

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

**HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE TRANSPLANTASYONU
YAPILMIŞ ÇOCUK VE ADOLESANLARDA UZUN DÖNEM
ENDOKRİNOLOJİK KOMPLİKASYONLAR**

Dr. İraz NAR

UZMANLIK TEZİ

**Ankara
2014**

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

**HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE TRANSPLANTASYONU
YAPILMIŞ ÇOCUK VE ADOLESANLARDA UZUN DÖNEM
ENDOKRİNOLOJİK KOMPLİKASYONLAR**

Dr. İraz NAR

UZMANLIK TEZİ

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Z. Alev ÖZÖN**

**Ankara
2014**

TEŞEKKÜR

Bu çalışmamın gerçekleşmesindeki katkılarından dolayı Hacettepe Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı'ndan başta Prof. Dr. Z. Alev Özön olmak üzere Prof. Dr. Nurgün Kandemir, Prof. Dr. Ayfer Alikayıfoğlu, Prof. Dr. E. Nazlı Gönç ve Çocuk Kemik İliği Transplantasyon Ünitesi'nden Doç. Dr. B. Barış Kuşkonmaz, Prof. Dr. Duygu Uçkan etinkaya'ya, Çocuk Endokrinoloji Laboratuvarı alışanlarına, Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı ve Kemik İliği Transplantasyon Ünitesi'nin hemşireleri ve idari çalışanlarına, çalışmama katılan hastalarım ve ailelerine son olarak da aileme teőekkürlerimi sunarım.

ÖZET

Nar I, Hematopoetik kök hücre transplantasyonu yapılmış çocuk ve adolesanlarda geç dönem endokrinolojik komplikasyonlar. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Tezi. Ankara, 2014

Günümüzde hematopoetik kök hücre transplantasyonu (HKHT) alanındaki gelişmelerle gün geçtikçe artan sayıda hastalığın tedavisinde HKHT kullanılmakta ve başarılı sonuçlar alınmakta olup graft versus host hastalığı (GVHH) profilaksisi ve fırsatçı enfeksiyonların tedavisindeki başarının artmasıyla sağ kalım süresi uzamaktadır (1-3). Bu “eski” hastalar için asıl sorun geç dönem komplikasyonların morbidite ve mortalitesidir. Hastaların uzun dönem yaşam kalitesini önemli ölçüde etkileyen bu sorunlar özellikle önünde uzun bir yaşam olan çocuk ve adolesan hastalar için daha da önemli olmaktadır. Endokrin komplikasyonlar HKHT yapılmış olgularda en yaygın görülen geç etkiler arasındadır (4). Çalışmamızda malign ve nonmalign hastalık nedeniyle HKHT yapılmış ve transplantasyonun üzerinden en az 2 yıl geçmiş, primer hastalığı remisyonda olan çocuk ve adolesanlarda kesitsel ve retrospektif değerlendirmeyle geç dönem endokrin komplikasyonları belirlemek ve bu komplikasyonlar üzerinde etkili olabilecek hastaya veya tedaviye ilişkin risk faktörlerini araştırmak amaçlanmıştır. Bu amaçla Haziran 1994 ile Mart 2011 tarihleri arasında HKHT yapılmış hastalarda boy kısalığı, tiroid ve gonad ilişkili komplikasyonlar ve kemik mineralizasyon bozukluklarının (kemik mineral dansitesinde düşüklük) sıklığı araştırılmıştır. Ayrıca bu sorunlar üzerinde hasta ve tedavi ile ilgili faktörlerin etkisi incelenmiştir.

Çalışmaya toplam 51 hasta (23 kız, 28 erkek) alınmış olup son değerlendirmede ortalama yaş $13,4 \pm 5,0$ idi. HKHT'den sonra ortalama süre 4,3 yıl (2,0-15,8) ve HKHT sırasında ortalama yaş $8,5 \pm 4,5$ yaş (3 ay-16,5 yaş) idi. Hastaların %25,4'ü malign hastalık (hepsi hematolojik malignite), %11,7'si immün yetmezlik, %62,6'sı nonmalign hastalık idi. 15 hastada (%29,4) Fankoni aplastik anemisi (FAA) nedeniyle HKHT yapılmıştı; bu hastalar boy kısalığı açısından değerlendirmenin dışında tutuldu. 11 hasta (%21,5) primer hastalığı nedeniyle daha önceden KT almıştı. Hazırlık rejiminde (HR) tüm vücut ışınlama (TVI) uygulanmış olan 2 hasta (%4) dışında tüm hastalara kemoterapi (KT) temelli HR uygulanmıştı.

25 hastaya (%49) nonmiyeloablatif (NMA) HR, 24 hastaya (%47) ise miyeloablatif (MA) HR kullanılmıştı. Hastalardan üçüne iki kez HKHT yapılmış, ikisi ikişer kez birisi de bir kez HR almıştı. Bir hastaya sinjeneik ikizinden, geriye kalan tüm hastalara da doku uyumlu akrabasından HKHT yapılmış idi.

Büyümleri değerlendirilen 36 hastadan 35'inin HKHT öncesindeki ortalama boy standart deviasyon skoru (SDS) $-1,10 \pm 1,36$; son değerlendirmede ise 36 hastanın ortalama boy SDS'si $-0,82 \pm 1,45$ idi. HKHT'den önceki ve son değerlendirmedeki boy SDS'leri arasında fark yoktu ($p=0,15$). Son değerlendirmede 36 hastadan 8'i (%22,2) kısa boylu (boy SDS < -2) idi. Kız cinsiyetin boy kısalığı görülme riskini 8,6 kat (%95 güven aralığı= 1,0-73,4 kat) artırdığı belirlendi ($p=0,048$). Boy kısalığı olanlar boyu normal olanlarla karşılaştırıldığında bu grupta MA HR kullanılma oranı daha yüksekti ($p=0,033$). 25 hastanın hedef boy SDS'si ortalama $-0,38 \pm 0,96$ olup son değerlendirmedeki ortalama boy SDS'sinden ($-0,91 \pm 1,38$) anlamlı derecede yüksek idi ($p=0,024$). Nihai erişkin boya (NEB) ulaşan toplam 9 hastadan yalnız birisinin NEB SDS'si -2 'nin altındaydı. NEB'ye ulaşan 6 hastanın ortalama NEB SDS'si hedef boy SDS'den farksız bulundu.

Sekiz hastada (%15,7) hipotiroidi saptandı. Bunlardan 5'i subklinik, biri aşikar primer hipotiroidi, 2'si ise santral hipotiroidi idi. Santral hipotiroidi saptanan hastalarda RT öyküsü yoktu, santral hipotiroidinin HKHT süreci ile ilişkili olmayabileceği düşünüldü. Hipotiroidi HKHT'den sonra ortalama 1,0 yıl (3 ay-2,8 yıl) sonra ortalama $10,6 \pm 5,0$ yaşında (3,6-16,6 yaş) tanı aldı. Tiroid disfonksiyonu için belirlenen risk faktörü olmadı.

Pubertal yaşta olup değerlendirilen 43 hastadan 12'sinde primer gonad yetmezliği, bir hastada hipogonadotropik hipogonadizm saptandı. Gonad yetmezliği HKHT'den sonra ortalama 3,0 yıl sonra ve ortalama 14,9 yaşında saptandı. HKHT yaşının ≥ 10 olmasının gonad yetmezliği riskini 49,8 kat artırdığı (%95 güven aralığı= 4,4-556,9 $p=0,002$) ve NMA HR'nin riski azalttığı (0,068 kat %95 güven aralığı= 0,006-0,7 $p=0,028$) belirlendi. Gonad yetmezliği olan grupta hastaların primer hastalık tanı ve HKHT yaşları anlamlı derecede büyüktü (sırasıyla $p=0,018$ ve $p=0,014$); gonad yetmezliği olmayan grupta HKHT yaşı 10'dan küçük ve prepubertal yaştaki hastalar daha yüksek orandaydı (sırasıyla, $p<0,001$ $p=0,032$). Ayrıca gonad

yetmezliği olan grupta MA HR kullanılmış olanların oranı anlamlı derecede yüksek idi ($p=0,033$).

Dual-energy X-ray absorptiometry (DEXA) ile lomber (L1-L4) kemik mineral dansitesi (KMD) değerlendirilen 44 hastadan 13'ünde (%29,6) KMD Z-skoru düşük (< -1) bulundu. Bunların 9'unda (%20,5) KMD z-skoru -1 ile -2 arasında, 4'ünde (%9,1) -2'nin altında idi. HKHT sırasında 10 yař ve üstünde olmanın KMD dűřüklüđü riskini 5,9 kat artırdığı (%95 güven aralığı 1,182-29,363 $p=0,030$) ve NMA HR kullanılmasının riski azalttığı (0,094 kat %95 güven aralığı= 0,015-0,578 $p=0,011$) saptandı. Ayrıca KMD'si düşük hastalarda MA HR kullanılma oranlarının anlamlı derecede yüksek olduğu belirlendi ($p=0,012$).

Çalışmamız kraniyal RT öyküsü olmayan, çoğunluğuna TVI uygulanmamış, tamamına alkile edici KT içeren HR uygulandıktan sonra allojenik HKHT yapılmış ocuk ve adolesanların HKHT'den 2 yıl ve sonrasındaki endokrin sorunlarını ortaya koymaktadır. Literatürde ocukluk döneminde HKHT'den sonra endokrinolojik komplikasyonların büyük oranda TVI ile ilişkili olduğu vurgulanmakla birlikte alkile edici KT ajanları ile HR sonrasında da endokrin komplikasyonlar bildirilmektedir. Çalışmamızda geç dönem endokrin sorunlar açısından sadece KT içeren rejimlerin masum olmadığı, tek risk faktörünün de radyasyon maruziyeti olmadığı bir kez daha anlaşılmıştır. NMA HR'nin gonad yetmezliği ve KMD dűřüklüđü risklerini anlamlı derecede azaltıyor olması, özellikle boy kısalığı, gonad yetmezliği ve KMD dűřüklüđü olan gruplarda MA HR kullanılma oranının daha yüksek olması önemli bulgulardır. Hastaya ve primer hastalığa ilişkin değiştirilmesi mümkün olmayan faktörlerin dışında HKHT'den sonra endokrin sorunların gelişmesinde başlıca kontrol edilebilir etkenlerden birisi HR'nin seçimidir, NMA HR'nin uzun dönem sonuçlar üzerindeki olumlu etkisi vurgulanmaktadır.

Anahtar kelimeler: Hematopoetik kök hücre transplantasyonu, ocuk, adolesan, endokrin, komplikasyon, hipotiroidi, hipogonadizm, boy kısalığı, kemik mineral dansitesi

ABSTRACT

Nar I, Long term endocrinological complications of children and adolescents who have undergone hematopoietic stem cell transplantation

Today developments in hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) enables its use in the treatment of increasing number of diseases with success. GVHD prophylaxis and successful treatment of opportunistic infections prolonged life expectancy of survivors (1-3). The main problem for these "old " patients is the morbidity and mortality of late complications. These long term complications impact long-term quality of life in post transplant patients significantly, more so in children and adolescents considering their life expectancy. Endocrine complications are among the most common late effects in cases who have undergone HSCT (4). In the current study, we aimed to determine long term endocrine complications in children and adolescents who have undergone HSCT for malignant and nonmalignant diseases, who are in complete remission after at least two years post transplantation. The analysis was crosssectional and retrospective, also patient and treatment related risk factors that may have an impact on endocrine functions were investigated. Patients who have undergone HSCT between June 1994 and March 2011 were included in the analysis, and prevalence of short stature, thyroid and gonadal dysfunction as well as disorders of bone mineralization (decrease in bone mineral density) was evaluated. In addition, impact of patient and treatment-related factors on endocrine complications were analyzed.

A total of 51 patients (23 female, 28 male) were included and the mean age was 13.4 ± 5.0 during the final analysis. Median duration after HSCT was 4.3 years (2.0 to 15.8), and mean age during HSCT was 8.5 ± 4.5 years (3 months- 16, 5 years) respectively. Primary condition was malignant disease in 25,4 % (all hematologic malignancy), Immunodeficiency in 11,7 %, and nonmalignant diseases in 62,6%. 15 patients (29.4%) had HSCT for Fanconi aplastic anemia (FAA) and these patients were excluded from the assessment growth disorders. 11 patients (21.5%) received chemotherapy previously for the primary disease. All patients received a chemotherapy (CT) –based conditioning regimen, and only two patients received total body irradiation (TBI) prior to HSCT. CR was myeloablative in 24 (47%)

patients and, nonmyeloablative in 25 (49%). Three patients had HSCT twice, two received CR twice and one received a single course of CR. HSC source was syngeneic twin in one patient, all the remaining patients received HSC from HLA compatible relative.

Growth was evaluated in 36 patients. 35 of these patients had a mean height standard deviation score (SDS) of -1.10 ± 1.36 prior to HSCT; during the final visit mean height SDS was -0.82 ± 1.45 . There was no difference between height SDS before and after HSCT ($p = 0.15$). At the final assesment 8/36 patients (22.2%) was short (height SDS < -2), respectively. An increased risk of short stature was associated with female sex (odds ratio 8.6, 95% confidence interval 1.0 to 73.4) ($p = 0.048$). Use of MA CR was higher in the group with short stature in comparison to children with normal stature ($p = 0.033$). Mean target height SDS was calculated to be -0.38 ± 0.96 in 25 patients which was significantly higher than their mean height SDS (-0.91 ± 1.38) at the final visit ($p = 0.024$). Nine patients reached their final heights (FAH) and only one patient had as FAH SDS ≤ -2 . Mean FAH SDS of six patients, whose target height could be determined, was similar to their mean target height SDS.

Eight patients (15.7%) were hypothyroid. Of these, 5 had subclinical and one had overt primary hypothyroidism, while two patients had central hypothyroidism. There was no history of RT in the two patients with central hypothyroidism, and thyroid dysfunction could not be attributed to the HSCT in these patients. Hypothyroidism was diagnosed after a median period of 1.0 year (3 months - 2, 8) post transplantation at a mean age of 10.6 ± 5.0 years (3.6 to 16.6). We could not identify any risk factor for thyroid dysfunction after HSCT.

Primary gonadal failure was found in 12 of 43 patients at pubertal age. In addition one patient was consistent with hypogonadotropic hypogonadism. Gonadal failure was found after a median period of 3.0 years post transplantation at a median age of 14.9 years. An age of HSCT ≥ 10 years increased risk of gonadal failure 49.8 fold (95% confidence interval 4.4 to 556.9, $p = 0.002$), whereas NMA CR reduced the risk (0.068 fold 95% confidence interval 0.006 to 0.7 $p = 0.028$). Age of primary disease as well as age of HSCT was greater in the group of patients with gonadal failure in comparison to the group of patients with normal gonadal functions ($p =$

0.018 and $p = 0.014$ respectively). In the group with normal gonadal function the number of children who were ≤ 10 years or prepubertal at the time of HSCT was higher ($p < 0.001$, $p = 0.032$ respectively). In addition, frequency of patients with malignant primary disease as well as a history of MA CR was significantly higher in the group with gonadal failure ($p = 0.006$, $p = 0.033$ respectively).

Spinal (L1-L4) bone mineral density (BMD) was assessed using dual-energy X-ray absorptiometry (DEXA) in 44 patients, and 13 patients (29.6%) had a low (< -1) BMD Z-score. In nine of them (20.5%) BMD Z-score was between -1 and -2 , and in 4 (9.1%) it was below -2 . A HSCT age of 10 years or more increased the risk of low BMD 5.9 -fold (95%confidence interval 1.182 to 29.363, $p = 0.030$), and use of NMA CR decreases it (0,094 fold, 95%confidence interval 0.015 to 0.578, $p = 0.011$). In addition, a higher frequency of patients with malignant primary disease as well as increased use of MA CR was found among patients with low BMD ($p = 0.043$, $p = 0.012$).

The current study analyzes post HSCT endocrine problems in the long term in a group of children and adolescents after allogenic HSCT, who were given a CR of CT including alkylating agents in all, without a history of cranial RT, and only rare use of TBI.

In the literature it is emphasized that long term endocrine complications after childhood HSCT is mainly associated to exposure to radiation. However endocrine complications are also reported following CR including alkylating agents. Our study showed that CR using CT alone without TBI is not completely safe for late endocrine complications, suggesting RT maynot be the sole risk factor of endocrine dysfunction. Significant findings of the current study are a decreased risk of gonadal failure and low BMD in patients using NMA CR, in addition to the increased frequency of MA CR in patients with short stature, gonadal failure, and low BMD. These findings suggest that besides the uncontrollable patient or primary disease related risk factors, CR and its choice may present the main controllable factor with an impact on endocrine dysfunction. One should emphasize the long term positive impact of NMA CRs on long term endocrine outcome.

Key Words: Hematopoietic stem cell transplantation, child, adolescent, endocrinological, complication, hypothyroidism, hypogonadism, short stature, bone mineral density

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
ÖZET	ii
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	ix
KISALTMALAR.....	x
ŞEKİLLER	xii
TABLolar	xiii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Hematopoetik Kök Hücre Transplantasyonu	4
2.2. Hematopoetik Kök Hücre Transplantasyonu Komplikasyonları.....	10
2.2.1. Geç Dönem Endokrin Komplikasyonlar	15
3. HASTALAR VE YÖNTEM.....	64
4. BULGULAR.....	73
5. TARTIŞMA	91
6. SONUÇLAR.....	116
7. KAYNAKLAR	119
8. EKLER	146
Ek 1: Çalışma formu.....	146

KISALTMALAR

HKHT	: Hematopoetik kök hücre transplantasyonu
GVHH	: Greft versus host hastalığı
FAA	: Fankoni aplastik anemisi
KT	: Kemoterapi
RT	: Radyoterapi
TVI	: Tüm vücut ışınlama
HR	: Hazırlık rejimi
MA	: Miyeloablatif
NMA	: Nonmiyeloablatif
SDS	: Standart deviasyon skoru
NEB	: Nihai erişkin boy
IGF-1	: İnsülin benzeri büyüme faktörü-1
IGFBP-3	: İnsülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein-3
KMD	: Kemik mineral dansitesi
DEXA	: “Dual energy X-ray absorptiometry”
DPA	: “Dual photon densitometry”
HKH	: Hematopoetik kök hücre
KİT	: Kemik iliği transplantasyonu
PKH	: Periferik kök hücre
HLA	: “Human leukocyte antigen”
AML	: Akut Miyeloid lösemi
ALL	: Akut Lenfoblastik Lösemi
KML	: Kronik Miyeloid Lösemi
MDS	: Miyelodisplastik Sendrom
NHL	: Non-Hodgkin Lenfoma
SCID	: Ağır Kombine İmmün Yetmezlik
WAS	: Wiskott-Aldrich Sendromu
CGD	: Kronik Granülatöz Hastalık
LAD	: Lökosit Adezyon Defekti
HFS	: Hemofagositik sendrom

MLD	: Metakromatik Lökodistrofi
ALD	: Adrenolökodistrofi
CY	: Siklofosfamid
BU	: Busulfan
ATG	: Anti-timosit globulin
TAI	: Total abdominal ışınlama
TLI	: Total lenfoid şınlama
CsA	: Siklosporin A
BH	: Büyüme hormonu
BHE	: Büyüme hormonu eksikliği
BHUT	: Büyüme hormonu uyarı testi
Gy	: Grey
SSS	: Santral sinir sistemi
TSH	: Tiroid stimüle edici hormon
sT3	: Serbest T3
sT4	: Serbest T4
TPO	: Tiroid peroksidaz
TD	: Tiroid disfonksiyonu
ÖHS	: Ötiroid hasta sendrom
THRT	: Tiroid hormonu replasman tedavisi
GNRH	: Gonadotropin salgılatıcı hormon
FSH	: Follikül stimüle edici hormon
LH	: Luteinize edici hormon
IVF	: İnvitro fertilizasyon

ŞEKİLLER

- Şekil 4.1.** HKHT öncesindeki ve son değerlendirmedeki ortalama boy SDS'nin karşılaştırılması 76
- Şekil 4.2.** Son değerlendirmedeki ortalama boy SDS ile ortalama hedef boy SDS'nin karşılaştırılması 78
- Şekil 4.3.** Son değerlendirmedeki puberte evresine göre hasta oranları 82
- Şekil 4.4.** Son değerlendirmede gonad yetmezliği olan ve olmayan hastaların dağılımı 83
- Şekil 4.5.** KMD Z-skoruna göre hasta oranları..... 88

TABLOLAR

Tablo 4.1.	Hastaların HKHT endikasyonu olan primer hastalıkları.....	73
Tablo 4.2.	Hastaların HKHT öncesindeki ve son değerlendirmedeki ortalama boy ve boy SDS değerleri	76
Tablo 4.3.	Boy kısalığı olan ve olmayan hastaların değişkenler açısından karşılaştırılması	77
Tablo 4.4.	Hastaların NEB SDS, hedef boy SDS ve son değerlendirmedeki boy SDS'leri.....	79
Tablo 4.5.	Hastaların son değerlendirmedeki sT4, sT3, TSH ve tiroglobulin ortanca düzeyleri	80
Tablo 4.6.	Tiroid disfonksiyonu olan ve olmayan hastaların değişkenler açısından karşılaştırılması.....	81
Tablo 4.7.	Gonad yetmezliği olan ve olmayan hastaların değişkenler açısından karşılaştırılması	86
Tablo 4.8.	Hastaların son değerlendirmedeki ortanca KMD, KMI ve KMD Z-skoru değerleri.....	87
Tablo 4.9.	KMD'si normal olan hastalarla düşük olanların değişkenler açısından karşılaştırılması	89
Tablo 4.10.	FAA olan hastalar ve FAA olmayıp daha önce KT almamış hastalarda endokrin sorunların sıklığının karşılaştırılması	90

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Malign veya malign olmayan hastalıkların tedavisi için hastanın kendisinden ya da doku grubu uyumlu bir başka kişiden hematopoetik kök hücrelerin (HKH) toplanıp hazırlık rejiminden (HR) sonra hastaya verilmesine hematopoetik kök hücre transplantasyonu (HKHT) denir. Böylelikle hastanın hematopoetik sisteminin yerine donörün sağlıklı hematopoetik sisteminin geçmesi sağlanır. Günümüzde alternatif kök hücre kaynaklarının (akraba dışı donör, kordon kanı gibi) kullanılmasındaki gelişmeler ve bu alanda deneyimli merkezlerin çoğalmasıyla gittikçe artan sayıda hastalığın tedavisinde hematopoetik kök hücre transplantasyonu (HKHT) kullanılmakta ve başarılı sonuçlar alınmaktadır. HKHT öncesinde uygulanan HR'lerdeki gelişmeler de bu başarılı sonuçlar üzerinde etkilidir. Yoğunluğu azaltılmış HR'lerin kullanılmasının hem transplantasyon sayısında hem de HKHT'den sonra sağkalımda olumlu etkisi olmuştur. Doku uyumu testlerindeki gelişmeler, daha etkili GVHH profilaksisi kullanılması, fırsatçı enfeksiyonların daha iyi yönetilmesi ve destekleyici bakımdaki ilerlemelerin de eklenmesiyle birlikte uzun dönem sağ kalan hasta sayısında önemli bir artış olmuştur (1-3).

Gün geçtikçe artan sayıdaki sağ kalan hastalardan oluşan bu popülasyon HKHT sürecinde akut dönemde görülen komplikasyonların dışında bir takım geç komplikasyonlar açısından da risk altındadır. Bu hastalar için bundan sonrasında primer hastalığın relapsı olmadıkça asıl sorun geç dönem komplikasyonların morbidite ve mortaliteye olan katkılarıdır. Bu geç komplikasyonların oluşmasında etkili faktörler HR ile birlikte transplantasyon sürecinin kendisi, transplantasyon öncesinde, sırasında ve sonrasında uygulanan tedavilerdir. Altta yatan hastalık ve HKHT yaşı gibi faktörler de etkilidir (2, 5-7). HKHT'den sonra neredeyse bütün organ sistemleriyle ilgili geç komplikasyonlar gözlenebilmektedir. Endokrin komplikasyonlar HKHT yapılmış olgularda en yaygın görülen geç etkiler arasındadır (4). Endokrin organların hem sitotoksik ilaçlar hem de radyasyona hassas olduğu (16, 17), KT ve RT'nin ikisinin de farklı endokrin komplikasyonlarla ilişkili olduğu iyi bilinmektedir. KT ve RT'nin etkileriyle birlikte HKHT'nin kendisi de endokrin fonksiyonlarda bozulmaya neden olabilir. HKHT öncesi hazırlık için kullanılan

rejimler çoğunlukla sadece hastanın immün sistemini baskılamak için değil aynı zamanda anormal hücreleri de eradike etmek için tasarlandığından kullanılan ajanların dozları kemik iliği toksisitesiyle sınırlı olmayıp pek çok organ ve doku gibi endokrin sistem üzerinde de olumsuz sonuçlara yol açmaktadır (1). Yukarıda bahsedilen geç dönem komplikasyonların gelişmesinde etkili risk faktörleri geç endokrin komplikasyonlar için de geçerlidir (7). Geç endokrin komplikasyonlar ile en çok ilişkilendirilen faktörler RT ve KT (busulfan gibi) maruziyeti, kronik GVHH ve uzamış kortikosteroid maruziyetidir (18).

HKHT'den sonra görülen geç dönem endokrin sorunlar genellikle büyüme, iskelet gelişmesi ve sağlığı, tiroid fonksiyonları, gonadlar ve reproduktif fonksiyonlarla ilgili olmaktadır. HKHT nedeniyle çoğunlukla etkilenen spesifik endokrin organlar arasında tiroid bezi, hipofiz bezi ve gonadlar yer alırken iskelet sistemin gelişmesini ve stabilitesini destekleyen hormonlar da etkilenir (8). Özellikle çocukluk döneminde endokrin sistem yüksek doz KT ve/veya RT nedeniyle hasarlanmaya çok yatkın olup (9), büyüme ve puberte gelişimi devam eden bir çocuk bir erişkine göre endokrinolojik problemler açısından anlamlı derecede daha fazla risk altındadır (8). Erişkinlerde HKHT'den sonra geç dönem endokrinolojik etkileri araştıran çok sayıda çalışma olsa da pediatrik literatür görece sınırlıdır. Çocuklar, özellikle de prepubertal olup hala büyümesi devam edenler kendine özgü bir gruptur ve HKHT'den sonra erişkinlerde görülen sekellerle ilgili veriler çocuklarda görülen sekellerle doğrudan ilişkilendirilemez. Bu nedenle HKHT'den sonra çocuklarda görülen endokrinolojik geç etkiler hem epidemiyoloji ve risk faktörlerini daha iyi anlamak hem de önünde uzun bir yaşam süresi olan bu hasta grubunda söz konusu geç etkileri en aza indirebilecek stratejileri geliştirmeye başlamak için önemli bir araştırma alanı kabul edilmiştir (8, 19).

HKHT'den sonra sağ kalan çocuk ve adolesan hastaların kognitif becerileri ve psikososyal iyilik halini devam ettirerek erişkinliğe ulaşmalarını ve toplumun ehil bir bireyi olmalarını sağlamak en yüksek hedeftir (10). HKHT öyküsü olan söz konusu "eski" hastalardan oluşan, gün geçtikçe sayısı artan ve önünde uzun bir hayat olduğunu varsaydığımız bu popülasyonda morbidite ve mortaliteye katkıda bulunan söz konusu endokrin geç komplikasyonların belirlenmesi çok önemli görülmektedir. Sonrasında da hastaların periyodik izlemlerinde bu komplikasyonların erken

saptanması, tedavisi ve yönetimini sağlayarak hastaların yaşam kalitesinin artırılması hedef gayedir (3).

Çalışmamızda bu verilerin ışığında çocukluk ve adolesan dönemlerinde malign veya malign olmayan nedenlerle HKHT yapılmış hastalarda kesitsel ve retrospektif değerlendirmeyle geç dönem endokrin komplikasyonları belirlemek ve bu komplikasyonlar üzerinde etkili olabilecek hastaya veya tedaviye ilişkin risk faktörlerini araştırmak amaçlanmıştır.

Buna göre hastalarımızda,

1. HKHT sonrası boy kısalığı,
2. Tiroid ile ilgili komplikasyonlar
3. Gonad yetmezliği ve reproduktif sistem ile ilgili komplikasyonlar ve
4. Kemik mineralizasyon bozukluklarının (kemik mineral dansitesinde düşüklük)

sıklığı araştırılmış, hastanın cinsiyeti, primer hastalığı, HKHT sırasındaki yaşı, hazırlık rejiminin türü gibi hasta ve tedavi ile ilgili değişkenlerle ilişkisi incelenmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Hematopoetik Kök Hücre Transplantasyonu

Kök hücreler, kendini yenileme potansiyeline sahip, farklı hücre tiplerine yönlenebilen yamalanma (engraftment) yapabilen klonal hücrelerdir. Vücudun pek çok hücresi (kalp hücresi, deri hücresi vb.) özel bir işlev için şartlanmış olup kök hücre ise şartlanmamıştır ve özel bir hücreye dönüşebilmesi için uyarı alana kadar bu haliyle kalır. Çoğalabilme ve özelleşebilme yetenekleri kök hücrelerin çok özel olmasını sağlar. Hematopoietik kök hücre (HKH), kemik iliği ve periferik kandan elde edilebilen, kendini yenileme ve farklılaşarak (diferansiyasyon) olgun kan hücrelerini oluşturma yeteneğine sahip erişkin tip bir kök hücredir. Buldukları ortamda az sayıdadırlar. Kemik iliğinde 10.000-15.000 kemik iliği hücresinden 1 tanesi HKH iken periferik kanda bu oran 1:100.000 dir.

Günümüzde gittikçe artan sayıda hastalığın tedavisinde HKHT kullanılmaktadır. Hastanın kendisinden ya da doku grubu uyumlu bir başka kişiden hematopoetik kök hücrelerin toplanıp, hazırlama rejiminden sonra hastaya verilmesine HKHT denir. Böylelikle hastanın hematopoetik sisteminin yerine donörün sağlıklı hematopoetik sisteminin geçmesi sağlanır. HKHT, kemik iliğinin benign ve malign hastalıklarının, solid tümörlerin, genetik bozuklukların ve immunolojik hastalıkların tedavisinde tercih edilmektedir.

Hematopoetik kök hücre transplantasyonu, kök hücre kaynağının hastanın kendisi veya aynı türden bir başkası göre olmasına göre “otolog” ve “allojenik” olarak ayrılır. Allojenik HKHT’de donörün akraba dışı (unrelated) olması ve akraba donör (related) olmasına göre ayrılır. Akraba donörler ise hastanın kardeşi, sinjeneik ikizi veya kardeş dışı akrabası olarak kendi içinde ayrılabilir. Otolog HKHT’de sağlıklı hematopoetik kök hücreler toplanır, saklanır ve sitoreduksiyon sonrası tekrar aynı bireye verilir, yani hasta kendisinin donörüdür. Bu tedavi yöntemi, özellikle altta yatan maligniteyi tedavi etmek için gereken dozun kemik iliği toksisitesi nedeniyle verilemeyip de ancak bu şekilde verilebileceği durumlar için olanak sağlar (11). Allojenik HKHT’de sağlıklı hematopoetik kök hücreler, akraba veya akraba dışı donörden donörden toplanır ve hastanın kendi anormal hematopoetik kök

hücrelerinin yerini almak üzere hastaya verilir (11). İlk allojenik HKHT insanda 1968 yılında yapılmıştır (12).

İdeal allojenik HKH donörü hastanın human lökosit antijen (HLA) uyumlu kardeşidir. Böylelikle akut ve kronik GVHH dahil post transplant allo-immün komplikasyonların olasılığı azalmış olur. Batı dünyasında, hastaların ailesinde HLA uyumlu kardeş donör bulma olasılığı %30'dur. Bazı şehirlerde aileler daha da küçük olduğundan bu oran daha da azalmaktadır. Ancak günümüzde akraba dışı donör olmak için gönüllü olanların sayısı da giderek artmaktadır. Akraba dışı donörlerin HKHT'de kullanılması, transplantasyon ilişkili erken dönem mortalite ve morbidite olasılığında artışla ilişkili bulunmuş olmakla birlikte tam tersi yönde sonuçlar da bildirilmektedir. Herşeye rağmen günümüzde akraba dışı donör kullanılması pek çok hastalık için küratif olabilmektedir (4). Allojenik HKHT'den sonra sağkalımların önemli ölçüde artmasında destekleyici bakımla ilgili teknolojik gelişmeler, doku uyumu testlerindeki gelişmeler, daha güvenli hazırlık rejimlerinin kullanılması, daha etkili GVHH profilaksisinin kullanılması ve fırsatçı enfeksiyonların daha iyi yönetimi etkili olmuştur (3).

Transplantasyonlarda hematopoetik kök hücre kaynağı "kemik iliği", "periferik kan" veya "kordon kanı" olabilmektedir. Bu nedenle işlemin "kemik iliği transplantasyonu (KİT)" yerine "hematopoetik kök hücre transplantasyonu (HKHT)" olarak adlandırılması daha doğru olur. Kemik iliği toplanması genel anestezi altında posterior ve anterior iliak kristadan standart steril teknikle yapılırken periferik kandan kök hücre toplanması ise sitoferez işlemi ile yapılmaktadır. Çocukluk çağındaki donörlerden periferik kök hücre (PKH) toplayabilmek için tamamen sağlıklı olan bu çocuklara dışarıdan hematopoetik büyüme faktörlerinin verilmesinin çok uygun olmadığı kabul edilmektedir. Ayrıca aferez için uygun damar yolunun sağlanması da sorun olabilmektedir. Bu nedenle genellikle donörleri de çocuk olan pediatrik hastalarda periferik kök hücre transplantasyonu pek tercih edilmemektedir. Yeni doğan bebeğin göbek kordonu kanının yeni bir HKH kaynağı olarak gösterilip ilk olarak da Fankoni aplastik anemili çocuklarda göbek kordon kanı kullanılarak başarılı transplantasyonlar yapılmasıyla birlikte bu HKH kaynağının kullanılması artmıştır. Sonuç olarak da kordon kanı saklayan kordon kanı bankalarının oluşturulması ve yaygınlaşması artmıştır (14).

Her üç kök hücre kaynağı birbiriyle karşılaştırıldığında farklı hastalıklarda değişiklikler göstermekle birlikte her birinin diğerlerine göre avantajları ve dezavantajları bulunmaktadır. Örneğin, PKH ile yapılan transplantasyonda GVHH riski, kemik iliği ve kordon kanı ile yapılan transplantasyonlardan daha yüksektir. Kordon kanı ile HKHT ise, HLA uyumsuz transplantasyonlara da olanak sağlamakta ancak HKH sayısının yetersiz olması kullanılmasını kısıtlayabilmektedir. Ayrıca özellikle bu amaç için yeni bir çocuk sahibi olmak gibi etik sorunlara da yol açabilmektedir.

Türk Pediatrik Hematoloji Derneği'nin Pediatrik KİT alt komitesi KİT endikasyonlarını belirlerken kök hücre kaynağı konusunda belirleyici olmamayı ve bu tercihin KİT merkezleri tarafından yapılmasının daha uygun olacağını kararlaştırmıştır (15). Hasta HKHT açısından değerlendirilip HKHT yapılmasına karar verildiğinde aile veya hastaya (yaşı uygunsa) hastalığı, bu hastalıktaki alternatif tedaviler, bunların riskleri ve HKHT'nin riskleri ayrıntılı olarak anlatılır, onam formu imzalatılır.

Hastalığın tipi, yaygınlığı, donör yaşı gibi bazı faktörler göz önüne alınarak transplantasyonda kullanılacak hücre tipine (kemik iliği veya periferik kök hücre gibi) karar verilir. Hastalar transplantasyon öncesi değerlendirilirken organ fonksiyonlarındaki bozukluklar açısından dikkat edilmelidir. Organ fonksiyonları bozuk olanlarda tedavi rejimine bağlı olarak toksisite artabilir veya disfonksiyon derecesine göre alternatif rejimler uygulanabilir ya da transplantasyondan vazgeçilebilir.

Türk Pediatrik hematoloji Derneği'nin "Pediatrik kemik İliği Transplantasyon" alt komitesi hastaların tedavi standartlarını daha da yükseltebilmek ve merkezler arası ilişkiyi daha iyi sağlayabilmek amacı ile "Ulusal Pediatrik Kemik İliği Transplantasyon endikasyonları"nın belirlenmesi gerektiğini kabul ederek çalışmalar yapmış ve bu amaçla aktif çalışan pediatrik KİT merkezlerinin katılımı ile dört ayrı zamanda yapılan toplantılarda ulusal ve uluslararası veriler göz önüne alınarak çocukluk çağı hastalıklarında KİT endikasyonları gözden geçirilmiştir (15).

Herhangi bir hastalık için HKHT endikasyonu belirlenirken bu tedavi yönteminin bilinen diğer alternatif tedavi yöntemlerine göre avantajları ve

dezavantajları çok iyi değerlendirilmelidir. Günümüzde yapılan HKHT'ler şu şekilde gruplandırılabilir (15):

1. *Rutin veya standart tedavi yaklaşımı olarak önerilen HKHT*: HKHT'nin diğer tedavi yöntemlerine göre üstünlüğünün kesin olarak gösterildiği veya kabul edildiği durumlardır. Bu hastalıklarda HKHT'nin öncelikli olarak en kısa zamanda yapılması önerilir.

2. *Rutin olarak değil ancak ikinci bir tedavi seçeneği olarak önerilen HKHT*: Bu grupta transplantasyonun diğer tedavi seçeneklerine üstünlüğü kesin olarak gösterilememiştir. Bu nedenle bu tür transplantasyonların hasta çok iyi bilgilendirildikten sonra ve etik komite onayını almış ulusal ve uluslararası araştırma protokollerine dahil edilerek yapılması önerilir.

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

Pediyatrik KİT altkomite toplantılarında özellikle çocukluk çağında en sık KİT uygulanan hastalıklardaki KİT endikasyonları yukarıda belirtilen yaklaşım içerisinde tartışılmıştır. Buna göre endikasyonu olan hastalıklar aşağıdaki gibi sıralanabilir (15):

- Akut Miyeloid lösemi (*AML*)
- Akut Lenfoblastik Lösemi (*ALL*)
- Kronik Miyeloid Lösemi (*KML*)
- Miyelodisplastik Sendrom (*MDS*)
- Hodgkin Lenfoma
- Non-Hodgkin Lenfoma (*NHL*)
- Solid tümörler (Nöroblastoma, Wilms Tümörü, Ewing Sarkomu, Rabdomiyosarkom, Beyin Tümörleri)
- Talasemi Major

- Orak hücreli anemi
- Aplastik anemiler (Akkiz Aplastik Anemi, Fanconi Aplastik Anemisi)
- İmmün yetmezlikler ve fagositer sistem hastalıkları (Ağır Kombine İmmün Yetmezlik (*SCID*), Wiskott-Aldrich Sendromu (*WAS*), MHC-Class II Eksikliği (Bare lenfosit sendromu), Hiper IgM Sendromu (CD 40-L Eksikliği), Kronik Granülomatöz Hastalık (*CGD*), Lökosit Adezyon Defekti (*LAD*), Chediak Higashi, Hemofagositik Lenfhistiositoz ve Griscelli Hastalığı)
- Metabolik hastalıklar (Hurler Sendromu, Osteopetrosis, Gaucher, Metakromatik Lökodistrofi (*MLD*), Adrenolökodistrofi (*ALD*))

Hazırlık rejimleri (HR) ile alıcının kemik iliği hücrelerini ortadan kaldırarak donör hücrelerine yer açmak, alıcının donör hücrelerini kabul edebilmesi için bağışık yanıtı baskılamak ve hastalığı ortadan kaldırmak (malign hastalıklarda olduğu gibi) hedeflenir. Bu nedenle de kullanılan ajanların dozları kemik iliği toksisitesiyle sınırlı değildir (1). Bugüne kadar HR olarak değişik yoğunlukta yüksek doz KT ve RT kullanılmasına karşın hastalıklara özgü ideal HR arayışı devam etmektedir. İdeal bir HR'de en yüksek tümör yıkımı yanında en düşük toksisite gözetilir. Bu amaçla kullanılan miyeloablatif (ağır) rejimler daha yoğun olup yan etkileri de daha fazlayken nonmiyeloablatif (hafif) rejimlerin yoğunluğu azaltılmıştır.

Hazırlık rejimlerinde sıklıkla yüksek doz siklofosfamid (CY) tek başına veya busulfan (BU) ya da diğer KT ajanlarıyla kombine edilerek verilir. Tüm vücut ışınlama (TVI) da buna dahil olabilir ya da olmayabilir. HR'de kullanılmış olan diğer KT ajanları arasında yüksek doz karmustin (BCNU), melfalan, etoposid (VP-16), fludarabin ve thiotepa sayılabilir. Alkile edici ajanların doz sınırlayıcı etkilerinden olan miyelotoksikite, nonmiyelotoksik doz sınırlayıcı etkilerinden daha önce görüldüğü için alkile edici ajanlar yüksek doz KT için ideal ajanlardır (20).

HR'de kullanılan TVI dışındaki diğer ışınlama rejimleri ise torakoabdominal ışınlama (TAI) ve total lenfoid ışınlama (TLI) şeklindedir. TVI'nın miyeloablatif (MA) dozları genellikle 8-14.0 Gy iken nonmiyeloablatif (NMA) hazırlık rejimlerinde kullanılan TVI dozları ise 2-6 Gy arasında değişir (1).

