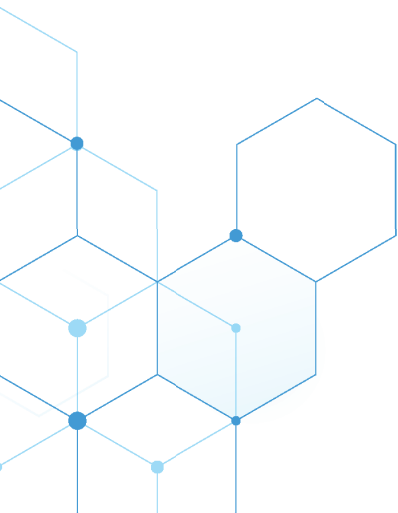


ТРАНСПЛАНТАЦИЈА МАТИЧНИХ ЋЕЛИЈА ХЕМАТОПОЕЗЕ КОД ДЕЦЕ



ВОДИЧ ЗА
ЗДРАВСТВЕНЕ РАДНИКЕ
И ЗДРАВСТВЕНЕ САРАДНИКЕ
НА ПРИМАРНОМ И СЕКУНДАРНОМ
НИВОУ ЗДРАВСТВЕНЕ ЗАШТИТЕ

ТРАНСПЛАНТАЦИЈА
МАТИЧНИХ ЋЕЛИЈА
ХЕМАТОПОЕЗЕ
КОД ДЕЦЕ

ВОДИЧ ЗА
ЗДРАВСТВЕНЕ РАДНИКЕ
И ЗДРАВСТВЕНЕ САРАДНИКЕ
НА ПРИМАРНОМ И СЕКУНДАРНОМ
НИВОУ ЗДРАВСТВЕНЕ ЗАШТИТЕ

Реализован пројектом:

**ОБЕЗБЕЂИВАЊЕ УСЛОВА ЗА ТРАНСПЛАНТАЦИЈУ МАТИЧНИХ
ЋЕЛИЈА ХЕМАТОПОЕЗЕ КОД ДЕЦЕ У СРБИЈИ – ЕДУКАЦИЈА ЧЛАНОВА
ТРАНСПЛАНТАЦИОНОГ ТИМА И КОРИСНИКА УСЛУГА, ИЗРАДА
ЕДУКАТИВНОГ МАТЕРИЈАЛА, СТВАРАЊЕ УСЛОВА ЗА АКРЕДИТАЦИЈУ
И АКРЕДИТАЦИЈА ТРАНСПЛАНТАЦИОНОГ ЦЕНТРА И ЈАВНЕ/
ПОРОДИЧНЕ БАНКЕ КРВИ ПУПЧАНИКА**

Финансираног средствима Министарства здравља Републике Србије

Координатор пројекта: Проф. др Драгана Вујић

Аутори: др Марија Симић, др Борко Гобелић, др Биљана Андрић, др Гордана Самарџија, Емилија Лазић, молекуларни биолог, Ана Боројевић, молекуларни биолог, Марјан Поповић, молекуларни биолог, Драгана Николић, психолог, Бранислава Еремија, медицинска сестра, Сања Бабовић, медицинска сестра, Новаковић Љиљана, медицинска сестра, Лазаревић Гордана, медицинска сестра, Силвана Ђошевски Тасић, медицинска сестра, Душица Јоксимовић Тодоровић, медицинска сестра

Одељење за трансплантацију коштане сржи
са лабораторијом за криобиологију
Институт за здравствену заштиту
мајке и дете Србије „Др Вукан Чупић“

Графичка обрада и дизајн:

Андреа Вујић и Вукашин Степанчић



УВОД

Трансплантација матичних ћелија хематопоезе предствља значајан облик лечења бројних урођених и стечених болести лимфохематопоезног система и неких солидних тумора. За поједине је једини могући облик лечења. То је процедура којом се матичне ћелије хематопоезе (МЋХ), без обзира на тип донора и извор, дају примаоцу са циљем потпуне или делимичне обнове хематопоезног система.

Прве трансплантације матичних ћелија хематопоезе урађене су 1957. године, код шест болесника због леукемије у Сједињеним Америчким Државама. Годину дана касније урађене су прве трансплантације у Европи, код четири наша научника после инцидента у Институту „Винча“, а прве трансплантације код деце урађене су 1968. године код два дечака због имунодефицијенције. Ове прве трансплантације су биле праћене ентузијазмом, скептицизмом и разочарењима.

У последњих 65 година у Европи је урађено преко 1,5 милиона трансплантација матичних ћелија хематопоезе.

Циљ ТМЋХ није само постићи излечење, већ омогућити болесницима са вишегодишњим преживљавањем, нормалан живот уз могућност повратка свакодневним активностима, школи и нормалном социјалном функционисању. Применом савремених режима кондиционирања, метода селекције матичних ћелија хематопоезе, имуносупресивних лекова, алгоритама за избор даваоца матичних ћелија и потпорне терапије, трансплантацијом матичних ћелија хематопоезе постиже се излечење код више од 50% болесника.

У Србији, код 29-32 деце узраста 0-19 година потребно је урадити трансплантацију матичних ћелија хематопоезе годишње. Од 18.4.1997. године, када је отворено Одељење за трансплантацију коштане сржи у Институту за здравствену заштиту мајке и детета Србије „Др Вукан Чупић“, које је једи-

ни педијатријски центар у Србији, до данас, трансплантациони тим је урадио преко 450 трансплантација. Радимо све облике трансплантације.

Како је све већи број деце са вишегодишњим преживљавањем после трансплантације матичних ћелија хематопозе, неопходно је обезбедити адекватно праћење, благовремено откривање могућих посттрансплантационих компликација и спровести њихово лечење.

Кроз овај водич и семинаре, које организујемо већ неколико година, тежимо да проблем трансплантације матичних ћелија хематопозе приближимо здравственим радницима и сарадницима на примарном и секундарном нивоу здравствене заштите, а тиме обезбедимо квалитетнију и доступнију здравствену заштиту за децу после трансплантације матичних ћелија хематопозе. На овај начин пружамо и породицама ове деце бољу психолошку и социјалну потпору.

координатор Пројекта

Проф. др Драгана Вујић

САДРЖАЈ

1.	Индикације за трансплантацију матичних ћелија хематопоезе, облик трансплантације, извор матичних ћелија хематопоезе и избор даваоца	8
2.	Обрада примаоца, односно примаоца и даваоца матичних ћелија хематопоезе	9
3.	Режим кондиционирања	10
4.	Ране и касне компликације трансплантације матичних ћелија хематопозе	11
5.	Инфекције и превенција инфекција	12
6.	Болест калем против домаћина	16
7.	Трансфузиолошка потпора	18
8.	Вакцинација	22
9.	Исхрана	25
10.	Психосоцијална потпора	27
11.	Обрада централног венског катетера	28
12.	Обрада усне дупље	31
13.	Нега коже	
14.	Праћење после трансплантације матичних ћелија хематопоезе	32
15.	Живот после трансплантације матичних ћелија хематопоезе, боравак код куће	34
16.	Литература	35

ИНДИКАЦИЈЕ ЗА ТРАНСПЛАНТАЦИЈУ МАТИЧНИХ ЋЕЛИЈА ХЕМАТОПОЕЗЕ, ОБЛИК ТРАНСПЛАНТАЦИЈЕ, ИЗВОР МАТИЧНИХ ЋЕЛИЈА ХЕМАТОПОЕЗЕ И ИЗБОР ДАВАОЦА

Према препорукама удружења за трансплантацију матичних ћелија хематопозе Европе и Америке (European Society for Blood and Marrow Transplantation – EBMT и American Society for Transplantation and Cellular Therapy – ASTCT) индикације за трансплантацију матичних ћелија хематопозе код деце су:

- акутне леукемије у групи високог ризика или у рецидиву
- мијелодисплазни синдром и јувенилна мијеломоноцитна леукемија
- лимфоми у групи високог ризика или резистентни на терапију
- неки облици урођених имунодефицијенција (тешка комбинована имунодефицијенција – SCID и nonSCID имунодефицијенција, хронична грануломатозна болест, конгенитална неутропенија, примарни HLH, Wis-kott-Aldrich- ов синдром, IPEX синдром)
- урођене анемије: таласемија мајор, анемија српастих ћелија
- урођене слабости костне сржи (Fanconi anaemia, Dyskeratosis congenita, Blackfan–Diamond-ова анемија, TAR синдром, Shwachman Diamond-ов синдром, конгенитална тромбоцитопенија)
- стечена апластична анемија, пароксизмална ноћна хемоглобинурија
- малигна форма остеопетрозе
- неке урођене болести метаболизма (мукополисахаридоза, болести пероксизома)
- неки солидни тумори (неуробластом група високог ризика или у рецидиву, локализован Ewing-ов сарком група високог ризика или у рецидиву, ретинобластом група високог ризика или у рецидиву, Wilms-ов тумор у рецидиву, тумори герминативних ћелија у рецидиву и неки облици тумора централног нервног система).

