanis-Neto J, et al. Neurological complications of hematopoietic stem cell transplantation (HSCT): a retrospective study in a HSCT center in Brazil. *Arquivos de neuro-psiquiatria*. 2008; 66(3B):685-90.
25. Castilla-Guerra L, Fernández-Moreno MdC, López-Chozas JM, Fernández-Bolaños R. Electrolytes disturbances and seizures. *Epilepsia*. 2006; 47(12):1990-8.
26. LeBlanc TW, McNeil MJ, Kamal AH, Currow DC, Abernethy AP. Polypharmacy in patients with advanced cancer and the role of medication discontinuation. *The Lancet Oncology*. 2015; 16(7):e333-e41.
27. Bushardt RL, Massey EB, Simpson TW, Ariail JC, Simpson KN. Polypharmacy: misleading, but manageable. *Clinical interventions in aging*. 2008; 3(2):383.
28. Chen HY, Albertson TE, Olson KR. Treatment of drug-induced seizures. *British journal of clinical pharmacology*. 2016; 81(3):412-9.
29. Govindarajan A, Aboeed A. Fluconazole. *StatPearls [Internet]: StatPearls Publishing*; 2019.
30. Davis MR, Nguyen M-VH, Donnelley MA, Thompson III GR. Tolerability of long-term fluconazole therapy. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2019; 74(3):768-71.
31. Takada K, Yoshinori M, Kinoshita M, Ishibashi R, Masaki C, Yamagata S. Metronidazole induced encephalopathy mimicking an acute ischemic stroke event. *Neurologia medico-chirurgica*. 2018; 58(9): 400.
32. Hitchings AW. Drugs that lower the seizure threshold. *Adverse drug reaction bulletin*. 2016; 298(1): 1151-4.

33. Lee Y-C, Huang Y-J, Hung M-C, Hung S-C, Hsiao C-Y, Cho H-L, et al. Risk factors associated with the development of seizures among adult patients treated with ertapenem: A matched case-control study. *PloS one*. 2017; 12(7).
34. Bredemann JA, Krechel SW, Eggers G. Treatment of refractory seizures in massive isoniazid overdose. *Anesthesia & Analgesia*. 1990; 71(5): 554-7.
35. Deroux A, Khouri C, Chabre O, Bouillet L, Casez O. Severe acute neurological symptoms related to proton pump inhibitors induced hypomagnesemia responsible for profound hypoparathyroidism with hypocalcemia. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2014;38(5):e103-e5.
36. Furlanetto TW, Faulhaber GAM. Hypomagnesemia and proton pump inhibitors: below the tip of the iceberg. *Archives of internal medicine*. 2011; 171(15):1391-2.
37. Thompson C, Sullivan K, June C, Thomas ED. Association between cyclosporin neurotoxicity and hypomagnesaemia. *The Lancet*. 1984; 324(8412): 1116-20.
38. Hsieh C-T, Liang J-S, Peng SS-F, Lee W-T. Seizure associated with total parenteral nutrition-related hypermanganesemia. *Pediatric neurology*. 2007;36(3):181-3.

Corresponding author e-mail: serhatcelikmd@gmail.com

Orcid ID

Serhat Çelik 0000-0002-1052-9800

Zeynep Tuğba Güven 0000-0003-1600-9731

Nimet Kübra Özsoy 0000-0003-2576-3613

Ayşe Günay 0000-0002-4411-3459

Muzaffer Keklik 0000-0002-6426-5249

Leylagül Kaynar 0000-0002-2035-9462

Bülent Eser 0000-0002-4513-3486

Mustafa Çetin 0000-0003-4512-1124

Ali Ünal 0000-0001-7011-3412

Doi: 10.5505/aot.2021.57805