Otolog ve allojenik HKHT’de HR’nin kullanım amaçları farklıdır. Otolog koşullarda altta yatan hastalığın eradike edilmesi (maksimum sitoredüksiyon) ve dolayısıyla da HR’nin yoğun olması önemlidir. Buna karşılık allojenik koşullarda ek olarak alıcının immün bariyerini kırmak (immünsupresyon) ve yeni ürüne yer açmak amaçlanmaktadır. Daha önceleri malignitelerde kür elde etmek için HR’nin yoğunluğunu artırmak amaçlanmıştır. Ancak yoğunluğu artırılan rejimler kürabiliteyi artırmadıkları gibi toksisiteyi de sorun olmuştur. Diğer taraftan bir çok antineoplastik ajanın dozu hematolojik ve nonhematolojik toksisitelerinin birbirine çok yakın olması nedeniyle yeterince ayarlanamamıştır. Bu nedenle son yıllarda düşük yoğunluklu rejimler allojenik koşullarda alternatif HR olarak ilgi görmektedir (20).

HR’de kullanılan TVI eksternal ışın kullanılarak malignitenin sistemik tedavisidir. İmmünsupresyon ve tümör eradikasyonu esas alınarak değişik TVI teknikleri geliştirilmiştir. Klinik kullanımda TVI ile verilebilecek maksimum radyasyon dozu 14-15 Gy’yi geçmez (21). Günde tek bir uygulama yerine iki uygulamanın yapıldığı hiperfraksiyone dozlamalar daha fazla tercih edilmektedir. TVI’nın kritik organlara ve dokulara verdiği radyasyon hasarı oldukça önemlidir. TVI toksisiteyi hayatı tehdit edici olabilir (pnömoni, nefrit, venooklüziv hastalık gibi) veya uzun vadeli hasarlara yol açabilir (büyüme geriliği, kardiyak hasar gibi). TVI’nın yan etkileri genellikle geç oluşan tipte olup doz ilişkilidir. Daha yüksek dozlarda RT’nin özellikle non-homojen, lokalize kitleler için kullanılması da söz konusu olabilmektedir (20).

Son yıllarda allojenik HKHT’de HR’nin dozunu artırarak maksimum tümör eradikasyonu yapmak yerine strateji değişikliği yapılarak alıcının hücrelerinin bir kısmının kalması sağlanıp bu hücrelerin graft için uyarıcı bir hedef olması amaçlanmıştır (22). Bu şekilde geçici ya da kalıcı kimerizm oluşturulup greftin antitümör etkisi canlı tutularak (adoptif immunoterapi) tümör relapsı azaltılmaya çalışılmaktadır. Diğer taraftan HR’nin yoğunluğu az olduğundan toksisite azalmakta veya trasplantla ilişkili mortalite düzelmektedir. Bu yöntemle NMA (hafif) HR’ler ile genel durumu ablatif HR’leri kaldıramayacak hastalara nakil yapmak mümkün olabilmektedir. NMA HR’de kullanılan KT rejimlerinin çoğu fludarabin esaslı rejimlerdir (20).

Hastalara HKHT öncesi verilen HR'ye ek olarak GVHH için de profilaksi yapılmakta, standart olarak siklosporin A (CsA) ve metotreksat kullanılmaktadır.

2.2. Hematopoetik Kök Hücre Transplantasyonu Komplikasyonları

Yüksek doz KT ve/veya RT kullanılması gibi GVHH profilaksi veya tedavisi için immünespresiflerin kullanılması HKHT sonrasında pek çok komplikasyonun gelişmesine neden olur. Erken komplikasyonlar transplantasyon sonrası 100 gün içinde olan komplikasyonlar olarak tanımlanabilir. Erken dönem komplikasyonlar arasında akut graft versus host hastalığı (AGVHH), enfeksiyon, venooklüziv hastalık, hemorajik sistit, engraftman sendromu, diffüz alveoler hemoraji, idiopatik pnömoni sendromu ve çoklu organ yetmezliği sayılabilir.

HKHT sonrasında erken komplikasyonların çoğunlukla görüldüğü süre olan ilk 100 gün boyunca hem epitelyal hem de endotelyal hücreler ilaç ilişkili toksisiteye maruz kalırlar. Özellikle gastrointestinal sistemin KT ilişkili mukozal hasarı sonrası ortaya çıkan semptomlar, normal KT uygulamalarından sonra da olanlara benzer ve bunlar arasında oral mukozit, bulantı, kusma ve diyare sayılabilir. İdrar yolları epitelinin hasarı, hemorajik sistitin başlaması için patojenik mekanizmayı oluşturur. Endotelyal hasar çok farklı klinik bulgular için patojenik temeli oluşturur: venooklüziv hastalık, trombotik mikroanjyopatik anemi veya engraftman sendromu gibi (23).

AGVHH allojenik hematopoetik kök hücre transplantasyonu yapılan hastalarda karşılaşılan, önemli ve hayatı tehdit eden sorunlardan birisidir. Grefte bulunan T lenfositlerin (effektör hücreler), transplantasyonu takiben hastanın doku grubu farklılıklarını (HLA veya non-HLA) tanınması, aktive olması ve güçlü bir immün cevap geliştirmesi sonucu hasta dokularının zedelenmesi ile karakterizedir. Diğer organ nakillerinden (ör: böbrek, kalp) farklı olarak rejeksiyonun aksi yönünde bir immünolojik savaş söz konusudur.

AGVHH gelişiminde sitokin disregülasyonu önemli rol oynamaktadır ve sitokin fırtınası söz konusudur. Aktive olmuş efektör hücrelerin sitotoksitesi ve aşırı sitokin salınımı sonucu hastada doku hasarı meydana gelir. Hedef hücre epitel hücresi olup özellikle cilt, gastrointestinal sistem ve karaciğerde safra kanalı epiteli

hasarı meydana gelmektedir. Makülopapüler döküntü, sekretuar diyare, kolestatik sarılık karakteristik klinik bulgulardır. Bunların dışında sistemik bulgular ve diğer organ tutulumları da olabilir. Aşırı inflamatuvar sitokin salınımı nedeniyle ateş, kilo kaybı, performansta azalma gibi semptomlar, ayrıca diğer organlara ait semptom ve bulgular görülebilir. Beyin ve endokrin sistem tutulumu görülmez. Tanıda biyopsi gerekmele birlikte biyopsi ile tanı konulması her zaman mümkün olmayabilir. İzole hepatik tutulum dışında genellikle karaciğer biyopsisi gerekmez. Bazı görüntüleme yöntemleri (baryumlu grafi, abdominal tomografi) veya laboratuvar testleri (dışkıda apoptotik epitel hücreleri görülmesi) de tanıya yardımcı olabilir (13).

HKHT uygulamaları devamlı bir değişim içerisinde. Günümüzde transplantasyonlar için yeni endikasyonlar eklenmiş, alternatif donör havuzunun kullanılması artmış, HR'de TVI'nın daha az kullanılması söz konusu olmuştur. Azaltılmış yoğunluktaki (NMA) HR'lerin kullanılmasının, hem transplantasyon sayısında hem de HKHT'den sonra sağkalımda olumlu etkisi olmuş, destekleyici bakımdaki ilerlemelerin ve iyileşmelerin de eklenmesiyle birlikte uzun dönem sağ kalan hasta sayısında önemli bir artışla sonuçlanmıştır (1, 2).

HKHT öyküsü olan söz konusu "eski" hastalardan oluşan ve gün geçtikçe sayısı artan bu yeni popülasyonun yaşam kalitesini artırmak çok önemlidir. HKHT'den sonra iki yıldan fazla süreyle sağ kalan hastalarda relaps ve transplantasyon ilişkili morbidite ve mortalite riski devam etmektedir (24-26). Bununla birlikte hastalar transplantasyon öncesinde, transplantasyon sırasında ve sonrasında maruz kaldıkları tedaviler ve risk faktörlerine bağlı geç komplikasyonları geliştirme açısından risk altındadır. Erken komplikasyonlar genellikle HKHT'den sonra ilk 100 gün içinde gözlenirken geç komplikasyonlar daha sonraki dönemde gözlenir. Transplantasyonda yeni uygulamalar yaygınlaştıkça geç komplikasyonların gelişme riski ve yaygınlığı değişebilmektedir (2).

Neredeyse tüm major organ sistemleri HKHT sonrasında etkilenebilmekle birlikte transplantasyon ilişkili geç komplikasyonların başlıcaları (1, 25, 27):

- Kronik GVHH
- Endokrinolojik bozukluklar (hipotiroidi, gonad yetmezliği, boy kısalığı gibi)

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

Gün geçtikçe artan sayıdaki sağ kalan hastaların oluşturduğu popölasyon geç komplikasyonları geliştirme açısından risk altındadır (5, 6). Bu komplikasyonlar azımsanmayacak ölçüde morbiditeye neden olabilir, yaşam kalitesini kısıtlayabilir ve HKHT hastalarında geç mortaliteye katkıda bulunabilir (2).

Geç komplikasyonlar genellikle allojenik transplantasyon yapılmış hastalar için tartışılıyor olsa da, otolog transplantasyon yapılmış hastalar da aynı geç komplikasyonların çoğu için risk altındadır. Görece komplikasyon riski altta yatan hastalık, HKHT'nin öncesinde ve sonrasındaki tedaviler, transplantasyon sırasındaki tedaviler ve HR ile birlikte HKHT yaşından etkilenme eğilimindedir (2, 7). Güncel verilere göre, aplastik anemi için transplantasyon yapılan ve kronik GVHH'si olmayan hastalar için aynı yaştaki kontrollerine benzer yaşam süresi beklenebilirken ilerlemiş malign hastalığı olan hastalar ve allojenik HKHT sonrasında kronik GVHH

geliştiren hastalar, hastalığın geç rekürrensini veya ölümcül seyrebilecek geç komplikasyonları geliştirme riski taşırlar (26).

Kronik GVHH, transplantasyonun 100. gününden sonra ortaya çıkar ve akut GVHH'den farklı bir klinik tablo gösterir. Akut GVHH geçirenlerde ya progresif olarak akut GVHH'nin düzelmeden devam etmesi şeklinde ya da düzeldikten bir süre sonra tekrar başlaması şeklinde olabilirken olguların %20'sinde ise akut GVHH olmadan *de-novo* başlayabilir (13). Akut ve kronik GVHH patogenezinde de farklılıklar olduğu gösterilmiştir. Kronik GVHH'de alıcının dokularında zedelenme vardır, epitel hücreleri yanında mezankimal hücrelerin etkilenmesi, kollajen artışı ve fibrozisle birlikte otoimmün hastalık benzeri jeneralize bulguların ortaya çıkması söz konusudur.

Kronik GVHH insidansı, kök hücre kaynağı (periferik kök hücre, kemik iliği, göbek kordon kanı), donör-alıcı cinsiyet uyumsuzluğu, HLA uyumu ve yaştan etkilenir (1). Hastanın akut GVHH geçirmiş olması ve KT/RT gibi nedenlerle timüs hasarına bağlı olarak immünolojik tolerans azalması sonucu kronik GVHH riski artmaktadır. Ciddi olgularda uygun şekilde tedavi edilmezse kronik GVHH keratokonjiktivitis sikka, bronşiolitis obliteransa bağlı pulmoner yetmezlik, skleroderma veya fasiite bağlı restriktif akciğer hasarı, eklem kontraktürleri, cilt ülserleri, özofagial ve vajinal stenoz gibi çok sayıda bozuklukla seyrebilir (29) (30). Hem kronik GVHH'nin kendisi hem de tedavisi için verilen ilaçlar nedeniyle kas/iskelet sistemi ile ilgili sorunlar (osteoporoz, osteopeni, avasküler kemik nekrozu, miyopati), metabolik sorunlar (hiperlipidemi, hiperglisemi, hipertansiyon, obezite) ve kronik endokrin sorunlar (pankreatik yetmezlik, adrenal yetmezlik, otoimmün tiroid hastalığı, gecikmiş puberte) görülebilir (1). Kronik GVHH'de immün disfonksiyon ve immün yetersizlik sonucu otoantikorlara sıklıkla rastlanır. Bu hastalarda enfeksiyonların morbidite ve mortalite üzerine etkisi önemlidir. İmmüsupresif tedaviler, hiposplenizm ve çeşitli immün defektlere bağlı olarak enfeksiyon riskinde artış vardır.

Kronik GVHH'nin önlenmesinde, hasta ve donör arasında doku uyumuna dikkat edilmesi, enfeksiyonların önlenmesi, ve HR'nin hafifletilmesi yoluyla riski artıran faktörlerin azaltılması, hücrel kan ürünlerinin ışınlanması; CsA,

metotreksat, takrolimus, kortikosteroid gibi immünsupresif ilaçların verilmesi; T lenfositlerin HKH ürününden ayrıldıktan sonra hastaya verilmesi sayılabilir. Kronik GVHH tedavisine hastalığın aktif olduğu dönem bittikten sonra en az 3 ay daha devam edilmesi gerekmektedir. Tedavi yaklaşık 12-15 ay sürebilir. Esas ilaç steroid olup CsA ve azatioprin de kullanılmaktadır. İkinci aşama tedavide ise takrolimus, mikofenolat mofetil, talidomid, klofazimin, retinoik asit, klorokin ve fotokemoterapi kullanılır. Kronik GVHH tedavisinde düşük doz RT de (TLI) yararlı olabilir. GVHH'nin erken bulgularını saptamak, GVHH aktivitesi ve sekelinin ayrımını yapabilmek, tedavi ilişkili toksisiteyi belirlemek ve en önemlisi ciddi morbiditeyle ilişkili geç dönem komplikasyonları önlemek için hastaların uzun dönem klinik monitörizasyonu gerekir (1).

Bir diğer geç komplikasyon olarak allojenik transplantasyondan sonra hematolojik maligniteler ve EBV ilişkili lenfomalar; otolog transplantasyondan sonra ise AML ve MDS görülebilmektedir. Donör kaynaklı lösemiler de nadir olmakla birlikte görülebilmektedir. Transplantasyon sonrası 10 yıldan fazla yaşayanlarda solid kanserler genel popülasyona göre 8,3 kat daha fazla görülmektedir.

HKHT sonrasında çocuklar erişkinliğe doğru ilerlerken uzun dönemde pek çok risk altında olmakla birlikte hastaların devamlı izlemleri altta yatan hastalığın rekürrensi, sekonder maligniteler, organ fonksiyonlarının değerlendirilmesi ve aşılama üzerine odaklanır. Günümüzde çocuk hasta popülasyonunda önemli olan, tedavi ilişkili komplikasyonları minimum düzeyde tutarak hastayı iyileştirmek, hastanın izleminde hem çocuklarda hem de erişkinlerde sağlığı ve yaşam kalitesini önemli ölçüde etkileyebilen bu geç komplikasyonlara odaklanmaktır (10, 19). HKHT öncesi HR'de güncel yenilikler olması, yeni anti kanser rejimlerin ve immünsupresiflerin tedaviye girmesi umut verici şekilde geç komplikasyonların sıklığının ve ciddiyetinin minimum seviyeye inmesinde katkıda bulunacak gibi görünmektedir.

Pediyatrik HKHT'den sonra sağ kalan hastalarda sıklıkla görülen kompleks psikososyal ve fiziksel problemlerin ilgili alanlardaki ehil kişilerce anlaşılması, değerlendirilmesi ve yönetilmesi gerekir. Transplantasyon sonrası hastalısız geçen süre arttıkça hastalar transplantasyon ekibince daha seyrek takip edilirler. Böylelikle

hastanın primer izlemi hastanın asıl doktoru olan pediatrist, pediatrik hematolog/onkolog ve aile hekimi tarafından yapılır. Bu nedenle rekürrens, medikal komplikasyonların ve transplantasyonun geç etkilerinin denetlenmesini ve erken saptanmasını da içeren bir izlem planı geliştirmek önemlidir. Uzun dönem izlem ekibi HKHT hekimi, hemşire, ilgili yan dal uzmanlarından (endokrinoloji, pulmonoloji, kardiyoloji, gastroenteroloji, jinekoloji, nöroloji, psikiyatri, dermatoloji, oftalmoloji, enfeksiyon hastalıkları, sosyal hizmetler ve diş hekimi) oluşur. Uzun dönem izlem klinikleri izlem testleri ve konsültasyonların gruplanmasını koordine ederek maliyeti azaltabilir (27). Uygulayıcıların da hastaları için izlem planı oluştururken her bir maruziyeti ve uygulamalarla ilgili risk faktörlerini akılda tutması gerekmektedir (2). Bu hastalar için düzenli takiplerle geç dönemde ortaya çıkan komplikasyonların erken saptanması, tedavisi ve uygun yönetimi önerilmektedir (3). HKHT yapılmış çocuk ve adolesanlarda kognitif becerileri ve psikososyal iyilik halini devam ettirerek erişkinliğe ulaşmalarını ve toplumun ehil bir bireyi olmalarını sağlamak en yüksek hedeftir (10).

2.2.1. Geç Dönem Endokrin Komplikasyonlar

Endokrin sistem santral sinir sistemi ve immün sistemle birlikte, “iç çevre” yi düzenleyen ve stabilize eden homeostatik mekanizmaların devamlılığından sorumludur. Aynı zamanda uç düzeydeki çevre değişikliklerine adaptasyonu mümkün kılar. Hormonlar spesifik olarak, enerji metabolizması, reproduksiyon, büyüme ve gelişmede görev alırlar (10).

HKHT alanındaki ilerlemelerle transplantasyon yapılan çocuk ve erişkinlerde yaşam süresi uzamıştır ancak HKHT öncesi uygulanan HR, HKHT sürecinin kendisi ve HKHT sonrasında uygulanan tedaviler hastalarda başka sistemlerde olduğu gibi endokrinolojik açıdan da geç dönem komplikasyonların ortaya çıkmasına neden olabilmektedirler. Endokrin komplikasyonlar, HKHT yapılmış olgularda en yaygın görülen geç etkiler arasındadır (4). Tüm geç dönem komplikasyonlarda olduğu gibi endokrin komplikasyonların da ortaya çıkmasındaki görece risk altta yatan hastalık, transplantasyon sırasındaki, öncesindeki ve sonrasında tedaviler, HR'nin türü ve yoğunluğu ve de HKHT sırasındaki yaştan etkilenme eğilimindedir (7). HKHT

öncesinde kullanılan HR, çoğunlukla sadece hastanın immün sistemini baskılamak için değil aynı zamanda anormal hücreleri de eradike etmek için çeşitli ajanların kullanılması şeklinde tasarlandığından kullanılan ajanların dozları kemik iliği toksisitesiyle sınırlı değildir (1). Ayrıca endokrin organların hem sitotoksik ilaçlar hem de radyasyona hassas olduğu (16, 17), KT ve RT'nin ikisinin de farklı endokrin komplikasyonlarla ilişkili olduğu iyi bilinmektedir. (32-34). KT ve RT'nin yanı sıra HKHT'nin kendisi de endokrin fonksiyonlarda bozulmaya neden olabilir. Transplantasyon anında büyük miktarda sitokin salınımı olurken (36) immün sistemin gecikmiş veya yetersiz yeniden yapılanması da immün yetmezliğe neden olur. Sonuç olarak çeşitli sistemler ve dokuların bütünü gibi endokrin sistem de çok sayıda eksojen ve endojen hasarlandırıcı faktör aracılığıyla etkilenir. İmmünespresif tedavi ve immün sistem dengesizliğinin, allojenik HKHT yapılmış hastalardaki endokrin disfonksiyon gelişiminde rol oynayabileceği düşünülmüştür (35). En anlamlı endokrin komplikasyonlar radyasyon ve kemoterapotik ajanlara (BU gibi) maruziyet, kronik GVHH ve uzamış kortikosteroid maruziyetiyle ilişkilidir (18).

Özellikle çocukluk döneminde endokrin sistem, HKHT öncesindeki yüksek doz KT ve/veya ışınlama nedeniyle hasarlanmaya çok yatkın olup (9), gelişmekte olan bir çocuk tamamiyle gelişimini tamamlamış bir erişkine göre endokrinolojik problemler açısından anlamlı derecede daha büyük risk altındadır (8).

HKHT'den sonra görülen geç dönem endokrin sorunlar genellikle büyüme, iskelet gelişmesi ve sağlığı, tiroid fonksiyonları, gonadlar ve reproduktif fonksiyonlarla ilgili olmaktadır. HKHT nedeniyle çoğunlukla etkilenen spesifik endokrin organlar arasında tiroid bezi, hipofiz bezi ve gonadlar yer alırken iskelet sistemin gelişmesini ve stabilitesini destekleyen hormonlar da etkilenir. Erişkinlerde HKHT'den sonra geç dönem endokrinolojik etkileri araştıran çok sayıda çalışma olsa da pediatrik literatür görece sınırlıdır. Çocuklar, özellikle de prepubertal olup hala büyümesi devam edenler kendine özgü bir gruptur ve HKHT'den sonra erişkinlerde görülen sekellerle ilgili veriler çocuklarda görülen sekellerle doğrudan ilişkilendirilemez. Bu nedenle, HKHT'den sonra çocuklarda görülen endokrinolojik geç etkiler, hem özellikle endokrinolojik disfonksiyonun gelişmesinde epidemiyoloji ve risk faktörlerini daha iyi anlamak hem de önünde uzun bir yaşam süresi olan bu

hasta grubunda söz konusu geç etkileri minimuma indirebilecek stratejileri geliştirmeye başlamak için önemli bir araştırma alanı kabul edilmiştir (8).

Büyüme Geriliği ve Boy Kısaldığı:

Büyüme iskelet, kas, yağ dokusu gibi sistemlerde kütle ve hacmin artmasıyla olan kompleks bir süreçtir. Büyüme kapasitesi döllenme anında (konsepsiyon) genetik olarak belirlenmiştir ve bununla birlikte çeşitli faktörler gen ekspresyonunu etkiler (10). Uzunlamasına büyüme süreklilik gösteren, büyük incelikle düzenlenmiş bir süreçtir ve genetik yapı, beslenmeyle ilgili faktörler, hormonlar, kortikosteroid gibi ilaçlar ve diğer birçok faktörün etkileşiminin sonucudur. Büyümenin farklı dönemlerinde her major faktörün önemi değişkenlik gösterir. Süt çocukluğu döneminde büyüme büyük oranda beslenme ve metabolik faktörlere bağlıken çocukluk çağında büyüme büyük oranda büyüme hormonundan (BH) etkilenir (1). Puberte sırasında ise BH ve seks steroidlerinin sinerjistik etkisi büyüme sıçramasını uyarır (10). Seksüel olgunlaşma sonrası uzun kemiklerin ve vertebral epifizyal büyüme plaklarının füzyonu büyümenin tamamlandığı ve nihai erişkin boya (NEB) erişildiğine dair sinyal verir (37).

HKHT ile tedavi edilmiş çocukluk çağı kanser hastalarında büyüme geriliği, boy kısaldığı ve NEB'nin kısa kalması gözlenebilmektedir (38). Genel olarak tüm yaş gruplarında HKHT hastalarının endokrinolojik sorunları benzer iken, HKHT'ye bağlı büyüme geriliği ve boy kısaldığı çocukluk ve adolesan dönemde HKHT yapılmış hastalara özgü sorunlardır (8). Pediatrik HKHT sonrasında hastalarda büyüme geriliği açısından literatürü yorumlamada, büyüme geriliğinin nasıl tanımlandığıyla ilgili farklılıklara bağlı bir takım major zorluklar vardır (8). HKHT sonrasında büyüme geriliğinin kesin insidansı, hastaların HKHT sırasındaki yaşı, kullanılan HR'nin tipi ve kranial ışınlama almış hastaların çalışmaya dahil edilip edilmemesine bağlı olarak yayınlar arasında büyük değişkenlik gösterir. Yayınlar insidansın %20 ile %85 arasında değiştiğini göstermektedir (32, 39-41, 43). HKHT'den sonra NEB'si kısa olan hastalar ile ilgili veriler de benzer şekilde değişkenlik göstermektedir. %4 (45) ve %14.3 (19) gibi düşük oranlardan %25 (47) ve %60 (48) gibi yüksek oranlara kadar değişen NEB'si kısa hasta oranları bildirildiği gibi NEB'nin genellikle normal aralığın içinde olduğunu bildiren yayınlar

da vardır (49). NEB sonuçlarındaki bu değişkenlik hastaların HKHT sırasındaki yaşlarının farklılığına dayandırılmıştır.

HKHT'den sonra büyüme geriliğine katkıda bulunan hem endokrinolojik hem de endokrin dışı çok sayıda neden vardır (33, 44, 50, 53, 54) ve bu çocuklardaki büyüme geriliği çeşitli karışık faktörlere bağlıdır. Hastaya ait faktörler (HKHT sırasında hasta yaşının küçük olması gibi), tedavi ile ilgili faktörler (TVI ve/veya kraniyal RT öyküsü gibi) ve tedavi sonrası komplikasyonlar (kronik GVHH gibi) büyüme ile ilgili sorunların ana belirleyicileridir (54). Tüm bunlar nutrisyonel durumun bozulmasına neden olarak ve büyüme hormone eksikliği (BHE) ve/veya iskelet displazi gelişmesine yol açarak (büyüme plağının radyasyon toksisitesine maruz kalması nedeniyle) boy uzaması üzerinde olumsuz etki oluşturabilirler (38).

HKHT sonrasında büyüme geriliği ve boy kısalığı için önemli risk faktörleri (1);

- TVI, özellikle tek doz ışınlama
- Kraniyal ışınlama
- Yüksek doz KT
- Transplantasyon yaşının küçük olması olarak bildirilmektedir.

Büyüme geriliği riski HKHT sırasında yaşı daha küçük olan çocukta daha fazladır. HKHT'nin küçük yaşta özellikle de 10 yaşından önce yapılmasının büyüme geriliği riskini artırdığına dair yayınlar vardır (43, 44). Ayrıca HKHT sırasındaki yaşın NEB için anlamlı bir prediktör olduğu bildirilmiştir (32, 43, 44, 56). HKHT sırasında yaşın küçük olması NEB'nin kısa kalması için en fazla değinilmiş risk faktörüdür (33, 44, 53). Hastanın cinsiyetinin de ayrıca boy kısalığı ve NEB üzerinde anlamlı etkisi olduğu bulunmuştur. Kızlara kıyasla erkeklerin büyüme geriliği açısından daha büyük risk altında oldukları bildirilmiştir (32, 43, 56).

Bu hastalarda HKHT'nin büyüme üzerine etkileri daha çok KT etkisi ve/veya kraniyal/kraniyospinal ışınlamayla ilişkili gibi görünmektedir (1). Çocuklarda büyüme geriliği çoğunlukla multifaktöryel olma eğiliminde olduğundan sadece BHE'ne odaklanılmamalı ve başka nedenlere de dikkat edilmelidir (2).

RT'nin etkisi: HKHT öncesi HR'de radyasyon içeren protokollerin kullanılmasının büyüme üzerine olan etkisi bilinmektedir. TVI sonrası büyüme geriliği iyi dökümente edilmiştir (44, 59-61). Büyüme geriliği tek doz TVI almış olanlarda, fraksiyone dozlarda TVI almış olanlara kıyasla daha belirginidir. Üstelik fraksiyone dozlarda TVI almış olan grupta toplam ışın dozunun daha yüksek olması bu gerçeği değiştirmemektedir (62-64). Tek doz TVI almış gruptaki çocuklar genellikle büyüme geriliği en belirgin olan grup olmaktadır ki bu durum aynı zamanda BHE ile de ilişkili bulunmuştur (1). Fraksiyone dozlarda TVI ise başlangıçta büyümeyi etkilemiyor gibi düşünülse de bu çocukların da büyüme hızında ve boy standart deviasyon skorunda (SDS) düşme olduğu gösterilmiştir (43, 63, 64, 67).

9-10 Gy tek doz TVI almış 26 hasta ile 12-14.40 Gy fraksiyone dozlarda TVI almış 23 hastanın boy SDS'lerini karşılaştıran bir çalışma tüm hastaların boy SDS'sinde kayıp olduğunu göstermiştir. İkinci bir çalışmada puberte öncesi çocuklarda HKHT'den sonra ilk 3 yıldıki ortalama boy değişimini bildirilmiştir. 10 Gy tek doz TVI verilmiş 11 çocuktaki boy değişimi, 12 Gy bölünmüş dozlarda TVI verilmiş olanlara kıyasla anlamlı derecede daha kötü bulunmuştur. Aplastik anemi tedavisi için CY ile birlikte TLI uygulanan hastalarda yürütülen bazı çalışmalarda ise boy uzamasının TVI yapılmış hastalara göre daha az derecede olmakla birlikte olumsuz etkilendiği bildirilmiştir (68, 69).

Hastanın maruz kaldığı hem toplam doz hem de her fraksiyondaki doz HKHT sonrasındaki büyüme açısından önemlidir. TVI sırasındaki hasta yaşı da ayrıca kritiktir. Küçük yaşta TVI uygulanmış, önünde büyüme için uzun yıllar olan hastalar aynı tedaviyi daha ileri yaşlarda alan hastalara göre daha fazla boy kaybı yaşarlar.

TVI lineer büyümeyi çeşitli mekanizmalarla bozabilir ki buna BHE'yi uyarması ve iskelet displazisi gelişimine neden olması da dahil edilebilir (18). Çeşitli çalışmalarda çocukluk çağında TVI yapıldıktan sonra BHE insidansının arttığından bahsedilmektedir (33, 40, 71-73). TVI sonrası gelişen iskelet displazisi de büyüme potansiyeli kaybında önemli bir belirleyicidir. TVI sonrası gövdesel uzamanın ekstremitelere uzamasına göre daha çok etkilenmesi ile ortaya çıkan orantısız büyüme,

bazı yazarlar tarafından bildirilmiştir (56, 69, 71, 76). Uzun kemiklerin ışınlanması da TVI sonrası boy kaybında etkili olabilir (77).

KT'nin etkisi: KT rejimlerinin büyüme geriliği ile ilişkisi hakkındaki verileri yorumlamak zordur (78-82). Aplastik anemi için CY ile tedavi edilen çocuklar, transplantasyon sonrası önemli bir komplikasyon geliştirmedikleri sürece (GVHH, karaciğer disfonksiyonu gibi) normal büyüyor gibi görünmektedir (41, 62, 84, 85). Bir çalışmada da sadece yüksek doz CY içeren HR sonrasında 91 çocukta büyüme hızı ve boy SDS'nin normal saptandığı bildirilmiştir (86). BU bölünen hücreler gibi bölünmeyen hücreleri de etkileyen ve kan beyin bariyerini de geçen alkile edici bir ajandır (87). BU, BUCY veya diğer alkile edici ajanların büyüme ile ilgili sonuçları tartışmalı olup, büyüme geriliği gelişmesindeki kesin rolleri henüz netlik kazanmamıştır (38). Çoğu araştırmacı HR'de BUCY uygulanmış hastalarda transplantasyon sonrası önemli bir komplikasyon olmadığı sürece büyüme geriliği geliştiğini gösteren bir kanıt olmadığını bildirmiştir (41, 44, 62, 84, 85, 88). Bazı gruplar, hastalar ayrıca kraniyal ışınlama almadıkları sürece BU temelli hazırlık rejimleri ile büyüme geriliği oranlarının düşük olduğunu göstermiştir (41, 44, 60, 85). Bazı araştırmacılar ise bu hastalarda muhtemelen BHE'ye bağlı olan büyüme geriliği bildirmiştir (91-93). Sadece KT ile özellikle BUCY kullanılan rejimlerin epifizyal büyüme plağı üzerinde toksik etki yaratarak büyüme geriliğine neden olabileceği bildirilmiştir (47).

BU içeren HR uygulanmış olan hastalarda büyümenin ve NEB'nin etkilenip etkilenmemesi hastanın HKHT sırasındaki yaşına bağlı gibi görünmektedir. Genel olarak HKHT sırasındaki yaşın daha büyük olmasının büyüme ve boy sonuçları üzerinde olumsuz etkisi olduğu bildirilmektedir. BU'nun büyüme üzerindeki etkisini belirlemek amacıyla, talasemi major nedeniyle HKHT yapılmış ve HR'de BUCY uygulanmış çocukların dahil edildiği bir çalışma ise tam tersi yönde bir ilişkiyi bahsetmiştir. Yaşı küçük olan çocuklarda (özellikle de 7 yaş ve altında olanlarda) büyümenin HKHT sonrasında yaşa uygun olduğu, NEB'si değerlendirilebilen 47 hasta arasında HKHT sırasındaki yaşı 7 veya daha küçük olanların hedef boylarına uygun NEB'ye ulaştıkları görülmüştür (94). HKHT sırasındaki yaşın küçük olmasıyla büyümenin daha çok etkilendiği yönündeki genel görüşle ters olan bu görüş talaseminin ve tedavisinde verilen tekrarlayan kan transfüzyonları ve

şelatörlerin neden olduğu sorunların ortadan kalkmasıyla büyümede sağlanan iyileşme fikrine dayandırılmıştır. Ancak BU kullanımı ile yaş arasındaki söz konusu ilişki tüm hastalar için genellenemez gibi görünmektedir. Başka yayınlarda da genetik hastalık nedeniyle HKHT yapılan hastalarda transplantasyonun adolesan dönemdeki büyüme sıçramasına rastlamadıkça BU temelli HR ile büyümenin genellikle etkilenmediği bildirilmiştir (95, 96). Yukarıda bahsedildiği gibi altta yatan hastalığın büyüme baskıladığı durumlarda HKHT'den sonra büyümede hızlanma bile olabileceğinden bahsedilmektedir (97). Sadece KT içeren bu şekildeki hazırlık rejimlerinin boy uzaması ve hipotalamus-hipofiz-BH aksı üzerine etkilerini daha iyi anlamak için, ek olarak NEB bilgisinin de olduğu daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır (38).

Büyüme etkileyen diğer faktörler: HKHT yapılmış olgularda, daha önceden maruz kalmış kraniyal ışınlama nedeniyle oluşabilecek hipotalamik ve/veya hipofizer hasar transplantasyon sonrası büyüme geriliğinde önemli bir risk faktörü olarak belirtilmiştir (40, 43, 44, 64). Kraniyal ışınlama uygulandıktan sonra bölünmüş dozlarda TVI uygulanan hastaların boy SDS'lerinin ise kraniyal ışınlama uygulanmamış olanlara göre daha düşük olduğu görülmüştür (32, 44, 56). Daha önceden uygulanmış kraniyal RT santral puberte prekoks insidansını artırabilir. Bu durum da erken kemik maturasyonu ve epifizlerin erken kapanmasını kolaylaştırarak hastanın büyüme potansiyelini azaltıp boy kısalığına neden olabilir (99).

Kronik GVHH olup kortikosteroidlerle tedavi edilen bazı çocuklarda bu dönemdeki büyüme hızında düşme saptanmıştır. Kronik GVHH kontrol altına alınıp kortikosteroid tedavisi kesildiğinde büyüme hızı yaş için normale dönmeden önce *catch-up* büyüme olduğu, NEB'ye ulaşanların ise normal boy aralığında olduğu bildirilmiştir. Primer hastalığın kendisi ve HKHT'den önceki tedaviler hastanın büyüme potansiyelini geri dönüşsüz olarak bozabileceğinden kronik GVHH düzeldikten sonra *catch-up* büyüme her zaman gözlenmeyebilir (18, 84).

Büyüme hormonu eksikliği: Hipofizden salgılanan BH'nin kemiklerin uzunlamasına büyümesi üzerindeki anabolik etkileri, esas olarak *insulin-like growth factor* (IGF) ve onların bağlayıcı proteinleri olan *insulin-like growth factor binding protein* (IGFBP) aracılığıyla olur. Bu bağlayıcı proteinler IGF'lerin hedef hücrelere

taşınmasında yardımcı olmak ve membran yüzey reseptörleriyle etkileşimlerine aracılık etmek suretiyle IGF'nin serum yarı ömrünü uzatır (100). Hipofizden salgılanan BH diüurnal varyasyon üzerine binen atımsal bir salınım gösterir. BH salınımı BH salgılatıcı hormon (*growth hormon releasing hormon*, GHRH) ile uyarılır ve hipotalamustan salgılanan somatostatin ile baskılanır. BH karaciğerde IGF-1 protein yapımını uyarır ve bu da sırasıyla hipotalamus ve hipofizde negatif geri besleme yoluyla kontrol altındadır (101).

BH, IGF-1 aracılığıyla epifizyal kıkırdağın büyümesini ve sonrasındaki kemik büyümesini uyarır ayrıca lipolizin, dokulara aminoasit taşınmasının ve karaciğerden protein sentezinin artması gibi metabolik etkileri vardır. BH'nin fazlalığı durumunda hiperglisemi ve insülin direncine yol açan postreseptör etkileri de vardır. BH yetersiz salgılandığında büyüme hızı ve kemik maturasyonu genellikle gecikmiştir ve tedavi başlanmadığında yaşın artmasıyla birlikte büyüme daha fazla etkilenir. BHE uzun kemiklerin epifizyal plaklarının füzyonundan önce gelişirse boy kısalığına neden olur. BHE olan çocukların anksiyete, akademik başarı düşüklüğü ve sosyal beceri problemleri gibi davranış sorunları ve kognitif bozuklukları olduğu da bildirilmiştir (102). Erişkinde BHE'nin iyi bilinen bir klinik sendromu olmamakla birlikte, yağsız vücut kitlesinde, kas yapısında, vücut yağ miktarı ve dağılımında, kemik mineral dansitesinde değişiklikler; plazma kolesterolünde ve kardiyovasküler hastalık ilişkili mortalite riskinde artış, egzersiz performansında azalma, depresyon, anksiyete, enerji azlığı ve sosyal izolasyon gibi sorunlar ile ilişkili görünmektedir. Malignite riskinde artış potansiyeli nedeniyle erişkinlerde BH replasman tedavisi tartışmalıdır.

HKHT'nin hipotalamus-hipofiz-BH aksı üzerine olan etkilerine dair şu anki güncel bilgiler primer olarak pediatrik popülasyon ile yapılan çalışmalardan elde edilmiştir. Erişkin dönemde HKHT ile tedavi edilmiş olguların BH durumuna ilişkin bilgiler hala sınırlıdır (35, 103). BHE bazı yazarlarca HKHT yapılmış çocuklarda büyüme geriliğinin başlıca nedeni olarak suçlanmıştır. Bununla birlikte bu grup çocuklardaki BHE'nin yaygınlığı ile ilgili veriler çelişkilidir (10).

Santral sinir sistemi (SSS) ışınlanması ve TVI, BHE gelişimi ile ilişkilidir ve böylesi olgularda HKHT'den sonra büyüme hızı olumsuz etkilenebilir. HR'de TVI

uygulanarak yapılmış HKHT'den sonra BHE insidansı, HKHT'den sonra büyüme hormonu uyarı testi (BHUT) yapılma zamanındaki farklılıklar, verilen HR'deki farklılıklar, kraniyal ışınlama almış hastaların dahil edilip edilmemesi ve BHUT için kullanılan metotların farklılığına bağlı olarak %20 ila %85 arasında değişmektedir (40, 71, 72, 105, 109). SSS ışınlaması sonrası BHE gelişmesi, SSS ışınlaması sırasındaki yaş, maruz kalınan radyasyon dozu ve ışınlama tamamlandıktan sonra geçen süreyle ilişkili görünmektedir (111). SSS ışınlamasında BHE gelişmesi için eşik değer 30 Gy'dir (110). Toplam olarak bu dozda SSS ışınlaması uygulanmış olan hastaların çoğunda ışınlamanın 2-3 yıl sonrasında BHE gelişmesi beklenebilirken daha düşük dozlarda SSS ışınlaması uygulanmış hastalarda ışınlamadan 5-10 yıl sonrasına kadar BHE gelişmeyebilir. Böylelikle TVI'ya ek olarak SSS ışınlaması da uygulanmış olan neredeyse tüm çocukların BHE geliştirme eğiliminde olduğu fakat SSS ışınlaması uygulanmamış, sadece TVI uygulanmış olan çocukların BHE geliştirmeme olasılığı da olduğu şeklinde düşünülebilir (1).

Boy uzama hızında azalma olan hastalarda BH üretiminin azaldığını göstermek için yapılacak laboratuvar çalışmaları arasında IGF-1, IGFBP-3 ölçümleriyle birlikte uyarılmış BH salınımı düzeyleri yer alır (8). IGF-1 serum düzeyleri çocukluk çağında artar ve pubertede erişkin seviyesine ulaşır. Radyoimmünassay yöntemlerin gelişmesi ve ulaşılabilir olmasıyla IGF-1 düzeylerinin değerlendirilmesi tanısal süreci oldukça kolaylaştırmıştır. Puberte sırasında, IGF-1 düzeyleri normal erişkin aralığının 2-3 katına kadar artmıştır ve daha sonra tedricen düşer. Serum IGF-1 düzeyleri, kronolojik yaş, seksüel maturasyon derecesi ve beslenme durumundan büyük ölçüde etkilenebilir (1).

BH salınımı gün içinde epizodik olduğundan BHE tanısı amacıyla rastgele alınan kan örneği ile tanı koymak olanaksızdır (1). Bu nedenle BHE tanısı için çeşitli fizyolojik ve farmakolojik testler uygulanır. Bunlardan 24 saatlik spontan pulsatil BH sekresyon testi ve 12 saatlik gece örnekleme fizyolojiye daha uygun değerlendirmeler olsa da pratikte kullanımları sınırlıdır (112). BH düzeylerini belirlemek için pratikte daha çok kullanılan yöntemler hipofizer BH salınımını artırıcı uyarı sonrası birden çok venöz kan örneği alınması şeklindedir. Sıklıkla kullanılan uyaranlar arasında egzersiz ve uyku gibi fizyolojik veya klonidin, levodopa, arjinin ve insülin gibi farmakolojik uyaranlar sayılabilir. Bu uyaranlar

verildikten sonra aralıklı olarak alınan birden fazla kan örneğinde BH doruk yanıtı 10 ng/dl üzerinde olması yeterli BH salgılandığını gösterir ve BHE tanısından uzaklaştırır. Doruk yanıtın 10 ng/dl altında olması ise BHE açısından anlamlıdır. Bu testler yapılırken ve değerlendirilirken hastaların tiroid hormon düzeylerinin normal olduğundan emin olmak gerekir. Genellikle 2 farklı testte de doruk yanıtın 10 ng/dl altında olmasıyla biyokimyasal olarak BHE düşünülür. Günümüzde biyokimyasal BHE tanısını kesinleştirmek için pediatrik endokrinologlarca standart değerlendirmede BH uyarısı için iki farklı test kullanılır. En az iki testte BH doruk yanıtı yetersiz olan bireyler büyüme hızında veya boy SDS’de düşüklük de varsa klasik BHE tanısı alırlar (1). HKHT öyküsü olmayan sağlıklı çocuklarda puberteden hemen önce BH düzeyleri fizyolojik olarak en düşük düzeylere indiğinden bu dönemde BHUT yapılan HKHT’li çocuklarda BH doruk yanıtı düşük bulunursa yanlışlıkla BHE tanısı alabilirler. Bu duruma yönelik testten önce kızlarda östrojenle, erkeklerde ise testosteronla “priming” yapılabilir. Seks hormonu uygulamasının prepubertal dönemdeki hem kız hem de erkeklerde, provokatif uyarıya BH yanıtını artırdığı gösterilmiştir ancak bu yöntem tartışmalıdır. Test sonuçları arasındaki farklılıklar ve büyüme hızı ile test sonuçlarının uyumlu olmaması BH verilerini yorumlamayı ve BHE tanısını zorlaştırır. Bu gibi durumlarda BHUT’yi bir veya iki yıl sonra tekrar etmek BHE’ye ilişkin görüşleri netleştirecektir (63, 113).

