

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**LENFOMALI HASTALARDA OTOLOG
HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE NAKLİ SONRASI
MALİGN OLMAYAN GEÇ YAN ETKİLER**

Dr. Pınar SIRMATEL

İç Hastalıkları Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ

ESKİŞEHİR

2016

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**LENFOMALI HASTALARDA OTOLOG
HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE NAKLİ SONRASI
MALİGN OLMAYAN GEÇ YAN ETKİLER**

Dr. Pınar SIRMATEL

İç Hastalıkları Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Eren GÜNDÜZ

ESKİŞEHİR

2016

TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI**T.C.****ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ****TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA**

Dr. Pınar SIRMATEL' e ait "Lenfomalı hastalarda otolog hematopoetik kök hücre nakli sonrası malign olmayan geç yan etkiler" isimli çalışma jürimiz tarafından İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Tarih: .. / .. /

Jüri Başkanı Doç. Dr. Eren GÜNDÜZ
İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Üye Doç. Dr. Hava ÜSKÜDAR TEKE
İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Üye Doç. Dr. Ebru KOCA
Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Fakülte Kurulu'nun/...../.....
Tarih ve/..... Sayılı Kararıyla onaylanmıştır.

Prof. Dr. Enver İHTİYAR
Dekan

TEŞEKKÜR

Öncelikle uzmanlık tezimi hazırlama sürecinde bilgi ve deneyimi ile bana yol gösteren tez danışmanım değerli hocam Doç. Dr. Eren GÜNDÜZ'e, katkılarından dolayı Doç. Dr. Hava ÜSKÜDAR TEKE ve Doç. Dr. Ebru KOCA olmak üzere tüm hocalarıma ve tüm çalışma arkadaşlarıma teşekkür ederim.

ÖZET

Sırmatel, A.P Lenfomalı Hastalarda Otolog Hematopoetik Kök Hücre Nakli Sonrası Malign Olmayan Geç Yan Etkiler. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi, Eskişehir, 2016.

Hematopoetik kök hücre nakli (HKHN) şifa sağlayan bir tedavi seçeneği olarak pek çok hematolojik hastalıkta kullanılmaktadır. Nakil uygulamalarındaki ve destek tedavi alanındaki gelişmeler nakil sonrası uzun dönem hayatta kalan hasta sayısında artışa neden olmuştur. Nakil sonrası takip sürelerinin uzaması ile geç yan etkiler konusunda bilgi birikimi de artmaktadır. Çalışmamızda merkezimizde otolog HKHN yapılmış olan ve nakil işlemi en az 1 yıl önce gerçekleştirilen lenfomalı hastalarda malign olmayan geç yan etkiler araştırıldı. Hastalar rutin kontrollerine geldikleri dönemde ya da gerektiğinde kontrole çağırılarak immün yeniden yapılanma, göz, akciğer, kardiyak, karaciğer, böbrek ve endokrin açıdan değerlendirildi. Değerlendirmeler nakil sonrası median 5.yılda yapıldı. İmmün sistem açısından yapılan değerlendirmede mutlak lenfopeni 9 (%26), CD4 lenfopeni 12 (%38), CD8 lenfopeni 1 (%2.9) ve hipogamaglobulinemi 21 (%60) hastada saptandı. Göz komplikasyonu olarak sadece katarakt (%14.2) gözlendi. Dört (%11.4) hastada obstrüktif, 8 (%22.9) hastada restriktif ve 3 (%8.6) hastada mikst tipte solunum fonksiyon testi anormalliği saptandı. Aşıkarp kalp yetmezliği olan sadece 1 hasta mevcuttu ancak 4 (%11.4) hastada proBNP yüksekliği gözlendi. Hemodiyaliz gerektiren böbrek yetmezliği bir hastada gelişmişti. Erkek hastaların %53'ü impotans tarifledi. En sık endokrin patoloji hipotroidi olarak gözlendi ve hastaların %8.7' sinde saptandı. Beş (%14.2) hastada osteoporoz saptandı. Otolog HKHN sonrası malign olmayan geç dönem yan etkilere ilişkin yeterli veri bulunmamaktadır. Çalışmamızda kontrol grubu bulunmaması bir kısıtlılık olmakla birlikte otolog HKHN'nin geç dönem etkileri konusunda önemli veriler elde edilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Lenfoma, otolog hematopoetik kök hücre nakli, geç, malign olmayan, yan etki

ABSTRACT

Sırmatel, A.P. Late Nonneoplastic effects in Survivors of Lymphoma Treated with Autologous Hematopoietic Cell Transplantation Eskisehir Osmangazi University, Faculty of Medicine Department of Internal Medicine Speciality in Medicine Thesis, Eskisehir, 2016. Hematopoeetik stem cell transplantation (HSCT) is used as a treatment option that many hematologic diseases healing. Developments in the field of transport applications in the treatment and support has led to an increase in the number of patients with long-term survivors after transplantation. Knowledge about late side effects with prolonged follow-up period after transplantation is increasing. In this study, autologous HSCT performed at our center and transfer operation carried out at least 1 year ago lymphoma patients, non-malignant late side effects were investigated. Patients in the period they become routine checks or call of necessary, immune, eyes, lungs, heart, liver, kidneys and endocrine function was assessed. Evaluations were a median of 5 years after transplantation. Nine (26%) absolute lymphopenia, 12 (38%) CD4 lymphopenia, 1 (2.9%) CD8 lymphopenia and 21 (60%) hipogamaglobine were found. Eye complications just cataract (14.2%) was observed. Four (11.4%) with obstructive, 8 (22.9%) with restrictive and 3 (8.6%) with mix type pulmonary function abnormalities were detected. Only 1 patient had heart failure but there were 4 (11.4%) patients with high-proBNP values. In a patient developed renal failure in need of dialysis. 53% of male patients described impotence. The most frequently endocrine pathology observed as hypothyroidism and was found in 8.7% of patients. Five (14.2%) patients had osteoporosis. After autologous HSCT are no adequate data on non-malignant late effects. Even the lack of a control group was a limitation of our study, we found significant datas on late effects of autologous HSCT with lymphoma.

Key Words: Lymphoma, autologous hematopoietic stem cell transplantation, late, non-malignant effects

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜRLER	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	ix
TABLolar DİZİNİ	xii
1.GİRİŞ	1
2.GENEL BİLGİLER	2
2.1.Hodgkin Lenfoma	2
2.1.1.Epidemiyoloji	2
2.1.2.Etyoloji	2
2.1.3.Klinik Özellikler	2
2.1.4.Hodgkin Lenfomada Tanı	3
2.1.5.Hodgkin Lenfoma Sınıflaması	3
2.1.6.Hodgkin Lenfomada Evreleme	5
2.1.7. Prognostik Faktörler	7
2.1.8.Klasik Hodgkin Lenfomada Tedavi	7
2.1.9.Hodgkin Lenfomada Takip	7
2.2.Non-Hodgkin Lenfoma	8
2.2.1.Epidemiyoloji	8
2.2.2.Etyoloji ve Patogenez	8
2.2.3.Histopatoloji ve Sınıflama	9
2.2.4.Non-Hodgkin Lenfomada Klinik	10

2.2.5. Non-Hodgkin Lenfomada Tanı	11
2.2.6. Non-Hodgkin Lenfomada Evreleme	11
2.2.7. Prognoz	11
2.2.8. Non-Hodgkin Lenfomada Tedavi	11
2.3. Hematopoetik Kök Hücre Nakli	12
2.3.1. Allojeneik Hematopoetik Kök Hücre Nakli (AKHN)	13
2.3.2. Otolog Hematopoetik Kök Hücre Nakli (OKHN)	13
2.4. Hematopoetik Kök Hücre Nakli Sonrası Komplikasyonlar	15
2.4.1. Erken Dönem Komplikasyonlar	15
2.4.2. Geç Dönem Komplikasyonlar	18
3. GEREÇ VE YÖNTEM	31
4. BULGULAR	34
5. TARTIŞMA	45
6. SONUÇLAR	57
7. KAYNAKLAR	58

SİMGELER VE KISALTMALAR

AHKHN	Allojeneik Hemapotoetik Kök Hücre Nakli
AIDS	Acquired Immune Deficiency Syndrome
AMA	Anti mitokondrial antikor
ANA	Antinükleer antikor
ASBMT	American Society for Blood and Marrow Transplantation
ASMA	Anti-smooth muscle antikor
ATLL	Erişkin T – hücreli lösemi/lenfoma
BAL	Bronkoalveolar lavaj
BO	Bronşiolitis obliterans
BOOP	Bronşiolitis obliterans organize pnömoni
CIBMTR	Center for International Blood and Marrow Transplant Research
CRP	C-reaktif protein
DEXA	Dual-energy X-ray absorptiometry
EBMT	European Society for Blood and Marrow Transplantation
EBV	Epstein-Barr virüsü
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EORTC	European Organization for the Research and Treatment of Cancer
ESR	Eritrosit Sedimantasyon Hızı
FNHL	Foliküler non-Hodgkin lenfoma
GHSG	German Hodgkin's Lymphoma Study Group
GVHH	Graft Versus Host Hastalığı
GVL/GVT	Graft-versus lösemi/ Graft-versus tümör
HİV	Human Immunodeficiency Virus
HKHN	Hematopoetik kök hücre nakli

HL	Hodgkin lenfoma
HSOS	Hepatik Sinüzoidal Obstrüksiyon Sendromu
HTLV-1	İnsan T hücreli lösemi/lenfoma virüsü
IPI	Uluslararası Prognostik İndeks
IPS	International Prognostic Score
IPS	İdiyopatik pnomoni sendromu
KBY	Kronik böbrek yetmezliği
KHL	Klasik HL
LAP	Lenfadenopati
LDH	Laktat dehidrogenaz
LF-HL	Lenfositten Fakir Hodgkin lenfoma
LZ-HL	Lenfositten Zengin Hodgkin lenfoma
MALT	Mucosa associated lymphatic tissue
MH-HL	Miks Hücreli Hodgkin lenfoma
MR	Magnetik Rezonans
NHL	Non-Hodgkin lenfoma
NLPHL	Nodüler Lenfosit predominant Hodgkin lenfoma
NS-HL	Nodüler Sklerozan Hodgkin lenfoma
OHKHN	Otolog Hematopoetik Kök Hücre Nakli
PTLD	Nakil sonrası lenfoproliferatif hastalık
RF	Romatoid faktör
RS	Reed-Sternberg
RT	Radyoterapi
SFT	Solunum fonksiyon testi
SIL-2R	Solubl-interlökin-2-reseptör düzeyleri
SLL	Küçük hücreli lenfositik lenfoma

TMA	Trombotik mikroanjiopati
TSH	Tiroid Stimulan Hormon
TBI	Tüm vücut ışınlaması
VCSS	Vena Cava Superior Sendromu
VOD	Venookluzif hastalık
VZV	Varisella zoster virüs
WHO	World Health Organization
YDKT	Yüksek doz kemoterapi
β 2M	Beta 2 mikroglobulin

TABLolar

	Sayfa
2.1. 2001/2008 World Health Organization HL sınıflaması	3
2.2. Ann Arbor/Costwold Evrelemesi	5
2.3. Erken evre (evre I-II) HL'de olumlu prognostik faktörler	6
2.4. Erken evre (evre I-II) HL'de olumsuz prognostik faktörler	6
2.5. Non Hodgkin Lenfoma WHO Sınıflaması	9
2.6. Biyolojik davranışlarına göre NHL	10
2.7. OKHN Endikasyonları	14
2.8. Hematopoetik kök hücre nakli sonrası geç yan etkiler, risk faktörleri, uygun testler ve önlemler	19
2.9. Hematopoetik kök hücre nakli sonrası enfeksiyöz olmayan gecikmiş solunum komplikasyonları temel özellikleri	25
2.10. Klinik olarak BO tanısı için gerekli kriterler	26
4.1. Nakil öncesi ve nakil sonrası dönemde eşlik eden hastalıklar	34
4.2. İmmün sistem parametreleri	36
4.3. Kardiyovasküler sistem parametreleri	38
4.4. Karaciğer ilişkili laboratuvar verileri	39
4.5. Renal laboratuvar sonuçları	40
4.6. Endokrin laboratuvar sonuçları	42
4.7. İnsülin direnci tablosu	43
4.8. Metabolik sendrom tanılı hastaların verileri	44

1.GİRİŞ

Hematopoetik kök hücre nakli (HKHN) malign ve benign hematolojik hastalıklarda yaygın kullanılan küratif bir tedavi seçeneğidir. Günümüzde nakil uygulamalarındaki ve destek tedavi yaklaşımlarındaki gelişmeler sonucu HKHN yapılan ve nakil sonrası uzun dönem hayatta kalan hasta sayısında belirgin bir artış sağlanmıştır. Nakil sonrası takip süresinin uzaması ile geç yan etkiler konusunda bilgi birikimi de artmaktadır.

Dünyada yılda yaklaşık olarak 50000'in üzerinde nakil yapılmaktadır. Artan nakil sayıları ve sağkalım nedeni ile HKHN sonrası uzun dönem takip için kılavuz olabilecek öneriler 2006 yılında CIBMTR(Center for International Blood and Marrow Transplant Research), EBMT(European Society for Blood and Marrow Transplantation) ve ASBMT(American Society for Blood and Marrow Transplantation) tarafından bir konsensus ile bildirilmiştir. 2011 yılında da revize edilmiştir.

Nakil sonrası geç yan etkiler 3. aydan itibaren ortaya çıkabileceği gibi genellikle yıllar sonra ortaya çıkmaktadır. Organ veya doku fonksiyon bozuklukları, yaşam kalitesinde değişiklik, enfeksiyon ilişkili gecikmiş veya anormal immun yapılanma ve ikincil kanserler başlıca geç yan etkileri oluşturmaktadır. Bu olayların pek çoğu eşlik eden kronik graft versus host hastalığı (GVHH) nın sonucu olarak ortaya çıkmaktadır.

Nakil sonrası geç yan etkilerin tipi ve gelişme riski hastanın aldığı önceki tedavilere, hazırlama rejimine, nakil anındaki hasta yaşına, verici tipine, kök hücre kaynağına, eşlik eden sorunlara (özellikle GVHH, enfeksiyonlar vb), nakil sonrası takip süresine ve uygulanan steroid veya diğer immunosupresif tedavilere bağlı olarak değişmektedir. Çalışmamızda daha kolay gözardı edilebilen ve bu nedenle gerçek sıklığı ve prognostik etkisinin çok iyi bilinmediği düşünülen otolog HKHN sonrası gelişen geç malign olmayan komplikasyonlar değerlendirilmiştir.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.Hodgkin Lenfoma

2.1.1.Epidemiyoloji

Hodgkin lenfoma (HL) tüm lenfoma olgularının %14'ünü, tüm kanser olgularının %1'ini oluşturmaktadır. Ülkemizde sağlıklı bir kanser kayıt sistemi olmamakla birlikte HL'nin tüm kanser olgularının %1'ini ve tüm lenfoma olgularının %30'unu oluşturduğu tahmin edilmektedir (1,2). Her yaşta görülebilmekle birlikte 15-34 yaş ve 60 yaş üzerinde daha sık olmak üzere bimodal yaş dağılımı göstermektedir.

2.1.2.Etyoloji

Etyolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte genetik faktörler, sosyoekonomik durum, immünsupresyon, başta Epstein Barr virüsü (EBV) olmak üzere çok sayıda virüs yanısıra çevresel ve mesleki etkenlerin sorumlu olduğu düşünülmektedir (3).

2.1.3. Klinik Özellikler

HL'li hastaların yaklaşık %90'ında görülen ilk bulgu lenf bezlerinin büyümesidir (4,5). Hastaların %25-30'u B semptomları olarak adlandırılan ve kötü prognostik faktör olarak bilinen; ateş(>38°C), gece terlemesi, kilo kaybı(son 6 ay içinde kilosunun %10'undan fazlasının kaybı) şikayetleri ile başvurabilmektedir (4). İntratorasik hastalığı olanlarda öksürük, göğüs ağrısı, dispne, ve nadiren hemoptizi olabilir. Supraklavikular, infraklavikular veya göğüs ön duvarında kitle ile karşımıza çıkabileceği gibi vena kava superior sendromu veya plevral efüzyon ile de prezente olabilir. Beynin parankimal ya da meningeal tutulumu nadirdir (5).

Kemik iliği tutulumu, yaygın hastalığı olan ve B semptomları bulunan kötü prognozlu histolojik alt gruplarda saptanır. Ender olarak kemik (genellikle osteolitik), böbrek ve akciğer parankim tutulumu da olabilir. Ancak Hodgkin lenfomada primer ektranodal hastalık çok nadirdir (6,7).

2.1.4. Hodgkin Lenfomada Tanı

Tanı için ince iğne aspirasyon biyopsisi yetersizdir. Tercihen eksizyonel lenf nodu biyopsisi ile değerlendirme yapılır. HL tanısı, hastalık için karakteristik olan Reed-Sternberg hücreleri veya varyantlarının görülmesi ile konulmaktadır.

2.1.5. Hodgkin Lenfoma Sınıflaması

Son 20 yıl içindeki biyolojik ve klinik çalışmalar sonucunda 2008 World Health Organization (WHO) sınıflamasında HL'nin iki tipten oluştuğu kabul edilmiştir. Bu iki tipin klinik özellikleri ve davranışları, immünofenotipleri, morfolojileri, neoplastik hücrelerin immünglobulin transkripsiyonları ve hücresel zemindeki içerikleri farklılık gösterir (Tablo 2.1) (8).

Tablo 2.1. 2001/2008 World Health Organization HL sınıflaması

A. Nodüler Lenfosit Baskın Hodgkin Lenfoma (NLPHL)
B. Klasik HL (KHL)
a. Nodüler Sklerozan HL (NS-HL)
b. Lenfositten Zengin HL (LZ-HL)
c. Miks Hücreli HL (MH-HL)
d. Lenfositten Fakir HL (LF-HL)

Nodüler Lenfosit Baskın Hodgkin Lenfoma

HL'nin %2-10'unu oluşturur. Olguların %75'i evre IA'dır ve organ tutulumu nadirdir. Karakteristik olarak Reed-Sternberg hücreleri sayıca azdır, benign olarak kabul edilen lenfosit ve/veya histiyositler baskındır. Histopatolojik ayırmda 'Patlamış mısır (popcorn) hücreleri' adı verilen ve nodüler lenfositten zengin tip HL için özgün olduğu düşünülen hücreler ile nodüler görünüm mevcuttur. Bu hücreler RS hücrelerden farklı immünofenotipik özelliklere sahip olup CD15 ve CD30 negatif iken CD19, CD20 yanısıra Bcl-6 pozitifdir (9). Hastalık genellikle yavaş seyirlidir ve

ortanca yaşam süresi uzundur (4). Diğer Hodgkin lenfomalardan farklı olan özelliklerinden biri de geç relapsların görülebmesidir. Çoklu relapslara karşı hastalık genellikle indolent (yavaş seyirli) özelliğini korur (2,10).

Nodüler Sklerozan Hodgkin Lenfoma

Endüstriyel ülkelerde HL'nin en sık görülen tipidir ve vakaların %60-80'ini oluşturur. Median görülme yaşı 28 olup kadınlarda kısmen daha fazladır. Hastaların önemli bir kısmı mediastinal kitle ve bulky hastalık ile prezente olabilir. Vakaların yaklaşık %40'ında başvuru anında B semptomları mevcuttur. Histolojik incelemede sklerotik bantlar, nodüler görünüm, RS hücrelerinin varyantları mevcuttur (2).

Lenfosit Zengin Hodgkin Lenfoma

Klasik HL'nin %3-5'ini oluşturur. Az sayıda RS hücrelerinin eşlik ettiği küçük olgun lenfositlerden zengin bir tablo mevcut olup diffüz ya da nodüler patern gözlenebilir. NLPHL ile benzer sıklıkta izlenmektedir. Ortalama yaş NLPHL ve diğer KHL alt tiplerine göre daha yüksek olup hastaların yaklaşık %70'i erkektir. Periferik lenf nodularının tutulumu tipik olup mediastinal tutulum (%15) ve kitlesel hastalık seyrek. Klinik yavaş seyirli ve uzun dönem prognoz iyidir (8).

Miks Hücreli Hodgkin Lenfoma

Endüstriyel ülkelerde tüm HL'lerin %15-25'ini oluştururken gelişmekte olan ülkelerde vakaların %50 kadarını oluşturur. Polimorf diffüz ya da nodüler infiltrat içinde dağılmış klasik RS hücreleri görülür. Erkek kadın oranı 3/1 olup başlangıç anında sıklıkla B semptomları eşlik eder ve tanı anında hastaların çoğu evre III-IV'tür (2). Klinik seyir nodüler lenfosit zengin tip ve nodüler sklerozan tip HL'ye göre daha agresiftir (11).

Lenfositten Fakir Hodgkin Lenfoma

KHL'nin nadir görülen alt tipi olup vakaların %5'ten daha azını oluşturur. Ortalama yaş 37'dir. Çoğunlukla abdominal organlar, retroperitoneal lenf nodları ve kemik iliği tutulur. Zeminde yaygın RS hücrelerinin olduğu lenfosit sayısının az olduğu histolojik alt tiptir. Hastaların %70'i ileri evre hastalıkta tanı alır ve yaklaşık %80'inde B semptomları görülür (8).

2.1.6. Hodgkin Lenfomada Evreleme

Hodgkin lenfomada prognoz ve tedavi seçimini etkileyen en önemli parametrelerden biri klinik evrelemedir. Evreleme Ann Arbor sınıflandırmasına göre yapılır (Tablo 2.2) (12).

Tablo 2.2. Ann Arbor/Costwold Evrelemesi

Evre	Açıklama
I	Tek lenf nodu bölgesinin veya lenfoid yapının (dalak, timus, waldeyer halkası) veya tek bir ekstralenfatik bölgenin tutulumu (IE)
II	Diyaframın aynı tarafındaki iki veya daha fazla lenf bölgesi tutulumu veya diyaframın aynı tarafında lokal ekstranodal yayılıma ek olarak bir veya daha fazla lenf bölgesi tutulumu (IIE)
III	Diyafragmanın her iki tarafında lenf bezi bölgesi tutulumu, lokal ekstralenfatik yayılım eşlik edebilir (IIIE)
IV	Bir veya daha fazla ekstralenfatik organ ya da bölgenin diffüz tutulumu
A: Sistemik semptom yok	
B: Son 6 ay içinde bazal vücut ağırlığının % 10 undan daha fazlasının kaybı, yineleyen ve açıklanamayan 38 derece üzeri ateş, yineleyen gece terlemeleri	
X: Kitleli (bulky) hastalık varlığı (en büyük çapı 10 cm'in üzerinde olan kitle ya da ön-arka akciğer grafisinde torakal 5-6 intervertebral disk düzeyinde hesaplanan en uzun transvers transtorasik çapın 1/3'ünü aşan mediastinal kitle)	

2.1.7. Prognostik Faktörler

1998 yılında Hasenclever ve Diehl tarafından önerilen International Prognostic Score (IPS) yaygın bir şekilde kabul görmüştür. Yaş ≥ 45 , erkek cinsiyet, hemoglobin < 10.5 g/dl, evre IV hastalık, lökosit sayısı $\geq 15.000/\text{mm}^3$, lenfosit sayısı $< 600/\text{mm}^3$ veya lökosit sayısının %6'sından az olması, albumin < 4 g/dl olması özellikle ileri evre hastalıkta kötü prognostik faktörler olarak kabul edilmiştir (13).

