

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE NAKLİ YAPILMIŞ
HASTALARDA ENDOKRİNOLOJİK
PARAMETRELERİN DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ
Dr. İSMAİL ERAY ÇELİK

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. AYSUN BİDECI

ANKARA
ARALIK 2024

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE NAKLİ YAPILMIŞ
HASTALARDA ENDOKRİNOLOJİK
PARAMETRELERİN DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ
Dr. İSMAİL ERAY ÇELİK

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. AYSUN BİDECI

ANKARA
ARALIK 2024

TEŞEKKÜR

Asistanlık dönemi boyunca hekimliği, çalışma etiği ve akademik duruşu ile çok şey öğrendiğim, uzmanlık tezimin hazırlanmasında her aşamada emeği geçen ve eğitim sürem boyunca klinik, akademik bilgisini, tecrübesini, yol göstericiliğini hiçbir zaman esirgemeyen, asistanı olmaktan büyük gurur duyduğum anabilim dalı başkanımız saygıdeğer hocam Prof. Dr. Aysun BİDECİ'ye,

Değerli bilgileri ve görüşleriyle tezimi planlamamı sağlayıp sorularımı sabırla cevaplayan Çocuk Hematoloji Bilim dalı'nın saygıdeğer hocaları Prof. Dr. Ülker KOÇAK, Prof. Dr. Zühre KAYA ve Dr. Öğr. Üyesi Serap KIRKIZ KAYALI'ya,

Tezimin son haline gelmesinde büyük emeği olan saygıdeğer hocam Doç. Dr. Aylin KILINÇ UĞURLU'ya,

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalındaki tüm değerli hocalarıma,

Asistanlık sürem boyunca bir sürü güzel anı biriktirdiğimiz tüm eş kıdemlerime,

Asistanlığıma başladığımdan bu yana çalıştığım, hep yeni şeyler öğrendiğim tüm asistan arkadaşlarıma,

Desteklerini her daim hissettiğim, yanımda oldukları ve bugünlere gelmemde büyük emekleri olan kıymetli anneme ve babama,

En sevdiğim arkadaşım, mutluluk kaynağım, gururum canım kardeşime,

Asistanlık sürecimdeki en büyük kazanımım olan, her daim destekçim, yol
arkadaşım olan canım eşime ve onu böyle mükemmel yetiştiren sevgili ailesine,

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.



KISALTMALAR

AA	: Aplastik Anemi
ACTH	: Adrenokortikotropik Hormon
ALL	: Akut Lenfoblastik Lösemi
AML	: Akut Miyeloid Lösemi
ATG	: Anti-timosit Globulin
BH	: Büyüme Hormonu
BHE	: Büyüme Hormonu Eksikliği
BU	: Busulfan
CGD	: Kronik Granülomatöz Hastalık
CsA	: Siklosporin A
CY	: Siklofosfamid
DEXA	: <i>Dual Energy X-Ray Absorptiometry</i>
DM	: Diabetes Mellitus
DPA	: <i>Dual Photon Densitometry</i>
FAA	: Fankoni Aplastik Anemisi
FSH	: Follikül Stimüle Edici Hormon
GnRH	: Gonadotropin Salgılatıcı Hormon
GVHD	: Graft Versus Host Hastalığı
Gy	: Gray
HKH	: Hematopoetik Kök Hücre
HKHN	: Hematopoetik Kök Hücre Nakli

HLA	: Human Leukocyte Antigen
HR	: Hazırlık Rejimi
IGF-1	: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-1
KİT	: Kemik İliği Transplantasyonu
KMD	: Kemik Mineral Dansitesi
KT	: Kemoterapi
LH	: Luteinize Edici Hormon
MA	: Myeloablatif
MDS	: Miyelodisplastik Sendrom
NMA	: Nonmyeloablatif
ÖHS	: Ötiroid Hasta Sendrom
PKH	: Periferik Kök Hücre
RT	: Radyoterapi
SDS	: Standart Deviasyon Skoru
SSS	: Santral Sinir Sistemi
sT4	: Serbest T4
TBI	: Tüm Beden Işınlama
TD	: Tiroid Disfonksiyonu
TLI	: Total Lenfoid Işınlama
TRAN	: Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kemik İliği Bankası
TSH	: Tiroid Stimüle Edici Hormon
TÜRKÖK	: Türkiye Kök Hücre Koordinasyon Merkezi
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi

İÇİNDEKİLER

Teşekkür

Kısaltmalar

İçindekiler

Tablolar Dizini

Şekiller Dizini

1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	5
2.1. Hematopoetik Kök Hücre Nakli	5
2.1.1. Tanımı.....	5
2.1.2. Kök Hücre Kaynakları	7
2.1.3. Hematopoetik Kök Hücre Nakli Endikasyonları	9
2.1.4. Hematopoetik Kök Hücre Nakli Öncesi Hazırlık Rejimleri	11
2.2. Hematopoetik Kök Hücre Transplantasyonu Komplikasyonları	14
2.2.1. Erken Dönem Komplikasyonları	14
2.2.2. Geç Dönem Komplikasyonları	16
2.3. Geç Dönem Endokrinolojik Komplikasyonlar	21
2.3.1. Büyüme Geriliği ve Boy Kısaldığı	23
2.3.2. Obezite	28
2.3.3. Tiroid Fonksiyon Bozuklukları	29
2.3.4. Kemik Metabolizması Bozuklukları	31
2.3.5. Hipogonadizm ve Reprodüktif Sistem Komplikasyonları	33
2.3.6. Dislipidemi	36
2.3.7. Bozulmuş Glikoz Toleransı ve Diabetes Mellitus	37
2.3.8. Adrenal yetmezlik	38

3. GEREÇ VE YÖNTEM	40
3.1. Örneklem Seçimi	40
3.2. Çalışmanın Parametreleri	42
3.3. Hastaların Muayene ve Laboratuvar Verilerinin Değerlendirilmesi	43
3.4. İstatistiksel Analiz.....	45
3.5. Etik Kurul İzni.....	46
4. BULGULAR	47
4.1. Demografik Bilgiler	47
4.2. Hastaların Nakil Öncesi Değerlendirilmesi	48
4.3. Hematopoetik Kök Hücre Donörlerinin Değerlendirilmesi	54
4.4. Hazırlık Rejiminde Kullanılan Tedaviler	55
4.5. Hastalarda GVHD Görülme Oranı	56
4.6. Hastaların HKHN Sonrası Değerlendirmeleri	56
5. TARTIŞMA	87
6. SONUÇLAR.....	100
7. KAYNAKLAR	103
8. ÖZET	118
9. SUMMARY	122
10. EKLER	125
Ek-1. Etik Kurul Onayı.....	125
11. ÖZGEÇMİŞ	127

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1.1. Çocukluk Çağında Sık Görülen HKHN Endikasyonları	11
Tablo 4.1. Çalışmaya Dahil Edilen Hastaların Demografik Verileri	47
Tablo 4.2. Hastaların HKHN Öncesi Oksokolojik Değerlendirmeleri	49
Tablo 4.3. Nakil Öncesi Boy ve VKİ Değerlendirmesi	49
Tablo 4.4. Hastaların Nakil Öncesi IGF-1 ve Kemik Yaşı Değerlendirmesi	50
Tablo 4.5. Hastaların HKHN Öncesi D Vitamini, HbA1c ve Lipid Profili	52
Tablo 4.6. Nakil Öncesi Değerlendirmede Endokrinolojik Parametreler	53
Tablo 4.7. HKH Donörlerinin Özellikleri	55
Tablo 4.8. Hastaların HR’de Aldığı Tedaviler	56
Tablo 4.9. Hastalarda GVHD Görülme Oranları	56
Tablo 4.10. Hastaların HKHN Sonrası Son Değerlendirmelerinde Yaş, Boy, Kilo, VKİ Değerlerinin Cinsiyete Göre Dağılımı	57
Tablo 4.11. Fanconi Aplastik Anemisi Nedeniyle HKHN Yapılmış Hastaların Nakil Öncesi ve Son Kontrolde Boy Kilo ve VKİ SDS Değerlerinin Karşılaştırılması	58
Tablo 4.12. Fanconi Aplastik Anemisi Dışı Nedenlerle HKHN Yapılmış Hastaların Nakil Öncesi ve Son Kontrolde Boy Kilo ve VKİ SDS Değerlerinin Karşılaştırılması	58
Tablo 4.13. Nakil Sonrası Boy ve Vücut Ağırlığı Değerlendirmesi	59
Tablo 4.14. Hastaların Nakil Sonrası Kontroldeki Puberte Evreleri, IGF-1 SDS Değerleri ve Kemik Yaşı Değerlendirmeleri	60
Tablo 4.15. Nakil Öncesi ve Nakil Sonrası IGF-1 SDS Değerlerinin Karşılaştırılması.....	61
Tablo 4.16. Hastaların Nakil Sonrası Kalsiyum, KMD, PTH, Dislipidemi, İnsülin Direnci Sonuçları.....	62
Tablo 4.17. HKHN Öncesi ve Sonrası D Vitamini, Lipid Profili ve HbA1c Değerlendirmesi	63

Tablo 4.18. Hastalarda HKHN Öncesi ve Sonrası Boy Kısaldığı, Dislipidemi, İnsülin Direnci Karşılaştırması.....	63
Tablo 4.19. Hastaların Nakil Sonrası Değerlendirilen Parametrelerinin Cinsiyete Göre Dağılımı.....	65
Tablo 4.20. HKHN Sonrası Boy Kısaldığı Olan Hastaların Değerlendirilmesi	66
Tablo 4.21. HKHN Sonrası Hastaların Vücut Ağırlığına Göre Değerlendirilmesi	68
Tablo 4.22. HKHN Sonrası Hastaların Tiroid Fonksiyonlarının Değerlendirilmesi	70
Tablo 4.23. HKHN Sonrası Büyüme Hormonu Eksikliği Olan Hastaların Değerlendirilmesi	72
Tablo 4.24. HKHN Sonrası Dislipidemi Saptanan Hastaların Değerlendirilmesi	74
Tablo 4.25. HKHN Sonrası İnsülin Direnci Olan Hastaların Değerlendirilmesi	76
Tablo 4.26. HKHN Sonrası Diabetes Mellitus Olan Hastaların Değerlendirilmesi	78
Tablo 4.27. HKHN Sonrası Adrenal Yetmezlik Gelişen Hastaların Değerlendirilmesi	79
Tablo 4.28. HKHN Sonrası Osteopeni ve Osteoporoz Gelişen Hastaların Değerlendirilmesi	81
Tablo 4.29. HKHN Sonrası Gonad Yetmezliği Gelişen Hastaların Değerlendirilmesi	83
Tablo 4.30. Nakil Yaşı ve Puberte Evresinin Gonad Yetmezliği Üzerine Etkisinin İncelenmesi	84
Tablo 4.31. Gonadal Yetmezlik Tanısı Alan Hastaların Özellikleri.....	85

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 4.1. Cinsiyetlere Göre Tanner Evrelemesi	54
--	----



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Hematopoetik kök hücre nakli (HKHN) birçok hematolojik ve onkolojik hastalıkta, konjenital immün ve metabolik sistem bozuklukları ve türlerinin tedavisinde kullanılan, kemik iliğinin myeloablatif veya nonmyeloablatif kemoterapi ve radyoterapi sonrası hastanın kendinden veya sağlıklı bir alıcıdan alınan kemik iliği, periferik kan veya göbek kordonu kaynaklı kök hücrelerle yeniden yapılandırılmasını içeren bir tedavidir (1).

Günümüzde alternatif kök hücre kaynaklarının (akraba dışı donör, kordon kanı gibi) kullanılmasındaki gelişmeler ve bu alanda deneyimli merkezlerin çoğalması, nakil sonrası bakım ve izlemin gelişmesi, doku uyum testlerindeki gelişmeler, en önemli komplikasyonlardan biri olan *Graft Versus Host* hastalığının (GVHD) ve diğer komplikasyonların tedavisindeki gelişimler, fırsatçı enfeksiyonların daha iyi yönetilmesi ile HKHN yapılan ve uzun süre yaşayan pediatrik hasta sayısı artmaktadır. Uzun dönem yaşayan hasta sayısı arttıkça geç dönem komplikasyonların görülme sıklığı artmaktadır (2,3).

Gün geçtikçe artan sayıdaki sağ kalan hastalardan oluşan bu popülasyon HKHN sürecinde akut dönemde görülen komplikasyonların dışında geç komplikasyonlar açısından da risk altındadır. Bu hastalar için primer hastalığın tekrarlama dışında asıl sorun geç dönem komplikasyonların morbidite ve mortaliteye neden olmalarıdır. Bu geç komplikasyonların oluşmasında etkili faktörler hazırlık rejimi (HR) ile birlikte transplantasyon sürecinin kendisi, transplantasyon öncesinde, sırasında ve sonrasında uygulanan tedavilerdir. Altta

yatan hastalık ve HKHN yapılan yaş gibi faktörler de etkilidir (2,4–6). HKHN'den sonra bütün organ sistemleriyle ilgili olabilecek geç komplikasyonlar gözlenebilmektedir. Endokrin komplikasyonlar; HKHN yapılmış olgularda en yaygın görülen geç etkiler arasındadır (7). Endokrin organların hem sitotoksik ilaçlar hem de radyasyona hassas olduğu, KT ve RT'nin ikisinin de farklı endokrin komplikasyonlarla ilişkili olduğu iyi bilinmektedir (8,9). KT ve RT'nin etkileriyle birlikte HKHN'nin kendisi de endokrin fonksiyonlarda bozulmaya neden olabilir. HKHN öncesi hazırlık için kullanılan tedaviler genellikle yalnızca hastanın immün sistemini baskılamak için değil aynı zamanda anormal hücreleri de yok etmek için tasarlandığından kullanılan ajanların dozları kemik iliği toksisitesiyle sınırlı olmayıp pek çok organ ve doku gibi endokrin sistem üzerinde de olumsuz sonuçlara yol açmaktadır (10). Geç dönem komplikasyonların gelişmesindeki risk faktörleri geç endokrin komplikasyonlar için de geçerlidir (4). Geç endokrin komplikasyonlar ile en çok ilişkilendirilen faktörler RT ve KT (busulfan gibi) maruziyeti, kronik GVHD ve uzamış kortikosteroid maruziyetidir (11).

HKHN sonrası karşılaşılan geç dönem endokrin komplikasyonlar genellikle büyüme, iskelet gelişmesi ve sağlığı, tiroid fonksiyonları, gonadlar ve adrenokortikal hormonlarla ilgili olmaktadır. HKHN nedeniyle çoğunlukla etkilenen spesifik endokrin organlar arasında tiroid bezi, hipofiz bezi ve gonadlar yer alırken iskelet sistemin gelişmesini ve stabilitesini destekleyen hormonlar da etkilenir (12). Özellikle çocukluk döneminde endokrin sistem KT ve/veya RT nedeniyle etkilenmeye yatkın olup (10), büyüme ve puberte gelişimi devam eden bir çocuk bir erişkine göre endokrinolojik komplikasyonlar açısından anlamlı

derecede daha fazla risk altındadır (12). HKHN tedavisinden sonra çocuklarda görülen endokrinolojik geç etkiler konusunda yapılan araştırmalar erişkinlere göre sınırlıdır. Çocuklar, özellikle de büyüme ve gelişme döneminde olan prepubertal yaş grubu için endokrin sistem üzerindeki etkilerin erişkinlerden farklı olabileceği düşünölmektedir. Bu yaş grubunda hormonal düzenlemelerin yanı sıra, gelecekteki büyüme potansiyeli ve pubertal gelişim üzerindeki etkiler de dikkate alınmalıdır. Erişkinlerde görölen endokrinolojik komplikasyonlarla benzerlik gösterse de çocuklarda HKHN tedavisinden sonra ortaya çıkabilecek endokrinolojik etkilerin tam olarak anlaşılması gerekmektedir. Bu etkilerin epidemiyolojisi, risk faktörleri ve etiyolojisi üzerine daha fazla araştırma yapılması, çocuklarda bu etkilerin önlenmesi veya tedavi edilmesi için stratejiler geliştirilmesine yardımcı olabilir. Özellikle çocuklarda, uzun bir yaşam süresi potansiyeli göz önüne alındığında, tedavi sonrası izlemin önemi büyüktür. Bu izlemler sırasında, endokrinolojik takip ve gerekirse tedavi stratejileri belirlenerek, çocukların büyüme, gelişme ve hormonal denge açısından en iyi şekilde desteklenmesi hedeflenmelidir. Sonuç olarak, HKHN tedavisi görmüş çocuklarda görölen endokrinolojik geç etkilerin daha iyi anlaşılması ve yönetilmesi için yapılan araştırmalar oldukça önemlidir ve gelecekteki tedavi protokollerinin geliştirilmesinde kritik bir rol oynayabilirler (12,13).

HKHN geçmişi olan hastalardan oluşan, gün geçtikçe sayısı artan ve önünde uzun bir yaşam süresi olduğunu varsaydığımız bu hasta grubunda morbidite ve mortaliteye neden olan geç dönem endokrin komplikasyonların belirlenmesi çok önemli görölmektedir. Hastaların takibinde endokrinolojik komplikasyonların

erken teşhisi, tedavisi ve yönetimiyle hastaların yaşam kalitesinin artırılması hedeflenir (3).

Çalışmamızda bu verilerin ışığında çocukluk ve adolesan dönemlerinde malign veya malign olmayan nedenlerle 2005-2023 tarihleri arasında Ankara Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi (GÜTF) Çocuk Hematoloji Bilim Dalı tarafından HKHN yapılan pediatrik hastaların geç dönem endokrin komplikasyonlarını belirlemek ve bu komplikasyonlar üzerinde etkili olabilecek hastaya veya tedaviye ilişkin risk faktörlerini araştırmak amaçlanmıştır. Ayrıca HKHN sonrasındaki takip sıklığını belirleme ve primer hastalığın endokrinolojik komplikasyonlara etkisini de belirlemek amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Hematopoetik Kök Hücre Nakli

2.1.1. Tanımı

Hematopoetik kök hücre nakli (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 ve immun sistemin yeniden oluşturulmasını içeren bir tedavi yöntemidir (14). Hematopoetik KHN tedavisi ilk kez 1939 yılında denenmiş olup başarısızlıkla sonuçlanmıştır (15). Başarılı ilk kemik iliği nakli ise 1965 yılında yapılmıştır (16). Siklosporin A (CsA) kullanılması ve insan lökosit antijenlerin (HLA) bulunması ile HKHN tedavisinde yeni başarılı sonuçlar elde edilmiştir (17).

Kök hücreler, kendini yenileme yeteneği olan, farklı hücre tiplerine dönüşebilen yamalanma (engraftment) yapabilen klonal hücrelerdir. Vücudun pek çok hücresi (kalp hücresi, deri hücresi vb.) özel bir işlev için şartlanmış olup kök hücre ise şartlanmamıştır ve özel bir hücreye dönüşebilmesi için uyarı alana kadar bu haliyle kalır. Çoğalabilme ve özelleşebilme yetenekleri kök hücrelerin çok özel olmasını sağlar. Hematopoetik kök hücre (HKH), kemik iliği ve periferik kandan elde edilebilen, kendini yenileme ve farklılaşarak (diferansiyasyon) olgun kan hücrelerini oluşturma yeteneğine sahip erişkin tip bir kök hücredir. Bulundukları

ortamda az sayıdadırlar. Kemik iliğinde 10.000-15.000 kemik iliği hücresinden 1 tanesi HKH iken periferik kanda bu oran 1:100.000’dir (18).

Günümüzde gittikçe artan sayıda hastalığın tedavisinde HKHN kullanılmaktadır. Hastanın kendisinden ya da doku grubu uyumlu bir başka kişiden hematopoetik kök hücrelerin toplanıp, hazırlama rejiminden sonra hastaya verilmesine HKHN denir. Böylelikle hastanın hematopoetik sisteminin yerine donörün sağlıklı hematopoetik sisteminin geçmesi sağlanır. HKHN hematolojik malignitelerde uygulanabildiği gibi, solid organ tümörlerinde, konjenital metabolik hastalıklarda, immün yetmezliklerde, otoimmün hastalıklarda da kullanılan ve küratif bir tedavi seçeneğidir(19).

Hematopoetik kök hücre transplantasyonu, kök hücre kaynağının hastanın kendisi veya aynı türden bir başkası göre olmasına göre “otolog” ve “allojenik” olarak ayrılır. Allojenik HKHN’de donörün akraba dışı olması ve akraba donör olmasına göre ayrılır. Akraba donörler ise hastanın kardeşi, sinjeneik ikizi veya kardeş dışı akrabası olarak kendi içinde ayrılabilir (19). Otolog HKHN’de ise hastanın kendi sağlıklı hematopoetik kök hücreleri toplanır, saklanır ve sitoredüksiyon sonrası tekrar kendisine verilir ve bu durumda hasta kendi donörüdür. Bu yöntem, özellikle kemik iliği toksisitesi nedeniyle altta yatan malignitenin tedavisi için gerekli olan yüksek doz tedavinin uygulanamadığı durumlarda önemli bir tedavi seçeneği sunar. Allojenik HKHN’de sağlıklı hematopoetik kök hücreler, akraba veya akraba dışı donörden toplanır ve hastanın kendi anormal hematopoetik kök hücrelerinin yerini almak üzere hastaya verilir (20).

İdeal allojenik HKHN donörü hastanın human lökosit antijen (HLA) uyumlu kardeşidir. Böylelikle akut ve kronik GVHD dahil post transplant allo-immün komplikasyonların olasılığı azalmış olur. Allojenik HKHN'den sonra sağ kalımların önemli ölçüde artmasında destekleyici bakımla ilgili takip ve teknolojik gelişmeler, doku uyumu testlerindeki gelişmeler, daha güvenli ve etkili hazırlık rejimlerinin kullanılması, daha etkili GVHD profilaksisinin kullanılması ve fırsatçı enfeksiyonların daha iyi yönetimi etkili olmuştur (3).

2.1.2. Kök Hücre Kaynakları

Kök hücre nakli hücre kaynağına göre çevre kanı (periferik), kordon kanı ve kemik iliği kaynaklı olarak gruplandırılmaktadır. Kemik iliğinden kök hücre toplanması (Harvest) genel anestezi altında posterior veya anterior iliak kristadan standart steril tekniklere uyularak yapılırken periferik kandan kök hücre toplanması ise sitoferez işlemi ile yapılmaktadır (21). Genel anestezi altında yapılması, ameliyathane şartlarında yapılması, toplanabilecek kök hücre sayısının periferik kök hücre nakline göre daha düşük sayıda olması olumsuz özellikleri iken G-CSF'nin yan etkilerinin görülmemesi ise kemik iliğinden kök hücre toplanmasının olumlu yanıdır (21). Çocukluk çağındaki donörlerden periferik kök hücre (PKH) toplayabilmek için tamamen sağlıklı olan bu çocuklara dışarıdan hematopoetik büyüme faktörlerinin verilmesinin çok uygun olmadığı kabul edilmektedir (18). Ayrıca kök hücre toplama işlemi için uygun damar yolunun sağlanması da sorun teşkil etmektedir. Bu nedenle genellikle donörleri de çocuk olan pediatrik hastalarda periferik kök hücre transplantasyonu pek tercih edilmemektedir. Yeni doğan

bebeğin göbek kordonu kanının yeni bir HKH kaynağı olarak gösterilip ilk olarak da Fankoni Aplastik Anemili çocuklarda göbek kordon kanı kullanılarak başarılı transplantasyonlar yapılmasıyla birlikte bu HKH kaynağının kullanılması artmıştır. Toplanmasının kolay, düşük GVHD riski ve transfer edilebilecek hastalık riskinin çok düşük olması olumlu yanları iken toplanabilecek hücre sayısının az olması olumsuz yanını oluşturmaktadır (21). Sonuç olarak da kordon kanı saklayan kordon kanı bankalarının oluşturulması ve yaygınlaşması sağlanmıştır (18).

Her üç kök hücre kaynağı birbiriyle karşılaştırıldığında farklı hastalıklarda değişiklikler göstermekle birlikte her birinin diğerlerine göre avantajları ve dezavantajları bulunmaktadır. Örneğin, PKH ile yapılan transplantasyonda GVHD riski, kemik iliği ve kordon kanı ile yapılan transplantasyonlardan daha yüksektir. Kordon kanı ile HKHN ise, HLA uyumsuz transplantasyonlara da olanak sağlamakta ancak kök hücre sayısının yetersiz olması kullanımını sınırlandırmaktadır. Ayrıca bu yolu kullanmak için ailenin yeni bir çocuk sahibi olmak istemesi etik sorunlara da neden olabilmektedir (22).

Hasta HKHN açısından değerlendirilip nakil yapılmasına karar verildiğinde aile veya hastaya (yaşı uygunsa) hastalığı, hastalığın seyri ve sonuçları, bu hastalıktaki alternatif tedaviler, tedavinin riskleri, gelecekte karşılaşılabileceği komplikasyonları, HKHN'nin riskleri ayrıntılı olarak anlatılır, onam formu imzalatılır (22).

Transplantasyonda kullanılacak hücre tipine (kemik iliği veya periferik kök hücre gibi) karar verirken, hastalığın tipi, yaygınlığı ve donör yaşı gibi faktörler dikkate alınır. Transplantasyon öncesinde hastalar değerlendirilirken, daha önce

aldığı tedaviler, ek hastalıkları ve organ fonksiyonlarındaki bozukluklar dikkatle incelenmelidir. Organ fonksiyonlarında bozukluk olan hastalarda, tedavi rejimi toksisiteyi artırabilir; bu durumda, disfonksiyon derecesine göre alternatif tedavi rejimleri tercih edilebilir veya transplantasyondan vazgeçilebilir (19).

2.1.3. Hematopoetik Kök Hücre Nakli Endikasyonları

Türk Pediatrik Hematoloji Derneği'nin "Pediatrik Hematoloji Derneği Pediatrik Kemik İliği Transplantasyonu (KİT) Alt Komitesi" hastaların tedavi standartlarını daha da yükseltebilmek, merkezler arası ilişkiyi daha iyi sağlayabilmek amacı ile "Ulusal Pediatrik Kemik İliği Transplantasyon Endikasyonları"nın belirlenmesi gerektiğini göz önüne alarak çalışmalar yapmış ve bu amaçla aktif çalışan pediatrik KİT merkezlerinin katılımı ile dört ayrı zamanda yapılan toplantılarda ulusal ve uluslararası veriler göz önüne alınarak çocukluk çağı hastalıklarında KİT endikasyonları gözden geçirilmiştir (22).

Herhangi bir hastalık için HKHN endikasyonu belirlenirken bu tedavi yönteminin bilinen diğer alternatif tedavi yöntemlerine göre avantajları ve dezavantajları dikkatlice değerlendirilmelidir. Günümüzde yapılan HKHN'ler şu şekilde gruplandırılabilir (22):

1. Rutin veya standart tedavi yaklaşımı olarak önerilen HKHN:

HKHN'nin diğer tedavi yöntemlerine göre üstünlüğünün kesin olarak gösterildiği veya kabul edildiği durumlardır. Bu hastalıklarda HKHN'nin öncelikli olarak en kısa zamanda yapılması önerilir (22).

2. Rutin olarak değil ancak ikinci bir tedavi seçeneği olarak önerilen

HKHN: Bu grupta transplantasyonun diğer tedavi seçeneklerine üstünlüğü kesin olarak gösterilememiştir. Bu nedenle bu tür transplantasyonlarda hasta çok iyi bilgilendirildikten sonra ve etik komite onayını almış ulusal ve uluslararası araştırma protokollerine dahil edilerek yapılması önerilir (22).

3. Genellikle önerilmeyen HKHN: Bu grupta transplantasyonun herhangi bir hastalıktaki olumlu etkisi konusunda ya hiç veri yoktur ya da veriler halen çok yetersizdir. Bu grup içine HKHN'nin etkinliği gösterilmiş olsa bile HKHN'nin riskini almayı gereksiz kılan standart tedavi yöntemleri ile prognozu iyi olan hastalıklar ve HKHN yapılmasıyla prognozunun etkilenmeyeceğine inanılan çok ileri evre ve klasik tedaviye dirençli hastalıklar girer (22).

Pediyatrik Hematoloji Derneği Pediyatrik KİT Alt Komitesi'nde özellikle çocukluk çağında en sık KİT uygulanan hastalıklardaki KİT endikasyonları yukarıda belirtilen yaklaşım içerisinde tartışılmıştır. Buna göre endikasyonu olan hastalıklar aşağıdaki gibi sıralanabilir (22):

- Akut Miyeloid lösemi (AML)
- Akut Lenfoblastik Lösemi (ALL)
- Kronik Miyeloid Lösemi (KML)
- Miyelodisplastik Sendrom (MDS)
- Hodgkin Lenfoma, Non-Hodgkin Lenfoma (NHL)
- Solid tümörlerde otolog kök hücre nakli amacıyla (Nöroblastoma, Wilms

Tümörü, Ewing Sarkomu, Rabdomiyosarkom, Beyin Tümörleri)

- Talasemi Major

- Orak Hücreli Anemi
- Aplastik Anemiler (Akkiz Aplastik Anemi, Fankoni Aplastik Anemisi)
- İmmün Yetmezlikler ve Fagositer Sistem Hastalıkları (Ağır Kombine İmmün Yetmezlik (SCID), Wiskott-Aldrich Sendromu (WAS), MHC-Class II Eksikliği (Bare Lenfosit Sendromu), Hiper IgM Sendromu (CD 40-L Eksikliği), Kronik Granülomatöz Hastalık (CGD), Lökosit Adezyon Defekti (LAD), Chediak Higashi, Hemofagositik Lenfhistiositoz ve Griscelli Hastalığı)
- Metabolik Hastalıklar (Hurler Sendromu, Osteopetrosis, Gaucher, Metakromatik Lökodistrofi (MLD), Adrenolökodistrofi (ALD))

Tablo 1.1. Çocukluk Çağında Sık Görülen HKHN Endikasyonları

HKHN Endikasyonlar	
Benign	Malign
• Hemoglobinopatiler • Kemik iliği yetmezlikleri • Metabolik hastalıklar • İmmün yetmezlikler	• Lösemi • Miyelodisplastik sendrom • HLH • Solid tümörler • Lenfomalar

2.1.4. Hematopoetik Kök Hücre Nakli Öncesi Hazırlık Rejimleri

Hazırlama rejimleri alıcıdaki hastalıklı hücrelerin yok edilmesi, alıcının kemik iliğindeki hücreleri yok ederek nakledilecek kök hücreler için kemik iliğinde yer açılması ve Graft Versus Host reaksiyonunu engellemek amaçlı immünsupresyon sağlanmasını içermektedir (17). Hazırlama rejimlerinde kemoterapi ve/veya radyoterapi kullanılmaktadır. Tüm Beden Işınlanması (TBI), Siklofosamid (Cy), Busulfan (Bu), Melfalan (Mel), Fludarabin, Etoposid, Anti-timosit Antikoru (ATG) hazırlama rejimlerinde sık kullanılan tedavilerdendir (17,23).

Hazırlama rejimleri myeloablatif ve nonmyeloablatif olarak iki gruba ayrılmaktadır. Myeloablatif rejimler kemik iliğinin mevcut hastalıklardan doğrudan etkilendiği durumlarda tercih edilmektedir. Ancak alıcılarda nakil ilişkili morbidite ve mortaliteye neden olan ciddi yan etkileri vardır. Myeloablatif olmayan hazırlama rejimleri komorbiditesi olan hastalarda da kök hücre nakline olanak sağlamakta, nakil ilişkili mortalite sıklığını azaltmaktadır. Ancak uzun dönem takipte hastalık nüksetme oranını arttırmaktadır (23).

En çok bilinen myeloablatif ajan tüm beden ışınlamasıdır. Etkin immunsupresif özelliği, merkezi sinir sistemi ve testisler gibi yerlere de ulaşabilmesi, pek çok maligniteye karşı etkili olması ve kemik iliği dışı toksisitesinin nispeten az olması tercih edilme nedenlerindendir. Tek başına kullanılabildiği gibi sinerjistik sitotoksiste için genellikle diğer ajanlarla birlikte kullanılır. Total dozu yükseldikçe gastrointestinal ve pulmoner toksiste, büyüme ve gelişme geriliği ve ikincil malignite olasılığının artmasını yanı sıra dozun uygulanma sıklığı, dozun bölünmüş olması ve radyasyon kaynağı da etkinlik ve toksisiteyi etkiler (24).

Bilinen diğer myeloablatif ajanlar Busulfan, Melfalan, Nitrozüreler (BCNU, CCNU) ve Thiotepadır (24). Tüm bu myeloablatif ajanların teker teker baz alındığı hazırlama rejimlerinde, myeloablatif olmayan Siklofosfamid, İfosfamide, Etoposid, Mitoxantrone, Doxorubicine, Cisplatin, Carboplatin veya Sitarabine gibi ajanların yüksek dozları; immunsupresif veya tümör spesifik özellikleri göz önüne alınarak ek ajan olarak kullanılır (25). Myeloablatif olmayan bu ajanların yüksek dozları, myeloablatif ajan olmaksızın uygulandıklarında progenitör hücre kompartmanını

etkilerler ve genellikle uygulanmalarından sonraki 4-6 haftalık sürede otolog engrafman gerçekleşebilir. Halen kullanılan çoğu kombinasyon, toksisite artışı ve antitümör etkinliğin artışı dikkate alınarak tasarlanmış ampirik uygulamaların; ajanların uygun doz, verilme şekli ve sırasının belirlendiği takipleri ile oluşturur (24).

