

**T.C.  
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**2003-2012 YILLARI ARASINDA KÖK HÜCRE NAKLİ  
YAPILAN HASTALARIN GEÇ DÖNEM ENDOKRİN  
KOMPLİKASYONLARI**

**UZMANLIK TEZİ  
Dr. BURCU ASLAN CANDIR**

**TEZ DANIŞMANI  
Prof. Dr. AYHAN GÜLSAN TÜRKÖZ SUCAK**

**ANKARA  
TEMMUZ 2013**

**T.C.  
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**2003-2012 YILLARI ARASINDA KÖK HÜCRE NAKLİ  
YAPILAN HASTALARIN GEÇ DÖNEM ENDOKRİN  
KOMPLİKASYONLARI**

**UZMANLIK TEZİ  
Dr. BURCU ASLAN CANDIR**

**TEZ DANIŞMANI  
Prof. Dr. AYHAN GÜLSAN TÜRKÖZ SUCAK**

Bu tez Gazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından SBE-07/2013-58 proje numarası ile desteklenmiştir.

**ANKARA  
TEMMUZ 2013**

**Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi**

**Tez Sınav Tutanağı**

<b>Adı ve Soyadı</b>	Burcu ASLAN CANDIR
<b>Baba Adı</b>	Memet
<b>Doğum Yeri/Tarihi</b>	Malatya/ 27.11.1982
<b>Diploma Tarihi / Diploma No</b>	30.06.2007/ 07-392-014
<b>Mezun Olduğu Fakülte</b>	Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
<b>İhtisas Yaptığı Anabilim Dalı/Bilim Dalı</b>	İç Hastalıkları Anabilim Dalı
<b>İhtisas Süresi</b>	Yıl: 5 Ay:1
<b>Sınav Yapılmasını İsteyen Makam</b>	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı

**Uzmanlık Tezinin Adı:** 2003-2012 Yılları Arasında Kök Hücre Nakli Yapılan Hastaların Geç Dönem Endokrin Komplikasyonları

**Jüri Kararı:** Tez başarılı/~~başarısız~~ bulunmuştur.

**Jüri Üyeleri:**

**BAŞKAN**

**Prof.Dr.A. Gülsan TÜRKÖZ SUCAK**

Prof.Dr.Gülsan TÜRKÖZ SUCAK  
T.C. G.Ü.T.F. Gazi Hastanesi  
İÇ HASTALIKLARI A.D./HEMATOLOJİ B.D.  
Diploma No: 7980  
Dip Tesçil No: 59405

**ÜYE**

**Doç. Dr. Zübeyde Nur ÖZKURT**

Doç.Dr. Zübeyde Nur ÖZKURT  
T.C.Gazi Üniversitesi  
Gazi Hastanesi  
İç Hastalıkları ve Hematoloji Uzmanı.  
Dip.No: 11553 - Dip.Tes.No: 90502

**ÜYE**

**Doç. Dr. Z. Arzu YEĞİN**

Doç.Dr. Zeynep Arzu YEĞİN  
T.C.Gazi Üniversitesi  
Gazi Hastanesi  
İç Hastalıkları A.D. Hematoloji B.D.  
Dip.No: 2247 - Dip.Tes.No: 89086

## ÖNSÖZ

Öncelikle asistanlık yaptığım sırada eğitimim için katkıda bulunan başta tez danışmanım Prof. Dr. A. Gülsan TÜRKÖZ SUCAK olmak üzere bana emeği geçmiş olan bölümümüzdeki tüm öğretim üyelerine,

İstatistik bilgilerini ve tavsiyelerini benden esirgemeyen, uzakta da olsa her soruma içtenlikle cevap veren Uzm. Dr. Elif SUYANI'ya,

Arşiv çalışmaları sırasında göstermiş oldukları yardımlardan dolayı tüm Kök Hücre Nakli Ünitesi doktorları, hemşireleri ve çalışanlarına,

Tüm asistanlık hayatım boyunca benimle birlikte çalışan, eğitime ve hayata dair birçok şeyi paylaştığım tüm asistan arkadaşlarıma,

Göz göze geldiğimiz ilk andan itibaren hep yanımda olan, özellikle de asistanlık eğitimim sırasında karşılaştığım tüm zorlukları aşmamda bana yardımcı olan, benden esirgemediği koşulsuz desteği, sonsuz sabrı ve sevgisi için eşime,

Son olarak da doğduğum günden beri yanımda olup beni anlayan ve destekleyen aileme sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

Dr. Burcu ASLAN CANDIR

## İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY .....	i
ÖNSÖZ.....	ii
İÇİNDEKİLER.....	iii
KISALTMALAR DİZİNİ .....	vii
TABLolar DİZİNİ .....	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ .....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Hematopoietik Kök Hücre Nakli.....	3
2.1.1. Tanımı .....	3
2.1.2. Çeşitleri .....	4
2.1.3. Hazırlama Rejimleri .....	5
2.1.4. Komplikasyonlar .....	6
2.2. Geç Dönem Endokrin Komplikasyonlar .....	7
2.2.1. Obezite.....	7
2.1.2. Dislipidemi .....	8
2.1.3. Diabetes Mellitus.....	9
2.1.4. Hipertansiyon .....	10
2.1.5. Metabolik Sendrom .....	11
2.1.6. Tiroid Fonksiyon Bozuklukları .....	11
2.1.7. Kemik Metabolizma Bozuklukları ve Avasküler Nekroz .....	13
2.1.8. Hipogonadizm ve İnfertilite .....	14
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	16
3.1. Hastalar.....	16
3.2. Verilerin Toplanması.....	17
3.3. Çalışmada Kullanılan Parametrelerin Tanımlanması.....	17
3.3.1. Obezite.....	17
3.3.2. Diabetes Mellitus (DM).....	18
3.3.3. Hipertansiyon (HT) .....	18
3.3.4. Metabolik Sendrom (MS).....	18

3.3.5. Dislipidemi .....	19
3.3.6. Tiroid Fonksiyon Bozukluğu.....	20
3.3.7. Kemik Metabolizma Anormallikleri .....	20
3.3.8. Gonadal Fonksiyon Bozuklukları.....	21
3.4. Laboratuvar Bulguları .....	21
4.5. Verilerin İstatistiksel Değerlendirilmesi .....	21
4. BULGULAR .....	23
4.1. Nakil Öncesi Genel Özellikler .....	23
4.1.1. OKHN Alıcıları .....	23
4.1.2. AKHN Alıcıları .....	24
4.2. Nakil Sonrası Genel Özellikler.....	26
4.2.1. OKHN Alıcıları .....	26
4.2.2. AKHN Alıcıları .....	26
4.3. Obezite.....	29
4.3.1. Obezite Gelişiminin İncelendiği Hastaların Nakil Öncesi Genel Özellikleri .....	29
4.3.2. Obezite Gelişiminin İncelendiği Hastaların Nakil Sonrası Genel Özellikleri .....	30
4.3.3. Obezite Gelişimi.....	32
4.4. Dislipidemi .....	36
4.4.1. Dislipidemi Gelişiminin İncelendiği Hastaların Nakil Öncesi Genel Özellikleri .....	37
4.4.2. Dislipidemi Gelişiminin İncelendiği Hastaların Nakil Sonrası Genel Özellikleri .....	39
4.4.3. Dislipidemi Gelişimi .....	40
4.5. Diabetes Mellitus.....	46
4.5.1. DM Gelişimi Açısından İncelenen Hastaların Nakil Öncesi Genel Özellikleri .....	46
4.5.2. DM Gelişimi Açısından İncelenen Hastaların Nakil Sonrası Genel Özellikleri .....	47
4.5.3. DM Gelişimi.....	49

4.6. Hipertansiyon .....	53
4.6.1. HT Gelişimi Açısından İncelenen Hastaların Nakil Öncesi Genel Özellikleri .....	53
4.6.2. HT Gelişimi Açısından İncelenen Hastaların Nakil Sonrası Genel Özellikleri .....	55
4.6.3. HT Gelişimi .....	56
4.7. Metabolik Sendrom (MS).....	62
4.7.1. MS gelişimi açısından incelenen hastaların nakil öncesi genel özellikleri .....	62
4.7.2. MS Gelişimi Açısından İncelenen Hastaların Nakil Sonrası Genel Özellikleri .....	63
4.7.3. MS Gelişimi .....	65
4.8. Tiroid Fonksiyon Bozukluğu.....	69
4.8.1. Tiroid Fonksiyon Bozukluğu Gelişimi Açısından İncelenen Hastaların Nakil Öncesi Genel Özellikleri.....	70
4.8.2. Hipotiroidi .....	71
4.8.3. Hipertiroidi .....	79
4.9. Kemik Metabolizma Bozuklukları .....	86
4.9.1. Kemik Metabolizma Bozukluğu Gelişimi Açısından İncelenen Hastaların Nakil Öncesi Genel Özellikleri .....	86
4.9.2. Kemik Metabolizma Bozukluğunun İncelendiği Hastaların Nakil Sonrası Genel Özellikleri.....	86
4.9.3. Kemik Mineral Dansite Bozukluğu.....	86
4.9.4. Kırık, Avasküler Nekroz Gelişimi.....	94
4.10. Gonadal Fonksiyon Bozuklukları .....	98
4.10.1. Gonadal Fonksiyon Bozukluğu Gelişimi Açısından İncelenen Hastaların Nakil Öncesi Genel Özellikleri .....	98
4.10.3. Hipogonadizm Gelişimi .....	101
4.10.4. Empotans ve Fertilite.....	108
5. TARTIŞMA VE SONUÇ.....	110
5.1. Obezite.....	113

5.2. Dislipidemi .....	120
5.3. Diabetes Mellitus.....	126
5.4. Hipertansiyon .....	135
5.5. Metabolik Sendrom .....	142
5.6. Tiroid Fonksiyon Bozuklukları .....	149
5.6.1. Hipotiroidi .....	150
5.6.2. Hipertiroidi .....	156
5.7. Kemik Metabolizma Bozuklukları .....	163
5.8. Gonodal fonksiyon bozuklukları .....	172
5.9. Sonuç .....	178
7. KAYNAKLAR.....	183
8. ÖZGEÇMİŞ.....	210
9. ÖZET .....	212
10. SUMMARY .....	214



## KISALTMALAR DİZİNİ

<b>AA</b>	: Aplastik anemi
<b>ADA</b>	: Amerikan Diabet Birliği
<b>AKHN</b>	: Allojenik kök hücre nakli
<b>AKŞ</b>	: Açlık kan şekeri
<b>ALL</b>	: Akut lenfoblastik lösemi
<b>AML</b>	: Akut myeloid lösemi
<b>APO-A1</b>	: Apoprotein A1
<b>BKİ</b>	: Beden kitle indeksi
<b>BMT-2</b>	: Kemik morfogenezik protein 2
<b>Ca</b>	: Kalsiyum
<b>CHOP</b>	: C/EBP homolog proteini
<b>CsA</b>	: Siklosporin A
<b>DKB</b>	: Diastolik kan basıncı
<b>dL</b>	: Desilitre
<b>DM</b>	: Diabetes Mellitus
<b>DSÖ</b>	: Dünya sağlık örgütü
<b>E2</b>	: Östradiol
<b>EPC</b>	: Endotelyal öncü hücreler
<b>ER</b>	: Endoplazmik retikulum
<b>FSH</b>	: Folikül uyarıcı hormon
<b>GH</b>	: Büyüme hormonu
<b>GIS</b>	: Gastrointestinal sistem
<b>GÜTF</b>	: Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
<b>GVHH</b>	: Graft versus host hastalığı
<b>HbA1C</b>	: Hemogloblin A1C
<b>HCV</b>	: Hepatit C virüsü
<b>HDL</b>	: Düşük dansiteli lipoprotein
<b>HKHN</b>	: Hematopoietik kök hücre nakli

<b>HLA</b>	: İnsan lökosit antijeni
<b>HT</b>	: Hipertansiyon
<b>IDF</b>	: Uluslararası Diabet Federasyonu
<b>IFN-<math>\gamma</math></b>	: İnterferon gama
<b>IGf-1</b>	: İnsulin benzeri büyüme faktörü 1
<b>JNC</b>	: Yüksek kan basıncı tanı, tedavi ve önleme birleşik komitesi
<b>KB</b>	: Kan basıncı
<b>kg</b>	: Kilogram
<b>KLL</b>	: Kronik lenfosit lösemi
<b>KMD</b>	: Kemik mineral dansite
<b>KML</b>	: Kronik myelositer lösemi
<b>L</b>	: Litre
<b>LDL</b>	: Düşük dansiteli lipoprotein
<b>LH</b>	: Lüteinize edici hormon
<b>m<sup>2</sup></b>	: Metrekare
<b>MDS</b>	: Miyelodiplastik sendrom
<b>MF</b>	: Myelofibrozis
<b>mg</b>	: Miligram
<b>mIU</b>	: Mili internasyonel ünite
<b>ml</b>	: Mililitre
<b>MM</b>	: Multiple myeloma
<b>MMF</b>	: Mikofenolat mofetil
<b>MS</b>	: Metabolik sendrom
<b>Mtx</b>	: Metotreksat
<b>ng</b>	: Nanogram
<b>OKHN</b>	: Otolog kök hücre nakli
<b>OPG</b>	: Osteoprotegerin
<b>pg</b>	: Pikogram
<b>PNH</b>	: Paroksizmal noktürnal hemoglobinüri
<b>RANK</b>	: Nükleer faktör kappa B aktive edici reseptör
<b>RANKL</b>	: Nükleer faktör kappa B aktive edici reseptör ligandı

<b>RT</b>	: Radyoterapi
<b>SKB</b>	: Sistolik kan basıncı
<b>SPSS</b>	: Sosyal bilimler için istatistiksel paket program
<b>sT3</b>	: Serbest triiyodotironin
<b>sT4</b>	: Serbest tiroksin hormonu
<b>TBI</b>	: Tüm vücut ışınlaması
<b>TEMED</b>	: Türkiye endokrin ve metabolizma derneği
<b>TG</b>	: Trigliserit
<b>TKŞ</b>	: Tokluk kan şekeri
<b>TNF-<math>\alpha</math></b>	: Tümör nekrotize edici faktör alfa
<b>TR-<math>\alpha</math></b>	: Tiroid alfa reseptörü
<b>Tregs</b>	: Tlenfosit düzenleyici hücreler
<b>TSH</b>	: Tiroid uyarıcı hormon
<b>TURDEP</b>	: Türkiye diabet epidemiyoloji çalışması
<b>VEGF</b>	: Vasküler endotelial büyüme faktörü
<b>VLDL</b>	: Çok düşük dansiteli lipoprotein

## TABLolar DİZİNİ

	Sayfa
<b>Tablo1.</b> Hematopoietik kök hücre nakli öncesi hastaların genel özellikleri.....	25
<b>Tablo2.</b> Hematopoietik kök hücre nakli sonrası hastaların genel özellikleri.....	28
<b>Tablo 3.</b> Obezite gelişimi açısından incelenen hastaların HKHN öncesi genel özellikleri.....	30
<b>Tablo 4.</b> Obezite gelişimi açısından incelenen hastaların HKHN sonrası genel özellikleri.....	31
<b>Tablo 5.</b> Nakil sonrası obezite gelişimi.....	32
<b>Tablo 6.</b> Nakil sonrası obezite gelişen hastaların özellikleri .....	34
<b>Tablo 7.</b> Nakil sonrası gelişen komplikasyonlarda CsA etkisi .....	36
<b>Tablo 8.</b> Dislipidemi gelişimi açısından incelenen hastaların HKHN öncesi genel özellikleri.....	38
<b>Tablo 9.</b> Dislipidemi gelişimi açısından incelenen hastaların HKHN sonrası genel özellikleri.....	39
<b>Tablo 10.</b> Nakil sonrası dislipidemi gelişimi .....	41
<b>Tablo 11.</b> Otolog kök hücre nakli alıcılarında nakil sonrasında dislipidemi gelişiminde etkili olabilecek faktörlerin tek değişkenli analizi .....	42
<b>Tablo 12.</b> Allojenik kök hücre nakli alıcılarında nakil sonrasında dislipidemi gelişiminde etkili olabilecek faktörlerin tek değişkenli analizi .....	45
<b>Tablo 13.</b> DM gelişimi açısından incelenen hastaların HKHN öncesi genel özellikleri .....	47

<b>Tablo 14.</b>	DM gelişimi açısından incelenen hastaların HKHN sonrası genel özellikleri .....	48
<b>Tablo 15.</b>	Nakil sonrası DM gelişimi.....	49
<b>Tablo 16.</b>	Nakil sonrası DM gelişen hastaların özellikleri .....	51
<b>Tablo 17.</b>	HT gelişimi açısından incelenen hastaların HKHN öncesi genel özellikleri .....	54
<b>Tablo18.</b>	HT gelişimi açısından incelenen hastaların HKHN sonrası genel özellikleri .....	56
<b>Tablo 19.</b>	Nakil sonrası HT gelişimi.....	57
<b>Tablo 20.</b>	Otolog kök hücre nakli alıcılarında nakil sonrasında HT gelişiminde etkili olabilecek faktörlerin tek değişkenli analizi.....	58
<b>Tablo 21.</b>	Allojenik kök hücre nakli alıcılarında nakil sonrasında HT gelişiminde etkili olabilecek faktörlerin tek değişkenli analizi.....	61
<b>Tablo 22.</b>	Metabolik sendrom gelişimi açısından incelenen hastaların HKHN öncesi genel özellikleri.....	63
<b>Tablo 23.</b>	Metabolik sendrom gelişimi açısından incelenen hastaların HKHN sonrası genel özellikleri .....	64
<b>Tablo 24.</b>	Nakil sonrası metabolik sendrom gelişimi .....	66
<b>Tablo 25.</b>	Metabolik sendrom gelişen hastaların özellikleri.....	67
<b>Tablo 26.</b>	Tiroid fonksiyon bozukluğu gelişimi açısından incelenen hastaların HKHN öncesi genel özellikleri .....	71
<b>Tablo 27.</b>	Hipotiroidi gelişimi açısından incelenen hastaların HKHN sonrası genel özellikleri .....	72
<b>Tablo 28.</b>	Nakil sonrası hipotiroidi gelişim .....	74
<b>Tablo 29.</b>	Otolog kök hücre nakli alıcılarında nakil sonrasında hipotiroidi gelişiminde etkili olabilecek faktörlerin tek değişkenli analizi .....	75

<b>Tablo 30.</b>	Allojenik kök hücre nakli alıcılarında nakil sonrasında hipotiroidi gelişiminde etkili olabilecek faktörlerin tek değişkenli analizi .....	78
<b>Tablo 31.</b>	Hipertiroidi gelişimi açısından incelenen hastaların HKHN sonrası genel özellikleri .....	80
<b>Tablo 32.</b>	Nakil sonrası hipertiroidi gelişimi .....	81
<b>Tablo 33.</b>	Otolog kök hücre nakli sonrasında hipertiroidi gelişen hastaların özellikleri .....	82
<b>Tablo 34.</b>	Allojenik kök hücre nakli alıcılarında nakil sonrası hipertiroidi gelişiminde etkili olabilecek faktörlerin tek değişkenli analizi .....	85
<b>Tablo 35.</b>	Kemik metabolizma bozukluğu gelişimi .....	87
<b>Tablo 36.</b>	Otolog kök hücre nakli alıcılarında nakil sonrasında KMD bozukluğu görülmesinde etkili olabilecek faktörlerin tek değişkenli analiz .....	89
<b>Tablo 37.</b>	Allojenik kök hücre nakli alıcılarında nakil sonrasında KMD bozukluğu görülmesinde etkili olabilecek faktörlerin tek değişkenli analizi .....	93
<b>Tablo 38.</b>	Kırık ve avasküler nekroz gelişimi .....	94
<b>Tablo 39.</b>	AKHN alıcılarında nakil sonrasında avasküler nekroz gelişiminde etkili olabilecek faktörlerin tek değişkenli analizi.....	97
<b>Tablo 40.</b>	Nakil sonrası hipogonadizm gelişimi açısından incelenen hastaların nakli öncesi genel özellikleri.....	99
<b>Tablo 41.</b>	Nakil sonrası hipogonadizm gelişimi açısından incelenen hastaların nakil öncesi genel özellikleri.....	101
<b>Tablo 42.</b>	Nakil sonrası hipogonadizm gelişimi .....	102

<b>Tablo 43.</b>	Otolog kök hücre nakli alıcılarında nakil sonrasında hipogonadizm gelişiminde etkili olabilecek faktörlerin tek değişkenli analizi .....	103
<b>Tablo 44.</b>	Allojenik kök hücre nakli alıcılarında nakil sonrasında hipogonadizm gelişiminde etkili olabilecek faktörlerin tek değişkenli analizi .....	106
<b>Tablo 45.</b>	Allojenik kök hücre nakli alıcılarında nakil sonrasında hipogonadizm gelişiminde etkili olabilecek faktörlerinin çok değişkenli analizi .....	107
<b>Tablo 46.</b>	Nakil sonrası empotans ve fertilité .....	108
<b>Tablo 46.</b>	Nakil sonrası gelişen komplikasyonların özeti .....	109

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Hematopietik kök hücre nakli (HKHN) birçok hematolojik hastalıkta, malignitelerde ve konjenital hastalıklarda uygulanan, kemik iliğinin ablatif kemoterapilerden sonra sağlıklı kök hücrelerle yeniden yapılandırılmasını ve immun sistemin yeniden oluşturulmasını içeren bir tedavi yöntemidir. Birçok hastalık için şifa sağlayabilen tek sağaltım yöntemi olarak kabul görmektedir.

Hematopietik KHN hazırlık rejimleri, graft versus host hastalığı (GVHH) tedavisindeki ve destek tedavilerindeki gelişmeler ve merkezlerin deneyimlerinin artması sonucunda yıllar içerisinde hem ülkemizde hem de tüm dünyanda HKHN yapılan ve uzun dönemde yaşayan hasta sayısı artmaktadır. Uzun dönem yaşayan hasta sayısındaki artış ile geç dönem komplikasyonlar da karşımıza çıkarmaktadır. Hematopietik KHN sonrası görülen komplikasyonlar kanser ve kanser dışı olarak ikiye ayrılmaktadır. Kanser dışı komplikasyonlar çok çeşitli olup GVHH gibi immünolojik olanlar dışındakiler genellikle hastanın hayat kalitesini azaltan morbiditeler olup nadiren mortaliteye yol açarlar.<sup>[1]</sup>

Günümüz tıp bilimi anlayışında, hastaların hastalıklarını iyileştirmek tek başına yeterli olmayıp bununla birlikte kaliteli bir hayat geçirmelerini de sağlamak önem kazanmaktadır. Bu nedenle HKHN alıcılarının hastalıklarının iyileştirilmesi yanı sıra kaliteli ve komplikasyonsuz bir hayat sürmeleri de hedeflenmektedir. Bu nedenle geç dönem komplikasyonların mümkünse önlenmesi, önlenemiyorsa erken teşhis ve tedavi edilmesi gerekmektedir.



Endokrin komplikasyonlar kök hücre nakli yapılmış hastalarda uzun dönemde en sık görülen komplikasyonlardır. Endokrin komplikasyonlar içinde obezite, dislipidemi, Diabetes Mellitus (DM), hipertansiyon (HT), metabolik sendrom (MS), osteoporoz, patolojik kırıklar, avasküler nekroz, tiroid fonksiyon bozuklukları, hipogonadizm ve infertilite başlıcalarıdır.

Bu çalışmada 2003-2012 yılları arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi (GÜTF) Kök Hücre Nakli Ünitesinde (KHNÜ) HKHN yapılan hastaların geç dönem endokrin komplikasyonları ve bu komplikasyonlar için olası risk faktörlerini belirlemek amaçlanmıştır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Hematopietik Kök Hücre Nakli

#### 2.1.1. Tanımı

Hematopietik kök hücre nakli (HKHN) kemik iliği ve/veya immün sistemi doğuştan veya tümör, kemoterapi, radyoterapi gibi birçok nedenle hasar görmüş kişilerde uygulanan, kemik iliğinin ablatif kemoterapilerden sonra sağlıklı kök hücrelerle yeniden yapılandırılmasını ve immün sistemin yeniden oluşturulmasını içeren bir tedavi yöntemidir.<sup>[2]</sup> Hematopietik KHN tedavisinin ilk kullanımı 1939 yılında olup başarısızlıkla sonuçlanmıştır.<sup>[3]</sup> Başarılı ilk kemik iliği nakli ise 1965 yılında yapılmıştır.<sup>[4]</sup> Siklosporin A (CsA) kullanılması ve insan lökosit antijenlerin (HLA) bulunması ile HKHN tedavisinde yeni başarılar elde edilmiştir.<sup>[5]</sup> Hematopietik KHN birçok hematolojik malignitelerde uygulanabildiği gibi, solid organ tümörlerinde, konjenital hastalıklarda, immün yetmezliklerde, otoimmün hastalıklarda da kullanılan ve şifa sağlayan bir tedavi seçeneğidir.<sup>[3]</sup>

Kök hücreler sınırsız bölünebilen, kendi kendini yenileyebilen, doku ve organlara dönüşebilen henüz farklılaşmamış hücrelerden oluşmaktadır.<sup>[6]</sup> Kök hücreler “dölllenmiş yumurta hücresi”, “embriyonik kök hücre” ve “erişkin somatik kök hücre” olmak üzere üç çeşittir.<sup>[6]</sup> Dölllenmiş yumurta hücresi totipotent kök hücreler olup bir insan oluşumunu sağlayacak sınırsız farklılaşma özelliğine sahip tek kök hücre türüdür.<sup>[6]</sup> Embriyonik kök hücreler, pluripotent kök hücreler olup blastokist iç duvarından köken alan ve birçok hücre türüne

farklılaşabilen hücrelerdir.<sup>[6]</sup> Yetişkin somatik kök hücreler ise multipotent kök hücreler olup belli dokularda hasar ve strese cevaben çoğalarak doku yenilenmesini sağlayan kök hücrelerdir.<sup>[6]</sup> Hematopietik KHN tedavilerinde kullanılan kök hücreler multipotent yetişkin somatik kök hücrelerdir.<sup>[6]</sup>

Kök hücre kaynağı olarak daha önceleri iliak kristadan aspire edilen kemik iliği kullanılırken 1990'lardan sonra çevre kanından toplanan kök hücreler kullanılmaya başlanmıştır.<sup>[5]</sup> Granülosit uyarıcı faktörlerin (G-CSF) 4-5 gün kullanımı sonucu çevre kana çıkan kök hücreler aferez yöntemleri ile toplanmaktadır.<sup>[5]</sup>

### 2.1.2. Çeşitleri

Kök hücre nakli kök hücre vericisine göre allojenik (AKHN) ve otolog (OKHN); hücre kaynağına göre çevre kanı (periferal), kordon kanı ve kemik iliği kaynaklı olarak gruplandırılmaktadır.

#### 2.1.2.1. Kök hücre kaynağına göre sınıflama

**i. OKHN:** Hastanın kendisinden toplanan hematopietik kök hücrelerin hastaya uygulanan yüksek doz kemoterapi ve/veya radyoterapiden sonra tekrar geri verilmesi ile yapılmaktadır.<sup>[2]</sup>

**ii. AKHN:** HLA uyumlu-uyumsuz, akraba ya da akraba dışı vericilerden elde edilen kök hücrelerin hastaya uygulanan yüksek doz kemoterapi ve/veya radyoterapiden sonra verilmesi ile yapılmaktadır.<sup>[2]</sup> Allojenik KHN için insan lökosit antijen (HLA) sistemi uyumu aranmaktadır.<sup>[2]</sup>

### 2.1.2.2. Kök hücre toplama şekline göre sınıflama

**i. Kemik iliğinden kök hücre toplama (Harvest):** Genel anestezi altında iliak kemikten kemik iliği toplanarak yapılmaktadır.<sup>[6]</sup> Genel anestezi altında yapılması, toplanacak hücrelerinin periferik kök hücre nakline göre daha düşük sayıda olması olumsuz özellikleri iken G-CSF'nin yan etkilerinin görülmemesi ise olumlu yanını oluşturmaktadır.<sup>[7]</sup>

**ii. Çevre kandan mobilize edilen kök hücrenin (PKH) toplanması:** OKHN için G-CSF ve/veya myelosupresif kemoterapi sonrası; AKHN için G-CSF sonrası periferik kandan CD34+ hücrelerin toplanması ile yapılmaktadır.<sup>[6]</sup>

**iii. Kordon kanı:** 1990'lar itibari ile doğumda kordon kanı toplanıp ileride akraba veya akraba dışı AKHN'de kullanılmak üzere saklanmaya başlanmıştır<sup>[6]</sup>. Toplanması kolay, düşük GVHH riski ve transfer edilebilecek hastalık riskinin çok düşük olması olumlu yanları iken hücre sayısının az olması olumsuz yanını oluşturmaktadır.<sup>[7]</sup>

### 2.1.3. Hazırlama Rejimleri

Hazırlama rejimleri alıcıda var olan hastalıklı hücrelerin yok edilmesi, verilecek kök hücreler için kemik iliğinde yer açılması ve graft versus host reaksiyonunu engellemek amaçlı immüsupresyon sağlanmasını içermektedir.<sup>[5, 8]</sup> Hazırlama rejimleri çok çeşitli olup hastalıklara göre ve hastaların risklerine göre değişiklik göstermektedir.<sup>[5, 8]</sup> Hazırlama rejimlerinde kemoterapi ve/veya radyoterapi kullanılmaktadır.<sup>[5, 8]</sup> Tüm beden ışınlanması (TBI), siklofosamid

(Cy), busulfan (Bu), melfalan (Mel), fludarabin, etoposid, anti-timosit antikoru (ATG) hazırlama rejimlerinde sık kullanılan tedavilerdir.<sup>[5,8]</sup>

Hazırlama rejimleri myeloablatif ve myeloablatif olmayan olarak iki gruba ayrılmaktadır.<sup>[8]</sup> Myeloablatif rejimler kemik iliğinin hastalıklardan doğrudan etkilendiği durumlarda tercih edilmektedir.<sup>[8]</sup> Ancak alıcılarda nakil ilişkili morbidite ve mortaliteye neden olan ciddi yan etkileri vardır.<sup>[8]</sup> Myeloablatif olmayan hazırlama rejimleri komorbiditesi olan hastalarda da kök hücre nakline imkan vermekte, nakil ilişkili mortalite sıklığı azalmaktadır.<sup>[8]</sup> Ancak uzun dönem takipte hastalık yinleme riskinin yüksek olması söz konusudur.<sup>[8]</sup> Nakil ilişkili mortalite ve morbiditesi yüksek olan ileri yaş ve komorbiditesi olan hastalarda tercih edilmektedir.<sup>[8]</sup>

#### 2.1.4. Komplikasyonlar

##### 2.1.4.1. Erken dönem komplikasyonları

Hematopoitik kök hücre nakli sonrası kemik iliği supresyonuna bağlı anemi, trombositopeni, kanama, nötropeni ve enfeksiyonlar erken dönemde görülen komplikasyonlardır.<sup>[9,10]</sup> Hazırlama rejiminde kullanılan kemo/radyoterapilere bağlı bulantı, kusma, mukozit, alopesi, hemorojik sistit, sinozoidal obstrüksiyon sendromu (SOS) da nakil sonrası erken dönemde görülmektedir.<sup>[10]</sup> Ayrıca erken dönemde graft yetmezliği ve akut GVHH de görülmektedir.<sup>[2]</sup>

#### 2.1.4.2. Geç dönem komplikasyonları

Hematopöietik KHN sonrası geç dönemde görölen komplikasyonlar ikincil maligniteler ve malign olmayan komplikasyonlar olarak ikiye ayrılmaktadır.<sup>[11]</sup> Malign olmayan komplikasyonlar akut ve kronik GVHH, katarakt, bronşiolitis obliterans, osteoporoz, avasküler nekroz, hipotiroidi, infertilite gibi birçok organı ve sistemi etkileyen hastalıklardır.<sup>[11]</sup>

### 2.2. Geç Dönem Endokrin Komplikasyonlar

Endokrin komplikasyonlar, kök hücre nakli yapılmış hastalarda uzun dönemde en sık görölen komplikasyonlardan olup önlenmesi ve tedavisi mümkündür.

#### 2.2.1. Obezite

Obezite, vücutta aşırı derecede yağ bulunması ve depolanması durumudur.<sup>[12, 13]</sup> Obezite kronik bir hastalık olup son yıllarda dünya genelinde sıklığında artış görölmekte ve “global epidemisi” olarak adlandırılmaktadır.<sup>[12, 14]</sup> Obezite DM, dislipidemi, HT, metabolik sendrom, aterosklerotik kalp hastalıkları, inme, büyüme hormonu düzensizlikleri, gonadal hormon düzensizlikleri, solunum ve sindirim sistemi bozuklukları, immün 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.<sup>[12, 13, 15]</sup> Obezite beden kitle indeksinin (BKİ)  $\geq 30 \text{ kg/m}^2$  olması ile tanı konulmaktadır, BKİ ağırlığın (kilogram) boyun (metre) karesine bölünmesi

ile hesaplanır.<sup>[12-14]</sup> Ancak BKİ vücut yağ dağılımı hakkında bilgi vermediği için aslında eksik bir tanımlama yöntemidir.<sup>[13]</sup> Vücut yağlarının dağılımı farklılık göstermektedir; santral ya da abdominal obezitenin femoral-gluteal obeziteye göre kardiyovasküler hastalıklar ve metabolik yan etkiler açısından daha riskli olduğu bilinmektedir.<sup>[12, 13]</sup> Obezite genetik, çevresel, beslenme, davranışsal ve biyokimyasal birçok mekanizmanın katkısı ile organizmanın enerji alımı ve ihtiyacı arasındaki dengesizlik sonucu oluşmaktadır.<sup>[12]</sup>

Hematopoyetik KHN sonrası obezite sıklığının %23-40 arasında değiştiği ve uzun dönem yaşayan hastalarda sıklığının arttığı gösterilmiştir.<sup>[16, 17]</sup> Ayrıca HKHN alıcılarında vücut yağ kitlesinde artış olduğu, bu artmış yağ kitlesinin DM, MS ve kardiyovasküler hastalıkların gelişimi için risk faktörleri olduğu gösterilmiştir.<sup>[18, 19]</sup> 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.

### 2.1.2. Dislipidemi

Dislipidemi, kardiyovasküler mortalite ve morbiditeyi etkileyen en önemli risk faktörlerinin başında gelmektedir.<sup>[13]</sup> Dislipidemi tanısı düşük dansiteli lipoprotein (LDL) ve/veya trigliserid (TG) yüksekliği ve/veya yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) düşüklüğü ile konmaktadır.<sup>[12]</sup>

Hematopoyetik KHN alıcılarında obezite, kontrolsüz DM, ailesel hiperlipidemik sendromları, aşırı alkol alımı, hipogonadizm, tiroid fonksiyon bozuklukları gibi genel toplumda dislipidemi yapabilecek nedenlere ek olarak uygulanan kemo/radyoterapiler, immunsupresif ajanlar ve GVHH gibi nedenler de dislipidemi gelişimine neden olmaktadır.<sup>[20]</sup> Hematopoyetik KHN alıcılarında nakil sonrası dislipidemi sıklığı %17-58 arasında değişmektedir.<sup>[16, 21]</sup> Dislipidemisinin nakil sonrası görülen kardiyovasküler olaylarda en önemli risk faktörü olduğu gösterilmiştir.<sup>[16, 22-24]</sup> Bu nedenle dislipidemi gelişimine neden olabilecek risk faktörlerinin saptanması, değiştirilebilecek risk faktörlerinin ortadan kaldırılması, değiştirilemeyecek risk faktörlerine sahip olan hastalarda erken teşhis ve tedavi önemlidir. Bu hastalarda diyet ve egzersizin yanı sıra ulusal ve/veya uluslararası tedavi rehberlerinin önerisine göre medikal tedaviler de planlanmalıdır.

### 2.1.3. Diabetes Mellitus

Diabetes mellitus, insülin eksikliği (Tip 1) veya insülin direnci (Tip 2) sonucu gelişen hiperglisemi ve birçok metabolik bozukluğa neden olan kronik metabolik bir hastalıktır.<sup>[25]</sup> Günümüzde kardiyovasküler olayla eş tutulmakta, kardiyovasküler komplikasyonlara, birçok mikro ve makro vasküler komplikasyona neden olmakta, organ kayıplarına yol açmaktadır.<sup>[25]</sup>

Diabetes mellitus, HKHN sonrası kullanılan immunsupresif tedaviler ve değişen metabolik tablo nedeni ile sık görülmektedir.<sup>[26]</sup> Kök hücre nakli alıcılarında DM gelişim sıklığı %9-60 arasında bildirilmekte olup toplum



genelinden oldukça yüksektir.<sup>[26, 27]</sup> Özellikle steroid tedavilerinin kullanılması ile DM sıklığının arttığı bilinmektedir.<sup>[25, 28]</sup> Bu nedenle DM gelişimine neden olabilecek risk faktörlerinin saptanması, değiştirilebilecek risk faktörlerinin ortadan kaldırılması, değiştirilemeyecek risk faktörlerine sahip olan hastalarda erken teşhis ve tedavi önemlidir.

#### 2.1.4. Hipertansiyon

Hipertansiyon, kardiyak atım hacmi ve/veya periferik damar direncinin artması sonucu gelişen kan basıncı yüksekliğidir.<sup>[29]</sup> Kan basıncındaki artış miyokart enfarktüsü, kalp yetmezliği, inme, periferik arter hastalığı, aort diseksiyonu ve böbrek yetmezliği gibi birçok komplikasyona neden olmakta, mortalite ve morbiditeyi arttırmaktadır.<sup>[13, 29]</sup> Hipertansiyon primer (nedeni bilinmeyen, esansiyel) ve sekonder olmak üzere ikiye ayrılmaktadır. Sekonder HT nedenleri arasında kardiyak, endokrin, renal ve nörolojik hastalıklar bulunmaktadır.<sup>[13, 30]</sup>

Kök hücre nakli alıcılarında HT sıklığı %15-45 arasında olup toplum genelinden fazladır.<sup>[24, 31]</sup> Hipertansiyon HKHN alıcılarında, kemo/radyoterapi, kalsinörin inhibitörleri ve steroid gibi immunsupresif ajanlar ve nakil sonrası değişen metabolik tablo nedeni ile sık görülmektedir.<sup>[20, 32-35]</sup> Bu nedenle HT gelişimine neden olabilecek risk faktörlerinin saptanması, değiştirilebilecek risk faktörlerinin ortadan kaldırılması önem kazanmaktadır.

### 2.1.5. Metabolik Sendrom

Metabolik sendrom (MS), insülin direnciyle başlayan obezite, glikoz intoleransı veya DM, dislipidemi, HT ve koroner arter hastalığı gibi sistemik bozuklukların bir arada bulunduğu mortalitesi yüksek bir hastalıktır.<sup>[36]</sup> Etiyopatogenezi tam olarak açıklanmamış olup beslenme, çevresel ve genetik faktörler suçlanmaktadır.<sup>[36]</sup> Kardiyovasküler yan etkilerin yanı sıra kolon ve meme kanseri gibi bazı kanserlerle ilişkisi de gösterilmiştir.<sup>[37]</sup>

Hematopoyetik KHN alıcılarında MS sıklığı %35-49 arasında değişmektedir.<sup>[16, 38]</sup> Kemo/radyoterapi, immunsupresif ajanlar ve hazırlama rejimindeki TBI'nın DM, dislipidemi, HT, gonadal fonksiyon bozuklukları ve hipotiroidi gibi kök hücre nakli komplikasyonlarının MS gelişimini arttırdığı bilinmektedir.<sup>[37, 39-42]</sup> Bu nedenle HKHN sonrası uzun dönem mortalitede önemli rolü olan MS'un ve gelişiminde rol oynayan risk faktörlerinin saptanması önemlidir.

### 2.1.6. Tiroid Fonksiyon Bozuklukları

Tiroid bezi vücutta bulunan ve endokrin hormon salgılayan en büyük organdır.<sup>[43]</sup> Tiroid hormonları, fetal dönem ve çocukluk çağında büyüme ve gelişmede önemli rol oynar.<sup>[43]</sup> Tüm yaş gruplarında kalp hızını ve miyokart kasılabilirliğini, gastrointestinal motiliteyi, renal sıvı dengesini, vücut enerji ihtiyacını, ısı kontrolünü, kiloyu, beyindeki hipoksi ve hipokapniye karşı gelişen pulmoner cevabı, eritrosit yaşam süresini, kemik metabolizmasını, karbonhidrat, lipid ve protein metabolizmasını etkileyen bir hormondur.<sup>[43]</sup> Tiroid fonksiyon

bozuklukları hipo-hipertiroidi, ötiroid hasta sendromu ve tiroid maligniteleri gibi farklı klinik tabloları ifade etmek için kullanılan bir terimdir. Tiroid fonksiyon bozuklukları yukarıda açıklanan birçok organ üzerinde olumsuz etkilere ve hatta morbiditeye neden olabilir.<sup>[43, 44]</sup>

Hematopoyetik KHN alıcılarında çeşitli tiroid fonksiyon bozuklukları gelişebilmekte ve sıklığı %7-31 arasında bildirilmektedir.<sup>[21, 45-48]</sup> Hipertiroidi ve ötiroid hasta sendromu nakil sonrası erken dönemlerde daha sık görülürken,<sup>[47, 49, 50]</sup> tiroid maligniteleri ve hipotiroidinin ise nakil sonrası geç dönemde daha sık olduğu bildirilmiştir,<sup>[50-54]</sup> Ağır enfeksiyonların, ağır akut/kronik GVHH'nin ve hastalık yinelenmesinin ötiroid hasta sendromu gelişimi için risk faktörü olduğu,<sup>[50]</sup> hipertiroidi gelişimi için ise GVHH'nin risk faktörü olabileceğini gösteren çalışmalar vardır.<sup>[49, 50]</sup> Hipotiroidi gelişiminde altta yatan hastalık için uygulanan radyoterapinin, akut ve kronik GVHH'nin, hazırlama rejiminde TBI kullanımının ve immunsupresif ajanların rol oynadığı daha önceki çalışmalarda gösterilmiştir.<sup>[45, 52, 55]</sup> Tiroid malignitelerinin gelişiminde önemli risk faktörleri olarak TBI ve RT suçlanmaktadır.<sup>[45, 52, 55]</sup>

Yukarıda açıklandığı üzere birçok organ ve sistemi etkileyen, eksikliği veya fazlalığı birçok hastalığa ve klinik duruma neden olan tiroid hormonu düzeylerinin HKHN alıcılarında yakın izlemi, tiroid bezi hastalıklarının ve risk faktörlerinin belirlenmesi önemlidir. Değiştirilebilen risk faktörlerinin düzeltilmesi, değiştirilemeyen risk faktörlerine maruz kalan hastalarda yakın takip, erken teşhis/televi önem kazanmaktadır.

### 2.1.7. Kemik Metabolizma Bozuklukları ve Avasküler Nekroz

Osteoporoz ve osteopeni kemik kütle kaybı ve kemik mikro çevresinde düzensizlikler meydana gelmesi ve hafif travmalar ile kırık gelişmesine neden olabilen bir durumdur.<sup>[56]</sup> Osteoporotik kırıklar özellikle femur boynu ve vertebralarda olmakta, hastanın yaşam kalitesini bozmakta hatta yağ embolisi ve derin ven trombozu gibi komplikasyonlara yol açarak mortaliteye dahi neden olabilmektedir.<sup>[56]</sup> Osteoporoz/osteopeni gelişiminde beslenme bozuklukları, yetersiz kalsiyum ve D vitamini alımı, fiziksel aktivite azlığı, sigara ve alkol kullanımı, karaciğer ve böbrek fonksiyon bozukluğu, kemo/radyoterapi, steroid başta olmak üzere immunsupresif ajanlar, hipogonadizm veya erken menopoz, kaşeksi, hiperparatiroidi, hipertirodi ve ileri yaş rol oynamaktadır.<sup>[57-59]</sup>

Hematopoyetik KHN alıcılarında osteopeni/osteoporoz sıklığı %9-50 arasında bildirilmiştir.<sup>[60-62]</sup> Hematopoyetik KHN alıcılarında yukarıda sayılan birçok risk faktörünün bir arada bulunması nedeni ile bu hastalar osteopeni/osteoporoz gelişimi açısından yüksek riskli olarak kabul edilmektedir.<sup>[58, 59, 63]</sup> Risk faktörlerinin tam olarak aydınlatılması, mümkün olanların değiştirilmesi 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.

Avasküler nekroz, kemiğin kan dolaşımının travma veya travmatik olmayan sorunlar ile bozulması sonucu kemik hücrelerinin ölümü ile seyreden dejenerasyondur.<sup>[64]</sup> Alkolizm, steroid kullanımı, travma, orak hücreli anemi ve

dolaşım problemleri en önemli risk faktörleridir.<sup>[64]</sup> Hastalık başladıktan sonra nekrozu engellemek zor olduğundan tedavisi güçtür.<sup>[64]</sup> Hematopoietik KHN alıcılarında avasküler nekroz sıklığı %3,4-9,6 arasında bildirilmiştir.<sup>[59, 65, 66]</sup> Avasküler nekroz gelişimi için risk faktörlerinin belirlenmesi ve risk altındaki hastaların erken tanı ve tedavisi ile gelişebilecek mortalitenin önlenmesi önem kazanmaktadır.

#### 2.1.8. Hipogonadizm ve İnfertilite

Hipogonadizm gonadlarda fonksiyon bozukluğu ve/veya hasar sonucu hormon salgılamama ve/veya üreme hücreleri olan oosit ve sperm ürememe durumudur.<sup>[67]</sup> Gonadlar, gonadotropinler ile kontrol edilip hipotalamo-hipofizer aksın kontrolü altındadırlar. Hipogonadizm hipogonadotropik hipogonadizm (primer gonadal yetmezlik) ve hipogonadotropik hipogonadizm (hipofizer yetmezlik) olmak üzere ikiye ayrılmaktadır.<sup>[67]</sup> İnfertilite, kardiyovasküler hastalıklara yatkınlık, metabolik sendrom, osteoporoz, depresyon, libido azalması, uyku problemleri ve obezite gibi birçok komplikasyona neden olmaktadır.<sup>[67]</sup> Erişkin hematopoietik KHN alıcılarında genellikle primer hipogonadizm görülmektedir.<sup>[35, 68]</sup> Hipogonadizm sıklığı kadınlarda erkeklere oranla daha sık olup HKHN alıcılarında %80'lere kadar ulaşmaktadır.<sup>[69, 70]</sup> Hastaların nakil sonrası uzun dönem yaşamaları infertilite problemini de beraberinde getirmekte ve HKHN sonrası fertilite oranı çok düşüktür.<sup>[68]</sup> Tüm bu nedenlerle hipogonadizm sıklığının, olası risk faktörlerinin belirlenmesi, değiştirilebilecek faktörleri değiştirmek, değiştirilemeyen faktörlere sahip hastalarda erken teşhis ve tedavi önemlidir.

**Bütün bu bilgiler ışığında bu çalışmada;**

1. Gazi üniversitesi HKHN Ünitesinde nakil yapılmış olan ve nakilden sonra en az 1 yıl hastalısız yaşayan hastalarda endokrin komplikasyonları,
2. Bu komplikasyonlar için olası risk faktörlerini belirlemek hedeflenmiştir.

### **3. GEREÇ VE YÖNTEMLER**

Bu çalışma, geriye dönük (retrospektif) olarak düzenlenmiş olup Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi (GÜTF) Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır. Çalışma yapılırken Dünya Tıp Birliği Helsinki Bildirgesi esaslarına uyulmuştur. Çalışma geriye dönük ve dosya kayıtları kullanılarak yapıldığı için mali desteğe ihtiyaç duyulmamıştır.

#### **3.1. Hastalar**

Çalışmaya GÜTF Kök Hücre Nakli Ünitesinde Aralık 2003 ile Eylül 2012 tarihleri arasında kök hücre nakli (KHN) yapılan, nakil sonrası en az 1 yıl yaşayan ve hastalığı yinelemeyen hastalar dâhil edilmiştir. Nakil sonrası ilk yılda hastalığı yineleyen, takipten çıkan, hayatını kaybeden hastalar ve birden fazla kök hücre nakli yapılan hastalar çalışmaya dâhil edilmemiştir. Nakilden en az 1 yıl sonra hastalığı yineleyen hastaların hastalıksız dönemi çalışmaya dâhil edilirken hastalık yinelemesinden sonraki dönemler çalışmaya dâhil edilmemiştir.

1 Aralık 2003 ile 1 Eylül 2012 tarihleri arasında GÜTF Kök Hücre Nakli Ünitesinde 474 hastaya toplam 520 KHN yapılmıştır. Bunlardan 275'i allojenik kök hücre nakli (AKHN) ve 245'i otolog kök hücre naklidir (OKHN). Hastaların 44'üne birden fazla KHN yapılmış, 128 hasta nakil sonrası ilk yıl içerisinde kaybedilmiş, 114 hastanın nakil sonrası ilk bir yıl içerisinde hastalığı yinelemiş, 19 hasta ise Eylül 2012 tarihinde henüz kök hücre naklinin ilk yılını tamamlamamıştır. Bu nedenle çalışmaya nakil sonrası en az 1 yılını doldurmuş,

naklin ilk yılında yaşıyan ve hastalığı tekrarlamayan toplam 169 hasta dâhil edilmiştir. Çalışmaya alınan 169 hastanın 90'ına OKHN, 79'una AKHN yapılmıştır.

### **3.2. Verilerin Toplanması**

Hastaların demografik özellikleri; primer tanıları ve bunlar için aldıkları tedaviler, nakil türleri; hazırlık rejimleri, HLA doku grubu uyumları; graft versus host hastalığı (GVHH) profilaksisi için aldıkları ilaçlar, nakil öncesi ve sonrası beden kitle indeksi, kan basıncı değerleri, lipid paneli, kan glikoz düzeyleri, tiroid fonksiyon testleri, akut ve kronik GVHH durumları, mortaliteleri, hastalık yinleme oranları, ek hücre verilmesi, nakil sonrası kemik mineral dansite (KMD) değerleri, travmatik olmayan kırık gelişimi, avasküler nekroz gelişimi, gonadal hormon düzeyleri, empotans durumu, fertilité durumları ile ilgili veriler GÜTF Kök Hücre Nakli Ünitesinin hasta dosyalarından elde edilmiştir.

### **3.3. Çalışmada Kullanılan Parametrelerin Tanımlanması**

#### **3.3.1. Obezite**

Hastaların beden kitle indeksi (BKİ)  $\geq 30\text{kg/m}^2$  olması obezite kabul edilmiştir. Nakil öncesi obezite tanısı olan hastalar dışlandıktan sonra hastalarda obezite gelişimi incelenmiştir. Bu incelenmede tüm parametreler obezite tanı tarihi son değerlendirme kabul edilerek kayıt edilmiştir. (örneğin 35. ayda obezite tanısı alan hastada 35. aya kadar olan CsA kullanım süresi, steroid kullanım süresi kayıt edilmiştir).



### 3.3.2. Diabetes Mellitus (DM)

Amerikan Diyabet Birliği (ADA) 2010 kılavuzuna göre açlık serum glikoz düzeyi (AKŞ)  $\geq 126$ mg/dl ve/veya tokluk serum kan glikoz düzeyi (TKŞ)  $\geq 200$ mg/dl (oral glikoz tolerans testi 2. saat değeri veya spontan kan glikoz ölçümü sonucu) ve/veya HbA1c $\geq 6,5$  olan hastalar; daha önce DM tanısı almış ve tedavi başlanan hastalar DM kabul edilmiştir.<sup>[25]</sup> Nakil ncesi DM tanısı olan hastalar dışlandıktan sonra hastalarda DM gelişimi incelenmiştir. Bu incelenmede DM tanısı sonrası tedaviler risk faktörlerinin etkileyebileceği için hastaların tanı aldıkları zaman son değerlendirme olarak kayıt edilmiştir.

### 3.3.3. Hipertansiyon (HT)

Yüksek kan basıncı tanı, tedavi ve nleme birleşik komitesi yedinci rapor (JNC 7) kılavuzuna göre sistolik kan basıncı (SKB)  $\geq 140$ mmHg ve/veya diastolik kan basıncı (DKB)  $\geq 90$ mmHg olan hastalar; daha önce HT tanısı almış ve tedavi başlanan hastalar HT kabul edilmiştir.<sup>[71]</sup> Nakil ncesi HT tanısı olan hastalar dışlandıktan sonra hastalarda HT gelişimi incelenmiştir. Bu incelenmede HT tanısı sonrası HT tedavileri sonuçları etkileyebileceği için hastaların HT tanısı aldıkları zaman son değerlendirme olarak kayıt edilmiştir.

### 3.3.4. Metabolik Sendrom (MS)

Metabolik sendrom (MS) tanısı uluslararası diyabet federasyonu (IDF) 2006 kılavuzuna göre konmuştur.<sup>[72]</sup>

MS tanısı; obezitesi olan hastalarda ek olarak aşağıdakilerden en az 2 tanesinin olması;

1. Serum trigliserid düzeyi  $\geq 150$  mg/dl veya hipertrigliseridemi için tedavi alıyor olması;
2. Serum HDL (yüksek dansiteli lipoprotein) kolesterol düzeyinin kadınlarda  $\leq 40$ mg/dl, erkeklerde  $\leq 50$ mg/dl olması veya statin tedavisi alıyor olması;
3. KB  $\geq 140/90$ mmHg olması veya antihipertansif tedavi alıyor olması
4. Glikoz metabolizmasının bozulmuş olması; AKŞ  $\geq 100$ mg/dl olması veya DM tanısı olması ile konmuştur.

Nakil öncesi MS tanısı olan hastalar dışlandıktan sonra griye kalan hastalarda MS gelişimi incelenmiştir. Bu incelenmede MS tanısı sonrası tedaviler sonuçları etkileyebileceği için hastaların MS tanısı aldıkları zaman son değerlendirme olarak kayıt edilmiştir.

### 3.3.5. Dislipidemi

Uluslararası diyabet federasyonu (IDF) 2006 kılavuzuna göre serum trigliserid düzeyi  $\geq 150$  mg/dl ve/veya serum HDL kolesterol düzeyinin kadınlarda  $\leq 40$ mg/dl erkeklerde  $\leq 50$ mg/dl olması ve/veya lipid düşürücü tedaviler alınması ile hastalara dislipidemi tanısı kondu.<sup>[72]</sup> Nakil öncesi dislipidemi tanısı olan hastalar dışlandıktan sonra hastalarda dislipidemi gelişimi incelenmiştir. Bu incelenmede dislipidemi tanısı aldıkları zaman son değerlendirme olarak kayıt edilmiştir.

### 3.3.6. Tiroid Fonksiyon Bozukluğu

Türkiye Endokrin ve Metabolizma Derneği (TEMD) Tiroid Hastalıkları Tanı, Tedavi Kılavuzuna göre hastalara tiroid fonksiyon bozukluğu tanısı konmuştur.<sup>[44]</sup> Tanı konulurken laboratuvar değerler TSH için 0,5 – 4 mIU/L, sT4 için 0,7 – 1.5 ng/dl, sT3 için 1,7 – 3,7 pg/ml arası normal kabul edilmiştir. Nakil öncesi tiroid fonksiyon bozukluğu tanısı olan hastalar dışlandıktan sonra hastalarda tiroid fonksiyon bozukluğu gelişimi incelenmiştir. Bu incelenmede tiroid disfonksiyonları ‘Hipotiroidi’ ve ‘Hipertiroidi’ alt başlıklarında incelenmiş olup tanı sonrası tedaviler analizleri etkileyebileceği için hastaların tanı aldıkları zaman son değerlendirme olarak kayıt edilmiştir.

### 3.3.7. Kemik Metabolizma Anormallikleri

Hastaların KMD değerlendirmesi Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) sınıflamasına göre değerlendirilmiştir.<sup>[57]</sup> Hastaların nakil öncesi KMD değerleri bulunmamaktadır. Nakil sonrası yapılan yıllık KMD değerleri incelenerek hastalara tanı konmuştur. Tanı konulurken postmenopozal kadınlarda ve 50 yaş üstü erkelerde t skoru, premenopozal kadın ve 50 yaş altı erkelerde z skoru kullanılmıştır. Tanıda; t/z skoru +1 ve -1 arası normal, -1 ile -2,5 arası osteopenik,  $\geq -2,5$  ise osteoporotik kabul edilmiştir. Hastaların kemik metabolizma anomalilerinin incelendiği çalışmada tanı sonrası tedaviler sonuçları etkileyebileceği için hastaların tanı aldıkları zaman son değerlendirme olarak kayıt edilmiştir.