Erken evre HL'de ise European Organization for the Research and Treatment of Cancer (EORTC) ve German Hodgkin's Lymphoma Study Group (GHSG) tarafından kullanılması önerilen prognostik faktörler kabul görmüştür (Tablo 2.3 ve 2.4) (14, 15).

Tablo 2.3. Erken evre (evre I-II) HL'de olumlu prognostik faktörler

EORTC	GHSG
Bulky mediastinal hastalık yok	Bulky mediastinal adenopati yok
ESR < 30 , B semptomu var	ESR < 30 , B semptomu var
ESR < 50 , B semptomu yok	ESR < 50 , B semptomu yok
Yaş < 50	Extranodal hastalık yok
1-3 lenf nodu bölgesi tutulumu	1-2 lenf nodu bölgesi tutulumu

GHSG; German Hodgkin's Study Group, EORTC; European Organization for the Research and Treatment of Cancer, ESR; Eritrosit Sedimantasyon Hızı.

Tablo 2.4. Erken evre (evre I-II) HL'de olumsuz prognostik faktörler

EORTC	GHSG
Bulky mediastinal adenopati	Bulky mediastinal adenopati
ESR > 50 , B semptomu yok	ESR > 50 B semptomu yok
ESR > 30 B semptomu varlığında	ESR > 30 B semptomu varlığında
Yaş > 50	Ekstranodal hastalık var
≥ 4 lenf nodu bölgesi tutulumu	≥ 3 lenf nodu bölgesi tutulumu

GHSG; German Hodgkin's Study Group, EORTC; European Organization for the Research and Treatment of Cancer, ESR; Eritrosit Sedimantasyon Hızı.

2.1.8. Klasik Hodgkin Lenfomada Tedavi

Tedavi; hastanın fizyolojik durumu, histolojik tip, klinik evre ve prognoza etkili faktörler göz önüne alınarak yapılır ve hastaların %80'inden fazlasında uzun süreli bir sağkalım hatta kür sağlamak mümkün olabilmektedir. Tedavi protokolü kombine kemoterapi ve tutulmuş alan radyoterapisini kapsamaktadır.

Nodüler Lenfosit Baskın Hodgkin Lenfomada Tedavi

Evre I ve II olgular sadece tutulmuş alan radyoterapisi ile tedavi edilebilir. Evre III ve IV olgular ise klasik Hodgkin lenfoma alt tipleri gibi tedavi edilir (16). Neoplastik hücrelerin CD 20 ekspresyonu, rituximabın bu grup hastalarda faydalı olabileceğini düşündürmüştür. Küçük serilere ait ön sonuçlar %50'yi aşan yanıt oranları göstermektedir (17-19).

Relaps Refrakter Hastalık

Relaps hastalık; primer tedavi tamamlandıktan sonra tam remisyona giren hastalığın ilerlemesidir, %10-30 hastada görülür. Refrakter hastalık ise; primer tedavi sırasında hastalığın ilerlemesi veya tedaviye rağmen değişiklik olmaması ve bunların patolojik olarak gösterilmesidir ve hastaların %5-10'unda görülür (20,21).

Başlangıç tedavisi olarak kemoterapi (KT) alan hastalarda relaps görülmesi durumunda kullanılacak tedaviler arasında kurtarıcı KT, kurtarıcı radyoterapi(RT) ve yüksek doz KT (YDKT) sonrası otolog hematopoetik kök hücre nakli (OKHN) veya allojeneik hematopoetik kök hücre nakli (AKHN) sayılabilir. Refrakter veya relaps hastalıkta OKHN standart bir yaklaşım haline gelmiştir.

2.1.9. Hodgkin Lenfomada Takip

Hikaye ve fizik muayene ilk iki yılda 3 ayda bir, daha sonraki 3 yılda 6 ayda bir, daha sonra ise yıllık olarak yapılmalıdır. Kontroller esnasında ayrıntılı bir hikaye ve fizik muayene ile birlikte tam kan sayımı, ESR, biyokimya, LDH ve akciğer grafisi değerlendirilmelidir. Baş-boyun bölgesine RT alan hastaların tiroid fonksiyonları 1. ve 2. yıllardan başlayarak en azından 5 yıl süreyle takip edilmelidir. Göğüs bölgesine

RT uygulanan premenopozal hastalar (özellikle 25 yaş altında olanlar) sekonder meme kanseri gelişimi açısından tedaviden 8-10 yıl sonra klinik olarak taranmalıdır (22-24).

2.2. Non-Hodgkin Lenfoma

Non-Hodgkin Lenfoma (NHL) lenfoid sistemi oluşturan hücrelerden kaynaklanan malign bir hastalıktır. Hematolojik tümörler arasında klinik davranış, morfoloji, hücre kökeni, etyoloji, ve patogenez yönünden çok heterojen bir hastalık grubunu oluşturur (25).

2.2.1. Epidemiyoloji

NHL, yeni tanı kanser olgularının %4'ünü oluşturmaktadır ve hem kadın hem de erkeklerdeki yeni tanı kanser sebepleri arasında 6. sırada yer almaktadır. NHL sıklığı gittikçe artmaktadır (26,27). Tüm dünyada en sık görülen histolojik tip diffüz büyük B hücreli lenfomadır (28).

2.2.2. Etiyoloji ve Patogenez

Organ transplantasyonu sonrasında kullanılan immünsupresif ilaçlara bağlı olarak lenfoma riski artmıştır (29). AIDS'li hastalarda lenfoma gelişme riski normal popülasyona oranla 60 kat fazladır (30). Çevresel ajanlar ve kazanılmış genetik bozuklukların hastalığın etiyojisinde rolü olduğu düşünülmektedir. Bazı B hücreli lenfomaların sebebi Epstein-Barr virüsüdür (31,32). Erişkin T hücreli lösemi / lenfomaların, HTLV-1 (İnsan T hücreli lösemi/lenfoma virüsü) ile ilişkili olduğu görülmüştür (32). Lenfoma riskinin romatoid artrit, Hashimoto tiroiditi, Sjögren hastalığı ve sistemik lupusta arttığı ayrıca *Helicobacter pylori* ile de MALT lenfomalar arasında ilişki olduğu bildirilmiştir (33).

2.2.3. Histopatoloji ve Sınıflama

Patolojik özellikleri klinik özelliklerle birleştiren, immünofenotipleme, sitogenetik, klinik kullanım açısından en elverişli olan sınıflama WHO sınıflamasıdır (34). (Tablo 2.5)

Tablo 2.5. Non Hodgkin Lenfoma WHO Sınıflaması

<p>B-hücreli neoplazmlar</p> <p><i>Prekürsör hücreli neoplazmlar:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Prekürsör B-lenfoblastik lösemi/lenfoma <p><i>Olgun (periferik) B-hücreli neoplazmlar:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • B hücreli kronik lenfositik lösemi/küçük lenfositik lenfoma • B hücreli prolenfositik lösemi • Lenfoplazmositik lenfoma • Mantle hücreli lenfoma • Foliküler lenfoma • Ekstranodal marjinal zone B hücreli lenfoma • Nodal marjinal zon B hücreli lenfoma • Dalağın marjinal zon lenfoması • Saçlı hücreli lösemi • Diffüz büyük B hücreli lenfoma • Mediastinal büyük B-hücreli lenfoma • Primer effüzyon lenfoması • Burkitt lenfoma/Burkitt hücreli lösemi • Plazmasitom/Plazma hücreli miyelom <p><i>T-hücreli ve NK-hücreli neoplazmlar:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Prekürsör T-hücreli neoplazmlar:</i> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Prekürsör T-lenfoblastik lenfoma/lösemi • <i>Olgun(periferik) T ve NK hücreli neoplazmlar:</i> <ul style="list-style-type: none"> ➤ T hücreli prolenfositik lösemi ➤ T hücreli granüler lenfositik lösemi ➤ NK hücreli lösemi ➤ Mikoziş fungoides/Sezary sendromu ➤ Periferik T hücreli lenfoma ➤ Anjiyoimmünoblastik T hücreli lenfoma ➤ Ekstranodal NK/T hücreli lenfoma ➤ Enteropatik tip T hücreli lenfoma ➤ Hepatosplenik T hücreli lenfoma ➤ Subkutan pannikülit benzeri T hücreli lenfoma ➤ Erişkin T hücreli lösemi/lenfoma ➤ Anaplastik T hücreli lenfoma
--

NK: Natural Killer

NHL biyolojik davranışlarına göre; indolent, lokalize indolent, agresif, yüksek dereceli agresif olarak gruplandırılmıştır (Tablo 2.6) (28,35).

Tablo 2.6. Biyolojik davranışlarına göre NHL

<p><i>İndolent Lenfomalar</i> Foliküler lenfoma Küçük lenfositik lenfoma Lenfoplazmositik lenfoma Mantle hücreli lenfoma Splenic marjinal zone B hücreli lenfoması Nodal marjinal zone B hücreli lenfoması Mikozis fungoides T hücreli granüler lenfositik lösemi</p> <p><i>Lokalize İndolent Lenfomalar</i> Ekstranodal marjinal zone B hücreli lenfoma Primer kutanöz anaplastik büyük hücreli lenfoma</p> <p><i>Agresif Lenfomalar</i> Diffüz büyük B hücreli lenfoma Periferal T hücreli lenfoma</p> <p><i>Yüksek Derecede Agresif Lenfomalar</i> Burkitt lenfoma Lenfoblastik lenfoma</p>
--

2.2.4. Non-Hodgkin Lenfomada Klinik

NHL; lenf bezlerinin lokal ya da yaygın, ağrısız büyümesiyle karakterize bir hastalıktır. B semptomları görülebilir. Mide, bağırsaklar, kemik, cilt, akciğer, tükürük bezleri, meme ve santral sinir sistemi en sık görülen ekstranodal yerleşim bölgeleridir. Vena Cava Superior sendromu korkulan toraks komplikasyonlarından birisidir. Gastrointestinal sistem tutulumuna bağlı; abdominal kitle, karın ağrısı, kanama, obstrüksiyon, diyare gibi semptomlar olabilir. Obstrüksiyon veya metabolik komplikasyonlar sonucunda akut böbrek yetmezliği gelişebilir.

2.2.5. Non-Hodgkin Lenfomada Tanı

Lenfoma tanısını doğrulamak için uygun doku biyopsisinin histolojik incelemesi gereklidir ki bu etkilenmiş bir lenf nodunun eksizyonel biyopsisi ile yapılır. Ekstranodal yerleşimli hastalıkta ise tutulmuş bölgeden uygun şekilde biyopsi alınarak tanı konur. Histolojik tanı konmuş hastalarda evreleme için kemik iliği biyopsisi yapılmalıdır (36). Hastalık yayılımını değerlendirmek için toraks, abdomen ve pelvis BT ile görüntüleme yapılır. Tedavi öncesi PET çekilmesi, tedaviye yanıtın izlenebilmesi ve rezidüel kitlelerin değerlendirilebilmesi için önerilmektedir (34).

2.2.6. Non-Hodgkin Lenfomada Evreleme

NHL evrelemesinde Ann Arbor evreleme sistemi kullanılır (Tablo 2).

2.2.7. Prognoz

Histopatoloji, hastalığın evresi ve bazı bildirimlere göre yüzey belirteçleri hastalığın prognozunu ve tedaviye yanıtı önemli derecede etkiler. Klinik parametreler ile prognoz ilişkisini göstermek için Uluslararası Prognostik İndeks (IPI) geliştirilmiştir (37). Histolojik tipin agresif olması, kemik iliği tutulumu, serum LDH yüksekliği (500 ve üzeri), ileri klinik evre (evre III veya IV), tanı konulduğu zamanki yaşın 60'tan büyük olması, beta 2 mikroglobulin (β 2M) düzeyinin yüksek olması, B semptomlarının bulunması, hastanın performans durumunun düşük olması, ekstranodal tutulan bölge sayısının 2 veya daha fazla oluşu, büyük tümör kitlelerinin varlığı (>10 cm) ve Ki-67 antijen pozitifliği kötü prognoz kriterleridir (33,38,39).

2.2.8. Non-Hodgkin Lenfomada Tedavi

Tedavi, hastanın fizyolojik durumu, histolojik tip, klinik evre ve prognoza etkili faktörler göz önüne alınarak yapılır. Tedavi seçenekleri kemoterapi ve radyoterapidir (40).

Düşük dereceli lenfomalarda hastalar nadir olarak lokalize hastalıkla başvurduğunda, bölgesel radyoterapi uzun süreli kontrol sağlar.

Orta dereceli hastaların yaklaşık yarısı lokalize hastalıkla başvurur ki, bu hastalara kombinasyon kemoterapisi ve bölgesel radyoterapi uygulanmalıdır. Bu hastalara R-CHOP ilaç kombinasyonu standarttır. Tam yanıt verenlerin yaklaşık % 70’inde kür sağlanır.

Düşük dereceli lenfomalarda tam remisyon sağlanması makul bir hedef değildir. Çünkü bu grup hastalarda standart tedavi rejimleri ile kür sağlanamamaktadır. Kitle (bulky) hastalığı olmayan asemptomatik hastalarda en iyi başlangıç tedavisi gözlemdir. Semptomu, bulky hastalığı veya ilerlemiş hastalığı olanlarda tam remisyonun sağlanması için tedavi seçenekleri arasında her gün oral klorambusil, intra venöz CVP (siklofosfamid, vinkristin, prednizon) ve eş zamanlı veya idame tedavisi olarak rituksimab ve R-CHOP (rituksimab, siklofosfamid, hidrokortison, vinkristin, prednizon) yer alır.

Düşük-dereceli lenfomaların aksine yüksek dereceli lenfomalarda kür sağlanabilir olmasına rağmen eğer hasta remisyona girmezse survi kısadır. Bu grup hastalarda CHOP protokolü tedavinin temelini oluşturur. OKHN, duyarlı relaps gösteren orta ve yüksek dereceli NHL’lı hastalar için standart tedavi rejimi olarak değerlendirilmektedir (41).

2.3.Hematopoetik Kök Hücre Nakli

Hematopoetik kök hücre nakli (HKHN); kemik iliği ve/veya immun sistemi doğuştan veya tümör, kemoterapi ve radyoterapi gibi nedenlerle hasar görmüş kişilerde, hematopoetik sistemin yeniden yapılanmasını sağlamak amacıyla pluripotent kök hücrelerin (CD34 + hücreler) alıcıya nakledilmesidir (42). Malign olan ve olmayan birçok hastalıkta HKHN kullanımı giderek artmaktadır (43). HKHN’nin ilkesi, yüksek dozda kemoterapi ve/veya radyoterapi ile malign hücreleri yok etmek ve daha sonra otolog veya allojeneik kök hücrelerle kemik iliğinin yeniden rejenerasyonunu sağlamaktır. HKHN; kök hücrenin temin edildiği donöre göre otolog, allojeneik ve sinjeneik HKHN olmak üzere 3 alt gruba ayrılır (44).

2.3.1. Allojeneik Hematopoetik Kök Hücre Nakli (AKHN)

AKHN' de graft HLA uyumlu kardeş, akraba veya akraba olmayan donörlerden elde edilmektedir. Bu kaynaklardan en çok kullanılan ve başarılı olunan HLA tam uyumlu kardeştir. Sinjeneik graft genetik olarak eş ikizlerden elde edilmekte ancak bu kaynak nadiren bulunabilmektedir (45,46).

AKHN' de tedaviye bağlı toksisite, erken ve geç dönem infeksiyonlar, veno-oklüziv hastalık, akut ve kronik graft-versus-host hastalığı (GVHH) posttransplant komplikasyonlardan bir kısmını oluşturmaktadır. Hedef hematopoetik ve immünolojik toparlanma elde etmek ve GVHH gelişmesinden kaçınmaktır. Lösemi ve malign hastalığı olanlarda diğer önemli bir nokta da relapsın önlenmesinde önemli olan graft-versus lösemi/tümör (GVL/GVT) etkisidir (47,48).

2.3.2. Otolog Hematopoetik Kök Hücre Nakli (OKHN)

OKHN, hastadan elde edilen ve aynı hastaya geri verilen kök hücreleri tanımlar. Hastanın hematopoetik kök hücreleri toplanır ve uygun şartlarda dondurulur, daha sonra hastaya yüksek doz tedavi verilir. Dondurulan kök hücreler eritilerek hastaya geri verilir. OKHN kemosenitif malignitelerde yüksek doz kemoterapi verebilmek için yapılan bir işlemdir (48). OKHN'de avantaj olarak; verici gerekmemesi, GVHH olmaması, ileri yaşlarda dahi uygulanabilmesi ve CMV riskinin az olması gösterilebilir (49).

Yüksek doz uygulanabilen farklı anti- kanser ilaçlarının geliştirilmesi, güvenli tüm vücut ışınlanması, güçlü antibiyotiklerin kullanılması, transfüzyon desteği ve hematopoetik büyüme faktörlerinin geliştirilmesi sayesinde yapılan OKHN sayısı hızlı bir şekilde artmıştır (50). European Group for Blood and Marrow Transplantation tarafından önerilen OKHN endikasyonları Tablo 2.7'de özetlenmiştir (51).

Tablo 2.7. OKHN Endikasyonlar

Hastalık	Hastalık durumu	OKHN
Lösemiler		
AML	KR1 (düşük risk*)	KS/I
	KR1 (orta risk*)	S/I
	KR1 (yüksek risk*)	KS/I
	KR2	KS/II
	KR3, yeni relaps	GTE/III
	M3 moleküler direnç	GTE/III
	M3 moleküler	KR2 S/II
	Relaps veya direnç	GTE
ALL	KR1 (standart/orta)	G/III
	KR1 (yüksek risk*)	G/II
	KR2, yeni relaps	GTE/II
	Relaps veya direnç	GTE/III
KML	İlk kronik faz (KF), imatinib başarısızlığı	G/II
	Akselere faz veya > ilk KF	G/III
	Blast krizi	GTE/III
Myelofibrozis	Birincil veya ikincil, orta veya yüksek Lille skoru	GTE/III
MDS	RA, RAEB	GTE/III
	RAEB, iAML KR1 veya KR2	KS/II
	Çok ileri evre	GTE/III
KLL	Kötü riskli hastalık	KS/II
Lenfomalar		
Diffüz büyük B hücreli lenfoma	KR1 (orta/yüksek IPI, nakilde)	KS/I
	KT duyarlı relaps; ≥ KR2	S/I
	Dirençli	GTE/II
Mantle hücreli lenfoma	KR1	S/II
	KT duyarlı relaps; ≥ KR2	S/II
	Dirençli	GTE/II
Lenfoblastik lenfoma ve Burkitt lenfoma	KR1	KS/II
	KT duyarlı relaps; ≥ KR2	S/I
	Dirençli	GTE/II
Foliküler B-hücreli NHL	KR1 (orta/yüksek IPI, nakilde)	KS/I
	KT duyarlı relaps; ≥ KR2	S/I
	Dirençli	GTE/II
T- hücreli NHL	KR1	KS/II
	KT duyarlı relaps; ≥ KR2	G/II
	Dirençli	GTE/II
KHL	KR1	GTE/I
	KT duyarlı relaps; ≥ KR2	S/I
	Dirençli	KS/II
NLPHL	KT duyarlı relaps; ≥ KR2	GTE/III
		KS/III
	Dirençli	KS/III

Kısaltmalar: KIDP: Kronik İnflamatuar Demiyelinizan Poliradikülönöropati; KS; klinik seçim (dikkatli yapılmış kar-zarar değerlendirmesine göre), KR1, 2, 3; birinci, ikinci, üçüncü KR,

Kısaltmalar(devam): G; gelişimsel (daha fazla çalışmaya ihtiyaç var), GTE; genellikle tavsiye edilmez, IPI; international prognostic index, PNH; paroksizmal nokturnal hemoglobinüri, RA=refrakter anemi, RAEB; refrakter anemi ile aşırı blast, S; standard bakım (genellikle uygun hastalara verilir), AML; akut lenfoblastik lösemi, iAML=ikincil AML; SLE=sistemik lupus eritematozus, MDS; miyelodisplastik sendrom, NPLHL; nodüler lenfosit baskın hodgkin lenfoma, KHL; klasik hodgkin lenfoma, KML; kronik myelositik lösemi.

* Kategorizasyon uluslararası çalışmalara uygun olarak, başlıca beyaz küre sayısı, tanıda sitogenetik ve moleküler belirteçler ve remisyon elde edilene kadar geçen süre temel alınarak yapıldı.

2.4.Hematopoetik Kök Hücre Nakli Sonrası Komplikasyonlar

2.4.1. Erken Dönem Komplikasyonlar

Hematopoetik kök hücre nakli (HKHN) uygulaması sırası ve sonrasında yaşamı tehdit edici komplikasyonlar gelişebilir. Komplikasyonların gelişiminde hem kullanılan hazırlık rejimlerinin, hem de immünespresif ajanların büyük rolü bulunmaktadır. Hepatik sinüzoidal obstrüksiyon sendromu (HSOS), hemorajik sistit, engrafman sendromu, nakle bağlı trombotik mikroanjyopati, diffüz alveolar hemoraji ve idiyopatik pnömoni sendromu bu komplikasyonlar arasında sayılabilir. Ayrıca infeksiyonlar diğer önemli bir sorundur. Bunların dışında mukozit, bulantı-kusma, sıvı-elektrolit dengesizliği veya beslenme bozuklukları gibi çoğunlukla destek ve bakımı ilgilendiren, kalıcı olmayan ve mortalite olasılığı düşük komplikasyonlar da naklin erken dönemlerinde karşımıza çıkabilir.