HR'de kullanılan TBI dışındaki diğer ışınlama rejimleri ise Torakoabdominal Işınlama (TAI) ve Total Lenfoid Işınlama (TLI) şeklindedir. TBI'nın myeloablatif (MA) dozları genellikle 8-14.0 Gy iken nonmyeloablatif (NMA) hazırlık rejimlerinde kullanılan TBI dozları ise 2-6 Gy arasında değişir (26).

Daha önceleri malignitelerde kür elde etmek için HR'nin yoğunluğunu artırmak amaçlanmıştır. Ancak yoğunluğu artırılmış rejimler kür oranlarını artırmadıkları gibi toksisiteleri de yan etki oranlarını artırmıştır. Öte yandan birçok kemoterapötik ajanın dozu hematolojik ve nonhematolojik toksisitelerinin birbirine çok yakın olması nedeniyle doz ayarlaması yeterince ayarlanamamıştır. Bu nedenle son yıllarda düşük yoğunluklu rejimler allojenik koşullarda alternatif HR olarak ilgi görmektedir (27).

HR'de kullanılan TBI eksternal ışın kullanılarak malignitenin sistemik tedavisidir. İmmünsupresyon ve tümör eradikasyonu esas alınarak değişik TBI teknikleri geliştirilmiştir. Klinik kullanımda TBI ile verilebilecek maksimum radyasyon dozu 14-15 Gy'yi geçmez. Günde tek bir uygulama yerine iki uygulamanın yapıldığı hiperfraksiyone dozlamalar daha fazla tercih edilmektedir. TBI'nın kritik organlara ve dokulara verdiği radyasyon hasarı oldukça önemlidir. TBI toksisiteleri hayatı tehdit edici olabilir (pnömoni, nefrit, venooklüziv hastalık

gibi) veya uzun vadeli hasarlara yol açabilir (hipotiroidi, büyüme geriliği, kardiyak hasar gibi). TBI'nın yan etkileri genellikle geç oluşan tipte olup doz ilişkilidir. Daha yüksek dozlarda RT'nin özellikle non-homojen, lokalize kitleler için kullanılması da söz konusu olabilmektedir (27).

Son yıllarda, allojenik HKHN yüksek dozlu tedavi ile maksimum tümör eradikasyonu sağlama yaklaşımı yerini, alıcının hücrelerinin bir kısmının korunarak bu hücrelerin graft için hedef oluşturmasını sağlamaya yönelik bir stratejiye bırakmıştır (28).

Hastalara HKHN öncesi verilen HR'ye ek olarak ayrıca GVHD profilaksisi yapılmakta, standart olarak Siklosporin A (CsA), Sirolimus ve Metotreksat gibi immüsupresif ajanlar kullanılmaktadır (24).

2.2. Hematopoetik Kök Hücre Transplantasyonu Komplikasyonları

2.2.1. Erken Dönem Komplikasyonları

Yüksek doz KT ve/veya RT kullanılması gibi GVHD profilaksisi veya tedavisi için immüsupresiflerin kullanılması HKHN sonrasında pek çok komplikasyonun gelişmesine neden olur. Transplantasyon sonrası 100 gün içinde olan komplikasyonlar erken komplikasyonlar olarak tanımlanabilir. Erken dönem komplikasyonlar arasında Akut Graft Versus Host Hastalığı (AGVHD), kemik iliği supresyonuna bağlı anemi, trombositopeni, kanama, nötropeni ve enfeksiyonlar Venooklüziv Hastalık, Engraftman Sendromu, Diffüz Alveoler Hemoraji, İdiopatik Pnömoni Sendromu ve Çoklu Organ Yetmezliği sayılabilir (29,30).

HKHN sonrasında erken komplikasyonların çoğunlukla görüldüğü süre olan ilk 100 gün boyunca hem epitelyal hem de endotelyal hücreler ilaç ilişkili toksisiteye maruz kalırlar. Hazırlık rejiminde uygulanan kemoterapötik ilaçların neden olduğu gastrointestinal sistemin mukozal hasarı sonrası ortaya çıkan semptomlar, normal KT uygulamalarından sonra da olanlara benzer ve bunlar arasında oral mukozit, bulantı, kusma ve diyare sayılabilir. Benzer şekilde üriner sistemi kaplayan epitelin hasarı sonucu hematüri ve hemorajik sistit görülebilir. Hazırlama rejiminde uygulanan kemoterapi ve radyoterapi sonucunda oluşan endotelyal hasar çok farklı klinik bulgular için patojenik temeli oluşturur: Alopesi, Venooklüziv Hastalık, Trombotik Mikroanjiyopatik Anemi veya Engraftman Sendromu gibi (30).

AGVHD allojenik hematopoetik kök hücre transplantasyonu sonrası alıcı hastalarda karşılaşılan, önem arz eden ve hayatı tehdit eden sorunlardan birisidir. Akut GVHD'nin afferent fazı, greftin infüzyonundan önce myeloablatif şartlandırma ile başlar. Tüm vücut ışınlaması (TBI) veya yüksek doz kemoterapi rejimleri, konak dokularında kapsamlı hasara ve aktivasyona neden olur, bu da inflamatuvar sitokinleri serbest bırakır ve alıcı majör histokompatibilite kompleksi (MHC) antijenlerini artırır. Donör T hücreleri tarafından yabancı konak antijenlerinin tanınması ve T hücrelerinin aktivasyonu, uyarılması ve çoğalması afferent fazda çok önemlidir. Akut GVHD'nin efektör fazı, konak hücrelerinde doğrudan ve dolaylı hasara neden olur. Cilt, gastrointestinal sistem ve karaciğer akut GVHD'nin başlıca hedef organlarıdır. GVHD'de kombine ilaç profilaksisi allojenik HKHN yapılan tüm hastalarda esastır (31–33). Greftte bulunan T

lenfositlerin (efektör hücreler), transplantasyonu takiben hastanın doku grubu farklılıklarını (HLA veya non-HLA) tanınması, aktive olması ve güçlü bir immün cevap geliştirmesi sonucu hasta dokularının zedelenmesi ile karakterizedir. Diğer solid organ nakillerinden (ör: böbrek, kalp) farklı olarak rejeksiyonun aksi yönünde bir immünolojik savaş söz konusudur (34).

AGVHD gelişiminde sitokin disregülasyonu önemli rol oynamaktadır ve sitokin fırtınası söz konusudur. Aktive olmuş efektör hücrelerin sitotoksitesi ve aşırı sitokin salınımı sonucu hastada doku hasarı meydana gelir. Hedef hücre epitel hücresi olup özellikle cilt, gastrointestinal sistem ve karaciğerde safra kanalı epiteli hasarı meydana gelmektedir. Makülopapüler döküntü, sekretuar diyare, kolestatik sarılık karakteristik klinik bulgulardır. Bunların dışında sistemik bulgular ve diğer organ tutulumları da olabilir (33). Aşırı inflamatuvar sitokin salınımı nedeniyle ateş, kilo kaybı, performansta azalma gibi semptomlar, ayrıca diğer organlara ait semptom ve bulgular görülebilir. Beyin ve endokrin sistem tutulumu görülmez. Tanıda biyopsi gerekmele birlikte biyopsi ile tanı konulması her zaman mümkün olmayabilir. İzole hepatik tutulum dışında genellikle karaciğer biyopsisi gerekmez. Bazı görüntüleme yöntemleri (baryumlu grafi, abdominal tomografi) veya laboratuvar testleri (dışkıda apoptotik epitel hücreleri görülmesi) de tanıya yardımcı olabilir (34).

2.2.2. Geç Dönem Komplikasyonları

HKHN uygulamaları sürekli olarak gelişim içindedir. Günümüzde farklı hastalıkların tedavisi için de transplantasyon bir tedavi seçeneği haline gelmiştir.

Alternatif donör havuzunun kullanılması artmış, HR’de TBI’nın daha az kullanılması söz konusu olmuştur. Azaltılmış yoğunluktaki (NMA) HR’lerin kullanılmasının hem transplantasyon sayısında hem de HKHN’den sonra sağkalımda olumlu etkisi olmuş, destekleyici bakımdaki ilerlemelerin ve iyileşmelerin de eklenmesiyle birlikte uzun dönem sağ kalan hasta sayısında önemli bir artışla sonuçlanmıştır (1–3).

HKHN öyküsü olan hasta sayısının gün geçtikçe artması sebebiyle bu hasta grubunun yaşam kalitesini artırmak çok önemlidir. HKHN’den sonra iki yıldan fazla süreyle sağ kalan hastalarda relaps ve transplantasyon ilişkili morbidite ve mortalite riski devam etmektedir (35–37). Bununla birlikte hastalar transplantasyon öncesinde, transplantasyon sırasında ve sonrasında aldıkları tedaviler, tedavileri aldıkları yaşları, primer hastalıklarına, çevresel faktörlere ve diğer risk faktörlerine bağlı geç komplikasyonları geliştirme açısından risk altındadır. Erken komplikasyonlar genellikle HKHN’den sonra ilk 100 gün içinde gözlenirken geç komplikasyonlar daha sonraki dönemde gözlenir. Transplantasyonda yeni uygulamalar yaygınlaştıkça, nakil sonrası sağ kalan hasta sayısı arttıkça ve sağkalım süresi arttıkça geç komplikasyonların görülme sıklığı artmaktadır (2,35–37).

Tüm organ sistemleri HKHN sonrasında etkilenebilmekle birlikte transplantasyon ilişkili geç komplikasyonların başlıcaları şunlardır (1,7,35,38):

- Kronik GVHD
- Endokrinolojik komplikasyonlar (hipotiroidi, gonad yetmezliği, boy kısalığı gibi)

- Geç dönem enfeksiyonları
- Otoimmün bozukluklar ve hematolojik komplikasyonlar
- Solunum yolları ve akciğer ile ilgili hastalıklar (interstisyel fibrozis, bronşiolitis obliterans, bronşiolitis obliterans organize pnömoni, geç pnömoni)
- Kardiyovasküler hastalıklar
- Oküler komplikasyonlar (katarakt, keratokonjunktivit gibi)
- Kas-iskelet sistemi sorunları ve kemik mineralizasyon bozuklukları (osteopeni, osteoporoz, avasküler nekroz, miyopati gibi)
- Oral mukoza ve diş sorunları (oral mukozada kuruluk ve diş çürükleri)
- Genitoüriner sistem sorunları (nefropati, hemorajik sistit sonrası skar gibi)
- Gastrointestinal ve hepatik komplikasyonlar (kronik GVHD, hepatit B ve C enfeksiyonu, hepatik demir birikimi gibi)
- Metabolik problemler (glikoz dengesi bozuklukları, dislipidemi ve metabolik sendrom gibi)
- Santral ve periferik sinir sistemi bozuklukları (lökoensefalopati, periferik nöropati gibi)
- Sekonder maligniteler
- Psikososyal sorunlar şeklinde sıralanabilir.

Kronik GVHD, transplantasyondan sonraki 100. günden sonra ortaya çıkar ve klinik tablosu akut GVHD'den farklıdır. Akut GVHD geçiren hastalarda ya ilerleyici şekilde akut GVHD'nin devam etmesi ya da düzeldikten sonra tekrar başlaması şeklinde olabilirken olguların %20'sinde ise akut GVHD olmadan de-

novo başlayabilir. Kronik GVHD’de alıcının dokularında hasarlanma vardır, epitel hücreleri yanında mezankimal hücrelerin etkilenmesi, kollajen artışı ve fibrozisle birlikte otoimmün hastalık benzeri jeneralize bulgular ortaya çıkar (39).

Kronik GVHD insidansı, kök hücre kaynağı (periferik kök hücre, kemik iliği, göbek kordon kanı), donör-alıcı cinsiyet uyumsuzluğu, HLA uyumu ve nakil yapılan yaştan etkilenir (40). Hastanın akut GVHD geçirme öyküsü olması ve KT, RT gibi nedenlerle timüs hasarına bağlı olarak immünolojik tolerans azalması sonucu kronik GVHD riski artmaktadır. Ciddi olgularda uygun şekilde tedavi edilmezse kronik GVHD keratokonjiktivitis sikka, bronşiolitis obliteransa bağlı pulmoner yetmezlik, skleroderma veya fasiite bağlı restriktif akciğer hasarı, eklem kontraktürleri, cilt ülserleri, özofagial ve vajinal stenoz gibi çok sayıda bozuklukla seyredebilir (41–43). Hem kronik GVHD’nin kendisi hem de tedavisi için verilen ilaçlar nedeniyle kas/iskelet sistemi ile ilgili sorunlar (osteoporoz, osteopeni, avasküler kemik nekrozu, miyopati), metabolik sorunlar (hiperlipidemi, hiperglisemi, hipertansiyon, obezite) ve kronik endokrin sorunlar (pankreatik yetmezlik, adrenal yetmezlik, otoimmün tiroid hastalığı, gecikmiş puberte) görülebilir (42,44). Kronik GVHD’de immun disfonksiyon ve immun yetersizlik sonucu otoantikorlara sıklıkla rastlanır. İmmünsupresif tedaviler, hiposplenizm ve çeşitli immun defektlere bağlı olarak enfeksiyon riskinde artış vardır. Bu hastalarda görülen enfeksiyonlar morbidite ve mortalite üzerine etkilidir (43).

Kronik GVHD’nin önlenmesinde dikkat edilecek ve korunabilecek durumlar en uyumlu donörün seçilmesi, enfeksiyonların önlenmesi ve HR’nin hafifletilmesi yoluyla riski artıran faktörlerin azaltılması, hücresel kan ürünlerinin

ışınlanması; CsA, metotreksat, takrolimus, kortikosteroid gibi immünsupresif ilaçların verilmesidir. Kronik GVHD tedavisine hastalığın aktif olduğu dönem bittikten sonra en az üç ay daha devam edilmesi gerekmektedir. Tedavi yaklaşık 12-15 ay sürebilir. Esas ilaç steroid olup CsA ve azatioprin de kullanılmaktadır. İkinci grup tedavide takrolimus, sirolimus, mikofenolat mofetil, talidomid, retinoik asit, klorokin, ruksolitinin ve fotokemoterapi kullanılabilir. GVHD'nin erken bulgularını saptamak, GVHD aktivitesi ve sekelinin ayrımını yapabilmek, tedavi ilişkili toksisiteyi belirlemek ve en önemlisi ciddi morbiditeyle ilişkili geç dönem komplikasyonları önlemek için hastaların uzun dönem klinik izlemi gerekir (43,45).

Geç komplikasyonlardan bir diğeri de allojenik transplantasyondan sonra hematolojik maligniteler ve EBV ilişkili lenfomalar; otolog transplantasyondan sonra ise AML ve MDS görülebilmektedir (37). Donör kaynaklı lösemiler de nadir olmakla birlikte görülebilmektedir. Allojenik HKHN sonrası sağ kalanlarda yeni solid kanserler geliştirme riski artmıştır ve kümülatif insidans, nakilden 10 yıl sonra %2 ila %6 arasında değişmektedir. 2009 yılında yayınlanan 28.874 allojenik HKHN yapılmış ve sağ kalan hastayı kapsayan bir çalışmada, yeni solid kanserlerin genel popülasyonda beklenenden iki kat daha fazla geliştiği belirtilmiş (46).

Transplantasyon sonrası komplikasyonsuz ve sağlıklı geçen zaman arttıkça hastaların takip sıklığı azaltılarak takip edilmeye devam edilir. Hastanın primer izlemi hastanın asıl doktoru olan pediatrist, pediatrik hematolog/onkolog ve aile hekimi tarafından yapılır. Bu nedenle primer hastalığın tekrarlaması, komplikasyonların ve transplantasyonun geç etkilerinin denetlenmesini ve erken saptanmasını da içeren bir izlem planı geliştirmek önemlidir. Uzun dönem izlem

ekibi HKHN hekimi, hemşire, ilgili yan dal uzmanlarından (endokrinoloji, pulmonoloji, kardioloji, gastroenteroloji, jinekoloji, nöroloji, psikiyatri, dermatoloji, oftalmoloji, enfeksiyon hastalıkları, sosyal hizmetler ve diş hekimi) oluşur. Uzun dönem izlemlerde testlerin ve konsültasyonların gruplanması koordine edilerek standardizasyon sağlanır ve maliyet azaltabilir (38). Nakil hastalarını takip eden doktorlar izlem planı oluştururken primer hastalığın, her bir tedavinin ve hastanın kendi özellikleri ile risk faktörlerini akılda tutması gerekmektedir (2). Bu hastalar için düzenli takiplerle geç dönemde ortaya çıkan komplikasyonların erken saptanması, tedavisi ve uygun yönetimi önerilmektedir (3). HKHN yapılmış çocuk ve adolesanlarda kognitif becerileri ve psikososyal iyilik halini devam ettirerek erişkinliğe ulaşmalarını ve toplumun ehil bir bireyi olmalarını sağlamak en yüksek hedeftir (47).

2.3. Geç Dönem Endokrinolojik Komplikasyonlar

Santral sinir sistem, immün sistem ve endokrin sistem vücudun dengesini düzenleyen ve stabilize eden homeostatik mekanizmaların devamlılığından sorumludur. Aynı zamanda vücudun dışarıdaki değişikliklerine adaptasyonu sağlar. Hormonlar spesifik olarak, enerji metabolizması, reproduksiyon, büyüme ve gelişmede görev alırlar (47).

Endokrin komplikasyonlar, kök hücre nakli yapılmış ve sağ kalan hastalarda uzun dönemde en sık görülen komplikasyonlardan olup önlenmesi, erken tanısı ve tedavisi mümkündür (7). Ayrıca endokrin organların hem sitotoksik ilaçlar hem de radyasyona hassas olduğu (8,9), KT ve RT'nin ikisinin de farklı endokrin organları

etkileyerek endokrinolojik komplikasyonlara neden olduğu bilinmektedir (48–50). KT ve RT'nin yanı sıra HKHN'nin kendisi de endokrin fonksiyonlarda bozulmaya neden olabilir. Transplantasyon sırasında fazla miktarda sitokin salınımı olurken immün sistemin gecikmiş veya yetersiz yeniden yapılanması da immün yetmezliğe neden olur (51). Sonuç olarak; diğ er sistemler ve dokular gibi endokrin sistem de çok sayıda ekzojen ve endojen faktör aracılığıyla etkilenir. İmmüsupresif tedavi ve immün sistemdeki dengesizliğin, allojenik HKHN yapılmış hastalardaki endokrin disfonksiyon gelişiminde rol oynayabileceğ i düşünölmüş tür (52). En anlamlı endokrin komplikasyonlar radyasyon ve kemoterapötik ajanlara (busulfan, siklofosfomid gibi) maruziyet, kronik GVHD ve uzamış kortikosteroid maruziyetiyle ilişkilidir (11).

Nakil sonrasında GVHD profilaksisi için kullanılan ilaçlardan siklosporinin hiperglisemi, hirsutizm, sirolimusun diabetes mellitus, hiperkolestrolemi, hipertrigliseridemi, amenore, metotreksatın ise kilo kaybı, infertilite, oligospermi, hiperglisemi gibi endokrinolojik yan etkileri vardır (23).

Pediyatrik dönemde daha önemli olmak üzere endokrin sistem, HKHN öncesindeki hazırlama rejiminde kullanılan yüksek doz KT ve/veya ışınlama nedeniyle etkilenmeye çok yatkın olup, gelişmekte olan bir çocuk gelişimini tamamlamış bir erişkine göre endokrinolojik komplikasyonlar göz önüne alındığında daha büyük risk altındadır (10,12).

HKHN'nin etkilediğ i başlıca endokrin organlar arasında tiroid bezi, hipofiz bezi ve gonadlar bulunur; ayrıca iskelet sisteminin gelişimi ve dengesini destekleyen hormonlar da bu durumdan etkilenir. Çocuklar, özellikle de prepubertal

olup hala büyümesi devam edenlerde görülen sık komplikasyonlardan biri de büyüme geriliğidir. Bu nedenle, HKHN'den sonra çocuklarda görülen endokrinolojik geç etkiler, hem özellikle endokrinolojik disfonksiyonun gelişmesinde epidemiyoloji ve risk faktörlerini daha iyi anlamak hem de önünde uzun bir yaşam süresi olan bu hasta grubunda söz konusu geç etkileri minimuma indirebilecek stratejileri geliştirmeye başlamak için önemli bir araştırma alanı kabul edilmiştir (12).

2.3.1. Büyüme Geriliği ve Boy Kısaldığı

Büyüme iskelet, kas, yağ dokusu gibi sistemlerde kütle ve hacmin artmasıyla oluşan karmaşık bir süreçtir. Büyüme kapasitesi konsepsiyon anında genetik olarak belirlenmiştir ve bunun yanında çeşitli etkenler de gen ekspresyonunu etkileyebilir (47). Boy uzaması pubertenin sonuna kadar devam eden genetik yapı, beslenme, hormonlar, kortikosteroid gibi ilaçlar ve diğer birçok faktörün etkileşiminin sonucudur. Büyümenin farklı dönemlerinde çeşitli faktörler büyümede önem kazanır. Süt çocukluğu döneminde büyüme büyük oranda beslenme, metabolik faktörler, insülin ve IGF-1 ile ilişkiliyken çocukluk çağında büyüme büyük oranda büyüme hormonundan (BH) etkilenir (53). Puberte sırasında ise BH ve seks steroidlerinin sinerjistik etkisi büyüme sıçramasını uyarır (47). Seksüel olgunlaşma sonrası uzun kemiklerin ve vertebral epifizyal büyüme plaklarının füzyonu büyümenin tamamlandığı ve nihai erişkin boya (NEB) erişildiğine dair sinyal verir (54).

Genel olarak tüm yaş gruplarında HKHN hastalarının endokrinolojik sorunları benzer iken, HKHN'ne bağlı büyüme geriliği ve boy kısalığı çocukluk ve adolesan dönemde nakil yapılmış hastalara özgü sorunlardır (12). HKHN yapılan hastalarda büyüme geriliğinin kesin insidansı, hastaların HKHN sırasındaki yaşı, kullanılan HR'nin tipi ve kranial ışınlama almış hastaların çalışmaya dahil edilip edilmemesine bağlı olarak çalışmalar arasında büyük farklılık gösterir. HKHN yapılan pediatrik hastalarda yapılan çalışmalar insidansın %20 ile %85 arasında değiştiğini göstermektedir (48,55–59). Bu değişkenlik hastaların HKHN sırasındaki yaşlarının farklılığına dayandırılmıştır.

HKHN'den sonra büyüme geriliğine katkıda bulunan hem endokrinolojik hem de endokrin dışı çok sayıda neden vardır ve bu çocuklardaki büyüme geriliği çeşitli faktörlere bağlıdır (48,49,60,61). Hastaya ait faktörler (HKHN sırasında hasta yaşının küçük olması, primer hastalık, aile boyu), tedavi ile ilgili faktörler (KT, immünsupresifler, TBI ve/veya kranial RT öyküsü gibi) ve tedavi sonrası komplikasyonlar (kronik GVHD gibi) büyüme ile ilgili sorunların ana belirleyicileridir (60). Tüm bunlar beslenme ve nütrisyonel durumun bozulmasına neden olarak ve büyüme hormon eksikliği (BHE) ve/veya iskelet displazi gelişmesine yol açarak (büyüme plağının radyasyon toksisitesine maruz kalması nedeniyle) boy uzaması üzerinde olumsuz etki oluşturabilirler (62). Hastanın cinsiyetinin de boy kısalığı üzerinde etkili olduğu gösterilmiştir. Kız cinsiyete oranla erkeklerin büyüme geriliği açısından daha büyük risk altında oldukları bildirilmiştir (48,55,63).

Büyüme geriliği tek doz TBI almış olanlarda, fraksiyone dozlarda TBI almış olanlara göre, toplam ışıın dozunun daha yüksek olmasına rağmen, daha sıktır (64–66). Tek doz TBI almış gruptaki çocuklar genellikle büyüme geriliği en belirgin olan gruptur. Bu durumun BHE ile ilişkili olduğu düşünülmüştür (67). Fraksiyone dozlarda uygulanan TBI başlangıçta büyüme üzerinde olumsuz bir etkisi olmadığı düşünülse de bu çocuklarda büyüme hızında ve boy standart sapma skorunda (SDS) azalma olduğu gösterilmiştir (55,64,66).

Thomas ve ark. (66) yaptığı 9-10 Gy tek doz TBI almış 26 hasta ile 12-14.40 Gy fraksiyone dozlarda TBI almış 23 hastanın boy SDS'lerini karşılaştıran çalışmada tüm hastaların boy SDS'sinin düşük olduğu göstermişlerdir. Bushhouse ve ark. (68) yaptığı çalışmada puberte öncesi çocuklarda HKHN'den sonra ilk 3 yıldaki ortalama boy değişimi izlenmiş 10 Gy tek doz TBI verilmiş 11 çocuktaki boy değişimi, 12 Gy bölünmüş dozlarda TBI verilmiş olanlara kıyasla anlamlı derecede daha az bulunmuştur. Aplastik anemi tedavisi için siklofosfomid ile birlikte TLI uygulanan hastalarda yürütülen bazı çalışmalarda ise boy uzamasının TBI yapılmış hastalara göre daha az etkilenmiş olmakla beraber olumsuz etkilendiği bildirilmiştir (69).

HKHN'nin uygulandığı yaştan küçük olmasıyla büyümenin daha çok etkilendiği yönündeki görüşle zıt olarak bir diğer yaklaşım da talaseminin ve tedavisinde verilen tekrarlayan kan transfüzyonları ve şelatörlerin neden olduğu etkilerin ortadan kalkmasıyla büyümede iyileşme sağlandığıdır. Altta yatan hastalığın büyümeyi baskıladığı durumlarda HKHN'den sonra büyümede hızlanma da olabileceğinden bahsedilmektedir (70).

Kronik GVHD nedeniyle kortikosteroidlerle tedavi edilen bazı hastalarda tedavi süresince büyüme hızında azalma tespit edilmiştir. Kronik GVHD kontrol altına alındıktan ve kortikosteroid tedavisi sonlandırıldıktan sonra, büyüme hızında yaşa uygun normale dönmeden önce bir "catch-up" büyüme gözlemlendiği ve nihai erişkin boyuna ulaşan çocukların genellikle normal boy aralığında olduğu bildirilmiştir. Bununla birlikte, primer hastalık ve HKHN öncesi tedaviler, hastanın büyüme potansiyelini geri dönüşsüz olarak etkileyebileceğinden, kronik GVHD tedavi edilse bile her zaman catch-up büyüme gözlenmeyebilir (11,71).

Hipofiz bezinden salgılanan büyüme hormonunun, kemiklerin uzunlamasına büyümesi üzerindeki anabolik etkileri, başlıca insulin benzeri büyüme faktörü (IGF) ve bu faktörlerin bağlayıcı proteinleri olan insulin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı proteinler (IGFBP) aracılığıyla gerçekleşir. IGFBP'ler, IGF'lerin hedef hücrelere taşınmasına ve membran yüzey reseptörleriyle etkileşimlerine aracılık ederek, IGF'nin serum yarı ömrünü uzatır. BH diüurnal varyasyon üzerine binen atımsal bir salınım gösterir. BH salınımı BH salgılatıcı hormon (Growth Hormon Releasing Hormon, GHRH) ile uyarılır ve hipotalamustan salgılanan somatostatin ile baskılanır. BH, karaciğerde IGF-1 üretimini uyarır ve bu süreç hem hipotalamus hem de hipofiz üzerinde negatif geri besleme mekanizmasıyla düzenlenir (54).

BH, IGF-1 aracılığıyla epifizyal büyümeyi ve sonrasındaki kemik büyümesini uyarır bunun yanında lipolizin, dokulara aminoasit taşınmasının ve karaciğerden protein sentezinin artması gibi etkileri vardır. BHE uzun kemiklerin epifizyal plaklarının füzyonundan önce gelişirse boy kısalığına neden olur (72).

Santral Sinir Sistemi (SSS) ışınlaması ve TBI, BHE'ne neden olur ve HKHN'den sonra büyüme hızı olumsuz etkilenebilir. HR'de TBI uygulanan hastalardaki BHE insidansı, HKHN'den sonra büyüme hormonu uyarı testi (BHUT) yapılma zamanındaki farklılıklar, verilen HR'deki farklılıklar, kranial ışınlama almış hastaların değerlendirilmesi ve BHUT için kullanılan metodların farklılığına bağlı olarak %20 ila %85 arasında değişmektedir (57,73–76). SSS ışınlaması sonrası BHE gelişmesi, SSS ışınlaması sırasındaki yaş, maruz kalınan radyasyon dozu ve ışınlama tamamlandıktan sonra geçen süreyle ilişkilidir (77). SSS ışınlamasında BHE gelişmesi için eşik değer 30 Gy'dir (78). Bu dozda SSS ışınlaması uygulanmış olan hastaların çoğunda ışınlamanın 2-3 yıl sonrasında BHE gelişmesi beklenebilirken daha düşük dozlarda SSS ışınlaması uygulanmış hastalarda ışınlamadan 5-10 yıl sonrasına kadar BHE gelişmeyebilir. Böylelikle TBI'ya ek olarak SSS ışınlaması da uygulanmış olan neredeyse tüm çocukların BHE geliştirme eğiliminde olduğu fakat SSS ışınlaması uygulanmamış, sadece TBI uygulanmış olan çocukların BHE geliştirmeme olasılığı da olabilir (67).

HKHN'den sonra hastalarda boy kısalığı ve büyüme geriliğinin ortaya çıkmasında yapılan çalışmalarda gösterilen en önemli neden RT'dir. Işınlama sırasında hipofiz bezinin ışınlamadan korunması pratikte zor olduğundan en kolay ve en mümkün yok olabildiğince tam doz TBI içeren rejimlerin kullanılmasından kaçınmak hatta tercihen TBI içermeyen hazırlık rejimleri geliştirmek olacaktır. TBI içeren rejimlerden uzaklaştıkça HKHN'den sonra biyokimyasal BHE'ye bağlı büyüme geriliği görülme sıklığı azalabilir veya sadece nadiren HKHN öncesinde

yüksek doz radyasyona maruz kalan hastalarda ortaya çıkan bir komplikasyon olarak görülebilir (12).

2.3.2. Obezite

Obezite, vücutta aşırı derecede yağ bulunması ve depolanması durumudur (79). Obezite, DM, dislipidemi, HT, metabolik sendrom, aterosklerotik kalp hastalıkları, inme, büyüme hormonu düzensizlikleri, gonadal hormon düzensizlikleri, solunum ve sindirim sistemi bozuklukları, immun yanıtta bozukluklar, osteoartrit ve eklem hasarı gibi mekanik komplikasyonlar, kolon ve meme kanserleri başta olmak üzere kansere yatkınlık gibi metabolik ve hormonal pek çok komplikasyona neden olmaktadır (80). VKİ ağırlığın (kilogram) boyun (metre) karesine bölünmesi ile hesaplanır. Fazla kilo, aynı yaş ve cinsiyetteki çocuk ve adölesanlarda vücut kitle indeksinin 85. persentilde veya üzerinde ve 95. persentilin altında olması (>1.04 SD - <1.64 SD) olarak tanımlanırken obezite aynı yaş ve cinsiyetteki çocuklar ve adölesanlarda vücut kitle indeksinin 95. Persentil ve üzerinde (≥ 1.64 SD) olması olarak tanımlanmıştır (81). Ancak VKİ vücut yağ dağılımı hakkında bilgi vermediği için aslında eksik bir tanımlama yöntemidir (79,80).

HKHN sonrası obezite sıklığının %23-40 arasında değiştiği ve uzun dönem yaşayan hastalarda sıklığının arttığı gösterilmiştir (82,83). Ayrıca HKHN alıcılarında vücut yağ kitlesinde artış olduğu, bu artmış yağ kitlesinin DM, MS ve kardiyovasküler hastalıkların gelişimi için risk faktörleri olduğu gösterilmiştir (84,85). Bütün bu komplikasyonlar için risk faktörü olan obezitenin önlenmesi

önemlidir. Bu bakımdan obezite gelişimine neden olabilecek risk faktörlerinin saptanması, değiştirilebilecek olanların ortadan kaldırılması, değiştirilemeyecek risk faktörlerine sahip olan hastalarda erken tespit ve tedavi büyük öneme sahiptir. Bu hastalarda uygun diyet ve egzersiz programları, yaşam tarzı değişiklikleri ile obezitenin gelişimi engellenmelidir.