Аутологна трансплантација матичних ћелија хематопозе ради се код деце која имају солидни тумор или Hodgkin-ов лимфом. Алогена трансплантација матичних ћелија хематопозе ради се код осталих обољења.

Алогена трансплантација матичних ћелија хематопозе може бити од једнојајчаног близанца, сродног идентичног даваоца (рођени брат или

сестра и код 1-2% подударни родитељ), несродног подударног даваоца, сродног делимично подударног даваоца (један од родитеља) и несродне крви пупчаника.

Који облик алогене трансплантације матичних ћелија хематопозе ће бити урађен зависи од болести и доступности даваоца. Само до 25% болесника има идентичног сродног даваоца, 50-60% несродног подударног даваоца, 95-100% сродног делимично подударног даваоца.

Матичне ћелије хематопозе могу се добити из костне сржи, периферне крви и крви пупчаника. Код аутологних трансплантација матичних ћелија хематопозе, за 99% болесника, као извор матичних ћелија хематопозе користи се периферна крв. Потребно је да болесник после комбиноване хемиотерапије добија гранулоцитни фактор раста, тако да број матичних ћелија хематопозе у периферној крви може да порасте и за 1000 пута. Код алогене трансплантације матичних ћелија хематопозе користе се сва три извора матичних ћелија.

Ако је давалац матичних ћелија хематопозе рођени брат или сестра млађи од 18 година, препорука је да се као извор матичних ћелија хематопозе користи костна срж. За алогену трансплантацију од сродног делимично подударног даваоца матичних ћелија хематопозе код 99% давалаца после мобилизационог протокола (гранулоцитни фактор раста), матичне ћелије хематопозе добијају се из периферне крви. Крв пупчаника је добар извор матичних ћелија хематопозе. Пошто су мање зреле, мање имуногене него матичне ћелије хематопозе из костне сржи или периферне крви, матичне ћелије из крви пупчаника примењују се код немалигних болести лимфохематопоезног система. Идеалан узорак крви пупчаника је довољан за трансплантацију болесника телесне масе до 40 кг.

ОБРАДА ПРИМАОЦА, ОДНОСНО ПРИМАОЦА И ДАВАОЦА МАТИЧНИХ ЋЕЛИЈА ХЕМАТОПОЕЗЕ

После доношења одлуке о оправданости трансплантације матичних ћелија хематопозе, неопходно је спровести испитивања код болесника, односно код болесника и даваоца матичних ћелија хематопозе, а у циљу процене функције виталних органа.

Поред стандарних анализа (комплетна крвна слика, биохемијске анализе, крвне групе, вирусолошки статус, детекција евентуалних гљивичних инфекција и токсоплазмозе) код прималаца матичних ћелија хематопоезе неопходно је организовати преглед кариолога, пулмолога, ендокринолога, неуролога, оториноларинголога и очног лекара, а у циљу процене Lansky скорa и тиме оправданости процедуре. Код болесника код којих ће бити урађена алогена ТМЋХ неопходна је и изолација ДНК у циљу праћења химеризма.

Код давалаца матичних ћелија хематопоезе, поред стандардних анализа (комплетна крвна слика, биохемијске анализе, крвне групе, вирусолошки статус, претходни контакт са токсоплазмом) неопходан је преглед кардиолога и пулмолога.

Током обраде пре трансплантације матичних ћелија хематопоезе, неопходан је разговор породице са трансфузиологом ради узимања јединице аутологне крви од даваоца, када је планирано прикупљање костне сржи (као извор матичних ћелија хематопоезе) и дефинисање коју крвну групу деривата ће болесник добијати у перитрансплантационом периоду.

РЕЖИМ КОНДИЦИОНИРАЊА

Режим кондиционирања подразумева примену високодозне цитостатске терапије или високодозне цитостатске терапије и зрачење целог тела. Циљ режима кондиционирања, када је реч о аутолној ТМЋХ, је да уништи туморску масу или заостале туморске ћелије, а код алогене и да направи простор за здраве МЋХ. Зрачење целог тела је део режима кондиционирања за акутну лимфобластну леукемију и Non-Hodgkin-овог лимфом код деце узраста преко 2 године, док се за остале болести примењује само високодозна хемиотерапија. Последњих година, примењују се режими кондиционирања са смањеним дозама цитостатика, а у циљу мање токсичности, краћег боравка у болници и ниже цене лечења уз исте резултате у лечењу основне болести.

После режима кондиционирања, тз. нултог дана, дају се прикупљене и обрађене матичне ћелије хематопоезе болеснику преко централног венског катетера током 15 минута до 4 сата, у зависности од укупног волумена продукта и врсте трансплантата.

РАНЕ И КАСНЕ КОМПЛИКАЦИЈЕ ТРАНСПЛАНТАЦИЈЕ МАТИЧНИХ ЋЕЛИЈА ХЕМАТОПОЗЕ

Кондиционирањем се уништава клон малигнух ћелија и обезбеђује место за „здраве“ матичне ћелије хематопоезе. Због примене високих доза цитостатика или зрачења долази до оштећења епителних и ендотелних ћелија, ткива и органа, као и до ослобађања цитокина, што се може испољити у раној фази после ТМЋХ (првих 100 дана после ТМЋХ) или касније. Касне компликације ТМЋХ могу бити одложене (јављају се између стотог дана и друге године после ТМЋХ), касне (између друге и десете године после ТМЋХ) и веома касне (после десет и више година). Последица су не само примене кондиционирања, већ и болести калем против домаћина, терапије примењене у лечењу болести калем против домаћина, инфективних компликација, лечења основне болести пре ТМЋХ и коморбидних стања пре ТМЋХ. Обично су захваћена два или више система и органа.

У ране компликације убрајају се болести оштећења епителних ћелија (оштећење мукозе гастроинтестиналног тракта, хеморагијски циститис) и ендотелних ћелија (венооклузивна болест јетре, синдром повећане пропустљивости капилара, синдром брзог прихватања калема, дифузно крвављење у алвеолама, тромботичка микроангиопатија, пнеумонитис и синдром мултиорганске дисфункције), инфекције, неприхватање калема, одбацивање калема и болест калем против домаћина.

Касне компликације ТМЋХ могу се поделити на малигне (секундарни малигнитет) и немалигне. Немалигне касне компликације су хетерогена група болести које настају услед структурних и функционалних оштећења ткива и органа. Непосредно не угрожавају живот болесника, али значајно утичу на квалитет живота особа са вишегодишњим преживљавањем. Примењени режим кондиционирања доводи до оштећења ткива са малим репарационим потенцијалом и појаве касних компликација. Примена кортикостероида у циљу превенције и лечења болести калем против домаћина, одговорна је не само за развој секундарне имунодефицијенције већ и за касне компликације. Могу се јавити на било ком систему и органу. Поред појаве хроничне форме болести калем против домаћина, имунодефицијенције и касних инфекција, може бити нарушена функција ендокриног система, респираторног система, кардиоваскуларног система, коштаног-зглобног система, нервног система, репродуктивног система, хепатобилијарног система, а могуће

