

Yüksek Doz Kemoterapi ve Hematopoietik Kök Hücre Transplantasyonu Uygulanan Çocuklarda Hemorajik Sistit

Dilek GÜNEŞ, Kamer M. UYSAL

Dokuz Eylül Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü Çocuk Onkoloji Bilim Dalı, İZMİR

ÖZET

Hemorajik sistit, yüksek doz kemoterapi ve hematopoietik kök hücre desteği uygulaması sonrasında gelişebilen ve ciddi sorunlara yol açabilen bir komplikasyondur. Ülkemizde bu deneyim giderek artmakta, buna bağlı olarak da bu yoğun tedavinin komplikasyonları daha sık görülmektedir. Yüksek doz kemoterapi uygulaması sonrası sık gelişen ve önemli morbidite ve mortalite nedeni olabilen diğer bazı komplikasyonlar için uluslararası kabul gören tanı ve tedavi rehberleri olduğu ve optimum tedavi stratejileri belirlendiği halde, hemorajik sistitin tanımı, derecelendirmesi, optimum tedavisi konusunda standartlar bulunmamaktadır. Farklı etyolojilere bağlı olarak değişik tedavi dönemlerinde ve hastadan hastaya değişen şiddette ortaya çıkmaktadır. Erken başlangıçlı formu, hazırlama rejimlerindeki kemoterapi ajanlarıyla ilişkili olabilirken, geç başlangıçlı formu bazı viral enfeksiyonların reaktivasyonu ile ilişkilidir. Klinik tablonun süresi ve şiddeti hastalar arasında farklılık göstermektedir. Tedavi konusunda farklı uygulamaları içeren olgu raporları mevcuttur. Bu yazıda hemorajik sistitin tanımı, risk faktörleri, etyolojisi, tedavi yaklaşımı ve sonuçları ile ilgili bir derleme sunulmuştur.

Anahtar Kelimeler: Çocukluk çağı, Yüksek doz Kemoterapi, Hematopoietik kök hücre transplantasyonu,

Hemorajik sistit

ABSTRACT

Hemorrhagic Cystitis in Children Who Received High Dose Chemotherapy and Hematopoietic Stem Cell Transplantation

Hemorrhagic cystitis may develop as a complication of high dose chemotherapy and hematopoietic stem cell transplantation and lead to serious problems. In our country, high dose chemotherapy practice has been increasing, so physicians have to manage more patients with complications. Although there are widely accepted international guidelines for the diagnosis and management of some common complications of high dose chemotherapy, there is no such a standard for hemorrhagic cystitis. It may develop as a result of some etiological factors during different phases of therapy; the early-onset form is usually related with chemotherapeutic agents used in conditioning regimens where the late-onset form is associated with reactivation of certain viral agents. The duration and the severity of the clinical course show interpatient variability. The literature on this topic mostly includes case reports and small series treated with different strategies. In this paper, literature is reviewed about description, etiology, risk factors, and management of this serious complication.

Key Words: Childhood, High dose chemotherapy, Hematopoietic stem cell transplantation, Hemorrhagic cystitis

GİRİŞ

Kanser hastalarında çeşitli nedenlere bağlı hematüri ve/veya hemorajik sistit (HS) gelişebilir. Hematüri nedenleri tümörler [genitoüriner sistemin (GÜS) primer tümörleri, diğer tümörlerin GÜS invazyonu ve metastazları], kemoterapi (KT) [siklofosamid (CYC), busulfan (BU) v.b.], radyoterapi (RT), HS, trombositopeni, koagülopati, üriner sistemin taş hastalığı ve enfeksiyonları olabilir. Yüksek doz KT ve hematopoetik kök hücre transplantasyonu (HKHT) uygulanan hastalarda klinik olarak karın ağrısı, dizüri, sık idrar yapma ve hematüri bulguları ile tanınan HS, bazen hafif seyredip hidrasyon ve MESNA (merkaptosüksinik asit) dozunun artırılmasıyla kontrol edilebilirken, bazen sistektomi gerektirecek kadar ağır seyredebilir. Bu hastalarda HS hastanede kalış süresini ve maliyeti arttıran önemli bir morbidite ve mortalite nedeni olabilir.

HEMORAJİK SİSTIT TANIMI VE DERECELENDİRMESİ

Yüksek doz KT ve HKHT sonrası HS gelişme sıklığı %7-70 arasında bildirilmekte ve bu farklılık HS tanım ve derecelendirmesinde kabul gören bir standart olmamasından kaynaklanmaktadır. Çocukluk çağında yüksek doz KT ve HKHT sonrası HS %3.6-%18 arasında değişen oranlarda bildirilmiştir (Tablo 1) (1-9).

Bu grup hastalarda gelişen HS ortaya çıkış zamanına göre ikiye ayrılmaktadır. Kemoterapiyi takiben ilk 48-72 saat içinde gelişen HS erken başlangıçlı, HKHT'den 2-3 hafta sonra gelişen HS geç başlangıçlı olarak adlandırılmış olsa da (10), daha çok kabul gören tanım, kök hücre verilmesinden sonraki 60 gün içinde gelişen formun erken başlangıçlı, 60. günden sonra gelişen formun geç başlangıçlı HS kabul edilmesidir (1). Erken başlangıçlı HS, hazırlama rejiminde kullanılan ajanlara, sıklıkla da CYC ve/veya BU'a bağlı gelişirken; geç başlangıçlı HS, bağışıklığı baskılanmış hastada virüslerin tekrar aktive olmasına bağlı gelişmektedir.

Hemorajik sistitin klinik derecelendirilmesi konusunda henüz yaygın kabul gören bir standart tanımlama olmayıp çok sayıda farklı görüş vardır. Bedi A. ve ark.'nın hematüri kliniğine göre yaptığı derecelendirmede; mikroskobik hematüri: 1. derece HS; makroskobik hematüri: 2. derece HS; hematüriye

