



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE NAKLİ YAPILAN
HASTALARDA METABOLİK SENDROM GELİŞİMİ, RİSK
FAKTÖRLERİ VE KAN BASINCI DEĞİŞKENLİĞİ İLE
İLİŞKİSİ

UZMANLIK TEZİ
DR. Şeyma YILDIZ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Ülver BOZTEPE DERİCİ

ANKARA
OCAK 2019

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE NAKLİ YAPILAN
HASTALARDA METABOLİK SENDROM GELİŞİMİ, RİSK
FAKTÖRLERİ VE KAN BASINCI DEĞİŞKENLİĞİ İLE
İLİŞKİSİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Şeyma YILDIZ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Ülver BOZTEPE DERİCİ

ANKARA

OCAK 2019



**Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tez Sınav Tutanağı**

Adı ve Soyadı	Şeyma YILDIZ
Baba Adı	Hanefi
Doğum Yeri/Tarihi	Aşkale / 01.09.1987
Diploma Tarihi / Diploma No	02.07.2012 / 1204.A-091
Mezun Olduğu Fakülte	On Dokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi
İhtisas Yaptığı Anabilim Dalı/Bilim Dalı	İç Hastalıkları Anabilim Dalı
İhtisas Süresi	Yıl: 4 Ay: 48
Sınav Yapılmasını İsteyen Makam	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı

UZMANLIK TEZİNİN ADI: "Hematopoetik Kök Hücre Nakli Yapılan Hastalarda Metabolik Sendrom Gelişimi, Risk Faktörleri ve Kan Basıncı Değişkenliği"

JÜRİ KARARI: İç Hastalıkları Anabilim Dalında araştırma görevlisi doktor olarak çalışmakta olan Şeyma YILDIZ'ın "Hematopoetik Kök Hücre Nakli Yapılan Hastalarda Metabolik Sendrom Gelişimi, Risk Faktörleri ve Kan Basıncı Değişkenliği ile İlişkisi" isimli tezi, uzmanlık tezi olarak kabul edilmiştir.

JÜRİ ÜYELERİ

BAŞKAN

Prof.Dr.Ülver Boztepe DERİÇİ

ÜYE

Prof.Dr.Turgay KARINSOY

ÜYE

Doç.Dr. S.Müge DEĞER

YÜKSEK İHTİSAS ÜNİVERSİTESİ
ÖZEL KORO ANKARA HASTANESİ
Doç. Dr. Söy Müge DEĞER
Doç. Tıp No 11838
Neiroloji Uzmanı

TEŞEKKÜR

İç hastalıkları uzmanlık eğitimim boyunca yetişmemde emeği geçen başta İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Turgay ARINSOY olmak üzere tüm saygıdeğer hocalarıma,

Tez danışmanlığı süresince tüm bilgi ve tecrübesini benimle paylaşarak desteğini, şefkatini esirgemeyen saygıdeğer hocam Prof. Dr. Ülver BOZTEPE DERİCİ'ye,

Uzmanlık öğrencisi olarak birlikte huzurla çalıştığım tüm araştırma görevlisi arkadaşlarıma,

Tez hazırlık süresi boyunca desteğini esirgemeyen kıymetli arkadaşım Dr. Beril AVCI'ya,

Tüm hayatım boyunca sevgi ve desteklerini hissettiğim, her daim yanımda olan sevgili annem, babam ve kardeşlerime teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Şeyma YILDIZ

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	iv
TABLolar DİZİNİ	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	viii
2.GENEL BİLGİLER.....	4
2.1.Hematopoetik Kök Hücre Nakli	4
2.1.1. Kök Hücre ve Hematopoetik Kök Hücre Tanımı	4
2.1.2. Hemetaopoetik Kök Hücre Nakli ve Tarihçesi	5
2.1.3.Hematopoetik Kök Hücre Nakil Tipleri	7
2.1.3.1. Kök Hücre Kaynağına Göre Sınıflama	7
2.1.3.2. Kök Hücre Toplama Şekline Göre Sınıflama	7
2.1.4.Hazırlama Rejimleri.....	8
2.1.5. Nakil Komplikasyonları.....	10
2.1.5.1.Akut Graft Versus Host Hastalığı	11
2.1.5.2.Graft Versus Host Hastalığı ve Mikrovasküler Etkisi	14
2.1.5.3 Kronik Graft Versus Host Hastalığı.....	14
2.1.5.4.Graft Versus Host Hastalığı’nda Tedavi ve Metabolik Sendrom	15
2.2. Metabolik Sendrom.....	15
2.2.1.Metabolik Sendrom Tanımı	15
2.2.2. Metabolik Sendrom ve Hematopoetik Kök Hücre Nakli.....	19
2.3. Ateroskleroz.....	20
2.3.1.Tanımı ve Patofizyolojisi.....	20
2.4.Kardiyovasküler Hastalık ve Hematopoetik Kök Hücre Nakli.....	21
2.5.Hipertansiyon.....	22
2.4.1.Hipertansiyon Tanımı ve Tanısı.....	22
2.5.2.Ambulatuvar Kan Basıncı Ölçümü (ABPM).....	24
2.6. Diürinal Kan Basıncı Değişkenliği	26
2.6.1.Tanımı ve Önemi	26
2.6.2. Average Real Variability indeks nedir ? Nasıl hesaplanır?	28

2.7. Karotis İntima Media Kalınlığı.....	28
2.7.1. Tanımı.....	28
2.7.2. Kan Basıncı Değişkenliği ile İlişkisi.....	29
3. GEREÇ VE YÖNTEM	30
3.1. Hastalar	30
3.2. Verilerin Toplanması	30
3.3. Verilerin Analizi	31
3.4. İstatistiksel Yöntemler	32
4. BULGULAR	33
5. TARTIŞMA.....	48
6. SONUÇLAR	58
7. KAYNAKLAR.....	61
8. ÖZET.....	74
9. SUMMARY	78

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

3+7	: 3 gün Idarubisin, 7 gün Sitozin Arabinozid bileşenlerinden oluşan protokol
ABPM	: Ambulatuvar Blood Pressure Monitörizasyonu (Ambulatuvar Kan Basıncı Takibi)
ACC/AHA	: American College of Cardiology / American Heart Association
AKHN	: Allojeneik Kök Hücre Nakli
AML	: Akut Myeloid Lösemi
ALL	: Akut Lenfoblastik Lösemi
ALT	: Alanin Aminotransferaz
AST	: Aspartat Aminotransferaz
APC	: Antijen Presenting Cell (Antijen Sunucu Hücre)
ARA-C	: Sitozin Arabinozid
ARV	: Average Real Variability
ATG	: Antitimosit Globulin
ATP III	: Adult Treatment Panel III (Erişkin Tedavi Paneli III)
BUN	: Blood Urea Nitrogen (Kan Üre Nötrojeni)
CFU-GEMM	: Koloni Ünite Formülü – Granulosit, Eritrosit, Monosit, Megakaryosit
CRP	: C-reaktif Protein
CSI	: Kalsinörin İnhibitörü
Cyc	: Siklofosfamid
CyBorDex	: Siklofosfamid- Bortezomib-Deksametazon
DKB	: Diyastolik Kan Basıncı
DM	: Diyabetes Mellitus
ESC/ESH	: European Society of Cardiology / European Society of Hypertension
GvVH	: Graft versus Host Hastalığı
GFH	: Glomeruler Filtrasyon Hızı

G-CSF	: Granülosit-Colony Stimulating Faktör (Granülosit Koloni Uyarıcı Faktör)
HIDAC	: High Dose Cytarabine (Yüksek Doz Sitarabin)
HDL-K	: Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein Kolesterol
HKH	: Hematopoetik Kök Hücre
HKHN	: Hematopoetik Kök Hücre Nakli
HL	: Hodgkin Lenfoma
HLA	: Human Lökosit Antijen (İnsan Lökosit Antijeni)
HyperCVAD	: Siklofosfamid, Vinkristin, Doksorubisin, Deksametazon Protokolü
HT	: Hipertansiyon
IFN-γ	: Interferon Gama
IMK	: Intima Media Kalınlığı
IL-10	: Interlökin-10
KT	: Kemoterapi
KB	: Kan Basıncı
KBD	: Kan Basıncı Değişkenliği
KVH	: Kardiyovasküler Hastalık
LDL-K	: Düşük Yoğunluklu Lipoprotein Kolesterol
MetS	: Metabolik Sendrom
MDS	: Myelodisplastik Sendrom
MM	: Multiple Myelom
NHL	: Non-Hodgkin Lenfoma
NCEP	: National Centers for Environmental Prediction
mTOR	: Mammalian Target of Rapamycin
OKHN	: Otolog Kök Hücre Nakli
PKH	: Periferik Kök Hücre
Patent2	: Türk Hipertansiyon Prevalans Çalışması
SCF	: Stem Cell Factor (Kök Hücre Faktörü)
SKB	: Sistolik Kan Basıncı
TBI	: Total Body Irradiation (Bütün Vücut Işınlaması)
TNF-α	: Tümör Nekrozis Faktör-alfa

VAD : Vinkristin, Adriamisin, Deksametazon Protokolü
VOD : Veno Occlusive Disease (Hepatik Sinuzoidal Obstruksiyon Hastalığı)



TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1: HKHN Yapılan Hastalık Çeşitleri	6
Tablo 2: HKHN Sonrasında Görülen Başlıca Komplikasyonlar	11
Tablo 3: Akut GvHH tipleri ve bulguları.....	13
Tablo 4: MetS ana ve sık rastlanan bulgular.	18
Tablo 5: MetS Tanı Kriterleri	19
Tablo 6: Hipertansiyon Risk Faktörleri	23
Tablo 7: Son kılavuzlar eşliğinde HT sınır değerleri	24
Tablo 8: Kan Basıncı Değişkenliği Sınıflaması ve Klinik Etki	27
Tablo 9: Vaka ve Kontrol Gruplarının Demografik Özellikleri	33
Tablo 10: Hastaların Demografik Özellikleri.....	34
Tablo 11: HKHN öncesi ve sonrası laboratuvar değerleri karşılaştırması	35
Tablo 12: MetS görülen HKHN olgularında MetS görülme oranı	36
Tablo 13: Hasta ve nakil grup ARV, KB, IMK ve laboratuvar karşılaştırması	37
Tablo 14: MetS ve MetS olmayan HKHN olgularının laboratuvar karşılaştırması.....	38
Tablo 15: MetS ve MetS olmayan hastaların ARV, kan basıncı, karotis intima kalınlığı ve laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması	39
Tablo 16: MetS hasta ve kontrol grubunun karşılaştırılması	40
Tablo 17: Hasta ve kontrol grup HT ve dipper karşılaştırması	41
Tablo 18: GvHH ve kontrol grup ARV, KB, bel çevresi ve laboratuvar karşılaştırması ...	42
Tablo 19: Hasta grup ARV ve hedef organ hasarı değerlendirmesi	43
Tablo 20: Hasta grup 24 saat diyastolik ARV ve hedef organ değerlendirmesi	43
Tablo 21: Hasta grup 24 saat nabız ARV ve hedef organ hasarı değerlendirmesi	44
Tablo 22: Metabolik Sendromlu olgularda tanı kriterlerinin pozitiflik oranı	46

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: Siklosporin ve Takrolimus un etki mekanizması.....	22
---	----



1.GİRİŞ VE AMAÇ

Hematopoetik Kök Hücre Nakli (HKHN), malign ve malign olmayan hematolojik, hematolojik olmayan hastalıklarda (solid organ tm, otoimmün hastalıklar vb) küratif tedavi seçeneği olarak genel kabul gören tedavi şeklidir^[1]. HKHN allojeneik (kardeş, akraba, HLA uygun akraba dışı donörlerden), otolog ve sinjeneik (ikiz kardeşlerden) olarak uygulanmaktadır. Transplant sonrası uzun dönemde geç yan etkiler gelişebilmekte ve bu dönemde ölüm oranı genel populasyon ile kıyaslandığında daha yüksek düzeylere ulaşmaktadır. Uzun dönem oluşabilecek olumsuz etkilerinden birisi Metabolik Sendrom (MetS) olup saptanma oranı %31 düzeyindedir. Prevelansın %49'a ulaşabileceğini bildiren yayınlar da mevcuttur^[1]. Ülkemizde HKHN uygulanan hastalardaki MetS oranı henüz kesin olarak bilinmemektedir. Metabolik Sendrom tanı kriterleri NCEP ATPIII'e göre; Trigliserit ≥ 150 mg / dl, bel çevresi kadınlarda ≥ 88 cm erkeklerde ≥ 102 cm, kan basıncı sistolik ≥ 130 mmHg diastolik ≥ 85 mmHg, HDL-K düzeyi erkeklerde < 40 mg/dL, kadınlarda < 50 mg/dL, ve açlık kan şekeri ≥ 100 mg/dL olarak tespit edilmesi ve bunlardan en az üç ve üstü kriterin aynı hastada saptanması olarak belirtilmektedir. MetS ve kardiyovasküler hastalık (KVH) riskini nakil sonrası dönemde benzer oranlarda saptayan yayınlar mevcuttur. Her ikisinde de insülin rezistansı (IR) ve sekonder hiperinsülinizm suçlanmıştır^[2]. Hiperlipidemi ve hipergliseminin sonucu olan ateroskleroz kardiyovasküler komplikasyon olarak karşımıza çıkmaktadır^[2, 5]. Ateroskleroz, arter duvarında bir dizi inflamatuvar reaksiyon ve hücre proliferasyonu sonrasında meydana gelmektedir. Ateroskleroz gelişiminde büyüme faktörleri, sitokinler, trombotik

faktörler ve vazoaktif maddeler etki etmektedir^[2]. Nakil sonrası MetS olguları incelendiğinde risk faktörleri olarak nakil öncesi yoğun kemoterapi, radyoterapi uygulanması ve nakil sonrası kalsinörin inhibitörleri, kortikosteroid kullanımı suçlanmıştır. Yine nakil sırasında antimikrobiyal kullanımı, total parantral nutrisyon da indirekt olarak MetS gelişiminde sorumlu tutulmaktadır^[1, 3, 4]. Kortikosteroid sıklıkla hipertansiyon, kilo artışı, hipertrigliseridemi, hiperglisemi ile ilişkilendirilmiştir. Transplantasyon sırasında yüksek doz ve farklı kemoterapi rejimleri veya nakil nedeniyle immun sistemdeki değişimlerin inflamasyonu tetikleyerek ateroskleroz gelişimini kolaylaştırabileceği düşünülmektedir^[2]. Tercih edilen kemoterapi rejimleri, Graft versus Host Hastalığı (GvHH) profilaksi ve tedavi seçimleri, hematolojik hastalığın alt tipi gibi faktörlerin hastalarımızdaki yansımaları ve bunların MetS, inflamasyon ve aterogenez ile ilişkileri bu tez çalışması ile objektif veriler ışığında değerlendirilmiştir.

İzole MetS hastalarında hipertansiyon takibini ABPM (ambulator kan basıncı monitorizasyonu) yaparak inceleyen yayınlar mevcuttur. Endotel disfonksiyonu ve ateroskleroz gelişiminde kan basıncı değişkenliği (KBD) primer suçlu etken olarak gösterilmiştir^[5]. İzole MetS olgularında aortik gerilim ve esnekliğinin azaldığı; karotis intima media kalınlığının (IMK) ise arttığı gösterilmiş ve aortadaki bu fonksiyonel değişikliklerin, MetS olgularındaki artmış kardiyovasküler risk ile ilişkili olabileceği öne sürülmüştür^[5]. Yüksek kan basıncı değişkenliği (KBD) gösterenlerde karotis IMK kalınlığının daha fazla olduğu gösterilmiştir. KBD'nin hedef organ hasarında önemli bir etken olduğu düşünülmektedir. Ayrıca düşük KBD; yüksek HDL-K düzeyi, düşük HbA1c ve LDL-K düzeyleriyle ilişkili olarak saptanmıştır^[5]. HKHN yapılan hastaların

takibinde MetS gelişme riskinin olduğu yurt dışı yayınlar ile gösterilmiş fakat ülkemizdeki hasta popülasyonunda henüz yeterli yayın mevcut değildir. MetS gelişiminde lokal ve çok merkezli çalışmalarla risk faktörleri açısından değerlendirmeler yapılmış ve yeni çalışmaların yapılması gerektiği vurgulanmıştır^[6]. Literatürde HKHN sonrası MetS gelişen ve gelişmeyen hastalarda ABPM ile kan basıncı monitorizasyonu ve bu şekilde elde edilen kan basıncı değişkenliği ile ateroskleroz, hipertansiyon ve metabolik sendrom ilişkisine dair veriler yeterli değildir. Bu tez çalışmasında hematopoetik kök hücre nakli yapılan hastalarda MetS gelişimi ve risk faktörlerinin belirlenmesi, nakil sonrası hipertansiyon sıklığı, KBD'nin MetS gelişen HKHN olgularındaki durumu gösterilmek istenmiştir. Nakil sonrası ateroskleroz gelişiminin objektif bir bulgusu olarak karotis IMK'nın gösterilmesinin önemli bir yöntem olacağı düşünülmüştür. Nakil sonrası pediatrik yaş grubu hastalarda karotis IMK'ya dair literatür verisi mevcut olmasına karşın erişkinlerde gösterilmiş benzer yeterli veriler mevcut değildir^[7, 8]. Bu nedenle erişkin yaş grubunda da gösterilmesi amaçlanmıştır. Ayrı ayrı bu parametrelerin bir kısmı araştırılmış, literatür verisi olarak sunulmuş fakat HKHN yapılan bir hastada MetS gelişimi, risk faktörleri, ABPM ile KBD'ye dair literatürde yeterli veri yoktur. Ayrıca HKHN'nin uzun dönemde gelişebilecek komplikasyonlarının patofizyolojisi ve nedenleri hakkında daha geniş veriler elde edilebilmesi de amaçlanmıştır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.Hematopoetik Kök Hücre Nakli

2.1.1. Kök Hücre ve Hematopoetik Kök Hücre Tanımı

Kök hücreler, fiziksel konumlarına veya doku çeşitliliğine bağlı olarak farklı proliferatif özelliklere ve işlevlere sahiptir. Hematopoetik kök hücreler (HKH), kendini yenileme ve tüm olgun kan hücrelerine farklılaşma yeteneğine sahiptir. Kendi kendini yenileme, hücrelerin farklılaşma potansiyeli kaybı olmadan ve yaşlanmadan (biyolojik yaşlanma) çoğalma kabiliyetidir^[9, 10]. Bir kök hücrenin gücü, kök hücrenin yapabileceği daha farklı hücrelerin tipleri ile tanımlanır. Kök hücreler totipotent, pluripotent, multipotent veya unipotent olabilir^[9, 10].

HKH'ler multipotent kökene sahiptirler. Multipotentlik, insan kemik iliğinin metil-selüloz kültürlerinde granülositler, eritrositler, monositler ve megakaryositler (CFU-GEMM) içeren yarı katı ortamdaki koloniler tarafından gösterilmiştir. HKH'ler 10 farklı kan hücresine farklılaşma kapasitesine sahiptir. Bu hücreler eritrositler, trombositler, nötrofiller, eozinofiller, bazofiller, monositler, T ve B lenfositleri, doğal öldürücü hücreler ve dendritik hücrelerdir^[11-13]. Kök hücre faktörü (SCF, KIT ligandı), interlökin-3 (IL-3) ve eritropoietin (EPO), ilkel eritroid birimlerinin (BFU-E) çoğalmasını ve olgunlaşmasını sağlar. Daha olgun eritroid koloni oluşturan birimler (CFU-E) ilk birkaç bölümleri için tamamen EPO'ya bağımlıdır. SCF, granülosit koloni uyarıcı faktör (G-CSF) ve granülosit-makrofaj koloni uyarıcı faktör (GM-CSF), granülosit ve makrofaj koloni oluşturan birimlerin (CFU-GM) gelişimini sağlar^[14, 15]. Hücre yüzeyi

özellikleri, HKH ve progenitörleri içeren hücre popülasyonlarını tanımlamak için kullanılmaktadır. İnsanlar için en sık kullanılan markerler, HKH ve progenitörlerde eksprese edilen CD34 antijenidir^[16].