### 3.3.8. Gonadal Fonksiyon Bozuklukları

Hastaların nakil öncesi gonadal fonksiyon değerlendirmesi bulunmamaktadır. Hastaların gonadal fonksiyon değerlendirmesinde kadınlarda mensturasyon düzeni, gonadal hormon düzeyleri; erkeklerde ise gonadal hormon düzeylerine göre tanı konuldu. İmpotans tanısı ürolojik muayene ve hastaların kendi bildirimleri kullanılarak konuldu. Hastaların tanı aldıkları zaman son değerlendirme olarak kayıt edilmiştir.

### 3.4. Laboratuvar Bulguları

Kan şekeri düzeyi, lipid paneli, tiroid fonksiyon testleri 8 saatlik açlık sonrası venöz kandan kırmızı kapaklı katkısız tüpe numune alınarak çalışılmıştır.

### 4.5. Verilerin İstatistiksel Değerlendirilmesi

Çalışmadaki verilerin değerlendirilmesi için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) versiyon 16.0 kullanılmıştır. Sürekli değişkenlerin (nicel değişkenler) sunumlarında normal dağılıma uyanlar için ortalama ve standart sapmaları ile birlikte verilirken, normal dağılıma uymayanlar için ortanca ile minimum ve maksimum değerleri birlikte verilmiştir. Kategorik değişkenlerin (nitel değişkenlerin) sunumunda frekans ve yüzde değerleri kullanılmıştır. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Chi-Square ( $X^2$ ) Fisher exact test kullanılmıştır. Non parametrik değişkenlerin karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Risk analizleri yapılırken Cox regresyon analizi kullanılmış

olup anlamlılık düzeyi  $p < 0.05$  olarak kabul edilmiştir. Komplikasyonların gelişim olasılığı hesaplamalarında Kaplan-Meier testi kullanılmıştır.

## 4. BULGULAR

Çalışmaya 90'ı OKHN ve 79'u AKHN alıcısı toplam 169 hasta dâhil edilmiştir. Hastalar OKHN ve AKHN alıcıları olmak üzere iki gruba ayrılarak incelenmiştir.

### 4.1. Nakil Öncesi Genel Özellikler

#### 4.1.1. OKHN Alıcıları

Çalışmaya alınan OKHN alıcısı 90 hastanın 34'ü (%37,8) kadın, 56'sı (%62,2) erkektir. Hastaların ortanca yaşı 49 (17 - 69) yıl olarak tespit edilmiştir.

Çalışmaya alınan hastaların 42'sinde (%46,7) Multipl myelom, 30'unda (%33,3) Hodgkin lenfoma, 17'sinde (%18,9) Hodgkin dışı lenfoma ve 1'inde (%1,1) germ hücreli tümör vardır. Çalışmaya alınan hastaların 39'una (%43,3) nakil öncesi RT uygulanmıştır. Hastalara nakil öncesi en az 1 en fazla 4 farklı kemoterapi protokolü uygulanmıştır. Hastaların 36'sında (%40) nakil sırasında aktif hastalık bulunmaktadır. Hazırlık rejimleri myeloablative rejimler olup TBI kullanılmamıştır. Nakil öncesinde 22 hastada (%24,4) obezite, 62 hastada (%68,9) dislipidemi, 8 hastada (%8,9) DM, 19 hastada (%21,1) HT ve 16 hastada (%17,8) metabolik sendrom olduğu görülmüştür. Nakil öncesi 24 hastada (%26,7) tiroid fonksiyon bozukluğu bulunup bunlardan 5'inde (%5,6) klinik hipotiroidi, 1'inde (%1,1) subklinik hipotiroidi, 6'sında (%6,7) klinik hipertiroidi ve 12'sinde (%13,3) subklinik hipertiroidi olduğu görülmüştür. Hastaların nakil öncesi genel özellikleri Tablo 1'de görülmektedir.

#### 4.1.2. AKHN Alıcıları

Çalışmaya alınan AKHN alıcısı 79 hastanın 24'ü (%30,4) kadın, 55'i (%69,6) erkektir. Hastaların ortanca yaşı 27'dir (15 - 64).

Çalışmaya alınan hastaların 31'inde (%39,2) AML, 15'inde (%19) aplastik anemi, 14'ünde (%17,5) ALL, 4'ünde (%5,1) MDS, 3'ünde (%3,8) Hodgkin dışı lenfoma, 2'sinde (%2,5) PNH, 2'sinde (%2,5) KML, 1'inde (%1,3) KLL, 1'inde (%1,3) Multipl Myelom, 1'inde (%1,3) Hodgkin lenfoma, 1'inde (%1,3) talasemi, 1'inde (%1,3) MF, 1'inde (%1,3) bifenotipik lösemi, 1'inde (%1,3) konjenital hipoplastik anemi ve 1'inde (%1,3) granulositik sarkom vardır. Çalışmaya alınan 7 hastaya (%8,9) nakil öncesi RT uygulanmış olduğu gözlenmiştir. Çalışmaya alınan hastalar arasında nakil öncesi hiç kemoterapi almayan hastalar bulunmakla birlikte nakil öncesi en fazla 4 farklı kemoterapi protokolü uygulan hastalar da bulunmaktadır. Hastaların 5'inde (%6,3) nakil sırasında aktif hastalık olduğu gözlenmiştir. Hastaların 52'sine (%65,8) myeloablatif, 27'sine (%34,2) myeloablatif olmayan hazırlık rejimler uygulanmış olup 14 hastanın (%17,7) hazırlık rejiminde TBI kullanılmıştır. Kök hücre kaynağı olarak 70 hastada (%88,6) tam uyumlu akraba, 3 hastada (%3,8) tam uyumlu olmayan akraba, 2 hastada (%2,5) tam uyumlu akraba dışı, 4 hastada (%5,1) tam uyumlu olmayan akraba dışı donörler kullanılmıştır. Nakil sonrası 5 hastada (%6,3) CsA ile MMF profilaksi rejimi kullanılırken 74 hastada (%93,7) CsA ile Mtx profilaksi rejimi kullanılmıştır. Nakil öncesinde 12 hastada (%15,2) obezite, 57 hastada (%72,2) dislipidemi, 3 hastada (%3,8) DM, 5 hastada (%6,3) HT ve 5 hastada (%6,3) metabolik sendrom olduğu görülmüştür. Nakil öncesi 10 hastada (%12,7) tiroid

fonksiyon bozukluğu olup bunlardan 1'inde (%1,3) klinik hipotiroidi, 2'sinde (%2,5) subklinik hipotiroidi, 7'sinde (%8,9) subklinik hipertiroidi olduğu görülmüştür. Hastaların nakil öncesi genel özellikleri Tablo 1'de görülmektedir.

**Tablo1.** Hematopoietik kök hücre nakli öncesi hastaların genel özellikleri

	OKHN N=90	AKHN N=79	P
Yaş (yıl), ortanca, (min-maks)	49 (17-69)	27 (15-64)	<0,001
Cinsiyet, n, (%)			0,334
Kadın	34 (37,8)	24 (30,4)	
Erkek	56 (62,2)	55 (69,6)	
Nakil öncesi radyoterapi alan hasta sayısı, (%)	39 (43,3)	7 (8,9)	<0,001
Nakile girişte aktif hastalığı olan hasta sayısı, (%)	36 (40)	5 (6,3)	<0,01
Nakil öncesi alınan hazırlık rejimi türü, n, (%)			<0,001
Myeloablatif	90 (100)	52 (65,8)	
Non-myeloablatif	0	27 (34,2)	
Nakil öncesi TBI alan hasta sayısı, (%)	0	14 (17,7)	<0,001
Nakil öncesi obezite varlığı, n, (%)	22 (24,4)	12 (15,2)	0,178
Nakil öncesi DM varlığı, n, (%)	8 (8,9)	3 (3,8)	0,222
Nakil öncesi HT varlığı, n, (%)	19 (21,1)	5 (6,3)	0,007
Nakil öncesi metabolik sendrom varlığı, n, (%)	16 (17,8)	5 (6,3)	0,034
Nakil öncesi dislipidemi varlığı, n, (%)	62 (68,9)	57 (72,2)	0,736
Nakil öncesi tiroid fonksiyon bozukluğu olan hasta sayısı, (%)	24 (26,7)	10 (12,7)	0,034
Nakil öncesi hipotiroidi, n, (%)			0,340
Klinik hipotiroidi	5 (5,6)	1 (1,3)	
Subklinik hipotiroidi	1 (1,1)	2 (2,5)	
Nakil öncesi hipertiroidi, n, (%)			0,116
Klinik hipertiroidi	6 (6,7)	0	
Subklinik hipertiroidi	12 (13,3)	7 (8,9)	

OKHN: Ototolog kök hücre nakli, AKHN: Allojenik kök hücre nakli, HT: hipertansiyon, TBI: tüm vücut ışınlaması, DM: Diabetes mellitus,



## 4.2. Nakil Sonrası Genel Özellikler

### 4.2.1. OKHN Alıcıları

OKHN alıcıları nakil sonrası ortalama 31 (11-88) ay takip edilmiştir. Takip süresince 2 hasta (%2,2) enfeksiyon nedeni ile hayatını kaybetmiş olup 15 hastada (%16,7) hastalık yinelenmesi gerçekleşmiştir. Toplam takip süresince hastaların hastaliksız sağ kalım süresi ortalama 24 (11-87) ay olarak bulunmuştur. Hastaların 2'sinde (%2,2) otolog GVHH gelişmiş olup 2 hastada (%2,2) cilt, 1 hastada (%1,1) ise GIS tutulumu gözlenmiştir. Takip süresince 1 hastada (%1,1) kronik sınırlı hepatik GVHH gelişmiştir. Gelişen GVHH nedeni ile 1 hastada (%1,1) 13 ay boyunca CsA kullandığı görülmüştür. Hastaların 8'inde (%8,9) ortalama 50 (3-730) gün steroid kullanılmıştır. Nakil sonrası hastaların genel özellikleri Tablo 2'de verilmiştir.

### 4.2.2. AKHN Alıcıları

AKHN alıcıları nakil sonrası ortalama 38 (11-98) ay takip edilmiştir. Takip süresince 3 hasta hastalık yinelenmesi ve 2 hasta enfeksiyon ve GVHH ilişkili olmak üzere toplam 5 hasta (%6,3) hayatını kaybetmiştir. Takip süresince 5 hastada (%6,3) hastalık yinelenmesi görülmüştür. Toplam takip süresince hastaların hastaliksız sağ kalım süresi ortalama 37 (11-98) ay olarak bulunmuştur. Toplam 15 (%19) hastaya ek hücre verilmiştir. Bunlardan 11'ine (%14) kimerizm kaybı, 3'üne (%3,8) hastalık yinelenme ve 1'ine (%1,3) yüksek riskli hastalık nedeni ile ek hücre verilmiştir. Hastaların 16'sında (%20,3) akut GVHH gelişmiştir. Akut GVHH en sık akut cilt GVHH olarak 11 hastada (%13,9) gözlenirken akut hepatik

GVHH 4 hastada (%5,1) ve akut GIS GVHH 7 hastada (%8,9) gözlenmiştir. Takip süresince 35 hastada (%44,3) sınırlı ve 9 hastada (%11,4) yaygın olmak üzere toplam 44 hastada (%55,7) kronik GVHH gelişmiştir. Hastalarda en sık görülen kronik GVHH 34 hastada (%43) gelişen kronik hepatik GVHH olup 14 hastada (%17,7) kronik cilt GVHH, 14 hastada (%17,7) kronik oral GVHH, 3 hastada (%3,8) kronik GIS GVHH, 3 hastada (%3,8) kronik pulmoner GVHH ve 1 hastada (%1,3) kronik oküler GVHH geliştiği gözlenmiştir. Hastaların hepsinde CsA kullanılmış olup CsA kullanım süresi ortanca 12 (1-84) ay olarak bulunmuştur. Takip boyunca 20 hastada (%25,3) ortanca 6 (1-21) ay MMF, 7 hastada (%8,9) ortanca 5 (1-17) ay takrolimus kullanıldığı tespit edilmiştir. Hastaların 25'inde (%31,6) steroid kullanımı gözlenmiş olup steroid kullanım süresi ortanca 118 (60-618) gün olarak tespit edilmiştir. Nakil sonrası hastaların genel özellikleri Tablo 2'de verilmiştir.

**Tablo2.** Hematopoietik kök hücre nakli sonrası hastaların genel özellikleri

	<b>OKHN</b>	<b>AKHN</b>
	<b>N=90</b>	<b>N=79</b>
Toplam takip süresi (ay), ortanca, (min-maks)	31 (11-88)	38 (11-98)
Takip süresince hastaliksız sağ kalım süresi (ay), ortanca, (min-maks)	24 (11-87)	37 (11-98)
Nakil sonrası ölen hasta sayısı, (%)	2 (2,2)	5 (6,3)
Nakil sonrası hastalığı yineleyen hasta sayısı, (%)	15 (16,7)	5 (6,3)
Nakil sonrası ek hücre verilen hasta sayısı, (%)	0	15 (19)
Nakil sonrası akut GVHH gelişen hasta sayısı (%)	2 (2,2)	16 (20,3)
Nakil sonrası kronik GVHH gelişen hasta sayısı, (%)	1 (1,1)	44 (55,7)
Nakil sonrası CsA kullanan hasta sayısı, (%)	1 (1,1)	79 (100)
Nakil sonrası CsA kullanım süresi (ay), ortanca, (min-maks)	13	12 (1-84)
Nakil sonrası MMF kullanan hasta sayısı, (%)	0	20 (25,3)
Nakil sonrası MMF kullanım süresi (ay), ortanca, (min-maks)	-	6 (1-21)
Nakil sonrası takrolimus kullanan hasta sayısı, (%)	0	7 (8,9)
Nakil sonrası takrolimus kullanım süresi (ay), ortanca, (min-maks)	-	5 (1-17)
Nakil sonrası steroid kullanan hasta sayısı, (%)	8 (8,9)	25 (31,6)
Nakil sonrası steroid kullanım süresi (gün), ortanca, (min-maks)	50 (3-730)	118 (60-618)

*OKHN: otolog kök hücre nakli, AKHN: Allojenik kök hücre nakli, GVHH: graft versus host hastalığı, CsA: siklosporin A, MMF: mikofenolat mofetil*

### 4.3. Obezite

Çalışmaya alınan OKHN alıcılarından 22 hastada (%24,4) ve AKHN alıcılarından 12 hastada (%15,2) KHN öncesinde obezite tespit edildiği için bu hastalar nakil sonrası obezite gelişiminin incelendiği değerlendirmeye alınmamıştır. Nakil sonrası obezite gelişimi 68'i OKHN, 67'si AKHN alıcısı toplam 135 hastada incelenmiştir.

#### 4.3.1. Obezite Gelişiminin İncelendiği Hastaların Nakil Öncesi Genel Özellikleri

##### 4.3.1.1. OKHN alıcıları

Nakil sonrası obezite gelişiminin incelendiği çalışmaya alınan OKHN alıcısı 68 hastanın 21'i (%30,9) kadın, 47'si (%69,1) erkektir. Hastaların ortalama yaşı 49 (17-66) yıl olarak tespit edilmiştir. Hastaların nakil öncesi BKİ ortalama 24,4 (18,4-31,3) kg/m<sup>2</sup> olarak bulunmuştur. Obezite gelişiminin incelendiği hastaların nakil öncesi genel özellikleri Tablo 3'te görülmektedir.

##### 4.3.1.2. AKHN alıcıları

Nakil sonrası obezite gelişiminin araştırıldığı 67 AKHN alıcısından 20'si (%29,9) kadın, 47'si (%70,1) erkektir. Hastaların ortalama yaşı 26 (15-64) yıl olarak tespit edilmiştir. Hastaların nakil öncesi BKİ ortalama 22,2 (14,6-29,6) kg/m<sup>2</sup> olarak bulunmuştur. Obezite gelişiminin incelendiği hastaların nakil öncesi genel özellikleri Tablo 3'te görülmektedir.

**Tablo 3.** Obezite gelişimi açısından incelenen hastaların HKHN öncesi genel özellikleri

	<i>OKHN</i> <i>N=68</i>	<i>AKHN</i> <i>N=67</i>
Yaş (yıl), ortanca,(min-maks)	49 (17-66)	26 (15-64)
Cinsiyet, n, (%)		
Kadın	21 (30,9)	20 (29,9)
Erkek	47 (69,1)	47 (70,1)
Nakil öncesi radyoterapi alan hasta sayısı, (%)	29 (42,6)	6 (9)
Nakile girişte aktif hastalığı olan hasta sayısı, (%)	26 (38,2)	4 (6)
Nakil öncesi myeloablatif olmayan hazırlık rejimi, n, (%)	0	24 (35,8)
Nakil öncesi TBI alan hasta sayısı, (%)	0	11 (16,4)
Nakil öncesi dislipidemi varlığı, n, (%)	47 (69,1)	49 (73,1)
Nakil öncesi DM varlığı, n, (%)	4 (5,9)	2 (3)
Nakil öncesi HT varlığı, n, (%)	10 (14,7)	4 (6)
Nakil öncesi metabolik sendrom varlığı, n, (%)	1 (1,5)	0
Nakil öncesi tiroid fonksiyon bozukluğu, n, (%)	18 (26,5)	9 (13,4)
Nakil öncesi BKİ (km/m <sup>2</sup> ), ortanca, (min-maks)	24,4 (18,4-31,3)	22,2 (14,6-29,6)

*OKHN: otolog kök hücre nakli, AKHN: Allojenik kök hücre nakli, TBI: tüm vücut ışınlaması, DM: Diabetes mellitus, BKİ: beden kitle indeksi*

#### 4.3.2. Obezite Gelişiminin İncelendiği Hastaların Nakil Sonrası Genel Özellikleri

##### 4.3.2.1. OKHN alıcıları

Hastalar nakil sonrası ortanca 28 (11-88) ay takip edilmiştir. Takip süresince 1 hasta (%1,5) hayatını kaybetmiş olup 9 hastada (%13,2) hastalık yinelemesi gerçekleşmiştir. Toplam takip süresince hastaların hastaliksız sağ kalım süresi ortanca 24 (11-84) ay olarak bulunmuştur. Obezite gelişimi açısından incelenen hastaların nakil sonrası genel özellikleri Tablo 4’de verilmiştir.

#### 4.3.2.2. AKHN Alıcıları

Hastalar nakil sonrası ortalama 37 (11-92) ay takip edilmiştir. Takip süresince 5 hasta (%7,5) hayatını kaybetmiş olup, 5 hastada (%7,5) hastalık yinelenmesi görülmüştür. Toplam takip süresince hastaların hastalısız sağ kalım süresi ortalama 37 (11-92) ay olarak bulunmuştur. Obezite gelişimi açısından incelenen hastaların nakil sonrası genel özellikleri Tablo 4’de verilmiştir.

**Tablo 4.** Obezite gelişimi açısından incelenen hastaların HKHN sonrası genel özellikleri

	<b>OKHN N=68</b>	<b>AKHN N=67</b>
Toplam takip süresi (ay), ortalama, (min-maks)	28 (11-88)	37 (11-92)
Takip süresince hastalısız sağ kalım süresi (ay), ortalama, (min-maks)	24 (11-84)	37 (11-92)
Nakil sonrası eksitus olan hasta sayısı, (%)	1 (1,5)	5 (7,5)
Nakil sonrası hastalığı yinelenen hasta sayısı, (%)	9 (13,2)	5 (7,5)
Nakil sonrası ek hücre verilen hasta sayısı, (%)	0	15 (22,4)
Nakil sonrası akut GVHH gelişen hasta sayısı (%)	2 (2,9)	13 (19,4)
Nakil sonrası kronik GVHH gelişen hasta sayısı, (%)	0	35 (52,2)
Nakil sonrası gelişen kronik GVHH türü, n, (%)		
Sınırlı	0	29 (43,2)
Yaygın	0	6 (9)
Nakil sonrası CsA kullanan hasta sayısı, (%)	0	67 (100)
Nakil sonrası CsA kullanım süresi (ay), ortalama, (min-maks)	-	12 (1-68)
Nakil sonrası MMF kullanan hasta sayısı, (%)	0	15 (22,4)
Nakil sonrası MMF kullanım süresi (ay), ortalama, (min-maks)	-	9 (1-19)
Nakil sonrası takrolimus kullanan hasta sayısı, (%)	0	6 (9)
Nakil sonrası takrolimus kullanım süresi (ay), ortalama, (min-maks)	-	8 (1-17)
Nakil sonrası steroid kullanan hasta sayısı, (%)	5 (7,4)	17 (25,4)
Steroid kullanım süresi (gün), ortalama, (min-maks)	15 (3-330)	215 (60-618)

*OKHN: otolog kök hücre nakli, AKHN: Allojenik kök hücre nakli, GVHH: grafi versus host hastalığı, CsA: Siklosporin A, MMF: mikofenolat mofetil*

### 4.3.3. Obezite Gelişimi

#### 4.3.3.1. OKHN alıcıları

Çalışmaya alınan 68 OKHN alıcısından 8'inde (%11,8) nakil sonrası obezite geliştiği gözlenmiştir. Obezite gelişimi ortanca 12 (12-36) ay arası olup 7 hastada (%10,3) nakilden sonraki ilk 12 ayda gelişirken 1 hastada (%1,5) nakilden sonraki 24-36 ay arasında geliştiği gözlenmiştir. Çalışma süresince yapılan son değerlendirmede 6 hastada (%8,8) obezitenin devam ettiği gözlenmiştir. Nakil sonrası obezite gelişimi Tablo 5'te verilmiştir.

**Tablo 5.** Nakil sonrası obezite gelişimi

	<b>OKHN N=68</b>	<b>AKHN N=67</b>	<b>P değeri</b>
Nakil sonrası obezite gelişen hasta sayısı, (%)	8 (11,8)	3 (4,5)	0,207
Nakil sonrası obezite gelişim süresi (ay), ortanca, (min-maks)	12 (12-36)	36 (12-48)	0,068
Nakil sonrası yıllara göre obezite gelişimi, n, (%)			
0-12 ay	7 (10,3)	1 (1,5)	
24-36 ay	1 (1,5)	1 (1,5)	
36-48 ay	0	1 (1,5)	
Nakil sonrası son değerlendirmede obezite devam eden hasta sayısı, (%)	6 (8,8)	1 (1,5)	0,115

*OKHN: otolog kök hücre nakli, AKHN: Allojenik kök hücre nakli*

Nakil sonrası obezite gelişen 8 hasta incelendiğinde hastaların ortanca yaşının 47 (38-55) yıl olduğu, hastaların 2'sinin (%25) kadın ve 6'sının (%75) erkek hasta olduğu görülmüştür. Bu hastaların 5'inin (%62,5) nakil öncesi RT almış olduğu görülmüştür. Nakil öncesi 8 hastada (%100) dislipidemi, 1 hastada (%12,5) DM, 2 hastada (%25) HT ve 2 hastada (%25) subklinik hipertiroidi tanısı bulunduğu tespit edilmiştir. Obezite gelişen hastaların hiçbirinde nakil öncesinde

metabolik sendrom tanısı, nakil sonrası GVHH gelişimi ve steroid kullanımı olmadığı görülmüştür. Obezite gelişen hasta sayısının az olması nedeni ile risk analizi yapılamamıştır. Ancak obezite gelişimi yaşı daha genç olanlarda, nakil öncesi RT alanlarda ve nakil öncesi dislipidemisi olan hastalarda daha sık görülmüştür. OKHN alıcılarında nakil sonrası ortalama 28 (11-88) aylık takipte obezite gelişim olasılığı %14,2 olarak bulunmuştur. Nakil sonrası obezite gelişen hastaların özellikleri Tablo 6'da verilmiştir.

#### 4.3.3.2. AKHN alıcıları

Çalışmaya alınan 67 AKHN alıcısından 3'ünde (%4,5) nakil sonrası obezite geliştiği gözlenmiştir. Obezite gelişimi ortalama 36 (12-48) ay arası olup 1 hastada (%1,5) nakilden sonraki ilk 12 ayda, 1 hastada (%1,5) nakilden sonraki 36. ayda ve 1 hastada (%1,5) nakilden sonraki 48. ayda geliştiği gözlenmiştir. Çalışma süresince yapılan son değerlendirmede 1 hastada (%1,5) obezitenin devam ettiği gözlenmiştir. Nakil sonrası obezite gelişimi Tablo 5'te verilmiştir.

Nakil sonrası OKHN alıcılarında AKHN alıcılarına göre obezite gelişimi daha sık görülmekle birlikte istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ( $p>0,05$ ). AKHN alıcılarında obezite OKHN alıcılarına göre daha geç görülmekte ise de istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p=0,068$ ).



**Tablo 6.** Nakil sonrası obezite gelişen hastaların özellikleri

Obezite gelişimi	OKHN		AKHN	
	Var, N=8	Yok, N=60	Var, N=3	Yok, N=64
Yaş (yıl), ortanca, (min-maks)	47 (38-55)	50 (17-66)	37 (26-44)	25 (15-64)
Cinsiyet, n, (%)				
Kadın	2 (25)	19 (31,7)	2 (66,7)	18 (28,1)
Erkek	6 (75)	41 (68,3)	1 (33,3)	46 (71,9)
Nakil öncesi radyoterapi, n, (%)				
Aldı	5 (62,5)	24 (40)	3 (100)	6 (9,4)
Almadı	3 (37,5)	36 (60)	0	58 (90,6)
Hazırlık rejiminde TBI, n, (%)				
Aldı	0	0	0	11 (17,2)
Almadı	8 (100)	60 (100)	3 (100)	53 (82,8)
Nakil öncesi dislipidemi, n, (%)				
Var	8 (100)	39 (65)	3 (100)	46 (71,9)
Yok	0	21 (35)	0	18 (28,1)
Nakil öncesi DM, n, (%)				
Var	1 (12,5)	3 (5)	0	2 (3,1)
Yok	7 (87,5)	57 (95)	3 (100)	62 (96,9)
Nakil sonrası HT, n, (%)				
Var	2 (25)	8 (13,3)	0	4 (6,2)
Yok	6 (75)	52 (86,7)	3 (100)	60 (93,8)
Nakil öncesi metabolik sendrom, n, (%)				
Var	0	1 (1,7)	0	4 (6,2)
Yok	8 (100)	59 (98,3)	3 (100)	60 (93,8)
Nakil öncesi tiroid disfonksiyonu, n, (%)				
Var	2 (25)	16 (26,7)	0	9 (14,1)
Yok	6 (75)	44 (73,3)	3 (100)	55 (85,9)
Akut GVHH gelişimi, n, (%)				
Var	0	2 (3,3)	0	13 (20,3)
Yok	8 (100)	58 (96,7)	3 (100)	51 (79,7)
Kronik GVHH gelişimi, n, (%)				
Var	0	0	2 (66,7)	33 (51,6)
Yok	8 (100)	60 (100)	1 (33,3)	31 (48,4)
Nakil sonrası CsA kullanımı, n, (%)				
Var	0	0	3 (100)	64 (100)
Yok	8 (100)	60 (100)	0	0
Nakil sonrası CsA kullanım süresi (ay), ortanca, (min-maks)	0	0	8 (7-23)	12 (1-68)

OKHN: otolog kök hücre nakli, AKHN: Allojenik kök hücre nakil, TBI: tüm vücut ışınlaması, DM: Diabetes mellitus, HT: hipertansiyon, GVHH: graft versus host hastalığı, CsA: siklosporin A

Nakil sonrası obezite gelişen 3 hasta incelendiğinde hastaların ortalama yaşının 37 (26-44) yıl olduğu, hastaların 2'sinin (%66,7) kadın ve 1'inin (%33,3) erkek olduğu görülmüştür. Bu hastaların tümünün nakil öncesi RT alan ve dislipidemisi olan hastalar olduğu görülmüştür. Bu hastaların hiçbirinde hazırlık rejimi olarak TBI uygulanmadığı, DM, HT, metabolik sendrom ve tiroid fonksiyon bozukluğu olmadığı, nakil sonrasında akut GVHH görülmediği, nakil sonrasında takrolimus, MMF ve steroid kullanılmadığı tespit edilmiştir. Nakil sonrası obezite gelişen 2 hastada (%66,7) kronik hepatik GVHH geliştiği görülmüştür. Obezite gelişen hasta sayısının az olması nedeni ile risk analizi yapılamamıştır. Ancak nakil sonrası obezite gelişimi kadın hastalarda, nakil öncesi RT alan, nakil öncesi dislipidemisi bulunan, nakil sonrasında kronik hepatik GVHH olan ve CsA kullanım süresi kısa olan hastalarda daha sık görülmüştür. AKHN alıcılarında nakil sonrası ortalama 37 (11-92) aylık takipte obezite gelişim olasılığı %7,9 olarak bulunmuştur. Nakil sonrası obezite gelişen hastaların özellikleri Tablo 6'da verilmiştir.

Tüm AKHN alıcılarımızda CsA kullanılmıştır. Bu nedenle CsA kullanımının obezite üzerine etkisi tüm hastalar genelinde değerlendirilmiştir. Obezite gelişim sıklığı incelenen 135 hastanın 11'inde (%8,1) obezite geliştiği ve obezite gelişen hastaların 3'ünde (%27,3) CsA kullanıldığı saptanmıştır. CsA kullanan hastalarda obezite gelişiminin daha az olduğu ancak istatistiksel anlamlılığa ulaşmadığı görülmüştür ( $p=0,207$ ). CsA kullanımının obezite gelişim üzerine etkisi Tablo 7'de görülmektedir.

**Tablo 7.** Nakil sonrası gelişen komplikasyonlarda CsA etkisi

	<b>Toplam, n, (%)</b>	<b>CsA kullanan, n, (%)</b>	<b>CsA kullanmayan, n, (%)</b>	<b>P</b>
Obezite	11 (8,1)	3 (27,3)	8 (72,7)	0,207
Dislipidemi	31	8 (58,1)	5 (26,3)	<b>0,042</b>
DM	15 (9,5)	10 (66,7)	5 (33,3)	0,179
HT	42	27 (64,3)	15 (35,7)	<b>0,046</b>
MS	13	5 (38,4)	8 (61,6)	0,563
Hipotiroidi	23	12 (52,1)	11 (47,9)	1
Hipertiroidi	20	14 (70)	6 (30)	0,093
KMD bozukluğu	84	47 (56)	37 (44)	<b>0,031</b>
Avasküler nekroz	12 (7,1)	11 (91,7)	1 (8,3)	<b>0,002</b>
Hipogonadizm gelişimi	33	22 (66,7)	11 (33,3)	0,179

*CsA: siklosporin A, n: hasta sayısı, DM: Diabetes mellitus, HT: hipertansiyon, MS: metabolik sendrom, KMD: kemik mineral dansite*

#### 4.4. Dislipidemi

Çalışmaya alınan 62 (%68,9) OKHN alıcısı ve 57 (%72,2) AKHN alıcısı nakil öncesinde dislipidemileri olduğu için bu hastalar nakil sonrası dislipidemi gelişiminin incelendiği değerlendirilmeye alınmamıştır. Nakil sonrası dislipidemi gelişimi 28'i OKHN, 22'si AKHN alıcısı toplam 50 hastada incelenmiştir.

#### 4.4.1. Dislipidemi Gelişiminin İncelendiği Hastaların Nakil Öncesi Genel Özellikleri

##### 4.4.1.1. OKHN Alıcıları

Nakil sonrası dislipidemi gelişimi açısından incelenen 28 OKHN alıcısının 11'i (%39,3) kadın, 17'si (%60,7) erkektir. Hastaların ortalama yaşı 52 (18-69) yıl olarak tespit edilmiştir. Hastaların nakil önceki serum LDL kolesterol düzeyi ortancası 133 (50-236) mg/dl, serum HDL kolesterol düzeyi ortancası 52 (35-79) mg/dl ve serum Trigliserid düzeyi ortancası 97 (51-142) mg/dl olarak bulunmuştur. Dislipidemi gelişiminin incelendiği hastaların nakil öncesi genel özellikleri Tablo 8'de görülmektedir.

##### 4.4.1.2. AKHN Alıcıları

Nakil sonrası dislipidemi gelişimi açısından incelenen 22 AKHN alıcısının 2'si (%9,1) kadın, 20'si (%90,9) erkektir. Hastaların ortalama yaşı 27 (15-46) yıl olarak tespit edilmiştir. Hastaların nakil önceki serum LDL kolesterol düzeyi ortanca 103 (36-138) mg/dl, serum HDL kolesterol düzeyi ortanca 46 (32-73) mg/dl ve serum trigliserid düzeyi ortanca 98 (26-157) mg/dl olarak bulunmuştur. Dislipidemi gelişimi açısından incelenen hastaların nakil öncesi genel özellikleri Tablo 8'de görülmektedir.

**Tablo 8.** Dislipidemi gelişimi açısından incelenen hastaların HKHN öncesi genel özellikleri

	<i>OKHN</i>	<i>AKHN</i>
	<i>N=28</i>	<i>N=22</i>
Yaş (yıl), ortalama, (min-maks)	52 (18-69)	27 (15-46)
Cinsiyet, n, (%)		
Kadın	11 (39,3)	2 (9,1)
Erkek	17 (60,7)	20 (90,9)
Nakil öncesi Radyoterapi alan hasta sayısı, (%)	10 (35,7)	4 (18,7)
Nakile girişte aktif hastalığı olan hasta sayısı, (%)	11 (39,3)	1(4,5)
Nakil öncesi alınan hazırlık rejimi türü, n, (%)		
Myeloablative	28 (100)	16 (72,7)
Non-myeloablative	0	6 (27,3)
Hazırlık rejiminde TBI alan hasta sayısı, (%)	0	4 (18,2)
Nakil öncesi obezite varlığı, n, (%)	7 (25)	4 (18,2)
Nakil öncesi HT varlığı, n, (%)	10 (35,7)	3 (13,6)
Nakil öncesi DM varlığı, n, (%)	3 (10,7)	1 (4,5)
Nakil öncesi metabolik sendrom varlığı, n, (%)	4 (14,3)	1 (4,5)
Nakil öncesi tiroid fonksiyon bozukluğu, n, (%)	8 (28,6)	2 (9,1)
Klinik Hipotiroidi	0	0
Subklinik Hipotiroidi	1 (3,6)	0
Hipertiroidi	3 (10,7)	0
Subklinik hipertiroidi	4 (14,3)	2 (9,1)
Nakil öncesi serum LDL kolesterol düzeyi (mg/dl), ortalama, (min-maks)	133 (50–236)	103 (36–138)
Nakil öncesi serum HDL kolesterol düzeyi (mg/dl), ortalama, (min-maks)	52 (35-79)	46 (32-73)
Nakil öncesi serum Trigliserid düzeyi (mg/dl), ortalama, (min-maks)	97 (51-142)	98 (26–157)

*OKHN: otolog kök hücre nakli, AKHN: Allojenik kök hücre nakli, TBI: tüm vücut ışınlaması, DM: Diabetes mellitus, LDL: düşük dansiteli lipoprotein, HDL: yüksek dansiteli lipoprotein*

#### 4.4.2. Dislipidemi Gelişiminin İncelendiği Hastaların Nakil Sonrası Genel Özellikleri

##### 4.4.2.1. OKHN alıcıları

Hastalar nakil sonrası ortalama 30 (11-88) ay takip edilmiştir. Takip süresinde hastalardan 4'ünde (% 14,3) hastalık yinelenmesi gerçekleşmiştir. Toplam takip süresince hastaların hastaliksız sağ kalım süresi ortalama 20 (11-84) ay olarak bulunmuştur. Dislipidemi gelişimi açısından incelenen hastaların nakil sonrası genel özellikleri Tablo 9'da verilmiştir.

**Tablo 9.** Dislipidemi gelişimi açısından incelenen hastaların HKHN sonrası genel özellikleri

	<b>OKHN N=28</b>	<b>AKHN N=22</b>
Toplam takip süresi (ay), ortalama, (min-maks)	30 (11-88)	37 (12-78)
Takip süresince hastaliksız sağ kalım süresi (ay), ortalama, (min-maks)	20 (11-84)	37 (12-78)
Nakil sonrası ölen hasta sayısı, (%)	0	1 (4,5)
Nakil sonrası hastalığı yinelenen hasta sayısı, (%)	4 (14,3)	2 (9,1)
Nakil sonrası ek hücre verilen hasta sayısı, (%)	0	5 (22,6)
Nakil sonrası akut GVHH gelişen hasta sayısı, (%)	0	4 (18,2)
Nakil sonrası kronik GVHH gelişen hasta sayısı, (%)	1 (3,6)	10 (45,5)
Nakil sonrası gelişen kronik GVHH türü, n, (%)		
Sınırlı	1 (3,6)	8 (36,4)
Yaygın	0	2 (9,1)
Nakil sonrası CsA kullanan hasta sayısı, (%)	1 (3,6)	22 (100)
CsA kullanım süresi (ay), ortalama, (min-maks)	13	12 (3-40)
Nakil sonrası MMF kullanan hasta sayısı, (%)	0	6 (27,3)
MMF kullanım süresi (ay), ortalama, (min-maks)	-	2 (1-8)
Nakil sonrası takrolimus kullanan hasta sayısı, (%)	0	1 (4,5)
Takrolimus kullanım süresi (ay), ortalama, (min-maks)	-	3
Nakil sonrası steroid kullanan hasta sayısı, (%)	3 (10,7)	8 (36,4)
Steroid kullanım süresi (gün), ortalama, (min-maks)	15 (4-171)	103 (60-308)

*OKHN: otolog kök hücre nakli, AKHN: Allojenik kök hücre nakli, GVHH: graft versus host hastalığı, CsA: Siklosporin A, MMF: mikofenolat mofetil*

#### 4.4.2.2. AKHN alıcıları

Hastalar nakil sonrası ortalama 37 (12-78) ay takip edilmiştir. Takip süresince 1 hasta (%4,5) hayatını kaybetmiş olup, 2 hastada (%9,1) hastalık yinelenmesi görülmüştür. Toplam takip süresince hastaların hastalısız sağ kalım süresi ortalama 37 (12-78) ay olarak bulunmuştur. Dislipidemi gelişimi açısından incelenen hastaların nakil sonrası genel özellikleri Tablo 9'da verilmiştir.

#### 4.4.3. Dislipidemi Gelişimi

##### 4.4.3.1. OKHN alıcıları

Çalışmaya alınan 28 OKHN alıcısının 14'ünde (%50) nakil sonrası dislipidemi geliştiği gözlenmiştir. Dislipidemi gelişimi nakilden ortalama 12 (12-24) ay sonra olup 11 hastada (%78,6) nakilden sonraki ilk 12 ayda gelişirken 3 hastada (%21,4) nakilden sonraki 12-24 ay arasında geliştiği gözlenmiştir. Çalışma süresince yapılan son değerlendirmede 12 hastada (%42,9) dislipideminin devam ettiği gözlenmiştir. Nakil sonrası dislipidemi gelişimi Tablo 10'da verilmiştir.

**Tablo 10.** Nakil sonrası dislipidemi gelişimi

	<b>OKHN</b>	<b>AKHN</b>	<b>P</b>
	<b>N=28</b>	<b>N=22</b>	<b>değeri</b>
Nakil sonrası dislipidemi gelişen hasta sayısı, (%)	14 (50)	17 (77,3)	0,078
Nakil sonrası dislipidemi gelişim süresi (ay), ortanca, (min-maks)	12 (12-24)	12 (12-24)	0,619
Nakil sonrası yıllara göre dislipidemi gelişimi, n, (%)			
0-12 ay	11 (78,6)	12 (70,6)	
12-24 ay	3 (21,4)	5 (29,4)	
Nakil sonrası son değerlendirmede dislipidemi devam eden hasta sayısı, (%)	12 (42,9)	9 (40,9)	1,000

*OKHN: otolog kök hücre nakli, AKHN: Allojenik kök hücre nakli*

Nakil sonrası dislipidemi gelişen 14 hasta incelendiğinde hastaların ortanca yaşı 54 (21-64) yıl olup dislipidemi gelişmeyen gruba göre yaşları daha büyükse de aradaki fark anlamlı değildir ( $p>0,05$ ). Hastaların 4'ünün (%28,6) kadın ve 10'unun (%71,4) erkek olduğu görülmüştür. Dislipidemi erkek hastalarda daha sık görülmekle birlikte cinsiyetler arası risk artışı istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p>0,05$ ). Bu hastaların 6'sı (%42,9) nakil öncesi RT almıştır. Nakil öncesi 3 hastada (%21,4) obezite, 2 hastada (%14,2) DM, 6 hastada (%42,9) HT, 3 hastada (%21,4) metabolik sendrom ve 2 hastada (%14,3) subklinik hipertiroidi bulunduğu tespit edilmiştir. Nakil öncesi HT, DM, MS ve tiroid fonksiyon bozukluğu tanılarının dislipidemi gelişimi riskini arttırmadığı saptanmıştır ( $p>0,05$ ). Dislipidemi gelişen hastaların 1'inde sınırlı kronik hepatik GVHH görülmüştür. Dislipidemi gelişen 1 hastada 13 ay CsA kullanılmış olup 2 hastada steroid kullanıldığı görülmüştür. OKHN alıcılarında ortanca 30 (11-88)



aylık takipte nakil sonrası dislipidemi gelişim olasılığı %55,8 olarak bulunmuştur. OKHN alıcılarında nakil sonrası dislipidemi gelişiminde etkili olabilecek faktörlerin tek değişkenli analizi Tablo 11’de verilmiştir.

**Tablo 11.** Otolog kök hücre nakli alıcılarında nakil sonrasında dislipidemi gelişiminde etkili olabilecek faktörlerin tek değişkenli analizi

<i>Dislipidemi</i>	<i>Var</i> <i>N=14</i>	<i>Yok</i> <i>N=14</i>	<i>P</i>	<i>HR</i>	<i>%95 CI</i>
Yaş (yıl), ortanca, (min-maks)	54 (21-64)	46 (18-69)	0,274	1,021	0,983-1,061
Cinsiyet, n, (%)			0,294		
Kadın	4 (28,6)	7 (50)		1,870	0,582-6,015
Erkek	10 (71,4)	7 (50)		0,535	0,166-1,720
Nakil öncesi radyoterapi, n, (%)			0,696		
Aldı	6 (42,9)	4 (28,6)		1,236	0,427-3,575
Almadı	8 (57,1)	10 (71,4)			
Nakil öncesi obezite, n, (%)			0,852		
Var	3 (21,4)	4 (28,6)		1,129	0,314-4,059
Yok	11 (78,6)	10 (71,4)		0,885	0,246-3,182
Nakil öncesi HT, n, (%)			0,380		
Var	6 (42,9)	4 (28,6)		1,618	0,552-4,739
Yok	8 (57,1)	10 (71,4)			
Nakil öncesi DM, n, (%)			0,431		
Var	2 (14,2)	1 (7,3)		0,540	0,117-2,499
Yok	12 (85,8)	13 (92,9)		1,852	0,600-8,571
Nakil öncesi MS, n, (%)			0,367		
Var	3 (21,4)	1 (7,3)		0,555	0,154-1,996
Yok	11 (78,6)	13 (92,9)		1,803	0,501-6,488
Nakil öncesi tiroid disfonksiyon, n,(%)			0,210		
Var	2 (14,2)	6 (42,9)		0,383	0,086-1,715
Yok	12 (85,8)	8 (57,1)			

*OKHN: otolog kök hücre nakli, DM: Diabetes mellitus, MS: metabolik sendrom, HT: hipertansiyon, HR: hazard oranı, CI: güvenilirlik aralığı.*

#### 4.4.3.2. AKHN alıcıları

Çalışmaya alınan 22 AKHN alıcısının 17'sinde (%77,3) nakil sonrasında dislipidemi geliştiği gözlenmiştir. Dislipidemi gelişimi nakilden ortanca 12 (12-24) ay sonra olup 12 hastada (%70,6) nakilden sonraki ilk 12. ayda, 5 hastada (%29,4) nakilden sonraki 12-24 ay arasında geliştiği gözlenmiştir. Çalışma süresince yapılan son değerlendirmede 9 hastada (%40,9) dislipideminin devam ettiği gözlenmiştir. Nakil sonrası dislipidemi gelişimi Tablo 10'da verilmiştir.

AKHN alıcılarında OKHN alıcılarına göre nakil sonrası dislipidemi gelişimi daha sık görülmektedir ancak fark anlamlı değildir ( $p>0,05$ ). Dislipidemi gelişim zamanı ve son değerlendirmede dislipidemi görülme oranları OKHN ile AKHN alıcıları arasında benzer bulunmuştur ( $p>0,05$ ).

Nakil sonrası dislipidemi gelişen 17 hasta incelendiğinde hastaların ortanca yaşının 27 (15-46) yıl olduğu, hastaların 2'sinin (%12) kadın ve 15'inin (%88) erkek olduğu görülmüştür. Dislipidemi erkek hastalarda daha sık görülmektedir ancak cinsiyetler arasında anlamlı fark saptanmamıştır ( $p>0,05$ ). Dislipidemi gelişen hastaların 4'ünün (%23,5) nakil öncesi RT almış olduğu, 3'ünün (%17,6) hazırlık rejiminde TBI almış olduğu görülmüştür. Hastaların nakil öncesi 2'sinde (%12) obezite, 1'inde (%5,9) DM, 3'ünde (%17,6) HT, 1'inde (%5,9) metabolik sendrom ve 1'inde (%5,9) subklinik hipertiroidi olduğu görülmüştür. Nakil öncesinde RT ve/veya TBI almış olmak, DM, HT, MS ve tiroid fonksiyonu bozukluğu varlığı gibi değişkenlerin nakil sonrası dislipidemi gelişim riskini arttırmadığı tespit edilmiştir. Bu hastalardan 4'ünde (%23,5) nakil sonrasında akut GVHH görülürken 7'sinde (%41,2) kronik GVHH görülmüştür.

Hastaların 6'sına (%35,3) ek hücre verildiği, tüm hastaların ortanca 12 (3-21) ay CsA kullandığı tespit edilmiştir. Hastaların 6'sının (%35,3) ortanca 2 (1-8) ay MMF, 6'sının (%35,3) ortanca 103 (60-308) gün steroid kullandığı tespit edilmiştir. Akut ve kronik GVHH gelişinin, ek hücre verilmesinin, MMF, takrolimus ve steroid kullanımının dislipidemi gelişim riskinde artışına neden olmadığı tespit edilmiştir. Dislipidemi gelişen hastalarda dislipidemi gelişmeyen hastalara göre CsA kullanım süresinin daha kısa olduğu tespit edilmiştir. CsA kullanım süresinin kısa olması dislipidemi gelişiminde anlamlı risk artışına neden olduğu saptanmıştır ( $p=0,018$ , HT:0,919, CI=0,857-0,985). AKHN alıcılarında nakil sonrası ortanca 37 (12-78) aylık takipte dislipidemi gelişim olasılığı %83 olarak bulunmuştur. AKHN alıcılarında nakil sonrası dislipidemi gelişiminde etkili olabilecek faktörlerin tek değişkenli analizi Tablo 12'de verilmiştir.

Tüm AKHN alıcılarımızda CsA kullanılmıştır. Bu nedenle CsA kullanımının dislipidemi üzerine etkisi tüm hastalar genelinde değerlendirilmiştir. dislipidemi gelişim sıklığı incelenen 50 hastanın 31'inde (%62) dislipidemi geliştiği ve dislipidemi gelişen hastaların 8'inde (%58,1) CsA kullanıldığı saptanmıştır. CsA kullanan hastalarda dislipidemi gelişiminin istatistiksel olarak anlamlı ölçüde daha sık olduğu bulunmuştur ( $p=0,042$ ). CsA kullanımının dislipidemi gelişim üzerine etkisi Tablo 7'de görülmektedir.

**Tablo 12.** Allojenik kök hücre nakli alıcılarında nakil sonrasında dislipidemi gelişiminde etkili olabilecek faktörlerin tek değişkenli analizi

<i>Dislipidemi</i>	<i>Var</i> <i>N=17</i>	<i>Yok</i> <i>N=5</i>	<i>p</i>	<i>HR</i>	<i>%95 CI</i>
Yaş (yıl), ortalanca, (min-maks)	27 (15-46)	28 (22-46)	0,514	1,016	0,983-1,061
Cinsiyet, n, (%)			0,371		
Kadın	2 (12)	0		0,500	0,110-2,282
Erkek	15 (88)	5 (100)		2,000	0,438-9,128
Hazırlık rejimi türü, n, (%)			0,226		
Myeloablatif	11 (64,7)	5 (100)		1,870	0,679-5,152
Non-myeloablatif	6 (35,3)	0		0,535	0,194-1,474
Hazırlık rejiminde TBI, n, (%)			0,541		
Aldı	3 (17,6)	1 (20)		1,486	0,417-5-288
Almadı	14 (82,4)	4 (80)		0,673	0,189-2,396
Nakil öncesi radyoterapi, n, (%)			0,731		
Aldı	4 (23,5)	0		1,218	0,369-3,749
Almadı	13 (76,5)	5 (100)			
Akut GVHH gelişimi, n, (%)			0,438		
Var	4 (23,5)	0		0,641	0,208-1,973
Yok	13 (76,5)	5 (100)		1,560	0,507-4,801
Kronik GVHH gelişimi, n, (%)			0,270		
Var	7 (41,2)	3 (60)		1,763	0,644-4,832
Yok	10 (58,8)	2 (40)		0,567	0,207-1,539
MMF kullanımı, n, (%)			0,226		
Var	6 (35,3)	0		0,535	0,194-1,474
Yok	11 (64,7)	5 (100)		1,870	0,679-5,152
Takrolimus kullanımı, n, (%)			0,869		
Var	1 (5,9)	0		0,843	0,110-6,470
Yok	16 (94,1)	5 (100)			
Nakil sonrası CsA kullanım süresi (ay), ortalanca, (min-maks)	12 (3-21)	21 (7-40)	<b>0,018</b>	0,919	0,857-0,985
Nakil sonrası steroid, n, (%)			0,904		
Var	6 (35,3)	2 (40)		1,063	0,393-2,874
Yok	11 (64,7)	3 (60)		0,941	0,348-2,544
Steroid kullanım süresi (gün), ortalanca, (min-maks)	103 (60-308)	98 (84-113)	0,972	1,000	0,990-1,010

*AKHN: Allojenik kök hücre nakli, TBI: tüm vücut ışınlaması, DM: Diabetes mellitus, GVHH: graft versus host hastalığı, CsA: siklosporin A, MMF: Mikofenolat Mofetil, HR: hazard oranı, CI: güvenilirlik aralığı.*

#### 4.5. Diabetes Mellitus

Çalışmaya alınan OKHN alıcısı 8 hastada (%8,9) ve AKHN alıcısı 3 hastada (%3,8) nakil öncesinde DM tespit edildiği için bu hastalar nakil sonrası DM gelişiminin incelendiği değerlendirilmeye alınmamıştır. Nakil sonrası DM gelişimi 82'si OKHN, 76'sı AKHN alıcısı toplam 158 hastada incelenmiştir.

##### 4.5.1. DM Gelişimi Açısından İncelenen Hastaların Nakil Öncesi Genel Özellikleri

###### 4.5.1.1. OKHN alıcıları

Nakil sonrası DM gelişimi açısından incelenen OKHN alıcısı 82 hastanın 30'u (%36,6) kadın, 52'si (%63,4) erkektir. Hastaların ortalama yaşı 48 (17-68) yıl olarak tespit edilmiştir. DM gelişiminin incelendiği hastaların nakil öncesi genel özellikleri Tablo 13'te görülmektedir.

###### 4.5.1.2. AKHN alıcıları

Nakil sonrası DM gelişimi açısından incelenen AKHN alıcısı 76 hastanın 24'ü (%31,6) kadın, 52'si (%68,4) erkektir. Hastaların ortalama yaşı 26 (15-64) yıl olarak tespit edilmiştir. DM gelişiminin incelendiği hastaların nakil öncesi genel özellikleri Tablo 13'te görülmektedir.

**Tablo 13.** DM gelişimi açısından incelenen hastaların HKHN öncesi genel özellikleri

	<i>OKHN</i> <i>N=82</i>	<i>AKHN</i> <i>N=76</i>
Yaş (yıl), ortalama, (min-maks)	48 (17-68)	26 (15-64)
Cinsiyet, n, (%)		
Kadın	30 (36,6)	24 (31,6)
Erkek	52 (63,4)	52 (68,4)
Nakil öncesi radyoterapi alan hasta sayısı, (%)	36 (43,9)	7 (9,2)
Nakile girişte aktif hastalığı olan hasta sayısı, (%)	33 (40,2)	5 (9,3)
Nakil öncesi alınan hazırlık rejimi türü, n, (%)		
Myeloablative	82 (100)	51 (67,1)
Non-myeloablative	0	25 (32,9)
Hazırlık rejiminde TBI alan hasta sayısı, (%)	0	14 (18,4)
Nakil öncesi obezite varlığı, n, (%)	18 (22)	11 (14)
Nakil öncesi HT varlığı, n, (%)	14 (17,1)	3 (3,9)
Nakil öncesi metabolik sendrom varlığı, n, (%)	12 (14,6)	4 (5,3)
Nakil öncesi dislipidemi varlığı, n, (%)	57 (69,5)	55 (72,4)
Nakil öncesi tiroid fonksiyon bozukluğu olan hasta sayısı, (%)	19 (23,2)	10 (13,2)

*OKHN: otolog kök hücre nakli, AKHN: Allojenik kök hücre nakli, HLA: insan lökosit antijeni, TBI: tüm vücut ışınlaması, DM: Diabetes mellitus, HT: hipertansiyon, GVHH: graft versus host hastalığı, CsA: siklosporin A, MMF: Mikofenolat mofetil, Mtx: metotreksat*

#### 4.5.2. DM Gelişimi Açısından İncelenen Hastaların Nakil Sonrası Genel Özellikleri

##### 4.5.2.1. OKHN alıcıları

Hastalar nakil sonrası ortalama 31 (11-88) ay takip edilmiştir. Takip süresince 12 hastada (%14,6) hastalık yinelenmesi gerçekleşmiş olup 2 hasta (%2,4) hayatını kaybetmiştir. Toplam takip süresince hastaların hastaliksız sağ

kalım süresi ortanca 34 (11-87) ay olarak bulunmuştur. DM gelişimi açısından incelenen hastaların nakil sonrası genel özellikleri Tablo 14’te verilmiştir.

**Tablo 14.** DM gelişimi açısından incelenen hastaların HKHN sonrası genel özellikleri

	<b>OKHN</b>	<b>AKHN</b>
	<b>N=82</b>	<b>N=76</b>
Toplam takip süresi (ay), ortanca, (min-maks)	31 (11-88)	38 (11-98)
Takip süresince hastalısız sağ kalım süresi (ay), ortanca, (min-maks)	24 (11-87)	37 (11-98)
Nakil sonrası ölen hasta sayısı, (%)	2 (2,4)	5 (6,6)
Nakil sonrası hastalığı yineleyen hasta sayısı, (%)	12 (14,6)	5 (6,6)
Nakil sonrası ek hücre verilen hasta sayısı, (%)	0	15 (19,7)
Nakil sonrası akut GVHH gelişen hasta sayısı (%)	2 (2,4)	14 (18,4)
Nakil sonrası kronik GVHH gelişen hasta sayısı, (%)	1 (1,2)	43 (56,6)
Nakil sonrası CsA kullanan hasta sayısı, (%)	1 (3,6)	76 (100)
CsA kullanım süresi (ay), ortanca, (min-maks)	12	12 (1-84)
Nakil sonrası MMF kullanan hasta sayısı, (%)	0	20 (26,3)
MMF kullanım süresi (ay), ortanca, (min-maks)	-	5 (1-21)
Nakil sonrası takrolimus kullanan hasta sayısı, (%)	0	7 (9,2)
Takrolimus kullanım süresi (ay), ortanca, (min-maks)	-	3 (1-17)
Nakil sonrası steroid kullanan hasta sayısı, (%)	8 (9,8)	24 (31,6)
Steroid kullanım süresi (gün), ortanca, (min-maks)	50 (3-730)	114 (60-618)

*OKHN: otolog kök hücre nakli, AKHN: Allojenik kök hücre nakli, DM: Diabetes mellitus, GVHH: graft versus host hastalığı, CsA: siklosporin A, MMF: mikofenolat mofetil*

#### 4.5.2.2. AKHN alıcıları

Hastalar nakil sonrası ortanca 38 (11-98) ay takip edilmiştir. Takip süresince 5 hasta (%6,6) hayatını kaybetmiş olup, 5 hastada (%6,6) hastalık

yinelemesi görülmüştür. Toplam takip süresince hastaların hastalıksız sağ kalım süresi ortanca 37 (11-98) ay olarak bulunmuştur. DM gelişimi açısından incelenen hastaların nakil sonrası genel özellikleri Tablo 14’te verilmiştir.