eşlik eden pıhtı varlığı: 3. derece HS; makroskobik hematüri, pıhtı ve üriner sistem tıkanıklığına bağlı böbrek fonksiyonlarında bozulma gelişmesi: 4. derece HS olarak derecelendirilmiştir (11). Arthur R.R. ve ark. bundan farklı olarak 1. derece HS' i büyük büyütmede idrarda 50'nin üzerinde eritrosit görülmesi şeklinde tanımlamıştır (12). Brugieres L. ve ark. makroskobik hematüri ve trombositopeni varlığını 1. derece HS; makroskobik hematüri ve pıhtı varlığını 2. derece HS; makroskobik hematüri, pıhtı ve üriner sistem tıkanıklığı varlığını 3. derece HS olarak derecelendirmiştir (2). DeVries C.R. ve ark. hafif, orta ve ağır HS olmak üzere derecelendirme yapmış; hafif dereceli HS' i hematokritte (Hct) akut düşme yaratmayan, basit şekilde kontrol edilebilen HS; orta dereceli HS' i birkaç gün içinde Hct' de düşme yapan ve hemodinamik dengeyi sağlamak için 6 ünite veya daha az sayıda eritrosit süspansiyonu gerektiren HS (hastada pıhtı ile üriner sistemde tıkanıklık gelişebilir); ağır dereceli HS' i ise basit mesane yıkama tekniklerine veya epsilon aminokaproik asit (EACA) uygulamalarına dirençli, 6 ünitenin üzerinde eritrosit süspansiyonu transfüzyonu gerektiren HS olarak tanımlamıştır (13). Sencer S.F. ve ark. ise hafif dereceli HS 7 gün ve üzerinde devam eden mikroskobik hematüri; orta dereceli HS makroskobik hematüri, dizüri ve/veya pıhtı varlığı; ağır dereceli HS hematüri beraberinde pıhtı varlığı (pıhtıların mesaneye geçişi sırasında ağrı olabilir) ve mesane irigasyonu, topikal instilasyon, kateterizasyon, cerrahi müdahale gerektiren komplikasyon varlığı (örn: üriner sistem tıkanıklığı, böbrek yetmezliği, kontrol edilemeyen kanama) olarak tanımlanmıştır (3).

Hemorajik sistit konusunda mevcut tanım ve derecelendirmeler göz önüne alındığında özellikle hematürinin karakteri, başlangıç zamanı belirlenmeli, mikroskobik hematüri tanımı netleşmeli ve süresi göz önüne alınmalı, makroskobik hematüriye pıhtı varlığının eşlik edip etmediği, üriner sistem tıkanıklığı ve herhangi bir üriner komplikasyon gelişip gelişmediği değerlendirilmeli; hemodinamik denge-sizlik (Hct düşüşü) ve trombosit sayısı dikkate alınmalıdır.

Hemorajik sistit, kök hücre desteği öncesinde yüksek doz kemoterapi uygulaması sırasında (2) veya HKHT' den aylar sonra (1,4) gelişebilmektedir, ancak sıklıkla HKHT sonrası 2-4. haftalarda ortaya

TABLO 1. Yüksek doz KT ve HKHT uygulaması sonrası gelişen HS' in rapor edildiği çocuk hastaları içerir serilerden örnekler.

Çocuk hasta sayısı / Uygulanan toplam HKHT sayısı	HS / HKHT Oranı (%) HS şiddeti	HS/Allojeneik HKHT oranı (%)	HS/otolog HKHT oranı (%)	Erken HS atak sayısı (%)	Geç HS atak sayısı (%)	Kaynak (No)
245 / 245	27/245 (11) Ağır HS	27/245 (11)	-	14	13	(1)
222 / 291	19 / 291(6.5) Ağır HS	** / 6	** / 285			(2)
977 / 977	135 / 977 (15) %44'ü ağır HS	110 / 687 (17)	25 / 290 (9)			(3)
256 / 256	26 /256 (10.2)	23/ 183 (12.5)	3/73 (4.1)		26	(4)
1908 / 979	208/1908 (11) %44'ü ağır HS	** / 1248 ağır HS insidansı %6	** / 660 ağır HS insidansı %3			(5)
117 / 117	9/117 (7.7)	9/117 (7.7)	-	0	9	(6)
428 / 450	81/450 (18)	81/450 (18)	-	29/81 (36)	48/81 (59)	(7)
(252 HKHT ≤14 yaş hastalara uygulanmış)	23/252 (9.1)	23/252 (9.1)				
1218 / 1218	44/1218 (3.6)	38/615 (6.18)	6/615 (1)	5/44 (11)	39/44 (89)	(8)
236 / 236 *16 – 67 yaş	32/236 (14)	27/165 (16)	5/71 (7)			(9)

** HKHT uygulanmış HS gelişme oranı belirtilmemiş.

çıkıtığı bildirilmektedir (2,4,5,8). Hastalığın süresi de değişkenlik göstermekte, üç günde düzelen olguların yanı sıra tedavisi 619 gün süren hastalar da bildirilmekte, aktif hastalığın ortanca 30 gün kadar sürdüğü belirtilmektedir (1,3). Hematürinin başlangıç zamanı ile HS derecesi ve süresi arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (2,3).

RİSK FAKTÖRLERİ

Yüksek doz KT ve HKHT sonrası HS gelişiminde çeşitli risk faktörleri bulunmaktadır. Değişik çalışmalarda hastanın tanısı, erkek cinsiyet, transplantasyonun yaşı (büyük yaş [$>7-10$ yaş], küçük yaş [<96 ay]), kök hücre desteğinin tipi (allojeneik), akraba

olmayan verici, hazırlama rejiminin içeriği (CYC, BU, CYC + BU, BU + MESNA), anti-timosit immünglobulin (ATG) uygulaması, mesaneye radyoterapi (RT) uygulanmış olması, "graft-versus-host" hastalığı (GVHH), trombosit engrafmanı, virüsü (adenovirüs, insan polyomavirüs) anlamlı risk faktörleri olarak değerlendirilmiştir (Tablo 2) (1-8). Küçük yaşta mesane kontrolünün olmaması, sık idrar yapma erken HS riskini azaltıyor olabilir. Yaş büyüdükçe geç HS sıklığının yüksek oluşu, bu yaşlarda latent virüs enfeksiyonlarının sıklığının artması ile ilişkili olabilir. Ayrıca HS görülme sıklığının, karaciğer komplikasyonlarının sıklığı ile ilişkili olduğunu da bildirmiştir (2).

TABLO 2. Çocuklarda yüksek doz KT ve HKHT uygulaması sonrası HS gelişmesinde etkili risk faktörleri

	Kaynak (No)
Hastanın tanısı	(3, 7, 8)
Erkek cinsiyet	(1, 8)
* Erkek cinsiyetin HS ağırlığı ile de anlamlı ilişkisi olduğu saptanmış	(8)
Transplantasyon yaşı	(2 - 5, 8)
* Büyük yaş (> 7 - 10 yaş)	(2 - 5)
* Küçük yaş (< 96ay)	(8)
Transplantasyonun tipi (Allojeneik HKHT)	(3 - 5, 8)
Akraba olmayan donör	(1, 8)
Hazırlama rejiminin içeriği (CYC, BU, CYC + BU)	(2 - 7)
Busulfan + Mesna (mesane mukozası üzerine sinerjistik etki ?)	(7)
Anti timosit immünglobulin (ATG) uygulaması	(7)
Daha önce vezikal RT uygulanmış olması	(2)
GVHH (II - IV. Derece)	(5, 7, 8)
Trombosit engraftmanı	(8)

HEMORAJİK SİSTIT ETYOLOJİSİ

Siklofosfamid (CYC) ve busulfan (BU) hazırlama rejimlerinde sık kullanılan ve etyolojide rol alan ajanlardır. Siklofosfamidin "akrolein" isimli üriner metabolitinin ürotelyuma toksik etkisi sonucu HS gelişebilmekte ve uzun süreli tedavilerden sonra geç hemorajiler de ortaya çıkabilmektedir (13). Yoğun hidrasyon ve MESNA kullanımı CYC ilişkili HS' i önlemede etkin olsa da, kısa süreli yüksek doz CYC kullanımı HKHT sonrası gelişen erken başlangıçlı HS için önemli bir risk faktörüdür.