Hepatik Sinüzoidal Obstrüksiyon Sendromu (HSOS)

Hepatik sinüzoidal obstrüksiyon sendromu; ağırlı hepatomegali, hiperbilirubinemi ve asit ile karakterize olup eski adıyla hepatik venookluzif hastalık(VOD) olarak bilinen ve en sık HKHN sonrası izlenen nadir bir karaciğer hastalığıdır. Damar problemi olmadan da meydana gelebildiği ve obstrüksiyonun sinüzoidlerden başladığının saptanması nedeniyle adı değiştirilmiştir (52).Yüksek doz kemoterapi (YDKT) ± tüm vücut ışınlaması (TBI) şeklinde uygulanan hazırlama rejimlerinin toksik etkisiyle meydana gelebilen bu komplikasyon erken dönem komplikasyonlar içinde eskisi kadar sık olmasa da önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir (53).

HKHN İlişkili Trombotik Mikroanjiopati

Nakil sonrası görülen trombotik mikroanjiopati (TMA) allojeneik HKHN'nin özgün bir komplikasyonu olarak bilinen ve sıkça bildirilen, fakat net tanımlanmamış bir klinik antitesidir. Transplant ilişkili TMA için tanımlanan klinik ve laboratuvar özelliklerin spesifik olmaması ve diğer transplant ilişkili komplikasyonlarla karışması nedeniyle görülme insidansı ve mortalitesi konusunda çelişkili bilgiler mevcuttur. Görülme sıklığı %0.5-64 ve mortalite %0-100 arasında değişmektedir (54).

Transplant ilişkili TMA'nın patogenezi mikrovasküler endotel hücre hasarı ile ilişkilidir (134). Etiyolojisi net bilinmemekle birlikte, ilaçlar (siklosporin, yüksek doz kemoterapi, sirolimus vb.), radyoterapi, GVHH ve anjioinvazif fungal veya viral enfeksiyonlar suçlanmaktadır (55,56).

Graft Yetmezliği

Kemik iliği kaynaklı KHN sonrası 28 gün veya periferik KHN sonrası 21 günden daha fazla süren pansitopeni ve ciddi hiposellüler kemik iliği olarak tanımlanır. Primer graft yetmezliği ve geç graft yetmezliği olarak iki ana başlık halinde toplanabilen graft yetmezliği, hem olog hem allojeneik HKHN'nin ciddi komplikasyonları arasında yer alır. Engrafmanın gecikmesi veya yeterli olmaması enfeksiyon riskini ve mortalite riskini arttırabilir. Genellikle yetersiz sayıda hematopoetik progenitör hücre infüzyonu sonrası görülür.

Engrafman Sendromu

Hem olog hem de allojeneik HKHN'nin erken döneminde görülebilen; ateş, deri döküntüsü, nonkardiyojenik pulmoner ödem ve bazen de böbrek yetmezliği ve konvülsiyonla seyredilen fatal seyirli bir klinik tablodur (57,58). Genellikle nötrofil engrafmanın başladığı ilk 72-96 saat içerisinde proinflamatuvar sitokinlerin aşırı üretimi nedeniyle ortaya çıkar (59). En ileri formu, takibinde derin hemodinamik kollaps ve multi-organ yetmezliği gelişebilen "aseptik şok sendromu" olarak bilinen klinik durumdur (60). Multiorgan yetmezliği engrafmandan bağımsız olarak hazırlama rejimi ile ilişkili diffüz endotelial hasar, diffüz inflamasyon ve tromboz nedeni ile gelişebilir.

Hemorajik Sistit

Nakil sonrası hematüri, dizüri, pollaküri ve suprapubik ağrı ile karakterize bir komplikasyondur. Naklin erken döneminde görülen hemorajik sistit genellikle hazırlama rejimlerine bağlı ortaya çıkar (61). Sıklığı profilaksi verilip verilmeme durumuna göre %5-70 arasında değişir (62).

Günümüzde koruyucu yöntemlerin başarılı bir şekilde uygulanması ile siklofosfamide sekonder olmaktan daha çok, geç dönemlerde başta polioma ailesinden BK virus olmak üzere viral reaktivasyonuna bağlı olarak görülmektedir. Bunun dışında CMV ve adenoviruslara bağlı da gelişebilir (63).

İdiyopatik İnterstisyel Pnömoni

İdiyopatik interstisyel pnömoni tanısı tipik bulguları ve infeksiyöz nedenlerin dışlanması ile konur. Genellikle nakil sonrası 2-7. haftalar arasında ve diğer nedenlere göre daha erken dönemde ortaya çıkar (64).

GVHH, ileri yaş, transplant öncesi yoğun kemoterapi, yüksek doz siklofosfamid, kan transfüzyonu, metotreksat kullanım öyküsü ve total vücut ışınlanması başlıca risk faktörleridir (65,66).

Diffüz Alveolar Hemoraji

Akut pulmoner infiltratlar, hipoksemi ve bronkoskopide progresif kanlı lavaj ile karakterize bir klinik sendromdur (67). Alveolar hemorajinin infeksiyon dışı nedenlerle ortaya çıkması nedeniyle diffüz alveolar hemoraji olarak adlandırılmaktadır. Fakat özellikle transplant sonrası erken dönemde görülen infeksiyonlardan ayrımı zordur (68). Otolog nakillerde görülme sıklığı %2-5 iken allojeneik nakilde bu oran %5-10 arasında seyredir (68).

Etiyopatogenezi kesin olarak bilinmese de radyoterapi ve kemoterapiye sekonder alveolar hasar ile nötrofil, sitokinler ve altta yatan infeksiyonları içeren çeşitli faktörlerin etkileşimi ile klinik tablonun oluştuğu düşünülmektedir (68). İleri yaş, allojeneik nakil ve GVHH başlıca risk faktörleridir (69).

İnfeksiyonlar

Kök hücre nakli sonrası infeksiyonlar sık karşılaşılan, morbidite ve mortalitenin en önemli nedeni olan komplikasyonlardır. Kök hücre nakli sonrası gelişecek infeksiyon riskini ve sonucunu belirlemedeki en önemli faktörler; nakil türü ve nakil sonrası hastanın bulunduğu dönemdir.

Son dönemde, uygulanan etkin antimikrobiyal profilaksiler, hazırlama rejimleri ve uygulanan graft ile ilgili değişimler infeksiyonların epidemiyolojisinde ve ortaya çıkış zamanında önemli değişimlere neden olmuştur. Kök hücre nakli sırasında infeksiyon için başlıca risk faktörleri mukokutanöz bariyerlerin bozulması ve santral venöz kateter uygulanmasıdır. Transplantın erken döneminde görülen infeksiyonların %30'u bakteriyel kaynaklıdır (70).

2.4.2. Geç Dönem Komplikasyonlar

HKHN malign ve malign olmayan birçok hastalık için kür şansı sağlarken, tedavi sonrasında yaşam süresini uzatır. Uzamış yaşam süresi boyunca geç dönemde tedavi ilişkili morbidite ve mortalite genel popülasyonla karşılaştırıldığında fark saptanmıştır (71).

Nakil sonrası geç yan etkilerin tipi ve gelişme riski hastanın aldığı önceki tedavilere, hazırlama rejimine, nakil anındaki hasta yaşına, verici tipine, kök hücre kaynağına, eşlik eden sorunlara (özellikle GVHH, enfeksiyonlar vb), nakil sonrası takip süresine ve uygulanan steroid veya diğer immunosupresif tedavilere bağlı olarak değişmektedir (72). Kronik GVHH dışındaki malign olmayan yan etkiler sistemlere göre Tablo 2.8'de listelenmiştir.

Tablo 2.8. Hematopoetik kök hücre nakli sonrası geç yan etkiler, risk faktörleri, uygun testler ve önlemler (73)

Doku/Organ	Geç Etkiler	Risk Faktörleri	Testler	Önlemler
İmmün sistem	-Geç immün yapılanma - Geç enfeksiyonlar - Otoimmünite - İmmün trombositopeni - İmmün nötropeni - İmmün hemolitik anemi	-Donör kaynağı - HLA Uyumu - T hücre azaltımı - GVHH - Uzayan immunsupresyon - Kateterler	- CD4+ T helper hücre sayımı -CD4+/ CD8+ oranı - CMVantijeni veya PCR -Radyolojik görüntüleme -İmmunglobulin düzeyleri - T hücre alt grupları	- PCP profilaksisi - Aşılama - Endokardit profilaksisi için uygun antibiyotik - Kronik GVHH için immün süpresif tedavi süresince kapsüllü bakteriler ve PCP için uygun antibiyotik, CMV reaktivasyonu takibi
Göz	- Katarakt - Sicca sendromu -Mikrovasküler retinopati	-TBI veya RT - Steroid - GVHH	- Göz muayenesi	- Peryodik görme ve fundus muayeneleri - Kronik GVHH için daha sık periyodlar
Ağız	- Sicca sendromu - Diş çürükleri - Peridontal hastalıklar - Oral kanserler	- TBI veya RT - GVHH	- Ağız ve diş muayenesi	- Ağız bakımı - Ağız kuruluşu hikayesi - Peryodik ağız ve diş muayeneleri - Çocuklarda diş gelişimi takibi - Kronik GVHH için daha sık periyodlar
Akciğer	- İdiyopatik pnömoni sendromu - Bronşiyolitis obliterans - Kriptojenik organize pnömoni - Sinopulmoner enfeksiyonlar	- TBI veya RT - GVHH -Enfeksiyöz ajanlar - Allojeneik nakiller - Busulfan	- Akciğer muayenesi - Radyolojik görüntüleme - Solunum fonksiyon testleri	- Sigara içilmemesi - Kronik GVHH için daha erken solunum fonksiyon testleri
Kardiyo-vasküler	-Kardiyomyopati - Konjestif kalp yetmezliği - Aritmiler - Kapak anomalileri - Koroner arter hastalıkları -Serebrovasküler hastalıklar - Periferik arter hastalıkları	-Antrasiklinler - TBI veya RT - İleri yaş - Allojeneik nakiller - Nakil öncesi kardiyovasküler risk faktörleri - Kronik böbrek yetmezliği (KBY) - Metabolik sendrom	- Antrasiklin doz hesabı - EKG - EKO - Ventrikül fonksiyonları - Açlık lipid profili - Açlık kan şekeri	- Kardiyovasküler risk faktörlerinin yıllık takibi ve erken tedavileri (Diyabet, hipertansiyon, hiperlipidemi vb) - Sağlıklı yaşam eğitimi (egzersiz, diyet, uygun kilo ve sigara içilmemesi vb) - Endokardit profilaksisi için uygun antibiyotik

Tablo 2.8. 'Devam' Hematopoetik kök hücre nakli sonrası geç yan etkiler, risk faktörleri, uygun testler ve önlemler (73)

Karaciğer	- Hepatit B - Hepatit C - Demir yüklenmesi - GVHH	- Sık transfüzyonlar - Hepatit bulaşı	- Karaciğer fonksiyon testleri - Karaciğer biyopsisi - Serum ferritini - Radyolojik görüntüleme (T2*)	- Peryodik KCFT ölçümü - Uygun hastalarda hepatit B ve C için PCR ile viral yük takibi - Serum ferritin takibi - Karaciğer biyopsisi
Böbrek ve üriner sistem	- KBY - Mesane disfonksiyonu	- TBI - İlaçlar (kalsinörin inhibitörleri, amfoterisin B, aminoglikozid vb) - CMV - Hemorajik sistit	- Serum kreatinin - BUN - İdrar proteini	-Hipertansiyon kontrolü - Nefrotoksik ilaçlardan sakınma - Peryodik böbrek fonksiyon testleri ölçümü - İleri dönemde böbrek biyopsisi
Kas ve bağ dokuları	- Myopati - Fasiitis, skleroderma - Polimiyozit	- Steroidler - GVHH	- Oturma ve ayakta duruş yeteneği - Eklem muayeneleri	- Fiziksel aktivite takibi - Kronik GVHH hastalarında miyopati, fasiitis ve skleroderma için FTR konsültasyonu
İskelet sistemi	- Osteopeni - Osteoporoz - Avasküler nekroz	- İnaktivite - TBI - Steroidler - GVHH - Allojeneik nakiller	- DEXA - Eklem görüntüleme (MRI)	- İlk yılda DEXA (kadınlar, allojeneik nakiller ve steroid kullananlarda) - Fizik aktivite, D vitamini ve kalsiyum takviyesi - Kronik GVHH durumunda erken tanı ve takviye
Sinir sistemi	-Lökoensefalopati - Geç enfeksiyonlar - Nörofizyolojik ve kognitif defisitler - Kalsinörin toksisitesi - Periferik nöropati	- TBI veya RT - GVHH - Fludarabin - İntrakranial kemoterapi	- Radyolojik görüntülemeler - Nörofizyolojik testler	- Nörolojik muayene - Diyagnostik testler - Çocuklarda kognitif fonksiyonların gelişiminin takibi - Erişkinlerde kognitif fonksiyonlardaki değişikliklerin takibi

Tablo 2.8. ‘Devam’ Hematopoetik kök hücre nakli sonrası geç yan etkiler, risk faktörleri, uygun testler ve önlemler (73)

Endokrin sistem	-Hipotiroidi - Hipoadrenalizm - Hipogonadizm - Büyümenin gecikmesi	- TBI veya RT - Steroidler - Erken yaşlarda nakil - Kemoterapi	- TFT - FSH, LH, testosteron - Büyüme hızı takibi	- Çocuklarda prepubertal değerlendirmeler - Kadınlarda postmenapozal değerlendirmeler - Erkeklerde gonadal fonksiyonların değerlendirilmesi - Çocuklarda büyüme takibi
İkincil kanserler	-Hematolojik kanserler - Solid tümörler - PTLD*	- TBI veya RT - GVHH - T hücre azaltımı - Alkileyici ajanlar ve etoposid kullanımı	- Tam kan sayımları - Mammografi - Smear - Kolon kanser takibi	- İkincil kanser takipleri - Kronik GVHH için oral, faringeal kanserlerin takibi - TBI alan kadınlarda meme kanserleri takibi
Psikososyal	- Depresyon - Anksiyete - Yorgunluk - Seksüel disfonksiyon	- Önceki psikiyatrik bozukluklar - Hipogonadizm	- Psikolojik muayene	- Psikolojik yardımlar - Seksüel disfonksiyon için yardımlar
Fertilite	- İnfertilite	- TBI veya RT - Kemoterapi	- FSH, LH düzeyleri	- Kadın doğum uzman yardımları

*PTLD: Posttransplant lymphoproliferative disease

İmmun Sistem İlişkili Geç Etkiler

Geç İmmun Yapılanma

HKHN sonrası immün yapılanma oldukça kompleks ve çok fazla faktöre bağımlı olarak gelişir. İmmün yapılanmanın hızına; yaş, önceki hastalık ve tedaviler, hastanın genel durumu yanında nakilde kullanılan kök hücre kaynağının (kordon kanı, haplo nakiller ve T hücre azaltımları) büyük etkisi vardır. Nakil sonrası dönemde ise GVHH en önemli faktördür.

Nakil sonrası hücre sayılarında 2-4 hafta içinde artış olmakla birlikte hücre sel ve humoral immün sistemin yeniden yapılanması uzun süre almaktadır. Genel olarak NK hücrelerinde düzelmenin ardından nakil sonrası 2-8 ay içerisinde sırasıyla CD8+ T süpresör hücreler, B hücreler ve CD4+ T helper hücreler normale dönmektedir.

CD4+ T helper hücre sayısı ve CD4+/CD8+ oranı immün yapılanmayı gösteren iyi bir belirteç olarak kullanılabilir.

Geç Enfeksiyonlar

Bakteri, virüs, mantar ve diğer organizmalar ile olan geç enfeksiyonlar özellikle immün baskılanmanın devam ettiği, kronik GVHH bulunan, HLA doku uyumsuzluğu olan veya kordon kanı nakli, T hücre azaltımı veya CD34 seleksiyonu yapılan hastalarda önemli morbidite ve mortalite nedenidir. Düşük B lenfosit sayısı, CD4/CD8 oranının ters dönmesi ve immunoglobulin sentezinde azalma geç enfeksiyonların gelişmesi ile ilgili risk faktörleridir. Bu nedenle genellikle bu nakillerde 1 yıl veya daha uzun süre *Varicella zoster virüs (VZV)*, *Pneumocystis jirovecii* ve kapsüllü bakteriler için profilaksi yapmak gereklidir. Nakil sonrası >2 yıl takiplerde fırsatçı enfeksiyonlar genellikle kronik GVHH nedeniyle devam eden immunosupresif tedavi sürecinde ortaya çıkmaktadır.

Otoimmün Hastalıklar / İmmün Disregülasyon

HKHN sonrası verici kaynaklı kök hücreler hastada yeni bir immün sistem oluştururlar. Bu yeni sistemin hücreleri alıcının antijenlerini non-self (kendinden olmayan) algılayabilir. Sonuçta bu yeni sistemin hücrelerinin hasta dokularına karşı reaksiyonu otoreaktivite olarak adlandırılabilir. Hazırlama rejimi ve GVHH sonucu timus hasarı da bu olayı arttırabilir. Kronik GVHH olgularında otoantikorların pozitif olabileceği bildirilmiştir. Özellikle romatoid faktör (RF), anti-nükleer (ANA), anti-düz kas (ASMA), anti mitokondrial (AMA) antikor pozitiflikleri bildirilmiştir. Ancak bu antikorların GVHH kliniği ile korelasyonu belli değildir. Nakil sonrası antikor gelişimini alıcı ve verici arasındaki polimorfik farklılıklar arttırabilir (73).

Otoimmün Hematolojik Problemler

HKHN sonrası trombositopeni, anemi ve nötropeni büyük ihtimalle immün aracılı olarak görülmektedir. İmmün aracılı trombositopeniler en sık görülen gruptur. Sinjeneik hatta otolog nakillerden sonra bile görülebilirler ve İTP gibi tedavi

edilmelidirler. İmmun aracılı nötropeni nadir görülür ve spontan iyileşme olmaz ise tedavide steroidler kullanılabilir. ABO uyumsuz nakillerde hemoliz ve anemi aylarca hatta yıllarca devam edebilir. Sebep hasta kaynaklı hücreler ve izoaglutininlerdir. Nakil sonrası gelişen saf eritroid aplazi ise immün süpresif ajanlarla başarılı bir şekilde tedavi edilebilir.

Göz İlişkili Geç Etkiler

Nakil sonrası en sık görülen geç oküler komplikasyon katarakt ve keratokonjunktivitis sicca sendromudur (72,73).

Kronik GVHH ile göz komplikasyonları arasında yakın ilişki mevcuttur. Tüm kronik GVHH'de oküler GVHH %40-60 oranında izlenmektedir. Oküler GVHH'de kuru göz, skatrisyel konjonktivit, üveit, enfeksiyöz konjonktivit, keratokonjunktivitis sicca oluşabilir.

Katarakt oluşumu yakın olarak TBI ilişkilidir ve gelişme olasılığı total radyasyon dozu, doz fraksiyon sayısı ve oranı ile ilişkilidir. On yılda katarakt kümülatif insidansı TBI yapılmadan %4-10, fraksiyone TBI ile %30-50, tek doz TBI ile %60-100 bulunmuştur. TBI sırasında lensin korunması katarakt oluşum ciddiyetini ve insidansını azaltsa da bu durumun göz veya santral sinir sisteminde relaps riskini arttırabileceği unutulmamalıdır. Kataraktın tedavisi lensin cerrahi olarak çıkarılmasıdır (72).

Keratokonjunktivitis sicca sendromu kserostomi, genital tutulum ve cilt kuruluşunu içeren sicca sendromunun bir parçasıdır. Tüm bulgular kronik GVHH ile ilişkilidir ve irreversibl olabilir. EBMT geriye dönük çalışmasında uzun dönem yaşayanlarda 15. yılda sicca sendromu gelişme olasılığını %21 bulmuştur (74).

Diğer göz komplikasyonları ağrılı göz, fotofobi, ve korneal ülserasyonlardır. En az bir diğer organda kronik GVHH tutulumu ve anormal Schirmer testi (<5mm) tanı için yeterlidir. Medikal tedavi lubrikan ve antiinflamatuvar ajanlardan oluşur. Koruyucusuz suni gözyaşı tedavinin temelidir, siklosporinli göz damlalaları tedavi ve koruyucu amaçlı önerilmektedir. Gözyaşı oluşumu ciddi bir şekilde azsa lakrimal kanal geçici veya kalıcı tıkaçlar takarak korneal nemlendirme sağlanabilir (72).

Oral Geç Etkiler

Nakil sonrası oral komplikasyonlar yaygındır. Özellikle kronik GVHH, baş boyuna RT, TBI ve Fanconi aplastik anemisi durumunda bu risk daha fazladır. şikayetler oral ağrı, kuruluk ve yutma zorluğu şeklinindedir. Bunlar içinde risk faktörü olmayan hastalarda bile ağız kuruluğu sıktır. Ağız kuruluğu, tat alma bozukluğu, ağızda yaralar ve yutma problemi ile birlikte olabilir. Özellikle Fanconi aplastik anemisi olan veya kronik GVHH gelişen hastalarda squamöz hücreli oral kanserler açısından dikkatli olmak gerekir. Oral GVHH tedavisinde budesonidli ağız yıkama solüsyonları uygulanabilir (75).

Pulmoner Geç Etkiler

Nakil sonrası morbitide ve mortalitenin en önemli sebeplerinden biri pulmoner komplikasyonların gelişmesidir. Akciğer komplikasyonlarında enfeksiyöz ve non-enfeksiyöz ayrımı patognomonik klinik bulgu olmadığı ve çoğu zaman da i içe oldukları için zordur. Ayrımda radyografi, solunum fonksiyon testi (SFT), tomografi, bronkoalveolar lavaj (BAL) faydalı olabilir. En sık enfeksiyöz olmayan akciğer sorunları arasında restriktif akciğer hastalığu ile obstrüktif hava yolu hastalıklarından bronşiolitis obliterans (BO), bronşiolitis obliterans organize pnömoni (BOOP) ve idiyopatik pnömoni sendromu (IPS) yer almaktadır (76).

HKHN sonrası enfeksiyöz olmayan gecikmiş solunum komplikasyonlarının temel zellikleri Tablo 2.9’da belirtilmiştir (72).

- Bronşiolitis obliterans (BO); küçük hava yollarında daralma ve tıkanmalarla giden ilk dönemlerde obstrüktif solunum yolu hastalığu bulguları, ileri evrede peribronşial fibrozis nedeniyle hem obstrüktif hem de restriktif değişiklikler görülen bir durumdur. Kuru ksrk, ilerleyici nefes darlığu ve hırıltılı solunum klinik bulgularıdır. Sadece SFT bozukluğu ile karakterize, klinik olarak bulgusu olmayan BO hastası da olabilmektedir. Erken evrelerde akciğer grafisi normal izlenirken, ileri evre hastalarda havalanma artışı ve hava hapsi izlenmektedir. Mozaik görünüm BO’nun karakteristik özelliğidir. Tekrarlayan pnömotorakslar görülebilir. Tanı kriterleri Tablo 2.10’da verilmiştir.