2.1.2. Hemetaopoetik Kök Hücre Nakli ve Tarihçesi

HKHN kemik iliği ve/veya immun sistemi doğuştan veya tümör, kemoterapi, radyoterapi gibi birçok nedenle hasar görmüş kişilerde uygulanan, kemik iliğinin ablatif kemoterapilerden sonra sağlıklı kök hücrelerle yeniden yapılandırılmasını, immun sistemin yeniden oluşturulmasını içeren bir tedavi yöntemidir. İlk kez 1939 yılında aplastik anemili bir hastaya damar yolu ile aynı kan grubundan kemik iliğinden elde edilen HKHN'lerin verilmesi ile yapılmıştır^[17]. Bu ilk deneme graft rejeksiyonu ile sonuçlanmıştır. Ancak II. Dünya savaşında atom bombası ve buna bağlı problemler tekrar konunun gündeme gelmesine neden olmuştur^[17]. 1950'li yılların sonunda yapılan çalışmalarda radyasyona maruz kalan hayvanların geri dönüşümsüz pansitopeniden, başka bir hayvandan elde edilen kemik iliği sayesinde kurtarılabildikleri gösterilmiştir^[17, 18]. 1957 yılında Thomas ve ark. yüksek doz kemoradyoterapi sonrası ilk kez allojeneik kök hücre naklini gerçekleştirmişlerdir. Uzun dönem yaşayan ilk olgu ise, ağır kombine immün yetmezlik nedeni ile 1968 yılında HKHN yapılan olgu olmuştur^[17]. Allojeneik KHN 1980'lerde ve 1990'ların başında <45 yaş hematolojik malignitesi olan hastalar üzerinde uygulanmaktaydı^[17]. Daha az yoğunlaştırılmış rejimler, GvHH profilaksisi ve destekleyici bakım yaşlı hastalarda allojeneik KHN yapılmasına olanak sağlamıştır. Günümüzde hem malign olmayan immün yetmezlikler, hem de

hematolojik veya solid organ maligniteleri gibi birçok hastalıkta yaygın bir tedavi modeli olarak kullanılmaktadır. (Tablo 2) Hematolojik malignitelerin (ve premalign koşulların) allojeneik KHN için en yaygın endikasyon olduğu bilinmektedir. Transplantasyon için HKH'ler kemik iliği veya periferik kandan toplanabilir ^[17].

Malignn Olmayan Hastalıklar	Malign Hematolojik Hastalıklar	Solid Tümörler
Aplastik Anemi	Akut Myeloid Lösemi	Nöroblastom
Orak Hücreli Anemi	Akut Lenfoblastik Lösemi	Desmoplastik Küçük
Talasemi	Saçlı Hücreli Lösemi	Yuvarlak Hücreli Tümör
PNH*	Kronik Lenfositik Lösemi	Ewing Sarkom
Chediak Higashi Sendromu	Myelodisplazi	Koryokarsinom
Osteopetrozis	Hodgkin Lenfomalar	
Gaucher Hastalığı	Non-Hodgkin Lenfomalar	
Nieman-Pick Hastalığı	Multiple Myelom	
Ataksi Telenjektazi	Primer Myelofibrozis	
DiGeorge Sendromu	Polisitemia Vera	
SCID**	Esansiyel Trombositoz	
Wiscott-Aldrich Sendromu	Kronik Myeloid Lösemi	
Kostman Sendromu		
Shwachman-Diamond Sendromu		

Tablo 1: HKHN Yapılan Hastalık Çeşitleri *Paroksizmal Nokturnal Hemoglobünüri,

** Ciddi Kombine İmmün Yetmezlik

2.1.3.Hematopoetik Kök Hücre Nakil Tipleri

Kök hücre nakli kök hücre vericisine göre singenik, otolog KHN, allojeneik KHN olarak sınıflandırılmıştır. HKHN için üç farklı kök hücre kaynağı tipi bulunmaktadır. Kemik iliğinden granülosit koloni uyarıcı faktör (G-CSF) ile mobilize edilmiş periferik kan kök hücreleri ve dondurularak saklanan göbek kordon kanı yaygın biçimde kullanılmaktadır ^[19].

2.1.3.1. Kök Hücre Kaynağına Göre Sınıflama

i.Singenik KHN: Tek yumurta ikizleri gibi genetik olarak tam uyumlu bireyler arasında yapılır ^[20].

ii.Otolog KHN: Hematopoetik kök hücreler hastanın kendisinden toplanır. Yüksek doz kemoterapi ve/veya radyoterapiden sonra tekrar geri verilmesi şeklinde gerçekleştirilir ^[21].

iii.Allojeneik KHN: Allojeneik KHN, bir akrabadan (insan lökosit antijeni ([HLA]-tam uyumlu, haploidik veya uyumsuz olabilir) veya akraba dışı bir donörden (gönüllü veya göbek kordonu donörü) toplanan hematopoetik progenitör hücrelerin kullanımı ile gerçekleştirilir. Bu greftler tümör içermez, ancak GvHH açısından risk taşımaktadırlar ^[22, 23].

2.1.3.2. Kök Hücre Toplama Şekline Göre Sınıflama

i. Kemik iliğinden kök hücre toplama (Harvest): Epidural ya da genel anestezi altında genellikle posterior iliak kemikten kemik iliği toplanarak yapılmaktadır ^[24-26].

ii. Periferik kandan mobilize edilen kök hücrenin (PKH) toplanması:

OKHN için G-CSF ve/veya myelosupresif kemoterapi sonrası; AKHN için G-CSF sonrası periferik kandan CD34+ hücrelerin toplanması ile yapılmaktadır^[27].

iii. Kordon kanı: 1990'lar itibari ile doğumda kordon kanı toplanıp gelecekte akraba veya akraba dışı AKHN'de kullanılmak üzere saklanmaya başlanmıştır^[24-26].

2.1.4.Hazırlama Rejimleri

Nakilden hemen önce hastaya uygulanan tedavi rejimidir. Hastanın altta yatan hastalığı tamamen ortadan kaldırmak, AKHN'de greft rejeksiyonunu engellemek amacıyla yeterli düzeyde immünsupresyon sağlamak için yapılır. OKHN'de asıl amaç, tümör yükünü tamamen eradike etmektir^[17]. Hazırlama rejimleri çok çeşitli olup, hastalıklara göre ve hastaların risklerine göre değişkenlik göstermektedir.

Yoğunlaştırılmış (myeloablatif) hazırlama rejimleri, tek ajan ya da kombine ajanlarla yapılmakta olup, kemik iliğindeki hematopoetik hücreleri hasarlayarak yok etmek amaçlanır. Kemik iliğinin hastalıklardan doğrudan etkilendiği yani primer hematolojik malignitelerde daha çok tercih edilmektedir^[28, 29]. Uygulamadan sonra 1-3 hafta içinde pansitopenik olması beklenir. Elde edilen pansitopeni, hematopoetik kök hücrelerin infüzyonu ile restore edilmediği sürece uzun ömürlüdür ve genellikle geri döndürülemez. Böylece; myeloablatif rejim ile, malign hücreler tamamen eradike edilmiş ve engraft devamlılığı için immünsupresyon sağlanmış olur. Total vücut ışınlaması (TBI) ise, myeloablatif kemoterapinin ulaşamayacağı bölgelere kadar ulaşabilen bir immünsupresyon

yöntemidir. Bölünmüş dozlarda uygulanarak toksisitesinin azaltılması hedeflenir. Sık kullanılan myeloablatif rejimler; siklofosfamid+total vücut ışınlaması, busulfan+siklofosfamid ve busulfan+fludarabin, BEAM (BCNU, etoposid, sitozin arabinozid, melfalan), CVP (karmustin, etoposid, siklofosfamid) içeren kombinasyonlardır. Miyeloablatif hazırlık rejimleri oluşturdıkları toksisite ile daha uzun süreli hastane yatışı, yüksek veno-oklüzif hastalık (VOD) riski, ve idiyopatik pnömoniye içeren daha ciddi morbidite ve mortaliteye yol açar^[28, 30, 31].

Yoğunluğu azaltılmış (nonmyeloablatif) rejimlerde konak malign hücreleri tamamen temizlenemez, hastalığı ortadan kaldırmak için allojeneik graft versus tümör etkisi kullanılmış olur. Minimal bir sitopeniye (ancak önemli derecede lenfopeni) neden olarak kök hücre desteği gerektirmeyebilir. Asıl amaç allojeneik engraftmana immunolojik direnci ortadan kaldırmak için immünsupresyonun sağlanmasıdır. Bu rejimler daha çok yaşlı hastalar, yoğun sitotoksik rejimlerin kontrendike olduğu hastalar ve ciddi komorbiditeleri olan hastalar için geliştirilmiştir. TBI + fludarabin rejimi en sık kullanılan non-myeloablatif rejim olarak kabul görmüştür^[28, 30, 31].

İndirgenmiş yoğunlukta rejimler myeloablatif ve miyeloablatif olmayan rejimlere uymayan ara bir formu temsil etmektedir. Uzun ve belirgin morbidite ve mortalite ile sonuçlanabilen ve hematopoetik kök hücre desteği gerektiren sitopenilere neden olur. Bu rejimler yoğunluğu azaltılmış busulfan ya da melfalan içermektedirler^[32].

2.1.5. Nakil Komplikasyonları

i.Erken Dönem Komplikasyonlar: HKHN uygulaması sonrası ve sonrasında hayatı tehdit edici komplikasyonlar gelişebilir. Erken komplikasyonların gelişiminde kullanılan hazırlık rejimlerinin, immüsupresif ajanların büyük rolü bulunmaktadır^[33]. Hematolojik komplikasyonlar; kemoterapi ve radyoterapiye bağlı kemik iliği aplazisi sonucu gelişir. Anemi, trombositopeniye bağlı kanamalar, nötropeniye bağlı enfeksiyonlar, nakile bağlı trombotik mikroanjiyopati bu komplikasyonlar arasında sayılabilir^[34, 35]. Hazırlık rejimine bağlı komplikasyonlar arasında ise, bulantı, kusma, mukozit, alopesi, hemorajik sistit, diffüz alveolar hemoraji, idiyopatik pnömoni olarak tanımlanabilir. İmmünolojik komplikasyonlar ise akut GvHH, graft yetmezliği, engrafman sendromu olarak gösterilebilir^[36]. Mukozit, bulantı-kusma, sıvı-elektrolit dengesizliği veya beslenme bozuklukları gibi çoğunlukla destek ve bakımı ilgilendiren, kalıcı olmayan ve mortalite olasılığı düşük komplikasyonlar arasındadır^[37]. (Tablo 2)

ii.Geç Dönem Komplikasyonlar: Kronik GvHH, hipotiroidi, sterilit ve hipogonadizm, katarakt, avasküler kemik nekrozu, ikincil maligniteler, metabolik sendrom, hipertansiyon bu grupta sayılabilir. (Tablo 3)

Erken Dönem (İlk 3 ay)	Geç Dönem (>3 ay)
Enfeksiyonlar	Sterilite / Hipogonadizm
Mukozit, Bulantı, Kusma	Metabolik Sendrom
Akut Böbrek Hasarı	Tip 2 Diyabetes Mellitus
Venooklusif Hastalık	Hipotiroidi
Pnömoni	Kronik GvHH
Hemorajik Sistit	Avasküler Kemik Nekrozu
Alveolar Hemoraji	Sekonder Maligniteler
Graft Kaybı	Graft Yetmezliği
Engraftman Sndromu	Enfeksiyonlar
Miyokardit	Akut Böbrek Hasarı
Perikardit	Katarakt
Akut GvHH	Kardiyovasküler Hastalık

Tablo 2: HKHN Sonrasında Görülen Başlıca Komplikasyonlar

2.1.5.1.Akut Graft versus Host Hastalığı

AKHN, hazırlama rejimleri etkisi ve alloimmun reaksiyonlar sonucu hayatı tehdit eden komplikasyonlara neden olabilmektedir^[38]. Birçok organı etkileme potansiyeline sahip GvHH, bu komplikasyonların en ölümcül olanıdır ve nakil sonrası ölümlerin en sık nedenidir. Epitel hücre hastalığı olarak bilinmekle birlikte akut ve kronik olmak üzere iki ayrı hastalık olarak tanımlanmıştır^[39, 40].

i.Patofizyolojisi

GvHH, donör T hücrelerinin alıcı üzerindeki antijenleri tanımasıyla başlar. En önemlisi insan lökosit antijeni (HLA) adıyla bilinen moleküllerdir.

Sınıf I HLA molekülleri (A, B, C) tüm çekirdekli hücreler üzerinde bulunurken, Sınıf II HLA (DR, DP, DQ) molekülleri başlıca hematopoetik kök hücreler (B hücreleri, dendritik hücreler ve monositler) üzerinde bulunur. Donörler ve alıcılar HLA A, B, C ve DRB1 üzerinde esas olarak eşleşirler. Akut GvHH sıklığı, bu lokuslardaki uyumsuzlukla doğru orantılıdır^[41, 42]. Tam HLA uyumu olanların bile %40'ında yüksek doz steroid tedavisi gerektiren GvHH gelişebilmektedir[42, 43]. Çünkü; HLA lokusu dışındaki minör doku uygunluk antijenleri de patogeneizde rol oynamaktadır. Bu uyumsuzluklar sonucu sitokin fırtınası geliştiği ve tümör nekrotizan faktör- α (TNF α), interlökin-10 (IL-10) ve interferon- γ (IFN γ) gibi sitokinlerin poliformizmlerinin risk faktörü olabileceği öne sürülmüştür^[42, 43].

ii.Semptom ve Bulgular

Başlangıçta sıklıkla cilt etkilenir ve donör hücrelerin yerleşimiyle (engrafman) makülopapüler döküntü olarak kendini gösterir. İlk olarak %81 cilt, %54 gastrointestinal sistem, %50 oranında da karaciğer etkilenir. Derecelendirme I (hafif), II (orta), III (ağır), IV (çok ağır) olarak yapılır^[44, 46].

Cilt	Makülopapüler döküntü
Üst GİS	Bulantı, anoreksi
Alt GİS	Sulu diyare (≥ 500 ml.) Ciddi abdominal ağrı Kanlı diyare ve ileus
Karaciğer	Kolestatik hiperbilirubinemi

Tablo 3: Akut GvHH tipleri ve bulguları

iii. İmmünolojik Özellikler

Hazırlama rejimlerinin etkileriyle antijen sunucu hücreler aktive olur. Kök hücre infüzyonuyla birlikte donör T hücre aktivasyonu, proliferasyon ve göçü gerçekleşir^[47]. Engraftman sonrasında da hedef doku hasarı meydana gelir. Patogenezin temelini donör T hücrelerinin proliferasyon ve farklılaşması oluşturmaktadır^[47]. Sitokin fırtınasında $TNF\alpha$, IL-10, $IFN\gamma$ gibi sitokinler, nükleotid oligomerizasyon bölgesi 2 (NOD2), keratin-18 gibi doğal bağışıklık sistemi reseptörlerindeki polimorfizm GvHH immunopatolojisiyle ilişkilendirilmiştir. Proinflamatuvar sitokin salınımı sonucunda allo-reaktif donör T hücreleri gelişimi olur^[48, 49]. Karaciğer hasarında sitotoksik T hücreleri, Fas-Fas ligand aracılı mekanizma, gastrointestinal ve cilt hasarında ise perforin ve granzim yolları daha etkin rol oynar^[50].

2.1.5.2.Graft versus Host Hastalığı ve Mikrovasküler Etkisi

Birçok çalışma göstermiştir ki, mikrovasküler endotel hücreler GvHH ile gelişen komplikasyonlardan sorumludur. Efektör lenfositler hedef organlara doğru ilerlerken vasküler endotel hücrelerden geçmektedirler^[51-53]. Donör T lenfositlerinin engraftman sonrası ilk karşılaştığı yer ise yine vasküler endoteldir. Bu geçiş sırasında, donör T hücreleri antijen sunumu gerçekleştirirler ve uyarılan T_{helper} (yardımcı T hücreleri) proinflamatuvar sitokin salgılamaya başlarlar. Sonuç olarak vasküler endotel hücreleri immun sistemin savunmasız hücreleri olarak rol almış olurlar^[51-53].

2.1.5.3 Kronik Graft versus Host Hastalığı

Geç dönem yan etkiler sınıfında değerlendirilmektedir. Uzun süreli yaşayanların yaklaşık %50 sinde görülebilmektedir. Akut GvHH'nin devamı olabileceği gibi de novo olarak da ortaya çıkabilmektedir. Oral mukozada eritemden likenoid mukozaya kadar değişen perspektifte lezyonlar gözlenir. Deride erken dönemde likenoid lezyonlar, geç dönemde skleramatöz fazla birlikte epidermiste atrofi görülebilmektedir. Alıcı antijen sunucu hücrelerine (APC) karşı donör T hücreleri reaksiyona girer ve efektör CD4⁺ T_H-1 hücreleri CD8⁺ sitotoksik T hücrelerini aktive ederler^[54, 55]. Sonuç olarak kronik GvHH otoimmün hastalık benzeri bir seyir izler^[54, 55]. Kronik GvHH hastalarında da, uyarılmış donör T hücreleri, endotel hücrelerinin yakınına yerleşir ve mikrovasküler yapıların kaybına yol açar^[51-53].

2.1.5.4.Graft versus Host Hastalığı'nda Tedavi ve Metabolik Sendrom

Hasta grubunun heterojen doğası (değişken organ tutulumu, yaş, hazırlama rejimleri, GvHH profilaksisi ve HKHN tipi), kortikosteroid dirençli hastalık tanımının açık olmaması terapötik tedavi seçeneklerini zorlaştırmaktadır^[56]. Nakilden hemen önce başlanarak profilaktik tedavide sıklıkla siklosporin ve metotreksat tercih edilmektedir. Profilaktik tedavinin kesilmesinin ardından ortaya çıkan GvHH tablosunda kortikosteroidlerle immünsüpresyon, hem akut hem de kronik GvHH'de birinci basamak tedavinin temelini oluşturur^[56]. GvHH tutulum yerine göre lokal ve sistemik tedavi tercih edilebilir. Çoğu merkezde sistemik tedavi, prednizolon veya metilprednizolonun başlangıç dozu, GvHH şiddetine bağlı olarak 1-2 mg/kg/gün'dür^[56]. Kortikosteroid, siklosporin, takrolimus, sirolimus gibi ajanların kombinasyonlu tedavi şekilleri kullanılmaktadır. Kortikosteroidlerin insülin direnci, hipertansiyon, hipertrigliseridemi, obezite ile ilişkisi göz önüne alındığında HKHN sonrası MetS gelişmesinde etkili olduğu düşünülmektedir^[57]. Benzer şekilde, kalsinörin inhibitörleri ve mTor inhibitörleri gibi immünsupresifler; hiperlipidemi, hipertansiyon ve insülin direncine neden olabilir^[57].