#### 4.5.3. DM Gelişimi

##### 4.5.3.1. OKHN alıcıları

Çalışmaya alınan 82 OKHN alıcısının 6’sında (%7,3) nakil sonrasında DM geliştiği gözlenmiştir. DM gelişimi nakilden ortanca 12 (12-48) ay sonra olup 4 hastada (%66,7) nakilden sonraki ilk 12 ayda gelişirken 1 hastada (%16,7) nakilden sonraki 12-24 ay arasında, 1 hastada (%16,7) nakilden sonraki 36-48 ay arasında geliştiği gözlenmiştir. Çalışma süresince yapılan son değerlendirmede 5 hastada (%6,1) DM’un devam ettiği gözlenmiştir. Nakil sonrası DM gelişimi Tablo 15’te verilmiştir.

**Tablo 15.** Nakil sonrası DM gelişimi

	<b>OKHN N=82</b>	<b>AKHN N=76</b>	<b>P değeri</b>
Nakil sonrası DM gelişen hasta sayısı, (%)	6 (7,3)	9 (11,1)	0,419
Nakil sonrası DM gelişim süresi (ay), ortanca, (min-maks)	12 (12-48)	12 (12-60)	0,944
Nakil sonrası yıllara göre DM gelişimi, n, (%)			
0-12 ay	4 (66,7)	6 (66,7)	
12-24 ay	1 (16,7)	1 (11,1)	
24-36 ay	0	1 (11,1)	
36-48 ay	1 (16,7)	0	
48-60 ay	0	1 (11,1)	
Son değerlendirmede DM devam eden hasta sayısı, (%)	5 (6,1)	6 (7,9)	0,759



Nakil sonrası DM gelişen 6 hasta incelendiğinde hastaların ortanca yaşının 49 (35-58) yıl, 2'sinin (%33,3) kadın ve 4'ünün (%67,7) erkek olduğu görülmüştür. Hastaların 1'isi (%16,7) nakil öncesi RT almıştır. Nakil öncesi 3 hastada (%50) obezite, 1 hastada (%16,7) HT, 4 hastada (%66,79) dislipidemi, 3 hastada (%50) metabolik sendrom bulunduğu tespit edilmiştir. Hastaların hiçbirinde nakil öncesi tiroid fonksiyon bozukluğu görülmemiştir. Nakil öncesi obezite ve MS tanıları olan, nakil sonrası CsA ve steroid kullanan, kronik GVHH gelişen hastalarda nakil sonrası DM daha sık görülmüştür. Nakil öncesi tiroid fonksiyon bozukluğu olan hastalarda DM gelişmemiştir. DM gelişen hasta sayısı yetersiz olduğu için risk analizi yapılamamıştır. OKHN alıcılarında nakil sonrası ortanca 31 (11-88) aylık takipte DM gelişim olasılığı %10,7 olarak bulunmuştur. Nakil sonrası DM gelişen hastaların özellikleri Tablo 16'da verilmiştir.

#### 4.5.3.2. AKHN alıcıları

Çalışmaya alınan 76 AKHN alıcısının 9'unda (%11,8) nakil sonrasında DM geliştiği gözlenmiştir. DM gelişimi nakilden ortanca 12 (12-60) ay sonra olup 6 hastada (%66,6) nakilden sonraki ilk 12. ayda, 1 hastada (%11,1) nakilden sonraki 12-24 ay arasında, 1 hastada (%11,1) nakilden sonraki 24-36 ay arasında, 1 hastada (%11,1) nakilden sonraki 48-60 ay arasında geliştiği gözlenmiştir. Çalışma süresince yapılan son değerlendirmede 6 hastada (%7,9) DM' un devam ettiği, steroid tedavisinden bağımsız olduğu, gözlenmiştir. Nakil sonrası DM gelişimi Tablo 15'te verilmiştir.

Nakil sonrası DM gelişimi, DM gelişim zamanı ve son değerlendirmede DM görülme oranları OKHN alıcıları ile AKHN alıcıları arasında benzer bulunmuştur ( $p>0,05$ ).

**Tablo 16.** Nakil sonrası DM gelişen hastaların özellikleri

DM	OKHN		AKHN	
	Var N=6	Yok, N=76	Var N=9	Yok, N=67
Yaş (yıl), ortalanca, (min-maks)	49 (35-58)	48 (17-69)	36 (22-47)	26 (15-64)
Cinsiyet, n, (%)				
Kadın	2 (33,3)	28 (36,9)	3 (37,3)	21 (31,3)
Erkek	4 (66,7)	48 (63,1)	6 (66,7)	46 (68,7)
Nakil öncesi radyoterapi, n, (%)				
Aldı	1 (16,7)	35 (46,1)	1 (11,1)	6 (9)
Almadı	5 (83,3)	41 (53,9)	8 (88,9)	61 (91)
Hazırlık rejiminde TBI, n, (%)				
Aldı	0	0	2 (22,2)	12 (17,9)
Almadı	6 (100)	76 (100)	7 (77,8)	55 (82,1)
Akut GVHH gelişimi, n, (%)				
Var	0	2 (2,6)	3 (33,3)	11 (16,4)
Yok	6 (100)	74 (97,4)	6 (66,7)	56 (83,6)
Kronik GVHH gelişimi, n, (%)				
Var	1 (16,7)	0	9 (100)	34 (49,3)
Yok	5 (83,3)	76 (100)	0	33 (50,7)
CsA kullanım süresi (ay), ortalanca, (min-maks)	12	-	12 (1-27)	12 (1-84)
Takrolimus kullanımı, n, (%)				
Var	0	0	4 (44,4)	3 (4,5)
Yok	6 (100)	76 (100)	5 (55,6)	64 (95,5)
Nakil sonrası MMF kullanımı, n, (%)				
Var	0	0	6 (66,7)	14 (20,9)
Yok	6 (100)	76 (100)	3 (33,3)	53 (79,1)
Nakil sonrası steroid kullanımı, n, (%)				
Var	3 (50)	5 (6,6)	8 (88,9)	16 (26,2)
Yok	3 (50)	71 (93,4)	1 (11,1)	51 (73,8)
Steroid kullanım süresi (gün), ortalanca, (min-maks)	41 (3-171)	60 (4-730)	114 (84-618)	155 (60-322)

OKHN: otolog kök hücre nakli, AKHN: Allojenik kök hücre nakil, TBI: tüm vücut ışınlaması, DM: Diabetes mellitus, HT: hipertansiyon, GVHH: grafit versus host hastalığı, CsA: siklosporin A

Nakil sonrası DM gelişen 9 hasta incelendiğinde hastaların ortanca yaşı 36 (22-47) yıl olup DM gelişmeyen hastalara göre daha büyük olduğu, hastaların 3'ünün (%33,3) kadın ve 6'sını (%66,7) erkek hasta olduğu görülmüştür. DM gelişen hastaların 1'inin (%11,1) nakil öncesi RT almış olduğu, 2'sinin (%22,2) hazırlık rejiminde TBI almış olduğu görülmüştür. Hastaların nakil öncesi 4'ünde (%44,4) obezite, 8'inde (%88,9) dislipidemi, 1'inde (%11,1) metabolik sendrom ve 2'inde (%22,2) tiroid fonksiyon bozukluğu olduğu görülmüştür. Bu hastalardan 3'ünde (%33,3) nakil sonrasında akut GVHH görülürken tamamında kronik GVHH görülmüştür. Hastaların tümünün ortanca 12 (1-27) ay CsA kullandığı, 8'inin (%88,9) ortanca 114 (84-618) gün steroid kullandığı tespit edilmiştir. Hastaların 6'sında (%66,7) MMF ve 4'ünde (%44,4) takrolimus kullanıldığı görülmüştür. Nakil öncesi dislipidemi, obezite, MS ve tiroid fonksiyon bozukluğu olan hastalarda, nakil sonrası akut ve kronik GVHH gelişenlerde, MMF, takrolimus, CsA ve steroid kullanan hastalarda DM gelişimini daha sık olduğu gözlenmiştir. DM gelişen hasta sayısının az olması nedeni ile risk analizi yapılamamıştır. AKHN alıcılarında nakil sonrası ortanca 38 (11-98) aylık takipte DM gelişim olasılığı %9,1 olarak bulunmuştur. Nakil sonrası DM gelişen hastaların özellikleri Tablo 16'da verilmiştir.

Tüm AKHN alıcılarımızda CsA kullanılmıştır. Bu nedenle CsA kullanımının DM gelişimi üzerine etkisi tüm hastalar genelinde değerlendirilmiştir. DM gelişim sıklığı incelenen 158 hastanın 15'inde (%9,5) DM geliştiği ve DM gelişen hastaların 10'unda (%66,7) CsA kullanıldığı saptanmıştır. CsA kullanan hastalarda DM gelişiminin daha sık olduğu ancak

istatistiksel anlamlılığa ulaşmadığı görülmüştür (p=0,179). CsA kullanımının DM gelişim üzerine etkisi Tablo 7’de görülmektedir.

#### **4.6. Hipertansiyon**

Çalışmaya alınan hastalardan 19 (%21,1) OKHN alıcısında ve 5 (%6,3) AKHN alıcısında nakil öncesinde HT tespit edildiği için bu hastalar nakil sonrası HT gelişimi açısından değerlendirmeye alınmamıştır. Nakil sonrası HT gelişimi 71’i OKHN, 74’ü AKHN alıcısı toplam 145 hastada incelenmiştir.

##### 4.6.1. HT Gelişimi Açısından İncelenen Hastaların Nakil Öncesi Genel Özellikleri

###### 4.6.1.1. OKHN alıcıları

Nakil sonrası HT gelişimi açısından değerlendirmeye alınan OKHN alıcısı 71 hastanın 25’i (%35,2) kadın, 46’sı (%64,8) erkektir. Hastaların ortalama yaşı 46 (17-66) yıl olarak tespit edilmiştir. HT gelişiminin incelendiği hastaların nakil öncesi genel özellikleri Tablo 17’de görülmektedir.

###### 4.6.1.2. AKHN alıcıları

Nakil sonrası HT gelişimi açısından değerlendirmeye alınan AKHN alıcısı 74 hastanın 23’ü (%31,1) kadın, 51’i (%68,9) erkektir. Hastaların ortalama yaşı 26 (15-64) yıl olarak tespit edilmiştir. HT gelişiminin incelendiği hastaların nakil öncesi genel özellikleri Tablo 17’de görülmektedir.

**Tablo 17.** HT gelişimi açısından incelenen hastaların HKHN öncesi genel özellikleri

	<i>OKHN</i>	<i>AKHN</i>
	<i>N=71</i>	<i>N=74</i>
Yaş (yıl), ortanca, (min-maks)	46 (17-66)	26 (15-64)
Cinsiyet, n, (%)		
Kadın	25 (35,2)	23 (31,1)
Erkek	46 (64,8)	51 (68,9)
Nakil öncesi Radyoterapi alan hasta sayısı, (%)	31 (43,7)	6 (8,1)
Nakil öncesi alınan hazırlık rejimi türü, n, (%)	71 (100)	
Myeloablative	0	51 (68,9)
Non-myeloablative		23 (31,1)
Hazırlık rejiminde TBI alan hasta sayısı, (%)	0	14 (18,9)
Nakil öncesi dislipidemi varlığı, n, (%)	53 (74,6)	55 (74,3)
Nakil öncesi obezite varlığı, n, (%)	13 (18,3)	11 (14,9)
Nakil öncesi DM varlığı, n, (%)	3 (4,2)	1 (1,4)
Nakil öncesi metabolik sendrom varlığı, n, (%)	8 (11,3)	4 (5,4)
Nakil öncesi tiroid fonksiyon bozukluğu, n, (%)		
Klinik Hipotiroidi	4 (5,6)	1 (1,4)
Subklinik Hipotiroidi	1 (1,4)	2 (2,7)
Hipertiroidi	3 (4,2)	0
Subklinik hipertiroidi	11 (15,5)	6 (8,1)

*OKHN: otolog kök hücre nakli, AKHN: Allojenik kök hücre nakli, HLA: insan lökosit antijeni, TBI: tüm vücut ışınlaması, DM: Diabetes mellitus, HT: hipertansiyon.*

#### 4.6.2. HT Gelişimi Açısından İncelenen Hastaların Nakil Sonrası Genel Özellikleri

##### 4.6.2.1. OKHN alıcıları

Hastalar nakil sonrası ortalama 35 (11-88) ay takip edilmiştir. Takip süresince 12 hastada (%16,9) hastalık yinelenmesi olmuş ve 2 hasta (%2,8) ise hayatını kaybetmiştir. Toplam takip süresince hastaların hastaliksız sağ kalım süresi ortalama 24 (11-87) ay olarak bulunmuştur. HT gelişimi açısından incelenen hastaların nakil sonrası genel özellikleri Tablo 18’de verilmiştir.

##### 4.4.2.2. AKHN alıcıları

Hastalar nakil sonrası ortalama 38 (11-98) ay takip edilmiştir. Takip süresince 4 hasta (%5,4) hayatını kaybetmiş olup, 4 hastada (%5,4) hastalık yinelenmesi görülmüştür. Toplam takip süresince hastaların hastaliksız sağ kalım süresi ortalama 38 (11-98) ay olarak bulunmuştur. HT gelişimi açısından incelenen hastaların nakil sonrası genel özellikleri Tablo 18’de verilmiştir.

**Tablo18.** HT gelişimi açısından incelenen hastaların HKHN sonrası genel özellikleri

	<b>OKHN</b>	<b>AKHN</b>
	<b>N=28</b>	<b>N=22</b>
Toplam takip süresi (ay), ortalama, (min-maks)	35 (11-88)	38 (11-98)
Takip süresince hastalısız sağ kalım süresi (ay), ortalama, (min-maks)	24 (11-87)	38 (11-98)
Nakil sonrası ölen hasta sayısı, (%)	2 (2,8)	4 (5,4)
Nakil sonrası hastalığı yineleyen hasta sayısı, (%)	12 (16,9)	4 (5,4)
Nakil sonrası ek hücre verilen hasta sayısı, (%)	0	15 (20,4)
Nakil sonrası akut GVHH gelişen hasta sayısı, (%)	2 (2,8)	16 (21,6)
Nakil sonrası kronik GVHH gelişen hasta sayısı, (%)	0	40 (54,1)
Nakil sonrası CsA kullanan hasta sayısı, (%)	0	74
CsA kullanım süresi (ay), ortalama, (min-maks)	-	12 (1-68)
Nakil sonrası MMF kullanan hasta sayısı, (%)	0	16 (21,6)
MMF kullanım süresi (ay), ortalama, (min-maks)	-	5 (1-9)
Nakil sonrası takrolimus kullanan hasta sayısı, (%)	0	6 (8,1)
Takrolimus kullanım süresi (ay), ortalama, (min-maks)	-	4 (1-7)
Nakil sonrası steroid kullanan hasta sayısı, (%)	6 (8,5)	24 (32,4)
Steroid kullanım süresi (gün), ortalama, (min-maks)	28 (3-330)	112 (60-618)

*OKHN: otolog kök hücre nakli, AKHN: Allojenik kök hücre nakli, GVHH: graft versus host hastalığı, CsA: Siklosporin A, MMF: mikofenolat mofetil*

#### 4.6.3. HT Gelişimi

##### 4.6.3.1. OKHN alıcıları

Hipertansiyon gelişimi açısından incelenen 71 OKHN alıcısının 15'inde (%21,1) nakil sonrasında HT geliştiği gözlenmiştir. HT gelişimi nakilden ortalama 12 (12-48) ay sonra olup 11 hastada (%73,) nakilden sonraki ilk 12 ayda gelişirken 3 hastada (%20) nakilden sonraki 12-24 ay arasında ve 1 hastada nakilden sonraki 36-48 ay arasında geliştiği gözlenmiştir. Çalışma süresince

yapılan son değerlendirmede 12 hastada (%16,9) HT tanısının devam ettiği gözlenmiştir. Nakil sonrası HT gelişimi ile ilgili ayrıntılar Tablo 19’da verilmiştir.

**Tablo 19.** Nakil sonrası HT gelişimi

	<b>OKHN N=71</b>	<b>AKHN N=74</b>	<b>P</b>
Nakil sonrası HT gelişen hasta sayısı, (%)	15 (21,1)	27 (36,5)	<b>0,046</b>
Nakil sonrası HT gelişim süresi (ay), ortanca, (min-maks)	12 (12-48)	24 (12-48)	0,359
Nakil sonrası yıllara göre HT gelişimi, n, (%)			
0-12 ay	11 (73,3)	13 (48,1)	
12-24 ay	3 (20)	5 (18,5)	
24-36 ay	0	2 (7,4)	
36-48 ay	1 (6,7)	7 (25,9)	
Nakil sonrası son değerlendirmede HT tanısı devam eden hasta sayısı, (%)	12 (16,9)	19 (25,7)	0,228

Nakil sonrası HT gelişen 15 hasta incelendiğinde hastaların ortanca yaşının 57 (17-66) yıl olduğu, hastaların 6’sının (%40) kadın ve 9’unun (%60) erkek olduğu görülmüştür. Nakil öncesi 3 hastaya (%20) RT uygulanmış olduğu, 2 hastada (%13,3) obezite, 1 hastada (%6,7) DM, 13 hastada (86,7) dislipidemi, 1 hastada (%6,7) MS ve 1 hastada (%6,7) hipotiroidi tanısı bulunduğu tespit edilmiştir. Hastaların 2’sinde (%13,3) ortanca 166 (3-330) gün steroid kullanılmış olduğu tespit edilmiştir. Nakil öncesi RT almış olan hastalarda HT gelişim riskinin anlamlı olarak daha az olduğu saptanmıştır (p=0,047). Yaşın, cinsiyetin; nakil öncesindeki obezite, dislipidemi, DM, MS ve tiroid fonksiyon bozukluğu



varlığının, nakil sonrası steroid kullanımının HT gelişimine istatistiksel olarak anlamlı bir etkide bulunmadığı saptanmıştır ( $p>0,05$ ).

**Tablo 20.** Otolog kök hücre nakli alıcılarında nakil sonrasında HT gelişiminde etkili olabilecek faktörlerin tek değişkenli analizi

<i>HT gelişimi</i>	<i>Var N=15</i>	<i>Yok, N=56</i>	<i>p</i>	<i>HR</i>	<i>%95 CI</i>
Yaş (yıl), ortalanca, (min-maks)	57 (17-66)	43 (18-66)	0,063	1,042	0,998 - 1,087
Cinsiyet, n, (%)			0,731		
Kadın	6 (40)	19 (33,9)		0,834	0,297-2,346
Erkek	9 (60)	37 (66,1)		1,199	0,426 - 3,370
Nakil öncesi RT, n, (%)			<b>0,047</b>		
Aldı	3 (20)	28 (50)		2,760	0,078-0,981
Almadı	12 (80)	28 (50)		3,624	1,018-12,901
Nakil öncesi dislipidemi, n, (%)			0,267		
Var	13 (86,7)	40 (71,4)		2,329	0,523-10,365
Yok	2 (13,3)	16 (28,6)		0,348	0,054-2,248
Nakil öncesi obezite, n, (%)			0,518		
Var	2 (13,3)	11 (19,6)		0,611	0,138-2,718
Yok	13 (86,7)	45 (80,4)		1,635	0,368-7,271
Nakil öncesi DM, n, (%)			0,738		
Var	1 (6,7)	2 (3,6)		1,415	0,186-10,788
Yok	14 (93,3)	54 (96,4)		0,707	0,093-5,389
Nakil öncesi MS, n, (%)			0,503		
Var	1 (6,7)	7 (12,5)		0,500	0,066-3,086
Yok	14 (93,7)	49 (87,5)		2,002	0,263-15,247
Nakil öncesi hipotiroidi, n, (%)			0,919		
Var	1 (6,7)	4 (7,1)		0,900	0,118-6,855
Yok	14 (93,3)	52 (92,9)		1,111	0,146-8,456
Akut GVHH gelişimi, n, (%)			<b>0,009</b>		
Var	2 (13,3)	0		0,132	0,029-0,609
Yok	13 (86,7)	56 (100)		7,584	1,642-35,037
Nakil sonrası steroid, n, (%)			0,291		
Var	2 (13,3)	4 (7,1)		0,448	0,101-1,991
Yok	13 (86,7)	52 (92,9)		2,233	0,502-9,927
Steroid kullanım süresi (gün), ortalanca, (min-maks)	166 (3-330)	28 (4-60)	0,392	1,004	0,995-1,013

OKHN: otolog kök hücre nakli, HT: hipertansiyon, DM: Diabetes mellitus, GVHH: graft versus host hastalığı, HR: hazard oranı, CI: güvenilirlik aralığı, RT: radyoterapi, MS: metabolik sendrom

Nakil sonrası HT gelişen 15 hastanın 2'sinde (13,3) otolog GVHH gelişirken hiçbirinde kronik GVHH gelişmediği görülmüştür. Otolog GVHH gelişiminin nakil sonrası HT riskini arttırdığı tespit edilmiştir (p=0,009). OKHN alıcılarında HT gelişiminde etkili olabilecek faktörlerin tek değişkenli analizi Tablo 20'de verilmiştir. Ortanca 35 (11-88) aylık takipte nakil sonrası HT gelişim olasılığı OKHN alıcılarında %25,3 olarak bulunmuştur.

#### 4.6.3.2. AKHN alıcıları

Hipertansiyon gelişimi açısından incelenen 74 AKHN alıcısının 27'sinde (%36,5) nakil sonrasında HT geliştiği gözlenmiştir. HT gelişimi ortanca 24 (12-48) ay arası olup 13 hastada (%48,1) nakilden sonraki ilk 12. ayda, 5 hastada (%18,5) 12-24 ay arasında, 2 hastada (%7,4) 24-36 ay arasında ve 7 hastada (%25,9) 36-48 ay arasında geliştiği gözlenmiştir. Çalışma süresince yapılan son değerlendirmede 19 hastada (%25,7) HT tanısının devam ettiği gözlenmiştir. Nakil sonrası HT gelişimi Tablo 19'da verilmiştir.

AKHN alıcılarında OKHN alıcılarına göre nakil sonrası HT gelişimi anlamlı olarak daha sık bulunmuştur (p=0,046). HT gelişim zamanı ve son değerlendirmede HT görülme oranları OKHN ile AKHN alıcıları arasında benzer bulunmuştur (p>0,05).

Nakil sonrası HT gelişen 27 hasta incelendiğinde hastaların ortanca yaşı 33 (17-64) yıl olup HT gelişen hastaların yaşının istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha büyük olduğu saptanmıştır (p=0,024). Hastaların 3'ünün (%11,1) kadın ve 24'ünün (%88,9) erkek hasta olduğu görülmüştür. Nakil öncesi 20 hasta (%74,1)

myeloablatif hazırlık rejimi alırken 7 hastanın (%25,9) myeloablatif olmayan hazırlık rejimi almış olduğu; 5 hastaya (%18,5) hazırlık rejiminde TBI, 4 hastaya (%14,8) nakil öncesi RT uygulandığı gözlenmiştir. Nakil öncesi 9 hastada (%33,3) obezite, 1 hastada (%3,7) DM, 19 hastada (%70,4) dislipidemi, 4 hastada (%14,8) MS ve 1 hastada (%3,7) hipotiroidi tanısı bulunduğu tespit edilmiştir. Erkek cinsiyetin, nakil öncesindeki obezite ve MS varlığının nakil sonrasında HT gelişim riskini anlamlı olarak arttırdığı saptanmıştır ( $p<0,05$ ). Hastaların 6'sında (%22,2) akut GVHH ve 18'inde (%66,7) kronik GVHH gelişmiştir. Nakil sonrası 2 hastada (%7,4) takrolimus, 6 hastada (%22,2) MMF kullanılırken, 14 hastada (%51,9) ortalama 112 (66-322) gün steroid kullanımı tespit edilmiştir. Hastaların tümünde ortalama 12 (4-48) ay CsA kullanımı saptanmıştır. Akut ve kronik GVHH varlığının, takrolimus kullanımının, MMF kullanımının ve CsA kullanım sürelerinin HT gelişimine istatistiksel olarak anlamlı bir etkide bulunmadığı saptanmıştır ( $p>0,05$ ). Nakil sonrası steroid kullanan hastalarda HT gelişiminin anlamlı olarak daha fazla görüldüğü saptanmıştır ( $p=0,017$ ). AKHN alıcılarında nakil sonrası HT gelişiminde etkili olabilecek faktörlerin tek değişkenli analizi Tablo 21'de verilmiştir.

Ortalama 38 (11-98) aylık takipte nakil sonrası HT gelişim olasılığı AKHN alıcılarında %49,6 olarak bulunmuştur.

Tüm AKHN alıcılarımızda CsA kullanılmıştır. Bu nedenle CsA kullanımının HT üzerine etkisi tüm hastalar genelinde değerlendirilmiştir. HT gelişim sıklığı incelenen 145 hastanın 42'sinde (%29) HT geliştiği ve HT gelişen hastaların 27'sinde (%64,3) CsA kullanıldığı saptanmıştır. CsA kullanan

hastalarda HT gelişiminin istatistiksel olarak anlamlı ölçüde daha sık olduğu görülmüştür (p=0,046). CsA kullanımının HT gelişim üzerine etkisi Tablo 7’de görülmektedir.

**Tablo 21.** Allojenik kök hücre nakli alıcılarında nakil sonrasında HT gelişiminde etkili olabilecek faktörlerin tek değişkenli analizi

<i>HT gelişimi</i>	<i>Var N=27</i>	<i>Yok, N=47</i>	<i>P</i>	<i>HR</i>	<i>%95 CI</i>
Yaş (yıl), ortalanca, (min-maks)	33 (17-64)	25 (15-52)	<b>0,024</b>	1,038	1,005 - 1,073
Cinsiyet, n, (%)			<b>0,030</b>		
Kadın	3 (11,1)	20 (42,6)		3,771	1,136-12,527
Erkek	24 (88,9)	27 (57,4)		0,265	0,080 - 0,881
Hazırlık rejimi türü, n, (%)			0,670		
Myeloablatif	20 (74,1)	31 (66)		0,829	0,351-1,962
Non-myeloablatif	7 (25,9)	16 (34)		1,206	0,510 - 2,853
Hazırlık rejiminde TBI, n, (%)			0,883		
Aldı	5 (18,5)	9 (19,1)		1,076	0,407 - 2,841
Almadı	22 (81,5)	38 (80,9)		0,930	0,352-2,455
Nakil öncesi RT, n, (%)			0,518		
Aldı	4 (14,8)	2 (4,3)		1,423	0,488-4,149
Almadı	23 (85,2)	45 (95,7)		0,703	0,241-2,048
Nakil öncesi dislipidemi, n, (%)			0,495		
Var	19 (70,4)	2 (4,3)		0,750	0,328-1,715
Yok	8 (29,6)	45 (95,7)		1,379	0,488-3,877
Nakil öncesi obezite, n, (%)			<b>0,003</b>		
Var	9 (33,3)	2 (4,3)		3,335	1,487 - 7,481
Yok	18 (66,7)	45 (95,7)		0,300	0,134-0,673
Nakil öncesi DM, n, (%)			0,081		
Var	1 (3,7)	0		6,114	0,798-46,816
Yok	26 (96,3)	47 (100)		0,164	0,021-1,253
Nakil öncesi MS, n, (%)			<b>0,010</b>		
Var	4 (14,8)	0		4,240	1,417-12,686
Yok	23 (85,2)	47 (100)		0,236	0,079-0,706
Nakil öncesi hipotiroidi, n, (%)			0,951		
Var	1 (3,7)	2 (4,3)		0,939	0,127-6,920
Yok	26 (96,3)	45 (95,7)		1,065	0,145-7,851
Akut GVHH gelişimi, n, (%)			0,939		
Var	6 (22,2)	10 (21,3)		0,965	0,389 - 2,393
Yok	21 (77,8)	37 (78,7)		1,036	0,418-2,571
Kronik GVHH gelişimi, n, (%)			0,137		
Var	18 (66,7)	22 (46,8)		0,545	0,244 - 1,213
Yok	9 (33,3)	25 (53,2)		1,836	0,824-4,092
MMF kullanımı, n, (%)			0,773		
Var	6 (22,2)	10 (21,3)		0,875	0,353 - 2,170
Yok	21 (77,8)	37 (78,7)		1,143	0,461-2,837
Nakil sonrası steroid, n, (%)			<b>0,017</b>		
Var	14 (51,9)	10 (21,3)		0,399	0,187 - 0,850
Yok	13 (48,1)	37 (78,7)		2,505	1,176-5,335
Steroid kullanım süresi (gün), ortalanca, (min-maks)	112 (66-322)	155 (60-618)	0,392	1,004	0,995-1,013
CsA kullanım süresi (ay), ortalanca, (min-maks)	12 (4-48)	12 (1-68)	0,551	0,992	0,967 - 1,018
Takrolimus kullanımı, n, (%)			0,733		
Var	2 (7,4)	4 (8,5)		1,286	0,304 - 5,440
Yok	25 (92,6)	43 (91,5)		0,778	0,184-3,291

TBI: tüm vücut ışınlaması, DM: Diabetes mellitus, MS: metabolik sendrom GVHH: graft versus host hastalığı, CsA: siklosporin A, MMF: nikofenolat mofetil, HT: hipertansiyon, HR: hazard oranı, CI: güvenilirlik aralığı.

#### 4.7. Metabolik Sendrom (MS)

Çalışmaya alınan hastalardan 16 (%17,8) OKHN alıcısı ve 5 (%6,3) AKHN alıcısında nakil öncesinde MS tespit edildiği için bu hastalar nakil sonrası MS gelişimi açısından değerlendirmeye alınmamıştır. Nakil sonrası MS gelişimi 74'ü OKHN, 74'ü AKHN alıcısı toplam 148 hastada incelenmiştir.

##### 4.7.1. MS gelişimi açısından incelenen hastaların nakil öncesi genel özellikleri

###### 4.7.1.1. OKHN alıcıları

Nakil sonrası MS gelişimi açısından incelenen OKHN alıcısı 74 hastanın 25'i (%33,8) kadın, 49'u (%66,2) erkektir. Hastaların ortalama yaşı 48 (17-68) yıl olarak tespit edilmiştir. MS gelişimi açısından incelenen hastaların nakil öncesi genel özellikleri Tablo 22'de görülmektedir.

###### 4.7.1.2. AKHN alıcıları

Nakil sonrası MS gelişimi açısından incelenen AKHN alıcısı 74 hastanın 22'si (%29,7) kadın, 52'si (%70,3) erkektir. Hastaların ortalama yaşı 26 (15-67) yıl olarak tespit edilmiştir. Metabolik sendrom gelişimi açısından incelenen hastaların nakil öncesi genel özellikleri Tablo 22'de görülmektedir.

**Tablo 22.** Metabolik sendrom gelişimi açısından incelenen hastaların HKHN öncesi genel özellikleri

	<i>OKHN</i>	<i>AKHN</i>
	<i>N=74</i>	<i>N=74</i>
Yaş (yıl), ortanca, (min-maks)	48 (17-78)	26 (15-64)
Cinsiyet, n, (%)		
Kadın	25 (33,8)	22 (29,7)
Erkek	49 (66,2)	52 (70,3)
Nakil öncesi radyoterapi alan hasta sayısı, (%)	32 (43,2)	7 (9,5)
Nakil öncesi alınan hazırlık rejimi türü, n, (%)		
Myeloablative	74	50 (67,6)
Non-myeloablative	0	24 (32,4)
Hazırlık rejiminde TBI alan hasta sayısı, (%)	0	14 (18,9)
Nakil öncesi obezite varlığı, n, (%)	7 (9,5)	7 (9,5)
Nakil öncesi DM varlığı, n, (%)	4 (5,4)	2 (2,7)
Nakil öncesi HT varlığı, n, (%)	11 (14,9)	4 (5,4)
Nakil öncesi dislipidemi varlığı, n, (%)	50 (67,4)	53 (71,6)
Nakil öncesi tiroid fonksiyon bozukluğu, n, (%)	19 (25,7)	10 (10,3)
Klinik hipotiroidi	3 (4,1)	1 (1,4)
Subklinik hipotiroidi	1 (1,4)	2 (2,7)
Klinik hipertiroidi	3 (4,1)	0
Subklinik hipertiroidi	12 (16,1)	7 (9,5)

*OKHN: otolog kök hücre nakli, AKHN: Allojenik kök hücre nakli, HLA: insan lökosit antijeni, TBI: tüm vücut ışınlaması, DM: Diabetes mellitus, GVHD: grafit versus host hastalığı, CsA: siklosporin A, MMF: mikofenolat mofetil, Mtx: metotreksat*

#### 4.7.2. MS Gelişimi Açısından İncelenen Hastaların Nakil Sonrası Genel Özellikleri

##### 4.7.2.1. OKHN alıcıları

Hastalar nakil sonrası ortalama 29 (11-87) ay takip edilmiştir. Takip süresince 11 hastada (%14,9) hastalık yinelenmesi olmuş ve 2 hasta (%2,7) ise

hayatını kaybetmiştir. Toplam takip süresince hastaların hastalıksız sağ kalım süresi ortalama 24 (11-84) ay olarak bulunmuştur. MS gelişimi açısından incelenen hastaların nakil sonrası genel özellikleri Tablo 23’te verilmiştir.

**Tablo 23.** Metabolik sendrom gelişimi açısından incelenen hastaların HKHN sonrası genel özellikleri

	<b>OKHN</b> <b>N=74</b>	<b>AKHN</b> <b>N=74</b>
Toplam takip süresi (ay), ortalama, (min-maks)	29 (11-88)	38 (11-92)
Takip süresince hastalıksız sağ kalım süresi (ay), ortalama, (min-maks)	24 (11-84)	37 (11-92)
Nakil sonrası ölen hasta sayısı, (%)	2 (2,7)	5 (6,8)
Nakil sonrası hastalığı yineleyen hasta sayısı, (%)	11 (14,9)	5 (6,8)
Nakil sonrası ek hücre verilen hasta sayısı, (%)	0	15 (20,3)
Nakil sonrası akut GVHH gelişen hasta sayısı, (%)	2 (2,7)	15 (20,3)
Nakil sonrası kronik GVHH gelişen hasta sayısı, (%)	0	41 (55,4)
Nakil sonrası CsA kullanan hasta sayısı, (%)	0	74 (100)
Nakil sonrası CsA kullanım süresi (ay), ortalama, (min-maks)	-	12 (1-67)
Nakil sonrası MMF kullanan hasta sayısı, (%)	0	18 (24,3)
MMF kullanım süresi (ay), ortalama, (min-maks)	-	6 (1-19)
Nakil sonrası takrolimus kullanan hasta sayısı, (%)	0	7 (9,5)
Takrolimus kullanım süresi (ay), ortalama, (min-maks)	-	5 (1-17)
Nakil sonrası steroid kullanan hasta sayısı, (%)	5 (6,8)	22 (29,7)
Steroid kullanım süresi (gün), ortalama, (min-maks)	15 (3-330)	158 (60-618)

*OKHN: otolog kök hücre nakli, AKHN: Allojenik kök hücre nakli, GVHH: graft versus host hastalığı, CsA: Siklosporin A, MMF: mikofenolat mofetil*

#### 4.7.2.2. AKHN alıcıları

Hastalar nakil sonrası ortanca 38 (11-92) ay takip edilmiştir. Takip süresince 5 hasta (%6,8) hayatını kaybetmiş olup, 5 hastada (%6,8) hastalık yinelenmesi görülmüştür. Toplam takip süresince hastaların hastalısız sağ kalım süresi ortanca 37 (11-92) ay olarak bulunmuştur. MS gelişimi açısından incelenen hastaların nakil sonrası genel özellikleri Tablo 23'te verilmiştir.

#### 4.7.3. MS Gelişimi

##### 4.7.3.1. OKHN alıcıları

Metabolik sendrom gelişimi açısından incelenen 74 OKHN alıcısından 8'inde (%10,8) nakil sonrası MS geliştiği gözlenmiştir. MS gelişimi ortanca 12 (12-48) ay arası olup 6 hastada (%75) MS nakilden sonraki ilk 12 ayda gelişirken 1 hastada (%12,5) nakilden sonraki 12-24 ay arasında ve 1 hastada (12,5) nakilden sonraki 36-48 ay arasında geliştiği gözlenmiştir. Çalışma süresince yapılan son değerlendirmede 8 hastada (%10,8) MS tanısının devam ettiği gözlenmiştir. Nakil sonrası MS gelişimi Tablo 24'te verilmiştir.

Nakil sonrası MS gelişen 8 hasta incelendiğinde hastaların ortanca yaşının 47 (23-66) yıl, 3'ünün (%37,5) kadın ve 5'inin (%62,5) erkek olduğu görülmüştür. Hastaların 4'ü (%50) nakil öncesi RT almıştır. Nakil öncesi 2 hastada (%25) obezite, 2 hastada (%25) HT, 8 hastada (%100) dislipidemi ve 1 hastada (%12,5) DM tanılarının bulunduğu tespit edilmiştir. MS gelişen hastaların hiçbirinde nakil öncesi hipotiroidi bulunmadığı, GVHH görülmediği ve steroid kullanımının olmadığı dikkati çekmiştir. Nakil öncesi obezite, DM, dislipidemi ve



HT tanıları olan hastalarda MS daha sık görülürken steroid kullanan hastalarda MS gözlenmemiştir. MS gelişen hasta sayısı yetersiz olduğu için risk analizi yapılamamıştır.

**Tablo 24.** Nakil sonrası metabolik sendrom gelişimi

	OKHN N=74	AKHN N=74	p
Nakil sonrası MS gelişen hasta sayısı, (%)	8 (10,8)	5 (6,8)	0,563
Nakil sonrası MS gelişim süresi (ay), ortanca, (min-maks)	12 (12-48)	12 (12-48)	0,590
Nakil sonrası yıllara göre MS gelişimi, n, (%)			
0-12 ay	6 (75)	3 (60)	
12-24 ay	1 (12,5)	1 (20)	
36-48 ay	1 (12,5)	1 (20)	
Son değerlendirilmede MS tanısı devam eden hasta, n, (%)	8 (10,8)	2 (2,7)	0,097

OKHN alıcılarında ortanca 29 (11-88) aylık takipte nakil sonrası MS gelişim olasılığı %15 olarak bulunmuştur. Nakil sonrası MS gelişen hastaların özellikleri Tablo 25'te verilmiştir.

**Tablo 25.** Metabolik sendrom gelişen hastaların özellikleri

MS gelişimi	OKHN		AKHN	
	Var N=8	Yok N=66	Var N=5	Yok N=69
Yaş (yıl), ortanca, (min-maks)	47 (23-66)	48 (17-68)	31 (22-43)	26 (15-64)
Cinsiyet, n, (%)				
Kadın	3 (37,5)	22 (33,8)	3 (60)	19 (27,5)
Erkek	5 (62,5)	44 (67,5)	2 (40)	50 (72,5)
Nakil öncesi radyoterapi, n, (%)				
Aldı	4 (50)	28 (42,4)	1 (20)	6 (8,7)
Almadı	4 (50)	38 (57,4)	4 (80)	63 (91,3)
Hazırlık rejiminde TBI, n, (%)				
Aldı	0	0	1 (20)	13 (18,8)
Almadı	8 (100)	66 (100)	4 (80)	56 (81,2)
Nakil öncesi dislipidemi, n, (%)				
Var	8 (100)	42 (63,6)	5 (100)	48 (69,6)
Yok	0	24 (36,4)	0	21 (30,4)
Nakil öncesi obezite, n, (%)				
Var	2 (25)	5 (7,6)	3 (60)	4 (5,8)
Yok	6 (75)	61 (92,4)	2 (40)	65 (94,2)
Nakil sonrası HT, n, (%)				
Var	2 (25)	9 (13,6)	0	4 (5,8)
Yok	6 (75)	57 (86,4)	5 (100)	65 (94,2)
Nakil öncesi DM, n, (%)				
Var	1 (12,5)	3 (4,5)	0	2 (2,9)
Yok	7 (87,5)	63 (95,5)	5 (100)	67 (97,1)
Nakil öncesi hipotiroidi, n, (%)				
Var	0	4 (6)	1 (20)	2 (2,9)
Yok	8 (100)	62 (94)	4 (80)	67 (97,1)
Akut GVHH gelişimi, n, (%)				
Var	0	2 (3)	0	18 (21,7)
Yok	8 (100)	64 (97)	5 (100)	54 (78,3)
Kronik GVHH gelişimi, n, (%)				
Var	0	0	3 (60)	38 (55,1)
Yok	8 (100)	66 (100)	2 (40)	31 (44,9)
Hazırlama rejimi türü, n, (%)				
Myeloablatif	8 (100)	66 (100)	4 (80)	46 (66,7)
Myeloablatif olmayan	0	0	1 (20)	23 (33,3)
CsA kullanım süresi (ay), ortanca, (min-maks)	-	-	12 (4-23)	12 (1-68)
Nakil sonrası steroid, n, (%)				
Var	0	5 (7,6)	2 (40)	20 (29)
Yok	8 (100)	61 (92,4)	3 (60)	49 (71)
Steroid kullanım süresi (gün), ortanca, (min-maks)	-	15 (3-330)	210 (71-350)	158 (60-618)
Nakil sonrası obezite, n, (%)				
Var	8 (100)	5 (7,6)	4 (80)	4 (5,8)
Yok	0	61 (92,4)	1 (20)	65 (94,2)

OKHN: otolog kök hücre nakli, AKHN: Allojenik kök hücre nakil, TBI: tüm vücut ışınlaması, DM: Diabetes mellitus, HT: hipertansiyon, GVHH: grafit versus host hastalığı, CsA: siklosporin A

#### 4.7.3.2. AKHN alıcıları

Metabolik sendrom gelişimi açısından incelenen 74 AKHN alıcısından 5'inde (%6,8) nakil sonrası MS geliştiği gözlenmiştir. MS gelişimi ortanca 12 (12-48) ay arası olup 3 hastada (%60) MS nakilden sonraki ilk 12. ayda, 1 hastada (%20) 12-24 ay arasında ve 1 hastada (%20) 36-48 ay arasında geliştiği gözlenmiştir. Çalışma süresince yapılan son değerlendirmede 2 hastada (%2,7) MS tanısının devam ettiği gözlenmiştir. Nakil sonrası MS gelişimi Tablo 24'te verilmiştir.

Nakil sonrası MS gelişimi ve son değerlendirmede MS varlığının devam etmesi OKHN alıcılarında AKHN alıcılarına göre daha sık gözlenmekle beraber iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ( $p>0,05$ ). MS gelişim zamanı iki grup arasında benzer bulunmuştur ( $p>0,05$ ).

Nakil sonrası MS gelişen 5 hasta incelendiğinde hastaların ortanca yaşı 31 (22-43) yıl olup, hastaların 3'ünün (%60) kadın ve 2'sinin (%40) erkek olduğu görülmüştür. MS gelişen hastaların 1'inin (%20) nakil öncesi RT ve 1'inin (%20) hazırlık rejiminde TBI almış olduğu görülmüştür. Hastaların nakil öncesi 3'ünde (%60) obezite, 5'inde (%100) dislipidemi ve 1'inde (%20) hipotiroidi olduğu saptanmıştır. Bu hastaların hiçbirisinde nakil öncesi DM ve HT tanıları bulunmamaktadır. Hastaların nakil sonrasında 3'ünde (%60) kronik GVHH görülürken hiçbirisinde akut GVHH görülmemiştir. Hastaların tümünün ortanca 12 (4-23) ay CsA kullandığı, 2'sinin (%40) ortanca 210 (71-350) gün steroid kullandığı tespit edilmiştir. Nakil öncesi dislipidemi, obezite, hipotiroidi olan hastalarda; nakil sonrası kronik GVHH gelişenlerde, uzun süreli CsA ve steroid

kullanan hastalarda ve kadın cinsiyette MS gelişiminin daha sık olduğu gözlenmiştir. MS gelişen hasta sayısının az olması nedeni ile risk analizi yapılamamıştır.

Ortanca 38 (11-92) aylık takipte nakil sonrası MS gelişim olasılığı AKHN alıcılarında %9,1 olarak bulunmuştur. Nakil sonrası MS gelişen hastaların özellikleri Tablo 25’te verilmiştir.

Tüm AKHN alıcılarımızda CsA kullanılmıştır. Bu nedenle CsA kullanımının MS gelişimi üzerine etkisi tüm hastalar genelinde değerlendirilmiştir. MS gelişim sıklığı incelenen 148 hastanın 13’ünde (%10,8) MS geliştiği ve MS gelişen hastaların 5’inde (%38,4) CsA kullanıldığı saptanmıştır. CsA kullanmayan hastalarda MS gelişiminin daha sık olduğu ancak istatistiksel anlamlılığa ulaşmadığı görülmüştür ( $p=0,563$ ). CsA kullanımının MS gelişim üzerine etkisi Tablo 7’de görülmektedir.

#### **4.8. Tiroid Fonksiyon Bozukluğu**

Çalışmaya alınan hastalardan 24 (%26,7) OKHN alıcısında ve 10 (%12,7) AKHN alıcısında nakil öncesinde tiroid fonksiyon bozukluğu olması nedeni ile bu hastalar nakil sonrası tiroid fonksiyon bozukluğu gelişimi açısından yapılan değerlendirmeye alınmamıştır. Nakil sonrası tiroid fonksiyon bozukluğu gelişimi açısından 66’sı OKHN, 69’u AKHN alıcısı toplam 135 hasta incelenmiştir.

#### 4.8.1. Tiroid Fonksiyon Bozukluğu Gelişimi Açısından İncelenen Hastaların Nakil Öncesi Genel Özellikleri

##### 4.8.1.1. OKHN alıcıları

Nakil sonrası tiroid fonksiyon bozukluğu gelişimi açısından yapılan değerlendirmeye alınan OKHN alıcısı 66 hastanın 24'ü (%36,4) kadın, 42'si (%63,6) erkektir. Hastaların ortanca yaşı 45 (17-66) yıl olarak tespit edilmiştir. Nakil sonrası tiroid fonksiyon bozukluğu gelişimi açısından incelenen hastaların nakil öncesi genel özellikleri Tablo 26'da görölmektedir.

##### 4.8.1.2. AKHN alıcıları

Nakil sonrası tiroid fonksiyon bozukluğu gelişimi açısından yapılan değerlendirmeye alınan 69 AKHN alıcısının 20'si (%29) kadın, 49'u (%71) erkektir. Hastaların ortanca yaşı 26 (15-64) yıl olarak tespit edilmiştir. Nakil sonrası tiroid fonksiyon bozukluğu gelişimi açısından incelenen hastaların nakil öncesi genel özellikleri Tablo 26'da görölmektedir.

**Tablo 26.** Tiroid fonksiyon bozukluğu gelişimi açısından incelenen hastaların HKHN öncesi genel özellikleri

	<i>OKHN</i>	<i>AKHN</i>
	<i>N=66</i>	<i>N=69</i>
Yaş (yıl), ortanca, (min-maks)	45 (17-66)	26 (15-64)
Cinsiyet, n, (%)		
Kadın	24 (36,4)	20 (29)
Erkek	42 (63,6)	49 (71)
Nakil öncesi Radyoterapi alan hasta sayısı, (%)	27 (40,9)	4 (5,8)
Nakil öncesi alınan hazırlık rejimi türü, n, (%)		
Myeloablatif	66 (100)	45 (65,2)
Non-myeloablatif	0	24 (34,8)
Hazırlık rejiminde TBI alan hasta sayısı, (%)	0	12 (17,4)
Nakil öncesi dislipidemi varlığı, n, (%)	46 (69,7)	49 (71)
Nakil öncesi obezite varlığı, n, (%)	16 (24,2)	11 (15,9)
Nakil öncesi DM varlığı, n, (%)	3 (4,5)	3 (4,3)
Nakil öncesi metabolik sendrom varlığı, n, (%)	11 (16,7)	5 (7,2)
Nakil öncesi HT varlığı, n, (%)	14 (21,2)	4 (5,8)

*OKHN: otolog kök hücre nakli, AKHN: Allojenik kök hücre nakli, TBI: tüm vücut ışınlaması, DM: Diabetes mellitus, HT: hipertansiyon.*

#### 4.8.2. Hipotiroidi

##### 4.8.2.1. Hipotiroidi gelişimi açısından incelenen hastaların nakil sonrası genel özellikleri

###### 4.8.2.1.1. OKHN alıcıları

Hastalar nakil sonrası ortanca 29 (11-87) ay takip edilmiştir. Takip süresince 7 hastada (%10,6) hastalık yinelemesi gerçekleşmiş ve 2 hasta (%3) ise hayatını kaybetmiştir. Toplam takip süresince hastaların hastaliksız sağ kalım süresi ortanca 27 (11-87) ay olarak bulunmuştur. Nakil sonrası hipotiroidi gelişimi

açısından incelenen hastaların nakil sonrası genel özellikleri Tablo 27’de verilmiştir.

**Tablo 27.** Hipotiroidi gelişimi açısından incelenen hastaların HKHN sonrası genel özellikleri

	<b>OKHN</b>	<b>AKHN</b>
	<b>N=66</b>	<b>N=69</b>
Toplam takip süresi (ay), ortanca, (min-maks)	29 (11-87)	37 (11-98)
Takip süresince hastalısız sağ kalım süresi (ay), ortanca, (min-maks)	27 (11-87)	37 (11-98)
Nakil sonrası ölen hasta sayısı, (%)	2 (3)	4 (5,8)
Nakil sonrası hastalığı yineleyen hasta sayısı, (%)	7 (10,6)	4 (5,8)
Nakil sonrası ek hücre verilen hasta sayısı, (%)	0	12 (27,3)
Nakil sonrası akut GVHH gelişen hasta sayısı, (%)	1 (1,5)	14 (20,3)
Nakil sonrası kronik GVHH gelişen hasta sayısı, (%)	1 (1,5)	36 (52,2)
Nakil sonrası CsA kullanan hasta sayısı, (%)	1 (1,5)	69 (100)
CsA kullanım süresi (ay), ortanca, (min-maks)	13	12 (1-60)
Nakil sonrası MMF kullanan hasta sayısı, (%)	0	15 (21,7)
MMF kullanım süresi (ay), ortanca, (min-maks)	-	6 (1-19)
Nakil sonrası takrolimus kullanan hasta sayısı, (%)	0	6 (8,7)
Takrolimus kullanım süresi (ay), ortanca, (min-maks)	-	7 (1-17)
Nakil sonrası steroid kullanan hasta sayısı, (%)	5 (7,6)	18 (26,1)
Steroid kullanım süresi (gün), ortanca, (min-maks)	41 (3-330)	114 (60-618)

*OKHN: otolog kök hücre nakli, AKHN: Allojenik kök hücre nakli, GVHH: graft versus host hastalığı, CsA: Siklosporin A, MMF: mikofenolat mofetil*

#### 4.8.2.1.2. AKHN alıcıları

Hastalar nakil sonrası ortalama 37 (11-98) ay takip edilmiştir. Takip süresince 4 hasta (%5,8) hayatını kaybetmiş olup, 4 hastada (%5,8) hastalık yinelenmesi görülmüştür. Toplam takip süresince hastaların hastalısız sağ kalım süresi ortalama 37 (11-98) ay olarak bulunmuştur. Nakil sonrası hipotiroidi gelişimi açısından incelenen hastaların nakil sonrası genel özellikleri Tablo 27’de verilmiştir.

#### 4.8.2.2. Hipotiroidi gelişimi

##### 4.8.2.2.1. OKHN alıcıları

Hipotiroidi gelişimi açısından incelenen 66 OKHN alıcısının 17’sinde (%25,8) nakil sonrasında tiroid fonksiyon bozukluğu geliştiği gözlenmiştir. Hipotiroidi (klinik ve subklinik) gelişimi 11 hastada (%16,7) görülmüştür. Klinik hipotiroidi 4 hastada (%6,1) görülürken subklinik hipotiroidi 7 hastada (%10,6) görülmüştür. Hipotiroidi gelişimi nakilden ortalama 6 (1-24) ay sonra olup 9 hastada (%81,8) nakilden sonraki ilk 12 ayda gelişirken 2 hastada (%18,2) nakilden sonraki 12-24 ay arasında geliştiği gözlenmiştir. Çalışma süresince yapılan son değerlendirmede 4 hastada (%6,1) klinik ve 6 hastada (%9,1) subklinik olmak üzere toplam 10 hastada (%15,2) hipotiroidi tanısının devam ettiği gözlenmiştir. Nakil sonrası hipotiroidi gelişimi açısından incelenen hastaların genel özellikleri Tablo 28’de verilmiştir.



**Tablo 28.** Nakil sonrası hipotiroidi gelişim

	OKHNN=66	AKHN N=69	P
Nakil sonrası tiroid disfonksiyon gelişen hasta, n, (%)	17 (25,8)	23 (33,3)	0,355
Nakil sonrası hipotiroidi gelişimi, n, (%)	11 (16,7)	12 (17,4)	1
Nakil sonrası gelişen hipotiroidi alt türü, n, (%)			
Klinik hipotiroidi	4 (6,1)	6 (8,7)	0,745
Subklinik hipotiroidi	7 (10,6)	9 (13)	0,743
Nakil sonrası hipotiroidi gelişim süresi (ay), ortanca, (min-maks)	6 (1-24)	12 (6-36)	<b>0,039</b>
Nakil sonrası son değerlendirmede hipotiroidi tanısı devam eden hasta sayısı, (%)	10 (15,2)	8 (11,6)	0,617
Klinik hipotiroidi	4 (6,1)	6 (8,7)	0,745
Subklinik hipotiroidi	6 (9,1)	2 (2,9)	0,159

Nakil sonrası hipotiroidi gelişen 11 hasta incelendiğinde hastaların ortanca yaşının 37 (23-60) yıl olduğu, hastaların 3'ünün (%27,3) kadın ve 8'inin (%72,7) erkek olduğu görülmüştür. Hastaların 6'sının (%54,5) nakil öncesi RT almış olduğu tespit edilmiştir. Nakil öncesi 2 hastada (%18,2) obezite, 2 hastada (%18,2) MS tanısı bulunurken DM tanılı hasta olmadığı görülmüştür. Yaşın, cinsiyetin, nakil öncesindeki obezite, DM ve MS varlığının, RT almış olmanın hipotiroidi gelişimine istatistiksel olarak anlamlı bir etkide bulunmadığı saptanmıştır ( $p>0,05$ ). OKHN alıcılarında hipotiroidi gelişiminde etkili olabilecek faktörlerin tek değişkenli analizi Tablo 29'da verilmiştir.

Ortanca 29 (11-87) aylık takip süresince hipotiroidi gelişim olasılığı OKHN alıcılarında %18,3 olarak bulunmuştur.

**Tablo 29.** Otolog kök hücre nakli alıcılarında nakil sonrasında hipotiroidi gelişiminde etkili olabilecek faktörlerin tek değişkenli analizi

<i>Hipotiroidi gelişimi</i>	<i>Var</i>	<i>Yok</i>	<i>p</i>	<i>HR</i>	<i>%95 CI</i>
	<i>N=11</i>	<i>N=55</i>			
Yaş (yıl), ortanca, (min-maks)	37,0 (23,0-60)	46,0 (17,0-66,0)	0,445	0,983	0,941-1,027
Cinsiyet, n, (%)			0,434		
Kadın	3 (27,3)	21 (38,2)		0,588	0,156-2,222
Erkek	8 (72,7)	34 (61,8)		1,700	0,450-6,420
Nakil öncesi obezite, n, (%)			0,525		
Var	2 (18,2)	14 (25,5)		0,608	0,131-2,818
Yok	9 (81,8)	41 (74,5)		1,645	0,355-7,630
Nakil öncesi DM, n, (%)			0,603		
Var	0	3 (5,5)		0,046	0,000-16,920
Yok	11 (100)	52 (94,5)		21,937	0,00-233,626
Nakil öncesi MS, n, (%)			0,962		
Var	2 (18,2)	9 (16,4)		0,963	0,207-4,470
Yok	9 (81,8)	46 (83,6)		1,038	0,224-4,820
Nakil öncesi RT, n, (%)			0,437		
Aldı	6 (54,5)	21 (38,2)		1,603	0,489-5,257
Almadı	5 (45,5)	34 (61,8)		0,624	0,190-2,047

*OKHN: otolog kök hücre nakli, DM: Diabetes mellitus, HR: hazard oranı, CI: güvenilirlik aralığı. MS: metabolik sendrom, RT: radyoterapi*

#### 4.8.2.2.2. AKHN alıcıları

Tiroid fonksiyon bozukluğu gelişimi açısından değerlendirmeye alınan 69 AKHN alıcısının 23'ünde (%33,3) nakil sonrasında tiroid fonksiyon bozukluğu geliştiği gözlenmiştir. Hipotiroidi (klinik ve subklinik) gelişimi 12 hastada (%17,4) görülmüştür. Klinik hipotiroidi 6 hastada (%8,7) görülürken subklinik

hipotiroidi 9 hastada (%13) görülmüştür. Hipotiroidi gelişimi nakilden ortanca 12 (6-36) ay sonra olup 7 hastada (%58,3) nakilden sonraki ilk 12 ayda gelişirken 4 hastada (%33,3) nakilden sonraki 12-24 ay arasında ve 1 hastada (%8,4) nakil sonrası 24-36 ay arasında geliştiği gözlenmiştir. Çalışma süresince yapılan son değerlendirmede 6 hastada (%8,7) klinik ve 2 hastada (%2,9) subklinik olmak üzere toplam 8 hastada (%11,6) hipotiroidi tanısının devam ettiği gözlenmiştir. Nakil sonrası hipotiroidi gelişimi açısından incelenen hastaların genel özellikleri Tablo 28’de verilmiştir.