Tablo 2.9. Hematopoetik Kök Hücre Nakli Sonrası Enfeksiyöz Olmayan Gecikmiş Solunum Komplikasyonlarının Temel Özellikleri (72)

	Bronşiolitis Obliterans (BO)	Bronşiolitis Obliterans Organize Pnömoni (BOOP)	İdiyopatik Pnömoni (IPS)
Solunum fonksiyon testleri	Obstrüktif	Restriktif	Restriktif
FEV1/FVC	Azalır	Normal	Normal
TLC	Normal	Azalır	Azalır
DLCO	Azalır	Azalır	Azalır
Yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi (HRCT)	Mozaik desen, hava hapsi, bronşektazi, bronş duvarında kalınlaşma, sentrilobüler nodüller	Konsolidasyon, buzlu cam görünümü, nodüller	Multilober infiltratlar
Bronkoskopi	Transbronşiyal biyopsi (pnömotoraks veya kanama riski ile daha yüksek komplikasyon oranı)	Enfeksiyon olasılığının dışlanması	Enfeksiyon olasılığının dışlanması
Biyopsi	Solunum epiteli altında yoğun eozinofilik skar tam lifli obliterasyon veya bir ölçüde luminal daralma	Uçtaki hava yollarını yamalı şekilde tıkayan granülasyon dokusu	Şiddetli pulmoner fibrozis, diffüz alveoler hasar, interstisyel lenfositik infiltrasyon
FEV1: 1saniyede zorlu ekspiratuvar hacim; FEVC: zorlu vital kapasite; TLC: toplam akciğer kapasitesi; DLCO: karbon monoksit akciğer difüzyon kapasitesi			

Tablo 2.10. Klinik olarak BO tanısı için kriterler

1) FEV1/FVC<0.7 ve FEV1'in <%75 olması
2) HRCT'de hava hapsi olması, küçük hava yollarında kalınlaşma veya bronşektazi olması
3) Solunum yolunda enfeksiyon bulgusu olmaması

Allojeneik HKHN yapılmış 2152 hastada BO sıklığı %8.3 olarak bildirilmiştir. Tedavide genel olarak kronik GVHH tedavisi temel alınmaktadır. Bir çalışmada azitromisin tedavisi de yararlı bulunmuştur (73).

- Bronşiolitis obliterans organize pnömoni(BOOP); yeni adı ile kriptojenik organize pnömoni (COP), bronşiolleri, alveoler duktusları ve alveolü tutan bir durumdur. Obstrüktif ve restriktif bulgular verir. Alveol lümeninde ve bronşillerde polipoid granülasyon dokusu birikimi ile tıkaç oluşur. Nakil sonrası 1-12 ay sürecinde ortaya çıkmaktadır ve sıklığı %2'dir (73). Klinik genellikle akut olarak ortaya çıkmaktadır. Kuru öksürük, nefes darlığı ve ateş klinik bulgularıdır. Akciğer grafisinde çevresel yamasal konsolidasyon alanları, buzlu cam alanları ve nodüler opasiteler izlenmektedir. SFT'de azalma ve DLCO'da azalma izlenebilir. Kesin tanı histopatolojik bulgulara dayanmaktadır. Çoğu hastada tedavide 6 ay süren steroid tedavisi başarılı olabilir.
- İdiopatik pnömoni sendromu (IPS); enfeksiyon bulgusu olmaksızın interstisyel pnömoni ile karakterizedir. Hastalar nefes darlığı, hipoksi ve radyolojik infiltratlar ile başvurmaktadır. HKHN sonrasında genellikle 4 ay içerisinde ortaya çıkmaktadır. TBI, nakil öncesi kemoterapi ve GVHH en önemli risk faktörleridir. Klinik ve radyolojik bulgular özgül olmayıp enfeksiyöz pnömoniden farklı değildir. SFT'inde restriktif bulgular izlenmektedir. İnfeksiyöz nedenlerin BAL veya akciğer biyopsisi ile dışlanması gerekmektedir. Kortikosteroid içeren rejimler bazen etkili olabilir.

Kardiyak Geç Etkiler

HKHN sonrası kardiyak ve kardiyovasküler geç etkiler daha nadir bildirilmektedir. Otolog HKHN sonrası %2,4, allojeneik HKHN sonrası %3 olguda kardiyak toksisiteye bağlı geç ölüm bildirilmiştir (77,78). Geç kardiyovasküler sorunlar arasında kardiyomyopati, aşıkak konjestif kalp yetmezliği, kapak fonksiyon bozukluğu veya aritmiler yer almaktadır. Geç kardiyovasküler olay gelişmesi açısından risk yaratan faktörler arasında; antrasiklin kümülatif dozu, nakil öncesi toraksa radyoterapi uygulanması, nakil öncesi kardiyak fonksiyon bozukluğu, hazırlama rejiminin yoğunluğu ve tipi yer almaktadır. Antrasiklin dozunun artışı kardiyomyopati ve sol ventrikül sistolik fonksiyonlarında azalmaya neden olur.

HKHN sonrası hiperinsülinemi, bozulmuş glukoz toleransı, hipertrigliseridemi, yüksek dansiteli lipoprotein(HDL) kolesterol düzeyinde düşüklük ve gövdesel obezite allojeneik HKHN yapılan hastalarda daha sık ortaya çıkmaktadır. Çok merkezli, allojeneik nakil yapılan 548 hastayı içeren EBMT çalışmasında bilinen kardiyovasküler (KV) risk faktörleri transplantasyon sonrası dönemde artmış kardiyovasküler komplikasyon riski ile ilişkili bulunmuştur (78). KV risk faktörü olanların KV hastalık geliştirmesi şaşırtıcı bir durum değildir fakat immunsupresif tedavi almayan allojeneik nakil yapılan hastalarda bile arteryel hipertansiyon, bozulmuş glukoz toleransı, dislipidemi, abdominal obesite, metabolik sendrom riskinin arttığına dair kanıtlar vardır (79-81).

Karaciğer İlişkili Geç Etkiler

Karaciğer ilişkili komplikasyonlar kullanılan ilaçlar, kronik GVHH, hepatit B ve C virüsleri ile demir birikimi olan hastalarda sık bildirilmektedir (82). Kronik GVHH karaciğer fonksiyon bozuklukları için en sık nedendir. Uzun dönem takipli hastalarda hepatit B ve hepatit C enfeksiyonu sırasıyla %3.1 ve %6 oranında görülmektedir (73). Geriye dönük analizlerde nakil sonrası >10 yıl hayatta kalan hastalarda siroz gelişme olasılığı % 0.6, >20 yıl hayatta kalan hastalarda ise %3.8 olarak bildirilmiştir (73).

Siroz gelişimi ile ilişkili en önemli faktör özellikle HCV olmak üzere kronik viral hepatittir. Karaciğer demir yükü de hepatik fibrozis, siroz ve hepatosellüler karsinom gelişimi açısından risk faktörüdür.

Böbrekle İlişkili Geç Etkiler

HKHN öncesi hazırlama rejimi ve nakil sonrası kullanılan ilaçlar ile böbrek fonksiyonları etkilenmektedir. Bu etkilenmeler derecelerine göre nakilden 6-12 ay sonrasında kronik böbrek yetmezliği (KBY) ile sonuçlanabilmektedir (73).

Transplantasyon sonrası geç renal disfonksiyon sıklığı ile ilgili yeterli veri yoktur. Allojeneik HKHN sonrası 6 aydan fazla yaşayan 266 olgunun %23'ünde kronik böbrek hastalığı (glomerüler filtrasyon oranının kalıcı olarak $< 60 \text{ ml/dk/1.73 m}^2$) gözlenmiştir (83). Çoğu olgu asemptomatik olup KBY rutin kontroller sırasında farkedilmemiştir.

Nefrotoksik ilaç kullanımı böbrek fonksiyon bozukluğunun en önemli nedenidir. Nakil aşamasında ileri yaş, nakil sonrası hipertansiyon, nakil öncesi düşük glomerüler filtrasyon hızı, hazırlama rejiminde fludarabin ve tek doz TBI kullanılması, GVHH varlığı KBY gelişimi açısından risk faktörleridir (73).

Kronik GVHH'nin renal bulgularından birisi nefrotik sendromdur (84). Bu hastalarda siklosporin ve kortikosteroid tedavisine yanıt alınmaktadır. Özellikle TBI alan hastalarda trombotik mikroanjyopati, glomerülonefrit, nefrotik sendrom ve radyasyon nefriti görülebilir. Nakilde kullanılan kalsinörin inhibitörleri glomerüler tromboz ve tübüler hasara neden olabilir. CMV enfeksiyonları glomerüler hasara, tedavide foskarnet kullanımı da kristalleşmeler yaparak tübülointerstisyel nefrite neden olabilir. Hemorajik sistit vakalarında da mesane duvarında skar ve kontraksiyonlar oluşabilir.

İskelet Sistemi Geç Etkiler

HKHN alıcılarında en önemli metabolik kemik hastalığı avasküler nekroz ve osteoporozdur. Allojeneik HKHN alıcılarında kemik mineral dansitesinde azalma %24-50 oranında, avasküler nekroz ise %4-19 oranında izlenmiştir (73).

HKHN, TBI, kemoterapi ve hipogonadizm toksik etkileri ile birlikte kemik kaybı ve osteoporozu indükler (85). Transplantasyon sonrası steroid kullanım gün sayısı ve kümülatif doz, siklosporin ve takrolimus kullanılan gün sayısı ile kemik dansite kaybı arasında belirgin ilişki gösterilmiştir (86,87).

WHO kriterleri kullanıldığında transplantasyondan 12-18 ay sonra yaklaşık %50 olguda düşük kemik dansitesi, 1/3'ünde osteopeni, %10'unda osteoporoz saptanmıştır (72). Bu konuda yapılan çok sayıda çalışmada ortalama osteopeni %50 osteoporoz %25 civarında bildirilmiştir (73). Takipte DEXA önemlidir. Hastalara tedavide post transplant fiziksel aktivite, kalsiyum ve D vitamini takviyesi önerilebilir.

Avasküler nekroz insidansı büyük serilerde %4-10 arasında değişmektedir. Transplantasyondan avasküler nekroza kadar geçen süre 18 aydır (88). Avasküler nekroz için en önemli risk faktörü steroid kullanımı (total doz ve süre) ve TBI olarak bulunmuştur (72). Bu hastalarda eklem ağrısı ilk semptom olabilir ve genellikle düz grafilerde bir bulgu olmayabilir. Şikayeti devam eden hastalarda MR ile değerlendirme önerilir. En sık kalça eklemi sonrasında diz ve ayak bileği tutulabilir. Tedavide ortopedik kompresyon önerilebilir.

Endokrin Geç Etkiler

HKHN sonrası endokrin bozukluk sık olup altta yatan hastalık, primer tedavisi, hazırlama rejiminde TBI kullanılması, kronik GVHH ve uzamış kortikosteroid kullanımı neden olabilmektedir (72). Uzun dönem hayatta kalan nakil hastalarında pituitar, gonadal, tiroid ve adrenal fonksiyon bozukluğu gelişme riski artmaktadır.

Tiroid disfonksiyonları sık geç komplikasyonlardan olup (pediyatrik ve erişkin olguların %5-58'i) çoğu ilk 2-3 yıl içinde tanı alır (89). Artmış TSH ve normal serbest T4 düzeyleri ile birlikte olan "subklinik kompanse hipotiroidizm" en sık görülen formdur ve olguların %7-37'sinde görülür. Gerçek hipotiroidizm sıklığı %2-15 arasındadır (90,91). Radyoterapi sonrasında otoimmün tiroidit ve hipertiroidi de gelişebilmektedir. Boyun bölgesine uygulanan radyoterapi ve TBI tiroid malignitesi gelişme riskini arttırmaktadır (73).

Kronik GVHH nedeniyle uzun süre kortikosteroid tedavisi uygulanan hastalarda pituitar-adrenal aks baskılanmaktadır. Uzamış kortikosteroid kullanımı

durumunda adrenal yetmezlik gelişme riski nedeniyle tedavi kesilmeden önce adrenal aksın değerlendirilmesi önerilmektedir (72).

Sekonder Kanserler

Sekonder kanserler HKHN'lerinin en ağır komplikasyonlarıdır. Allojeneik HKHN alıcılarında hazırlama rejiminde TBI ve kemoterapi kullanılması sonucunda ortaya çıkabilmektedir. Risk zamanla artmaktadır. İkincil kanserler solid organ tümörleri, hematolojik kanserler veya nakil sonrası lenfoproliferatif hastalık (PTLD) olarak ortaya çıkabilmektedir. Radyasyon ilişkili sarkomlar, meme ve tiroid kanserleri ile radyasyon ilişkisiz daha çok kronik GVHH'ye bağlı squamöz hücreli kanserler ve solid kanser riskleri nakil sonrası 10 yıl boyunca görülür.

Fertilite

Radyasyon ile gonadal hasar yaş, doz, TBI uygulama şeması ile ilişkili olup overler radyasyona ve kemoterapiye testislerden daha fazla duyarlıdır (92-94). Fraksiyone radyoterapi overler için koruyucu etki göstermektedir (93).

Busulfan ve diğer alkilleyiciler gonadotoksik potansiyeli olan ilaçlardır. Transplantasyon anındaki yaş önemlidir, genç hastalarda gonadal düzelleme daha fazla olur. Bayanlarda artmış serum FSH ve LH değerleri ile birlikte olan "hipergonadotropik hipogonadizm" kaçınılmazdır (72). Primer over yetmezliğinde amenore, gonadotropinlerde artış ve östradiol düzeylerinde azalma izlenmektedir. Bu hastalarda hormon replasman tedavisi ile over fonksiyonlarında düzelleme olabilmektedir (72).

Leydig hücreleri kemoterapi ve radyoterapiye daha dirençli oldukları için erkeklerde testosteron düzeyleri genellikle normaldir. Genellikle serum FSH düzeyleri artar fakat LH normaldir (92). Hastalarda azospermi görülebilir. HKHN sonrası fertilitenin korunması uzun dönem hayatta kalan hastaların yaşam kalitesi üzerinde olumlu etki göstermektedir.

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamızda Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kemik İliği Nakli Ünitesi'nde Şubat 2004-2015 tarihleri arasında lenfoma nedeniyle OKHN yapılmış ve nakil işleminin üzerinden en az 1 yıl süre geçmiş hastalar değerlendirildi. Yapılan değerlendirmede bu kriterleri karşılayan 67 hasta mevcuttu ancak 11 hasta ex ve 21 hasta dış merkez takipli ve/veya takip dışı olduğundan değerlendirmeye alınamadı. Çalışma 25.12.2014 tarihli 80558721/15 sayılı Etik Kurul izni ile gerçekleştirildi.

Kriterleri karşılayan 35 hasta bilgilendirilmiş onam formu alındıktan sonra çalışmaya dahil edildi. Çalışma ile ilgili hasta verileri hasta dosyaları ve yapılan hasta değerlendirmelerinden (anamnez, fizik muayene, laboratuvar ve radyolojik tetkikler) elde edildi.

Değerlendirmeye alınan parametreler nakil sırasındaki yaş, değerlendirme sırasındaki yaş, cinsiyet, tanı, tanı tarihi, evre, nakil tarihinde eşlik eden hastalıklar (DM, HT, KAH, hiperlipidemi, obezite, aritmi, KKY, tiroid hastalığı, KOAH, astım, renal yetmezlik, karaciğer hastalığı, osteoporoz, geçirilmiş ameliyat, hematolojik olmayan malignite), değerlendirme sırasında eşlik eden hastalıklar, nakil öncesi tedaviler, nakil sonrası tedaviler, radyoterapi öyküsü, steroid kullanımı, hazırlama rejimi, verilen kök hücre miktarı, tanı-nakil arası süre, nakil-değerlendirme arası süre, sigara ve alkol alışkanlığı, ECOG performans durumu, remisyon durumu ve aldığı ilaçlar olarak belirlendi. Geç dönem komplikasyonlar için ilgili sistemlere yönelik (immün sistem, göz, pulmoner, kardiyak, karaciğer, böbrek, endokrin, fertilité) laboratuvar ve bu tetkiklerinde patoloji saptanması halinde ileri görüntüleme tetkikleri yapıldı.

İmmün yeniden yapılanmaya ilişkin değerlendirmede mutlak lenfosit sayısı, CD4+ lenfosit sayısı, CD8+ lenfosit sayısı, T helper/ supressör hücre oranı, total Ig G, Ig G1, Ig G2, Ig G3, Ig G4, Ig A ve Ig M düzeyleri değerlendirildi. Tetkikler ESOGÜTF Hematoloji laboratuvarında ilgili parametre ile ilgili kitler kullanılarak standart yöntemle çalışıldı.

Göz komplikasyonu olarak mikrovasküler retinopati, optik disk ödemi, kanama, enfeksiyöz retinit, katarakt ve keratokonjunktivitis sicca yönünden inceleme yapıldı. Değerlendirme deneyimli göz doktorları tarafından yapıldı.

Solunum sistemi fizik muayene, posterior-anterior (PA) akciğer grafisi ve solunum fonksiyon testi (SFT) ile değerlendirildi. $FEV_1 \geq \%80$ ise SFT normal kabul edildi, $\%80$ altında ise hastalarda FEV_1/FVC oranı değerlendirildi. $\%70$ altı değerler obstrüktif, $\geq \%70$ ise restriktif kayıp olarak kabul edildi. FEV_1/FVC 'si $\%70$ altında olan hastalarda $FVC \leq \%80$ olan hastalarda mikst kayıp olarak değerlendirildi. Gerek görülmesi halinde yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi (HRCT) çekildi.

Kardiyovasküler sistem değerlendirmesi fizik muayene, proBNP, 12 derivasyonlu elektrokardiyogram (EKG) ve ekokardiyografi (EKO) ile yapıldı.

Metabolik sendrom açısından serum açlık lipid (kolesterol, trigliserit, HDL, LDL) düzeyleri, açlık kan şekeri, ürik asit, insülin, C peptid, vücut kitle indeksi ve arteriyel kan basıncı incelendi. Laboratuvar tetkikleri ESOĞÜTF biyokimya laboratuvarında ilgili parametre ile ilgili kitler kullanılarak standart yöntemle çalışıldı.

Karaciğerle ilişkili geç etkiler açısından AST, ALT, ALP, GGT, total bilirubin ve direkt bilirubin düzeyleri ile PT, aPTT, INR ve fibrinojen ölçümleri yapıldı. Tetkikler ESOĞÜTF hematoloji ve biyokimya laboratuvarlarında ilgili parametre ile ilgili kitler kullanılarak standart yöntemle çalışıldı. Sonuçlarında patoloji saptanan hastalardan ileri inceleme için viral belirteçler ve karın USG istendi.

Böbreklerle ilişkili geç etkiler fizik muayene, BUN, kreatinin, kreatinin klirensi (Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) = $186 \times (\text{Plazma kreatinin}) - 1.154 \times (\text{yaş}) - 0.203 \times (0.742 \text{ kadınsa}) \times (1.210 \text{ zenciye}) \times 25$ ile hesaplanmıştır) Ca, P, Na, K, Cl, idrar mikroskopisi ve spot idrar protein/kreatinin oranı ile değerlendirildi. Testler ESOĞÜTF biyokimya laboratuvarında ilgili parametre ile ilgili kitler kullanılarak standart yöntemle çalışıldı.

Endokrin geç etkiler açısından menopoz durumu, impotans varlığı, fertilité durumu sorgulandı. Total testosteron, serbest testosteron, TSH, serbest T3, serbest T4, FSH, LH, östradiol, progesteron, ACTH, GH ve PTH ölçümleri yapıldı. Osteoporoz açısından Nükleer Tıp bölümünde DEXA yöntemiyle kemik mineral yoğunluğu

ölçüldü. Laboratuvar testleri ESOĞÜTF biyokimya laboratuvarında ilgili parametre ile ilgili kitler kullanılarak standart yöntemle çalışıldı.

Veriler SPSS Software 21 istatistik programı kullanılarak değerlendirildi. Sürekli değişkenlere ait özet değerler ortalama±standart sapma ya da median(Q1-Q3) olarak, kategorik değişkenler ise frekans ve yüzde olarak verildi. Sürekli verilerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilk testi ile araştırıldı. Normal dağılıma uyan gruplar bağımsız örnekler T testi (2 grup için) ya da tek yönlü varyans analiziyle (3 grup ve üstü için) karşılaştırıldı. Normal dağılıma uymayanlar ise Mann Whitney Testi (2 grup için) ya da Kruskal Wallis testi (3 grup ve üstü için) ile farkları araştırıldı. Kategorik değişkenler arasındaki ilişki Ki-kare testi ile incelendi. Analiz sonuçlarında $p<0,05$ anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmamızda Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kemik İliği Nakli Ünitesi'nde Şubat 2004-2015 tarihleri arasında lenfoma nedeniyle OKHN yapılmış ve nakil işleminin üzerinden en az 1 yıl süre geçmiş 35 hasta değerlendirildi.

Hastalardan 19'una (%54.3) HL ve 16'sına (%45.7) NHL nedeniyle OKHN yapılmıştı. Yirmi altı (%74.3) hasta erkek, 9 (%25.7) hasta kadın cinsiyetteydi. Hastalık evresine göre yapılan değerlendirmede 6 (%17.1) hastanın evre 2, 18 (%51.4) hastanın evre 3 ve 11 (%31.4) hastanın evre 4 olduğu gözlemlendi.

Nakil öncesi dönemde eşlik eden hastalık sıklığı %81.4 (25/35) iken nakil sonrası değerlendirmede %86.1 (27/35) bulundu. Eşlik eden hastalıklar ve sıklıkları Tablo 4.1'de özetlendi.

Tablo 4.1. Nakil öncesi ve nakil sonrası dönemde eşlik eden hastalıklar

Eşlik eden hastalıklar	Nakil öncesi		Nakil sonrası		P değeri
	N	%	n	%	
Yok	10	28,6	8	22,9	>0.05
DM	4	11,4	5	14,3	
HT	7	20,0	7	20	
KAH	2	5,7	3	8,6	
KKY	1	2,9	1	2,9	
Tiroid hastalığı	2	5,7	2	5,7	
Böbrek hastalığı	2	5,7	3	8,6	
Karaciğer hastalığı	3	8,6	4	11,4	
Orşiektomi	1	2,9	1	2,9	
HT+KAH	3	8,6	3	8,6	
Total	35	100,0	35	100	

DM: Diyabetes Mellitus, HT: Hipertansiyon, KAH: Koroner arter hastalığı, KKY: Konjestif kalp yetmezliği, n: hasta sayısı.