2.2. Metabolik Sendrom

2.2.1.Metabolik Sendrom Tanımı

Metabolik sendrom (MetS); santral obezite, insülin direnci, glukoz intoleransı, dislipidemi ve hipertansiyon bileşenlerinden oluşur ve Tip 2 diabetes mellitus ve aterosklerotik risk artışı ile önemli ölçüde ilişkilidir. Patogenezinde insülin direnci, hiperinsülinemi, hiperglisemi ve adiposit sitokinlerinin

(adipokinler) salınımı suçlanmıştır. İnsülin rezistansı ve ardından gelişen hiperinsülinemi, MetS ve KVH arasındaki bağlantının ana nedeni olarak kabul edilmektedir^[58, 59]. Hiperinsülinemi endotel hücrelerine direkt etki ile aterosklerozun ortaya çıkmasına katkıda bulunur. En yaygın metabolik risk faktörleri olarak aterojenik dislipidemi, yüksek kan basıncı ve yüksek plazma glukozu olarak bilinmektedir^[60]. Bu özelliklere sahip bireyler protrombotik durum ve bir proinflamatuvar süreç içerisine girer^[60]. Metabolik sendromda kardiyovasküler morbidite ve mortalitenin artışından diğer sorumlu bir mekanizma da dislipidemidir. İnsülin rezistansında plazma lipoprotein lipaz aktivitesinde azalma olur, plazma trigliseridleri artar ve öte yandan HDL-K yıkımı artar, hepatik glukoneogenez artar, karaciğer ve kaslarda glukoz intoleransına yatkınlık ortaya çıkar^[61]. Yine insülin rezistansında artmış plazma serbest yağ asidi konsantrasyonu gözlenir ve serbest yağ asitleri de karaciğerde trigliserit yapımını uyarır^[59, 61, 62]. Anormal bir lipit profili, hipertansiyon ve vasküler enflamasyon sonucu vasküler endotel disfonksiyonuna yol açar ve aterosklerotik kardiyovasküler hastalık ile sonuçlanır^[63-66]. Kronik inflamasyon da MetS patogenezinde suçlanmıştır. En önemli göstergelerinden biri de C-Reaktif Protein (CRP) dir. MetS ve CRP arasındaki ilintinin adipoz dokudan sitokin salınımı ve insülin rezistansı ile ilgili olduğu düşünülmektedir^[61]. İnsülin rezistansı fazla miktarda CRP sentezine sebep olabilir. Bu etki ile de insülinin hepatik akut faz proteini sentezi üzerine olan etkisi ortaya çıkmaktadır^[58, 59, 62]. Metabolik sendromun çekirdeğini oluşturan diğer bulgulardan birisi de mikroalbuminüri ve hiperürisemidir^[67]. Hiperinsülinemi sonucunda ateroskleroz meydana gelirken, endotel disfonksiyonu sonucunda fibrinoliz ve koagülasyon anormallikleri, artmış

plazminojen aktivatör inhibitör (PAİ –I), fibrinojen ve von Willebrand faktör de metabolik sendromun patogenezinde rol almış olur^[68]. (Tablo 3)

Prevalansı ülkeler ve kıtalara göre değişkenlik göstermektedir. Avrupa’da kadınların %14,4 ‘ü erkeklerin %18,4’ünde, Güney Asya’da kadınların %31,8’inde; erkeklerin %28,8’inde, Amerika Birleşik Devletleri’nde kadınlarda % 23,4; erkeklerde %24 oranında görülmektedir^[69]. Risk faktörleri arasında obezite, ileri yaş, genetik, menopozal dönem, sigara kullanımı, düşük gelir düzeyine sahip olmak, yüksek karbonhidratlı beslenme alışkanlığı, fiziksel inaktivite gibi faktörler gösterilmiştir. MetS tanı kriterleri ATP-III’e göre; Trigliserit ≥ 150 mg / dL, karın çevresi kadınlarda ≥ 88 cm erkeklerde ≥ 102 cm, kan basıncı sistolik ≥ 130 mmHg diastolik ≥ 85 mmHg, HDL düzeyi erkeklerde <40 mg/dL, kadınlarda <50 mg/dL, açlık kan şekeri ≥ 100 mg/dl bileşenlerinden oluşmaktadır. Bunlardan ≥ 3 kriterin saptanması MetS olarak tanımlanmıştır. (Tablo 4)

Ana Bulgular	Sık Rastlanan bulgular
Abdominal Obezite	Mikroalbuminüri
Dislipidemi -hipertrigliseridemi -düşük HDL -küçük yoğun LDL partikülü -postprandiyel lipidemi	Bozulmuş fibrinoliz ve artmış koagulabilite -yüksek PAİ-I* -yüksek fibrinojen -artmış von Willebrand faktör seviyesi
Glukoz İntoleransı -bozulmuş açlık glukozu -bozulmuş glukoz toleransı -tip 2 diyabet	Kronik İnflamasyon Bulguları -yüksek CRP
İnsülin Rezistansı	Hiperürisemi ve Gut
Hipertansiyon	Endotel Disfonksiyonu
	Karaciğer Yağlanması
	Polikistik Over Sendromu
	Artmış Sempatik Aktivite

Tablo 4: MetS ana ve sık rastlanan bulgular. PAİ-I: plazminojen aktivatör inhibitör-I

Kriter	NCEP ATP-III 2005
Açlık Kan Şekeri	≥ 100 mg/dL veya yüksek kan şekeri nedeniyle tedavi alıyor olmak
HDL Kolesterol	Erkeklerde <40 mg/dL Kadınlarda <50 mg/dL veya düşük HDL-K için ilaç tedavisi alıyor olmak
Trigliserid	≥ 150 mg/dL veya yüksek trigliserid için ilaç tedavisi alıyor olmak
Bel Çevresi	Erkeklerde ≥ 102 cm, Kadınlarda ≥ 88 cm
Hipertansiyon	SKB ≥ 130 mmHg ve/veya DKB ≥ 85 mmHg veya antihipertansif tedavi alıyor olmak

Tablo 5: MetS Tanı Kriterleri (≥ 3 kriter olması metabolik sendrom olarak kabul edilir.)

2.2.2. Metabolik Sendrom ve Hematopoetik Kök Hücre Nakli

MetS HKHN'nin geç dönem komplikasyonları arasında gösterilmiştir^[69]. HKHN yapılan erişkin ve pediyatrik yaş grubunda aynı özelliklere sahip genel popülasyonla kıyaslandığında MetS için artmış risk gözlenmektedir. Pediyatrik yaş grubunda hayatta kalanlarda, 15 yıl sonrasında MetS insidansı %4 - %32 arasında değişmektedir. Aynı şekilde, otolog ve allojeneik KHN yapılan erişkinlerde, HKHN'den 3-9 yıl sonrasında MetS insidansı tahminen %25 ile %49 arasında değişkenlik göstermektedir. İmmün sistemin bu süreçte MetS'un gelişimini sonradan etkilediği iddia edilmiştir^[10].

HKHN hastaları hipogonadizm ve büyüme hormonu yetersizliği ile sonuçlanan hipotalamik-hipofizer aks bozukluğuna sahip olabilirler ve bunun da MetS gelişiminde rol oynadığı iddia edilmektedir^[17,18]. Ayrıca GvHH'yi tedavi etmek ve önlemek için kullanılan siklosporin, sirolimus, mikofenolat mofetil, takrolimus veya kortikosteroidler ile uzun süreli immünosupresif tedavi dislipidemi, glukoz intoleransı ve arteriyel hipertansiyonu indükleyebilir^[17,18].

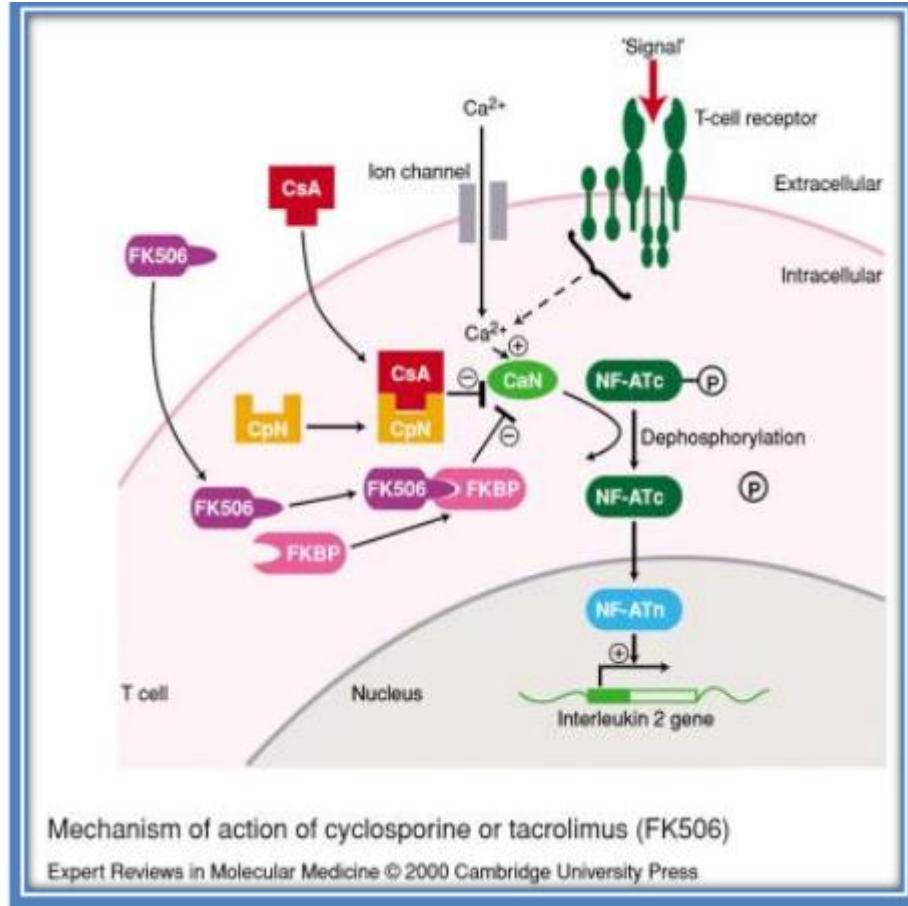
2.3. Ateroskleroz

2.3.1.Tanımı ve Patofizyolojisi

Ateroskleroz arter duvarında inflamasyon ve hücresel proliferasyonu içeren karmaşık bir sürecin sonucu olarak ortaya çıkmaktadır^[2,12]. Aterosklerozun ilerleyişine büyüme faktörleri, sitokinler, trombotik faktörler ve vazoaktif maddeler aracılık etmektedir^[2,12,13]. İnsülin direncinin makrovasküler komplikasyonlara neden olmasından ötürü, aterosklerotik sürece katkısı olduğundan şüphelenilmektedir^[2,14,15,16]. Bazı kanıtlar göstermektedir ki, insülin mitojen bir uyarandır; aktive protein kinaz, vasküler düz kasta plazminojen aktivatör inhibitör-1'i uyarır. Sonuç olarak damar duvarında kontrolsüz proliferasyon ortaya çıkar. Sıklıkla periferde insülin direnci de novo lipogenez ve dislipidemi ile sonuçlanır^[2,12,13,14].

2.4.Kardiyovasküler Hastalık ve Hematopoetik Kök Hücre Nakli

HKHN sonrası sağ kalanların transplant olmayan kardeşleriyle karşılaştırıldığında kardiyovasküler hastalık insidansı daha yüksek bulunmuştur^[70]. Çalışmalar, kardiyovasküler komplikasyonların beş yılda yaklaşık %5 ve 15 yılda %9 olduğunu tahmin etmektedir^[71-73]. Allojeneik KHN sonrası immünsüpresiflerin (örn., Siklosporin, takrolimus) ve/veya kortikosteroidlerin uzun süreli kullanımı, hipertansiyon ile ilişkili bulunmuştur^[72]. Siklosporin hem sistemik hem de renal vasküler (özellikle afferent arteriyolü etkileyen) direnci artırarak HT gelişiminde rol oynar. Vazokonstriktörlerin, özellikle de endotelinin artan salınımının önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir^[74-76]. Kemoterapi veya radyasyon tedavisi de vasküler endotele zarar verebilmektedir^[17,18]. Karaciğerin kronik GvHH ve GvHH'yi (kalsinörin inhibitörleri gibi) tedavi etmek için kullanılan ilaçlar hiperlipidemiye katkıda bulunabilir veya kötüleştirebilmektedir^[77]. HKHN öncesinde veya sırasında kullanılan kemoterapi ajanları (antrasiklinler; yüksek doz siklofosfamid vb.), HKHN'den sonra gecikmiş iskemik olmayan kalp yetmezliğine neden olabilmektedir. Ortalama 5.9 yıl boyunca takip edilen 1885 HKHN yapılan olgudan oluşan tek merkezli retrospektif bir çalışmada, sırasıyla % 22, %10 ve % 31'inde 10 yıllık kümülatif yeni başlangıçlı hipertansiyon, diyabet ve dislipidemi geliştiği gösterilmiştir^[78]. Yine bu çalışmada artmış kardiyak risk faktörü insidansı ile ilişkili diğer faktörler arasında grade II-IV akut GvHH ve hazırlayıcı rejimde total vücut ışınlaması (TBI) kullanımı gösterilmiştir^[78]. HKHN'yi takiben kalp yetmezliği vakalarının çoğu ilk dört yıl içinde meydana gelirken, sekiz yıldan sonra da ortaya çıkabilmektedir^[79].



Şekil 1: Siklosporin ve Takrolimus un etki mekanizması

2.5.Hipertansiyon

2.4.1.Hipertansiyon Tanımı ve Tanısı

Tekrarlanan ofis ölçümlerinde arteriyel kan basıncının 140/90 mmHg'den daha yüksek olması hipertansiyon (HT) olarak tanımlanmıştır. Tüm hipertansiyon olgularının yaklaşık % 80 - 90'ını primer (esansiyel) hipertansiyon oluşturur. Tam olarak mekanizması bilinmeyen, herhangi bir ikincil hastalığa bağlı oluşmamış, sistemik arteriyel kan basıncının sürekli yüksekliğidir^[48, 80, 81]. Hipertansiyon, sistemik bir hastalık olup, uzun dönemde ciddi komplikasyonlara

neden olarak hedef organ hasarıyla sonuçlanabilmektedir. Tedavi edilmeyen hipertansiyonun kalp yetersizliği, koroner kalp hastalığı, hemorajik ve trombotik inme, böbrek yetmezliği, periferik arter hastalığı, aort diseksiyonu oranını arttırdığı bilinmektedir^[58, 59]. Hipertansiyonun komplikasyonları ve buna bağlı ölüm oranı da kan basıncı yüksekliği ile doğru orantılı olarak artış göstermektedir^[48, 80, 81].

Amerika Birleşik Devletleri ve pek çok Avrupa ülkesinde erişkin nüfusun yaklaşık %25-30'unda hipertansiyon bulunmaktadır. Ülkemizde yapılmış bir çalışmada (Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalıkları ve Risk Faktörleri (TEKHARF)) hipertansiyon prevalansının %33.7 olduğu ve yaş ilerledikçe prevalansın arttığı gösterilmiştir. Yine ülkemizde yapılan bir çalışmada HT prevalansı %30.3 olarak saptanmıştır^[82]. Risk faktörleri ve tanı sınır değerleri tablo 5 ve tablo 6'de gösterilmiştir.

Major Risk Faktörleri	Minör Risk Faktörleri
Yaş (erkeklerde >55, kadınlarda >65)	Yaş (erkeklerde >45, kadınlarda >55)
Sigara	Obezite
Hiperkolesterolemi (Total Kolesterol >240 mg/dL veya LDL-K >160 mg/dL)	İlımlı Hiperkolesterolemi (Total Kolesterol >200 mg/dL veya LDL-K >130 mg/dL)
Diyabetes Mellitus	Düşük HDL-K <35 mg/ dL
Ailede Serebrovasküler veya Kardiyovasküler Hastalık Öyküsü	Hipertrigliseridemi <200 mg / dL
	Bozulmuş Glukoz Toleransı
	Sedanter Yaşam Tarzı

Tablo 6: Hipertansiyon Risk Faktörleri

SKB/DKB	Klinik	EKBÖ	Gündüz ABPM	Gece ABPM	24-saat ABPM
ACC/AHA Kılavuzu 2017	$\geq 130/80$	$\geq 130/80$	$\geq 130/80$	$\geq 110/65$	$\geq 125/75$
ESC/ESH Kılavuzu 2018	$\geq 140/90$	$\geq 135/85$	$\geq 135/85$	$\geq 120/70$	$\geq 130/80$

Tablo 7: Son kılavuzlar eşliğinde HT sınır değerleri SKB: Sistolik Kan Basıncı DKB: Diyastolik Kan Basıncı EKBÖ: Evde Kan Basıncı Ölçümü

2.5.2. Ambulatuvar Kan Basıncı Ölçümü (ABPM)

Ambulatuvar kan basıncı monitörizasyonu (ABPM) rutin klinik uygulamalar için giderek daha fazla kullanılmaya başlanmıştır. Klinisyenin ofisinde veya evde yapılan kan basıncı ölçümleri arasında geniş tutarsızlıklar bulunan hastanın değerlendirilmesinde özellikle yararlı olmaktadır. Özellikle gece kan basıncı ölçümlerini göstermesi nedeniyle prognostik değerler gösterebilmektedir^[79]. Beyaz önlük hipertansiyonu, epizodik hipertansiyon (örneğin, feokromositoma), dirençli hipertansiyon, antihipertansif ilaçlar alırken hipotansif semptomlar, otonom işlev bozukluğu düşünülen hastalarda kullanılabilir^[80, 83].

Ambulatuvar kan basıncı ölçümü (ABPM), 24-48 saatlik bir süre boyunca sürekli ölçüm yapan bir cihazla genellikle gündüz 15 ile 20 dakika aralıklarla, uyku sırasında 30 ila 60 dakika aralıklarla kan basıncı ölçümü ile yapılır^[81, 84].

Hastaya normal günlük aktivitelerini yerine getirmesi ancak ağır egzersizden kaçınması, manşon şişirilirken hareket etmemesi, konuşmaması ve kolunu hareketsiz olarak kalp seviyesinde tutması söylenir^[81]. Ölçülen kan basınçları cihaza kaydedilir ve ortalama, gündüz ve gece KB'leri bir bilgisayar tarafından verilerden hesaplanır. Gündüz ve gece yapılan KB ölçümlerinin en az %70'inin başarılı olması gerekir. Normalin üst sınırını aşan KB okumalarının yüzdesi de hesaplanabilir. ABPM kullanıldığında, hipertansiyon tanısı 24 saatlik ortalama KB olarak $\geq 130/80$ mmHg, ortalama gündüz kan basıncı değeri $\geq 135/85$ mmHg veya ortalama gece KB'si $\geq 120/70$ mmHg değerlerine göre belirlenir^[81]. ABPM tarafından 24 saatlik ortalama kan basıncı, gündüz kan basıncı, gece kan basıncı, sistolik kan basıncı yükü, diyastolik kan basıncı yükü ve nokturnal dipping kan basıncı gibi verilerin ölçülebilmesi mümkündür. Görsel bir grafikte birlikte ortalama gündüz, ortalama gece ve 24 saatlik KB ölçümü klinik uygulamada en yaygın kullanılan değişkenlerdir. Gece-gündüz KB oranı ortalama gece ve gündüz KB arasındaki oranı tanımlar^[81].

ABPM, hipertansiyon tanısı için referans standart olarak kabul edilmiştir ve geleneksel ofis bazlı KB ölçümleriyle karşılaştırıldığında gelecekteki kardiyovasküler olayların, kronik böbrek hastalığının seyrinin daha iyi bir prediktörüdür^[85, 86]. Birçok çalışma, hipertansif hastalarda sol ventrikül hipertrofisi, artan karotis intima-media kalınlığı (IMK) ve diğer hedef organ hasarı belirteçlerindeki artışın ofis KB'ye kıyasla ambulatuvar KB ile daha korele olduğunu göstermiştir^[81, 87, 88].

2.6. Diürinal Kan Basıncı Değişkenliği

2.6.1.Tanımı ve Önemi

Kan basıncı dinamik bir fizyolojik parametredir, davranışsal, duygusal ve çevresel faktörlerden etkilenir ve kardiyovasküler kontrolün önemli bir göstergesidir^[89]. Kan basıncı sabit bir değişken değildir. Bunun anlamı, kısa vadeli (dakikalar, saatler) ve uzun vadeli (günler, aylar) belirgin spontan salınımlar gösterir. Kan basıncı 24 saatlik süre içinde salınan farklı nörohumoral sistemler arasındaki etkileşim nedeniyle dalgalanmalar gösterir^[90]. Uzun ve kısa vadeli varyasyonlar farklı tansiyon cihazları ve hesaplama yöntemleriyle ortaya koyulabilmektedir^[90].

Kan basıncı normalde uykuda düşüş gösterir ve bunun adı “dipping” olarak tanımlanmıştır. Gece KB ölçümünün gündüz değerlerinin %10’undan daha fazla düştüğü kişilerin profili (gece-gündüz KB oranı <0,9) “dipper” olarak tanımlanması genel kabul görmüştür. Bununla birlikte “dipping” durumu günden güne değişkenlik göstermektedir^[81]. Uyku bozukluğu, obstruktif uyku apnesi, obezite, tuza duyarlı kişilerde yüksek tuz alımı, ortostatik hipotansiyon, otonomik işlev bozukluğu, kronik böbrek hastalığı, diyabetik nöropatisi olanlarda ve yaşlılarda “dipping” bulunmayabilir^[81].

Birçok çalışmada ABPM ile sistolik kan basıncı (SKB), diyastolik kan basıncı (DKB) ve KBD’nin derecesi hesaplandığında, KBD’nin uzun dönem prognozda hedef organ hasarı, KVH riski ile ilişkili olduğunu göstermiştir^[91, 92]. Yine çok sayıda klinik çalışmada kısa süreli ve uzun süreli kan basıncı değişkenliğinin sadece hipertansif hastalarda değil, aynı zamanda DM ve

kronik böbrek hastalığı olan kişilerde de hedef organ hasarına, kardiyovasküler olaylara ve mortaliteye bağımsız olarak katkıda bulunduğu gösterilmiştir^[92, 93]. Birçok çalışma, KB'yi hedef değerlere düşürmenin kardiyovasküler mortaliteyi önemli ölçüde azalttığını göstermiştir. Bununla birlikte, KBD ve kardiyovasküler olaylar arasındaki ilişkinin patogenezi henüz açıklanmamıştır^[94]. Gündüz ve gece KB'nin dikkate alındığı çalışmalarda gece KB'nin gündüz KB'ye kıyasla riskin öngörülmesi açısından daha güçlü olduğu gösterilmiştir^[81]. Kardiyovasküler olay insidansının, gece KB düşüşünü yüksek yaşayanlara kıyasla daha az gece KB düşüşü yaşayan veya gece KB düşüşü gerçekleşmeyen hastalarda daha yüksek olduğu yönündedir. Aşırı dipper hastalarda inme riski artış gösterebilmektedir^[81, 95].