Kraniyal ışınlama almış çocukların BHUT’ye değişken yanıtlar verebildikleri bildirilmiştir. Bu da farklı farmakolojik ajanların kullanılmasına, ışınlama ile test arasındaki intervalin değişken olmasına veya nörosekretuar defektlere bağlı olabilir (111, 114, 115). Yine kraniyal ışınlama almış ancak transplantasyon yapılmamış çocuklarda ise daha önceden BH salınımı normalken puberte döneminde BHE gelişebilmektedir. Bu durumun hipofizin pubertedeki büyüme sıçramasını yapmak üzere BH üretiminde gereken artışı sağlayamamasıyla ortaya çıktığı düşünülmektedir. Ayrıca bu hastalarda BHE tanısını güçleştiren önemli bir sorun da bu hastaların gonadlarının uygun şekilde seks hormonu salgılamada yetersiz kalmasıdır. Bu gibi durumlarda BHE ayırıcı tanısı zorlaşabilmektedir. BHE tanısı kesinleştiği takdirde aynı zamanda gonad yetmezliği de varsa BH tedavisine ek olarak seks hormon tedavisi de eklenebilir. Tedricen artan dozlarda seks hormon

replasman tedavisi verilmesiyle büyüme hızlarının daha iyi olabileceği bildirilmiştir (116).

BH replasman tedavisi BHE gösterilmiş, altta yatan hastalığı açısından bir yıldan uzun süredir remisyonda olan ve büyümesi yavaşlamış ve/veya boy prognozunun bozulduğuna dair klinik kanıtları olan hastalarda endikedir (38). BH'nin klinik olarak büyüme hızı azalmış ve/veya IGF-1 ve IGFBP-3 düzeyleri düşük ve BHUT'de doruk BH düzeyleri düşük olan çocuklarda uygulanabileceği söylenmektedir. Bununla birlikte optimal büyümeyi sağlamak için diğer hormonların eksiklikleri varsa (hipotiroidi veya hipogonadizm gibi) replasmanına dikkat edilmesi gerektiği bildirilmektedir (1). Çocuklarda BH tedavisinin yararları açısından uzun dönem sonuçlarla ilgili bazı veriler tedavinin büyüme üzerindeki olumlu etkisi hakkında umut vericidir (117). BH tedavisinin etkileri hasta özelliklerine göre değişiyor gibi görünmektedir. Sanders ve arkadaşlarının çalışmasında (43) fraksiyone TVI ile tedavi edilmiş ve BHE gösterilmiş pediatrik HKHT hastalarında BH replasmanının yararlı etkisi gözlenmiş ancak bu etkinin yalnızca 10 yaşından önce HKHT ile tedavi edilmiş hastalarda anlamlı olduğu bildirilmiştir. Couto-Silva ve arkadaşları da (118) çalışmalarında benzer bulgulardan bahsetmiş, 4-8 yaşları arasında tedavi edilmiş çocuklarda BH replasmanının faydasının görüldüğü bildirilmiştir. Sonuç olarak daha küçük yaştaki hastalar BH tedavisine daha iyi yanıt verme eğilimindeyken BH tedavisi sırasındaki yaşın büyük olmasının büyüme üzerinde olumlu etki göstermediği sonucuna varılmaktadır (10).

Hipopitüitarizmli hastalarla yapılan çalışmalar NEB'nin BH tedavisi başlandığı zamanki boyla ilişkili olduğunu göstermiştir (119). Çocuğun boyunun üçüncü persentilin altına düşmeden önce (≥ -1.8 SD) BH tedavisinin başlanmasının en iyi NEB sonuçlarıyla ilişkili olduğundan bahsedilmektedir (1). Puberteden önceki büyüme NEB için ana belirleyici olduğundan puberteden önce BH tedavisi iyi optimize edilmelidir. BH tedavisiyle toplam boy kazanımı tedavi başlangıcındaki hasta yaşıyla negatif korelasyon gösterirken tedavi süresiyle pozitif korelasyon göstermektedir.

Çocukluk çağında BHE olan hastalarda BH replasman tedavisinin psikolojik morbidite üzerinde olumlu etkilerinin saptandığı bildirilirken (120) bu konuda

HKHT yapılmış çocuklarla ilgili yeterince veri yoktur. BH tedavisi çocuklarda genellikle 2 yıl süreyle verilir ancak kontrendikasyon yoksa uzun kemik epifizleri kapanana kadar da tedavi süresi uzatılabilir.

BHE gözlenen hastaların yarısından daha azı BH tedavisi almaktadır. Literatürde araştırmacıların BH tedavisi uygulamama nedeni olarak tedaviye yanıtın yeterli olmamasından bahsedilmektedir. BH tedavisi başlanana kadar geçen sürede BH etkisinin ana hedefi olan büyüme plağı zaten ciddi derecede hasarlanmış olabilir ve BH tedavisine yanıt sınırlı olabilir (71). BH tedavisine zayıf yanıtın atfedildiği diğer nedenler arasında spinal ışınlama, erken puberte ve epifizyal füzyon, suboptimal BH dozları, uygulama yanlışlıkları, subklinik hipotiroidi, altta yatan hastalık, eş zamanlı glukokortikoid kullanılması, anti-BH antikör varlığı (rhGH alan hastaların %10- 20'sinde gelişir), BHE tanısının yanlış olması, zayıf kompliyans ve BH tedavisinin başlandığı yaştan büyük olması yer alır. Güncel doz rejimiyle büyüme ve NEB'de düzelmenin olabileceğini öne süren güncel veriler mevcuttur (40, 121-123).

Geçmişte BH tedavisinden sonra lösemi geliştiği bildirilen hastalara ilişkin yayınlar BH tedavisi ile lösemi gelişimi arasında nedensel bir ilişki açısından endişe uyandırmıştır (124-126). BH replasman tedavisinin çocukluk çağı kanser sağ kalanlarında hastalık rekürrensi veya ölüm riskini artırmasa da sekonder tümör gelişmesi riskinde küçük bir artış olabileceği söylenmiştir (43, 127). “*The Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society*” ve “*The Human Growth Foundation of the United States*” hipopitüitarizm nedeniyle tedavi edilmiş hastalar arasında beklenen yıllık lösemi insidansı tahmininde bulunmak üzere toplandıklarında vardıkları kararı şu şekilde açıklamıştır: BHE olan hastalarda BH tedavisi ile ilişkili lösemi insidansında küçük bir artış olabilir ancak bu insidansın direkt olarak BH tedavisine bağlı olduğu net değildir. Kesin ifadelerle bireysel riskin güncel tahmini, 10 yıllık BH tedavi süreci göz önünde bulundurulacak olursa 2400'de 1 (%0.042) olabilir ki bu da Amerika Birleşik Devletleri'nde kaydedilen yeni lösemi olgularının yaygınlık tahminlerinden farklı değildir (1:2400 her yıl). Başka bir deyişle BH tedavisi alan popülasyon normal popülasyonla karşılaştırıldığında lösemi sıklığı farklı ya da artmış bulunmamıştır. KIGS (*Pfizer International Growth Database*) tarafından 2010 yılında yayınlamış geniş çaplı bir çalışmada 58603 hastanın 197173 hasta-yıl

izleminden elde edilen verilerle büyüme hormonu tedavisi uygulanmış ve kanser için bilinen bir risk faktörü olmayan küçük çocuklarda kanser insidansının genel popülasyona benzer olduğu bildirilmiştir (128).

Büyüme geriliği ve boy kısalığının değerlendirilmesi ve yönetimi: Büyüme geriliği ve boy kısalığının erken saptanması, müdahale edilebilir nedenlerin ortadan kaldırılması veya tedavisi (hipotiroidi, BHE gibi) hastaların boy sonuçları ve NEB üzerinde çok etkilidir. Bu nedenle büyümesini tamamlamamış çocukların HKHT'den sonra periyodik olarak büyümelerinin değerlendirilmesi ve düzenli aralıklarla boy ölçümlerinin yapılması gerekir (2). Çocukluk çağındaki bu hastalarda boy ölçümleri ve büyümenin değerlendirilmesi 6 aylık aralıklarla veya yıllık olarak yapılmalıdır. Büyüme hızı yaşına göre düşük olan hastalarda büyüme geriliğinin nedenini belirlemek açısından tüm klinik ve laboratuvar araştırmaları yapmak üzere hekimi harekete geçirmelidir (10).

Büyüme potansiyeli kemik yaşı veya tübüler kemiklerdeki ossifikasyon derecesinin ölçümü ile tahmin edilebilir (sol el ve elbileği radyografisiyle) (37). BH düzeyleri değerlendirilirken özellikle bilinen radyasyon maruziyeti ve diğer endokrin hormon bozuklukları varsa veya altta yatan hastalıkta potansiyel bir kötüleşme söz konusuysa (tümörün hipotalamusa lokal yayılımı gibi) hipotalamik veya hipofizer disfonksiyon olasılığı mutlaka göz önünde bulundurulmalıdır. Büyüme geriliğinin multifaktöriyel olma eğilimi nedeniyle BHE dışındaki nedenlere de yeterince dikkat edilmesi gerekir. HKHT'den sonra büyüme geriliği ve/veya boy kısalığı saptanmış hastaların bir pediatrik endokrinolog tarafından BH düzeylerinin test edilmesini de içeren değerlendirme ve izlemleri uygun olur (2).

HKHT'den sonra hastalarda boy kısalığı ve büyüme geriliğinin ortaya çıkmasında RT maruziyeti neredeyse en büyük rolü oynuyor gibi görünmektedir. Işınlama sırasında hipofizer bezin ışınlamadan korunması pratikte zor olduğundan en kolay adım mümkün olduğunca tam doz TVI içeren rejimlerin kullanılmasından kaçınmak hatta tercihen TVI içermeyen hazırlık rejimleri geliştirmek olacaktır. TVI içeren rejimlerden uzaklaştıkça HKHT'den sonra biyokimyasal BHE'ye bağlı büyüme geriliği geçmişe ait bir sorun olabilir veya sadece nadiren HKHT öncesinde

anlamli derecede radyasyona maruz kalan hastalarda ortaya cikan bir sorun haline gelebilir gibi görünmektedir (8).

Tiroid İle İlgili Komplikasyonlar:

Tiroid bezi iyot alımı, sonrasında da triiyodotironin (T3) ve tiroksin (T4) hormonlarının üretim ve salınımını yaparak bazı kritik homeostatik aktiviteleri düzenler. Bunlar arasında bedensel büyüme ve gelişme, metabolizmanın düzenlenmesi ve gonad fonksiyonları üzerindeki görevleri sayılabilir (1).

Hipotalamik tiroid salgılatıcı hormon (*thyroid-releasing hormon*, TRH), anterior hipofizden tiroid stimüle edici hormon (*thyroid-stimulating hormon*, TSH) retim ve salınımını indükler. Bu da tiroid folliküllerinin gelişimini ve hormon salgılamasını düzenler (1). Tiroid disfonksiyonu (TD) genel popülasyonda yaygın görülen sorunlardandır. İyot eksikliği olmayan coğrafi bölgelerde genel popülasyonun %1-2'sini etkilediği düşünülmektedir (129). Tiroid disfonksiyonu aynı zamanda allojenik ve otolog HKHT'den sonra en sık görülen endokrin komplikasyondur ve genel olarak hastalarda görülme sıklığı %2-56 olarak bildirilmektedir (130). Çocukluk ağında yapılan HKHT sonrasında da tiroid disfonksiyonu sık görülen potansiyel geç etkilerden birisi olarak bilinmektedir (10).

Genel olarak HKHT sonrasında tiroid sorunlarının gelişmesinde rolü olduğu düşünülen risk faktörleri şu şekilde belirtilmiştir (1):

- Tüm vücut ışınlama
- Tek doz ışınlama
- Transplantasyon ncesi kraniyal ışınlama veya boyun bölgesine ışınlama yks
- Klinik olarak anlamli derecede hasta ötiroid sendromunun varlığı
- HKHT sırasında hasta yaşının küçük olması (zellikle 10 yaşından daha küçük olması)
- HKHT donöründe ve/veya alıcısında tiroid otoantikörlerinin varlığı

Bunların yanında alkile edici olmayan kemoterapotik ajanlara kıyasla alkile edici ajanlarla hazırlık yapılmasının daha yüksek risk oluşturduğundan da bahsedilmektedir. Tiroid bozukluklarının prevelansı TVI maruziyeti olmasa bile (35,

131, 133, 134) allojenik HKHT alıcılarında otolog HKHT alıcılarına kıyasla daha yüksektir (35). Her ne kadar tiroid disfonksiyonu gelişiminde transplantasyon sırasındaki yaşın riskte artışla ilişkisi tartışmalı olup bazı çalışmalar ilişki olmadığından bahsetse de diğer bazı güçlü çalışmalar HKHT sırasında 10 yaşından küçük olmayı anlamlı bir risk faktörü olarak göstermektedir (134-136). Bu da gelişmekte olan tiroid bezinin hasarlanmaya karşı daha duyarlı olabileceğini düşündürmektedir (8). Ishiguro ve arkadaşlarının çalışmasında HKHT sırasında hastanın 9 yaşından küçük olması ve TVI maruziyetinin daha sonraki dönemde tiroid fonksiyon bozuklukları gelişmesinde güçlü risk faktörü olduğunu bildirilmiştir (136). Bir başka çalışmada ise Hodgkin lenfoma tedavisi için HKHT yapılmış olan çocukların %73 gibi oldukça yüksek bir kümülatif insidansla TD geliştirme açısından en yüksek risk altında olan grup olduğu bildirilmiştir (135). Ayrıca izlem süresi uzadıkça TD insidansının arttığından bahsedilmekte (134), transplantasyondan yıllar sonra bile bu açıdan düzenli kontroller önerilmektedir.

Genel olarak, HKHT'den sonra görülen tiroid komplikasyonları ya tiroid disfonksiyonu şeklinde ya da tiroidin kitle lezyonu şeklinde (benign nodüler guatr veya malign karsinom gibi) olur (1).

HKHT'den sonra hastalarda en sık görülen tiroid sorunları (8, 10):

- Terapi ile indüklenmiş primer aşikar hipotiroidi: (serum TSH düzeylerinde yükseklik ve serbest T4 konsantrasyonunda düşüklük)
- Subklinik hipotiroidi (kompanse hipotiroidi): (serum TSH düzeyinde hafif yükselme ile birlikte normal serbest T4 konsantrasyonu)
- Otoimmün tiroid hastalıkları veya otoantikör aracılı tiroidit
- Hipertiroidi (serum serbest T4 konsantrasyonunda yükselme)
- Ötiroid hasta sendromu (ÖHS)
- Sekonder tiroid neoplazmları

Sekonder tiroid neoplazmaları dışında yer alan tiroid sorunları, tiroid bezinin fonksiyonlarında değişiklik ve bozulma ile seyrettiğinden “tiroid disfonksiyonları” içinde ele alınacaktır. Buna karşılık sekonder tiroid neoplazmlarından ayrı olarak bahsedilecektir

Tiroidin fonksiyolarında bozukluk (tiroid disfonksiyonu): Bu grup içerisinde aşikar primer hipotiroidi, subklinik hipotiroidi, hasta ötiroid sendromu ve otoimmün tiroid hastalıklarından bahsedilecektir.

Farklı merkezler, HKHT'den sonra pediatrik hasta popülasyonunda tiroid disfonksiyonu insidansını kohortun genişliği, izlem süresindeki farklılık, verilen tedavi türü ve uygulanan transplantasyonun tipine bağlı olarak %0- 52 arasında bildirmişlerse de (39, 60, 85, 133-136, 140, 142, 143) geniş seriler genellikle yaklaşık %30 oranında bir insidanstan bahsetmektedir. Bu oran erişkin hastalar için bildirilenden çok daha yüksektir. Erişkin popülasyonda fraksiyone TVI uygulananlarda oran genellikle %15 civarında olup KT temelli HR alanlarda daha da düşüktür (25).

HKHT'nin hangi yönünün tiroid disfonksiyonu gelişmesi üzerinde daha etkili olduğu konusu tartışmalıdır. HKHT sürecinin kendisi, HKHT öncesi hazırlık rejimleri veya hasta ilişkili faktörlerle ilgili olabileceği düşünülmektedir (1). Tiroid bezinin ışınlanmasının tiroid fonksiyon bozukluklarından kompanse hipotiroidi, aşikar hipotiroidi ve tiroiditin gelişimiyle ilişkili olduğu bilinmektedir. Işınlama sonrası tiroid disfonksiyonun başlangıcı genellikle ilk yıl içerisinde TSH düzeyinde yükselme ve normal tiroid hormon üretimi ile birlikte asemptomatik kompanse hipotiroidi olarak başlar, ilerleyen dekadlarda ise TSH düzeyinde yükselmeye tiroid hormon yapımındaki azalma eklenerek aşikar hipotiroidiye ilerler (1). Sadece KT içeren HR ile hazırlanmış hastalarda TD görülmediğini bildiren yayınlar mevcuttur (85). Bununla birlikte TVI ile hazırlanmış hastalar kadar yüksek olmasa bile bu hastalarda da TD geliştiğini gösteren yayınlar vardır (60, 133, 135).

TD gelişiminde HR'de verilen TVI ve KT suçlansa da diğer bazı faktörlerden de söz edilmektedir. HKHT endikasyonunu yaratan altta yatan hastalık, transplantasyon sürecinin kendisi (örneğin T hücre deplasyonu, kronik GVHH, viral enfeksiyon veya reaktivasyon, donörden adoptif transfer) ve HKHT'den sonra immün sistemin yeniden yapılanması gibi faktörler hastada tiroid hasarına yol açabilir veya yatkınlığını artırabilir (133).

HKHT'den sonra hipotiroidi erken bir komplikasyon olarak gözlenebilse de genellikle yıllar sonra ortaya çıkan bir geç komplikasyon olarak düşünülür (10).

Hipotiroidi HKHT'den sonra uzun dönem sağ kalanlarda en sık görülen klinik veya laboratuvar TD tipidir (136). Hastaların yaklaşık %15'i primer aşikar hipotiroidi, %30'u da subklinik hipotiroidi geliştirir. İnsidans tek doz TVI almış olanlara kıyasla fraksiyone dozlarda TVI almış hastalarda daha düşük, sadece KT ile hazırlanmış hastalarda ise daha da düşüktür (10). HKHT sonrasında çoğu hasta geçici olabilen ve spontan olarak da düzelebilen hafif, kompanse primer hipotiroidi (subklinik hipotiroidi) geliştirir (146). Bu olguların da çoğunda sadece tiroid hormon düzeylerinde kendini sınırlayan geçici değişiklikler görülür (10). Santral hipotiroidi ise HKHT sonrasında primer aşikar hipotiroidi ve subklinik hipotiroidiye göre daha az görülür (135, 140).

HKHT'den sonra hipotiroidi tanısına kadar geçen ortanca süre yaklaşık 4 yıl olarak bildirilirken (147), tiroid dışı baş ve boyun kanseri için lokorejyonel RT ile tedavi edilmiş 308 hastada aşikar hipotiroidinin kümülatif insidansı 5 yılda % 20, 10 yılda ise %27 bulunmuştur (148). Hipotiroidi serum TSH düzeyinde yükselme olarak kabul edildiğinde ise, kümülatif insidans daha da yüksek, 5 yılda %48 ve 8 yılda %67 olarak bildirilmiştir (149). Diğer bazı yayınlar ise allojenik HKHT'den sonra subklinik hipotiroidi sıklığını %7- 15 insidansla daha düşük olarak göstermişlerdir (147, 150).

HKHT'den sonra hipotiroidi gelişmesine yol açan mekanizmalar net değildir (133). Genel olarak TD gelişmesinde radyasyon özellikle de TVI maruziyeti öyküsü anlamlı bir risk faktörü gibi görünmektedir (136). Tek doz ablatif TVI sonrasında hipotiroidi insidansı %50 civarında iken bölünmüş dozlarda (fraksiyone) TVI sonrasında bu oran %15, sadece BU veya CY kullanılan hazırlık rejimleri sonrasında ise %11 civarında bildirilmiştir. Daha önce bahsedilmiş olan TD gelişimindeki HR dışındaki olası mekanizmalar HKHT'den sonra hipotiroidi gelişiminde katkıda bulunuyor gibi görünmektedir. Bir çalışmada hipotiroidi prevelansı ciddi aplastik anemi nedeniyle HKHT yapılmış çocuklarda lösemi nedeniyle yapılmış olanlardan daha yüksek bulunmuş ve bu farklılığın hastalığın kendisinden çok kullanılan GVHH profilaksisine bağlı olduğu şeklinde yorumlanmıştır (1). Ciddi aplastik anemisi olan ve sadece metotreksat alan hastaların TD geliştirme açısından artmış risk altında olduğu görülmüştür fakat bunun nedenleri net değildir. Hastanın tiroid bezinde hasarlanmayı baskılayacak derecede immünsuprese durumda olmayla ilişkili

olabileceği düşünülmüştür. Aynı zamanda akraba dışı donörden HKHT yapılan çocukların HLA uyumlu kardeşlerinden transplantasyon yapılanlara göre hipotiroidi geliştirmeye daha yatkın oldukları bildirilmiş olup (sırasıyla oranları %36 ve %9) (140) allojenik HKHT sonrasında subklinik GVHH benzeri bir fenomenin bazı olgularda tiroid disfonksiyonu gelişiminde rol oynayabileceğini düşündürmüştür (133, 151).

Baş ve boyunu içeren RT'nin TD gelişimine sebep olabildiği iyi bilinmektedir. Bu durum asıl olarak tiroid dokusunun etkilenmesiyle (primer hipotiroidi) veya hipotalamus-hipofiz bölgesinin direkt hasarlanmasıyla (santral hipotiroidi) ortaya çıkabilse de ışınlanmanın asıl etkilerinin daha ziyade tiroid bezi düzeyinde olduğu bildirilmiştir (59). Genel olarak radyasyon temelli hazırlık rejimleri, hipotiroidinin gelişmesinde en anlamlı risk faktörlerinden birisi olarak gösterilmişlerdir (25) ve bu etkinin ortaya çıkması aylarca hatta yıllarca sürebilir. Maruz kalınan radyasyonun dozu ve fraksiyone olup olmaması hipotiroidinin ciddiyeti ile korele bulunmuştur. Genel olarak hipotiroidi insidansı fraksiyone TVI sonrası izlemde %10-28 oranında bildirilirken tek doz TVI sonrası izlemde %23-73 gibi daha yüksek oranlarda bildirilmektedir (56, 73, 150, 154). 7.5 Gy tek doz TLI veya 7.8-10.0 Gy tek doz TVI verilmiş 181 çocuk arasında %35 oranında kompanse hipotiroidi, %12 oranında aşikar hipotiroidi saptanırken 12.0-15.74 Gy fraksiyone dozlarda TVI almış 452 çocukta %13 kompanse hipotiroidi ve %4.2 oranında da aşikar hipotiroidi saptanmıştır (59, 60, 155-157).

RT almamış olgularla ilgili olarak literatürdeki bazı çalışmalar CY, BUCY veya CY'ye ek olarak diğer KT ajanlarını içeren KT rejimlerinin hastaların çoğunluğunda tiroid fonksiyonlarında bozukluk ile sonuçlanmadığını bildirmektedir (59, 60, 85, 155-157). Diğer bazı çalışmalar ise HKHT hazırlığı için BUCY kullanılmasından sonra TSH düzeylerinde hafif yükselme bildirmiştir (85, 134). Slatter ve arkadaşları ise HKHT hazırlığı için BUCY almış çeşitli tiplerde immün yetmezlikli 83 olguluk bir seride ciddi primer hipotiroidi olguları bildirmiştir (133). Ancak başka bir çalışmada ise AML nedeniyle BUCY verilerek HKHT yapılmış olan çocuklarda hipotiroidi insidansı %3 olarak gösterilmiş ve BUCY almış hastaların hipotiroidi geliştirme açısından düşük risk taşıdıkları söylenmiştir (60). Tourbert ve arkadaşları (131) TVI olmadan sadece BU veya CY temelli HR alan, daha önceden

de RT öyküsü olmayan bir hasta grubunda hem aşikar hipotiroidi sıklığı (%10-15), hem de ÖHS sıklığının (tedavi sonrası 3. ayda %48) belirgin yüksek olduğunu göstermişlerdir (1).

Hastalık hali nöroendokrin sistemde bazı değişikliklere yol açabilir. Hastalık sırasında hipotalamus-hipofiz-tiroid aksında etkilenme olur ve tipik olarak toplam T3 düzeyi düşer. Serum T3 düzeyi düşük olan bu hastalar sıklıkla klinik olarak ötiroid durumdadır ve bu klinik tablo “ötiroid hasta sendromu” olarak adlandırılır. Tiroid işleyişinde intrinsik bir anormallikle ilişkili olmayan, akut veya kronik bir hastalığın seyrinde ortaya çıkan tiroidle ilişkili hormon konsantrasyonlarındaki tipik değişiklikler son zamanlarda “tiroidle ilgili olmayan hastalık sendromu” (*non-thyroidal illness syndrome*, NTIS) olarak da isimlendirilmektedir. ÖHS HKHT sonrasında aslında tiroid dışı ciddi hastalığı olan hastanın erken dönem bir komplikasyonu olarak kabul edilir. HKHT’den sonra kısa bir dönem için tiroid hormonu düzeylerinde görülen düşüş genellikle T4’ün metabolik olarak inaktif form olan reverse T3’e dönüşümünde artışla seyreden ÖHS’ yi düşündürür. Böylelikle ÖHS ilişkili tiroid fonksiyon bozukluğu olan hastalar hipotiroidi kabul edilmezler. ÖHS aslında HKHT’den sonra 3 aylık periyotta en sık görülen endokrin disfonksiyondur ve tipik olarak daha önceden bilinen herhangi bir hipotalamus-hipofiz-tiroid bez disfonksiyonu olmayan hastada düşük serbest T3 ve/veya serbest T4 ile birlikte normal veya düşük TSH düzeyleri ile karakterizedir (1). Tiroid fonksiyonlarındaki bozukluk hastanın bozulan klinik durumuyla birlikte kademeli olarak progresyon göstermektedir. TSH düzeyleri, HKHT’den sonra ilk birkaç ayda hızlıca düşer fakat ilk 6 aylık süre içinde de kademeli olarak normale döner. Bu süreçte tiroid hormon düzeylerindeki akut değişiklikler de 6 aya kadar kademeli olarak HKHT öncesi düzeylerine döner (158).

Hem çocuk hem de erişkin hastalarda HKHT sonrasında otoimmün tiroid hastalığı ortaya çıkmasına dair çeşitli yayınlar mevcuttur (35, 133, 160-162). Au ve arkadaşları (161) 721 erişkin HKHT hastasıyla yapılan bir çalışmada, otoimmün tiroid hastalığı olan 10 olgu tanımlamıştır. 5 olgunun hipertiroidi ile prezente olduğu, 3 olgunun hipotiroidi geliştirdiği ve 2 olgunun da hipertiroidi sonrası hipotiroidi geliştirdiği bildirilmiştir. Tüm hastaların klinik olarak semptomatik ve tümünün de antitiroglobulin antikor titrelerinin yüksek bulunduğu belirtilmiştir. Sklar ve

arkadaşları ise (162) pediatrik HKHT'den sonra gelişen 3 otoimmün hipertiroidi olgusu bildirmiş, tümünün T4 ve/veya T3 düzeylerinin yüksek ve TSH düzeylerinin baskılı haldeyken 2 olgunun TSH reseptörüne karşı antikor düzeyinin de yüksek olduğunu göstermişlerdir. Bu 2 olguda hipertiroidiyi düzeltmek için radyoaktif iyot tedavisi gerekirken üçüncü olgunun 6 aylık bir periyot sonrası spontan düzelme gösterdiği belirtilmiştir. Nihayetinde 3 HKHT donöründe de TSH reseptör antikor düzeyinin yüksek bulunduğu bildirilmiştir. Başka bir çalışmada ise (155) ciddi aplastik anemi nedeniyle CY ile hazırlık sonrası HKHT yapılmış 100 çocuktan birinde otoimmün tiroid hastalığı bildirilmiş ve bu insidansın normal okul çağı çocuğu popülasyonunda beklenen %1'den farklı olmadığı şeklinde değerlendirilmiştir. Yine de yaşam boyu otoimmün tiroid hastalığı geliştirme açısından net bir risk oranı verilememiştir.

HR'de verilen KT'nin etkisi ve HKHT ile verilen lenfositlerin graft-versus-host etkisi ile HLA ilişkili otoimmün tiroid hastalığının tetiklenebileceği söylenmektedir. Kronik GVHH veya diğer otoimmün disfonksiyon durumlarında Hashimoto tiroiditi ve Graves hastalığı gibi otoimmün tiroid hastalıklarının *de-novo* gelişimi de bildirilmiştir (161, 164, 165).

HKHT'den sonra otoimmün tiroid hastalığı gelişiminden T veya B hücrelerinin anormal klonlarının donörden alıcıya adoptif transferinin sorumlu olabileceği düşünülmüştür (160-162). Hastaların çoğunlukla HKHT'den sonra birkaç aydan 5 yıla kadar olan sürede otoimmün tiroidit veya Graves' hastalığı geliştirdikleri bildirilmiştir (10). Az sayıda olgu raporunda ise allojenik HKHT'den sonra adoptif otoimmünite mekanizması aracılığıyla olan bir otoimmün fenomen ile donörden alıcıya otoimmün tiroid hastalığı transferinden bahsedildiğinden bu tip adoptif transferin minör bir neden olma ihtimali düşünülmüştür. Buna göre HKHT'den sonra otoimmünite olgularının çoğunluğunun immünolojik disregülasyondan (immünolojik kaos) kaynaklanmış olabileceği düşünülmüştür (166).

Tiroid disfonksiyonunun değerlendirilmesi ve yönetimi: HKHT'den sonra TD tanısı dikkatli alınmış öykü, hipotiroidi ve tirotoksikozisin fiziksel işaretlerini saptamak için dikkatli fizik muayene ve laboratuvar sonuçlarının detaylı

değerlendirilmesini gerektirir (1). Hafif hipotiroidinin semptom ve bulguları oldukça zor algılanabilir, değişken ve nonspesifik olabilir: kuru/ kaba cilt, soğuk intoleransı, periorbital şişlik gibi. Prezantasyondaki diğer sık olmayan semptomlar arasında kas krampları, parastezi ve güçsüzlük, refrakter anemi, infertilite, gecikmiş puberte ve menoraji gibi reproduktif fonksiyon bozuklukları, idiyopatik ödem veya pnömoperikardiyal efüzyonlar, büyümede gerilik, kabızlık, kronik rinit veya ses kısıklığı (nazal mukoza veya vokal kordlardaki ödeme bağlı) ve mood değişiklikleri sayılabilir. Çocuklarda görülen hipotiroidi ile ilişkili iskelet sistemi sorunları arasında boy uzamasının etkilenmesi ve femoral epifizlerin gelişim bozukluğuna (maldevelopment) bağlı yürüme bozukluğu sayılabilir. HKHT olmayan hastalarda miksödemin klinik görüntüsü genelde anlaşılırken HKHT'den sonra ciltte GVHH'si olan hastalarda gözlemlenmek sıklıkla zor olur (1). Hipertiroidi geliştiren hastaların klinik bulguları arasında çarpıntı, sinirlilik, çabuk yorulma, hiperkinezi, diyare, çok terleme, sıcak intoleransı, iştahta azalma olmadan belirgin kilo kaybı sayılabilir. Sıklıkla rastlanan bulgular tiroid bezinde büyüme, tirotoksik göz bulguları (ekzoftalmus, oftalmopati) ve hafif taşikardidir. Kas güçsüzlüğü ve kas kitlesi kaybı ciddi olabilir. Nadiren tiroid dermopatisi (ciltte kalınlaşma) ve osteopatisi (subperiostal inflamasyon), özellikle metakarpal ve metatarsal kemiklerde görülebilir. Çocuklarda, kemik maturasyonunda hızlanmaya hızlı büyüme eşlik eder.

HKHT'den sonra TD serum serbest T4 ve TSH düzeyleri ile taranabilirse de (8) tiroid fonksiyonları genellikle serum TSH, T3 ve T4 düzeyleriyle değerlendirilir. Anormal sonuçlar sıklıkla serbest T3, serbest T4, serbest T4 indeksi, TRH'ye TSH yanıtı ile daha ileri çalışmalara sevk eder (1). Serum sT4 düzeyi düşüklüğü ve serum TSH düzeyi yüksekliği primer hipotiroidi için tanısaldır. Serum T4 düzeyi yüksekliği ve TSH düzeyinde baskılanma hipertiroidiyi gösterir. TSH ve sT4'ün ikisinin birlikte baskılanması ÖHS yoksa, hipofizer veya hipotalamik yetmezliğe bağlı sekonder hipotiroidiyi düşündürür (1). Anti-tiroglobulin, anti-tiroid peroksidaz ve TSH reseptör antikoru varlığı otoimmün tiroid hastalıklarıyla ilişkilidir. Yumuşak, büyümüş bir tiroid bezinde yüksek kan akımı (üfürüm) Graves's hastalığının tipik bulgusudur. Büyümüş, sert kıvamlı, kaba dokuda tiroid bezi ve anti-tiroglobulin ve anti-tiroid peroksidaz antikoru pozitif saptanması altta yatan Hashimoto's tiroiditini düşündürülebilir. Radyonüklid uptake de Graves' hastalığını Hashimoto's tiroiditinden

ayırt etmede yardımcı olabilir. Yamalı ve/veya düşük uptake Hashimoto tiroiditi ile ilişkiliyken 6. ve 24. saatlerde artmış radyoaktif iyot tutulumu Graves' hastalığının ayırt edici özelliğidir (1).

Na- L-tiroksin ile tedavi aşikar hipotiroidisi olan tüm hastalarda endikedir ve hasta tanı alınca hemen replasman tedavisi başlanmalıdır. Tiroid hormonu replasman tedavisinde (THRT) doz genellikle 100 mg/m² olarak verilir. Doz ayarlaması hastaya özel yapılmalı, büyük çocuklarda doz yeterliliği 6 hafta sonra serum tiroid hormon düzeyi ile kontrol edilmelidir. Stabil doza ulaşıldıktan sonra TSH seviyesinin yıllık takibi genellikle yeterlidir. Spontan düzelmeye dair veriler olduğundan THRT'ye aralıklı olarak ara verilmesi gerekir. Subklinik hipotiroidi tablosundaki hastaların L-tiroksin ile tedavi edilmeleri konusunda ise çelişkili fikirler vardır. Özellikle de seks hormon eksikliği ve buna bağlı osteoporoz riski olan hastalarda iyatrojenik hipertiroidiyi indükleyerek erken osteoporozu hızlandırma riski olabileceği düşünülmektedir. Bu hastalarla ilgili olarak, TSH düzeyi hafifçe yükselmiş ve serbest T4 düzeyi normal olduğu sürece her 6 ayda bir kontrol edilmesi ve sadece TSH yüksekliği sebat eder veya daha da yükselirse tedavi başlanması önerilmiştir (10). Tiroide ışınlamanın karsinojenik potansiyeli iyi bilindiği halde tiroid hormonu replasmanının radyasyonla ilişkili tiroid karsinomu insidansını azaltma üzerindeki etkisi hala kanıtlanmamıştır (167, 168). Yine de çocuk hastalarda subklinik hipotiroidi tablosundayken bile THRT başlamanın önemli olduğu, özellikle tiroidin radyasyona maruz kaldığı olgularda gelecekteki malignite riskini azaltabileceği öne sürülmüştür (136). Pediyatrik endokrinologların RT sonrası kompanse hipotiroidinin tedavisine ilişkin önerileri ise değişkendir. Konvansiyonel RT sonrası benign tiroid nodülü gelişen hastaların Na-L-tiroksin ile tedavisinin bu nodüllerin tekrarlama riskini azalttığı ancak tiroid karsinomu riskini azaltmadığı bildirilmiştir (1).

HKHT'den sonra görülen ÖHS spesifik tedavi gerektirmez (158). Kontrollü çalışmaların çoğu Na-L- tiroksin veya T3 tedavisinin herhangi bir yararlı etkisini göstermemiştir ve ciddi hastada bile tedavi başlanması yaklaşımı hala tartışmalıdır (10). Yayınlarda ÖHS'nin kötü prognozla ilişkisinden bahsedilmekle birlikte nedeni net değildir. ÖHS'nin ciddi şekilde bozulmuş homeostazis bağlamında global hormonal disregülasyonun bir yansıması olabileceği düşünülmüştür ve ÖHS gelişmesinin bağımsız bir kötü prognoz belirteci olabileceği bildirilmiştir (131).

Hipertiroidi ile seyreden otoimmün tiroid hastalığı tablosunda başvurulabilecek tedavi yöntemleri arasında radyoaktif iyot, antitiroid ilaçlar (propiltiourasil veya metimazol) veya cerrahi tedavi (subtotal tiroidektomi) sayılabilir. Radyoaktif iyot tedavisi ve cerrahi tedavi sonrasında hastalarda kalıcı hipotiroidi gelişir ve bu durumda da THRT verilir.

Tiroid neoplazmları: Genel olarak benign nodüler guatr (tiroid nodülleri) oldukça yaygındır fakat iyot alımı gibi bölgesel faktörler, sigara alışkanlığı gibi kişisel özellikler, yaş ve cinsiyet dağılımı ve genetik faktörlere bağlı olarak değişkenlik gösterir. İyot eksikliği guatr prevalansını artırır. Çocuklarda yaklaşık insidans %1'den daha azdır fakat yaşla birlikte artar. 11-18 yaşları arasında %1,5 iken 60 yaşın üzerindekielerde %5'i bulur (1). Genel popülasyona kıyaslandığında HKHT'den sonra sağ kalanlarda tiroid nodülü insidansı oldukça yüksektir. Bir çalışmada, çocukluk çağı maligniteleri için yüksek doz RT almış 95 hastadan 26'sının (%27,3) tedaviden 5-34 yıl sonrasında ele gelen tiroid nodülü olduğu gösterilmiştir (169). Bundan başka, Hodgkin lenfoma öyküsü olup hayatta kalan hastalarda nodül insidansı, takip süresinin uzunluğuna ve değerlendirme metoduna bağlı olarak %2-65 arasında değişmektedir (170). Bununla birlikte söz konusu popülasyon daha sık ve daha dikkatli görüntülediğinden gerçek görece riski belirlemek kolay değildir (1).

Tiroid nodüllerinin aksine primer tiroid kanseri genel erişkin popülasyonda nisbeten az sıklıkta görülür (prevalansı %0.004) (171). Çocuklarda primer tiroid kanseri ayrıca nadir bir olaydır (yılda bir milyon hasta arasında 3-5 olgu), tüm çocukluk çağı kanserlerinin %2.9'unu, tüm tiroid kanserlerinin %3-5'ini oluşturur (172). Tiroid karsinomlarının açığa çıkması genellikle dekadlar gerektirdiğinden bu hastalığın insidansı yaşla artar. Papiller karsinom tiroid malignitelerinin en sık görülen tipidir ve iyonize radyasyon ile ilişkisi bilinmektedir. Folliküler karsinom ise en sık ikinci tiroid kanseridir, daha agresif seyreder ve ayrıca çocuklarda daha az yaygındır. Papiller kanserin aksine folliküler tip RT ile nadiren ilişkilidir (1).

Bir çalışmada sekonder tiroid karsinomu gelişmesinde HKHT sırasındaki yaşın küçük olmasının en güçlü risk faktörü olduğu, diğer risk faktörlerinin de radyasyon maruziyeti, kız cinsiyet ve kronik GVHH olduğu bildirilmiştir (173).

Tiroidde saptanmış bir nodülün malign olma olasılığını artıran risk faktörleri ise erkek cinsiyet (nodüller erkeklerde daha az sıklıktadır ve erkek bir hastadaki herhangi bir nodülün malign olma olasılığı daha yüksektir) ve tiroid kanseri için aile öyküsüdür (1). Hem benign hem de malign tiroid neoplasmları tiroid bezinin ışınlanması sonrasında gelişebilirler (43, 56). Tiroidin ışınlanması sonraki dönemde hiperplazi, nodül ve malignite gelişmesini indükler (1). Bir çalışmada HR'de TVI kullanıldığında kullanılmayan durumlara göre görece riskin 3.6'ya kıyasla 1.0 olacak şekilde arttığı saptanmıştır (174). RT almış pediatrik kanser sağ kalanlarının tiroid neoplazisi prevalansı tam olarak bilinmezken en az 2 yıl sağkalımı olan 9170 çocukluk çağı kanser hastasının epidemiyolojik araştırmasında tiroid neoplazisi için riskin 53 kat arttığı bildirilmiştir (175). Işınlamanın tiroid kanserini uyarmasındaki görece risk diğer bazı faktörlere de bağlıdır. HKHT'de kullanılan ışınlama rejimlerindeki dozlar 2-6 Gy gibi düşük dozlar olabildiği gibi 8-14 Gy gibi yüksek dozlara da ulaşabilmektedir. Radyasyon maruziyetinde dozun artması daha yüksek tiroid malignitesi insidansı ile ilişkililikten aşırı yüksek dozlarda radyasyona maruziyetin (10,000 cGy kadar) tiroid malignitesi gelişimiyle ilişkisi daha düşüktür. Bu durumun tiroidin büyük oranda hasar görmesinden kaynaklandığı düşünülmektedir (171).