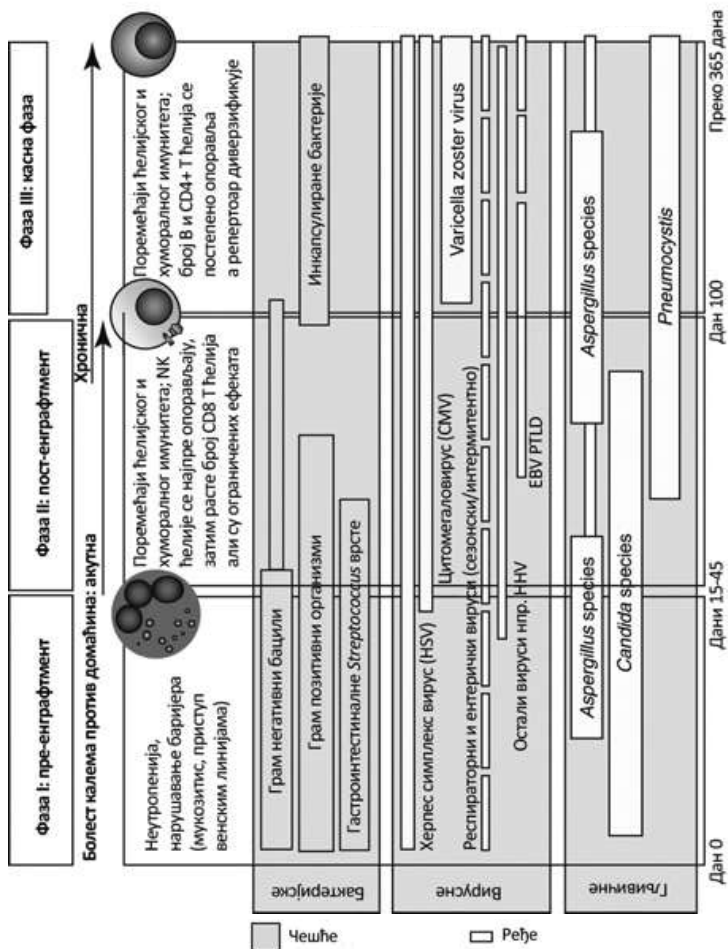
су промене на очима и зубима. После ТМЋХ могу се јавити и имунски посредоване компликације (аутоимуне цитопеније, аутоимуне болести штитасте жлезде, miasteniја gravis, имунски посредоване неуропатије: оптички неуритис, акутни дисеминовани енцефаломијелитис, трансферзални мијелитис, мононеуропатија, Sy Guillain Barrée, вителиго, аутоимуни хепатитис, саркоидоза плућа, улцерозни колитис, *Crohnova* bolest, *diabetes mellitus* тип 1, реуматоидни артритис, системски лупус, псоријатични артритис, антифосфолипидни синдром и васкулитис).

Секундарни малигнитети после ТМЋХ настају услед интереакције различитих факора као што су: генетска предиспозиција, режим кондиционирања, болест калем против домаћина, имуносупресивна терапија, секундарна имунодефицијенција и вируси. У првих пет месеци после ТМЋХ јављају се лимфопрролиферативне болести: посттрансплантационо лимфопрролиферативно обољење Б ћелијског типа, Т Non-Hodgkin-ов лимфоми и Hodgkin-ов лимфом. Мијелодисплазни синдром и леукемија, као секундарни малигнитет јављају се од трећег месеца до треће године после ТМЋХ, док су солидни тумори чешћи после пет година од ТМЋХ. Кумулативна инциденца за секундарни малигни тумор је 1-6% за десет година и 2-15% за петнаест година. Болесници којима је урађена ТМЋХ су у дупло већем ризику за појаву малигнух тумора него општа популација.

ИНФЕКЦИЈЕ И ПРЕВЕНЦИЈА ИНФЕКЦИЈА

Упркос напретку у лечењу посттрансплантационих компликација, инфекције и даље представљају значајан узрок морбидитета и морталитета, посебно после трансплантације од алтернативног даваоца. Велики напредак у лечењу инфективних компликација постигнут је бољим разумевањем комплексних механизма који доводе до депресије имуног система после трансплантације матичних ћелија хематопоезе (ТМЋХ) и увођењем нових лекова. Упркос томе, чак код 8% болесника после аутологне и 17-20% после алогене трансплантације матичних ћелија хематопоезе, примарни узрок смртног исхода су инфекције .

Ризик од инфекције је у корелацији са временом које је протекло од ТМЋХ, као и од присуства и/или одсуства болести калем против домаћина. Други фактори ризика су: степен хистокompatибилности између даваоца и при-



Легенда: EBV PTLD – EBV изазвано лимфопролиферативно обољење после трансплантације

Схема 1: Инфекције после трансплантације матичних ћелија хематопоезе

(адаптирано из: Wingard R. J. : Prevention and treatment of bacterial and fungal infection in Forman J. S., Blume G. K., Thomas E. D.: Bone marrow transplantation, Boston, Blackwell Scientific Publications, p 363-375, 1994 i Mackall C, Fry T, Gress R, Peggs K, Storek J, Toubert A. Background to hematopoietic cell transplantation, including post transplant immune recovery. Bone Marrow Transplant 2009; 44: 457-462.)

маоца, основна болест, врста калема, број CD34+ ћелија у трансплантату, интензитет режима кондиционирања, као и брзина прихватања калема гранулоцитне лозе. Болесници код којих је урађена трансплантација од несродног подударног даваоца, сродног делимично подударног даваоца и болесници који су добили матичне ћелије хематопоезе из крви пупчаника су у највећем ризику за појаву озбиљних посттрансплантационих инфективних компликација. Мултиваријабилна анализа показала је да је примена кортикостероида најзначајнија варијабла повезана са инфекцијама после ТМЋХ. Међутим не постоји ниједан лабораторијски маркер имунокомпетентности, који би могао да предвиди ризик од инфекције и да омогући адекватну профилаксу.

Неопходно је код болесника после трансплантације матичних ћелија хематопоезе, код којих се региструје пораст телесне температуре преко 37,5° С дати антибиотик (цефалоспорин) у првих 2 сата и упутити га у установу у којој је урађена трансплантација. Код болесника код којих је завршена комплетна вакцинација после трансплантације матичних ћелија хематопоезе, у случају пораста телесне температуру применити алгоритме лечења као и код било ког другог болесника.

Због чињенице да инфекције после ТМЋХ представљају озбиљан проблем због високог морбидитета и mortalитета неопходно је, не само спровести адекватно и благовремено лечење већ ригорозно се придржавати превентивних мера. Превентивне мере могу бити опште, што подразумева контролу хоспиталних инфекција засновано на вентилацији у соби, односно пречешћавању ваздуха путем високо-ефикасних партикуларних филтера ваздуха, тзв. "хера" филтера (енг. *high-efficiency particulate air*), изолацији простора за ТМЋХ са одговарајућим баријерама на улазу у простор, ригорозну хигијену руку запослених и одржавање хигијене простора и опреме. У специфичне мере убрајају се: хигијена коже и усне дупље болесника, одржавање централног венског катетера и превенција и контрола инфекција укључујући и специфичне нозокомијалне инфекције. Посебну пажњу треба обратити на врсту и хигијену хране које болесници конзумирају после ТМЋХ.

Важна мера превенције инфекција у касном посттрансплантационом периоду јесте вакцинација. Познато је да титар антитела против проузроковача болести, које могу бити превениране вакцинацијом (полио, тетанус, морби-

ли, мумпс, рубела) опада у периоду од 1-10 година после ТМБХ уколико се не спроведе ревакцинација.

У циљу смањења ризика од инфекција после ТМБХ неопходна је контрола и превенција интрахоспиталних инфекција, примена одређених превентивних мера током боравка кући и вакцинација после опоравка имуног система. Могући извор инфекције током боравка у болници и код куће су: вода, ваздух, прашина, вентилациони систем у болници, клима уређаји код куће, биљке у саксијама, цвеће, цереалије, коштуњаво воће. зачини. теписи и плесни на зидовима.

Генералне препоруке у циљу превенције опортунистичких инфекција код болесника после ТМБХ током боравка у болници обухватају низ мера као што су: редовно замена филтера у вентилационом систему јединице за ТМБХ, чишћење простора, изолација и строга контрола уласка у јединицу за ТМБХ, праћење епидемиолошке ситуације, превенција нозокомијалних и сезонских инфекција и изолација болесника у собама са надпритиском и пречишћеним ваздухом филтерима ефикасности 99,97%. Током периода имунодефицијенције строго је забрањено коришћење текуће воде за пиће, као и туширање целог тела (због присуства централног венског катетера). Приликом изласка из заштићене зоне неопходно је да болесници носе хируршке маске. Редовно прање руку медицинских радника и сардника коришћењем течности или гела на бази алкохола или прање руку водом и сапуном после контакта са излучевинама или крвљу болесника, је једноставна, ефикасна и јефтина превентивна мера. Ношење хируршких маски је значајно за превенцију респираторних вирусних инфекција.