KBD Tipi	Zaman Aralığı	Ölçüm Şekli	Klinik Etki
Çok Kısa Süreli	Anlık	Direkt sürekli intrarteryal ölçümler	Nörohumoral Sistemler
Kısa Süreli	Dakika-Saatler	Direkt sürekli intra-arteriyel ölçümler, ABPM	Gündüz, gece ve 24 saat boyunca artan hedef organ hasarı ile ilişkili olarak değişkenliğin artması
Uzun Süreli	Gün-Gün	Ofis kan basıncı, ABPM, evde kan basıncı ölçümü	Yüksek KBD bağımsız olarak inme sıklığı artışı ile ilişkilidir

Tablo 8: Kan Basıncı Değişkenliği Sınıflaması ve Klinik Etki ^[93]

2.6.2. Average Real Variability indeks nedir ? Nasıl hesaplanır?

Average Rel Variability (ARV) indeks 24 saatlik kan basıncı değişkenliğinin göstergesinin en iyi yöntemlerinden birisidir^[89]. Kardiyovasküler yapılardaki aralıklı KB yükünün tonik KB yükü kadar önemli olabileceği ve ARV'nin bu olguları daha iyi tanımladığı görülmüştür^[96]. Subklinik organ hasarının belirlenmesi açısından bağımsız bir prediktördür^[89]. KBD, 24 saatlik ABPM kullanılarak ARV indeks formülü baz alınarak aşağıdaki formül ile hesaplanır. N, geçerli toplam kan basıncı ölçüm sayısını temsil eder ve BP_k ve BP_{k+1} ve, birbirini takip eden iki kan basıncı ölçümünü temsil eder^[97, 98].

$$ARV = \frac{1}{N-1} \sum_{k=1}^{N-1} |BP_{k+1} - BP_k|$$

2.7. Karotis İntima Media Kalınlığı

2.7.1.Tanımı

Karotis intima media kalınlığı (IMK) ultrasonografi ile ölçülür, erken subklinik aterosklerozun bir belirteci olarak kullanılmaktadır ve yüksek değerleri artmış kardiyovasküler risk ile ilişkilidir^[84, 99, 100]. Hipertansiyon, diyabet, yaşlanma, sigara içimi dahil olmak üzere birçok klinik ve fizyolojik faktör karotid arter aterosklerozu (KAS) ile önemli ölçüde ilişkilidir. Bunlar arasında en çok hipertansiyon KAS ile yakından ilgilidir^[99, 101]. KAS karotis intima-media kalınlığı 0.9 mm'den fazla olduğu anlamına gelmektedir.

2.7.2.Kan Basıncı Değişkenliği ile İlişkisi

Birçok çalışma göstermiştir ki özellikle hipertansif hastalarda kan basıncı değişkenliğinin yüksek olması hedef organ hasarıyla sonuçlanabilmektedir^[102]. Son çalışmalar günlük ve tüm gün (24 saat) SKB değişkenliğinin hipertansif hastalarda IMK ile yakından ilişkili ve prediktif bir gösterge olduğunu kanıtlamıştır^[100, 101].



3.GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma prospektif kontrollü olarak yapılmıştır. Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi (GÜTF) Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır. Çalışma yapılırken Dünya Tıp Birliği Helsinki Bildirgesi esaslarına uyulmuş ve herhangi bir mali desteğe ihtiyaç duyulmamıştır.

3.1.Hastalar

Çalışmaya Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Erişkin Hematoloji Kök Hücre Nakil Ünitesi'nde Ocak 2003'den beri otolog ve allojeneik kök hücre nakil yapılan, nakil sonrası üzerinden en az 12 ay geçmiş olan, remisyonda olarak izlenen 48 hasta alınmış ve rutin poliklinik başvuruları sırasında kesitsel (cross-sectional) olarak değerlendirilmişlerdir. Hastalardan bilgilendirilmiş onam formu ile onay alınarak kayıtlar yapılmıştır. Kontrol grubu hastaları ise genel dahiliye polikliniğimize başvuran sağlıklı popülasyondan, bilgilendirilmiş onam formu ile onay alınarak çalışmaya dahil edilmiştir.

3.2.Verilerin Toplanması

Demografik verilerde hasta dosya numarası, cinsiyet, yaş, tanı, tanı yaşı, nakil yaşı, nakil sonrası süre (ay olarak), nakil öncesi kronik hastalık, hazırlama rejimleri, transplant öncesi KT rejimleri, GvHH öyküsü, GvHH tedavi tipi kaydedilmiştir. MetS tanı kriterlerinden biri olan hipertansiyon, Mobil-O-Graph

NG 24h ABPM Classic (I.E.M. GmbH, Stolberg, Germany) cihazı kullanılarak değerlendirilmiştir. Tüm hastalara ve kontrollere ABPM cihazı araştırmacı tarafından yerleştirilmiştir. Gündüz 15 dakika aralıklarla, gece 30 dakika aralıklarla ölçümler yapılmıştır. Alet hasta üzerinde kaldığı sürece günlük aktivitelerine sınırlama getirilmemekle birlikte, yoğun egzersizden kaçınmaları gerekliliği vurgulanmıştır. Bel çevresi ölçümü araştırmacı tarafından ölçülerek kayıt yapılmıştır. Laboratuvar parametreleri olarak açlık kan şekeri, BUN, GFH, kreatinin, ürik asit, total protein, albumin, sodyum, potasyum, kalsiyum, fosfor, AST, ALT, trigliserid, LDL-K, HDL-K, total kolesterol, CRP, sedimentasyon, 24 saatlik idrarda proteinüri, hemoglobin, beyaz küre sayısı, trombosit sayısı, ferritin değerleri ölçülmüştür. Bu değerler rutin poliklinik başvurusu sırasında hastalardan aynı gün içinde istenmiştir. Karotis intima media kalınlık değerleri radyoloji bölümü tarafından ultrasonografik olarak aynı uzman tarafından bakılarak elde edilmiştir. Tüm bu değerlendirmeler kontrol grubu hastalarına da yapılmıştır.

3.3.Verilerin Analizi

Çalışma grupları vakalar ve kontrol grubu olacak şekilde iki temel grup olarak belirlenmiştir. Daha sonra vakalar içerisinde MetS, GvHH saptanan olgular olarak ayrı alt gruplar oluşturulmuştur. MetS olan hastalar tanı kriterleri NCEP ATP-III kriterleri kullanılarak belirlenmiştir. HT tanısı ABPM ölçümleri baz alınarak gösterilmiştir. ABPM’de 24 saat ortalama SKB ≥ 130 mmHg ve/veya DKB ≥ 80 olanlar veya antihipertansif tedavi alanlar hipertansif olarak kabul edilmişlerdir. ABPM verileri ortalama SKB, DKB, nabız; gündüz SKB, DKB,

nabız; gece SKB, DKB, nabız olarak kaydedilmiştir. KBD, ARV indeksi kullanılarak hesaplanmıştır.

3.4.İstatistiksel Yöntemler

İstatistiksel analiz için IBM SPSS 22 (Statistics Programme for Social Scientists) (USA) programı kullanıldı. Verilerin normal dağılıma uygunluğu için Kolmogorov Smirnov testi kullanıldı. Normal dağılıma uyan sürekli veriler Ortalama $\pm$ Standart Sapma, normal dağılıma uymayan sürekli veriler Ortanca ve min-maks olarak verildi, kategorik veriler ise yüzde (%) olarak ifade edildi. Bağımlı iki grubun sürekli verilerinin karşılaştırılmasında eşleştirilmiş örneklem t testi, bağımsız gruplar arasında normal dağılıma uymayan iki grup verilerinin karşılaştırılmasında Mann Whitney U test; normal dağılım gösteren iki grup verilerinin karşılaştırılmasında Student t testi kullanıldı. Bağımsız kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ki-kare veya Fisherin Exact testi kullanıldı, bağımlı kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Cochran Q testi kullanıldı ve $p<0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4.BULGULAR

Çalışmaya dahil edilenlerin 48'i HKHN yapılmış hastadan ve 20'si kontrol grubuna ait MetS tanısı olmayan sağlıklı gönüllülerden oluşmaktaydı. Vaka ve kontrol grubunun demografik özellikleri Tablo 9'da gösterilmiştir. Gruplar arasında yaş, cinsiyet ve BMI açısından istatistiksel olarak belirgin fark izlenmedi.

Vaka ve Kontrol Gruplarının Demografik Özellikleri			
	Vaka n:48	Kontrol n:20	p
Yaş, ortanca (min-maks)	51 (22-69)	49 (24-73)	0,731
Cinsiyet			0,069
Erkek	26 (54,2)	6 (30)	
Kadın	22 (45,8)	14 (70)	
BMI	27,1±5,8	26,1±4,8	0,482

Tablo 9: Vaka ve Kontrol Gruplarının Demografik Özellikleri

Vaka grubunun demografik özellikleri Tablo 10'de gösterilmiştir. Nakil yapılan hastaların çoğunluğu (%33,3) Akut Myeloid Lösemi (AML) tanısına sahipti. Hastaların 33'üne (%68,8) AKHN; 15'ine (%31,2) ise OKHN yapılmıştı. Ortanca tanı ve nakil yaşı 47 (18-65) idi. Nakil öncesi en sık uygulanan KT protokolü 3+7, HIDAC idi. Allojeneik HKHN yapılan 33 hastanın 24'ünde (%72,7) GvHH gözlenmişti.

KHN Hasta Grubunun Demografik Özellikleri		
Hasta sayısı		n:48
Primer Tanı		
	AML	16 (33,3)
	ALL	11 (22,9)
	MM	13 (27,1)
	HL	1 (2,1)
	NHL	2 (4,2)
	Aplastik Anemi	3 (6,3)
	MDS	2 (4,2)
Transplantasyondan sonra geçen süre, ortalama ay(min-maks)		48 (12-156)
Nakil tipi		
	AKHN	33 (68,8)
	OKHN	15 (31,2)
Tanı yaşı, ortalama (min-maks)		47 (18-65)
Nakil yaşı, ortalama (min-maks)		47 (18-65)
Kronik hastalık		
	HT	2 (4,2)
	DM	3 (6,3)
	KBH	2 (4,2)
	ASKH	1 (2,1)
Pretrans KT		
	3+7, HIDAC	14 (31,8)
	HyperCVAD	12 (27,3)
	VAD+CyBorDex	10 (22,7)
	Diğer	8 (18,2)
Hazırlama Rejim		
	Cyc+Busulfan	17 (35,4)
	Bortezomib+Melfalan	11 (22,9)
	Cyc+TBI	9 (18,7)
	Fludarabin+Melfalan	3 (6,2)
	Melfalan	2 (4,1)
	Fludarabin+TBI	2 (4,1)
	Cyc+Fludarabin+ATG	2 (4,1)
	Karmustin + Etoposid+Ara-C +Melfalan	2 (4,1)
GvHH, n (%)		24 (72,7)
GvHH tedavi tipi, n (%)		
	Lokal tedavi	3 (12,5)
	Steroid	3 (12,5)
	Steroid + CSI	15 (62,5)
	Steroid + CSI + mTor	3 (12,5)

Tablo 10: Hastaların Demografik Özellikleri

Hastaların nakil öncesi ve sonrası laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması Tablo 11’de gösterilmiştir. Hastaların nakil öncesine göre nakil sonrası BUN, protein, AST, LDL-K, HDL-K, total kolesterol, hemoglobin ortalaması belirgin olarak yüksek saptanırken; GFH, fosfor, TG, sedimentasyon ortalaması ise belirgin olarak düşük saptandı. Nakil öncesi ve sonrası diğer laboratuvar değerleri benzer idi.

Pretrans ve Posttrans Lab Karşılaştırması			
	Pretrans	Posttrans	p
Açlık Kan Şekeri mg/dL	96±19,4	95±10,8	0,989
BUN mg/dL	12±4,8	15±5,4	0,002
GFH ml/dak/1.73 m ²	107±28,3	98±23,7	0,001
Kreatinin mg/dL	0,77±,33	0,83±,30	0,053
ÜrikAsit mg/dL	5±1,5	5,3±1,3	0,169
Protein g/dL	6,7±,8	7,3±,8	0,001
Albumin g/dL	4,1±,54	4,3±,48	0,093
Sodyum mmol/L	140±2,7	141±2,1	0,190
Potasyum mmol/L	4±,6	4±,3	0,738
Kalsiyum mg/dl	9±,9	9±,5	0,071
Fosfor mg/dl	3,7±,8	3,3±,5	0,004
AST U/L	23±10,3	30±22,1	0,033
ALT U/L	26±21,2	31±27,2	0,263
Trigliserid mg/dl	192±111,9	159±61,5	0,040
LDL-K mg/dl	102±38,4	130±38,3	<0,001
HDL-K mg/dl	41±14,2	49±17,2	0,008
Total Kolesterol mg/dl	173±48,5	211±50,3	<0,001
CRP mg/L	21±48,5	8±7,8	0,065
Sedimentasyon mm/St	49±32,7	22±17,1	<0,001
Proteinüri (mg/gün)	286±266,0	392±871	0,401
Hb gr/dL	11±2,5	14±1,9	<0,001
BK x10e3/UL	6±4,2	7±2,7	0,171
PLT x10e3/UL	210±154,0	219±86,4	0,722
Ferritin ng/ml	1259±1799,8	280±347,4	<0,001

Tablo 11: HKHN öncesi ve sonrası laboratuvar değerleri karşılaştırması

HKHN yapılan hastalarda MetS prevalansı tablo 12’de verilmiştir.

Hastaların %55.5’i erkek iken, %44.5’i kadın hastalardan oluşmaktaydı.

HKHN Hastaları n: 48	MetS olan HKHN Hastaları n: 18	MetS olmayan HKHN Hastaları n: 30
Erkek n (%)	10 (55.5)	16 (53.3)
Kadın n (%)	8 (44.5)	14 (46.7)

Tablo 12: MetS görülen HKHN olgularında MetS görülme oranı

HKHN yapılan hastalar ile kontrol grubunun ARV, kan basıncı, karotis intima media kalınlığı ve laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması Tablo 13’de gösterilmiştir. Nakilli hastaların sistolik ARV, diyastolik ARV, nabız ARV, gündüz sistolik ARV, gece sistolik ARV, nabız, ferritin, TG, AKŞ ve 24 saatlik proteinüri ortalama değerleri kontrol grubundan belirgin olarak yüksek saptandı.

HKHN yapılan hastalar ile kontrol grubunun ARV, kan basıncı, karotis intima kalınlığı ve laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması			
	Kontrol	Vaka	p
24 saat sistolik ARV	7,0±1,07	9,1±2,89	0,002
24 saat diyastolik ARV	6,3±0,99	7,7±2,16	0,009
24 saat nabız ARV	5,5±0,74	6,6±2,21	0,034
Gündüz sistolik ARV	7,5±1,40	9,6±3,84	0,027
Gündüz diyastolik ARV	5,1±1,40	6,1±2,65	0,148
Gündüz nabız ARV	5,8±1,38	6,9±2,85	0,130
Gece sistolik ARV	6,5±1,64	8,2±2,88	0,022
Gece diyastolik ARV	5,9±1,65	7,1±2,80	0,088
Gece nabız ARV	5,1±1,40	6,1±2,65	0,148
Ortalama sistolik basınç	117±12,4	113±12,3	0,106
Ortalama diyastolik basınç	76±9,3	73±8,6	0,220
Ortalama nabız	76±9,6	81±8,5	0,021
Sedimentasyon mm/St	16±10,2	21±17,1	0,146
CRP mg/L	4,3±3,1	7,9±7,8	0,051
Ferritin ng/mL	35±26,8	280±347,4	0,003
LDL mg/dl	137±39,4	130±38,3	0,497
HDL mg/dl	50±6,1	49±17,2	0,138
TG mg/dl	127±49,6	158±61,5	0,050
TKOL mg/dl	212±44,7	211±50,3	0,941
AKŞ mg/dl	90±22,4	95±10,8	0,006
Ürik asit mg/dl	4,8±1,1	5,3±1,3	0,186
Proteinüri mg/gün	98±95,2	392±871,0	<0,001
Karotis IMK mm	0,63±0,09	0,69±0,13	0,087

Tablo 13: Hasta ve nakil grup ARV, KB, IMK ve laboratuvar karşılaştırması

MetS olan ve olmayan HKHN olgularında laboratuvar değerleri karşılaştırması tablo 14’de gösterilmiştir.

MetS ve MetS olmayan HKHN yapılan hastaların laboratuvar karşılaştırması			
	Non mets n:30	Met s n:18	p
Açlık Kan şekeri mg/dL	91,9±10,07	102,5±8,6	<0,001
BUN mg/dL	14,1±5,42	15,7±5,19	0,262
GFH ml/dak/1.73 m ²	101,8±22,7	90,6±24,2	0,187
Kreatinin mg/dL	0,80±0,28	0,87±,33	0,774
Ürik Asit mg/dL	5,23±1,22	5,44±1,41	0,502
Protein g/dL	7,15±0,86	7,53±,51	0,055
Albumin g/dL	4,25±0,53	4,45±,36	0,160
Sodyum mmol/L	140,56±2,02	140,6±2,22	0,618
Potasyum mmol/L	4,16±,25	4,16±,35	0,749
Kalsiyum mg/dl	9,49±,45	9,24±,51	0,112
Fosfor mg/dl	3,37±,52	3,18±,48	0,241
AST U/L	29,6±18,3	31,4±27,7	0,898
ALT U/L	31,4±27,7	30,6±28,4	0,717
Trigliserid mg/dl	143,2±59,9	184,8±56,5	0,004
LDL-K mg/dl	128±43,5	133,5±28,1	0,523
HDL-K mg/dl	52,6±19,6	44,1±10,8	0,153
Total Kolesterol mg/dl	209,7±58,7	214,8±33	0,400
CRP mg/L	6,73±6,83	10,1±9,1	0,110
Sedimentasyon mm/St	18,5±14,5	27,3±19,9	0,156
Proteinüri (mg/gün)	304±471	538±1296	0,337
Hb gr/dL	13,72±1,96	14,08±1,86	0,565
BK x10e3/UL	7,17±3,1	7,08±2,05	0,798
PLT x10e3/UL	215,2±93,9	225,2±74,1	0,502
Ferritin ng/ml	281,3±329,7	278±384,9	0,890

Tablo 14: MetS ve MetS olmayan HKHN olgularının laboratuvar karşılaştırması

MetS olan ve olmayan HKHN hastalarında ARV, kan basıncı, karotis intima media kalınlığı ve laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması Tablo 15’de gösterilmiştir.

MetS olan ve MetS olmayan HKHN hasta grubunun ARV, kan basıncı, karotis IMK ve laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması			
	Non-MetS n:30	MetS n:18	p
24 saat sistolik ARV	8,9±2,62	9,5±3,33	0,498
24 saat diyastolik ARV	7,4±2,14	8,1±2,21	0,375
24 saat nabız ARV	6,6±2,46	6,4±1,75	0,630
Gündüz sistolik ARV	9,3±3,49	9,9±4,46	0,609
Gündüz diyastolik ARV	7,5±2,54	8,4±2,48	0,217
Gündüz nabız ARV	7,1±3,40	6,5±1,57	0,556
Gece sistolik ARV	8,1±2,89	8,4±2,92	0,712
Gece diyastolik ARV	7,0±2,97	7,2±2,58	0,814
Gece nabız ARV	6,2±2,55	5,8±2,87	0,596
Ortalama sistolik basınç	109±11,1	118±12,7	0,014
Ortalama diyastolik basınç	72±7,6	77±9,5	0,055
Ortalama nabız	79±8,0	83±8,9	0,144
Sedimentasyon mm/St	18,5±14,5	27,3±19,9	0,156
CRP mg/L	6,73±6,83	10,1±9,1	0,110
Ferritin ng/mL	281,3±329,7	278±384,9	0,890
LDL-K mg/dl	128±43,5	133,5±28,1	0,523
HDL-K mg/dl	52,6±19,6	44,1±10,8	0,153
Trigliserid mg/dl	143,2±59,9	184,8±56,5	0,004
Total Kolesterol mg/dl	209,7±58,7	214,8±33	0,400
AKŞ mg/dl	91,9±10,07	102,5±8,6	<0,001
Ürik Asit mg/dl	5,23±1,22	5,44±1,41	0,502
Proteinüri mg/gün	304±471	538±1296	0,337
Karotis IMK mm	0,67±0,13	0,74±0,13	0,092

Tablo 15: MetS ve MetS olmayan hastaların ARV, kan basıncı, karotis intima kalınlığı ve laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması

Metabolik sendromlu hastalar ile kontrol grubunun ARV, kan basıncı ve laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması Tablo 16’da gösterilmiştir. Metabolik sendromlu hastaların sistolik ARV, diyastolik ARV, nabız ARV, gündüz sistolik ARV, gece sistolik ARV, nabız, CRP ve ferritin ortalama değerleri kontrol grubundan belirgin olarak yüksek saptandı.