Işınlamanın tiroid üzerindeki karsinojenik etkileri özellikle yaşı daha küçük olan bireylerde ortaya çıkmakta ve özellikle de hazırlık rejimlerinde TVI, TAI veya TLI almış çocukların tiroid sorunları geliştirme açısından risk taşıdıkları belirtilmektedir (1). HKHT sırasında 0-9 yaşları arasında olan çocuklarda tiroid malignitesi gelişmesi açısından görece risk 12.2 iken yaşları 10-16 olan çocuklarda 1.0 bulunmuştur (174). HKHT'den sonra izlem süresiyle saptanmış tiroid neoplazisi oranı arasındaki ilişki de önemlidir. 113 pediatrik HKHT hastasının incelendiği bir seride Cohen ve arkadaşları (172), tiroid karsinomu insidansının genel popülasyondan daha yüksek olduğunu ve transplant sonrası 3.1 ve 15.7 yıllar arasında 8 olgunun tanı aldığını gösterdiler. Işınlamayla tiroid neoplazisi gelişmesi arasında geçen latent periyodun uzunluğu HKHT'den sonra izlem süresinin uzamasıyla etkilenmiş olgu sayısının da neredeyse kesin olarak artacağını göstermektedir.

BUCY gibi sadece KT içeren hazırlık rejimleri sonrası tiroid maligniteleri henüz gözlenmemiş olsa da tiroid malignitelerinin olup olamayacağını belirleyebilmek için daha uzun izleme ihtiyaç vardır (1). GVHH varlığının HKHT'den sonra tiroid karsinomu gelişiminde anlamlı bir etki oluşturmadığı bildirilse de (174) bazı çalışmalar kronik GVHH varlığında görece riskin yükseldiğinden bahsetmektedir (172). Öyküyle ilgili faktörler, fiziksel bulgu veya klinik laboratuvar sonuçlarının hiçbiri tiroid neoplazmları için patognomonik değildir. Bu nedenle tiroid USG'nin kullanılması asemptomatik nodülleri saptamada tarama aracı olarak faydalı olabilir (1).

Tiroid neoplazmlarının değerlendirilmesi ve yönetimi: Tiroid nodülleri sıklıkla asemptomatiktir, fizik muayene de tiroid nodüllerini saptamada yeterli olmayabilir. Tiroid kanseri olguları ise çoğunlukla tiroide nodül ya da şişlik olarak prezente olur. Nadiren ve özellikle çocuklarda servikal lenfadenopati ilk bulgu olabileceği gibi yine nadir olarak akciğer veya kemikteki uzak metastazlar tiroid kanserinin ilk işareti olabilirler (1).

Tiroid nodülleri değerlendirilirken temel hedef maligniteyi dışlamaktır. Serum tiroid hormon düzeyindeki dalgalanmalar benign ve malign hastalığı ayırmaz. Tiroid ultrasonu, baş ve boyun bölgesine ışınlama almış çocukluklardaki nodüllere ilişkin bilgi vermesi bakımından yararlıdır. Nodüllerin boyutunu kesin olarak ölçmek olanaklı olup bir nodülün solid/ kompleks mi ya da sıvı dolu kist mi olduğuna dair ayırımını yapmada yardımcı olabilir ve nodül dokusunun özelliklerine göre (kan akım paterni, sınırları, kalsifikasyonlar, ekojenite gibi) malignite potansiyelini öngörebilir (1). Eğer tiroid nodülü 1.0 cm den daha büyükse maligniteyi dışlamak için yapılacak tetkikler arasında TSH düzeyi, nodülden ince iğne aspirasyonu ve sitolojik değerlendirmesi sayılabilir (1).

HKHT'den sonra tüm hastaların tiroid ile ilişkili komplikasyonlar açısından rutin olarak ve yaşam boyu izlenmeleri önerilmektedir. Hastaların HKHT öncesinde, sonrasındaki üçüncü ayda, ilk iki yıl boyunca 6 ayda bir, sonrasında da yıllık veya iki yılda bir fizik muayene, TSH, sT4 düzeyi ile değerlendirilmeleri önerilmektedir (133-135). Tiroid USG'nin HKHT'den sonra 6. ayda ve sonrasında yıllık olarak takiplerde yapılabileceği önerilmiştir (134, 135). İzlem süresi uzadıkça TD

insidansının arttığından bahsedildiği için transplantasyondan yıllar sonra bile bu açıdan kontrollerin düzenli yapılması ve ömür boyu devam etmesi önerilmektedir.

Sonuç olarak HKHT'den sonra uzun süre sağ kalan hastalar tiroid sorunları açısından yüksek risk altındadır. Bu bilgiler ışığında özellikle çocukluk ve adolesan dönemde HKHT yapılmış hastalar başta olmak üzere tüm HKHT sağ kalanlarının düzenli olarak kontrol edilmeleri ve olası tiroid sorununun erken dönemde tedavi edilmesi önerilmektedir (10).

Gonadlar ve Reprodüktif Sistem İle İlgili Komplikasyonlar:

Puberte çocukluk çağındaki seksüel immatüriteden matür seksüel evreye geçişin olduğu fizyolojik bir dönemdir. Puberte sürecinde sekonder seks karakterlerinin gelişimi, yağ dokusu dağılımında değişiklik, büyüme hızında artış ile birlikte iskelet sisteminin büyümesi gerçekleşir. Puberte dönemiyle kızlarda ovulasyon, erkeklerde de spermatogenezle tanımlanan reprodüktif kabiliyete ulaşılmış olur. (1, 10). Çocukluk çağı süresince gonadotropin sekresyonu reseptörlerin “down regülasyonu” nedeniyle minimal düzeydedir ve pubertenin başlamasıyla bu sekresyonda dramatik değişiklikler gözlenir. Gonadotropinler esas olarak erkeklerde testislerin, kızlarda overlerin gelişmesini, fonksiyon kazanmasını ve büyümesini düzenler. Santral sinir sisteminin seks hormonları üzerindeki negatif feedback etkisinin azalması (gonadostat) pubertal gelişimin temelini oluşturmaktadır. Hipotalamustan salgılanan ve henüz tanımlanmamış nörohumoral uyarıların etkisi ile GnRH (*gonadotropin releasing hormone*) atım jeneratörü devreye girer ve hipofizden LH (*luteinizing hormone*) ve FSH (*follicle stimulating hormone*) salgılanmasını sağlar. Pubertede FSH ve LH'nın salınım paterni değişir. GnRH pulse jeneratörünün artan aktivitesi sonucu artan gonadotropinler gonadları uyararak erkeklerde testiküler seks hormonu üretimini (testosteron) ve spermatogoniaların maturasyonunu sağlar. Kızlarda ise ovülasyon gelişir.

Kızlarda puberte başlangıcının zamanlaması normalde 8 yaştan 13 yaşa kadardır ve meme tomucuklarının ortaya çıkmasıyla belirlenmiştir. Erkeklerde ise puberte 9-14 yaşlarında testis büyümesi (> 4 ml) ile başlar (10). Pubertenin başlaması ve başarıyla tamamlanması için hipotalamik luteinize edici hormonu salgılatıcı hormon (LHRH), hipofizer gonadotropinler (FSH ve LH) ve gonadlardan salgılanan

seks steroidleri (kızlarda estradiol, erkeklerde testosteron) arasında hassas denge ile birlikte artmış hedef organ duyarlılığı gereklidir (10). Pubertal olayların zamanlama ve gidişatında önemli varyasyonlar vardır ve bu da bir çocuğun pubertal gelişimini sadece kronolojik yaşı temel alarak değerlendirmeyi zorlaştırır. Normal bireylerde pubertal gelişim genellikle kemik yaşının değerlendirilmesiyle belirlenen kemik matürasyonu ile yakın ilişkilidir (1).

Puberte öncesi dönemde HKHT yapılmış çocuklarda her iki cinsiyet için de pubertal bulgularda gecikme veya yetersiz pubertal gelişim görülebilir (8). HKHT'ye bağlı diğer reproduktif riskler arasında ise her iki cinsiyet için gonad yetmezliği ve infertilite sayılabilir. Çocukluk çağında HKHT yapılmış hastalarda gonad yetmezliği oldukça yaygındır. Çocukken HKHT yapılmış kızlarda over yetmezliği oranı %16-84 olarak bildirilmektedir (135, 177-180). Kapsamlı bir çalışmada HKHT'den sonra gebelik oranı %4,5 olarak bildirilmiştir (177). Çocukluk çağında HKHT yapılmış erkeklerde ise gonad yetmezliği oranı %14-85 olarak bildirilmiştir (177, 181, 183, 184). Bir çalışmada HKHT'den sonra erkeklerde çocuk sahibi olma oranı %1,3-24 olarak belirlenmiştir (177).

HKHT'deki gelişmelerle hastalarda yaşam beklentisi artmaya devam ettiğinden, primer hastalığın tedavisiyle birlikte iyi bir yaşam kalitesi sağlamak da giderek artan derecede önem kazanmaktadır. Primer hastalıktan kurtulduktan sonraki dönemde, özellikle de henüz çocuk sahibi olmamış bireyler için gonad fonksiyonları ve fertilitate daha önemli hale gelmektedir. Bu nedenle HKHT'den sonra gözlenen geri dönüşsüz gonad disfonksiyonu insidansının çok yüksek olması hem kız hem de erkekler için önemli bir sorun olmaktadır.

Gonad yetmezliğinin derecesi yaş, cinsiyet, transplantasyon öncesi tedavi ve HR'ye bağlıdır. HKHT'den sonra gonad yetmezliği riski her iki cinsiyet için de yüksek olmasına rağmen genellikle kızlarda erkeklerden daha yüksek oranlarda görüldüğü bildirilmektedir (185). HKHT'den sonra gonad yetmezliği ortaya çıkmasındaki risk faktörleri şu şekilde sıralanabilir (1):

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

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

Yukarıdaki risk faktörlerinin varlığı-yokluğuna göre değişen derecede riskle birlikte, gonadlardan hormon salınımı ve germ hücre canlılığının etkilenmesi yani gonad yetmezliği gelişmesi daha çok HR'de yüksek dozda alkile edici ajanların kullanılması (esas olarak BU) ve TVI kullanılması ile ilişkilendirilmiştir (186). Bu ajanlara bağlı gonad hasarı hastaların çoğunda hipergonadotropik hipogonadizme neden olur ve geri dönüş nadirdir (10).

ALL tedavisi alan hastalarda löseminin meninksleri tutmasından koruma amaçlı kranial ışınlama yapılması durumunda (18-42 Gy) hipotalamo-hipofizer bölgede oluşan hasarın LHRH eksikliğiyle sonuçlanıp hipogonadotropik hipogonadizme neden olduğu bildirilmiştir (özellikle 30 Gy'den fazla doz almış olan hastalarda). Daha yüksek dozlarda kranial ışınlama almış hastalardan (24 Gy'den fazla) puberte prekoks gözlenen kız olgular da bildirmiştir (10).

Erkeklerde: Leydig hücreleri testisin major endokrin komponentini oluşturur ve testosteron salınımını gerçekleştirir. Testosteron ya direkt ya da indirekt olarak erkek iç ve dış cinsel organlarının embriyonik farklılaşması, pubertede sekonder seksüel özelliklerin gelişimi, daha sonraki dönemde sekonder seksüel özelliklerin devamlılığı ve libidonun sağlanması, spermatogenezin başlaması ve devamlılığından sorumludur. Seminifer tübüller testislerin geri kalan büyük kısmını oluşturur ve esas olarak reproduktif dönemdeki spermatogenezden sorumludur. Hipotalamik LHRH hipofizden FSH ve LH'nin salgılanmasını tetikler. Erkeklerde LH leydig hücrelerinden testosteron salınımını uyarırken FSH ise sertoli hücrelerinden salgılanan glikoprotein yapıdaki inhibin salınımını uyarır. İnhibin B muhtemelen gonadlardan salgılanan seks steroidleriyle birlikte hipofizden FSH salgılanmasının fizyolojik düzenleyicisidir. Spermatogenetik yetmezliği olan hastalarda inhibin B düzeyleri azalmıştır. Testislerden testosteron ve inhibin salınımının bozulması bunların hipotalamus-hipofiz aksı üzerindeki negatif geri beslemesinin kalkmasına ve gonadotropin salınımında artışa yol açar. Serum FSH düzeyi kabaca seminifer

epitel ve inhibin salınım durumunu yansıtırken LH düzeyleri leydig hücre durumunu ortaya koyar (1).

Hipotalamus-hipofiz-gonad aksında KT ve/veya RT'den kaynaklanan hasara en hassas olan gonad yani testistir (1). HKHT hazırlık rejimlerinin çoğu yüksek doz kombine alkile edici ajan ve TVI içerir ki bunların gonad yetmezliğini direkt olarak indükleri iyi bilinmektedir. Bu durum primer testiküler yetmezlik (hipergonadotropik hipogonadizm) olarak adlandırılır ve testis hacminde %50 azalma (188), ciddi germ hücre hasarı, hatta leydig hücre yetmezliği ile birlikte (178, 187). Özellikle germinal epitelin KT ve radyasyona karşı duyarlılığı iyi bilinmektedir ve zaten germ hücre disfonksiyonu da daha sık görülür. 8 Gy radyasyon dozunda germinal epitel tamamen hasarlanır (190). HKHT hazırlık rejimlerinde kullanılan yüksek doz KT ve testise iki taraflı direkt ışınlama erkeklerin çoğunda germinal epitelde kalıcı hasara neden olabilir. Bu durum kendisini bazal FSH düzeylerinde yükselme veya spermatogenezde bozulma (azoospermi veya oligospermi) ile gösterir. İlginç olarak leydig hücreleri hem KT hem de RT'nin (24 Gy'e kadar) toksik etkilerine karşı germinal epitelden daha dirençlidir (191). Bununla birlikte çeşitli derecelerde hasar genellikle olur. Bu durum da kendisini LH düzeylerinde hafif artış ve normal ya da normalin altındaki testosteron düzeyleriyle gösterir (kompanse hipergonadotropik hipogonadizm). Bu çocukların çoğunluğu hormon replasman tedavisine ihtiyaç duymadan spontan olarak seksüel maturasyonlarını başlatacak ve tamamlayacaklardır. Bununla birlikte testis hacmi erişkin popülasyon için normal standartların altında kalacaktır (10). Başka bir deyişle, çoğu erkeğin transplantasyon sonrasında testosteron düzeyleri normaldir ancak ancak germ hücre hasarı (infertilite) yüksek doz radyasyon veya KT'ye maruz kalmış erkeklerin neredeyse tamamında görülebilen bir bulgudur (2). HKHT yapılmış çoğu erkek (%48-85) azoosperminin eşlik ettiği testiküler yetmezlik tablosu geliştirecektir (177, 182, 183).

HKHT'den sonra gonad disfonksiyonunun derecesi, hazırlık rejimlerinin türüne ek olarak hasta ilişkili faktörlere bağlıdır. Çoğunlukla yayınlarda erkek hastalarda transplantasyon yaşı büyüdükçe HKHT'den sonra gonad fonksiyonlarının daha olumsuz etkilediği (178, 191) buna karşılık transplantasyon yaşının daha küçük olmasının koruyucu etkisi olduğundan bahsedilmektedir (73, 192, 193). Çoğu yayın prepubertal erkeklerin HKHT sonrasında normal bir puberte gelişimi izleyeceğini ve

testosteron düzeylerinin normal seyredeceğini bildirmektedir. Ancak prepubertal erkeklerde HKHT'den sonra yetersiz pubertal gelişimin %53 gibi yüksek oranlarda görülebileceğini bildiren nadir yayınlara da rastlanmaktadır (195).

HKHT'nin tipi de kendi başına gonad fonksiyonu üzerindeki etkilerde belirleyicidir. Otolog transplantasyona kıyasla allojenik transplantasyonda FSH ve LH düzeylerinde yükselmeye anlaşılan gonad toksisitesi insidansı daha yüksek gözlenmektedir (191).

Kronik GVHH derecesinin de HR'den bağımsız olarak gonad toksisitesine katkıda bulunduğu veya devam ettirdiği düşünülmüştür. Kronik GVHH olan uzun dönem sağ kalanlarında sperm sayısı daha düşük olma eğilimindedir. Alloreaktif T lenfositler ve antikor aracılı hasar şeklinde hipotezler öne sürülmüşse de (196) HKHT'den sonra gonad yetmezliği gelişimde GVHH'nin rolünü açığa kavuşturmak için ek çalışmalara ihtiyaç vardır.

Puberte çağındaki hastalarda gonad yetmezliği puberte gelişmesi olmaması veya tamamlanamaması şeklinde kendini gösterirken pubertesini tamamlamış erişkin erkeklerde ise hipogonadizmin en sık semptomları libido azalması ve erektil disfonksiyondur. İnsidansı tam olarak bilinmese de jinekomasti de bir prezentasyon bulgusu olabilir. Hipogonadotropik hipogonadizmle birlikte primer testiküler yetmezlik muhtemelen jinekomastinin ana sebebidir, fakat diğer nedenler arasında hiperprolaktinemi ile birlikte sekonder hipogonadizm ve ilaçla indüklenmiş jinekomasti de yer alır.

KT'nin etkisi: HKHT öncesi HR'de tek başına KT uygulanmasının gonad yetmezliğine neden olabildiği bildirilmektedir (35). Yüksek doz KT hem germ hücrelerinde hem de Leydig hücrelerinde hasara yol açar ve buna gonadotropin düzeylerinde yükselme de eşlik eder (188). Altta yatan hastalığa yönelik daha önceden uygulanmış KT de gonad toksisitesi üzerinde kümülatif etki yaratır (191). Düşük dozlu monoterapi uygulaması bile (fludarabin gibi) gonad hasarını önleyememektedir (187). Bununla birlikte melfalan içeren protokoller TVI temelli protokollerden, BUCY veya tek başına CY içeren protokollerden daha az gonadotoksiktir. Gonad hasarına yol açabilen diğer ilaçlar arasında klorambusil, nitrojen mustard, prokarbazin ve nitrozüreler sayılabilir. KT sonrası spermatogenez

bozukluğu kalıcı veya geçici olabilir (182, 197). Sitotoksik tedavi sonrası spermatogenezin yeniden başlama şansı, derecesi ve hızı kullanılan ajana ve dozuna bağlıdır (8). Fertilitenin geri dönüşü sadece KT içeren rejimlerde, TVI içeren rejimlere göre daha olasıdır. Tek başına CY ile hazırlanan hastalarda geri dönüş %90 oranında bildirilirken CY'ye ek olarak BU veya thiotepa uygulanan hastalarda %50, CY ye ek olarak TVI veya TAI uygulanan hastalarda ise sadece %17 oranında bildirilmiştir. Ayrıca sperm kalitesi CY alan hastaların çoğunluğunda normalden RT veya iki alkile edici ajanı birlikte alan hastalarda çoğunlukla ciddi oranda bozulmuş görünmektedir (183).

Aplastik anemi tedavisi için tek başına standart doz CY (200 mg/kg) alan erkeklerde değişik derecelerde germ hücre hasarı görülmüş ve bu durumun puberte sırasında ve sonrasında tedavi edilmiş erkeklerde, puberte başlangıcından önce tedavi edilmiş olanlara göre daha sık olabileceği bildirilmiştir. Bir çalışmada (199), puberte öncesi tedavi olmuş erkeklerin çoğunda plazma FSH düzeyi normal iken puberte sırasında veya sonrasında tedavi edilmiş erkeklerin yaklaşık yarısında FSH düzeylerinin yüksek olduğu bildirilmiştir. Bununla birlikte transplantasyon sırasında prepubertal olup da yüksek doz CY ile hazırlık sonrası HKHT yapılan hastaların çocuk sahibi oldukları görülmüştür (177, 199, 200). CY dozunun germ hücre ve spermatogenez üzerine etkisi de değerlendirilmiştir. Buna göre 200 mg/kg veya daha düşük dozların spermatogenezde minimal değişiklik ile ilişkili olduğu bildirilirken, 350 mg/kg'dan daha yüksek kümülatif dozlarda CY uygulanmış prepubertal erkeklerde azospermi geliştiğinden bahsedilmektedir (202). Aplastik anemi tedavisi için tek başına standart doz CY (200 mg/kg) alan küçük yaşta erkek çocukları ve adolesanlarda leydig hücre fonksiyonlarının normal devam ettiği saptanmıştır. Çoğunun plazma LH ve testosteron düzeylerinin normal olduğu ve pubertenin normal geliştiği bildirilmiştir. Bir çalışmada (200) bu şekilde HR uygulanan 28 erkeğin tamamının puberte gelişimlerinin normal olduğu bildirilmiş, diğer bazı çalışmalarda ise çoğu erişkin erkeğin de leydig hücre fonksiyonlarının korunduğundan bahsedilmiştir (35, 85, 92). Prepubertal testisin gelişme potansiyelini etkileyen toplam BU dozu bilinmemektedir (202). Allojenik transplantasyon öncesi kullanılan ve TVI içermeyen hazırlık rejimlerinden BUCY kombinasyonu oldukça sık kullanılan bir rejim olup nispeten toksiktir (191). BUCY'nin, erkek hastaların

çoğunda germinal epitel hasarına neden olduğu görülmektedir (38). Sanders ve arkadaşları bir çalışmalarında, BUCY içeren HR'nin testis fonksiyonunda bozulmayla ilişkili olduğunu göstermiş, hastaların %83'ünde LH, FSH ve testosteron düzeylerinde bozukluk ile birlikte sperm üretimi olmadığını bildirmişlerdir (177). Bir başka çalışmada ise BUCY'den sonra seksüel olarak aktif heteroseksüel erkeklerde spermatogenez ve fertilitenin transplantasyondan sonraki 2-5 yıl içerisinde geri dönebileceği bildirilmiştir (204). Erişkin hastalarda yürütülen bir çalışmada HKHT öncesi fludarabin, melfalan ve CAMPATH-1H kombinasyonundan oluşan NMA bir HR almış hastalarda hem leydig hücre hem de germ hücre fonksiyonlarının bozulduğu gösterilmişse de veriler yalnızca hormon düzeyi ile ilgili olup semen analizi yapılmamıştır (A68).

RT'nin etkisi: Testislerin maruz kaldığı radyasyon dozu ve o sıradaki hasta yaşı HKHT'den sonraki dönemde puberte gelişmesinin spontan ve normal şekilde ilerleyebilmesi için önemli faktörler olarak görülmektedir (1). Hem tek doz, hem de fraksiyone dozlarda TVI içeren HR uygulanmış hastalarda tedavi yaşından bağımsız olarak, testisin maruz kaldığı RT'nin toplam kümülatif dozu 20 Gy'nin altında olmak kaydıyla leydig hücre fonksiyonlarının genellikle bozulmadığı görülmektedir (62, 72, 199). Diğer taraftan testislerine daha yüksek dozlarda (20-24 Gy aralığında veya 24 Gy'den de yüksek) RT uygulanmış hastaların çoğu gonadotropin düzeylerinde yükselme ve testosteron düzeylerinde düşmeyle birlikte puberte yetmezliği açısından çok yüksek risk taşır. Bu hastalardaki puberte yetmezliği sekonder seks karakterlerinde gecikme veya durma şeklinde ortaya çıkabilir ve androjen replasman tedavisi gerektirebilir (1, 195). Germinal epitel ve spermatogenez radyasyona çok hassastır ve düşük dozlarda bile (2-3 Gy üzeri) fonksiyonlarında anlamlı derecede bozulma gözlenebilir (8). Aslında TVI uygulanmış tüm erkeklerde germ hücre fonksiyonlarında bozukluk mevcuttur ve azospermi genelde TVI sonrası ilk birkaç yılda gözlenir (177). TVI'nın germ hücresi üzerine etkisinin saptanması takip süresinin uzunluğuna bağlı olarak değişir. Prepubertal dönemde ışına maruz kalmış testislerdeki germinal epitel hasarı puberte sonrasına kadar su yüzüne çıkmayabilir (202). Daha az sıklıkta olmasına rağmen gonad disfonksiyonunun, kraniyal ışınlamanın hipotalamus-hipofiz bölgesine verdiği santral hasarla da ortaya

çıkabileceği bildirilmiştir. Bu şekilde olan gonad disfonksiyonu gonadotropin salınımında bozulma veya hiperprolaktinemiyle seyredebilir (19, 188).

Kızlarda: Dişi gonadları germ hücre depolamanın yanı sıra hormon üretimi ve salgılanmasından da sorumludur. Hormonların asıl kaynağı olgunlaşan folliküldür. Teka hücreleri androjenleri üretirken granüloza hücreleri östrojen üretir (1).

Erkeklerde olduğu gibi kadınlar da HKHT'den sonra hipergonadotropik hipogonadizm gelişmesi açısından yüksek risk altındadır. Overler kullanılan ajanların yan etkilerine ayrıca hassastır, çünkü doğumdan sonra overlerde belirli sayıda germ hücresi vardır (205, 206). Reprodüktif yaşamın süresi follikül havuzunun genişliğiyle belirlendiğinden follikülerde yıkıma ve azalmaya neden olan tedaviler menapozun başlamasını hızlandırabilir (207). HKHT yapılmış kızlardaki over hasarının büyüklüğü ilaç spesifik ve doz bağımlıdır. Ayrıca maruziyet yaşı temel faktördür. HKHT sırasında yaşı büyük olan kızlarda (özellikle 10 yaşın altındakilere kıyasla 10 yaşın üstünde olanlarda) daha düşük doz radyasyon ve/veya alkile edici ajan kalıcı over yetmezliğinin gelişmesi için yeterli olur. Bu durum muhtemelen yaşın artmasıyla birlikte follikül sayısındaki fizyolojik düşüğe bağlıdır (10). Genel olarak, over yetmezliği erişkin kadınlarda kalıcıdır fakat daha genç kadınlar özellikle de prepubertal kızlar gonad fonksiyonlarının normale dönmesi açısından daha şanslıdır (2). Yaş parametresinin uzun vadede kız hastalarda öneminin azaldığından bahseden yayınlar da vardır. Puberteden önce ve menarştan sonra TVI uygulanmış kızlarda 10 yılı aşkın süreli izlemde over yetmezliği olasılığının birbirine benzer olduğu öne sürülmüştür (208).

HKHT sonrasında over yetmezliği pediatrik grup transplantasyon hastalarında %16-84 oranında bildirilmiştir (135, 177-180). CY, BU ve TVI maruziyeti gonad yetmezliği ile ilişkilidir. Hipogonadizm yüksek doz ışınlama veya BU uygulaması sonrasında neredeyse her olguda gözlenirken sadece CY uygulanmış olgularda risk daha düşüktür. TVI'nın fraksiyonize edilmesi tek dozda uygulanmasına kıyasla riski düşürür (2). HKHT'nin türü de gonad fonksiyonuna ilişkin sonuçları etkileyebilir. Allojenik transplantasyon yapılan kadınlarda over yetmezliği oranının %100'e kadar

çıkabileceği, otolog transplantasyon yapılanlarda ise %95 gibi oranların gözlenebileceği bildirilmiştir (191).

Prepubertal dönemdeyken HKHT yapılmış kızlarda over yetmezliğinin göstergesi estradiol düzende düşüklük ve gonadotropin düzeylerinde yükseklik, pubertenin spontan başlaması ve/veya tamamlanmasında gecikme ve yetersizlik şeklinde olabilir. Tedaviden önce menstrual siklusları başlamış olan kızlar over yetmezliği durumunda sekonder amenore geliştireceklerdir (10).

KT'nin etkisi: Alkile edici ajanlar başta olmak üzere bazı kemoterapötik ajanların kalıcı gonadotoksik etkileri iyi tanımlanmıştır (209, 210). Özellikle yüksek doz alkile edici ajanlarla tedavi edilen hastalardan elde edilen veriler bu olguların daha ileriki yaşamlarında erken menapoz risklerinin artmış olabileceğini göstermektedir (211, 212). CY ile hazırlık sonrası HKHT yapılmış kızlarda hipogonadizm riskinin nispeten daha düşük olduğu düşünülmektedir (10). Çocukluk ve adolesan dönemde aplastik anemi için yüksek doz CY ile yapılan transplantasyon sonrası over fonksiyonları puberteden önce ve sonra tedavi edilen kızlarda normal seyretmiş görünmektedir (34, 199). Sanders ve arkadaşları sadece CY ile tedavi edilmiş kendi hasta gruplarında bazı gebelikler ve normal sonuçlanmış doğumlar bildirmişlerdir (34). CY'nin sonuçları uygulama yaşına ve doza da bağlı gibi görünmektedir. 30-39 yaşları arasındaki kadınlara 9 g/m² dozda CY uygulanması over yetmezliği ile sonuçlanırken bir dekat daha genç olan kadınlarda aynı etkinin 20 g/m² ile olduğu, prepubertal kızların ise 25-30 g/m² kadar yüksek CY dozlarını tolere ettikleri ve over fonksiyonlarının bozulmadan devam ettiği bildirilmiştir (181). Prepubertal kızlarda primer over yetmezliğinin genellikle 500 mg/kg dan daha yüksek toplam kümülatif dozda CY uygulanması sonrasında geliştiği bildirilmiştir (186). BU prepubertal kızlarda gonadlara ileri derecede toksiktir (1). BU içeren hazırlık protokolleri neredeyse tüm olgularda over yetmezliğiyle ilişkilidir (177). Aynı şekilde BUCY sonrası kızlarda geri dönüşsüz gonad toksisitesi neredeyse kaçınılmazdır (204). Bu durum hem puberte öncesinde hem de sonrasında maruz kalmış hastalarda gözlenmiştir. Fonksiyonların geri dönüşü nadiren bildirilmiştir (38). BUCY ile hazırladıktan sonra transplantasyon yapılan kızların uzun dönem seks hormon replasman tedavisi (SHRT) ihtiyacı gösterecekleri bildirilmiştir (38).

RT'nin etkisi: İnsanlarda oositlerin %50'sinde kalıcı hasara neden olmak için gereken radyasyon dozu (LD₅₀) 2 Gy'den azdır (214). Erişkin kızlarda 6 Gy radyasyon dozu, çocukluk ve adolesan dönemde tedavi olmuş kızlarda ise 10 Gy'den fazla radyasyon dozu kalıcı over yetmezliğine neden olabilir (10). TVI yaşı over fonksiyonu sonuçlarının belirlenmesinde kritik değişken gibi görünmektedir (31). TVI tedavisi sırasında 10 yaşından büyük olan kızların neredeyse tümünde over yetmezliği gelişirken (31, 34, 99, 216) 10 yaşın altında olanların ise sadece yarısında over hasarı olduğu bildirilmektedir (10). Farklı çalışmalarda TVI yaşının gonad fonksiyonları üzerine etkisine ilişkin farklı sonuçlardan bahsedilmektedir (1). Hem kız hem de erkek çocukların dahil edildiği bir çalışmada 14.40 Gy bölünmüş dozlarda TVI uygulanmış çocuklardan gonad yetmezliği bulguları gösteren erkeklerin TVI yaşının diğerlerine göre anlamlı dercede küçük olduğu, buna karşılık kızlarda tam tersine over yetmezliği bulgusu olanların TVI yaşlarının puberteye spontan girenlere göre daha büyük olduğundan bahsedilmektedir (217). Diğer bir çalışmada ışınlama yaşının sonraki gonad fonksiyonlarının prognozunda fark oluşturmadığı bildirilmektedir (64). Üçüncü bir çalışma ise yaşın etkisinin toplam TVI dozuyla ilişkili olabileceğini öne sürmektedir (218). Genel olarak radyasyonun fraksiyone edilmesinin tek doz radyasyon uygulamasına kıyasla yan etkileri ve infertilite riskini azalttığından bahsedilmektedir (191, 219). Fraksiyone TVI uygulanmış prepubertal kızların yaklaşık %50'sinin pubertesinin spontan geliştiği ve normal yaşta menarş gördükleri bildirilmiştir (99, 154, 216). Fraksiyone TVI uygulamasının uzun dönem sonuçlarını tek başına değerlendiren bir çalışma overlerin aslında radyasyona karşı testislerden daha az duyarlı olduğunu bildirmiştir. TVI uygulanmış az sayıdaki kadın hastada over fonksiyonlarının geri döndüğü de belirtilmiştir (177).

Gonad fonksiyonlarında geri dönüş ve fertilité: Erkeklerde HKHT'den sonra spermatogenetik aktivitenin devamıyla ilişkili olan faktörler arasında HKHT sırasındaki yaşın küçük olması, HKHT'den sonra geçen sürenin uzun olması ve kronik GVHH olmaması yer alır (179, 223). HKHT'den sonra azoospermi insidansının bir çalışmada %70,3 bulunmasıyla birlikte (183) HKHT'den sonra en yüksek azoospermi insidansının CY'ye ek olarak TVI veya TAI ile hazırlanmış hastalarda görüldüğü (%85,4) ve spermatogenezin geri dönüşünün hiçbir zaman

transplantasyon sonrası 4. yıldan önce olmadığı, ancak 9 yılda olabildiği bildirilmiştir (183).

Genel olarak, erişkin kadınlarda over yetmezliği kalıcıyken (1) az sayıda hastanın gonad fonksiyonlarının transplanttan yıllar sonra bile olsa spontan olarak geri dönebileceği bildirilmektedir (10). Genç kadınlarda, özellikle prepubertal kızlarda gonad fonksiyonlarının sürdürülme şansı daha yüksektir ve sadece CY uygulanmış kızlarda %54 oranında geri dönüş bildirilmiştir (191). Başka bir çalışmada ise puberteden sonra TVI uygulanmış kızların %100'ünde amenore geliştiği ancak bazı hastalarda 10 yıldan daha uzun süre sonra over fonksiyonlarında geri dönüş olabildiği bildirilmiştir (208). Bu görüş TVI sonrası genç kadınların %10-25'inde over fonksiyonlarının geri döndüğünü bildiren diğer bazı çalışmalarla da desteklenmiştir (192). Özellikle yaşamın erken zamanlarında seks hormon replasman tedavisi uygulanmış kadınlarda, hipotalamus-hipofiz-gonad aksının tekrar değerlendirilebilmesi için 3-4 yılda bir replasman tedavisine 3-6 aylık kısa dönemler için ara verilmesi önerilmektedir (10).

Henüz anne veya baba olmamış genç hastaların çoğunluğu daha sonraki dönemdeki fertiliteleri ile ilgili endişe içindedir. "European Group for Blood and Marrow Transplantation" (EBMT) tarafından yapılan retrospektif bir çalışma göstermiştir ki, transplantasyondan sonra tüm gebelik oranı genel olarak düşüktür (%0,6) (179). Bu bulgu HKHT sağ kalanlarının nadiren çocuk sahibi olabildiğini göstermektedir (187). Pediatrik ve erişkin HKHT hastalarında gebelik ile ilgili yapılmış en geniş çalışmalardan birisi postpubertal 708 kadından 32'sinin (%4,5) HKHT'den sonra gebe kaldığını göstermiştir (177). Gebeliklerin BUCY uygulanmış hastalar veya TVI uygulanmış hastalara kıyasla sadece CY içeren HR uygulanmış hastalarda görülme eğiliminde olduğu bildirilmiştir. Genel olarak çalışmalar göstermektedir ki, fertilitate daha çok transplantasyonun genç erişkin dönemde (15-30 yaş) yapıldığı hastalar ve TVI içermeyen HR uygulanmış hastalarda korunma eğilimindedir. Gebeliklerin çoğu transplantasyondan 5-10 yıl sonra olmuştur. Her şeye rağmen alkile edici ajan ve TVI temelli HR uygulanmış hastalarda ve hatta birden fazla HKHT yapılmış hastalarda da gebelikler bildirilmiştir (8).

HKHT'den sonra sağ kalan erkeklerle yapılmış geniş bir çalışmada 618 post-pubertal erkeğin 32'sinin çocuk sahibi olduğunu bildirmiştir. Bu erkek hastaların çocuk sahibi olmasının BUCY içeren rejimler veya TVI içeren rejimlere göre sadece CY içeren HR uygulananlarda daha olası olduğu belirlenmiştir (177).

Eninde sonunda gebe kalan kadınlar spontan abortus ve prematür doğum insidansının yüksekliği nedeniyle yüksek riskli gebelik bakımı gerektirirler. Allojenik HKHT yapılan, özellikle HR'de TVI uygulanmış olan ve yardımcı tekniklerle gebe kalmış olan kadınlarda düşük doğum ağırlığına neden olan preterm doğum ve C/S sıklığında normale göre anlamlı derecede artış gözlenmiştir. Özellikle prepubertal iken TVI ile tedavi edilen kadınlarda spontan abortus oranının yüksek olduğundan bahsedilmektedir. Daha ileri yaşta TVI uygulanan kadınlardaki az sayıdaki gebeliğin ise prematür doğum ve düşük doğum ağırlıklı infant açısından yüksek risk taşıdığı bildirilmiştir (177).

TVI maruziyeti uterus fonksiyonları üzerinde olumsuz etki gösterebilir ve bu şekilde gebelik komplikasyonlarının insidansının yüksekliğine katkıda bulunabilir. TVI ile tedavi edilen hastaların uterus hacimlerinin normal kontrol grubuna ve özellikle KT ile tedavi edilmiş kanser sağ kalanlarına göre daha küçük olduğu, uterus vaskülarizasyonunun TVI sonrası anlamlı derecede azalmış olduğu ve fibrozise bağlı olarak miyometriyum mükülaritesinde değişiklikler olabildiğinden bahsedilmektedir (225, 226). Aynı zamanda TVI sonrası HKHT yapıldıktan hemen sonra hem uterus hem de over boyutlarında belirgin bir gerileme saptanan bu kız çocuklarında SHRT'deki dozlar her ne kadar menstrual kanamayı sağlamaya ve prematür menapozu engellemeye yeterli olsa da uterus normal büyümeyi sağlamak için yeterli olamayacağı, küçük ve ışınlanmış uterusun gebelik sırasında büyüyüp ihtiyaç duyulduğu şekilde genişleyemeyeceği, hatta küçük overlerin in vitro fertilizasyona (IVF) yanıtının zayıf olacağından bahsedilmektedir (225).

HKHT'den sonra genotoksisite riski yardımcı üreme teknolojisinin kullanıldığı olgularda daha anlamlıdır. Lenfohematolojik malignitelerin tedavisi sonrası spontan gebelikle olan canlı doğumlardaki infantların konjenital anomali insidansı genel popülasyondakine benzer olarak bildirilmiş olsa da (177) sperm ve oositin uzun dönem radyasyon ilişkili genetik hasarı riski dışlanamaz (183).

Konjenital malformasyon, gelişmede gecikme ve malign hastalıklar, HKHT alıcılarının çocuklarında kontrol popülasyona göre daha yüksek bulunmamış olsa da (227) HKHT sağ kalanlarının hem gebelik hem de çocukları ile ilgili uzun dönem takipleri gerekir (177).

Gonad hasarından koruma, fertilitenin korunması ve yardımcı yöntemler: Yaşı uygun hastalara transplantasyon öncesinde fertilitiyi koruyucu stratejiler hakkında mutlaka bilgilendirme yapılmalıdır (178, 191). Erkek hastalarda HKHT'den sonra fertilitiyi devam ettirmek için kullanılan yöntemler mümkünse pretransplant HR'nin yoğunluğunu azaltma şeklinde veya semen/testiküler doku kriyoprezervasyonu şeklinde olup hala sporadiktir (10). Gonadların bulunduğu bölgeyi de kapsayacak şekilde RT uygulanacak olan hastalara (TVI, TAI gibi) ışınlama işlemi sırasında gonadların radyasyondan korunmasına yönelik perdeleme işlemi (*gonadal shielding*) uygulanabilmektedir. TVI sırasında gonadlara perdeleme uygulamasının sonuçlarını değerlendiren ve 25'i TVI ile tedavi edilmiş 30 çocuk hastanın dahil edildiği bir çalışmada TVI sırasında gonadlara perdeleme uygulanan 9 hastanın, uygulanmadan TVI yapılmış olanlara kıyasla testis gelişim ve boyutlarının anlamlı derecede daha iyi olduğu bildirilmiştir. Bu durumun fertilité üzerine kesin etkisini belirlemek için ek olarak uzun dönem takip verilerine ihtiyaç vardır. Sperm bankacılığı, kriyopreservasyon ve eritmeyle ilişkili teknik problemler haricinde HKHT yapılacak erişkin ve seksüel olarak olgun adolesan erkek hastalarda fertilitenin korunmasında hala tek metot olmaya devam etmektedir. Pediatrik yaş grubunda ise prepubertal bir çocuğa bu metodu uygulamak mümkün değildir. Ayrıca altta yatan hastalığı malign olan olgularda tedavi öncesi semen kalitesi de zayıftır. Testis sperm ekstraksiyonu gibi daha yeni teknolojiler, sperm bankalayamayan ve KT sonrası non-obstrüktif azospermisi olan erkek hastalarda (germ hücreli tümör sağ kalanları gibi) bir seçenek olabilir. İntrasitoplazmik sperm enjeksiyonu gibi daha ileri mikromanipülatif teknikler sayesinde daha önceden ekstrakte edilmiş ve dondurulup saklanmış, hatta zayıf kalitedeki spermin kullanılmasıyla başarılı fertilizasyonlar sağlanabilmektedir (10).