Hastalar nakil öncesi ortalama 8(4-11) kür kemoterapi almıştı. Nakil sonrası nüks nedeniyle tedavi alan hasta sayısı 3 (%8.6) idi ve maksimum 2 sıra ve 6 kür olacak şekilde tedavi uygulanmıştı. Kemoterapi yanısıra radyoterapi de almış olan 1 (%2.9)

hasta mevcuttu. Kemoterapi protokolünde steroid bulunan hasta sayısı 31 (%88.57) idi. Toplam steroid dozu minimum 160 mg, maksimum 3210 mg olarak hesaplandı. Nakil öncesi hazırlama rejimi olarak 16 (%45.7) hasta CBV (karmustin, etoposid, siklofosfamid) , 19 (%54.3) hasta BEAM (karmustin, melfalan, etoposid, sitarabin) almıştı (HL'li hastalar BEAM, NHL'li hastalar CBV rejimi ile nakile hazırlanmışlardır) .

Nakil yapıldığı dönemde hastaların yaşı $43,51 \pm 11,68$ yıl iken nakil sonrası değerlendirme döneminde $49,83 \pm 12,27$ yıl idi. Tanıdan nakil yapılmasına kadar geçen süre $2,14 \pm 1,76$ ay, nakilden sonraki değerlendirme dönemine kadar geçen süre $5,17 \pm 2,72$ yıldır.

Hastaların 21'i (%60) hiç sigara kullanmamışken, 5'i (%14,3) halen kullanıyordu. Daha önce kullanmasına rağmen değerlendirme döneminde sigarayı bırakmış olan hasta sayısı 9 (%25.7) idi. Alkol kullanmaya devam eden hasta sayısı 2 (%5.7), daha önce kullanmasına rağmen bırakan hasta sayısı ise 8 (%22.9) idi. Yirmi beş (%71.4) hasta hiç alkol kullanmamıştı.

ECOG performans durumuna göre yapılan değerlendirmede ECOG=0 olan hastaların çoğunlukta olduğu görüldü (%87.5). Remisyon durumu açısından bakıldığında 27 (%71.1) hastada tam remisyon, 1 (%2.9) hastada kısmi remisyon ve 7 (%20) hastada nüks saptandı.

OKHN'nin immün sistem üzerine olan etkilerini değerlendirmek için bakılan parametrelere ait sonuçlar Tablo 4.2' de özetlendi. Hastaların 9'unda (%26) mutlak lenfopeni, 12'sinde (%34.3) CD4 lenfopeni, 1'inde (%2.9) CD8 lenfopeni saptandı. Th/Ts oranı 7 (%20) hastada düşüktü. Total Ig G (%17.1) hastada düşüktü. Ig G1 4 (%11.4), Ig G2 8 (%22.9), Ig G3 4 (%11.4) hastada düşüktü. Ig G4'te düşüklük saptanmadı. Ig A 5 (%14.3) ve Ig M 18 (%51.4) hastada düşük saptandı.

Tablo 4.2. İmmün sistem parametreleri

	Hasta(ortalama±S.S.)	Normal
Mutlak lenfosit sayısı(/ul)	1891.42±717.17	1300-3500
CD4(%)	31.04±8.55	%30-60
CD8(%)	35.43±11.49	%15-50
Th/Ts oranı	1.90±3.99	%0.6-2.8
Total Ig G (mg/dl)	997.37±392.60	700-1600
Ig G1 (mg/dl)	730.65±225.62	405-1011
Ig G2 mg/dl	264.56±151.09	169-786
Ig G3 (mg/dl)	56.50±83.06	11-85
Ig G4 (mg/dl)	47.68±56.51	3-201
Ig A (mg/dl)	175.50±79.64	70-400
Ig M (mg/dl)	124.72±173.64	40-230
B2 mikroglobulin (mg/dl)	0.31±0.18	0.109- 0.253

*S.S. : standart sapma

İmmün sistemle ilgili olarak bakılan parametrelerde düşüklük saptanan ve saptanmayan hastalar arasında cinsiyet, primer tanı, evre, eşlik eden hastalıkların varlığı, aldığı tedaviler, radyoterapi öyküsü, steroid kullanımı, hazırlama rejimi, verilen kök hücre miktarı, tanı-nakil arası süre, nakil-değerlendirme arası süre, sigara ve alkol kullanımı, ECOG performans durumu, remisyon durumu ve aldığı ilaçlar açısından yapılan karşılaştırmada anlamlı fark çıkan özellikler aşağıda özetlenmiştir:

- 1) Total Ig G ve Ig G3 düşüklüğü en sık nakil öncesi ABVD'yi takiben DHAP alan hastalarda saptandı (p=0.024 ve p=0.049).
- 2) Ig M düşüklüğü NHL'de HL'den daha sık saptandı (%66.7 vs %33.3) (p=0.026).
- 3) Ig G1 düşüklüğü yalnızca NHL'li hastalarda saptandı.
- 4) Total Ig G ve Ig G1 düşüklüğü sigara kullanmayanlarda kullanan ve kullanıp bırakmış olanlardan daha sık saptandı (p=0.019 ve p=0.027).

Göz komplikasyonları açısından yapılan değerlendirmede 35 hastanın 5'inde nakil sonrası katarakt gelişimi saptandı. Bunun dışında mikrovasküler retinopati, optik disk ödemi, kanama, enfeksiyöz retinit, keratokonjunktivitis sicca saptanmadı.

Katarakt saptanan grup ile saptanmayan grup arasında cinsiyet, primer tanı, evre, eşlik eden hastalıkların varlığı, aldığı tedaviler, radyoterapi öyküsü, steroid kullanımı, hazırlama rejimi, verilen kök hücre miktarı, tanı-nakil arası süre, nakil-değerlendirme arası süre, sigara ve alkol kullanımı, ECOG performans durumu, remisyon durumu ve aldığı ilaçlar açısından yapılan karşılaştırmada anlamlı fark saptanmadı.

Otuz bir (%88.6) hastanın PA akciğer grafisinde patoloji saptanmazken, 2 (%5.7) hastada interstisyel tutulum, 1 (%2.9) hastada bronkovasküler tutulum, 1 (%2.9) hastada efüzyon, 1 (%2.9) hastada hava hapsi saptandı. Solunum fonksiyon testi ile yapılan değerlendirmede 19 (%54.3) hastada sonuçlar normaldi. Dört (%11.4) hastada obstrüktif, 8 (%22.9) hastada restriktif, 3 (%8.6) hastada mikst tipte kayıp mevcuttu. HRCT ile yapılan değerlendirmede 11(%31.4) hastada normal, 2(%5.7) hastada intersitsiyel pnömonitis, 1(%2.9) hastada bronkovasküler tutulum, 7(%20) hastada amfizem, 4(%11.4) hastada amfizem ve mediastinal LAP, 1(%2.9) hastada plevral sıvı ve mediastinal LAP, 3(%8,6) hastada atelaktazi ve amfizem, 2(%5.7) hastada mediastinal LAP saptandı.

Pulmoner fonksiyon bozukluğu saptanan hastalar saptanmayan grupla karşılaştırıldığında cinsiyet, primer tanı, evre, eşlik eden hastalıkların varlığı, aldığı tedaviler, radyoterapi öyküsü, steroid kullanımı, hazırlama rejimi, verilen kök hücre miktarı, tanı-nakil arası süre, nakil-değerlendirme arası süre, sigara ve alkol kullanımı, ECOG performans durumu, remisyon durumu ve aldığı ilaçlar açısından yapılan karşılaştırmada anlamlı fark saptanmadı.

Kardiyovasküler sistem ve metabolik sendrom açısından yapılan değerlendirmede 33 hastada EKG normaldi, 2 hastada patoloji saptandı. Saptanan patoloji yaygın T negatifliği şeklindeydi. EKO'da EF düzeyi 34 (%97.1) hastada normal (%50'nin üzerinde) iken bir hastada %20 saptandı. ProBNP 4(%11.42) hastada yüksekti (≥ 300 pg/ml).

Kolesterol yüksekliği (≥ 200 mg/dl) olan 8 (%22.9) hasta mevcuttu. Trigliserit yüksekliği (≥ 200 mg/dl) 9 (%25.7) hastada saptandı. HDL düşüklüğü (< 35 mg/dl) 10 (%28.6) hastada saptandı. LDL 9 (%25.7) hastada yüksekti (≥ 100). Açlık kan şekeri yüksekliği (≥ 100) 9 (%25.7) hastada vardı. Ürik asit 4 (%11.4) hastada yüksekti (≥ 7 mg/dl). İnsülin yüksekliği (≥ 29.4) olan 3 (%8.6), C peptid yüksekliği (> 4.4) olan 14 (%40), HOMA indeksi 18 (51.4) yüksek ($\geq 2,5$) hasta mevcuttu. Sistolik kan basıncı

yalnızca 1 hastada yüksekti (>140 mm Hg). Diastolik kan basıncı tüm hastalarda normal (<90 mm Hg) olarak ölçüldü. BMI'yi göre yapılan değerlendirmede 8 (%22.9) hasta obez (≥ 30), 18 (%51.4) hasta kilolu (23.9-30 arası) ve diğer hastalar normal olarak bulundu.

Hastaların toplam maruz kaldıkları antrasiklin dozu 1(%2,9) hastada 150 mg/m^2 , 4(% 11.4) hastada 200 mg/m^2 , 23(%65.7) hastada 300 mg/m^2 , 2(%5.7) hasta 400 mg/m^2 , 5(% 14.3) hastada 475 mg/m^2 saptandı.

Hastalara ait kardiyovasküler sistem parametreleri Tablo 4.3' de verilmiştir.

Tablo 4.3. Kardiyovasküler sistem parametreleri

	Hasta(ortalama\pmS.S.*)	Normal
Kolesterol(mg/dl)	180.77 \pm 43.28	0-200
Trigliserit(mg/dl)	160.77 \pm 89.06	0-200
HDL(mg/dl)	42.57 \pm 11.70	35-55
LDL(mg/dl)	119.22 \pm 30.92	0-100
Ürik asit(mg/dl)	5.81 \pm 1.71	3.4-7
AKŞ(mg/dl)	104.22 \pm 30.92	70-110
İnsülin ıU/ml	13.85 \pm 7.09	2.6-24.9
C-peptid ng/ml	5.22 \pm 5.22	1.1-4.4
HOMA(massU)	3.7 \pm 2.41	<2.5
ProBNP pg/ml	112 \pm 82	0-125
Sistolik KB(mmHg)	124 \pm 12.70	≤ 140
Diastolik KB(mmHg)	76.85 \pm 7.18	≤ 90
EF	61.88 \pm 8.09	≥ 50
BMI (kg/m ²)	27.22 \pm 3.31	Düşük $<18,5$ Normal 18.5-23.9 Kilolu 24-29.9 Obez ≥ 30 Morbid obez ≥ 40

*S.S.: standart sapma

Bakılan kardiyak risk faktörlerinde patoloji saptanan ve saptanmayan hasta grubu arasında cinsiyet, primer tanı, evre, eşlik eden hastalıkların varlığı, aldığı tedaviler, kümülatif antrasiklin maruziyeti (mg/m^2), radyoterapi öyküsü, steroid kullanımı, hazırlama rejimi, verilen kök hücre miktarı, tanı-nakil arası süre, nakil-değerlendirme arası süre, sigara ve alkol kullanımı, ECOG performans durumu, remisyon durumu ve aldığı ilaçlar açısından yapılan karşılaştırmada anlamlı fark çıkan özellikler aşağıda özetlenmiştir:

- 1) pro BNP düzeyi nakil sırasında daha ileri yaşta olan hastalarda daha yüksek bulundu. (46.17 ± 12 vs 57.82 ± 8.69) ($p=0.007$)

Karaciğer ilişkili geç etkilere bakıldığında AST 1 (%2.9) hastada, ALT 3 (%8.6) hastada yüksek (>40 U/l), ALP 6(%17.1) hastada yüksek(130 u/l), GGT 8(%22,9) hastada yüksek(>61 U/l), direkt bilirubin 1 (%2.9) yüksek($>0,03$ mg/dl), PT 5 (%14.3) hastada uzun(>13.6 sn), fibrinojen 1 (%2.9) hastada yüksek (>400 mg/dl) saptandı. Ancak yükseklikler anlamlı düzeyde olmadığından ileri laboratuvar ve görüntüleme tetkiki yapılmadı. Hastalara ait ortalama ve standart sapma değerleri Tablo 4.4'te verilmiştir. Nakil öncesi HBV pozitifliği saptanan 2 hastada, antiviral süpresyon altında transaminaz yüksekliği saptanmadı.

Tablo 4.4. Karaciğer ilişkili laboratuvar verileri

	Hasta(ortalama± S.S.*)	Normal
AST (U/L)	21.82±7.09	0-40
ALT(U/L)	22.48±11.64	0-40
ALP(U/L)	97.00±41.56	40-130
GGT(U/L)	42.20±39.64	8-61
Total bilirubin(mg/dl)	0.50±0.21	0.1-1.1
Direkt bilirubin(mg/dl)	0.17±0.08	0.0-0.3
PT(sn)	11.71±0.08	8-13.6
aPTT(sn)	27.46±6.53	24-40
Fibrinojen(mg/dl)	376.92±114.03	200-400
Ferritin (ng/ml)	42±21.28	13-150

*S.S.: standart sapma

Karaciğer fonksiyon testlerinde saptanan hastalar saptanmayan grupla karşılaştırıldığında cinsiyet, primer tanı, evre, eşlik eden hastalıkların varlığı, aldığı tedaviler, radyoterapi öyküsü, steroid kullanımı, hazırlama rejimi, verilen kök hücre miktarı, tanı-nakil arası süre, nakil-değerlendirme arası süre, sigara ve alkol kullanımı, ECOG performans durumu, remisyon durumu ve aldığı ilaçlar açısından yapılan karşılaştırmada anlamlı fark saptanmadı.

Böbreklerle ilişkili geç etkiler değerlendirildiğinde BUN 6 (%17.1) hastada, kreatinin klirensi 1 (%2.9) hastada düşükken; potasyum 1 (%2.9) hastada Cl 1(%2.9) hastada normalden yüksekti. İdrar mikroskobisinde patoloji saptanan hasta yoktu. Spot idrar protein/spot idrar kreatinin oranı 8 (%22.9) hastada normalden yüksekti. Renal laboratuvar sonuçları Tablo 4.5'te belirtilmiştir.

Tablo 4.5. Renal fonksiyonlarla ilişkili laboratuvar sonuçları

	Hasta (ortalama±S.S.*)	Normal
BUN(mg/dl)	17.00±7.41	5-20
Kreatinin(mg/dl)	1.05±0.62	0.5-1.2
Kreatinin klirensi (ml/min/1.73 m ²)	88,00±24,59	≥ 60
Kalsiyum(mg/dl)	9.40±0.58	8.6-10.2
Fosfor(mg/dl)	3.25±0.76	2.7-4.5
Sodyum(mg/dl)	142±3.20	135-150
Potasyum(mg/dl)	4.41±0.63	3.5-5.5
Klor(mg/dl)	103.37±3.79	98-107
Spot idrar protein/kreatinin (gr/gün)	0.372±1.10	≤0.4

*S.S.: standart sapma

Renal fonksiyonlarla ilişkili laboratuvar sonuçları normal seviyeler dışında saptanan hasta sayısı yeterli olmadığından cinsiyet, primer tanı, evre, eşlik eden hastalıkların varlığı, aldığı tedaviler, radyoterapi öyküsü, steroid kullanımı, hazırlama rejimi, verilen kök hücre miktarı, tanı-nakil arası süre, nakil-değerlendirme arası süre, sigara ve alkol kullanımı, ECOG performans durumu, remisyon durumu ve aldığı ilaçlar açısından karşılaştırma yapılmadı.

Endokrinolojik değerlendirmede infertilite tarifleyen hasta yoktu. 9 kadın hastanın 7'si postmenapozal, 2'si foliküler fazda olarak saptandı. Tüm kadınlarda estradiol, progesteron, FSH, LH düzeyleri yaş ve siklus fazına göre normal aralıklarda idi. Endokrin laboratuvar sonuçları Tablo 4.6' da özetlenmiştir.

Erkek hastalara impotans açısından yapılan sorgulamada 26 erkek hastanın 14 (%53)'ünde saptandı. Total testosteron 12 (%46.2) hastada, serbest testosteron 10 (%38.5) hastada düşük; FSH 19 (%73.07) hastada, LH 18 (%69.23) hastada yüksek saptandı.

Erkeklerde gonadal fonksiyonlar açısından anormal değerler saptanan hastalar ile saptanmayan grup arasında cinsiyet, primer tanı, evre, eşlik eden hastalıkların varlığı, aldığı tedaviler, radyoterapi öyküsü, steroid kullanımı, hazırlama rejimi, verilen kök hücre miktarı, tanı-nakil arası süre, nakil-değerlendirme arası süre, sigara ve alkol kullanımı, ECOG performans durumu, remisyon durumu ve aldığı ilaçlar açısından yapılan karşılaştırmada anlamlı fark saptanmadı.

Tüm hastalar için bakıldığında TSH 5 (%4.2) hastada yüksek(>4,2 pg/ml), serbest T3 1 (%2.9) hastada yüksek (>4.4 pg/ml), serbest T4 2 (%5.7) hastada yüksek(>1.7 ng/dl) bulundu. TSH düşüklüğü 4 (%11.4) (<0,27 pg/ml), serbest T3 düşüklüğü4 (%11.4) hastada(>2 pg/ml) saptandı. Serbest T4'ü düşük olan hasta mevcut değildi.

Tiroid fonksiyon testlerinde anormallik saptanan ve saptanmayan hasta grubu arasında cinsiyet, primer tanı, evre, eşlik eden hastalıkların varlığı, aldığı tedaviler, radyoterapi öyküsü, steroid kullanımı, hazırlama rejimi, verilen kök hücre miktarı, tanı-nakil arası süre, nakil-değerlendirme arası süre, sigara ve alkol kullanımı, ECOG performans durumu, remisyon durumu ve aldığı ilaçlar açısından yapılan karşılaştırmada anlamlı fark saptanmadı.

Hem kadın hem erkek hastalar için bakılan sabah kortizolü 6 (17,1%) hastada yüksek (>19,4 ug/dl), GH 5 (%14,3) hastada yüksek (kadınlar için >9.88 ng/ml, erkekler için >2.47 ng/ml), PTH 10 (28,6%) hastada yüksek(>65pg/ml) bulundu. BMD'de T skorunun -2.5' un altında olması osteoporoz, -1 ile -2.5 arasında olması osteopeni kabul edildi. BMD'de 9 (%25,71) hastada osteopeni, 5 (%14,28) hastada osteoporoz saptandı. Kemik dansitesi düşük olan hastalar ile normal olan hastaların PTH, kortizol, tiroid fonksiyon testleri, Ca, P düzeyleri arasında fark saptanmadı.

Tablo 4.6. Endokrin laboratuvar sonuçları

	Hasta(ortalama± S.S.*)	Normal
Total testosteron (ng/dl)	312.66±221.62	273- 816
Serbest testosteron (pg/ml)	13.33±19.82	8,69-54,69
TSH (pg/ml)	2.5±1.53	0.27-4,2
Serbest T3 (pg/ml)	2.83±0.85	2.0-4.4
Serbest T4 (ng/dl)	1.18±0.15	0.93-1.7
FSH (mIU/ml)	10.5±7.00	foliküler fazda 3.5-12.5,
	-	ovulasyon 4.7-21.5,
	-	luteal fazda 1.7-7.7,
	58.52±23.97	postmenopozal 25.8-134.8,
LH (mIU/ml)	24,25±18,64	erkek 1.5-12.4
	8.63±0.89	foliküler fazda 2.4-12.6
	-	ovulasyon 14-95.6
	-	luteal fazda 1-11.4
	32.85±15.45	postmenopozal 7.7-58.5
Estrodiol (pg/ml)	9.96±5.40	erkek 1.7-8.6
	20.25±3.18	foliküler fazda 12.5-166
	-	ovulasyon 85.8-498
	-	luteal fazda 43.8-211
	6.77±3.46	postmenopozal 5-54.7
Progesteron (pg/ml)	20.64±11.31	erkek 7.63-42.6
	0.81±0.41	foliküler fazda 0.2-1.5
	-	ovulasyon 0.8-3
	-	luteal fazda 1.7-27
	0.42±0.31	postmenopozal 0.1-0.8
Sabah kortizolu (ug/dl)	0.67±0.52	erkek 0.2-1.4
	15.91±5.46	6.2-19.4
GH (ng/ml)	0.80±0.69	kadında 0.126-9.88
	1.47±2.09	erkek 0.03-2.47
PTH (pg/ml)	50.99±48.26	15-65

*S.S.: standart sapma

Kemik dansitometrisinde patoloji saptanan ve saptanmayan hasta grubu arasında cinsiyet, primer tanı, evre, eşlik eden hastalıkların varlığı, aldığı tedaviler, radyoterapi öyküsü, steroid kullanımı, hazırlama rejimi, verilen kök hücre miktarı, tanı-nakil arası süre, nakil-değerlendirme arası süre, sigara ve alkol kullanımı, ECOG

performans durumu, remisyon durumu ve aldığı ilaçlar açısından yapılan karşılaştırmada anlamlı fark saptanmadı.

Hastaların metabolik sendrom açısından taranan trigliserit, HDL, AKŞ, sistolik kan basınçları(tüm hastaların diastolik kan basıncı normal sınırlarda olduğu için tabloya eklenmedi), vücut kitle indeksi(BMI) ve insülin direnci açısından HOMA skorları ve cinsiyet verileri Tablo 4.7’ de belirtildi. Beş hasta metabolik sendrom kriterlerini karşıladı. Metabolik sendrom kriterlerini karşılayan 5 hastanın cinsiyet, trigliserit, HDL, AKŞ, sistemik kan basıncı, BMI, HOMA indeksleri Tablo 4.8’ de özetlenmiştir.