MetS’lu hastalar ile kontrol grubunun ARV, kan basıncı ve laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması			
	Kontrol	MetS	p
24 saat sistolik ARV	7,0±1,07	9,5±3,33	0,003
24 saat diyastolik ARV	6,3±0,99	8,1±2,21	0,003
24 saat nabız ARV	5,5±0,74	6,3±1,75	0,043
Gündüz sistolik ARV	7,5±1,40	9,9±4,46	0,030
Gündüz diyastolik ARV	5,1±1,40	5,8±2,87	0,370
Gündüz nabız ARV	5,8±1,38	6,5±1, 57	0,148
Gece sistolik ARV	6,5±1,64	8,4±2,92	0,022
Gece diyastolik ARV	5,9±1,65	7,2±2,58	0,072
Gece nabız ARV	5,1±1,40	5,8±2,87	0,370
Ortalama sistolik basınç	117±12,4	118±12,7	0,815
Ortalama diyastolik basınç	76±9,3	77±9,5	0,772
Ortalama nabız	76±9,6	83±8,9	0,012
Sedimentasyon mm/St	16±10,2	27±19,9	0,114
CRP mg/L	4,3±3,1	10,1±9,1	0,021
Ferritin ng/ml	35±26,8	278±384,9	<0,001

Tablo 16: MetS hasta ve kontrol grubunun karşılaştırılması

Nakilli hastalar ile kontrol grubunun HT ve dipper varlığı açısından karşılaştırılması Tablo 17’de gösterilmiştir. Gruplar arasında belirgin bir fark izlenmedi.

HKHN yapılan hastalar ile kontrol grubunun HT ve dipper varlığı açısından karşılaştırılması			
	Kontrol n: 20	HKHN Hastaları n: 48	p
HT n (%)	2 (10)	8 (16,7)	0,711
Dipper sistolik n (%)	5 (25)	14 (20,6)	0,727
Dipper diyastolik n (%)	7 (35)	19 (39,6)	0,723

Tablo 17: Hasta ve kontrol grup HT ve dipper karşılaştırması

GvHH’li hastalar ile kontrol grubunun ARV, kan basıncı, bel çevresi ve laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması Tablo 18’de gösterilmiştir. GvHH’li hastaların sistolik ARV, diyastolik ARV, nabız ARV, nabız, ferritin ve TG ortalama değerleri kontrol grubundan belirgin olarak yüksek saptandı.

GvHH’li hastalar ile kontrol grubunun ARV, kan basıncı, bel çevresi ve laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması			
	Kontrol n: 20	GvHH n: 24	p
24 saat sistolik ARV	7,0±1,07	8,7±2,79	0,016
24 saat diyastolik ARV	6,3±0,99	7,6±1,95	0,011
24 saat nabız ARV	5,5±0,74	6,6±1,68	0,005
Ortalama sistolik basınç	117±12,4	118±12,7	0,815
Ortalama diyastolik basınç	76±9,3	77±9,5	0,772
Ortalama arteriyel basınç	95±10,1	93±10,5	0,453
Ortalama nabız	76±9,6	83±8,9	0,012
Sedimentasyon mm/St	16±10,2	19±14,4	0,424
CRP mg/L	4,3±3,1	8,8±8,4	0,027
Ferritin ng/ml	35±26,8	360±421,3	0,001
TG mg/dl	127±49,6	166±65,9	0,037
HDL mg/dl	50±6,1	51±16,5	0,729
AKŞ mg/dl	91±22,4	96±12,6	0,276
Bel Çevresi cm	92±14,6	93±11,3	0,732

Tablo 18: GvHH ve kontrol grup ARV, KB, bel çevresi ve laboratuvar karşılaştırması

HKHN yapılan hastaların ortalama sistolik basınç ARV’lerine göre Kreatinin, Proteinüri, GFH ve Karotis intima kalınlığının karşılaştırılması Tablo 19’da gösterilmiştir. Gruplar arasında belirgin fark izlenmedi.

HKHN yapılan hastaların 24 saat sistolik basınç ARV'lerine göre Kreatinin, Proteinüri, GFH ve Karotis intima kalınlığının karşılaştırılması			
	24 saat sistolik basınç ARV		
	<8,4	≥8,4	p
Proteinüri mg/gün	260±261,8	494±1137,8	0,361
Kreatinin mg/dl	0,82±0,29	0,83±0,31	0,920
GFH ml/dak/1.73 m ²	100±23,1	95±24,3	0,424
Karotis IMK mm	0,69±0,15	0,70±0,12	0,814

Tablo 19: Hasta grup ARV ve hedef organ hasarı değerlendirmesi

Nakilli hastaların 24 saat diyastolik basınç ARV'lerine göre Kreatinin, Proteinüri, GFH ve Karotis intima kalınlığının karşılaştırılması Tablo 20'da gösterilmiştir. Gruplar arasında belirgin fark izlenmedi.

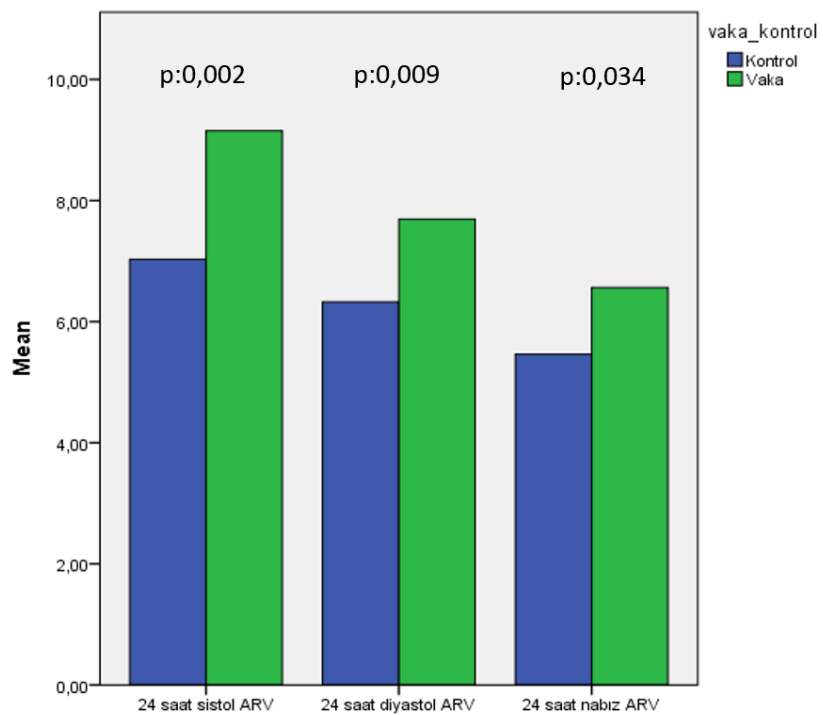
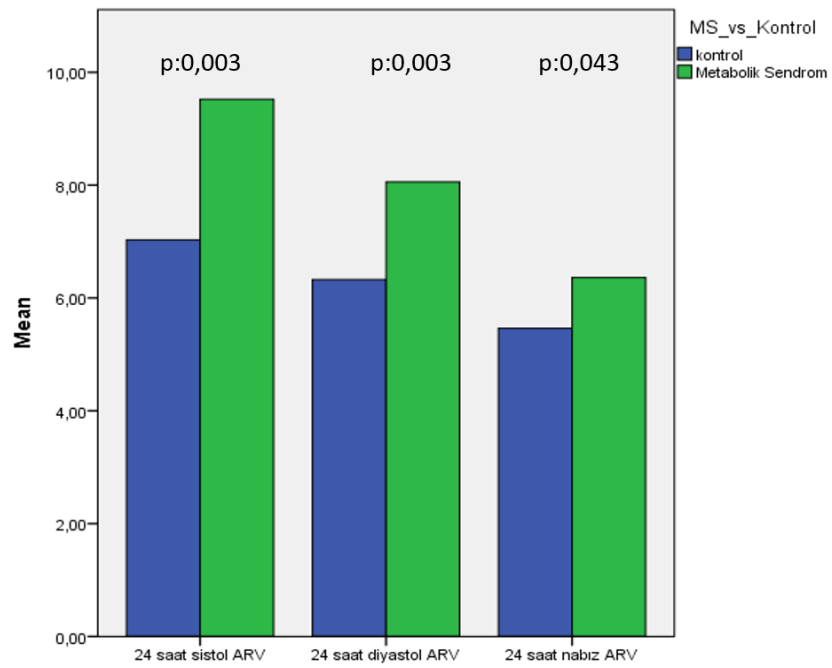
HKHN hastalarının 24 saat diyastolik basınç ARV'lerine göre Kreatinin, Proteinüri, GFH ve Karotis intima media kalınlığının karşılaştırılması			
	24 saat diyastolik basınç ARV		
	<7	≥7	p
Proteinüri mg/gün	501±1160,6	291±478,5	0,410
Kreatinin mg/dl	0,88±0,32	0,78±0,27	0,282
GFH ml/dak/1.73 m ²	97±25,0	98±22,9	0,792
Karotis IMK	0,70±0,14	0,69±0,13	0,762

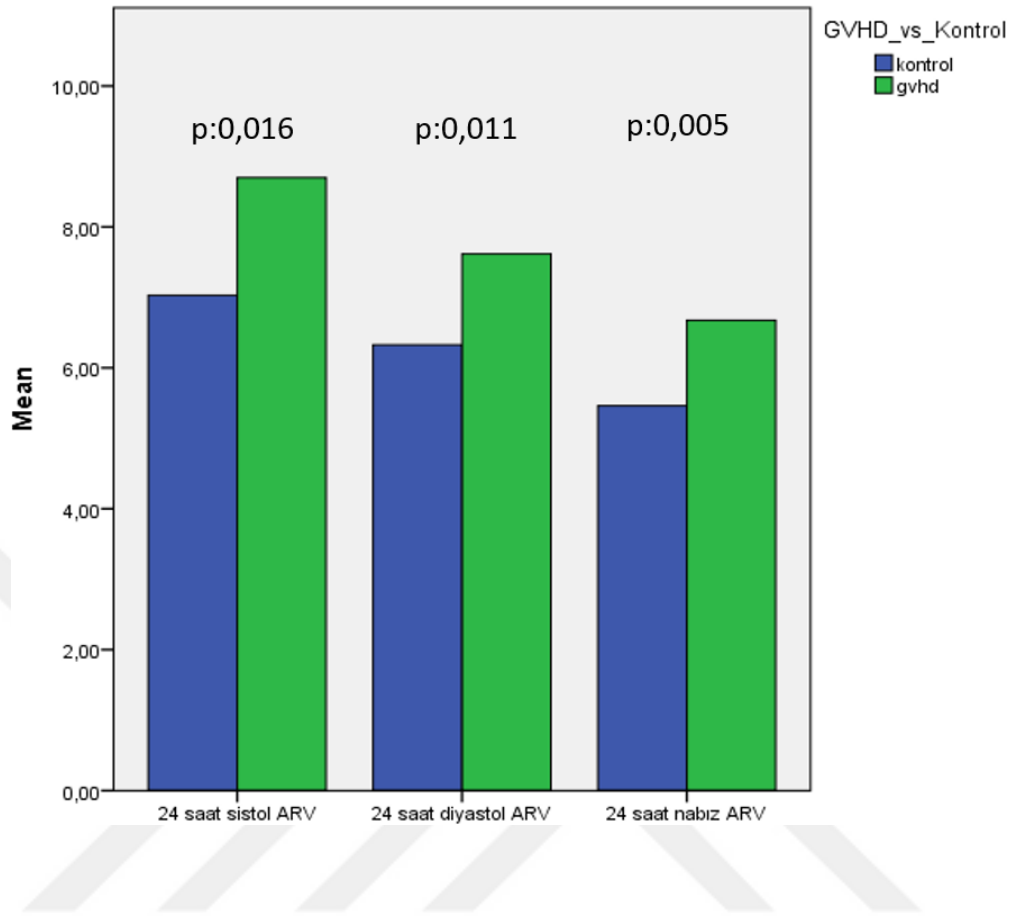
Tablo 20: Hasta grup 24 saat diyastolik ARV ve hedef organ değerlendirmesi

Nakilli hastaların 24 saat nabız ARV'lerine göre Kreatinin, Proteinüri, GFH ve Karotis intima kalınlığının karşılaştırılması Tablo 21'de gösterilmiştir. Gruplar arasında belirgin fark izlenmedi.

Nakilli hastaların ortalama nabız ARV'lerine göre Kreatinin, Proteinüri, GFH ve Karotis intima media kalınlığının karşılaştırılması			
	24 saat Nabız ARV		
	<6,3	≥6,3	p
Proteinüri mg/gün	282±238,6	470±1124,8	0,466
Kreatinin mg/dl	0,79±0,31	0,86±0,29	0,493
GFH ml/dak/1.73 m ²	96±23,1	98±24,5	0,738
Karotis IMK	0,71±0,12	0,68±0,14	0,419

Tablo 21: Hasta grup 24 saat nabız ARV ve hedef organ hasarı değerlendirilmesi

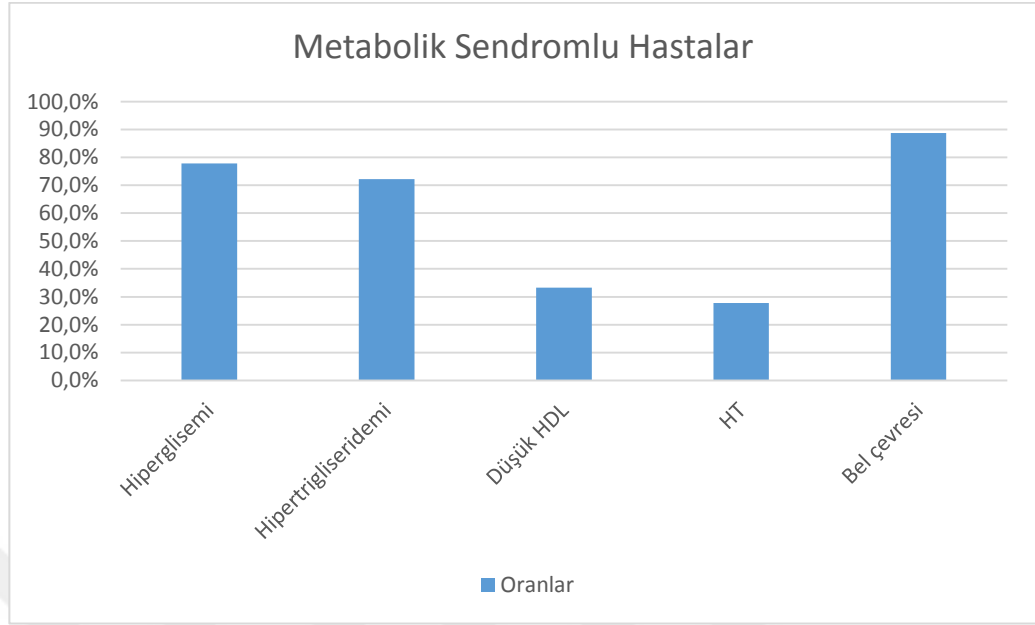




MetS'lu hastalarda tanı kriterlerinin görülme oranı Tablo 22'da gösterilmiştir. Hiperglisemi %77.8 oranla en sık, ardından trigliserid yüksekliği %72.2 ile ikinci sırada yer almıştır.

MetS'lu hastalarda tanı bileşenlerinin oranı (%)	
Hiperglisemi n (%)	14 (77,8)
Hipertrigliseridemi n (%)	13 (72,2)
HDL (düşük) n (%)	6 (33,3)
HT n (%)	5 (27,8)
Bel çevresi n (%)	9 erkek 7 kadın, 16 (88,8)

Tablo 22: Metabolik Sendromlu olgularda tanı kriterlerinin pozitiflik oranı



5.TARTIŞMA

Hematopoetik kök hücre nakli en yaygın kullanılan hücre sel immünoterapidir^[103]. HKHN malign ve benign hastalıkların tedavisi için belirlenmiş bir tedavi yöntemi olarak giderek önem kazanmaktadır^[103, 104]. Hematopoetik kök hücre nakli çok adımlıdır. Hematopoetik kök hücreleri toplama işlemini içeren prosedür, hazırlama rejimi uygulanması, ardından hematopoetik kök hücre infüzyonu, sonrasında yeni bir hematopoetik ortam oluşturulması ve immun sistemin baskılanmasını içeren bir dizi basamak tedavisini içermektedir^[103, 104].

KHN uzun dönem sonuçları irdelendiğinde transplant ilişkili komplikasyonlar ortaya çıkabilmektedir. Bu komplikasyonlar ciddi morbidite ve mortaliteye neden olabildiği gibi yaşam kalitesini de bozabilmektedir^[104, 105]. Bu komplikasyonlardan birisi de metabolik sendrom gelişimidir. Metabolik sendrom obezite, insülin direnci veya DM, hiperlipidemi ve HT gibi birçok metabolik tablonun bir arada olması sonucu gelişen ve kardiyovasküler mortalite ve morbiditede artışa yol açan bir klinik tablodur. Bu çalışmada 33 allojeneik, 15 otolog HKHN yapılan hasta yer aldı. Hastaların 26'sı (%54.2) erkek, 22'si (%45.8) kadın hastalardan oluşmaktaydı. Nakil üzerinden ortalama geçen süre 48 ay idi. Çalışmaya dahil edilen hastaların hiçbirinde nakil öncesi MetS mevcut değildi. 48 hasta içerisinde yapılan değerlendirmede 18 hastada (%37.5) MetS olduğu tespit edildi. 18 hastanın 10'u (%55.5) allojeneik, 8'i (%44.5) otolog nakil yapılan hastalardan oluşmaktaydı. Uluslararası Diyabet Fedarasyonu (IDF)'nin verilerine göre dünya nüfusunun %25'inde MetS olduğu belirtilmiştir^[6, 106].

Allojeneik KHN yapılan hastalarda MetS gelişiminde GvHH nedeniyle kullanılan kortikosteroid, kalsinörin inhibitörleri (CNI), mTOR inhibitörleri sorumlu tutulabilir. MetS geliştirmiş otolog KHN yapılan hastaların hepsi multiple myelom nedeniyle nakil yapılan hastalardan oluşmaktaydı. Bu nedenle otolog KHN sonrası idame tedavide uzun süreli deksametazon kullanılıyor olması nedeniyle MetS ortaya çıktığı düşünülebilir. DeFilipp Z. ve ark. yayınladığı bir çalışmada HKHN sonrası MetS prevalansının %31 ile %49 arasında değişen oranlarda ortaya çıktığı belirtilmiştir^[107]. Global olarak yapılan çok sayıda çalışmada MetS'da artmış subklinik ateroskleroz ve kardiyovasküler riski olan olayların HKHN yapılan popülasyonda prevalansının arttığı görülmüştür^[108]. Annaloro ve ark. tedaviye tam yanıt alınmış ve nakil üzerinden en az 5 yıl geçmiş 85 hastanın %34 (29) 'ünde MetS geliştiğini ortaya koymuştur^[109]. Yine aynı çalışmada MetS'li bireylerin % 82.8'inde hipertrigliseridemi; hiperglisemi ve abdominal obezite % 72.4'ünde ; % 65.5'inde hipertansiyon, % 62.1'inde HDL-K düşük olarak saptanmıştır^[109]. Bizim MetS olan hastalarımızda ise, hiperglisemi %77.8'inde, hipertrigliseridemi %72.2'sinde, abdominal obezite %88.8 inde, HDL-K düşüklüğü %33.3'ünde, HT %27.8'inde gözlemlendi. Çoğunluğunda AKŞ, trigliserid ve bel çevresi yüksekliği dikkati çekmekteydi. MetS bileşenlerinden biri olan trigliserit değeri nakil hastalarında ortalama değeri 158 mg / dL, kontrol grubunda ise 127 mg/dL olarak saptandı (p=0.05). İmmüsupresif tedavide kullanılan kalsinörin inhibitörleri, sirolimus ve steroid tedavilerinin doz bağımlı olarak lipid profilini olumsuz etkilediği ve aterojenisiteyi arttırdığı bildirilmiştir^[110]. Abou-Mourad ve ark tarafından yapılan retrospektif bir analizde allojeneik HKHN'den en az 2 yıl sonrasında olan 429 hastada MetS bileşenleri

değerlendirildiğinde % 21.4'ünde hipertansiyon, % 8.9'da dislipidemi ve % 7.6'da diabetes mellitus saptanmıştır^[111]. Çok sayıda çalışmada total vücut ışınlaması (TBI) yapılan hastalarda MetS gelişme riskinin daha fazla olduğu saptanmıştır^[108, 112]. Baker ve ark. TBI maruziyetinin 3.42 kat daha fazla diyabet gelişimi riski ile bağlantılı olduğunu saptamışlardır^[113]. Bizim çalışmamızda da 9 hastada ALL tanısı mevcuttu, 4 (%44.4) hastada MetS saptandı ve MetS saptanan hastaların hepsinde açlık kan şekeri >100 mg/dl idi. Radyasyonun pankreas beta hücrelerinde hasar yaparak insülin sekresyonunda bozulma ya da insülin direncinde artış yapmasının sorumlu olabileceği ortaya atılmıştır^[114]. Allojeneik HKHN yapılan MetS gelişmiş hastaların donör kaynakları incelendiğinde 7 hastada (%87.5) kadın donör olduğu görüldü. Literatürde benzer veri olmamakla birlikte, hasta sayısının artırılarak yeniden değerlendirilmesi düşünülebilir.