2.3.3. Tiroid Fonksiyon Bozuklukları

Tiroid bezi iyot alımı, sonrasında da triiyodotironin (T3) ve tiroksin (T4) hormonlarının üretim ve salınımını yaparak bazı kritik homeostatik aktiviteleri düzenler. Bunlar arasında bedensel büyüme ve gelişme, metabolizmanın düzenlenmesi ve gonad fonksiyonları üzerindeki görevleri sayılabilir (86).

Tiroid disfonksiyonu aynı zamanda allojenik ve otolog HKHN'den sonra en sık görülen endokrin komplikasyondur ve genel olarak hastalarda görülme sıklığı %2-56 olarak bildirilmektedir (86). Çocukluk çağında yapılan HKHN sonrasında da tiroid disfonksiyonu sık görülen potansiyel geç etkilerden birisi olarak bilinmektedir(47,87).

Genel olarak HKHN sonrasında tiroid fonksiyon bozukluklarının gelişmesinde etkisi olan faktörler (88);

- Tüm vücut ışınlama
- Tek doz ışınlama
- Transplantasyon öncesi kranial ışınlama veya boyun bölgesine ışınlama

öyküsü

- HKHN sırasında hasta yaşının küçük olması (özellikle 10 yaşından daha küçük olması)

- HKHN donöründe ve/veya alıcısında tiroid otoantikorlarının varlığı

Bunların yanında alkilleyici olmayan kemoterapötik ajanlara kıyasla alkilleyici ajanların kullanılmış olmasının daha yüksek risk oluşturduğu da gösterilmiştir. Tiroid bozukluklarının prevalansı TBI maruziyeti olmasa bile allojenik HKHN alıcılarında otolog HKHN alıcılarına kıyasla daha yüksektir (52,89,90).

Genel olarak, HKHN'den sonra görülen tiroid komplikasyonları ya tiroid disfonksiyonu şeklinde ya da tiroidin kitle lezyonu şeklinde (benign nodüler guatr veya malign karsinom gibi) olur (86). HKHN'den sonra hastalarda en sık görülen tiroid sorunları: Primer aşikar hipotiroidi: (serum TSH düzeylerinde yükseklik ve serbest T4 konsantrasyonunda düşüklük), subklinik hipotiroidi (serum TSH düzeyinde hafif yükselmeye birlikte normal serbest T4 konsantrasyonu), otoimmün tiroid hastalıkları veya otoantikör aracılı tiroidit, hipertiroidi (serum serbest T4 konsantrasyonunda yükselme), ötiroid hasta sendromu (ÖHS), sekonder tiroid neoplazmlarıdır (12,47).

Tiroid bezinin ışınlanmasının tiroid fonksiyon bozukluklarından subklinik hipotiroidi, hipotiroidi ve tiroiditin gelişimiyle ilişkili olduğu bilinmektedir. RT sonrası tiroid disfonksiyonu genellikle ilk yıl içerisinde TSH seviyesinde artış ve normal tiroid hormon üretimi ile birlikte asemptomatik kompanse hipotiroidi olarak başlar, ilerleyen yıllarda ise TSH düzeyinde yükselmeye birlikte tiroid hormon yapımındaki azalma eklenerek aşikar hipotiroidiye ilerler (86). Sadece KT içeren

HR ile hazırlanmış hastalarda tiroid komplikasyonu izlenmediğini bildiren çalışmalar da vardır (91). Bununla birlikte TBI uygulanmış hastalar kadar yüksek olmasa bile bu hastalarda da tiroid fonksiyonlarında bozulma geliştiğini gösteren yayınlar vardır (89,92,93).

RT'nin tiroid kanserini uyarmasındaki risk diğer bazı faktörlere de bağlıdır. HKHN'nde kullanılan ışınlama rejimlerindeki dozlar 2-6 Gy gibi düşük dozlar olabildiği gibi 8-14 Gy gibi yüksek dozlara da ulaşabilmektedir. Radyasyon maruziyetinde dozun artması daha yüksek tiroid malignitesi insidansı ile ilişkilirken aşırı yüksek dozlarda radyasyona maruziyetin (100 Gy kadar) tiroid malignitesi gelişimiyle ilişkisi daha düşüktür. Bu durumun tiroidin büyük oranda hasar görmesinden kaynaklandığı düşünülmektedir (94).

2.3.4. Kemik Metabolizması Bozuklukları

Osteoporoz kemik kırılabilirliğinde artışa neden olan düşük kemik kitlesi ve kemik yapısında bozulmayla giden bir durumdur ve dünya genelinde en yaygın metabolik kemik hastalığıdır. Osteopeni ise osteoporoz kadar ağır olmayan kemik kitle kaybını tanımlar (95). Çocuklarda kemik dansitesi değişikliklerine ilişkin çalışmalarda KMD çoğunlukla DEXA yöntemi ile ölçülmüştür. Çocuklarda DEXA ile elde edilen KMD sonuçları yaş, puberte evresi ve boya göre yorumlanmalıdır (96).

Osteopeni/osteoporoz gelişiminde beslenme bozuklukları, yetersiz kalsiyum ve D vitamini alımı, sedanter yaşam tarzı, sigara ve alkol kullanımı, karaciğer ve böbrek fonksiyon bozukluğu, kemo/radyoterapi, steroid başta olmak

üzere immunsupresif ajanlar, hipogonadizm, kaşeksi, hiperparatiroidi, hipertirodi ve ileri yaş rol oynamaktadır (97,98).

HKHN alıcılarında osteopeni/osteoporoz sıklığı %9-50 arasında bildirilmiştir (10,99,100). Bazı çalışmalar osteoporoz için %25, osteopeni için %50 gibi yüksek insidans oranları bildirmişlerdir (101–103). Kemik mineral kaybı transplantasyon sonrası ilk 6-12 ay arasında hızlı ilerlemektedir (2). HKHN alıcılarında birçok risk faktörünün bir arada bulunması nedeni ile bu hastalar osteopeni/osteoporoz gelişimi açısından yüksek riskli olarak kabul edilmektedir (104). Risk faktörlerinin değerlendirilmesi, risk faktörlerinin azaltılması veya risk altındaki hastalara profilaktik tedavi uygulanması ile osteopeni/osteoporozun ve neden oldukları morbidite ve mortalitenin önlenmesi HKHN alıcılarının uzun dönemde daha kaliteli yaşamasına katkı sağlayacaktır.

Kemik kaybı kırıklar ve ağrı ile kendini gösterebileceği gibi semptom veya bulgu olmadan KMD ölçümüyle de saptanabilir. KMD'yi ölçmede kullanılan farklı yöntemlerden “Dual Photon Densitometry”nin (DPA) kemik kaybının derecesini belirlemede en iyi yöntem olduğu söylenmekle birlikte (2)“Dual X-Ray Absorptiometry” (DEXA) yöntemi günümüzde en yaygın olarak kullanılan (105) ve çalışmalarda çoğunlukla tercih ve refere edilen tanı ve tarama yöntemidir (106). KMD ölçümünde en çok kullanılan alanlar femur boynu ve lomber (L1-4) vertebradır. Çocuklarda HKHN'den sonra kemik dansitesi değişikliklerine ilişkin çalışmalarda KMD çoğunlukla DEXA yöntemi ile ölçülmüştür (96). Çocuklarda DEXA ile elde edilen KMD sonuçları yaş, puberte evresi ve boya göre

yorumlanmalıdır. Bu ögeleri hesaba almada yetersizlik yanlışlıkla osteoporoz tanısı konulmasına neden olabilir.

Çocuklarda allojenik HKHN sonrasında 3. ayda KMD'nin değerlendirilmesi, birinci yılda da takip DEXA taraması ile değerlendirme önerilmektedir (107). Nakil sonrasında takipte kemik dansitesinde azalma olan hastalarda gonad yetmezliği ve diğer ilişkili endokrin sorunları değerlendirmesi, uzun dönem takibin bir parçası olarak her hastada HKHN öncesinde, HKHN sonrası 80-100. günler arasında ve eğer risk varsa en azından yıllık olarak kalsiyum ve D vitamininin değerlendirmesinin yapılması önerilmektedir (2,108).

2.3.5. Hipogonadizm ve Reprodüktif Sistem Komplikasyonları

Puberte çocukluk çağındaki seksüel matür evreye geçişin olduğu fizyolojik bir dönemdir. Puberte sürecinde sekonder seks karakterlerinin gelişimi, yağ dokusu dağılımında değişiklik, büyüme hızında artışla birlikte iskelet sistemin büyümesi gerçekleşir. Puberte dönemiyle kızlarda ovulasyon, erkeklerde spermatogenezle tanımlanan reprodüktif kabiliyete ulaşılmış olur (47). Hipotalamustan salgılanan ve henüz tanımlanmamış nörohumoral uyarıların etkisi ile GnRH (gonadotropin releasing hormone) devreye girer ve hipofizden LH (Luteinizing Hormone) ve FSH (Follicle Stimulating Hormone) salgılanmasını sağlar. Pubertede FSH ve LH'nin salınım davranışı değişir. GnRH pulse jeneratörünün artan aktivitesi sonucu artan gonadotropinler gonadları uyarak erkeklerde testiküler seks hormonu üretimini (testosteron) ve spermatogoniaların maturasyonunu sağlar. Kızlarda ise ovulasyon gelişir (109).

Kızlarda puberte başlangıcı normalde 8 ile 13 yaş arasında gerçekleşir ve meme tomurcuklarının gelişimiyle başlar. Erkeklerde ise puberte, 9-14 yaş aralığında testis hacminin 4 ml'nin üzerine çıkması ile başlar. Pubertenin başlatılması ve sorunsuz tamamlanabilmesi, hipotalamustan salgılanan Luteinize edici hormon salgılatıcı hormon (LHRH), hipofizden salgılanan gonadotropinler (FSH ve LH) ile gonadlardan salgılanan seks steroidleri (kızlarda östradiol, erkeklerde testosteron) arasında ince bir denge sağlanmasını ve bu hormonlara karşı hedef organların artan duyarlılığını gerektirir (47).

Puberte öncesi dönemde HKHN yapılan hastalarda her iki cinsiyette de pubertal bulgulara gecikme veya yetersiz pubertal gelişim görülebilir (12). HKHN'ne bağlı diğer reproduktif riskler arasında ise her iki cinsiyet için gonad yetmezliği ve infertilite sayılabilir. Çocukluk çağında HKHN yapılmış hastalarda gonad yetmezliği sık görülen komplikasyonlardan biridir. Çocukken HKHN yapılmış kızlarda over yetmezliği oranı %16-84 olarak bildirilmektedir (110,111). Çocukluk çağında HKHN yapılmış erkeklerde ise gonad yetmezliği oranı %14-85 olarak bildirilmiştir (112,113).

Gonad yetmezliğinin şiddeti, hastanın yaşı, cinsiyeti, transplantasyon öncesi uygulanan tedavi ve hazırlık rejimine bağlı olarak değişkenlik gösterir. HKHN sonrasında gonad yetmezliği riski her iki cinsiyet için de yüksek olmakla birlikte, bu durumun özellikle kızlarda erkeklere kıyasla daha yüksek oranlarda gözlemlendiği bildirilmiştir (114). Overler kullanılan ajanların yan etkilerine ayrıca hassastır, çünkü doğumdan sonra overlerde belirli sayıda germ hücresi vardır (115).

HKHN’nden sonra gonad yetmezliği ortaya çıkmasındaki risk faktörleri şu şekilde sıralanabilir (86):

- Kız cinsiyet
- Transplantasyon yaşının büyük olması (özellikle 10 yaş altına kıyasla 10 yaşın üstünde HKHN yapılan hastalarda)

- TBI kullanılması
- Tek doz ışınlama
- Kranial ışınlama
- Yüksek dozda veya kümülatif dozu yüksek alkile edici ajanlara maruziyet

Yukarıdaki risk faktörlerine bağlı olarak değişken riskle birlikte, gonad yetmezliği gelişmesi daha çok HR’de yüksek dozda alkile edici ajanların kullanılması (esas olarak Busulfan) ve TBI kullanılması ile ilişkilendirilmiştir. Bu ajanlara bağlı gonad hasarı hastaların çoğunda hipergonadotropik hipogonadizme neden olur ve geri dönüş nadirdir (47).

Kronik GVHD derecesinin de HR’den bağımsız olarak gonad toksisitesine neden olduğu veya riski arttırdığı düşünölmüştür. Kronik GVHD öyküsü olup uzun dönem sağ kalanlarında sperm sayısı daha düşük olma eğilimindedir. Alloreaktif T lenfositler ve antikor aracılı hasar şeklinde hipotezler öne sürölmüştür (116).

Yaşı uygun hastalara transplantasyon öncesinde fertilitiyi koruyucu stratejiler hakkında mutlaka bilgilendirme yapılmalıdır (117). Erkek hastalarda HKHN’nden sonra fertilitiyi devam ettirmek için kullanılan yöntemler mümkünse HR’nin yoğunluğunu azaltma şeklinde veya semen/testiküler doku

kriyoprezervasyonu şeklinde olup hala sporadiktir (47). Gonadların bulunduğu bölgeyi de kapsayacak şekilde RT uygulanacak olan hastalara (TBI, TAI gibi) ışınlama işlemi sırasında gonadların radyasyondan korunmasına yönelik perdeleme işlemi (gonadal shielding) uygulanabilmektedir. Kız hastalarda da erkeklerde olduğu gibi HKHN'nden sonra fertilitiyi devam ettirmek için kullanılan stratejiler mümkünse HR'nin yoğunluğunu azaltma şeklinde veya oosit ve over dokusu dondurup saklama şeklinde olup halen nadir uygulanmaktadır ve teşvik edilmelidir (47). Kız hastalara da TBI veya TAI uygulamasından önce gonad perdelemesi yapılabilmektedir (118).

2.3.6. Dislipidemi

Dislipidemi, kardiyovasküler mortalite ve morbiditeyi etkileyen en önemli risk faktörlerinin başında gelmektedir. Dislipidemi tanısı düşük dansiteli lipoprotein (LDL) ve/veya trigliserid (TG) yüksekliği ve/veya yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) düşüklüğü ile konmaktadır (119). HKHN alıcılarında obezite, kontrolsüz DM, ailesel hiperlipidemi sendromları, hipogonadizm, tiroid fonksiyon bozuklukları gibi genel toplumda dislipidemi yapabilecek nedenlere ek olarak uygulanan kemo/radyoterapiler, immunsupresif ajanlar ve GVHD gibi nedenler de dislipidemi gelişimi açısından risk faktörüdür (120). HKHN alıcılarında nakil sonrası dislipidemi sıklığı %17-58 arasında değişmektedir (82,121). Dislipideminin nakil sonrası görülen kardiyovasküler olaylarda en önemli risk faktörü olduğu gösterilmiştir (122). Bu nedenle dislipidemi gelişimine neden olabilecek risk faktörlerinin belirlenmesi, değiştirilebilecek risk faktörlerinin

engellenmesi veya ortadan kaldırılması, değıştirilemeyecek risk faktörlerine sahip olan hastalarda takip, erken teşhis ve tedavi önemlidir. Bu hastalarda diyet ve egzersizin yanı sıra ulusal ve/veya uluslararası tedavi rehberlerinin önerisine göre medikal tedaviler de planlanmalıdır.

2.3.7. Bozulmuş Glikoz Toleransı ve Diabetes Mellitus

İnsülin direnci insülin hormonunun hücrel etkilerine karşı doku yanıtının azalması durumudur. Hastalar genellikle insülin direnci nedeniyle bozulmuş glukoz toleransı gösterir ve daha sonra insülin eksikliği geliştirir (123).

Diabetes mellitus insülin sekresyonunda ve/veya insülin etkisinde bozukluğa bağılı olarak gelişen; açlık veya postprandiyal hiperglisemiyle karakterize karbonhidrat, protein ve yağ metabolizma bozukluğuna yol açan kronik bir hastalıktır. Diabetes mellitus (DM) çocukluk döneminde Tip 1 (T1DM), Tip 2 (T2DM), monojenik diyabet ve sekonder nedenlere bağılı diyabet olmak üzere 4 ana grupta sınıflandırılabilir (124). Günümüzde kardiyovasküler olayla eş tutulmakta, kardiyovasküler komplikasyonlara, birçok mikro ve makro vasküler komplikasyona neden olmakta, organ kayıplarına yol açmaktadır (125). Diabetes mellitus, HKHN sonrası kullanılan immunsupresif tedaviler (özellikle steroid) ve değışen metabolik tablo nedeni ile sık görölmektedir (86). Hematopoetik kök hücre nakli alıcılarında DM gelişim sıklığı %9-60 arasında bildirilmekte olup toplum genelinden oldukça yüksektir (126,127). Bu nedenle DM gelişimine neden olabilecek risk faktörlerinin saptanması, değıştirilebilecek risk faktörlerinin ortadan

kaldırılması, değiştirilemeyecek risk faktörlerine sahip olan hastalarda erken teşhis ve tedavi önemlidir.

2.3.8. Adrenal Yetmezlik

Hipotalamus-hipofiz-adrenal aksın baskılanmasından kaynaklanan sekonder adrenal yetmezlik, esas olarak HKHN'den sonra alınan kortikosteroid tedavisinin süresi ve kümülatif dozuyla ilişkilidir. İlk olarak 1986'da yapılan bir çalışmada nakil öncesi hazırlık rejiminde TBI kullanılan HKHN'i takiben uzun süreli adrenokortikal yetmezlik riskinin arttığı tanımlanmıştır (65), ancak sonraki çalışmalar nadiren nakilden sonra plazma kortizol seviyelerinde kalıcı bir azalma olduğunu belgelemiştir (52,128). Son zamanlarda yapılan çalışmalarda, çocuklarda TBI tabanlı hazırlık rejimlerinden sonra akut adrenal yetmezlik bildirilmiştir (129,130).

Böbrek üstü bezleri ve adrenal hormon üreten doku radyasyona görece dirençli bir dokudur (4). Orio ve ark. (131) HKHN yapılan pediatrik hastalarda endokrinolojik komplikasyonların izlendiği çalışmada hazırlık rejiminde TBI almamış hastalarda adrenal yetmezliğin başlangıcı her zaman kortikosteroid tedavisinin süresi (100 günden fazla) ve kümülatif dozu (10 gr/m²'den fazla) ile ilişkili bulunmuştur. Ancak, yine aynı çalışmada sekonder adrenal yetmezlik geliştiren tüm hastalar (hastaların %20'si) kortikosteroid tedavi almaya devam etmesine ve hepsinin yukarıda bildirilen kümülatif doz ve tedavi süresini aşmasına rağmen, hastalarda adrenal yetmezlik gözlemlenmemiş; bu da hipotalamus-hipofiz-adrenal aksının ekzojen baskılamaya karşı değişken bir bireysel duyarlılığı

olduğunu düşündürmektedir. Ciddi enfeksiyonların başlaması nedeniyle kortikosteroid tedavisi aniden kesilen kronik GVHD ile takip edilen hastalarda, zaten tehlikeye girmiş klinik durumlarını daha da kötüleştirebilecek akut bir adrenal kriz geliştirme riski yüksektir (132). Yüksek doz ve/veya kronik steroid tedavisinden sonra hipotalamus-hipofiz-adrenal ekseninin hafif derecedeki işlev bozukluğunu bile dışlamak için her zaman uyarı testi yapılması gerektiğinden, endokrinologlar tarafından özel olarak araştırılmadığı sürece, belirgin olmayan adrenal yetmezliğin yaygınlığı muhtemelen hafife alınmış bir durumdur.

Hematopoetik kök hücre nakli alıcılarında hipotalamus-hipofiz-adrenal aks iyileşene kadar kısa etkili steroidlerle replasman tedavisinin kullanılması ve adrenal eksenin kademeli olarak iyileşmesinin sağlanması için kortikosteroid dozunun kademeli olarak azaltılması önerilmektedir (133,134).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Örneklem Seçimi

Çalışmamıza Ankara Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Çocuk Kemik İliği Transplantasyonu Ünitesi'nde, çocukluk ve adolesan dönemlerinde malign veya malign olmayan nedenlerle 2005-2023 tarihleri arasında allojenik hematopoetik kök hücre nakli yapılmış, naklin üzerinden en az bir yıl geçmiş, hayatta olup primer hastalık açısından remisyonda kabul edilen, kontrollerine düzenli olarak devam eden 82 hasta örneklem olarak kabul edilmiştir. Çalışmamız kesitsel olarak hastaların son kontroldeki değerlendirmeleri ile geriye dönük dosya ve laboratuvar verilerinin değerlendirmesinden oluşmaktadır. Buna göre hastalar HKHN'den sonra geç dönemde ortaya çıkabilecek büyüme geriliği ve boy kısalığı, obezite, malnütrisyon, tiroid ile ilgili komplikasyonlar, gonadlar ile ilgili komplikasyonlar, puberte gelişim bozukları, kemik gelişimi, kemik mineralizasyon bozuklukları, dislipidemi, diabetes mellitus ve insülin direnci, adrenal yetmezlik açısından değerlendirilmiştir.

Araştırmaya dahil edilme kriterleri

- Malign veya malign olmayan nedenlerle Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Kemik İliği Transplantasyonu Ünitesi'nde allojenik HKHN yapılmış olması,
- Hastanın hayatta olması ve primer hastalığının remisyonda olması,
- HKHN üzerinden en az bir yıl geçmiş olması,
- Son değerlendirmenin tarafımızca yapılmış olması,

- Hastaların eski antropometrik ölçüm, puberte gelişimi değerlendirmesi ve laboratuvar tetkikleri açısından dosyalarında yeterli verinin olması

Araştırmanın dışında bırakılma kriterleri

- Hastanın hayatta olmaması,
- Primer hastalık tablosunun remisyona girmemiş olması,
- Hastanın 18 yaşını geçmiş olması,
- Son değerlendirmenin tarafımızdan yapılmış olmaması,
- Hasta dosyasında eksik veri olması veya yeterli veri olmaması

HKHN yapılmış hastaların dosyalarından cinsiyeti, son kontroldeki yaşı, primer hastalığın malign ya da benign oluşu, primer hastalığı, HKHN sırasında takvim yaşı, HKHN sırasında antropometrik ölçümleri, HKHN sırasında puberte evrelemesi ve endokrinolojik laboratuvar ve radyolojik verileri HKHN türü (otolog veya allojenik), donör tipi (akraba-akraba dışı), HKHN öncesi aldığı HR'nin tipi (myeloablatif veya nonmyeloablatif rejim), HR'de aldığı kemoterapötik ajanlar, HR'de verilen RT'nin dozu, HKHN sonrası GVHD profilaksisi için aldıkları ilaçlar ile ilgili veriler kaydedilmiştir.

Hastaların son kontrolleri tarafımızca yapılmış olup çalışmamızda dosyalardan edinilen bilgiler yanında endokrin komplikasyonlar açısından hastalar sorgulanmış, fizik muayene, pubertal gelişim evrelemesi, antropometrik ölçümleri, laboratuvar ve radyolojik tetkikleri yapılmış ve değerlendirilmiştir. Endokrin sistemle ilgili erken dönemde görülen ve geçici bozukluklar çalışmaya dahil edilmemiştir.

3.2. Çalışmanın Parametreleri

1. Hastaların HKHN yapılması öncesinde ve HKHN sonrasında en az bir yıl sonrasında yapılan son kontrolünde;

- Hastanın yaşı,
- Antropometrik ölçümleri (ağırlık, boy, boy standart sapma skoru, vücut

kitle indeksi= VA/boy^2),

- Puberte değerlendirmesi açısından Tanner evrelemeleri,
- Kemik yaşı,
- Açlık kan şekeri, açlık insülin düzeyi, HbA1c,
- Total kolesterol, HDL, LDL, VLDL, trigliserit
- İnsülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1),
- Kemik metabolizması parametreleri (serum kalsiyum, fosfor, alkalen

fosfataz, parathormon, 25 Hidroksi D vitamini),

- Kemik mineral dansiteleri,
- LH, FSH, östrodiol veya testosteron değerleri,
- Tiroid stimulan hormon, serbest T4,
- ACTH, kortizol verileri değerlendirildi.

2. Hastanın;

- Hazırlama rejimi,
- GVHD profilaksisinde kullanılan ilaçlar veri olarak çalışmaya dahil

edilmiştir.

3.3. Hastaların Muayene ve Laboratuvar Verilerinin Değerlendirilmesi

1. Diüurnal ritim göz önüne alarak sabah 08:00-09:00 saatleri arasında hastalardan alınan kan örnekleri değerlendirilmiştir.

2. Boy kısalığı kesitsel olarak yaşa ve cinse göre -2 SDS' nin altında bir boy SDS değerine sahip olması olarak tanımlanmıştır (135).

3. Fazla kilolu olma, aynı yaş ve cinsiyetteki çocuk ve adöloşanlarda vücut kitle indeksinin 85. persentilde veya üzerinde ve 95. persentilin altında olması (>1.04 SD $\rightarrow$ 1.64 SD) olarak tanımlanırken obezite aynı yaş ve cinsiyetteki çocuklar ve adöloşanlarda vücut kitle indeksinin 95. persentil ve üzerinde (≥ 1.64 SD) olması olarak tanımlanmıştır. Zayıflık ise vücut kitle indeksinin 2 standart sapma ve altı olarak tanımlanmıştır (81).

4. Hastaların antropometrik değerleri için;

- Boy SDS = $[\text{hasta boyu(cm)} - \text{ideal boy (cm)} / \text{SDS}]$,
- Vücut kütle indeksi = $[\text{hasta ağırlığı} / (\text{hasta boyu})^2]$,

5. Hastaların Marshall ve Tanner metoduna göre puberte gelişme evreleri değerlendirilerek kaydedilmiştir (136,137).

6. Kızlarda 8 yaşından önce meme gelişiminin başlaması ($>$ evre 2) veya 10,5 yaşından önce menarş gözlenmesi, erkeklerde ise Prader orşidometresine göre testis hacminin 9 yaşından önce ≥ 4 ml çıkması “Puberte prekoks” olarak değerlendirildi (109).

7. Kızlarda 13 yaşında meme gelişiminin olmaması veya 15 yaşında menarşın olmaması ile, erkeklerde ise 14 yaşında 3 mL'nin üzerinde testis gelişiminin olmaması “Puberte tarda” olarak tanımlandı (109).

8. Kemik yaşı tayini için ön arka pozisyonda çekilmiş sol el-el bilek X-ray grafisi Greulich ve Pyle atlasına göre değerlendirilmiştir (138).

9. Hastaların kemik mineral yoğunluğu (BMD, g/cm²), Z skor değerleri; DEXA (Norland XR-36) ile vertebral (L2-4) ve femur boynu (FB) ölçümleri yapılarak belirlendi. Z skoru -1 ile -2,0 arasında ise “osteopeni”, -2,0 ve altındaki değerler “osteoporoz” olarak nitelendirildi (107,139).

10. 25-OH vitamin D düzeyi: 20 ng/ml ve üzeri normal/yeterli, 10-20 ng/ml arası D vitamini yetersizliği, 10 ng/ml’nin altı D vitamini eksikliği olarak tanımlandı (140).

11. İnsülin direncinin bir göstergesi olarak AKŞ ve açlık insülini kullanıldı. Hastalarda insülin direncinin göstergesi olarak HOMA-IR değeri = [(açlık kan şekeri*insülin*0.055) /22,5] formülü ile hesaplandı (141). HOMA-IR prepubertal kızlarda > 2,2, prepubertal erkeklerde > 2,67, pubertal kızlarda > 3.82, pubertal erkeklerde >5.22 ise “insülin direnci var” kabul edildi (142).

12. Serum östrodiol düzeyi <10 pg/ml veya testosteron düzeyi < 5 ng/ml iken; FSH ve LH düzeyleri >5 mIU/ml olan hastalar hipergonadotropik hipogonadizm (primer gonad yetmezliği) FSH ve LH düzeyleri prepubertal olan hastalar hipogonadotropik hipogonadizm kabul edildi. Pubertal yaşta veya daha büyük olan hastalar için yaşına göre seks hormonu düzeyinin düşük olması da gonad yetmezliği açısından anlamlı kabul edildi (109).

13. Bazal kortizol düzeyleri düşükken ACTH düzeyleri yüksek olan hastalar primer adrenal yetmezlik, bazal kortizol düzeyleri düşükken ACTH da düşükse sekonder adrenal yetmezlik olarak değerlendirildi (86).

14. Serum sT4 düzeyi düşükken TSH düzeyi de düşük veya normal aralıktaki olan hastalar “santral hipotiroidi”, serum sT4 düzeyi düşükken TSH düzeyi yüksek olan hastalar “primer aşikar hipotiroidi”, serum sT4 düzeyi normal aralıktaki TSH düzeyi yüksek olan hastalar “subklinik hipotiroidi” kabul edildi. Serum sT4 düzeyi yüksekken, TSH düşükse “hipertiroidi” TSH düşük iken sT4 ve sT3 normal saptanması “subklinik hipertiroidi” olarak kabul edildi (143).

15. Total kolesterol ≥ 200 mg/dL; LDL kolesterol ≥ 130 mg/dL; trigliserit 9 yaşında ve daha küçük hastalarda ≥ 100 mg/dL ,9 yaşından büyük hastalarda ≥ 130 mg/dL; HDL < 40 mg/dL ve VLDL ≥ 30 mg/dL saptanan hastalar dislipidemi olarak değerlendirildi (144).

3.4. İstatistiksel Analiz

Elde edilen veriler, bilgisayar ortamında IBM-SPSS (Versiyon 27.0) istatistik paket programı kullanılarak değerlendirildi. Tanımlayıcı istatistikler için sayı, yüzde, ortalama $\pm$ standart sapma (SD), minimum (min), maksimum (maks) değerleri kullanıldı. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında Ki-kare test, sürekli verilerin karşılaştırılmasında Mann Whitney U ve Kruskal Wallis testi uygulandı. Bağımlı grupların ortalama karşılaştırmasında Paired-Samples T test ve Wilcoxon Test kullanıldı. Bağımlı kategorik verilerin karşılaştırmasında McNemar test ve Stuart-Maxwell Test kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık için $p < 0.05$ kabul edildi. Bağımsız değişkenlerin bağımlı değişken üzerine etkisini incelemek için lojistik regresyon analizi uygulanmıştır.

3.5. Etik Kurul İzni

Bu çalışma için Gazi Üniversitesi Rektörlüğü Etik Komisyonu'ndan onay alındı. Araştırma Kod No: 2024 - 1077 değerlendirme tarihi: 09/07/2024 Sayı No: E-77082166-604.01-993569.



4. BULGULAR

4.1. Demografik Bilgiler

Çalışmaya Ankara Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Çocuk Kemik İliği Transplantasyonu Ünitesi'nde Hematopoetik Kök Hücre Nakli yapılmış 82 hasta dahil edildi. Hastaların %62,2'si (n=51) erkek, %37,8'i (n=31) kızdır. HKHN olan hastaların %53,7'si (n=44) malign etiyolojiye sahip hastalıklar nedeniyle yapılmış olup %46,3'ü (n=38) nonmalign etiyolojideki hastalıklarda uygulanmıştır. Hastaların %31,7'si (n=26) ALL, %12,2'si (n=10) AML, %11'i (n=9) Aplastik Anemi (AA), %7,3'ü (n=6) Fanconi Aplastik Anemi, %3,7'si (n=3) Hemofagositik Lenfhistiositoz, %1,2'si (n=1) Konjenital Diseritropoetik Anemi ile, %6,1'i (n=5) Myelodisplastik Sendrom ile takipli, %1,2'si (n=1) Orak Hücreli Anemi ile takipli ve %25,6'sı (n=21) Talasemi ile takipli olduğu görülmüştür. Çalışmaya dahil edilen hastaların demografik verileri Tablo 4.1'de belirtilmiştir.

Tablo 4.1. Çalışmaya Dahil Edilen Hastaların Demografik Verileri

	n=82	%
Cinsiyet		
Erkek	51	62,2
Kız	31	37,8
Hastaların Tanısı		
ALL	26	31,7
AML	10	12,2
Myelodisplastik Sendrom	5	6,1
Hemofagositik Lenfhistiositoz	3	3,7
Aplastik Anemi	9	11,0
Fanconi Aplastik Anemi	6	7,3
Konjenital Diseritropoetik Anemi	1	1,2
Orak Hücreli Anemi	1	1,2
Talasemi	21	25,6
Malign/ Non malign		
Malign	44	53,7
Non Malign	38	46,3

4.2. Hastaların Nakil Öncesi Değerlendirilmesi

Hastaların HKHN öncesi değerlendirmesinde erkek cinsiyette minimum 12 aylıkken maksimum 201 aylıkken HKHN yapılmış hastalar mevcut olup ortalama yaş değeri $83,82 \pm 49,04$ ay olarak saptanmıştır. Kız cinsiyette ise minimum 9 aylıkken maksimum 180 aylıkken HKHN yapılmış hastalar mevcut olup ortalama yaş değeri $85,81 \pm 45,21$ ay olarak saptanmıştır.