Tablo 4.7. İnsülin direnci tablosu

		HOMA İndeksi			
		<2.51		2.5<	
		Kadın	Erkek	Kadın	Erkek
Trigliserit	<200	6	10	2	8
	>200	0	1	1	7
HDL	<35	0	3	0	7
	≥35	6	8	3	8
AKŞ	<70	0	1	0	0
	70-110	5	9	3	8
	>110	1	1	0	7
SKB	≤140	6	11	3	14
	>140	0	0	0	1
BMI	Zayıf	0	0	0	0
	Normal	2	6	0	1
	Kilolu	3	5	3	7
	Obez	1	0	0	7
	Morbid	0	0	0	0

Tablo 4.8. Metabolik sendrom tanılı hastaların verileri

No	Cins	TG	HDL	AKŞ	SKB	BMI	HOMA
1	Erkek	<200	<35	>110	>140	Obez	>2,5
2	Erkek	>200	<35	>110	≤140	Kilolu	>2,5
3	Erkek	>200	<35	70-110	≤140	Kilolu	>2,5
4	Erkek	>200	<35	>110	≤140	Obez	>2,5
5	Erkek	>200	≥35	>110	≤140	Kilolu	>2,5

5.TARTIŞMA

Literatürde OKHN sonrası immün sistemin geç dönem durumuyla ilişkili çalışmamıza benzer bir değerlendirmeye rastlamadık. AKHN'nin immün sistem üzerine daha uzun süre etki ettiği bilinmekle birlikte çalışmamızda median 5 yıl sonra yapılan değerlendirmede hastaların 9'unda (%26) mutlak lenfopeni, 12'sinde (%34.3) CD4 lenfopeni, 1'inde (%2.9) CD8 lenfopeni saptandı. Th/Ts oranı 7 (%20) hastada düşüktü. Total Ig G (%17.1) ,Ig A 5 (%14.3) ve Ig M 18 (%51.4) hastada düşük saptandı. Hastalarda klinik olarak immün sistem baskılanmasını düşündürecek klinik bulgular olmamakla birlikte bu bulgular bize OKHN sonrası geç dönemde de immün sistem üzerine etkilerin devam edebileceğini düşündürdü. Ancak hastalarımızın bir kısmı nakil sonrası nüks nedeniyle tekrar kemoterapi aldığından, hasta sayımızın düşüklüğü de göz önünde bulundurularak verilerimiz tek başına OKHN etkisi olarak yorumlanamadı. Bu konuyla ilgili daha geniş prospektif çalışmalara ihtiyaç olduğu düşünüldü.

Majhail ve ark.(95) HL ve NHL nedeniyle OKHN yapılan hastalar ile sağlıklı kardeş kontrollerini kıyasladıkları ve median takip süresi 6 yıl olan çalışmada hasta grubunda katarakt sıklığını artmış olarak bulmuşlardır. Hazırlama rejiminde TBI bulunan grupta daha sık katarakt gözlenmiştir.

Bizim çalışmamızda saptanan tek göz komplikasyonu katarakt olup 6 hastada gelişmiştir. Hastaların 4'ü erkek 2'si kadın olup bir hastada steroid kullanımı olmamasına rağmen gelişmiştir. Hastalarımızda TBI öyküsü bulunmayıp nakil öncesi göz muayeneleri rutin olarak yapılmadığından katarakt gelişiminin yaşlanma ve/veya steroid kullanımı ile ilişkisi değerlendirilememiştir. Kontrol grubu da bulunmaması nedeniyle bu sonuç optimal biçimde yorumlanamamıştır.

Çalışmamızda göz komplikasyonu olarak değerlendirilen diğer durumlar genellikle kronik GVHH ve TBI ilişkili olarak rapor edilmişlerdir (96,97). Otolog nakil hastalarında göz komplikasyonlarına ilişkin veri az olup bu hastaların da uzun dönem takip edilmesi ve ilişkili risk faktörlerinin ortaya konmasının önemli olduğu kanaatindeyiz.

Geç başlangıçlı non-infeksiyöz solunum sistemi komplikasyonları hematopoetik kök hücre nakli sonrası sık ve genellikle nakilden 3 ay- 2 yıl sonra görülür. Bu komplikasyonlara bağlı fonksiyonel sonuçlar ise yıllarca devam edebilmektedir (72). Otolog nakil yapılan hastalarda pulmoner fonksiyonla ilgili yapılan değerlendirmede difüzyon kapasitesi ve total akciğer kapasitesinde nakil öncesi değerlere göre azalma olduğu bildirilmiştir. Fakat bu fonksiyon anormallikleri çoğunlukla asemptomatik seyretmektedir.

Bizim hastalarımızda da değerlendirme döneminde solunum sistemine ait semptom mevcut değildi. Nakil öncesi difüzyon kapasitesi ve total akciğer kapasitesi rutin değerlendirme kapsamında olmadığından hasta grubumuzda değerlendirilmedi.

Akciğer fonksiyonlarındaki azalma genellikle hazırlama rejimi olarak kullanılan karmustinle ilişkili olup malignite relapsı da etkili olabilir (98,99). Pnömonitis karmustin içeren yüksek doz KT rejimlerinin iyi bilinen bir komplikasyonudur.

Carlson ve ark. (100) otolog nakil sonrası sağ kalımı 6 ay üzerinde olan 102 hastanın pulmoner fonksiyonlarını değerlendirdikleri çalışmada median 12 aylık takipte interstisyel pnömonitis sıklığını %11 ve majör risk faktörünü TBI olarak bildirmişlerdir.

Arvidson ve ark. (101) otolog nakil yapılan 27 çocuk hastayı median 4.1 yıl sonra değerlendirdikleri çalışmada TBI alan hastalarda solunum fonksiyon testlerinde 6 ay sonra bazale göre TLC(total akciğer kapasitesi)'de %11, VC(vital kapasite)'de %13, FEV1'de %15 azalma bildirmişlerdir.

Lane ve ark. (102) hazırlama rejimi olarak CBV alan lenfomalı 222 hastada pnömonitis sıklığını %22 olarak rapor etmişlerdir. Risk faktörleri mediastinal radyoterapi, karmustin dozunun >1000 mg, yaşın <54 olması şeklinde belirtilmiştir.

Çalışmamızda %5.7 hastada interstisyel pnömonitis mevcuttu. Hastaların tümü m2 başına eşit dozda karmustin (300 mg/m2) aldığından karmustinin pnömonitis sıklığı üzerine etkisi değerlendirilemedi. Carlson ve ark.'nın (100) çalışmasında majör risk faktörü olarak bildirilen TBI bizim hasta grubumuzda hiçbir hastaya uygulanmamıştı. Bu durum bize TBI almayan hastalarda da pnömonitis açısından dikkatli olunması gerektiğini düşündürdü.

Badier ve ark. (103) otolog ve allojeneik nakil yapılan 117 hastayı nakil sonrası 100. gün ve 1. yılda değerlendirdikleri çalışmada TLC’de hafif azalma bildirmişlerdir. Azalma hematolojik hastalık, önceki pulmoner hastalık, radyoterapi ya da akciğere toksik kemoterapi ile ilişkili bulunmuştur. Otolog nakil hastalarında sonuçlar önceki pulmoner durumdan etkilenmiştir. TLC’deki azalma otolog nakil grubunda allojeneik grubuna göre daha fazla azalmasına rağmen her iki grupta normal sınırlarda kalmıştır. Otolog nakil hastalarında relaps akciğer fonksiyonlarını etkileyen önemli bir faktör olarak bulunmuştur.

SFT değerlendirmemizde TLC rutin bir parametre olmamakla birlikte risk faktörü olarak değerlendirilen parametrelerden hiçbirinin SFT üzerine etkisi saptanmadı. Bunun hasta sayısının azlığı ile ilişkili olabileceği düşünüldü. Ayrıca hastalarımız arasında allojeneik nakil yapılan olguların yer almaması da bu sonuca katkı yapmış olabilir.

Cerveri ve ark. (104) otolog ve allojeneik nakil yapılan 52 çocuk hastayı nakilden 3-11 yıl sonra değerlendirdiklerinde solunum fonksiyon testleri %62 hastada normal saptanmış olup, %23 hastada restriktif paternde kayıp gözlemiştir. Birden fazla remisyon, allojeneik nakil ve pulmoner enfeksiyon varlığı sonuçlar üzerinde etkili bulunmuştur.

Çalışmamızda solunum fonksiyon testleri 19 (%54.3) hastada normal iken, 4 (%11.4) hastada obstrüktif, 8 (%22.9) hastada restriktif ve 3 (%8.6) mikst tipte kayıp saptandı. Bu sonuçlar erişkin grupta ve yalnızca otolog nakil yapılan hastalara ait olmakla birlikte obstrüktif ve restriktif kayıp oranlarının literatürle benzer olduğu görüldü. Bu durum bize otolog nakil yapılan hastaların da allojeneik nakil yapılan grup kadar dikkatli takip edilmesi gerektiğini düşündürdü.

Otolog hematopoetik kök hücre nakli sonrası obstrüktif hava yolu hastalığı nadir olmakla birlikte ölümcül bronşiolitis obliterans bildirilmiştir (105). Frankovich ve ark. (106) hazırlama rejimi olarak siklofosamid, etoposid, karmustin, nitrozüre, ±TBI alan 34 relaps ya da refrakter HL’ li çocuk hastada bleomisin, nakil öncesi solunum fonksiyonları ve torakal radyoterapiyi akciğer komplikasyonlarıyla ilişkili bulmazken; atopi öyküsünü risk faktörü olarak bildirmişlerdir. Aynı çalışmada 8 hastada interstisyel pnömonitis, 1 hastada bronşiolitis obliterans saptanmıştır.

Çalışmamızda bronşiolitis obliterans tanı kriterlerini karşılayan hasta saptanmamıştır.

Diğer komplikasyonların aksine HKHN sonrası klinik olarak aşikar kardiyak komplikasyonlar nadirdir. Önceleri yaş ve kardiyak disfonksiyon nakil için daha kısıtlayıcı kabul edilmekteyken bugün daha yaşlı hastalara nakil yapılıyor olması bozulmuş kardiyak fonksiyon sıklığının artmasına neden olabilir (77).

Kardiyak komplikasyon terimi genellikle kardiyomyopati, valvüler anomali ya da iletim bozukluğuna bağlı subklinik ya da aşikar kalp yetmezliği için kullanılmaktadır. Kardiyovasküler hastalık ise serebrovasküler, koroner ve periferik arteriyel olmak üzere tüm arteriyel ağı ilgilendiren hastalıkları kapsar. Biz çalışmamızda kardiyak komplikasyon olarak ön planda kalp yetmezliğini değerlendirmeyi amaçladık. Bu amaçla ejeksiyon fraksiyonu ve proBNP düzeylerini değerlendirdik.

Ruiz-Soto ve ark. (107) OKHN yapılan 493 agresif NHL'li hastayı değerlendirdikleri çalışmada sol ventrikül disfonksiyonu geliştiren hasta oranını %6 olarak bildirmişlerdir. Bu hastaların yalnızca %2'si semptomatik olarak raporlanmıştır. Bizim çalışmamızda sadece bir hastada (%2.8) kalp yetmezliği saptanmış olup, bu hasta semptomatik seyretmiştir.

Yaptığımız literatür taramasında OKHN yapılan lenfomalı hastaların kardiyak komplikasyonlar açısından proBNP ile değerlendirildikleri bir çalışmaya rastlayamadık. ProBNP'ye ilişkin çalışmalara (108-110) sıklıkla allojeneik kök hücre yapılan hastalar dahil edilmişti. Ayrıca ölçümler daha erken döneme aitti ve seri ölçümler yapılarak değerlendirilmişti. Bizim çalışmamızda proBNP düzeyi cut off olarak 300 pg/dl alındığında 4(% 11.4) hastada yüksek saptandı. Hastaların tümü erkek cinsiyetteydi. Ancak proBNP yüksekliği olan 3 hastada EF ve EKG normal, klinik olarak asemptomatikken; semptomatik olan bir hastada EKG'de yaygın T negatifliği ve EKO'da EF düşüklüğü (%20) saptandı.

Asemptomatik hastalarda proBNP' nin yüksek olmasını açıklayan kalp dışı nedenler (akut pulmoner embolizm, pulmoner hipertansiyon, sepsis, kronik obstrüktif akciğer hastalığı ve hipertiroidi) mevcut değildi. Ancak hastaların tümünde SFT'de restriktif tipte kayıp olması OKHN sonrası akciğer fonksiyonlarını değerlendirmede proBNP'nin de rolü olabileceğini düşündürdü.

HKHN sonrası geç kardiyovasküler olaylardan kümülatif antrasiklin dozu, mediastinal radyoterapi, nakil öncesi kardiyak fonksiyon, hazırlama rejiminin tipi ve yoğunluğu sorumlu tutulmuştur (77). Çalışma grubumuzdaki hastalarda sorumlu tutulan bu faktörler ile EF ve proBNP düzeyleri arasında ilişki saptamadık.

Nakil sonrası karaciğer disfonksiyonu en sık GVHH, VOD, sepsis ve demir aşırı yükü ile ilişkili bulunmuştur. Ho ve ark. (82) 2 yıldan uzun süre takip edilen 63 otolog ve 58 allojeneik nakil hastasını değerlendirdikleri çalışmada AKHN yapılan hastaların %72'sinde ve otolog nakil hastalarının %33'ünde karaciğer fonksiyon testlerinde anormallik saptamışlardır. AKHN grubunda en sık nedenler GVHH, ilaçlar ve demir aşırı yükü iken; OKHN grubunda ilaçlar ve sepsis en sık neden olarak bulunmuştur.

Çalışmamızda karaciğere yönelik yapılan değerlendirmelerde saptanan anormallikler yalnızca karaciğer enzim yüksekliği şeklindeydi ve bunlar arasında en sık saptanan GGT(%22.9) ve ALP(%17.1) yüksekliği idi. GGT yüksekliği daha çok kronik GVHH varlığında görülmekte olup, bizim çalışmamızda OKHN yapılan hastalarda en sık gözlenen anormallikti. Karaciğer enzim yükseklikleri hafif düzeyde olduğundan USG ile değerlendirme yapılmamış olmakla birlikte bu durumun çoğu hastada gözlenen kilo artışı ve dolayısıyla hepatosteatoz ile ilişkili olabileceği düşünüldü.

HKHN sonrası HBV ile ilişkili komplikasyonlar o toplumdaki HBV sıklığı ile ilişkilidir (111). Türkiye için bildirilen HBV sıklığı %2-7 arası (112) olup bizim çalışma grubumuzda HBV pozitifliği %5.71 olarak saptanmış olup bu genel toplumu yansıtmıştır.

HBV reaktivasyonu sitotoksik KT'nin iyi bilinen komplikasyonlarından. OKHN yapılan NHL hastalarında da tanımlanmıştır. Proflaktik antiviral tedavi reaktivasyon sıklığını ve şiddetini azaltır (113,114). Çalışma grubumuzda HBV pozitif olan 2 hastada HBV reaktivasyonu gözlenmedi. Bu durum hastaların almakta oldukları antiviral tedavinin (lamuvidin ve tenofovir) katkısı olarak yorumlandı. Aynı hastaların geç dönem komplikasyonlar açısından değerlendirilen karaciğer fonksiyon testleri normal bulundu. Sonuçlarımız antiviral tedavi altında ve uygun takip yapılması durumunda HBV pozitifliğinin OKHN geç dönem komplikasyonlarına olumsuz etki etmeyebileceğini düşündürdü.

McKay ve ark (115) otolog ve allojeneik nakil sonrası en az bir yıl yaşayan hastaları değerlendirdiklerinde %88’inde ferritin yüksekliği saptamışlardır. Karaciğer fonksiyon testlerinde bozukluk bu hastalarda sık gözlenmiştir. Ferritin yüksekliğinin viral hepatit, VOD ya da GVHH’ ye bağlı karaciğer hasarına katkıda bulunduğunu ileri sürmüşlerdir. Bizim hasta grubumuzda ferritin yüksekliği saptanmadı. Hastalarımızın sadece otolog nakil yapılan hastalar olması ve tümünün ferritin düzeylerinin normal olmasının karaciğer fonksiyon testlerinde belirgin anormallik saptanmamasını açıklayabileceği düşünüldü.

HKHN sonrası geç dönem böbrek disfonksiyonu riskinin büyüklüğüne ilişkin bilgi azdır. Çeşitli nefrotoksik ajanların kullanımı renal disfonksiyonla güçlü ilişki gösterir (116). Nakil hastalarında KBY gelişimi için bildirilen diğer risk faktörleri; nakil aşamasında ileri yaş, nakil sonrası hipertansiyon, nakil öncesi düşük glomerüler filtrasyon hızı, hazırlama rejiminde fludarabin ve tek doz TBI kullanılması, GVHH varlığıdır (73).

Çalışmamızda değerlendirme döneminde KBY kriterlerini karşılayan 1 hasta saptandı. Hastanın nakil öncesi dönemden itibaren olan ve genel toplum için bildirilen KBY risk faktörü olarak bildirilen kontrolsüz HT’si mevcuttu. Ancak bu hastada KBY’nin gelişimine relaps nedeniyle verilen nefrotoksik ilaçların kullanımının da katkıda bulunmuş olabileceği düşünüldü.

Moser ve ark. (117) otolog HKHN sonrası ≥ 2 yıl yaşayan 757 NHL’li hastayı geç komplikasyonlar açısından değerlendirdikleri çalışmada 15 yıllık kümülatif renal yetmezlik insidansını %11 olarak hesaplamışlardır. Renal yetmezlik gelişimi sisplatin ve MOPP rejimiyle ilişkili bulunmuştur.

Çalışmamızda KBY sıklığı %2.85 olarak bulundu. KBY gelişen hastanın değerlendirilmesi nakil sonrası 7.yılda yapılmıştı. KBY sıklığının Moser ve ark. çalışmasına göre daha düşük bulunmasının hasta grubumuzda sadece NHL değil HL’li hastaların da olması, hasta sayısının daha az olması ve takip süresinin daha kısa olması ile ilişkili olabileceği düşünüldü.

Ruiz-Soto ve ark. (107) otolog HKHN uygulanan 439 agresif NHL tanılı, 98’i erkek, 60’ı kadın ve median yaşı 46 olan hastaları nakil sonrası median 3 yıl takip etmişlerdir. Geç komplikasyon saptanan hasta sayısı 68 olan çalışmada sadece 1 hastada renal yetmezlik saptanmıştır. Çalışmamızdaki renal yetmezlik oranının bu

çalışmaya göre daha yüksek bulunmasına hastalarımızın daha ileri yaşta olmasının, HL'li hastaların da dahil edilmesinin ve median takip süremizin daha uzun olmasının etki ettiği düşünüldü.

Choi ve ark. (118) otolog ve allojeneik HKHN yapılan hematolojik malignite ya da aplastik anemili 1190 hastayı geç dönem böbrek hastalığı riski açısından değerlendirmişlerdir. Hastalar en az nakil sonrası bir yıl yaşamış olup kronik böbrek hastalığı(KBY) ≥ 3 ay devam eden serum kreatinin yüksekliği ve GFR < 60 ml/dk/1.73 m² olarak tanımlanmıştır. KBY'nin 5 yıllık kümülatif insidansı %4.4 (OKHN % 3.8; AKHN % 14.5) olarak hesaplanmıştır. İleri yaş, siklosporin kullanımı ve primer tanının MM olması risk faktörü olarak tanımlanmıştır. Toplam 284(%24) NHL'li hastanın 15(%25), 161(%14) HL'li hastanın 3 (%5)'ünde, 562(%47) otolog nakilli hastanın 23(%38)' inde KBY saptanmıştır.

Allojeneik nakil hastalarında böbrek fonksiyon bozukluğu gelişiminin otolog nakil hastalarına göre daha sık görüldüğü birçok çalışmada bildirilmiştir. Bu grupta verilerin daha kısıtlı olması nedeniyle biz sadece otolog nakil hastalarında renal fonksiyon bozukluğu gelişimi değerlendirdik. Hasta özellikleri, hazırlama rejimleri ve uygulanan destek tedavilerindeki farklılıklar yapılan çalışmaların birebir kıyaslanmasını güçleştirmekle birlikte; bizim çalışmamız OKHN'nin renal fonksiyonlar üzerine belirgin olumsuz bir etkisi olmadığını ancak genel popülasyona ait risk faktörlerini taşıyan hastaların daha dikkatli değerlendirilmesi gerektiğini düşündürmüştür.

Mertens ve ark. (92) kemik iliği transplantasyonu yapılan pediyatrik ve erişkin 270 hastayı değerlendirdikleri çalışmada gonadal disfonksiyon oranını erkeklerde %92, kadınlarda %99 olarak bulmuşlardır. Hastaların %9'u HL ve %7'si NHL tanısına sahiptir. Gonadotropin düzeyleri kadınlarda daha fazla ve daha erken artma eğilimi göstermiştir. Nakil sırasındaki yaş ile gonadotropin yüksekliği arasında pozitif ilişki saptanmıştır. RT öyküsü olan hastalarda FSH yüksekliği daha sık bulunmuştur. Gonad fonksiyonlarının iyileşmesi erkeklerde kadınlardan daha fazla ve daha erken gözlenmiştir.

Schimmer ve ark. (119) OHKN sonrası en az 18 ay hastaliksız yaşayan, nakil sırasında 50 yaş altı ve premenopozal olan 70 hastayı over fonksiyonlarının iyileşmesi açısından değerlendirmişlerdir. Hastaların %29'unda nakil sonrası median 24 ayda

over fonksiyonlarında düzelme gözlenmiştir. Genç yaşta olmak, ovaryan iyileşmeyi öngördürmüştür. Over fonksiyonlarında düzelme TBI almayan kadınlarda daha sık gözlenmiştir. Alkilleyici ajan kullanımı ile ilişki saptanmamıştır.

Naessén S ve ark. (120) 26'sı allojeneik 11'i otolog olan 37 HKHN yapılmış ve sadece kemoterapi uygulanmış 15 premenopozal hastayı birlikte değerlendirdikleri çalışmada over fonksiyonları, fertilité ve kemik mineral yoğunluğunu 9-13 yıllık takipte yıllık ölçümlerle takip etmişlerdir. Tümü HRT verilen hastalarda PTH ve kalsiyum düzeyleri normal iken BMD'de hafif azalma gözlenmiştir. Ayrıca 4 hastada terme ulaşan spontan gebelik, 2 hastada spontan düşük rapor edilmiştir.

Çalışma grubumuzun çoğunluğu erkek (9 kadın, 26 erkek) hastalardan oluşmaktaydı. Kadın hastalarımızın çoğunluğu (5/9) zaten nakil öncesi dönemde menopoza girmişti. İki hastanın değerlendirme döneminde düzenli adet görmekte olduğu öğrenildi. Nakil sonrası menopoza giren 2 hastanın menopoz dönemi yaş ile uyumlu olarak geliştiğinden nakil işleminin menopoz yaşını etkilemediği düşünüldü. FSH, LH, östrojen ve progesteron düzeyleri tüm kadın hastalarda yaş ve menopoz durumuyla uyumluydu. Hastalarımızın hiçbirinde gonad fonksiyonlarını sıkça etki ettiği bilinen TBI öyküsü yoktu. Yedi hastanın nakil öncesi dönemde doğum öyküsü mevcuttu. Nakil sonrası sağlıklı doğum gerçekleştiren 2 hastadan birisinin ilk gebeliğiydi. Verilerimiz OKHN' nin kadın gonad fonksiyonları üzerine belirgin olumsuz etkisi olmadığını düşündürmüş olup hasta sayımız kesin bir sonuç çıkarmak için yeterli değildir.