Профилактичка примена антибиотика после ТМБХ се не саветује између осталог и због ризика од појаве мултирезистентних бактеријских сојева. Код болесника из групе високог или интермедијалног ризика за гљивичне инфекције оправдана је профилактичка примена антигљивичних лекова од нултог дана трансплантације до опоравка имуног система, односно све време примене имуносупресивне терапије. Примена ацикловира или валацикловира код серопозитивних болесника за хумани херпес вирус 1 и 2 и варичела зостер вирус, али и профилактички, је стандардна терапија и примењује се до опоравка имуног система. Од прихватања калема датих матичних ћелија хематопоезе до опоравка имуног система профилактички се даје триметоприм ради превенције инфекције изазване *Pneumocystis jiroveci*. Због висо-

ког ризика од реактивације токсоплазмозе код серопозитивних болесника препоручује се профилатичка примена триметоприма од трансплантације до опоравка имуног система.

Игра и играчке за децу млађу од 7 година током дуготрајне изолације су значајни у превенцији психотрауме. Међутим, играчке могу бити извор бактерија (као што су: *S. aureus*, *Enterococcus*) и вируса (репираторни и ентерални вируси) због чега је неопходна свакодневна дезинфекција пластичних играчака, односно машинско прање плишаних играчака једном недељно. У циљу превенције инфекције изазване *Pseudomonas aeruginosa* забрањено је користити играчке које се пуне водом.

БОЛЕСТ КАЛЕМ ПРОТИВ ДОМАЋИНА

Болест калем против домаћина (*graft-versus-host-disease*, GVHD) је водећи узрок морбидитета и mortalитета после алогене трансплантације матичних ћелија хематопоезе (ТМЋХ) чак и онда када је коришћен генотипски идентичан сродни давалац и када прималац добија адекватну имуносупресивну терапију. То је основни узрок неуспеха у алогеној трансплантацији матичних ћелија хематопоезе. Последица је интерреакције антиген презентујућих ћелија примаоца и зрелих Т-лимфоцита даваоца.

У трансферу ткива између здравих јединки поред тога што у реакцији домаћин против калема долази до препознавања и деструкције страног ткива може се јавити и реакција у супротном правцу, тј. реакција калем против домаћина уколико су у трансплантату присутне имунокомпетентне ћелије. Због тога је у алогеној трансплантацији матичних ћелија хематопоезе битно превазићи двоструку баријеру коју чине домаћин против калема и калем против домаћина. У реакцији домаћин против калема може доћи до оштећења калема и смртог исхода, а с друге стране и успешно прихватање калема, услед реакције калем против домаћина, може се завршити смртним исходом.

Болест калем против домаћина представља одговор даваочевих Т лимфоцита на протеине примаочевих ћелија. Најзначајнији протеини су хумани леукоцитни антигени, који су веома полиморфни. Кодира их мајор хистокомпатибилни комплекс (HLA). Протеини класе I HLA (A, B и C) налазе се практично на свим ћелијама са једром, док су протеини класе II (DR, DQ

и DP) примарно присутни на хематопоезним ћелијама (Б ћелије, дендритичне ћелије, моноцити). Учесталост акутног облика болести калем против домаћина је директна последица неподударности HLA протеина (A, B, C и DRB1) примаоца и даваца матичних ћелија хематопоезе. Акутни облик болести калем против домаћина јавља се и као последица неподударности у минор хистокомпатибилним антигенима. Разлика у минор хистокомпатибилним антигенима диктира различите фенотипове, циљне органе, динамику јављања болести калем против домаћина и антитуморски одговор на трансплантацију матичних ћелија хематопоезе. Неки минор антигени, као што су HУ, HA-3, HA-8 и UGT2B17 присутни су у свим ткивима, док су HA-1, HA-2, HB-1 и BCL2A1 присутни на хематопоезним ћелијама. HУ и HA-3 су мета како за акутни тако и за хронични облик болести калем против домаћина, док су HA-1 и HA-2 одговорни првенствено за ефекат калем против тумора, а значајно мање за појаву болести калем против домаћина. Фактори ризика за појаву болести калем против домаћина су и бројни цитокини, као што су фактор туморске некрозе (TNF), интерлеукин-10 (IL-10) и интерферон- γ (IFN γ).

У клиничкој медицини болест калем против домаћина може се испољити као акутни и хронични облик. Акутни облик јавља се код 10-80% пацијената. Инциденца је у директној корелацији са степеном подударности у HLA систему. Креће се од 35-45% код трансплантације од сродног подударног даваоца до 60-80% када је несродни дозор подударности 9/10. После трансплантације матичних ћелија хематопоезе из крви пупчаника подударности 5/6 инциденца је 35-65%. Фактори ризика од стране даваоца су: степен хистокомпатибилности и да ли је сродни или несродни давалац, подударност у полу између примаоца и даваоца, извора матичних ћелија хематопоезе, алоимунизације даваоца (трудноћа, трансфузија), а од стране примаоца су: узраст, режим кондиционирања и превенција болести калем против домаћина. Код 15-40% пацијената је директни или индиректни узрок смртног исхода после алогене трансплантације матичних ћелија хематопоезе. Хронични облик болести калем против домаћина јавља се код више од 50% болесника који су живели дуже од 3 месеца после трансплантације.

Хронични облик болести калем против домаћина је најчешћи узрок касне смрти после трансплантације матичних ћелија хематопозе који није изазван рецидивом болести. Јавља се код 30-60% пацијената после трансплантације матичних ћелија хематопоезе од идентичног сродног даваоца, као наставак акутног облика, после санирања акутног облика, или као де ново облик.

То је системски, мултиоргански синдром који носи неке клиничке одлике колагено-васкуларне болести и представља имуни атак даваочевих ћелија према ћелијама примаоца на којима су другачији мајор и минор антигени хистокомпатибилног комплекса него на ћелијама даваоца. Присуство акутног облика болести калем против домаћина, старији узраст примаоца, давалац женског пола и прималац мушког пола, примена инфузије донорских лимфоцита, несродни давалац који није потпуно подударан и примена матичних ћелија хематопоезе из периферне крви су најважнији фактори ризика за настанак хроничног облика. Адекватна превенција акутног облика смањује учесталост појаве хроничног облика. Најчешће захваћени органи су кожа, уста, јетра, очи, једњак и горње партије респираторног тракта (посебно синуси), а ређе црева, плућа, мишићи и серозе.

Просечно време појаве хроничног облика болести калем против домаћина после алогене ТМЋХ је 3 до 4 месеца, најраније 40-50. дана, а најкасније 15 месеци после ТМЋХ. За разлику од акутног облика болести, код хроничног облика болести чешће је захваћено мезенхимно ткиво него епител. Патофизиологија хроничног облика болести калема против домаћина још увек није јасна. Наиме, ранија хипотеза да је у питању касна експресија алореактивности која изазива акутни облик болести данас је све више потиснута хипотезом да хронични облик болести представља дисфункцију имуног опоравка преко генерације аутореактивног клона. Сматра се да за настанак хроничног облика болести калем против домаћина су одговорни Т лимфоцити, Б лимфоцити, као и солубилни фактори.

Слика 1: акутни облик болести калем против домаћина на кожи, макулопапулозни раш



Слика 2: акутни облик болести калем против домаћина на кожи, булзне промене



Слика 3: акутни облик болести калем против домаћина на кожи, булзне промене



ТРАНСФУЗИОЛОШКА ПОТПОРА

Трансфузиолошка потпора представља кључну супортивну меру лечења пацијената пре (прва фаза), током (друга фаза) и након ТМФХ (трећа фаза). Инкомпатибилност у *ABO* и *Rh* крвнотипној систему између примаоца и даваоца МФХ није контраиндикација за ТМФХ. Око 30% алогених ТМФХ од идентичних сродних донора и чак 50% од идентичних несродних донора су *ABO* инкомпатибилни. У склопу *ABO* крвнотипног система постоје три типа инкомпатибилности: мајор, минор и двострука инкомпатибилност. Мајор *ABO* инкомпатибилност подразумева присуство примаоцевих изохемаггулинина усмерених против доворских еритроцита. Минор *ABO* инкомпатибилност представља присуство доворских изохемаггулинина усмерених против примаоцевих еритроцита. Двострука или бидерикциона *ABO* инкомпатибилност подразумева истовремено присуство мајор и минор инкомпатибилности. У оквиру *Rh* крвнотипног система постоје две врсте инкомпатибилности: мајор (прималац *RhD* негативан, давалац *RhD* позитиван) и минор (прималац *RhD* позитиван, давалац *RhD* негативан).