Hastaların HKHN öncesi boy ve vücut ağırlıkları SD değerlerine göre incelendi. Erkek cinsiyette boy SD değeri minimum -3,52 olup maksimum SD değerinin ise 3,3 olduğu görüldü, ortalama boy SD değeri $-0,40 \pm 1,26$ SD olarak hesaplandı. Erkek cinsiyetteki hastaların vücut ağırlığı değerlendirmesinde ise minimum SD değeri -3,38 ve maksimum SD değeri 1,21 olduğu görüldü, ortalama vücut ağırlığı erkek cinsiyette $-0,35 \pm 1,21$ SD değerine sahipti. VKİ değerlendirmesinde SD değeri minimum -3,24 maksimum SD değeri 1,68 olmakla birlikte ortalama değer $-0,17 \pm 1,22$ SD değerine sahipti.

Kız cinsiyette ise boy SD değeri minimum -4,7 ve maksimum SD değeri ise 1,02 olarak görüldü, ortalama boy SD değeri $-0,82 \pm 1,39$ olarak hesaplandı. Vücut ağırlığı değerlendirmesinde ise minimum vücut ağırlığı SD değeri -3,8 maksimum SD değeri ise 1,22 idi, ortalama vücut ağırlığı SD değeri $-0,79 \pm 1,23$ olarak hesaplandı. VKİ değerlendirmesinde kız cinsiyette VKİ değeri minimum -2,74 SD, maksimum 1,50 SD değerine sahipti, ortalama VKİ kız cinsiyette $-0,35 \pm 1,15$ SD olarak saptandı. Hastaların HKHN öncesi incelenen oksokolojik verileri Tablo 4.2’de sunulmuştur.

Tablo 4.2. Hastaların HKHN Öncesi Oksokolojik Değerlendirmeleri

	Erkek (n=51)	Kız(n=31)
Yaş (ay) , mean $\pm$ SD (min-maks)	83,82 $\pm$ 49,04 (12-201)	85,81 $\pm$ 45,21 (9-180)
Boy (cm) , mean $\pm$ SD (min-maks)	-0,40 $\pm$ 1,26 (-3,52-3,30)	-0,82 $\pm$ 1,39 (-4,70-1,02)
Kilo (kg) , mean $\pm$ SD (min-maks)	-0,35 $\pm$ 1,21 (-3,38-2,43)	-0,79 $\pm$ 1,23 (-3,80-1,22)
VKİ , mean $\pm$ SD (min-maks)	-0,17 $\pm$ 1,22 (-3,24-1,68)	-0,35 $\pm$ 1,15 (-2,74-1,50)

n: Katılımcı Sayısı, mean: Ortalama, SD: Standart Sapma, min-maks: Minimum Maksimum

Nakil öncesi değerlendirmede boy kısalığı erkek cinsiyette %9,8 (n=5) oranında, kız cinsiyette ise %12,9 (n=4) oranında olduğu görülmüştür. Erkek cinsiyetteki hastaların %90,2'sinde (n=46), kız cinsiyetteki hastaların %87,1'inde (n=27) boy kısalığı saptanmamıştır.

Vücut ağırlığı değerlendirmesinde nakil öncesi erkek cinsiyetin %17,6'sı (n=9) fazla kilolu, %7,8'i (n=4) zayıf saptanmış olup %74,5'inde (n=38) ise normal VKİ'ye sahip olduğu görülmüştür. Kız cinsiyette %19,4 (n=6) oranında fazla kilolu, %6,5 (n=2) oranında zayıf hasta saptanmış olup %74,2 (n=23) oranında ise normal VKİ'ye sahip oldukları görülmüştür. Her iki cinsiyette de nakil öncesinde obezite saptanmamıştır.

Hastaların HKHN öncesi boy kısalığı ve vücut ağırlığı değerlendirmesi Tablo 4.3'te sunulmuştur.

Tablo 4.3. Nakil Öncesi Boy ve VKİ Değerlendirmesi

	Erkek n=51	%	Kız n=31	%
Boy Kısalığı , n (%)				
Var	5	9,8	4	12,9
Yok	46	90,2	27	87,1
Vücut Ağırlığı Değerlendirme, n (%)				
Normal	38	74,5	23	74,2
Fazla Kilolu	9	17,6	6	19,4
Zayıf	4	7,8	2	6,5

IGF-1 düzeyi SDS değerlerine göre incelendi. Erkek cinsiyette (+2)-(+1) SDS arası değerler erkek cinsiyette %2 (n=1) oranında mevcut iken kız cinsiyette (+2)-(+1) SDS değerine sahip hasta mevcut değildi. (+1)-(0) SDS değerleri erkek cinsiyette %17,6 (n=9) oranında iken kız cinsiyette %9,7 (n=3) oranındaydı. (0)-(-1) SDS değeri erkek cinsiyette %39,2 (n=20) oranında mevcut iken kız cinsiyette %35,5 (n=11) oranındaydı. (-1)-(-2) SDS değerine sahip hastalar erkek cinsiyette %29,4 (n=15) oranında, kız cinsiyette %38,7 (n=12) oranındaydı. (-2)-(-3) SDS değerine sahip hastaların %11,8 (n=6) oranında erkek cinsiyette, %16,1 (n=5) oranında ise kız cinsiyette olduğu görüldü.

Kemik yaşı değerlendirmesinde erkek cinsiyette %11,8 (n=6), kız cinsiyette %16,1 (n=5) oranında kemik yaşının takvim yaşına göre geri olduğu görüldü. Diğer hastaların kemik yaşı takvim yaşı ile uyumlu idi.

Hastaların nakil öncesi IGF-1 ve kemik yaşı değerlendirmesi tablo 4.4'te sunulmuştur.

Tablo 4.4. Hastaların Nakil Öncesi IGF-1 ve Kemik Yaşı Değerlendirmesi

	Erkek (n=51)	%	Kız (n=31)	%
IGF-1, n (%)				
(+2)-(+1) SDS	1	2,0	0	0
(+1)-(0) SDS	9	17,6	3	9,7
(0)-(-1) SDS	20	39,2	11	35,5
(-1)-(-2) SDS	15	29,4	12	38,7
(-2)-(-3) SDS	6	11,8	5	16,1
Kemik Yaşı, n (%)				
Yaşına Göre Geri	6	11,8	5	16,1
Yaşıyla Uyumlu	45	88,2	26	83,9

Hastaların Vitamin D düzeyi nakil öncesinde değerlendirildi. Erkek cinsiyette $18,20 \pm 7,27$ ng/mL ortalama değerine, kız cinsiyette ise $19,29 \pm 10,81$ ng/mL ortalama değerine sahip idi.

HbA1c düzeyi değerlendirmesinde erkek cinsiyette en düşük değer % 4,5 ve maksimum değer %6 olarak görüldü, ortalama değer $5,22 \pm 0,22$ olarak görüldü. Kız cinsiyette ise minimum değer %4,4 maksimum değer ise %6,3 olduğu görüldü, ortalama değer $5,26 \pm 0,41$ olarak görüldü.

Hastaların nakil öncesi lipid profili değerlendirmesinde erkek cinsiyette LDL değerinin minimum 23 mg/dL, maksimum 139 mg/dL olmakla birlikte ortalama değeri $81,74 \pm 27,66$ mg/dL olarak saptandı. Kız cinsiyette ise LDL değeri minimum 36 mg/dL maksimum 139 mg/dL olmakla birlikte ortalama değeri $82,51 \pm 24,58$ mg/dL olarak görüldü. HDL değeri erkek cinsiyette minimum 20,1 mg/dL, maksimum 73 mg/dL olmak üzere ortalama değer $44,55 \pm 13,03$ mg/dL olarak hesaplandı. Kız cinsiyette ise minimum 13,9 mg/dL maksimum değer 70 mg/dL olarak görüldü, ortalama HDL değeri ise $40,63 \pm 12,77$ mg/dL idi. Trigliserid değeri erkek cinsiyette minimum 36 mg/dL maksimum 253 mg/dL olmakla birlikte ortalama trigliserid değeri $109,90 \pm 50,27$ mg/dL idi. Kız cinsiyette trigliserid değeri minimum 37 mg/dL, maksimum 373 mg/dL olarak görülmüş olup ortalama trigliserid değeri $126,35 \pm 68,36$ mg/dL olarak hesaplandı. Total kolesterol değerlendirmesinde erkek cinsiyette minimum total kolesterol düzeyi 76 mg/dL iken maksimum düzey ise 216 mg/dL olup ortalama total kolesterol düzeyi $147,22 \pm 33,13$ mg/dL olduğu görüldü. Kız cinsiyette total kolesterol düzeyi

değerlendirmesinde minimum 82 mg/dL maksimum 219 mg/dL olarak görülmüş olup ortalama değeri $148,84 \pm 34,21$ mg/dL olarak saptandı.

Hastaların HKHN öncesi D vitamini, HbA1c ve lipid profili Tablo 4.5'te sunulmuştur.

Tablo 4.5. Hastaların HKHN Öncesi D Vitamini, HbA1c ve Lipid Profili

	Erkek (n=51)	Kız (n=31)
	Mean $\pm$ SD (min-maks)	
D Vitamini	$18,20 \pm 7,27$ ng/mL (87-38)	$19,29 \pm 10,81$ ng/mL (5-61)
HbA1c	$\%5,22 \pm 0,22$ (4,5-6,0)	$\%5,26 \pm 0,41$ (4,4-6,3)
LDL	$81,74 \pm 27,66$ mg/dL (23-139)	$82,51 \pm 24,58$ mg/dL (36-139)
HDL	$44,55 \pm 13,03$ mg/dL (20,1-73,0)	$40,63 \pm 12,77$ mg/dL (13,9-70,0)
Trigliserid	$109,90 \pm 50,27$ mg/dL (36-253)	$126,35 \pm 68,36$ mg/dL (37-373)
Kolesterol	$147,22 \pm 33,13$ mg/dL (76-216)	$148,84 \pm 34,21$ mg/dL (82-219)

n: Katılımcı Sayısı, mean: Ortalama, SD: Standart Sapma, min-maks: Minimum Maksimum

Nakil öncesi değerlendirmede hastaların TFT değerlendirildi. Kız cinsiyette hastaların tümünde TFT değerleri normal aralıkta idi. Erkek cinsiyette ise %96,1 (n=49) oranında TFT normal aralıkta, her biri %2 (n=1) oranında olmak üzere subklinik hipotiroidi ve subklinik hipertiroidi mevcuttu.

Hipokalsemi nakil öncesinde sadece 1 kız hastada görülmüş olup diğer hastalarda saptanmadı. Bu hastanın PTH, D vitamini ve ALP değerleri normal aralıktaydı.

KMD değerlendirmesinde toplamda 66 hastada değerlendirme normal aralıkta idi. Osteopenisi olan erkek hastalar %13,7 (n=7) oranında, osteoporozu olan erkek hastalar %3,9 (n=2) oranında idi. Osteopenisi olan kız hastalar %22,6 (n=7) , osteoporozu olanlar ise %6,5 (n=2) oranında idi.

PTH deęerlendirmesinde dūřuk PTH dūzeyi yalnızca 1 kız hastada mevcut iken dięer hastaların PTH dūzeyinde patoloji saptanmadı.

İnsülin direnci açısından değerlendirmede erkek hastaların %23,5’inde (n=12), kız hastaların ise %16,1’inde (n=5) insülin direnci olduğu görüldü.

Dislipideminin HKHN öncesi değerlendirmesinde %25,5 (n=13) oranında erkek cinsiyette, %48,4 (n=15) oranında kız cinsiyette dislipidemi olduğu görüldü.

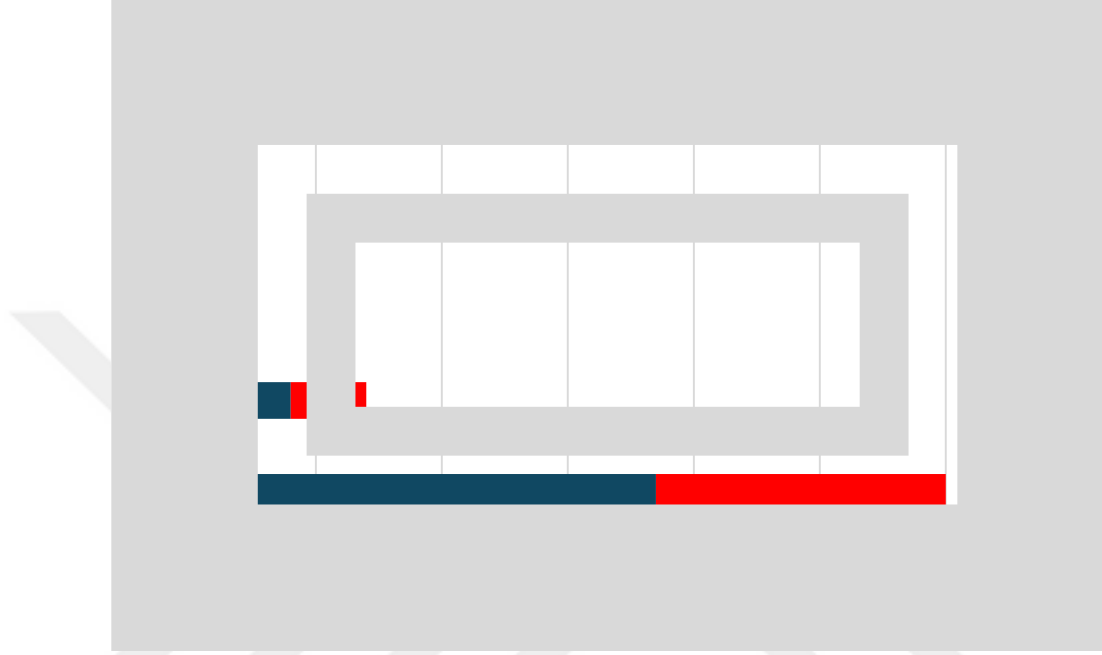
Hastaların HKHN öncesi endokrinolojik değerlendirmeleri Tablo 4.6’da sunulmuştur.

Tablo 4.6. Nakil Öncesi Değerlendirmede Endokrinolojik Parametreler

	Erkek (n=51)	%	Kız (n=31)	%
TFT, n (%)				
Normal	49	96,0	31	100,0
Subklinik Hipertiroidi	1	2,0	0	0
Subklinik Hipotiroidi	1	2,0	0	0
KMD, n (%)				
Normal	42	82,4	22	71,0
Osteopeni	7	13,7	7	22,5
Osteoporoz	2	3,9	2	6,5
PTH, N (%)				
Dūřuk	0	0	1	3,2
Normal	51	100,0	30	96,8
İnsülin Direnci, N (%)				
Var	12	23,5	5	16,1
Yok	39	76,5	26	83,9
Dislipidemi, N (%)				
Var	13	25,5	15	48,4
Yok	38	74,5	16	51,6

Puberte evrelendirmesinde, Tanner evre 1 erkek cinsiyette %72,5 (n=37), Tanner evre 2 %15,7 (n=8), evre 3 %9,8 (n=5), Tanner evre 5 %2 (n=1) oranında olarak bulundu. Kız cinsiyette ise Tanner evre 1 %72,4 (n=23), Tanner evre 2 %19,4

(n=6), Tanner evre 5 %6,5 (n=2) oranında görülürken Tanner evre 3'te hasta olmadığı görüldü. Her iki cinsiyette de Tanner evre 4 hasta yoktu.



Şekil 4.1. Cinsiyetlere Göre Tanner Evrelemesi.

4.3. Hematopoetik Kök Hücre Donörlerinin Değerlendirilmesi

HKHN yapılırken donörlerde akrabalık ilişkileri mevcut olan nakiller %70,7 (n=58) oranında iken akraba dışı nakillerin ise %29,3 (n=24) yapıldığı görülmüştür. HKHN olmuş hastaların donörlerinin büyük çoğunluğunun (%56,1) kardeşten yapılan nakiller olduğu görülmüştür. Bunu sırasıyla % 24,4 (n=20) oranı ile Türkiye Kök Hücre Koordinasyon Merkezi'nden (TÜRKÖK), %4,9 (n=4) oranı ile Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kemik İliği Bankası'ndan (TRAN) gelen donörlere ait hematopoetik kök hücrelerin kullanımı izlemektedir. Aile içi nakillerde her birinden %2,4 (n=2) oranında olmak üzere amca, baba, kuzen ve teyzeden nakil yapıldığı görülmüştür. Anneden nakil yapılan hasta % 3,7 (n=3)

oranında olup haladan yapılan nakil ise % 1,2 (n=1) oranında saptanmıştır. HKH donörlerinin özellikleri Tablo 4.7’de verilmiştir.

Tablo 4.7. HKH Donörlerinin Özellikleri

	n=82	%
Donör akrabalık durumu		
Akraba	58	70,7
Akraba Dışı	24	29,3
Donör		
Kardeş	46	56,1
Anne	3	3,7
Amca	2	2,4
Baba	2	2,4
Teyze	2	2,4
Kuzen	2	2,4
Hala	1	1,2
TRAN	4	4,9
TÜRKÖK	20	24,4

4.4. Hazırlık Rejiminde Kullanılan Tedaviler

Hastaların aldıkları tedavinin değerlendirmesinde %81,7 (n=67) oranında Myeloablatif kemoterapi, Nonmyeloablatif kemoterapinin ise %18,3 (n=15) oranında olduğu görüldü. Radyoterapi alan hastaların %32,9 (n=27) oranında olduğu saptandı ve hastaların hepsi bu tedaviyi günde iki uygulamanın yapıldığı üç gün süren hiperfraksiyone tüm beden ışınlaması şeklinde almıştı ve bu radyoterapinin toplam dozu 12 Gy’di. Hastaların HR’de aldığı tedavilerin verileri Tablo 4.8’de verilmiştir.

Tablo 4.8. Hastaların HR’de Aldığı Tedaviler

	n=82	%
Kemoterapi		
Myeloablatif	67	81,7
Nonmyeloablatif	15	18,3
Radyoterapi		
Var	27	32,9
Yok	55	67,1

4.5. Hastalarda GVHD Görülme Oranı

Hastaların %52,4’ünde (n=43) GVHD öyküsü vardı. GVHD’de tutulan organ açısından değerlendirmede en sık tutulan organın %81,3 ile cilt olduğu görüldü. Hastalarda görülen GVHD oranları Tablo 4.9’da belirtilmiştir.

Tablo 4.9. Hastalarda GVHD Görülme Oranları

	n=82	%
GVHD		
Cilt	22	26,8
Gastrointestinal Sistem	4	4,9
Karaciğer	3	3,7
Oküler	1	1,2
Cilt + Bronşiolitis	2	2,4
Obliterans		
Cilt + GİS	7	8,5
Cilt + KC	3	3,7
Cilt + KC + GİS	1	1,2

4.6. Hastaların HKHN Sonrası Değerlendirmeleri

Nakil sonrası yapılan son kontroldeki yaşlar, erkek cinsiyette minimum 57 ay maksimum 216 ay olmakla birlikte ortalama son kontrol yaşı $152,94 \pm 47,85$ ay olarak saptanmıştır. Kız cinsiyette ise minimum 40 ay, maksimum 216 ay olarak görülmüş olup ortalama son kontrol yaşı $138,71 \pm 51,37$ ay olarak bulunmuştur.

Hastaların son kontrolünde HKHN'den sonra geçen ortalama süre 4,8 yıldır (12 ay -12,2 yıl).

Hastaların boy SD değeri erkek cinsiyette ortalama $-0,68 \pm 1,42$ SD görülmüş olup minimum SD değeri -4,4 ve maksimum SD değeri 2,1'dir. Kız cinsiyette ise boy ortalama SD değeri $-0,90 \pm 1,06$ olup minimum SD değeri -2,91 ve maksimum SD değeri 1,49 olarak saptanmıştır.

Hastaların vücut ağırlığı değerlendirmesinde erkek cinsiyette ortalama vücut ağırlığı SD değeri $-0,47 \pm 1,36$ olup minimum SD değeri -3,6 maksimum değer ise 2,7 olarak görülmüştür. VKİ değerlendirmesinde erkek cinsiyet minimum SD değeri -5,37 olup minimum değer 2,3'tür. Ortalama VKİ değeri erkek cinsiyette $-0,25 \pm 1,42$ SD olarak hesaplanmıştır. Kız cinsiyette ortalama vücut ağırlığı SD değeri $-0,76 \pm 1,00$ olup minimum SD değeri -2,8, maksimum SD değeri ise 1,6 olarak saptanmıştır. VKİ değerlendirmesinde kız cinsiyette ortalama değer $-0,44 \pm 1,44$ SD olup minimum SD değeri -5,17, maksimum SD değeri ise 2,31'dir.

Hastaların HKHN sonrası son değerlendirmelerinde yaş, boy, kilo durumlarının cinsiyete göre dağılımı Tablo 4.10'da sunulmuştur.

Tablo 4.10. Hastaların HKHN Sonrası Son Değerlendirmelerinde Yaş, Boy, Kilo, VKİ Değerlerinin Cinsiyete Göre Dağılımı

	Erkek (n=51)	Kız (n=31)
Yaş (ay) , mean $\pm$ SD (min-maks)	152,94 $\pm$ 47,85 (57-216)	138,71 $\pm$ 51,37 (40-216)
Boy (cm) , mean $\pm$ SD (min-maks)	-0,68 $\pm$ 1,42 (-4,40- 2,10)	-0,90 $\pm$ 1,06 (-2,91- 1,49)
Kilo (kg) , mean $\pm$ SD (min-maks)	-0,47 $\pm$ 1,36 (-3,60- 2,70)	-0,76 $\pm$ 1,00 (-2,80- 1,60)
VKİ , mean $\pm$ SD (min-maks)	-0,25 $\pm$ 1,42 (-5,37- 2,30)	-0,44 $\pm$ 1,44 (-5,17- 2,31)

n: Katılımcı Sayısı, mean: Ortalama, SD: Standart Sapma, min-maks: Minimum Maksimum

Fanconi Aplastik Anemi hastaları ve diğer nedenle HKHN yapılmış hastaların nakil öncesi ve son kontrolde boy, kilo ve VKİ SDS değerlerinin karşılaştırılması sonucu istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır. FAA ve diğer primer hastalıklar nedeniyle HKHN yapılmış hastaların nakil sonrası son kontrolde boy, kilo ve VKİ değerlendirmesi tablo 4.11 ve tablo 4.12’de sunulmuştur.

Tablo 4.11. Fanconi Aplastik Anemisi Nedeniyle HKHN Yapılmış Hastaların Nakil Öncesi ve Son Kontrolde Boy Kilo ve VKİ SDS Değerlerinin Karşılaştırılması

	Fanconi Aplastik Anemi Hastalarının Nakil öncesi (n=6)	Fanconi Aplastik Anemi Hastalarının Nakil Sonrası (n=6)	
Boy	-1,99 ± 1,26 (-3,92- -0,13)	-2,28 ± 1,16 (-4,40 - -0,86)	,632*
Kilo	-1,73 ± 1,23 (-3,38- -0,08)	-1,08 ± 0,56 (-2,09 - -0,43)	,227*
VKİ	-0,99 ± 1,72 (-3,24- 1,06)	-0,06 ± 1,15 (-1,68 - 1,37)	,094*

n: Katılımcı sayısı, Ort: Ortalama, SD: Standart Sapma, min-maks: Minimum-Maksimum, Paired-Samples T test, *Related-Samples Wilcoxon Test, p<0,05

Tablo 4.12. Fanconi Aplastik Anemisi Dışı Nedenlerle HKHN Yapılmış Hastaların Nakil Öncesi ve Son Kontrolde Boy Kilo ve VKİ SDS Değerlerinin Karşılaştırılması

	Nakil öncesi (n=76)	Nakil Sonrası (n=76)	p
	Ort ± SD (min-maks)	Ort ± SD (min-maks)	p
Boy	-0,45 ± 1,26 (-4,70- 3,30)	-0,64 ± 1,23 (-4,23- 2,1)	,123
Kilo	-0,42 ± 1,18 (-3,80- 2,43)	-0,54 ± 1,27 (-3,60- 2,70)	,386
VKİ	-0,18 ± 1,13 (-2,74- 1,68)	-0,34 ± 1,45 (-5,37- 2,31)	,320

Nakil sonrası son değerlendirmede boy kısalığı erkek cinsiyette %19,6 (n=10) oranında mevcut olup kız cinsiyette ise %25,8 (n=8) oranında olduğu görülmüştür. Erkek cinsiyetteki hastaların %80,4’ünde (n=41), kız cinsiyetteki hastaların %74,2’sinde (n=23) boy kısalığı saptanmamıştır.

Vücut ağırlığı değerlendirmesinde nakil sonrası erkek cinsiyetin %11,8’i (n=6) fazla kilolu, %5,9’u (n=3) zayıf saptanmış olup %74,5’i (n=38) ise normal aralıkta VKİ değerlerine sahipti. Nakil öncesi erkek hastalarda obezite

saptanamamasına rağmen nakil sonrasında %7,8 (n=4) oranında obezite gelişmiştir. Kız cinsiyetteki hastalar %6,5 (n=2) oranında fazla kilolu, %6,5 (n=2) oranında zayıf saptanmış olup %80,6 (n=25) oranında ise normal aralıkta VKİ değerlerine sahipti. Nakil öncesi kız hastalarda obezite görülmemiş olup nakil sonrasında %6,5 (n=2) oranında obezite saptanmıştır.

Tablo 4.13. Nakil Sonrası Boy ve Vücut Ağırlığı Değerlendirmesi

	Erkek n=51)	%	Kız (n=31)	%
Boy Kısalığı, n (%)				
Var	10	19,6	8	25,8
Yok	41	80,4	23	74,2
Kilo Değerlendirme, n (%)				
Normal	38	74,5	25	80,5
Zayıf	3	5,9	2	6,5
Fazla Kilolu	6	11,8	2	6,5
Obezite	4	7,8	2	6,5

Puberte evrelemesi hastaların son kontrolündeki muayenesine göre belirlendi. Erkek cinsiyette Tanner Evre 1 %27,5 (n=14), Tanner Evre 2 %21,6 (n=11), evre 3 %15,7 (n=8), Tanner evre 4 %5,9 (n=3), Tanner evre 5 %29,5 (n=15) oranında olarak bulundu. Kız cinsiyette ise Tanner evre 1 %32,3 (n=10), Tanner Evre 2 %25,8 (n=8), Tanner evre 3 %6,5 (n=2) , Tanner evre 4 %9,7 (n=3), Tanner evre 5 %25,8 (n=8) oranında saptandı.

IGF-1 düzeyi hastaların son kontrolündeki SDS değerlerine göre incelendi. Erkek cinsiyette +1 0 SDS arası değerler %21,6 (n=11) oranında mevcut iken kız cinsiyette +1 0 SDS değerine sahip olan hastalar %6,5 (n=2) oranında idi. 0 -1 SDS değerleri erkek cinsiyette %49 (n=25) oranında iken kız cinsiyette %45,2 (n=14) oranında idi. -1 -2 SDS değeri erkek cinsiyette %17,6 (n=9) oranında mevcut iken

kız cinsiyette %38,7 (n=12) oranında idi. -2 -3 SDS değerine sahip hastalar %11,8 (n=6) oranında erkek cinsiyette, %9,7 (n=3) oranında kız cinsiyete sahipti.

Kemik yaşı değerlendirmesinde erkek cinsiyette %13,7 (n=7), kız cinsiyette %16,1 (n=5) oranında kemik yaşının takvim yaşına göre geri olduğu görüldü. 70 hastanın ise kemik yaşı takvim yaşı ile uyumlu idi.

Hastaların nakil sonrası kontroldeki puberte evreleri, IGF-1 SDS değerleri ve kemik yaşı değerlendirmeleri tablo 4.14'te sunulmuştur.

Tablo 4.14. Hastaların Nakil Sonrası Kontroldeki Puberte Evreleri, IGF-1 SDS Değerleri ve Kemik Yaşı Değerlendirmeleri

	Erkek (n=51)	%	Kız (n=31)	%
Puberte , n (%)				
T1	14	27,5	10	32,3
T2	11	21,6	8	25,8
T3	8	15,7	2	6,5
T4	3	5,9	3	9,7
T5	15	29,4	8	25,8
IGF-1, n (%)				
(+1)-(0) SDS	11	21,6	2	6,5
(0)-(-1) SDS	25	49,0	14	45,2
(-1)-(-2) SDS	9	17,6	12	38,7
(-2)-(-3) SDS	6	11,8	3	9,7
Kemik Yaşı, n (%)				
Yaşına Göre Geri	7	13,7	5	16,1
Yaşıyla Uyumlu	44	86,3	26	83,9

Hastaların IGF-1 SDS değerlerinin HKHN öncesi ve nakil sonrası karşılaştırılmasında istatistiksel anlamlı fark görülmemiştir ($p>0,05$). Tablo 4.15'te gösterilmiştir.

Tablo 4.15. Nakil Öncesi ve Nakil Sonrası IGF-1 SDS Değerlerinin Karşılaştırılması

		Nakil Sonrası IGF-1				P
		(+1)-(+0)	(0)-(-1)	(-1)-(-2)	(-2)-(-3)	
Nakil Öncesi IGF-1	(+2)-(+1)	0	1 (2,6)	0	0	0,326
	(+1)-(+0)	5 (38,5)	6 (15,4)	0	1 (11,1)	
	(0)-(-1)	7 (53,8)	16 (41,0)	6 (28,6)	2 (22,2)	
	(-1)-(-2)	1 (7,7)	12 (30,8)	9 (42,9)	5 (55,6)	
	(-2)-(-3)	0	4 (10,3)	6 (28,6)	1 (11,1)	

Stuart-Maxwell Test, $p < 0,05$

Hipokalsemi nakil sonrasında sadece 2 erkek cinsiyetteki hastada görülmüş olup diğer hastalarda hipokalsemiye rastlanmadı. Bu hastaların PTH, D vitamini, ALP ve fosfor değerleri normal aralıktaydı.

Kemik mineral dansitesinin nakil sonrasında değerlendirmesinde toplamda 54 hastada KMD normal aralıktaydı. Osteopenisi mevcut olan erkek hastalar %17,7 (n=9) oranında, erkek hastalarda osteoporozu mevcut olanlar %9,8 (n=5) oranında idi. Osteopenisi mevcut olan kız hastalar %16,1 (n=5) , osteoporozu olanlar ise %29 (n=9) oranında idi.

Nakil sonrası PTH değerlendirmesinde düşük PTH düzeyi yalnızca 1 erkek hastada mevcut iken bu hastanın kalsiyum, ALP ve D vitamini düzeyi normal aralıktaydı.

Dislipideminin nakil sonrası değerlendirmesinde erkek cinsiyette %41,2 (n=21) oranında, kız cinsiyette %41,9 (n=13) oranında dislipidemi olduğu görüldü.

İnsülin direncinin nakil sonrası değerlendirmesinde erkek hastaların %31,4'ünde (n=16), kız hastaların ise %32,3'ünde (n=10) insülin direnci olduğu görüldü. İnsülin direnci yaş aralığına göre yüksek bulunan 26 hastadan beş hasta obez, iki hasta fazla kilolu geri kalan 19 hasta normal aralıktaydı VKİ'ye sahipti.

Hastaların nakil sonrası kalsiyum, KMD, PTH, dislipidemi, insülin direnci sonuçları tablo 4.16’da verilmiştir.

Tablo 4.16. Hastaların Nakil Sonrası Kalsiyum, KMD, PTH, Dislipidemi, İnsülin Direnci Sonuçları

	Erkek (n=51)	%	Kadın (n=31)	%
Hipokalsemi, n (%)				
Var	2	3,9	0	0
Yok	49	96,1	31	100,0
Kemik Mineral Dansitesi, n (%)				
Normal	37	72,5	17	54,8
Osteopeni	9	17,7	5	16,1
Osteoporoz	5	9,8	9	29,0
PTH, n (%)				
Düşük	1	2,0	0	0
Normal	50	98,0	31	100,0
Dislipidemi , n (%)				
Var	21	41,2	13	41,9
Yok	30	58,8	18	58,1
İnsülin Direnci, n (%)				
Var	16	31,4	10	32,3
Yok	35	68,6	21	67,7

Tüm hastaların HKHN öncesi ve son kontroldeki laboratuvar değerlerinin karşılaştırmasına bakıldığında hastaların nakil sonrası D vitamini, HDL, LDL, total kolesterol ve HbA1c değerleri nakil öncesine göre yüksek buna karşın trigliserit değerlerinin ise istatistiksel anlamlı düşük bulunmuştur ($p<0,05$). Tablo 4.17’de özetlenmiştir.