Schimmer ve ark. (121) OKHN yapılan ≤ 50 yaş, nakil sonrası en az 6 ay remisyonda kalan ve tanıları HL(n=9), AML(n=4), NHL(n=3) olan 16 erkek hastada seksüel fonksiyonları değerlendirmişlerdir. Hastaların %75'inde normal seksüel aktivite, %87.5' inde normal erektil fonksiyon saptamışlardır. On altı hastanın dördü orta düzeyde cinsel isteksizlik, 2'si sık erektil disfonksiyon tariflemiştir. Libidosu azalan ve erektil fonksiyon bozukluğu olan tüm hastalarda primer tanının HL olduğu görülmüştür. FSH yüksekliği %88, LH yüksekliği %47 ve testosteron düşüklüğü %38 hastada saptanmış olup testosteronu düşük olan hastaların tümü de HL tanısı mevcut olanlardır.

Somali ve ark. (122) 28 otolog (6 erkek, 22 kadın) ve 44 allojeneik (25 erkek, 19 kadın) nakil yapılan, nakil sırasındaki median yaşı 32.6 olan, 4'ü NHL ve 16'sı HL

olan hematolojik maligniteli hastaları değerlendirdikleri çalışmada hipergonadotropik hipogonadizmi kadınların %97'sinde erkeklerin ise %19'unda saptamışlardır. Erkeklerin %32'sinde testosteron normal ve LH yüksek iken; %68'inde FSH yüksek bulunmuştur.

Çalışmamızdaki 26 erkek hasta gonad fonksiyonları açısından değerlendirildiğinde 14/26 (%53) hasta impotans tarifledi. Total testosteron 12 (%46.2), serbest testosteron 10 (%38.5) hastada düşük saptandı. FSH 19 (%73.07) ve LH 18 (%69.23) hastada yüksekti.

Çalışmamızda impotans oranı Schimmer ve ark. (121) tarafından bildirilen orana göre yüksek (%25 vs %53) bulunmakla birlikte bu farkın çalışmamıza sadece lenfoma tanılı hastaların alınmış olmasına bağlı olabileceği düşünüldü. Yaptığımız literatür taramasında OKHN yapılmış lenfoma hastalarındaki impotans oranını belirten çalışmaya rastlanmadı. FSH, LH ve testosteron düzeyleriyle ilgili anormallikler literatürle benzer oranda saptandı.

Schimmer ve ark. (121) gonad fonksiyon anormalliği olan hastaları tanılara göre değerlendirmiş ve HL' li hastalarda anormallik oranını daha fazla bulmuş olmakla birlikte; FSH, LH ve testosteron açısından HL ve NHL' li hastalarımızı kıyasladığımızda fark saptamadık. Bu farkın o çalışmada değerlendirilen lenfomalı hasta sayısının düşük olmasıyla ilişkili olabileceğini düşündük.

AKHN yapılmış olan hasta gruplarında artmış TSH ve normal serbest T4 düzeyleri ile birlikte olan "subklinik hipotiroidizm" en sık görülen form ve olguların %7-37'sinde bildirilmiştir. Aşık hipotiroidizm sıklığı ise %2-15 arasında belirtilmiştir (90,91).

Keilholz ve ark. (123) OKHN yapılan AML ve lenfomalı 32 hastayı değerlendirdikleri çalışmada median 15. ayda endokrin fonksiyonları değerlendirmişlerdir. Tiroid fonksiyonu olarak TSH, T3 ve T4'ün değerlendirildiği çalışmada tiroid fonksiyon testlerini normal olarak bulmuşlardır.

Somali ve ark. (91,124) öncesinde tiroid disfonksiyonu olmayan ve TBI almamış 72 yetişkin (41 kadın, 31 erkek) hastayı HKHN sonrası ortalama 1.5 yılda TRH stimülasyon testi ile değerlendirmişlerdir. Aşık hipotiroidi erkek hastaların %6'sında ve kadın hastaların %5'inde saptanmıştır. Subklinik hipotiroidi erkek

hastaların %13'ünde ve kadın hastaların %5'inde gözlenmiştir. Ötiroid hastaların önemli bir kısmı TRH stimülasyon testine artmış yanıt göstermiştir.

Thomas ve ark. (125) ≥ 1 yıl tam remisyonda kalan %50'si lenfomalı OKHN ve AKHN yapılan ve hazırlama rejiminde TBI bulunan 186 hastayı değerlendirmişlerdir. Hastaların hiçbirinde klinik tiroid semptomu saptanmamıştır. Biyolojik disfonksiyon %10, hipotiroidi %6.5, tiroidit %3 ve Basedow hastalığı %0.5 oranında gözlenmiştir.

Çalışma grubumuzdaki hastaların tümü (2'si LT4 tedavisi altında olmak üzere) nakil öncesi dönemde ötiroid durumdaydı. Nakil sonrası değerlendirmede subklinik hipotiroidi 2(%5.8) hastada, hasta ötiroid sendromu 1(%2.9) hastada, aşikar hipotiroidi 3 (%8.7) hastada ve hipertiroidi 2 (%5.8)(LT4 altında) hastada saptandı. Nakil sonrası tiroid disfonksiyonu OKHN yapılan hastalarda AKHN'e benzer olabilmekte ve TBI almayan hastalarda da görülmektedir. Çalışmamızda saptanan oranlar literatürde belirtilenle birebir uyumlu olmamakla birlikte bunun hasta gruplarının heterojen, tiroid fonksiyonu değerlendirme yöntemlerinin farklı ve değerlendirme döneminin değişken olmasıyla ilişkili olabileceği düşünüldü.

HKHN sonrası GH ve kortizol düzeylerindeki değişiklik açısından yapılan literatür taramasında çalışmaların çoğunlukla pediatrik grup ve AKHN yapılan hastaları kapsadığını gördük (126). OKHN yapılan lenfoma hastalarıyla ilgili çalışmaya rastlayamadık. Ayrıca çalışmalarda stimülasyon testleri ve IGF-1 düzeylerinin de değerlendirildiğini gördük. Çalışmamızda GH 5 (%14,3) hastada yüksek (kadınlar için >9.88 ng/ml, erkekler için >2.47 ng/ml); sabah kortizolu 6 (17,1%) hastada yüksek ($>19,4$ ug/dl) bulundu. Ancak düzeylerde belirgin yükseklik olmadığından ileri testler planlanmadı. OKHN sonrası GH ve kortizol yüksekliğinin daha büyük hasta serileri ve fonksiyonel yanısıra radyolojik testlerle birlikte değerlendirilmesinin anlamlı olabileceği düşünüldü.

Majhail ve ark. (127) OKHN yapılan HL(n=92) ve NHL(n=184) tanılı hastaları geç dönem komplikasyonlar açısından kardeşleriyle kıyaslayarak değerlendirmişlerdir. Median 6 yıllık takipte osteoporoz (%4.3 vs %2.2) ve avasküler nekroz (3.3 vs %0.3) sıklığı OKHN yapılan hastalarda daha sık bulunmuştur. Kadınlarda osteoporoz daha sık görülmüştür.

Çalışmamızda BMD değerlendirmesi sadece hasta grubunda yapılmış olup, kontrol grubu ile kıyaslama yapılmamıştır. Bu konu çalışmamızın kısıtlılıkları arasında olup median 5 yıllık takipte osteopeni sıklığını %25.71, osteoporoz sıklığını %14.28 olarak bulduk. Majhail ve ark.(127) çalışmasına göre osteoporoz sıklığını daha fazla bulmamızın hasta sayısının azlığı ve hasta grubumuzun yaş ortalamasının fazlalığı ile ilişkili olabileceğini düşündük. Kadın hasta sayımızın azlığı nedeniyle osteoporozu cinsiyetin etkisi değerlendiremedik.

Gandhi ve ark. (128) 38 OKHN ve 6 AKHN yapılan 44 hastanın kemik mineral yoğunluğunu değerlendirmişlerdir. Çalışmadaki hastaların 17'si NHL ve 5'i HL olup hepsine OKHN yapılmıştır. BMD ölçümü bazal ve 3, 6, 12, 24. ayda yapılmıştır. Erken dönemde femurda saptanan yoğunluk azalması 2. yılda normale dönmüştür. BMD 'ye etki eden faktörler cinsiyet, primer tanı, TBI öyküsü, kök hücre kaynağı ve nakil tipi olarak bildirilmiştir. Çalışmamızda BMD ölçümü seri bir biçimde yapılmamış olduğundan BMD' nin zaman içindeki değişimi konusunda yorum yapılamamıştır.

Allojeneik HKHN alıcılarında kemik mineral dansitesinde azalma %24-50 oranında, avasküler nekroz ise %4-19 oranında izlenmiştir (73). Çalışmamızda osteopeni %25.71, osteoporoz %14.28 hastada saptanmış olup literatürle uyumlu olarak AKHN yapılan hastalardan daha düşük saptanmıştır.

Literatürde nakil yapılmış HL ve NHL hastalarında osteoporoz sıklığı kıyaslayan bir çalışma olmamakla birlikte çalışmamızda HL'de 2/19 (%10.5) ve NHL'de 3/16(%18.75) oranında saptanmıştır.

Majhail ve ark. (129) 86 AKHN yapılan erişkin hematolojik maligniteli hastayı nakil sonrası median 3 yılda değerlendirdikleri çalışmada metabolik sendrom prevalansını %49 olarak saptamışlardır.

Annaloro ve ark. (130) otolog ve allojeneik HKHN yapılan 85 hematolojik maligniteli hastayı değerlendirmişlerdir. Tüm hastalar birlikte incelendiğine metabolik sendrom oranı %29.4 ve normal popülasyona göre yüksek olarak saptanmıştır.

Yaptığımız literatür incelemesinde yalnızca OKHN yapılan hastaları metabolik sendrom açısından değerlendiren çalışmaya rastlanmadı. OKHN hastalarında yalnızca insülin direncini değerlendiren tek bir çalışma mevcuttu. Smedmyr ve ark. (131) 13 OKHN yapılan akut lösemi tanılı hastada nakil öncesi 1. haftada ve nakilden 6 ay sonra

yapılan intravenöz glukoz tolerans testi ile insülin direncini araştırmışlardı. 6 ay sonra yapılan değerlendirmede nakil öncesine kıyasla insülin direncinde belirgin artış saptanmıştı.

Otuz beş OKHN yapılmış lenfomalı hastanın değerlendirildiği serimizde 5 (%14.2) hastada metabolik sendrom saptandı. Literatürde yeterli veri olmadığından oranımızı literatürle kıyaslayamadık ancak Türk toplumu için bildirilen oran %22 idi (132). Nakil hastaları için bildirilen oranlar daha çok AKHN hastaları için mevcut olup bizim hasta grubumuz için hesaplanan orandan daha yüksektir. Hastalarımızda metabolik sendrom sıklığının daha düşük olarak saptanması serimizde sadece OKHN yapılan ve dolayısıyla daha önce tariflenen risk faktörlerini taşımayan hastaların bulunmasıyla açıklanabilir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

- 1) Total Ig G ve Ig G3 düşüklüğü en sık nakil öncesi ABVD'yi takiben DHAP alan hastalarda saptandı (p=0,024 ve p=0,049).
- 2) Nakil öncesi ve sonrası komorbid hastalık sıklığı ve artışı arasında anlamlı ilişki saptanmadı.
- 3) Ig M düşüklüğü NHL'de HL'den daha sık saptandı (%66.7 vs %33.3) (p=0.026).
- 4) Ig G1 düşüklüğü yalnızca NHL'li hastalarda saptandı (p<0.05).
- 5) Total Ig G ve Ig G1 düşüklüğü sigara kullanmayanlarda kullanan ve kullanıp bırakmış olanlardan daha sık saptandı (p=0,019 ve p=0,027).
- 6) Mutlak lenfopeni 9 (%26), CD4 lenfopeni 12 (%38), CD8 lenfopeni 1 (%2.9) ve hipogamaglobulinemi 21 (%60) hastada saptandı.
- 7) Göz komplikasyonu olarak sadece katarakt 6 (%14.2) hastada gözlemlendi.
- 8) Dört (%11.4) hastada obstrüktif, 8 (%22.9) hastada restriktif ve 3 (%8.6) hastada miks tipte solunum fonksiyon testi anormalliği saptandı.
- 9) %5.7 hastada interstisyel pnömonitis mevcuttu.
- 10) Pro BNP düzeyi nakil sırasında daha ileri yaşta olan hastalarda daha yüksek bulundu (46.17±12 vs 57.82±8.69)(p=0.007).
- 11) Aşık kalp yetmezliği olan sadece 1 hasta mevcuttu ancak 4 (%11.4) hastada proBNP yüksekliği gözlemlendi.
- 12) AST %2.9, ALT %8.6, ALP %17.1, GGT %22.9 hastada yüksek bulundu.
- 13) Türkiye için bildirilen HBV sıklığı %2-7 arası olup bizim çalışma grubumuzda HBV pozitifliği %5.71 olarak saptandı.
- 14) Hemodiyaliz gerektiren böbrek yetmezliği %2.85 oranında saptandı.
- 15) Erkek hastaların %53'ü impotans tarifledi.
- 16) Total testosteron 12 (%46.2), serbest testosteron 10 (%38.5) hastada düşük saptandı.
- 17) FSH 19 (%73.07) ve LH 18 (%69.23) hastada yüksek ölçüldü.
- 18) En sık saptanan endokrinolojik patoloji hipotroidi (%8.7) idi.
- 19) Subklinik hipotroidi 2(%5.8), hasta ötiroid sendromu 1(%2.9), aşık hipotroidi 3(%8.7) ve hipertroidi 2 (%5.8)(LT4 altında) hastada saptandı.
- 20) Osteopeni sıklığı %25.71, osteoporoz sıklığı %14.28 olarak bulundu.
- 21) Beş (%14.2) hastada metabolik sendrom saptandı.

KAYNAKLAR

- 1.Ferlay J, Bray F, Pisani P, Parkin DM. GLOBOCAN 2002: Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide. IARC Cancer Base No. 5, version 2.0. IARC Press, Lyon 2004.
- 2.Schnitzer B. Hodgkin lymphoma. *Hematol Oncol Clin North Am* 2009;23(4):747-68.
- 3.Chang ET, Smedby KE, Hjalgrim H, et al. Family history of hematopoietic malignancy and risk of lymphoma. *J Natl Cancer Inst* 2005;97: 1466–74.
- 4.Munker R, Hiller E, Glass J, Paquette R. *Modern Hematology, Biology and Clinical Management*. Second Edition. 2007:s242
- 5.Bjerrum OW, Hansen OE. Progressive multifocal leucoencephalopathy in Hodgkin's disease. *Scand J Haemetol*.1985;34:442.
- 6.Rosen PJ, Lavey Rs, Haskell CM. Hodgkin's Disease In: Haskell CM (ed). *Cancer Treatment*. 4.th ed. Philadelphia. W.B. Saunder Company. 1995; 951-79.
- 7.Bernhards J, Fischer R, Hubner K, et al. Histopatological classification of Hodgkin's Lymphoma. Results from the reference pathology of the German Hodgkin's trial. *Annals of Oncology* 1992; 3(4): 31-3.
- 8.Swerdlow SH, Campo E, HARRIS NL, et al. *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues* (4th ed). IARC pres, Lyon 2008.
- 9.Pinkus GS, Said JW. Hodgkin's disease, lymphocyte predominance type, nodular further evidence for a B cell derivation. L&H variants of Reed-Sternberg cells express L26, a pan B cell marker. *Am J Pathol* 1988;133:211-7.
- 10.Lee AI, LaCasce AS. Nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma. *Oncologist* 2009;14(7):739-51.
- 11.Lichtman M, Beutler E, Kipp T, Seligsohn U, Kaushansky K, Prachal *Classification of malignant Lymphoid Disorder*. Williams Hematology seventh edition.2006;1466-67.

12. Mac Mahon B. Epidemiological evidents of the nature of Hodgkin's disease. *Cancer* 1957; 10: 1045-54.
13. Hasenclever D, Diehl V. A pronostic score for advanced Hodgkin's disease. International Prognostic Factors Project on Advanced Hodgkin's Disease. *N Engl J Med* 1998;339(21):1560-14.
14. Fermé C, Bastion Y, Brice P, et al. Prognosis of patients with advanced Hodgkin's disease: evaluation of four prognostic models using 344 patients included in the Group d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte Study. *Cancer* 1997;80:1124–33.
15. Ranson MR, Radford JA, Swindell R, et al. An analysis of prognostic factors in stage III and IV Hodgkin's disease treated at a single centre with MVPP. *Ann Oncol* 1991;2:423–9.
16. Diehl V, Stein H, Hummel M, Zolinger R, Connors J. Hodgkin's lymphoma: Biology and Treatment Strategies for Primary, Refractory and Relapsed Deisases. *Hematology* 2003;225-42.
17. Ekstrand BC, Lucas JB, Horwitz SM, et al. Rituximab in lymphocyte predominant Hodgkin's disease: results of a Phase II Trial. *Blood*. 2003;101:4285–9.
18. Rehwald U, Schulz H, Reiser M, et al. Treatment of relapsed CD20+ Hodgkin lymphoma with the monoclonal antibody rituximab is effective and well tolerated: results of a phase 2 trial of the German Hodgkin Lymphoma Study Group. *Blood*. 2003;101(2):420– 4.
19. Diehl V, Franklin J, Hasenclever D, et al. BEACOPP, a new dose escalated and accelerated regimen, is at least as effective as COPP/ABVD in patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma: interim report from a trial of the German Hodgkin's Lymphoma Study Group. *Ann Oncol* 1997; 8: 143.
20. Horning S. Hodgkin's disease. In: Cavalli F, Hansen HH, Kaye S (eds), *Textbook of Medical Oncology* (2nd ed) Martin Dunitz Publishers, London 2000, pp. 461–74.
21. Diehl V, Mauch PM, Harris NL. Hodgkin's disease. In: De Vita VT, Hellman S, Rosenberg SA (eds), *Principles and Practice of Oncology* (6th ed), Lippincott Williams & Wilkins Philadelphia Publisher, 2001, pp. 2339– 86.

22. Rosen PJ, Lavey Rs, Haskell CM. Hodgkin's Disease In: Haskell CM (ed). Cancer Treatment. 4.th ed. Philadelphia. W.B. Saunder Company. 1995; 951-79.
23. DeVita VT, Mauch PM, Harris NL. Hodgkin's Disease In: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA (eds). Cancer Principles and Practice of Oncology. 5th ed. Philadelphia, Lippincoltt-Raven 1997; 2242-83.
24. Stein RS. Hodgkin's Disease. In: Lee RG, Foerster F, Lukens J et al. (eds). Wintrobe's Clinical Hematology. 10th ed Egypt. Mass Pub. 1999; 2538-71.
25. Nicoladies C, Dimou S, Pavlidis N. Prognostic factors in aggressive Non Hodgkin's Lymphomas. The Oncologist. 1998;3:189-97.
26. Isikdogan A, Ayyildiz O, Buyukcelik O, et al. Non-Hodgkin's lymphoma in southeast Turkey: clinicopathologic features of 490 cases. Ann Hematol 2004;83:265-9.
27. Swerdlow AJ. Epidemiology of Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma. Eur J Nucl Med Mol Imaging 30 2003;(Suppl. 1):S3-S12.
28. Ries LAG, Melbert D, Krapcho M, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975–2005, National Cancer Institute. Bethesda, http://seer.cancer.gov/csr/1975_2005/, based on November 2007 SEER data submission, posted to the SEER web site, 2008. Available from: <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/nhl.html>.
29. Van Gorp J, Doornewaard H, Verdonck LF, Kloopping C, Vos PF, Van Den Tweel JG. Posttransplant T-cell lymphoma . Cancer 1994;73: 3064-72.
30. Beral V, Peterman T, Berkelman R, Jaffe H. AIDS-associated non-Hodgkin lymphoma . Ament 1991;337:805-9.
31. List AF, Greco FA, Vogler LB, Lymphoproliferative disease in immunocomprised hosts : The role of Epstein-Barr virus J Clin Oncol 1987;5:1673-89.
32. Jones JF, Shurin, Abramowsky C. T-cell lymphomas containing Epstein-Barr viral DNA in patients with chronic Epstein-Barr virus infections. N Engl J Med 1988;318:733-41.
33. Yamaç K. Hodgkin-dışı lenfoma. İçinde İliçin G, Biberoglu K, Süleymanlar G, Ünal S (yazarlar). İç hastalıkları. Ankara: Güneş Kitapevi, 2003: 1913-28.

34. Armitage J. Staging Non-Hodgkin Lymphoma. *Cancer J Clin.* 2005;55:368-76.
35. Chan KCJ. The New World Health Organization Classification of Lymphomas. *Hematol Oncol.* 2001;19:129–50.
36. Bears MH , Berkow R (eds) . *The Merck Manual of Diagnosis and Therapy.* 17th ed. West Point . Merck & Co 1999: 847-1000.
37. Foon KA , Fisher RI. Lymphomas . In Beutler E, Litchman MA, Coller BS, Kipps TJ (eds). *Williams Hematology .* 6th ed. New York : Mc Graw –Hill Companies, 2001;1237-62.
38. Coiffier B, Bastion Y, Berger F , Felman P, Byron PA. Prognostic factors in follicular lymphomas. *Semin Oncol* 1993;20: 89 -95.
39. Stein RS , Greer Jp , Flexner JM. Large – cell lymphomas : Clinical and prognostic features . *J Clin Oncol* 1990 ;8: 1370-79.
40. Armitage JO , Cheson BD, İnterpretation of clinical trials in diffuse large cell lymphoma . *J Clin Oncol* 1988;6: 1335-47.
41. Thomas MH. Non-Hodgkin Lenfoma. In: Thomas MH, Amit KG (eds), *Mayo Clinic Internal Medicine: Concise Textbook Türkçe*, Mayo Clinic Scientific Press an Informa Healthcare 2009, pp. 366–9.
42. 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. Braunwald E, Fauci A, Kasper D, Hauser S, Longo D, Jameson L. *Harrison principles of internal medicine* 15th edition, volume 1&2. New York: McGraw-Hill;2001.
43. Armitage JO. Bone marrow transplantation. *New Engl J Med* 1994;330:827-38.
44. Gürman G, Kahveci G, Akan H I, ve ark. Allogeneic peripheral blood stem cell transplantation as a second transplant for severe aplastic anemia. *Bone Marrow Transplant* 1995;15:4850–6.
45. Körbling M, Fliedner TM. Historical Perspective The evolution of clinical peripheral blood stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1996; 17: 675-78.