Yüksek doz KT ve HKHT sonrası bakteriyel ve/veya viral ajanların (özellikle adenovirüsler (AdV), insan polyomavirüsleri, sitomegalovirüs (CMV) reaktivasyonuna bağlı olarak da HS gelişebilir.

İnsan Polyomavirüsleri papovavirüs ailesinden, zarfsız, ikozahedral DNA virüsleridir (14-17). Bu grupta BK virüs (BKV), JC virüs (JCV) ve Simian virüs (SV40) bulunmaktadır. BK virüs ile ilk karşılaşma çocukluk çağında (en sık 1-6 yaş) olur ve erken çocukluk çağında seropozitiflik %60-100 ola-

rak bildirilmektedir (14,15). Birincil enfeksiyonda bulaşın özellikle solunum yoluyla olduğu düşünülmektedir, sıklıkla asemptomatik olup, hafif üst solunum yolu enfeksiyonu bulguları, hafif ateş ve geçici sistit görülebilir (15). Pek çok hücre tipini (böbrek, beyin, karaciğer, retina, akciğer, kan, lenfoid hücreler, kalp, kaslar ve vasküler endotel gibi) enfekte edebilir (14-17). İnsan Polyomavirüsleri birincil enfeksiyon sonrası renal epitelde latent kalabilen yegane virüslerdir (17). BK virüs reaktivasyonu virüri, viremi, asemptomatik hematüri, hemorajik sistit, nefrit, üreter ülserasyon veya darlığına neden olabilir (14-17). BK virüs ilişkili HS'de BKV DNA replikasyonunda, CMV reaktivasyonunun da rolü olabileceğini öne sürülmüştür (18,19).

BK virüs reaktivasyonunun özellikle geç başlangıçlı, uzun süreli HS gelişmesindeki rolü ilk olarak Arthur RR. ve ark (12) tarafından ileri sürülmüş ve ardından pek çok yazar tarafından bu görüş desteklenmiştir (6,8,9,11,12). Yüksek doz KT ve HKHT uygulanan hastaların %50-80' inde BKV virüri olduğu ve virürisi olanların da %64'ünde geç başlan-

gıçlı HS geliştiği bildirilmiştir (12,14). İdrarla BKV atılımı HKHT sonrası 2-8. haftalarda olmaktadır (14). Asemptomatik hastalarda da virüri olabileceği unutulmamalıdır. İdrarda BKV virüsü olanlarda, olmayanlara göre 4 kat fazla HS geliştiği bildirilmiştir (12). Bir çalışmada da insan polyomavirüs pozitif ve negatif grupların semptom dereceleri arasında anlamlı fark bulunmadığı bildirilmiştir (20). Bu hasta grubunda HS gelişmesinde SV40 (21) ve JCV (12,22) virüslerinin de rolü olabileceği düşünülmektedir.

İnsan polyomavirüs enfeksiyonunu saptamak için kullanılan yöntemler aşağıda belirtilmiştir (14,16).

İdrarda; Üriner epitel hücrelerinin sitolojik incelemesinde karakteristik "Decoy" hücreleri görülmesi, elektron mikroskopisinde (EM) çekirdek içi insan polyomavirüs partiküllerinin görülmesi, insan polyomavirüs antijenlerinin ELISA ile saptanması, gen amplifikasyonunun PCR ile saptanması.

Kanda; PCR ile periferik kandaki lökositlerde insan polyomavirüs saptanması

Dokuda; İmmünohistokimyasal boyama, insan fetüs hücre kültürlerinde insan polyomavirüs izolasyonu (16).

İdrar sitolojisinde "Decoy" hücrelerinin tanısal değeri sınırlıdır; EM, insan polyomavirüs tiplerini ayırt ettirmez (14,16). Fetüs hücre kültürlerinde insan polyomavirüs izolasyonu uzun süre gerektirir ve duyarlılığı düşüktür (16). İdrar ve kan örneklerinin ardışık PCR analizi tedaviye yanıtı izlemede yararlı olabilir.

Adenovirüsler (AdV) zarfsız, ikozahedral, çift sarmallı lineer DNA virüsleridir. Adenovirüsler ile enfeksiyon riski özellikle akraba olmayan vericiden HKHT uygulanan veya GVHH gelişen hastalarda yüksektir (10,23). Adenovirüsler çocuklarda üst solunum yolu enfeksiyonu, konjunktivit veya enterite neden olmaktadır. Tartışmalı olsa da virüsün lenfoid dokularda latent enfeksiyona neden olduğu ileri sürülmektedir (24). Küçük çocuklarda latent AdV enfeksiyonu sıklığı büyük çocuklardan daha düşüktür (4). Kök hücre desteği sonrası görülen AdV enfeksiyonunun, latent virüsün tekrar aktive olması sonucunda olduğu düşünülmektedir (25). Adenovirüslerin çeşitli serotipleri HKHT hastalarında HS, nefrit, gastroenterit, pnömoni, hepatit veya ensefalite neden olabilmektedir (25-27). Bu hastalarda

konağın antikor cevabı yetersiz ve seroloji negatif olup, semptom olmaksızın viremi, virüri gelişebilir; diğer taraftan viral kültür negatif iken viral hastalık görülebilir (28). İmmün sistemi baskılanmış hastalarda özellikle AdV tip 11, nadiren tip 34 veya tip 35 HS ile ilişkilidir (24).

Tanıda kan, vücut sıvıları ve doku kültürleri altın standarttır (24,28). Histopatolojik olarak, çekirdekte genişleme ve çekirdek içi inklüzyonlar "mürekkep lekeli hücre" oluşumu patognomoniktir (24). Virüsün ikiden fazla bölgeden izole edilmesi invazif enfeksiyon ve kötü klinik seyir ile ilişkilidir (27).