Tablo 4.17. HKHN Öncesi ve Sonrası D Vitamini, Lipid Profili ve HbA1c Değerlendirmesi

	Nakil Öncesi (n=82)	Nakil Sonrası (n=82)	p
D Vitamini, (ng/mL)	18,61 ± 8,73 (5-61)	23,96 ± 9,08 (6,8-48)	0,001
HDL, (mg/dL)	43,07 ± 13,00 (13,9-73)	47,50 ± 11,95 (20-85)	0,015
LDL, (mg/dL)	82,03 ± 26,38 (23-139)	92,77 ± 28,45 (31-198)	0,009
Total Kolesterol, (mg/dL)	147,83 ± 33,34 (76-219)	161,60 ± 33,95 (94-297)	0,005
Trigliserid, (mg/dL)	116,12 ± 57,92 (36-373)	112,59 ± 57,34 (36-296)	0,001
HbA1c, (%)	5,23 ± 0,31 (4,4-6,3)	5,49 ± 0,42 (4,8-7,6)	0,001

n: Katılımcı sayısı, Ort: Ortalama, SD: Standart Sapma, min-maks: Minimum-Maksimum, Paired-Samples T test, Related-Samples Wilcoxon Test, p<0,05

Nakil sonrası ve nakil öncesi değerlerin karşılaştırılması sonucunda nakil öncesi boy kısalığı bulunan hastaların nakil sonrası da boy kısalığı olma oranı nakilden önce boy kısalığı olmayıp nakil sonrası boy kısalığı olanlara oranla istatistiksel anlamlı yüksek bulunmuştur (p<0,05). Diğer karşılaştırmalar açısından anlamlı fark görülmemiştir (p>0,05). Tablo 4.18’de özetlenmiştir.

Tablo 4.18. Hastalarda HKHN Öncesi ve Sonrası Boy Kısalığı, Dislipidemi, İnsülin Direnci Karşılaştırması

		Nakil Sonrası Boy Kısalığı		P
		Var	Yok	
Nakil Öncesi Boy Kısalığı	Var	7 (77,7)	2 (22,3)	0,022
	Yok	11 (15,0)	62 (84,9)	
		Nakil Sonrası Dislipidemi		P
		Var	Yok	
Nakil Öncesi Dislipidemi	Var	14 (41,2)	14 (29,2)	0,392
	Yok	20 (58,8)	34 (70,8)	
		Nakil Sonrası İnsülin Direnci		P
		Var	Yok	
Nakil Öncesi İnsülin Direnci	Var	5 (19,2)	12 (21,4)	0,163
	Yok	21 (80,8)	44 (78,6)	

n: Katılımcı Sayısı, McNemar test, p<0,05

Nakil sonrası son değerlendirmede hastaların tiroid fonksiyon testlerinin sonuçları değerlendirildi. Erkek cinsiyette ise %74,5 (n=38) oranında TFT normal aralıkta, %5,9 (n=3) oranında subklinik hipotiroidi ve %19,6 (n=10) oranında hipotiroidi mevcut olduğu görüldü, hipertiroidi ise saptanmadı. Kız cinsiyette TFT değerlendirmesinde %67,7 (n=21) oranında normal aralıkta iken %25,8 (n=8) oranında hipotiroidi ve her birinden %3,2 (n=1) oranında olmak üzere subklinik hipotiroidi ve hipertiroidi mevcut olduğu görüldü.

Gonadal yetmezlik açısından değerlendirmede hipergonadotropik hipogonadizm mevcut olan hastalar erkek cinsiyette %5,9 (n=3) iken kız cinsiyette %25,8 (n=8) oranında idi. Hipogonadotropik hipogonadizm kız cinsiyette mevcut değilken erkek cinsiyette ise %3,9 (n=2) oranında mevcut olduğu görüldü. Toplamda 69 hastada gonadal yetmezlik mevcut değildi.

Diabetes mellitus tanısı alan hastalar kız cinsiyette %3,2 (n=1) oranında iken erkek cinsiyette %7,8 (n=4) oranında idi. Toplamda 77 hastada DM tanısı almamıştı.

Büyüme hormonu eksikliği değerlendirmesinde BH uyarı testi yapılanarak tanısı doğrulanan her iki cinsiyetten ikişer hastada BH eksikliği olduğu görüldü.

Adrenal yetmezlik açısından nakil sonrası klinik ve laboratuvar değerlendirmede %5,9 (n=3) erkek cinsiyette ve %3,2 (n=1) kız cinsiyette adrenal yetmezlik mevcut idi.

Hastaların nakil sonrası dönemde yaşadıkları bu endokrinolojik komplikasyonlar tablo 4.19’da verilmiştir.

Tablo 4.19. Hastaların Nakil Sonrası Değerlendirilen Parametrelerinin Cinsiyete Göre Dağılımı

	Erkek (n=51)	%	Kız (n=31)	%
TFT, n (%)				
Normal	38	74,5	21	67,7
Subklinik Hipotiroidi	3	5,9	1	3,2
Hipotiroidi	10	19,6	8	25,8
Hipertiroidi	0	0	1	3,2
Gonad Yetmezliği, n (%)				
Hipergonadotropik Hipogonadizm	3	5,9	8	25,8
Hipogonadotropik Hipogonadizm	2	3,9	0	0
Yok	46	90,2	23	74,2
DM, n (%)				
Var	4	7,8	1	3,2
Yok	47	92,2	30	96,8
Büyüme Hormonu Eksikliği, n (%)				
Var	2	3,9	2	6,5
Yok	49	96,1	29	93,5
Adrenal Yetmezlik, n (%)				
Var	3	5,9	1	3,2
Yok	48	94,1	30	96,8

Boy kısalığı olan hastaların %55,6'sı (n=10) erkek ve %44,4'ü (n=8) kız cinsiyette idi. 64 hastanın boyu yaşına ve cinsiyetine uygun aralıktaydı.

Nakil yaşı ile boy kısalığı ilişkisinin değerlendirilmesinde her iki cinsiyette nakil yaşının boy kısalığına etkisi arasında istatistiksel açıdan değerlendirmede anlamlı fark görülmemiştir ($p>0,05$).

Primer hastalığın malign ya da nonmalign sebeplere göre ayrılması ($p=0,725$), alınan kemoterapinin myeloablatif ya da nonmyeloablatif olması durumu ($p=0,239$), hastaların radyoterapi alması ya da almaması ($p=0,274$), GVHD gelişmesi ya da gelişmemesi ($p=0,815$), immunsupresif ilaç kullanımı (Siklosporin, Sirolimus, Metotreksat kullanımı), donörün akraba ya da akraba dışı olma durumu ($p=0,875$) ve nakil sonrası geçen sürenin ($p=0,593$) boy kısalığına etkisi açısından

değerlendirmede istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanamamıştır. Nakil sonrası hastaların boy kısalığı açısından değerlendirmesinde dair veriler Tablo 4.20’de sunulmuştur.

Tablo 4.20. HKHN Sonrası Boy Kısalığı Olan Hastaların Değerlendirilmesi

Boy Kısalığı	Var (n=18)	Yok (n=64)	p
Nakil Yaşı (ay), ort ± SD (min-maks)	86,67 ± 54,72 (12-180)	83,98 ± 45,53 (9-201)	0,851
Cinsiyet, n (%)			
Erkek	10 (55,6)	41 (61,4)	0,511
Kız	8 (44,4)	23 (35,9)	
Primer Hastalık, n (%)			
Malign	9 (50,0)	35 (54,7)	0,725
Nonmalign	9 (50,0)	29 (45,3)	
Kemoterapi, n (%)			
Myeloablatif	13 (72,2)	54 (84,4)	0,239
Nonmyeloablatif	5 (27,8)	10 (15,6)	
Radyoterapi, n (%)			
Var	4 (22,2)	23 (35,9)	0,274
Yok	14 (77,8)	41 (64,1)	
GVHD, n (%)			
Yok	9 (50,0)	30 (46,9)	0,815
Var	9 (50,0)	34 (53,1)	
İmmüsupresif, n (%)			
Siklosporin	11 (61,1)	40 (62,5)	0,915
Sirolimus	3 (16,7)	7 (10,9)	0,512
Metotreksat	8 (44,4)	39 (60,9)	0,615
Donör, n (%)			
Akraba	13 (72,2)	45 (70,3)	0,875
Akraba Dışı	5 (27,8)	19 (29,7)	
Nakil Sonrası Geçen Süre (yıl), n (%)			
0-2 yıl	14 (21,9)	3 (16,7)	0,593
2-5 yıl	21 (32,8)	4 (22,2)	
5-10 yıl	24 (37,5)	10 (55,6)	
>10 yıl	5 (7,8)	1 (5,6)	

n: Katılımcı Sayısı, mean: Ortalama, SD: Standart Sapma, min-maks: Minimum-Maksimum, Mann-Whitney U test, Ki-kare test, p<0,05

Vücut ağırlığına göre hastaların nakil sonrasında değerlendirilmesinde normal vücut ağırlığına sahip hasta sayısı 63’tü ve diğer 5 hasta zayıf, 8 hasta fazla kilolu ve 6 hasta obez olarak saptandı.

Nakil sonrası değerlendirmede vücut ağırlığı ile kız ve erkek cinsiyet arasındaki değerlendirmede istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$). Hastaların nakil yaşının vücut ağırlığına etkisinin değerlendirilmesinde istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanamamıştır ($p>0,05$).

Primer hastalığın malign ya da nonmalign sebeplere göre ayrılması, alınan kemoterapinin myeloablatif ya da nonmyeloablatif olması durumu, hastaların radyoterapi alması ya da almaması, GVHD gelişmesi ya da gelişmemesi, donörün akraba ya da akraba dışı olma durumu ve nakil sonrası geçen sürenin vücut ağırlığına etkisinin değerlendirmede istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanamamıştır ($p>0,05$). İmmüsupresif ilaç kullanımında Siklosporin ve Metotreksat kullanan hastaların değerlendirilmesinde istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmazken ($p>0,05$), Sirolimus kullanan hastaların vücut ağırlığında ise azalma görölmüş olup zayıflık görölmesinde artış saptanmıştır ($p=0,044$).

Nakil sonrası hastaların vücut ağırlığı açısından değerlendirmesine dair veriler Tablo 4.21’de sunulmuştur

Tablo 4.21. HKHN Sonrası Hastaların Vücut Ağırlığına Göre Değerlendirilmesi

Vücut Ağırlığı	Normal (n=63)	Zayıf (n=5)	Fazla kilolu (n=8)	Obez (n=6)	p
Nakil Yaşı (ay), ort ± SD (min-maks)	83,71 ± 46,12 (12-201)	51,60 ± 44,61 (9-123)	82,50 ± 40,94 (34-147)	123,83 ± 55,35 (23-180)	0,084
Cinsiyet, n (%)					
Erkek	38 (60,3)	3 (60,0)	6 (75,0)	4 (66,7)	0,870
Kız	25 (39,7)	2 (40,0)	2 (25,0)	2 (33,3)	
Primer Hastalık, n (%)					
Malign	33 (52,5)	3 (60,0)	5 (62,5)	3 (50,0)	0,939
Nonmalign	30 (47,6)	2 (40,0)	3 (37,5)	3 (50,0)	
Kemoterapi, n (%)					
Myeloablatif	53 (84,1)	4 (80,0)	6 (75,0)	4 (66,7)	0,704
Nonmyeloablatif	10 (15,9)	1 (20,0)	2 (25,0)	2 (33,3)	
Radyoterapi, n (%)					
Var	19 (30,2)	1 (20,0)	5 (62,5)	2 (33,3)	0,288
Yok	44 (69,8)	4 (80,0)	3 (37,5)	4 (66,7)	
GVHD, n (%)					
Yok	31 (49,2)	4 (80,0)	3 (37,5)	1 (16,7)	0,187
Var	32 (50,8)	1 (20,0)	5 (62,5)	5 (83,3)	
İmmünsupresif, n (%)					
Siklosporin	40 (63,5)	1 (20,0)	5 (62,5)	5 (83,3)	0,174
Sirolimus	6 (9,5)	2 (40,0)*	1 (12,5)	1 (16,7)	0,044
Metotreksat	38 (60,3)	3 (60,0)	2 (25,0)	4 (66,7)	0,275
Donör, n (%)					
Akraba	44 (69,8)	3 (60,0)	6 (75,0)	5 (83,3)	0,842
Akraba Dışı	19 (30,2)	2 (40,0)	2 (25,0)	1 (16,7)	
Nakil Sonrası Geçen Süre (yıl), n (%)					
0-2 yıl	15 (23,8)	0	0	2 (33,3)	0,425
2-5 yıl	16 (25,4)	2 (40,0)	4 (50,0)	3 (50,0)	
5-10 yıl	26 (41,3)	3 (60,0)	4 (50,0)	1 (16,7)	
>10 yıl	6 (9,5)	0	0	0	

n: Katılımcı Sayısı, mean: Ortalama, SD: Standart Sapma, min-maks: Minimum-Maksimum, Mann-Whitney U test, Ki-kare test, p<0,05

Tiroid fonksiyon testlerinin nakil sonrasında değerlendirilmesinde hipotiroidi 18 hastada, subklinik hipotiroidi 4 hastada ve hipertiroidi ise yalnızca 1 hastada mevcut idi. 59 hastanın TFT sonucu normal aralıktaydı.

Nakil sonrası değerlendirmede tiroid fonksiyon bozukluğu kız ve erkek cinsiyette arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmamıştır (p>0,05).

Hastaların nakil yaşının tiroid fonksiyon bozukluğu gelişmesinde istatistiksel açıdan değerlendirmede anlamlı fark saptanamamıştır ($p>0,05$).

Primer hastalığın malign ya da nonmalign sebeplere göre ayrılması, alınan kemoterapinin myeloablatif ya da nonmyeloablatif olması durumu, hastaların radyoterapi alması ya da almaması, GVHD gelişmesi ya da gelişmemesi, immunsupresif ilaç kullanımı (Siklosporin, Metotreksat kullanımı), donörün akraba ya da akraba dışı olma durumu ve nakil sonrası geçen sürenin TFT bozukluğu gelişmesine etkisi açısından değerlendirmede istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanamamıştır ($p>0,05$).

Tiroid fonksiyon testi değerleri normal olan hastaların Sirolimus kullanma oranı, TFT bozukluğu olan hastaların Sirolimus kullanma oranına göre istatistiksel anlamlı olarak yüksekti ($p<0,05$).

Nakil sonrası hastaların tiroid fonksiyon bozuklukları ve nedenleri açısından değerlendirmesine dair veriler Tablo 4.22’de sunulmuştur

Tablo 4.22. HKHN Sonrası Hastaların Tiroid Fonksiyonlarını Değerlendirilmesi

TFT	Normal (n=59)	Subklinik Hipotiroidi (n=4)	Hipotiroidi (n=18)	Hipertiroidi (n=1)	p
Nakil Yaşı (ay), ort ± SD (min-maks)	90,08 ± 49,95 (14-201)	45,50 ± 27,14 (12-78)	79,39 ± 34,83 (23-140)	9,00	0,096
Cinsiyet, n (%)					
Erkek	38 (64,4)	3 (75,0)	10 (55,6)	0	0,497
Kız	21 (35,6)	1 (25,0)	8 (44,4)	1 (100)	
Primer Hastalık, n (%)					
Malign	30 (50,8)	3 (75,0)	10 (55,6)	1 (100)	0,613
Nonmalign	29 (49,2)	1 (25,0)	8 (44,4)	0	
Kemoterapi, n (%)					
Myeloablative	48 (81,4)	3 (75,0)	15 (83,3)	1 (100)	0,944
Nonmyeloablative	11 (18,6)	1 (25,0)	3 (16,7)	0	
Radyoterapi, n (%)					
Var	18 (30,5)	2 (50,0)	7 (38,9)	0	0,690
Yok	41 (69,5)	2 (50,0)	11 (61,1)	1	
GVHD, n (%)					
Yok	30 (60,8)	1 (25,0)	8 (44,4)	0	0,562
Var	29 (49,2)	3 (75,0)	10 (55,6)	1 (100)	
İmmüsupresif, n (%)					
Siklosporin	39 (66,1)	2 (50,0)	10 (55,6)	0	0,454
Sirolimus	8 (13,6)	0	1 (5,6)	1 (100)	0,035
Metotreksat	32 (54,2)	2 (50,0)	12 (66,7)	1 (100)	0,636
Donör, n (%)					
Akraba	41 (69,5)	4 (100)	13 (72,2)	0	0,247
Akraba Dışı	18 (30,5)	0	5 (27,8)	1 (100)	
Nakil Sonrası Geçen Süre (yıl), n (%)					
0-2 yıl	13 (22,0)	0	4 (22,2)	0	0,813
2-5 yıl	17 (28,8)	1 (25,0)	6 (33,3)	1 (100)	
5-10 yıl	25 (42,4)	2 (50,0)	7 (38,9)	0	
>10 yıl	4 (6,8)	1 (25,0)	1 (5,6)	0	

n: Katılımcı Sayısı, mean: Ortalama, SD: Standart Sapma, min-maks: Minimum-Maksimum, Mann-Whitney U test, Ki-kare test, p<0,05

Büyüme hormonu eksikliği, erkek cinsiyette %50 (n=2) ve kız cinsiyette %50 (n=2) hastada mevcuttu. Kız ve erkek cinsiyette büyüme hormonu eksikliği açısından değerlendirmede istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

Naklin yapıldığı yaşı büyüklüğü BHE açısından istatistiksel olarak risk faktörü saptandı ($p=0,049$).

Boy kısalığı olan hastaların poliklinik değerlendirmesinde IGF-1 değerleri de düşük görülenlere L-DOPA ve klonidin testi yapılarak büyüme hormonu eksikliği tanısı konulmuş ve uygun hastalara büyüme hormonu tedavisi başlanmıştır.

Büyüme hormonu eksikliği saptanan hastaların özellikleri tablo 4.23'te sunulmuştur.

Tablo 4.23. HKHN Sonrası Büyüme Hormonu Eksikliği Olan Hastaların Değerlendirilmesi

Büyüme Hormonu Eksikliği	Var (n=4)	Yok (n=78)	p
Nakil Yaşı (ay), ort ± SD (min-maks)	109,75 ± 52,69 (54-180)	83,23 ± 47,07 (9-201)	0,049
Cinsiyet, n (%)			
Erkek	2 (50,0)	49 (62,8)	0,606
Kız	2 (50,0)	29 (37,2)	
Primer Hastalık, n (%)			
Malign	2 (50,0)	42 (53,8)	0,880
Nonmalign	2 (50,0)	36 (46,2)	
Kemoterapi, n (%)			
Myeloablatif	4 (100)	63 (80,8)	0,332
Nonmyeloablatif	0	15 (19,2)	
Radyoterapi, n (%)			
Var	2 (50,0)	25 (32,1)	0,456
Yok	2 (50,0)	53 (67,9)	
GVHD, n (%)			
Yok	2 (50,0)	37 (47,4)	0,920
Var	2 (50,0)	41 (52,6)	
İmmüsupresif, n (%)			
Siklosporin	2 (50,0)	49 (62,8)	0,606
Sirolimus	0	10 (12,8)	0,445
Metotreksat	2 (50,0)	45 (57,7)	0,762
Donör, n (%)			
Akraba	4 (100)	54 (69,2)	0,187
Akraba Dışı	0	24 (30,8)	
Nakil Sonrası Geçen Süre (yıl), n (%)			
0-2 yıl	0	17 (21,8)	0,620
2-5 yıl	2 (50,0)	23 (29,5)	
5-10 yıl	2 (50,0)	32 (41,0)	
>10 yıl	0	6 (7,7)	

n: Katılımcı Sayısı, mean: Ortalama, SD: Standart Sapma, min-maks: Minimum-Maksimum, Mann-Whitney U test, Ki-kare test, p<0,05

Dislipidemi saptanan hastaların %61,8'i (n=21) erkek ve %38,2'si (n=13) kız cinsiyetteydi. 48 hastanın lipid düzeyi normal aralıkta olarak saptanmıştır. Kız ve erkek cinsiyette dislipidemi varlığı açısından değerlendirmede istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmamıştır (p>0,05).

Nakil yaşı ile dislipidemi varlığı ilişkisinin değerlendirilmesinde her iki cinsiyette nakil yaşının dislipidemi varlığına etkisi arasında istatistiksel açıdan değerlendirmede anlamlı fark saptanmamıştır (p>0,05).

Hastaların aldıkları kemoterapinin myeloablative ya da nonmyeloablative olması durumu, GVHD gelişmesi ya da gelişmemesi, immunsupresif ilaç kullanımı (Siklosporin, Sirolimus, Metotreksat kullanımı), donörün akraba ya da akraba dışı olma durumu ve nakil sonrası geçen sürenin dislipidemi varlığına etkisi açısından değerlendirmede istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanamamıştır ($p>0,05$).

Hastaların primer hastalığının malign olması durumunda dislipidemi varlığında artış olduğu görülmüştür ve istatistiksel açıdan değerlendirmede anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,010$). Aynı zamanda hastaların radyoterapi alması durumunda dislipidemi varlığında artış olduğu görülmüş olup istatistiksel açıdan değerlendirmede anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,006$).

Tablo 4.24'te HKHN sonrası dislipidemi saptanan hastaların değerlendirmesi ait veriler verilmiştir.

Tablo 4.24. HKHN Sonrası Dislipidemi Saptanan Hastaların Değerlendirilmesi

Dislipidemi	Var (n=34)	Yok (n=48)	P
Nakil Yaşı (ay), ort ± SD (min-maks)	92,24 ± 47,48 (14-201)	79,15 ± 47,00 (9-180)	0,220
Cinsiyet, n (%)			
Erkek	21 (61,8)	30 (62,5)	0,946
Kız	13 (38,2)	18 (37,5)	
Primer Hastalık, n (%)			
Malign	24 (70,6)	20 (41,7)	0,010
Nonmalign	10 (29,4)	28 (58,3)	
Kemoterapi, n (%)			
Myeloablatif	28 (82,4)	39 (81,3)	0,899
Nonmyeloablatif	6 (17,6)	9 (18,8)	
Radyoterapi, n (%)			
Var	17 (50,0)	10 (20,8)	0,006
Yok	17 (50,0)	38 (79,2)	
GVHD, n (%)			
Yok	12 (35,3)	27 (56,3)	0,061
Var	22 (64,7)	21 (43,8)	
İmmüsupresif, n (%)			
Siklosporin	22 (64,7)	29 (60,4)	0,693
Sirolimus	6 (17,6)	4 (8,3)	0,204
Metotreksat	19 (55,9)	28 (58,3)	0,825
Donör, n (%)			
Akraba	21 (61,8)	37 (77,1)	0,133
Akraba Dışı	13 (38,2)	11 (22,9)	
Nakil Sonrası Geçen Süre (yıl), n (%)			
0-2 yıl	8 (23,5)	9 (18,8)	0,939
2-5 yıl	10 (29,4)	15 (31,3)	
5-10 yıl	14 (41,2)	20 (41,7)	
>10 yıl	2 (5,9)	4 (8,3)	

n: Katılımcı Sayısı, mean: Ortalama, SD: Standart Sapma, min-maks: Minimum-Maksimum, Mann-Whitney U test, Ki-kare test, p<0,05

İnsülin direnci olan hastaların %61,5'i (n=16) erkek ve %38,5'i (n=1) kız cinsiyette olmak üzere toplamda 26 hastada mevcuttu. 56 hasta insülin direnci saptanmadı. Kız ve erkek cinsiyette insülin direnci varlığı açısından değerlendirmede istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmamıştır (p>0,05).

Obezite saptanan 6 hastanın 5'i ve fazla kilolu saptanan 8 hastanın 2'sinde insülin direnci saptandı ve insülin direnci saptanan diğer 19 hasta normal VKİ değerlerine sahipti. DM saptanan 5 hasta da insülin direnci kriterlerini sağlıyordu.

Nakil yaşı ile insülin direnci varlığı ilişkisinin değerlendirilmesinde her iki cinsiyette nakil yaşının insülin direnci varlığına etkisi arasında istatistiksel açıdan değerlendirmede anlamlı fark saptanmış olup nakil yaşı büyüdükçe insülin direnci gelişme riskinde artış saptanmıştır ($p=0,003$).

Primer hastalığın malign ya da nonmalign olması, alınan kemoterapinin myeloablatif ya da nonmyeloablatif olması, hastaların radyoterapi alması ya da almaması, GVHD gelişmesi ya da gelişmemesi, immunsupresif ilaç kullanımı (Siklosporin, Sirolimus, Metotreksat kullanımı), donörün akraba ya da akraba dışı olma durumu ve nakil sonrası geçen sürenin insülin direnci gelişme riski açısından değerlendirmesinde istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanamamıştır ($p>0,05$).

HKHN sonrası insülin direnci olan hastaların değerlendirilmesi Tablo 4.25'te verilmiştir.

Tablo 4.25. HKHN Sonrası İnsülin Direnci Olan Hastaların Değerlendirilmesi

İnsülin Direnci	Var (n=26)	Yok (n=56)	p
Nakil Yaşı (ay), ort ± SD (min-maks)	106,81 ± 47,91 (29-180)	74,25 ± 43,78 (9-201)	0,003
Cinsiyet, n (%)			
Erkek	16 (61,5)	35 (62,5)	0,933
Kız	10 (38,5)	21 (37,5)	
Primer Hastalık, n (%)			
Malign	17 (65,4)	27 (48,2)	0,147
Nonmalign	9 (34,6)	29 (51,8)	
Kemoterapi, n (%)			
Myeloablatif	22 (84,6)	45 (80,4)	0,643
Nonmyeloablatif	4 (15,4)	11 (19,6)	
Radyoterapi, n (%)			
Var	12 (46,2)	15 (26,8)	0,082
Yok	14 (53,8)	41 (73,2)	
GVHD, n (%)			
Yok	9 (34,6)	30 (53,6)	0,110
Var	17 (65,4)	26 (46,4)	
İmmünsupresif, n (%)			
Siklosporin	17 (65,4)	34 (60,7)	0,685
Sirolimus	4 (15,4)	6 (10,7)	0,548
Metotreksat	15 (57,7)	32 (57,1)	0,963
Donör, n (%)			
Akraba	19 (73,1)	39 (69,6)	0,750
Akraba Dışı	7 (26,9)	17 (30,4)	
Nakil Sonrası Geçen Süre (yıl), n (%)			
0-2 yıl	6 (23,1)	11 (19,6)	0,692
2-5 yıl	8 (30,8)	17 (30,4)	
5-10 yıl	9 (34,6)	25 (44,6)	
>10 yıl	3 (11,5)	3 (5,4)	

n: Katılımcı Sayısı, mean: Ortalama, SD: Standart Sapma, min-maks: Minimum-Maksimum, Mann-Whitney U test, Ki-kare test, p<0,05

Diabetes mellitus, erkek cinsiyette 4 (%80) ve kız cinsiyette 1 (%20) hasta olmak üzere toplamda 5 hastada mevcut idi. 77 hasta diabetes mellitus tanı kriterlerini karşılamıyordu. DM tanısı konulmuş hastaların hepsinde OGTT yapılarak tanı kesinleştirilmiştir.

Nakil yaşı ile DM varlığı ilişkisinin değerlendirilmesinde nakil yaşının DM varlığına etkisi arasında istatistiksel açıdan değerlendirmede anlamlı fark saptanmış olup nakil yaşı büyüdükçe DM gelişme riskinde artış saptanmıştır ($p=0,014$).

Hastaların aldıkları kemoterapi, GVHD öyküsü, donörün akraba ya da akraba dışı olma durumu ve nakil sonrası geçen sürenin DM gelişmesine etkisi açısından değerlendirmede istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanamamıştır ($p>0,05$).

Siklosporin kullanımı DM olmayanlarda, Sirolimus kullanımı ise DM olanlarda istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptanmıştır (Sırasıyla $p=0,045$ ve $p=0,049$).

Hastaların primer hastalığının malign olması durumunda DM gelişme riskinde artış olduğu görülmüştür ve istatistiksel açıdan değerlendirmede anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,023$). Aynı zamanda hastaların radyoterapi alması durumunda DM gelişme riskinde artış olduğu görülmüş olup istatistiksel açıdan değerlendirmede anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,021$).

Tablo 4.26. HKHN Sonrası Diabetes Mellitus Olan Hastaların Değerlendirilmesi

Diabetes Mellitus	Var (n=5)	Yok (n=77)	p
Nakil Yaşı (ay), ort ± SD (min-maks)	134,60 ± 50,73 (57-180)	81,32 ± 45,60 (9-201)	0,014
Cinsiyet, n (%)			
Erkek	4 (80,0)	47 (61,0)	0,397
Kız	1 (20,0)	39 (39,0)	
Primer Hastalık, n (%)			
Malign	4 (9,1)	40 (90,9)	0,023
Nonmalign	1 (2,6)	37 (97,4)	
Kemoterapi, n (%)			
Myeloablatif	5 (100)	62 (80,5)	0,275
Nonmyeloablatif	0	15 (19,5)	
Radyoterapi, n (%)			
Var	4 (14,8)	23 (85,2)	0,021
Yok	1 (1,8)	54 (98,2)	
GVHD, n (%)			
Yok	1 (20,0)	38 (49,4)	0,203
Var	4 (80,0)	39 (50,6)	
İmmünsupresif, n (%)			
Siklosporin	1 (20,0)	50 (64,9)	0,045
Sirolimus	1 (40,0)	8 (10,4)	0,049
Metotreksat	3 (60,0)	44 (57,1)	0,900
Donör, n (%)			
Akraba	4 (80,0)	54 (70,1)	0,638
Akraba Dışı	1 (20,0)	23 (29,9)	
Nakil Sonrası Geçen Süre (yıl), n (%)			
0-2 yıl	0	17 (22,1)	0,223
2-5 yıl	3 (60,0)	22 (28,6)	
5-10 yıl	1 (20,0)	33 (42,9)	
>10 yıl	1 (20,0)	5 (6,5)	

n: Katılımcı Sayısı, mean: Ortalama, SD: Standart Sapma, min-maks: Minimum-Maksimum, Mann-Whitney U test, Ki-kare test, p<0,05

Adrenal yetmezlik erkek cinsiyette 3 (%75) ve kız cinsiyette 1 (%25) hastada olmak üzere toplamda 4 hastada mevcut idi. 78 hastada adrenal yetmezlik klinik ve laboratuvar bulgularına rastlanmamıştır.

Adrenal yetmezlik saptanan hastaların hepsinde steroid tedavisine sekonder adrenal yetmezlik saptanmış olup hidrokortizon tedavisi başlanmış. Üç hastada

izlemede hidrokortizon tedavisi kesildikten sonra adrenal yetmezlik bulguları devam etmemiş olup bir hastada halen devam eden izleminde hidrokortizon tedavisi devam etmekteydi.

Nakil sonrası adrenal yetmezlik gelişen hastaların değerlendirmesine dair veriler Tablo 4.27’de sunulmuştur.

Tablo 4.27. HKHN Sonrası Adrenal Yetmezlik Gelişen Hastaların Değerlendirilmesi

Adrenal Yetmezlik	Yok (n=78)	Var (n=4)	p
Nakil Yaşı (ay), ort ± SD (min-maks)	84,74 ± 48,44 (9-201)	81,25 ± 17,34 (59-100)	0,887
Cinsiyet, n (%)			
Erkek	48 (61,5)	3 (75,0)	0,588
Kız	30 (38,5)	1 (25,0)	
Primer Hastalık, n (%)			
Malign	42 (53,8)	2 (50,0)	0,880
Nonmalign	36 (46,2)	2 (50,0)	
Kemoterapi, n (%)			
Myeloablative	64 (82,1)	3 (75,0)	0,722
Nonmyeloablative	14 (17,9)	1 (25,0)	
Radyoterapi, n (%)			
Var	25 (32,1)	2 (50,0)	0,456
Yok	53 (67,9)	2 (50,0)	
GVHD, n (%)			
Yok	36 (46,2)	3 (75,0)	0,260
Var	42 (53,8)	1 (25,0)	
İmmüsupresif, n (%)			
Siklosporin	48 (61,5)	3 (75,0)	0,588
Sirolimus	10 (12,8)	0	0,445
Metotreksat	44 (56,4)	3 (75,0)	0,463
Donör, n (%)			
Akraba	54 (69,2)	4 (100)	0,187
Akraba Dışı	24 (30,8)	0	
Nakil Sonrası Geçen Süre (yıl), n (%)			
0-2 yıl	16 (20,5)	1 (25,0)	0,185
2-5 yıl	22 (28,2)	3 (75,0)	
5-10 yıl	34 (43,6)	0	
>10 yıl	6 (7,7)	0	

n: Katılımcı Sayısı, mean: Ortalama, SD: Standart Sapma, min-maks: Minimum-Maksimum, Mann-Whitney U test, Ki-kare test, p<0,05

Kemik mineral dansitesinin nakil sonrasında değerlendirmesinde toplamda 54 hastada KMD normal aralıkta idi. Osteopenisi olan hasta sayısı erkek hastalarda

9 (%64,3), kız hastalarda 5'ti (%35,7). Osteoporozu olan hastalar %35,7 (n=5) oranında erkek, %64,3 (n=9) oranında kızdı.

Nakil yaşı ile kemik mineral dansitesinin değerlendirilmesinde her iki cinsiyette nakil yaşının kemik mineral dansitesinde azalma üzerine etkisi arasında istatistiksel açıdan değerlendirmede anlamlı fark saptanmış olup nakil yaşı arttıkça osteoporoz riskinde artış meydana gelmektedir ($p=0,009$).