Nakil sonrası tiroid fonksiyon bozukluğu, hipotiroidi, klinik ve subklinik hipotiroidi gelişim sıklıkları OKHN ve AKHN alıcıları arasında benzer bulunmuştur. Ancak AKHN alıcılarında nakil sonrası hipotiroidi gelişimi anlamlı olarak daha geç dönemde gözlenmiştir ( $p=0,039$ ).

Nakil sonrası hipotiroidi gelişen 12 hasta incelendiğinde hastaların ortanca yaşı 26 (20-52) yıl olup hastaların 6’sının (%50) kadın ve 6’sının (%50) erkek olduğu görülmüştür. Nakil öncesi 10 hasta (%83,3) myeloablatif hazırlık rejimi alırken 2 hastanın (%16,7) myeloablatif olmayan hazırlık rejimi almış olduğu; 4 hastaya (%33,3) hazırlık rejiminde TBI uygulandığı gözlenmiştir. Nakil öncesi 2 hastada (%16,7) obezite, 1 hastada (%8,3) MS tanısı bulunurken DM olmadığı tespit edilmiştir. Hastaların 4’ünde (%33,3) akut GVHH ve 8’inde (%66,7) kronik GVHH gelişmiştir. Nakil sonrası 2 hastada (%16,7) takrolimus, 3 hastada (%25) MMF kullanılırken, 5 hastada (%41,7) ortanca 112 (60-618) gün steroid kullanımı tespit edilmiştir. Hastaların tümünde CsA kullanılmış olup ortanca 10 (1-36) ay CsA kullanımı saptanmıştır. Hipotiroidi gelişimi kadın, hazırlık rejiminde TBI

alan, akut ve kronik GVHH gelişen ve nakil sonrası steroid kullanan hastalarda daha sık görülmekle birlikte bu değişkenlerin hipotiroidi gelişim riskini istatistiksel olarak arttırmadığı saptanmıştır ( $p>0,05$ ). Nakil sonrası hipotiroidi gelişen hastalardan hiçbirinin nakil öncesi RT almadığı görülmüştür. AKHN alıcılarında nakil sonrası hipotiroidi gelişiminde etkili olabilecek faktörlerin tek değişkenli analizi Tablo 30'da verilmiştir.

Ortanca 37 (11-98) aylık takipte hipotiroidi gelişim olasılığı AKHN alıcılarında %20,6 olarak bulunmuştur.

Tüm AKHN alıcılarımızda CsA kullanılmıştır. Bu nedenle CsA kullanımının hipotiroidi gelişimi üzerine etkisi tüm hastalar genelinde değerlendirilmiştir. Hipotiroidi gelişim sıklığı incelenen 135 hastanın 23'ünde (%17) hipotiroidi geliştiği ve hipotiroidi gelişen hastaların 12'sinde (%52,1) CsA kullanıldığı saptanmış, CsA kullanımının hipotiroidi gelişimine etki etmediği görülmüştür ( $p=1,000$ ). CsA kullanımının hipotiroidi gelişim üzerine etkisi Tablo 7'de görülmektedir.

**Tablo 30.** Allojenik kök hücre nakli alıcılarında nakil sonrasında hipotiroidi gelişiminde etkili olabilecek faktörlerin tek değişkenli analizi

<i>Hipotiroidi gelişimi</i>	<i>Var</i> <i>N=12</i>	<i>Yok</i> <i>N=57</i>	<i>p</i>	<i>HR</i>	<i>%95 CI</i>
Yaş (yıl), ortanca, (min-maks)	26 (20-52)	26 (15-64)	0,999	1,000	0,942 – 1,062
Cinsiyet, n, (%)			0,101		
Kadın	6 (50,0)	14 (24,6)		2,576	0,830-7,994
Erkek	6 (50,0)	43 (75,4)		0,388	0,125 – 1,205
Hazırlık rejimi türü, n, (%)			0,203		
Myeloablatif	10 (83,3)	35 (61,4)		2,680	0,587-12,236
Non-myeloablatif	2 (16,7)	22 (38,6)		0,373	0,082 – 1,704
Hazırlık rejiminde TBI, n, (%)			0,110		
Aldı	4 (33,3)	8 (14,0)		2,673	0,801 – 8,922
Almadı	8 (66,7)	49 (86,0)		0,374	0,112-1,248
Nakil öncesi radyoterapi, n, (%)			0,520		
Aldı	0	4 (7,0)		0,044	0,00–607,753
Almadı	12 (100)	53 (93,0)		22,830	0,00-317,577
Akut GVHH gelişimi, n, (%)			0,092		
Var	4 (33,3)	10 (17,5)		2,876	0,843 – 9,813
Yok	8 (66,7)	47 (82,5)		0,348	0,102-1,186
Kronik GVHH gelişimi, n, (%)			0,316		
Var	8 (66,7)	28 (49,1)		1,848	0,556 – 6,139
Yok	4 (33,3)	29 (50,9)		0,541	0,163-1,797
MMF kullanımı, n, (%)			0,546		
Var	3 (25,0)	12 (21,1)		1,499	0,402 – 5,586
Yok	9 (75,0)	45 (78,9)		0,667	0,179-2,485
Nakil sonrası steroid, n, (%)			0,139		
Var	5 (41,7)	13 (22,8)		2,389	0,755 – 7,562
Yok	7 (58,3)	44 (77,2)		0,419	0,132-1,325
Steroid kullanım süresi (gün), ortanca, (min-maks)	112 (60-618)	115 (60-322)	0,621	1,001	0,996 – 1,007
CsA kullanım süresi (ay), ortanca, (min-maks)	10 (1-36)	12 (1-60)	0,195	0,959	0,900 – 1,022
Takrolimus kullanımı, n, (%)			0,333		
Var	2 (16,7)	4 (7,0)		2,119	0,464 – 9,673
Yok	10 (83,3)	53 (93,0)		0,333	0,103-2,156

AKHN: Allojenik kök hücre nakli, TBI: tüm vücut ışınlaması, DM: Diabetes mellitus, HT: hipertansiyon, MS: metabolik sendrom, GVHH: graft versus host hastalığı, CsA: siklosporin A, MMF: mikofenolat mofetil, HR: hazard oranı, CI: güvenilirlik aralığı.

### 4.8.3. Hipertiroidi

#### 4.8.3.1. Hipertiroidi gelişimi açısından incelenen hastaların nakil sonrası genel özellikleri

##### 4.8.3.1.1. OKHN alıcıları

Hastalar nakil sonrası ortalama 29 (11-87) ay takip edilmiştir. Takip süresince 7 hastada (%10,6) hastalık yinelenmesi gerçekleşirken 2 hasta (%3) ise hayatını kaybetmiştir. Toplam takip süresince hastaların hastaliksız sağ kalım süresi ortalama 27 (11-87) ay olarak bulunmuştur. Hipertiroidi gelişimi açısından incelenen hastaların nakil sonrası genel özellikleri Tablo 31'de verilmiştir.

##### 4.8.3.1.2. AKHN alıcıları

Hastalar nakil sonrası ortalama 37 (11-98) ay takip edilmiştir. Takip süresince 4 hasta (%5,8) hayatını kaybetmiş olup, 4 hastada (%5,8) hastalık yinelenmesi görülmüştür. Toplam takip süresince hastaların hastaliksız sağ kalım süresi ortalama 37 (11-98) ay olarak bulunmuştur. Hipertiroidi gelişimi açısından incelenen hastaların nakil sonrası genel özellikleri Tablo 31'de verilmiştir.

**Tablo 31.** Hipertiroidi gelişimi açısından incelenen hastaların HKHN sonrası genel özellikleri

	<b>OKHN</b>	<b>AKHN</b>
	<b>N=66</b>	<b>N=69</b>
Toplam takip süresi (ay), ortalama, (min-maks)	29 (11-87)	37 (11-98)
Takip süresince hastalısız sağ kalım süresi (ay), ortalama, (min-maks)	27 (11-87)	37 (11-98)
Nakil sonrası ölen hasta sayısı, (%)	2 (3)	4 (5,8)
Nakil sonrası hastalığı yineleyen hasta sayısı, (%)	7 (10,6)	4 (5,8)
Nakil sonrası ek hücre verilen hasta sayısı, (%)	0	12 (27,3)
Nakil sonrası akut GVHH gelişen hasta sayısı, (%)	1 (1,5)	13 (18,8)
Nakil sonrası kronik GVHH gelişen hasta sayısı, (%)	1 (1,5)	33 (47,8)
Nakil sonrası CsA kullanan hasta sayısı, (%)	1 (1,5)	69 (100)
CsA kullanım süresi (ay), ortalama, (min-maks)	6	10 (1-84)
Nakil sonrası MMF kullanan hasta sayısı, (%)	0	13 (8,8)
MMF kullanım süresi (ay), ortalama, (min-maks)	-	2 (1-19)
Takrolimus kullanan hasta sayısı, (%)	0	5 (7,2)
Takrolimus kullanım süresi (ay), ortalama, (min-maks)	-	5 (1-17)
Nakil sonrası steroid kullanan hasta sayısı, (%)	5 (7,6)	15 (21,7)
Steroid kullanım süresi (gün), ortalama, (min-maks)	30 (3-330)	112 (40-418)

*OKHN: otolog kök hücre nakli, AKHN: Allojenik kök hücre nakli, GVHH: graft versus host hastalığı, CsA: Siklosporin A, MMF: mikofenolat mofetil*

#### 4.8.3.2. Hipertiroidi gelişimi

##### 4.8.3.2.1. OKHN alıcıları

Hipertiroidi gelişimi açısından yapılan değerlendirmeye alınan 66 OKHN alıcısından 17'sinde (%25,8) nakil sonrası tiroid fonksiyon bozukluğu geliştiği gözlenmiştir. Hipertiroidi (klinik ve subklinik) gelişimi 7 hastada (%10,6) görülmüştür. Klinik hipotiroidi hiçbir hastada görülmezken subklinik hipertiroidi 7 hastada (%10,6) görülmüştür. Hipertiroidi gelişimi nakilden ortalama 1 (1-6) ay

sonra gelişirken son değerlendirmede hiçbir hastada hipertiroidinin devam etmediği görülmüştür. Nakil sonrası hipertiroidi gelişimi açısından incelenen hastaların genel özellikleri Tablo 32’de verilmiştir.

**Tablo 32.** Nakil sonrası hipertiroidi gelişimi

	<b>OKHN</b>	<b>AKHN</b>	<b>p</b>
	<b>N=66</b>	<b>N=69</b>	
Nakil sonrası tiroid disfonksiyon gelişen hasta sayısı, (%)	17 (25,8)	23 (33,3)	0,355
Nakil sonrası hipertiroidi gelişimi, n, (%)	7 (10,6)	13 (18,9)	0,228
Nakil sonrası gelişen hipertiroidi alt türü, n, (%)			
Klinik hipertiroidi	0	2 (2,9)	0,497
Subklinik hipertiroidi	7 (10,6)	11 (16)	0,451
Hipertiroidi gelişim süresi (ay), ortalanca, (min-maks)	1 (1-6)	3 (1-12)	0,185
Son değerlendirmede hipertiroidi devam eden hasta sayısı, (%)			
Klinik hipertiroidi	0	0	
Subklinik hipertiroidi	0	2 (2,9)	

Nakil sonrası hipertiroidi gelişen 7 hasta incelendiğinde hastaların ortalanca yaşı 38 (23-55) yıl olup, hastaların 2’sinin (%28,6) kadın ve 5’inin (%71,4) erkek olduğu görülmüştür. Hastaların 1’inin (%14,3) nakil öncesi RT almış olduğu tespit edilmiştir. Hastaların 2 hastada (%28,6) obezite, 1 hastada (%14,3) MS tanısı bulunurken hastalarda DM olmadığı tespit edilmiştir. Hipertiroidi gelişen hasta sayısının az olması nedeni ile risk analizi yapılamamıştır. Ancak hipertiroidi gelişen hastaların yaşlarının hipertiroidi gelişmeyen hastalara göre daha küçük olduğu ve steroid kullanan hastalarda hipertiroidi gelişiminin daha sık olduğu



gözlenmiştir. OKHN yapılan ve hipertiroidi gelişen hastaların özellikleri Tablo 33'te verilmiştir.

Ortanca 29 (11-87) aylık takip süresince hipertiroidi gelişim olasılığı OKHN alıcılarında %11,6 olarak bulunmuştur.

**Tablo 33.** Otolog kök hücre nakli sonrasında hipertiroidi gelişen hastaların özellikleri

<i>Hipertiroidi gelişimi</i>	<i>Var</i> <i>N=7</i>	<i>Yok</i> <i>N=59</i>
Yaş (yıl), ortanca, (min-maks)	38 (23-55)	46 (17-66)
Cinsiyet, n, (%)		
Kadın	2 (28,6)	22 (37,2)
Erkek	5 (71,4)	37 (62,7)
Nakil öncesi obezite, n, (%)		
Var	2 (28,6)	14 (23,7)
Yok	5 (71,4)	45 (76,3)
Nakil öncesi DM, n, (%)		
Var	0	3 (5,1)
Yok	7 (100)	56 (94,9)
Nakil öncesi metabolik sendrom, n, (%)		
Var	1 (14,3)	10 (16,9)
Yok	6 (85,7)	49 (83,1)
Nakil sonrası steroid kullanımı, n, (%)		
Var	1 (14,3)	4 (6,8)
Yok	6 (85,7)	55 (93,2)
Steroid kullanım süresi (gün), ortanca, (min-maks)	13	28 (3,330)
Nakil öncesi radyoterapi, n, (%)		
Aldı	1 (14,3)	26 (44,1)
Almadı	6 (85,7)	33 (55,9)

*OKHN: otolog kök hücre nakli, TBI: tüm vücut ışınlaması, DM: Diabetes mellitus,*

#### 4.8.3.2.2. AKHN alıcıları

Hipertiroidi gelişimi açısından yapılan değerlendirmeye alınan 69 AKHN alıcısından 23'ünde (%33,3) nakil sonrası tiroid fonksiyon bozukluğu geliştiği gözlenmiştir. Hipertiroidi (klinik ve subklinik) gelişimi 13 hastada (%18,8) görülmüştür. Klinik hipertiroidi 2 hastada (%2,9) görülürken subklinik hipertiroidi 11 hastada (%15,9) görülmüştür. Hipertiroidi gelişimi nakilden ortanca 3 (1-12) ay sonra gözlenmiştir. Çalışma süresince yapılan son değerlendirmede 2 hastada (%2,9) subklinik hipertiroidi tanısının devam ettiği gözlenmiştir. Nakil sonrası hipertiroidi gelişimi açısından incelenen hastaların genel özellikleri Tablo 32'de verilmiştir.

Nakil sonrası tiroid fonksiyon bozukluğu, hipertiroidi, klinik ve subklinik hipertiroidi gelişim sıklıkları ve gelişim zamanları OKHN ve AKHN alıcılarında benzer bulunmuştur ( $p>0,05$ ).

Nakil sonrası hipertiroidi gelişen 13 hasta incelendiğinde hastaların ortanca yaşı 33 (17-52) yıl olup hastaların 2'sinin (%15,4) kadın ve 11'inin (%84,6) erkek olduğu görülmüştür. Nakil öncesi 9 hasta (%69,2) myeloablatif hazırlık rejimi alırken 4 hastanın (%30,8) myeloablatif olmayan hazırlık rejimi almış olduğu; 3 hastaya (%23,1) hazırlık rejiminde TBI uygulandığı gözlenmiştir. Nakil öncesi 2 hastada (%15,4) obezite, 1 hastada (%7,7) DM tanısı bulunurken MS tanısının olmadığı tespit edilmiştir. Hastaların 4'ünde (%30,8) akut GVHH ve 5'inde (%38,5) kronik GVHH gelişmiştir. Nakil sonrası 1 hastada (%7,7) takrolimus, 3 hastada (%23,1) MMF kullanılırken, 4 hastada (%30,8) steroid kullanımı tespit edilmiştir. Hastaların tümünde CsA kullanılmış olup ortanca 3 (1-

12) ay CsA kullanımı saptanmıştır. Hipertiroidi gelişiminin erkek, hazırlık rejiminde TBI alan, nakil öncesi RT alan, DM tanısı olan, akut GVHH gelişen ve nakil sonrası steroid ve MMF kullanan hastalarda daha sık görülmekle birlikte bu değişkenlerin hipertiroidi gelişim riskini istatistiksel olarak arttırmadığı saptanmıştır ( $p>0,05$ ). Hipertiroidi gelişen hastalarda hipertiroidi gelişmeyen hastalara göre daha kısa süreli CsA kullandıkları, uzun süreli CsA kullanımının hipertiroidi gelişim riskini anlamlı olarak azalttığı tespit edilmiştir ( $p=0,001$ ). AKHN hastalarında nakil sonrası hipertiroidi gelişiminde etkili olabilecek faktörlerin tek değişkenli analizi Tablo 35’te verilmiştir.

Ortanca 37 (11-98) aylık takipte hipertiroidi gelişim olasılığı AKHN alıcılarında %18,8 olarak bulunmuştur.

Tüm AKHN alıcılarımızda CsA kullanılmıştır. Bu nedenle CsA kullanımının hipertiroidi gelişimi üzerine etkisi tüm hastalar genelinde değerlendirilmiştir. Hipertiroidi gelişim sıklığı incelenen 135 hastanın 20’sinde (%14,8) hipertiroidi geliştiği ve hipertiroidi gelişen hastaların 14’ünde (%70) CsA kullanıldığı saptanmıştır. CsA kullanan hastalarda anlamlı olmamakla birlikte hipertiroidi gelişiminin daha sık görüldüğü tespit edilmiştir ( $p=0,095$ ). CsA kullanımının hipertiroidi gelişim üzerine etkisi Tablo 7’de görülmektedir.

Nakil sonrası ötiroid hasta sendromu gelişimi OKHN alıcılarımızda %3, AKHN alıcılarımızda %10 oranında ve tümünde ilk 3 ay içerisinde tespit edilmiştir. Allojenik ve otolog KHN alıcılarımızda ötiroid hasta sendromu gelişme sıklığı ve süresi iki grup arasında benzer bulunmuştur (sırayla  $p=0,166$  ve  $p=0,350$ ).

**Tablo 34.** Allojenik kök hücre nakli alıcılarında nakil sonrası hipertiroidi gelişiminde etkili olabilecek faktörlerin tek değişkenli analizi

<i>Hipotiroidi gelişimi</i>	<i>Var</i> <i>N=12</i>	<i>Yok</i> <i>N=57</i>	<i>p</i>	<i>HR</i>	<i>%95 CI</i>
Yaş (yıl), ortanca, (min-maks)	33 (17-52)	25 (15-64)	<b>0,053</b>	1,044	0,999 – 1,091
Cinsiyet, n, (%)			0,292		
Kadın	2 (15,4)	18 (32,1)		2,248	0,498-10,142
Erkek	11 (84,6)	38 (67,9)		0,445	0,099 – 2,008
Hazırlık rejimi türü, n, (%)			0,730		
Myeloablatif	9 (69,2)	36 (64,3)		0,813	0,250-2,640
Non-myeloablatif	4 (30,8)	20 (35,7)		1,230	0,379 – 3,995
Hazırlık rejiminde TBI, (%)			0,497		
Aldı	3 (23,1)	9 (16,1)		0,640	0,176 – 2,326
Almadı	10 (76,9)	47 (83,9)		1,564	0,430-5,687
Nakil öncesi obezite, n, (%)			0,947		
Var	2 (15,4)	9 (16,1)		0,950	0,211 – 4,286
Yok	11 (84,6)	47 (83,9)		1,053	0,233-4,750
Nakil öncesi DM, n, (%)			0,533		
Var	1 (7,7)	2 (3,6)		1,195	0,246 – 14,751
Yok	12 (92,3)	54 (96,4)		0,522	0,068-4,022
Nakil öncesi MS, n, (%)			0,493		
Var	0	5 (8,9)		0,044	0,000–334,903
Yok	13 (100)	51 (91,1)		22,737	0,003-173,033
Akut GVHH gelişimi, n, (%)			0,236		
Var	4 (30,8)	9 (16,1)		0,491	0,151 – 1,595
Yok	9 (69,2)	47 (83,9)		2,037	0,627-6,619
Kronik GVHH gelişimi, n, (%)			0,369		
Var	5 (38,5)	28 (50,0)		1,669	0,545 – 5,108
Yok	8 (61,5)	28 (50,0)		0,599	0,196-1,833
MMF kullanımı, n, (%)			0,767		
Var	3 (23,1)	10 (17,9)		0,822	0,226 – 2,989
Yok	10 (76,9)	46 (82,1)		1,216	0,335-4,419
Nakil sonrası steroid, n, (%)			0,503		
Var	4 (30,8)	11 (19,6)		0,669	0,206 – 2,172
Yok	9 (69,2)	45 (80,4)		1,495	0,460-4,857
CsA kullanım süresi (ay), ortanca, (min-maks)	3 (1-12)	12 (1-84)	<b>0,001</b>	0,784	0,675 – 0,911
Takrolimus kullanımı, n, (%)			0,987		
Var	1 (7,7)	4 (80,0)		1,017	0,132-7,820
Yok	12 (92,3)	52 (20,0)		0,984	0,128-7,567
Nakil öncesi radyoterapi, (%)			0,728		
Var	1 (7,7)	3 (5,4)		1,436	0,187 – 11,050
Yok	12 (92,3)	53 (94,6)			

AKHN: Allojenik kök hücre nakli, TBI: tüm vücut ışınlaması, DM: Diabetes mellitus, GVHH: graft versus host hastalığı, CsA: siklosporin A, MMF: mikofenolat mofetil, HR: hazard oranı, CI: güvenilirlik aralığı.

#### **4.9. Kemik Metabolizma Bozuklukları**

Çalışmaya alınan hastalardan hiçbirinin nakil öncesi kemik metabolizma bozukluğu bilinmemektedir. Çalışmaya alına tüm hastalar (90 OKHN ve 79 AKHN alıcısı) dâhil edilmiştir.

##### 4.9.1. Kemik Metabolizma Bozukluğu Gelişimi Açısından İncelenen Hastaların Nakil Öncesi Genel Özellikleri

Bakınız “Nakil öncesi hastaların genel özellikleri”.

##### 4.9.2. Kemik Metabolizma Bozukluğunun İncelendiği Hastaların Nakil Sonrası Genel Özellikleri

Bakınız “Nakil sonrası hastaların genel özellikleri”.

##### 4.9.3. Kemik Mineral Dansite Bozukluğu

###### 4.9.3.1. OKHN alıcıları

Kemik metabolizma bozukluğu gelişimi açısından incelenen 90 OKHN alıcısından 38’inde (%42,2) nakil sonrası KMD bozukluğu gözlenmiştir. KMD bozukluğu nakilden ortanca 12 (12-36) ay sonra olup 34 hastada (%89,5) nakilden sonraki ilk 12 ayda görülürken, 3 hastada (%7,9) nakil sonrası 12-24 ay arasında, 1 hastada (%2,6) nakil sonrası 24-36 ay arasında gözlenmiştir. KMD bozukluğu alt türleri incelendiğinde nakil sonrasında 15 hastada (%16,7) osteoporoz, 23 hastada (%25,5) osteopeni olarak görülmektedir. Çalışma süresince yapılan son değerlendirmede 13 hastada (%14,5) osteoporoz ve 23 hastada (%25,5) osteopeni

olmak üzere 36 hastada (%40) KMD bozukluğunun devam ettiği gözlenmiştir. Nakil sonrası KMD bozukluğu açısından incelenen hastaların genel özellikleri Tablo 35’te verilmiştir.

**Tablo 35.** Kemik metabolizma bozukluğu gelişimi

	OKHN N=90	AKHN N=79	p
KMD bozukluğu görülen hasta sayısı, (%)	38 (42,2)	46 (58,2)	<b>0,045</b>
KMD bozukluğu görülme süresi, ortanca, (min-maks)	12 (12-36)	12 (12-72)	0,524
Yıllara göre KMD bozukluğu görülmesi, n, (%)			
0-12 ay	34 (89,5)	43 (93,5)	
12-24 ay	3 (7,9)	2 (4,3)	
24-36 ay	1 (2,6)	0	
60-72 ay	0	1 (2,2)	
KMD bozukluğu alt türü, n, (%)			
Osteoporoz	15 (16,7)	12 (15,2)	0,490
Osteopeni	23 (25,5)	34 (43)	0,341
Son değerlendirmede KMD bozukluğu, n, (%)	36 (40)	35 (44,3)	0,640
Son değerlendirmede KMD bozukluğu alt türü, n, (%)			
Osteoporoz	3 (14,5)	9 (11,3)	0,650
Osteopeni	23 (25,5)	26 (33)	0,321

*KMD: kemik mineral dansite, OKHN: otolog kök hücre nakli, AKHN: Allojenik kök hücre nakli*

Nakil sonrası KMD bozukluğu görülen 38 hasta incelendiğinde hastaların ortanca yaşının 56 (23-69) yıl olduğu görülmekte olup yaş artıka KMD bozukluğu görülme riskinin anlamlı ölçüde arttığı tespit edilmiştir (p=0,017, HR=1,034). Hastaların 18’inin (%47,7) kadın ve 20’sinin (%52,6) erkek olduğu görülmüştür. Hastaların 14’ünün (%36,8) nakil öncesi RT almış olduğu tespit

edilmiştir. Nakil öncesi 11 hastada (%28,9) obezite, 2 hastada (%5,3) DM ve 10 hastada (%26,3) MS bulunduğu tespit edilmiştir. Hastaların 4'ünün (%10,5) nakil sonrası ortalama 114 (4-365) gün steroid kullandığı saptanmıştır. Ayrıca steroid tedavisi alan hastaların 3'ünde (%75) kalsiyum ve D vitamini kullanıldığı saptanmıştır. Hastaların 14'ünde (%36,8) Multipl myelom tedavisine ek olarak bifosfonat kullanıldığı saptanmıştır. Cinsiyetin, nakil öncesindeki obezite, DM, MS varlığı ve RT almış olmanın, bifosfonat kullanımının ve nakil sonrası steroid kullanımının KMD bozukluğu görülmesi riskini istatistiksel olarak anlamlı bir etkide bulunmadığı saptanmıştır ( $p>0,05$ ). OKHN alıcılarında KMD bozukluğu görülmesinde etkili olabilecek faktörlerin tek değişkenli analizi Tablo 36'da verilmiştir.

Ortalama 31 (11-88) aylık takip süresince KMD bozukluğu görülme olasılığı OKHN alıcılarında %44,8 olarak bulunmuştur. Nakil sonrası gelişen hipertirooidilerin ilk 3 ayda gelişmesi ve geçici olması nedeni ile KMD bozukluğu gelişimini etkimeyeceği düşünüldüğü için ileri analiz yapılmamıştır.

**Tablo 36.** Otolog kök hücre nakli alıcılarında nakil sonrasında KMD bozukluğu görülmesinde etkili olabilecek faktörlerin tek değişkenli analiz

<i>KMD bozukluğu</i>	<i>Var</i> <i>N=38</i>	<i>Yok</i> <i>N=52</i>	<i>p</i>	<i>HR</i>	<i>%95 CI</i>
Yaş (yıl), ortanca, (min-maks)	56 (23-69)	43 (17-68)	<b>0,017</b>	1,034	1,006 – 1,063
Cinsiyet, n, (%)			0,233		
Kadın	18 (47,4)	16 (30,8)		0,678	0,359-1,283
Erkek	20 (52,6)	36 (69,2)		1,474	0,780 – 2,787
Bifosfonat kullanımı, n, (%)			0,904		
Var	14 (36,8)	18 (34,6)		1,041	0,539-2,013
Yok	24 (63,2)	34 (65,4)		0,960	0,497-1,856
Nakil öncesi RT, n, (%)			0,340		
Aldı	14 (36,8)	25 (48,1)		0,725	0,375-1,423
Almadı	42 (63,2)	27 (51,9)		1,379	0,713-2,668
Nakil öncesi obezite, n, (%)			0,535		
Var	11 (28,9)	11 (21,2)		1,249	0,619 – 2,518
Yok	27 (71,1)	42 (78,8)		0,801	0,397-1,615
Nakil öncesi DM, n, (%)			0,382		
Var	2 (5,3)	6 (11,5)		0,530	0,127 – 2,203
Yok	36 (94,7)	46 (88,5)		1,580	0,454-7,849
Nakil öncesi MS, n, (%)			0,169		
Var	10 (26,3)	6 (11,5)		1,660	0,806–3,418
Yok	28 (73,7)	46 (88,5)		0,603	0,293-1,240
Nakil sonrası steroid, n, (%)			0,402		
Var	4 (10,5)	4 (7,7)		0,640	0,226–1,817
Yok	34 (89,5)	48 (92,3)		1,562	0,550-4,433
Steroid kullanım süresi (gün), ortanca, (min-maks)	114 (4- 365)	28 (3-330)	0,879	1,001	0,994–1,007
Nakil öncesi hipertiroidi, n, (%)			0,435		
Var	6 (15,8)	12 (23,1)		1,416	0,592-3,390
Yok	32 (84,2)	40 (76,9)		0,706	0,295-1,691

OKHN: otolog kök hücre nakli, DM: Diabetes mellitus, HR: hazard oranı, CI: güvenilirlik aralığı.



#### 4.9.3.2. AKHN alıcıları

Kemik metabolizma bozukluğu gelişimi açısından incelenen 79 AKHN alıcısının 46'sında (%58,2) nakil sonrası KMD bozukluğu gözlenmiştir. KMD bozukluğu nakilden ortanca 12 (12-72) ay sonra olup 43 hastada (%93,5) nakilden sonraki ilk 12 ayda görülürken, 2 hastada (%4,3) nakil sonrası 12-24 ay arasında, 1 hastada (%2,2) nakil sonrası 60-72 ay arasında gözlenmiştir. KMD bozukluğu alt türleri incelendiğinde nakil sonrasında 12 hastada (%15,2) osteoporoz, 34 hastada (%43) osteopeni olarak görülmektedir. Çalışma süresince yapılan son değerlendirmede 9 hastada (%11,3) osteoporoz ve 26 hastada (%33) osteopeni olmak üzere 35 hastada (%44,3) KMD bozukluğunun devam ettiği gözlenmiştir. Nakil sonrası KMD bozukluğu gelişimi açısından incelenen hastaların genel özellikleri Tablo 35'te verilmiştir.

Nakil sonrası KMD bozukluğunun AKHN alıcılarında OKHN alıcılarına göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde daha sık görüldüğü saptanmıştır ( $p=0,045$ ). KMD bozukluğu görülme zamanı, osteoporoz ve osteopeni görülme sıklıkları, son değerlendirmede devam eden KMD bozukluk sıklığı iki grup arasında benzerdir ( $p>0,05$ ).

Nakil sonrası KMD bozukluğu görülen 46 hasta incelendiğinde hastaların ortanca yaşı 25 (16-52) yıl olup hastaların 15'inin (%32,6) kadın ve 31'inin (%67,4) erkek olduğu görülmüştür. Nakil öncesi 31 hasta (%67,4) myeloablatif hazırlık rejimi alırken 15 hastanın (%32,6) myeloablatif olmayan hazırlık rejimi almış olduğu, 7 hastaya (%15,2) hazırlık rejiminde TBI uygulandığı gözlenmiştir. Hastaların 4'ünün (%8,7) nakil öncesi RT almış olduğu saptanmıştır. Nakil öncesi

4 hastada (%8,7) obezite, 1 hastada (%2,2) MS, 2 hastada (%4,3) DM ve 7 hastada (%15,2) tiroid fonksiyon bozukluğu tanısı bulunmaktadır. Hastaların 6'sında (%13,5) akut GVHH ve 24'ünde (%52,2) kronik GVHH gelişmiştir. Nakil sonrası 4 hastada (%8,7) takrolimus, 7 hastada (%15,2) MMF kullanılırken, 12 hastada (%26,1) ortalama 112 (40-362) gün steroid kullanımı tespit edilmiştir. Ayrıca steroid tedavisi alan tüm hastaların kalsiyum ve D vitamini kullanıldığı saptanmıştır. Hastaların tümünde CsA kullanılmış olup ortalama 12 (1-24) ay CsA kullanımı saptanmıştır. Kadın hastalarda ve nakil öncesi tiroid fonksiyon bozukluğu olan hastalarda KMD bozukluğu daha sık görülmekle birlikte istatistiksel olarak anlamlı değildir. Hazırlık rejiminde TBI ve nakil öncesi RT alan, obezite ve MS tanısı olan, nakil sonrası akut GVHH gelişen, MMF kullanan hastalarda KMD bozukluğu daha az görülmektedir, ancak fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ( $p>0,05$ ). KMD bozukluğu görülen hastalarda KMD bozukluğu olmayan hastalara göre CsA kullanım süresi daha kısa olup, CsA kullanım süresinin ile KMD bozukluğu görülmesi arasında anlamlı bir negatif ilişki saptanmıştır ( $p=0,032$ ). AKHN alıcılarında nakil sonrası KMD bozukluğu görülmesinde etkili olabilecek faktörlerin tek değişkenli analizi Tablo 37'de verilmiştir. Nakil sonrası gelişen hipertiroidilerin ilk 3 ayda gelişmesi ve geçici olması nedeni ile KMD bozukluğu gelişimini etkimeyeceği düşünöldüğü için ileri analiz yapılmamıştır.

Tüm AKHN alıcılarımızda CsA kullanılmıştır. Bu nedenle CsA kullanımının KMD bozukluğu görülmesi üzerine etkisi tüm hastalar genelinde değerlendirilmiştir. KMD bozukluğu görülme sıklığı incelenen 169 hastanın

84'ünde (%49,7) KMD bozukluğu olduğu ve KMD bozukluğu görülen hastaların 47'sinde (%56) CsA kullanıldığı saptanmıştır. CsA kullanan hastalarda anlamlı olarak daha sık KMD bozukluğu görüldüğü tespit edilmiştir ( $p=0,031$ ). CsA kullanımının KMD bozukluğu üzerine etkisi Tablo 7'de görülmektedir.

Nakil sonrası ortanca 38 (11-98) aylık takipte KMD bozukluğu görülme olasılığı AKHN alıcılarında %79,5 olarak bulunmuştur.

**Tablo 37.** Allojenik kök hücre nakli alıcılarında nakil sonrasında KMD bozukluğu görülmesinde etkili olabilecek faktörlerin tek değişkenli analizi

<i>KMD bozukluğu</i>	<i>Var N=12</i>	<i>Yok N=57</i>	<i>P</i>	<i>HR</i>	<i>%95 CI</i>
Yaş (yıl), ortanca, (min-maks)	25 (16-52)	30 (15-64)	0,797	0,996	0,968-1,026
Cinsiyet, n, (%)			0,687		
Kadın	15 (32,6)	9 (27,3)		0,880	0,474-1,636
Erkek	31 (67,4)	24 (72,7)		1,136	0,611-2,112
Hazırlık rejimi türü, n, (%)			0,827		
Myeloablatif	31 (67,4)	21 (63,6)		0,933	0,503-1,731
Non-myeloablatif	15 (32,6)	12 (36,4)		1,071	0,575-1,987
Hazırlık rejiminde TBI, n, (%)			0,551		
Aldı	7 (15,2)	7 (21,2)		1,071	0,569-2,877
Almadı	39 (84,8)	26 (78,8)		0,782	0,348-1,758
Nakil öncesi obezite, n, (%)			0,219		
Var	4 (8,7)	8 (24,2)		0,525	0,188-1,466
Yok	42 (91,3)	25 (75,8)		1,906	0,682-5,322
Nakil öncesi DM, n, (%)			0,784		
Var	2 (4,3)	1 (3,0)		1,220	0,295-5,042
Yok	44 (95,7)	32 (97,0)		0,820	0,198-3,390
Nakil öncesi MS, n, (%)			0,268		
Var	1 (2,2)	4 (12,1)		0,326	0,045-2,368
Yok	45 (97,8)	29 (87,9)		3,066	0,422-22,253
Akut GVHD gelişimi, n, (%)			0,262		
Var	6 (13,5)	10 (30,3)		1,639	0,691-3,888
Yok	40 (86,5)	23 (69,7)		0,610	0,257-1,447
Kronik GVHD gelişimi, n, (%)			0,904		
Var	24 (52,2)	18 (54,5)		1,036	0,581-1,849
Yok	22 (47,8)	15 (45,5)		0,965	0,541-1,722
Nakil sonrası MMF kullanımı, n, (%)			0,335		
Var	7 (15,2)	10 (30,3)		1,489	0,663-3,344
Yok	39 (84,8)	23 (69,7)		0,671	0,299-1,508
Nakil sonrası steroid kullanımı, n, (%)			0,910		
Var	12 (26,1)	10 (30,3)		1,039	0,539-2,013
Yok	24 (83,9)	23 (69,7)		0,963	0,497-1,865
Steroid kullanım süresi (gün), ortanca, (min-maks)	1102 (40-362)	103 (60-322)	0,882	0,999	0,999-1,007
CsA kullanım süresi (ay), ortanca, (min-maks)	12 (1-24)	12 (3-54)	<b>0,032</b>	0,948	0,902-0,995
Takrolimus kullanımı, n, (%)			0,773		
Var	4 (8,7)	2 (6,1)		0,836	0,299-2,335
Yok	42 (91,3)	31 (93,9)		1,196	0,428-3,343
Nakil öncesi radyoterapi, n, (%)			0,757		
Aldı	4 (8,7)	3 (9,1)		0,847	0,298-2,413
Almadı	42 (91,3)	30 (90,9)		1,180	0,414-3,360
Nakil öncesi hipertiroidi, n, (%)			0,773		
Var	4 (8,7)	2 (6,1)		0,836	0,299-2,335
Yok	42 (91,3)	31 (93,9)		1,196	0,428-3,340

*KMD: kemik mineral dansite, AKHN: Allojenik kök hücre nakli, TBI: tüm vücut ışınlaması, DM: Diabetes mellitus, GVHD: graft versus host hastalığı, CsA: siklosporin A, MMF: mikofenolat mofetil, HR: hazard oranı, CI: güvenilirlik aralığı.*

#### 4.9.4. Kırık, Avasküler Nekroz Gelişimi

##### 4.9.4.1. OKHN alıcıları

Çalışmaya alınan 90 OKHN alıcılarından Multipl myelom tanılı 1 hastada (%1,1) nakil sonrası 12. ayda patolojik vertebra kırığı gelişmiş ve OKHN alıcılarında avasküler nekroz gelişmediği saptanmıştır. Nakil sonrası patolojik kırık ve avasküler nekroz gelişimi Tablo 38’de verilmiştir.

**Tablo 38.** Kırık ve avasküler nekroz gelişimi

	<b>OKHN</b> <b>N=90</b>	<b>AKHN</b> <b>N=79</b>	<b>p</b>
Nakil sonrası kırık gelişimi, n, (%)	1 (1,1)	2 (2,5)	0,600
Nakil sonrası kırık gelişen hastalarda kırık bölgesi, n, (%)			1,000
Vertebra	1 (1,1)	1 (1,2)	
Femur	0	1 (1,2)	
Nakil sonrası kırık gelişim süre (ay), ortalama, (min-maks)	12	62 (42- 83)	0,221
Nakil sonrası avasküler nekroz gelişimi, n, (%)	0	11 (13,9)	<b>0,001</b>
Nakil sonrası avasküler nekroz bölgesi, n, (%)			0,083
Femur	0	11 (13,9)	
Nakil sonrası avasküler nekroz gelişim süresi (ay), ortalama, (min-maks)	40	20 (3-60)	0,192

*KMD: kemik mineral dansite, OKHN: otolog kök hücre nakli, AKHN: Allojenik kök hücre nakli*

##### 4.9.4.2. AKHN alıcıları

Çalışmaya alınan 79 AKHN alıcısının 2’sinde (%2,5) nakilden ortalama 62 (42-83) ay sonra patolojik kırık gelişmiştir. Ve KML tanılı 1 hastada (%1,2) femur kırığı ve nakil öncesi vertebral bölgeye RT alan Hodgkin dışı lenfoma tanılı 1 hastada (%1,2) vertebra kırığı gelişmiştir. OKHN ile AKHN alıcılarında

kırık gelişimi, kırık yeri ve süresi açısından benzerlik saptanmıştır. Nakil sonrası patolojik kırık gelişimi Tablo 38'de verilmiştir.

Avasküler nekroz gelişimi açısından incelenen 79 AKHN alıcısının 11'inde (%13,9) femur başı avasküler nekrozu gelişmiştir. Avasküler nekroz gelişimi nakilden ortanca 20 (3-60) ay sonra gözlenmiştir. Nakil sonrası avasküler nekroz gelişimi Tablo 38'de verilmiştir.

Nakil sonrası avasküler nekroz gelişimi AKHN alıcılarında OKHN alıcılarına göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde daha sık görüldüğü saptanmıştır ( $p=0,001$ ). Avasküler nekroz gelişme zamanı iki grup arasında benzerdir ( $p>0,05$ ).

Nakil sonrası avasküler nekroz gelişen 11 hasta incelendiğinde hastaların ortanca yaşı 23 (18-52) yıl olup hastaların 4'ünün (%36,4) kadın ve 7'sinin (%63,6) erkek olduğu görülmüştür. Nakil öncesi 8 hasta (%72,7) myeloablatif hazırlık rejimi alırken 3 hastanın (%27,3) myeloablatif olmayan hazırlık rejimi almış olduğu, 1 hastaya (%9,1) hazırlık rejiminde TBI uygulandığı gözlenmiştir. Hastaların 2'sinin (%18,2) nakil öncesi RT almış olduğu saptanmıştır. Hastaların 4'ünde (%36,4) akut GVHH ve 9'unda (%81,8) kronik GVHH gelişmiştir. Nakil sonrası 2 hastada (%18,2) takrolimus, 7 hastada (%63,6) MMF kullanılırken, 10 hastada (%90,9) ortanca 221 (66-618) gün steroid kullanımı tespit edilmiştir. Hastaların tümünde CsA kullanılmış olup ortanca 21 (1-84) ay CsA kullanımı saptanmıştır. Hastaların 5'inde (%45,5) bifosfonat kullanıldığı saptanmıştır. Yaşın, cinsiyetin, nakil öncesi RT ve hazırlama rejiminde TBI almanın, hazırlama rejimi türünün avasküler nekroz gelişimi üzerine etkisinin olmadığı saptanmıştır.

Akut ve kronik GVHH gelişen hastalarda avasküler nekroz daha sık görülmekle birlikte fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ( $p>0,05$ ).

Nakil sonrası MMF, steroid ve bifosfonat kullanımının avasküler nekroz gelişimini anlamlı olarak arttırdığı saptanmıştır ( $p=0,002$ ,  $p=0,002$ ,  $p=0,003$ ). Ancak çok değişkenli analizde bu etkinin steroid kaynaklı olduğu ( $p=0,021$ ), MMF (0,459) ve bifosfonat ( $p=0,102$ ) kullanımının avasküler nekroz gelişimini arttırmadığı saptanmıştır. CsA ve steroid kullanım sürelerinin avasküler nekroz gelişimini arttırmadığı tespit edilmiştir. AKHN alıcılarında nakil sonrası avasküler nekroz gelişmesinde etkili olabilecek faktörlerin tek değişkenli analizi Tablo 39'da verilmiştir.

Tüm AKHN alıcılarımızda CsA kullanılmıştır. Bu nedenle CsA kullanımının avasküler nekroz gelişimi üzerine etkisi tüm hastalar genelinde değerlendirilmiştir. Avasküler nekroz gelişimi sıklığı incelenen 169 hastanın 12'sinde (%7,1) avasküler nekroz geliştiği ve avasküler nekroz gelişen hastaların 11'inde (%91,7) CsA kullanıldığı saptanmıştır. CsA kullanan hastalarda anlamlı olarak daha sık avasküler nekroz geliştiği tespit edilmiştir ( $p=0,002$ ). Ancak çok değişkenli analizde bu etkinin steroid kaynaklı olduğu ( $p=0,021$ ) görülmüştür. CsA kullanımının avasküler nekroz gelişimi üzerine etkisi Tablo 7'de görülmektedir.

Nakil sonrası ortalama 38 (11-98) aylık takipte avasküler nekroz gelişme olasılığı AKHN alıcılarında %22,1 olarak bulunmuştur.

**Tablo 39.** AKHN alıcılarında nakil sonrasında avasküler nekroz gelişiminde etkili olabilecek faktörlerin tek değişkenli analizi

<i>Avasküler nekroz</i>	<i>Var</i> <i>N=11</i>	<i>Yok</i> <i>N=68</i>	<i>p</i>	<i>HR</i>	<i>%95 CI</i>
Yaş (yıl), ortanca, (min-maks)	23 (18-52)	27 (15-64)	0,954	0,998	0,939-1,061
Cinsiyet, n, (%)			0,470		
Kadın	4 (36,4)	20 (29,4)		1,575	0,459-5,401
Erkek	7 (63,6)	48 (70,6)		0,635	0,185-2,177
Hazırlama rejimi türü, n, (%)			0,892		
Myeloablative	8 (72,7)	44 (64,7)		0,912	0,240-3,457
Myeloablative olmayan	3 (27,3)	24 (35,3)		0,912	0,240-3,457
Nakil öncesi RT, n, (%)			0,326		
Aldı	2 (18,2)	5 (7,4)		2,157	0,465-10,015
Almadı	9 (81,8)	63 (92,6)		0,426	0,100-2,152
TBI, n, (%)			0,346		
Var	1 (9,1)	13 (19,1)		0,372	0,047-2,917
Yok	10 (90,9)	55 (80,9)		2,689	0,343-21,058
Akut GVHH, n, (%)			0,085		
Var	4 (36,4)	12 (17,6)		2,954	0,861-10,143
Yok	7 (63,6)	56 (82,4)		0,338	0,099-1,62
Kronik GVHH, n, (%)			0,130		
Var	9 (81,8)	35 (51,5)		3,271	0,704-15,190
Yok	2 (18,2)	33 (48,5)		0,306	0,066-1,420
CsA kullanım süresi (ay), ortanca, (min-maks)	21 (1-84)	12 (1-68)	0,484	1,010	0,982-1,038
Takrolimus kullanımı, n, (%)			0,309		
Var	2 (18,2)	5 (7,4)		2,221	0,478-10,371
Yok	9 (81,8)	62 (92,6)		0,450	0,097-2,092
MMF kullanımı, n, (%)			<b>0,002</b>		
Var	7 (63,6)	13 (19,1)		7,265	2,112-24,991
Yok	4 (35,4)	55 (80,9)		0,138	0,040-0,473
Nakil sonrası steroid, n, (%)			<b>0,002</b>		
Var	10 (90,9)	15 (22,1)		25,925	3,309-203,113
Yok	1 (9,1)	53 (77,9)		0,039	0,005-0,302
Steroid kullanım süresi (gün), ortanca, (min-maks)	221 (66-618)	112 (60-368)	0,200	1,003	0,998-1,008
Bifosfonat kullanımı, n, (%)			<b>0,003</b>		
Var	5 (45,5)	5 (7,4)		6,021	1,820-19,124
Yok	6 (54,5)	63 (92,6)		0,166	0,050-0,550

AKHN: Allojenik kök hücre nakli, HR: hazard oranı, I: güvenilirlik aralığı, GVHH: grafit versus host hastalığı, CSA: siklosporin A, MMF: mikofenolat mofetil, TBI: tüm beden ışınlaması, RT: radyoterapi



#### 4.10. Gonadal Fonksiyon Bozuklukları

Çalışmaya alınan hastalardan OKHN alıcısı kadın hastaların 22'sinin (%64,7) menopozda olduğu görülmüş olup bu hastalar hipogonadizm gelişiminin incelendiği çalışmaya alınmamıştır. Nakil sonrası hipogonadizm gelişiminin incelendiği çalışmaya 68 OKHN alıcısı ve 79 AKHN alıcısı dâhil edilmiştir.

##### 4.10.1. Gonadal Fonksiyon Bozukluğu Gelişimi Açısından İncelenen Hastaların Nakil Öncesi Genel Özellikleri

###### 4.10.1.1.OKHN alıcıları

Çalışmaya alınan OKHN alıcısı 68 hastanın 12'si (%17,4) kadın, 56'sı (%82,4) erkektir. Hastaların ortanca yaşı 43 (17-68) yıl olarak tespit edilmiştir.

Çalışmaya alınan hastaların 26'sında (%38,2) Multipl myelom, 28'inde (%41,2) Hodgkin lenfoma, 13'ünde (%19,1) Hodgkin dışı lenfoma ve 1'inde (%1,5) germ hücreli tümör vardır. Çalışmaya alınan hastaların 27'sine (%39,7) nakil öncesi RT uygulanmıştır. Hastalara nakil öncesi en az 1 en fazla 4 farklı kemoterapi protokolü uygulanmıştır. Hastaların 26'sında (%38,2) nakil sırasında aktif hastalık bulunmaktadır. Hazırlık rejimleri myeloablatif rejimler olup TBI kullanılmamıştır. Nakil öncesinde 12 hastada (%17,6) obezite, 48 hastada (%70,4) dislipidemi, 4 hastada (%5,9) DM, 11 hastada (%16,2) HT ve 9 hastada (%13,2) metabolik sendrom olduğu görülmüştür. Nakil öncesi 15 hastada (%22,2) tiroid fonksiyon bozukluğu bulunup bunlardan 2'sinde (%2,9) klinik hipotiroidi, 1'inde (%1,5) subklinik hipotiroidi, 3'ünde (%4,4) klinik hipertiroidi ve 9'unda (%13,2)

subklinik hipertiroidi olduğu görülmüştür. Hastaların nakil öncesi genel özellikleri Tablo 40’da görülmektedir.

**Tablo 40.** Nakil sonrası hipogonadizm gelişimi açısından incelenen hastaların nakli öncesi genel özellikleri

	<b>OKHN</b>	<b>AKHN</b>
	<b>N=68</b>	<b>N=79</b>
Yaş (yıl), ortanca, (min-maks)	43 (17-68)	27 (15-64)
Cinsiyet, n, (%)		
Kadın	12 (17,4)	24 (30,4)
Erkek	56 (82,4)	55 (69,6)
Nakil öncesi radyoterapi alan hasta sayısı, (%)	27 (39,7)	7 (8,9)
Nakil öncesi alınan hazırlık rejimi türü, n, (%)		
Myeloablatif	68 (100)	52 (65,8)
Non-myeloablatif	0	27 (34,2)
Nakil öncesi TBI alan hasta sayısı, (%)	0	14 (17,7)
Nakil öncesi obezite varlığı, n, (%)	12 (17,6)	12 (15,2)
<b>Nakil öncesi HT varlığı, n, (%)</b>	<b>11 (16,2)</b>	<b>5 (6,3)</b>
<b>Nakil öncesi metabolik sendrom varlığı, n, (%)</b>	<b>9 (13,2)</b>	<b>5 (6,3)</b>
Nakil öncesi dislipidemi varlığı, n, (%)	48 (70,6)	57 (72,2)
Nakil öncesi tiroid fonksiyon bozukluğu olan hasta sayısı, (%)	15 (22,1)	10 (12,7)
Nakil öncesi hipotiroidi, n, (%)		
Klinik hipotiroidi	2 (2,9)	1 (1,3)
Subklinik hipotiroidi	1 (1,5)	2 (2,5)
Nakil öncesi hipertiroidi, n, (%)		
Klinik hipertiroidi	3 (4,4)	0
Subklinik hipertiroidi	9 (13,2)	7 (8,9)
Nakil öncesi DM varlığı, n, (%)	4 (5,9)	3 (3,8)

OKHN: Ototog kök hücre nakli, AKHN: Allojenik kök hücre nakli, HT: hipertansiyon, TBI: tüm vücut ışınlanması, DM: Diabetes mellitus,

#### 4.10.1.2. AKHN alıcıları

Bakınız “Nakil öncesi hastaların genel özellikleri”.

#### 4.10.2. Gonadal fonksiyon bozukluğu gelişimi açısından incelenen hastaların nakil sonrası genel özellikleri

##### 4.10.2.1.OKHN alıcıları

OKHN alıcıları nakil sonrası ortalama 34 (11-88) ay takip edilmiştir. Takip süresince 9 hastada (%13,2) hastalık yinelenmesi gerçekleşmiş ve hayatını kaybeden hasta olmamıştır. Toplam takip süresince hastaların hastaliksız sağ kalım süresi ortalama 29 (11-87) ay olarak bulunmuştur. Hastaların 1’inde (%1,5) otolog cilt GVHH gelişmiştir. Hastaların 4’ünde (%5,9) ortalama 9 (3-41) gün steroid kullanılmıştır. Nakil sonrası hastaların genel özellikleri Tablo 41’de verilmiştir.

##### 4.10.2.2. AKHN alıcıları

Bakınız “Nakil sonrası hastaların genel özellikleri”.

**Tablo 41.** Nakil sonrası hipogonadizm gelişimi açısından incelenen hastaların nakil öncesi genel özellikleri

	<b>OKHN</b>	<b>AKHN</b>
	<b>N=68</b>	<b>N=79</b>
Toplam takip süresi (ay), ortalama, (min-maks)	34 (11-88)	38 (11-98)
Takip süresince hastalısız sağ kalım süresi (ay), ortalama, (min-maks)	29 (11-87)	37 (11-98)
Nakil sonrası ölen hasta sayısı, (%)	0	5 (6,3)
Nakil sonrası hastalığı yineleyen hasta sayısı, (%)	9 (13,2)	5 (6,3)
Nakil sonrası ek hücre verilen hasta sayısı, (%)	0	15 (19)
Nakil sonrası akut GVHH gelişen hasta sayısı (%)	1 (1,5)	16 (20,3)
Nakil sonrası kronik GVHH gelişen hasta sayısı, (%)	0	44 (55,7)
Nakil sonrası steroid kullanan hasta sayısı, (%)	4(5,9)	25 (31,6)
Nakil sonrası steroid kullanım süresi (gün), ortalama, (min-maks)	9 (3-41)	118 (60-618)

*OKHN: otolog kök hücre nakli, AKHN: Allojenik kök hücre nakli, GVHH: graft versus host hastalığı, CsA: siklosporin A, MMF: mikofenolat mofetil*

#### 4.10.3. Hipogonadizm Gelişimi

##### 4.10.3.1. OKHN alıcıları

Çalışmaya alınan 68 OKHN alıcısının 11'inde (%16,2) nakil sonrası hipogonadizm geliştiği gözlenmiştir. Hipogonadizm gelişimi nakilden ortalama 12 (2-60) ay sonra olup 6 hastada (%54,5) nakilden sonraki ilk 12 ayda gelişirken, 2 hastada (%18,2) nakilden sonra 12-24 ay arasında, 2 hastada (%18,2) nakilden sonra 24-36 ay arasında ve 1 hastada (%9,1) nakilden sonraki 48-60 ay arasında geliştiği gözlenmiştir. Çalışma süresince yapılan son değerlendirmede 6 hastada (%8,8) hipogonadizm tanısının devam ettiği gözlenmiştir. Nakil sonrası hipogonadizm gelişimi Tablo 42'de verilmiştir.