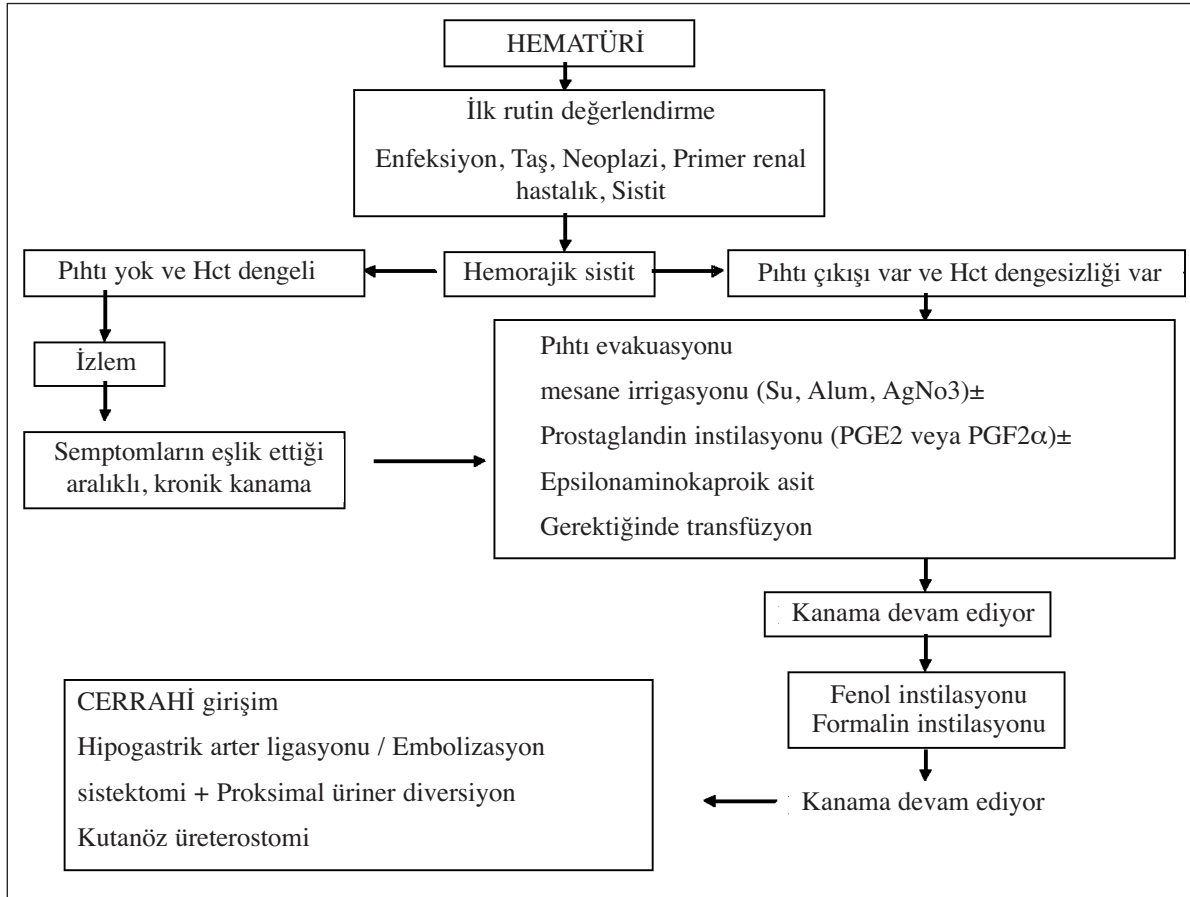
Kök hücre desteği sonrası HS gelişen hastalarda %7-57 oranlarında AdV (sıklıkla tip 11) pozitifliği bildirilmektedir (1,3-5,11,12,22,26,27). Hale G.A. ve ark. AdV enfeksiyonunun hematolojik maliyn hastalık nedeniyle HKHT uygulanan hastalarda geliştiğine dikkat çekmiş ve HKHT sonrası adenovirüs ortanca 54. günde (24-1333 gün) saptanmışlardır (26).

Sitomegalovirüs (CMV) da HKHT hastalarında değişen sıklıkta HS'e neden olabilmektedir (1,8,11).

RADYOLOJİK DEĞERLENDİRME

Hemorajik sistitin tanı ve izleminde radyolojik değerlendirme önemlidir. Çocuklarda ultrasonografi (USG) ile normal mesane duvar kalınlığı distansiyon halinde 3 mm, distansiyon yoksa 5 mm olmalıdır (29). Hemorajik sistitte mesane duvarı bölgesel veya diffüz olarak kalınlaşabilir, mesanede pıhtı olabilir (8,29). İki boyutlu (2D) USG ile fokal veya diffüz kalınlaşma alanları, "power Doppler USG" ile mesane duvarında hipervaskülarite gösterilebilir (29). Mesane pıhtı ile doluyorsa mesane duvarını ancak manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile değerlendirilebilir, mesane duvarı ödemi veya enflamasyonu görülebilir (29). Cartoni C. ve ark. hemorajik sistitin ultrasonografik bulgularını şöyle sınıflamışlardır: Tip 1: mesane duvarının kalınlaşarak lümen içine çıkıntı oluşturması; Tip 2: mesane duvarında diffüz kalınlaşma; Tip3: mesane kapasitesini azaltan lümen içi büyük kitle olması (30).

Sonuç olarak HS tanısı klinik, radyolojik ve diğer laboratuvar yöntemler kullanılarak konur ancak tüm araştırmalara karşın her zaman spesifik bir etken gösterilemeyebilir.



Şekil 1. Hemorajik sistit gelişen hastalara yaklaşım için öneriler (13)

Hastanın izleminde idrarın rengi, pıhtı varlığı sorgulanmalı, idrar analizi ve bakteriyolojik kültürler; sık karşılaşılan viral etkenler için analiz yapılmalıdır. Üriner sistem USG'si ile mesanede pıhtı varlığı, aktif kanama odağı olup olmadığı, mesane duvar kalınlığı ve vaskülaritesi, üriner sistem tıkanıklığına bağlı hidroüteronefroz olup olmadığı değerlendirilmeli ve aralıklı olarak USG tekrarlanmalıdır.

TEDAVİ

Yüksek doz KT ve HKHT uygulamasından sonra hematüri gelişen hastanın hemodinamik dengesi değerlendirilmelidir. Kan sayımı aralıklı olarak tekrarlanmalı ve hemoglobin 7 g/dL üzerinde, trombosit sayısı 20.000 - 50.000 / mm³ üzerinde tutulmalıdır. (2,3). Destek tedavide eritrosit süspansiyonu ışınlanıp, lökosit filtresi kullanılarak; trombosit süspansiyonu tek vericiden hazırlanıp ve ışınlanarak

verilmelidir. Hemorajik sistit gelişen hastalara yaklaşım planı Şekil 1'de görülmektedir (13).

Hemorajik sistit gelişen hastalara 5-6 L/m²/24 saat, intravenöz (İ.V.) hiperhidrasyon başlanmalıdır. Hastalar sıvı yüklenmesi, konjestif kalp yetmezliği ve elektrolit dengesizliği gelişimi açısından izlenmelidir. Yeterli idrar çıkışını sağlamak üzere diüretik yapılabilir. Destek ve semptomatik tedavi uygulanması gerekebilir. Hiperhidrasyon kolik ağrısı arttırmaktadır. Mesane spazmını azaltmak için düz kas gevşetici, ağrıyı gidermek için narkotik analjezik verilebilir.