Primer hastalığın malign ya da nonmalign olması, alınan kemoterapinin myeloablatif ya da nonmyeloablatif olması, hastaların radyoterapi alması ya da almaması, GVHD gelişmesi ya da gelişmemesi, immunsupresif ilaç kullanımı (Siklosporin, Sirolimus, Metotreksat kullanımı), donörün akraba ya da akraba dışı olma durumu ve nakil sonrası geçen sürenin KMD de azalma riski açısından değerlendirmesinde istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanamamıştır ($p>0,05$).

Nakil sonrası hastaların KMD sonuçlarının değerlendirilmesine dair veriler Tablo 4.28'de sunulmuştur.

Tablo 4.28. HKHN Sonrası Osteopeni ve Osteoporoz Gelişen Hastaların Değerlendirilmesi

Kemik Mineral Dansitesi	Normal (n=54)	Osteoporoz (n=14)	Osteopeni (n=14)	p
Nakil Yaşı (ay), ort ± SD (min-maks)	74,52 ± 47,48 (9-201)	116,79 ± 40,89 (51-180)	91,14 ± 39,07 (29-147)	0,009
Cinsiyet, n (%)				
Erkek	37 (68,5)	5 (35,7)	9 (64,3)	0,077
Kız	17 (31,5)	9 (64,3)	5 (35,7)	
Primer Hastalık, n (%)				
Malign	26 (48,1)	10 (71,4)	8 (57,1)	0,286
Nonmalign	28 (51,9)	4 (28,6)	6 (42,9)	
Kemoterapi, n (%)				
Myeloablative	45 (83,3)	13 (92,9)	9 (64,3)	0,129
Nonmyeloablative	9 (16,7)	1 (7,1)	5 (35,7)	
Radyoterapi, n (%)				
Var	16 (29,6)	7 (50,0)	4 (28,6)	0,327
Yok	38 (70,4)	7 (50,0)	10 (71,4)	
GVHD, n (%)				
Yok	26 (48,1)	5 (35,7)	8 (57,1)	0,519
Var	28 (51,9)	9 (64,3)	6 (42,9)	
İmmüsupresif, n (%)				
Siklosporin	33 (61,1)	6 (42,9)	12 (85,7)	0,062
Sirolimus	5 (9,3)	3 (21,4)	2 (14,3)	0,448
Metotreksat	34 (63,0)	7 (50,0)	6 (42,9)	0,332
Donör, n (%)				
Akraba	39 (72,2)	10 (71,4)	9 (64,3)	0,843
Akraba Dışı	15 (27,8)	4 (28,6)	5 (35,7)	
Nakil Sonrası Geçen Süre (yıl), n (%)				
0-2 yıl	14 (25,9)	3 (21,4)	0	0,101
2-5 yıl	15 (27,8)	2 (14,3)	8 (57,1)	
5-10 yıl	20 (37,0)	8 (57,1)	6 (42,9)	
>10 yıl	5 (9,3)	1 (7,1)	0	

n: Katılımcı Sayısı, mean: Ortalama, SD: Standart Sapma, min-maks: Minimum-Maksimum, Mann-Whitney U test, Ki-kare test, p<0,05

Gonadal yetmezliğin nakil sonrasında değerlendirmesinde 69 hastada gonadal fonksiyonları normal saptanırken 13 hastada gonadal yetmezlik mevcuttu. Gonadal yetmezlik saptanan hastaların %38,5'i (n=5) erkek, %61,5'i (n=8) kızdı. İstatistiksel açıdan değerlendirmede gonadal yetmezlik ile cinsiyet arasında ilişki arasında anlamlı farklılık saptanmış olup kız cinsiyette olmak gonadal yetmezlik açısından risk taşımaktadır ($p=0,048$).

Nakil yaşı ile gonadal yetmezlik arasındaki ilişkinin değerlendirilmesinde nakil yaşı arttıkça gonadal yetmezlik riskinde artış meydana gelmektedir ($p=0,011$). HKHN yaşının >10 yaş olması durumunda gonadal yetmezlik riskinde belirgin artış meydana gelmiş olup istatistiksel açıdan değerlendirmede yüksek oranda anlamlı farklılık saptanmıştır ($p<0,001$). Nakil sırasında puberteye girmiş olmak da gonad yetmezliği için risk faktörü olarak görüldü ($p=0,002$). Primer hastalığın malign ya da nonmalign sebeplere göre ayrılması, hastaların radyoterapi alması ya da almaması, GVHD gelişmesi ya da gelişmemesi, immunsupresif ilaç kullanımı (Siklosporin, Sirolimus, Metotreksat kullanımı), donörün akraba ya da akraba dışı olma durumu ve nakil sonrası geçen sürenin gonadal yetmezlik gelişmesi riski açısından değerlendirmesinde istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanamamıştır ($p>0,05$). Alınan kemoterapinin myeloablative nitelikte olması durumunda gonadal yetmezlik gelişmesi riskinde artış görülmüş olup istatistiksel açıdan değerlendirmede anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,032$).

Tablo 4.29. HKHN Sonrası Gonad Yetmezliği Gelişen Hastaların Değerlendirilmesi

Gonad Yetmezliği	Yok (n=69)	Var (n=13)	p
Nakil Yaşı (ay), ort ± SD (min-maks)	78,88 ± 45,61 (9-201)	114,77 ± 46,62 (30-180)	0,011
Nakil Sırasındaki Tanner Evresi			
T1	55 (79,7)	5 (38,5)	0,002
>T1	14 (20,3)	8 (61,5)	
HKHN yaşı			
<10 yaş	56 (81,2)	4 (30,8)	<0,001
>10 yaş	13 (18,7)	9 (69,2)	
Cinsiyet, n (%)			
Erkek	46 (66,7)	5 (38,5)	0,048
Kız	23 (33,3)	8 (61,5)	
Primer Hastalık, n (%)			
Malign	36 (52,2)	8 (61,5)	0,535
Nonmalign	33 (47,8)	5 (38,5)	
Kemoterapi, n (%)			
Myeloablatif	54 (78,3)	13 (100)	0,032
Nonmyeloablatif	15 (21,7)	0	
Radyoterapi, n (%)			
Var	22 (31,9)	5 (38,5)	0,643
Yok	47 (68,1)	8 (61,5)	
GVHD, n (%)			
Yok	33 (47,8)	6 (46,2)	0,912
Var	36 (52,2)	7 (53,8)	
İmmüsupresif, n (%)			
Siklosporin	40 (58,0)	11 (84,6)	0,069
Sirolimus	9 (13,0)	1 (7,7)	0,589
Metotreksat	39 (56,5)	8 (61,5)	0,737
Donör, n (%)			
Akraba	46 (66,7)	12 (92,3)	0,062
Akraba Dışı	23 (33,3)	1 (7,7)	
Nakil Sonrası Geçen Süre (yıl), n (%)			
0-2 yıl	15 (21,7)	2 (15,4)	0,331
2-5 yıl	21 (30,4)	4 (30,8)	
5-10 yıl	29 (42,0)	5 (38,4)	
>10 yıl	4 (5,8)	2 (15,4)	

Yapılan istatistiksel analizde p değeri <0,025 bulunan nakil yaşı ve nakil sırasında pubertenin başlamış olmasının gonad yetmezliği üzerine etkisinin incelendiği lojistik regresyon analizi sonucuna göre nakil sırasındaki yaşı 10 yaşın üstünde olması gonad yetmezliği gelişme oranını 9,69 kat artırırken, hastanın nakil

sırasında puberteye girmiş olması gonad yetmezliği gelişme riskini 6,28 kat artırmaktadır (sırasıyla B=9,69, B=6,28, $p<0,05$).

Gonad yetmezliğine nakil yaşı ve puberte durumunun etkisinin incelendiği veriler tablo 4.30’da sunulmuştur.

Tablo 4.30. Nakil Yaşı ve Puberte Evresinin Gonad Yetmezliği Üzerine Etkisinin İncelenmesi

Bağımlı değişken: Gonad yetmezliği						
	B	Std. Error	Beta	p	95% CI	
Sabit	-1,503	0,338	0,222			
Nakil yaşı >10	2,271	0,675	9,692	<0,001	2,580	36,405
Tanner evresi >T1	1,838	0,644	6,286	0,004	1,779	22,205

Modelde nakil yaşı ve nakil öncesi puberte evresi bağımsız değişkenler olarak kullanılmıştır. Beta=regresyon katsayısı, %95 CL=%95 güven aralığı, Std. Error=Standart hata, Lojistik regresyon analizi, $p<0,05$

Gonadal yetmezlik saptanan ve izlemleri devam eden hastaların nakil yaşı, gonadal yetmezlik tanısı aldığı yaş, aldıkları tedaviler, tanı anındaki puberte evreleri, FSH, LH, östrodiol, total testosteron değerleri tablo 4.31’de sunulmuştur.

Tablo 4.31. Gonadal Yetmezlik Tanısı Alan Hastaların Özellikleri

	Nakil Yaşı	Takvim Yaşı	KT	TBI	Tanner Evresi	Laboratuvar	Tanı
Olgu 1	14 yaş 6 ay	15 yaş 7 ay	Siklofosfamid Busulfan	-	Evre 3	FSH: 9,6 mIU/mL LH: 5,11 mIU/mL E2: <3 pg/mL	Hipergonadotropik Hipogonadizm
Olgu 2	10 yaş 2 ay	18 yaş	Siklosporin Etoposid	+	Evre 5	FSH: 26,5 mIU/mL LH: 5,45 mIU/mL T.Test: 335 ng/dL	Hipergonadotropik Hipogonadizm
Olgu 3	11 yaş 10 ay	17 yaş 10 ay	Siklofosfamid Siklosporin	+	Evre 5	FSH: 29,8 mIU/mL LH: 11,15 mIU/mL T.Test: 397 ng/dL	Hipergonadotropik Hipogonadizm
Olgu 4	11 yaş 2 ay	12 yaş 3 ay	Siklofosfamid Busulfan Siklosporin	-	Evre 1	FSH: 148,3 mIU/mL LH: 28,95 mIU/mL E2: <3 pg/mL	Hipergonadotropik Hipogonadizm
Olgu 5	7 yaş 9 ay	13 yaş 6 ay	Siklofosfamid Busulfan Siklosporin ATG	-	Evre 1	FSH: 58,8 mIU/mL LH: 13,11 mIU/mL E2: <3 pg/mL	Hipergonadotropik Hipogonadizm
Olgu 6	10 yaş 2 ay	12 yaş 1 ay	Siklofosfamid Busulfan Siklosporin	-	Evre 1	FSH: 68 mIU/mL LH: 20,5 mIU/mL E2: 10 pg/mL	Hipergonadotropik Hipogonadizm
Olgu 7	10 yaş 6 ay	12 yaş 7 ay	Siklofosfamid Busulfan Siklosporin Melfalan	-	Evre 1	FSH: 63,7 mIU/mL LH: 18,4 mIU/mL E2: 5 pg/mL	Hipergonadotropik Hipogonadizm
Olgu 8	6 yıl 1ay	10 yaş	Siklofosfamid Busulfan Fludarabin ATG	-	Evre 2	FSH: 82,39 mIU/mL LH: 20 mIU/mL E2: <3 pg/mL	Hipergonadotropik Hipogonadizm
Olgu 9	10 yaş 5 ay	12 yaş	Siklofosfamid Siklosporin	+	Evre 2	FSH: 111 mIU/mL LH: 17,8 mIU/mL E2: <3 pg/mL	Hipergonadotropik Hipogonadizm
Olgu 10	2 yaş 8 ay	7 yaş 6 ay	Siklofosfamid Busulfan Siklosporin Etoposid	-	Evre 2	FSH: 19 mIU/mL LH: 6,11 mIU/mL T.Test: <10 ng/ dL	Hipergonadotropik Hipogonadizm

Olgu 11	11 yaş 9 ay	13 yaş	Siklosporin Etoposid	+	Evre 3	FSH: 77 mIU/mL LH: 18 mIU/mL E2: <3 pg/mL	Hipergonadotropik Hipogonadizm
Olgu 12	2 yaş 6 ay	14 yaş	Siklofosfamid Busulfan Siklosporin	-	Evre 1	FSH: 1,53 mIU/mL LH:0,45 mIU/mL T.Test: 20 ng/ dL	Hipogonadotropik Hipogonadizm
Olgu 13	14 yaş 5 ay	15 yaş 6 ay	Siklosporin Etoposid ATG	+	Evre 2	FSH: 1,92 mIU/mL LH:0,87 mIU/mL T.Test: <10 ng/ dL	Hipogonadotropik Hipogonadizm

5. TARTIŞMA

Çocukluk döneminde HKHN yapılmış hastalarda boy kısalığı, kilo alımında gerilik, büyüme hormonu eksikliği görülebilen komplikasyonlardır. Erişkin ve çocuk yaş grubundaki HKHN yapılmış hastalarda görülen endokrinolojik komplikasyonlar benzer iken komplikasyonlar açısından fark çocukluk çağında nakil olan hastalarda büyümenin halen devam etmesi nedeniyle boy kısalığı da görülebilmektedir.

Boy kısalığı, kilo alımında azlık ve büyüme hormonu eksikliği primer hastalık nedeni de olabilmekle beraber naklin yapıldığı yaş, kranial veya tüm vücut ışınlama yapılması, HR ve HKHN’de kullanılan tedaviler sonucunda da görülebilmektedir.

Çalışmada değerlendirdiğimiz hasta grubu HKHN sırasındaki; yaşları, pubertal evreleri, primer hastalıkları, nakil öncesinde primer hastalıkları için uygulanan kemoterapi rejimleri, HKHN öncesi uygulanan HR, radyoterapi uygulanması ve izlem süreleri açısından heterojen bir gruptur.

Shalitin ve ark. (13) çalışmasında çocukluk çağında KT veya RT içeren HR sonrasında HKHN yapılmış ve en az 1 yıl remisyonda izlenen 52 erkek ve 39 kız hastanın boy kısalığı açısından değerlendirmesinde hastaların %16,5’inde boy kısalığı saptanmıştır. Bakker ve ark. (145) tarafından HKHN öyküsü olan 48 hastada yapılan çalışmada ise boy kısalığı oranı %25 bulunmuştur. Cohen ve ark. (48) 1996 yılında yayınladığı çocukluk çağında HKHN yapılmış 28 hastanın (18 erkek, 1 kız) değerlendirmesinde 27 hastanın normal boy SDS aralığında olduğu

yalnızca 1 hastada (%3,5) boy kısalığı görülmüş, yine Cohen ve ark. (146) bu kez 1999 yılından yaptığı 181 pediatrik hastanın HKHN sonrası değerlendirmesinde boy kısalığı görülme oranı %20,9 olarak görülmüş olup çalışmamızdaki sonuca benzerdir. Boy kısalığı nakil öncesi ve nakil sırasında kullanılan kemoterapi ve radyoterapiler, primer hastalık ve nakil yaşı gibi birçok değişkene bağlı olarak değişkenlik göstermektedir.

Primer hastalığın kendisine bağlı olarak boy kısalığı beklenen hastalarında (FAA gibi) dahil edildiği çalışma grubumuzda HKHN sırasında da kısa boylu hastaların olması, hastaların HKHN'den önce primer hastalıklarıyla başlayan süreçte etkili olan birçok faktörün (beslenme yetersizliği, enfeksiyonlar, uzun süreli hastane yatışları, primer hastalığa yönelik KT ve steroid tedavisi gibi) HKHN dönemine kadar olan süreçte de büyüme geriliğine neden olduğunu düşündürmektedir. Sadece HKHN süreci veya HR'nin büyüme üzerindeki etkisinin belirlenmesi hastaların prospektif olarak HKHN'den önce başlayıp HKHN sırasındaki ve takip eden süreçte periyodik ölçümlerdeki boy ve boy SDS değerlerinin sağkalım analizi ile mümkün olacaktır. Aksi takdirde HKHN'den belirli bir süre sonra yapılan anlık değerlendirmeler boy kısalığı ve büyüme geriliği üzerinde etkili tüm faktörlerin etkisinin ortak sonucunu yansıtacaktır. Çalışmamızın bu açıdan en önemli kısıtlılıklarından birisi kesitsel ve retrospektif planlanmış olması sebebiyle hastaların periyodik ölçüm değerlerine ulaşamaması, HKHN'nin HKHN sonrası yıllardaki büyüme üzerine etkisine dair veri içermemesidir.

Büyüme hormonu eksikliği bazı çalışmalarda, HKHN uygulanmış pediatrik dönemdeki hastalarda büyüme geriliğinin ana nedeni olarak suçlanmış olup BHE,

HR’de TBI uygulanan HKHN hastalarının %20-40’ında bildirilmiştir (147,148). Çalışmamızda ise bu oran %4,8 olarak bulunmuştur. Bu noktada çalışmamızın önemli bir kısıtlılığı da büyüme hızı düşük ve boyu kısa olan hastalarımıza standart şekilde büyüme hormonu uyarı testi yapılamamış olmasıdır. Hastaların Çocuk Endokrin Polikliniği takibine düzenli gelmemesi ya da başka merkezlerde (şehir dışı hastası olması gibi nedenlerle) takip edilmesi bu nedenlerden bazıları olabilir.

HKHN yapılan hastaların özellikle büyümelerinin devam ettiği çocukluk ve adolesan dönemde yakın takip edilip her poliklinik kontrolünde boy ve kilo açısından değerlendirilerek boy ve büyüme hızının yaş ve cinsiyetine göre düşük görüldüğünde erken tespit edilip erken tanı ve tedavinin yapılmasıyla boy kısalığı oranı azaltılabilir.

Tiroid disfonksiyonunun hem çocuklarda hem de yetişkinlerde TBI’dan sonra meydana geldiği bildirilmiştir ve genç hastalarda daha fazla risk vardır (88). HKHN sonrası uzun süreli sağ kalanlarda en sık görülen tiroid disfonksiyonu türü, sıklığı TBI dahil olmak üzere hazırlık rejimi kullanımıyla ilişkili gibi görünen subklinik veya aşikar hipotiroidizmdir. Hipotiroidizm genellikle HKHN’nin nispeten erken bir komplikasyonu olsa da yıllar sonra da ortaya çıkabilir (13).

Literatürdeki farklı çalışmalarda HKHN’den sonra pediatrik hasta popülasyonunda tiroid disfonksiyonu insidansını çalışmadaki hastaların sayısı, izlem süresindeki farklılık ve uygulanan HR’nin tipine bağlı olarak %0- 52 arasında bildirilmişse de geniş seriler genellikle yaklaşık %30 oranında bir insidanstan bahsetmektedir ve bu oran erişkin hastalar için bildirilenden çok daha yüksektir (58,88–91). Çalışmamızda da literatürdeki oranlara benzer olarak hipotiroidi oranı

%21,9, subklinik hipotiroidi oranı %4,8 olarak saptanmıştır. 1 hastada da (%1,2) hipertiroidi saptanmıştır.

Çalışmamızda değerlendirilen değişkenlerden hiçbirisi tiroid disfonksiyonu gelişmesinde bir risk faktörü olarak belirlenmediği gibi tiroid fonksiyonu bozuk ile normal olanlar arasında da bu değişkenler açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Pediyatrik yaş grubunda HKHN'den sonra komplikasyonları değerlendiren çalışmalarda olgu sayısının az ve izlem süresinin kısa olması önemli bir kısıtlılık olarak bildirilmektedir. Bu açıdan az sayıda ve heterojen bir hasta grubuyla yapılmış, izlem süresinin görece kısa olduğu çalışmamızda değişkenler arasında belirlenebilen bir risk faktörü olmamasının söz konusu kısıtlılıkla ilgili olabileceği düşünülmüştür. HKHN öncesi HR'de boyun bölgesini kapsayacak şekilde ışınlamaya maruz kalmış hastalarda gözlenebilen ciddi bir komplikasyon da tiroid neoplazileridir. Çalışmamızdaki hastalarımızdan tiroid USG yapılmış olanların hiçbirinde tiroid neoplazisi yönünden şüpheli bir bulguya rastlanmamıştır.

Ülkemizde farklı şehirlerde gerçekleştirilen çalışmalarda obezite prevalansı farklılık göstermektedir. 2005 yılında Ankara'da bir ilköğretim okulunda ve lisede 6-17 yaş grubundaki 1510 çocuk ile yapılan çalışmada çocuklarda obezite görülme oranı %4.8 olarak bulunmuştur (149). Ülkemizde üç farklı bölgede (İstanbul, Iğdır, Muğla) ilköğretim okullarında 1134 öğrenci ile gerçekleştirilen araştırmada, %10.8'inin fazla kilolu ve %5.3'ünün obez olduğu görülmüştür (150). Özenen ve ark. (151) tarafından HKHN yapılmış 36 hastada yapılan çalışmada 2 hastada (%5,5) obezite saptanmıştır. Shalitin ve ark. (152) HKHN yapılmış 178 hastada

yaptığı çalışmada obezite oranı %3,9 bulunmuştur. Türkiye Okul Çağı Çocuklarında Büyümenin İzlenmesi (TOÇBİ) Projesi Araştırma Raporu'na göre ilköğretim çağı çocukların %7.9'u zayıf, %1.3'ü ise çok zayıf, %6.5'i obez, %14.3'ü ise fazla kilolu olarak saptanmıştır (153). Türkiye Çocukluk Çağı (İlkokul 2. Sınıf Öğrencileri) Şişmanlık Araştırması COSI TUR 2016'da ilkokul 2. sınıf öğrencisi yaşları 6 ile 9 arasından değişen çocukların BKİ-Z Skoruna göre; %9,9'u şişman, %14,6'sı kilolu, %74'ü normal ve %1,5'i zayıftır. COSI 2013 araştırmasında ise şişmanlık %8,3 ve fazla kiloluluk %14,2 olarak bulunmuştur (154).

Çalışmamızda da benzer oranlarda zayıflık oranı %6,1, obezite oranı %7,3, fazla kilolu oranı %9,7 olarak bulunmuştur. Vücut ağırlığına etki edebilecek değişkenlere baktığımızda da istatistiksel olarak anlamlı bir değişken saptanmamıştır.

Taskinen ve ark. (155) yaptığı çalışmada HKHN sonrası dislipidemi oranı %39 saptanmıştır. Bajwa ve ark. (157) yaptığı çalışmada HKHN yapılmış çocuklarda dislipidemi oranı %13 olarak görülmüş ve HR'de TBI kullanılması, kız cinsiyeti ve nakil sırasında daha genç yaşta olmak dislipidemi ile ilişkilendirilmiştir. Özenen ve ark. (144) tarafından yapılan çalışmada ise bu oran %30,7 olarak saptanmıştır. Shalitin ve ark. (152) tarafından HKHN sonrası sağ kalan 178 pediatrik yaş grubundaki hastada yapılan çalışmada dislipidemi oranı % 18,5 saptanmış ve risk faktörü olarak hematolojik malignite nedenli nakil yapılmış olması, TBI uygulanmış olması risk faktörü olarak belirtilmiştir. Çalışmamızda ise dislipidemi oranı literatürdeki oranlara yakın olmakla birlikte %41,9 ile daha yüksek saptanmıştır. Çalışmamızda dislipidemi açısından risk faktörü olarak

literatürdeki çalışmalara benzer olarak malign hastalık nedeniyle HKHN yapılmış olması ve HR’de TBI kullanılması istatistiksel açıdan anlamlı görülmüştür. Çalışmamızda tüm hastaların nakil öncesi ve sonrası lipid profili değerlerinin karşılaştırmasına bakıldığında ise hastaların nakil sonrası HDL, LDL, total kolesterol değerleri nakil öncesine göre yüksek, trigliserid değerleri ise istatistiksel anlamlı düşük bulunmuştur ($p<0,05$). Bu sonucun görülme nedenlerinden biri özellikle Hemofagositik Lenfositosis gibi malignitelerde trigliserideminin beklenen bir bulgu olarak görülmesi ve HKHN sonrası bu bulgunun gerilemişi olabilir.

Taskinen ve ark. (155) HKHN yapılmış 23 pediatrik hastada yaptığı çalışmada 12 hastada (%52) insülin direnci saptanmış. Gökçebay ve ark. (156) HKHN yapılmış 100 hastada yaptığı çalışmada ortalama 2 yılda 12 hastada insülin direnci geliştiği görülmüş. Özenen ve ark. (144) HKHN yapılmış 36 hastayı sağlıklı grupla karşılaştırdığı çalışmada ise insülin direnci 19 hastada (%52,8) bulunmuş ve insülin direnci gelişimi için risk faktörlerinin HKHN sırasındaki yaşı yüksek olması ve myeloablative hazırlık rejimi olduğu bulunmuştur. Bu 19 hastadan sadece ikisinde obezite saptanmış. Çalışmamızda HKHN sonrası insülin direnci gelişme olasılığı %31,7 saptandı. Literatürdeki benzer şekilde insülin direnci saptanan hastalarımızın nakil sırasındaki ortalama yaşı insülin direnci olmayan gruba göre istatistiksel anlamlı olarak yüksekti. Bunun yanında istatistiksel açıdan anlamlı bulunmasa da insülin direnci saptanan hastalarda TBI uygulanma yüzdesi insülin direnci saptanmayan gruba göre oldukça yüksekti (sırasıyla %44,4- %25,4).

Shalitin ve ark. (13) çocukluk çağında HKHN sonrası 91 hastada yaptığı çalışmada tip 2 diyabet görülme oranı %3,3 olarak bulunmuş ve risk faktörü olarak HR'de TBI uygulanması anlamlı görülmüştür. Taskinen ve ark. (155) yaptığı çalışmada HKHN sonrası tip 2 diyabet görülme oranı %17 bulunmuş ve risk faktörü olarak nakilden sonra geçen süre ve kronik GVHD varlığı belirtilmiştir. Çalışmamızda HKHN sonrası hepsi tip 2 diyabet olmak üzere 5 hastamızda diyabet saptandı ve bu oran %6,1 olarak bulundu. İstatistiksel olarak anlamlı risk faktörleri ise HR'de nakil sırasındaki yaştan büyüklüğü, primer hastalığın malign olması ve HR'de TBI uygulanmış olması ve nakil sonrası immünsupresif olarak Sirolimus kullanımıydı.

Sirolimusun bilinen yan etkilerinden biri hiperglisemidir ve Sirolimusla birlikte bir diğer mTOR inhibitörü olan Everolimusun mTOR yolağını baskılayarak beta hücre proliferasyonunu, glikolizi ve glukoz uptake'ini inhibe ederek beta hücre apoptozunu ve insülin direncini artırdığı düşünülmektedir ve bu şekilde bir etkisi olması nedeniyle Everolimusun ve Sirolimusun hiperinsülinizm tedavisinde başarılı kullanımıyla ilgili çalışma mevcuttur (158). Bu nedenle bizim çalışmamızda da DM için risk faktörü olarak saptanmış olabilir.

Risk faktörlerinin yanı sıra nakil sonrası immünsupresif olarak Siklosporin kullanımı diyabet açısından koruyucu olarak bulundu ama mekanizması belirsizdi. Daha uzun takipli ve daha fazla hastanın dahil edileceği ve insülin direnci saptanan hastalara uzun süreli izleminin yapılabileceği bir çalışmada daha yararlı bilgiler elde edilebilir.

Adipositler tarafından üretilen ve salgılanan leptin ve adiponektin gibi adipositokinlerin obez kişilerde insülin direnci gelişiminde rol oynadığı gösterilmiştir. Visseral yağdaki artış, kan adiponektin seviyesinde bir azalmaya neden olur ve böylece insülin direncine yol açar. Leptin, hipotalamustaki reseptörler üzerinde etki ederek gıda alımında güçlü bir inhibe edici etki ve enerji tüketiminde artırıcı bir etki gösterir; ancak obez hastalarda leptin direnci olur (69). Hirabayashi ve ark. (125) yaptığı çalışmada çocukluk çağında HKHN yapılmış 22 hastanın incelemesinde DM, bozulmuş glukoz toleransı ve normal glukoz toleransı olan hasta grupları arasında adiponektin ve leptin seviyelerinde anlamlı bir fark saptanmamış. Bu verilerle çalışmamızdaki veriler bir arada değerlendirildiğinde, obezitenin ve fazla kilolu olmanın da neden olabileceği adipoz doku artışının sebep olduğu düzensiz adipositokin üretiminin dışında diğer faktörlerin de nakil sonrası DM, insülin direnci gelişiminde rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Yine de insülin direnci ve DM için obezitenin risk faktörü olduğunu dışlayamayız.

Literatürde HKHN yapılmış halen çocukluk çağında olan hastalarda adrenal yetmezlik ile ilgili pek fazla çalışma yoktur. Tauchmanova ve ark. (52) HKHN sırasındaki yaşları 13 ve 45 arasında değişen 40 hastada yaptığı çalışmada adrenal yetmezlik saptanma oranı %10 saptanmış ve risk faktörü olarak kronik GVHD gösterilmiştir. Çalışmamızda dört hastada sekonder adrenal yetmezlik saptandı fakat istatistiksel olarak anlamlı bir risk faktörü saptanmadı. HKHN sonrası izleminde beş yıl ve üzeri olan hastalarda adrenal yetmezlik saptanmadı bu da literatürdeki bilgilere benzer olarak akut ve kronik GVHD'yi önlemek amacıyla immunsupresif olarak steroid kullanan hastalarda hipotalamus-hipofiz-adrenal

aksının ekzojen baskılama nedenli adrenal yetmezlik görüldüğü, ana nedenin HR'de kullanılan radyoterapi ve kemoterapi tedavilerinin ve HKHN'nin primer risk faktörü olmadığını düşündürmektedir.

Kaste ve ark. (96) HKHN yapılan ortalama 5 yıllık izlemi yapılan 43 hastada yapılmış çalışmada %47'sinde osteopeni (%26) veya osteoporoz (%21) bulunmuştur. Perkins ve ark. (159) 3 yaşından önce hematolojik malignite nedeniyle HKHN yapılmış 17 çocukta nakilden sonra ortalama 11,6 yıl sonraki değerlendirmede ortalama yaşları 11,6 olan 3 hastada osteopeni (%18) 1 hastada da osteoporoz (%6) bildirilmiştir. Çalışmamızda 14 hastada (%17) osteopeni, 14 hastada (%17) osteoporoz olmak üzere hastaların %34'ünde KMD düşüklüğü saptanmıştır. Nakil yaşının daha yüksek olması osteoporoz için istatistiksel olarak anlamlı bir risk faktörü olarak saptanmıştır ki bu da Perkins ve ark. yaptığı çalışmada 3 yaşın altında HKHN yapılan hastalarda osteopeni ve osteoporozun daha az oranda görülmesiyle paralel bir bulgudur. KMD'yi etkileyebilecek olan D vitamini nakil öncesi ve sonrası değerlendirmemizde nakil öncesinde D vitaminin düzeyi $18,61 \pm 8,73$ ng/mL, nakil sonrasında ise $23,96 \pm 9,08$ ng/mL saptanmış olup istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır. KMD'yi etkileyebilecek diğer parametrelerden olan kalsiyum değeri ve PTH'nin HKHN sonrası değerlendirmesinde hipokalsemisi olan 2 hasta, hipoparatiroidi olan 1 hastamız vardı.

Gökçebay ve ark. (156) yaptığı HKHN yapılmış 100 hastada yaptığı çalışmada %15 oranında hipogonadizm saptanmıştır. Kızlarda bu oran %34,1 erkeklerde ise %1,6 olarak saptanmıştır. Nakil sırasında 10 yaşından büyük olması

ve malign hastalık nedeniyle HKHN yapılması risk faktörü olarak saptanmıştır. Shalitin ve ark. (13) çalışmasında çocukluk ve adolesan dönemde TBI veya KT temelli HR sonrası HKHN yapılmış 91 hasta değerlendirilmiştir. Gonad yetmezliği açısından pubertal döneme ulaşmış ve Tanner evre 5 olarak değerlendirilen hastaların değerlendirmede dışlanması sonucu kalan 28 kız hastadan 15'inde (%53,5), 31 erkek hastadan 9'unda (%29) gonad yetmezliği saptanmıştır. Çalışmadaki tüm hastalar göz önüne alındığında bu oran %26,3'tür. Kız cinsiyet, hematolojik maligniteler nedeniyle nakil yapılmış olması , hazırlama rejiminde TBI kullanılması ve HKHN sırasında ileri pubertal evre ve ileri yaş (özellikle 10 yaşından büyük olmak) anlamlı risk faktörü olarak görülmüştür. Jadoul ve ark. (160) çocukluk çağından HKHN yapılan kız hastalarda gonad yetmezliğinin değerlendirildiği çalışmada gonad yetmezliği %46 saptanmış ve risk faktörü olarak HR'de TBI uygulanması ve nakil sırasında 10 yaşından büyük olma bulunmuştur. Leung ve ark. (58) çalışmasında malign ve nonmalign hastalıklar nedeniyle ortalama 9,7 yaşında HKHN yapılmış 155 hastada kızlarda hipogonadizm oranı %57,4 saptanmış ve risk faktörleri değerlendirildiğinde kız cinsiyet ve HKHN yaşının büyük olmasının hipogonadizm gelişmesi açısından anlamlı risk faktörleri olduğu ve özellikle HKHN'nin 8 yaşından sonra yapılmasının riski arttırdığı bildirilmiştir.