46. Appelbaum FR. Marrow transplantation for hematological malignancies: A brief review current status and future prospect. *Semin Hematol* 1988;25: 16.
47. To LB, Roberts MM, Haylock DN, et al. Comparison of hematological recovery times and supportive therapy requirements of autologous recovery phase peripheral blood stem cell transplants, autologous bone marrow transplants and allogeneic bone marrow transplants. *Bone Marrow Transplant* 1992;9: 277-84.
48. Sheridan WP, Begley CG, Juttner CA, et al. Effect of peripheral-blood progenitor cells mobilised by filgrastim (G-CSF) on platelet recovery after high-dose chemotherapy. *Lancet* 1992;339: 640-4.
49. Atamer T. Kemik Đligi Transplantasyonu ve Sonuçları, *Aktüel Tıp dergisi*, 1996,1:79. Demirer T, Buckner CD, Bensinger WI. Optimization of peripheral blood stemcell mobilization. *Stem Cells* 1996; 14:106-16.
50. Horowitz MM. Uses and growth of hematopoietic cell transplantation. In: Thomas ED, Blume KG, Forman SJ (eds), *Hematopoietic Cell Transplantation* (2nd ed) Blackwell Science publisher 1999; pp. 12–8.
51. P Ljungman, M Bregni, M Brune, et al. Allogeneic and autologous transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe 2009. *Bone Marrow Transplant* 2010;45:219–34.
52. DeLeve LD, Shulman HM, McDonald GB. Toxic injury to hepatic sinusoids: sinusoidal obstruction syndrome (venoocclusive disease). *Semin Liver Dis* 2002; 22:623–38.
53. Kumar S, DeLeve LD, Kamath PS, Tefferi A. Hepatic veno-occlusive disease (sinusoidal obstruction syndrome) after hematopoietic stem cell transplantation. *Mayo Clin Proc* 2003; 78: 589– 98.
54. George JN, Li X, McMinn JR, et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a diagnostic dilemma. *Transfusion* 2004; 44: 294–304.
55. McDonald GB, Sharma P, Matthews DE, et al. The clinical course of 53 patients with veno occlusive disease of the liver after marrow transplantation. *Transplantation* 1985; 36: 603–8.

56. Kharfan-Dabaja MA, Pidala J, Anasetti C. Thrombotic microangiopathy after GVHD prophylaxis with tacrolimus/sirolimus: a call for use of consensus definition in reporting. *Blood* 2010;115(21):4316-7.
57. Powles R, Morgenstern G, Kay H, et al. Mismatched family donors for bone-marrow transplantation as treatment for acute leukemia. *Lancet* 1983; 19:612-15.
58. Powles R, Pedrazzini A, Crofts M et al. Mismatched family bone marrow transplantation. *Semin Hematol* 1984; 21:182-7.
59. Lee C, Gingrich RD, Hohl RJ, Ajram KA. Engraftment syndrome in autologous bone marrow and peripheral stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1995;16: 175-82.
60. Miller C, Hayashi R, Vogelsang GB et al. Aseptic shock syndrome after bone marrow transplantation. *Blood* 1992; 80. 140a.
61. Stillwell TJ, Benson RC Jr. Cyclophosphamide-induced hemorrhagic cystitis. A review of 100 patients. *Cancer* 1988;61: 451-7.
62. Yaghobi R, Ramzi M, Dehghani S. The role of different risk factors in clinical presentation of hemorrhagic cystitis in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Transplant Proc* 2009;41: 2900-2.
63. Dropulic LK, Jones RJ. Polyomavirus BK infection in blood and marrow transplant recipients. *Bone Marrow Transplant* 2008;41(1):11-8.
64. Inoue T, Masaoka T, Shibata H: Difference in onset between cytomegalovirus and idiopathic interstitial pneumonitis following allogeneic bone marrow transplantation for leukemia. *Strahlenther Onkol* 1990; 166:322.
65. Pecego R, Hill R, Appelbaum FR, et al. Interstitial pneumonitis following autologous bone marrow transplantation. *Transplantation* 1986; 42: 515.
66. Shi-Xia X, Xian-Hua T, Hai-Qin X, Bo F, Xiang-Feng T. Total body irradiation plus cyclophosphamide versus busulphan with cyclophosphamide as conditioning regimen for patients with leukemia undergoing allogeneic stem cell transplantation: a meta-analysis. *Leuk Lymphoma* 2010;51(1):50-60.

67. Lewis ID, DeFor T, Weisdorf DJ. Increasing incidence of diffuse alveolar hemorrhage following allogeneic bone marrow transplantation: Cryptic etiology and uncertain therapy. *Bone Marrow Transplant* 2000; 26: 539.
68. Majhail NS, Parks K, Defor TE, Weisdorf DJ. Diffuse alveolar hemorrhage and infection-associated alveolar hemorrhage following hematopoietic stem cell transplantation: Related and high-risk clinical syndromes. *Biol Blood Marrow Transplant* 2006; 12: 1038.
69. Majhail NS, Parks K, Defor TE, Weisdorf DJ. Alveolar hemorrhage following allogeneic hematopoietic cell transplantation using reduced-intensity conditioning. *Bone Marrow Transplant* 2006; 38: 765.
70. Afessa B, Tefferi A, Litzow MR, Peters SG. Outcome of diffuse alveolar hemorrhage in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166:1364.
71. Bhatia S, Francisco L, Carter A, Sun CL, Baker KS, Gurney JG, McGlave PB, Nademanee A, O'Donnell M, Ramsay NK, Robison LL, Snyder D, Stein A, Forman SJ, Weisdorf DJ. Late mortality after allogeneic hematopoietic cell transplantation and functional status of long-term survivors: report from the Bone Marrow Transplant Survivor Study. *Blood* 2007;110, 3784-92.
72. Dr. Mutlu Arat. Hematopoietik Kök Hücre Nakli Sonrası Geç Yan Etkiler: *Hematolog*(2011).
73. Karakükçü M, Hematopoietik Kök Hücre Nakli Sonrası Geç Yan Etkiler: 80-88sf. 8. Ulusal Kemik İliği Transplantasyonu Ve Kök Hücre Tedavileri Kongresi 2012.
74. Tichelli A, Gratwohl A, Egger T, Roth J, Prünke A, Nissen C, Speck B. Cataract Formation after Bone Marrow Transplantation. *Ann. Intern. Med.* 1993;119, 1175-80.
75. Sari I, Altuntas F, Kocyigit I, Sisman Y, Eser B, Unal A, Fen T, Ferahbas A, Ozturk A, Unal A, Cetin M. The effect of budesonide mouthwash on oral chronic graft versus host disease. *Am. J. Hematol.* 2007;82, 349-56.
76. Yoshihara S, Yanik G, Cooke KR, Mineishi S. Bronchiolitis Obliterans Syndrome (BOS), Bronchiolitis Obliterans Organizing Pneumonia (BOOP), and Other Late-

- Onset Noninfectious Pulmonary Complications following Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2007; 13, 749-59.
77. Tichelli A, Bhatia S, Socie G. Cardiac and cardiovascular consequences after haematopoietic stem cell transplantation. *Br. J. Haematol.* 142, 11-26 (2008)
78. Bhatia S, Robison LL, Francisco L, Carter A, Liu Y, Grant M, Baker KS, Fung H, Gurney JG, McGlave PB, Nademanee A, Ramsay NK, Stein A, Weisdorf DJ, Forman SJ. Late mortality in survivors of autologous hematopoietic-cell transplantation: report from the Bone Marrow Transplant Survivor Study. *Blood* 2005;105, 4215-22.
79. Baker KS, Ness KK, Steinberger J, Carter A, Francisco L, Burns LJ, Sklar C, Forman S, Weisdorf D, Gurney JG, Bhatia S. Diabetes, hypertension, and cardiovascular events in survivors of hematopoietic cell transplantation: a report from the bone marrow transplantation survivor study. *Blood* 2007;109, 1765-72.
80. Taskinen M, Saarinen-Pihkala UM, Hovi L, Lipsanen-Nyman M. Impaired glucose tolerance and dyslipidaemia as late effects after bone-marrow transplantation in childhood. *Lancet* 2000;356, 993-7.
81. Annaloro C, Usardi P, Airaghi L, Giunta V, Forti S, Orsatti A, Baldini M, Delle Volpe A, Lambertenghi Delilieri G. Prevalence of metabolic syndrome in long-term survivors of hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2008;41,797-804.
82. Ho GT, Parker A, MacKenzie JF, Morris AJ, Stanley AJ. Abnormal liver function tests following bone marrow transplantation: aetiology and role of liver biopsy. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2004;16, 157-62.
83. Kersting S, Hene RJ, Koomans HA, Verdonck LF. Chronic Kidney Disease after Myeloablative Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2007;13, 1169-75.
84. Colombo AA, Rusconi C, Esposito C, Bernasconi P, Caldera D, Lazzarino M, Alessandrino EP. Nephrotic syndrome after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation as a late complication of chronic graft-versus-host disease. *Transplantation* 2006;81, 1087-92.

- 85.Schimmer AD, Minden MD, Keating A. Osteoporosis after blood and marrow transplantation:clinical aspects. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2000;6, 175-81.
- 86.Socie G, Mary JY, Esperou H, Robert DV, Aractingi S, Ribaud P, Devergie A, Toubert ME, Boudou P, Cathelinau B, Gluckman E, Vexiau P. Health and functional status of adult recipients 1 year after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation.*Br. J Haematol.* 2001;113, 194-201.
- 87.Stern JM, Sullivan KM, Ott SM, Seidel K, Fink JC, Longton G, Sherrard DJ. Bone density loss after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a prospective study. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2001;7, 257-264.
- 88.Schulte CM, Beelen DW. Avascular osteonecrosis after allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation: diagnosis and gender matter. *Transplantation* 2004;78, 1055-63.
- 89.Sanders JE, Hoffmeister PA, Woolfrey AE, Carpenter PA, Storer BE, Storb RF, Appelbaum FR. Thyroid function following hematopoietic cell transplantation in children: 30 years' experience. *Blood* 2009;113, 306-8.
- 90.Berger C, Le-Gallo B, Donadieu J, Richard O, Devergie A, Galambrun C, Bordigoni P, Vilmer E, Plouvier E, Perel Y, Michel G, Stephan JL. Late thyroid toxicity in 153 longterm survivors of allogeneic bone marrow transplantation for acute lymphoblastic leukaemia. *Bone Marrow Transplant.* 2005;35, 991-5.
- 91.Somali M, Mpatakoias V, Avramides A, Sakellari I, Smias Ch, Anagnostopoulos A, Papachristou A, Antoniadou A. Thyroid dysfunction in adult long-term survivors after hemapoeitic stem-cell transplantation (HSCT). *Horm. Metab. Res.* 2005;37, 494-9.
- 92.Mertens AC, Ramsay NK, Kouris S, Neglia JP. Patterns of gonadal dysfunction following bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 1998;22, 345-50.
- 93.Matsumoto M, Shinohara O, Ishiguro H, Shimizu T, Hattori K, Ichikawa M, Yabe H, Kubota C, Yabe M, Kato S. Ovarian function after bone marrow transplantation performed before menarche. *Arch. Dis. Child.*1999;80, 452-4.

94. Rovo A, Tichelli A, Passweg JR, Heim D, Meyer-Monard S, Holzgreve W, Gratwohl A, De Geyter C. Spermatogenesis in long-term survivors after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation is associated with age, time interval since transplantation, and apparently absence of chronic GvHD. *Blood* 2006;108, 1100-5.
95. Majhail NS, Ness KK, Burns LJ, Sun CL, Carter A, Francisco L, Forman SJ, Bhatia S, Baker KS. Late effects in survivors of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma treated with autologous hematopoietic cell transplantation: a report from the bone marrow transplant survivor study. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2007 Oct;13(10):1153-9. Epub 2007 Jul 20.
96. Rizzo JD, Wingard JR, Tichelli A, Lee SJ, Van Lint MT, Burns LJ, Davies SM, Ferrara JL, Socié G. 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 Feb;12(2):138-51.
97. Majhail NS, Rizzo JD, Lee SJ, Aljurf M, Atsuta Y, Bonfim C, Burns LJ, Chaudhri N, Davies S, Okamoto S, Seber A, Socie G, Szer J, Lint MT, Wingard JR, Tichelli A. Recommended screening and preventive practices for long-term survivors after hematopoietic cell transplantation. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2012;34(2):109-33. doi: 10.5581/1516-8484.20120032.
98. Wilczynski SW, Erasmus JJ, Petros WP, Vredenburgh JJ, Folz RJ. Delayed pulmonary toxicity syndrome following high-dose chemotherapy and bone marrow transplantation for breast cancer. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998 Feb;157(2):565-73.
99. Seiden MV, Elias A, Ayash L, Hunt M, Eder JP, Schnipper LE, Frei E 3rd, Antman KH. Pulmonary toxicity associated with high dose chemotherapy in the treatment of solid tumors with autologous marrow transplant: an analysis of four chemotherapy regimens. *Bone Marrow Transplant*. 1992 Jul;10(1):57-63.

100. Carlson K, Bäcklund L, Smedmyr B, Oberg G, Simonsson B. Pulmonary function and complications subsequent to autologous bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 1994 Nov;14(5):805-11.
101. Arvidson J, Bratteby LE, Carlson K, Hagberg H, Kreuger A, Simonsson B, Smedmyr B, Taube A, Oberg G, Lönnerholm G. Pulmonary function after autologous bone marrow transplantation in children. *Bone Marrow Transplant.* 1994 Jul;14(1):117-23.
102. Lane AA, Armand P, Feng Y, Neuberg DS, Abramson JS, Brown JR, Fisher DC, LaCasce AS, Jacobsen ED, McAfee SL, Spitzer TR, Freedman AS, Chen YB. Risk factors for development of pneumonitis after high-dose chemotherapy with cyclophosphamide, BCNU and etoposide followed by autologous stem cell transplant. *Leuk Lymphoma.* 2012 Jun;53(6):1130-6. doi: 10.3109/10428194.2011.645208. Epub 2012 Jan 3.
103. Badier M, Guillot C, Delpierre S, Vanuxem P, Blaise D, Maraninchi D. Pulmonary function changes 100 days and one year after bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 1993 Nov;12(5):457-61.
104. Cerveri I, Zoia MC, Fulgoni P, Corsico A, Casali L, Tinelli C, Zecca M, Giorgiani G, Locatelli F. Late pulmonary sequelae after childhood bone marrow transplantation. *Thorax.* 1999 Feb;54(2):131-5.
105. Paz HL, Crilley P, Patchefsky A, Schiffman RL, Brodsky I. Bronchiolitis obliterans after autologous bone marrow transplantation. *Chest.* 1992 Mar;101(3):775-8.
106. Frankovich J, Donaldson SS, Lee Y, Wong RM, Amylon M, Verneris MR. High-dose therapy and autologous hematopoietic cell transplantation in children with primary refractory and relapsed Hodgkin's disease: atopy predicts idiopathic diffuse lung injury syndromes. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2001;7(1):49-57.
107. Ruiz-Soto R, Sergent G, Gisselbrecht C, Larghero J, Ertault M, Hennequin C, Manson J, de Kerviler E, Briere J, Mounier N. Estimating late adverse events using competing risks after autologous stem-cell transplantation in aggressive non-Hodgkin lymphoma patients. *Cancer.* 2005 Dec 15;104(12):2735-42.

108. Roziakova L, Mistrik M, Batorova A, Kruzliak P, Bojtarova E, Dubrava J, Gergel J, Mladosevicova B. Can we predict clinical cardiotoxicity with cardiac biomarkers in patients after haematopoietic stem cell transplantation? *Cardiovasc Toxicol.* 2015 Jul;15(3):210-6. doi: 10.1007/s12012-014-9286-7.
109. Genberg M, Öberg A, Andrén B, Hedenström H, Frisk P, Flachskampf FA. Cardiac function after hematopoietic cell transplantation: an echocardiographic cross-sectional study in young adults treated in childhood. *Pediatr Blood Cancer.* 2015 Jan;62(1):143-7. doi: 10.1002/pbc.25135. Epub 2014 Sep 22.
110. Ozkan HA, Bal C, Gulbas Z. Assessment and comparison of acute cardiac toxicity during high-dose cyclophosphamide and high-dose etoposide stem cell mobilization regimens with N-terminal pro-B-type natriuretic peptide. *Transfus Apher Sci.* 2014 Feb;50(1):46-52. doi: 10.1016/j.transci.2013.12.001. Epub 2013.
111. Chen YC, Lin KH, Huang WS, Tang JL. Bone marrow transplantation in Taiwan: an overview. *Bone Marrow Transplant.* 1994 Jun;13(6):705-8.
112. World Health Organisation. Prevention and control of viral hepatitis infection: frame work for global action: Framework for Global Action. 2012 Available from: <http://www.who.int/csr/disease/hepatitis/Framework/en/>.
113. Huang H, Cai Q, Lin T, Lin X, Liu Y, Gao Y, Peng R. Lamivudine for the prevention of hepatitis B virus reactivation after high-dose chemotherapy and autologous hematopoietic stem cell transplantation for patients with advanced or relapsed non-Hodgkin's lymphoma single institution experience. *Expert Opin Pharmacother.* 2009 Oct;10(15):2399-406. doi: 10.1517/14656560903251710.
114. Kim JS, Hahn JS, Park SY, Kim Y, Park IH, Lee CK, Cheong JW, Lee ST, Min YH. Long-term outcome after prophylactic lamivudine treatment on hepatitis B virus reactivation in non-Hodgkin's lymphoma. *Yonsei Med J.* 2007 Feb 28;48(1):78-89.
115. McKay PJ, Murphy JA, Cameron S, Burnett AK, Campbell M, Tansey P, Franklin IM. Iron overload and liver dysfunction after allogeneic or autologous bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 1996 Jan;17(1):63-6.
116. <http://asheducationbook.hematologylibrary.org/content/2008/1/125.full>

117. Moser EC, Noordijk EM, Carde P, Tirelli U, Baars JW, Thomas J, Bron D, Meerwaldt JH, van Glabbeke M, Raemaekers JM, Kluin-Nelemans HC. Late non-neoplastic events in patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma in four randomized European Organisation for Research and Treatment of Cancer trials. *Clin Lymphoma Myeloma*. 2005 Sep;6(2):122-30.
118. Choi M, Sun CL, Kurian S, Carter A, Francisco L, Forman SJ, Bhatia S. Incidence and predictors of delayed chronic kidney disease in long-term survivors of hematopoietic cell transplantation. *Cancer*. 2008 Oct 1;113(7):1580-7. doi: 10.1002/cncr.23773.
119. Schimmer AD, Quatermain M, Imrie K, Ali V, McCrae J, Stewart AK, Crump M, Derzko C, Keating A. Ovarian function after autologous bone marrow transplantation. *J Clin Oncol*. 1998 Jul;16(7):2359-63.
120. Naessén S, Bergström I, Ljungman P, Landgren BM. Long-term follow-up of bone density, general and reproductive health in female survivors after treatment for haematological malignancies. *Eur J Haematol*. 2014 Aug;93(2):137-42. doi: 10.1111/ejh.12317. Epub 2014 Apr 10.
121. Schimmer AD, Ali V, Stewart AK, Imrie K, Keating A. Male sexual function after autologous blood or marrow transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2001;7(5):279-83.
122. Somali M, Mpatakoias V, Avramides A, Sakellari I, Kaloyannidis P, Smias C, Anagnostopoulos A, Kourtis A, Rousso D, Panidis D, Vagenakis A. Function of the hypothalamic-pituitary-gonadal axis in long-term survivors of hematopoietic stem cell transplantation for hematological diseases. *Gynecol Endocrinol*. 2005 Jul;21(1):18-26.
123. Keilholz U, Körbling M, Fehrentz D, Bauer H, Hunstein W. Long-term endocrine toxicity of myeloablative treatment followed by autologous bone marrow/blood derived stem cell transplantation in patients with malignant lymphohematopoietic disorders. *Cancer*. 1989 Aug 1;64(3):641-5.
124. Somali M, Mpatakoias V, Avramides A, Sakellari I, Smias Ch, Anagnostopoulos A, Papachristou A, Antoniadou A. Thyroid dysfunction in adult long-term

- survivors after hemapoeitic stem-cell transplantation (HSCT). *Horm Metab Res.* 2005 Aug;37(8):494-9.
125. Thomas O, Mahé M, Campion L, Bourdin S, Milpied N, Brunet G, Lisbona A, Le Mevel A, Moreau P, Harousseau J, Cuillière J. Long-term complications of total body irradiation in adults. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2001 Jan 1;49(1):125-31.
126. Kauppila M, Koskinen P, Irjala K, Remes K, Viikari J. Long-term effects of allogeneic bone marrow transplantation (BMT) on pituitary, gonad, thyroid and adrenal function in adults. *Bone Marrow Transplant.* 1998 Aug;22(4):331-7.
127. Majhail NS, Ness KK, Burns LJ, Sun CL, Carter A, Francisco L, Forman SJ, Bhatia S, Baker KS. Late effects in survivors of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma treated with autologous hematopoietic cell transplantation: a report from the bone marrow transplant survivor study. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2007 Oct;13(10):1153-9. Epub 2007 Jul 20.
128. Gandhi MK, Lekamwasam S, Inman I, Kaptoge S, Sizer L, Love S, Bearcroft PW, Milligan TP, Price CP, Marcus RE, Compston JE. Significant and persistent loss of bone mineral density in the femoral neck after haematopoietic stem cell transplantation: long-term follow-up of a prospective study. *Br J Haematol.* 2003 May;121(3):462-8.
129. Majhail NS, Flowers ME, Ness KK, Jagasia M, Carpenter PA, Arora M, Arai S, Johnston L, Martin PJ, Baker KS, Lee SJ, Burns LJ. High prevalence of metabolic syndrome after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2009 Jan;43(1):49-54. doi: 10.1038/bmt.2008.263. Epub 2008 Aug 25.
130. Annaloro C, Usardi P, Airaghi L, Giunta V, Forti S, Orsatti A, Baldini M, Delle Volpe A, Lambertenghi Delilieri G. Prevalence of metabolic syndrome in long-term survivors of hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2008 May;41(9):797-804. doi: 10.1038/sj.bmt.1705972. Epub 2008 Jan 14.
131. Smedmyr B, Wibell L, Simonsson B, Oberg G. Impaired glucose tolerance after autologous bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 1990 Aug;6(2):89-92.

132.http://www.turkendokrin.org/files/pdf/metabolik_sendrom.pdf