Kız hastalarda da erkeklerde olduğu gibi HKHT'den sonra fertilitiyi devam ettirmek için kullanılan stratejiler mümkünse pretransplant HR'nin yoğunluğunu azaltma şeklinde veya oosit ve over dokusu dondurup saklama şeklinde olup hala

sporadiktir ve teşvik edilmelidir (10). Kız hastalara da TVI veya TAI uygulamasından önce gonad perdelemesi yapılabilmektedir. Bir çalışmada TVI sırasında gonad perdelemesinin over fonksiyonlarının korunmasına yardım edebileceği bildirilmişse de gebelik ile ilgili sonuçlarından bahsedilmemiştir (228). Reprodüktif endokrinoloji ve fertilitate konularındaki gelişmeler hastalarda başarılı gebelikler konusunda çeşitli olanaklarla sonuçlanmıştır (10). Prepubertal ve postpubertal kızlarda umut vaad eden yaklaşımlar arasında over dokusu, oosit ve fertilize embriyoların dondurulup saklanması sayılabilir (204). Taşıyıcı anne aracılığıyla çocuk sahibi olmak da bunlara dahil edilebilir. Ancak maalesef bu seçeneklerin çoğunluğu çocukluk ve adolesan dönemindeki hastalar için hemen uygulamaya konulacak nitelikte değildir. Süperovulasyon kullanarak IVF ve embriyo dondurup saklanması kadın HKHT hastalarında infertilite tedavisinde sık kullanılan bir tedavi yöntemidir ve bazı kısıtlılıklarına rağmen en umut verici sonuçlara sahiptir. Oosit dondurup saklama, hipofiz-gonad aksının supresyonu için GNRH tedavisi hala çok deneysel tedavilerdir ve kullanışlı olup olmadıklarını belirlemek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. Ayrıca özellikle gonad kökenli tümörleri veya hematolojik maligniteleri olan hastalarda dondurup saklama metotları saklanan doku içinde malign hücre bulunup hastanın daha sonraki yaşamında tekrar ortaya çıkma riskini taşır (10).

Reprodüktif komplikasyonların değerlendirilmesi ve yönetimi: HKHT'den sonra erkek çocuklar pubertal bozukluklar açısından 12 yaş civarında başlanarak takip edilmelidir (1). Pubertal yaşa gelmiş erkek hastaların değerlendirmesinde dikkatli fizik muayene ve puberte evrelemesi ile birlikte gonadotropin ve testosteron düzeyleri yer almalıdır. Erişkin erkeklerde ise değerlendirme ve tetkiklerin semptomlara göre yapılabileceğinden bahsedilmektedir. Yaşı uygun olan hastalarda sperm analizi günümüzde hala spermatogenezi belirlemek için tek güvenilir metottur. Semen analizi için yaşı çok küçük olan erkek çocuklarında plazma inhibin B düzeyi ile birlikte FSH düzeyinin ölçümünün spermatogeneze ilişkin ciddi sorunları belirlemede duyarlı bir belirteç olduğu bildirilmiştir (204). Pubertesini tamamlamış erişkin bir erkek fertilitate açısından değerlendirilirken dikkatli bir hikaye ve fizik muayene ile birlikte en azından iki semen analizi yapılması önerilmektedir. İlk endokrin değerlendirme en azından bazal serum testosteron, FSH ve LH düzeylerini

içermelidir. Testosteron düzeylerinde düşüklük genellikle testislerden testosteron salgılanmasının bozuk olduğunu gösterir. FSH seviyelerindeki yükseklik tipik olarak anlamlı bir seminifer tübül hasarına işaret ederken LH düzeylerindeki yükseklik Leydig hücresi hasarını gösterir.

Gonad yetmezliği saptanan erkek çocuklarının sekonder seks karakterlerinin gelişebilmesi için pediatrik endokrinolog gözetiminde kademeli olarak artan dozlarda SHRT gerekmektedir (1). Bu replasman tedavisinde iki evre vardır: ilk evrede büyüme döneminde kemik yaşında fazla ilerleme yaratmadan boy uzamasını hızlandırmak için düşük doz SHRT verilirken ikinci evrede büyüme sıçramasından sonra doz erişkin düzeyine yükseltilir. SHRT gonad fonksiyonlarında düzelmeyi kontrol etmek amacıyla düzenli aralıklarla iki aylık süre için kesilmelidir (47, 191). HKHT'den sonra bazal hormon düzeyleri normal olan az sayıdaki hasta için bile, gonad rezervinde azalmaya bağlı olarak gelecekte gonad disfonksiyonu geliştirme riski nedeniyle uzun dönemde yıllık takipler önerilmektedir (191).

Prepubertal kızların pubertenin başlaması açısından yakından takip edilmesi, özellikle 10-11 yaşına geldikten sonra sekonder seks karakterlerinin gelişmesinin dikkatlice izlenmesi, yıllık olarak puberte evrelemesinin yapılması ve eğer 12-13 yaşlarına kadar puberte bulguları başlamazsa tam bir endokrinolojik inceleme ile SHRT açısından değerlendirilmesi önerilmektedir (2, 192). Erişkin kadınlarda ise HKHT'den sonra gonad fonksiyonlarının belirlenmesi zordur çünkü over ve oositler erkekteki spermlerin aksine kolaylıkla ulaşılabilir değildir. Ayrıca E2 düzeyleri bireyler arasında ve hatta aynı bireyde yüksek oranda değişkenlik gösterir (229). Kadın fertilitésinin dolaylı göstergeleri adet düzeni ve gebe kalabilme durumudur. Bununla birlikte ilk değerlendirme tiroid hormon bozukluklarını ekarte ederek başlamalıdır. Erişkin kadın hastalar için bundan sonraki daha ileri değerlendirmede izlenecek yol, hastanın sorunun infertilite ya da oligomenore ve östrojen eksikliği semptomları olmasına bağlıdır. Erişkin kadınlarda over yetmezliği klinik olarak amenore ve menapoza ilişkin semptomlarla birlikte serum östrojen düzeyi düşüklüğü, FSH düzeyi yüksekliği ve normal veya düşük prolaktin düzeyi ile kendini gösterir. İnfertilite ile başvuran erişkin kadınlar menstruel siklusun midfolliküler fazında (siklusun 5-8. günleri) serum inhibin B düzeyi ve/veya midluteal fazında (siklusun 19-22. günleri) progesteron düzeyi ölçümüyle değerlendirilmelidir (225).

İnhibin B düzeyindeki düşüklük over follikül rezervinin azaldığını düşündürürken progesteron düzeyindeki düşüklük ise luteal faz fonksiyonunda bozukluk ya da anovulasyona işaret edebilir. Bu olgular ve oligomenoresi olanlar serum E2, FSH ve prolaktin düzeylerinin ölçümüyle daha ileri düzeyde incelenmelidir. Pubertede gecikme ve/veya durması olan hastalarda SHRT uygulanır. Bu hastalara pediatrik endokrinolog kılavuzluğunda verilmesi gereken SHRT doğal hormon üretimini taklit etmek, kemik yaşının hızlı ilerlemesini önlemek ve pubertedeki büyüme sıçramasını uyarmak amacıyla düşük dozla başlanır ve kademeli olarak artırılır (1). Kızlarda da SHRT'nin fazları adolesan erkeklerdeki gibidir. Ancak kızlarda düzenli menstruasyon sağlamak amacıyla son faz siklik olarak verilir. Puberteyi tamamlamış erişkin erkeklerde olduğu gibi erişkin kadınlarda da SHRT hipogonadizmin bazı yan etkilerine yardımcı olmak (libido azalması, seksüel disfonksiyon gibi), kemik kitle dansitesini korumak için önerilmektedir. Ayrıca bilişsel işlevler üzerinde yararlı etkileri vardır. Gonad fonksiyonlarında düzelme olup olmadığını değerlendirmek için SHRT düzenli aralıklarla iki aylık süre için kesilerek ara verilmelidir (47, 191). Çocukluk çağında HKHT yapılmış ve over fonksiyonları normal şekilde devam eden kadınlarda, tedavileri prepubertal dönemde yapılmış olsa bile hem alkile edici KT hem de RT'ye maruziyet nedeniyle erken menapoz riski olduğundan bahsedilmektedir (10, 192). Aynı şekilde HKHT'den sonra bazal hormon değerleri normal seyreden az sayıdaki hastada bile, gonad rezervinin azalmasına bağlı ileri dönemde gonad yetmezliği görülme riski olduğundan hastaların uzun dönemde yıllık olarak takibi önerilmektedir (191).

Kemik Mineral Metabolizmasıyla İlgili Komplikasyonlar:

İskelet sistemi iki amaca hizmet eder: ilki vücudun diğer organları için sabit (rijit) yapısal bir temel oluşturması, ikincisi ise özellikle kalsiyum metabolizmasıyla ilişkili olmak üzere büyük bir mineral rezervi teşkil etmesidir. Ekstrasellüler ve intrasellüler kalsiyum düzeyleri sıkı şekilde düzenlenmiştir. Ekstrasellüler sıvıdaki kalsiyum miktarı toplam vücut kalsiyumunun yaklaşık %1'ini yansıtır ve geri kalan kısmı kemiklerde depolanmıştır. Kan kalsiyum regülasyonunda paratiroid hormon (PTH) ve 1,25-hidroksivitamin D3 önemlidir. Kalsiyum homeostazisinin asıl amacı ekstrasellüler sıvıda kalsiyum iyon düzeylerini sabit seviyede tutarken kemik ve hücrelerde yeterli miktarda kalsiyumu sağlamaktır. Osteoblastlar ve osteoklastlar

esas olarak IGF-1, transforming growth factor-beta ve kemik morfojenik proteinler tarafından etkilenir. Büyüme hormonu, kortikosteroidler (KS), tiroid hormonları, insülin ve gonad hormonları, kemik yeniden-yapılanması (*remodeling*) üzerine önemli etkileri olan diğer sistemik hormonlardır (1).

Osteoporoz kemik kırılabilirliğinde artışa neden olan düşük kemik kitlesi ve kemik mikromimarisinde bozulmayla giden bir durumdur (230) ve dünya genelinde en yaygın metabolik kemik hastalığıdır (231). Osteopeni ise osteoporoz kadar ağır olmayan kemik kitle kaybını tanımlar. Erişkin hastalarda osteoporoz ve osteopeni çeşitli yöntemlerle ölçülerek belirlenen ve kemik mineral kitlesi hakkında bilgi veren kemik mineral dansitesi (KMD) temel alınarak tanımlanmıştır. Ölçülen iskelet alanının santimetrekaresindeki mineralin gram cinsinden miktarıyla skor belirlenir ve normal popülasyon ortalamasına göre standardize edilir. Çeşitli alanlardaki KMD ya ırk/yaş/cinsiyet uyumlu bir popülasyonun ortalama KMD değeriyle karşılaştırılır (Z-skoru) veya aynı cinsiyetten normal genç erişkin popülasyonun ortalama KMD değeriyle karşılaştırılır (T-skoru). Postmenapozal kadınlar ve 50 yaş ve üzerindeki erkekler için KMD'nin ifade edilmesinde T-skoru kullanılır. KMD'nin ifade edilmesinde adolesanlar, genç erişkinler ve 49 yaşına kadar olan erkekler için Z-skorunun kullanılması tercih edilir. Skorlar bu normlardan standart deviasyon olarak ifade edilir ve erişkinlerde şu şekilde kategorize edilir:

- Normal (T-skoru $\geq -1,0$),
- Düşük kemik kitlesi veya "osteopeni" (T-skoru -1 ve -2,5 arası),
- "Osteoporoz" (T-skoru $\leq -2,5$)

Çocuklarda skorlar;

- Normal (Z-skoru > -2) veya
- Düşük KMD göstergesi (Z-skoru ≤ -2) olarak ifade edilir.

Çocuklarda "osteoporoz" terimi sadece Z skoru ≤ -2 ve klinik olarak anlamlı kırık öyküsü varsa (alt ekstremitede bir uzun kemik kırığı, bir vertebral kompresyon kırığı veya iki ya da daha fazla üst ekstremitede uzun kemik fraktürü) kullanılır (75).

Maligniteleri tedavi eden terapiler ve tedavi ilişkili komplikasyonlar normal kemik gelişimi ve yapılanması üzerine etkide bulunurlar (232). HKHT hastalarında

kemik dansitesi kaybı ve kemik kuvvetinde azalma iyi bilinen bir komplikasyondur (1, 2). Tipik olarak HKHT'den sonra ilk 1 yıl içinde lomber vertebra ve femur boynu KMD'sinde %5-15 kayıp beklenebileceği bildirilmiştir (233-235). Ancak bu komplikasyona dair bildirilen insidanslar arasında geniş varyasyon vardır. Bazı çalışmalar osteoporoz için %25, osteopeni için %50 gibi yüksek insidans oranları bildirmişlerdir (233, 236, 238, 239). Kemik mineral kaybı transplantasyon sonrası ilk 6-12 ay arasında hızlı ilerlemektedir (2).

Transplantasyon yapılmış erişkinlerde kemik kaybı altta yatan hematolojik kanserlerin kemik yapısı ve bütünlüğü üzerinde oluşturduğu değişiklikler nedeniyle, kısmen doğrudan etkileriyle HKHT öncesinde bile olabilir (1). Bir çalışma HKHT öncesinde ve sonrasında osteopeni ve osteoporoz varlığını kıyaslamış ve HKHT öncesinde hastaların %39'u lomber vertebralarda, %25'i femur boynunda osteopeni veya osteoporoz gösterirken bu oranların transplantasyondan bir yıl sonrasında sırasıyla %50 ve %45'e yükseldiğini bildirmiştir (234). Çocukluk çağı kanserlerinden sağ kalan hastalarla erişkin dönemde yürütülen çalışmalar çok sayıda iskelet bölgesinde KMD'nin azaldığını göstermiştir. Bu da çocukluk çağındaki yetersiz kemik mineralizasyonunun erişkin dönemdeki KMD üzerine uzun dönem yan etkileri olduğu önermesini desteklemektedir (240-243). HKHT'den sonra çocuklarda KMD'yi değerlendiren bir çalışma çocuklarda KMD'nin erişkinlerden anlamlı derecede düşük olduğunu göstermiştir (244). Pediatrik HKHT hastalarında kemik kaybıyla ilgili yayımlanmış çalışmalar genellikle kesitsel tarzda olmakla birlikte çoğunda hasta sayısının az olması gibi bir kısıtlılık söz konusudur (10-66 hasta) (244, 246-250). 0,6 ile 18 yaş arasında HKHT yapılmış pediatrik hastaların önemli bir kısmının Z skoru -1 ve -2 arasında (%18-33), hatta -2'nin altında (%6-21) bulunmuştur (8). HKHT öncesi ve sonrasında çocuklarda KMD değişimlerini araştıran prospektif bir çalışma ise en anlamlı kemik kaybının transplantasyon sonrası ilk 6 ay içinde olduğunu, Z skoru -1'den daha düşük olan hastaların oranının başlangıçta %34 iken HKHT'den sonra bir yılda %52'ye çıktığını göstermiştir (251).

Genel olarak metabolik kemik disfonksiyonunun patogenezi multifaktoyeldir ve tam olarak anlaşılammıştır. KMD düşüklüğünden sorumlu olduğu düşünülen 3 major patojenik mekanizma (231):

- Doruk kemik kitlesine erişmede yetersizlik (kalsiyum veya D vitamini metabolizmasında bozulma veya BH veya seks hormonu salınımında eksikliğe bağlı olarak)
- Kemik rezorpsiyonunda artma nedeniyle kemik kaybı (osteoklast fonksiyonunda bozukluk)
- Kemik yapımında azalmaya bağlı olarak kemikteki kaybın yerine konmasında yetersizlik (osteoblast fonksiyonunda bozukluk)

KMD düşüklüğü açısından daha çok erişkinler için bahsedilen risk faktörlerinden bazıları aslında HKHT yapılmamış hastalar için de geçerli olan genel risk faktörleridir: kadın cinsiyet, ileri yaş, sedanter yaşam tarzı, beslenme bozuklukları, kilo/vücut kitle indeksi düşüklüğü, kalsiyum ve/veya D vitamini alımında yetersizlik ve buna sekonder ortaya çıkabilecek hiperparatiroidi, beyaz ırk veya Asya ırkı, aile hikayesi gibi.

Genelinde olduğu gibi HKHT'den sonra gelişen kemik kaybının da patogenezi multifaktöryeldir. Yukarıda bahsedilenlerin yanında diğer risk faktörleri ise kanser tedavisi ve/veya HKHT'ye spesifiktir: KT, TVI/kraniyospinal ışınlama, malignitenin kendisi, uzamış kortikosteroid tedavisi, siklosporin gibi kalsinörin inhibitörleri ve diğer immüsupresiflerle tedavi, GCSF gibi tedaviler, BHE ve hipogonadizm gibi endokrin yetmezlikler, GVHH'nin kendisi veya tedavisi, HR'nin kemik iliği stromal hücreleri üzerinde doğrudan etkisi, HKHT'den sonra sitokin salınımı, büyüme faktörlerinin üretiminde azalma gibi (2, 252, 253). HKHT süreci ve transplantasyon sonrası tedaviler gonad yetmezliğini indükleyerek, doğrudan kemik hücreleri üzerinde toksik etki göstererek, ayrıca kalsiyum ve magnezyum metabolizmasını bozup PTH düzeylerinde yükselmeye yol açarak spesifik olarak kemik homeostazisini olumsuz etkileyebilirler. HKHT'den sonra KMD'de azalmanın başlıca nedeni GVHH tedavisi için uzun süreli KS kullanılmasıdır (233, 245, 253). KS tedavisi trabeküler kemiği kortikal kemikten daha fazla etkiler ve bu da vertebra, kosta ve uzun kemiklerin son kısımlarında kırıklarla sonuçlanır. Kemik kaybı KS tedavisi başladıktan sonra ilk 6 ay içerisinde en hızlıdır ve çok düşük dozlarla bile görülebilir (1). Kemik kaybı için tanımlanmış tüm bu risk faktörleri ve mekanizmalar yanında HKHT hastalarına özel nedenler HKHT sonrasında sitokinlerin akut salınımı ve MA HR'nin osteoblastik ve osteoklastik aktivite üzerine etkisidir. MA HR gonad

fonksiyonları ve BH salınımı üzerine olan sekonder etkilerden bağımsız olarak alıcının kemik iliği stroması içerisindeki osteoprogenitor hücreleri kemik formasyonunu olumsuz yönde etkileyecek şekilde zedeler (221, 224, 237). Osteoprogenitör hücreler üzerindeki doz bağımlı bu toksisitenin yanında daha seyrek olarak da transplantasyon hazırlık rejimlerinde kullanılan TVI ilişki radyasyon hasarıyla kemik kaybı şiddetlenir (1). Lee ve arkadaşları çalışmalarında kemik iliği stroma hücrelerinin osteoblastlara farklılaşmasındaki bozukluğun, HKHT'den sonra osteoporozu kısmen açıklayabileceğini öne sürmektedir (220). Ayrıca HKHT'den sonra ilk 3 hafta içinde “sitokin fırtınası” (IL-6, IL-7, G-CSF, M-CSF, TNF-alfa) olarak adlandırılan olayın gerçekleştiği ve osteoklastları uyurarak kemik rezorpsiyonunu artırdığından bahsedilmektedir (203, 213, 215, 220, 224). Kemik üzerindeki bu pro-rezorptif etkinin ana mediatörünün RANK/RANKL/OPG yolu olduğu düşünülmektedir (198, 201). Receptor activator of the nuclear factor- κ B ligand (RANKL) ve RANKL/OPG (osteoprotegerin) oranı HKHT sonrasında artarak 3 haftada doruğa ulaşır ve osteoklastogenezi uyarır (194, 224). Çocuklarda HKHT'den sonra benzer değişikliklerin olup olmadığı ya da RANKL ile yarışan tuzak reseptör olan OPG'nin bu etkileri dengeleyip dengelemediği şu anda bilinmemektedir.

Hastalarda yaygın olarak kullanılan CY hipomagnezemi ve hipokalsemiye yol açar. Uzun hospitalizasyona veya hastalığa bağlı olarak fiziksel aktivitenin yokluğu ve nutrisyonel eksiklikler bu etkileri daha da belirgin hale getirir (233).

İlginç olarak transplantasyondan sonraki ilk yılın sonunda ya kemik kitlesi düzelmeye başlar (lomber bölge ve tüm vücut) veya kemik kaybı azalır (femur boynu) (1). Erişkin HKHT hastalarındaki çalışmalar KMD'nin HKHT'den yıllar sonra düzelebileceğini göstermiştir (213, 233). Bu düzelme muhtemelen multipl faktörlere bağlıdır: immüsupresif kullanılmasında azalma, immobilizasyon ve malnütrisyonun düzelmesi, transplantasyon prosedürünün ortadan kalkmasının kendisi bunlar arasında sayılabilir. Uzun dönem kemik kaybı, esas olarak KS kullanılmasının yoğunluğuyla belirlenmiştir (1).

Çalışmalar HKHT'den sonra kemik dansitesinde farklı yaygınlıkta ve süregenlikte etkiler olduğunu göstermektedir. Vertebra gibi trabeküler kemiklere

göre femur boynu gibi kortikal kemiklerdeki kemik kaybı daha ciddi, süregelen ve tedaviye dirençli görünmektedir (2).

Doruk kemik mineral kitlesine adolesan ve genç erişkin dönemde ulaşıldığından çok küçük yaşta HKHT yapılan çocukların büyük olasılıkla KMD'yi geri kazanmak için vakti olacağı düşünülmektedir ancak bu varsayımı destekleyecek veriler kısıtlıdır. Bazı çalışmalar küçük çocuklarda HKHT'den sonra stromanın yeniden yapılanma potansiyelinin daha iyi olduğunu göstermişlerdir (221, 249). Ancak bir çalışmada hastanın HKHT sırasındaki yaşıyla KMD arasında pozitif korelasyon belirlendiği bildirilmiştir (244). Böylelikle yaşın bir etkisi olup olmadığı ve KMD sonucunu nasıl etkilediği konusu belirsizliğini korumaktadır.

Kemik mineral metabolizmasıyla ilgili komplikasyonların değerlendirilmesi ve yönetimi: Kemik kaybı kırıklar ve ağrı ile kendini gösterebileceği gibi semptom veya bulgu olmadan KMD ölçümüyle de saptanabilir. KMD'yi ölçmede kullanılan farklı yöntemlerden “*dual photon densitometry*”nin (DPA) kemik kaybının derecesini belirlemede en iyi yöntem olduğu söylenmekle birlikte (2) “*dual X-ray absorptiometry*” (DEXA) yöntemi günümüzde en yaygın olarak kullanılan (38, 189) ve çalışmalarda çoğunlukla tercih ve referans edilen tanı ve tarama yöntemidir (176). DEXA yönteminde iyonize radyasyona maruziyet çok düşük olup oldukça kullanışlı bir yöntemdir (189). KMD ölçümünde en çok kullanılan alanlar femur boynu ve lomber (L1-4) vertebradır.

Çocuklarda HKHT'den sonra kemik dansitesi değişikliklerine ilişkin çalışmalarda KMD çoğunlukla DEXA yöntemi ile ölçülmüştür (248). Çocuklarda DEXA ile elde edilen KMD sonuçları yaş, puberte evresi ve boya göre yorumlanmalıdır. Bu öğeleri hesaba almada yetersizlik yanlışlıkla osteoporoz tanısı konulmasına neden olabilir.

Kemik kaybının diğer göstergeleri arasında alkalin fosfataz ve C-terminal propeptit düzeyi yüksekliği sayılabilir. Yine kemik döngüsünü yansıtan idrar hidroksiprolin ve serum osteokalsin düzeyi gibi belirteçler kullanılabilir. Bununla birlikte biyokimyasal belirteçler araştırma ortamları dışında yaygın olarak kullanılmazlar. Osteoporoz olduğu gösterilmiş hastalarda serum kalsiyum,

magnezyum ve vitamin D düzeylerini kontrol etmenin uygun olacağı belirtilmiştir (1).

HKHT yapılmış çocukların kemik döngüsünde erişkinlerdekine benzer değişiklikler açısından pediatrik HKHT hastalarına ilişkin veriler yetersizdir. HKHT'den önce ve 12 ay sonrasında serum kemik spesifik alkalen fosfataz, osteokalsin ve üriner N-telopeptit düzeylerini ölçen tek bir prospektif çalışmaya dayanarak çocuklarda kemik formasyonunun benzer şekilde azalmış olduğu söylenebilir (251). Erişkin HKHT hastalarında HKHT'den sonra IGF-1 düzeylerindeki düşüklük ve sitokin düzeylerindeki yükseklik birinci yıl sonunda KMD düşüklüğü ile korele bulunmuştur (194, 215, 224).

Osteoporozu önleme ve osteoporozu olan hastaların tedavisi kemik rezorpsiyon hızını azaltma veya kemik formasyonunu artırma yoluyla etki gösteren terapötik yöntemler üzerine odaklanır. Hastalığa müdahalenin ne derecede agresif olacağı kemik kaybının ciddiyeti, T veya Z-skoru ve daha önceden kırık hikayesi olması da dahil olmak üzere osteoporozun derecesine bağlıdır. Hastalığın yönetimi hastanın tedaviye yanıtı, yan etkilere tolerans derecesi, durumu daha komplike hale getiren diğer eşzamanlı hastalıkların varlığına göre her bir hasta için ayrı olarak planlanmalıdır (1). Standart koruyucu-önleyici tedbirler arasında transplantasyon sonrası yeterli fiziksel aktivite, kalsiyum ve D vitamini desteği, gonad yetmezliği olanlarda SHRT, sigara içen adolesan ve erişkinlerde sigaranın bırakılmasının sağlanması, düşmeden korunmaya yönelik bilgilendirme sayılabilir (2, 38). Çok sayıda yazar, gonad yetmezliği olan ve kortikosteroidlerle tedavi gerektiren kronik GVHH olan hastalarda antirezorptif tedavi (SHRT veya bifosfonat) önermektedir. Bifosfanat tedavisi aynı zamanda osteopeni ve osteoporoz için yüksek risk altında olan hastalarda koruyucu tedbir olarak kalsiyum ve D vitamini desteğinin beraberinde kullanılmıştır ancak bu yaklaşım için veriler tam anlamıyla net değildir (2). HKHT'den sonra kemik kaybının önlenmesinde bifosfonatların güvenlik ve etkinliğine ilişkin az sayıda çalışma vardır. Erişkin allojenik HKHT hastalarında yürütülen randomize bir çalışma günlük kalsiyum karbonat, D vitamini ve SHRT alan hastalara kıyasla ek olarak pamidronat tedavisi alan (HKHT öncesi ve 1, 2, 3, 6, 9 ay sonrasında 60 mg) hastalarda kemik kaybının daha az olduğunu göstermiştir (159). HKHT yapılmış pediatrik hastaların dahil edildiği retrospektif bir çalışmada

ise bifosfonat ile tedavinin iyi tolere edildiği ve KMD'de düzelme sağlandığı bildirilmiştir (250).

Tanımlanmış osteopenisi ve osteoporozu olan erişkin hastalara yaşam tarzı önerileri (aktif egzersiz, sigara ve alkolün bırakılması) ve düşme riskini en aza indirmek için vücut mekanikleri ve postür hakkında eğitim verilmeli, eğer mümkünse steroid ve diğer immüsupresif ilaçlara toplam maruziyet miktarını ve süresini en aza indirmeye gayret edilmelidir. Hastalara verilebilecek tedaviler arasında kalsiyum ve D vitamini desteği, SHRT (eksiklik halinde) sayılabilir.(1, 224). Bifosfonat tedavisi tanımlanmış osteopeni ve osteoporozu olan hastalarda, progresif kemik dansitesi kaybına dair kanıtı olan hastalarda ve kemik kaybı için yüksek riskli olan hastalarda (yoğun steroid tedavisi uygulanan GVHH hastaları gibi) tedavi için göz önünde bulundurulmalıdır. HKHT hastalarında bifosfonatlar için optimal prosedür ve süre iyi belirlenmemiştir. Bifosfonatlar dışında intranasal veya enjektabl kalsitonin kemik kırıklarına bağlı acıyı azaltmada kullanılabilir ancak osteoporozun kendisini önlemede veya tedavi etmede faydası kanıtlanmamıştır. Enjektabl, düşük doz, sentetik PTH analogunun anabolik tedavi olarak aralıklı kullanılmasının trabeküler kemik kitlesinde önemli derecede artışa neden olduğu ve kırık riskini azalttığı gösterilmiştir. PTH kırıkları önlemede antirezorptif tedavinin yetersiz olduğu hastalarda tercih edilebilir ve özellikle steroid ile indüklenmiş osteoporozda faydalı olabilir denilmektedir (231). Kalsititik ajanlar kalsiyum iyon reseptör antagonistleridir ve PTH salınımını artırabilirler ve eksojen PTH kullanılmasının yerini alabilirler (152, 153).

Tanımlanmış osteopenisi ve osteoporozu olan çocuk hastalara kalsiyum ve D vitamini suplemantasyonu ve egzersiz önerilmektedir ancak bu önlemlerin tek tek uygulandığında osteopeni, osteoporoz veya kırıkları önlemede kanıtlanmış etkinliği yoktur (144, 145). SHRT yaşı uygunsa gonad yetmezliği olan adolesanlarda önerilir (139, 141). Bifosfanat tedavisi aynı zamanda pediatrik hastalarda da kullanılabilir. Güncel kanıtlar göstermektedir ki, bifosfanat tedavisi HKHT'den sonra çocuk ve adolesanlarda ortalama KMD değerini sadece kalsiyum ve D vitamini alan çocuklardan 3 kat daha fazla oranda yükseltebilmektedir (250). Bununla birlikte yukarıdaki çalışmada tedavi öncesi rejimlerin etkileri yeterli olarak

randomize edilmemiş ve bifosfonat alan grup aynı zamanda daha yüksek oranda BH tedavisi ve SHRT alan hasta içermekte olduğundan sonuçları tartışmalıdır.

HKHT'den sonra birinci yılda tüm allojenik HKHT alıcılarında ve transplantasyon sonrası kemik kaybı açısından risk altında olanlarda (kortikosteroid ve kalsinörin inhibitörleriyle uzun süre tedavi gibi) dual photon densitometry taraması yapılması önerilmektedir. Kontrol dansitometrinin bilinen osteopeni veya osteoporozu olanlarda, risk faktörleri sürenlerde ve tedaviye yanıtın takip edilmesi durumunda yapılması önerilmektedir (2). Bir çalışma transplantasyon öncesi kemik kaybının derecesini belirlemek için kemik dansitometrinin pretransplantasyon değerlendirmenin bir parçası olarak yapılmasını önermektedir. Transplantasyon sonrasında bu grup kemik dansitometrinin ilk 2 yıl boyunca yıllık olarak devam edilmesini, eğer KMD de azalma varsa yine yıllık olarak devam edilmesini, yoksa her 3-5 yılda tekrar edilmesini önermektedir (138).

Çocuklarda allojenik HKHT sonrasında 3. ayda KMD'nin değerlendirilmesi, birinci yılda da takip DEXA taraması ile değerlendirme önerilmektedir (250). Doktorların kemik dansitesinde azalma olan hastalarda gonad yetmezliği ve diğer ilişkili endokrin sorunları değerlendirmesi, uzun dönem takibin bir parçası olarak her hastada HKHT öncesinde, HKHT'den sonra 80-100. günler arasında ve eğer risk varsa en azından yıllık olarak kalsiyum ve D vitamininin nutrisyonel değerlendirmesini yapması önerilmektedir (1, 2).

3. HASTALAR VE YÖNTEM

Hastalar:

Çalışmamıza Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Kemik İliği Transplantasyonu Ünitesi'nde, Haziran 1994 ile Mart 2011 tarihleri arasında HKHT yapılmış, transplantasyonun üzerinden en az 2 yıl geçmiş, hayatta olup primer hastalık açısından remisyonda kabul edilen, kontrollerine düzenli olarak devam eden 51 hasta (23 kız, 28 erkek; ortalama yaş: $13,36 \pm 4,95$) kabul edilmiştir. Çalışmamız kesitsel olarak hastaların son kontroldeki değerlendirmeleri ile geriye dönük dosya ve laboratuvar verilerinin değerlendirmesinden oluşmaktadır. Buna göre hastalar HKHT'den sonra geç dönemde ortaya çıkabilecek boy kısalığı, tiroid ile ilgili komplikasyonlar (hipotiroidi, otoimmün tiroid hastalığı, tiroid neoplazisi vb.), gonadlar ve reproduktif sistem ile ilgili komplikasyonlar (pubertede gecikme veya duraksama, gonad yetmezliği, infertilite vb.), kemik mineralizasyon bozuklukları (kemik mineral dansitesinde düşüklük) açısından değerlendirilmiştir.

Araştırmaya dahil edilme kriterleri

- Malign veya malign olmayan nedenlerle Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kemik İliği Transplantasyonu Ünitesi'nde HKHT yapılmış olması,
- Hastanın hayatta olması ve primer hastalığının remisyonda olması,
- HKHT üzerinden en az iki yıl geçmiş olması,
- Son değerlendirmenin tarafımızdan yapılmış olması,
- Hastaların eski antropometrik ölçüm, puberte gelişimi değerlendirmesi ve laboratuvar tetkikleri açısından dosyalarında yeterli verinin olması

Araştırmanın dışında bırakılma kriterleri

- Hastanın hayatta olmaması,
- Son değerlendirmenin tarafımızdan yapılmış olmaması,
- Hasta dosyasında yeterli veri olmaması,
- Primer hastalık tablosunun remisyona girmemiş olması,
- Kronik GVHH tablosunun devam etmesi (immüsupresiflerin ve kortikosteroid tedavisinin devam ediyor olması),
- Primer hastalığın kendisinin endokrinolojik sorunlara yol açıyor olması halinde hastalar bu yönden değerlendirme dışında tutulmuştur (Fankoni aplastik anemisi nedeniyle HKHT yapılmış hastalar boy ve büyüme açısından değerlendirmeye alınmamıştır. Talasemi major nedeniyle HKHT yapılmış hastalarda primer hastalıklarına bağlı boy kısalığı ve endokrin sorunlar sıklıkla gözleendiğinden çalışma dışında tutulmuştur).

Araştırmaya dahil edilmiş hastanın araştırma dışına alınma kriterleri

- Hastanın primer hastalığının rekürrensi,
- Hastanın dosya bilgilerinin çalışmada yer almasını istememesi

HKHT yapılmış hastaların dosyalarından hastaların cinsiyeti, son kontroldeki takvim yaşı, primer hastalığın malign ya da nonmalign oluşu, primer hastalığın grubu (hematolojik malign, hematolojik nonmalign, immün yetmezlikler ve diğer nedenler), primer hastalığın tanı yaşı, primer hastalığa bağlı KT uygulanıp uygulanmadığı, KT protokolü ve tedavideki takvim yaşı, primer hastalığa bağlı RT uygulanıp uygulanmadığı, RT protokolü, dozu (tek doz veya bölünmüş dozlar), RT uygulanan bölge veya bölgeler, kraniyal RT öyküsü ve RT sırasındaki takvim yaşı, HKHT sırasında takvim yaşı, HKHT türü (otolog veya allojenik), hematopoetik kök hücre (HKH) kaynağı (periferik kök hücre, kemik iliği, kordon kanı veya bunların kombinasyonları), donör tipi (akraba-akraba dışı), HKHT öncesi aldığı HR'nin tipi (miyeloablatif veya nonmiyeloablatif rejim) ile ilgili veriler kaydedilmiştir.

Hematolojik malign hastalığın remisyona girip bir süre sonra rekürrens göstermesi nedeniyle hayatının 2 farklı döneminde (farklı yaşlarda) KT almış hastalarda ilk KT'nin verildiği yaş KT başlama yaşı olarak kabul edilmiştir.

Transplantasyon başarısızlığı nedeniyle 2 kez HKHT yapılmış olan hastalarda ilk transplantasyonun yapıldığı yaş HKHT yaşı olarak kabul edilmiş olup bu hastalar için endokrinolojik geç komplikasyonlarla HKHT arasındaki süre değerlendirilirken ilk HKHT zamanı dikkate alınmıştır.

Çalışmamızda dosyalardan edinilen bilgiler yanında endokrin sorunlar açısından hastalar sorgulanmış, fizik muayene, pubertal gelişim evrelemesi, antropometrik ölçümleri ve laboratuvar tetkikleri yapılmış ve her hasta için form doldurulmuştur.

(Değerlendirilen her endokrinolojik komplikasyona özgü yapılmış sorgulama, muayene ve laboratuvar tetkiklerinden ilgili bölümlerde bahsedilmiştir).

Bu şekilde,

- Boy kısalığı,
- Tiroid ile ilişkili komplikasyon,
- Gonadlar ve reproduktif sistem ile ilişkili komplikasyon ve
- KMD düşüklüğü olan hastalar belirlenmiştir.

HKHT'den sonra bu geç dönem endokrin sorunların sıklığı ile birlikte bu sorunların;

- Cinsiyet
- HKHT yapıldığı sıradaki yaş
- HKHT'nin pubertal yaşta yapılmış olması
- Primer hastalığın tanı aldığı sıradaki yaş
- Primer hastalığın türü

- Primer hastalık için daha önceden KT alınmış olması
- HKHT hazırlık rejiminin türü
- Hazırlık rejiminde busulfan kullanımı,
- Kök hücre kaynağının türü
- HKHT'den sonra geçen süre ile ilişkisi değerlendirilmiştir.

Endokrin sistemle ilgili erken dönemde görülen ve geçici bozukluklar çalışmaya dahil edilmemiştir.

Büyüme geriliği ve boy kısalığının değerlendirilmesi:

Antropometrik ölçümler: HKHT'den sonra boy kısalığının değerlendirilmesi amacıyla son değerlendirmede hastaların boyu ölçülmüş ve boy standart deviasyon skoru (SDS) hesaplanarak kaydedilmiştir. Tüm hastaların boy ölçümleri aynı hekim tarafından Harpenden stadiyometresi kullanılarak, topuk, gluteus ve oksiput çıkıntısı stadiyometriye yaslanarak, dış kulak yolu ile orbita alt kenarını birleştiren düzlem (Frankfurt düzlemi) yere paralel durumda iken yapılmıştır. Boy cm cinsinden ve 0,1 cm yakınlıkla ölçülerek kaydedilmiştir. Hastaların HKHT öncesindeki boyları ise dosyadan kaydedilmiş olup verilerin homojen olması amacıyla öncelikli olarak Çocuk endokrinoloji Bilim Dalı'nda yapılmış ölçümler, ikinci sırada ise KİT Ünitesi'nde yapılmış olan ölçümler kullanılmıştır.

Çalışmamızda SDS aşağıdaki formül kullanılarak hesaplanmıştır.

(SDS)= (ölçüm-yaş ve cinse göre toplum popülasyonunun ortalaması)/Yaş ve cinse göre popülasyon standart deviasyonu

Çalışmamızda boy standart deviasyon skoru (boy SDS) hesaplanırken Tanner ve Whitehouse'un yaş ve cinse göre ortalama ve standart deviasyon verilerinden yararlanılmıştır (70, 74).

Buna göre boy SDS= (ölçüm – yaş ve cinse göre ortalama boy)/SD formülüne göre hesaplanmıştır (70, 74).

Boy SDS'si o yaş ve cinsiyet için -2SDS'nin altında olanlar "kısa boylu" olarak kabul edilmiştir.

Hasta nihai erişkin boyuna (NEB) erişmişse kaydedilen değerler NEB ve NEB SDS olarak belirtilmiştir.

Hastaların NEB'ye erişme durumuna karar verilirken kemik yaşları dikkate alınmıştır. Buna göre kızlarda kemik yaşı 15 yaş ve üzerinde, erkeklerde ise 17 yaş ve üzerinde olanlar NEB'ye erişmiş olarak kabul edilmiştir (19).

Kemik yaşı tayini için ön arka pozisyonda çekilmiş sol el-el bilek X-ray grafisi Greulich ve Pyle atlaslarına (66) göre değerlendirilmiştir.

NEB SDS'si o cinsiyet için -2SDS'nin altında olanlar "kısa boylu erişkin" (NEB'si kısa) olarak değerlendirilmiştir.

Hastaların mevcut boylarının ve NEB'ye ulaşmış olanların da NEB'lerinin anne ve baba boyuyla belirlenen "hedef boy"larına göre durumunu belirlemek amacıyla hastaların hedef boy SDS'si hesaplanmıştır. Bunun için tercihen anne ve babanın her ikisinin de boyları yukarıda anlatılan şekilde ölçülerek kaydedilmiş, anne ve/veya baba boyunun tarafımızdan ölçülemediği durumda dosyada kayıtlı ise dosyadaki ölçüm, ona da ulaşamadıysa bir sağlık kuruluşunda ölçtürüp bildirdiği ölçüm kabul edilmiştir.

$$\text{Hedef boy (kız hastada)} = (\text{anne boyu} + \text{baba boyu} - 13) / 2$$

Hedef boy (erkek hastada) = (anne boyu + baba boyu + 13) / 2 formüllerine göre hesaplanmıştır.

Hedef boy SDS = (hedef boy - yaş ve cinse göre ortalama boy) / SD formülüne göre hesaplanmıştır.

Tiroid işlevlerinin değerlendirilmesi: Hastalar tiroid hormon replasman tedavisi öyküsü açısından sorgulanarak kaydedilmiştir. Tüm hastaların tiroid bezi palpasyon bulguları kaydedilmiştir. Hasta dosyalarından HKHT öncesindeki serum sT4, sT3, TSH ve tiroglobulin düzeyleri kaydedilmiştir. Hastaların son değerlendirmesinde de serum sT4, sT3, TSH ve tiroglobulin düzeyleri ölçülerek kaydedilmiştir. Önceden tiroid sorunu olan veya tiroid sorunu son değerlendirmede saptanan hastalarda serum anti-TPO antikor düzeyi ölçülerek kaydedilmiştir.