Allojeneik kök hücre nakli yapılan hastalarda GvHH nedeniyle nakil sonrası da immunsupresif tedaviye devam edilmektedir. Bizim hasta grubumuzda da her hasta nakil sonrası +80.güne kadar siklosporin + metotreksat (CSA+MTX) kullanmışlardır. Sonrasında rutin kontrolleri sırasında GvHH gelişen hastalarda immunsupresif tedavi tekrar başlanmıştır. Allojeneik nakil yapılan hastalarımızın %72.7'sinde GvHH geliştiği bilinmekteydi ve bu hastaların hepsinde (%100) kortikosteroid + CSA kullanıldığı bilinmekteydi. 3 hastada (%12.5) bunlara ek olarak sirolimus da kullanılmıştı. MetS gelişmiş allojeneik KHN yapılanlar içerisinde yalnızca 1 hastada GvHH gözlenmemiştir. İmmünsüpresif ilaçlar ile uzun süreli tedavide KVH riskinin artmasına katkıda bulunduğu bilinmektedir. 69 hastadan oluşan bir çalışmada, 1/3 hastada MetS geliştiği tespit edilmiş ve en

önemli risk faktörü olarak HKHN öncesinde ($p<0.03$) ve sonrasında ($p<0.03$) kortikosteroid kullanımı gösterilmiştir^[115].

Inflamasyon, aterogenez etiyolojisinde bilinen bir faktördür ve CRP değeri önemli bir göstergedir^[116, 117]. Kronik inflamatuvar ve immünolojik etkileri MetS'in patogeneze katkıda bulunduğu ortaya atılmıştır^[118, 119]. Pickup ve Crook hipotezi, yaygın olarak kabul gören bir teoridir^[120]. Bu hipotezde uzun süreli sitokin indüklenmesi sonucunda C-reaktif protein, sialik asit, kortizol, serum amiloid A ve alfa-1 asit glikoprotein gibi belirteçlerle akut faz yanıtı ortaya çıkar. Bu durum da insülin direncinin gelişimine, MetS'nin biyokimyasal bileşenlerinin oluşmasına neden olur ve aterosklerozun ortaya çıkmasıyla sonuçlanır^[118, 119]. CRP ve MetS arasındaki ilişki HKHN alıcılarında da gösterilmiştir. Bu hastalarda proinflamatuvar sitokinler ayrıca akut ve kronik GvHH'nin aracılığı olarak işlev görür ve hiperlipidemi ile de ilişkilendirilmiştir^[121-124]. Bizim çalışmamızda da MetS olan hastalarda CRP ortalama değeri 10.1 mg/dl ($p=0.021$), nakil yapılan bütün hastalarda 7.95 mg/dl ($p=0.051$) olarak izlendi.

Vücutta aşırı demir birikimi, geniş bir hastalık yelpazesi için risk faktörü olarak öne sürülmüştür. Kardiyovasküler hastalıklar, karaciğer fonksiyon bozukluğu, periferik arter hastalığı, nörodejeneratif hastalıklar bunların içerisinde yer almaktadır^[125]. MetS tanısı olan 66 hastanın dahil edildiği bir çalışmada, serum ferritin düzeyi %13.4 oranında yüksek ($>300 \mu\text{g/L}$) bulunmuştur^[125]. Mekanizması henüz kesin olarak açıklanamamıştır. Hipotezlerden birisi demirin hidroksil radikallerinin insülin direncini indüklediği yönündedir^[126, 127]. HKHN yapılan hastalarda da hiperferritinemi sıklıkla gözlenen bir durumdur^[128].

Özellikle allojeneik KHN yapılan hastalar daha fazla risk altındadır^[128]. Transfüzyon sıklığı, proinflatuar sitokin artışıyla (özellikle GvHH gelişen hastalarda) birlikte inflamasyonun indüklenmesi, tekrarlayan enfeksiyonlar, MetS hiperferritinemi nedenleri arasında gösterilmiştir^[128]. Busca ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada, 42 allojeneik KHN yapılan hastada (ortalama takip süresi 578 gün) 1.000 $\mu\text{g/L}$ 'den daha yüksek ferritin seviyeleri gözlenmiştir^[128]. Barba ve ark. 201 allojeneik KHN yapılan lenfoma olgusunda, hiperferritinemi ($> 399 \text{ ng / mL}$) olduğu gösterilmiş ve daha düşük 4 yıllık sağ kalım oranı saptamışlardır ($p=0.008$)^[129]. Bizim çalışmamızda da nakil yapılan grupta ortalama ferritin düzeyi 280 $\mu\text{g/L}$, MetS saptanan olgularda 278 $\mu\text{g/L}$, kontrol grubunda 35 $\mu\text{g/L}$ olarak izlendi. MetS olan hastalar ve kontrol grubu kıyaslandığında, anlamlı farklılık görüldü ($p<0.001$).

Yüksek doz alkilleyici ajanların metabolik ve endokrin anormallikler oluşturdukları bildirilmektedir^[114]. Özellikle hazırlama rejimlerinde kullanılan siklofosfamid, melfalan, busulfan gibi alkilleyici ajanlar endotel duvarında hasara yol açarak, ateroskleroz gelişimine katkıda bulunur^[46, 130]. GvHH gelişen hastalarda da bu hasarlı endotel duvarı hedef alanlar haline gelir^[53, 131]. Bizim çalışmamızda otolog ve allojeneik HKHN yapılan hastaların bütününde hazırlama rejiminde alkilleyici ajan bulunmaktaydı. MetS gelişen HKHN yapılmış 3 (%16) hastada hazırlama rejimi olarak siklofosfamid+busulfan, 6 (%34) hastada yalnızca siklofosfamid, 9 hastada (%50) melfalan verildiği bilinmekteydi. Melfalan verilen 8 hasta otolog HKHN, 1 hasta allojeneik HKHN yapılan gruptaydı. Otolog HKHN yapılan bütün hastalarda melfalan kullanılmış olması nedeniyle alkilleyici ajanın tipine göre kıyaslama yapılamadı. Melfalan ve diğer ajanların kullanıldığı

daha geniş hasta sayısının dahil edildiği bir çalışma ile melfalanın MetS için olası risk faktörü olma durumu gözden geçirilebilir.

MetS bileşenlerinden biri de bilindiği üzere hipertansiyondur. Türk Toplumu'nda HT prevalansı %30.3 olarak saptanmıştır^[82]. Özellikle allojeneik HKHN sonrası artmış risk söz konusudur^[113]. Baker ve ark. 1089 HKHN olgusunun katıldığı bir çalışmada, allojeneik nakil yapılan grupta otolog HKHN olgularıyla kıyaslandığında daha sık HT geliştiği gösterilmiştir^[113]. (odds ratio [OR] 2.31; 95% CI, 1.45-3.67). Benzer şekilde, retrospektif tek merkezli bir çalışmada 265 HKHN yapılan olguda uzun dönem takiplerde allojeneik HKHN'de otolog nakilli hastalar ile karşılaştırıldığında HT riskinde artış gösterilmiştir (RR: 2.50; % 95 CI, 1.19–5.27)^[108]. GvHH ile oluşan proinflamatuvar sitokin artışı ve endotel hasarı, tedavide kullanılan CSI, kortikosteroid gibi ajanların kullanımı HT oluşumu kolaylaşmaktadır^[108]. Bizim çalışmamızda hastaların hepsinde HT tanısı ABPM ile 24 saatlik kan basıncı kayıtlarına göre değerlendirildi. Nakil öncesi allojeneik nakil yapılan hastalar içerisinde 1 olguda (%3.1), otolog nakil yapılan hastalar içinde 1 olguda (%6.2) HT tanısı mevcuttu. Nakil sonrası değerlendirmede, allojeneik grupta 8 olguda (%24.2), otolog grupta 2 olguda (%13.3) HT saptandı. Nakil yapılan bütün hastalar birlikte değerlendirildiğinde HT oranı %16.7 idi. Nakil sonrası HT gelişen 7 olgunun hepsinde (%100) GvHH öyküsü mevcuttu. 6 hastada kortikosteroid+CSI, 1 hastada steroid+CSI+mTOR inhibitörü kullanım öyküsü vardı. İmmünolojik ve inflamatuvar olaylar allojeneik KHN'de diyabet ya da insülin direnci gelişiminde rol oynayabildiği gibi, nakil sonrası HT etiolojisinde de rol oynamaktadır^[113].

Kan basıncı değışkenliğı (KBD), kan basıncındaki geçici dalgalanmaları ifade etmektedir. Baroreseptör disfonksiyonu, ateroskleroz ile ilişkilidir^[132]. Zaman periyodu içindeki toplam değışkenlik (SD), zaman içinde OKB'deki değışim eğilimi (rezidü SD), yakın okumalar arasındaki kesin farkların ortalaması (average real variability, ARV) gibi yöntemleriyle değerlendirilmektedir. ARV ve diğer yöntemler kıyaslandığında, ARV'nin art arda kan basıncı değerleri arasındaki fark baz alınarak hesaplanması nedeniyle kardiyovasküler stressin en iyi göstergesi olabileceğı kabul edilmeye başlanmıştır^[96, 133]. Özellikle hipertansif hastalarda gündüz SKB, DKB veya gece SKB değışkenliğinin artışı kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalıklar ile ilişkilendirilmiştir^[134-137]. Yamaguchi ve ark. KBD'nin bağımsız olarak serebral küçük damar hastalığı (SKDH) ile ilişkili olup olmadığını belirlemek için hastaları 4 yıllık takibe almış, yüksek sistolik ARV ve yüksek diastolik ARV'nin SKDH riskinde artış olduğunu göstermişlerdir^[138]. Mena ve ark. yaptığı bir derleme çalışmasında, değerlendirilen 19 çalışmadan 17'sinde yüksek ARV ile subklinik organ hasarının varlığı ve ilerlemesiyle kardiyovasküler olaylar arasında bir ilişki olduğunu saptamıştır^[89]. Bu derlemede incelenen yayınlardan 8 tanesinde hipertansif popölasyon incelenmiş ve bunlardan 3 tanesinde diabetes mellitus veya kronik böbrek hastalığı olan hastalar vardı^[89]. Aynı derlemede sistolik KB'de artmış ARV, tüm kardiyovasküler olayların riski ile ilişkili olarak bulunmuştur^[89]. Biz de hastalarımızda KBD göstermek için 24 saat ABPM kullanarak ARV indeksi hesaplama yöntemini kullandık. Bizim çalışmamızda hasta grupta 24 saat ARV değerleri sistolik 9.15, diastolik 7.7 , nabız 6.6 olarak saptandı. Kontrol grubunda ise sistolik, diastolik ve nabız ARV değerleri sırasıyla 7.03, 6.32 ve 5.5 olarak

izlendi. İki grup arasında 3 parametrede de anlamlı farklılık izlendi (24 saat Sistolik ARV $p=0.002$, Diyastolik ARV $p=0.009$, Nabız ARV $p=0.034$). Mevcut farklılık HKHN öncesinde kemoteropatik ajanlar, hazırlama rejimleri, immunsupresif tedavi, GvHH ile ortaya çıkan endotel hasarı ile ilişkilendirilebilir. Literatürde HKHN yapılmış hastalarda KBD açısından herhangi bir değerlendirmeye ait çalışma bulunamamıştır.

MetS ve KBD arasındaki ilişkiyi göstermek üzere yapılmış az sayıda çalışma mevcuttur. Shin ve ark. yaptığı 5488 hastanın dahil edildiği bir çalışmada rutin kontrollere başvuru sırasında KBD, özellikle de SBP ile ilişkili değişkenlik; ileri yaş, kadın cinsiyet, hipertansiyon, düşük GFH, yüksek glukoz ve lipid profilleri gibi kardiyovasküler risk faktörleri ile anlamlı şekilde ilişki olduğunu gözlemlemiştir^[139]. Ruan ve ark. 61 MetS tanılı hastanın dahil edildiği bir çalışmada, ABPM ile KBD'ni değerlendirmiş ve metabolik sendromlu hastalarda, gündüz SBP varyasyon oranının (SD yöntemi kullanılarak) endotel fonksiyonunun bir göstergesi olarak düşünülebileceğini de ortaya atmışlardır^[140]. Aynı araştırmacılar gündüz SKB varyasyonunun KB'den bağımsız olarak endotel fonksiyonunun bir göstergesi olarak savunulmuştur^[140]. Bizim HKHN yapılmış MetS tanılı hastalarımızda da 24 saat sistolik, diyastolik, nabız ve gündüz ARV değerleri, kontrol grubuyla kıyaslandığında sırasıyla 9.5 ($p=0.003$), 8.1 ($p=0.003$), 6.3 ($p=0.043$), 9.9 ($p=0.030$) değerlerinde gözlenmiş olup, anlamlı farklılık olarak saptanmıştır.

Bu çalışmada HKHN yapılan hastalarda proteinüri, kreatinin, GFH, karotis intima media kalınlığı (IMK) ile ARV değerleri arasındaki ilişki değerlendirildi. Ortalama ARV değerleri ortanca değer baz alınarak; 24 saatlik sistolik ARV

değeri <8.4 ve ≥ 8.4 , diyastolik ARV değeri <7 ve ≥ 7 , nabız ARV değeri <6.3 ve ≥ 6.3 olacak şekilde 2 gruba ayrıldı. Proteinüri, kreatinin, GFH, IMK değerleri ile anlamlı bir ilişki saptanmadı. IMK açısından bakıldığında da, nakil yapılan grupta ortalama değer 0.69 mm, kontrol grubunda 0.63 mm olup, anlamlı farklılık yoktu ($p=0.087$). Borchert-Mörlins ve ark. tarafından HKHN yapılan 63 pediatrik olguda (nakil üzerinden geçen süre ortalama 3.3 yıl) IMK'de %48'inde artış (>95 persentil) gösterilmiştir^[8]. Erişkin yaş grubunda literatür verisi olmamakla birlikte, bizim hastalarımızda karotis IMK açısından fark olmaması nakil üzerinden geçen ortalama sürenin az (48 ay) olmasıyla ilişkilendirilebilir ve daha uzun süreli takiplerde IMK artışının yeniden değerlendirilmesi gerekir. Öte yandan HKHN yapılan tüm olgulara bakıldığında, proteinüri ortalaması 392 mg/gün, kontrol grubunda 98 mg/gün olarak gözlendi ve iki grup arasında anlamlı bir farklılık vardı ($p= <0.001$). Bu hastalarda ateroskleroza, MetS gelişimine ve endotel hasarına yatkınlık bu proteinürinin açıklaması olabilir. Hingorani ve ark. HKHN sonrası artan proinflamatuvar üriner sitokinlerin (IL-6 ve IL-15) proteinüriye neden olabileceklerini de öne sürmüşlerdir^[141]. Bizim hastalarımızda da bu farklılık, allojeneik nakil yapılan hastalarda gelişebilen renal GvHH, proinflamatuvar sitokinler ve renal tutulumlu multiple myelom hastalarının varlığı gibi sebeplerden kaynaklanabilir.

Hastaların nakil öncesi ve nakil sonrası karşılaştırılan GFH değerlerinde azalma saptandı. Bütün hastaların GFH değerleri CKD-EPI'ye göre hesaplandı. Nakil öncesi ortalama değer 107 ml/min/1.73 m², nakil sonrası 98 ml/min/1.73 m² olarak gözlendi ($p=0.001$). Bu durum hazırlama rejimleri, nakil sonrası gelişen HT, GvHH, kalsinörin toksisitesi gibi sebepler ile ilişkili olabilir. Hingorani ve

ark. prospektif, gözlemsel 434 hastanın (ortalama yaş 52) dahil edildiği bir çalışmada GFH'deki en büyük düşüşün ilk 1 yıl içinde gerçekleştiğini, başlangıçta ortalama değer 98 ml/min/1.73 m² iken HKHN'den 1 yıl sonra 78 ml/min/1.73 m² 'ye düştüğünü tespit etmişlerdir^[142]. Bu düşüşten diyabet, hipertansiyon, akut GvHH, sitomegalovirus (CMV) enfeksiyonu gibi etkenler sorumlu tutulmuştur^[142]. Allojeneik nakilde kullanılan hazırlama rejimlerinin akut böbrek hasarı ile daha çok ilişkili olduğu bilinmektedir^[143]. Özellikle myeloablatif rejim kullanılan allojeneik nakilli hastaların GFH düşüşü konusunda daha riskli olduğu gösterilmiştir^[143, 144]. Ataei ve ark.'nın AML, ALL ve MDS tanıları olan miyeloablatif allojeneik alıcılar arasında yaptığı bir çalışmada busulfan + siklofosfamid hazırlama rejimi uygulanan olgularda akut böbrek hasarı sıklığını %33 olarak saptamışlardır^[144].

6.SONUÇLAR

HKHN malign ve benign birçok hastalıkta küratif tedavi seçeneği olması nedeniyle her geçen gün önemi artış göstermektedir. Nakil sonrası birçok ölümcül ve ölümcül olmayan komplikasyon gelişmesi nedeniyle, bunların tespiti, risk faktörleri, korunma ve tedavisi önem arz etmektedir. Bu çalışmada önemli bir geç dönem komplikasyonu olan MetS oranları değerlendirilmiş ve MetS oranı %37.5 olarak izlenmiştir. Genel popülasyona göre artmış olarak saptanmıştır ve literatürle uyumlu olduğu tespit edilmiştir. MetS kriterleri içerisinde en yüksek oranda bel çevresi yüksekliği %88.8 ile 1.sırada, AKŞ yüksekliği %77.8 ile 2.sırada, trigliserid yüksekliği %72.2 değeriyle 3.sırada yer almıştır. Immunsupresif ajanların yan etkileri düşünüldüğünde, hangi ajanın seçileceği konusunda bu veriler göz önüne alarak, yeniden değerlendirme yapılabileceği önerilmektedir.

Nakil sonrası değerlendirmede, HT allojeneik grupta %24.2, otolog grupta %13.3 oranında görülmüştür. Fakat allojeneik grup kontrol grubuyla kıyaslandığında anlamlı olarak artmış olarak görülmüştür ($p=0.014$). Genel popülasyondan daha düşük prevalansa sahip olması hasta yaş ortalamasının 49 olması düşünülmüştür. Allojeneik nakil yapılan hastaların GvHH tedavisi için uzun dönem steroid + CSI kullandıkları göz önüne alındığında CSI ve kortikosteroidlerin hipertansif etkisinin bu hastalarda nakilden sonraki kronik sürece de etki ettiğini göstermektedir.

Bu çalışmada ilk kez HKHN yapılan olgularda KBD gösterilmiş ve 24 saat ARV değerlerinde kontrol grubu kıyaslamasında anlamlı bulunmuştur. Subklinik organ hasarı ve kardiyovasküler hastalıkların ve nakil sonrası uzun dönemde aterosklerozun erken dönem belirleyicisi olarak ARV indeksinin kullanılması düşünülebilir. KBD'nin hem MetS hem GvHH gelişen hastalarda yüksek saptanmış olması, inflamasyonun önemini bir kez daha ortaya koymuştur.

Karotis IMK'nin hedef organ hasar belirteçlerinden olduğu bilinmektedir. Bizim hastalarımızda kontrol grubu kıyaslamasında MetS ve bütün olgular ayrı ayrı olarak ele alındığında anlamlı değişiklik izlenmemiştir. Fakat nakil üzerinden >10 yıl sonra karotis IMK ölçümü önerilmekte olup, bizim hastalarımızın ortalama takip süresi 48 ay olması nedeniyle henüz kliniğe objektif bir veri olarak yansımamış olabileceği düşünülmüştür.

Hastaların nakil öncesi ve sonrası GFH değerleri kıyaslanmış ve GFH'de düşüş anlamlı bulunmuştur ($p=0.001$). Literatürdeki verilerle benzer sonuç elde edilmiştir. Hastalığı eradike etmek için kullanılan KT rejimleri, nakil öncesi uygulanan hazırlama rejimleri, nakil sonrası GvHH tedavi ajanları, renal GvHH gibi etkenlerin nefrotoksik etki gösterdiği düşünülebilir. Bu nedenle nakil sonrası özellikle erken dönemde yakın böbrek fonksiyonlarının yakın takibi ve akut böbrek hasarının önlenmesinde için nefrolog ile birlikte multidisipliner yaklaşım önerilir.