**Tablo 42.** Nakil sonrası hipogonadizm gelişimi

	<b>OKHN</b>	<b>AKHN</b>	<b>P</b>
	<b>N=68</b>	<b>N=79</b>	
Nakil sonrası hipogonadizm, n, (%)	11 (16,2)	22 (27,8)	<b>0,114</b>
Hipogonadizm gelişim süresi (ay), ortanca, (min-maks)	12 (2-60)	12 (4-60)	0,619
Yıllara göre Hipogonadizm gelişimi, n, (%)			
0-12 ay	6 (54,5)	16 (72,8)	
12-24 ay	2 (18,2)	3 (13,7)	
24-36 ay	2 (18,2)	1 (4,5)	
36-48 ay	0	1 (4,5)	
48-60	1 (9,1)	1 (4,5)	
Son değerlendirmede hipogonadizm, n, (%)	6 (8,8)	18 (22,8)	<b>0,026</b>

Nakil sonrası hipogonadizm gelişen 11 hasta incelendiğinde, hastaların 5'inin (%45,5) kadın ve 6'sının (%54,5) erkek olduğu görülmüş, kadınlarda erkeklerden anlamlı olarak daha sık hipogonadizm geliştiği saptanmıştır (p=0,005, HR=6,026). Nakil öncesi 5 hastaya (%45,5) RT uygulanmış olduğu, 2 hastada (%18,2) obezite, 1 hastada (%9,1) MS ve 3 hastada (%27,3) tiroid fonksiyon bozukluğu bulunduğu tespit edilmiştir. Hastaların hiçbirinde DM ve bulunmadığı görülmüştür. Hastaların 4'ünde (36,4) Multipl myelom olduğu, 1'inde (%9,1) nakil öncesinde Multipl myelom nedeni ile talidomid kullanıldığı tespit edilmiştir. Hastalarda steroid kullanılmamıştır. Hipogonadizm gelişen hastaların 6'sında (%54,5) nakil sonrası tiroid disfonksiyonu gelişmiş olduğu saptanmıştır. Hipogonadizm gelişiminde kadın cinsiyet dışında anlamlı bir risk faktörü saptanmamıştır. Multipl myelom tanısının ve talidomid kullanımının hipogonadizm gelişimini etkilemediği saptanmıştır. OKHN alıcılarında

hipogonadizm gelişiminde etkili olabilecek faktörlerin tek değişkenli analizi Tablo 43'te verilmiştir. Nakil sonrası ortanca 34 (11-88) aylık takipte hipogonadizm gelişim olasılığı OKHN alıcılarında %30 olarak bulunmuştur.

**Tablo 43.** Ototolog kök hücre nakli alıcılarında nakil sonrasında hipogonadizm gelişiminde etkili olabilecek faktörlerin tek değişkenli analizi

Hipogonadizm	Var N=11	Yok N=57	P	HR	%95 CI
Yaş (yıl), ortanca, (min-maks)	48 (17- 60)	43 (18-68)	0,907	1,003	0,959-1,049
Cinsiyet, n, (%)					
Kadın	5 (45,5)	7 (12,3)	<b>0,005</b>	6,026	1,717-21,145
Erkek	6 (54,5)	50 (87,7)		0,166	0,047-0,582
Nakil öncesi obezite, n, (%)					
Var	2 (18,2)	10 (17,5)	0,962	1,038	0,224-4,810
Yok	9 (81,8)	47 (82,5)			
Nakil öncesi DM, n, (%)					
Var	0	4 (7)	0,529	0,043	0,000-755,346
Yok	11 (100)	50 (93)			
Nakil öncesi MS, n, (%)					
Var	1 (9,1)	8 (14)	0,632	0,605	0,077-4,731
Yok	10 (90,9)	49 (86)			
Nakil sonrası steroid, n, (%)					
Var	0	4 (7)	0,663	0,046	0,00-47599,73
Yok	11 (100)	53 (93)			
Nakil öncesi radyoterapi, n, (%)					
Aldı	5 (45,5)	22 (38,6)	0,583	1,403	0,421-4,677
Almadı	6 (54,5)	35 (61,4)			
Nakil öncesi tiroid hastalığı, n(%)					
Var	3 (27,3)	12 (21,1)	0,933	1,059	0,276-4,061
Yok	8 (72,7)	45 (78,9)			
Nakil sonrası tiroid hastalığı, n, (%)					
Var	6 (54,5)	23 (40,4)	0,562	1,423	0,432-4,686
Yok	5 (45,5)	34 (59,6)			
Talidomid kullanımı, n, (%)					
Var	1 (9,1)	6 (10,5)	0,825	1,261	0,161-9,881
Yok	10 (90,9)	51 (89,5)			
Multipl myelom, n, (%)					
Var	4 (36,4)	22 (38,6)	0,694	1,281	0,373-4,394
Yok	7 (63,6)	35 (61,4)			
Busulfan kullanımı, n, (%)					
Var	2 (18,2)	1 (9,1)	<b>0,010</b>	8,433	1,672-42,544
Yok	9 (81,8)	56 (98,2)			

OKHN: otolog kök hücre nakli, MS: metabolik sendrom, DM: Diabetes mellitus, HR: hazard oranı, CI: güvenilirlik aralığı.

#### 4.10.3.2. AKHN alıcıları

Hipogonadizm gelişimi açısından incelenen 79 AKHN alıcısının 22'sinde (%27,8) nakil sonrası hipogonadizm geliştiği gözlenmiştir. Hipogonadizm gelişimi nakilden ortanca 12 (4-60) ay sonra olup 16 hastada (%72,8) nakilden sonraki ilk 12 ayda, 3 hastada (%13,7) 12-24 ay arasında, 1 hastada (%4,5) 24-36 ay arasında, 1 hastada (%4,5) 36-48 ay arasında ve 1 hastada (%4,5) 48-60 ay arasında geliştiği gözlenmiştir. Çalışma süresince yapılan son değerlendirmede 18 hastada (%22,8) hipogonadizm tanısının devam ettiği gözlenmiştir. Nakil sonrası hipogonadizm gelişimi Tablo 42'de verilmiştir.

Allojenik KHN alıcıları ile OKHN alıcıları arasında nakil sonrası hipogonadizm gelişimi benzer ( $p=0,114$ ), son değerlendirmede hipogonadizmin devam etme sıklığı ise AKHN alıcılarında anlamlı olarak daha sık bulunmuştur ( $p=0,026$ ). Hipogonadizm gelişim zamanı OKHN ile AKHN alıcıları arasında benzer bulunmuştur ( $p>0,05$ ).

Nakil sonrası hipogonadizm gelişen 22 hasta incelendiğinde hastaların ortanca yaşının 29 (16-49) yıl olduğu, hastaların 14'ünün (%63,6) kadın ve 8'inin (%36,4) erkek olduğu görülmüştür. Kadın cinsiyetin hipogonadizm gelişim riskini anlamlı ölçüde arttırdığı tespit edilmiştir ( $p<0,001$ , HT=6,400, CI=2,640-15,558). Nakil öncesi 13 hasta (%59,1) myeloablatif hazırlık rejimi alırken 9 hastanın (%40,9) myeloablatif olmayan hazırlık rejimi almış olduğu, nakil öncesi 2 hastaya (%9,1) RT uygulandığı ve 4 hastaya (%18,2) hazırlık rejiminde TBI uygulandığı gözlenmiştir. Nakil öncesi 4 hastada (%18,2) obezite, 1 hastada (%4,5) DM, 1 hastada (%4,5) MS ve 2 hastada (%9,1) tiroid fonksiyon bozukluğu

tanısı bulunduğu tespit edilmiştir. Nakil öncesindeki obezite, DM, MS ve tiroid disfonksiyonu varlığının nakil sonrasında hipogonadizm gelişim riskini arttırmadığı saptanmıştır ( $p<0,05$ ). Hastaların 7'sinde (%31,8) akut GVHH ve 11'inde (%50) kronik GVHH gelişmiştir. Nakil sonrası akut GVHH gelişimi hipogonadizm gelişim riskini anlamlı ölçüde arttırdığı tespit edilmiştir ( $p=0,041$ , HT:2,569, CI=1,041-6,337). Nakil sonrası hipogonadizm gelişen 9 hastada (%40,9) tiroid disfonksiyonu gelişmiş olup hipogonadizm gelişim riskini arttırmadığı gözlenmiştir. Nakil sonrası 3 hastada (%13,6) takrolimus, 5 hastada (%22,7) MMF kullanılırken, 8 hastada (%36,4) ortalama 126 (30-261) gün steroid kullanımı tespit edilmiştir. Takrolimus kullanan hastalarda hipogonadizm gelişimi daha sık olmakla birlikte anlamlı risk artışı görülmemiştir. Hastaların MMF ve steroid kullanmaları, kronik GVHH gelişimleri hipogonadizm riskini arttırmamaktadır ( $p>0,05$ ). Hastaların tümünde CsA kullanılmış olup ortalama 9 (1-39) ay CsA kullanımı saptanmıştır. CsA kullanım süresinin kısa olması hipogonadizm gelişim riskini anlamlı ölçüde arttırdığı tespit edilmiştir ( $p=0,019$ , HR=0,935, CI=0,085-0,989). AKHN alıcılarında nakil sonrası hipogonadizm gelişiminde etkili olabilecek faktörlerin tek değişkenli analizi Tablo 44'te verilmiştir. AKHN alıcılarında nakil sonrası ortalama 38 (11-98) aylık takipte hipogonadizm gelişim olasılığı %34,2 olarak bulunmuştur.



**Tablo 44.** Allojenik kök hücre nakli alıcılarında nakil sonrasında hipogonadizm gelişiminde etkili olabilecek faktörlerin tek değişkenli analizi

Hipogonadizm	Var N=22	Yok, N=57	P	HR	%95 CI
Yaş (yıl), ortanca, (min-maks)	29 (16-49)	27 (15-64)	0,927	1,002	0,963 – 1,042
Cinsiyet, n, (%)			<b>&lt;0,001</b>		
Kadın	14 (63,6)	10 (17,5)		6,400	2,640-15,558
Erkek	8 (36,4)	47 (82,5)		0,156	0,044-0,379
Hazırlık rejimi türü, n, (%)			0,466		
Myeloablative	13 (59,1)	39 (68,4)		1,379	0,584-3,236
Non-myeloablative	9 (40,9)	18 (31,6)		0,727	0,309 – 1,711
Hazırlık rejiminde TBI, n, (%)			0,879		
Aldı	4 (18,2)	10 (17,5)		0,919	0,311 – 2,717
Almadı	18 (81,8)	47 (82,5)		1,088	0,368-3,216
Nakil öncesi radyoterapi, n, (%)			0,819		
Aldı	2 (9,1)	5 (8,8)		1,185	0,276-5,086
Almadı	20 (90,9)	52 (91,2)		0,844	0,194-3,621
Busulfan kullanımı, n, (%)			0,605		
Var	13 (59)	29 (50,9)		1,252	0,534-2,934
Yok	9 (41)	28 (49,1)		0,988	0,428-2,281
Akut GVHH gelişimi, n, (%)			<b>0,041</b>		
Var	7 (31,8)	9 (15,8)		2,569	1,041-6,337
Yok	15 (68,2)	48 (84,2)		0,389	0,158 – 0,960
Kronik GVHH gelişimi, n, (%)			0,718		
Var	11 (50)	29 (50,9)		1,168	0,504-2,705
Yok	11 (50)	28 (49,1)		0,856	0,370-1,984
MMF kullanımı, n, (%)			0,893		
Var	5 (22,7)	15 (26,3)		1,071	0,395 – 2,906
Yok	17 (87,3)	42 (73,7)		0,934	0,344-2,534
Nakil sonrası steroid, n, (%)			0,611		
Var	8 (36,4)	17 (29,8)		1,253	0,525-2,992
Yok	14 (63,6)	40 (70,2)		0,798	0,334 - 1,905
Steroid kullanım süresi (gün), ortanca, (min-maks)	126 (30-261)	118 (66-368)	0,269	0,995	0,987 – 1,004
CsA kullanım süresi (ay), ortanca, (min-maks)	9 (1-39)	12 (3-84)	<b>0,019</b>	0,935	0,885 – 0,989
Takrolimus kullanımı, n, (%)			0,309		
Var	3 (13,6)	4 (7)		0,531	0,157 – 1,798
Yok	19 (86,4)	53 (93)		1,882	0,556-6,370
Nakil öncesi tiroid hastalığı, n, (%)			0,456		
Var	2 (9,2)	8 (14)		0,575	0,134-2,471
Yok	20 (90,9)	49 (86)		1,741	0,405-7,486
Nakil sonrası tiroid hastalığı, n, (%)			0,967		
Var	9 (40,9)	22 (38,6)		1,018	0,433-2,394
Yok	13 (59,1)	35 (61,4)		0,982	0,418-2,309

AKHN: Allojenik kök hücre nakli, TBI: tüm vücut ışınlanması, DM: Diabetes mellitus, GVHH: grafit versus host hastalığı, CsA: siklosporin A, MMF: mikofenolat mofetil, HT: hipertansiyon, HR: hazard oranı, CI: güvenilirlik aralığı.

Allojenik KHN alıcılarında nakil sonrası hipogonadizm gelişimi için tek değişkenli analizde risk faktörü olan kadın cinsiyet ve akut GVHH varlığının çok değişkenli analizde de hipogonadizm gelişimi için risk oluşturduğu tespit edilmiştir ( $p<0,001$ ,  $p=0,023$ ). Tablo 45'te çok değişkenli analiz görülmektedir.

**Tablo 45.** Allojenik kök hücre nakli alıcılarında nakil sonrasında hipogonadizm gelişiminde etkili olabilecek faktörlerinin çok değişkenli analizi

<i>Hipogonadizm gelişimi</i>	<i>Var</i> <i>N=22</i>	<i>Yok</i> <i>N=57</i>	<i>p</i>	<i>HR</i>	<i>%95 CI</i>
Cinsiyet, n, (%)			<b>&lt;0,001</b>	6,846	2,782 – 16,848
Kadın	14 (63,6)	10 (17,5)			
Erkek	8 (36,4)	47 (82,5)			
Akut GVHH gelişimi, n, (%)	7 (43,7)	9 (56,3)	<b>0,023</b>	0,344	0,137 - 0,864
CsA kullanım süresi (ay), ortanca, (min-maks)	9,0 (1,0-39,0)	12,0 (3,0-84,0)	0,138	0,963	0,915-1,012

*AKHN: Allojenik kök hücre nakli, GVHH: graft versus host hastalığı, CsA: siklosporin A, HR: hazard oranı, CI: güvenilirlik aralığı*

Tüm AKHN alıcılarımızda CsA kullanılmıştır. Bu nedenle CsA kullanımının avasküler nekroz gelişimi üzerine etkisi tüm hastalar genelinde değerlendirilmiştir. Hipogonadizm gelişim sıklığı incelenen 147 hastanın 33'ünde (%22,4) hipogonadizm geliştiği ve hipogonadizm gelişen hastaların 22'sinde (%66,7) CsA kullanıldığı saptanmıştır. CsA kullanan hastalarda anlamlı olmamakla birlikte daha sık hipogonadizm geliştiği tespit edilmiştir ( $p=0,114$ ). CsA kullanımının hipogonadizm gelişimi üzerine etkisi Tablo 7'de görülmektedir.

#### 4.10.4. Empotans ve Fertilite

Nakil sonrası OKHN alıcılarının 5'inde (%5,6) ve AKHN alıcılarının 1'inde (%1,3) olmak üzere toplam 6 (%3,5) hastada empotans görülmüştür. Empotans gelişim süresi OKHN olan hastalarda ortalama 24 (12-48) ay iken AKHN alıcılarında 12 ay olarak bulunmuştur. OKHN alıcılarında empotans daha sık görülmekle birlikte iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir. Empotans gelişen OKHN alıcılarının 3'ünün (%60) Multipl myelom 2'sinin (%40) Hodgkin lenfoma tanıları olduğu, Multipl myelom tanılı 1 hastaya talidomid uygulanmış olduğu saptanmıştır. Empotans gelişen AKHN alıcısının AML tanılı olduğu görülmüştür. Nakil sonrası empotans gelişen hasta sayılarının yetersiz olması nedeni ile risk analizi yapılamamıştır.

Nakil sonrası empotans gelişme olasılığı OKHN alıcılarında ortalama 31 (11-88) aylık takipte %17,5, AKHN alıcılarında ortalama 38 (11-98) aylık takipte %1,9 olarak bulunmuştur.

Takip süresince AKHN yapılmış olan 1 erkek hastada (%1,3) fertilite izlenmiş olup OKHN alıcılarında fertilite görülmemiştir. Nakil sonrası empotans ve fertilite gelişimi Tablo 46'da verilmiştir.

**Tablo 46.** Nakil sonrası empotans ve fertilite

	<b>OKHN N=90</b>	<b>AKHN N=79</b>	<b>P değeri</b>
Nakil sonrası empotans gelişen hasta sayısı, (%)	5 (5,6)	1 (1,3)	0,206
Nakil sonrası empotans gelişim süresi (ay), ortalama, (min-maks)	24 (12-48)	12	0,228
Nakil sonrası fertilite, n, (%)	0	1 (1,3)	0,467

*AKHN: Allojenik kök hücre nakli, OKHN: otolog kök hücre nakli*

Çalışmamız sonucunda tespit edilen geç dönem komplikasyonların özeti

Tablo46'da görülmektedir.

**Tablo 46.** Nakil sonrası gelişen komplikasyonların özeti

	OKHN	AKHN	P
Dislipidemi, n, (%)	14 (50)	17 (77,3)	<b>0,078</b>
Dislipidemi gelişim süresi, ay, (min-maks)	12 (12-36)	12 (12-24)	0,618
KMD bozukluğu, n, (%)	38 (42,2)	46 (58,2)	<b>0,045</b>
Osteoporoz	15 (16,7)	12 (15,2)	
Osteopeni	23 (25,5)	34 (43)	
KMD bozukluğu gelişim süresi, ay, (min-maks)	12 (12-36)	12 (12-72)	0,524
HT, n, (%)	15 (21,1)	27 (36,5)	<b>0,046</b>
HT gelişim süresi, ay, (min-maks)	12 (12-48)	24 (12-48)	0,359
Hipogonadizm, n, (%)	11 (16,2)	22 (27,8)	0,114
Hipogonadizm gelişim süresi, ay, (min-maks)	12 (2-60)	12 (4-60)	0,619
Hipotiroidi, n, (%)			0,746
Klinik	4 (6,1)	6 (8,7)	
Subklinik	7 (10,6)	9 (13)	
Hipotiroidi gelişim süresi, ay, (min-maks)	6 (1-24)	12 (6-36)	<b>0,039</b>
Hipertiroidi, n,(%)			0,491
Klinik	0	2 (2,9)	
Subklinik	7 (10,6)	11 (16)	
Hipertiroidi gelişim süresi, ay, (min-maks)	1 (1-6)	3 (1-12)	0,185
Metabolik sendrom, n, (%)	8 (10,8)	5 (6,8)	0,563
MS gelişim süresi, ay, (min-maks)	12 (12-48)	12 (12-48)	0,590
DM, n, (%)	6 (7,3)	9 (11,1)	0,419
DM gelişim süresi, ay, (min-maks)	12 (12-48)	12 (12-60)	0,944
Obezite, n, (%)	8 (11,8)	3 (4,5)	0,207
Obezite gelişim süresi, ay, ortanca, (min-maks)	12 (12-36)	36 (12-48)	0,068
Ötiroid hasta sendromu gelişimi, n, (%)	2 (3)	7 (10)	0,166
Ötiroid hasta sendromu gelişim süresi, ay, (min-maks)	1	1 (1-6)	0,350
Avasküler nekroz, n, (%)	1 (1,1)	11 (13,9)	<b>0,001</b>
Avasküler nekroz gelişim süresi, ay, (min-maks)	40	20 (3-60)	0,192
Kırık, n, (%)	1 (1,1)	2 (2,5)	0,600
Kırık gelişim süresi, ay, (min-maks)	12	62 (42-83)	0,221
Empotans, n, (%)	5 (5,6)	1 (1,3)	0,216
Empotans gelişim süresi, ay, (min-maks)	24 (12-48)	12	0,228
Fertilite, n, (%)	0	1 (1,3)	0,467

## 5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Hematopietik kök hücre nakli hazırlık rejimlerindeki yenilikler, graft versus host hastalığı (GVHH) ve destek tedavilerindeki gelişmeler, merkezlerin deneyimlerinin artması sonucunda yıllar içerisinde ülkemizde ve dünyada HKHN yapılan hastaların sayısı artmaktadır.<sup>[7, 73, 74]</sup> Kök hücre nakli sonuçlarındaki bu iyileşme nakil sonrası uzun dönemde yaşayan hasta sayısını arttırmaktadır. Uzun dönem yaşayan hasta sayısının artması ile birlikte geç dönem komplikasyonlar gündeme gelmektedir. Görülen komplikasyonlar ikincil kanserler ve kanser dışı komplikasyonlar olarak ikiye ayrılmaktadır. Kanser dışı komplikasyonlar çok çeşitli olup genellikle hastanın hayat kalitesini azaltır nadiren de olsa mortaliteye yol açarlar.<sup>[1]</sup>

Günümüz tıp bilimi anlayışında, hastaların hastalıklarını tedavi etmenin yanı sıra kaliteli bir hayat geçirmelerini de sağlamak önem kazanmaktadır.<sup>[75]</sup> Hematopietik kök hücre nakli alıcılarının hastalıklarının iyileştirilmesinin yanı sıra kaliteli ve komplikasyonsuz bir hayat sürmeleri de hedeflenmelidir. Bu nedenle geç dönem komplikasyonlarının önceden tahmin edilmesi, mümkünse önlenmesi ve/veya erken teşhis ve tedavi edilmesi hedeflenmektedir.

Endokrin komplikasyonlar kök hücre nakli yapılmış hastalarda uzun dönemde en sık görülen komplikasyonlardandır; önlenmesi ve tedavisi mümkündür. DM, HT, obezite, dislipidemi gibi bazı komplikasyonlar ise doğrudan veya metabolik sendroma yol açarak dolaylı olarak kardiyovasküler mortalite ve morbiditeye yol açabilirler.<sup>[72]</sup> Ayrıca patolojik kırıklar, avasküler

nekroz gibi ekstremitelerde sakatlıklara neden olabilecek kemik metabolizma bozukluklarının da erken tanı ve tedavi edilmesi gerekmektedir.<sup>[76]</sup> Hipogonadizm ve infertilite de hastaların fiziksel, ruhsal ve cinsel sağlığını tehdit eden ve sık görülen komplikasyonlardan olup erken tanı ve tedavi edilmeleri gerekir.

Tiroid fonksiyon bozuklukları, kardiyovasküler yan etkiler, infertilite, depresyon, obezite, dislipidemi gibi durumlara yol açmaları, osteoporozu arttırmaları sebebi ile önem kazanmaktadır.<sup>[77]</sup>

Sunulan bu tez çalışmasında uzun dönem hastalısız sağ kalan HKHN alıcılarında yukarıda bahsedilen komplikasyonların sıklığı ve olası risk faktörlerinin belirlenmesi hedeflenmiştir.

Çalışmamızda %46,7'si allojenik, %53,3'ü otolog olmak üzere toplam 169 hasta HKHN sonrası en az bir yıl hastalısız olarak yaşamıştır. Allojenik kök hücre nakli gerektiren hastalıkların %63,1'ini lösemiler (AML, ALL, KLL, KML, bifenotipik lösemi), %6,4'ünü lenfoid maligniteler (HL, NHL, MM) ve %30,5'ini malign olmayan hastalıklar oluşturmaktadır. Otolog kök hücre nakli gerektiren hastalıkların ise %98,9 lenfoid maligniteler ve %1,1'ini solid tümörler oluşturmaktadır.

Multipl myelom hastalarında standart tedavinin bir parçası olarak, lenfoma hastalarında ise hastalık yinelemesi sonrasında OKHN endikasyonu bulunmaktadır. Otolog kök hücre nakli sonrası hastalığı yineleyen hastalarda ardışık; yüksek riskli hastalarda ise deneyimli merkezlerde ilk nakil olarak AKHN yapılabilmektedir.<sup>[78, 79]</sup>

Hasta grubumuzda malign olmayan hastalıklar ve lösemi nedeni ile OKHN yapılan hasta bulunmazken, solid organ tümörleri nedeni ile OKHN yapılan hasta oranı oldukça düşüktür. Bu fark merkezimizde solid organ tümörleri tedavisinde kök hücre naklinin sık kullanılan bir tedavi rejimi olmamasından kaynaklanmaktadır.

Çalışmamızdaki AKHN alıcılarının kök hücre kaynağı olarak %7,6'sında akraba dışı vericiler kullanılmıştır. Akraba dışı vericiden yapılan nakil oranının düşük olması Türkiye'de hastaların kardeş sayısının fazla olması ve ülkemizde ihtiyacı karşılayacak büyüklükte ulusal kemik iliği bankası olmaması ile açıklanmıştır.

Allojenik kök hücre nakli alıcılarının %34,2'sinde myeloablative olmayan hazırlama rejimleri kullanılmıştır. Yeni gelişmeler ışığında tüm dünyada olduğu gibi merkezimizde de nakil ilişkili morbidite ve mortalite oranları daha düşük olan, bu bakımdan daha ileri yaşlarda ve ek hastalıkları olan hastalarda da uygulanabilen myeloablative olmayan hazırlık rejimlerinin kullanımları artmıştır.<sup>[8]</sup>

### **Komplikasyonlar**

Hematopoyetik kök hücre nakli sonrası görülen malign olmayan komplikasyonlar göz, oral kavite, kardiyovasküler sistem, solunum sistemi, karaciğer ve böbrek hastalıkları, sinir sistemi, iskelet sistemi, genital ve üreme sistemi, tiroid bezi gibi pek çok organı ve sistemi etkilemektedir <sup>[11]</sup> (Tablo 44). Geç dönem komplikasyonlardan kardiyovasküler sistem komplikasyonlarında risk faktörleri olan DM, HT, obezite, dislipidemi, MS, ayrıca tiroid fonksiyon

bozuklukları, gonadal fonksiyon bozuklukları ve infertilite, iskelet sistemi bozuklukları bu çalışmanın konusunu oluşturmaktadır.

### **5.1. Obezite**

Obezite, vücutta aşırı derecede yağ bulunması ve depolanması durumudur.<sup>[12, 80]</sup> Obezite, DM, dislipidemi, HT, metabolik sendrom, büyüme hormonu düzensizlikleri, gonadal homon düzensizlikleri, kardiyovasküler hastalıklar, solunum ve sindirim sistemi bozuklukları, immün 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.<sup>[80]</sup> Hematopoitik kök hücre nakli alıcılarında normal popülasyona göre daha sık ve erken yaşta kardiyovasküler hastalıklar, DM, infertilite ve metabolik sendrom görülebilmektedir.<sup>[73]</sup> Bütün bunlara yol açan ve önlenabilir bir risk faktörü olan obezitenin erken tanı ve tedavi edilmesi önemlidir.

Sunulan bu çalışmada, OKHN alıcılarımızın nakil öncesi BKİ ortanca 24,4 (18,4-31,3) kg/m<sup>2</sup> ve obezite sıklığı %24,4, AKHN alıcılarımızın ise nakil öncesi BKİ ortanca 22,2 (14,6-29,6) kg/m<sup>2</sup> ve obezite sıklığı %15,2 olarak saptanmıştır. İki grup arasındaki bu farkın gruplar arasındaki yaş farkından (OKHN yapılan hastalarda daha fazla) olduğu kadar, altta yatan hastalıklarından kaynaklanabileceğini düşünülmektedir. Nitekim Renehan ve arkadaşları bir meta-analiz çalışmasında BKİ'indeki her 5kg/m<sup>2</sup> artış ile multipl myelom, Hodgkin dışı lenfoma ve lösemi görülmesi arasında zayıf da olsa anlamlı bir pozitif ilişki



olduğunu gösterdiler.<sup>[15]</sup> Obezite ile kanser arasındaki ilişki tam olarak anlaşılacakla birlikte, yağ hücrelerinden salgılanan sitokinler, insülin ve insülin benzeri büyüme faktörü-1'in (IGF-1) hücreler üzerindeki mitozu arttırıcı ve apoptozu engelleyici etkileri sonucunda tümör gelişimine neden olabileceği öne sürülmüştür.<sup>[15]</sup> Ayrıca obezitede insülin, IGF-1, Leptin, adiponektin ve hepatosit büyüme faktörü düzeylerinin arttığı ve düşük dereceli inflamasyona neden olarak kanser ilerlemesini hızlandırdığını gösteren çalışmalar da mevcuttur <sup>[81]</sup>. Castillo ve arkadaşları ise bir meta analiz çalışmasında, DM hastalarında lenfoma, lösemi ve multipl myelom riskinde artış olduğunu ve bunun nedenleri arasında insülin ve IGF-1'in etkili olabileceğini ileri sürdüler. <sup>[82]</sup>

Nakil öncesi obezite oranlarımız AKHN alıcılarında %15,2 ve OKHN alıcılarında %24,4 olup Türkiye toplumu verilerine göre (%36) daha düşüktür <sup>[83, 84]</sup>. Almış oldukları kemo/radyoterapiler, beslenme bozuklukları ve sık enfeksiyon geçirmeleri HKHN alıcılarımızda obezite sıklığının genel topluma göre daha düşük olmasını açıklayabilir.

Hematopietik kök hücre nakli öncesi obezite sıklığı literatürde %10-14 arasında olup çalışmamızdaki oranlardan daha düşüktür <sup>[85, 86]</sup>. Dünya sağlık örgütü (DSÖ) verilerine göre obezite sıklığı %11 olup bu rakam Türkiye toplumundaki obezite sıklığından oldukça düşüktür.<sup>[83, 84, 87]</sup> Hasta grubumuzun obezite sıklığı fazla olan bir ülkeden seçilmiş olması, literatüre göre nakil öncesi obezitenin daha sık olması nedenlerinden biri olarak düşünülmektedir.

Nakil öncesi obezitesi olan ve BKİ normalin üstünde olan hastalarda nakil sonrası mortalite ve morbiditenin daha az olduğunu, engraftman süresinin daha

kısa olduğunu öne süren çalışmalar vardır.<sup>[88, 89]</sup> Ayrıca obezitesi olan hastalarda HKHN sonrası toplam sağ kalımın daha iyi olduğunu gösteren veriler de bulunmaktadır.<sup>[90]</sup> Nitekim düşük BKİ olan hastaların AKHN sonrası sağ kalımının daha düşük olduğu bildirilmiştir.<sup>[91]</sup> Le Blanc ve arkadaşları 544 AKHN hastasını değerlendirdikleri çalışmalarında, düşük BKİ (<20kg/m<sup>2</sup>) olan hastaların nakil sonuçlarının daha kötü olduğunu, bu hastalarda nakil ilişkili mortalitenin yüksek, hastaliksız sağ kalım ve genel sağ kalımın kısa olduğunu saptadılar.<sup>[91]</sup> Bu araştırmacılar nakil öncesi BKİ hesaplanmasının prognozda önemli bir ölçüt olduğunu da öne sürdüler.<sup>[91]</sup> Obezitesi olan hastalarda nakil sonrası hayatta kalma avantajının olabileceği ve bu nedenle nakil sonrası en az bir yıl hastaliksız sağ kalan hastaların incelendiği bu çalışmada obez hastaların oranının bu sağkalım avantajından dolayı daha yüksek bulunmuş olabileceği düşünülmektedir.

Sunduğumuz çalışmada, nakil sonrası yeni gelişen obezite OKHN alıcılarımızda %11,8 ve AKHN alıcılarımıza göre %4,5 olup benzerdir (p>0,05).

Otolog ve allojenik kök hücre nakli alıcılarımızdan nakil öncesi RT alan hastalarda obezite gelişiminin daha sık olduğu görülmüş, ancak hasta sayımızın yetersiz olması nedeni ile istatistiksel analiz yapılamamıştır. RT uygulanması, özellikle genç yaşta, hipofiz-hipotalamik aksı etkileyip büyüme hormonu (GH) ve IGF-1 üretimini bozarak, hipotiroidi ve hipogonadizme neden olarak obezite gelişime zemin hazırlamaktadır.<sup>[92]</sup> Hazırlık rejiminde TBI varlığının ise hastalarda obezite gelişimini arttırmadığı görülmüştür, ancak hasta sayımızın yetersiz olması nedeni ile istatistiksel analiz yapılamamıştır. Bunun nedenleri arasında yağ kütle ölçümünün yapılmamış olması ve hastalarımızın erişkin yaş

grubundan seçilmiş olduğu düşünülebilir. ALL nedeni ile AKHN yapılan pediatrik hastalarda, hazırlık rejiminde TBI uygulanan hastalarda sağlıklı gönüllülere göre BKİ'nin daha düşük ancak yağ kütlesinin daha fazla olduğunu gösteren ve bu etkinin radyoterapinin etkisine benzer olarak GH eksikliği nedeni ile olabileceğini ileri süren çalışmalar vardır.<sup>[93]</sup> Ayrıca Couto-Silva ve arkadaşları AKHN alıcısı pediatrik hastalarda, hazırlama rejiminde TBI kullanımının GH, IGF-1 ve Leptin düzeylerinde düşüşe neden olarak kilo kaybına neden olduklarını gösterdiler.<sup>[94]</sup> Radyoterapi ve TBI'nın GH ve IGF-1 düzeylerini düşürdüğü öne sürülmüştür.<sup>[92, 94]</sup> Net etki olarak RT sonrası obezite ve TBI sonrası düşük BKİ görülmektedir. Ancak yukarıda açıklanan çalışmalar ışığında iki uygulamanın da vücut yağ kitlesini arttırdığı söylenebilir. Allojenik KHN alıcılarında eşlik eden diğer faktörler (GVHH, sık enfeksiyon) sonucu kas kitlesi kaybı olurken toplam yağ kitlesinin artmış olabileceği düşünülebilir. Nitekim Frisk ve arkadaşları, pediatrik yaş grubunda, nakil sonrası en az 10 yıl sağ kalan, GVHH gelişmeyen, 3 AKHN ve 15 OKHN alıcısını cinsiyet ve yaş uyumlu 18 sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırdığında, hasta grubunda yağ kitlesini daha yüksek, yağsız vücut kitlesini daha düşük bulmuştur.<sup>[19]</sup> Bu çalışmada BKİ'nden bağımsız olarak hasta grubunda yağ kitlesinin fazlalığı tespit edilmiş, DM ve MS gelişimi için risk faktörünün BKİ'nden çok yağ dokusu olduğu vurgulanmıştır.<sup>[19]</sup> Ayrıca Mostoufi-Moab ve arkadaşları AKHN alıcısı 54 pediatrik hasta ile 894 sağlıklı gönüllüyü karşılaştırdığı çalışmada, hastaların ve sağlıklı gönüllülerin BKİ değerlerinin benzer olduğunu ancak boya göre yağ kütlesinin hastalarda ve yağsız vücut

kütlenin ise sağlıklı gönüllülerde anlamlı olarak daha fazla olduğunu saptamıştır.<sup>[18]</sup>

Otolog ve allojenik KHN alıcılarımızda nakil sonrası obezite gelişimi, nakil öncesi dislipidemisi olan hastalarda daha sıktır, ancak hasta sayımızın yetersiz olması nedeni ile istatistiksel analiz yapılamamıştır. Dislipidemi de obezite gibi metabolik sendromun bir parçasıdır. Artan karbonhidrat alımı hepatositlerce üretilen lipid ve glikojen miktarındaki artışa ve obeziteye neden olduğu bilinmektedir.<sup>[12]</sup>

Allojenik kök hücre nakli alıcılarımızdan, akut GVHH gelişen hastaların hiçbirinde obezite gelişmezken kronik GVHH gelişen 35 hastanın ise sadece 2'sinde obezite geliştiği saptanmıştır, ancak hasta sayımızın yetersiz olması nedeni ile istatistiksel analiz yapılamamıştır. Akut ve kronik GVHH, yaşamı tehdit eden, hastanın beslenmesini azaltan (özellikle GIS ve oral GVHH), katabolizmayı arttıran durumlardır.<sup>[95]</sup> Ayrıca steroid ve diğer immünsupresif tedavilerin metabolizmayı hızlandırarak katabolik etki gösterdikleri de bilinmektedir.<sup>[95]</sup>

Inaba ve arkadaşları, AKHN alıcısı 179 pediatrik hastada, ortalama 10 yıllık takip sonucunda, obezite sıklığını %23 olarak saptadılar.<sup>[17]</sup> Çalışmamızda nakil öncesi obezitesi olan hastalar çıkarıldıktan sonra AKHN alıcısı 67 erişkin hasta incelenmiş ve ortalama 37 aylık takip sonucunda obezite gelişim sıklığı %4,5 olarak bulunmuştur. Takip süremiz Inaba ve arkadaşlarından daha kısa olup araştırmacıların nakil öncesi obezitesi olan hastaların çalışmadan çıkarılmaması da bu farkta rol oynayabilir. Sonuçlarımıza benzer olarak, akut ve kronik

GVHH gelişen hastalarda obezitenin daha az olduğu görülmüştür. Kronik GVHH'nin proinflamatuvar sitokinleri arttırarak vücudun enerji ihtiyacının artmasına neden olan katabolik bir süreç yarattığı, GVHH için kullanılan steroidlerin ise kas kitlesinin azalmasına yol açtığı ve bu nedenle hastalarda düşük kiloya neden olduğu öne sürülmüştür.<sup>[17]</sup>

Tüm AKHN alıcılarımızda CsA kullanılmıştır. Bu nedenle CsA kullanımının obezite üzerine etkisi tüm hastalar genelinde değerlendirilmiş, CsA kullanan hastalarda obezite gelişiminin kullanmayanlardan farklı olmadığı saptanmıştır (p=0,207). Akut ve kronik GVHH nedeni ile CsA kullanımının daha uzun olduğu AKHN hastalarımızda ise obezite gelişiminin daha az olduğu tespit edilmiştir. CsA kullanım süresinin uzaması çoğu hastada uzun süren GVHH tablolarına eşlik etmektedir. Bu nedenle bu hastalarda obezitenin daha az gözlenmesi beklenebilir. Leptin, hipotalamik AMP-aktive protein kinazın düzeyini azaltarak santral iştah merkezini baskılar ve tokluk hissi yaratır.<sup>[80, 96]</sup> Leptin sinyal iletim yolağı JAK2 ve STAT3 proteinleri ile aktive edilmektedir, ayrıca PTP1B proteini bu yolağı inhibe etmektedir.<sup>[96]</sup> Bazı hayvan deneylerinde, CsA kullanımının JAK2 ve STAT3 gen transkripsiyonunu artırıp PTP1B genini baskılayarak Leptin sentezini arttırdığı gösterilmiştir.<sup>[96]</sup> Leptin sentezinin artması ile CsA kullanımının iştahı baskılandığı ve kilo kaybına neden olduğu öne sürülmüştür.<sup>[96]</sup>

Kallwitz, karaciğer nakli nakil sonrası kilo artışının sık olmakla birlikte, nakil öncesi asit varlığı nedeni ile gerçekte olduğundan daha düşük hesaplandığını bildirmiştir.<sup>[40]</sup> Bir seride kilolu ve obez hasta sıklığının nakil öncesi %38, nakil

sonrası ise %53 olduğunu belirtmiştir.<sup>[40]</sup> Nakil sonrası kilo artışının ise en fazla ilk yılda olduğuna değinmiş, CsA kullanımının ilk yılda daha fazla kilo artışına neden olduğu ancak bu etkisinin 2.yılda görülmediğini, CsA kesilip takrolimus başlanan hastalarda ise kilo kaybının gerçekleştiği bildirilmiştir.<sup>[40]</sup>

Daha kısa CsA kullanımının pek çok komplikasyonla ilişim göstermesi ilgi çekicidir. Aktif klinik GVHH bulgusu vermeyen ve bu nedenle CsA kullanımı daha kısa sürede sonlandırılan hastalarda graft ile alıcı arasında süregelen bir “immünolojik çatışma”nın varlığı yadsınamayacak bir hipotezdir. Alışılmış klinik ve laboratuvar GVHH belirti ve bulgularının olmaksızın graftin çok çeşitli alıcı hücre ve dokularında kronik hasar yarattığı ve uzun süreli CsA kullanılan hastaların aşikâr GVHH bulgularının yanı sıra bu “belirsiz/gizli” hasarı da ortadan kaldırdığı düşünülebilir. Keza bu gizli hasar hormonal ve/veya metabolik değişiklikler yolu ile obeziteye de yol açıyor olabilir.

Sunulan bu tez çalışmasında nakil sonrası obezite görülme sıklığı tüm hastalarda %8,1, OKHN alıcılarında %11,8 ve AKHN alıcılarında %4,5 olarak bulunmuş ve TURDEP II verilerininin (%36) altında olduğu görülmüştür. Kök hücre nakli sonrasında hastalarda enfeksiyonlar, beslenme bozuklukları, akut ve kronik GVHH gibi birçok komplikasyon gelişebilmekte ve sonuç olarak hastalarda negatif nitrojen dengesi oluşmaktadır.<sup>[89]</sup> Bu nedenle özellikle AKHN alıcılarında obezite görülme sıklığının normal nüfusa göre daha düşük olabileceği düşünülmektedir.

Sonuç olarak sunulan bu çalışmada, obezite gelişme sıklığı OKHN alıcılarında %11,8 ve AKHN alıcılarında %4,5 olduğu görülmüştür.

## 5.2. Dislipidemi

Dislipidemi, günümüzde kardiyovasküler mortalite ve morbiditeyi etkileyen en önemli risk faktörlerinden biridir. Özellikle diğer risk faktörleri ile bir arada bulunması kardiyovasküler mortalite ve morbidite riskini daha da arttırmaktadır.<sup>[80]</sup> Özellikle HKHN sonrası gelişen kardiyovasküler olaylarda en sık görülen risk faktörü olarak dislipidemi öne çıkmaktadır.<sup>[16, 22-24]</sup> Bu nedenle erken tanı ve tedavisi büyük öneme sahiptir.

Nakil öncesinde dislipidemi OKHN alıcılarımızda %68,9 ve AKHN alıcılarımızda %72,2 oranında tespit edilmiş olup gruplar arası benzer olarak bulunmuştur. Nakil öncesi dislipidemi oranları sağlıklı Türkiye nüfusundaki dislipidemi oranından (%28) oldukça yüksek bulunmuştur.<sup>[97]</sup> Aradaki bu farkın altta yatan hastalıklar için alınan kemo/radyoterapilerin sonucu olduğu düşünülmektedir.

Gurney ve arkadaşları ALL tanısı nedeni ile kemo/radyoterapi almış ve en az 5 yıllık remisyonda olan 75 pediatrik hasta ile bire bir eşleştirilmiş sağlıklı kontrol grubunun karşılaştırıldığı çalışmalarında, TG yüksekliği sıklığının gruplar arasında benzer, HDL düşüklüğü sıklığının ise hasta grubunda anlamlı ölçüde daha fazla bulunmuştur (%63,49 ve %42, p =0,002).<sup>[39]</sup> Hastaların %66'sına RT uygulanmış olduğu ve RT uygulanan hastalarda GH ve IGF-1 düzeyleri anlamlı olarak daha düşük bulunduğu saptanmış ve dislipidemi gelişimi buna bağlanmıştır.<sup>[39]</sup> Ayrıca de-Haas ve arkadaşları da, kanser nedeni ile kemo/radyoterapi alan hastalarda TG yüksekliği sıklığının %36-58, HDL düşüklüğü sıklığının %35-61 arasında değiştiğini bildirmiştir.<sup>[37]</sup> Bu araştırmacılar,

kemoterapötik ajanlarının hipotalamus-hipofizer aksını bozarak GH eksikliği, ikincil tiroid ve gonadal hormon eksikliğine neden olabileceği gibi doğrudan gonadal yetmezlik yaparak da dislipidemi gelişim sıklığını arttırabileceğini belirtmiştir.<sup>[37]</sup> Radyoterapinin ise hipotiroidi, hipogonadizm ve GH eksikliği gibi yan etkiler sonucunda dislipidemiye neden olabileceği de öne sürülmüştür.<sup>[37]</sup>

Nakil sonrası yeni dislipidemi gelişim sıklığı AKHN alıcılarımızda %77,3 ve OKHN alıcılarımıza %50 bulunmuştur. Bu oranlar sağlıklı Türk toplumunda görülen dislipidemi sıklığının (%28) çok üzerinde bir orandır <sup>[83, 84]</sup> ve hastaları uzun dönem dislipidemi ile birlikteliği olan ateroskleroz, inme, kardiyovasküler hastalıklar gibi pek çok hastalık için risk altında bırakır. Genel Türk toplumuna göre daha sık dislipidemi gelişimi OKHN ve AKHN alıcılarımızda primer hastalıkları ve hazırlama rejimlerinde kullanılan kemoterapötik ajanlar ile açıklanabilir. Nitekim kemoterapötik ajanlarının GH, tiroid ve gonadal hormonlarda eksikliğe neden olarak dislipidemi sıklığını arttırabileceği daha önceki çalışmalarda öne sürülmüştür.<sup>[37]</sup> Allojenik KHN alıcılarımızda ise kemoterapötik ajanlara ek olarak hazırlama rejiminde TBI kullanılması, GVHH önlenmesi ve tedavisi için kullanılan özellikle CsA ve steroid gibi ajanlarla açıklanabilir.

Sunulan bu tez çalışmasında tüm AKHN hastalarında GVHH önlenmesi ve tedavisi için CsA kullanılmıştır. Bu nedenle CsA kullanımının dislipidemi gelişimi üzerine etkisi tüm hastalar genelinde değerlendirilmiştir. CsA kullanımının dislipidemi gelişim sıklığını istatistiksel olarak anlamlı ölçüde arttırdığı bulunmuştur (p=0,042). CsA kullanımının solid organ ve kök hücre



nakilleri sonrası dislipidemiye neden olduğu bilinmektedir.<sup>[20, 98]</sup> CsA yağ dokusunda lipoprotein lipazı etkisizleştirerek TG zengin lipoproteinlerin klirensini azaltarak dislipidemiye neden olduğu gibi, hepatik glikoz toleransını bozarak karaciğerde yeni lipid oluşumuna neden olduğu da gösterilmiştir.<sup>[99]</sup> Apo A1, karaciğerde lipidlerin metabolize edilip safra ile salınımını sağlayan bir proteindir.<sup>[100]</sup> Ratlarda, 7 günlük CsA kullanımının kalsinörünü inhibe ederek karaciğerden Apo A1 proteini sentezini ve salınımını azalttığı gösterilmiştir.<sup>[100]</sup> Sonuç olarak CsA kullanımının safra asit sentezini azalttığı, intrahepatik kolestaza neden olarak safra atılımını engellediği, lipoprotein lipazı inhibe ederek LDL ve VLDL düzeylerini arttırdığı, hepatik lipazı inhibe ederek TG düzeyini arttırdığı ve farklı mekanizmalar ile HDL düzeylerini azalttığı bilinmektedir.<sup>[98]</sup>

Allojenik kök hücre nakli alıcılarımızda takrolimus kullanımının dislipidemi gelişimini etkilemediği tespit edilmiştir. Takrolimus bir kalsinörün inhibitörüdür, ancak CsA kullanımına göre dislipidemi etkisi daha azdır.<sup>[20]</sup> Kallwitz, karaciğer nakli hastalarında dislipidemi sıklığının sağlıklı toplumdaki farklı olmadığını, takrolimus kullanımının CsA kullanımına göre daha az dislipidemiye neden olduğunu, CsA kesilip Takrolimus başlanan hastalarda ise dislipidemiyi düzelebileceğini belirtmiştir.<sup>[40]</sup> Moriya ve arkadaşları, HCV pozitif ratlarda takrolimus kullanımının, mitokondriyal respirasyon fonksiyonları koruyarak lipid ve glikoz metabolizmasındaki bozuklukları düzelttiğini göstermiştir.<sup>[101]</sup> Ayrıca takrolimus kullanımının, CsA kullanan hastalara benzer oranda dislipidemiye neden olduğunu gösteren çalışmalarda vardır.<sup>[102, 103]</sup> Pereira

ve arkadaşları takrolimus verilen ratlarda subkütan yağ dokusunda lipolizi arttırıp lipid depolanmasını bozduğunu göstermiş ve bunun dislipidemiye neden olabileceğini öne sürmüştür.<sup>[99]</sup>

Allojenik kök hücre nakli alıcılarımızda MMF kullanımının dislipidemi gelişimini etkilemediği tespit edilmiştir. MMF kullanımının diğer immüsupresif ajanlardan bağımsız olarak dislipidemi gelişimini etkilemediği bilinmektedir.<sup>[20]</sup> Nitekim Orlando ve arkadaşları karaciğer nakli yapılan ve CsA ve/veya takrolimus kullanımına bağlı dislipidemi gelişen ve immüsupresif tedavileri MMF ile değiştirilen hastaların yükselmiş olan TG düzeyinin hastaların %82'sinde, kolesterol düzeyinin ise hastaların %92'sinde normal düzeye gerilediğini saptamıştır.<sup>[34]</sup>

Allojenik kök hücre nakli alıcılarımızda steroid kullanımının dislipidemi gelişimini etkilemediği tespit edilmiştir. Steroid tedavisi kilo artışı, insülin direncinde artış ve karaciğerden VLDL sentezi ve salınımını arttırarak dislipidemiye neden olurlar.<sup>[104]</sup> Özellikle kümülatif steroid dozunun artması ile dislipidemi riski artmaktadır.<sup>[20]</sup> Hastalarımız steroid kullanması ve kullanılan gün sayısı açısından incelenmiş, kümülatif steroid dozu hesaplanmamıştır. Bu nedenle steroid tedavisi, dislipidemi gelişimine etkisiz görünmüş olabilir.

Yukarıdaki çalışmalarda görüldüğü üzere immüsupresif ajanların dislipidemi üzerine etkileri farklılık göstermektedir. Bazı çalışmalarda dislipidemi gelişimine yol açarken, bazılarında ise etkisiz kalmaktadır. Bunun nedenlerini çalışmayı yapan gruplar da net açıklayamamaktadır. Çalışmamızda ise CsA kullanımının dislipidemiye arttırdığı ve steroid, MMF, takrolimus gibi

immünespresif ajanların dislipidemi gelişimine etki etmediğini saptadık. İmmünespresif ajanların etkilerini daha detaylı inceleyen daha fazla hasta sayısına sahip ileriye dönük çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Dislipidemi gelişen AKHN alıcılarımızda, CsA kullanım süresinin daha kısa olduğunu ve kısa CsA kullanım süresinin dislipidemi gelişiminde anlamlı risk artışına neden olduğu bulunmuştur ( $p=0,018$ , HT:0,919, CI=0,857-0,985). CsA kullanım süresi ile dislipidemi gelişimi arasındaki negatif ilişki ilginçtir. Dislipidemi yaptığı kabul görmüş bir ajanın kısa süre kullanımının daha sık dislipidemi yapması, uzun süre kullanımda ile yan etkileri devre dışı bırakan bir takım kompanzasyon mekanizmalarının devreye girebileceğini düşünülmektedir. Ayrıca klinik ve laboratuvar bulgu vermeyen “belirsiz/gizli” GVHH’nin veya düşük yoğunluklu bir immünolojik çatışmanın kısa süreli CsA kullanan hastalarda daha belirgin olabileceği, bunun da dislipidemiye yol açabileceği de iddia edilebilir. Ancak sunduğumuz bu çalışmada aşikar GVHH ile dislipidemi arasında dahi bir ilişki gösterilememiştir.

Nakil sonrası dislipidemi gelişimi, Allojenik KHN alıcılarımızda (%77,3) OKHN alıcılarımıza (%50) göre daha sık bulunmuştur. Bu farkın özellikle CsA olmak üzere immünespresif tedavi kullanımından kaynaklandığı düşünülmektedir.

Literatürde de AKHN hastalarında dislipidemi gelişimi daha sık olarak verilmektedir. Tichelli ve arkadaşları, 265 AKHN ve 145 OKHN alıcısında nakil sonrası yeni dislipidemi gelişimini AKHN hastalarında OKHN alıcılarına göre daha sık (RR:2,31, %95 CI= 1,15-4,65,  $p=0,036$ ) olduğunu saptamış ancak her iki gruptaki dislipidemi oranını vermemiştir.<sup>[22]</sup> Bu farkın GVHH varlığı,

immünespresif ajanların kullanılması ve hazırlık rejimi türlerinden kaynaklanabileceğini belirtilmiştir.<sup>[22]</sup>

Jung ve arkadaşları, çocukluk ve adölesan dönemde HKHN yapılan hastalarda dislipidemi sıklığını %17 olarak saptamıştır.<sup>[21]</sup> Çalışmamızdaki dislipidemi sıklığının bu çalışmadan yüksek olması gruplar arası yaş farkı ile açıklanabilir.

Majhail ve arkadaşları, AKHN alıcısı 86 hasta ve birebir eşleştirilen sağlıklı gönüllüyü karşılaştırdıkları kesitsel çalışmada, AKHN alıcılarında nakil sonrası dislipidemi sıklığının %53 olduğunu ve kontrol grubuna göre anlamlı olarak fazla olduğunu saptamıştır.<sup>[16]</sup> Çalışmamızdaki dislipidemi sıklığının bu çalışmadan yüksek olması dislipidemi gelişimini incelediğimiz hasta sayısının (22 hasta) az olması ile açıklanabilir. Bu çalışmada da bizim sonuçlarımıza benzer olarak, GVHH gelişiminin ve steroid kullanımının dislipidemi görülme sıklığına etki etmediği gösterilmiştir.<sup>[16]</sup> Majhail ve arkadaşları sonuçlarımızın aksine, CsA kullanımının dislipidemi görülme sıklığını arttırmadığını gösterdiler.<sup>[16]</sup> Araştırmacılar çalışmalarının risk faktörlerini saptamak için düzenlenmediği için bu konu hakkında yorum yapmamış, steroid ve CsA kullanımının etkilerini inceleyen daha detaylı çalışmaların yapılması gerektiğini de öne sürdüler.<sup>[16]</sup>

Kagoya ve arkadaşları, AKHN alıcısı 194 yetişkin hastada, kolesterol yüksekliği sıklığının %42,8 ve trigliserid yüksekliği sıklığının ise %50,8 olduğunu gösterdiler.<sup>[105]</sup> Çalışmamızdaki dislipidemi sıklığının bu çalışmadan yüksek olması dislipidemi gelişimini incelediğimiz hasta sayısının (22 hasta) az olması ile açıklanabilir. Bu yazarlar, kronik GVHH ve steroid kullanımının kolestrol

yüksekliği için risk faktörleri olduğunu ancak TG yüksekliği için bağımsız bir risk faktörü olmadığını saptamıştır.<sup>[105]</sup> Bizim sonuçlarımız ise steroid ve kronik GVHH'nin dislipidemiye etki etmediğini göstermektedir. Bu farkın çalışmamızda TG, kolesterol yüksekliği ve HDL düşüklüğünden en az ikisinin olmasını dislipidemi kabul edip risk faktörü analizini bu şekilde yapmış olmamızla açıklanabilir. Kagoya ve arkadaşları çalışmalarında, CsA kullanım süresinin uzun olmasının TG ve kolesterol yüksekliği gelişimi için risk faktörü olmadığını gösterdiler.<sup>[105]</sup> Bu çalışmada yüksek kolesterol düzeylerinin GVHH ve daha az hastalık yinelemesi ile ilişişim göstermesi dikkat çekicidir.

Sonuç olarak sunulan bu çalışmada, dislipidemi gelişim sıklığı OKHN alıcılarında %50 ve AKHN alıcılarında %77,3 olduğu, CsA kullanımının dislipidemi gelişimini arttırdığı görülmüştür. Takrolimus ve MMF kullanımının dislipidemi gelişimini etkilememesi nedeni ile kardiyovasküler hastalıklar açısından risk altındaki hastalarda CsA kullanımına alternatif tedavi ajanları olarak takrolimus ve/veya MMF kullanılabileceği düşünülebilir.

### **5.3. Diabetes Mellitus**

Diabetes mellitus (DM), HKHN sonrası kullanılan immünesupresif tedaviler, değişen metabolik tablo nedeni ile sık görülen komplikasyonlardan biri olarak karşımıza çıkmaktadır. Kök hücre nakli alıcılarında DM gelişimi kardeşleri ile karşılaştırıldığında yaş, cinsiyet, ırk ve beden kitle indeksine göre düzeltilmiş haliyle dahi 3,6 kat daha sıktır.<sup>[26]</sup> Diabetes mellitus, günümüzde kardiyovasküler olayla eş tutulmakta, kardiyovasküler komplikasyonların yanı sıra birçok mikro ve

makrovasküler komplikasyona da neden olmaktadır.<sup>[25]</sup> Bu nedenlerle HKHN alıcılarında DM'un erken tanı ve tedavisi önem kazanmaktadır.