Önceden tiroid sorunu olan hastaların sorun saptandığı sıradaki TSH ve sT4 düzeyleri kaydedilmiştir. Boyun veya mediasten bölgesine RT alma öyküsü olan, tiroid fizik muayenesinde patolojik bulgusu olan ve tiroid hormon düzeylerinde bozukluk olanlara tiroid ultrasonografisi ile görüntüleme yapılarak sonuçları kaydedilmiştir.

Laboratuvar referans aralıklarına göre,

Serum sT4 düzeyi düşükken TSH düzeyi de düşük veya normal aralıkta olan hastalar “santral hipotiroidi”

Serum sT4 düzeyi düşükken TSH düzeyi yüksek olan hastalar “primer aşikar hipotiroidi”

Serum sT4 düzeyi normal aralıkta iken TSH düzeyi yüksek olan hastalar “subklinik hipotiroidi” kabul edilmiştir.

Gonad işlevleri ve reproduktif işlevlerin değerlendirilmesi: HKHT’den sonra gonad ve reproduktif işlevleri değerlendirmek için adolesan ve erişkin erkek hastalar ejakulasyon sorunları açısından, adolesan ve erişkin kız hastalar da menarş ve menstruasyon düzeni açısından sorgulanarak kaydedilmiştir. Bu hastalar ayrıca seks hormon replasman tedavisi öyküsü ve tedavi türü (etinil estradiol, siklik kombine oral kontraseptif, depo testosteron vb.) açısından sorgulanarak kaydedilmiştir. Yaşı uygun olan hastalar fertilizasyon durumları açısından sorgulanarak kaydedilmiştir.

Hastaların Marshall ve Tanner metoduna (58, 65) göre puberte gelişme evreleri değerlendirilerek kaydedilmiştir. Erkeklerde testis hacmi prader orşidometrisi ile ml cinsinden belirlenmiş olup testis hacmi orşidometrinin 2 ardışık küresi arasında olan hastalarda, 2 küre hacminin aritmetik ortalaması testis volümü olarak kabul edilmiş ve kaydedilmiştir.

Normal puberte yaşındaki kız çocuklarının (>8 yaş) son değerlendirmesinde serum FSH, LH ve estradiol düzeyleri; normal puberte yaşındaki erkek çocuklarının son değerlendirmesinde ise (>9 yaş) serum FSH, LH ve testosteron düzeyleri ölçülerek kaydedilmiştir. Son değerlendirmede veya daha önceden gonad yetmezliği veya reproduktif sistem sorunu saptanmış hastaların tanı sırasındaki FSH, LH,

estradiol/testosteron düzeyleri, bu hastalarda HKHT ile sorunun ortaya çıkması arasında geçen süre ve sorun saptandığı sıradaki takvim yaşı kaydedilmiştir.

Serum estradiol düzeyi < 10 pg/ml veya testosteron düzeyi < 50 ng/ml iken;

FSH ve LH düzeyleri > 5 mIU/ml olan hastalar hipergonadotropik hipogonadizm (primer gonad yetmezliği)

FSH ve LH düzeyleri prepubertal olan hastalar hipogonadotropik hipogonadizm kabul edildi.

Pubertal yaşta veya daha büyük olan hastalar için yaşına göre seks hormonu düzeyinin düşük olması da gonad yetmezliği açısından anlamlı kabul edildi.

Kemik mineralizasyon bozukluklarının (KMD düşüklüğü) değerlendirilmesi: Hastalarda kemik mineral bozukluklarının değerlendirilmesine özgü ayrıca bir sorgulama veya fizik muayene yapılmamıştır.

HKHT'nin hastalarda kemik mineralizasyonu ve kemik dansitesi üzerine olan etkisini belirlemek amacıyla 5 yaşından büyük olan tüm çocuklarda son bir yıl içindeki KMD ölçümleri kullanılmıştır. Bu amaçla lomber (L1-L4) bölgenin KMD'si DEXA yöntemi ile belirlenmiştir. KMD (gr/cm² cinsinden), KMD-Z skoru (KMD SDS), kemik mineral içeriği (KMI) (gr cinsinden) kaydedilmiştir.

Dünya Sağlık Örgütü KMD Z-skorunun -1 ile -2,5 arasında olmasını osteopeni, -2,5 ve daha altında olmasını ise osteoporoz olarak tanımlamaktadır (40, 108). Çocuklarda ise Z skorunun -2'nin altında olması düşük KMD göstergesi, üzerinde olması ise normal KMD olarak tanımlanmaktadır (107). Bununla birlikte literatürde çocukluk çağındaki hastaların KMD'sini değerlendiren pek çok önemli çalışmada KMD Z-skoru -1 ile -2 arasında olanlar ayrı değerlendirilmiş ve osteopenik olarak düşünülmüş, -2'nin altında olanlar ise ayrı değerlendirilmiş ve osteoporotik olarak düşünülmüştür (39, 142, 248, 249, 251). Çalışmamızda da bu nedenle KMD Z-skoru -1'in altında olanlar belirlenmiş; -1 ile -2 arasında olanların ve -2'nin altında olanların yüzdeleri ayrıca belirtilmiştir.

Biyokimyasal Parametrelerin Ölçümü: Hastalardan venöz kan örnekleri en az 8 saatlik açlık sonrasında sabah 08:30-09:00 arasında alınmıştır. Özellikle FSH, LH, estradiol ve testosteron düzeyleri ölçülecek olan hastalarda seks hormonlarının

salınım ritmine uygun olması açısından saat 09:00'dan daha geç saatte kan alınmamasına dikkat edilmiştir. Önceden tiroid hormon replasman tedavisi başlanmış hastaların ve seks hormon replasman tedavisi alan kızların kan örnekleri sabahki ilaç dozlarını almadan önce alınmıştır. Aylık depo testosteron kullanan erkek hastaların ise testosteron düzeyi için kan örneğinin yeni doz yapılmadan hemen önce alınmasına dikkat edilmiştir.

FSH ve LH düzeyi ölçümü: Chemiluminescent microparticle immunoassay yöntemi ile (ARCHITECH System, Abbot laboratory Diagnostics, USA) ölçüldü. Saptanabilen en düşük FSH ve LH düzeyleri 0,07 IU/L idi.

TSH düzeyi ölçümü: CHIMA (Chemiluminescent microparticle immunoassay, Abbot laboratories Diagnostic Division, ARCHITECH System ®) yöntemi ile ölçüldü.

sT4 ve sT3 düzeylerinin ölçümü: IMMULITE 2000 System, Siemens, İngiltere hazır kitleri kullanılarak kemiluminesan yöntemi ile ölçüldü.

Anti-TPO ölçümü: radioimmunoassay kitleri ile (Biosource®, Belgium) ölçüldü.

Laboratuvarın <10 pg/ml olarak bildirdiği estradiol düzeyleri 1 pg/ml olarak; < 20 ng/dl olarak raporladığı testosteron düzeyleri 1 ng/dl olarak; < 0,2 ng/ml olarak raporladığı tiroglobulin düzeyleri 0,2 ng/ml olarak kabul edildi. Anti-TPO antikor için 10 IU/ml'nin altındaki değerler negatif, 30 IU/ml'nin üzerindeki değerler ise pozitif kabul edildi.

Radyolojik tetkikler:

Tiroid ultrasonografisi: Anteres Sonoline, Siemens marka cihaz ile 13,5 mHz'lik prob kullanılarak görüntülendi.

Kemik mineral dansitesi ölçümü: KMD ölçümü Lunar Prodigy advance (GE healthcare) DEXA cihazı ile ölçüldü. Kemik mineral içeriği gr cinsinden, KMD gr/cm² cinsinden belirlendi.

İstatistiksel Analiz:

Verilerin analizi SPSS for Windows 11.5 paket programında yapıldı. Sürekli değişkenlerin dağılımının normale yakın olup olmadığı Shapiro Wilk testi ile araştırıldı. Tanımlayıcı istatistikler sürekli değişkenler için ortalama \pm standart sapma veya ortanca (en küçük-en büyük) şeklinde, kategorik değişkenler ise olgu sayısı ve yüzde (%) olarak gösterildi.

İzlem zamanları arasında antropometik ölçümlere ait ortalamalar yönünden farkın önemliliği Bağımlı t testiyle medyan sT4, sT3, TSH düzeyleri yönünden farkın önemliliği ise Wilcoxon İşaret testiyle araştırıldı.

Gruplar arasında ortalama değerler yönünden farkın önemliliği Student's t testiyle incelenirken medyan değerler yönünden farkın önemliliği Mann Whitney U testiyle değerlendirildi. Kategorik değişkenler Pearson'un Ki-Kare veya Fisher'in Kesin Sonuçlu testiyle incelendi.

Tek değişkenli istatistiksel analizler sonucunda boy kısalığı, gonad yetmezliği, KMD düşüklüğü gibi klinik sorunların görülmesinde en fazla belirleyiciliğe sahip olan etken(ler)i tespit etmek amacıyla çok değişkenli lojistik regresyon analizi kullanıldı. Tek değişkenli istatistiksel analizler sonucunda $p < 0,25$ olarak saptanan ve sıfırlı gözeye sahip olmayan etkenlerin tümü olası risk faktörleri olarak regresyon modellerine dahil edildi. Ayrıca, her bir değişkene ait odds oranı ve %95 güven aralıkları hesaplandı.

$p < 0,05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Etik Kurul İzni:

Bu çalışma için hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır. Proje No: GO 13/476 değerlendirme tarihi: 25/09/2013 Karar No: GO 13/476-18

4. BULGULAR

Çalışmaya toplam 51 hasta katıldı. Hastaların 23'ü kız (%45,1), 28'i erkekti (%54,9).

HKHT endikasyonu olan primer hastalığın tanı aldığı ortalama yaş (ortalama \pm standart deviasyon) $6,3 \pm 4,5$ yıl olup 2 hafta ile 15,3 yaş arasında değişmekteydi.

Hastaların HKHT sırasındaki ortalama yaşları $8,5 \pm 4,5$ olup 3 ay ile 16,5 yaş arasında değişmekteydi. Kızlarda HKHT sırasındaki ortalama yaş $8,4 \pm 4,9$ olup erkeklerde ise $8,6 \pm 4,3$ idi.

Hastaların son değerlendirme sırasındaki ortalama yaşları $13,4 \pm 5,0$ olup 3,8 ile 22,9 yaşları arasında değişmekteydi. Kızlarda son değerlendirmedeki ortalama yaş $13,8 \pm 5,2$ olup erkeklerde ise $13,0 \pm 4,8$ idi.

HKHT'den sonra geçen ortanca süre 4,3 yıl idi (2,0-15,8 yıl).

Hastaların HKHT endikasyonunu oluşturan primer hastalıkları Tablo 4.1'de belirtilmiştir.

Tablo 4.1. Hastaların HKHT endikasyonu olan primer hastalıkları

Hastalık grubu	Hasta sayısı (n)	Yüzdesi (%)
Hematolojik nonmalign hastalıklar	29	%56,8
Fankoni aplastik anemisi (FAA)	15	%29,4
Aplastik anemi	9	%17,6
Diamond Blackfan anemisi	1	%1,9
Hemofagositik sendrom (HFS)	4	%7,8
Hematolojik malign hastalıklar	13	%25,4
Miyelodisplastik sendrom (MDS)	4	%7,8
Kronik miyelositik lösemi (KML)	4	%7,8
Akut lenfoblastik lösemiye (ALL) sekonder akut miyeloid lösemi (AML)	3	%5,8
ALL	1	%1,9
AML	1	%1,9
İmmün yetmezlikler	6	%11,7
Wiscott Aldrich Sendromu (WAS)	2	%3,9
Kombine immün yetmezlik ve WAS	1	%1,9
Chediak Higashi Sendromu (CHS)	1	%1,9
MHC Class 2 eksikliği	1	%1,9
DOCK-8 eksikliği	1	%1,9
Nonmalign diğer hastalıklar	3	%5,8
Adrenolökodistrofi (ALD)	2	%3,9
Osteopetrozis	1	%1,9

Hasta grubundaki tüm malign hastalıklar hematolojik malign hastalıklar grubundan idi. Toplam 51 hastanın 15'i (%29,4) Fankoni aplastik anemisi (FAA), 36'sı (%70,6) FAA dışı nedenlerle HKHT yapılmış hastalardı. FAA nedeniyle HKHT yapılmış hastaların 5'i kız (tüm kızlara oranı %21,7), 10'u erkekti (tüm erkeklere oranı %35,7).

Toplam 11 hasta (%21,5) primer hastalığına yönelik daha önceden KT protokolü almış, 3 hasta (%5,8) bir tirozin-kinaz inhibitörü olan İmatinib (Glivec®) almış idi. Primer hastalıkları için daha önceden KT protokolü alan hastalar ortalama $7,3 \pm 4,5$ yaşında KT almış idi.

Hasta grubumuzdaki tüm hastalara akraba donörden allojenik HKHT yapılmış olup bir hastaya sinjeneik (tek yumurta ikizinden) nakil yapılmıştı. Çalışma grubumuzda akraba dışı donörden nakil yapılmış hasta veya otolog HKHT yapılmış hasta yoktu.

Dönör bilgilerine ulaşılan 50 hastanın 37'sinin donörü doku uyumlu kardeşi (%74), 6 hastanın donörü babası (%12), 5 hastanın donörü annesi (%10), 1 hastanın donörü amcası idi (%2). Bir hastanın donörü ise sinjeneik ikizi idi (%2).

Kayıtlardan 50 hastanın hematopoetik kök hücre (HKH) kaynağı ile ilgili bilgiye ulaşıldı. 36 hastanın (%72) HKH kaynağı kemik iliği, 9 hastanın (%18) periferik kök hücre, 1 hastanın (%2) kordon kanı ve 1 hastanın (%2) kemik iliği ile birlikte kordon kanı idi. 2 kez HKHT yapılmış 3 hastanın ikisine (%4) önce kemik iliği sonra periferik kök hücre, birisine de (%2) her iki nakilde de periferik kök hücre kullanılmış idi.

Hastaların tamamı hazırlık protokollerinde alkile edici kemoterapotik almıştı. HKHT hazırlık rejimleri değerlendirildiğinde, 51 hastanın 25'inde (%49) nonmieloablatif rejim (NMA), 24'ünde (%47) miyeloablatif rejim (MA) kullanılmış idi. İki kez HKHT yapılmış üç hastanın birinde (%2) ilk transplantasyonda MA, 2. transplantasyonda NMA, bir diğerinde de (%2) ilk transplantasyonda NMA, 2. transplantasyonda ise MA kullanılmış idi. 2 kez HKHT yapılmış 3 hastanın sonuncusunda ise ilk transplantasyonda hazırlık rejimi verilmeden doğrudan nakil yapıldığından hasta toplamda 1 kez hazırlık rejimi (MA) almış idi ve bu hasta

HKHT'nun etkilerinden çoğunlukla sorumlu görülen hazırlık rejimine bir kez maruz kaldığından MA grubu içinde değerlendirildi.

Sadece 2 hasta hazırlık rejiminde radyoterapi (TVI şeklinde) almıştı. Ayrıca hasta grubumuzda primer hastalığı nedeniyle daha önceden radyoterapi maruziyet öyküsü olan hasta veya kraniyal ışınlama öyküsü olan hasta yoktu.

Hastalar kullandıkları ilaçlar ve hormon replasman tedavileri açısından sorgulandı. ALD nedeniyle HKHT yapılmış ve fizyolojik replasman dozunda hidrokortizon (HC) kullanan 2 hasta, santral adrenal yetmezlik nedeniyle fizyolojik dozda HC kullanan bir hasta ve kortikosteroid tedavisinin azaltılarak kesilme aşamasında olup fizyolojik replasman dozunda HC kullanan 1 hasta dışında kortikosteroid kullanan hasta yoktu. Son değerlendirme sırasında hastalardan 7'si (%13,7) tiroid hormonu replasman tedavisi (THRT), 8'i ise (%15,6) seks hormonu replasman tedavisi almakta idi.

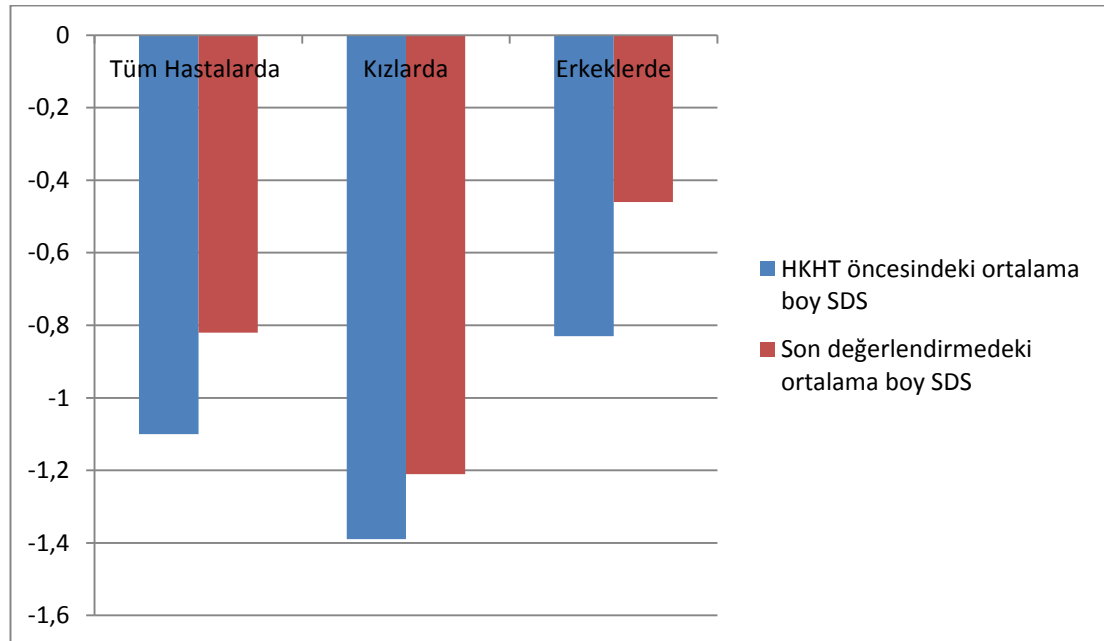
Boy ve büyüme ile ilgili bulgular: Fankoni aplastik anemisi olmayan toplam 36 hasta boy kısalığı açısından değerlendirildi.

- HKHT öncesindeki boyuna ulaşılan 35 hastanın (17 kız, 18 erkek) HKHT öncesindeki ortalama boy SDS $-1,10 \pm 1,36$ idi.
- Son değerlendirmede boyu ölçülen 36 hastanın (18 kız, 18 erkek) ortalama boy SDS $-0,82 \pm 1,45$ idi.
 - Son değerlendirmede kız hastaların ortalama boyu $139,78 \pm 17,81$ cm, boy SDS $-1,19 \pm 1,50$ idi.
 - Son değerlendirmede erkek hastaların ise ortalama boyu $144,76 \pm 24,70$ cm, boy SDS $-0,46 \pm 1,33$ idi.

Hastaların HKHT öncesindeki ve son değerlendirmedeki boy SDS'leri arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,150$). Kız hastalarda ve erkek hastalarda ayrı olarak değerlendirildiğinde de HKHT öncesinde ve son değerlendirmedeki boy SDS'leri arasında anlamlı farklılık gözlenmedi (sırasıyla $p=0,547$ ve $p=0,150$). Hastaların HKHT öncesindeki ve son değerlendirmedeki boyları ve boy SDS değerleri Tablo 4.2'de verilmiştir. HKHT öncesindeki ve son değerlendirmedeki boy SDS'leri grafiksel olarak şekil 4.1'de verilmiştir.

Tablo 4.2. Hastaların HKHT öncesindeki ve son değerlendirmedeki ortalama boy ve boy SDS değerleri

Değişkenler	HKHT öncesi	Son değerlendirme	p-değeri
Boy			
Genel	119,0±32,7	141,9±21,5	<0,001
Kız	115,9±32,5	138,8±17,9	<0,001
Erkek	121,9±33,5	144,8±24,7	<0,001
Boy SDS			
Genel	-1,10±1,36	-0,82±1,47	0,150
Kız	-1,39±1,46	-1,21±1,55	0,547
Erkek	-0,83±1,24	-0,46±1,34	0,150



Şekil 4.1. HKHT öncesindeki ve son değerlendirmedeki ortalama boy SDS'nin karşılaştırılması

Son değerlendirmedeki boy SDS'ye göre 36 hastanın 8'i (%22,2) kısa boylu (boy SDS < -2) olarak belirlendi. Kısa boylu 8 hastanın 6'sı kız 2'si erkekti. 18 kız hasta arasında kısa boylu olan kızların tüm kızlara oranı %33,3 iken 18 erkek hasta arasında kısa boylu olan erkeklerin tüm erkeklere oranı %11,1 idi.

Boy kısalığı olan hastalar boy kısalığı olmayanlarla karşılaştırıldığında;

Boy kısalığı olan grupta MA HR kullanılanların oranı istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek idi ($p=0,033$). Boy kısalığı saptanmış olan 8 hastanın tamamı da MA HR almış gruptan idi. Boy kısalığı olan ve olmayan hastaların değişkenler açısından karşılaştırılması Tablo 4.3’de görülmektedir.

Tablo 4.3. Boy kısalığı olan ve olmayan hastaların değişkenler açısından karşılaştırılması

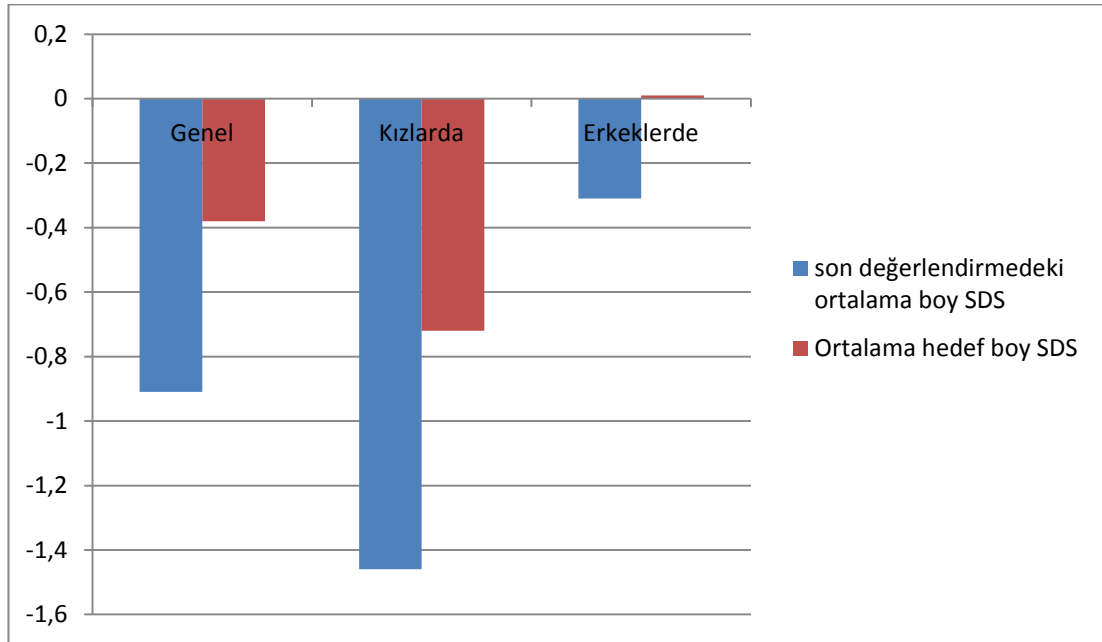
Değişkenler	Boy Kısalığı Var* (n=8)	Boy Kısalığı Yok** (n=28)	p-değeri
HKHT Yaşı	7,4±5,2	8,4±5,2	0,634
HKHT Yaşı<10	5 (%62,5)	17 (%60,7)	1,000
HKHT Yaşı E<12.5 K<10	6 (%75,0)	19 (%67,9)	1,000
Primer Hastalığın Tanı Yaşı	5,1±5,1	7,0±5,2	0,388
Cinsiyet			0,228
Kız	6 (%75,0)	12 (%42,9)	
Erkek	2 (%25,0)	16 (%57,1)	
Primer Hastalık			
Hematolojik Malign	3 (%37,5)	10 (%35,7)	1,000
Hematolojik Nonmalign	3 (%37,5)	11 (%39,3)	1,000
İmmün Yetmezlik	1 (%12,5)	5 (%17,9)	1,000
Nonmalign Diğer	1 (%12,5)	2 (%7,1)	0,541
Primer Hastalık İçin KT Alma Öyküsü	3 (%37,5)	8 (%28,6)	0,678
Hazırlık Rejimi			
Miyeloablatif	8 (%100,0)	16 (%57,1)	0,033
Nonmiyeloablatif	0 (%0,0)	11 (%39,3)	0,076
Miyeloablatif+Nonmiyeloablatif	0 (%0,0)	1 (%3,6)	1,000
HKH Kaynağı			
Kemik İliği	6 (%75,0)	20 (%74,1)	1,000
Periferik Kök Hücre	2 (%25,0)	4 (%14,8)	0,602
Kordon Kanı	0 (%0,0)	1 (%3,7)	1,000
Önce Kemik İliği Sonra Periferik Kök Hücre	0 (%0,0)	1 (%3,7)	1,000
Önce ve Sonra Periferik Kök Hücre	0 (%0,0)	1 (%3,7)	1,000
HKHT sonrası interval	3,9 (2,1-7,0)	4,7 (2,0-15,8)	0,236
BU Kullanımı	8 (%100,0)	19 (%70,4)	0,154

* Boy SDS < -2 **Boy SDS > -2

Çok değişkenli lojistik regresyon analiziyle incelendiğinde ise cinsiyetin HKHT'den sonra boy kısalığı üzerinde etkili olduğu gözlemlendi. Buna göre erkeklere göre kızlarda boy kısalığı görülme riskinin 8,632 kat (%95 güven aralığı= 1,016-73,354) daha fazla olduğu belirlendi ($p=0,048$).

Boyları değerlendirilen 36 hastanın arasında 25'inin (13 kız, 12 erkek) hedef boy SDS hesaplanabildi. Buna göre ortalama hedef boy SDS $-0,38 \pm 0,96$ idi. Kızlarda ortalama hedef boy SDS $-0,72 \pm 1,06$ iken erkeklerde ise $0,01 \pm 0,70$ idi.

Hedef boy SDS değerleri hesaplanabilen 25 hastanın son değerlendirmedeki ortalama boy SDS'si $-0,91 \pm 1,38$ olup kızlarda $-1,46 \pm 1,16$ erkeklerde ise $-0,31 \pm 1,39$ idi. Kız ve erkekler birlikte değerlendirildiğinde son kontroldeki boy SDS ile hedef boy SDS arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,024$). Kız ve erkeklerde ayrı olarak değerlendirildiğinde ise kızlarda fark anlamlı iken ($p=0,017$) erkeklerde anlamlı bulunmadı ($p=0,405$). Hastaların son değerlendirmesindeki ortalama boy SDS ile ortalama hedef boy SDS'nin karşılaştırılması şekil 4.2'de görülmektedir.



Şekil 4.2. Son değerlendirmedeki ortalama boy SDS ile ortalama hedef boy SDS'nin karşılaştırılması

NEB'ye erişmiş toplam 9 hastanın (6 kız, 3 erkek) ortalama boy SDS $-0,87 \pm 1,05$ olup kızlarda ortalama NEB SDS $-1,02 \pm 1,01$ iken erkeklerde ise $-0,58 \pm 1,30$ idi. Bu hastalar arasında NEB'si kısa olan (NEB SDS <-2) 1 hasta vardı (NEB'ye ulaşmış hastalar içinde oranı %11,1). NEB'ye ulaşmış 3 erkek hasta arasında NEB'si kısa olan yok iken 6 kız hastadan biri NEB'si kısa olarak belirlendi (NEB'ye ulaşmış kızlara oranı %16,7).

NEB'ye ulaşmış olup da hedef boy SDS düzeyi de hesaplanabilen 6 hastanın ortalama NEB SDS $-1,09 \pm 1,17$ ve ortalama hedef boy SDS $-0,61 \pm 1,32$ olup hastaların ortalama NEB SDS ile ortalama hedef boy SDS arasında anlamlı farklılık bulunmadı ($p=0,425$). Hastaların NEB SDS, hedef boy SDS ve son değerlendirilmedeki boy SDS'leri tablo 4.4'de görülmektedir.

Tablo 4.4. Hastaların NEB SDS, hedef boy SDS ve son değerlendirilmedeki boy SDS'leri

	Genel	Kız	Erkek
	(n=6)	(n=4)	(n=2)
NEB SDS	-1,09±1,17	-1,41±0,88	-0,46±1,82
Hedef boy SDS	-0,61±1,32	-0,94±1,58	0,04±0,06
p-değeri	0,425	0,545	0,768
	(n=25)	(n=13)	(n=12)
Son boy SDS	-0,91±1,38	-1,46±1,16	-0,31±1,39
Hedef boy SDS	-0,38±0,96	-0,72±1,06	0,01±0,70
p-değeri	0,024	0,017	0,405

Tiroid ile ilgili bulgular: 51 hastanın son değerlendirmesinde sT3, sT4 ve TSH ve tiroglobulin düzeyleri ölçüldü. Son değerlendirilmedeki ortanca sT4 düzeyi 14,30 pmol/L (10,95-18,22), ortanca sT3 düzeyi 5,70 pmol/L (3,50-7,80), ortanca TSH düzeyi 2,06 uIU/ml (0,20 5,40), ortanca tiroglobulin düzeyi 15,40 ng/ml (0,20 108) idi. Hastaların son değerlendirilmedeki sT4, sT3, TSH ve tiroglobulin ortanca düzeyleri Tablo 4.5'de görülmektedir.

Tablo 4.5. Hastaların son değerlendirmedeki sT4, sT3, TSH ve tiroglobulin ortanca düzeyleri

	Genel	Kızlarda	Erkeklerde
Ortanca sT4 düzeyi	14,30 pmol/L (10,95-18,22)	14,00 pmol/L (10,90-17,30)	14,30 pmol/L (11,80-18,20)
Ortanca sT3 düzeyi	5,70 pmol/L (3,50-7,80)	5,80 pmol/L (3,50-7,40)	5,70 pmol/L (4,60-7,80)
Ortanca TSH düzeyi	2,06 uIU/ml (0,20-5,40)	1,63 uIU/ml (0,75-5,40)	2,29 uIU/ml (0,20-4,27)
Ortanca tiroglobulin düzeyi	15,40 ng/ml (0,20-108)	14,50 ng/ml (0,20-108,0)	17,20 ng/ml (0,20-86,80)

(parantez içindeki değerler en düşük ve en yüksek düzeyleri göstermektedir)

Hastalardan 7'si daha önceden subklinik hipotiroidi veya primer aşikar hipotiroidi tanısı almış olup tiroid hormon replasman tedavisi almaktaydı. Son değerlendirmede bir hasta daha santral hipotiroidi tanısı aldı. Böylece çalışma grubumuzdaki 51 hasta arasında toplam 8 hastada (%15,7) hipotiroidi belirlenmiş oldu. Hastaların 5'i subklinik hipotiroidi, ikisi santral hipotiroidi, birisi de primer aşikar hipotiroidi tablosunda idi. Hipotiroidi saptanmış hastaların 4'ü kız (tüm kızlara oranı %17,4), 4'ü de erkekti (tüm erkeklere oranı %14,3). Hastalarımızda hipotiroidi HKHT'den sonra ortanca 1,04 yıl (3 ay-2,75 yıl) sonra ortalama 10,62 ± 5,01 yaşında (3,58-16,58) tanı almış idi. Hipotiroidi saptandığı sırada ortanca TSH düzeyi 8,35 uIU/ml (2,98-13,04) olup ortanca sT4 düzeyi ise 12,96 pmol/L (7,14-16,64) idi.

Çalışmamızda daha önceden bilinen hipotiroidisi olan hastalarda ve yeni tanı almış hastada anti-TPO düzeyi ve tiroid ultrasonografisi (USG) değerlendirildi. Subklinik hipotiroidi ile izlenmekte olan, HKHT'den sonra 2,8 yılını doldurmuş 18,7 yaşındaki bir kız hastada son değerlendirmede anti-TPO antikor pozitif saptandı. Hastanın tiroid USG'sinde ise tiroidit bulguları mevcuttu.

Tiroid sorunu olan 8 hastanın 6'sının son değerlendirmesinde tiroid USG'si yapılabildi. 6 hastanın arasında USG'sinde nodül veya malignite lehine bulgusu olan yoktu. 6 hasta arasında 2 hastanın (%33,3) tiroid USG'sinde patolojik bulgu mevcuttu. Yukarıda bahsedilen anti-TPO antikor pozitif olan kız hastanın

USG’inde tiroidit bulguları saptanırken subklinik hipotiroidi ile izlenen bir erkek hastanın USG’inde ise parankim heterojenitesi ve kanlanma artışı belirlendi.

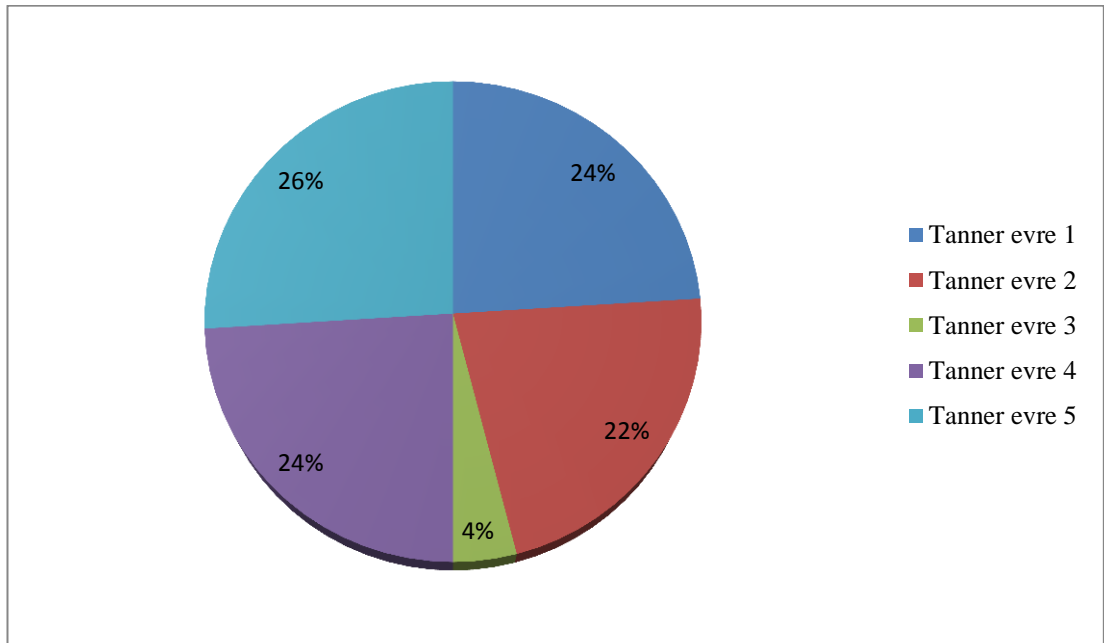
İncelenen değişkenler açısından tiroid disfonksiyonu olan ve olmayan hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Tiroid disfonksiyonu olan ve olmayan hastaların değişkenler açısından karşılaştırılması Tablo 4.6’da görülmektedir.

Tablo 4.6. Tiroid disfonksiyonu olan ve olmayan hastaların değişkenler açısından karşılaştırılması

Değişkenler	Tiroid Sorunu	Tiroid Sorunu	p-değeri
	Var (n=8)	Yok (n=43)	
HKHT Yaşı	9,4±5,3	8,3±4,4	0,559
HKHT Yaşı<10	3 (%37,5)	30 (%69,8)	0,112
HKHT Yaşı E<12.5 K<10	5 (%62,5)	33 (%76,7)	0,404
Primer Hastalığın Tanı Yaşı	8,1±5,5	6,0±4,3	0,225
Cinsiyet			1,000
Kız	4 (%50,0)	19 (%44,2)	
Erkek	4 (%50,0)	24 (%55,8)	
Primer Hastalığın Grubu			
Hematolojik Malign	1 (%12,5)	12 (%27,9)	0,662
Hematolojik Nonmalign	6 (%75,0)	23 (%53,5)	0,440
İmmün Yetmezlik	1 (%12,5)	5 (%11,6)	1,000
Nonmalign Diğer	0 (%0,0)	3 (%7,0)	1,000
Primer Hastalık İçin KT Alma Öyküsü	2 (%25,0)	9 (%20,9)	1,000
Hazırlık Rejimi			
Miyeloablatif	3 (%37,5)	21 (%48,8)	0,707
Nonmiyeloablatif	4 (%50,0)	21 (%48,8)	1,000
Miyeloablatif+Nonmiyeloablatif	1 (%12,5)	0 (%0,0)	0,157
Nonmiyeloablatif+ Miyeloablatif	0 (%0,0)	1 (%2,3)	1,000
HKH Kaynağı			
Kemik İliği	5 (%62,5)	31 (%73,8)	0,670
Periferik Kök Hücre	2 (%25,0)	7 (%16,7)	0,623
Kordon Kanı	0 (%0,0)	1 (%2,4)	1,000
Kemik İliği + Kordon Kanı	0 (%0,0)	1 (%2,4)	1,000
Önce Kemik İliği Sonra Periferik Kök Hücre	0 (%0,0)	2 (%4,8)	1,000
Önce ve Sonra Periferik Kök Hücre	1 (%12,5)	0 (%0,0)	0,160
HKHT’den sonraki interval	3,3 (2,0-8,0)	4,6 (1,7-15,8)	0,437
BU Kullanımı	4 (%50,0)	23 (%54,8)	1,000

Çok değişkenli lojistik regresyon analiziyle incelendiğinde söz konusu faktörlerin hiç birinin tiroid sorunu üzerinde belirleyici olmadığı görüldü ($p>0,05$).

Gonadlar ve reproduktif sistem ile ilgili bulgular: Son değerlendirmede pubertal değerlendirme ve evreleme yapılmasına izin veren 50 hastadan 12'si Tanner evre 1 (%24), 11'i Tanner evre 2 (%22), 2'si Tanner evre 3 (%4), 12'si Tanner evre 4 (%24) ve 13'ü Tanner evre 5 idi (%26). Son değerlendirmedeki puberte evresine göre hasta oranları Şekil 4.3'de görülmektedir.



Şekil 4.3. Son değerlendirmedeki puberte evresine göre hasta oranları

Son değerlendirmede 28 erkek hastadan puberte evrelemesine izin veren 27'sinin ortanca testis hacmi 4 ml (1-20 ml) idi.

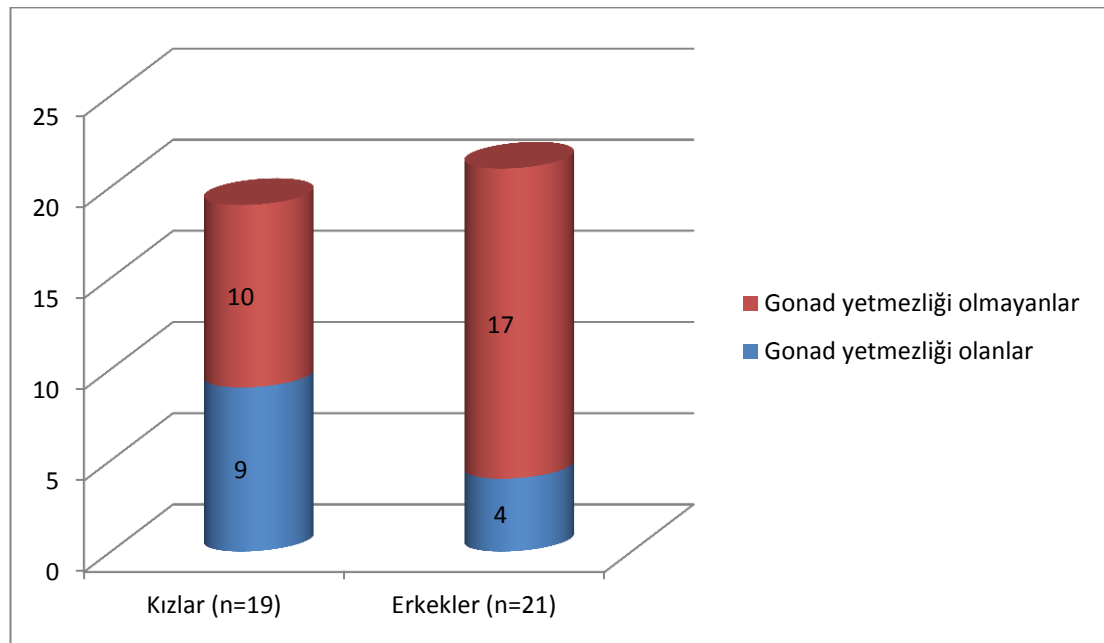
Son değerlendirmede pubertal yaşta olan olan 43 hastadan 39'unun (19 kız, 20 erkek) serum FSH düzeyi ölçülmüş olup ortanca FSH düzeyi 6,23 mIU/ml (0,06-138) idi. Kızlarda ortanca FSH düzeyi 12,1 mIU/ml (0,3-138,1) iken erkeklerde 3,84 mIU/ml (0,06-27,9) idi.

Son değerlendirmede pubertal yaşta olan 43 hastadan 40'nının (19 kız, 21 erkek) serum LH düzeyi ölçülmüş olup ortanca LH düzeyi 2,28 mIU/ml (0,02-40,18)

idi. Kızlarda ortanca LH düzeyi 6,3 mIU/ml (0,05- 40,18) iken erkeklerde 1,67 mIU/ml (0,02-14,0) idi.

Son değerlendirmede pubertal yaşta olan 20 kız hastadan 19'unun serum E2 düzeyi ölçülmüşm olup ortanca E2 düzeyi 32 pg/ml (1,0- 225,0) idi. Son değerlendirmede pubertal yaşta olan 23 erkek hastadan 21'inin serum testosteron düzeyi ölçülmüş olup ortanca testosteron düzeyi 195 ng/dl (1,0-616,0) idi.