Потпуна конверзија крвне групе дешава се 90-110 дана након ТМФХ. Ипак, постоји могућност перзистентне експресије *ABO* антигена типа примаоца у периферној крви, након ТМФХ, иако је постигнут комплетан доворски химеризам. Ова појава је нарочито присутна након минор *ABO* инкомпатибилности, а приписује се чињеници да се *ABO* антигени стварају и у другим ћелијама, као што су мукозне ћелије или ћелије гастроинтестиналног тракта. Антигени *ABO* система перзистирају и у телесним течностима и плазми, те се као такви могу апсорбовати на еритроцитну мембрану и правити сметње у одређивању крвне групе. У таквим ситуацијама, молекуларна типизација *ABO* крвне групе може бити од помоћи.

Имунохематолошке анализе у перитрансплантационом периоду спроводе се по одређеном алгоритму а за потврду енграфтмента крвне групе неопходно је да се задовоље лабораторијски и клинички критеријуми:

Потпуна конверзија крвне групе у два узастопна независна узорка периферне крви

Негативан директан антиглобулински тест (ДАТ)

Независност од трансфузије еритроцита у претходна три месеца

Потребе за трансфузијом крвних компоненти у перитрансплантационом периоду зависе не само од инкомпатибилности у крвногрупним системима, већ и од интензитета режима кондиционирања, извора МБХ, количине инфундованих CD34+ ћелија, као и претходних трансфузија. Најчешће примењиване крвне компоненте су еритроцити и тромбоцити, који морају бити филтрирани и озрачени дозом од 25 Су. Препоручује се примена аферезних тромбоцита. У Табели 1 приказана је трансфузиона стратегија у перитрансплантационом периоду код алогених АВО инкомпатибилних ТМБХ.

АВО инкомпатибилност			Фаза 1 Све крвне компоненте	Фаза 2				Фаза 3
	Прималац	Давалац		Ер	Тр (пн)	Тр (ди)	ЗСП, крио	
Мајор	О	А	КГ примаоца	О	А	АВ, В, О	А	КГ донора
	О	В	КГ примаоца	О	В	АВ, А, О	В	КГ донора
	О	АВ	КГ примаоца	О	АВ	А, В, О	АВ	КГ донора
	А	АВ	КГ примаоца	А	АВ	А, В, О	АВ	КГ донора
	В	АВ	КГ примаоца	В	АВ	В, А, О	АВ	КГ донора
Минор	А	О	КГ примаоца	О	А	АВ, В, О	А	КГ донора
	В	О	КГ примаоца	О	В	АВ, А, О	В	КГ донора
	АВ	О	КГ примаоца	О	АВ	А, В, О	АВ	КГ донора
	АВ	А	КГ примаоца	А	АВ	А, В, О	АВ	КГ донора
	АВ	В	КГ примаоца	В	АВ	В, А, О	АВ	КГ донора
Бидерикциона	А	В	КГ примаоца	О	АВ	В, А, О	АВ	КГ донора
	В	А	КГ примаоца	О	АВ	А, В, О	АВ	КГ донора

Табела 1. Трансфузиона стратегија у перитрансплантационом периоду код алогених АВО инкомпатибилних ТМБХ (преузето и адаптирано од Јекарл DW et al.)

Ер - еритроцити; Тр - тромбоцити; ЗСП - замрзнута свежа плазма; крио - криопреципитат први избор; ди-други избор; КГ – крвна група

У случају инкомпатибилности у *Rh* систему, препорука је да све крвне компоненте у другој фази перитрансплантационог периода буду *RhD* негативне, без обзира на тип инкомпатибилности. У првој фази се за трансфузију примењују крвне компоненте *RhD* фенотипа примаоца, док се трећој фази примењују компоненте са *RhD* фенотипом даваоца МТХ.

ВАКЦИНАЦИЈА

Важна мера превенције инфекција у касном посттрансплантационом периоду јесте вакцинација. Познато је да титар антитела против проузроковача болести, које могу бити превениране вакцинацијом (полиомијелитис, тетанус, морбили, мумпс, рубела) опада у периоду од 1 до 10 година после МТХ уколико се не спроведе ревакцинација.

СМЕРНИЦЕ И ПРЕПОРУКЕ ЗА ВАКЦИНАЦИЈУ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИЈЕ МАТИЧНИХ ЋЕЛИЈА ХЕМАТОПОЕЗЕ

- На основу лабораторијских анализа (имунофенотип лимфоцита периферне крви и ниво серумских имуноглобулина) констатује се задовољавајућа реконституција имунског система.
- Када се на основу лабораторијско-клиничких критеријума остваре минимални услови *може* се започети посттрансплантациона вакцинација (Табела 1).
- Посттрансплантационо се деца вакцинишу као да *никада нису вакцинисана*, будући да се самом процедуром трансплантације поништава до тада стечени имунски систем. Једина разлика је „брзина примене процедуре имунизације“.
- У Табели 2 дате су препоручене вакцине као и оптимално време за њихову примену после спроведене трансплантације матичних ћелија хематопоезе.
- Вакцинација се обично започиње 6-12 месеци после МТХ.
- Најпре се примењују мртве вакцине (PENTAXIM, Pneumokok, Hepatitis B...), а када је комплетна вакцинација овим вакцинама спроведена могу се дати и живе вакцине (MMR, VZV) али не пре 24 месеца од процедуре МТХ.

Табела 2: Минимални критеријуми за започињање посттрансплантационе вакцинације

Критеријум	Минимални услов
Време после трансплантације	Мртве вакцине - минимум 100 дана после ТМЋХ
	Живе вакцине – минимум 24 месеца после ТМЋХ
Клинички критеријуми	Без активне болести калема против домаћина (aGVHD)
	Без значајне системске имunosупресије
	Више од 3 месеца од последње инфузије имуноглобулина
Лабораторијски критеријуми	IgG > 4 г/л
	Алогене ТМЋХ CD4+ ћелија > 400/μл; аутологне ТМЋХ CD4+ћелија > 200/μл
	Апсолутни број лимфоцита (АБЛ) > 1000/μл

Најмање 8 недеља након компетиране вакцинације конјугованом вакцином против пнеумокока

² Вакцинација се спроводи сезонски – сваке године, и пацијент и укућани

Само код серонегативних пацијената (прва доза се не сме дати пре прве дозе MMR вакцине)

Вакцинација ових болесника предвиђена је Правилником о програму обавезне и препоручене имунизације становништва против одређених заразних болести («Сл. гласник РС», бр. 65/2020) и Стручно-методолошким упутством за спровођење активне имунизације становништва, Института за јавно здравље Србије «Др Милан Јовановић Батут» (Поглавље 10 - СМУ за спровођење безбедне клиничке праксе, сегмент 10.3 Имунизација у посебним клиничким стањима, тачка 3 - Стања ослабљене отпорности - имunosупресија и 5 - Вакцинација прималаца матичних ћелија хематопоезе).

Tabela 3: kalenadar preporučene imunizacije nakon transplantacije matičnih ćelija hematopoeze

VAKCINA	UZROČNICI	VREME POSLE TMČH	DATUMI PRIMENE DOZA
MRTVE – REKOMBINANTNE ILI PARTIKULISANE VAKCINE (vakcinacija se započinje kada se steknu kliničko-laboratorijski kriterijumi – tabela 1)			
PENTAXIM® ili HEXAXIM®	Difterije, tetanusa, velikog kašlja (<i>Pertusis</i>), <i>Hemophilus influenzae</i> tip B i poliomijelitisa i/ili hep. B virusa (Hexaxim)	6-12 meseci	_____
Engerix B®, Euvax B®	Hepatitis B	6-12 meseci	_____
Prevenar 13®	Pneumokok (<i>S. pneumoniae</i>) - konjugovana	6-12 meseci	_____
Pneumo 23	Pneumokok (<i>S. pneumoniae</i>) - polisaharidna ¹	12 meseci	_____
Gardasil®	Humani Papiloma Virus (HPV)	12-18 meseci	_____
VaxiGrip Tetra®	Virus gripa (<i>Influenza</i>) ²	6-12 meseci	_____
Menactra®, Bexsero®	Meningokok (<i>S. meningitidis</i>)	12-16 meseci	_____
ŽIVE, ATENUISANE VAKCINE (vakcinacija se započinje najranije 24 meseca od TMČH, nakon kompletno sprovedene prethodne vakcinacije)			
MMR - Priorix®, M-M-RvaxPro®	Male boginje (Morbili), zauške (mumps, parotitis), crvenka (rubella)	24 meseca	_____
Varilix® ili VARIVAX®	Virus varičele (VZV) ³	24 meseca	_____

- 1 Najmanje 8 nedelja nakon kompletirane vakcinacije konjugovanom vakcinom protiv Pneumokoka
- 2 Vakcinacija se sprovodi sezonski – svake godine – i pacijenta i ukućana.
- 3 Samo kod seronegativnih pacijenata (prva doza se ne sme dati pre prve doze MMR vakcine)

Препоруке су сачињене у складу са препорукама Европске групе за крв и трансплантацију (*European Blood and Marrow Transplantation Group*; EBMT) и VII европске конференције о инфекцијама у леукемијама (ECIL7) као и на основу других литературних извора.