Hastanın Hct değeri dengeli ise, mesanede pıhtı yok veya hasta pıhtıyı idrarda atabiliyor ise mesane kateterizasyonu yapılmaksızın klinik izlem, aralıklı kan sayımı ve USG izlemi yapılmalıdır. Semptomatik, aralıklı veya kronik hematüri varsa; Hct değerlerinde düşme izleniyorsa destek tedavi uygulanmalı; mesanede pıhtı varsa üç lümenli geniş lümen-

li (24 F - 26 F) Foley sonda ile mesane kateterizasyonu yapılarak pıhtılar mesaneden uzaklaştırılmalı, sonrasında üç lümenli Foley sonda (22 F) ile aralıklı veya devamlı (30 L / 24saat hızla) mesane yıkanmalıdır. Kateter tıkanıklığı sık karşılaşılan bir sorun olup dört gün aralarla kateterin değiştirilmesi gerekir. Bazı hastalarda mesanedeki pıhtıların temizlenmesi ve/veya kanayan odakların koterizasyonu için sistoskopi yapılması gerekebilir.

Mesanenin yıkanmasında steril su, alum (alüminyum amonyum sülfat , alüminyum potasyum sülfat) veya gümüş nitrat kullanılabilir (13). Masif mesane kanamalarında alum irigasyonu ilk olarak 1982'de, steril suda hazırlanmış %1 alum solüsyonu ile, hastaya anestezi verilmeksizin yatak başında uygulanmıştır (31). Alum, mesane hücrelerinin yüzeyinde ve yüzeydeki interstisyel boşlukta proteinlerin çökmesi yoluyla mesane yüzeyini kayganlaştırır, ayrıca kapiller geçirgenliğin azaltılması, hücreler arası boşlukta kontraksiyon, vazokonstriksiyon, kapiller endotelinde güçlenme, ödem, enflamasyon ve eksudada azalma sağlayıcı etki gösterir (31). Alüminyum toksisitesi açısından dikkatli olunmalıdır (32). Uygulanan protokollerde pıhtı temizliği yapıldıktan sonra %1'lik alum solüsyonu ile irigasyon önerilmektedir. %1 alum solüsyonu (50 g alum), 5 L steril su içinde çözülüp 250-300 mL/saat hızda irigasyon yapılır veya %1'lik solüsyon veya depo solüsyondan (400 g potash alum, 4 L sıcak steril suda çözdürülüp) 300 mL, 3 L serum fizyolojik eklenip, sterilize edilip, filtreden geçirilip bu solüsyondan 30 L kullanılarak 24 saatlik irigasyonda kullanılır (31).

Gümüş nitrat ($AgNO_3$) solüsyonu ile mesane irigasyonu önerilse de (13), bazı çalışmalarda bu solüsyon ile etkinliğin kısa süreli olduğu ve hematürinin tekrarlayabildiği gösterilmiş; ayrıca gümüş tuzlarının böbrek toplayıcı sisteminde çökerek üriner sistemde tıkanıklık ve böbrek yetmezliğine neden olabildiği bildirilmiştir (33).

İntravezikal Prostaglandin (PG) PG E1 (34), PG E2 (PGE2: Dinoprostone) (8,35) ve PG F2 α (PGF2 α : Carboprost tromethamine) (36) instilasyonu özellikle CYC ilişkili HS tedavisinde, serum fizyolojik ile devamlı mesane yıkanması ve zorlu diürez yarar sağlamadığında ve günde bir ünitenin üzerinde kan transfüzyonuna gereksinim olduğunda kullanılmaktadır (31). Etki mekanizması tam bilinmemekte,

hücre koruyucu etki, müköz bariyerin düzenlenmesi, trombosit agregasyonunun arttırılması, vazokonstriksiyonun uyarılması ile etki gösterdikleri düşünülmektedir (31). Sistoskopi ile pıhtı mesaneden uzaklaştırıldıktan sonra intravezikal PG uygulanır. Farklı uygulama şemaları vardır. Prostaglandinin mesane içine verilmesi sırasında hidrasyon kesilir, morfin, diazepam ve spazm gidericiler ile premedikasyon yapılır.

β Günde dört defa ikişer saat süreyle 4-8 mg/L PGF2 α intravezikal verilir; önce 4-8 mg/L PGF2 α solüsyonundan 50 mL verilir, bir saat mesanede bekletilir, drenajdan sonra tekrar aynı miktarda aynı solüsyon verilir, bir saat daha mesanede bekletilir. Bunun dışındaki zamanlarda serum fizyolojik ile mesane yıkamaya devam edilir. Düzelleme sağlanmazsa solüsyonun içeriği 10 mg/L PGF2_ olacak şekilde arttırılabilir ve günde 4-6 defa uygulanabilir (31).

β 8-10 mg/L PGF2 α solüsyonu ile 100 mL/saat hızda 10 saat süreyle devamlı mesane irigasyonu yapılır (31).

Bu uygulamalar ile altı günde yanıt gözleendiği ve hastaların yarısında başarılı sonuçlar alındığı bildirilmiştir (2-7,31). Mesane spazmı gelişse de vezikoüreteral reflüsü (VUR) olan hastalarda bile belirgin bir komplikasyon bildirilmemiştir. Devamlı izlem gerektiren, pahalı ve her hastada başarılı sonuç vermeyen bir uygulamadır. Prostaglandin uygulamasına ne zaman başlanmalı ve ne kadar devam edilmesi sorusuna net yanıtlar bulunmamaktadır.

İntravezikal epsilon aminokaproik asit (E-ACA) instilasyonu da tedavi seçeneklerinden biridir (13). Lakhani A. ve ark. bir hastada HKHT sonrası gelişen, adenovirüs ilişkili HS'i antiviral ajanlar ve %2.5'lik E-ACA solüsyonu ile, yan etki olmaksızın tedavi ettiklerini bildirmişlerdir (37). Epsilon aminokaproik asitin yarılanma ömrü kısa olduğundan yineleyen uygulamaların gerekebileceği belirtilmiştir. Epsilon aminokaproik asit uygulamasının pıhtı geçişi ve pıhtının mesaneden çıkışını zorlaştığı; bu uygulama ile pıhtı oluşumu sonucu üreter tıkanıklığı ve akut böbrek yetmezliği gelişebileceği, uygulama sırasında hipotansiyon olabildiği de unutulmamalıdır (33).