Değerlendirilmiş olan hastalardan 10'u daha önceden hipergonadotropik hipogonadizm tanısı almış ve bu açıdan izlemde olan hastalardı. Son değerlendirmede 2 kız hasta hipergonadotropik hipogonadizm, 1 erkek hasta da hipogonadotropik hipogonadizm tanısı aldı. Böylece çalışma grubumuzda bu açıdan değerlendirilmiş 40 hastanın 13'ünde (%32,5) gonad yetmezliği (hipogonadizm) saptanmış oldu. Değerlendirilmiş kız hastalarda gonad yetmezliği oranı %47,4 iken (19 hastanın 9'u) erkek hastalarda gonad yetmezliği oranı %19 olarak (21 hastanın 4'ü) belirlendi. Son değerlendirmede gonad yetmezliği olan ve olmayan hastaların dağılımı Şekil 4.4'de görölmektedir.



Şekil 4.4. Son değerlendirmede gonad yetmezliği olan ve olmayan hastaların dağılımı

Çalışmamızda gonad yetmezliği belirlenmiş 13 hastadan 12'si hipergonadotropik hipogonadizm (primer gonad yetmezliği) iken sadece bir erkek hastada son değerlendirmede düşük LH ve FSH düzeyleriyle birlikte santral gonad yetmezliği saptandı. Edinsel aplastik anemi nedeniyle HKHT yapılan ve son değerlendirme sırasında 15,5 yaşında olan erkek hastanın sağ ve sol testis volümü 8'er ml olup son değerlendirmedeki FSH düzeyi 1,56 mIU/ml, LH düzeyi 1,07 mIU/ml ve testosteron düzeyi 102 ng/dl idi ve hasta hipogonadotropik hipogonadizm olarak kabul edildi. Hastaların hiç birisinde puberte prekoks saptanmadı.

Hastalarımızda gonad yetmezliği HKHT'den ortanca 2,96 yıl sonra (4 ay-5,0 yıl) saptandı. Kız hastalarda bu süre ortanca olarak 2,21 yıl (4 ay-4,42 yıl), erkek hastalarda ise ortanca olarak 3,79 yıl (2,0-5,0 yıl) idi. Hastalarda gonad yetmezliğinin saptandığı ortanca yaş 14,9 (9,0-17,25) idi. Bu yaş kız hastalarda ortanca olarak 14,41 (9,0-16,50), erkek hastalarda ise 15,87 (14,58-17,25) idi.

Gonad yetmezliği saptandığı sıradaki FSH düzeyine 13 hastanın 11'inde ulaşılabildi (8 kız, 3 erkek). Tespit sırasındaki ortanca FSH düzeyi 47,7 mIU/ml (1,56-138,12) idi. Tespit sırasında ortanca FSH düzeyi kızlarda 72,95 mIU/ml (23,0-138,12), erkeklerdeki ise 8,6 mIU/ml (1,56-18,30) idi.

Gonad yetmezliği saptandığı sıradaki LH düzeyine 13 hastanın 12'sinde ulaşılabildi (8 kız, 4 erkek). Tespit sırasındaki ortanca LH düzeyi 15,33 mIU/ml (1,07-82,0) idi. Tespit sırasındaki ortanca LH düzeyi kızlarda 45,1 mIU/ml (7,70-82), erkeklerdeki ise 3,76 mIU/ml (1,07 -7,88) idi.

Gonad yetmezliği saptanmış 9 kız hastanın tespit sırasındaki ortanca E2 düzeyi 1,0 pg/ml iken (1,0-23,0) gonad yetmezliği saptanmış 4 erkek hastanın tespit sırasındaki ortanca testosteron düzeyi 141,0 ng/dl (90,0-213,0) idi.

Gonad yetmezliği olan ve gonad yetmezliği olmayan hastaların karşılaştırılmasında;

Gonad yetmezliği olan gruptaki HKHT yaşının gonad yetmezliği olmayan grubunkinden istatistiksel olarak anlamlı derecede büyük olduğu belirlendi ($p=0,014$). Gonad yetmezliği saptanmış olan 13 hastanın HKHT sırasındaki ortalama yaşı $11,70 \pm 3,20$ iken gonad yetmezliği saptanmamış hastaların HKHT sırasındaki ortalama yaşı $8,50 \pm 3,80$ idi.

HKHT sırasındaki yaşı 10'dan küçük olanların oranı gonad yetmezliği olan grupta gonad yetmezliği olmayan gruptakinden istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu ($p<0,001$). Buna göre gonad yetmezliği olmayan 27 hastanın 22'si (%81,5) HKHT sırasında 10 yaşından küçük iken gonad yetmezliği saptanmış olan 13 hastanın sadece 2'si (%15,4) HKHT sırasında 10 yaşından küçük idi.

Primer hastalığın tanı yaşının gonad yetmezliği olan grupta gonad yetmezliği olmayandan istatistiksel olarak anlamlı derecede daha büyük olduğu belirlendi ($p=0,018$). Gonad yetmezliği saptanmış olan 13 hastanın ortalama tanı yaşı $9,30 \pm 4,30$ iken saptanmamış olan 27 hastanın ortalama tanı yaşı $6,10 \pm 3,80$ idi.

HKHT sırasında hastaların pubertal durumları net olarak bilinmediğinden kızlarda 10 yaş altı erkeklerde de 12,5 yaş altı prepubertal kabul edilerek değerlendirildiğinde HKHT sırasında prepubertal yaşta olanların oranı gonad yetmezliği olanlar arasında gonad yetmezliği olmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu ($p=0,032$). Buna göre gonad yetmezliği olmayan 27 hastanın 22'si (%81,5) HKHT sırasında prepubertal yaşta iken gonad yetmezliği olan 13 hastanın 6'sı (%46,2) HKHT sırasında prepubertal yaşta idi.

Primer hastalığı hematolojik malignite olanların oranı gonad yetmezliği olan grupta gonad yetmezliği olmayan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha fazla bulundu ($p=0,02$). Gonad yetmezliği saptanmış 13 hastanın 8'i (%61,5) hematolojik malign hastalıklar grubundayken saptanmamış 27 hastanın 3'ü (%11,1) bu grupta idi.

Primer hastalık grubu hematolojik nonmalign olanların oranı gonad yetmezliği olmayan hasta grubunda gonad yetmezliği olan hasta grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha fazla bulundu ($p=0,041$). Buna göre, gonad yetmezliği saptanmamış olan 27 hastanın 20'si (%74,1) hematolojik nonmalign hastalıklar grubunda iken sorun saptanmış olan 13 hastanın 5'i (%38,5) bu grupta idi.

MA HR uygulanmış olanların oranı gonad yetmezliği olan hasta grubunda gonad yetmezliği olmayan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede fazla bulundu ($p=0,033$). Buna göre gonad yetmezliği saptanmış 13 hastanın 9'una (%69,2) MA HR uygulanmış iken gonad yetmezliği olmayan 27 hastanın 9'una (%33,3) MA HR uygulanmış idi.

NMA HR uygulanmış olanların oranı gonad yetmezliği olmayan hasta grubunda gonad yetmezliği olan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede fazla bulundu ($p=0,018$). Gonad yetmezliği saptanmamış olan 27 hastanın 17'sine (%63,0) NMA HR uygulanmış iken gonad yetmezliği saptanmış 13 hastanın 3'üne (%23,1) NMA HR uygulanmış idi. Gonad yetmezliği olan ve olmayan hastaların değişkenler açısından karşılaştırılması Tablo 4.7'de görülmektedir.

Tablo 4.7. Gonad yetmezliği olan ve olmayan hastaların değişkenler açısından karşılaştırılması

Değişkenler	Gonadal Sorun	Gonadal Sorun	p-değeri
	Var (n=13)	Yok (n=27)	
HKHT Yaşı	11,7±3,2	8,5±3,8	0,014
HKHT Yaşı<10	2 (%15,4)	22 (%81,5)	<0,001
HKHT Yaşı E<12.5 K<10	6 (%46,2)	22 (%81,5)	0,032
Primer Hastalığın Tamı Yaşı	9,3±4,3	6,1±3,8	0,018
Cinsiyet			0,056
Kız	9 (%69,2)	10 (%37,0)	
Erkek	4 (%30,8)	17 (%63,0)	
Primer Hastalık			
Hematolojik Malign	8 (%61,5)	3 (%11,1)	0,002
Hematolojik Nonmalign	5 (%38,5)	20 (%74,1)	0,041
İmmün Yetmezlik	0 (%0,0)	2 (%7,4)	1,000
Nonmalign Diğer	0 (%0,0)	2 (%7,4)	1,000
Primer Hastalık İçin KT Alma Öyküsü	4 (%30,8)	6 (%22,2)	0,700
Hazırlık Rejimi			
Miyeloablatif	9 (%69,2)	9 (%33,3)	0,033
Nonmiyeloablatif	3 (%23,1)	17 (%63,0)	0,018
Miyeloablatif+Nonmiyeloablatif	0 (%0,0)	1 (%3,7)	1,000
Nonmiyeloablatif+ Miyeloablatif	1 (%7,7)	0 (%0,0)	0,325
HKH Kaynağı			
Kemik İliği	9 (%69,2)	18 (%69,2)	1,000
Periferik Kök Hücre	3 (%23,1)	4 (%15,4)	0,666
Kordon Kanı	0 (%0,0)	1 (%3,8)	1,000
Kemik İliği + Kordon Kanı	0 (%0,0)	1 (%3,8)	1,000
Önce Kemik İliği Sonra Periferik Kök Hücre	1 (%7,7)	1 (%3,8)	1,000
Önce ve Sonra Periferik Kök Hücre	0 (%0,0)	1 (%3,8)	1,000
HKHT sonrası interval	4,7 (2,0-7,7)	3,9 (1,9-9,2)	0,458
BU Kullanımı	9 (%69,2)	11 (%40,7)	0,091

Çok değişkenli lojistik regresyon analizi ile incelendiğinde HKHT yaşının ≥ 10 olmasının ve NMA HR kullanılmasının istatistiksel olarak etkili olduğu görüldü. HKHT yaşı 10'dan küçük olan olgulara göre 10 ve daha büyük olan grupta gonad yetmezliği görülme riski 49,763 kat (%95 güven aralığı= 4,446-556,930) artmaktaydı ($p=0,002$). Diğer rejimlere göre NMA HR uygulanması ise gonad yetmezliği görülme riskini 0,068 kat (%95 güven aralığı= 0,006-0,745) azaltmaktaydı ($p=0,028$).

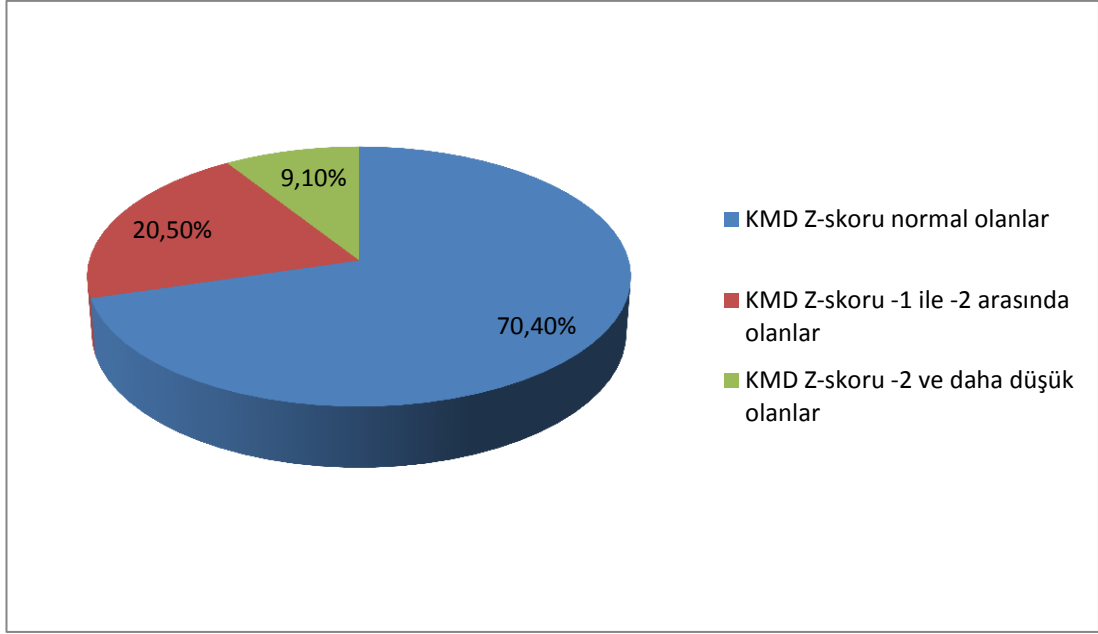
Kemik mineral dansitesi ölçümüne ilişkin bulgular: 44 hastanın (21 kız, 23 erkek) lumbar (L1-L4) bölgesi KMD'si değerlendirildi. Hastaların son değerlendirmedeki ortalama KMD, KMİ ve KMD-Z skoru değerleri Tablo 4.8'de görülmektedir.

Tablo 4.8. Hastaların son değerlendirmedeki ortalama KMD, KMİ ve KMD Z-skoru değerleri

	Genel	Kızlarda	Erkeklerde
KMD ortalama değeri	0,77 g/cm ² (0,53-1,38)	0,80 g/cm ² (0,53-1,30)	0,76 g/cm ² (0,58-1,38)
KMİ ortalama değeri	24,88 g (11,11-89,56)	24,34 g (11,11-64,20)	25,42 g (14,31-89,56)
Ortalama KMD Z-skoru	-0,45 (-3,6 ile 0,8 arası)	-0,8 (-3,6 ile 0,8 arası)	-0,3 (-2,0 ile 0,8 arası)

(Parantez içindeki değerler en düşük ve en yüksek değerlerdir)

KMD'si değerlendirilen 44 hastanın 13'ünde (%29,6) KMD Z-skoru düşük olarak belirlendi. Buna göre 4 hastada osteoporoz (%9,1), 9 hastada ise (%20,5) osteopeni saptandı. Hastaların 4'ü erkek (erkekler içinde oranı %17,4), 9'u kız idi (kızlar içinde oranı %42,8). KMD Z-skorumu göre hasta oranları şekil 4.5'de görülmektedir.



Şekil 4.5. KMD Z-skoruna göre hasta oranları

KMD'si normal olan hastalar ile KMD'si düşük olan hastaların karşılaştırılmasında;

HKHT yaşı 10'un altında olanların oranı KMD'si düşük olan grupta KMD'si normal olan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük bulundu ($p=0,040$). KMD'si normal olan 31 hastanın 23'ü (%74,2) HKHT sırasında 10 yaşın altında iken KMD'si düşük olan 13 hastadan 5'i (%38,5) HKHT sırasında 10 yaşından küçük idi.

MA HR uygulanmış olanların oranı KMD'si normal olan gruba göre KMD'si düşük olan grupta istatistiksel olarak anlamlı derecede fazla bulundu ($p=0,012$). KMD'si düşük olan 13 hastanın 10'unun (%76,9) hazırlık rejimi MA iken KMD'si normal olan 31 hastanın 11'inin (%35,5) hazırlık rejimi MA idi.

NMA HR uygulanmış olanların oranı KMD'si düşük olan gruba göre KMD'si normal olan grupta istatistiksel olarak anlamlı derecede fazla bulundu ($p=0,05$). KMD'si normal olan 31 hastanın 19'una (%61,3) NMA HR uygulanmış iken KMD'si düşük olan 13 hastanın 2'sine (%15,4) NMA HR uygulanmış idi. KMD'si normal olan hastalarla düşük olanların değişkenler açısından karşılaştırılması Tablo 4.9'da görülmektedir.

Tablo 4.9. KMD'si normal olan hastalarla düşük olanların değişkenler açısından karşılaştırılması

Değişkenler	KMD'si normal* (n=31)	KMD'si düşük** (n=13)	p- değeri
HKHT Yaşı	8,4±4,6	9,8±4,2	0,378
HKHT Yaşı<10	23 (%74,2)	5 (%38,5)	0,040
HKHT Yaşı E<12.5 K<10	23 (%74,2)	8 (%61,5)	0,478
Primer Hastalığın Tanı Yaşı	6,3±4,6	7,5±4,6	0,435
Cinsiyet			0,064
Kız	12 (%38,7)	9 (%69,2)	
Erkek	19 (%61,3)	4 (%30,8)	
Primer Hastalık			
Hematolojik Malign	7 (%22,6)	6 (%46,2)	0,155
Hematolojik Nonmalign	19 (%61,3)	6 (%46,2)	0,355
İmmün Yetmezlik	3 (%9,7)	0 (%0,0)	0,544
Nonmalign Diğer	2 (%6,5)	1 (%7,7)	1,000
Primer Hastalık İçin KT Alma Öyküsü	7 (%22,6)	4 (%30,8)	0,706
Hazırlık Rejimi			
Miyeloablative	11 (%35,5)	10 (%76,9)	0,012
Nonmiyeloablative	19 (%61,3)	2 (%15,4)	0,005
Miyeloablative+Nonmiyeloablative	1 (%3,2)	0 (%0,0)	1,000
Nonmiyeloablative+ Miyeloablative	0 (%0,0)	1 (%7,7)	0,295
HKH Kaynağı			
Kemik İliği	21 (%67,7)	9 (%75,0)	0,727
Periferik Kök Hücre	6 (%19,4)	2 (%16,7)	1,000
Kordon Kanı	1 (%3,2)	0 (%0,0)	1,000
Kemik İliği + Kordon Kanı	1 (%3,2)	0 (%0,0)	1,000
Önce Kemik İliği sonra Periferik Kök Hücre	1 (%3,2)	1 (%8,3)	0,485
Önce ve Sonra Periferik Kök Hücre	1 (%3,2)	0 (%0,0)	1,000
HKHT sonrası interval	4,3 (1,7-9,2)	4,7 (2,3-7,7)	0,545
BU Kullanımı	14 (%45,2)	10 (%76,9)	0,054

*KMD Z-skoru >-1 **KMD Z-skoru <-1

Çok değişkenli lojistik regresyon analizlerinde HKHT yaşının 10 ve üzerinde olması ve NMA HR kullanılmasının istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü. HKHT yaşı 10'dan küçük olan olgulara göre 10 ve daha büyük olan grupta KMD düşüklüğü görülme riski 5,892 kat (%95 güven aralığı= 1,182-29,363) artmaktaydı (p=0,030). Diğer rejimlere göre NMA HR uygulanması ise KMD düşüklüğü görülme riskini 0,094 kat azalmaktaydı (%95 güven aralığı= 0,015-0,578).

FAA olan grup ile FAA olmayıp daha önceden KT almamış olan hasta grubu arasında boy kısalığı ve büyüme geriliği dışındaki endokrin sorunların sıklığı açısından anlamlı farklılık bulunmadı. Tiroid disfonksiyonu varlığı açısından (p=1,000), gonad yetmezliği açısından (p=0,118), KMD düşüklüğü açısından (p=0,056) iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı. FAA olan hastalar ve FAA olmayıp daha önce KT almamış hastalarda endokrin sorunların sıklığının karşılaştırılması Tablo 4.10'da görülmektedir.

Tablo 4.10. FAA olan hastalar ve FAA olmayıp daha önce KT almamış hastalarda endokrin sorunların sıklığının karşılaştırılması

Değişkenler	FAA (n=15)	FAA değil ve daha önce KT almamış (n=25)	p-değeri
Tiroid disfonksiyonu	2 (%13,3)	4 (%16,0)	1,000
Gonad yetmezliği	2/14 (%14,3)	7/16 (%43,8)	0,118
KMD düşüklüğü	1/13 (%7,7)	8/20 (%40,0)	0,056

5. TARTIŞMA

Boy kısalığı ve büyüme geriliği: HKHT ile tedavi edilmiş çocukluk çağı kanser hastalarında BHE, büyüme geriliği, boy kısalığı ve kısa NEB gözlenebilmektedir. Genel olarak erişkin ve çocuk yaş grubundaki HKHT hastalarının endokrinolojik sorunları benzer iken, HKHT'ye bağlı büyüme geriliği, boy kısalığı ve kısa NEB çocukluk ve adolesan dönemde HKHT yapılmış hastalara özgü sorunlardır (8).

Pediyatrik HKHT sonrasında büyüme geriliği, boy kısalığı ve kısa NEB'nin insidansı hastaların HKHT sırasındaki yaşı, uygulanan HR'nin tipi (özellikle HR'de TVI olması) ve daha önceden kraniyal ışınlama uygulanmış hastaların çalışmaya dahil edilip edilmemesine bağlı olarak çalışmalar arasında büyük değişkenlik göstermektedir (%4-%85) (32, 39-41, 43). HKHT'den sonra büyümenin etkilenmeyebileceğini (60) ve NEB'nin normal sınırlar içerisinde kalabileceğini bildiren yayınlar da vardır (49). Ancak derleme ve konsensus raporlarındaki kıyaslamalarda bile (8) HKHT'nin büyüme ve boy üzerine olan etkisi ile ilgili sonuçların farklı çalışmalarda farklı ölçütlerin değerlendirilmesiyle elde edildiği görülmektedir. Literatürdeki çoğu çalışma bu komplikasyon açısından boy kısalığı, kısa NEB, büyüme geriliği veya BHE'nin sadece birini veya birden fazlasının kombinasyonlarını değerlendirerek kendi çalışma gruplarında HKHT'nin büyüme ve boy sonuçları üzerine olan etkisinin sıklığını bildirmektedir. Çalışmalar arasındaki hasta popülasyonu ve çalışma dizaynı açısından olan farklılıklara ek olarak değerlendirilen ölçütlerin de farklı olması bildirilen oranlar arasındaki belirgin farklılığa katkıda bulunmaktadır.

Çalışmamızda son değerlendirmedeki boy SDS'lerine göre "kısa boylu" hastalar kesitsel olarak belirlenmiştir. Primer hastalığı FAA olmayan 36 hastanın arasında 8 hastanın (%22,2) kısa boylu olduğu saptanmıştır. NEB'ye ulaşmış toplam 9 hastanın (6 kız, 3 erkek) arasında 1 hastanın NEB'si kısa olarak belirlenmiştir (NEB'ye ulaşmış hastalar içinde oranı %11,1). Son değerlendirmedeki %22,2 boy kısalığı oranı çalışma grubumuzda boy ve büyümede kayda değer bir etkilenme olduğunu göstermektedir. Literatüde en çok değinilen risk faktörleri olan TVI

uygulanmış, daha önceden RT maruziyeti olan ve HKHT sırasında yaşı küçük olan (özellikle 10 yaşın altında) çocukların dahil edildiği çalışmalarda daha yüksek oranlar bildirilmekle birlikte çalışma grubumuzda belirlenmiş oranlar literatürde bildirilmiş olan ortalama değerlere yakındır.

Shalitin ve arkadaşlarının çalışmasında çocukluk çağında malign ve nonmalign hastalıklar nedeniyle KT veya RT içeren HR sonrasında HKHT yapılmış ve en az 1 yıl remisyonda izlenen 52 erkek ve 39 kız hastanın boy kısalığı açısından değerlendirmesinde hastaların %16,5'inde boy kısalığı, %11'inde BHE saptandığı, NEB'ye erişmiş 35 hastanın %14,3'ünün NEB'sinin kısa olduğunun belirlendiği bildirilmiştir (19). Huma ve arkadaşlarının çalışmasında 14 yaşından önce hiperfraksiyone TVI sonrası HKHT yapılmış, daha önceden kranial RT öyküsü olan 31 hastanın da dahil olduğu ALL ve AML tanılı 72 çocuk değerlendirilmiş ve 4 yıl sonrasındaki boy SDS anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur. BHUT yapılan 18 hastanın 15'inde BHE saptanmıştır (40). Giorgiani ve arkadaşlarının prospektif çalışmasında malign ve nonmalign hastalığı olan ve farklı HR sonrasında HKHT yapılmış prepubertal 76 hastanın (55 erkek, 21 kız) büyümesi değerlendirilmiştir. Tüm hastalar en az 2 yıl izlenmiş ve HR'de RT almayan ve sadece BU içeren MA HR uygulanmış 22 hastanın ikisinde (%9) büyüme geriliği saptanmıştır (41). Dvorak ve arkadaşlarının çalışmasında 3 yaşından önce malign ve nonmalign nedenlerle KT veya TVI temelli HR sonrasında HKHT yapılmış 51 çocuk değerlendirilmiştir. Boy SDS'nin -1'den düşük olmasının anlamlı kabul edildiği çalışmada 31 hastanın 9'unda (%29) boy SDS düşüklüğü bildirilmiştir. IGF-1 ve IGFBP-3 düzeylerindeki düşüklüğün dolaylı olarak BHE göstergesi olarak kabul edildiği çalışmada değerlendirilmiş olan 24 hastanın 5'inde (%21) BHE bildirilmiştir (142). Sadhna ve arkadaşlarının çalışmasında BUCY sonrası HKHT yapılmış AML veya MDS'li 25 prepubertal çocuğun büyümesi prospektif olarak değerlendirilmiş ve HKHT'den sonra 1.yılda sadece 1 çocuğun (%4) boy SDS'sinin -2'nin altında olduğu ve sadece 1 çocuğun (%4) büyüme hızı SDS'sinin -2'nin altında olduğu bildirilmiştir (55).

Çalışma grubumuz HKHT sırasındaki yaşları, pubertal evreleri, primer hastalıkları, primer hastalıkları açısından uygulanan tedaviler, HKHT öncesi uygulanan HR'leri ve izlem süreleri açısından heterojen bir grup oluşturmaktadır. Bununla birlikte çalışma grubumuz iki hastanın haricinde TVI uygulanmamış, sadece

alkile edici KT temelli HR uygulandıktan sonra HKHT yapılmış hastalardan oluşmaktadır. Daha önceden kraniyal RT uygulanmış hastamız yoktur. Primer hastalığa bağlı boy kısalığı ve büyüme geriliğinin beklenen bir bulgu olduğu FAA hastaları çalışmanın bu kısmına dahil edilmemiştir. Aynı şekilde boy kısalığı haricinde başka endokrin sorunların da altta yatan hastalık ve tedavisine bağlı olarak beklendiği Talasemi major hastaları da HKHT ile ilişkili komplikasyonları ayırt edebilmek için tüm çalışma grubunun dışında tutularak büyüme ve boy sonuçları açısından daha sağlıklı bir değerlendirme yapılabileceği düşünülmüştür. Bu açılarından değerlendirildiğinde çalışma grubumuz sınırlı hasta sayısı, görece kısa izlem süresi ve daha sonra değinilecek bazı kısıtlılıklarına rağmen özellikle KT temelli HR sonrası yapılan HKHT'nin hastanın güncel boy durumu (boy SDS ile belirlenen boy kısalığı) üzerine olan etkisini belirlemede görece uygun koşulları sağlamaya çalışmıştır.

HKHT ile ilişkili bu komplikasyon açısından literatürdeki çalışmaların kendi içinde ve birbirleri arasında belirgin heterojenite gösterdiği fark edilmektedir. Sadece malign hastalıkların dahil edildiği çalışmalar olduğu gibi (40, 55) hem malign hem de nonmalign hastalıkların dahil edildiği çalışmalar da vardır (39, 41, 142). Michel ve arkadaşlarının çalışması gibi (60) daha önceden kraniyal RT almış hastaların çalışmaya dahil edilmesi büyüme geriliği, boy kısalığı ve BHE ile ilgili sonuçları önemli ölçüde etkileyecektir. Yine Shalitin ve arkadaşlarının çalışmasında (19) olduğu gibi FAA ve Talasemi major nedeniyle HKHT yapılmış hastaların çalışmaya dahil edilmesi saptanmış büyüme geriliği ve boy kısalığı oranının HKHT'ye ek olarak primer hastalığın kendisiyle de ilişkili olmasına neden olmaktadır.

Çalışmamızda 35 hastanın HKHT sırasındaki ve son değerlendirmedeki ortalama boy SDS'si karşılaştırılmış aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0,150$). Ayrıca kız hastalar ve erkek hastalar ayrı olarak değerlendirildiğinde de HKHT sırasındaki ve son değerlendirmedeki boy SDS arasındaki fark anlamlı bulunmamıştır (sırasıyla $p=0,547$ ve $p=0,150$). İki değerlendirmedeki boy SDS arasında anlamlı fark yokken son değerlendirmede saptanmış boy kısalığı oranı aslında HKHT sırasındaki boy kısalığıyla ilişkilidir. Son değerlendirmede 36 hastanın 8'inin (%22,2) boyu kısa iken aslında HKHT sırasında da 35 hastanın 9'unun boyu kısa olarak belirlenmiştir (%25,7). Buradan yola çıkarak

sadece HKHT'den sonra belirli bir zamanda kesitsel olarak yapılan boy SDS değerlendirmesiyle HKHT'nin boy sonuçları üzerine olan etkisini belirlemenin mümkün olmayacağı ve periyodik izlemin gerekliliği görülmektedir. Primer hastalığın kendisine bağlı olarak boy kısalığı beklenen hastaların (FAA gibi) dahil edilmediği çalışma grubumuzda HKHT sırasında da sonrasındakine yakın oranda hastanın "kısa boylu" olması, hastaların HKHT'den önce primer hastalıklarıyla başlayan süreçte etkili olan çok sayıda faktörün katkısıyla (beslenme yetersizliği, enfeksiyonlar, uzun süreli hospitalizasyon, primer hastalığa yönelik KT ve steroid tedavisi gibi) HKHT dönemine kadar halihazırda büyüme geriliği gösterdiğini düşündürmektedir. Sadece HKHT süreci veya HR'nin büyüme üzerindeki etkisinin belirlenmesi hastaların prospektif olarak HKHT'den önce başlayıp HKHT sırasındaki ve takip eden periyodik ölçümlerdeki boy ve boy SDS değerlerinin sağkalım analizi ile mümkün olacaktır. Aksi takdirde HKHT'den belirli bir süre sonra yapılan kesitsel değerlendirmeler boy kısalığı ve büyüme geriliği üzerinde etkili tüm faktörlerin etkisinin ortak sonucunu yansıtacaktır. Çalışmamızın bu açıdan en önemli kısıtlılıklarından birisi kesitsel ve retrospektif dizaynı nedeniyle hastaların periyodik ölçüm değerlerine ulaşamaması, HKHT'nin HKHT sonrası yıllardaki büyüme üzerine etkisine dair veri içermemesidir.

Hastaların son değerlendirmedeki ortalama boy SDS değeri hastaların genetik boy potansiyelini yansıtan hedef boy SDS değerinden anlamlı derecede düşük bulunmuştur ($p=0,024$). Kız hastalar ayrı olarak değerlendirildiğinde de fark anlamlı iken erkek hastalar ayrı olarak değerlendirildiğinde anlamlı farklılık bulunamamıştır (sırasıyla $p=0,017$ ve $p=0,405$). Gerek HKHT öncesi süreçte gelişen gerekse HKHT ve sonrasında gelişmiş etkilerle kayda değer bir boy kısalığı saptanmış hasta grubunun son değerlendirmeki boy SDS değerinin hedef boy SDS'den düşük olması aslında şaşırtıcı değildir. Ayrıca farkın hastaların genelinde ve kızlarda anlamlı bulunmasına rağmen erkeklerde anlamsız bulunması hasta grubumuzda kızlarda boy kısalığının erkeklerden fazla olmasıyla ilişkili olabilir. NEB'ye erişmiş 9 hastanın NEB SDS ile hedef boy SDS arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0,405$). Kızlarda ve erkeklerde ayrı olarak değerlendirildiğinde de anlamlı farklılık saptanmamıştır (sırasıyla, $p=0,545$ ve $p=0,768$). Ancak NEB'ye erişmiş hasta sayısının az olması buna ilişkin değerlendirmeyi çok anlamlı kılmamaktadır.

Hastaların son değerlendirmedeki boy SDS değerini veya NEB SDS değerini hedef boy SDS ile karşılaştıran farklı çalışmalar muhtemelen hasta grubuna ait farklı özellikler nedeniyle değişken sonuçlardan bahsetmektedir. Benzer sonuçlardan bahseden Cohen ve arkadaşlarının çalışmasında puberteyi tamamlamadan önce HKHT yapılmış, BH tedavisi almamış 28 hastanın HKHT sırasındaki boy SDS değeri NEB SDS ve hedef boy SDS ile karşılaştırılmıştır. Sonuç olarak hastaların HKHT sonrasındaki boy SDS değeri hedef boy SDS değerinden daha düşük bulunmasına rağmen 28 hastanın 27'sinin NEB SDS değerinin normal kabul edilen aralıkta bulunduğu NEB'si kısa olan hastanın ise hem kraniyal RT hem de TVI uygulanmış gruptan olduğu bildirilmiştir (32). HKHT'den sonra NEB SDS'nin hedef boy SDS'den düşük olduğunu bildiren yayınlar da vardır (44).

BHE bazı yazarlarca, HKHT yapılmış çocuklarda büyüme geriliğinin başlıca nedeni olarak suçlanmış olup HKHT sonrası BHE oranı %20-85 arasında bildirilmektedir (40, 71, 72, 105, 109). Bu noktada çalışmamızın önemli bir kısıtlılığı da büyüme hızı düşük ve boyu kısa olan hastalarımıza standart şekilde BHUT yapılamamış olmasıdır.

TVI temelli HR'nin HKHT'den sonra büyüme geriliği ve boy kısalığı gelişmesinde önemli rol oynadığı iyi bilinmesine karşın (60) (39) BU, BUCY veya diğer alkile edici ajanların büyüme ile ilgili sonuçları tartışmalı olup büyüme geriliği gelişmesindeki kesin rolleri henüz netlik kazanmamıştır (38). Çalışmamızda olduğu gibi sadece KT ile hazırlık sonrası HKHT yapılmış hastalarda büyüme geriliği ve boy kısalığına ilişkin farklı sonuç ve görüşler vardır. Bazı yayınlar hastalara daha önceden kraniyal RT uygulanmadığı sürece BU temelli hazırlık rejimleriyle büyüme geriliği oranlarının çok düşük olduğunu bildirmektedir (60, 85). Genetik hastalıklar nedeniyle HKHT yapılan hastalarda transplantasyon pubertal büyüme sıçraması dönemine denk gelmediği sürece genellikle büyümenin BU temelli HR'den etkilenmediği (95, 96), hatta Talasemi gibi altta yatan hastalığın büyümeyi engellediği durumlarda bu şekildeki HR ve HKHT'den sonra büyümenin hızlanabileceği bildirilmiştir (94). Michel ve arkadaşlarının çalışmasında TVI uygulanmış ve TVI uygulanmadan BUCY ile hazırlanarak HKHT yapılmış 45 AML'li çocuğun büyümesi değerlendirilmiş ve BUCY grubunda 4 hastanın kraniyal RT öyküsü de olmasına rağmen belirgin büyüme geriliği göstermediği bildirilmiştir

(60). Afify ve arkadaşlarının çalışmasında AML nedeniyle BUCY ile hazırlık yapıldıktan sonra HKHT yapılmış 23 hastanın HKHT yapıldığı sırada ve sonrasındaki 5 yılda yıllık olarak belirlenen boy SDS arasında anlamlı farklılık saptanmadığı, yani anlamlı bir büyüme geriliği göstermedikleri bildirilmiştir (85). Bununla birlikte literatürde değişken oranlarda da olsa BU temelli veya diğer KT ajanlarıyla hazırlık sonrası büyüme geriliği bildirilen yayınlar da vardır. Bazı araştırmacılar bu hastalarda muhtemelen BHE'ye bağlı olarak büyüme geriliği geliştiğini bildirmiştir (91-93). Sadece KT ile özellikle BUCY kullanılan rejimlerin epifizyal büyüme plağı üzerinde toksik etki yaratarak da büyüme geriliğine neden olabileceği bildirilmiştir (47). Daha önce de bahsedildiği gibi hastaların çoğunlukla KT temelli HR ile hazırlandığı hasta grubumuzda boy kısalığının HKHT öncesi ve son değerlendirme için yakın oranlarda olması, HKHT'nin bu sonuç üzerine doğrudan etkisini değerlendirmeyi zorlaştırmaktadır. Hastalarda son değerlendirmede saptanmış kayda değer orandaki mevcut boy kısalığının HKHT sürecinden ziyade primer hastalığın kendisi ya da tedavisi aşamasındaki kayıplarla oluşup zamanla geri kazanılmadığı izlenimi uyandırmaktadır.

Çok değişkenli logistik regresyon analizine göre, hasta grubumuzda HKHT'den 2 yıl ve daha sonrasında değerlendirilen boy SDS'ye göre belirlenmiş kısa boy açısından cinsiyetin etkili olduğu görülmüştür. Buna göre erkeklere göre kızlarda boy kısalığı görülme ihtimali 8,63 kat fazla bulunmuştur. Literatürde aslında HKHT'den sonra erkek hastaların kızlara göre boy kısalığı açısından daha büyük risk taşıdıkları bildirilmektedir. BU açıdan cinsiyetin önemli bir risk faktörü olmadığını bildiren yayınlar da vardır (32, 40). Çalışma grubumuzda HKHT'den sonra gonad yetmezliği istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte kızlarda erkeklerden daha sık görülmüştür ($p=0,056$). 19 kız hastanın 9'unda ve 21 erkek hastanın 4'ünde gonad yetmezliği saptanmıştır. Kızlarda gonad yetmezliğinin erkeklerden daha sık olmasının kızlarda boy kısalığının daha fazla görülmesine katkısı olabileceği düşünülmüştür.

Çok değişkenli logistik regresyon analizlerinde anlamlı bir risk faktörü olarak saptanmasa da MA HR'nin boy kısalığı olanlarda olmayanlara göre anlamlı derecede daha fazla kullanıldığı görülmüştür ($p=0,033$). Literatürde HR'nin boy kısalığı üzerine etkisini inceleyen çalışmalar MA ve NMA rejimlerden çok TVI içeren

rejimlerle sadece KT içeren rejimlerin sonuçlarını kıyaslamaktadır. Ancak MA rejiminin, NMA rejime göre etkisinin ve toksisitesinin daha fazla olduğu değişmez bir gerçektir ve MA HR ile HKHT'den sonra akut toksisiteler yanında büyüme geriliği, gonad yetmezliği ve sekonder malignitelerin iyi bilinen geç komplikasyonlar olduğu da bildirilmiştir (52)

HR ve HKHT sürecinin kendisine ilişkin büyüme geriliği ve boy kısalığına dair daha net bilgilerin elde edilmesi ancak homojen hasta popülasyonunda prospektif çalışmalarla standart ve periyodik ölçümlerin yapılması, tüm hastalarda NEB'nin ve hedef boyların değerlendirilmesiyle mümkün görünmektedir. Şu anki verilere göre mümkün olduğunca tam doz TVI içeren rejimlerin kullanılmasından kaçınmak hatta tercihen TVI içermeyen hazırlık rejimleri geliştirmek önemli görünmektedir.

Tiroid ile ilgili komplikasyonlar: Tiroid disfonksiyonu allojenik ve otolog HKHT'den sonra en sık görülen endokrin komplikasyondur ve genel olarak hastalarda sıklığı %2-56 olarak bildirilmektedir (130). Çocukluk çağında yapılan HKHT sonrasında da TD sık görülen geç etkilerden birisi olarak bilinmektedir. Farklı merkezler HKHT'den sonra pediatrik hasta popülasyonunda TD insidansını kohortun genişliği, izlem süresindeki farklılık ve uygulanan transplantasyonun tipine bağlı olarak %0- 52 arasında bildirmişlerse de (39, 60, 85, 133-136, 140, 142, 143) geniş seriler genellikle yaklaşık %30 oranında bir insidanstan bahsetmektedir ve bu oran erişkin hastalar için bildirilenden çok daha yüksektir.

Çalışmamızda toplam 51 hastanın 8'inde (%15,7) TD saptanmıştır. Hastaların 5'i primer subklinik hipotiroidi, birisi primer aşikar hipotiroidi ikisi de santral hipotiroididir. Subklinik hipotiroidisi olan hastalardan birisinin son değerlendirmede anti-TPO antikoru da pozitif saptanmıştır.

Literatürde bildirilmiş daha yüksek TD insidansları genellikle TVI uygulanmış hastalarla ilişkili olup (135, 140) çalışmamızda olduğu gibi sadece KT temelli HR sonrası daha düşük oranlardan bahsedilmiş hatta TD gözlenmediği de bildirilmiştir (85). Ancak KT temelli HR sonrası pek çok çalışma da azımsanmayacak düzeyde TD insidansı bildirmiş olup çalışmamız literatürdeki diğer benzer çalışmalarla kıyaslandığında bildirilmiş olan %0-29 insidans aralığı içerisinde

(60, 85, 133-135) bir oran saptadığımız ve bu açıdan verilerimizin literatürle uyumlu olduğu görülmektedir.