Sunulan bu tez çalışmasına dâhil edilen hastalarda, nakil öncesi DM görülme sıklığı OKHN alıcılarımızda %8,9 ve AKHN alıcılarımızda %3,8 olup benzerdir. Diabetes mellitus gelişimi açısından incelenen hastalarda ortanca yaş OKHN alıcılarında 48 ve AKHN alıcılarında 26, obezite sıklığı ise OKHN alıcılarında %22 AKHN alıcılarında %14 saptanmıştır. Nakil öncesinde OKHN alıcılarında AKHN alıcılarına göre DM varlığının daha sık görülmesi, bu grupta yaşın daha büyük olması ve obezitenin daha çok görülmesi ile açıklanabilir. Nitekim toplum genelinde yaş ve BKİ artıka DM görülme sıklığında artış olduğu bilinmektedir.<sup>[83, 84]</sup>

Sunduğumuz çalışmada, nakil öncesi DM sıklığı OKHN ve AKHN alıcılarında genel Türk toplumu verilerine göre (%16,5) daha düşüktür.<sup>[83, 84]</sup> DM gelişimi açısından incelenen hastalarda nakil öncesi obezite sıklığı OKHN alıcılarında %22 ve AKHN alıcılarında %14 olup genel Türk toplumunda ise obezite sıklığı %36'dır. Bundan da öte OKHN alıcılarının %63,4'ü ve AKHN alıcılarının %68,4'ü erkektir. Hastalarımızdaki nakil öncesi DM görülme sıklığının genel Türk toplumundan daha düşük olması, yaşın daha genç (özellikle AKHN alıcılarında), obezite sıklığının daha düşük ve erkek cinsiyetin daha sık olması ile açıklanabilir. Nakil öncesi DM varlığının nakil sonrası erken dönemde kardiyovasküler mortaliteyi arttırdığı bilinmektedir.<sup>[22]</sup> Ayrıca nakil sonrası erken dönemde hiperglisemi, hastaliksız ve enfeksiyon ilişkili mortalite riskinde de artışa neden olmaktadır.<sup>[106]</sup> Diabetes mellitus tanılı hastalarda nakil

sonrası erken dönemde mortalitenin daha fazla olabileceği ve bu nedenle nakil sonrası en az bir yıl hastalısız sağ kalan hastaların seçilerek geriye dönük incelendiği çalışmamızda nakil öncesi DM oranının daha düşük bulunmuş olabileceğini düşündürmektedir.

Hematopoietik kök hücre nakli sonrası DM gelişim sıklığı, ortalama 3 yıllık takip süresinde OKHN alıcılarımızda %7,3 ve AKHN alıcılarımızda %11,1 olarak bulunmuştur. TURDEP II verilerinde ortalama 12 yıllık takip süresinde genel Türk toplumunda yeni DM gelişim sıklığı %7,5 olduğu bildirilmiştir.<sup>[83, 84]</sup> Bu çalışmadaki DM gelişim sıklığı OKHN alıcılarımız ile benzer olup AKHN alıcılarımızdan ise daha düşüktür. Allojenik KHN alıcılarımızda DM gelişiminin genel topluma göre daha sık olması hazırlama rejiminde TBI kullanılması, GVHH gelişimi, kullanılan immüsupresif ilaçlar ile açıklanabilir.

Nakil sonrası DM gelişen hasta sayımızın azlığı nedeni ile istatistiksel analiz yapılamamakla birlikte, GVHH olan AKHN alıcılarımızda DM gelişiminin daha sık olduğu görülmüştür. T lenfosit düzenleyici hücreler ( $T^{regs}$ ) inhibitör reseptörleri uyararak ve baskılayıcı sitokinlerin düzeyini arttırarak T lenfositlerin aktivasyonuna engel olurlar.<sup>[107]</sup> Nakil sonrası  $T^{regs}$  düzeyinin düşmesi akut ve kronik GVHH gelişiminde rol oynamaktadır.<sup>[107]</sup> Nitekim  $T^{regs}$  düzeylerinin GVHH gelişen dokularda düşük olduğu deneysel çalışmalarda gösterilmiştir.<sup>[108]</sup> Ayrıca insülin direncine neden olan adipoz doku inflamasyonunun  $T^{regs}$  düzeylerinin düşmesi ile tetiklendiğini gösteren hayvan deneyleri bulunmaktadır.<sup>[109]</sup> Allojenik KHN alıcılarımızdan GVHH gelişenlerde DM gelişme sıklığının daha fazla olması,  $T^{regs}$  düzeylerindeki azalmadan

kaynaklanıyor olabilir. Sonuç olarak, GVHH ile DM gelişimi arasındaki ilişki, özellikle nakil sonrası erken dönemde graft ile alıcı arasındaki “immünolojik çatışma”nın veya T<sup>regs</sup> azalması ve buna bağlı insülin direnci veya doğrudan pankreas adacık hücre hasarının bir sonucu olabilir. Taskinen ve arkadaşları, 23 AKHN alıcısını 23 sağlıklı gönüllü ile karşılaştırdıkları çalışmada, AKHN alıcılarında bozulmuş glikoz toleransı, insülin direnci ve DM gelişiminin diğer gruba göre anlamlı olarak daha sık olduğunu saptamıştır.<sup>[42]</sup> Araştırmacılar insülin direncinin kronik GVHH ile anlamlı ilişki gösterdiğini ancak immünolojik nedenlerden kaynaklandığını düşündükleri bu etkiyi açıklamanın zor olduğunu ifade etmişlerdir.<sup>[42]</sup>

Griffin ve arkadaşları, ortanca yaşı 46 olan 84 AKHN alıcısında nakil sonrası ilk 100 günde DM gelişim sıklığını %60 olarak saptamıştır.<sup>[27]</sup> Araştırmacılar incelenen hastaların %49’una akraba dışı vericiden nakil yapılmış olduğunu ve %51,8’inde akut GVHH nedeni ile sistemik steroid tedavisi kullanıldığını açıklamıştır.<sup>[27]</sup> Allojenik KHN alıcılarımızın ise %7,9’una akraba dışı vericiden nakil yapılmış olup hastalarımızın %31,8’inde akut ve kronik GVHH nedeni ile sistemik steroid kullanılmıştır. Atıfta bulunulan bu çalışmada DM gelişim sıklığının AKHN alıcılarımızdaki orandan oldukça yüksek olması, hastalarımızda akraba dışı nakil ve steroid kullanım oranlarının daha düşük olmasına ve buna ek olarak çalışmamızda görece nakil sonrası daha geç dönemdeki hastaların incelemesi ile açıklanabilir. Griffin ve arkadaşları bu çalışmada, akut GVHH varlığının ve yüksek doz steroid kullanımının DM gelişimi için risk faktörü olduğunu saptamıştır.<sup>[27]</sup> Araştırmacılar ilginç olarak C-



peptit düzeyinin artan yaş, nakil öncesi BKİ ve insülin direnci ile ilişki gösterdiğini ve nakil öncesi C-peptit düzeyi yüksek olan hastalarda nakil sonrası DM gelişimini anlamlı olarak daha sık olduğunu saptamıştır.<sup>[27]</sup> C-peptidin inflamasyonun veya inflamasyona verilen stres yanıtının bir göstergesi olabileceğini öne sürmüşlerdir.<sup>[27]</sup>

Nakil sonrası DM gelişen hastalarımızın %66,7'sinde CsA kullanıldığı ve CsA kullanan hastalarımızda DM gelişiminin istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte daha sık olduğu saptanmıştır. Siklosporin A kullanımının, pankreas beta hücrelerinin insülin sekresyon cevabını bozarak insülin sentezini inhibe ettiği ve hepatik glikoz toleransını bozduğu,<sup>[40, 99]</sup> karaciğerde glukoneogenez için gerekli enzimlerin sentezinde<sup>[110]</sup> ve hepatik lipaz aktivitesinde artışa neden olarak glukoneogenezi arttırdığı<sup>[20]</sup> bilinmektedir. Siklosporin kullanımının DM gelişimi üzerine bilinen bu etkilerine rağmen çalışmamızda, nakil sonrası DM gelişimi ile CsA kullanımı arasında anlamlı bir ilişki bulunmaması DM gelişen hasta sayımızın az olması ile açıklanabilir. Ayrıca AKHN alıcılarımızda obezite sıklığının düşük olmasının da rolü olduğu düşünülmektedir. Nitekim obez ratlara CsA verilmesi ile DM gelişiminin %40'a kadar arttırdığı ancak obez olmayan ratlarda CsA verilmesinin DM gelişimine neden olmadığı hayvan çalışmalarında gösterilmiştir.<sup>[111]</sup>

Nakil sonrası takrolimus kullanan AKHN alıcılarımızda nakil sonrası DM gelişimi sık bulunmuş ancak DM gelişen hasta sayımızın az olması nedeni ile istatistiksel analiz yapılamamıştır. Takrolimus kullanımı pankreatik beta hücrelerinde insülin üretimini transkripsiyon aşamasında engelleyerek ve glikoz

duyarlı insülin salınımını inhibe ederek DM gelişimine neden olmaktadır.<sup>[112, 113]</sup> Takrolimus kullanımının bu etkileri yüksek kan düzeylerinde daha sık görülmekte ve doz azaltılması ile düzelmektedir.<sup>[112]</sup> Ayrıca kendisi gibi bir kalsinörin inhibitörü olan CsA kullanımına göre daha fazla DM gelişimine neden olduğu bilinmektedir.<sup>[40, 114]</sup> Kallwitz, karaciğer nakli hastalarında DM sıklığının genel topluma göre fazla olduğunu, takrolimus kullanımının ise CsA kullanımına göre 1,24 kat daha sık DM gelişimine neden olduğunu, takrolimus kesilip CsA başlanan hastalarda diyabetin düzelebileceğini belirtmiştir.<sup>[40]</sup> Shah ve arkadaşları, böbrek nakli hastalarında takrolimus kullanımının yeni DM gelişimi riskini arttırdığını göstermiştir.<sup>[115]</sup>

Nakil sonrası MMF kullanan AKHN alıcılarımızda nakil sonrası DM gelişimi sık bulunmuş ancak DM gelişen hasta sayımızın az olması nedeni ile istatistiksel analiz yapılamamıştır. MMF glikoz duyarlı insülin salınımını inhibe etmektedir.<sup>[112]</sup> Pankreas hücrelerinde bir transkripsiyon faktörü olan C/EBP homolog proteininin (CHOP) endoplazmik retikulum (ER) stresini artığı ve pankreatik beta hücrelerinde apoptoza neden olduğu bilinmektedir.<sup>[112]</sup> Deneysel çalışmalarda insan pankreas hücrelerine MMF uygulanması ile CHOP sentezinin indüklendiği ve beta hücrelerinde ölüm gerçekleştiği gösterilmiştir.<sup>[112]</sup> Takrolimus kullanımının tersine MMF kullanımının pankreas üzerine etkilerinin geri dönüşümsüz olduğu saptanmıştır.<sup>[112]</sup> Orlando ve arkadaşları karaciğer nakli yapılan hastalarda CsA veya Takrolimus kesilerek MMF başlanan hastalarda dislipidemi ve kan basıncı düzelmeleri gözlenirken glikoz düzeylerinde değişme olmadığını göstermiştir.<sup>[34]</sup>

Graft versus host hastalığı tedavisinde kullanılan diğer bir ajan olan steroidi kullanan OKHN ve AKHN alıcılarımızda nakil sonrası DM gelişimi sık bulunmuş ancak DM gelişen hasta sayımızın az olması nedeni ile istatistiksel analiz yapılamamıştır. Steroidlerin, insülin direnci oluşturma, pankreas beta hücresi fonksiyonunu bozarak insülin salınımını bozma ve karaciğerde glukoneogenezi arttırma gibi etkilerle DM gelişimine neden oldukları bilinmektedir.<sup>[40, 116-118]</sup> Majhail ve arkadaşları AKHN sonrası en az 1 yıl yaşayan ve ortanca yaşı 48 olan 106 erişkin AKHN alıcısında, nakil sonrası ilk 2 yılda yeni DM sıklığının %17 olduğunu ve çoğu hastada DM gelişiminin steroid tedavisinin ilk 4 haftası içinde olduğunu saptamıştır.<sup>[28]</sup> Bu çalışmadaki DM sıklığının AKHN alıcılarımızdaki orandan (%11,1) fazla olması, AKHN alıcılarımızın daha genç olması ve obezite sıklığımızın (%14) bu çalışmadaki orandan (%27) daha az olması ile açıklanabilir. Bu araştırmacılar ilginç olarak DM gelişen hastaların nakilden 2 yıl sonra sadece %32'sinde DM tanısının devam ettiğini saptamıştır.<sup>[28]</sup>

Sonuçlarımız yukarıdaki çalışmalarda da görüldüğü gibi, immünesupresif ajanların birbirinden farklı mekanizmalar ile DM gelişimine neden olduğunu göstermektedir. Graft versus host hastalığının ise parçası olduğu “immünolojik çatışma”nın ve/veya tedavisinde kullanılan ajanların etkisi ile DM gelişimine neden olabileceği düşünülmektedir.

Otolog kök hücre nakli alıcılarımızdan nakil öncesinde RT uygulanan grupta nakil sonrası DM gelişimi daha az görülmüş ancak DM gelişen hasta sayımızın az olması nedeni ile istatistiksel analiz yapılamamıştır. DM gelişimi açısından incelenen OKHN alıcılarımızın %4,9'una kranial ve %2,4'üne

abdominal RT uygulanmıştır. Nakil öncesi RT uygulanan hastalarda DM gelişiminin daha az olması DM gelişen hasta sayımızın az olmasına ek olarak kranial ve abdominal RT uygulanan hastamızın az olması ile de açıklanabilir. Nitekim nakil öncesi kranial <sup>[37, 119]</sup> ve abdominal RT uygulanan hastalarda DM gelişiminin daha sık olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır.<sup>[120]</sup>

Allojenik kök hücre nakli hazırlama rejiminde TBI uygulanan ve uygulanmayan hastalarımızda nakli sonrası DM gelişim sıklığının farklı olmadığı görülmüş ancak DM gelişen hastalarımızın az olması nedeni ile istatistiksel analiz yapılamamıştır. Hazırlık rejiminde TBI kullanılan erişkin ve çocuklarda glikoz tolerans testinde glikoza cevaben salınan insülin miktarının arttığı ve insülin direncine neden olduğu bilinmektedir.<sup>[26]</sup> Nitekim hazırlık rejiminde TBI kullanılan erişkin ve çocuk hastalarda insülin direncinin ve DM gelişiminin daha sık olduğunu gösteren çalışmalar vardır.<sup>[23, 26, 121]</sup>

Nakil öncesi obezite, dislipidemi ve MS'u olan otolog ve allojenik KHN alıcılarımızda nakil sonrası DM gelişiminin sık olduğu görülmüş ancak risk analizi yapılamamıştır. Obezite, MS ve dislipideminin tüm toplumda olduğu gibi kanser tedavisi alan hastalar ve HKHN alıcılarında da, insülin direncini arttırarak DM gelişimine neden olduğu öne sürülmektedir.<sup>[23, 25, 37, 80]</sup>

Sunduğumuz bu çalışmada nakli sonrası DM gelişimi, AKHN alıcılarımızda (%11,1) OKHN alıcılarımıza (%7,3) göre anlamlı olmamakla birlikte daha sık olarak bulunmuştur. Bu fark AKHN alıcılarımızda hazırlama rejiminde TBI kullanımının ve nakil sonrası steroid kullanım sıklığının OKHN alıcılarından daha fazla olması ile açıklanabilir. İki grup arasındaki farkın

istatistiksel anlamlılığa ulaşmaması ise DM görülen hasta sayısının azlığı ile açıklanabilir.

Literatürde de AKHN alıcılarında DM gelişimi daha sık olarak verilmektedir. Baker ve arkadaşları AML ve ALL nedeni ile HKHN yapılan ve nakilden sonra en az 2 yıl hayatta olan 401 hasta (113 otolog, 288 allojenik) ile 319 sağlıklı kardeşlerinin karşılaştırıldığı çalışmada, hasta grupta DM gelişiminin (%9) kontrol grubuna (%3) göre daha sık olduğunu saptamıştır ( $p<0,001$ ).<sup>[61]</sup> Çalışmamızdaki nakil sonrası DM gelişim sıklığından düşük olan bu oran, bu çalışmada DM sıklığının otolog ve allojenik KHN alıcılarının tümünde hesaplanması ile açıklanabilir. Ayrıca kontrol grubundaki DM sıklığının (%3) Türk toplumundan (%7,5) düşük olması, çalışmaların yapıldığı toplumlar arasındaki DM gelişim farklılığının da bu sonuca etki ettiğini düşündürmektedir. Baker ve arkadaşları aynı çalışmada, AKHN alıcılarındaki DM gelişim sıklığının OKHN alıcılarından 3,9 kat daha fazla olduğunu saptamıştır.<sup>[61]</sup> Bu oran çalışmamızdaki verilerden (1,52 kat) oldukça yüksektir. İki çalışma arasındaki bu fark, OKHN endikasyonlarının farklı olmasından kaynaklanabilir. Bahsedilen çalışmada OKHN endikasyonları ALL ve AML iken çalışmamızdaki OKHN endikasyonlarının ise çoğunluğu (%98,8) MM ve lenfomadan oluşmaktadır. Bilindiği üzere MM ve lenfoma daha ileri yaşta oluşmakta, tedavilerinde steroid kullanımı daha sık olmaktadır. Nitekim atıfta bulunulan çalışmada hastaların (ortanca yaşı 36) OKHN alıcılarımızdan (ortanca yaş 48) daha genç olmasının da bu farka neden olabileceği düşünülmektedir. Bu araştırmada, AKHN alıcılarında kronik GVHH varlığının DM gelişimini etkilemediği saptanmıştır.<sup>[61]</sup> Bu

araştırmacılar kronik GVHH ile DM gelişimi arasındaki ilişkinin daha erken dönemde ortaya çıkabileceğini ve bu hastaların çalışmaya alınmadan ölmüş olabileceği öne sürmektedir.<sup>[61]</sup> Nitekim çalışmamızda daha erken dönem (nakil sonrası 1 yıl ve sonrası) hastaların incelenmiş olması, DM gelişim sıklığımızın bu çalışmadan daha fazla olmasını açıklayabilir.

Sonuç olarak sunulan bu çalışmada, nakil sonrası DM gelişim sıklığı OKHN alıcılarımızda %7,3 ve AKHN alıcılarımızda %11,1 olduğu bulunmuş DM gelişen hasta sayısının azlığı nedeni ile risk faktörü analizi yapılamamıştır.

#### **5.4. Hipertansiyon**

Hipertansiyon, tüm dünyada ölüm nedenleri arasında ilk sıralarda yer almaktadır. İnme, miyokart enfarktüsü, kalp yetmezliği, periferik damar hastalığı, aort diseksiyonu, son dönem böbrek yetmezliği ve atriyal fibrilasyon gibi morbidite ve mortalitesi yüksek durum/hastalıklar için tanınması ve tedavisi kolay olan en önemli risk faktörüdür.<sup>[29]</sup> Kök hücre nakli alıcılarında HT sıklığı kardeşleri ile karşılaştırıldığında yaş, cinsiyet, ırk ve beden kitle indeksine göre düzeltilmiş haliyle dahi 2 kat daha siktir.<sup>[26]</sup> Hipertansiyon, HKHN sonrası kullanılan immüsupresif tedaviler, değişen metabolik tablo nedeni ile sık görülen komplikasyonlardan biri olarak karşımıza çıkmakta, tanısı ve tedavisi önem kazanmaktadır.

Sunulan bu çalışmada nakil öncesi HT sıklığı OKHN alıcılarında %21,1 ve AKHN alıcılarında %6,3 olarak, OKHN alıcılarında istatistiksel olarak anlamlı derecede daha sık saptanmıştır (p=0,007). Bu durum gruplar arasındaki yaş farkı

(ortanca yaş AKHN alıcılarında 25, OKHN alıcılarında 46) ile açıklanabilir. Yaş artışı, vasküler intimal kalınlaşma, düz kas hipertrofisi ve damar duvarında kollajen birikimi ile vasküler direncin artmasına ve damar lümeninde daralmaya neden olarak HT gelişim sıklığını arttırmaktadır.<sup>[30]</sup> Ayrıca TURDEP II verilerinde de yaş artışı ile HT sıklığının arttığı gösterilmiştir.<sup>[83, 84]</sup>

Otolog KHN alıcılarımızdaki nakil öncesi HT sıklığı %21,1 olup sağlıklı Türk toplumu (%25,6) verilerine benzerdir.<sup>[83, 84]</sup> Ancak AKHN alıcılarımızdaki nakil öncesi HT sıklığı %6,3 olup Türkiye verilerinin altındadır. Türkiye verilerinde yaş grubu gözetilmeksizin tüm erişkin hastalar değerlendirilmiş, özellikle 50 yaş sonrasında HT sıklığının %65'e kadar çıktığı bildirilmiştir.<sup>[83, 84]</sup> Allojenik KHN alıcılarımızın ortanca yaşı 25 olup, yaşlarının küçük olması Türkiye verileri ile arasındaki farkı açıklayabilir.

Sunulan bu tez çalışmamızda, nakil sonrası yeni gelişen HT sıklığı OKHN alıcılarımızda %21,1 ve AKHN alıcılarımızda %36,5 bulunmuştur. Nakil sonrası HT gelişim sıklığımız genel Türk toplumu verilerine ile OKHN arasında benzer ancak AKHN alıcılarında daha fazladır.<sup>[83, 84]</sup> Allojenik KHN alıcılarımızda HT gelişiminin genel Türk toplumuna göre daha sık olması GVHH önlenmesi ve tedavisi için kullanılan immünsupresif ilaçlar ile açıklanabilir.

Sunduğumuz çalışmada, steroid kullanan AKHN alıcılarımızda HT gelişiminin anlamlı olarak arttığı saptanmıştır ( $p=0,017$ ). Steroid tedavisi sıvı ve tuz tutulumunu arttırmakta ve HT gelişimine zemin hazırlamaktadır.<sup>[32]</sup> Ayrıca steroidler, bir hücre yüzeyi reseptör proteini olan caveolin-1 sentezini arttırarak, vasküler endotelial büyüme faktörünün (VEGF) endotel üzerindeki etkisini

azaltmaktadır.<sup>[122]</sup> Vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), endotel kaynaklı nitrik oksit salgılatıcı proteinin sentezini ve aktivitesini artırıp düz kas gevşemesini sağlamaktadır.<sup>[123]</sup> ancak steroid kullanımı ile azalan VEGF düzeyleri vasküler dirençte artışa sebep olmaktadır.<sup>[122]</sup> Steroidlerin metabolize edilip etkisizleştirilmesini sağlayan 11 beta hidroksilaz enzimi eksikliğinde HT ve ateroskleroz gelişiminde artış olduğu da bilinmektedir.<sup>[124]</sup> Tüm bu bulgular sonucunda steroid kullanımı HT gelişimine neden olduğu anlaşılmaktadır.

Allojenik KHN alıcılarımızda takrolimus kullanımının HT gelişimini arttırmadığı saptanmıştır. Takrolimus kullanımının hiperglisemi, nefrotoksisite, su ve tuz tutulumu gibi nedenler ile HT gelişimini arttırdığı bilinmektedir.<sup>[33, 34, 40]</sup> Çalışmamızda takrolimus kullanımı ile benzer etki elde edilmemesi takrolimus kullanan hasta sayımızın çok az olması ile açıklanabilir.

CsA kullanan hastalarımızda HT gelişimi anlamlı olarak daha sık görülmüştür (p=0,046). CsA nefrotoksisite yapması ve steroid ilaçların karaciğerde metabolize edilip atılımını inhibe ederek steroidlerin etkisini arttırması ile HT gelişimini arttırmaktadır.<sup>[20, 33]</sup> Kallwithz, karaciğer nakli sonrasında kalsinörin inhibitörü kullanımı ile vasküler tonusun ve tuz tutulumun artarak HT gelişimine neden olduğu ancak bu etkinin takrolimus kullananlarda daha az görüldüğünü vurgulamıştır.<sup>[40]</sup> Nitekim çalışmamızda CsA kullanımı ile HT gelişimi arasında pozitif ilişki saptanırken takrolimus kullanımının böyle bir etkisi gösterilmemiştir.

Allojenik KHN alıcılarımızda MMF kullanımının HT gelişimini etkilemediği saptanmıştır. Orlando ve arkadaşları karaciğer nakli sonrası CsA



kesilerek MMF tedavisi başlanan hastaların %80'inde kan basınçlarının normal değerlere gerilediğini göstermiş ve bu etkinin MMF kullanımından değil CsA kesilmesinden kaynaklandığını açıklamıştır.<sup>[34]</sup> Nitekim çalışmamızda CsA kullanımı HT gelişimini arttırdığı saptanırken MMF kullanımının HT gelişimi üzerine böyle bir etkisi gösterilmemiştir.

Sunulan bu çalışmada, nakil sonrası HT gelişimi AKHN alıcılarımızda OKHN alıcılarımıza göre anlamlı olarak daha siktir ( $p=0,046$ ). İki grup arasındaki fark AKHN alıcılarımızdaki GVHH gelişimi, CsA ve steroid kullanımının sıklığı ile açıklanabilir. Nitekim Gunasekaran ve arkadaşları, HKHN sonrası HT sıklığının sağlıklı topluma göre 2-3 kat arttığını, bunun geleneksel risk faktörleri yanı sıra HKHN alıcılarında GVHH gelişmesi ve immünesupresif tedavilerin kullanılmasının da etkili olduğunu belirtmiştir.<sup>[35]</sup>

Allojenik KHN alıcılarımızda akut ve kronik GVHH'nın HT gelişimini arttırmadığı bulunmuştur. Steroid ve CSA kullanımının HT gelişimini artırmasına rağmen akut/kronik GVHH'nın HT gelişimini etkilememesi ilginçtir. Bu sonuç örneklem sayımızın azlığı ile açıklanabilir. Ayrıca bu sonuçta GVHH'nin yaygınlığının da rolü olduğu düşünülebilir. Nitekim AKHN alıcılarımızın %12,2'sinde yaygın ve %41,9'unda sınırlı kronik GVHH olduğu bilinmektedir.

Armenian ve arkadaşları 1079 OKHN ve 806 AKHN alıcısını inceledikleri çalışmalarında, nakil sonrası HT gelişimini AKHN alıcılarında (%45,3) OKHN alıcılarına (%32) göre anlamlı olarak daha sık saptamıştır.<sup>[24]</sup> Araştırmacılar, hastaların ortanca yaşlarının OKHN alıcılarında 49 ve AKHN alıcılarında 37 olduğunu, obezite sıklığının ise OKHN alıcılarında %28 ve AKHN alıcılarında

%18 olduğunu belirtmiştir.<sup>[24]</sup> Bu çalışmada nakil sonrası HT gelişim sıklığının çalışmamızdaki her iki nakil türünden de yüksek olması, hastalarımızda yaşın (ortanca yaş OKHN 46, AKHN 26) daha genç, obezite sıklığının (OKHN alıcılarımızda %18,3 AKHN alıcılarımızda %14,8) daha az olması ile açıklanabilir. Ayrıca bu çalışmanın yapıldığı toplum genelinde HT sıklığının (%34,6) Türk toplumundan (%25,6) fazla olmasının da iki çalışma arasındaki farka neden olacağı düşünülmektedir. Armenian ve arkadaşları, çalışmamıza benzer olarak, AKHN grubunda HT gelişiminde immüsupresif tedavilerin etkili olduğunu göstermiştir.<sup>[24]</sup> Bulgularımızdan farklı olarak bu çalışmada kronik GVHH ile HT gelişimi arasında pozitif ilişki saptanmıştır.<sup>[24]</sup> Araştırmacılar bu çalışmada GVHH ve HT arasında ilişki olduğunu gösterirken çalışmamızda bu ilişkinin saptanmamış olması AKHN örneklem sayımızın azlığı ile açıklanabilir. Nitekim bu çalışmada 806 AKHN alıcısını incelerken çalışmamızda ise sadece 77 AKHN alıcısının incelenmiştir. Ayrıca atıfta bulunulan bu çalışmada yaygın kronik GVHH sıklığının (%29,9) çalışmamızdaki orandan (%12,2) yüksek olmasının da GVHH ve HT gelişimi arasındaki pozitif ilişki saptanmasında rol aldığı düşünülebilir.

Hoffmeister ve arkadaşları pediatrik yaş grubunda HKHN sonrası en az 5 yıl hastalısız sağ kalan 689 hastada, HT gelişim sıklığını OKHN alıcılarında %15, AKHN alıcılarında %18 olarak benzer bulmuştur.<sup>[31]</sup> Sonuçlarımızdan farklı olan bu veriler hastaların çocuk olmaları ve bahsi geçen çalışmada OKHN alıcılarının çoğunda nöroblastom gibi kendisi ve tedavileri sonrası HT sıklığını arttıran bir hastalığın bulunması ile açıklanabilir.<sup>[31]</sup> Ayrıca bu araştırmacılar

hastalarında HT gelişiminin aynı yaş grubundaki sağlıklı topluma göre yaklaşık 3 kat daha sık olduğunu göstermiştir.<sup>[31]</sup> Çalışmamızda ise HT sıklığı sadece AKHN alıcılarımızda sağlıklı topluma göre 1,4 kat daha fazladır.

Sunduğumuz çalışmada, AKHN alıcılarında obezite ve MS varlığının HT gelişimi için istatistiksel olarak anlamlı risk faktörü olduğu saptanmıştır (sırası ile  $p=0,003$ ,  $p=0,010$ ). Obezite ve MS tanılarının varlığı HT gelişimi için risk faktörü mü yoksa sıklıkla birlikte görülen eş metabolik tablolar mı ayırmak güç olmakla birlikte birçok çalışmada HT için risk faktörü olarak gösterilmiştir.<sup>[31, 35, 41]</sup> Nitekim Hoffmeister ve arkadaşları daha önce de atıfta bulunulan çalışmalarında obezite ve DM varlığının HT gelişim riskini arttırdığını saptadılar ve bu hastalıkların metabolik sendromun parçası olarak bir arada bulunabileceğini öne sürdüler.<sup>[31]</sup>

Sonuçlarımız OKHN ve AKHN alıcılarında, ileri yaşta nakil sonrası HT gelişiminin daha sık olduğunu göstermektedir. Yaş artışı HT gelişimi için normal toplumda<sup>[83, 84]</sup> ve HKHN alıcılarında en önemli risk faktörlerinin başında gelmektedir.<sup>[23, 35]</sup> Yukarıda da bahsedildiği gibi yaş artışı vasküler direncin artmasına neden olarak HT gelişim sıklığını arttırmaktadır.<sup>[30]</sup>

Nakil sonrası HT gelişimi, OKHN alıcılarımızda her iki cinsiyette benzerken AKHN alıcılarımızda erkek cinsiyette anlamlı olarak daha sık gözlenmiştir ( $p=0,030$ ). Premenopozal kadınlarda aynı yaş grubundaki erkeklere göre, periferik vasküler direnç daha düşük, kalp hızı daha fazla ve östrojenin etkisi ile arter duvarında elastin miktarı daha fazla olması nedenleri ile HT sıklığı daha düşüktür.<sup>[125]</sup> Ancak bu fark menopoz sonrası kaybolmakta, erkek ve kadınlarda

HT sıklığı benzer görülmektedir.<sup>[125]</sup> Nakil sonrası HT gelişen AKHN alıcılarının ortanca yaşı 33 olup kadınların çoğunun menopoz öncesi dönemde olmaları erkek hastalarda HT gelişimin daha sık görülmesini açıklamaktadır. OKHN alıcılarında ise ortanca yaşın 57 olması bu gruptaki kadın hastaların menopozda olmaları OKHN alıcılarında cinsiyetler arasında HT gelişim sıklığı açısından fark bulunmamasını açıklamaktadır.

Otolog kök hücre alıcılarımızda daha önce RT uygulanan grupta nakil sonrası HT gelişimi sıklığının daha az olduğu tespit edilmiş ( $p=0,047$ ). Otolog KHN alıcılarımızdaki sonuçlarımızın aksine radyoterapinin, aorta düz kasında kalsiyum bağımlı potasyum kanalını inhibe ederek damar tonüsünü arttırdığını gösteren hayvan deneyleri mevcuttur.<sup>[126, 127]</sup> Ayrıca yüksek doz abdominal RT uygulaması sonrası renal arterde stenoz ve retroperitoneal fibrozis olduğu ve bunlara ikincil HT gelişen iki olgu bulunmaktadır.<sup>[128, 129]</sup> Bu çalışmalar RT uygulamaları ile HT arasında pozitif ilişki olduğunu göstermektedir. Ancak bizim bulgularımızda tam tersi bir durum olduğu görülmektedir. Hematopoietik kök hücrenin bazı rejeneratif etkilerinin, RT uygulamalarının HT gelişimindeki etkilerini azaltabileceğini akla getirmektedir. Nitekim He ve arkadaşları balon dilatasyon ile endoteli soyulan tavşan karotis arterinde, endotel öncül hücreleri (EPC) ile 4 haftalık inkübasyonu sonrasında hasarlı damar endotelizasyonunun ve damar hasar ile bozulan endotel bağımlı relaksasyonun düzeldiğini göstermiştir.<sup>[130]</sup> Hematopoietik kök hücre naklinde kullanılan CD34+ hücrelerin endotelial öncül hücrelerine farklılaşabildiği gösterilmiştir.<sup>[131, 132]</sup> Kök hücre nakli için kullanılan CD34+ hücrelerinin endotelial öncül hücrelere dönüşmesi

RT ile indüklenen endotel hasarını düzeltilebilir ve HT gelişim sıklığını azaltabilir.

Allojenik KHN alıcılarımızda RT uygulanmasının HT gelişimini etkilemediği saptanmış ve bu sonucun AKHN alıcılarımızda RT almış olan hasta sayısının az olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir.

Sonuç olarak sunulan bu çalışmada, nakil sonrası HT gelişim sıklığı OKHN alıcılarında %21,1 ve AKHN alıcılarında %36,5 olduğu; erkek cinsiyetin, yaşın, MS ve obezitenin, CsA ve steroid kullanımının AKHN alıcılarında HT gelişimi için anlamlı risk artışına neden olduğu gösterilmiştir. Mikofenolat mofetil kullanımının HT gelişimini etkilemediği gösterilmiştir.

### **5.5. Metabolik Sendrom**

Metabolik sendrom (MS) obezite, insülin direnci veya DM, hiperlipidemi ve HT gibi birçok metabolik tablonun bir arada olması sonucu gelişen ve kardiyovasküler mortalite ve morbiditede artışa yol açan bir klinik süreçtir. Kardiyovasküler yan etkilerin yanı sıra kolon ve meme kanseri gibi bazı kanserlerle ilişkisi de gösterilmiştir.<sup>[37]</sup> Bu nedenle HKHN sonrası uzun dönemdeki komplikasyonlar arasında önemli bir yeri olup tedavi edilmesi önerilmektedir.<sup>[73]</sup>

Sunulan bu tez çalışmasında, nakil öncesi MS görülme sıklığının, OKHN alıcılarımızda %17,8 ve AKHN alıcılarımızda %6,3 olduğu ve OKHN alıcılarımızda anlamlı olarak daha sık olduğu saptanmıştır (p=0,034). Allojenik KHN alıcılarımızda ortalama yaş 27, obezite sıklığı %14,2, DM sıklığı %3,8, HT

sıklığı %6,3 ve dislipidemi sıklığı %72,2 bulunmuştur. Otolog KHN alıcılarımızda ise ortanca yaş 49, obezite sıklığı %24,4, DM sıklığı %8,9, HT sıklığı %21,1 ve dislipidemi sıklığı %68,9 bulunmuştur. Otolog KHN alıcılarımızda nakil öncesi MS görülme sıklığının AKHN alıcılarımızdan daha fazla olması bu gruptaki hastalarda yaşın daha ileri olması, DM, HT ve obezite gibi metabolik sendromun parçası olan ve MS gelişimini arttıran faktörlerin OKHN alıcılarımızda daha sık olması ile açıklanabilir. Ayrıca AKHN hasta grubumuzdaki hastaların %30'unda malign hastalık bulunmadığından nakil öncesi kemo/radyoterapi öyküsü yoktur. Otolog KHN hasta grubumuz ise tümü malign hastalığı olan ve bu nedenle nakil öncesinde kemo/radyoterapi almış olan hastalardan oluşmaktadır. Otolog KHN alıcılarımızda nakil öncesi MS görülmesinin daha sık olması bu grupta kemo/radyoterapi alan hasta oranının fazla olması ile de açıklanabilir. Nitekim erişkin ve pediatrik yaş grubunda, malign hastalıklar nedeni ile uygulanan kemo/radyoterapilerin hipogonadizm ve GH eksikliği yaparak MS gelişimine neden olduğunu öne süren çalışmalar vardır.<sup>[37, 42]</sup>

Sunduğumuz bu tez çalışmasında, nakil öncesi MS görülme sıklığı OKHN ve AKHN alıcılarımızda genel Türk toplumu verilerine göre (%22) daha düşüktür.<sup>[133]</sup> Türk toplumu genelinde DM sıklığı %16,5, obezite sıklığı %36 ve HT sıklığı %25,6 olduğu bilinmektedir.<sup>[83, 84]</sup> Hastalarımızdaki MS görülme sıklığının genel Türk toplumuna göre düşük olması otolog ve allojenik KHN alıcılarımızdaki DM (otolog %5,4 ve allojenik %2,7), HT (otolog %14,9 ve allojenik %5,4) ve obezite (otolog %9,5 ve allojenik %9,5) sıklığının azlığı ile

açıklanabilir. Metabolik sendrom Türk toplumu genelinde kadınlarda erkeklere göre yaklaşık 2 kat daha sık görülmektedir.<sup>[133]</sup> Sunduğumuz bu çalışmamada ise kadın hastaların oranı OKHN alıcılarında %37,8 ve AKHN alıcılarında %30,4'tür. Türk toplumu geneline göre hasta gruplarımızda MS görülme sıklığının daha az olmasının bir diğer nedeni de kadın hasta sayımızın azlığı olabilir. Ayrıca AKHN alıcılarımızın yaşının genç olmasının MS görülme sıklığının Türk toplumuna göre daha düşük olmasında etkili olduğu düşünülmektedir. Nitekim Türk toplumu genelinde yaş artıkça MS sıklığının arttığı da bilinmektedir.<sup>[97]</sup> Metabolik sendromlu olgularda, nakil sonrası erken dönemde mortalitenin görece fazla olabileceği ve bu nedenle nakil sonrası en az 1 yıl yaşayan hastaların seçilerek geriye dönük incelendiği çalışmada nakil öncesi MS görülen bazı olguların değerlendirmeye alınmamış olması da olası ihtimaller arasındadır.

Nakil sonrası yeni gelişen MS sıklığı OKHN alıcılarımızda %10,8 ve AKHN alıcılarımızda %6,8 bulunmuştur. Nakil sonrası MS gelişim sıklığımız Türk toplumu geneline göre iki grupta da düşüktür. Hasta gruplarımızda MS gelişim sıklığının Türk toplumuna göre daha düşük olması yukarıda tartışıldığı gibi yaş ve kadın hasta sayısının azlığı ile açıklanabilir. Ayrıca çalışmamızda IDF sınıflamasına göre MS tanısı konulmuş olup bu sınıflamada obezite, en önemli MS birleşenidir. Bu nedenle daha önce tartışıldığı gibi her iki gruptaki hastalarımızda obezite gelişiminin (allojenik %6,7, otolog %11,8, Türkiye geneli %36) azlığı hastalarımızdaki MS gelişiminin daha az görülmesinin esas nedeni olarak görülmektedir.

Nakil sonrası MS gelişen AKHN alıcılarımızda yaşın daha ileri olduğu görülmüştür, ancak anlamlılığı hasta sayımızın yetersiz olması nedeni ile değerlendirilememiştir. Toplum genelinde de artan yaş ile MS sıklığında artış olduğu bilinmektedir.<sup>[133]</sup> Ayrıca metabolik sendromu oluşturan obezite, insülin direnci, DM ve HT yaş artıkça daha sık görülmektedir.<sup>[83, 84]</sup>

Allojenik KHN alıcılarımızda nakil sonrası MS kadın hastalarda daha sık görülmüştür, ancak anlamlılığı bilinmemektedir. Allojenik KHN alıcısı kadın hastalarda obezite (%10) ve dislipidemi (%100) gelişimi erkek hastalardan (obezite %2, dislipidemi %75) daha sık bulunmuş olması MS gelişiminin kadın hastalarda daha sık görülmesine neden olabilir. Nitekim Türk toplumu genelinde kadınlarda erkeklerden 2 kat daha sık MS görüldüğü, bunun obezite ve insülin direncinin kadınlarda daha fazla olması ile ilişkilendirildiği bilinmektedir.<sup>[97]</sup>

Çalışmamızda OKHN alıcılarında, MS tanısının birleşenlerinden olan DM, HT, dislipidemi ve obezite tanıları olan hastalarda MS gelişiminin daha sık olduğu gösterilmiş ancak hasta sayımızın azlığı nedeni ile anlamlılığı ölçülemediği. Allojenik KHN alıcılarımızda, MS tanısının birleşenlerinden olan dislipidemi ve obezite tanıları olan hastalarda MS gelişiminin daha sık olduğu gösterilmiş anlamlılığı değerlendirilememiştir. Daha önce bahsedildiği gibi obezitede artan Leptin direnci inflamasyona ve insülin direncine neden olmaktadır.<sup>[81]</sup> Nitekim Leptin direncindeki artışın MS gelişimi için risk faktörü olduğunu gösteren çalışmalar vardır.<sup>[38]</sup>

Çalışmamızda literatüre benzer olarak AKHN alıcılarında, nakil öncesi hipotiroidisi olanlarda MS gelişimi daha sık olarak bulunmuştur, ancak hasta



sayımızın azlığı nedeni ile anlamlılığı değerlendirilememiştir. Hipotiroidinin kilo artışına, dislipidemiye ve insülin direncine neden olarak MS gelişimini arttırdığını gösteren çalışmalar bulunmaktadır.<sup>[37]</sup> Neville ve arkadaşları pediatrik yaş grubunda HKHN yapılan hastaları incelediği çalışmada, özellikle tedavi edilmemiş hipotiroidi tanısının MS riskini arttırdığını tespit etmişlerdir.<sup>[41]</sup>

Sunulan bu tez çalışmasında AKHN alıcılarında, akut ve kronik GVHH varlığının, CsA ve steroid kullanımının MS gelişimini etkilemedikleri bulunmuştur. CsA ve steroid kullanımının metabolik sendromu oluşturan parametrelerin gelişimini arttırırken MS gelişiminde rol oynamaması şaşırtıcıdır. Ancak MS tanısı için en önemli parametre olan obezitenin, daha önce “obezite” başlığı altında tartışıldığı gibi, tedavisi ve/veya önlenmesinde steroid ve CsA kullanılan akut ve kronik GVHH gibi katabolik süreçlerde daha az görüldüğü bilinmektedir. Bu bilgiler immünsupresif ajanların kullanımının MS gelişimini arttırmamasındaki asıl nedenin, nakil ilişkili immünolojik/inflamatuar süreçlerle oluşan beslenme problemleri ve kaşeksinin bu hastalarda fazla görülmesi olabileceğini akla getirmektedir.

Annaloro ve arkadaşları, ortanca yaşı 46 olan, 46 otolog ve 39 allojenik KHN alıcısını inceledikleri çalışmada, MS sıklığını OKHN alıcılarında %31 ve AKHN alıcılarında %36 olarak iki nakil türü arasında benzer saptamıştır.<sup>[38]</sup> Bu çalışmadaki hastaların %77,6'sında hazırlama rejiminde TBI kullanıldığı, immünsupresif tedavileri devam eden hastaların çalışmaya alınmadığı, nakil öncesi MS tanılı hastaların dışlanmadığı, kadın ve erkek hasta sayısının benzer olduğunu belirtmek gerekir.<sup>[38]</sup> Sunduğumuz çalışmadaki MS gelişme sıklığı bu

çalışmadan oldukça düşüktür. Bunun nedenlerini, çalışmamızda nakil öncesi MS tanısı olan hastaların çalışmaya alınmaması, AKHN alıcılarımızda yaşın daha genç olması, hazırlık rejiminde TBI kullanımının (%18,9) daha düşük olması, kadın hasta sayımızın daha az olması ve immüsupresif tedavi kullanımının pek çok hastada devam etmesi ile açıklanabilir.<sup>[38]</sup> Sonuçlarımızdan oldukça yüksek oranda MS görülmesinin bir diğer nedeni de, çalışmamızda (nakil sonrası en az 1 yıl) bu araştırmadan (nakil sonrası en az 5 yıl) daha erken dönem hastaların incelenmiş olması ile açıklanabilir. Daha önce açıklandığı gibi erken dönem hastalarda beslenme bozuklukları daha sık görülmekte ve obeziteye daha az rastlanmaktadır. Araştırmacılar GVHH'nin ve daha önce kullanılan immüsupresif ajanların MS gelişimi için risk faktörü olmadığını göstermiş, bu sonucun MS'un nakilden sonra geç dönemde incelenmesinden ve immüsupresif tedavilerin etkisinin geçmiş olmasından kaynaklanabileceğini belirtmiştir.<sup>[38]</sup> Ayrıca GVHH'den ziyade kemo/radyoterapi, immün sistemin yeniden yapılanması ve enfeksiyonlar nedeni ile artan sitokin salınımının MS gelişiminde rol oynayabileceği öne sürülmüştür.<sup>[38]</sup>

Hazırlık rejiminde TBI alan ve almayan AKHN alıcılarımızda nakil sonrası MS gelişim sıklığı benzer bulunmuştur. Hazırlama rejiminde TBI kullanılmasının erişkin ve çocukluk yaş gruplarında GH eksikliğine ve hipotiroidiye neden olduğu bilinmektedir.<sup>[39, 92]</sup> Hazırlama rejiminde TBI kullanımı ile GH eksikliği ve hipotiroidi gelişmesi sonucunda, MS gelişimi ile TBI uygulanması arasında pozitif bir ilişki olduğunu gösteren çalışmalar vardır.<sup>[37, 39, 41]</sup> Allojenik KHN alıcılarımızda TBI kullanımı ile MS arasında bir

ilişki bulunmaması, hazırlık rejiminde TBI uygulanan hasta sayısının az (%18,9) olması ile açıklanabilir. Ayrıca hazırlama rejiminde TBI uygulanması nakil sonrası erken dönemde mortaliteyi ve morbiditeyi arttırdığı bilinmektedir.<sup>[8]</sup> Bu nedenle nakil sonrası en az 1 yıl yaşayan hastaların dâhil edildiği geriye dönük bu çalışmada, TBI uygulamasının MS gelişimini arttırdığı olguların çalışmaya alınmadan kaybedilmiş olabileceği düşünülmektedir.

Nakil öncesi RT uygulanan otolog ve allojenik KHN alıcılarında MS daha sık görülmüş ancak anlamlılığı hasta sayısının yetersiz olması nedeni ile değerlendirilememiştir. Radyoterapinin, HKHN ve diğer kanser hastalarında, GH eksikliğine, hipotiroidiye ve hipogonadizme neden olarak MS gelişim sıklığını arttırdığı birçok çalışmada gösterilmiştir.<sup>[37, 42]</sup>

Nakil sonrası MS gelişim sıklığı OKHN ve AKHN alıcıları arasında benzerdir ( $p>0,05$ ). Daha önce açıklandığı gibi iki grup arasında obezite, DM ve dislipidemi gelişim sıklıklarının benzer olması bu sonuca neden olabilir. Nitekim Annaloro ve arkadaşları daha önce atıfta bulunulan çalışmalarında, OKHN ve AKHN alıcılarında MS gelişim sıklığının benzer olduğunu saptamış ve bunun tüm hastalarda myeloablatif hazırlama rejimlerinin kullanılmış olmasından kaynaklanabileceğini öne sürmüştür.<sup>[38]</sup>

Majhail ve arkadaşları AKHN sonrası en az 1 yıl yaşayan, ortanca yaşı 48 olan 86 erişkin AKHN alıcının yaş ve cinsiyet açısından eşleştirildiği 258 kontrol grubu ile karşılaştırıldığı çalışmada, MS görülme sıklığını %49 olduğunu ve kontrol grubundan (%30) daha fazla olduğunu saptamıştır.<sup>[16]</sup> Sunduğumuz çalışmadaki AKHN alıcılarında MS gelişim sıklığı (%6,8) bu çalışmadan oldukça

düşüktür. Çalışmamıza nakil öncesi MS tanılı hastaların dahil edilmemesi, hastalarımızın yaşının yukarıda bahsedilen çalışmadakine göre daha genç olması (26 ve 48), kadın hasta sayımızın daha az olması (%29,7 ve %36) ve son olarak hazırlama rejiminde TBI kullanımının daha az olması (%18,9 ve %77) ile açıklanabilir. Ayrıca AKHN alıcılarımızda MS gelişim sıklığının daha düşük olmasında, hasta grubumuzun MS görülme sıklığı daha az olan bir toplumdandır (%22 ve %30) seçilmiş olmasının da payı olduğu açıktır. Araştırmacılar çalışmalarının risk faktörlerini saptamak için düzenlenmemekle birlikte, çalışmamıza benzer olarak, GVHH varlığı, steroid ve CsA kullanımı ile MS görülme sıklığı arasında bir ilişki saptanmadığını belirtmiştir.<sup>[16]</sup> Ayrıca MS gelişiminde rol oynayan risk faktörlerinin ve immünesupresif ajanlar kesildikten sonra MS gelişiminin nasıl etkilendiğini inceleyen çalışmalara ihtiyaç olduğunu belirtilmiştir.<sup>[16]</sup>

Sonuç olarak sunulan bu çalışmada, nakil sonrası MS gelişim sıklığı OKHN alıcılarında %10,8 ve AKHN alıcılarında %6,8 olduğu saptanmıştır.

## **5.6. Tiroid Fonksiyon Bozuklukları**

Tiroid fonksiyon bozuklukları klinik hipo-hipertiroidi, subklinik hipo-hipertiroidi, hasta ötiroid sendromu ve tiroid maligniteleri gibi tiroid bezinin fonksiyonlarındaki farklılıkları ifade etmek için kullanılan bir terimdir. Tiroid fonksiyon bozuklukları anemi, kilo değişiklikleri, aritmi, kalp yetmezlikleri, HT, dislipidemi, infertilite, psikolojik bozukluklar, osteopeni/osteoporoz gibi birçok yan etkiye neden olurlar.<sup>[77]</sup> Bütün bunlara neden olan ve HKHN sonrası en sık

gözlenen endokrin komplikasyonlardan olan tiroid fonksiyon bozukluklarının erken tanı ve tedavi edilmesi önemlidir.

#### 5.6.1. Hipotiroidi

Sunulan bu tez çalışmamızda, nakil öncesi, OKHN alıcılarımızda %5,6 klinik ve %1,1 subklinik hipotiroidi, AKHN alıcılarımızda %1,3 klinik ve %2,5 subklinik hipotiroidi olduğu görülmüştür. Nakil öncesi hipotiroidi sıklığı iki nakil türü arasında benzerdir ( $p=0,340$ ). Türk toplumu genelinde tiroid hastalığı sıklığının inceleyen bir çalışma olmayıp Kutlutürk ve arkadaşlarının Tokat ili genelinde yaptığı çalışmada klinik ve subklinik hipotiroidi sıklığı sırası ile %1,6 ve %2,7 olduğu saptanmıştır.<sup>[134]</sup> Nakil öncesi hipotiroidi sıklığımız her iki nakil türünde de var olan toplum genelinin sıklığını yansıtan çalışmalara benzerdir.

Nakil sonrası hipotiroidi gelişim sıklığı OKHN alıcılarımızda %16,7 (klinik %6,1 ve subklinik %10,6) ve AKHN alıcılarımızda %17,4 (klinik %8,7 ve subklinik %13) olup benzer bulunmuştur ( $p>0,05$ ). Nakil sonrası hipotiroidi AKHN alıcılarımızda ortalama 12 ayda gelişmiş olup OKHN alıcılarımızdan (ortalama 6 ay) daha geç dönemde geliştiği görülmüştür ( $p=0,039$ ). Otolog KHN alıcılarımızda hipotiroidi gelişim süresinin daha kısa olması, takip süresinin kısa olmasından (ortalama takip süresi OKHN alıcılarımızda 29 ay, AKHN alıcılarımızda 37 ay) kaynaklanabilir. Ayrıca AKHN alıcılarında kronik GVHH ve adoptive immün sistemin bir parçası olarak otoimmün hipotiroidinin gelişebileceği ve bu nedenle daha geç dönemde ortaya çıkabileceği

düşünülmektedir. Nitekim literatürde nakilden 24 ay sonra otoimmün hipotiroidi gelişen AKHN alıcıları bildirilmiştir.<sup>[135]</sup>

Akut ve kronik GVHH olan AKHN alıcılarımızda nakil sonrası hipotiroidi gelişiminin daha sık olduğu görülmüş ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Kronik GVHH'nin diğer organlarda olduğu gibi tiroid dokusunda da immünolojik hasara neden olabileceği ve hipotiroidi sıklığını arttırabileceği düşünülmektedir. Savani ve arkadaşları nakil sonrası en az 3 yıl yaşayan ve HLA tam uyumlu kardeşten nakil yapılan 81 AKHN alıcısının incelendiği çalışmada, nakil sonrası hipotiroidi sıklığını %37 (klinik %11,1, subklinik %25,6) olarak bulmuş; hastaların %42'sinin kadın olduğu ve %90'ına TBI içeren myeloablative hazırlama rejimleri uygulandığı belirtmiştir.<sup>[52]</sup> Bu çalışmada bizim sonuçlarımıza göre daha sık hipotiroidi saptanması, nakil öncesi tiroid fonksiyon bozukluğu olan hastaların da dâhil edilmiş olması, kadın hastaların ve hazırlama rejiminde TBI uygulanan hastaların bizim çalışmamıza göre daha fazla olması ile açıklanabilir. Ayrıca çalışmamızda nakil sonrası görece daha erken dönem hastaların incelenmiş olması da bu farka neden olabilir. Nitekim çalışmamızda nakil sonrası en az 1 yıl sağ kalan hastalar incelenirken atıfta bulunulan bu çalışmada nakil sonrası en az 3 yıl yaşayan hastalar incelenmiştir. Savani ve arkadaşları, 3 yıldan daha uzun süreli GVHH olan ve bu nedenle daha uzun süreli immüsupresif kullanılan hastalarda hipotiroidi gelişiminin daha sık olduğunu gösterilmiş, GVHH ve immüsupresif kullanım süresinin hipotiroidi gelişimi için bağımsız risk faktörleri olduğunu saptamıştır.<sup>[52]</sup> Araştırmacılar 60 hastada tiroid otoantikor düzeylerini incelemiş ancak hipotiroidi gelişimi, kronik GVHH varlığı ve uzun süreli immüsupresif

kullanımı ile otoantikör pozitifliği arasında anlamlı ilişki saptamamıştır.<sup>[52]</sup> Uzun süren kronik GVHH'nın alloimmün etki ile tiroid hasarına neden olabileceği, otoantikör pozitifliğinin kronik GVHH ve hipotiroidi gelişimi ile ilişki göstermemesi nedeni ile bu hasarın T hücre aracılı olabileceğine değinilmiştir.<sup>[52]</sup> Atıfta bulunulan bu çalışmanın aksine kronik GVHH ile hipotiroidi arasında anlamlı bir ilişki saptamamış olmamız, çalışmamızda nakil sonrası daha erken dönem hastaların incelenmesi ile açıklanabilir. Ayrıca çalışmamızda GVHH sürelerinin incelenmemiş olduğunu da belirtmek gerekmektedir.

Nakil sonrası uzun dönem takip edilen hastaların incelendiği çalışmalarda bizim sonuçlarımıza benzer şekilde kronik GVHH ile hipotiroidi arasında pozitif ilişki olmadığını gösteren çalışmalar da bulunmaktadır.<sup>[136]</sup> Nitekim Rovo ve arkadaşları, nakil sonrası ortalama 17,4 yıl izlenen ve %89'unun hazırlama rejiminde TBI kullanılmış olan 44 AKHN alıcısı ile HLA tam uyumlu kardeş vericilerinin karşılaştırıldığı çalışmalarında, alıcıların TSH düzeylerinin (%16) kardeşlerinden (%2) anlamlı olarak daha yüksek olduğunu ancak GVHH varlığının TSH yüksekliği riskini arttırmadığını saptamıştır.<sup>[136]</sup> Subklinik ve klinik hipotiroide TSH yüksekliği görüldüğü bilinmektedir. Çalışmamıza göre hazırlama rejiminde TBI kullanımı daha sık olan bu çalışmada nakil sonrası geç dönem (>10yıl) hastalar incelenmiş olmasına rağmen çalışmamıza benzer oranda hipotiroidi (TSH) yüksekliği saptamıştır. Bunun nedeni AKHN sonrası gelişen hipotiroidinin kalıcı olması ile açıklanabilir. Nitekim çalışmamızda takip süresince yapılan son değerlendirmede hastaların %66,6'sında hipotiroidinin devam ettiği görülmüştür.