ИСХРАНА

Малнутриција после ТМБХ настаје због токсичних ефеката примењене терапије у кондиционирању, инфламаторних и имунолошких механизма. Праћена је лошијим клиничким исходом, смањеним укупним преживљавањем, већим ризиком од инфекција и имунолошких компликација, каснијим прихватањем калема и дужиим боравком у болници.

Нутритивна потпора треба да смањи калоријски дефицит и редукује негативан метаболички ефекат. Ентерална исхрана због позитивног ефекта на гастроинтестинални интегритет и микробиоту има предност у односу на парентералну исхрану после ТМБХ. Парентерална исхрана се примењује само код болесника који имају мукозитис трећег степена и недовољност гастроинтестиналног тракта (малабсорбција тешког степена и нарушена пасажа).

Током боравка у болници и код куће, до имунолошког опоравка, неопходно је придржавати се препорука за исхрану и избегавати намирнице које би могле бити потенцијални избор инфекција, као што су: термички недовољно обрађена храна, сиреви од непастеризованог млека или сиреви са плесни, вода из градског водовода, мајонез и преливи.

Табела 4: Препоруке за исхрану

млеко и млечни производи	<p>-искључиво пастеризовано млеко и млечни производи од пастеризованог млека)</p> <p>(строго забрањено некувано козје млеко - ризик од токсоплазмозе; бруцела, салмонела, E.coli и др; сиреви који имају плесни)</p> <p>-треба избегавати формуле у праху</p>
месо и месне прерађевине	<p>-све врсте меса морају бити термички добро обрађене (пилетина на више од 180 С, а остала меса и риба на 160 С)</p> <p>-користити искључиво тврдо кувана јаја</p> <p>- фабрички упаковане месне прерађевине и конзерве</p>
воће и орашasti плодови	<p>- замрзнуто, сирово само које може да се ољушти, конзервирано воће</p> <p>-пастеризовани воћни сокови</p> <p>-печени орашasti плодови у фабричком паковању</p>
поврће	<p>- добро опрано и само које може да се ољушти, замрзнуто, кувано или конзервирано поврће</p>
хлеб и житарице	<p>- све врсте хлеба и других пекарских производа, куване житарице и њихови производи, све врсте тестенина и пиринча морају бити фабрички упаковани</p>
пића	<p>-прокувана вода, флаширана вода (вода из водовода ризик за: бактеријске, вирусне и гљивичне инфекције; посебно криптоспоријум)</p> <p>-све врсте пастеризованих флашираних и конзервираних пића</p> <p>-кафа и чајеви фабрички упаковани</p>
мајонез и преливи	<p>- ЗАБРАЊЕНО</p>
Остало	<p>- фабрички упаковани зачини</p>

ПСИХОСОЦИЈАЛНА ПОТПОРА

Алогену трансплантацију матичних ћелија хематопоезе прате значајне физичке и психолошке последице које негативно утичу на квалитет живота трансплантираних пацијената и њихових породица. Пострансплантациона оштећења могу бити хронична и акутна. Обе врсте ових оштећења условљавају физичка, емоционална, когнитивна и социјална ограничења. Психосоцијалне потешкоће прате период пре, за време и после трансплантације. Психолошка подршка је базирана на превентивном, конкретном, одрживом приступу и обухвата све аспекте квалитета живота.

Подаци показују да пацијенти који су у ремисији болести од 2 до 5 година после трансплантације матичних ћелија хематопоезе имају велику могућност за дугогодишње преживљавање. Међутим последице трансплантације које могу бити од блажих до врло изражених форми и значајно утичу на психосоцијално функционисање и квалитет живота пацијената и целе породице.

Анксиозност и депресија се често јављају код трансплантираних пацијенара чак и неколико година после трансплантације. Основни разлози су стално присутан страх од рецидива болести као и пострауматски стресни поремећај који се често повезује за претрпљеним болом. Код пацијената се уочава да се тешко рехабилитују у социјалну средину, само мањи број пацијената за које се сматра да су у стабилној ремисији успева да се пуно рехабилитује и настави нормалан, функционалан живот.

Поред депресије и анксиозности често су присутни и други симптоми и поремећаји: умор, поремећаји спавања, неурокогнитивна оштећења, неуробихејвиорални проблеми, социјална некомпетентност и несамосталност као последица вишегодишње изолације, страх од будућности и непредвидљивости живота, сексуална дисфункција.

Адолесценти и млађи одрасли често пријављују такође финансијске и породичне проблеме.

Препорука за решавање горе поменутих проблема и поремећаја је когнитивно-бихејвиорална терапија и индивидуални рад са пацијентом по потреби и са породицом фокусиран на решавање њима својственим дисфункционалностима са циљем унапређења и побољшања квалитета живота пацијента и целокупне породице.

ОБРАДА ЦЕНТРАЛНОГ ВЕНСКОГ КАТЕТЕРА

Нега централног венског катетера (ЦВК)

- Сигуран и сврсисходан васкуларни приступ који се завршава у венама грудног коша
- Може бити једнolumенски, двolumенски и трolumенски

Најчешћи тип централног венског катетера који се користи код пацијената који се лече у стерилном блоку јесте двolumенски Hickman-ов катетер.

- Један крак катетера је „large“ односно крак већег волумена, обележаван као црвени крак
- Други крак катетера је „small“ односно крак мањег волумена, обележаван као плави крак

Стандардна процедура, редослед корака за правилно коришћења ЦВК приликом узимања крви за анализе и давања интравенске терапије:

- Укључити ламинар
- Ставити маску
- Дезинфиковати радно поље
- Опрати и дезинфиковати руке
- Извадити компресу из стерилне фолије
- Ставити компресу у ламинар и расклопити је водећи рачуна о стерилности унутрашњег дела компресе
- На стерилни део компресе ставити стерилни медицински материјал који је потребан за руковање централним венским катетером
- Отворити стерилне рукавице и навући рукавицу на десну руку, лева рука остаје слободна за нестерилан рад
- Уз помоћ нестерилне руке која се налази испод стерилне компресе, прихватити игле да би их наместили на клипове шприцева које смо предходно ослободили вакуума а који се користе за вађење крви. У друге шприцеве навлачимо раствор хепарина и физиолошки раствор за пропирање катетера.
- Руком са стерилном рукавицом преносимо леву стерилну рукавицу у компресу, нестерилном руком затварамо пажљиво компресу тако да десна рука са стерилном рукавицом остане у стерилном делу припремљене компресе



Централни венски катетер



-
- Друга медицинска сестра или обучени пратилац одвија црвени крак ЦВК који је већ био замотан у две стерилне газе и залепљен црвеним молеластом тако што одвијамо прво црвени молеласт и скидамо прву газу без додиривања друге унутрашње газе
 - Сестра која је спремала компресу пажљиво је отвара и навлачи леву стерилну рукавицу и прихвата газу која је остала на катетеру
 - Ставимо нову стерилну газу испод затварача катетера и одложимо га у компресу
 - Друга медицинска сестра или обучени пратилац отвара клему црвеног крака
 - Аспирирамо 10мл крви која се не користи за анализе а затим аспирирамо потребну количину крви за потребне анализе
 - Уколико је ЦВК предходно имао проток инфузије тада враћамо аспирирану крв коју не користимо за анализе
 - Пропирамо крак прво раствором 0,9% NaCl и извршимо хепаринизацију истог са 150 иј. хепарина
 - Затворимо клему и вратимо затварач или инфузиони систем на отвор црвеног крака
 - Друга медицинска сестра или обучени пратилац напрска октанисепт пазећи да не додирује стерилну газу и тако дезинфикујемо спој црвеног крака са затварачем или инфузионим системом
 - Узимамо нову газу којом заштићујемо спој, коју увијамо око истог, а другом газом заштићујемо на исти начин прву газу и увијамо крак у самолепљиви црвени молеласт
 - Поступак је исти и при обради плавог крака
 - Хепаринизација ЦВК
 - Након сваког вађења крви за анализу и давања крвних компоненти, због одржавања проходности ЦВК, мора се извршити хепаринизација крака на који смо узели крв или дали крвне компоненте да би спречили појаву коагулума у ЦВК
 - Крак катетера се пропира са 150 иј. хепарина растворених са 7,5мл физиолошког раствора

ОБРАДА УСНЕ ДУПЉЕ

Најчешћа акутна компликација у ТМБХ је МУКОЗИТИС.