Formalin solüsyonlarının mesane içine uygulanması da bir diğer tedavi seçeneğidir, ancak ciddi komplikasyonları (mesane veya üreter fibrozisi, renal pa-

pillla nekrozu, VUR v.b.) vardır (13,31). Mesaneye lokal uygulanması ile mesane mukozasındaki hücrel proteinlerde çökme olur, telanjiektatik doku ve küçük kapillerlerde oksidatif etki ile tıkanma olur. Uygulamanın öncesinde hastada VUR olmadığı gösterilmelidir. Dış yüzeydeki deri ve mukoza vazelin ile korunur, vajina açıklığı kapatılır. Bu uygulama çok ağırlı olduğundan genel veya spinal anestezi altında uygulanır. Uygulamaya %1-2 gibi düşük yoğunluklu formalin solüsyonlarıyla başlanır, mesane kapasitesine göre 10-300 mL hacimde verilir (31). İrigasyon 15 cm H₂O'dan düşük basınçta, 10 dakika yapılır, temas süresi 15 dakikayı aşmamalıdır (31). İntravezikal fenol kullanımı ile ilgili deneyim sınırlı olup (13), bu uygulamanın mesane drenajında bozulma ve ölüm ile sonuçlanabildiği bildirilmektedir (33).

Hiperbarik oksijen tedavisi (HOT) özellikle pelvise radyoterapi alan hastalarda gelişen HS tedavisinde etkilidir (13,31). Bu yöntemde anjiogenez ve doku iyileşmesi uyarılmakta, ödem azalmakta, kalıcı doku iyileşmesi sağlanmaktadır (13, 31). Radyoterapi veya kimyasal ajanlara bağlı gelişen HS aynı mukozal hasar ile karakterize olduğundan diğer tıbbi tedavilere dirençli HS hastalarında HOT' nin kullanılabilirliği öne sürülmektedir (38).

Blatt J. ve ark. (39) rekombinant faktör VIIa (r F VIIa) ile HKHT sonrası gelişen HS' de geçici klinik yarar sağladıklarını bildirmişlerdir. Rekombinant granülosit monosit koloni stimule edici faktör (r GM CSF)'ün (40) ve epidermal büyüme faktörünün (EGF) (41) intravezikal uygulanması ile HS' in kontrol edildiğine dair raporlar mevcuttur. Ancak spontan iyileşebilen bu klinik tabloya diğer destek tedaviler ile birlikte kullanılan r F VIIa ve diğer büyüme faktörlerinin etkilerinin tartışmaya açık olduğunu düşünmekteyiz. Sadece bir hastada intravenöz vazopressin uygulaması yapıldığı ancak hastanın öldüğü bildirilmiştir (33).

İnsan polyomavirüsleri için özgül antiviral tedavi bulunmamakta; sidofovir, retinoik asit, topoizomera inhibitörleri, 5'-bromo 2'-deoksiüridin, sitozin arabinozid ve interferon (IFN) gibi pek çok ajanın etkinliği araştırılmaktadır (14). HKHT hastalarında gelişen BKV veya AdV ilişkili viral HS' de ribavirin (42), vidarabin (43-45), sidofovir (27, 46-48) ile başarılı tedaviler bildirilmiştir. Adenovirüs (24) ve BKV (49) enfeksiyonlarında intravenöz immüng-

lobulin (IVIG) uygulamasının yararlı olabileceği de düşünülmektedir. Bruno B. ve ark. HKHT uygulanan hastalarda profilaktik gansiklovir tedavisinin AdV enfeksiyonu sıklığını düşürdüğünü ve bu amaçla kullanılabilirliğini öne sürmüşlerdir (25). Sitomegalovirüs enfeksiyonlarında gansiklovir, sidofovir kullanılabilir.

Vidarabin 10 mg/kg/gün İ.V. 4-5 gün süreyle uygulandığında HS'de belirgin gerileme olduğu, hematürinin tekrarlaması halinde ek tedavi kürü gerektiği bildirilmiş; yan etkisi transaminazlarda yükselme ile sınırlı bulunmuştur (43). Sidofovir (CDV) nükleozid ve fosfat analogu olup viral DNA polimerazı inhibe eder (24). DNA virüslerine karşı geniş spektrumlu bir antiviral ajandır. Erişkin hastalarda CDV' nin haftada bir defa İ.V. 5 mg/kg dozda kullanımı önerilse de çocuk hastalarda önerilen doz ve uygulama şeması farklıdır. En önemli doz sınırlayıcı toksik etkisi nefrotoksisitedir. Serum kreatinin değerlerinde yükselme ve/veya akut böbrek yetmezliği, proteinüri, tübüler asidozun eşlik ettiği Fankoni sendromu gelişebilir. Sidofovir uygulamasında eş zamanlı intravenöz hidrasyon ve probenesid uygulaması böbrek üzerindeki yan etkileri önlemede veya şiddetini azaltmaktadır. Probenesid renal tübüler sekresyonu önleyerek ilacın renal klrensini azaltır, CDV' nin serum düzeyi artar, idrardaki yoğunluğu azalır. Bu sayede biyoyararlanım artmış ve renal tübüller korunmuş olur. Sidofovirin diğer yan etkileri nötropeni ve oküler toksisitedir (anterior üveit, iritis, hipotoni). Çocuklarda CDV uygulama şeması: CDV 1 mg/kg doz, haftada 3 defa, 9 hafta süreyle (semptomlar geriledikten sonra 2-3 hafta daha tedaviye devam edilerek); CDV uygulamasından 3 saat önce, 1 ve 8 saat sonra ağızdan probenesid 1.25 mg/m² dozda verilmesi; CDV uygulamasının 1 saat öncesi ve 1 saat sonrası süresince idame sıvının 3 katı, takiben 2 saat süresince idame sıvının 2 katı kadar intravenöz hidrasyon uygulanması şeklinde önerilmektedir (27).

Medikal tedavilerin yetersiz kaldığı hastalarda cerrahi girişim gerekebilir. Hipogastrik arter ligasyonu veya embolizasyonu, sistektomi beraberinde proksimal üriner diversiyon, kutanöz ureterostomi gerekebilir (6). Vezikal arterlerin selektif embolizasyonu (40), sistektomi (51) veya subtotal sistektomi beraberinde ileostomi (52) ile başarı sağlandığı bildirilmiştir.

KOMPLİKASYONLAR

Hemorajik sistite bağlı olarak izlemde gelişebilecek komplikasyonlar şunlardır: Ağrı, ateş (nedeni bilinmeyen ateş veya enfeksiyona bağlı ateş); kateterizasyon sırasında ateş (sık); mesane tıkanıklığına bağlı enfeksiyonlar (septisemi, Retzius boşluğu absesi, vezikal fistül, intraabdominal abse) ; aşırı transfüzyon gerektiren kan kaybı, kateter tıkanıklığı (sık), üriner sistem tıkanıklığı ve hidronefroz, akut böbrek yetmezliği ± diyaliz gereksinimi, skar gelişmesi; mesane perforasyonu (devamlı mesane yıkanması sırasında gelişebilir), allojeneik HKHT yapılan hastalarda akut GVHH, ölüm (böbrek yetmezliği nedeniyle de olabilir) (1-3,5,8,13).