Nakil öncesi RT alan OKHN alıcılarımızda hipotiroidi gelişiminin RT uygulanmayan hastalara göre daha sık olduğu görülmüştür ancak bu fark anlamlı bulunmamıştır ( $p>0,05$ ). Bunun nedeni boyun bölgesine RT alan hasta sayımızın azlığı (%10) ve bu bölgeye uygulanan RT dozunun düşük olması (30 Gy/hasta) ile açıklanabilir. Nitekim RT uygulanması sonucu oluşan hipotiroidi gelişiminde 30 gray radyasyona maruz kalan tiroid hacminin önemli rol oynadığını gösteren çalışmalar vardır.<sup>[137]</sup> Pediatrik yaş grubunda uygulanan RT sonrası hipotiroidi sıklığının daha fazla olduğu bilinmektedir.<sup>[138, 139]</sup> Hastalarımızda RT sonrası hipotiroidi gelişim sıklığının artmamış olması hasta grubumuzun erişkinlerden seçilmiş olması ile de açıklanabilir.

Hazırlık rejimlerinde TBI uygulanan AKHN alıcılarımızda hipotiroidi gelişiminin daha sık olduğu saptanmış ancak bu fark da anlamlı bulunmamıştır. Bunun nedeni TBI uygulanan hasta sayımızın (%17,4) azlığı ile açıklanabilir. Radyoterapi gibi TBI uygulamaları da DNA'da doğrudan kırılmalara, serbest radikallerde artışa ve apoptoz artışına neden olarak tiroid dokusuna zarar vermektedir.<sup>[140]</sup> Al-Fiar ve arkadaşları, nakil sonrası en az 1 yıl yaşayan 270 erişkin AKHN alıcısında, hipotiroidi gelişim sıklığının %8,9 olduğunu saptamıştır.<sup>[45]</sup> Bu çalışmada hastaların %49,7'si kadın olduğunu ve hastaların %77,8'ine hazırlama rejiminde TBI uygulandığı belirtilmiştir.<sup>[45]</sup> Araştırmacılar hazırlık rejiminde TBI uygulanan hastalarda TBI uygulanmayanlara göre hipotiroidi gelişim sıklığının daha fazla olduğunu ve uygulanan TBI dozu arttıkça hipotiroidi sıklığının arttığını göstermiştir.<sup>[45]</sup> Bu çalışmada nakil sonrası hipotiroidi gelişim sıklığı, kadın hasta (%49,7) ve hazırlama rejiminde TBI



kullanılan hasta (%77,8) oranı çalışmamızdakine göre (kadın %29, TBI %17,4) daha yüksek olmasına rağmen, çalışmamızdaki hipotiroidi gelişim sıklığından daha düşüktür. Bunun nedeni olarak çalışmanın yapıldığı toplum genelinde (Kanada) hipotiroidi görülme sıklığının (%2) ülkemizdeki hipotiroidi sıklığından (%4,2) düşük olması ile açıklanabilir. Hazırlama rejiminde TBI kullanılan AKHN alıcılarımızda nakil sonrası hipotiroidi gelişim sıklığının farklı bulunmamış olmasının bir diğer nedeni de hazırlama rejimlerinde kullanılan kemoterapötik ajanların hipotiroidi gelişimine neden olması ile açıklanabilir. Nitekim busulfan içeren hazırlama rejimleri kullanılan hastalarda TBI içeren hazırlama rejimi kullanılan hastalara benzer oranlarda hipotiroidi geliştiğini bildiren yayınlar bulunmaktadır.<sup>[46]</sup> Nakil sonrası hipotiroidi gelişen AKHN alıcılarımızın %58'inde busulfan içeren hazırlama rejimi kullanıldığı bulunmuştur. Hazırlama rejimlerinde kullanılan sitotoksik ajanlar diğer hücrelerde olduğu gibi tiroid bezi hücrelerinde hasara neden olarak veya immün sistemi uyarıp tiroid dokusunda hasar oluşturarak hipotiroidi gelişimine neden olabileceği düşünülebilir. Nitekim daha önce hazırlama rejiminde TBI kullanılmayan AKHN alıcılarında da nakil sonrası hipotiroidi gelişim sıklığının yüksek olduğunu gösteren çalışmalar da bulunmaktadır.<sup>[55, 141]</sup> Baker ve arkadaşları, nakil sonrası en az 2 yıl yaşayan 401 (113 OKHN ve 288 AKHN) HKHN alıcısının 319 sağlıklı kardeşi ile karşılaştırıldığı çalışmada, hipotiroidi gelişim sıklığının %23,2 olup kardeşlerinden (%7,2) anlamlı olarak fazla olduğunu saptamıştır.<sup>[61]</sup> Bu çalışmada sonuçlarımıza göre (otolog %16,7 ve allojenik %17,4) oldukça yüksek oranda hipotiroidi gelişimi saptanması, araştırmacıların OKHN ve AKHN alıcılarını ayrı

ayrı incelenmemesi ve bu çalışmadaki hasta sayısının (401 alıcı) çalışmamızdaki hasta sayısından (135 alıcı) fazla olması ile açıklanabilir. Baker ve arkadaşları, hazırlama rejiminde TBI kullanımının %90 olduğunu, ancak hazırlama rejiminde TBI kullanılan hastalarda, çalışmamıza benzer olarak hipotiroidi gelişiminin artmadığını belirtmiştir.<sup>[61]</sup> Bunun nedeni olarak hazırlama rejimlerinde kullanılan kemoterapi ajanlarının da TBI kadar hipotiroidi gelişiminde etkili olabileceğini öne sürmüştür.<sup>[61]</sup>

Allojenik KHN alıcılarından kadın hastalarımızda nakil sonrası hipotiroidi gelişimi daha sık gözlenmiş olup fark anlamlı değildir ( $p=0,101$ ). Nakil sonrası hipotiroidi gelişim sıklığında cinsiyetler arası anlamlı fark saptanmaması, kadın hasta sayımızın azlığı (%29) ile açıklanabilir. Nitekim toplum genelinde kadın hastalarda hipotiroidi görülme sıklığının daha fazla olduğu bilinmektedir.<sup>[77, 134]</sup> Al-Fiar ve arkadaşlarının daha önce atıfta bulunulan çalışmasında nakil sonrası hipotiroidi gelişim sıklığının kadınlarda erkeklere göre daha sık (%10,4 ve %7,2) olduğunu saptanmıştır.<sup>[45]</sup>

Allojenik KHN alıcılarımızda, nakil sonrası hipotiroidi gelişimi hazırlama rejimi yoğunluğu bakımından benzer bulunmuştur ( $p>0,05$ ). Al-Hazzouri ve arkadaşları, nakil sonrası en az 1 yıl yaşayan AKHN alıcısı 187 erişkin hastanın incelendiği çalışmada, nakil sonrası hipotiroidi gelişim sıklığını myeloablatif hazırlama rejimi alan hastalarda %8 ve myeloablatif olmayan hazırlık rejimi alan hastalarda %5 olarak saptamış, hipotiroidi gelişiminin her iki grup arasında benzer olduğunu göstermiştir.<sup>[142]</sup> Çalışmamızdan daha düşük oranlarda hipotiroidi gelişim nedeni hasta grubunun seçildiği toplumların farklılığı ile açıklanabilir. Bu

çalışmanın yapıldığı toplum genelinde hipotiroidi görülme sıklığı %1-2 olup çalışma grubumuzun seçildiği Türk toplumdan (%4,2) daha düşüktür.<sup>[134, 143]</sup>

### 5.6.2. Hipertiroidi

Sunulan bu tez çalışmasında nakil öncesi OKHN alıcılarımızda %6,7 klinik ve %13,3 subklinik hipertiroidi, AKHN alıcılarımızda %8,9 subklinik hipertiroidi olduğu görülmüş, AKHN alıcılarımızda klinik hipertiroidi saptanmamıştır. Nakil öncesi hipertiroidi sıklığı otolog ve allojenik KHN adaylarında benzer bulunmuştur (p=0,116). Kutlutürk ve arkadaşlarının genel toplumu inceleyen çalışmasında, klinik ve subklinik hipertiroidi sıklığı sırası ile %0,6 ve %4,9 olarak tanımlamıştır.<sup>[134]</sup> Nakil öncesi subklinik hipertiroidi sıklığımız her iki nakil türünde toplum genelinden daha yüksektir. Bunun nedeni olarak Türkiye'nin endemik iyot eksikliği bölgesi olması<sup>[144]</sup> ve nakil öncesi hastalarımızın çoğuna iyotlu kontrast madde içeren tetkikler yapılmış olması düşünülmektedir. Nitekim iyotlu kontrast madde uygulanması sonucu klinik ve subklinik hipertiroidi sıklığında artış olduğunu gösteren çalışmalar vardır.<sup>[145, 146]</sup> Toplum genelinde düşük oranda görülen klinik hipertiroidi nakil öncesinde AKHN alıcılarımızda görülmemiş olup bunun nedeni hasta sayımızın az olması ve hastalarımızın yaşının genç olması (ortanca yaş 27) ile açıklanabilir. Nitekim Kutlutürk ve arkadaşları klinik hipertiroidinin 40 yaş sonrası hastalarda daha sık olduğunu göstermiştir.<sup>[134]</sup> Otolog KHN alıcılarımızda nakil öncesi klinik hipertiroidi (%6,7) toplum genelinden (%0,5) çok daha sıktır. Bu farkın nedenleri arasında OKHN alıcılarımızın yaşının büyük olması (ortanca yaş 49), myelom ve

lenfoma gibi evreleme ve tedavi yanıtı değerlendirme amaçlı iyotlu kontrast madde içeren tetkiklerin sıklıkla yapıldığı hasta grubundan seçilmiş olması bulunabilir.

Nakil sonrası hipertiroidi gelişim sıklığı OKHN alıcılarımızda %10,6 (klinik yok ve subklinik %10,6) ve AKHN alıcılarımızda %18,9 (klinik %2,9 ve subklinik %16) olup iki nakil türü arasında benzerdir ( $p>0,05$ ). İki nakil türünde de nakil sonrası hipertiroidi gelişen hastalarımızda, hipertiroidinin ilk 6 ay içinde geliştiği, birinci yılın sonunda düzeldiği ve geçici olduğu görülmüştür. Nakil sonrası hipertiroidi gelişiminin ilk aylarda görülmesi ve geçici olması, immünolojik kökenli olduğunu ve immün sistemin yeniden yapılandırılması süreci ile uyumlu olduğunu düşündürmektedir. Bilindiği gibi KHN sonrası ilk aylarda immün sistem yeniden yapılandırılmaktadır. Bu yeniden yapılandırma sürecinde otoreaktif T lenfositler önemli rol oynamaktadır. T lenfosit düzenleyici hücrelerin ( $T^{regs}$ ) T lenfositlerin aktivasyonuna engel olduğu daha önceki bölümlerde tartışılmıştır. Nakil sonrası erken dönemde  $T^{regs}$  düzeylerinin düşüklüğü, nakil sonrası erken dönemde oto/alloreaktif T lenfositlerin aktive olmasına ve tiroid dokusunda hasara neden olmasında rol oynayabilir.  $T^{regs}$  düzeylerinin normale dönmesi ile oto/alloreaktif T lenfositlerin inhibe edilmesi ile hasar ortadan kalkabileceği ve tiroid fonksiyonlarının normale döneceği düşünülmektedir. Nitekim çalışmamıza benzer olarak nakil sonrası gelişen hipertiroidinin geçici olduğu ve naklin erken dönemlerinde geliştiğini gösteren çalışmalar vardır.<sup>[49, 147, 148]</sup>

Nakil sonrası steroid kullanan OKHN alıcılarında nakil sonrası hipertiroidi gelişimi daha sık bulunmuş olup hipertiroidi gelişen hasta sayımızın az olması nedeni ile risk analizi yapılamamıştır. Steroid immünsupresif etkileri olan bir ajandır. Nitekim Graves hipertiroidisi bulunan hastalarda T<sup>regs</sup> düzeylerinin sağlıklı kontrol grubuna daha az olduğu ve steroid tedavisi sonrası T<sup>regs</sup> düzeylerinin arttığını gösteren deneysel çalışmalar vardır.<sup>[149]</sup> Ayrıca tirotoksikoz krizinde, Graves oftalmopatisinde, akut lenfositik tiroiditte ve Reidel tiroiditinde steroid tedavilerinin kullanıldığı da bilinmektedir.<sup>[77]</sup> Bu nedenle steroid kullanımı ile hipertiroidiye neden olan immünolojik olayların baskılandığı, hipertiroidi gelişim sıklığının azaltıldığı düşünülebilir.

Nakil öncesi RT uygulanmış olan OKHN alıcılarımızda nakil sonrası hipertiroidi gelişim sıklığı daha az bulunmuş, hipertiroidi gelişen hasta sayısının az olması nedeni ile risk analizi yapılamamıştır. Radyoterapi ile gelişen tiroid hasarı sonucu depolanmış tiroid hormonlarının açığa çıkması ile erken dönemde hipertiroidi, tiroid hormonu salgılayacak hücre kalmaması sonucu ise geç dönemde hipotiroidi geliştiğini bilinmektedir. Otolog KHN alıcılarımıza ise altta yatan hastalıkları nedeni ile RT uygulamaları nakilden aylar önce olduğu düşünüldüğünde, nakil sonrası dönemde radyoterapi almış olan hastalarda hipertiroidi gelişmesi beklenmemektedir.

Allojenik KHN alıcılarında yaşın hipertiroidi gelişen hastalarda daha büyük olduğu saptanmış olup fark istatistiksel anlamlılığa yakındır (p=0,053). Genel toplumda da yaş artıkça subklinik ve klinik hipertiroidi görülme sıklığının arttığı bilinmektedir.<sup>[134]</sup>

Allojenik KHN alıcılarında akut ve kronik GVHH varlığının nakil sonrası hipertiroidi gelişimini arttırmadığı bulunmuştur. Nakil sonrası hipertiroidi gelişiminin ilk aylarla sınırlı olması ve her iki nakil türünde benzer oranlarda görülmesi GVHH ile ilişkisiz olduğunu ve immün sistemin yeniden yapılandırması ile ilişkili olduğunu düşündürmektedir. Çalışmamıza benzer olarak Taucmanova ve arkadaşları, nakil sonrası en az 1 yıl yaşayan 95 OKHN alıcısının ilk 1 yıllık takibinde, nakil sonrası subklinik hipertiroidi gelişim sıklığını %15 olduğunu, ilk 3 ayda geliştiğini ve nakil sonrası 6. ayda normale döndüğünü saptamıştır.<sup>[47]</sup> Subklinik hipertiroidinin nakil sonrası immün sistemin yeniden yapılandırılmasına kadar geçen süreçteki immün aracılı hasar sonucu oluştuğunu ve immün sistemin yapılandırılması sonrası kaybolduğunu öne sürmüştür.<sup>[47]</sup>

Ancak literatürde AKHN sonrası hipertiroidi gelişiminin GVHH ile birlikte olduğunu, otoantikörlerin sık görüldüğünü ve bu nedenle alloimmün olabileceğini öne süren yayınlar vardır.<sup>[50]</sup> Perz ve arkadaşları, AKHN sonrası en az 100 gün yaşayan 97 hastada, subklinik hipertiroidi sıklığını %10,4 ve klinik hipertiroidi sıklığını ise %3,1 olarak saptadılar.<sup>[49]</sup> Bu araştırmacılar klinik hipertiroidi gelişiminin nakilden 3-6 ay sonra ve kronik GVHH ile birlikte olduğunu, otoantikörlerin negatif olduğunu ve steroid tedavisi ile 4 hafta içinde normale döndüğünü öne sürdüler.<sup>[49]</sup> Çalışmamıza benzer oranlarda hipertiroidi saptanan bu çalışmada sadece klinik hipertiroidi ile GVHH arasındaki ilişki incelenmiş olup subklinik hipertiroidi gelişen hastalar hakkında yorum yapılmamıştır. Klinik hipertiroidi gelişen 2 AKHN alıcımızda kronik GVHH gelişmediği ancak ikisinde de akut GVHH olduğu görülmüştür. Kami ve

arkadaşları, nakil öncesi tiroid hastalığı olmayan nakil sonrası en az 3 yıl yaşayan 45 AKHN alıcısında, hipertiroidi gelişim sıklığının %14 olduğunu ve ilk yıl içerisinde geliştiğini ve 2 ay gibi bir sürede kaybolduğunu göstermiş, bu hastaların %28'inde akut ve %56'sında kronik GVHH olduğunu göstermiştir.<sup>[50]</sup> Araştırmacılar hipertiroidi gelişen hastalarının tümünde tiroid otoantikörlerinden en az birinin pozitif olduğunu gösterdikleri bu çalışmada hipertiroidin immun aracılı hasar sonucu olduğunu öne sürmüştür.<sup>[50]</sup> Çalışmamız ise geriye dönük yapılmış olup hipertiroidi gelişen hastaların o dönemdeki otoantikör düzeyleri bilinmediği için bu konu hakkında yorum yapılamamaktadır.

Sunulan bu tez çalışmasında CsA kullanan hastalarda anlamlı olmamakla birlikte nakil sonrası hipertiroidi gelişiminin daha sık olduğu görülmüştür ( $p=0,095$ ). Nakil sonrası AKHN alıcılarımızın tümünde CsA kullanılmış, nakil sonrası hipertiroidi gelişen hastalarda CsA kullanım süresinin anlamlı olarak kısa olduğu bulunmuştur ( $p=0,001$ ). Aktif GVHH bulgusu vermeyen hastalarda CsA kullanım süresi daha kısadır. Nakil sonrası immun sistemin yeniden yapılandırıldığı dönemlerde bazı immunolojik mekanizmaların tiroid dokusunda hasara ve geçici hipertiroidiye neden olabileceği düşünülebilir. Uzun süreli CsA kullanılan hastalarda ise bu immunolojik mekanizmaların baskılandığı ve hipertiroidi gelişiminin önlendiği düşünülebilir.

Nakil sonrası ötiroid hasta sendromu gelişimi OKHN alıcılarımızda %3, AKHN alıcılarımızda %10 oranında ve tümünde ilk 3 ay içerisinde tespit edilmiştir. Allojenik ve olog KHN alıcılarımızda ötiroid hasta sendromu gelişme sıklığı ve süresi iki grup arasında benzer bulunmuştur (sırayla  $p=0,166$  ve

p=0,350). Ötiroid hasta sendromu, altta yatan bir tiroid hastalığı olmadığı halde akut ve şiddetli bir hastalık durumunda açlıkta olduğu gibi katabolizmayı yavaşlatmak adına tiroid hormonlarının düzeyinde düşüş ile bazal metabolizmanın azaltılmasını, tüm enerjiyi mevcut hastalık ile savaşmaya ayrılmasını hedefleyen bir adaptasyon mekanizmasıdır.<sup>[150]</sup> Hematopoietik kök hücre nakli sonrası organizmada gerçekleşen sitokin salınımının, akut ve kronik GVHH'nin katabolizmayı arttırdığı daha önceki bölümlerde tartışılmıştır. Bu bakımdan katabolizmayı yavaşlatmaya yönelik bir savunma mekanizması olan ötiroid hasta sendromunun HKHN alıcılarında nakil sonrası erken dönemlerde görülmesi şaşırtıcı değildir. Nitekim Schulte ve arkadaşları HKHN sonrası ilk 14 günde tüm alıcılarda TSH, sT4 ve sT3 düzeylerinde düşüş olduğu ve akut GVHH, enfeksiyon, hastalık yinelenmesi ve ölüm gerçekleşemeyen hastalarda nakil sonrası 28.günde normal düzeylerine döndüğünü göstermiştir.<sup>[151]</sup> Kami ve arkadaşları, daha önce tiroid hastalığı olmayan, nakil sonrası en az 3 ay yaşayan 57 erişkin HKHN alıcısında (45 AKHN, 12 OKHN), ilk altı ay içerisinde AKHN alıcılarında %44 ve OKHN alıcılarında %33 oranında ötiroid hasta sendromu geliştiğini bildirmiştir.<sup>[50]</sup> Araştırmacılar, nakilden 1 yıl sonra ise AKHN yapılan hastaların %15'inde ötiroid hasta sendromunun devam ettiğini ve bu hastaların %83'ünde ciddi enfeksiyon, ağır GVHH, CMV reaktivasyonu ve hastalık yinelenmesinin olduğunu belirtmiştir.<sup>[50]</sup> Çalışmamızda her iki nakil türünde de ötiroid hasta sendromu gelişimi (OKHN alıcılarında %3 ve AKHN alıcılarında %10) Kami ve arkadaşlarının bildirdiğinden (OKHN alıcılarında %33 ve AKHN alıcılarında %44) daha az görülmüştür. Bu farkın nedeni olarak, çalışmamıza nakil sonrası en



az bir yıl hastaliksız yaşayan hastaların dâhil edilmiş olması olabileceği düşünülmektedir. Nitekim nakil sonrası ötiroid hasta sendromu gelişiminin ilk 6 ayda hayatını kaybeden hastalarda %54 olup 6 aydan uzun yaşayan hastalardan (%17) daha sık olduğunu gösteren çalışmalar da vardır.<sup>[151]</sup> Bu nedenle hastanede yatan ve ağır klinik tablolarla seyreden hastalarda tiroid fonksiyon testlerinin gerekmedikçe yapılmaması önerilmektedir.<sup>[77]</sup>

Sunulan bu çalışmada, Hodgkin lenfoma nedeni ile OKHN yapılan ve daha önce RT almayan bir erkek hastada papiller tiroid karsinomu ve Hodgkin dışı lenfoma nedeni ile OKHN yapılan ve daha önce boyun bölgesi RT alan bir erkek hastada tiroid lenfoma infiltrasyonu görülmüştür. Hematopoietik KHN sonrası gelişen tiroid maligniteleri genellikle geç dönemde ve AKHN alıcılarında görülmektedir.<sup>[53, 54]</sup> Çalışmamızdaki bu maligniteler nakil sonrası ilk 3 ayda ve OKHN alıcılarında tespit edildikleri için nakil ilişkili bir komplikasyon olmadığı düşünülmektedir. Ayrıca tiroid lenfoma infiltrasyonunun yeni gelişen bir tiroid malignitesi olmadığı, alta yatan hastalığın tiroid tutulumu olduğu düşünülmektedir. Allojenik KHN sonrası papiller ve foliküler tiroid kanseri gelişimi, nakil öncesi baş ve boyun bölgesine RT alan, hazırlama rejiminde TBI kullanılan, genç yaşta nakil olan, kronik GVHH gelişen hastalarda ve kadın cinsiyette daha sık bildirilmiştir.<sup>[53, 54]</sup> Ishiguro pediatrik yaş grubunda 147 HKHN alıcısında tiroid malignite sıklığını %1,4 olarak bildirirken.<sup>[51]</sup> Cohen AKHN alıcısı 113 erişkin hastada tiroid malignite sıklığını %7 olarak bildirmiştir.<sup>[54]</sup> Ancak Cohen ve arkadaşları, tüm hastaları yıllık tiroid ultrasonografi ile taramış, böylece semptomu olmayan hastalarda daha sık nodül saptamış ve bu nodüllerden

daha sık biyopsi yapmıştır, bu nedenle tiroid malignite sıklığını bu derece yüksek tespit etmiştir.<sup>[54]</sup>

Sonuç olarak sunulan bu çalışmada, nakil sonrası hipotiroidi gelişim sıklığı OKHN alıcılarında %16,7 ve AKHN alıcılarında %21,7 olduğu saptanmıştır. Nakil sonrası hipertiroidi gelişim sıklığı ise OKHN alıcılarında %10,6 ve AKHN alıcılarında %18,9 olduğu, nakil sonrası ilk 6 ayda gelişip 12.ayda normale dönen geçici bir komplikasyon olarak tespit edilmiştir.

### **5.7. Kemik Metabolizma Bozuklukları**

Osteoporoz ve osteopeni kemik yapımı ile yıkımı arasındaki dengenin yıkım lehine bozulması sonucu kemik mikro çevresinde meydana gelen değişiklikler olup kemik kütle kaybına yol açar ve kırık riski oluşturur. Osteoporoz/osteopeni sıklığı, beslenme bozuklukları, yetersiz kalsiyum ve D vitamini alımı, fiziksel aktivite azlığı, sigara ve alkol kullanımı, böbrek fonksiyon bozukluğu, kemo/radyoterapi, immünespresif tedaviler ve ileri yaş ile artmaktadır.<sup>[58, 59]</sup> Hematolojik malignitelerde uygulanan kemoterapi, radyoterapi ve steroid ajanlar doğrudan ve neden oldukları hipogonadizm, fiziksel aktivite azlığı, beslenme bozuklukları ve kilo kaybı ile dolaylı olarak kemik kaybı için risk oluşturmaktadır.<sup>[59, 63]</sup> Hematopoietik KHN alıcılarında saydığımız risk faktörlerine ek olarak nakil sonrası CsA ve steroid kullanımı ve akut/kronik GVHH gelişimi kemik kaybını arttırmaktadır.<sup>[59, 63]</sup>

Sunulan bu tez çalışmamızda incelenen tüm hastalar mobil olup akut/kronik GVHH nedeni ile steroid tedavisi verilen hastalara profilaktik kalsiyum ve D vitamini replasmanı yapılmıştır.

Sunulan bu tez çalışmasında nakil sonrası osteopeni/osteoporoz görülme sıklığı OKHN alıcılarında %42,2 (%16,7 osteoporoz ve %25,5 osteopeni), AKHN alıcılarında %58,2 (%15,2 osteoporoz ve %43 osteopeni) olarak bulunmuştur. Osteopeni/ osteoporoz AKHN alıcılarında OKHN alıcılarına göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde daha sıktır ( $p=0,045$ ). Allojenik KHN alıcılarımızda osteopeni/osteoporoz görülme sıklığının daha fazla olması bu hastaların yaşlarının daha genç olması nedeni ile zirve kemik kütlelerine ulaşılmamış olması ve immüsupresif tedavi kullanımı ile açıklanabilir.

Çalışmamızın geriye dönük olması nedeni ile hastalarımızın nakil öncesi KMD ölçümleri yapılmamıştır; bu nedenle sadece nakil sonrası KMD ölçümleri osteopeni/osteoporoz açısından incelenmiş, femur ve vertebral kemiklerdeki KMD değerlerindeki farklılık incelenememiştir. Ayrıca HKHN alıcılarımızda tespit edilen osteopeni/osteoporozun nakil sonrası gelişip gelişmediğini anlamak bu nedenle zorlaşmaktadır. Ancak tüm bu metodolojik kısıtlamalara rağmen AKHN alıcılarımızda osteopeni/osteoporoz görülme sıklığının fazla olması bu durumun nakil sonrası gelişmiş olabileceğini düşündürmektedir.

Otolog KHN alıcılarında ortalama yaş 49 ve AKHN alıcılarında 27 olarak bulunmuştur. Otolog KHN alıcılarında, nakil sonrası osteopeni/osteoporoz görülen hastaların yaşı (ortalama yaş 56) osteopeni/osteoporoz görülmeyen hastaların yaşından (ortalama yaş 43) anlamlı olarak daha büyüktür ( $p=0,017$ ).

Zirve kemik kütlesine ulaşım 30-35 yaş civarında olmaktadır. Bu yaşlardan sonra kemik kütlesindeki değişim genellikle kayıp şeklinde olmakta, yaş artıkça kemik kaybı artmakta ve osteoporoz/osteopeni görülmektedir.<sup>[76]</sup> Allojenik KHN alıcılarımızda yaşın osteopeni/osteoporoz gelişimini etkilemediği bulunmuştur. İncelenen AKHN alıcılarımızın ortanca yaşı 27 olup hastaların çoğunun menopoza öncesi dönemde olması nedeni ile yaşın bu grupta anlamlı bir risk artışına neden olmadığı düşünülmektedir.

Otolog KHN alıcılarımızın %37'si kadın olup nakil sonrası osteopeni/osteoporoz görülmesi kadın ve erkek cinsiyette benzer bulunmuştur. Kadın hastalarda kemik metabolizmasında gonadal hormonların etkisi fazla olup menopoza sonrasında veya gonadal yetmezliklerde osteopeni/osteoporoz gelişim sıklığı artmaktadır.<sup>[76]</sup> Otolog KHN yapılan kadın hastaların yaşları göz önünde bulundurulduğunda çoğunun halen menopozda olması nakil sonrası gonadal yetmezlik gelişiminin veya erken menopoza görülmesinin mümkün olmadığı açıktır. Ayrıca OKHN alıcılarımızın %37'si kadındır. Cinsiyetler arası osteopeni/osteoporoz görülme sıklığının benzer olması, kadın hasta sayımızın azlığı ve hastaların menopoza sonrasında olmaları ile açıklanabilir. Allojenik KHN alıcılarımızda da benzer olarak osteopeni/osteoporoz görülme sıklıkları açısından cinsiyetler arası fark saptanmamıştır. Bu sonuç kadın hasta sayımızın (%30,4) azlığı ile açıklanabilir.

Her iki nakil türündeki alıcılarımızda nakil öncesi hipertiroidinin nakil sonrası osteopeni/osteoporoz görülme sıklığını artmadığı bulunmuştur. Bu sonuç nakil öncesi hipertiroidisi olan alıcılarımızda hipertiroidinin çoğunun subklinik

olması ve osteopeni/osteoporoz gelişimine neden olacak kadar uzun süre devam etmemiş olması ile açıklanabilir. Oysa hipertiroidide artmış sT3 hormonu kemiklerin osteoklastik hücreleri üzerindeki tiroid reseptörüne bağlanarak (TR alfa) kemik yıkımını arttırdığı ve osteoporozu neden olduğu bilinmektedir.<sup>[152]</sup> Hematopietik KHN alıcılarımızda nakil sonrası hipertiroidinin, nakil sonrası ilk 3 ay içerisinde geliştiği, 6.ayda normale döndüğü ve çoğunluğunun subklinik hipertiroidi olduğu daha önce açıklanmıştır. Nakil sonrası hipertiroidi gelişen hastalarımızda osteoporoz ve osteopeni görülme sıklığının artmadığı bulunmuştur. Bu sonuç hipertiroidinin kısa süreli olması ile açıklanabilir.

Otolog KHN alıcılarımızda nakil sonrası steroid kullanımının nakil sonrası KMD osteopeni/osteoporoz görülme sıklığını arttırmadığı saptanmıştır. Bu durum nakil sonrası steroid kullanan hasta sayımızın azlığı ve steroid kullanan hastaların kalsiyum ve D vitamini profilaksisi verilmiş olması ile açıklanabilir. Nitekim D vitamini ve  $Ca^{++}$  profilaksisinin steroid kullanımı ile tetiklenen osteopeni/osteoporoz gelişimini azalttığını gösteren meta analizler bulunmaktadır<sup>[153, 154]</sup> ve steroid kullanan hastalarda  $Ca^{++}$  ve D vitamini profilaksisi önerilmektedir.<sup>[155]</sup>

Allojenik KHN alıcılarımızda da steroid kullanımının osteopeni/osteoporoz sıklığını arttırmadığı bulunmuştur. Steroid kullanan tüm hastaların kalsiyum ve D vitamini profilaksisi almış olmasının bu sonuca neden olabileceği düşünülmektedir. Bu da profilaksi yönteminin etkin kemik koruması sağlayabildiğini göstermektedir.

Allojenik KHN alıcılarımızda literatüre benzer olarak, akut/kronik GVHH varlığının tedavileri ve önlenmeleri için kullanılan ajanlardan bağımsız olarak osteopeni/osteoporoz sıklığını arttırmadığı bulunmuştur. Baker ve arkadaşları, HKHN yapılan ve nakil sonrası en az 2 yıl yaşayan 401 hasta ile 301 kardeşinin karşılaştırıldığı çalışmada, hasta grupta osteoporoz gelişiminin (%9) kardeşlerine göre (%2,2) anlamlı olarak daha sık olduğunu göstermiştir.<sup>[61]</sup> Araştırmacılar bu çalışmada ALL ve AML nedeni ile otolog ve allojenik KHN yapılan, ortanca yaşı 36 olan hastaları incelemiş olup osteopeni gelişimini değerlendirmemiştir.<sup>[61]</sup> Bu çalışmada osteoporoz gelişim sıklığı hastalarımızdaki orandan daha düşüktür. Bu durum bahsedilen çalışmada osteoporoz gelişiminin otolog ve allojenik KHN türlerine göre ayrılmamış olması, hastaların OKHN alıcılarımızdan daha genç olması, çalışmamızın aksine Multiple myelom ve lenfoma gibi steroid içeren kemoterapi rejimleri alan hastaların bulunmaması ile açıklanabilir. Araştırmacılar çalışmamıza benzer olarak, AKHN alıcılarında OKHN alıcılarına göre daha sık osteoporoz geliştiğini, AKHN alıcılarında GVHH varlığının osteoporoz gelişimini etkilemediğini saptamıştır.<sup>[61]</sup>

Tüm AKHN alıcılarımızda CsA kullanılmıştır. Bu nedenle CsA kullanımının osteopeni/osteoporoz gelişimine etkisi tüm hastalar genelinde değerlendirilmiş ve CsA kullanan hastalarda osteopeni/osteoporoz gelişiminin daha sık olduğu görülmüştür ( $p=0,031$ ). Siklosporin A kullanımı ile kemik rezorbsiyonunda rol oynayan katepsin K, osteokalsin ve osteopontin proteinlerinin sentezinin indüklenmesi sonucu kemik yıkımının arttığını gösteren hayvan çalışmaları bulunmaktadır.<sup>[156]</sup> Siklosporin A kullanımı doğrudan kemik yıkımını

arttırarak osteopeni/osteoporozu neden olabileceği gibi vitamin D direnci ve renal kalsiyum ( $Ca^{++}$ ) atılımını arttırarak dolaylı yoldan da kemik yıkımına neden olmaktadır.<sup>[58]</sup> Nitekim CsA verilen farelerde, renal  $Ca^{++}$  geri emilimini düzenleyen reseptör proteinlerinden olan TRP-V5 ve calbindin-D28k transkripsiyonunu azaltarak idrar  $Ca^{++}$  atılımını arttırdığını gösteren hayvan deneyleri bulunmaktadır.<sup>[157]</sup> Ayrıca CsA kullanımının, proksimal tübülden alfa 1 hidroksilaz enziminin transkripsiyonunu arttırarak 1,25(OH)2D3 düzeyini arttırdığını ve böylelikle tübül hücrelerinde bulunan  $Ca^{++}$  geri emilimini sağlayan vitamin D reseptör düzeyini azalttığını ve D vitamini direncine neden olduğunu gösteren deneysel modeller de vardır.<sup>[157]</sup>

Nakil sonrası osteopeni/osteoporoz görülen AKHN alıcılarında CsA kullanım süresinin daha kısa olduğu saptanmıştır ( $p=0,032$ ). Siklosporin A kullanımının yukarıda açıklandığı gibi osteopeni/osteoporoz sıklığını arttırdığı bilinmektedir ancak CsA kullanım süresinin kemik yıkımı üzerindeki etkisi net değildir. Graftin alışılagelmiş klinik GVHH bulgusu olmaksızın kemik dokusu üzerinde gizli immünolojik hasar yaratabileceği ve uzun süreli CsA kullanan alıcılarda bu olası hasarın ortadan kalktığı düşünülebilir. Bu hipotez kısa süreli CsA kullanan hastalarda osteopeni/osteoporoz görülme sıklığının daha fazla olmasını açıklayabilir. Nitekim çalışmamıza benzer bazı çalışmalarda AKHN alıcılarında, CsA kullanım süresi ile osteopeni/osteoporoz gelişimi arasında negatif bir ilişki olduğu saptanmış ancak nedeni tam olarak açıklanmamıştır.<sup>[59, 65]</sup>

Allojenik KHN alıcılarında, nakil sonrası MMF kullanan hastalarda osteopeni/osteoporoz gelişim sıklığı daha az olmakla birlikte istatistiksel olarak

anlamli bulunmamıştır (p>0,005). Nakil sonrası MMF kullanan hasta sayısının azlığı (%21) ve MMF kullanılan hastalarda CsA'nın azaltılarak kesilmesinin daha hızlı olması nedeni ile istatistiksel anlamlılığa ulaşamadığı düşünölmektedir. Nitekim MMF kullanılan hastalarda CsA kullanım süresi anlamlı olarak daha kısa (ortanca 8 ay ve 12 ay) bulunmuştur (p=0,045). Mikofenolat mofetil kullanımının osteoblastların osteoklastlara farklılaşmasını arttıran RANKL ve bu farklılaşmayı azaltan OPG proteinlerinin transkripsiyonunu etkilemediğini gösteren deneysel çalışmalar da bulunmaktadır.<sup>[158]</sup>

Wang ve arkadaşları böbrek nakli yapılan 67 hastada osteoporoz sıklığını %46,26 ve osteopeni sıklığını %38,81 saptamıştır.<sup>[159]</sup> Bu çalışmada hastalarımızdan daha yüksek oranda osteopeni/osteoporoz görülmesi, kronik böbrek nakli hastalarının nakil beklerken sekonder hiperparatiroidi gelişmesi ve bu nedenle kemik kayıplarının daha fazla olması ile açıklanabilir. Ayrıca bu araştırmacılar steroid kullanımını, çalışmamızın aksine, anlamlı risk faktörü olarak saptamıştır.<sup>[159]</sup> Daha önce açıklandığı gibi steroid kullanan hasta sayımızın az olması, steroid tedavisi verilen hastalarımıza Ca<sup>++</sup>/D vitamini replasmanı yapılması ve alıcılarımıza renal nakil alıcılarından daha düşük doz steroid tedavisi verilmesi bu farkı açıklayabilir. Nitekim HKHN sonrası hastalara GVHH gelişmesi durumunda steroid tedavisi verilirken renal nakil yapılan hastalarda naklin ilk aylarında rutin olarak yüksek doz steroid tedavisi verilmektedir. Araştırmacılar çalışmamıza benzer olarak MMF kullanımının osteopeni/osteoporoz gelişimini arttırmadığı saptanmıştır.<sup>[159]</sup> Bulgularımızın aksine bu çalışmada kalsinörin inhibitörlerinin risk faktörü olmadığı



saptanmıştır,<sup>[159]</sup> ancak hangi kalsinörün inhibitörünün, hangi dozda ve sürede kullanıldığı belirtilmemiştir. Nitekim takrolimus kullanımının CsA kullanımı kadar kemik yıkımını arttırmadığını gösteren çalışmalar bulunmaktadır.<sup>[160, 161]</sup> Allojenik KHN alıcılarımızda ise takrolimus kullanan hasta sayısı az olmakla birlikte, takrolimus kullanımının osteopeni/osteoporoz gelişimini etkilemediği görülmüştür.

Otolog KHN alıcısı 1 hastamızda (%1,1) ve AKHN alıcısı 2 hastamızda (%2,5) patolojik kırık geliştiği gözlenmiştir. Solid organ nakillerinde kırık sıklığı %11-73 arasında değişmektedir.<sup>[58]</sup> Kök hücre nakli sonrası kırık %0,8-16 arasında değişik oranlarda görülmektedir.<sup>[58, 59, 65, 162]</sup> Çalışmamızda kırık sıklığının az olması steroid tedavisi alan hastalarımıza ve osteopeni/osteoporoz tanısı alan tüm hastalarımıza Ca<sup>++</sup> ve D vitamini replasmanı yapılmış olması, osteoporoz tanısı alan hastalarımızın tümüne bifosfonat tedavisi uygulanmış olması ile açıklanabilir.

Nakil sonrası avasküler nekroz gelişme sıklığı AKHN alıcılarında %13,9 olup OKHN alıcılarında avasküler nekroz gelişmediği görülmüştür, iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p<0,01). Nakil türleri arasındaki bu fark AKHN alıcılarımızda steroid başta olmak üzere immünsupresif tedavilerin daha sık kullanılmış olması ile açıklanabilir. Nitekim AKHN alıcılarımızda MMF, steroid ve CsA kullanımının avasküler nekroz gelişimini arttırdığı saptanmıştır.

Allojenik KHN alıcılarımızda nakil sonrası steroid kullanımının avasküler nekroz gelişimini anlamlı olarak arttırdığı tespit edilmiştir (p=0,002). Avasküler nekroz gelişiminin en sık nedeni steroid kullanımıdır. Steroid kullanımının kemik

iliği mezenkimal kök hücrelerin osteoblastlara farklılaşmasını sağlayan tip 1 kollajen ve osteokalsin sentezini azaltarak osteoblast sayısını azalttığı ve kök hücrelerin adipositlere farklılaşmasını arttırdığını gösteren deneysel modeller bulunmaktadır.<sup>[163]</sup> Nitekim avasküler nekroz gelişen kemiklerin histopatolojik incelenmesinde adipositlerin sayı ve hacimce arttığını gösterilmiştir.<sup>[164]</sup> Ayrıca steroid kullanımı femur başındaki vasküler yapıların onarımı ve gelişimini engelleyerek femur başının iskemik hasara duyarlı hale gelmesine neden olabilir. Nitekim steroid kullanımı ile gelişen avasküler nekroz gelişen kemik dokuda, angiogenez için gerekli olan vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) düzeyinin düşük olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır.<sup>[165]</sup>

Allojenik KHN alıcılarımızda nakil sonrası MMF, CsA ve bifosfonat kullanımının avasküler nekroz gelişimini anlamlı olarak arttırdığı tespit edilmiştir (sırası ile  $p=0,002$ ,  $p=0,002$ ,  $p=0,003$ ). Avasküler nekroz gelişen hastalarımızdan MMF ve bifosfonat kullananların tümünde, CsA kullananların ise %90,9'unda birlikte steroid kullanıldığı görülmüştür. Çok değişkenli analizde bu etkinin steroid kaynaklı olduğu ( $p=0,021$ ), MMF, CsA ve bifosfonat kullanımının avasküler nekroz gelişimini arttırmadığı saptanmıştır ( $p>0,05$ ). Nitekim CsA ve steroid verilen ratlarda yüksek oranda osteonekroz görülürken sadece CsA verilen ratlarda osteonekroz gelişmediği bilinmektedir.<sup>[166]</sup> Campbell ve arkadaşları nakil sonrası en az 1 yıl yaşayan 1346 AKHN alıcısının geriye dönük incelenmesinde, avasküler nekroz gelişim sıklığını OKHN alıcılarında %3,4, AKHN alıcılarında %7,3 olduğu ve AKHN alıcılarında anlamlı olarak daha sık avasküler nekroz geliştiği saptanmıştır.<sup>[66]</sup> Her iki nakil türü alıcılarımızda bu çalışmadan daha düşük

oranlarda avasküler nekroz gelişmesi hasta sayımızın azlığı ile açıklanabilir. Araştırmacılar CsA, MMF, takrolimus tedavilerini steroid tedavisi ile birlikte kullanan hastalarda avasküler nekroz gelişimini anlamlı olarak arttırdığını göstermiştir.<sup>[66]</sup>

Sonuç olarak sunulan bu çalışmada, nakil sonrası osteopeni/osteoporoz sıklığı OKHN alıcılarında %42,2 ve AKHN alıcılarında %58,2 olduğu; yaşın ve CsA kullanımının osteopeni/osteoporoz gelişimini arttırdığı saptanmıştır. Nakil sonrası avasküler nekroz gelişim sıklığı AKHN alıcılarımızda %13,9 olduğu; steroid tedavilerinin avasküler nekroz gelişimi için en önemli risk faktörü olduğu gösterilmiştir.

### **5.8. Gonadal fonksiyon bozuklukları**

Gonadal disfonksiyon HKHN sonrası görülen komplikasyonlardan biridir. İnfertilite, metabolik sendrom, osteoporoz ve psikolojik problemlere yol açmaları nedeni ile erken tanı konması önemlidir.

Sunulan bu tez çalışmasında nakil sonrası hipogonadizm gelişimi AKHN alıcılarında (%27,8) OKHN alıcılarına (%16,2) göre daha sık olduğu ancak bu sıklığın istatistiksel anlamlılığa ulaşmadığı görülmüştür ( $p>0,05$ ). Allojenik KHN alıcılarında hipogonadizm gelişiminin daha sık olması, OKHN alıcılarında kadın hasta oranının (%17,4) AKHN alıcılarından (%30,4) daha az olması ile açıklanmaktadır. Nitekim otolog ve allojenik KHN alıcılarında kadın cinsiyetin hipogonadizm gelişimi için anlamlı risk oluşturduğu saptanmıştır (sırası ile  $p=0,005$  HR=6,026 CI%95=1,717-21,145,  $p<0,001$  HR=6,400 CI %95=2,640-

15,558). Kadınlarda germ hücreleri intrauterin dönemde bölünerek çoğalmakta ve çoğalma kapasitesi olmayan primordiyal oositler olarak overde depolanmış halde saklanmaktadır.<sup>[167]</sup> Oogenez için gerekli öncül hücreler, gonadlarda hasara neden olan toksik etkiler sonrası yenilenememektedir.<sup>[167]</sup> Overlerin yenilenme, çoğalma yeteneklerinin olmaması nedeni ile kadın hastalarımızda hipogonadizmin daha sık görüldüğü düşünülmektedir.

Nakil sonrası hipogonadizm gelişim sıklığı, OKHN alıcısı kadınlarda %41,6, erkeklerde %10,7, AKHN alıcısı kadınlarda %58,4 ve erkeklerde %14,5 olduğu, AKHN alıcılarımızda daha sık geliştiği ancak farkın anlamlı olmadığı saptanmıştır ( $p>0,05$ ). Allojenik KHN alıcısı kadın ve erkek hastalarımızda hipogonadizmin gelişiminin sık olması hazırlık rejimlerinde TBI kullanımının, nakil sonrası GVHH gelişiminin ve CsA kullanımının sık olması ile açıklanabilir.

Allojenik KHN alıcılarımızda akut GVHH varlığının hipogonadizm gelişimi için tek değişkenli ( $p=0,041$  HR=6,4 CI%95=2,640-15,558) ve çok değişkenli analizlerde ( $p=0,024$  HR=6,846 CI%95=2,782-16,848) anlamlı risk artışına neden olduğu gösterilmiştir. Akut GVHH olan hastalarda hipogonadizm gelişiminin sık olması, akut GVHH sırasında aktive T hücrelerinin indüklediği inflamatuvar/immünolojik süreçlerle over ve testislerde hücre hasarına neden olması ile açıklanabilir. Nitekim Wagner ve arkadaşları, akut GVHH geliştirilen farelerde, testis dokusunda alloreaktif T hücre toplulukları izlenen doku inflamasyonunun olduğunu, proinflamatuvar sitokinler olan tümör nekrotizan faktör alfa (TNF- $\alpha$ ) ve interferon gama (IFN- $\gamma$ ) düzeylerinin testis dokusundan normalin 100 katı kadar arttığını göstermiştir.<sup>[168]</sup> Akut GVHH geliştirilen farelerde,

testesteron salgılayan Leydig hücre düzeylerinin ve fonksiyonlarının azaldığı rapor edilmiştir.<sup>[168]</sup> Ayrıca artmış TNF- $\alpha$  ve IFN- $\gamma$  düzeylerinin over foliküler hücrelerinde hasara ve hücrelerde apoptoza neden olduğunu gösteren hayvan deneyleri de bulunmaktadır.<sup>[169]</sup>

Hematopoitik KHN sonrası hipogonadizm gelişen hastaların %66,7'sinde CsA kullanıldığı ancak CsA kullanımının hipogonadizm gelişimini anlamlı ölçüde arttırmadığı saptanmıştır (p=0,179). Hipogonadizm gelişen AKHN alıcılarımızda CsA kullanım süresinin anlamlı olarak daha kısa olduğu bulunmuştur (p=0,019). Klasik GVHH bulgusu olmayan bu nedenle CsA kullanımı erken bırakılan hastalarda hipogonadizm gelişiminin daha sık olması, gonadlarla sınırlı olan "silik/gizli" seyreden bir GVHH olabileceğini ve CsA kullanımının erken kesilmesi ile tedavisiz kalan bu "silik/gizli" GVHH'nin hipogonadizm gelişimine neden olabileceğini akla getirmektedir.

Rovo ve arkadaşları, HKHN alıcısı 224 erkek hastanın incelendiği çalışmalarında, hastaların %69'unda azospermi tespit etmiş ve sperm analizi sırasında kronik GVHH varlığının azospermi gelişimi için risk faktörü olduğu saptamıştır.<sup>[170]</sup> Kronik GVHH'nin nasıl azospermi yaptığının tam olarak bilinmediğini ancak kronik GVHH'de görülen sistemik inflamatuvar faktörlerin ve GVHH ile tetiklenen Leydig hücre hasarının bu sonuca neden olabileceğini öne sürmüştür.<sup>[170]</sup>

Otolog KHN alıcılarımızda, hazırlık rejiminde busulfan kullanımının hipogonadizm gelişimini anlamlı olarak arttırdığı saptanmıştır (p=0,010). Busulfan kullanımı ile gonadal hücrelerin azaldığı ve bu hücrelerin yerini

ekstraselüler matriksin aldığı,<sup>[171, 172]</sup> testis boyutlarının küçüldüğü, seminifer tübüllerde atrofi geliştiği ve intratestiküler testesteron (İTT) miktarının artması ile sperm üretiminde azalma olduğu deneysel çalışmalarda gösterilmiştir.<sup>[173]</sup> İntratestiküler testesteronun (İTT), Sertoli hücreleri tarafından üretilen, spermatogonia hücre yüzeyinde bulunan c-kit reseptörüne bağlanan, c-kit ligandının sentezini azaltarak sperm üretimini baskıladığı öne sürülmektedir.<sup>[173]</sup> Ayrıca busulfan verilen ratlarda over folikül sayısının azaldığını gösteren çalışmalar da bulunmaktadır.<sup>[174]</sup>

Allojenik KHN alıcılarımızda, hazırlama rejiminde busulfan kullanımının hipogonadizm gelişimini etkilemediği tespit edilmiştir ( $p>0,05$ ). Hastaların nakil öncesi hipogonadizm durumunun bilinmemesi, AKHN alıcılarının %58'sinin lösemi tedavisi için daha önce hipogonadizm riski yüksek kemoterapi rejimleri kullanmış olması nedeni ile busulfan kullanımının hipogonadizm üzerine olan etkileri anlamlı bulunmamış olabileceği düşünülmektedir. Nitekim lösemi nedeni ile ağır tedaviler alan hastalarda HKHN öncesinde de azospermi olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır.<sup>[170, 175]</sup> Hazırlama rejiminde busulfan kullanımının hipogonadizm gelişimini etkilememesinin bir diğer nedeni kadın hasta sayımızın azlığı ile açıklanabilir. Nitekim Rovo ve arkadaşların erkek hastaları inceledikleri çalışmada, hazırlama rejiminde busulfan kullanımının azospermi gelişimini etkilemediği saptanmıştır.<sup>[170]</sup> Ancak Cho ve arkadaşlarının HKHN alıcısı 50 kız çocuğunu incelediği çalışmada busulfan kullanımının over yetmezliği gelişimi için anlamlı risk artışına neden olduğu saptanmıştır.<sup>[70]</sup>

Nakil öncesi RT alan OKHN alıcılarında hipogonadizm gelişiminin daha sık olduğu görülmüş ancak bu fark anlamlı bulunmamıştır ( $p>0,05$ ). Hipogonadizm gelişen (11 hasta, %16,2) ve pelvik bölgeye RT alan (%7) hasta sayımızın azlığı nedeni ile farkın anlamlı bulunmadığı düşünülmektedir. Nitekim pelvik bölgeye uygulanan radyoterapinin gonadal yetmezlik gelişimini artırdığı daha önceki çalışmalarda gösterilmiştir.<sup>[47]</sup> Otolog KHN alıcılarımızda RT uygulamalarının hipogonadizm gelişimini anlamlı ölçüde artırmamış olmasının bir diğer nedeni de kadın alıcıların (%17,4) azlığı olabilir. Overlerin radyasyona testislerden daha hassas olduğu ve radyasyonun overlerde oluşturduğu hasarın şiddetli ve kalıcı olduğu bilinmektedir.<sup>[75]</sup>

Hazırlama rejiminde TBI kullanımının AKHN alıcılarımızda hipogonadizm gelişimini etkilemediği bulunmuştur. Bu sonucun hazırlama rejiminde TBI uygulanan alıcıların (%17,7) ve kadın alıcıların (%30,4) azlığı ile açıklanabilir. Thibaud ve arkadaşları, HKHN alıcısı pediatrik yaş grubundaki 31 kız çocuğunda, gonadal yetmezlik sıklığını %80,7 olduğunu ve TBI kullanımının hipogonadizm için risk faktörü olduğunu saptamıştır.<sup>[69]</sup> Otolog ve allojenik KHN kadın alıcılarında hipogonadizm gelişim sıklığının bu çalışmadaki oranlardan düşük olması, hastalarımızın erişkin yaş grubunda olması ve AKHN alıcılarımızda hazırlama rejiminde TBI kullanımının (%17,7) bu çalışmadaki TBI kullanım oranından (%75) daha az olması ile açıklanabilir.

Hasta grubumuzda 22 yaşında aplastik anemi nedeni ile tam uyumlu kardeşinden AKHN yapılan, hazırlama rejiminde TBI kullanılmayan 1 erkek hastada (%2,5) nakil sonrası kendiğinden fertilitate tespit edilmiştir. Hematopoyetik

KHN birçok hastada hayatı tehdit eden hastalıkları nedeni ile yapılması, nakil sonrası ciddi komplikasyonlar görülmesi nedeni ile bu hastalarda çocuk isteminin göz ardı edilmesine veya ertelenmesine neden olabilir. Nitekim Rovo ve arkadaşları, kronik GVHH olan hastalarda GVHH olmayanlara göre çocuk sahibi olma isteğinin daha az olduğunu göstermiştir.<sup>[176]</sup>

Salojoa ve arkadaşları, 19412 AKHN ve 17950 OKHN alıcısını ortanca 10 yıllık izleminde, nakil sonrası alıcılarda veya eşlerinde gebelik oranının %0,6 olduğunu, bu hastaların %13'ünde yardımcı ürem teknikleri kullanıldığı ve gebeliklerin %85'inin canlı doğumla sonuçlandığını bildirilmiştir.<sup>[68]</sup> Bu araştırmacılar gebelik sıklığının hazırlık rejiminde TBI kullanılmayan ve benign hastalıklar nedeni ile nakil yapılan alıcılarda daha fazla olduğu bildirilmiştir.<sup>[68]</sup> Nakil sonrası çocuk sahibi olan hastamızın aplastik anemi nedeni ile AKHN yapıldığı ve hazırlama rejiminde TBI kullanılmamış olması bu sonucu desteklemektedir.

Rovo ve arkadaşları, HKHN alıcısı 217 erkek hastayı inceledikleri çalışmada, nakil öncesi hastaların %24'ünün en az bir çocuğu olduğunu ve nakil sonrası ise hastaların %13'ünün çocuk sahibi olduğunu saptamış, çocuk sahibi olma süresinin nakil sonrası ortanca 7,2 yıl olduğunu göstermiştir.<sup>[176]</sup> Bu çalışmada fertilité oranlarının çalışmamızdan daha yüksek olması nedeni sadece erkek hastaların incelenmiş olması ve takip süresinin uzunluğu ile açıklanabilir. Araştırmacılar bu çalışmada 1980 ve sonrasında HKHN yapılan hastaları incelemiştir.<sup>[176]</sup> Ayrıca araştırmacılar nakil öncesi çocuğu olan ve olmayan



alıcıların nakil sonrası benzer oranlarda çocuk sahibi olmayı istediğini belirtmiştir.<sup>[176]</sup>

Sonuç olarak hipogonadizm görülme sıklığının OKHN alıcılarında %16,1 ve AKHN alıcılarında %27,8 olduğu, özellikle kadın hastaların %50'sinden fazlasında geliştiği saptanmıştır. Kadın cinsiyetin, hazırlama rejiminde busulfan kullanımının, akut GVHH gelişiminin ve CsA kullanım süresinin kısalığının hipogonadizm gelişim riskini anlamlı olarak arttırdığı saptanmıştır. Nakil sonrası aplastik anemi nedeni ile AKHN yapılan 1 alıcımızın çocuk sahibi olduğu görülmüştür.

## **5.9. Sonuç**

Hematopoietik KHN birçok malign ve benign hastalığın şifa ile sağaltımı için kullanılan bir tedavi şeklidir. Hazırlama rejimleri, GVHH ve destek tedavilerindeki gelişmeler nakil sonrası uzun süreli yaşayan hasta sayısını arttırmıştır. Uzun süreli yaşayan hastaların artması uzun dönem komplikasyonları da beraberinde getirmiştir. Daha önceleri sadece hastalığın tedavisi ile ilgilenen hekimler, komplikasyonları önceden tahmin ederek mümkünse önlenmesi veya erken teşhis ve tedavi edilmesi ile de ilgilenmek zorundadır. Nakil sonrası gelişen bu komplikasyonların çoğu hayatı tehdit etmeyen ancak yaşam kalitesini bozan komplikasyonlardır. Bu denli önemli olan bu komplikasyonların çoğunun önlenebileceği, erken teşhis ve tedavi edilebileceği düşünülmektedir.