Çalışmamızda 11 hastada (%13,4) hipergonadotropik hipogonadizm, 2 hastada (%2,4) hipogonadotropik hipogonadizm olmak üzere toplam 13 hastada (%15,8) gonad yetmezliği saptanmıştır. Son kontrolde pubertal dönemde olan 58 hasta vardı. Pubertal dönemde olan hastalarımız göz önüne alınırsa 58 hastadan 13

hastada (%22,4) klinik ve laboratuvar değerlendirme sonucunda gonadal yetmezlik saptandı. Çalışmamızda gonad yetmezliği oranı düşük olmasına rağmen literatürdeki HKHN sonrası gonad yetmezliğinin değerlendirdiği çalışmalarda hasta popülasyonu veya çalışmaların yöntem farklılıklar söz konusudur. Çalışmalar arasındaki bu farklılıklar düşünüldüğünde HKHN'nin gonad fonksiyonları ve fertilite durumuna etkisi ile ilgili farklı oranların görülmesi şaşırtıcı değildir. Çalışmamızda da literatürdeki risk faktörlerine benzer şekilde HKHN sırasında daha ileri yaşta olmak, 10 yaşından büyük olmak, pubertal döneme girmiş olmak, kız cinsiyet ve myeloablatif hazırlık rejimi uygulanması istatistiksel olarak anlamlı saptanmış. Myeloablatif rejimin TBI, busulfan ve melfalan gibi daha önce gonad yetmezliği için risk faktörü olarak bildirilmiş tedavileri içermesi nedeniyle risk faktörlerinden biri olması muhtemeldir.

Literatürde prepubertal dönemde HKHN uygulanan çocuklarda pubertal bozukluklar ve primer gonadal yetmezlik sıklığını belirten çalışmalar olduğu gibi, prepubertal ve/veya postpubertal dönemde HKHN yapılan hastalarda uzun vadeli izlem sonuçlarında gonad fonksiyonlarının geri kazanımı, fertilite oranları ve hatta doğum verilerine ilişkin bulgular sunan araştırmalar da bulunmaktadır. HKHN sonrasında, gonad yetmezliği ve reproduktif sorunların yaygın görülmesi nedeniyle, özellikle pubertal yaş dönemi itibarıyla hastaların düzenli ve periyodik olarak izlenmesi, bu sorunların erken tanınması açısından kritik öneme sahiptir. Gonad yetmezliği tespit edilen bireylerde uygun şekilde uygulanan hormon replasman tedavisi, pubertal gelişimin optimal düzeyde tamamlanmasını desteklemektedir. Bu yaklaşım, gonad yetmezliğine bağlı olarak puberte döneminde boy kısalığı ve

osteopeni, osteoporoz gibi komplikasyonların önlenmesini sağlamakta, dolayısıyla hastaların yaşam kalitesini anlamlı ölçüde iyileştirmektedir.

Çalışmamız, çalışmanın yöntemi ve izlem süresi nedeniyle hastaların uzun dönem reproduktif sistem sonuçlarını veya primer gonadal yetmezliği olan bireylerde gonad fonksiyonlarının geri dönüşü ve fertilite ile ilişkili verileri kapsamamaktadır. Son değerlendirmelerimizde hastalarımız arasında evli ya da çocuk sahibi olan birey bulunmamaktadır. Fertilite sonuçlarının daha ayrıntılı incelenebilmesi için uzun süreli izlem yapılan çalışmalar gerekmektedir.

Çalışmamızın kısıtlılıklarından biri takip edilen hastaların takiplerine belirlenen sıklıkla gelmemesi nedeniyle takiplerinin aksamış olmasıydı. Bir diğer kısıtlılıksa çalışmamızın retrospektif planmış olması nedeniyle hastaların ilerleyen dönemlerde ortaya çıkabilecek endokrinolojik yan etkilerin saptanmamış olmasıydı. Prospektif planlanacak olan çalışmalarla daha da uzun süreli yan etkiler tespit edilebilir.

Çalışmamız allojenik HKHN yapılmış çocuk ve adolesanların HKHN'den en az bir yıl sonra görülen endokrinolojik komplikasyonlarını değerlendirmektedir. Çalışmamızda geç dönem endokrin sorunların HKHN sonrasında nadir görülmediğini, HR'de kullanılan TBI ve özellikle myeloablatif rejimlerin ve HKHN sonrasında kullanılan immunsupresif tedavilerin endokrinolojik komplikasyonlar açısından risk taşıdığı görüldü. Hastaların ve primer hastalığın değiştirilemez riskleri dışında endokrinolojik komplikasyonları azaltmak için HKHN'de kullanılacak tedavinin seçimi ve ortaya çıkabilecek endokrinolojik komplikasyonları önlemek, erken tanımak ve tedavisini erken uygulamak için

HKHN yapılması planlanan ve yapılan pediatrik hastaların Çocuk Endokrinoloji tarafından takip edilmesi önem taşımaktadır. Nakil yapılması öngörülen ve planlanan hastalarla ilgili protokoller hazırlanarak yan etkilerin görülme sıklığı en aza indirilebilir ve oluşan yan etkiler erken tespit edilerek erken tedavi edilebilir.



6. SONUÇLAR

1. Fanconi Aplastik Anemisi dışı hastalıklar nedeniyle HKHN yapılmış 76 hasta ve Fanconi Aplastik Anemisi nedeniyle HKHN yapılmış 6 hastanın HKHN öncesi ve sonrası son kontrolünde bakılan boy, vücut ağırlığı ve VKİ SDS değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

2. HKHN öncesi ve son değerlendirmede boy kısalığı olan hastalar değerlendirildiğinde HKHN öncesi boy kısalığı olması sonrasında da boy kısalığı görülme riskini istatistiksel olarak arttırdığı görüldü ($p=0,022$).

3. Son değerlendirmede 82 hastanın 18'inde (%21,9) boy kısalığı (SDS <-2) belirlendi. İstatistiksel olarak anlamlı, boy kısalığına neden olan herhangi bir değişken saptanmadı.

4. Son değerlendirmede 82 hastada 5 hasta (%6) zayıf, 8 hasta (%9,7) fazla kilolu, 6 hasta (%7,3) obez olarak değerlendirildi. İstatistiksel olarak Sirolimus kullanan hastalarda zayıflık görülme oranı yüksek saptandı ($p=0,044$), diğer değişkenler açısından anlamlı farklılık saptanmadı.

5. Son değerlendirmede hastaların tiroid fonksiyon testlerinin değerlendirilmesinde 4 hastada (%4,8) subklinik hipotiroidi, 1 hastada (%1,2) hipertiroidi, 18 hastada (%21,9) hipotiroidi saptandı. Sirolimus kullanan hastalarda TFT normal görülme oranı istatistiksel olarak anlamlı saptandı ($p=0,035$), diğer değişkenlerde istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı.

6. Son değerlendirmede 82 hastadan 4 hastada (%4,8) büyüme hormonu eksikliği saptandı. HKHN yapılma yaşının artmasıyla BHE görülme oranının

istatistiksel olarak arttığı görüldü ($p=0,049$), diğer değişkenler açısından anlamlı fark saptanmadı.

7. Hastaların HKHN öncesi ve son kontroldeki laboratuvar değerlerinin karşılaştırmasına bakıldığında hastaların nakil sonrası D vitamini, HDL, LDL, total kolesterol ve HbA1c değerleri nakil öncesine göre yüksek buna karşın trigliserit değerlerinin ise istatistiksel anlamlı düşük bulundu ($p<0,05$).

8. Son değerlendirmede 82 hastadan 34 hastada (%41,4) dislipidemi saptandı. Hastalardan primer hastalığı malign olan ($p=0,010$) ve HR’de radyoterapi alanlarda ($p=0,006$) dislipidemi görülme oranında istatistiksel olarak artış olduğu görülmüş olup diğer değişkenlerde istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmadı.

9. Son değerlendirmede 82 hastadan 26 hastada (%31,7) insülin direnci saptandı. Nakil yaşı ile insülin direnci varlığı ilişkisinin değerlendirilmesinde nakil yaşının insülin direnci varlığına etkisi arasında istatistiksel açıdan değerlendirmede anlamlı fark saptanmış olup nakil yaşı büyüdükçe insülin direnci gelişme riskinde artış saptandı ($p=0,003$). Diğer değişkenlerde istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı.

10. Son değerlendirmede 82 hastadan 5 hastada (%6) DM saptandı. HKHN yapılma yaşı ile DM ilişkisinin değerlendirilmesinde HKHN yapılma yaşı büyüdükçe DM gelişme riskinde artış saptandı ($p=0,014$). Siklosporin kullanımı DM olmayanlarda, Sirolimus kullanımı ise DM olanlarda istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı (Sırasıyla $p=0,045$ ve $p=0,049$). Hastaların primer hastalığının malign olması durumunda DM gelişme riskinde artış olduğu görüldü ve istatistiksel açıdan değerlendirmede anlamlı farklılık saptandı ($p=0,023$). Aynı

zamanda hastaların radyoterapi alması durumunda DM gelişme riskinde artış olduğu görülmüş olup istatistiksel açıdan değerlendirmede anlamlı farklılık saptandı ($p=0,021$).

11. Son değerlendirmede 82 hastadan 4 hastada (%4,8) adrenal yetmezlik saptandı. Bu hastalarda steroid kesilmesine sekonder adrenal yetmezlik mevcuttu. İstatistiksel olarak risk faktörü saptanmamıştır.

12. Son değerlendirmede 82 hastadan 14 hastada (%17) osteopeni, 14 hastada (%17) osteoporoz saptandı. Osteoporoz olan hastaların HKHN yaşı normal KMD'ye sahip olan hastalara göre anlamlı yüksek bulundu ($p=0,009$). Diğer değişkenlerde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

13. Çalışmamızda 11 hastada (%13,4) hipergonadotropik hipogonadizm, 2 hastada (%2,4) hipogonadotropik hipogonadizm olmak üzere toplam 13 hastada gonad yetmezliği saptanmıştır (%15,8). Son kontrolde pubertal dönemde olan 58 hasta vardı. Pubertal dönemde olan hastalarımız göz önüne alınırsa 58 hastadan 13 hastada (%22,4) gonadal yetmezlik saptandı.

14. Gonadal yetmezlik açısından risk faktörlerine bakıldığında HKHN sırasında yüksek yaşta olmak ($p=0,011$), HKHN sırasında 10 yaşından büyük olmak ($p<0,001$), HKHN sırasında pubertal döneme girmiş olmak ($p=0,002$), kız cinsiyet ($p=0,048$) ve HR'de myeloablatif tedavi uygulanması ($p=0,032$) istatistiksel olarak anlamlı saptandı.

15. Nakil sırasındaki yaşı 10 yaşın üstünde olması gonad yetmezliği gelişme oranını 9,69 kat artırırken, hastanın nakil sırasında puberteye girmiş olması gonad yetmezliği gelişme riskini 6,28 kat artırmaktadır.

7. KAYNAKLAR

1. Jesudas R, Malesky A, Chu R, Fischer H, Kamat D. Reviewing The Follow-Up Care of Pediatric Patients' Status Post-Hematopoietic Stem Cell Transplantation for The Primary Care Pediatrician. Vol. 52, Clinical Pediatrics. 2013. p. 487–95.
2. Majhail NS, Rizzo JD, Lee SJ, Aljurf M, Atsuta Y, Bonfim C, et al. Recommended Screening and Preventive Practices For Long-Term Survivors After Hematopoietic Cell Transplantation. Vol. 34, Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia. 2012. p. 109–33.
3. Abou-Mourad YR, Lau BC, Barnett MJ, Forrest DL, Hogge DE, Nantel SH, et al. Long-Term Outcome After Allo-Sct: Close Follow-Up On a Large Cohort Treated with Myeloablative Regimens. Bone Marrow Transplant. 2010;45(2):295–302.
4. Shalet SM, Didi M, Ogilvy-Stuart AL, Schulga J, Donaldson MDC. Growth And Endocrine Function After Bone Marrow Transplantation. Vol. 42, Clinical Endocrinology. Blackwell Publishing Ltd; 1995. p. 333–9.
5. Deeg HJ, Leisenring W, Storb R, Nims J, Flowers MED, Witherspoon RP, et al. Long-Term Outcome After Marrow Transplantation for Severe Aplastic Anemia. Blood, Volume 91, Issue 10, 1998, p. 3637-3645,
6. Duell T, van Lint MT, Ljungman P, Tichelli A, Socie G, Apperley JF, et al. Health and Functional Status of Long-Term Survivors of Bone Marrow Transplantation. Ann Intern Med. 1997 1;126(3):184–92.
7. Hows JM, Passweg JR, Tichelli A, Locasciulli A, Szydlo R, Bacigalupo A, et al. Comparison of Long-Term Outcomes After Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation From Matched Sibling And Unrelated Donors. Bone Marrow Transplant. 2006;38(12):799–805.
8. Shalet SM. Endocrine Consequences of Treatment of Malignant Disease. Vol. 64, Archives of Disease in Childhood. 1989;64(11):1635–1641.
9. Kolb HJ, Bender-Götze C. Late Complications After Allogeneic Bone Marrow Transplantation for Leukaemia. Bone Marrow Transplant. 1990 6(2):61—72.
10. Baker KS, Ness KK, Weisdorf D, Francisco L, Sun CL, Forman S, et al. Late Effects in Survivors of Acute Leukemia Treated With Hematopoietic Cell Transplantation: A report from the Bone Marrow Transplant Survivor Study. Leukemia. 2010;24(12):2039–47.

11. Brennan BMD, Shalet SM. Endocrine Late Effects After Bone Marrow Transplant. Vol. 118, British Journal of Haematology. 2002. p. 58–66.
12. Dvorak CC, Gracia CR, Sanders JE, Cheng EY, Scott Baker K, Pulsipher MA, et al. NCI, NHLBI/PBMTC First International Conference On Late Effects After Pediatric Hematopoietic Cell Transplantation: Endocrine Challenges- Thyroid Dysfunction, Growth Impairment, Bone Health, & Reproductive Risks. Biology of Blood and Marrow Transplantation. 2011;17(12):1725–38.
13. Shalitin S, Phillip M, Stein J, Goshen Y, Carmi D, Yaniv I. Endocrine Dysfunction And Parameters Of The Metabolic Syndrome After Bone Marrow Transplantation During Childhood And Adolescence. Bone Marrow Transplant. 2006;37(12):1109–17.
14. Hoffman R. Hematology Basic Principles and Practice, Hematopoietic Stem cell transplantation. 3rd edition. Hoffman R, Benz E, Shattil S, Furie B, Cohen H, Silberstein L, editors. New York: Churchill Livingstone ; 2005. 1551–1569 p.
15. Negrin RSBKG. Allogeneic and Autologous Hematopoietic Cell Transplantation. In: Lichtman M, Kipps T, Seligsohn U, Kaushansky K, Prechal J, editors. Williams Hematology . 6th ed. New York: McGraw Hill Publishing; 2001.
16. Mathe G, Amiel JL, Schwarzenberg L, Cattani A, Schneider M, Devries Mj, et al. Successful Allogeneic Bone Marrow Transplantation in Man: Chimerism, Induced Specific Tolerance and Possible Anti-Leukemic Effects. Blood. 1965;25:179–96.
17. Aschan J. Allogeneic Haematopoietic Stem Cell Transplantation: Current Status And Future Outlook. Br Med Bull. 2006 1;77–78(1):23–36.
18. Sargin D. XXX. National Congress Hematology Abstracts. Turkish Journal of Hematology. 2003;20(0):1–50.
19. Sureda A, Bader P, Cesaro S, Dreger P, Duarte RF, Dufour C, et al. Indications For Allo- And Auto-SCT For Haematological Diseases, Solid Tumours And Immune Disorders: Current Practice in Europe, 2015. Bone Marrow Transplant. 2015;50(8):1037–56.
20. Parkman R. Pediatric Hematopoietic Stem Cell Transplantation, Ronald M.Kline Informa Healthcare, New York and London (2006). Biology of Blood and Marrow Transplantation - Biol Blood Marrow Transplant. 2007 30;13:601–2.

21. Gratwohl A, Baldomero H, Frauendorfer K, Urbano-Ispizua A, Niederwieser D, (JACIE) for the JAC of the IS for CTI and the EG for B and MTE. Results of the EBMT Activity Survey 2005 on Haematopoietic Stem Cell Transplantation: Focus on Increasing Use of Unrelated Donors. Bone Marrow Transplant. 2007;39(2):71–87.
22. Anak S, Kansoy S, Ertem M, Çetin M. Çocukluk Çağı Hastalıklarında Ulusal Kemik İliği Transplantasyon Endikasyonları. Türkiye Klinikleri Hematoloji Dergisi, Kemik İliği Transplantasyonu Özel Sayısı. 2003;1(1):73–8.
23. Zulu S, Kenyon M. Principles of Conditioning Therapy and Cell Infusion. In: Kenyon M, Babic A, editors. The European Blood and Marrow Transplantation Textbook for Nurses: Under the Auspices of EBMT Cham: Springer International Publishing; 2018. p. 89–96.
24. Gürman, G. Hazırlama Rejimleri, Kan ve Kemik İliği Transplantasyonu Kursu. 2004
25. Rizzo JD. Clinical Bone Marrow and Blood Stem Cell Transplantation. Bone Marrow Transplant. 2005;35(3):319.
26. Wong JYC, Schultheiss T. Radiotherapeutic Principles of Hematopoietic Cell Transplantation. In: Thomas' Hematopoietic Cell Transplantation. 2009. p. 333–50.
27. Arpacı F. Yüksek Doz Kemoterapi ve Radyoterapi Uygulaması. In: Kan ve Kemik İliği Transplantasyonu Kursu. İzmir-Türkiye; 2004. p. 75–8.
28. Champlin R. Preparative Regimens for Autologous Bone Marrow Transplantation. Blood. 1993;81(2):277–80.
29. Gea-Banacloche J. Risks and Epidemiology of Infections After Hematopoietic Stem Cell Transplantation. In: Transplant Infections. Cham: Springer International Publishing; 2016. p. 81–99.
30. Miano M, Faraci M, Dini G, Bordigoni P. Early Complications Following Haematopoietic SCT in Children. Bone Marrow Transplant. 2008;41(SUPPL. 2). p.39–42
31. Goker H, Haznedaroglu IC, Chao NJ. Acute Graft-vs-Host Disease: Pathobiology and Management. Exp Hematol.2001;29(3):259–77.
32. Lee SE, Cho BS, Kim JH, Yoon JH, Shin SH, Yahng SA, et al. Risk And Prognostic Factors For Acute GVHD Based on NIH Consensus Criteria. Bone Marrow Transplant. 2013;48(4):587–92.

33. Thiagarajan S, Neurath MF, Hildner K. Resolution of Acute Intestinal Graft-Versus-Host Disease. Vol. 41, *Seminars in Immunopathology*. Springer; 2019. p. 655–64.
34. Aladağ E, Kelkitli E, Göker H. Acute Graft-Versus-Host Disease: A Brief Review. Vol. 37, *Turkish Journal of Hematology*. Turkish Society of Hematology; 2020. p. 1–4.
35. Érard G, Ocié S, Udith J, Eum V, Tone S, Ohn J, et al. Long-Term Survival And Late Deaths After Allogeneic Bone Marrow Transplantation A Bstract Background and Methods It is Uncertain Whether. 1999 *N Engl J Med* 1999;341:14-21
36. Socié G, Salooja N, Cohen A, Rovelli A, Carreras E, Locasciulli A, et al. Nonmalignant Late Effects After Allogeneic Stem Cell Transplantation. *Blood* 2003;101(9):3373–85.
37. Adès L, Guardiola P, Socié G. Second Malignancies After Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation: New Insight And Current Problems. *Blood Rev* 2002;16(2):135–46.
38. Fisher VL. Long-term Follow-up in Hematopoieticstem-cell Transplant Patients. *Pediatr Transplant* . 1999 1;3(s1):122–9.
39. Haroun E, Agrawal K, Leibovitch J, Kassab J, Zoghbi M, Dutta D, et al. Chronic Graft-Versus-Host Disease in Pediatric Patients: Differences and Challenges. *Blood Rev* . 2023;60:101054.
40. Mohty M, Kuentz M, Michallet M, Bourhis JH, Milpied NL, Sutton L, et al. Chronic Graft-Versus-Host Disease After Allogeneic Blood Stem Cell Transplantation: Long-Term Results Of A Randomized Study. *Blood* 2002; 100 (9): 3128–3134.
41. Lee SJ, Vogelsang G, Flowers MED. Chronic Graft-Versus-Host Disease. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2003;9(4):215–33.
42. Filipovich AH, Weisdorf D, Pavletic S, Socie G, Wingard JR, Lee SJ, et al. National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria For Clinical Trials In Chronic Graft-Versus-Host Disease: I. Diagnosis And Staging Working Group Report. Vol. 11, *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2005. p. 945–56.
43. Ratanatharathorn V, Ayash L, Lazarus HM, Fu J, Uberti JP. Mini-Review Chronic Graft-Versus-Host Disease: Clinical Manifestation and Therapy . Vol. 28, *Bone Marrow Transplantation*. 2001.

44. Jagasia MH, Greinix HT, Arora M, Williams KM, Wolff D, Cowen EW, et al. National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: I. The 2014 Diagnosis and Staging Working Group Report. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2015;1;21(3):389-401.e1.
45. Malard F, Mohty M. Updates in Chronic Graft-Versus-Host Disease Management. Vol. 98, *American Journal of Hematology*. John Wiley and Sons Inc; 2023. p. 1637–44.
46. Rizzo JD, Curtis RE, Socié G, Sobocinski KA, Gilbert E, Landgren O, et al. Solid Cancers After Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation. *Blood* . 2009 29;113(5):1175–83.
47. Cohen A, Békássy AN, Gaiero A, Faraci M, Zecca S, Tichelli A, et al. Endocrinological Late Complications After Hematopoietic SCT in Children. Vol. 41, *Bone Marrow Transplantation*. 2008. (Suppl 2), S43–S48.
48. Cohen A, Rovelli A, Van-Lint MT, Uderzo C, Morchio A, Pezzini C, et al. Final Height of Patients Who Underwent Bone Marrow Transplantation During Childhood. Vol. 74, *Archives of Disease in Childhood*. 1996.
49. Boers ACD, Oostdijk W, Van Weel-Sipman MH, Van den Broeck J, Wit JM, Vossen JM. Final Height and Hormonal Function After Bone Marrow Transplantation In Children. *J Pediatr* . 1996 Oct 1;129(4):544–50.
50. Sanders JE, Buckner CD, Amos D, Levy W, Appelbaum FR, Doney K, et al. Ovarian Function Following Marrow Transplantation For Aplastic Anemia or Leukemia. *Journal of Clinical Oncology* . 1988 1;6(5):813–8.
51. Jadus M, Wepsic H. The Role of Cytokines In Graft-Versus-Host Reaction and Disease. *Bone Marrow Transplant*. 1992 1;10:1–14.
52. Tauchmanová L, Selleri C, Rosa G De, Pagano L, Orio F, Lombardi G, et al. High Prevalence of Endocrine Dysfunction In Long-Term Survivors After Allogeneic Bone Marrow Transplantation For Hematologic Diseases. *Cancer*. 2002 1;95(5):1076–84.
53. Dunger DB, Ahmed ML, Ong KK. Early And Late Weight Gain and The Timing of Puberty. *Mol Cell Endocrinol* . 2006;254–255:140–5.
54. Reiter EO, Rosenfeld RG., Normal and Aberrant Growth., In: Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, et al. *Williams Textbook of Endocrinology* Endocrinology. In 2008. p. 849–968.
55. Sanders JE, Guthrie KA, Hoffmeister PA, Woolfrey AE, Carpenter PA, Appelbaum FR. Final Adult Height of Patients Who Received Hematopoietic Cell Transplantation In Childhood. *Blood* . 2005;105(3):1348–54.

56. Giorgiani G, Bozzola M, Locatelli F, Picco P, Zecca M, Cisternino M, et al. Role of Busulfan and Total Body Irradiation on Growth of Prepubertal Children Receiving Bone Marrow Transplantation and Results of Treatment With Recombinant Human Growth Hormone. *Blood* . 1995;86(2):825–31.
57. Huma Z, Boulad F, Black P, Heller G, Sklar C. Growth in Children After Bone Marrow Transplantation for Acute Leukemia. *Blood* . 1995;86(2):819–24.
58. Leung W, Ahn H, Rose SR, Phipps S, Smith T, Gan K, et al. A Prospective Cohort Study of Late Sequelae of Pediatric Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Medicine* . 2007;86(4).
59. Diesch-Furlanetto T, Gabriel M, Zajac-Spychala O, Cattoni A, Hoeben BAW, Balduzzi A. Late Effects After Haematopoietic Stem Cell Transplantation in ALL, Long-Term Follow-Up and Transition: A Step Into Adult Life. Vol. 9, *Frontiers in Pediatrics*. Frontiers Media S.A.; 2021.
60. Sklar C. Growth and Endocrine Disturbances After Bone Marrow Transplantation In Childhood. *Acta Paediatr*. 1995 1;84(s411):57–61.
61. Frisk P, Arvidson J, Gustafsson J, Lönnerholm G. Pubertal Development and Final Height After Autologous Bone Marrow Transplantation For Acute Lymphoblastic Leukemia. *Bone Marrow Transplant* . 2004;33(2):205–10.
62. Chemaitilly W, Sklar CA. Endocrine Complications of Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Endocrinol Metab Clin North Am* . 2007;36(4):983–98.
63. Holm K, Nysom K, Rasmussen MH, Hertz H, Jacobsen N, Skakkebaek NE, et al. Growth, Growth Hormone and Final Height After BMT. Possible Recovery of Irradiation-Induced Growth Hormone Insufficiency. *Bone Marrow Transplant* . 1996;18(1):163–70.
64. Brauner R, Fontoura M, Zucker JM, Devergie A, Souberbielle JC, Prevot-Saucet C, et al. Growth and Growth Hormone Secretion After Bone Marrow Transplantation Immunology and Haematology Unit. Vol. 68, *Archives of Disease in Childhood*. 1993.
65. Sanders JE, Pritchard S, Mahoney P, Amos D, Buckner CD, Witherspoon RP, et al. Growth and Development Following Marrow Transplantation for Leukemia. *Blood* . 1986;68(5):1129–35.
66. Thomas BC, Stanhope R, Plowman PN, Leiper AD. Growth Following Single Fraction and Fractionated Total Body Irradiation For Bone Marrow Transplantation. *Eur J Pediatr* . 1993;152(11):888–92
67. Sanders JE. Growth and Development after Hematopoietic Cell Transplantation. In: *Thomas' Hematopoietic Cell Transplantation* . 2009. p. 1608–19.

68. Bushhouse S, Ramsay NK, Pescovitz OH, Kim T, Robison LL. Growth in Children Following Irradiation For Bone Marrow Transplantation. *Am J Pediatr Hematol Oncol* . 1989;11(2):134–40.
69. Couto-Silva AC, Trivin C, Esperou H, Michon J, Fischer A, Brauner R. Changes in Height, Weight and Plasma Leptin After Bone Marrow Transplantation. *Bone Marrow Transplant* . 2000;26(11):1205–10.
70. Li CK, Chik KW, Wong GWK, Cheng PS, Lee V, Shing MMK. Growth And Endocrine Function Following Bone Marrow Transplantation For Thalassemia Major. *Pediatr Hematol Oncol* . 2004 1;21(5):411–9.
71. Adan L, de Lanversin ML, Thalassinios C, Souberbielle JC, Fischer A, Brauner R. Growth After Bone Marrow Transplantation in Young Children Conditioned With Chemotherapy Alone. *Bone Marrow Transplant* . 1997;19(3):253–6.
72. Rotnem D, Genel M, Hintz RL, Cohen DJ. Personality Development in Children with Growth Hormone Deficiency. *J Am Acad Child Psychiatry* . 1977;16(3):412–26.
73. Hovi L, Rajantie J, Perkkio M, Sainio K, Sipilä I, Siimes MA. Growth Failure And Growth Hormone Deficiency In Children After Bone Marrow Transplantation For Leukemia. *Bone Marrow Transplant* . 1990;5(3):183–6.
74. Brauner R, Adan L, Souberbielle JC, Esperou H, Michon J, Devergie A, et al. Contribution of Growth Hormone Deficiency To The Growth Failure That Follows Bone Marrow Transplantation. *J Pediatr* . 1997 1;130(5):785–92.
75. Papadimitriou A, Urena M, Hamill G, Stanhope R, Leiper AD. Growth Hormone Treatment of Growth Failure Secondary To Total Body Irradiation And Bone Marrow Transplantation. *Arch Dis Child* . 1991 1;66(6):689.
76. Shalet SM, Toogood A, Rahim A, Brennan BMD. The Diagnosis of Growth Hormone Deficiency in Children and Adults. *Endocr Rev* . 1998 Apr 1;19(2):203–23.
77. Shalet SM. Irradiation-induced Growth Failure. *Clin Endocrinol Metab* . 1986;15(3):591–606.
78. Leung W, Hudson M, Zhu Y, Rivera GK, Ribeiro RC, Sandlund JT, et al. Late Effects in Survivors of Infant Leukemia. *Leukemia* . 2000;14(7):1185–90.
79. Freedman DS, Sherry B. The Validity of BMI as an Indicator of Body Fatness and Risk Among Children. *Pediatrics* . 2009 1;124(Supplement_1):S23–34.
80. Jebeile H, Kelly AS, O'Malley G, Baur LA. Obesity in Children And Adolescents: Epidemiology, Causes, Assessment, and Management. *Lancet Diabetes Endocrinol* . 2022;10(5):351–65.

81. Hampl SE, Hassink SG, Skinner AC, Armstrong SC, Barlow SE, Bolling CF, et al. Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Treatment of Children and Adolescents with Obesity. *Pediatrics* . 2023 9;151(2):e2022060640.
82. Majhail NS, Flowers ME, Ness KK, Jagasia M, Carpenter PA, Arora M, et al. High Prevalence of Metabolic Syndrome After Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2009;43(1):49–54.
83. Inaba H, Yang J, Kaste SC, Hartford CM, Motosue MS, Chemaitilly W, et al. Longitudinal Changes In Body Mass and Composition in Survivors of Childhood Hematologic Malignancies After Allogeneic Hematopoietic Stem-Cell Transplantation. *J Clin Oncol* .2012;30(32):3991–7.
84. Mostoufi-Moab S, Ginsberg JP, Bunin N, Zemel BS, Shults J, Thayu M, et al. Body Composition Abnormalities in Long-Term Survivors Of Pediatric Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *J Pediatr* . 2012;160(1):122–8.
85. Frisk P, Rössner SM, Norgren S, Arvidson J, Gustafsson J. Glucose Metabolism and Body Composition in Young Adults Treated With TBI During Childhood. *Bone Marrow Transplant* . 2011;46(10):1303–8.
86. Kandeel FR. Endocrine Complications Following Hematopoietic Cell Transplantation. In: Thomas' Hematopoietic Cell Transplantation . 2009. p. 1487–522.
87. Toubert ME, Socié G, Gluckman E, Aractingi S, Espérou H, Devergie A, et al. Short- and Long-Term Follow-Up Of Thyroid Dysfunction After Allogeneic Bone Marrow Transplantation without the use of Preparative Total Body Irradiation. *Br J Haematol*. 1997;98(2):453–7.
88. Ishiguro H, Yasuda Y, Tomita Y, Shinagawa T, Shimizu T, Morimoto T, et al. Long-Term Follow-Up of Thyroid Function in Patients Who Received Bone Marrow Transplantation during Childhood and Adolescence. *J Clin Endocrinol Metab* . 2004 1;89(12):5981–6.
89. Slatter MA, Gennery AR, Cheetham TD, Bhattacharya A, Crooks BNA, Flood TJ, et al. Thyroid Dysfunction After Bone Marrow Transplantation For Primary Immunodeficiency Without The Use of Total Body Irradiation in Conditioning. *Bone Marrow Transplant* . 2004;33(9):949–53.
90. Berger C, Le-Gallo B, Donadieu J, Richard O, Devergie A, Galambrun C, et al. Late Thyroid Toxicity in 153 Long-Term Survivors of Allogeneic Bone Marrow Transplantation for Acute Lymphoblastic Leukaemia. *Bone Marrow Transplant* . 2005;35(10):991–5.