Özetle HKHN yapılan hastalar primerlerinde var olan hastalıklarından bağımsız olarak uygulanan işlem, kullanılan ilaçlar ve karşılaşılan komplikasyon bağlamında kardiyovasküler olay gelişimine yatkınlık oluşturabilecek hastalardır.

Bu nedenle bu hastalarda uzun dönemde kardiyovasküler korumaya yönelik takiplerinin iyi yapılması ve MetS açısından iyi değerlendirilmesi, takip ve tedavi edilmeleri gereklidir.



7.KAYNAKLAR

1. Majhail, N.S., et al., *High prevalence of metabolic syndrome after allogeneic hematopoietic cell transplantation*. Bone Marrow Transplant, 2009. **43**(1): p. 49-54.
2. Paris, C., et al., *Evaluation of metabolic syndrome after hematopoietic stem cell transplantation in children and adolescents*. Pediatr Blood Cancer, 2012. **59**(2): p. 306-10.
3. Baker, K.S., E. Chow, and J. Steinberger, *Metabolic syndrome and cardiovascular risk in survivors after hematopoietic cell transplantation*. Bone Marrow Transplant, 2012. **47**(5): p. 619-25.
4. Oudin, C., et al., *Prevalence and risk factors of the metabolic syndrome in adult survivors of childhood leukemia*. Blood, 2011: p. blood-2010-09-304899.
5. Marcus, Y., et al., *Multidisciplinary Treatment of the Metabolic Syndrome Lowers Blood Pressure Variability Independent of Blood Pressure Control*. J Clin Hypertens (Greenwich), 2016. **18**(1): p. 19-24.
6. DeFilipp, Z., et al., *Metabolic syndrome and cardiovascular disease following hematopoietic cell transplantation: screening and preventive practice recommendations from CIBMTR and EBMT*. Bone Marrow Transplant, 2017. **52**(2): p. 173-182.
7. Vatanen, A., et al., *Clinical and biological markers of premature aging after autologous SCT in childhood cancer*. Bone marrow transplantation, 2017. **52**(4): p. 600.
8. Borchert-Mörlins, B., et al., *Cardiovascular risk factors and subclinical organ damage after hematopoietic stem cell transplantation in pediatric age*. Bone marrow transplantation, 2018: p. 1.
9. Morrison, S.J. and J. Kimble, *Asymmetric and symmetric stem-cell divisions in development and cancer*. nature, 2006. **441**(7097): p. 1068.
10. Tajbakhsh, S., P. Rocheteau, and I. Le Roux, *Asymmetric cell divisions and asymmetric cell fates*. Annual Review of Cell and Developmental, 2009. **25**: p. 671-699.

11. Blank, U., G. Karlsson, and S. Karlsson, *Signaling pathways governing stem-cell fate*. Blood, 2008. **111**(2): p. 492-503.
12. Metcalf, D., *Hematopoietic cytokines*. Blood, 2008. **111**(2): p. 485-491.
13. Wilson, A. and A. Trumpp, *Bone-marrow haematopoietic-stem-cell niches*. Nature Reviews Immunology, 2006. **6**(2): p. 93.
14. Fauser, A., et al., *T cells and probably B cells arise from the malignant clone in chronic myelogenous leukemia*. The Journal of clinical investigation, 1985. **75**(3): p. 1080-1082.
15. Fauser, A. and H. Messner, *Identification of megakaryocytes, macrophages, and eosinophils in colonies of human bone marrow containing neutrophilic granulocytes and erythroblasts*. Blood, 1979. **53**(5): p. 1023-1027.
16. Glimm, H., et al., *Previously undetected human hematopoietic cell populations with short-term repopulating activity selectively engraft NOD/SCID- $\beta 2$ microglobulin-null mice*. The Journal of clinical investigation, 2001. **107**(2): p. 199-206.
17. Aschan, J., *Allogeneic haematopoietic stem cell transplantation: current status and future outlook*. Br Med Bull, 2006. **77-78**: p. 23-36.
18. Foust, K.S. and N.O. Kelley, *Stem Cells and Society*. 2010.
19. Sirmatel, P., *Lenfomalı hastalarda otolog hematopoetik kök hücre nakli sonrası malign olmayan geç yan etkiler*. 2016.
20. Wang, H.D., et al., *Desensitization and Prevention of Antibody-Mediated Rejection in Vascularized Composite Allotransplantation by Syngeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation*. Transplantation, 2018. **102**(4): p. 593-600.
21. Bierman, P.J., et al., *Syngeneic hematopoietic stem-cell transplantation for non-Hodgkin's lymphoma: a comparison with allogeneic and autologous transplantation—The Lymphoma Working Committee of the International Bone Marrow Transplant Registry and the European Group for Blood and Marrow Transplantation*. Journal of Clinical Oncology, 2003. **21**(20): p. 3744-3753.
22. Majhail, N.S., H.M. Lazarus, and L.J. Burns, *A prospective study of iron overload management in allogeneic hematopoietic cell transplantation survivors*. Biology of Blood and Marrow Transplantation, 2010. **16**(6): p. 832-837.

23. Tirri, B.F., et al., *Clinical guidelines for gynecologic care after hematopoietic SCT. Report from the international consensus project on clinical practice in chronic GVHD*. Bone Marrow Transplantation, 2015. **50**(1): p. 3.
24. Hatzimichael, E. and M. Tuthill, *Hematopoietic stem cell transplantation*. Stem cells and cloning: advances and applications, 2010. **3**: p. 105.
25. Szwajcer, D., et al., *Identification of the CD34 enumeration on the day before stem cell harvest that best predicts poor mobilization*. Transfusion, 2011. **51**(3): p. 587-590.
26. Weaver, C., et al., *Mobilization and harvesting of peripheral blood stem cells: randomized evaluations of different doses of filgrastim*. British journal of haematology, 1998. **100**(2): p. 338-347.
27. Larghero, J., J. Garcia, and E. Gluckman, *Sources and procurement of stem cells*. European Group for Blood and Marrow Transplantation. Accesat, 2008. **2**.
28. Bacigalupo, A., et al., *Defining the intensity of conditioning regimens: working definitions*. Biology of blood and marrow transplantation, 2009. **15**(12): p. 1628-1633.
29. McSweeney, P.A., et al., *Hematopoietic cell transplantation in older patients with hematologic malignancies: replacing high-dose cytotoxic therapy with graft-versus-tumor effects*. Blood, 2001. **97**(11): p. 3390-3400.
30. Champlin, R., et al., *Harnessing graft-versus-malignancy: non-myeloablative preparative regimens for allogeneic haematopoietic transplantation, an evolving strategy for adoptive immunotherapy*. British journal of haematology, 2000. **111**(1): p. 18-29.
31. Khouri, I.F., et al., *Transplant-lite: induction of graft-versus-malignancy using fludarabine-based nonablative chemotherapy and allogeneic blood progenitor-cell transplantation as treatment for lymphoid malignancies*. Journal of Clinical Oncology, 1998. **16**(8): p. 2817-2824.
32. Giralt, S., et al., *Reduced-intensity conditioning regimen workshop: defining the dose spectrum. Report of a workshop convened by the center for international blood and marrow transplant research*. Biology of Blood and Marrow Transplantation, 2009. **15**(3): p. 367-369.
33. Negrin, R.S., *Preparative regimens for hematopoietic cell transplantation*. UpToDate, vol. Topic, 2010. **3557**.

34. Devetten, M. and J.O. Armitage, *Hematopoietic cell transplantation: progress and obstacles*. Ann Oncol, 2007. **18**(9): p. 1450-6.
35. Tabbara, I.A., et al., *Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: complications and results*. Arch Intern Med, 2002. **162**(14): p. 1558-66.
36. Djulbegovic, B., et al., *Nonmyeloablative allogeneic stem-cell transplantation for hematologic malignancies: a systematic review*. Cancer Control, 2003. **10**(1): p. 17-41.
37. Kharfan-Dabaja, M.A., J. Pidala, and C. Anasetti, *Thrombotic microangiopathy after GVHD prophylaxis with tacrolimus/sirolimus: a call for use of consensus definition in reporting*. Blood, 2010. **115**(21): p. 4316-7; author reply 4317.
38. Shlomchik, W.D., *Graft-versus-host disease*. Nature Reviews Immunology, 2007. **7**(5): p. 340.
39. Massenkeil, G., et al., *Survival after reduced-intensity conditioning is not inferior to standard high-dose conditioning before allogeneic haematopoietic cell transplantation in acute leukaemias*. Bone marrow transplantation, 2005. **36**(8): p. 683.
40. Griffith, L.M., et al., *Chronic graft-versus-host disease—implementation of the National Institutes of Health Consensus Criteria for Clinical Trials*. Biology of Blood and Marrow Transplantation, 2008. **14**(4): p. 379-384.
41. Welniak, L.A., B.R. Blazar, and W.J. Murphy, *Immunobiology of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation*. Annu. Rev. Immunol., 2007. **25**: p. 139-170.
42. Dickinson, A.M. and D. Charron, *Non-HLA immunogenetics in hematopoietic stem cell transplantation*. Current opinion in immunology, 2005. **17**(5): p. 517-525.
43. Holler, E., et al., *Prognostic significance of NOD2/CARD15 variants in HLA-identical sibling hematopoietic stem cell transplantation: effect on long-term outcome is confirmed in 2 independent cohorts and may be modulated by the type of gastrointestinal decontamination*. Blood, 2006. **107**(10): p. 4189-4193.
44. Vogelsang, G.B., L. Lee, and D.M. Bensen-Kennedy, *Pathogenesis and treatment of graft-versus-host disease after bone marrow transplant*. Annual review of medicine, 2003. **54**(1): p. 29-52.

45. Fujii, N., et al., *Hepatic graft-versus-host disease presenting as an acute hepatitis after allogeneic peripheral blood stem cell transplantation*. Bone marrow transplantation, 2001. **27**(9): p. 1007.
46. Cahn, J.-Y., et al., *Prospective evaluation of 2 acute graft-versus-host (GVHD) grading systems: a joint Societe Francaise de Greffe de Moelle et Therapie Cellulaire (SFGM-TC), Dana Farber Cancer Institute (DFCI), and International Bone Marrow Transplant Registry (IBMTR) prospective study*. Blood, 2005. **106**(4): p. 1495-1500.
47. Reddy, P., et al., *A crucial role for antigen-presenting cells and alloantigen expression in graft-versus-leukemia responses*. Nature medicine, 2005. **11**(11): p. 1244.
48. Cohen, J.L. and O. Boyer, *The role of CD4+ CD25hi regulatory T cells in the physiopathogeny of graft-versus-host disease*. Current opinion in immunology, 2006. **18**(5): p. 580-585.
49. Lin, M.-T., et al., *Relation of an interleukin-10 promoter polymorphism to graft-versus-host disease and survival after hematopoietic-cell transplantation*. New England Journal of Medicine, 2003. **349**(23): p. 2201-2210.
50. Van den Brink, M.R. and S.J. Burakoff, *Cytolytic pathways in haematopoietic stem-cell transplantation*. Nature Reviews Immunology, 2002. **2**(4): p. 273.
51. Biedermann, B.C., *Vascular endothelium and graft-versus-host disease*. Best Practice & Research Clinical Haematology, 2008. **21**(2): p. 129-138.
52. Kummer, M., et al., *Vascular endothelial cells have impaired capacity to present immunodominant, antigenic peptides: a mechanism of cell type-specific immune escape*. The Journal of Immunology, 2005. **174**(4): p. 1947-1953.
53. Biedermann, B.C., et al., *Endothelial injury mediated by cytotoxic T lymphocytes and loss of microvessels in chronic graft versus host disease*. The Lancet, 2002. **359**(9323): p. 2078-2083.
54. Kansu, E. and K.M. Sullivan, *Late effects of hematopoietic stem cell transplantation*. Hematology, 2000. **5**(3): p. 209-222.
55. Kansu, E., *The pathophysiology of chronic graft-versus-host disease*. International journal of hematology, 2004. **79**(3): p. 209-215.

56. Garnett, C., J.F. Apperley, and J. Pavlů, *Treatment and management of graft-versus-host disease: improving response and survival*. Therapeutic advances in hematology, 2013. **4**(6): p. 366-378.
57. Turcotte, L.M., A. Yingst, and M.R. Verneris, *Metabolic syndrome after hematopoietic cell transplantation: at the intersection of treatment toxicity and immune dysfunction*. Biology of Blood and Marrow Transplantation, 2016. **22**(7): p. 1159-1166.
58. Solymoss, B.C., et al., *Incidence and clinical characteristics of the metabolic syndrome in patients with coronary artery disease*. Coronary artery disease, 2003. **14**(3): p. 207-212.
59. Hanley, A.J., et al., *Liver markers and development of the metabolic syndrome: the insulin resistance atherosclerosis study*. Diabetes, 2005. **54**(11): p. 3140-3147.
60. Grundy, S.M., et al., *Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute scientific statement*. Circulation, 2005. **112**(17): p. 2735-2752.
61. İslamoğlu, Y., et al., *Obezite ve metabolik sendrom*. Tıp Araştırmaları Dergisi, 2008. **6**(3): p. 168-174.
62. Davidson, M.H., *Management of dyslipidemia in patients with complicated metabolic syndrome*. The American journal of cardiology, 2005. **96**(4): p. 22-25.
63. DeFronzo, R.A. and E. Ferrannini, *Insulin resistance: a multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease*. Diabetes care, 1991. **14**(3): p. 173-194.
64. Koh, K.K., S.H. Han, and M.J. Quon, *Inflammatory markers and the metabolic syndrome: insights from therapeutic interventions*. Journal of the American College of Cardiology, 2005. **46**(11): p. 1978-1985.
65. Lindsay, R.S. and B.V. Howard, *Cardiovascular risk associated with the metabolic syndrome*. Current diabetes reports, 2004. **4**(1): p. 63-68.
66. Reaven, G.M., *Banting lecture 1988: role of insulin resistance in human disease*. Nutrition, 1997. **13**(1): p. 64.
67. Mykkanen, L., et al., *Microalbuminuria is associated with insulin resistance in nondiabetic subjects: the insulin resistance atherosclerosis study*. Diabetes, 1998. **47**(5): p. 793-800.

68. Canseco-Ávila, L.M., et al., *Fibrinógeno.¿ Factor o indicador de riesgo cardiovascular?* Archivos de cardiología de México, 2006. **76**(S4): p. 158-172.
69. Tillin, T., et al., *Metabolic syndrome and coronary heart disease in South Asians, African-Caribbeans and white Europeans: a UK population-based cross-sectional study.* Diabetologia, 2005. **48**(4): p. 649-656.
70. Sun, C.-L., et al., *Prevalence and predictors of chronic health conditions after hematopoietic cell transplantation: a report from the Bone Marrow Transplant Survivor Study.* Blood, 2010: p. blood-2009-06-229369.
71. Armenian, S.H., et al., *Incidence and predictors of congestive heart failure following autologous hematopoietic cell transplantation.* Blood, 2011: p. blood-2011-06-358226.
72. Majhail, N.S., et al., *Hypertension and diabetes mellitus in adult and pediatric survivors of allogeneic hematopoietic cell transplantation.* Biology of Blood and Marrow Transplantation, 2009. **15**(9): p. 1100-1107.
73. Tichelli, A., et al., *Late cardiovascular events after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a retrospective multicenter study of the Late Effects Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation.* haematologica, 2008. **93**(8): p. 1203-1210.
74. Perico, N., et al., *Daily renal hypoperfusion induced by cyclosporine in patients with renal transplantation.* Transplantation, 1992. **54**(1): p. 56-60.
75. Takeda, Y., et al., *Effects of an endothelin receptor antagonist in rats with cyclosporine-induced hypertension.* Hypertension, 1995. **26**(6): p. 932-936.
76. Watschinger, B. and M.H. Sayegh, *Endothelin in organ transplantation.* American journal of kidney diseases, 1996. **27**(1): p. 151-161.
77. Griffith, M.L., B.N. Savani, and J.B. Boord, *Dyslipidemia after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: evaluation and management.* Blood, 2010. **116**(8): p. 1197-1204.
78. Armenian, S.H., et al., *Cardiovascular risk factors in hematopoietic cell transplantation (HCT) survivors: role in development of subsequent cardiovascular disease.* Blood, 2012: p. blood-2012-06-437178.
79. Armenian, S.H., et al., *Late congestive heart failure after hematopoietic cell transplantation.* Journal of Clinical Oncology, 2008. **26**(34): p. 5537.

80. Weber, M.A., et al., *Clinical practice guidelines for the management of hypertension in the community: a statement by the American Society of Hypertension and the International Society of Hypertension*. The journal of clinical hypertension, 2014. **16**(1): p. 14-26.
81. Williams, B., et al., *2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension*. European heart journal, 2018. **39**(33): p. 3021-3104.
82. Sengul, S., et al., *Changes in hypertension prevalence, awareness, treatment, and control rates in Turkey from 2003 to 2012*. Journal of hypertension, 2016. **34**(6): p. 1208.
83. Padwal, R.S., et al., *The 2009 Canadian Hypertension Education Program recommendations for the management of hypertension: Part 1—blood pressure measurement, diagnosis and assessment of risk*. Canadian Journal of Cardiology, 2009. **25**(5): p. 279-286.
84. Ribeiro, A.H., et al., *Association between short-term systolic blood pressure variability and carotid intima-media thickness in ELSA-Brasil baseline*. American journal of hypertension, 2017. **30**(10): p. 954-960.
85. Whelton, P.K., et al., 2017 *ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines*. Hypertension, 2018. **71**(6): p. e13-e115.
86. Hodgkinson, J., et al., *Relative effectiveness of clinic and home blood pressure monitoring compared with ambulatory blood pressure monitoring in diagnosis of hypertension: systematic review*. Bmj, 2011. **342**: p. d3621.
87. Bliziotis, I.A., A. Destounis, and G.S. Stergiou, *Home versus ambulatory and office blood pressure in predicting target organ damage in hypertension: a systematic review and meta-analysis*. Journal of hypertension, 2012. **30**(7): p. 1289-1299.
88. Gaborieau, V., N. Delarche, and P. Gosse, *Ambulatory blood pressure monitoring versus self-measurement of blood pressure at home: correlation with target organ damage*. Journal of hypertension, 2008. **26**(10): p. 1919-1927.

89. Mena, L.J., et al., *24-Hour Blood Pressure Variability Assessed by Average Real Variability: A Systematic Review and Meta-Analysis*. Journal of the American Heart Association, 2017. **6**(10): p. e006895.
90. Valentini, M., G. Bilo, and G. Parati, *Blood pressure variability: methodological aspects, pathophysiological and clinical implications*, in *Manual of Hypertension of the European Society of Hypertension*. 2008, CRC Press. p. 72-82.
91. Ruan, Y., et al., *Time rate of blood pressure variation is associated with endothelial function in patients with metabolic syndrome*. International heart journal, 2016. **57**(2): p. 226-233.
92. Mehlum, M.H., et al., *Blood pressure variability and risk of cardiovascular events and death in patients with hypertension and different baseline risks*. European heart journal, 2018. **39**(24): p. 2243-2251.
93. Höcht, C., *Blood pressure variability: prognostic value and therapeutic implications*. ISRN Hypertension, 2013. **2013**.
94. Ozkan, G., et al., *Soluble endothelial protein C is associated with blood pressure variability and salt consumption but not mean blood pressure in patients with newly diagnosed primary hypertension*. Clin Exp Hypertens, 2018: p. 1-6.
95. de la Sierra, A., et al., *Ambulatory blood pressure monitoring and development of cardiovascular events in high-risk patients included in the Spanish ABPM registry: the CARDIORISC Event study*. Journal of hypertension, 2012. **30**(4): p. 713-719.
96. Pierdomenico, S.D., et al., *Prognostic value of different indices of blood pressure variability in hypertensive patients*. American journal of hypertension, 2009. **22**(8): p. 842-847.
97. Mena, L., et al., *A reliable index for the prognostic significance of blood pressure variability*. Journal of hypertension, 2005. **23**(3): p. 505-511.
98. Özkan, G., et al., *Soluble endothelial protein C is associated with blood pressure variability and salt consumption but not mean blood pressure in patients with newly diagnosed primary hypertension*. Clinical and Experimental Hypertension, 2018: p. 1-6.
99. Lorenz, M.W., et al., *Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: A systematic review and meta-analysis-Response*. Circulation, 2007. **116**(9): p. 318-318.