Bu çalışmada HKHN sonrası endokrin komplikasyonların sık olduğu gösterilmiştir.

Nakil sonrası en sık görülen komplikasyon dislipidemi olup dislipidemi gelişim sıklığının OKHN alıcılarında %50 ve AKHN alıcılarında %77,3 olduğu, CsA kullanımının dislipidemi gelişimini arttırdığı görülmüştür. Takrolimus ve MMF kullanımının dislipidemi gelişimini etkilememesi nedeni ile kardiyovasküler hastalıklar açısından risk altındaki hastalarda CsA kullanımına alternatif tedavi ajanları olarak takrolimus ve/veya MMF kullanılabileceği düşünülmektedir.

Nakil sonrası HT gelişim sıklığının ise OKHN alıcılarında %21,1 ve AKHN alıcılarında %36,5 olduğu gösterilmiştir. Erkek cinsiyetin, yaşın, MS ve obezitenin, CsA ve steroid kullanımının AKHN alıcılarında HT gelişimi için anlamlı risk artışına neden olduğu gösterilmiştir. Mikofenolat mofetil kullanımının HT gelişimini etkilemediği gösterilmiş olup HT ve/veya kardiyovasküler hastalık riski altında olanlarda MMF kullanımının tercih edilebileceği düşünülmektedir.

Nakil sonrası MS gelişim sıklığının OKHN alıcılarında %10,8 ve AKHN alıcılarında %6,8 olduğu saptanmıştır.

Nakil sonrası DM gelişim sıklığı OKHN alıcılarımızda %7,3 ve AKHN alıcılarımızda %11,1 oranlarında tespit edilmiştir. Obezite ise nakil sonrası en az görülen metabolik komplikasyon olup sıklığının OKHN alıcılarında %11,8 ve AKHN alıcılarında %4,5 olduğu gösterilmiştir.

Osteopeni/osteoporoz sıklığının OKHN alıcılarında %42,2 ve AKHN alıcılarında %58,2 olduğu; yaşın ve CsA kullanımının osteopeni/osteoporoz gelişimini arttırdığı saptanmıştır. Literatürün aksine steroid kullanımının

osteopeni/osteoporoz gelişimini artırmadığı bulunmuş ve bu sonuç Ca/D vitamini profilaksisi kullanılmasına bağlanmıştır. Kırık gelişim sıklığının daha az olması da profilaktik Ca<sup>++</sup>/D vitamini kullanımına bağlanmıştır. Nakil sonrası avasküler nekroz gelişimi OKHN alıcılarımızda gözlenmezken AKHN alıcılarımızda avasküler nekroz gelişim sıklığının %13,9 olduğu; steroid tedavilerinin avasküler nekroz gelişimi için en önemli risk faktörü olduğu gösterilmiştir.

Çalışmamızda sonucunda görüldüğü gibi, kırık riskini azaltmak için kemik metabolizma bozukluğu gelişen veya bu açıdan yüksek risk altında olan alıcılarda erken ve yeterli dozda Ca<sup>++</sup> /D vitamini kullanılması önerilmektedir. Avasküler nekroz gelişimi için en önemli risk faktörün steroid olduğu görülmüş olup steroid tedavilerinin mümkün olduğunca az ve düşük doz kullanılması, yüksek doz ve uzun süre kullanılacak ise avasküler nekroz gelişimi açısından yakın takip edilmesi önerilir.

Hipogonadizm görülme sıklığının OKHN alıcılarında %16,1 ve AKHN alıcılarında %27,8 olduğu, özellikle kadın hastaların %50'sinden fazlasında geliştiği saptanmıştır. Kadın cinsiyetin, hazırlama rejiminde busulfan kullanımının, akut GVHH gelişiminin ve CsA kullanımının hipogonadizm gelişim riskini anlamlı olarak arttırdığı saptanmıştır. Nakil sonrası aplastik anemi nedeni ile AKHN yapılan 1 alıcımızın çocuk sahibi olduğu görülmüştür.

Hematolojik KHN sonrası destek tedavilerin artması ile nakil alıcılarının uzun süre yaşadığı bilinmektedir. Bu hastaların her sağlıklı insan gibi aile kurmayı ve çocuk sahibi olmayı istemesi, geleceğe dönük planlar yapması bu hastaların hayat kalitesini arttıracaktır. Bu nedenle hipogonadizm ve infertilite için daha

fazla risk altında olan kadın, hazırlama rejiminde TBI kullanılan ve malignite nedeni ile daha önceden kemo/radyoterapi almış olan hastaların bu konuda bilgilendirilmesi, nakil öncesinde sperm ve oosit ve/veya embriyo ve/veya over dokusu saklanması önerilmektedir.<sup>[177]</sup> Nitekim nakil öncesinde sperm ve oosit saklanan hastalarda nakil sonrası başarılı gebelikler ve canlı doğumlar olduğu bildirmiştir.<sup>[178]</sup> Hematopoyetik KHN öncesi çocuğu olan hastaların nakil sonrası tekrar çocuk sahibi olmayı isteyebilecekleri, bu hastaların da sperm/oosit/over dokusu saklama işlemlerine dâhil edilmesi unutulmamalıdır.

Nakil sonrası hipotiroidi gelişim sıklığı OKHN alıcılarında %16,7 ve AKHN alıcılarında %21,7 oranlarında tespit edilmiştir. Nakil sonrası hipertiroidi gelişim sıklığı OKHN alıcılarında %10,6 ve AKHN alıcılarında %18,9 oranlarında, nakil sonrası ilk 6 ayda gelişip 12.ayda normale dönen geçici bir komplikasyon olarak tespit edilmiştir. Nakil sonrası ötiroid hasta sendromu gelişim sıklığı OKHN alıcılarımızda %3 ve AKHN alıcılarımızda %10 oranlarında ve nakil sonrası ilk aylarda görüldüğü tespit edilmiştir. Hipertiroidi ve ötiroid hasta sendromu nakil sonrası erken dönemde görülmesi nedeni ile bu komplikasyon açısından alıcıların daha erken değerlendirilmesi gerektiği düşünülmektedir.

Nakil sonrası CsA kullanım süresi kısa olan hastalarda dislipidemi, hipotiroidi, osteopeni/osteoporoz, hipogonadizm gelişim sıklığını anlamlı olarak arttırdığı saptanmıştır. Nakil sonrası uzun süreli CsA kullanımı ile baskılanan, ancak klasik klinik GVHH bulgusu olmadığı için CsA kullanımı erken sonlandırılan hastalarda daha sık görülen bu klinik tabloların “gizli/belirsiz” bir

immünçatışmanın sonucu olması mümkündür. Ancak bu hipotezin kanıtlanması için daha ileri araştırmalara gerek duyulmaktadır.

Sunulan bu tez çalışmasında bazı kısıtlamalar bulunmaktadır. Geriye dönük dosya incelemesi ile yapılması, hasta sayısının azlığı, kontrol grubunun olmaması, bazı komplikasyonların hasta azlığı nedeni ile risk analizlerinin yapılamaması, erkek alıcıların yoğun olması bunlardan birkaçıdır. Ayrıca nakil sonrası en az 1 yıl hastalısız sağ kalan alıcıların incelenmiş olması nedeni ile komplikasyonları olduğundan daha düşük bulunmuş olabileceği düşünölmektedir.

## 7. KAYNAKLAR

- 1 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. EBMT Working Party on Late Effects and EULEP Study Group on Late Effects. European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Ann Intern Med* 1997; 126 (3): 184-92.
- 2 Hoffman R. Hematopoietic Stem cell transplantation. In: Hoffman R, Benz E, Shattil S, Furie B, Cohen H, Silberstein L, editors. *Hematology Basic Principles and Practice* 3rd edition, New York: Churchill Livingstone 2005: 1551-69.
- 3 Negrin RS, Blume KG. Allogeneic and Aotologous hematopoietic cell transplantation. In: Lichtman M, Kipps T, Seligsohn U, Kaushansky K, Prchal J, editors. *Williams Hematology* 6th edition, New York: McGraw Hill Publishing 2001.
- 4 Mathe G, Amiel JL, Schwarzenberg L, Cattan A, Schneider M, Devries MJ, *et al.* Successful Allogenic Bone Marrow Transplantation in Man: Chimerism, Induced Specific Tolerance and Possible Anti-Leukemic Effects. *Blood* 1965; 25: 179-96.
- 5 Aschan J. Allogeneic haematopoietic stem cell transplantation: current status and future outlook. *Br Med Bull* 2006; 77-78: 23-36.
- 6 Larghero J. GJ, Gluckman E. Sources and procurement of stem cells. In *European Blood and Marrow Transplantation*, Chapter 5. 2008.

- 7 Gratwohl A, Baldomero H, Frauendorfer K, Urbano-Ispizua A, Niederwieser D. 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.
- 8 Gratwohl A. Principles of conditioning. In *European Blood and Marrow Transplantation*, Chapter 6. 2008.
- 9 Cordonnier C. Infections after HSCT. In *European Blood and Marrow Transplantation*, Chapter 10. 2008.
- 10 Masszi T. Supportive care. In *European Blood and Marrow Transplantation*, Chapter 8. 2008.
- 11 Tichelli A, Schwarze CP, Socie G. Long term survivorship, general health status, quality of life and late complications after HSCT. In *European Blood and Marrow Transplantation*, Chapter 12. 2008.
- 12 Hellerstein MK, Parks E. Obesity and Overweight. In: Gardner DG, Shoback D, editors. *Greenspan's Basic & Clinical Endocrinology* 8th edition, New York: McGraw Hill Publishing. 2007: 796-816.
- 13 Bahçeci M. Obezite, Dislipidemi, Hipertansiyon hekim için tanı ve tedavi rehberi. Türkiye Endokrin ve Metabolizma Derneği tarafından yayınlanmıştır. Available from: URL:  
[http://www.turkendokrin.org/files/pdf/obezite\\_klvz\\_web.pdf](http://www.turkendokrin.org/files/pdf/obezite_klvz_web.pdf) (Er.Tar.: 20.07.2013).

- 14 Bray G. Screening for and clinical evaluation of obesity in adults. Available from: URL: <http://www.uptodate.com/contents/screening-for-and-clinical-evaluation-of-obesity-in-adults> (Er. Tar.:20.07.2013).
- 15 Renehan AG, Tyson M, Egger M, Heller RF, Zwahlen M. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Lancet* 2008; 371 (9612): 569-78.
- 16 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.
- 17 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.
- 18 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*; 160 (1): 122-8.
- 19 Frisk P, Rossner 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.
- 20 Griffith ML, Savani BN, Boord JB. Dyslipidemia after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: evaluation and management. *Blood* 2010; 116 (8): 1197-204.



- 21 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.
- 22 Tichelli A, Bucher C, Rovo A, Stussi G, Stern M, Paulussen M, *et al.* Premature cardiovascular disease after allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation. *Blood* 2007; 110 (9): 3463-71.
- 23 Baker KS, Chow E, Steinberger J. Metabolic syndrome and cardiovascular risk in survivors after hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2012; 47 (5): 619-25.
- 24 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. *Biol Blood Marrow Transplant* 2010; 16 (8): 1138-44.
- 25 Summary of revisions for the 2010 Clinical Practice Recommendations. *Diabetes Care* 2010; 33 Suppl 1: S3.
- 26 Baker KS, 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* 2007; 109 (4): 1765-72.
- 27 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. *Biol Blood Marrow Transplant* 2011; 17 (1): 86-92.

- 28 Majhail NS, Challa TR, Mulrooney DA, Baker KS, Burns LJ. Hypertension and diabetes mellitus in adult and pediatric survivors of allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2009; 15 (9): 1100-7.
- 29 Victor RG. Arterial Hypertension. In Goldman L, Ausiello D, editors. *Cecil Medicine* 23rd edition, New York: Elsevier Publishing. 2010.
- 30 Martins D, Norris K. Hypertension in high risk populations. In Lerma E, Berns J, Nissenson A, editors. *Current Diagnosis and Treatment, Nephrology & Hypertension*, International edition, New York: McGraw Hill publishing 2009.
- 31 Hoffmeister PA, Hingorani SR, Storer BE, Baker KS, Sanders JE. Hypertension in long-term survivors of pediatric hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2010; 16 (4): 515-24.
- 32 Hattori T, Murase T, Iwase E, Takahashi K, Ohtake M, Tsuboi K, *et al.* Glucocorticoid-induced hypertension and cardiac injury: effects of mineralocorticoid and glucocorticoid receptor antagonism. *Nagoya J Med Sci* 2013; 75 (1-2): 81-92.
- 33 Woo M, Przepiorka D, Ippoliti C, Warkentin D, Khouri I, Fritsche H, *et al.* Toxicities of tacrolimus and cyclosporin A after allogeneic blood stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1997; 20 (12): 1095-8.
- 34 Orlando G, Baiocchi L, Cardillo A, Iaria G, De Liguori Carino N, De Luca L, *et al.* Switch to 1.5 grams MMF monotherapy for CNI-related toxicity in

- liver transplantation is safe and improves renal function, dyslipidemia, and hypertension. *Liver Transpl* 2007; 13 (1): 46-54.
- 35 Gunasekaran U, Agarwal N, Jagasia MH, Jagasia SM. Endocrine complications in long-term survivors after allogeneic stem cell transplant. *Semin Hematol* 2012; 49 (1): 66-72.
- 36 Arslan M. Metabolik Sendrom Kılavuzu. Tükiye Endokrin ve Metabolizma Derneği tarafından yayınlanmıştır. Available from: URL: [http://www.turkendokrin.org/files/pdf/metabolik\\_sendrom.pdf](http://www.turkendokrin.org/files/pdf/metabolik_sendrom.pdf) (Er. Tar.:20.07.2013).
- 37 de Haas EC, Oosting SF, Lefrandt JD, Wolffenbuttel BH, Sleijfer DT, Gietema JA. The metabolic syndrome in cancer survivors. *Lancet Oncol* 2010; 11 (2): 193-203.
- 38 Annaloro C, Usardi P, Airaghi L, Giunta V, Forti S, Orsatti A, *et al.* Prevalence of metabolic syndrome in long-term survivors of hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2008; 41 (9): 797-804.
- 39 Gurney JG, Ness KK, Sibley SD, O'Leary M, Dengel DR, Lee JM, *et al.* Metabolic syndrome and growth hormone deficiency in adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Cancer* 2006; 107 (6): 1303-12.
- 40 Kallwitz ER. Metabolic syndrome after liver transplantation: preventable illness or common consequence? *World J Gastroenterol* 2012; 18 (28): 3627-34.
- 41 Neville KA, Cohn RJ, Steinbeck KS, Johnston K, Walker JL. Hyperinsulinemia, impaired glucose tolerance, and diabetes mellitus in

- survivors of childhood cancer: prevalence and risk factors. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91 (11): 4401-7.
- 42 Taskinen M, Lipsanen-Nyman M, Tiitinen A, Hovi L, Saarinen-Pihkala UM. Insufficient growth hormone secretion is associated with metabolic syndrome after allogeneic stem cell transplantation in childhood. *J Pediatr Hematol Oncol* 2007; 29 (8): 529-34.
- 43 Cooper DS. The Thyroid gland. In: Gardner DG., Shoback D, editors. *Greenspan's Basic & Clinical Endocrinology* 8th edition, New York: McGraw Hill Publishing. 2007.
- 44 Akarsu E, Alagöl F, Altun B, Aral F, Ayvaz G, Çakır N, et al. *Tiroid Hastalıkları Tanı ve Tedavi Kılavuzu*. Türkiye Endokrin ve Metabolizma Derneği tarafından yayınlanmıştır. Available from: URL: [http://www.turkendokrin.org/files/file/tiroid\\_kilavuzu.pdf](http://www.turkendokrin.org/files/file/tiroid_kilavuzu.pdf) (Er. Tar.: 20.07.2013).
- 45 Al-Fiar FZ, Colwill R, Lipton JH, Fyles G, Spaner D, Messner H. Abnormal thyroid stimulating hormone (TSH) levels in adults following allogeneic bone marrow transplants. *Bone Marrow Transplant* 1997; 19 (10): 1019-22.
- 46 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.
- 47 Tauchmanova 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; 118 (6): 664-70.

- 48 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.
- 49 Perz JB, Marin D, Szydlo RM, Giles C, Olavarria E, Williams G, *et al.* Incidence of hyperthyroidism after unrelated donor allogeneic stem cell transplantation. *Leuk Res* 2007; 31 (10): 1433-6.
- 50 Kami M, Tanaka Y, Chiba S, Matsumura T, Machida U, Kanda Y, *et al.* Thyroid function after bone marrow transplantation: possible association between immune-mediated thyrotoxicosis and hypothyroidism. *Transplantation* 2001; 71 (3): 406-11.
- 51 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; 89 (12): 5981-6.
- 52 Savani BN, Koklanaris EK, Le Q, Shenoy A, Goodman S, Barrett AJ. Prolonged chronic graft-versus-host disease is a risk factor for thyroid failure in long-term survivors after matched sibling donor stem cell transplantation for hematologic malignancies. *Biol Blood Marrow Transplant* 2009; 15 (3): 377-81.
- 53 Uderzo C, van Lint MT, Rovelli A, Weber G, Castellani MR, Bacigalupo A, *et al.* Papillary thyroid carcinoma after total body irradiation. *Arch Dis Child* 1994; 71 (3): 256-8.

- 54 Cohen A, Rovelli A, van Lint MT, Merlo F, Gaiero A, Mulas R, *et al.* Secondary thyroid carcinoma after allogeneic bone marrow transplantation during childhood. *Bone Marrow Transplant* 2001; 28 (12): 1125-8.
- 55 Slatter MA, Gennery AR, Cheetham TD, Bhattacharya A, Crooks BN, 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.
- 56 Shoback D, Selmeyer D. Metabolic bone diseases. In: Gardner DG., Shoback D, editors. *Greenspan's Basic & Clinical Endocrinology* 8th edition, New York: McGraw Hill Publishing. 2007.
- 57 Sözen T, Yavuz D, Atmaca A, Hekimsoy Z, Altun B, Cantürk Z, *et al.* Metabolik Kemik Hastalıkları Tanı ve Tedavi Kılavuzu. Türkiye Endokrin ve Metabolizma Derneği tarafından yayınlanmıştır. Available from: URL: [http://www.turkendokrin.org/files/file/kemik\\_kilavuzu.pdf](http://www.turkendokrin.org/files/file/kemik_kilavuzu.pdf) (Er. Tar.:20.07. 2013).
- 58 Cohen A, Shane E. Osteoporosis after solid organ and bone marrow transplantation. *Osteoporos Int* 2003; 14 (8): 617-30.
- 59 Ebeling PR, Thomas DM, Erbas B, Hopper JL, Szer J, Grigg AP. Mechanisms of bone loss following allogeneic and autologous hemopoietic stem cell transplantation. *J Bone Miner Res* 1999; 14 (3): 342-50.
- 60 Valimaki MJ, Kinnunen K, Volin L, Tahtela R, Loyttyniemi 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.
- 61 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.
- 62 Castaneda S, Carmona L, Carvajal I, Arranz R, Diaz A, Garcia-Vadillo A. Reduction of bone mass in women after bone marrow transplantation. *Calcif Tissue Int* 1997; 60 (4): 343-7.
- 63 Tauchmanova L, Colao A, Lombardi G, Rotoli B, Selleri C. Bone loss and its management in long-term survivors from allogeneic stem cell transplantation. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92 (12): 4536-45.
- 64 Özdemir H, Baloğlu M. Femur başının avasküler nekrozu: tanı ve tedavisi. *Türk Ortopedi ve Travmatoloji Birliği Derneği Dergisi* 2010; 9 (4): 41-51.
- 65 Stern JM, Sullivan KM, Ott SM, Seidel K, Fink JC, Longton G, *et al.* Bone density loss after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a prospective study. *Biol Blood Marrow Transplant* 2001; 7 (5): 257-64.
- 66 Campbell S, Sun CL, Kurian S, Francisco L, Carter A, Kulkarni S, *et al.* Predictors of avascular necrosis of bone in long-term survivors of hematopoietic cell transplantation. *Cancer* 2009; 115 (18): 4127-35.
- 67 Akarsu E BM, Bolu E, Çolak R, Demirtaş B, *et al.* Adrenal ve Gonadal Hastalıklar Kılavuzu. Türkiye Endokrin ve Metabolizma Derneği tarafından yayınlanmıştır. Available from: URL:

[http://www.turkendokrin.org/files/pdf/HPA\\_Kilavuzu.pdf](http://www.turkendokrin.org/files/pdf/HPA_Kilavuzu.pdf)

(Er. Tar.:20.07.2013).

- 68 Salooja N, Szydlo RM, Socie G, Rio B, Chatterjee R, Ljungman P, *et al.* Pregnancy outcomes after peripheral blood or bone marrow transplantation: a retrospective survey. *Lancet* 2001; 358 (9278): 271-6.
- 69 Thibaud E, Rodriguez-Macias K, Trivin C, Esperou H, Michon J, Brauner R. Ovarian function after bone marrow transplantation during childhood. *Bone Marrow Transplant* 1998; 21 (3): 287-90.
- 70 Cho WK, Lee JW, Chung NG, Jung MH, Cho B, Suh BK, *et al.* Primary ovarian dysfunction after hematopoietic stem cell transplantation during childhood: busulfan-based conditioning is a major concern. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2011; 24 (11-12): 1031-5.
- 71 Lenfant C, Chobanian AV, Jones DW, Roccella EJ. Seventh report of the Joint National Committee on the Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC 7): resetting the hypertension sails. *Hypertension* 2003; 41 (6): 1178-9.
- 72 Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. Metabolic syndrome--a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. *Diabet Med* 2006; 23 (5): 469-80.
- 73 Rizzo JD, Wingard JR, Tichelli A, Lee SJ, Van Lint MT, Burns LJ, *et al.* Recommended screening and preventive practices for long-term survivors after hematopoietic cell transplantation: joint recommendations of the European Group for Blood and Marrow Transplantation, the Center for



- International Blood and Marrow Transplant Research, and the American Society of Blood and Marrow Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2006; 12 (2): 138-51.
- 74 Arat M, Arpacı F, Ertem M, Gurman G. Turkish Transplant Registry: a comparative analysis of national activity with the EBMT European Activity Survey. *Bone Marrow Transplant* 2008; 42 Suppl 1: S142-S45.
- 75 Socie 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.
- 76 Sözen T, Yavuz D, Atmaca A, Hekimsoy Z, Altun B, Cantürk Z, *et al.* Metabolik Kemik Hastalıkları Tanı ve Tedavi Kılavuzu. Türkiye Endokrin ve Metabolizma Derneği tarafından yayınlanmıştır. Available from: URL: [http://www.turkendokrin.org/files/file/kemik\\_kilavuzu.pdf](http://www.turkendokrin.org/files/file/kemik_kilavuzu.pdf) (Er. Tar.:20.07.2013).
- 77 Akarsu E, Alagöl F, Altun B, Aral F, Ayvaz G, Çakır N, *et al.* Tiroid Hastalıkları Tanı ve Tedavi Kılavuzu. Türkiye Endokrin ve Metabolizma Derneği tarafından yayınlanmıştır. Available from: URL: [http://www.turkendokrin.org/files/file/tiroid\\_kilavuzu.pdf](http://www.turkendokrin.org/files/file/tiroid_kilavuzu.pdf) (Er. Tar.:20.07.2013).
- 78 Perez-Simon JA, San Migel J. HSCT for Multiple myeloma in adults. In *European Blood and Marrow Transplantation*, Chapter 26. 2008.
- 79 Johnston A, Coiffier B. HSCT for High grade non-Hodgkin's lymphoma in adults. In *European Blood and Marrow Transplantation*, Chapter 28. 2008.

- 80 Bahçeci M. Obezite, Dislipidemi, Hipertansiyon hekim için tanı ve tedavi rehberi. Türkiye Endokrin ve Metabolizma Derneği tarafından yayınlanmıştır. Available from: URL:  
[http://www.turkendokrin.org/files/pdf/obezite\\_klvz\\_web.pdf](http://www.turkendokrin.org/files/pdf/obezite_klvz_web.pdf)  
(Er. Tar.:20.07.2013).
- 81 Ligibel J. Lifestyle factors in cancer survivorship. *J Clin Oncol* 2012; 30 (30): 3697-704.
- 82 Castillo JJ, Mull N, Reagan JL, Nemr S, Mitri J. Increased incidence of non-Hodgkin lymphoma, leukemia, and myeloma in patients with diabetes mellitus type 2: a meta-analysis of observational studies. *Blood* 2012; 119 (21): 4845-50.
- 83 Satman I, TURDEP II çalışma grubu. TURDEP II Sonuçları. Available URL: [http://www.turkendokrin.org/files/file/TURDEP\\_II\\_2011.pdf](http://www.turkendokrin.org/files/file/TURDEP_II_2011.pdf).  
(Er. Tar.: 20.07.2013).
- 84 Satman I, Omer B, Tutuncu Y, Kalaca S, Gedik S, Dincçag N, *et al.* Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. *Eur J Epidemiol* 2013; 28 (2): 169-80.
- 85 Nikolousis E, Nagra S, Paneesha S, Delgado J, Holder K, Bratby L, *et al.* Allogeneic transplant outcomes are not affected by body mass index (BMI) in patients with haematological malignancies. *Ann Hematol* 2010; 89 (11): 1141-5.

- 86 Paris C, Yates L, Lama P, Zepeda AJ, Gutierrez D, Palma J. Evaluation of metabolic syndrome after hematopoietic stem cell transplantation in children and adolescents. *Pediatr Blood Cancer* 2012; 59 (2): 306-10.
- 87 Obesity and Overweight. Available from: URL:  
<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/index.html>  
(Er. Tar.: 20.07.2013).
- 88 Sucak GT, Suyani E, Baysal NA, Altindal S, Cakar MK, Aki SZ, *et al.* The role of body mass index and other body composition parameters in early post-transplant complications in patients undergoing allogeneic stem cell transplantation with busulfan-cyclophosphamide conditioning. *Int J Hematol* 2012; 95 (1): 95-101.
- 89 Hadjibabaie M, Irvani M, Taghizadeh M, Ataie-Jafari A, Shamshiri AR, Mousavi SA, *et al.* Evaluation of nutritional status in patients undergoing hematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant* 2008; 42 (7): 469-73.
- 90 Jaime-Perez JC, Colunga-Pedraza PR, Gutierrez-Gurrola B, Brito-Ramirez AS, Gutierrez-Aguirre H, Cantu-Rodriguez OG, *et al.* Obesity is associated with higher overall survival in patients undergoing an outpatient reduced-intensity conditioning hematopoietic stem cell transplant. *Blood Cells Mol Dis* 2013; 51 (1): 61-5.
- 91 Le Blanc K, Ringden O, Remberger M. A low body mass index is correlated with poor survival after allogeneic stem cell transplantation. *Haematologica* 2003; 88 (9): 1044-52.

- 92 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 Suppl 1: S77-81.
- 93 Nysom K, Holm K, Michaelsen KF, Hertz H, Jacobsen N, Muller J, *et al.* Degree of fatness after allogeneic BMT for childhood leukaemia or lymphoma. *Bone Marrow Transplant* 2001; 27 (8): 817-20.
- 94 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.
- 95 Urbain P, Birlinger J, Lambert C, Finke J, Bertz H, Biesalski HK. Longitudinal follow-up of nutritional status and its influencing factors in adults undergoing allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2013; 48 (3): 446-51.
- 96 Jiang M, Wang C, Meng Q, Li F, Li K, Luo L, *et al.* Cyclosporin A attenuates weight gain and improves glucose tolerance in diet-induced obese mice. *Mol Cell Endocrinol* 2012; 370 (1-2): 96-102.
- 97 Onat A, Ceyhan K, Basar O, Erer B, Toprak S, Sansoy V. Metabolic syndrome: major impact on coronary risk in a population with low cholesterol levels--a prospective and cross-sectional evaluation. *Atherosclerosis* 2002; 165 (2): 285-92.
- 98 Kockx M, Kritharides L. Cyclosporin A-Induced Hyperlipidemia. In Frank S., Kostner G., editors. *Biochemistry, Genetics and Molecular Biology "Lipoproteins - Role in Health and Diseases"*. Available from URL:

<http://www.intechopen.com/books/lipoproteins-role-in-health-and-diseases/cyclosporin-a-induced-hyperlipidemia>. (Er. Tar.:20.07.2013).

- 99 Pereira MJ, Palming J, Rizell M, Aureliano M, Carvalho E, Svensson MK, *et al.* The immunosuppressive agents rapamycin, cyclosporin A and tacrolimus increase lipolysis, inhibit lipid storage and alter expression of genes involved in lipid metabolism in human adipose tissue. *Mol Cell Endocrinol* 2013; 365 (2): 260-9.
- 100 Zheng XL, Wong NC. Cyclosporin A inhibits apolipoprotein AI gene expression. *J Mol Endocrinol* 2006; 37 (2): 367-73.
- 101 Moriya K, Miyoshi H, Tsutsumi T, Shinzawa S, Fujie H, Shintani Y, *et al.* Tacrolimus ameliorates metabolic disturbance and oxidative stress caused by hepatitis C virus core protein: analysis using mouse model and cultured cells. *Am J Pathol* 2009; 175 (4): 1515-24.
- 102 Deleuze S, Garrigue V, Delmas S, Chong G, Swarcz I, Cristol JP, *et al.* New onset dyslipidemia after renal transplantation: is there a difference between tacrolimus and cyclosporine? *Transplant Proc* 2006; 38 (7): 2311-3.
- 103 Zadrazil J, Horak P, Strebl P, Krejci K, Kajabova M, Schneiderka P, *et al.* In vivo oxidized low-density lipoprotein (ox-LDL) aopp and tas after kidney transplantation: a prospective, randomized one year study comparing cyclosporine A and tacrolimus based regiments. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 2012; 156 (1): 14-20.
- 104 Miller LW. Cardiovascular toxicities of immunosuppressive agents. *Am J Transplant* 2002; 2 (9): 807-18.

- 105 Kagoya Y, Seo S, Nannya Y, Kurokawa M. Hyperlipidemia after allogeneic stem cell transplantation: prevalence, risk factors, and impact on prognosis. *Clin Transplant* 2012; 26 (2): E168-75.
- 106 Hammer MJ, Casper C, Gooley TA, O'Donnell PV, Boeckh M, Hirsch IB. The contribution of malglycemia to mortality among allogeneic hematopoietic cell transplant recipients. *Biol Blood Marrow Transplant* 2009; 15 (3): 344-51.
- 107 Beres AJ, Drobyski WR. The role of regulatory T cells in the biology of graft versus host disease. *Front Immunol* 2012; 4: 163.
- 108 Engelhardt BG, Jagasia M, Savani BN, Bratcher NL, Greer JP, Jiang A, *et al.* Regulatory T cell expression of CLA or alpha(4)beta(7) and skin or gut acute GVHD outcomes. *Bone Marrow Transplant* 2011; 46 (3): 436-42.
- 109 Feuerer M, Herrero L, Cipolletta D, Naaz A, Wong J, Nayer A, *et al.* Lean, but not obese, fat is enriched for a unique population of regulatory T cells that affect metabolic parameters. *Nat Med* 2009; 15 (8): 930-9.
- 110 Delgado TC, Barosa C, Nunes PM, Scott DK, O'Doherty RM, Cerdan S, *et al.* Effect of cyclosporine A on hepatic carbohydrate metabolism and hepatic gene expression in rat. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2012; 8 (10): 1223-30.
- 111 Rodriguez-Rodriguez AE, Trinanés J, Velázquez-García S, Porrini E, Vega Prieto MJ, Díez Fuentes ML, *et al.* The higher diabetogenic risk of tacrolimus depends on pre-existing insulin resistance. A study in obese and lean Zucker rats. *Am J Transplant*; 13 (7): 1665-75.

- 112 Johnson JD, Ao Z, Ao P, Li H, Dai LJ, He Z, *et al.* Different effects of FK506, rapamycin, and mycophenolate mofetil on glucose-stimulated insulin release and apoptosis in human islets. *Cell Transplant* 2009; 18 (8): 833-45.
- 113 Tamura K, Fujimura T, Tsutsumi T, Nakamura K, Ogawa T, Atumaru C, *et al.* Transcriptional inhibition of insulin by FK506 and possible involvement of FK506 binding protein-12 in pancreatic beta-cell. *Transplantation* 1995; 59 (11): 1606-13.
- 114 Backman LA. Post-transplant diabetes mellitus: the last 10 years with tacrolimus. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19 Suppl 6: vi13-vi16.
- 115 Shah T, Kasravi A, Huang E, Hayashi R, Young B, Cho YW, *et al.* Risk factors for development of new-onset diabetes mellitus after kidney transplantation. *Transplantation* 2006; 82 (12): 1673-6.
- 116 Ferris HA, Kahn CR. New mechanisms of glucocorticoid-induced insulin resistance: make no bones about it. *J Clin Invest* 2012; 122 (11): 3854-7.
- 117 Aron D, Findling D, Tyrell JB. Glucocorticoids and androgens. In: Gardner DG, Shoback D, editors. *Greenspan's Basic & Clinical Endocrinology* 8th edition, New York: McGraw Hill Publishing 2007.
- 118 Colvin ES, Ma HY, Chen YC, Hernandez AM, Fueger PT. Glucocorticoid-induced suppression of beta-cell proliferation is mediated by Mig6. *Endocrinology* 2013; 154 (3): 1039-46.
- 119 Appelman-Dijkstra NM, Kokshoorn NE, Dekkers OM, Neelis KJ, Biermasz NR, Romijn JA, *et al.* Pituitary dysfunction in adult patients after cranial

- radiotherapy: systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96 (8): 2330-40.
- 120 de Vathaire F, El-Fayech C, Ben Ayed FF, Haddy N, Guibout C, Winter D, *et al.* Radiation dose to the pancreas and risk of diabetes mellitus in childhood cancer survivors: a retrospective cohort study. *Lancet Oncol* 2012; 13 (10): 1002-10.
- 121 Meacham LR, Sklar CA, Li S, Liu Q, Gimpel N, Yasui Y, *et al.* Diabetes mellitus in long-term survivors of childhood cancer. Increased risk associated with radiation therapy: a report for the childhood cancer survivor study. *Arch Intern Med* 2009; 169 (15): 1381-8.
- 122 Igarashi J, Hashimoto T, Shoji K, Yoneda K, Tsukamoto I, Moriue T, *et al.* Dexamethasone induces caveolin-1 in vascular endothelial cells: implications for attenuated responses to VEGF. *Am J Physiol Cell Physiol* 2013; 304 (8): C790-800.
- 123 Lankhorst S, Kappers MH, van Esch JH, Danser AH, van den Meiracker AH. Hypertension During Vascular Endothelial Growth Factor Inhibition: Focus on Nitric Oxide, Endothelin-1, and Oxidative Stress. *Antioxid Redox Signal* 2013.
- 124 Hadoke PW, Kipari T, Seckl JR, Chapman KE. Modulation of 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase as a strategy to reduce vascular inflammation. *Curr Atheroscler Rep*; 15 (5): 320.
- 125 Kalender B. Kadınlar ve Hipertansiyon. XII. Ulusal Hipertansiyon ve Böbrek Hastalıkları Kongresi. Available URL:



<http://www.turkhipertansiyon.org/kongre2010/02.Betul%20KALENDER.pdf>  
f. (Er. Tar.:20.07.2013).

- 126 Soloviev A, Tishkin S, Ivanova I, Zelensky S, Dosenko V, Kyrychenko S, *et al.* Functional and molecular consequences of ionizing irradiation on large conductance Ca<sup>2+</sup>-activated K<sup>+</sup> channels in rat aortic smooth muscle cells. *Life Sci* 2009; 84 (5-6): 164-71.
- 127 Kizub IV, Ivanova IV, Pavlova OO, Soloviov AI. [Effect of ionising irradiation on outward potassium current in the aorta smooth muscle cells in rats: the role of protein kinase C]. *Fiziol Zh* 2008; 54 (6): 30-7.
- 128 Salvi S, Green DM, Brecher ML, Magoos I, Gamboa LN, Fisher JE, *et al.* Renal artery stenosis and hypertension after abdominal irradiation for Hodgkin disease. Successful treatment with nephrectomy. *Urology* 1983; 21 (6): 611-5.
- 129 Bali L, Silhol F, Kateb A, Vaisse B. [Renal artery stenosis after abdominal radiotherapy]. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)* 2009; 58 (3): 183-6.
- 130 He T, Smith LA, Harrington S, Nath KA, Caplice NM, Katusic ZS. Transplantation of circulating endothelial progenitor cells restores endothelial function of denuded rabbit carotid arteries. *Stroke* 2004; 35 (10): 2378-84.
- 131 Shi Q, Rafii S, Wu MH, Wijelath ES, Yu C, Ishida A, *et al.* Evidence for circulating bone marrow-derived endothelial cells. *Blood* 1998; 92 (2): 362-7.

- 132 Asahara T, Murohara T, Sullivan A, Silver M, van der Zee R, Li T, *et al.*  
Isolation of putative progenitor endothelial cells for angiogenesis. *Science*  
1997; 275 (5302): 964-7.
- 133 Arslan M. Metabolik Sendrom Kılavuzu. Tükiye Endokrin ve Metabolizma  
Derneği tarafından yayınlanmıştır. Available from: URL:  
[http://www.turkendokrin.org/files/pdf/metabolik\\_sendrom.pdf](http://www.turkendokrin.org/files/pdf/metabolik_sendrom.pdf)  
(Er. Tar.:20.07.2013).
- 134 Kutluturk F, Yildirim B, Ozturk B, Ozyurt H, Bekar U, Sahin S, *et al.*  
Thyroid dysfunctions and sonographic characteristics in northern Turkey: a  
population-based study. *Ann Saudi Med*; 33 (3): 253-9.
- 135 Au WY, Lie AK, Kung AW, Liang R, Hawkins BR, Kwong YL.  
Autoimmune thyroid dysfunction after hematopoietic stem cell  
transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2005; 35 (4): 383-8.
- 136 Rovo A, Daikeler T, Halter J, Heim D, Tsakiris DA, Stern M, *et al.* Late  
altered organ function in very long-term survivors after allogeneic  
hematopoietic stem cell transplantation: a paired comparison with their  
HLA-identical sibling donor. *Haematologica* 2011; 96 (1): 150-5.
- 137 Cella L, Liuzzi R, Conson M, D'Avino V, Salvatore M, Pacelli R.  
Development of multivariate NTCP models for radiation-induced  
hypothyroidism: a comparative analysis. *Radiat Oncol* 2012; 7: 224.
- 138 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.
- 139 Sklar C, Boulad F, Small T, Kernan N. Endocrine complications of pediatric stem cell transplantation. *Front Biosci* 2001; 6: G17-22.
- 140 Perry MC. Principles of cancer therapy. In Goldman L, Ausiello D, editors. *Cecil Medicine* 23rd edition, New York: Elsevier Publishing 2010.
- 141 Somali M, Mpatakoias V, Avramides A, Sakellari I, Smias C, Anagnostopoulos A, *et al.* Thyroid dysfunction in adult long-term survivors after hemapoeitic stem-cell transplantation (HSCT). *Horm Metab Res* 2005; 37 (8): 494-9.
- 142 Al-Hazzouri A, Cao Q, Burns LJ, Weisdorf DJ, Majhail NS. Similar risks for hypothyroidism after allogeneic hematopoietic cell transplantation using TBI-based myeloablative and reduced-intensity conditioning regimens. *Bone Marrow Transplant* 2009; 43 (12): 949-51.
- 143 Baskin HJ, Cobin RH, Duick DS, Gharib H, Guttler RB, Kaplan MM, *et al.* American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the evaluation and treatment of hyperthyroidism and hypothyroidism. *Endocr Pract* 2002; 8 (6): 457-69.
- 144 Erdoğan MF, Erdoğan G, Sav H, Gullu S, Kamel N. Endemic goiter and iodine deficiency disorders in Turkey and World. *Turkiye Klinikleri* 1999; 19 (2): 106-13.

- 145 Rhee CM, Bhan I, Alexander EK, Brunelli SM. Association between iodinated contrast media exposure and incident hyperthyroidism and hypothyroidism. *Arch Intern Med* 2012; 172 (2): 153-9.
- 146 van der Molen AJ, Thomsen HS, Morcos SK. Effect of iodinated contrast media on thyroid function in adults. *Eur Radiol* 2004; 14 (5): 902-7.
- 147 Ishikawa F, Shigematsu H, Gondo H, Okamura T, Niho Y. Autoreactive antibodies following autologous peripheral blood stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1998; 22 (7): 729-31.
- 148 Kishimoto Y, Yamamoto Y, Ito T, Matsumoto N, Ichiyoshi H, Katsurada T, *et al.* Transfer of autoimmune thyroiditis and resolution of palmoplantar pustular psoriasis following allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1997; 19 (10): 1041-3.
- 149 Hu Y, Tian W, Zhang LL, Liu H, Yin GP, He BS, *et al.* Function of regulatory T-cells improved by dexamethasone in Graves' disease. *Eur J Endocrinol* 2012; 166 (4): 641-6.
- 150 Jameson JL, Weetman AP. Thyroid Gland Diseases. In Jameson L, editor. *Harrison Endocrinology Derived from Harrison's Principles of Internal Medicine*, 16 th edition, New York: McGraw Hill Publishing. 2009.
- 151 Schulte C, Reinhardt W, Beelen D, Mann K, Schaefer U. Low T3-syndrome and nutritional status as prognostic factors in patients undergoing bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1998; 22 (12): 1171-8.

- 152 Bassett JH, O'Shea PJ, Sriskantharajah S, Rabier B, Boyde A, Howell PG, *et al.* Thyroid hormone excess rather than thyrotropin deficiency induces osteoporosis in hyperthyroidism. *Mol Endocrinol* 2007; 21 (5): 1095-107.
- 153 Iwamoto J, Takeda T, Sato Y. Prevention and treatment of corticosteroid-induced osteoporosis. *Yonsei Med J* 2005; 46 (4): 456-63.
- 154 Richy F, Ethgen O, Bruyere O, Reginster JY. Efficacy of alfacalcidol and calcitriol in primary and corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-analysis of their effects on bone mineral density and fracture rate. *Osteoporos Int* 2004; 15 (4): 301-10.
- 155 Pereira RM, Carvalho JF, Paula AP, Zerbini C, Domiciano DS, Goncalves H, *et al.* Guidelines for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Rev Bras Reumatol* 2012; 52 (4): 580-93.
- 156 Wada C, Kataoka M, Seto H, Hayashi N, Kido J, Shinohara Y, *et al.* High-turnover osteoporosis is induced by cyclosporin A in rats. *J Bone Miner Metab* 2006; 24 (3): 199-205.
- 157 Lee YH, Ku YS. Effects of cyclosporin on the pharmacokinetics of propranolol after intravenous and oral administration to control rats and to rats with uranyl nitrate-induced acute renal failure. *J Pharm Pharmacol* 1999; 51 (10): 1149-54.
- 158 Westenfeld R, Schlieper G, Woltje M, Gawlik A, Brandenburg V, Rutkowski P, *et al.* Impact of sirolimus, tacrolimus and mycophenolate mofetil on osteoclastogenesis--implications for post-transplantation bone disease. *Nephrol Dial Transplant*; 26 (12): 4115-23.

- 159 Wang HH, Chang PC, Chu SH, Liu KL, Lai PC, Huang JY, *et al.* Osteoporosis after kidney transplantation: preliminary report from a single center. *Transplant Proc* 2008; 40 (7): 2412-3.
- 160 Monegal A, Navasa M, Guanabens N, Peris P, Pons F, Martinez de Osaba MJ, *et al.* Bone mass and mineral metabolism in liver transplant patients treated with FK506 or cyclosporine A. *Calcif Tissue Int* 2001; 68 (2): 83-6.
- 161 Inoue T, Kawamura I, Matsuo M, Aketa M, Mabuchi M, Seki J, *et al.* Lesser reduction in bone mineral density by the immunosuppressant, FK506, compared with cyclosporine in rats. *Transplantation* 2000; 70 (5): 774-9.
- 162 Kananen K, Volin L, Laitinen K, Alfthan H, Ruutu T, Valimaki MJ. Prevention of bone loss after allogeneic stem cell transplantation by calcium, vitamin D, and sex hormone replacement with or without pamidronate. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90 (7): 3877-85.
- 163 Cui Q, Wang GJ, Balian G. Steroid-induced adipogenesis in a pluripotential cell line from bone marrow. *J Bone Joint Surg Am* 1997; 79 (7): 1054-63.
- 164 Kitajima M, Shigematsu M, Ogawa K, Sugihara H, Hotokebuchi T. Effects of glucocorticoid on adipocyte size in human bone marrow. *Med Mol Morphol* 2007; 40 (3): 150-6.
- 165 Varoga D, Drescher W, Pufe M, Groth G, Pufe T. Differential expression of vascular endothelial growth factor in glucocorticoid-related osteonecrosis of the femoral head. *Clin Orthop Relat Res* 2009; 467 (12): 3273-82.

- 166 Miyanishi K, Yamamoto T, Irisa T, Yamashita A, Motomura G, Jingushi S, *et al.* Effects of cyclosporin A on the development of osteonecrosis in rabbits. *Acta Orthop* 2006; 77 (5): 813-9.
- 167 Rosen MP, Cedars MI. Female Reproductive Endocrinology & Infertility. In Gardner DG, Shoback D, editors. *Greenpan's Basic & Clinical Endocrinology*, 8th edition, New York: McGraw Hill Publishing 2007.
- 168 Wagner AM, Beier K, Christen E, Hollander GA, Krenger W. Leydig cell injury as a consequence of an acute graft-versus-host reaction. *Blood* 2005; 105 (7): 2988-90.
- 169 Jo T, Tomiyama T, Ohashi K, Saji F, Tanizawa O, Ozaki M, *et al.* Apoptosis of cultured mouse luteal cells induced by tumor necrosis factor-alpha and interferon-gamma. *Anat Rec* 1995; 241 (1): 70-6.
- 170 Rovo A, Aljurf M, Chiodi S, Spinelli S, Salooja N, Sucak G, *et al.* Ongoing graft-versus-host disease is a risk factor for azoospermia after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a survey of the Late Effects Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Haematologica* 2013; 98 (3): 339-45.
- 171 Bolag W. The effect of myrelan on rat gonads. *Experientia* 1953; 9: 268.
- 172 Piprek RP, Pecio A, Kubiak JZ, Szymura JM. Differential effects of busulfan on gonadal development in five divergent anuran species. *Reprod Toxicol*; 34 (3): 393-401.

- 173 Chi H, Chun K, Son H, Kim J, Kim G, Roh S. Effect of genistein administration on the recovery of spermatogenesis in the busulfan-treated rat testis. *Clin Exp Reprod Med* 2013; 40 (2): 60-6.
- 174 Sakurada Y, Kudo S, Iwasaki S, Miyata Y, Nishi M, Masumoto Y. Collaborative work on evaluation of ovarian toxicity. 5) Two- or four-week repeated-dose studies and fertility study of busulfan in female rats. *J Toxicol Sci* 2009; 34 Suppl 1: SP65-72.
- 175 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.
- 176 Rovo A, Aljurf M, Chiodi S, Spinelli S, Salooja N, Sucak G, *et al.* Paternity wishes in long-term survivors after allogeneic hematopoietic SCT. A study of the late effects working party of the EBMT. *Bone Marrow Transplant* 2013; 48 (6): 878-9.
- 177 Fertility: assessment and treatment for people with fertility problems, Clinical Guideline 11, Developed by National Collaborating Centre for Women's and Children Health. Available from URL: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/CG011niceguideline.pdf> (Er. Tar.: 20.07.2013).
- 178 Babb A, Farah N, Lyons C, Lindsay K, Reddy N, Goldman J, *et al.* Uptake and outcome of assisted reproductive techniques in long-term survivors of SCT. *Bone Marrow Transplant* 2012; 47 (4): 568-73.



## 8. ÖZGEÇMİŞ

**Ad-Soyad** : Burcu ASLAN CANDIR

**Doğum Tarihi** : 27.11.1982

**Doğum Yeri** : Arguvan/MALATYA

**Medeni Hali** : Evli

**e-posta** : drburcuaslancandir@gmail.com

**Eğitim** :

1996-2000 Kilis Anadolu Öğretmen Lisesi

2000-2007 Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi (İngilizce)

2008-2013 Araştırma Görevlisi

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi

İç Hastalıkları Anabilim Dalı

**Yabancı Dil** : İngilizce

**Yayınlar** :

1. B. Aslan Candır, G. Telli, GS. Yıldırım, M. Küçük, B. Demirtürk, L. Batmaz, M. Türkoğlu, 8. Ulusal Dahili ve Cerrahi Yoğun Bakım Kongresi dahilinde bildiri kitapçığındaki “Yoğun bakım enfeksiyonlarında erken tanıda lökositöz prokalsitonin artışından daha değerli olabilir mi?”, 45pp., Ankara, Türkiye, Kasım 2011
2. M. Turkoğlu, G. Aygencel, M. Dizbay, A.F. Tuncel, B. Aslan Candır, Y. Deligöz Bildacı, H. Paşalıoğlu. 25th Annual Congress of European Society of Intensive Care Medicine dahilinde “ Intensive Care Medicine Supplement 1, volüme 38” bildiri kitapçığındaki “Is Vitamin

D Deficiency Associated with Development of Acinetobacter  
Baumannii Infection in Critically Ill Patients? ”, 192 pp., Lisbon-  
Portugal, Kasım 2012

**Katıldığı Bilimsel Faaliyetler:**

Kasım 2008 VI. GÜTF İç Hastalıkları Mezuniyet sonrası Eğitim Kursu  
Kasım 2009 VII. GÜTF İç Hastalıkları Mezuniyet sonrası Eğitim Kursu  
Aralık 2009 Hipertansiyon Sempozyumu  
Mart 2010 VII. GÜTF İç Hastalıkları Günleri  
Şubat 2011 VIII. GÜTF İç Hastalıkları Mezuniyet sonrası Eğitim Kursu  
Şubat 2011 Vakalarla Diyabet 7. PGR Sempozyumu  
Mart 2011 VIII. GÜTF İç Hastalıkları Günleri  
Mart 2011 Selim Hematoloji’de Güncellemeler Toplantısı  
Nisan 2011 2.Ulusal Lenfoma-Myeloma Kongresi  
Haziran 2011 Asistan Hekim Okulu, Ankara Tabip Odası  
Kasım 2011 8.Ulusal Dahili ve Cerrahi Yoğun Bakım Kongresi  
Kasım 2011 Kritik Hastalarda Beslenme Kursu,

## 9. ÖZET

### **2003-2012 Yılları Arasında Kök Hücre Nakli Yapılan Hastaların Geç Dönem Endokrin Komplikasyonları**

Hematopoietik kök hücre nakli (HKHN) hematolojik hastalıkta, malignitelerde ve konjenital hastalıklarda uygulanan, birçok hastalık için şifa sağlayabilen tek sağaltım yöntemi olarak kabul görmektedir. Hazırlama rejimleri, graft versus host hastalığı (GVHH) ve destek tedavilerindeki gelişmeler nakil sonrası uzun süreli yaşayan hasta sayısını arttırmıştır. Uzun dönem yaşayan hasta sayısındaki artış ise geç dönem komplikasyonları karşımıza çıkarmaktadır. Hematopoietik KHN sonrası görülen kanser dışı geç dönem komplikasyonlar çok çeşitli olup GVHH gibi immünolojik olanlar dışındakiler genellikle hastanın hayat kalitesini azaltan morbiditeler olup nadiren mortaliteye yol açarlar. Endokrin komplikasyonlar ise kök hücre nakli yapılmış hastalarda uzun dönemde en sık görülen komplikasyonlardır.

Bu çalışmada Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi (GÜTF) Kök Hücre Nakli Ünitesinde (KHNÜ) takipli HKHN alıcılarının geç dönem endokrin komplikasyonları ve bu komplikasyonlar için olası risk faktörlerinin belirlenmesi hedeflenmiştir.

Çalışma kapsamında 2003-2012 yılları arasında HKHN yapılmış ve nakil sonrası en az 1 yıl hastaliksız yaşayan 169 hasta incelenmiştir. Allojenik ve otolog KHN alıcılarında ortanca 38 ve 31 aylık takip süresince obezite (%4,5 ile %11,8), dislipidemi (%77,3 ile %50), DM (%11,1 ile %7,8), HT (%36,5 ile %21,1),

metabolik sendrom (%6,8 ile 10,8), hipotiroidi (%21,7 ile %16,7), osteoporoz/osteopeni (%58,2 ile %42,2), avasküler nekroz (%13,9 ile 0), hipogonadizm (%27,8 ile %16,1), hipertiroidi (%18,9 ile %10,6) ve ötiroid hasta sendromu (%10 ve %3) geliştiği görülmüştür. Dislipidemi gelişiminin CsA kullanımı ile arttığı ancak Takrolimus ve MMF kullanımından etkilemediği bulunmuştur. Erkek cinsiyetin, yaşın, MS, obezitenin, CsA ve steroid kullanımının HT gelişiminde risk artışına neden olduğu gösterilmiştir. Yaşın ve CsA kullanımının osteopeni/osteoporoz gelişimini arttırdığı, steroid kullanımının ise etkisiz olduğu bulunmuş ve bu sonuç profilaktik Ca<sup>++</sup>/D vitamini kullanımına bağlanmıştır. Avasküler nekroz gelişimi için steroid kullanımının bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Kadın cinsiyetin, hazırlama rejiminde busulfan kullanımının, akut GVHH gelişiminin ve CsA kullanımının hipogonadizm gelişimini riskini anlamlı olarak arttırdığı saptanmıştır.

Nakil sonrası CsA kullanım süresi kısa olan hastalarda dislipidemi, hipotiroidi, osteopeni/osteoporoz, hipogonadizm gelişim sıklığının anlamlı olarak arttığı saptanmıştır. Nakil sonrası uzun süreli CsA kullanımı ile baskılanan, ancak klasik GVHH bulgusu olmadığı için CsA kullanımı erken sonlandırılan hastalarda daha sık görülen bu klinik tabloların “gizli/belirsiz” bir immün çatışmanın sonucu olması mümkündür. Ancak bu hipotezin kanıtlanması için daha ileri araştırmalara gerek duyulmaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** Hematopoyetik kök hücre nakli, endokrin komplikasyonlar, CsA

## **10. SUMMARY**

### **Endocrinological Complications of Long Term Survivors after Hematopoietic Stem Cells Transplantation**

Hematopoietic stem cells transplantation (HSCT) is accepted therapeutic option for malignancies, hematological and congenital diseases. Advances in conditioning regimens, GVHD treatment and supportive care have increased numbers of long term survivors. Long term complications have occurred as a problem by increased numbers of survivors. A wide variety of non malignant long term complications of HSCT reduce the quality of life and rarely cause mortality except immunological complications like GVHD. The most common complication of long term follow-up after HSCT is endocrinological complications.

In this study, patients followed by Gazi University Faculty of Medicine Stem Cells Transplantation Clinic evaluated for long term endocrinological complications and potential risk factors of these complications.

Within the context of study, we examined 169 patients who underwent HSCT between 2003-2012 and survived at least 1 year after HSCT without relapsing. The median follow up period in allogeneic and autogeneic HSCT recipients were 38 and 31 months. Obesity (%4,5 vs %11,8), dyslipidemia (%77,3 vs %50), DM (%11,1 vs %7,8), HT (%36,5 vs %21,1), metabolic syndrome (%6,8 vs 10,8), hypothyroidism (%21,7 vs %16,7), osteoporosis/osteopenia (%58,2 vs %42,2), avascular bone necrosis (%13,9 vs 0) and hypogonadism

(%27,8 vs %16,1) developed in allogeneic and autogeneic SCT recipients. However, hyperthyroidism (%18,9 vs %10,6) and euthyroid sick syndrome (%10 vs %3) developed in the first few months and temporary.

Administration of CsA was found a risk factor for development of dyslipidemia but Tacrolimus and MMF were not. Risk factors of development of HT were male gender, age, metabolic syndrome, obesity, CsA and steroid treatments. Also age and CsA were found risk factors for development of osteopenia/osteoporosis. However steroid was not found risk factor for development of osteopenia/osteoporosis, explained by using  $Ca^{++}$  vitamine D. Steroids treatment was a independent risk factor for avascular bone necrosis. Risk factors for development of hypogonadism were female gender, conditioning with busulfan, acute GVHD and CsA.

Short term use of CsA was risk factor for development of dyslipidemia, hypothyroidism, osteopenia/osteoporosis and hypogonadism. These results maybe explained by “occult or undifened” immun reaction. The complications were suppressed with post-transplant long term use of CsA and were more frequently seen in patients early discontinuation of CsA who have no classical GVHD signs. However, further studies are needed to prove this hypothesis.

**Key Words:** Hematopoietic stem cell Transplantation, Endocrinological Complications, CsA