91. Afify Z, Shaw PJ, Clavano-Harding A, Cowell CT. Growth and Endocrine Function in Children With Acute Myeloid Leukaemia After Bone Marrow Transplantation Using Busulfan/Cyclophosphamide. *Bone Marrow Transplant* . 2000;25(10):1087–92.
92. Michel G, Socié G, Gebhard F, Bernaudin F, Thuret I, Vannier JP, et al. Late Effects of Allogeneic Bone Marrow Transplantation For Children With Acute Myeloblastic Leukemia in First Complete Remission: The Impact of Conditioning Regimen Without Total-Body Irradiation--A Report From The Société Française de Greffe de Moelle. *Journal of Clinical Oncology* . 1997 1;15(6):2238–46.
93. Sanders JE, Hoffmeister PA, Woolfrey AE, Carpenter PA, Storer BE, Storb RF, et al. Thyroid Function Following Hematopoietic Cell Transplantation In Children: 30 years' experience. *Blood* . 2009;113(2):306–8.
94. Cooper DS, Ladenson PW. The Thyroid Gland. In: Gardner DG, Shoback D, editors. *Greenspan's Basic & Clinical Endocrinology*, 10e . New York, NY: McGraw-Hill Education; 2017.
95. Consensus development conference: Diagnosis, Prophylaxis, And Treatment of Osteoporosis. *Am J Med* . 1993;94(6):646–50.
96. Kaste SC, Shidler TJ, Tong X, Srivastava DK, Rochester R, Hudson MM, et al. Bone Mineral Density and Osteonecrosis in Survivors Of Childhood Allogeneic Bone Marrow Transplantation. *Bone Marrow Transplant* . 2004;33(4):435–41.
97. Ebeling PR, Thomas DM, Erbas B, Hopper JL, Szer J, Grigg AP. Mechanisms of Bone Loss Following Allogeneic and Autologous Hemopoietic Stem Cell Transplantation. *Journal of Bone and Mineral Research* . 1999 Mar 1;14(3):342–50.
98. Cohen A, Shane E. Osteoporosis After Solid Organ and Bone Marrow Transplantation. *Osteoporosis International*. 2003;14(8):617–30.
99. Välimäki MJ, Kinnunen K, Volin L, Tähtelä R, Löyttyniemi E, Laitinen K, et al. A Prospective Study of Bone Loss and Turnover After Allogeneic Bone Marrow Transplantation: Effect of Calcium Supplementation With Or Without Calcitonin. *Bone Marrow Transplant* . 1999;23(4):355–61.
100. Castañeda S, Carmona L, Carvajal I, Arranz R, Díaz A, García-Vadillo A. Reduction of Bone Mass in Women After Bone Marrow Transplantation. *Calcif Tissue Int* . 1997;60(4):343–7.

101. Savani BN, Donohue T, Kozanas E, Shenoy A, Singh AK, Childs RW, et al. Increased Risk of Bone Loss without Fracture Risk in Long-Term Survivors after Allogeneic Stem Cell Transplantation. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* . 2007 1;13(5):517–20.
102. McClune BL, Polgreen LE, Burmeister LA, Blaes AH, Mulrooney DA, Burns LJ, et al. Screening, Prevention and Management of Osteoporosis And Bone Loss in Adult And Pediatric Hematopoietic Cell Transplant Recipients. *Bone Marrow Transplant*. 2011;46(1):1–9.
103. Schulte CMS, Beelen DW. Bone Loss Following Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Long-Term Follow-Up. *Blood* . 2004 15;103(10):3635–43.
104. Tauchmanová L, Colao A, Lombardi G, Rotoli B, Selleri C. REVIEW: Bone Loss and Its Management in Long-Term Survivors from Allogeneic Stem Cell Transplantation. *J Clin Endocrinol Metab* . 2007 Dec 1;92(12):4536–45.
105. Ruble K, Hayat MJ, Stewart KJ, Chen AR. Bone Mineral Density After Bone Marrow Transplantation in Childhood: Measurement and Associations. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2010 Oct;16(10):1451–7.
106. Tauchmanová L, Serio B, Del Puente A, Risitano AM, Esposito A, De Rosa G, et al. Long-Lasting Bone Damage Detected by Dual-Energy X-Ray Absorptiometry, Phalangeal Osteosonogrammetry, and in Vitro Growth of Marrow Stromal Cells After Allogeneic Stem Cell Transplantation. *J Clin Endocrinol Metab* . 2002 1;87(11):5058–65.
107. Carpenter PA, Hoffmeister P, Chesnut III CH, Storer B, Charuhas PM, Woolfrey AE, et al. Bisphosphonate Therapy for Reduced Bone Mineral Density in Children with Chronic Graft-versus-Host Disease. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* . 2007 1;13(6):683–90.
108. Lenssen P, Aker S. Nutrition Support of the Hematopoietic Cell Transplant Recipient. In: *Thomas' Hematopoietic Cell Transplantation* . 2009. p. 1551–69.
109. Brook CG, Clayton P, Brown R. Puberty and Its Disorders. In: *Brook's Clinical Pediatric Endocrinology* . John Wiley & Sons; 2009. p. 265.
110. Loren AW, Chow E, Jacobsohn DA, Gilleece M, Halter J, Joshi S, et al. Pregnancy after Hematopoietic Cell Transplantation: A Report from the Late Effects Working Committee of the Center for International Blood and Marrow Transplant Research (CIBMTR). *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2011;17(2):157–66.

111. Carter A, Robison LL, Francisco L, Smith D, Grant M, Baker KS, et al. Prevalence of Conception and Pregnancy Outcomes After Hematopoietic Cell Transplantation: Report From The Bone Marrow Transplant Survivor Study. *Bone Marrow Transplant* . 2006;37(11):1023–9.
112. Anserini P, Chiodi S, Spinelli S, Costa M, Conte N, Copello F, et al. Semen Analysis Following Allogeneic Bone Marrow Transplantation. Additional Data For Evidence-Based Counselling. *Bone Marrow Transplant* . 2002;30(7):447–51.
113. Shalet SM. Effects of Cancer Chemotherapy on Gonadal Function of Patients. *Cancer Treat Rev* . 1980;1;7(3):141–52.
114. Ranke MB, Schwarze CP, Dopfer R, Klingebiel T, Scheel-Walter HG, Lang P, et al. Late Effects After Stem Cell Transplantation (SCT) in Children – Growth and Hormones. *Bone Marrow Transplant* . 2005;35(1):S77–81.
115. Forabosco A, Sforza C, De Pol A, Vizzotto L, Marzona L, Ferrario VF. Morphometric Study of the Human Neonatal Ovary. *Anat Rec* . 1991 1;231(2):201–8.
116. Wagner AM, Beier K, Christen E, Holländer GA, Krenger W. Leydig cell Injury As a Consequence of an Acute Graft-Versus-Host Reaction. *Blood* . 2005 1;105(7):2988–90.
117. Somali M, Mpatakoias V, Avramides A, Sakellari I, Kaloyannidis P, Smias C, et al. Function of The Hypothalamic–Pituitary–Gonadal Axis in Long-Term Survivors of Hematopoietic Stem Cell Transplantation For Hematological Diseases. *Gynecological Endocrinology* . 2005 1;21(1):18–26.
118. Nakagawa K, Kanda Y, Yamashita H, Hosoi Y, Oshima K, Ohtomo K, et al. Preservation of Ovarian Function by Ovarian Shielding When Undergoing Total Body Irradiation For Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Report of Two Successful Cases. *Bone Marrow Transplant*. 2006;37(6):583–7.
119. de Quadros TMB, Gordia AP, da Silva RCR, Silva LR. Predictive Capacity Of Anthropometric Indicators For Dyslipidemia Screening In Children And Adolescents. *J Pediatr (Rio J)*. 2015;91(5):455–63.
120. Griffith ML, Savani BN, Boord JB. Dyslipidemia After Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation: Evaluation and Management. *Blood* . 2010;116(8):1197–204.
121. Jung MH, Cho KS, Lee JW, Chung NG, Cho B, Suh BK, et al. Endocrine Complications After Hematopoietic Stem Cell Transplantation During Childhood and Adolescence. *J Korean Med Sci*. 2009;24(6):1071–7.

122. Armenian SH, Sun CL, Mills G, Teh JB, Francisco L, Durand JB, et al. Predictors of Late Cardiovascular Complications in Survivors of Hematopoietic Cell Transplantation. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2010 1;16(8):1138–44.
123. De Sanctis V, Soliman AT, Elsedfy H, Skordis N, Kattamis C, Angastiniotis M, et al. Growth and Endocrine Disorders in Thalassemia: The International Network on Endocrine Complications in Thalassemia (I-CET) Position Statement and Guidelines. *Indian J Endocrinol Metab* . 2013;17(1):8–18.
124. Çocuk Endokrinolojisi Derneği. Ulusal Çocuk Diyabet Grubu Çocukluk Çağı Diyabeti Tanı ve Tedavi Rehberi 2018 .
125. Hirabayashi, K., Nakazawa, Y., Matsuura, H. *et al*. Risk Factors for Diabetes Mellitus and Impaired Glucose Tolerance Following Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Pediatric Patients with Hematological Malignancies. *Int J Hematol* 99, 477–486 (2014).
126. Scott Baker K, Ness KK, Steinberger J, Carter A, Francisco L, Burns LJ, et al. Diabetes, Hypertension, and Cardiovascular Events In Survivors Of Hematopoietic Cell Transplantation: A Report From the Bone Marrow Transplantation Survivor Study. *Blood* . 2006 17;109(4):1765–72.
127. Griffith ML, Jagasia MH, Misfeldt AA, Chen H, Engelhardt BG, Kassim A, et al. Pretransplantation C-Peptide Level Predicts Early Posttransplantation Diabetes Mellitus and Has an Impact on Survival after Allogeneic Stem Cell Transplantation *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2011 1;17(1):86–92.
128. Ogilvy-Stuart AL, Clark DJ, B Wallace WH, Gibson BE, Stevens RF, Shalet SM, et al. Endocrine Deficit After Fractionated Total Body Irradiation. Vol. 67, *Archives of Disease in Childhood*. 1992;67(9):1107-10.
129. Al-Anazi K. Acute Adrenal Insufficiency Induced by Total Body Irradiation in a Recipient of an Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Cell & Tissue Transplantation & Therapy*. 2010 1;5.
130. Savas-Erdeve S, Berberoglu M, Siklar Z, Hacıhamdioglu B, Ocal G, Ertem M, et al. Primary Adrenal Insufficiency in a Child After Busulfan And Cyclophosphamide-Based Conditioning for Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Journal Of Pediatric Endocrinology & Metabolism*. 2011;24(9–10):853–5.
131. Orio F, Muscogiuri G, Palomba S, Serio B, Sessa M, Giudice V, et al. Endocrinopathies After Allogeneic and Autologous Transplantation of Hematopoietic Stem Cells. Vol. 2014, *Scientific World Journal*. The Scientific World Journal. 2014:2014:282147

132. Glucksberg H, Storb R, Fefer A, Buckner CD, Neiman PE, Clift RA, et al. Clinical Manifestations of Graft-Versus-Host Disease in Human Recipients of Marrow From HLA-matched sibling donors. *Transplantation* . 1974;18(4):295–304.
133. Tauchmanová L, Selleri C, De Rosa G, Esposito M, Di Somma C, Orio F, et al. Endocrine Disorders During The First Year After Autologous Stem-Cell Transplant. *Am J Med* . 2005 1;118(6):664–70.
134. Cornillon J, Vantyghem MC, Couturier MA, de Berranger E, François S, Hermete E, et al. Suivi Et Prise En Charge Des Troubles Endocriniens En Post-Greffe De Cellules Souches Hématopoïétiques : Insuffisance Corticotrope Et Ostéoporose. *Pathologie Biologie* . 2013;61(4):171–3.
135. Collett-Solberg PF, Ambler G, Backeljauw PF, Bidlingmaier M, Biller BMK, Boguszewski MCS, et al. Diagnosis, Genetics, and Therapy of Short Stature in Children: A Growth Hormone Research Society International Perspective. *Horm Res Paediatr* . 2019 12;92(1):1–14.
136. Marshall WA, Tanner JM. Variations in The Pattern of Pubertal Changes in Boys. *Arch Dis Child* . 1970;45(239):13–23.
137. Marshall WA, Tanner JM. Variations in Pattern of Pubertal Changes in Girls. *Arch Dis Child* . 1969;44(235):291–303.
138. Greulich WW, Pyle SI. Radiographic Atlas of Skeletal Development of the Hand and Wrist. *Am J Med Sci*. 1959;3:238–393.
139. Bishop N, Arundel P, Clark E, Dimitri P, Farr J, Jones G, et al. Fracture Prediction and the Definition of Osteoporosis in Children and Adolescents: The ISCD 2013 Pediatric Official Positions. *Journal of Clinical Densitometry* . 2014;17(2):275–80.
140. Osteoporoz ve Diğer Metabolik Kemik Hastalıkları Çalışma Grubu. Osteoporoz ve Metabolik Kemik Hastalıkları Tanı ve Tedavi Kılavuzu . Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği; 2022.
141. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis Model Assessment: Insulin Resistance And β -Cell Function From Fasting Plasma Glucose And Insulin Concentrations in Man. *Diabetologia* . 1985;28(7):412–9.
142. Kurtoğlu S, Hatipoğlu N, Mazıcıoğlu M, Kendirici M, Keskin M, Kondolot M. Insulin Resistance in Obese Children and Adolescents: HOMA-IR Cut-Off Levels in the Prepubertal and Pubertal Periods. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* . 2010;2(3):100–6.

143. Tiroid Çalışma Grubu. Tiroid Hastalıkları Tanı ve Tedavi Kılavuzu 2023. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği; 2023.
144. Adolescents EP on IG for CH and RR in C and, National Heart and Blood Institute L. Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardiovascular Health and Risk Reduction in Children and Adolescents: Summary Report. Pediatrics . 2011;128 Suppl 5:S213-56.
145. Bakker B, Oostdijk W, Bresters D, Walenkamp MJE, Vossen JM, Wit JM. Disturbances of Growth and Endocrine Function After Busulphan-Based Conditioning For Haematopoietic Stem Cell Transplantation During Infancy and Childhood. Bone Marrow Transplant . 2004;33(10):1049–56.
146. Cohen A, Rovelli A, Bakker B, Uderzo C, van Lint MT, Esperou H, et al. Final Height of Patients Who Underwent Bone Marrow Transplantation for Hematological Disorders During Childhood: A Study by the Working Party for Late Effects-EBMT. Blood. 1999;93(12):4109–15.
147. Sanders JE, Guthrie KA, Hoffmeister PA, Woolfrey AE, Carpenter PA, Appelbaum FR. Final Adult Height of Patients Who Received Hematopoietic Cell Transplantation in Childhood Blood. 2005 1;105(3):1348–54.
148. Chemaitilly W, Boulad F, Heller G, Kernan NA, Small TN, O'Reilly RJ, et al. Final Height in Pediatric Patients After Hyperfractionated Total Body Irradiation And Stem Cell Transplantation. Bone Marrow Transplant . 2007;40(1):29–35.
149. Şimşek F, Ulukol B, Berberoğlu M, Başkan Gülnar S, Adıyaman P, Öcal G. Ankara'da Bir İlköğretim Okulu ve Lisede Obezite Sıklığı. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası. 2005;58(4):163–6.
150. Genç Kayıran P, Taymaz T, Kayıran SM, Memioğlu N, Taymaz B, Gürakan B. The Frequency of Overweight, Obesity and Short Stature Among Primary School Students in Three Different Regions of Turkey. The Medical Bulletin of Sisli Etfal Hospital . 2011;45(1):13–8.
151. Guner Ozenen G, Aksoylar S, Goksen D, Gozmen S, Darcan S, Ozek G, et al. Metabolic Syndrome and Risk Factors After Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Children And Adolescents. 2021;34(4):485–93.
152. Shalitin S, Pertman L, Yackobovitch-Gavan M, Yaniv I, Lebenthal Y, Phillip M, et al. Endocrine and Metabolic Disturbances in Survivors of Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Childhood and Adolescence. Horm Res Paediatr . 2018 19;89(2):108–21.

153. T.C. Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü. Türkiye’de Okul Çağı Çocuklarında (6-10 yaş grubu) Büyümenin İzlenmesi (TOÇBİ) Projesi Araştırma Raporu. 2019.
154. T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü. (2016). Türkiye Çocukluk Çağı (İlkokul 2. Sınıf Öğrencilerde) Şişmanlık Araştırması: COSI-TUR 2016. Ankara: T.C. Sağlık Bakanlığı Yayınları.
155. Taskinen M, Saarinen-Pihkala UM, Hovi L, Lipsanen-Nyman M. Impaired Glucose Tolerance and Dyslipidaemia as Late Effects After Bone-Marrow Transplantation in Childhood. *The Lancet* . 2000 16;356(9234):993–7.
156. Gokcebay DG, Azik F, Bayram C, Erdem AY, Fettah A, Isik P, et al. Evaluation of Endocrine and Metabolic Dysfunctions After Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Children: a Study From Turkey. 2017;30(6):683–91.
157. Bajwa R, Skeens M, Garee A, Miao Y, Soni S, Pietryga D, et al. Metabolic Syndrome and Endocrine Dysfunctions After HSCT in Children. *Pediatr Transplant*. 2012 1;16(8):872–8.
158. Senthil S, Sanda A, Nina T, Pratik S, Ved A, Sarah F, et al. Sirolimus Therapy in Infants with Severe Hyperinsulinemic Hypoglycemia. *New England Journal of Medicine* . 2024 26;370(12):1131–7.
159. Perkins JL, Kunin-Batson AS, Youngren NM, Ness KK, Ulrich KJ, Hansen MJ, et al. Long-Term Follow-Up of Children Who Underwent Hematopoietic Cell Transplant (HCT) for AML or ALL at Less Than 3 Years of Age. *Pediatr Blood Cancer* . 2007 1;49(7):958–63.
160. Jadoul P, Anckaert E, Dewandeleer A, Steffens M, Dolmans MM, Vermeylen C, et al. Clinical And Biologic Evaluation of Ovarian Function in Women Treated By Bone Marrow Transplantation for Various Indications During Childhood or Adolescence. *Fertil Steril* . 2011;96(1):126-133.e3.

8. ÖZET

Giriş: Hematopoetik Kök Hücre Nakli (HKHN) birçok hematolojik ve onkolojik hastalıkta, konjenital immün ve metabolik sistem bozuklukları ve türlerinin tedavisinde kullanılan, kemik iliğinin myeloablatif veya nonmyeloablatif kemoterapi ve radyoterapi sonrası hastanın kendinden veya sağlıklı bir alıcıdan alınan kemik iliği, periferik kan veya göbek kordonu kaynaklı kök hücrelerle yeniden yapılandırılmasını içeren bir tedavidir.

Günümüzde alternatif kök hücre kaynaklarının kullanılmasındaki gelişmeler ve bu alanda deneyimli merkezlerin çoğalması, nakil sonrası bakım ve izlemin gelişmesi, komplikasyonların tedavisindeki gelişmelerle birlikte HKHN yapılan ve uzun süre yaşayan pediatrik hasta sayısı artmaktadır. Uzun dönem yaşayan hasta sayısı arttıkça geç dönem komplikasyonların görülme sıklığı artmaktadır. Endokrin komplikasyonlar HKHN yapılmış olgularda en yaygın görülen geç etkiler arasındadır. Kemoterapi, radyoterapi ve HKHN'nin tümü endokrin fonksiyonun bozulmasına neden olabilir. Bu çalışmada HKHN sonrası geç dönemde gelişen endokrinolojik komplikasyonlar ve neden olabilecek risk faktörleri değerlendirilmiştir.

Yöntem: Çalışmamıza Ankara Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Çocuk Kemik İliği Transplantasyonu Ünitesi'nde, çocukluk ve adolesan dönemlerinde malign veya malign olmayan nedenlerle 2005-2023 tarihleri arasında allojenik HKHN yapılmış, transplantasyonun üzerinden en az 1 yıl geçmiş, hayatta olup primer

hastalık açısından remisyonda kabul edilen, kontrollerine düzenli olarak devam eden 82 hasta değerlendirildi. Buna göre hastalar HKHN'den sonra geç dönemde ortaya çıkabilecek büyüme geriliği, boy kısalığı, obezite, zayıflık, tiroid ve gonadlar ile ilgili komplikasyonlar, puberte gelişim bozukları, kemik mineralizasyon bozuklukları, dislipidemi, diabetes mellitus, insülin direnci ve adrenal yetmezlik açısından HKHN öncesinde ve HKHN sonrası son kontrolde değerlendirildi. Veriler, bilgisayar ortamında IBM-SPSS (Versiyon 27.0) ile değerlendirildi. İstatistiksel anlamlılık için $p<0,05$ kabul edildi.

Bulgular: Hastaların %62,2'si ($n=51$) erkek, %37,8'i ($n=31$) kızdı. HKHN olan hastaların %53,7'si ($n=44$) malign etiyolojiye sahip hastalıklarda, %46,3'ü ($n=38$) nonmalign etiyolojideki hastalıklarda uygulanmıştır. HKHN sonrası değerlendirmede boy kısalığı olan hastalarda HKHN öncesi de boy kısalığı olması durumunda boy kısalığı görülme riskinin arttığı görüldü ($p=0,022$). HKHN sonrası 82 hastanın 18'inde (%21,9) boy kısalığı ($SDS <-2$) belirlendi, istatistiksel olarak anlamlı, boy kısalığına neden olan herhangi bir değişken saptanmadı. Vücut kitle indeksi nakil sonrası 82 hastada 5 hasta (%6) zayıf, 8 hasta (%9,7) fazla kilolu, 6 hasta (%7,3) obez olarak değerlendirildi. Sirolimus kullanan hastalarda zayıflık görülme oranı yüksek saptandı ($p=0,044$). Hastaların tiroid fonksiyon testlerinin değerlendirilmesinde 4 hastada (%4,8) subklinik hipotiroidi, 1 hastada (%1,2) hipertiroidi, 18 hastada (%21,9) hipotiroidi saptandı. Sirolimus kullanan hastalarda TFT normal görülme oranı istatistiksel olarak anlamlı saptandı ($p=0,035$). HKHN yapılma yaşının artmasıyla BHE görülme oranının istatistiksel olarak arttığı görüldü ($p=0,049$). Dislipidemi değerlendirmesinde hastalardan primer hastalığı

malign olan ($p=0,010$) ve HR’de radyoterapi alanlarda dislipidemi görölme oranında istatistiksel olarak artış olduğu görüldü ($p=0,006$). Nakil yaşı ile insülin direnci varlığı arasında ise nakil yaşı büyüdükçe insülin direnci gelişme riskinde artış saptandı ($p=0,003$). HKHN yapılma yaşı ile DM varlığı arasında HKHN yapılma yaşı büyüdükçe DM gelişme riskinde artış saptandı ($p=0,014$). Siklosporin kullanımı DM olmayanlarda, Sirolimus kullanımı ise DM olanlarda yüksek saptandı ($p=0,045$ ve $p=0,049$). Hastaların primer hastalığının malign olması ($p=0,023$) ve radyoterapi alması ile DM gelişme riskinde artış olduğu saptandı ($p=0,021$). Osteoporoz görülen hastaların HKHN yaşı normal KMD’ye sahip olan hastalara göre anlamlı yüksek bulundu ($p=0,009$). Pubertal dönemde olan 58 hastadan 13 hastada (%22,4) gonadal yetmezlik saptandı. Gonadal yetmezlik değerlendirilmesinde HKHN sırasında; yüksek yaşta olmak ($p=0,011$), 10 yaşından büyük olmak ($p<0,001$), pubertal döneme girmiş olmak ($p=0,002$), kız cinsiyet ($p=0,048$) ve HR’de myeloablatif tedavi uygulanması ($p=0,032$) istatistiksel olarak anlamlı saptandı.

HKHN öncesi ve son kontroldeki laboratuvar değerlerinin karşılaştırmasında hastaların nakil sonrası D vitamini, HDL, LDL, total kolesterol ve HbA1c değerleri nakil öncesine göre yüksek buna karşın trigliserit değerlerinin ise istatistiksel anlamlı düşük bulunmuştur ($p<0,05$).

Sonuç: Çalışmamız allojenik HKHN yapılmış çocuk ve adolesanların HKHN’den en az 1 yıl sonra görülen endokrinolojik komplikasyonlarını değerlendirmektedir. Literatürde pediatrik dönemde HKHN’den sonra endokrinolojik komplikasyonların büyük oranda HKHN sırasındaki yaş, TBI ve KT

ilişkili olduğu vurgulanmaktadır. Çalışmamızda geç dönem endokrin sorunların HKHN sonrasında nadir görülmediğini, HR’de kullanılan TBI ve özellikle myeloablatif rejimlerin ve HKHN sonrasında kullanılan immunsupresif tedavilerin endokrinolojik komplikasyonlar açısından risk taşıdığı görüldü. Hastaların ve primer hastalığın değiştirilemez riskleri dışında endokrinolojik komplikasyonları azaltmak için HKHN’de kullanılacak tedavinin seçimi ve ortaya çıkabilecek endokrinolojik komplikasyonları önlemek, erken tanımak ve tedavisini erken uygulamak için HKHN yapılması planlanan ve yapılan pediatrik hastaların Çocuk Endokrinoloji tarafından takip edilmesi önemlidir.

Anahtar kelimeler: Hematopoetik kök hücre nakli, kemoterapi, radyoterapi, çocuk, adolesan, pediatri, endokrin, komplikasyon, boy kısalığı, obezite, hipotiroidi, kemik mineral dansitesi, osteoporoz, diabetes mellitus, adrenal yetmezlik, hipogonadizm

9. SUMMARY

Introduction: Hematopoietic Stem Cell Transplantation (HSCT) is a treatment method used for many hematologic and oncologic diseases, as well as congenital immune and metabolic system disorders. It involves the reconstruction of bone marrow using stem cells derived from the patient's own or a healthy donor's bone marrow, peripheral blood, or umbilical cord blood following myeloablative or nonmyeloablative chemotherapy and radiotherapy. Advances in the use of alternative stem cell sources and the growth of experienced centers in this field, along with improvements in post-transplantation care and monitoring, have led to an increase in the number of pediatric patients undergoing HSCT and achieving long-term survival. However, as the number of long-term survivors grows, the incidence of late complications also rises. Endocrine complications are among the most common late effects observed in HSCT recipients. Chemotherapy, radiotherapy, and HSCT itself can impair endocrine functions. This study evaluates endocrine complications that develop in the late post-transplant period and the risk factors associated with these complications.

Methods: Our study included 82 patients who underwent allogeneic HSCT during childhood or adolescence for malignant or non-malignant indications between 2005 and 2023 at the Pediatric Hematology and Oncology Bone Marrow Transplantation Unit, Gazi University Faculty of Medicine, Ankara, Turkey. Patients were at least one year post-transplant, in remission concerning their primary disease, and attending regular follow-ups. Patients were assessed for growth retardation, short

stature, obesity, malnutrition, thyroid and gonadal complications, pubertal developmental disorders, bone mineralization disorders, dyslipidemia, diabetes mellitus, insulin resistance, and adrenal insufficiency. Data were analyzed using IBM-SPSS (Version 27.0), with statistical significance set at $p \leq 0.05$.

Results: Of the 82 patients, 62.2% (n=51) were male, and 37.8% (n=31) were female. HSCT was performed for malignant conditions in 53.7% (n=44) of cases and non-malignant conditions in 46.3% (n=38). Short stature prior to HSCT significantly increased the risk of short stature post-transplant ($p=0.022$). At the final evaluation, short stature (SDS <-2) was detected in 21.9% (n=18) of patients, but no statistically significant variables were identified as contributing factors. BMI evaluation revealed that 6% (n=5) were underweight, 9.7% (n=8) were overweight, and 7.3% (n=6) were obese. Underweight status was more common in patients using sirolimus ($p=0.044$).

Thyroid function tests indicated subclinical hypothyroidism in 4.8% (n=4), hyperthyroidism in 1.2% (n=1), and hypothyroidism in 21.9% (n=18). Normal thyroid function was significantly associated with sirolimus use ($p=0.035$). The risk of growth hormone deficiency (GHD) increased with older age at the time of HSCT ($p=0.049$). Dyslipidemia was more common in patients with malignant primary diseases ($p=0.010$) and in those receiving radiotherapy during conditioning ($p=0.006$). Insulin resistance risk increased with older age at transplantation ($p=0.003$). Similarly, diabetes mellitus (DM) risk rose with older transplantation age ($p=0.014$). DM was associated with sirolimus use ($p=0.049$), malignancy ($p=0.023$), and radiotherapy ($p=0.021$). Osteoporosis was significantly more common in patients who underwent HSCT at an older age ($p=0.009$). Among the 58 patients in puberty,

22.4% (n=13) had gonadal insufficiency. Gonadal insufficiency was significantly associated with older age at HSCT ($p=0.011$), age ≥ 10 years at transplantation ($p<0.001$), pubertal status at the time of HSCT ($p=0.002$), female sex ($p=0.048$), and myeloablative conditioning regimens ($p=0.032$).

Post-HSCT laboratory evaluations showed higher levels of vitamin D, HDL, LDL, total cholesterol, and HbA1c compared to pre-transplant levels, whereas triglyceride levels were significantly lower ($p<0.05$).

Conclusion: This study evaluates endocrine complications occurring at least one year after allogeneic HSCT in children and adolescents. Literature highlights that such complications are primarily related to age at HSCT, total body irradiation (TBI), and chemotherapy. Our findings confirm that late endocrine complications are not uncommon following HSCT. High-risk conditioning regimens, particularly myeloablative therapies and TBI, as well as post-transplant immunosuppressive treatments, were found to pose significant risks for endocrine complications. To minimize these complications, careful selection of conditioning regimens and close follow-up by pediatric endocrinology are critical for early diagnosis and management.

Keywords: Hematopoietic stem cell transplantation, chemotherapy, radiotherapy, children, adolescents, pediatrics, endocrine, complications, short stature, obesity, hypothyroidism, bone mineral density, osteoporosis, diabetes mellitus, adrenal insufficiency, hypogonadism.

10. EKLER

Ek-1. Etik Kurul Onayı

Evrak Tarih ve Sayısı: 11.07.2024-E.993569



T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
Etik Komisyonu



Sayı : E-77082166-604.01-993569
Konu : Değerlendirme ve Onay

11.07.2024

Sayın Prof. Dr. Aysun BİDECI
Çocuk Endokrinolojisi Bilim Dalı Başkanlığı - Öğretim Üyesi

Tez danışmanı olduğunuz, araştırmacı grubu Aysun BİDECI ve İsmail Eray ÇELİK'ten oluşan, Üniversitemiz Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı Arş.Gör. İsmail Eray ÇELİK'in, uzmanlık tez çalışması olan "*Hematopoetik Kök Hücre Nakli Yapılan Pediatric Hastaların Endokrinolojik Değerlendirmesi*" başlıklı tez çalışması ile ilgili araştırma önerisi Komisyonumuzun 09.07.2024 tarih ve 12 sayılı toplantısında görüşülmüş olup,

Çalışmanın, yapılması planlanan yerlerden izin alınması koşuluyla yapılmasında etik açıdan bir sakınca bulunmadığına oybirliği ile karar verilmiş ve karara ilişkin imza listesi ekte gönderilmiştir.

Bilgilerinizi ve gereğini rica ederim.

Araştırma Kod No: 2024 - 1077

Prof. Dr. İsmail KARAKAYA
Komisyon Başkanı

Ek:1 Liste

Belge Doğrulama Kodu :BS413ZUZEZ

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Belge Takip Adresi : <https://www.turkiye.gov.tr/gazi-universitesi-ebys>

Emniyet Mahallesi Bandırma Caddesi No :6/1 06560 Yenimahalle/ANKARA
Tel:0 (312) 202 20 57 - 0 (312) 2... Faks:0 (312) 202 38 76
İnternet Adresi :<http://etikkomisyon.gazi.edu.tr/>
Kep Adresi :gaziuniversitesi@hs01.kep.tr

Bilgi için :Nursel Güner
Genel Evrak Sorumlusu
Telefon No:202 20 57



Bu belge,güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Evrak Tarih ve Sayısı: 11.07.2024-E.993569 GAZİ ÜNİVERSİTESİ
ETİK KOMİSYONU KATILIM LİSTESİ

TOPLANTI TARİHİ : 09.07.2024		TOPLANTI SAYISI : 12	
ADI – SOYADI		İMZA	
Prof. Dr. İsmail KARAKAYA BAŞKAN			
Prof. Dr. Zehra GÖÇMEN BAYKARA BAŞKAN YRD.			
Prof. Dr. C. Haluk BODUR			
Prof. Dr. Seçil ÖZKAN			
Prof. Dr. Cevriye TEMEL GENCER			
Prof. Dr. İlkay ULUTAŞ			
Prof. Dr. Kemalettin DENİZ			
Prof. Dr. Makbule GEZMEN KARADAĞ			
Prof. Dr. İlyas OKUR			
Prof. Dr. Nihan KAFA			
Doç. Dr. Melek Gülşah ŞAHİN			
Doç. Dr. Gökhan DELİCEOĞLU			
Doç. Dr. Elvan İNCE AKA			

Bu belge,güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

11. ÖZGEÇMİŞ

Ad-Soyad : İsmail Eray ÇELİK

Doğum Tarihi :

Doğum Yeri :

e-posta :

Eğitim

Ocak 2020- Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

2013-2019 Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi (Türkçe)

2009-2013 İstanbul Atatürk Fen Lisesi

Yabancı Dil: İngilizce

Yayınlar:

1. Leventoğlu, E., Pekçetin Şişik, P., Çelik, İ.E. and Büyükkaragöz, B. (2022), The Effect of Covid-19 Restriction on Metabolic Syndrome in Primary Hypertension. Pediatrics International, 64: e15144.