100. Chen, Y., et al., *Relationship of short-term blood pressure variability with carotid intima-media thickness in hypertensive patients*. Biomedical engineering online, 2015. **14**(1): p. 71.
101. Chi, X., et al., *Relationship between carotid artery sclerosis and blood pressure variability in essential hypertension patients*. Computers in biology and medicine, 2018. **92**: p. 73-77.
102. Li, C., et al., *Relationship between blood pressure variability and target organ damage in elderly patients*. European review for medical and pharmacological sciences, 2017. **21**(23): p. 5451-5455.
103. Balassa, K., R. Danby, and V. Rocha, *Haematopoietic stem cell transplants: principles and indications*. British Journal of Hospital Medicine, 2019. **80**(1): p. 33-39.
104. Sureda, A., et al., *Indications for allo-and auto-SCT for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe, 2015*. Bone marrow transplantation, 2015. **50**(8): p. 1037.
105. Majhail, N. and J.D. Rizzo, *Surviving the cure: long term followup of hematopoietic cell transplant recipients*. Bone marrow transplantation, 2013. **48**(9): p. 1145.
106. Group, I.E.T.F.C., *International Diabetes Federation: The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome*. http://www.idf.org/webdata/docs/Metabolic_syndrome_def.pdf, 2005.
107. DeFilipp, Z., et al., *Metabolic syndrome and cardiovascular disease after hematopoietic cell transplantation: screening and preventive practice recommendations from the CIBMTR and EBMT*. Biology of Blood and Marrow Transplantation, 2016. **22**(8): p. 1493-1503.
108. Ragbourne, S.C. and M.A. Crook, *Metabolic syndrome in long-term survivors of hematopoietic stem-cell transplantation*. Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia, 2017. **17**(6): p. 340-346.
109. Annaloro, C., et al., *Prevalence of metabolic syndrome in long-term survivors of hematopoietic stem cell transplantation*. Bone marrow transplantation, 2008. **41**(9): p. 797.
110. Kendrick, E., *Cardiovascular disease and the renal transplant recipient*. American journal of kidney diseases, 2001. **38**(6): p. S36-S43.

111. Abou-Mourad, Y., et al., *Long-term outcome after allo-SCT: close follow-up on a large cohort treated with myeloablative regimens*. Bone marrow transplantation, 2010. **45**(2): p. 295.
112. Felicetti, F., et al., *Prevalence of cardiovascular risk factors in long-term survivors of childhood cancer: 16 years follow up from a prospective registry*. European journal of preventive cardiology, 2015. **22**(6): p. 762-770.
113. Baker, K.S., et al., *Diabetes, hypertension, and cardiovascular events in survivors of hematopoietic cell transplantation: a report from the bone marrow transplantation survivor study*. Blood, 2007. **109**(4): p. 1765-1772.
114. Oudin, C., et al., *Metabolic syndrome in adults who received hematopoietic stem cell transplantation for acute childhood leukemia: an LEA study*. Bone marrow transplantation, 2015. **50**(11): p. 1438.
115. Paris, C., et al., *Evaluation of metabolic syndrome after hematopoietic stem cell transplantation in children and adolescents*. Pediatric blood & cancer, 2012. **59**(2): p. 306-310.
116. Koenig, W., et al., *C-Reactive protein, a sensitive marker of inflammation, predicts future risk of coronary heart disease in initially healthy middle-aged men: results from the MONICA (Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease) Augsburg Cohort Study, 1984 to 1992*. Circulation, 1999. **99**(2): p. 237-242.
117. Ridker, P.M., et al., *C-reactive protein and parental history improve global cardiovascular risk prediction: the Reynolds Risk Score for men*. Circulation, 2008. **118**(22): p. 2243-2251.
118. Barzilay, J.I., et al., *The relation of markers of inflammation to the development of glucose disorders in the elderly: the Cardiovascular Health Study*. Diabetes, 2001. **50**(10): p. 2384-2389.
119. Crook, M., *Type 2 diabetes mellitus: a disease of the innate immune system? An update*. Diabetic Medicine, 2004. **21**(3): p. 203-207.
120. Pickup, J. and M. Crook, *Is type II diabetes mellitus a disease of the innate immune system?* Diabetologia, 1998. **41**(10): p. 1241-1248.
121. Blaser, B.W., et al., *Hyperlipidemia and statin use after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation*. Biology of Blood and Marrow Transplantation, 2012. **18**(4): p. 575-583.

122. Kagoya, Y., et al., *Hyperlipidemia after allogeneic stem cell transplantation: prevalence, risk factors, and impact on prognosis*. Clinical transplantation, 2012. **26**(2): p. E168-E175.
123. Henden, A.S. and G.R. Hill, *Cytokines in graft-versus-host disease*. The Journal of Immunology, 2015. **194**(10): p. 4604-4612.
124. Schots, R., et al., *Proinflammatory cytokines and their role in the development of major transplant-related complications in the early phase after allogeneic bone marrow transplantation*. Leukemia, 2003. **17**(6): p. 1150.
125. Felipe, A., et al., *Serum ferritin is associated with metabolic syndrome and red meat consumption*. Oxidative medicine and cellular longevity, 2015. **2015**.
126. Jehn, M., J.M. Clark, and E. Guallar, *Serum ferritin and risk of the metabolic syndrome in US adults*. Diabetes care, 2004. **27**(10): p. 2422-2428.
127. Wolff, S., *Diabetes mellitus and free radicals: free radicals, transition metals and oxidative stress in the aetiology of diabetes mellitus and complications*. British medical bulletin, 1993. **49**(3): p. 642-652.
128. Brissot, E., B.N. Savani, and M. Mohty. *Management of high ferritin in long-term survivors after hematopoietic stem cell transplantation*. in *Seminars in hematology*. 2012. Elsevier.
129. Atilla, E., S.K. Toprak, and T. Demirer, *Current review of iron overload and related complications in hematopoietic stem cell transplantation*. Turkish Journal of Hematology, 2017. **34**(1): p. 1.
130. Zeng, L., et al. *Endothelial injury, an intriguing effect of methotrexate and cyclophosphamide during hematopoietic stem cell transplantation in mice*. in *Transplantation proceedings*. 2008. Elsevier.
131. Basavaraju, S.R. and C.E. Easterly, *Pathophysiological effects of radiation on atherosclerosis development and progression, and the incidence of cardiovascular complications*. Medical physics, 2002. **29**(10): p. 2391-2403.
132. Rothwell, P.M., *Does blood pressure variability modulate cardiovascular risk?* Current hypertension reports, 2011. **13**(3): p. 177-186.
133. Parati, G., et al., *Relationship between short-term blood pressure variability and large-artery stiffness in human hypertension*. Artery Research, 2012. **4**(6): p. 149.

134. Sander, D., et al., *Relationship between circadian blood pressure patterns and progression of early carotid atherosclerosis: a 3-year follow-up study*. Circulation, 2000. **102**(13): p. 1536-1541.
135. Björklund, K., et al., *Prognostic significance of 24-h ambulatory blood pressure characteristics for cardiovascular morbidity in a population of elderly men*. Journal of hypertension, 2004. **22**(9): p. 1691-1697.
136. Pierdomenico, S.D., et al., *Blood pressure variability and cardiovascular risk in treated hypertensive patients*. American journal of hypertension, 2006. **19**(10): p. 991-997.
137. Kikuya, M., et al., *Prognostic significance of blood pressure and heart rate variabilities: the Ohasama study*. Hypertension, 2000. **36**(5): p. 901-906.
138. Yamaguchi, Y., et al., *Impact of ambulatory blood pressure variability on cerebral small vessel disease progression and cognitive decline in community-based elderly Japanese*. American journal of hypertension, 2014. **27**(10): p. 1257-1267.
139. Shin, J., et al., *Within-visit blood pressure variability: relevant factors in the general population*. Journal of human hypertension, 2013. **27**(5): p. 328.
140. Ruan, Y., et al., *Time Rate of Blood Pressure Variation Is Associated With Endothelial Function in Patients With Metabolic Syndrome*. Int Heart J, 2016. **57**(2): p. 226-33.
141. Hingorani, S., et al., *Urinary cytokines after HCT: evidence for renal inflammation in the pathogenesis of proteinuria and kidney disease*. Bone marrow transplantation, 2014. **49**(3): p. 403.
142. Hingorani, S., et al., *Changes in Glomerular Filtration Rate and Impact on Long-Term Survival among Adults after Hematopoietic Cell Transplantation A Prospective Cohort Study*. Clinical Journal of the American Society of Nephrology, 2018: p. CJN. 10630917.
143. Parikh, C.R., et al., *Comparison of ARF after myeloablative and nonmyeloablative hematopoietic cell transplantation*. American journal of kidney diseases, 2005. **45**(3): p. 502-509.
144. Krishnappa, V., et al., *Acute kidney injury in hematopoietic stem cell transplantation: a review*. International journal of nephrology, 2016. **2016**.

8.ÖZET

Amaç: Hematopoetik Kök Hücre Nakli (HKHN), malign ve malign olmayan hematolojik, hematolojik olmayan hastalıklarda (solid organ tm, otoimmün hastalıklar vb) küratif tedavi seçeneği olarak genel kabul gören bir tedavi şeklidir. Erken (ilk 3 ay) ve geç (3 ay sonrası) dönemde komplikasyonlar gelişebilmektedir. Bu komplikasyonlardan birisi de metabolik sendromdur (MetS). Kan basıncı gün içerisinde salınan farklı nörohumoral sistemler arasındaki etkileşim nedeniyle dalgalanmalar gösterir. Endotel disfonksiyonu ve ateroskleroz gelişiminde yüksek kan basıncı değişkenliği (KBD) primer suçlu etken olarak gösterilmiştir. Ambulatuvar kan basıncı monitörizasyonu (ABPM) ile KBD'nin derecesi hesaplandığında, KBD'nin uzun dönem prognozda hedef organ hasarı, KVH riski ile ilişkili olduğu görülmüştür. Ayrıca KBD gösterenlerde karotis intima media kalınlığının (IMK) daha fazla olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada HKHN sonrası MetS gelişimi ve etki eden faktörlerin gözden geçirilmesi, nakil yapılan hastalarda KBD ve KBD'nin MetS, GvHH ile ilişkisinin gösterilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmada HKHN üzerinden en az 12 ay geçmiş, remisyonda izlenen 33 allojeneik KHN (AKHN), 15 otolog KHN toplamda 48 HKHN olgusu ve 20 sağlıklı kontrol grubu olgusu rutin poliklinik başvuruları sırasında kesitsel olarak değerlendirildi. MetS tanısı NCEP ATP-III (2005) kriterleri kullanılarak belirlendi. Bütün hastalara ABPM cihazı yerleştirildi. 24 saatlik süre boyunca gündüz 20 dakika, gece 30 dakikalık aralıklarla kan basıncı ölçümleri yapıldı. KBD average real variability (ARV) index yöntemi kullanılarak

hesaplandı. Karotis IMK ölçümleri radyoloji bölümünce aynı uzman tarafından ultrasonografik olarak değerlendirildi.

Bulgular: HKHN yapılanların (n=48) 26'sı erkek (%54.2), 22'si (%45.8) kadın hastalardan oluşmaktaydı. Ortanca yaş değeri 51, kontrol grubunun ise 49 idi. Ortanca primer hastalık tanı ve nakil yaşı 47 idi. Transplantasyon üzerinden geçen süre ortalama 48 ay idi. Hastaların %33.3'ü (n=16) Akut Myeloid Lösemi (AML), %27.1'i (n=13) Multiple Myelom (MM), %22.9'u (n=11) Akut Lenfositik Lösemi (ALL) tanısına sahipti. AKHN yapılan hastaların 24'ünde (%72.7) GvHH gelişmişti. HKHN yapılan hastaların %37.5'inde MetS geliştiği saptandı. Hastaların %55.5'i erkek iken, %44.5'i kadın hastalardan oluşmaktaydı. 18 hastanın 10'u (%55.5) allojeneik, 8'i (%44.5) otolog nakil yapılan hasta idi. MetS'lu hastalarda bel çevresi yüksekliği %88.8 oranla ilk sırada, hiperglisemi %77.8 oranla 2.sırada, ardından trigliserid yüksekliği %72.2 ile 3.sırada yer aldı. MetS'lu hastalar ile kontrol grubu karşılaştırmasında hastaların 24 saat sistolik ARV (p=0.003), diyastolik ARV (p=0.003), nabız ARV (p=0.043), gündüz sistolik ARV (p=0.030), gece sistolik ARV (p=0.022), CRP (p=0.021) ve ferritin (p<0.001) ortalama değerleri kontrol grubundan belirgin olarak yüksek saptandı. GvHH'li hastalar ile kontrol grubu kıyaslamasında 24 saat sistolik ARV (p=0.016), diyastolik ARV (p=0.011), nabız ARV (p=0.005), ortalama nabız (p=0.012), ferritin (p=0.001) ve trigliserid (p=0.037) ortalama değerleri kontrol grubundan belirgin olarak yüksek saptandı. HKHN yapılan hasta grubu 24 saat sistolik ARV değerlerine göre <8.4 ve ≥8.4, diyastolik ARV'ye göre <7 ve ≥7, nabız ARV'ye göre <6.3 ve ≥6.3 olmak üzere 2'li gruplara ayrıldı. Bu gruplar kendi içerisinde proteinüri, kreatinin, GFH, karotis IMK değerleri kullanılarak

hedef organ hasarı açısından değerlendirildi. ARV değerleriyle ilişkili anlamlı farklılık izlenmedi. HKHN yapılan hastalarla kontrol grubu hastaları karotis IMK değerleri açısından kıyaslandı ve anlamlı farklılık izlenmedi ($p=0.087$).

Sonuç: Bu çalışmada HKHN'nin önemli bir geç dönem komplikasyonu olan MetS oranları değerlendirilmiştir. Genel popülasyona göre artmış olarak saptanmış ve literatür verileriyle uyumlu olarak bulunmuştur. Nakil öncesi yoğun kemoterapi, total vücut ışınlaması (TBI), kortikosteroidlerin insülin direnci, hipertansiyon, hipertrigliseridemi, obezite ile ilişkisi göz önüne alındığında HKHN sonrası MetS gelişmesinde etkili olduğu düşünülmektedir. Benzer şekilde, kalsinörin inhibitörleri ve mTor inhibitörleri gibi immünsupresifler; hiperlipidemi, hipertansiyon ve insülin direncine neden olabilir. Bu hastalarda proinflamatuvar sitokinler ayrıca akut ve kronik GvHH'nin aracıları olarak işlev görür ve hiperlipidemi ile de ilişkilendirilmiştir. Hiperlipidemi ve hipergliseminin sonucu olan ateroskleroz kardiyovasküler komplikasyon olarak karşımıza çıkmaktadır. Transplantasyon sırasında yüksek doz ve farklı kemoterapi rejimleri veya nakil nedeniyle immun sistemdeki değişimler inflamasyonu tetikleyerek ateroskleroz gelişimini kolaylaştırmaktadır. Bu çalışmada ilk kez HKHN yapılan olgularda KBD gösterilmiş ve 24 saat ARV değerlerinde kontrol grubu ile kıyaslandığında anlamlı farklı bulunmuştur. KBD yüksek olan bu hasta grubunun subklinik organ hasarı, kardiyovasküler hastalıklar ve nakil sonrası uzun dönemde ateroskleroz gelişimi açısından yakın takip edilmesi gerekmektedir. KBD'nin hem MetS hem GvHH gelişen hastalarda yüksek saptanmış olması, inflamasyonun önemini bir kez daha ortaya koymuştur. HKHN yapılan hastalar primer hastalıklarından bağımsız olarak uygulanan işlem, kullanılan ilaçlar ve karşılaşılan komplikasyon

bağlamında kardiyovasküler olay gelişimine yatkınlık oluşturabilecek hastalardır. Bu nedenle bu hastalarda uzun dönemde kardiyovasküler korumaya yönelik takiplerinin iyi yapılması ve MetS açısından iyi değerlendirilmesi, takip ve tedavi edilmeleri gereklidir.

Anahtar Kelimeler: Hematopoetik kök hücre nakli, metabolik sendrom, kan basıncı değişkenliği, graft versus host hastalığı



9.SUMMARY

Aim: Hematopoietic Stem Cell Transplantation (HSCT) is common accepted as a curative treatment option for malignant and non-malignant hematologic and non-hematologic diseases (solid organ tm, autoimmune diseases, etc.). Complications may occur in the early (first 3 months) and late (3 months later) periods. One of these complications is metabolic syndrome (MetS). Blood pressure shows fluctuations due to interaction between different neurohumoral systems released during the day. It has been shown that the high blood pressure variability (BPV) to be the primary criminal in the development of endothelial dysfunction and atherosclerosis. When the degree of BPV was calculated with ambulatory blood pressure monitoring (ABPM), it was found that BPV was associated with target organ damage and BPV risk in long-term prognosis. Furthermore, carotid intima media thickness (CIMT) was found to be higher in patients with high BPV. In this study, we aimed to demonstrate the relationship between BPV and BPV with MetS and GvHD in transplanted patients and review the development of MetS after HSCT and to determine the risk factors contribute to this.

Material and Method: In this study, total 48 HSCT patients who were followed at remission for at least 12 months after HSCT: 33 allogeneic HSCT (AKHN), 15 autologous HSCT, and 20 healthy cases for control group were evaluated cross-sectionally during their routine outpatient visits. The diagnosis of MetS was determined using the NCEP ATP-III (2005) criteria. ABPM device was placed in all patients. Blood pressure measurements were performed for 24 hour at intervals of 20 minutes during the day, 30 minutes during night. BPV was calculated with

average real variability (ARV) index method. Carotid intima media thickness (CIMT) measurements were evaluated ultrasonographically by the same specialist in radiology department.

Results: 26 (54.2%) were male and 22 (45.8%) were female, of 48 patients who undergo HSCT (n = 48). The median age was 51 years while control group median age was 49 years. Primary diagnosis and transplant median age was 47 years. Mean time after transplantation was 48 months. 33.3% (n = 16) of the patients had acute myeloid leukemia (AML), 27.1% (n = 13) had multiple myeloma (MM), 22.9% (n = 11) had acute lymphocytic leukemia (ALL) diagnosis. GvHD developed in 24 (72.7%) patients who underwent AKHN. It was founded that MetS developed in 37.5% of patients who underwent HSCT. 10 (55.5%) were allogeneic and 8 (44.5%) were autologous transplant patients of these 18 patient. In patients with MetS, increased waist circumference was seen in first place with 88.8%, hyperglycemia was seen in second place with 77.8% and then triglyceride height was seen in third place with 72.2%. In comparison of patients with MetS and control group, it was found that 24-hour systolic ARV (p = 0.003), diastolic ARV (p = 0.003), heart rate ARV (p = 0.043), daytime systolic ARV (p = 0.030), night systolic ARV (p = 0.022), CRP (p = 0.021) and ferritin (p <0.001) mean values were significantly higher than the control group. In comparison with GvHD patients and control group, it was found that, 24-hour systolic ARV (p = 0.016), diastolic ARV (p = 0.011), pulse ARV (p = 0.005), mean pulse (p = 0.012), ferritin (p = 0.001) and triglyceride (p = 0.037) mean values were significantly higher than the control group. The patients who

underwent HSCT were divided into two groups: <8.4 and ≥ 8.4 according to 24-hour systolic ARV, <7 and ≥ 7 according to diastolic ARV, <6.3 and ≥ 6.3 according to pulse ARV. These groups were evaluated within themselves for target organ damage by using proteinuria, creatinine, GFR, CIMT values. There was no significant difference between ARV values. HSCT and control group patients were compared in terms of CIMT values and no significant difference was observed ($p = 0.087$).

Discussion: In this study, MetS rates, an important late-stage complication of HSCT, were evaluated. It was found to be increased compared to the general population and was consistent with the literature data. Intensive chemotherapy before transplantation, total body irradiation (TBI), insulin resistance of corticosteroids, hypertension, hypertriglyceridemia and obesity are considered to be effective in the development of MetS after HSCT. Similarly, immunosuppressants such as calcineurin inhibitors and mTor inhibitors may contribute to hyperlipidemia, hypertension and insulin resistance. In these patients, proinflammatory cytokines also act as mediators of acute and chronic GvHD and have been associated with hyperlipidemia. Atherosclerosis which is a result of hyperlipidemia and hyperglycemia is encountered as a cardiovascular complication. During transplantation high dose and different chemotherapy regimens or changes in the immune system trigger inflammation and facilitate the development of atherosclerosis. In this study BPV was shown in HSCT cases and 24-hour ARV values were found to be significantly different compared to the control group for the first time. This group of patients with high BPV should be closely monitored for subclinical organ damage, cardiovascular disease and long-

term development of atherosclerosis after transplantation. Increased level of BPV in patient with GvHD and MetS revealed that the importance of inflammation once again. Patients who undergo HSCT independently of primary diseases may be predisposed to the development of cardiovascular events in the context of the procedure applied, drugs used and complications encountered. Therefore, long-term follow-up of cardiovascular protection should be performed in these patients. Therefore, long-term follow-up for cardiovascular protection, good evaluation, follow-up and treatment for MetS should be performed in these patients.

Key Words: Hematopoietic stem cell transplantation, metabolic syndrome, blood pressure variability, graft versus host disease