Sonuç olarak, ülkemizde çocukluk çağı kanserlerinin tedavisinde giderek artan sayıda uygulanan yüksek doz KT ve HKHT uygulaması sonrasında, değişik risk faktörleri ile ilişkili olarak HS gelişebilir ve önemli bir morbidite ve mortalite nedeni olabilir. Önemli olan, HS için bilinen risk faktörü olan hastalarda (örneğin hazırlık rejiminde HS'e neden olduğu bilinen sitostatik ajanların kullanıldığı olgular) uygun ve yeterli önlemleri alarak yakın izlem yapılması, HS gelişen olgularda da erken dönemde uygun destek, semptomatik ve varsa spesifik tedavinin uygulanmasıdır. Ancak, bu klinik tablonun gerek tanısı, gerekse tedavi ve izlemi konusunda henüz yeterli deneyim olmayıp, buna bağlı olarak da genel kabul gören standartlar oluşturulamamıştır. Bu durum farklı tedavi yöntemlerinin sonuçlarını kıyaslamayı da zorlaştırmaktadır. Diğer yandan özellikle geç başlangıçlı HS etyolojisinde rol oynayan viral etkenlerin saptanması ülkemiz koşullarında her zaman mümkün olmamaktadır. Türkiye'de yüksek doz KT ve HKHT uygulamalarının sıklığının arttığı, ayrıca viral etkenlerin böbrek ve diğer organ nakil hastalarında da klinik sorun yarattığı göz önüne alınarak, viral çalışmalar konusunda referans merkezleri oluşturulmalı, tanı ve tedavide en uygun stratejilerin geliştirilmesi amacıyla bu olgular çok merkezli araştırma protokolleri çerçevesinde değerlendirilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Hale GA, Rochester R, Heslop HE, Krance RA, Gingrich JR, Benaim E et al. Hemorrhagic cystitis after allogeneic bone marrow transplantation in children: Clinical characteristics and outcome. *Biology of Bone Marrow Transplant* 9: 698-705, 2003.
2. Brugieres L, Hartmann O, Travagli JP, Benhamou E, Pico JL, Valteau D et al. Hemorrhagic cystitis following high-dose chemotherapy and bone marrow transplantation in children with malignancies: incidence, clinical course, and outcome. *J Clin Oncol* 7: 194-199, 1989.
3. Sencer SF, Haake RJ, Weisdorf DJ. Haemorrhagic cystitis after bone marrow transplantation. Risk factors and complications. *Transplantation* 56: 875-879, 1993.
4. Kondo M, Kojima S, Kato K, Matsuyama T. Late-onset hemorrhagic cystitis after hematopoietic stem cell transplantation in children. *Bone Marrow Transplant* 22: 995-998, 1998.
5. Seber A, Shu XO, Defor T, Sencer S, Ramsay N. Risk factors for severe hemorrhagic cystitis following BMT. *Bone Marrow Transplant* 23: 35-40, 1999.
6. Peinemann F, de Villiers E-M, Dörries K, Adams O, Vögeli TA, buradach S. Clinical course and treatment of haemorrhagic cystitis associated with BK type human polyomavirus in nine paediatric recipients of allogeneic bone marrow transplants. *Eur J Paediatr* 159: 182-188, 2000.
7. Tsuboi K, Kishi K, Ohmachi K, Yasuda Y, Shimizu T, Inoue H et. al. Post-Transplant Complications: Multivariate analysis of risk factors for hemorrhagic cystitis after hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 32: 903-907, 2003.
8. Cesaro S, Brugiolo A, Faraci M, Uderzo C, Rondelli R, Favre C et. al. Incidence and treatment of hemorrhagic cystitis in children given hematopoietic stem cell transplantation: a survey from the Italian association of pediatric hematology oncology – bone marrow transplantation group. *Bone Marrow Transplant* 32: 925-931, 2003.
9. Leung AYH, Mak R, Lie AKW, Yuen KY, Cheng VCC, Liang R et. al. Post-Transplant Complications: Clinicopathological features and risk factors of clinical overt haemorrhagic cystitis complicating bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 29: 509-513, 2002.
10. Russel SJ, Vowels MR, Vale T. Haemorrhagic cystitis in paediatric bone marrow transplant patients: an association with infective agents, GVHH and prior cyclophosphamide. *Bone Marrow Transplant* 13: 533-539,1994 (Abstract).