СИМПТОМИ МУКОЗИТИСА

Субјективни симптоми:

- Болна осетљивост у устима
- Проблеми са уносом хране
- Губитак укуса и мириса

Објективни симптоми:

- Отворене ране на слузници усне дупље
- Хиперемија
- Беле наслагe
- Хиперсаливација



Превенција мукозитиса

- Хигијена и нега усне дупље након јела и на свака 4 сата са одговарајућим растворима
- Хигијена зуба се врши меканом четкица док је то могуће због пада броја тромбоцита
- Храна која се уноси мора бити прохлађена и кашаста

Лечење

- Примена готових препарата у облику гела
- Раствор припремљен од оралног антисептика, соде бикарбоне и дестиловане воде
- Антигљивични лекови (Нистатин, дактанол гел...)
- Мукозамин – лек за регенерацију оштећене слузокоже

Поступак

- Упутити пацијента и пратиоца о поступку обраде усне дупље
- Замолити пацијента за сарадњу
- Припремити потребни материјал
- Опрати руке и навући стерилне рукавице

-
- Наместити заштитну тканину преко груди и поставити бубрежњак
 - Обмотати газу која је наковашена одговарајућим раствором око шпатуле и почети поступак чишћења кренувши од букалних слузница, променити шпатулу са новом газом и раствором и затим поновити поступак, по принципу „један покрет - један тупфер“, док чишћење језика спроводити од корена ка врху

ПРАЋЕЊЕ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИЈЕ МАТИЧНИХ БЕЛИЈА ХЕМАТОПОЕЗЕ

На квалитет живота значајно утичу облик ТМБХ, појава компликација, првенствено касних после ТМБХ, узраст у време ТМБХ и социоекономски статус. Посебно вулнерабилну групу чине адолесценти којима је ТМБХ урађена у детињству због могућности појаве дуготрајних емоционалних и социјалних проблема. Мултидисциплинарна обрада болесника пре ТМБХ, добро едукован трансплантациони тим и здравствени радници и сарадници на примарном и секундарном нивоу здравствене заштите и редовно праћење после ТМБХ омогућавају благовремено откривање касних компликација и пре комплетне клиничке манифестације и рано започињање адекватних терапијских мера са циљем смањења морбидитета и mortalитета.

Табела 5: Клиничке манифестације, фактори ризика, интервенција и праћење компликација трансплантације матичних ћелија хематопоезе

орган	клиничке манифестације	фактори ризика	интервенција	праћење
срце	кардиомиопатија	антрациклини	ЕCHO	0, 3, 6, 12 мес
	рестриктивна или дилатациона аритмија	зрачење медијастинума	холтер	годишње
респираторни систем	ХОБП	инфекција	функције	0,3,6, 12 мес
	облитерирајући бронхиолитис	GVHD	плућа	годишње
	РБП	пушење	радиолошка испитивања	
		зрачење хемотерапија инфекције		
јетра	хронични HCV	HCV	тестови за	0,3,6, 12 мес
	цироза јетре	гвожђе	детекцију вируса феритин	годишње
	GVHD		биопсија јетре	
бубрези	инсуфицијенција	TBI	тестови за бубрежну функцију	0,3,6, 12 мес
		цитостатици циклоспорин		годишње
очи	катаракта	зрачење	преглед офталмолога	0,3,6, 12 мес
	кератокоњуктивитис	стероиди		годишње
		зрачење		зависи од клиничког налаза
ухо	оштећење слуха	цитостатици	испитивање слуха	0, 3, 6, 12 мес
				годишње
коштано зглобни систем	остеопороза	стероиди	радиографска испитивања	зависи од клиничког испитивања
			дензиметрија	налаза
усна дупља	хронични синуситис	зрачење	преглед усне	зависи од клиничког налаза
	касне компликације		преглед стоматолога	
штитаста жлезда	хипотиреоидизам	зрачење	TSH, T4	0, 6, 12 мес
		цитостатици	UJZ	годишње
гонаде	инсуфицијенција	зрачење	FSH, LH	0, 12 месеци и годишње
		цитостатици	тестостерон	
			естрадиол	пре пубертета 0, 6 месеци у пубертету
нервни систем	леукоенцефалопатија	зрачење ЦНС	зависно	
	периферна неуропатија	ИТ цитостатици хемотерапија	од симптома	
		GVHD		
васкуларни систем	атеросклероза	фактори ризика за кардиоваскуларне болести	зависно од симптома	
	ЦВИ			
	КВИ			
	периферни крвни судови	GVHD (?) зрачење (?)		

легиенда: GVHD = болест калем против домаћина; ЦВИ = церебро-васкуларни инсулт; КВИ = кардио-васкуларни инсулт; ХОБП = хронична опструктивна болест плућа; РБП = рестриктивна болест плућа; ХЦВ = хепатитис Ц вирус; ТБИ = зрачење целог тела

ЖИВОТ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИЈЕ МАТИЧНИХ ЂЕЛИЈА ХЕМАТОПОЕЗЕ, БОРАВАН КОД КУЋЕ

Током боравка код куће, пре спроведене вакцинације, треба избегавати контакт са осталим члановима породице, посебно са другом децом која иду у вртић или школу. Дете коме је урађена ТМЋХ и његов пратилац морају носити хируршке маске током контакта са другим особама и избегавати контакт са особама које имају знаке респираторне инфекције или инфекције гастроинтестиналног тракта. Мере неге коже и излазног места централног венског катетера се ригорозно спроводe и током боравка код куће. Како су мачке извор за токсоплазмозу, рептили за салмонелу, птице за криптококус, хистоплазмозу и аспергилозу, а рибице за *Mycobacterium marinatum* забрањен је контакт са животињама до опоравка имуног система.

Строге мере изолације се примењују до опоравка имуног система и спроведене вакцинације, јер једино на тај начин се смањује ризик од могућих, потенцијално смртних, инфекција. После спроведене комплетне вакцинације, дете и родитељ пратилац се враћају свакодневним активностима и дете се укључује у колектив.

ЛИТЕРАТУРА

1. Anna Sureda Selim Corbacioglu Rafaella Greco Nicolaus Kröger Enric Carreras editors. The EBMT Handbook: Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies [Internet]. 8th edition. Springer; 2024.
<https://www.ebmt.org/sites/default/files/2024-04/978-3-031-44080-9.pdf>
2. Bazinet A, Popradi G. A general practitioner's guide to hematopoietic stem-cell transplantation. *Curr Oncol*. 2019;26:187-91.
3. Duarte RF, Labopin M, Bader P, Basak GW, Bonini C, Chabannon C, Corbacioglu S, Dreger P, Dufour C, Gennery AR, Kuball J, Lankester AC, Lanza F, Montoto S, Nagler A, Peffault de Latour R, Snowden JA, Styczynski J, Yakoub-Agha I, Kröger N, Mohty M; European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). Indications for haematopoietic stem cell transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe, 2019. *Bone Marrow Transplant*. 2019;54:1525-52.
4. Snowden JA, Sánchez-Ortega I, Corbacioglu S, Basak GW, Chabannon C, de la Camara R, Dolstra H, Duarte RF, Glass B, Greco R, Lankester AC, Mohty M, Neven B, de Latour RP, Pedrazzoli P, Peric Z, Yakoub-Agha I, Sureda A, Kröger N; European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). Indications for haematopoietic cell transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe, 2022. *Bone Marrow Transplant* 2022;57:1217-39.
5. Kharfan-Dabaja MA, Kumar A, Ayala E, Aljurf M, Nishihori T, Marsh R, Burroughs LM, Majhail N, Al-Homsi AS, Al-Kadhimi ZS, Bar M, Bertaina A, Boelens JJ, Champlin R, Chaudhury S, DeFilipp Z, Dholaria B, El-Jawahri A, Fanning S, Frait E, Gergis U, Giral S, Hamilton BK, Hashmi SK, Horn B, Inamoto Y, Jacobsohn DA, Jain T, Johnston L, Kanate AS, Kansagra A, Kassim A, Kean LS, Kitko CL, Knight-Perry J, Kurtzberg J, Liu H, MacMillan ML, Mahmoudjafari Z, Mielcarek M, Mohty M, Nagler A, Nemecek E, Olson TS, Oran B, Perales MA, Prockop SE, Pulsipher MA, Pusic I, Riches ML, Rodríguez C, Romee R, Rondon G, Saad A, Shah N, Shaw PJ, Shenoy S, Sierra J, Talano J, Verneris MR, Veys P, Wagner JE, Savani BN, Hamadani M, Carpenter PA. Standardizing Definitions of Hematopoietic Recovery, Graft Rejection, Graft Failure, Poor Graft Function, and Donor Chimerism in Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation: A Report on Behalf of the American Society for Transplantation and Cellular Therapy. *Transplant Cell Ther* 2021;27:642-9.
6. Vujić D, Borojević A, Simić M, Zečević Ž, Gobeljić B. Standardne i nestandardne indikacije za primenu matičnih ćelija hematopoeze kod dece. U: Krvljanac R, Kuzmanović M, urednici. *Problemi u pedijatriji 2022*, Beograd: Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, CIBID 2023: 63-74.

-
7. Vujić D. Transplantacija matičnih ćelija hematopoeze kod dece u Srbiji- juče, danas, sutra. U: Kravljanac R, Kuzmanović M, urednici. Problemi u pedijatriji 2018, Beograd: Zavod za udžbenike 2019: 39-50.
 8. Vujić D, Simić M, Zečević Ž, Gobeljić B. Potporna terapija u transplantaciji matičnih ćelija hematopoeze kod dece. U: Kravljanac R, Kuzmanović M, urednici. Problemi u pedijatriji 2019, Beograd: Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, CIBID 2020: 175-9.
 9. Simić M, Vujić D, Zečević Ž, Zečević M, Gobeljić B. Kasne komplikacije i značaj praćenja bolesnika posle transplantacije matičnih ćelija hematopoeze. U: Kravljanac R, Kuzmanović M, urednici. Problemi u pedijatriji 2017, Beograd: Zavod za udžbenike 2018: 111-26.
 10. Simić M, Vujić D, Zečević Ž, Gobeljić B. Imunološke komplikacije nakon transplantacije matičnih ćelija hematopoeze. U: Kravljanac R, Kuzmanović M, urednici. Problemi u pedijatriji 2022, Beograd: Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu CIBID 2023: 75-85.
 11. Fraint E, Abdel-Azim H, Bhatt NS, Broglie L, Chattha A, Kohorst M, Ktena YP, Lee MA, Long S, Qayed M, Sharma A, Stefanski H, Vatsayan A, Wray L, Hamadani M, Carpenter PA. Evaluation of Children with Malignancies for Blood and Marrow Transplantation: A Report from the ASTCT Committee on Practice Guidelines. *Transplant Cell Ther.* 2023 May;29(5):293-301.
 12. Kanate AS, Majhail NS, Savani BN, Bredeson C, Champlin RE, Crawford S, Giralt SA, LeMaistre CF, Marks DI, Omel JL, Orchard PJ, Palmer J, Saber W, Veys PA, Carpenter PA, Hamadani M. Indications for Hematopoietic Cell Transplantation and Immune Effector Cell Therapy: Guidelines from the American Society for Transplantation and Cellular Therapy. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2020 Jul;26(7):1247-1256.
 13. Pulsipher MA, Skinner R, McDonald GB, Hingorani S, Armenian SH, Cooke KR, Gracia C, Petryk A, Bhatia S, Bunin N, Nieder ML, Dvorak CC, Sung L, Sanders JE, Kurtzberg J, Baker KS. National Cancer Institute, National Heart, Lung and Blood Institute/Pediatric Blood and Marrow Transplantation Consortium First International Consensus Conference on late effects after pediatric hematopoietic cell transplantation: the need for pediatric-specific long-term follow-up guidelines. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2012 Mar;18(3):334-47.
 14. Rotz SJ, Bhatt NS, Hamilton BK, Duncan C, Aljurf M, Atsuta Y, Beebe K, Buchbinder D, Burkhard P, Carpenter PA, Chaudhri N, Elemetry M, Elsayy M, Guilcher GMT, Hamad N, Karduss A, Peric Z, Purtill D, Rizzo D, Rodrigues M, Ostriz MBR, Salooja N, Schoemans H, Seber A, Sharma A, Srivastava A, Stewart SK, Baker KS, Majhail NS,

-
- Phelan R. International recommendations for screening and preventative practices for long-term survivors of transplantation and cellular therapy: a 2023 update. *Bone Marrow Transplant* 2024;59:717-41.
15. Rotz SJ, Bhatt NS, Hamilton BK, Duncan C, Aljurf M, Atsuta Y, Beebe K, Buchbinder D, Burkhard P, Carpenter PA, Chaudhri N, Elemery M, Elsayy M, Guilcher GM, Hamad N, Karduss A, Peric Z, Purtill D, Rizzo D, Rodrigues M, Ostriz MBR, Salooja N, Schoemans H, Seber A, Sharma A, Srivastava A, Stewart SK, Baker KS, Majhail NS, Phelan R. International Recommendations for Screening and Preventative Practices for Long-Term Survivors of Transplantation and Cellular Therapy: A 2023 Update. *Transplant Cell Ther*. 2024 Apr;30(4):349-385.
 16. Kao RL, Holtan SG. Host and Graft Factors Impacting Infection Risk in Hematopoietic Cell Transplantation. *Infect Dis Clin North Am*. 2019;33:311-29.
 17. Khera N. Managing Survivorship after Hematopoietic Cell Transplantation. *Curr Hematol Malig Rep* 2023;18:75-82.
 18. Alexandersson A, Koskenvuo M, Tiderman A, Lääperi M, Huttunen P, Saarinen-Pihkala U, Anttila VJ, Lautenschlager I, Taskinen M. Viral infections and immune reconstitution interaction after pediatric allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Infect Dis (Lond)* 2019;51:772-8.
 19. Belinovski AR, Pelegrina PD, Lima ACM, Dumke CCK, Rodrigues AM, Loth G, Benini FML, Rodrigues ALM, Motta FA, Prando C, Bonfim C. Immune reconstitution after allogeneic stem cell transplantation: An observational study in pediatric patients. *Hematol Transfus Cell Ther* 2023;45:235-44.
 20. Zeiser R. Advances in understanding the pathogenesis of graft-versus-host disease. *Br J Haematol* 2019;187:563-72.
 21. Aladağ E, Kelkitli E, Göker H. Acute Graft-Versus-Host Disease: A Brief Review. *Turk J Haematol*. 2020;37:1-4.
 22. Hamilton BK. Updates in chronic graft-versus-host disease. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2021;2021:648-54.
 23. Jackson K, Anderson V, Zhao Z, Kitko CL, Connelly JA, Ho RH, Banerjee R, Dulek DE, Friedman DL, Esbenshade AJ. Applying a risk prediction model for bloodstream infection in a febrile, nonseverely neutropenic cohort of pediatric stem cell transplant patients. *Cancer* 2023;129:1591-601.
 24. Di Giuseppe G, Thacker N, Schechter T, Pole JD. Anxiety, depression and mental
-

-
- health-related quality of life in survivors of pediatric allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a systemic review. *Bone Marrow Transplant* 2020;55:1240-54.
25. de Oliveira da Silva P, Orlandini GM, Paz A, Dillenburger CS, Michalowski MB, Daudt LE. Impact of allogeneic stem cell transplantation in childhood and adolescence on quality of adulthood life: A case-control study. *Pediatr Transplant* 2022;26:e14330.
26. Nicholson B, Goodman R, Day J, Worth A, Carpenter B, Sandford K, Morris EC, Burns SO, Ridout D, Titman P, Campbell M. Quality of Life and Social and Psychological Outcomes in Adulthood Following Allogeneic HSCT in Childhood for Inborn Errors of Immunity. *J Clin Immunol.* 2022;42:1451-60.
27. Jekarl DW, Kim JK, Han JH, Lee H, Yoo J, Lim J, et al. Transfusion support in hematopoietic stem cell transplantation. *Blood Res.* 2023;58:S1-7.
28. Adkins BD, Jacobs JW, Booth GS, Savani BN, Stephens LD. Transfusion Support in Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Contemporary Narrative Review. *Clin Hematol Int.* 2024;6:128-40.
29. Andrić B, Radonjić Z, Šerbić O, Vujić D, Zečević Ž, Simić M, Gobeljić B, Jovanović-Srzentić S, Radović I; Persistent Antigen A after Minor ABO-Incompatible Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Children: Two Case Reports. *Transfus Med Hemother* 2024; <https://doi.org/10.1159/000536176>