11. Bedi A, Miller CB, Hanson JL, Goodman S, Ambinder RF, Charache P et al. Association of BK virüs with failure of prophylaxis against hemorrhagic cystitis following bone marrow transplantation. *J Clin Oncol* 13:1103-1109, 1995.
12. Arthur RR, Shah KV, Baust SJ, Santos GW, Saral R. Association of BK viruria with hemorrhagic cystitis in recipients of bone marrow transplants. *N Engl J Med* 315: 230-234, 1986.
13. DeVries CR, Freiha FS. Hemorrhagic Cystitis: A Review. *J Urology* 143: 1-9, 1990.
14. Kwak EJ, Vilchez RA, Randhawa P, Shapiro R, Butel JS, Kusne S. Pathogenesis and management of polyomavirus infection in transplant recipients. *CID* 35: 1081-1087, 2002.
15. Reploeg M.D., Storch G.A., Clifford D.A. BK virüs: A clinical review. *CID* 33:191-202, 2001.
16. Boubenider S, Hiesse C, Marchand S, Hafii A, Kriaa F, Charpentier B. Post-transplantation polyomavirus infections. *J Nephrol* 12(1): 24 - 29, 1999.
17. Fishman JA. BK Virüs nephropathy – Polyomavirus adding insult to injury. *N. Eng. J. Med.* 347(7): 527-530, 2002.
18. Held TK, Biel SS, Nitsche A et al. Treatment of BK virüs associated hemorrhagic cystitis and simultaneous CMV reactivation with cidofovir. *Bone Marrow Transplant* 26: 347-350, 2000.
19. Bielorai B, Shulman LM, Rechavi G, Toren A. CMV reactivation induced BK virüs-associated late onset hemorrhagic cystitis after peripheral blood stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 28: 613-614, 2001.
20. Rabenau HF, Preiser W, Franck S, Schwerdtfeger S, Doerr HW. Polyomavirus Viruria in Bone Marrow Transplant Recipients: Lack of Correlation with Clinical Symptoms. *Infection* 30(2): 91-93, 2002.
21. Comar M, D'Agaro P, Andolina M, Naximova N, Martini F, Tognon M, et. al. Hemorrhagic cystitis in children undergoing bone marrow transplantation: A putative role for Simian virüs 40. *Transplantation* 78(4): 544-548, 2004.
22. Akiyama H, Kurosu T, Sakashita C, Inoue T, Mori S, Ohashi K, et. al. Adenovirüs Is a Key Pathogen in Hemorrhagic Cystitis Associated with Bone Marrow Transplantation. *CID* 32: 1325-1330, 2001.
23. Maltezou HC, Kafetzis DA, Abisaid D, Mantzouranis EC, Chan KW, Rolston KVI. Viral infections in children undergoing hematopoietic stem cell transplant. *Pediatr Infect Dis J* 19:307-312, 2000.
24. Kojaoghanian T, Phyllis Flomenberg P, Horwitz MS The impact of adenovirus infection on the immunocompromised host. *Rev Med Virol* 13: 155-171, 2003.
25. Bruno B, Gooley T, Hackman RC, et. al. Adenovirüs Infection in Hematopoietic Stem Cell Transplantation: Effect of Ganciclovir and Impact on Survival. *Biology of Blood and Marrow Transplant* 9: 341-352, 2003.
26. Hale GA, Heslop HE, Krance RA, et. al. Adenovirüs infection after pediatric bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 23: 277-282, 1999.
27. Hoffman JA, Shah AJ, Ross LA, Kapoor N. Adenoviral Infections and a Prospective Trial of Cidofovir in Pediatric Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 7:388-394, 2001.
28. Raboni SM, Siqueira MM, Portes SR, Pasquini R. Comparison of PCR, enzyme immunoassay and conventional culture for adenovirüs detection in bone marrow transplant patients with hemorrhagic cystitis. *J Clin Virol* 27: 270-275, 2003.
29. McCarville M.B., Hoffer F.A., J.R. Gingrich, et. al. Imaging findings of hemorrhagic cystitis in pediatric oncology patients. *Pediatr Radiol* 30: 131-138, 2000.
30. Cartoni C, Arcese W, Avvisati G, Corinto L, Capua A, Meloni G. Role of ultrasonography in the diagnosis and follow-up of hemorrhagic cystitis after bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 12:463-467, 1993 (abstract).
31. Choong SKS, Walkden M, Kirby R. The management of intractable haematuria. *BJU International* 86: 951-959, 2000.
32. Kanwar VS, Jenkins JJ 3rd, Mandrell BN, Furman WL. Aluminum toxicity following intravesical alum irrigation for hemorrhagic cystitis. *Med Pediatr Oncol.* 27(1):64-7, 1996.
33. Choong S. The management of intractable haematuria. *BJU International* 88:128-129, 2000.
34. Trigg ME, O'Reilly J, Rumelhart S, Morgan D, Holida M, de Alarcon P. Prostaglandin E1 bladder instillations to control severe hemorrhagic cystitis. *J Urol.* 143(1):92-94, 1990.
35. Laszlo D, Bosi A, Guidi S et al. Prostaglandin E2 bladder instillation for treatment of HC after BMT. *Hematologica* 80: 421-425, 1995.
36. Levine LA, Jarrad DF. Treatment of cyclophosphamide induced hemorrhagic cystitis with intravesical carboprosttromethamine. *J Urol* 149: 719-723, 1993.

37. Lakhani A., Raptis A., Frame D., Simpson D, Berkahn L, Mellon-Reppen S, et. al. Intravesicular instillation of E-aminocaproic acid for patients with adenovirus-induced hemorrhagic cystitis. *Bone Marrow Transplant* 24: 1259-1260, 1999.
38. Bratsas KS, Stephanides A, Spyropoulos E, Zachariades BP, Androulakakis PA. Hyperbaric oxygen therapy for cyclophosphamide induced refractory hemorrhagic cystitis in a child. *J Urol* 172: 679, 2004.
39. Blatt J, Gold SH, Wiley JM, Monahan PE, Cooper HC, Harvey D. Off-label use of recombinant factor VIIa in patients following bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 28: 405-407, 2001.
40. Vela-Ojeda J, Tripp-Villanueva F, Sanchez-Cortes E et al. Intravesical rhGM-CSF for the treatment of hemorrhagic cystitis after bone marrow transplant. *Bone Marrow Transplant* 24: 1307-1310, 1999.
41. Dorticos E, Pavon P, Jaime JC, et. al. Successful application of epidermal growth factor for treatment of hemorrhagic cystitis after bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 31: 615-616, 2003.
42. Miyamura K., Hamaguchi M., Taji H., et. al. Successful ribavirin therapy for severe adenovirus hemorrhagic cystitis after allogeneic marrow transplant from close HLA donors rather than distant donors. *Bone Marrow Transplantation* 25: 545-548, 2000.
43. Kawakami M, Ueda S, Maeda T, et. al. Vidarabine therapy for virus-associated cystitis after allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 20: 485-490, 1997.
44. Vianelli N, Renga M, Azzi A, et al. Sequential vidarabine infusion in the treatment of polyoma virus-associated acute haemorrhagic cystitis late after allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 25: 319-320, 2000.
45. Seabra C, Perez-Simon JA, Sierra M, et. al. Intra-muscular vidarabine therapy for polyomavirus-associated hemorrhagic cystitis following allogeneic hemopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 26: 1229-1230, 2000.
46. Held TK, Biel SS, Nitsche A, et. al. Treatment of BK virus-associated hemorrhagic cystitis and simultaneous CMV reactivation with cidofovir. *Bone Marrow Transplant*. 26: 347-350, 2000.
47. Gonzales-Fraile MI, Canizo C, Caballero D, et. al. Cidofovir treatment of human polyomavirus-associated acute hemorrhagic cystitis. *Transpl Infect Dis* 3: 44-46, 2001.
48. Hatakeyama N, Suzuki N, Kudoh T, Hori T, Mizue N, Tsutsumi H. Successful cidofovir treatment of adenovirus associated hemorrhagic cystitis and renal dysfunction after allogeneic bone marrow transplantation. *Pediatric Infectious Disease Journal* 22(10): 928-929, 2003.
49. Mannon RB. Polyomavirus nephropathy: What have we learned ? *Transplantation*. 77(9): 1313-1318, 2004.
50. Gine E., Rovira M., Real I., et. al. Successful treatment of severe hemorrhagic cystitis after hemopoietic cell transplantation by selective embolization of the vesical arteries. *Bone Marrow Transplant* 31: 923-925, 2003.
51. Koc S, Hagglund H, Ireton RC, Perez Simon JA, Collins SJ, Appelbaum FR. Successful treatment of severe hemorrhagic cystitis with cystectomy following matched donor allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 26: 899-901, 2000.
52. Sebe P, Garderet L, Traxer O, Nouri M, Gluckman E, Gattegno B. Subtotal cystectomy with ileocystoplasty for severe hemorrhagic cystitis after bone marrow transplantation. *Urology* 57(1): 168, 2001.

Yazışma Adresi

Dr. Dilek Güneş

Dokuz Eylül Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü

Çocuk Onkoloji Bilim Dalı

35 340 İnciraltı

İZMİR

Tel: (0.232) 412 36 84 veya 412 58 01

Faks: (0.232) 278 94 95

e-posta: dilek.gunes@deu.edu.tr