Michel ve arkadaşlarının çalışmasında AML nedeniyle HKHT yapılmış ve HR'de BUCY kullanılmış 26 çocuk hastanın ortalama 5,9 yıl izleminde hastaların %9'unda TD saptandığı bildirilmiştir (60). Afify ve arkadaşlarının çalışmasında AML nedeniyle HKHT yapılmış ve HR'de BUCY kullanılmış 21 çocuk hastanın ortalama 4,9 yıl sonra tiroid hormon düzeyleri değerlendirilmiş ve hastalarda aşikar hipotiroidi saptanmadığı bildirilmiştir. Normal düzeyde sT4 ile birlikte TSH düzeyinde yükseklik saptanan 3 hastadan 2'sinin izleminde hormon düzeylerinin düzeylerin normal aralıkta saptandığı ancak uzun zamandır değerlendirilmemiş bir hastanın HKHT'den sonra 10. yıldaki son değerlendirmesinde TSH yüksekliği saptandığı bildirilmiştir (85). Slatter ve arkadaşlarının çalışmasında primer immün yetmezlik nedeniyle HKHT yapılmış ve HR'de BUCY kullanılmış olan 83 çocuk hastanın %11'inde 0,33-4,5 yıllık izlem sonunda TD saptanmıştır (133). TD saptanmış olan 9 hastanın 2'sinde primer aşikar hipotiroidi, 7'sinde subklinik hipotiroidi saptandığı bildirilmiştir. Berger ve arkadaşlarının çalışmasında ALL nedeniyle HKHT yapılmış, HR'de bir kısmı sadece KT almış, bir kısmı da TVI ile birlikte KT almış toplam 153 çocuğun TD insidansı bildirilmiştir. Tüm hastaların ortalama 8,5 yıl (5-16,6) sonraki değerlendirmesinde 16 hastada aşikar hipotiroidi, 46 hastada subklinik hipotiroidi saptandığı, sadece BUCY ile hazırlanmış 14 hastanın 2'sinde aşikar hipotiroidi, 2'sinde de subklinik hipotiroidi saptandığı bildirilmiştir (BUCY alanlar içinde TD oranı %29) (134). Sanders ve arkadaşlarının çalışmasında ise hematolojik malign ve hematolojik nonmalign hastalıklar nedeniyle HKHT yapılmış toplam 791 çocuğun 1-30 yıllık izleminde saptanan TD oranı belirlenmiş olup BUCY veya BU ile birlikte başka KT'ler kullanılarak hazırlanmış 108 hastadaki TD oranı %23 olarak bildirilmiştir (135).

Literatürde hipotiroidinin hastalarda en sık görülen TD türü olduğu ve hipotiroidi olgularının çoğunun da primer aşikar hipotiroididen çok primer subklinik hipotiroidi olduğundan bahsedilmektedir. Çalışmamız bu açıdan da literatürle uyumludur. Slatter ve arkadaşlarının çalışmasında (133) TD saptanmış 9 hastanın 2'si primer aşikar hipotiroidi ve 7'si primer subklinik hipotiroidi iken çalışmamızda TD saptanmış 8 hastanın 5'inde primer subklinik hipotiroidi ve birinde primer aşikar

hipotiroidi saptanmıştır. İki hastamız ise santral hipotiroidi tanısı almıştır. Güncel yaşı 16,6 olan bir erkek hastamıza FAA nedeniyle 5 yıl önce HKHT yapılmış ve nakilden 2 yıl sonra yapılan tetkiklerde eş zamanlı olarak santral hipotiroidi ve santral adrenal yetmezlik saptanmıştır. Kranial RT veya kranial cerrahi öyküsü olmayan hastanın hipofiz MRG'si normal olarak değerlendirilmiştir. Opere inmemiş testis öyküsü de olan hastanın izleminde bir yıl sonra primer gonad yetmezliği saptanmıştır. Literatürde FAA'ya eşlik edebilecek endokrin sorunlardan bahsedilmektedir (28, 42, 46). Hastamızda saptanmış bu endokrin sorunların da FAA ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür (bu konuya FAA hastalarında endokrin sorunların sıklığının tartışıldığı son kısımda tekrar değinilmiştir). 6 yıl önce ALL nedeniyle MA HR sonrası HKHT yapılan 13,6 yaşındaki bir kız hastamız da son değerlendirmesinde santral hipotiroidi tanısı almış olup benzer şekilde kranial travma, cerrahi veya RT öyküsü yoktur. Literatürde HKHT'den sonra hastalarda bildirilen santral hipotiroidi olguları genellikle kranial RT maruziyetiyle ilişkili olup bu açıdan hastamızda saptanmış santral hipotiroidi HKHT ile çok ilişkili görünmemektedir.

Hastaların HKHT'den sonra birkaç aydan 5 yıla kadar olan sürede otoimmün tiroidit veya Graves hastalığı geliştirebilecekleri bildirilmiştir (10). Çalışmamızda daha önceden bilinen tiroid sorunu olan veya son değerlendirmede tanı alan hastaların anti-TPO antikor düzeyi değerlendirilmiştir. Buna göre 1 hastanın anti-TPO düzeyi yüksek saptanmıştır. 18,7 yaşındaki bu kız hastaya HFS tanısıyla 3 yıl önce BUCY ile hazırlık sonrası HLA tam uyumlu kardeşinden periferik kök hücre nakli yapılmıştır. HKHT'den 6 ay sonra sT4 ve sT3 düzeyinde yükselme ve TSH düzeyinde baskılanma saptanan ve o dönemde tiroid otoantikorları negatif olan hasta asemptomatik olduğundan tedavisiz izlenmiş, 4 ay sonrasında sT4 düzeyi normal aralıkta iken TSH düzeyinde yükselme saptanması nedeniyle primer subklinik hipotiroidi kabul edilerek Na-L-tiroksin tedavisi başlanmıştır. Hastanın anti-TPO antikor pozitifliğinin saptandığı son değerlendirmedeki tiroid USG'de tiroidit lehine bulguları olduğu saptanmıştır. Hastanın donörü olan kardeşinde otoimmün tiroid hastalığı gelişmesine dair elimizde veri yoktur. Donörün tiroid otoantikorlarının değerlendirilmesinin bu hasta için etyolojinin aydınlatılmasında yararlı olacağı

düşünülmekle birlikte literatürdeki veriler ışığında HKHT süreci ile ilişkili olması mümkün görünmektedir.

Skalar ve arkadaşları pediatrik HKHT'den sonra gelişen 3 otoimmün hipertiroidizm olgusu bildirmiş, tümünün T4 ve/veya T3 düzeyleri yüksek ve TSH düzeyleri baskılı haldeyken 2 olgunun TSH reseptörüne karşı antikor düzeyinin de yüksek olduğunu göstermişlerdir. Nihayetinde 3 HKHT donöründe de TSH reseptör antikor düzeyinin yüksek bulunduğu bildirilmiştir (162). Başka bir çalışmada ise ciddi aplastik anemi nedeniyle CY ile hazırlık sonrası HKHT yapılmış 100 çocuktan birinde otoimmün tiroid hastalığı bildirilmiş ve bu insidansın normal okul çağı çocuğu popülasyonunda beklenen %1'den farklı olmadığı şeklinde değerlendirilmiştir (155). Yine de yaşam boyu otoimmün tiroid hastalığı geliştirme açısından net bir risk oranı verilememiştir.

Çalışmamızda incelenen değişkenlerden hiçbirisi TD gelişmesinde bir risk faktörü olarak belirlenmediği gibi TD olan ve olmayanlar arasında da bu değişkenler açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır. Genel olarak çocukluk çağı HKHT'den sonra komplikasyonları değerlendiren çalışmalarda olgu sayısının az ve izlem süresinin kısa olması önemli bir kısıtlılık olarak bildirilmektedir. Bu açıdan az sayıda ve heterojen bir hasta grubuyla yapılmış, izlem süresinin görece kısa olduğu çalışmamızda değişkenler arasında belirlenebilen bir risk faktörü olmamasının söz konusu kısıtlılıkla ilgili olabileceği düşünülmüştür.

HKHT öncesi HR'de boyun bölgesini kapsayacak şekilde ışınlamaya maruz kalmış hastalarda gözlenebilen ciddi bir komplikasyon da tiroid neoplazileridir. Çalışmamızda hastalarımızı tiroid neoplazisi yönünden değerlendirmek için tümünün tiroid palpasyonu yapılmış olup hiç birinde şüpheli bir bulguya rastlanmamıştır. Yine aynı amaçla bilinen TD olan 8 hastanın 6'sına tiroid USG yapılmış ve hiçbirisinde tiroid nodülü veya malignite lehine bulguya rastlanmamıştır.

Hem benign hem de malign tiroid neoplazmalarının gelişmesinde tiroid bezinin ışınlanmasının önemli bir risk faktörü olduğu iyi bilinmektedir (43, 56, 199). Çalışmamızdaki hasta grubunun neredeyse tamamı RT almadan, sadece KT içeren HR ile hazırlanmış hastalardır. BUCY gibi sadece KT içeren HR sonrası tiroid malignitesi gelişimine dair henüz yeterli veri yoktur (1). Hasta grubumuzda benign

ya da malign tiroid nodülü saptanmamış olması hastalarımızın çoğunluğunun RT'ye maruz kalmamış olmasıyla ilişkilendirilebilir. Hasta grubumuz tiroid nodül ve maligniteleri açısından risk faktörlerini taşımadığından tüm hastalara tiroid USG yapılmamıştır.

Gonad yetmezliği ve reproduktif sistem ile ilgili komplikasyonlar: Gonad yetmezliği HKHT sonrasında sık görülen geç dönem endokrin komplikasyonlardan birisidir ve asıl olarak uygulanan HR'ye bağlı olarak meydana gelir. Prepubertal dönemde HKHT yapılmış çocuklarda gonad yetmezliği pubertede gecikme ve/veya ilerlememe şeklinde kendini gösterirken puberteyi tamamlamış olgularda seks hormon yetersizliği bulguları ve infertilite öncelikli sorun olarak ortaya çıkabilmektedir. Çalışmamızdaki hastalarımız çoğunlukla, puberte yaşına geldiğinde pubertal gelişim sorunlarının fark edilmesi veya rutin kontrollerde gonad yetmezliğinin klinik ve/veya laboratuvar bulgularının gözlenmesiyle tanı almışlardır.

Kızlarda puberte başlangıcının zamanlaması normalde 8 yaştan 13 yaşa kadardır ve meme tomucuğunun ortaya çıkmasıyla belirlenmiştir. Erkeklerde ise puberte 9-14 yaşlarında testislerin büyümesi (≥ 4 ml) ile başlar (10). Buna göre normal koşullarda gonad yetmezliğinden şüphelenmek ve tetkik etmek için kızlarda 13 ve erkeklerde 14 yaşına kadar beklenirken HKHT yapılmış hastalarda puberte gelişim sorunlarının sıklığı nedeniyle pubertal yaşlar olan kızlarda 8 ve erkeklerde 9 yaşından sonra gonadotropin düzeylerindeki yükseklik primer gonad yetmezliğini düşündürür. Hasta grubumuzda da hastaları primer gonad yetmezliği açısından tetkik etmek için 13 ve 14 yaşları beklenmemiştir. Son değerlendirme sırasında 8 yaşından büyük kızlar ve 9 yaşından büyük erkeklerin gonadotropin ve seks hormonu düzeylerine bakılarak gonad yetmezliği olan hastalar belirlenmiştir. Daha küçük yaştaki hastaların her ne kadar gonadlarının etkilenmiş olma olasılığı varsa ve daha sonrası için gonad yetmezliği geliştirme açısından risk taşısalar da değerlendirmek mümkün olmadığından bu açıdan değerlendirmeye alınmamıştır.

Gonad yetmezliği açısından değerlendirilmiş 40 hastanın 13'ünde (9 kız, 4 erkek) gonad yetmezliği belirlenmiştir (%32,5). Gonad yetmezliği saptanmış 13 hastanın 12'sinde primer gonad yetmezliği saptanırken bir hastada ise santral gonad yetmezliği saptanmıştır. Santral gonad yetmezliği düşünülen hastada santral süreci

açıklayacak bir patoloji tespit edilememiş ve HKHT süreci ile ilişkisi kurulamamış olmakla birlikte yapısal puberte gecikmesi de ayırt edilememiş ve tamamen dışlanamamıştır. HKHT'den sonra bildirilen hipogonadizm genellikle gonadların hasarlanmasıyla oluşan primer hipogonadizmdir. Bununla birlikte HKHT uygulaması sırasında özellikle yüksek dozlu kraniyal RT'ye maruz kalan hastalarda ışınlamanın hipotalamus-hipofiz bölgesine hasar vermesi ve böylece gonadotropin salınmasının bozulmasıyla santral hipogonadizm görüldüğü de bildirilmiştir (185). Bu haliyle hastamızdaki santral hipogonadizm HKHT ile ilişkili görünmemektedir.

Literatürde HKHT'den sonra görülen gonad yetmezliği ve reproduktif sorunlar ile ilgili çalışmalar farklı yaştaki farklı hasta gruplarında yapılmış olup izlem süreleri de farklıdır. Prepubertal dönemde HKHT yapılmış çocuklarda pubertal sorun ve hipergonadotropik hipogonadizm sıklığını bildiren çalışmalar olduğu gibi prepubertal ve/veya postpubertal dönemde HKHT yapılmış hastalarda daha uzun vadeli izlemde gonad fonksiyonlarının geri dönmesi ve fertilitite oranı, hatta doğumla ilgili verileri bildiren çalışmalar da mevcuttur. Çalışmamız hastaların uzun vadeli reproduktif sistem sonuçlarını, primer gonad yetmezliği olanların gonad fonksiyonlarında geri dönme veya fertilitite ile ilgili sonuçlarını içermemektedir. Son değerlendirme sırasında hastalarımız arasında evli ve/veya çocuk sahibi olan yoktur. Ancak tüm çalışma grubumuzda yaşı en büyük olan hastanın bile 22,9 yaşında olduğu düşünülürse fertilitite sonuçları için daha uzun süreli izlem gerektiği görülmektedir. Yaşı uygun erkek hastalarda testislerde germ hücre hasarı ve fertilititeyle ilgili fikir sahibi olmak için önemli bir yöntem olan sperm analizi çalışmamızda yapılmamıştır ve çalışmamızın önemli kısıtlılıklarından birisidir.

Puberte öncesi dönemde HKHT yapılmış çocuklarda her iki cinsiyet için de puberte bulgularında gecikme veya puberte gelişiminde yetersizlik görülebilir (8). Daha çok postpubertal hastalarda görülen diğer reproduktif riskler arasında ise her iki cinsiyet için gonad yetmezliği bulguları ve infertilite sayılabilir. Prepubertal kızlarda HKHT'den sonra tam olmayan puberte gelişimi ve puberte gelişiminde yetersizliğin yaklaşık %57 oranında gözlemlendiği bildirilmiştir (135). Ancak pubertal gelişimdeki gecikmenin uygulanan HR'ye bağlı olarak %16 ile %72 arasında değiştiğinden bahsedilmektedir (143, 184). Çocukken HKHT yapılmış kızlarda fertilitite sonuçlarını da içeren geniş kapsamlı çalışmalarda over yetmezliği oranı %65-84 olarak

bildirilmektedir (177-180). Kapsamlı bir çalışmada kızlarda HKHT'den sonra gebelik oranı %4,5 olarak bildirilmiştir (177).

Prepubertal erkeklerde HKHT'den sonra pubertal yetmezliğin yaklaşık %53 oranında görüldüğü bildirilmiştir (135). Ancak pubertal gelişmedeki gecikme riskinin uygulanan HR'ye bağlı olarak %14 ile %81 arasında değiştiğinden bahsedilmektedir (143, 184). Testiküler relaps için yüksek doz (>24 Gy) testiküler RT uygulanmış erkeklerin pubertal yetmezlik geliştirme açısından çok yüksek risk altında oldukları bildirilmiştir (195). Çocukluk çağında HKHT yapılmış erkeklerde HR tipi ve dozuna bağlı olarak testiküler yetmezlik oranı %48-85 olarak bildirilmiştir (177, 182, 183). Bir çalışmada HKHT'den sonra erkeklerde çocuk sahibi olma oranı %1,3-24 olarak belirlenmiştir (177).

Shalitin ve arkadaşlarının çalışmasında çocukluk ve adolesan dönemde TVI veya KT temelli HR sonrası HKHT yapılmış hastalar gonad disfonksiyonu açısından değerlendirilmiştir. Spontan puberte için kızlarda 13 erkeklerde 14 yaş sınır olarak kabul edildiğinde değerlendirmeye uygun toplam 28 kız hastadan 15'inin (%53,6) ortalama 14,27 yaşında hipogonadizm tanısı aldığı (puberteye giremeyen 3 hasta, pubertede durma saptanan 3 hasta ve sekonder amenore ya da gonad disfonksiyonu bulgusu saptanan 9 hasta), değerlendirmeye uygun toplam 31 erkek hastanın 9'unun (%29) ortalama 15,3 yaşında hipogonadizm tanısı aldığı bildirilmiştir (puberteye girememiş 2 hasta, pubertesi durmuş 5 hasta, gonad disfonksiyon bulgusu olan 2 hasta) (19). Leung ve arkadaşları MA HR uygulandıktan sonra (%79 TVI içeren) HKHT yapılmış 155 hastanın (%47 kız) geç dönem komplikasyonlarını incelemiştir. Son değerlendirmede 15 erkek ve 4 kız hastanın yaşına uygun olarak prepubertal olduğu ve geriye kalan hastalarda hipogonadizm açısından 10 yıldaki kümülatif insidansın kızlarda %57,4 erkeklerde ise %20,3 olarak belirlendiği bildirilmiştir (39). Dvorak ve arkadaşlarının çalışmasında hematolojik malign ve nonmalign hastalıklar nedeniyle 3 yaşından önce HKHT yapılmış 51 çocuğun (%55 kız) geç dönem komplikasyonları değerlendirilmiştir. %66 TVI içeren rejimle hazırlanmış hastaların arasında değerlendirme sırasında 12 yaşından büyük olan 18'inin 6'sında (%33) pubertal gecikme lehinde bulgu saptandığı bildirilmiştir (142). Teinturier ve arkadaşlarının çalışmasında malign tümör nedeniyle daha önceden KT uygulanmış 21 kız hastanın over fonksiyonları değerlendirilmiştir. MA HR sonrasında otolog

HKHT yapılmış hastaların değerlendirme sırasında ortanca 14,5 yaşında (11,5-21 yaş) olduğu, 9'unun normal pubertal gelişim gösterdiği ve bunlardan 6'sının mens gördüğü ancak diğer 12 kızda (%57) klinik ve laboratuvar olarak over yetmezliği gösterildiği bildirilmiştir (pubertal gelişimi olmayan 6 kız, pubertal gelişimde durma olan 2 kız ve sekonder amenoreesi olan 4 kız). Bu 12 kızın hepsinin gonadotropin düzeylerinin menapozal seviyede olduğu bildirilmiştir (51). Afify ve arkadaşları AML nedeniyle tek KT protokolü uygulandıktan sonra BUCY içeren HR ile HKHT yapılmış çocukların geç dönem komplikasyonlarını değerlendirmiştir. 23 hastanın dahil edildiği ve ortanca izlem süresinin 4,9 yıl (1-10 yıl) olduğu çalışmada 8 kız hastanın 2'si prepubertal kalırken 4'ünün spontan olarak puberteye girdiği ancak 8 hastanın tümünde gonadotropinlerin yüksek bulunduğu, bir hastanın da HKHT'den sonra 6. yılda normal östrodiol düzeyleri ile spontan menarş geliştirip SHRT ihtiyacı göstermediği bildirilmiştir. Erkek çocukların tümünün puberteye spontan olarak girdiği, ancak anlamlı bir kısmının (6/12) FSH düzeylerinin yüksek olup spermatogenezde bozulmayı düşündürdüğü, LH yüksekliğinin sadece 2 hastada olduğu, testosteron düzeylerinin ise orşiektomi yapılmış bir hasta dışında normal olduğu bildirilmiştir (85). Mayer ve arkadaşlarının çalışmasında ALL nedeniyle prepubertal dönemde HKHT yapılmış ve tamamı TVI içeren rejimle hazırlanmış 21 hasta (15 erkek, 6 kız) 2-14 yıllık takipleri sonrasında gonad fonksiyonları açısından değerlendirilmiştir. 13 yaşını geçmiş kızlarda yüksek FSH ve LH düzeyleri görülme oranları sırasıyla %75 ve %75 iken 14 yaşını geçmiş erkeklerde yüksek FSH ve LH düzeyi görülme oranları sırasıyla %100 ve %89 olarak bildirilmiştir (190). Literatürde bildirilmiş oranlar göz önünde bulundurulduğunda, hasta grubumuzda saptanmış %32,5 hipogonadizm oranı literatürdeki pek çok yüksek oranın altında olmakla birlikte azımsanmayacak derecededir. Literatürdeki pek çok çalışmadaki hasta popülasyonu veya çalışma dizaynına ilişkin farklılıklar söz konusudur. Çalışmalar arasındaki bu heterojenite düşünüldüğünde HKHT'nin gonad fonksiyonları ve reproduktif duruma etkisi ile ilgili farklı insidanslardan bahsedilmesi şaşırtıcı değildir.

Çalışmamızda hastalarımızdaki gonad yetmezliği için risk faktörleri belirlenmeye çalışılmıştır. Çalışmamızda gonad yetmezliği olanların HKHT yaşının gonad yetmezliği olmayanlara göre anlamlı derecede daha büyük olduğu saptanmıştır

(gonad yetmezliği saptanmış 13 hastanın ortalama yaşı: $11,7 \pm 3,2$ iken gonad yetmezliği olmayan 27 hastanın ortalama yaşı: $8,5 \pm 3,8$ $p=0,014$). Çok değişkenli lojistik regresyon analizinde ise HKHT sırasında 10 yaş ve üstünde olmanın gonad yetmezliği riskini 49,76 kat arttırdığı görülmüştür (%95 güven aralığı 4,446-556,930). Bu açıdan literatürde çoğunlukla değinilen bir risk faktörü olan HKHT yaşının 10 yaşın üzerinde olmasının hasta grubumuzda da anlamlı bir risk faktörü olduğu görülmektedir (1, 39, 137, 216). Jadoul ve arkadaşlarının çalışmasında ortalama $9,8 \pm 5,2$ yaşında malign ve nonmalign nedenlerle HKHT yapılmış toplam 35 kız hasta (18'i TVI ile hazırlanmış) kesitsel olarak gonad yetmezliği ve etkileyen faktörler açısından değerlendirilmiştir. HKHT sırasında 10 yaşında veya daha küçük olanların ve TVI kullanılmadan hazırlanmış olanların over fonksiyonlarının daha iyi olduğu bildirilmiştir (137). Leung ve arkadaşlarının çalışmasında malign ve nonmalign hastalıklar nedeniyle ortalama 9,7 yaşında (0,5-21,4) HKHT yapılmış toplam 155 hastada (%47 kız) hipogonadizmle ilişkili faktörler değerlendirildiğinde kız cinsiyet ve HKHT yaşının büyük olmasının hipogonadizm gelişmesi açısından anlamlı risk faktörleri olduğu ve özellikle HKHT'nin 8 yaşından sonra yapılmasının riski arttırdığı bildirilmiştir (39).

Çalışmamızda gonad yetmezliği saptanmış hastaların primer hastalığının tanı yaşının gonad yetmezliği olmayanlardan anlamlı derecede daha büyük olduğu da gözlenmiştir (gonad yetmezliği saptanmış 13 hastanın primer hastalığının ortalama tanı yaşı $9,3 \pm 4,3$ iken saptanmamış olanlarda $6,1 \pm 3,8$ $p=0,018$). Bu gözlemin daha ziyade HKHT yaşı ve HKHT sırasında pubertede olmayla ilgili olduğu düşünölmüştür.

Çalışmamızda cinsiyet anlamlı bir risk faktörü olarak belirlenmediği gibi gonad yetmezliği olan ve olmayan grupların karşılaştırılmasında kız veya erkek cinsiyet sıklığı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p=0,056$). Literatürde kız cinsiyetin HKHT'den sonra gonad yetmezliği gelişmesinde anlamlı bir risk faktörü olduğu pek çok yayında bildirilmiştir (1, 2, 31, 39). Çalışmamızda istatistiksel olarak anlamlı bulunmasa da kızlarda daha yüksek oranda gonad yetmezliği saptanmıştır ($p=0,056$). İstatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanamamasının hasta sayısının az olmasıyla ilişkili olabileceği düşünölmüştür.

Çalışmamızda maalesef hastaların HKHT sırasındaki puberte evrelerine dair verilere ulaşılammıştır. Hastaların HKHT sonrasındaki gonad fonksiyonları ve reproduktif durumu açısından HKHT sırasındaki puberte evresi önemli bir faktör olarak değinildiğinden bu açıdan dolaylı olarak değerlendirilmeye çalışılmıştır. Literatürde kızlarda 10 yaş ve erkeklerde 12,5 yaş sonrası puberte dönemi, öncesi ise prepubertal dönem kabul edilerek yapılmış çalışmalar mevcuttur (19). Çalışmamızda da benzer bir yol izlenmiş ve hastalar HKHT sırasındaki yaşlarına göre prepubertal ve pubertal olarak değerlendirmeye alınmıştır. Buna göre HKHT sırasında söz konusu yaşlardan (kızlarda 10, erkeklerde 12,5 yaş) daha küçük olmanın yani prepubertal olmanın çok değişkenli analizde bir risk faktörü olarak belirlenmediği görülmüştür. Ancak gonad yetmezliği saptanan hastalara kıyasla gonad yetmezliği saptanmamış hastalar arasında HKHT yaşı prepubertal olanların oranı anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p=0,032$). Literatüde prepubertal dönemde yapılan HKHT'nin gonad fonksiyonlarının korunması, geri dönmesi ve fertilité olasılığının artması ile ilişkisinden bahsedilmektedir (19, 39, 216). Leung ve arkadaşlarının yukarıda bahsedilen çalışmasında HKHT sırasında prepubertal olan hem kız hem de erkeklerin pubertal veya postpubertal olanlara göre hipogonadizm geliştirme açısından daha düşük risk taşıdıkları belirlenmiştir (kızlar için OR 9,9; $p=0,007$ erkekler için OR 4,5; $p=0,015$) (39).

Çalışmamızda hematolojik malign hastalıklar da dahil tanımladığımız hastalık gruplarından hiçbirisi gonad yetmezliği gelişmesinde anlamlı bir risk faktörü olarak saptanmamıştır. Ancak gonad yetmezliği olan hastalar arasında olmayanlara kıyasla daha fazla oranda hematolojik malignite olduğu belirlenmiştir ($p=0,002$). Literatürde hastalık gruplarının gonad yetmezliği gelişmesi açısından etkisini değerlendiren çalışmalara rastlamak mümkündür. HKHT sürecinin ve özellikle HR'de uygulanan gonadotoksik tedavinin etkileri yanında malign hastalıklar nedeniyle daha önceden uygulanmış bazı tedavilerin de (yüksek doz alkile edici KT ajanları, özellikle gonad bölgesini kapsayan RT gibi) gonad hasarı ve yetmezliği gelişmesinde katkısı olduğu bilinmektedir (19). Primer hastalık grubunun HKHT'den sonra gonad yetmezliği üzerine etkisini değerlendiren bir çalışmada çocuk ve adolesan dönemde KT veya TVI temelli HR sonrası HKHT yapılmış 61 hasta arasında (28 kız, 31 erkek) kızlarda %53,6 erkeklerde ise %29 oranında hipogonadizm

saptandığı, hem kız hem de erkek hastalarda primer hastalığın hematolojik malignite olmasının hipogonadizm açısından anlamlı bir risk faktörü olduğu bildirilmiştir (19). Mertens ve arkadaşlarının çalışmasında 6-54 yaşlar arasında iken malign ve nonmalign nedenlerle HKHT yapılmış 270 hastanın gonad fonksiyonları değerlendirilmiştir. HKHT'den sonra geçen sürede erkeklerin %92'sinin kadınların ise %99'unun gonad disfonksiyonu bulguları geliştirdiği bildirilmiş olup 5 yıllık izlemde malign hastalığı olanların (tamamı hematolojik malignite) aplastik anemi olan hastalara göre (nonmalign olan hasta grubu) yüksek FSH düzeyleri saptanması açısından daha yüksek kümülatif olasılığa sahip olduğu bildirilmiştir.

Çalışmamızda çok değişkenli analizde HKHT öncesi kullanılan HR'nin NMA olmasının gonad yetmezliği riskini 0,068 kat azalttığı belirlenmiştir (%95 güven aralığı 0,006-0,745). Çok değişkenli analizde anlamlı bir risk faktörü olarak saptanmasa da gonad yetmezliği olanlar arasında MA HR kullanılmış olanların oranı gonad yetmezliği olmayanlardan istatistiksel olarak anlamlı derecede fazla bulunmuştur (sırasıyla %69,2 ve %33,3 p=0,033). MA HR kullanımının gonad disfonksiyonu açısından önemli bir risk faktörü olduğu literatürde değinilen bir konudur (1, 8, 132, 185). Pediatrik HKHT uygulamalarında MA HR yüksek oranda kullanılmaya devam etmektedir. Çocukların MA HR'nin etkilerine karşı organlarının immatüritesi nedeniyle özellikle daha hassas oldukları bildirilmektedir. NMA HR'nin reproduktif sisteme daha az zararlı oldukları bilinse de bununla ilgili veriler sınırlıdır. NMA HR ile kısa ve uzun dönem toksisitenin azaldığı bildirilmektedir. Literatürde çocuk ve adolesanlarda MA HR ile NMA HR'nin gonad yetmezliği açısından sonuçlarını karşılaştıran kapsamlı bir çalışma yoktur. Bu konuda erişkin kadın hastalarda yapılmış bir çalışmada, hematolojik hastalıklar nedeniyle NMA HR sonrası HKHT yapılmış 19-44 yaşları arasındaki hastalarda bu rejimin over fonksiyonları üzerindeki etkisi araştırılmıştır. 30 kadın hastadan 4'ünün fertilitésinin devam ettiğine dair bulgular gösterdiği bildirilmiştir. Literatürde NMA HR uygulamasının gonad yetmezliğine ilişkin sonuçları değiştirmedini bildiren yayınlar da vardır. Kyriacou ve arkadaşlarının çalışmasında ortanca 43,5 yaşındaki (23-55 yaş) erişkin erkek hastalarda NMA HR'nin testis fonksiyonları üzerine etkisi araştırılmıştır. Hematolojik maligniteler nedeniyle NMA HR sonrası HKHT yapılmış olan 32 erkek hastanın testis fonksiyon sonuçları MA HR uygulanmış hastaların

sonuçlarıyla karşılaştırılarak değerlendirilmiştir. NMA HR’de hastalara fludarabin, melfalan ve CAMPATH-1H uygulandığı belirtilmiştir. HKHT’den sonra 6 ay sağ kalan ve 24 ay gözlem altında tutulan bu hastalarda gonadotropin ve testosteron düzeyleriyle belirlenen testis disfonksiyonu açısından NMA almış grubun MA HR uygulanmış grupla benzer sonuçlar gösterdiği bildirilmiştir (187). Özellikle önünde uzun bir yaşam olduğu düşünülen, henüz çocuk sahibi olmamış ve sonraki yıllarda bu açıdan daha fazla endişe yaşaması muhtemel olan çocuk ve adolesan hastaların primer hastalıklarının tedavisinde benzer etkinliği daha az gonadotoksisite ile sağlamak önemlidir. Bu hastaların bir kısmının altta yatan hastalıklarının tedavisine yönelik daha önceden de bir takım tedaviler almış olmaları, kümülatif hasarı azaltmak için HR’nin yoğunluğunun azaltılmasının önemini artırmaktadır. Bu açıdan uygun ajanları belirlemek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğu açıktır.

Literatürde gonad yetmezliği gelişmesinde risk oluşturabileceğinden bahsedilen başka değişkenler de mevcuttur. Hasta grubumuzda kronik GVHH olan veya allojenik HKHT yapılmış hastalar olmadığı gibi sadece 2 hastada TVI uygulanmıştır. Böylelikle otolog-allojenik HKHT’nin, GVHH varlığının veya TVI’nın sonuçlar üzerine etkisi değerlendirilememiştir. Bu açıdan çalışmamız daha çok KT temelli HR uygulanmış allojenik HKHT alıcılarında transplantasyondan en az iki yıl ve sonrasında saptanan, son değerlendirmede hala devam eden gonad yetmezliğini değerlendirmesi açısından önem taşımaktadır.

HKHT’den sonra hastaların bu derece yaygın görülen gonad yetmezliği ve reproduktif sorunlar açısından pubertal yaş itibarıyla periyodik olarak takip edilmesi ve sorunların erken saptanması önemlidir. Gonad yetmezliği saptanmış hastalarda uygun şekilde SHRT uygulanması bu hastaların puberte gelişimlerinin yeterli olmasını sağlayacaktır. Bunun yanında gonad yetmezliğine bağlı puberte döneminde yeterli boy sıçramasının olmaması ve kemik mineral kitlesinin oluşamaması riskleri de ortadan kalkmakta, hastaların yaşam kalitesi artmaktadır.

Gonad yetmezliği saptanmış hastaların uzun dönemde gonad fonksiyonlarının geri dönmesi ve hatta çocuk sahibi olabilmelerinin mümkün olduğu görülmektedir. Bununla birlikte gonad fonksiyonları bozulmamış veya geri dönmüş hastaların da daha ileri dönemde gonad yetmezliği gelişmesi açısından risk altında oldukları,

özellikle kadınlarda erken menapoz riskinin söz konusu olduğu bilinmektedir. Ayrıca hastalarda gonad yetmezliğini saptamak için puberte dönemini beklemek gerekmekte olup prepubertal yaştaki çocukların gonadotropin seviyelerinin normal olması gonadlarda etkilenmeyi dışlamamaktadır (8). Tüm bu sebeplerle hastaların puberte başlama yaşından itibaren, yakın olarak ve uzun süreli izlemleri çok önemlidir ve önerilmektedir.

HKHT'deki gelişmelerle hastalarda yaşam beklentisi artmaya devam ettiğinden primer hastalığın tedavisiyle birlikte iyi bir yaşam kalitesi sağlamak da giderek artan derecede önem kazanmakta ancak primer hastalıktan kurtulduktan sonraki dönemde, özellikle de henüz çocuk sahibi olmamış bireyler için gonad fonksiyonları ve fertilitate daha önemli hale gelmektedir. Bu noktada daha tedavi aşamasından önce ve tedavi aşamasında fertilitate koruyucu yaklaşımların önemi tekrar anlaşılmaktadır. Kullanılan HR'nin yoğunluğunu azaltmak ve mümkün olduğunca gonadotoksik olmayan ajanların seçimi ve bu yönde çalışmaların gerekliliğine tartışmamızda daha önce de değinilmiştir. Ancak bunun da öncesinde tedavi başlamadan elde edilerek saklanmış germ hücre veya embriyolarla fertilitenin korunmasına yönelik yaklaşımlar günümüzde çocuklarda uygulanabilir görünmese de etkili tek yol sayılmaktadır. Yine de özellikle yaşı uygun ve anlayabilecek adolesan hastalara ve ailelerine HKHT öncesi fertilitate koruyucu yöntemlerle ilgili bilgi verilmesi en azından sperm bankalamaya uygun adolesan erkeklerin belirlenip yönlendirilmesi önemli görünmektedir.

Kemik mineralizasyon bozuklukları (KMD düşüklüğü) ile ilgili komplikasyonlar: Çocukluk çağı kanserlerinden sağ kalan erişkinlerle yapılmış çalışmalar KMD'nin düşük olduğunu göstermekte ve böylece çocukluk çağındaki yetersiz KMD düzeyinin erişkinlikteki KMD üzerinde uzun dönem sonuçları olacağını düşündürmektedir (240). Erişkin ve çocuk HKHT hastalarında kemik dansitesi kaybı ve kemik dayanıklılığında azalma iyi bilinen bir komplikasyondur (1, 2). Kırıklar veya ağrı ile kendini gösterebileceği gibi sadece rutin taramalar sırasında KMD ölçümüyle de fark edilebilir.

Dünya Sağlık Örgütü KMD Z-skorunun -1 ile -2,5 arasında olmasını osteopeni, -2,5 ve daha altında olmasını ise osteoporoz olarak tanımlamaktadır (40,

108). Çocuklarda ise Z skorunun -2'nin altında olması düşük KMD göstergesi, üzerinde olması ise normal KMD olarak tanımlanmaktadır (107). Bununla birlikte literatürde çocukluk çağındaki hastaların KMD'sini değerlendiren pek çok önemli çalışmada KMD Z-skoru -1 ile -2 arasında olanlar ayrı değerlendirilmiş ve osteopenik olarak düşünülmüş; -2'nin altında olanlar ise ayrı değerlendirilmiş ve osteoporotik olarak düşünülmüştür (39, 142, 248, 249, 251). Çalışmamızda da KMD Z-skoru -1'in altında olan hastalar genel olarak "KMD Z-skoru düşük" hastalar şeklinde değerlendirilmiş olup -1 ile -2 arasında olanlar ve -2'nin altında olanların yüzdeleri de ayrı olarak belirlenmiştir. Buna göre çalışmamızda KMD'si değerlendirilmiş 44 hasta arasında KMD Z-skoru -1'den düşük olan toplam 13 hasta belirlenmiştir (%29,5). Hastalardan 4'ünün KMD Z-skoru -2'nin altında olup (%9) geri kalan 9 hastanın -1 ile -2 arasındadır (%20,5). Literatürde çocukluk çağında HKHT yapılmış hastalarda KMD Z-skoru -1 ile -2 arasında olanların oranı %18 ile %33 arasında olup Z-skoru -2'nin altında belirlenenlerin oranı %6 ile %21 arasında bildirilmektedir (248, 249, 251). KMD Z-skoru -2'nin altında olanları ayrıca belirtmeden -1'in altında olan tüm hastaların oranını birlikte bildiren çalışmalar da mevcuttur (39, 142). Çalışmamızda belirlenmiş düşük KMD oranları bu açıdan literatürde bildirilmiş oranlara benzerlik göstermektedir.

Leung ve arkadaşlarının çalışmasında çocukluk döneminde malign ve nonmalign hastalıklar nedeniyle TVI veya KT temelli HR sonrası HKHT yapılmış ve en az 3 yıl izlenmiş 155 hastanın KMD'si değerlendirilmiştir. HKHT sırasında ortalama yaşı 9,7 olan (0,5-21,4 yaş) ve son değerlendirmede ortalama yaşı 18,5 olan (4,6-36,1 yaş) hastalar için KMD Z-skoru -1'in altında olan tüm hastalar "osteopenik" olarak değerlendirilmiş ve hastaların %39'unda "osteopeni" saptandığı bildirilmiştir (39). Dvorak ve arkadaşlarının çalışmasında 3 yaşından önce malign ve nonmalign nedenlerle TVI veya KT temelli HR sonrası HKHT yapılmış ve yaşı 4'ü geçen 17 hastada DEXA ile KMD değerlendirilmiş olup 8 hastada (47%) Z-skorunun -1'in altında bulunduğu ve "osteopeni" saptandığı bildirilmiştir (142). Ruble ve arkadaşlarının çalışmasında çocukluk çağında malign ve nonmalign nedenlerle TVI veya KT temelli HR sonrası HKHT yapılmış ve en az 2 yıl geçmiş 46 hastanın KMD'si değerlendirilmiştir. Z-skoru -1 ve -2,5 arasında olanlar "osteopenik", -2,5 ve altında olanlar ise "osteoporotik" kabul edilmiştir. Buna göre 46 hastadan 10'u

(%22) “osteopenik” ve birisi (%2) “osteoporotik” olarak belirlenmiştir (189). Kaste ve arkadaşlarının çalışmasında malign ve nonmalign nedenlerle TVI veya KT temelli HR sonrası HKHT yapılmış 43 hastanın kantitatif bilgisayarlı tomografi ile KMD’si değerlendirilmiştir. HKHT’den sonra ortalama 5,1 yıl sonra (1,0-10,2 yıl) ve ortalama 15,8 yaşında (4,4-27,2 yaş) yapılan değerlendirmede KMD Z-skoru -1 ile -2 arasında olanlar “osteopenik”, -2’nin de altında olanlar “osteoporotik” kabul edilmiştir. Ortalama KMD Z-skoru -0,89 olarak belirlenmiş olup (-4,06 ile 3,05 arası) hastaların %26’sı osteopenik, %21’i osteoporotik olarak saptanmıştır (248). Perkins ve arkadaşlarının çalışmasında 3 yaşından önce ALL veya AML nedeniyle TVI veya KT temelli HR sonrası HKHT yapılmış 17 çocukta DEXA ile KMD belirlenmiştir. HKHT’den sonra ortalama 11,6 yıl (3,3-22,3 yıl) sonraki değerlendirmede ortalama yaşları 11,6 (3,3-23,3 yaş) olan hastalarda KMD-Z skoru -1 ve -2 arasında ise “osteopenik” -2’den de düşükse “osteoporotik” olarak tanımlanmıştır. Buna göre ortalama Z-skoru -0,34 (-2,4 ile 2,0 arası) olarak belirlenmiş ve 3 hastada osteopeni (%18) 1 hastada da osteoporoz (%6) bildirilmiştir (249).

Literatürde HKHT hastalarında KMD Z-skorunu belirlemeye yönelik çalışmalarda çok farklı oranlar bildirilmektedir. Bu durumun öncelikle hasta grubuna ilişkin faktörlerle, teknik farklılıklarla ve çalışmanın dizaynı ile ilgili olduğu düşünülebilir. KMD düşüklüğü için önemli risk faktörlerine sahip (malign hastalığı olan, daha önceden KT almış, HKHT öncesi süreçte de uzun süreli hospitalizasyon öyküsü olan vb.) hastalarla yapılmış çalışmalarda daha yüksek oranlar bildirilmesi şaşırtıcı değildir. Kendi yaşına göre boyu kısa olan hastalarda KMD ve KMD Z-skoru gerçekte olduğundan daha düşük belirlenebildiğinden boy kısalığı olan hastaların dahil edildiği çalışmalarda bu durumun sonuçlara yansımaları beklenebilir. HKHT’den sonra izlem süresindeki farklılıklar da çalışma sonuçları ve saptanmış osteopeni/osteoporoz oranları üzerinde etkilidir. HKHT’den sonra izlem süresinin uzun olması kemik mineralizasyonu ve dansitesinin normale dönmesi için fırsat sağlayacağından sonuçlar arası farklılığa katkıda bulunduğu düşünülebilir (248). Özellikle HKHT’den sonra KMD düşüklüğünün daha çok görüldüğü ilk 6 ay-bir yıllık süre içindeki hastalarla yapılmış çalışmalarda daha yüksek oranlar beklenebilir (2, 251). Çalışmamızda HKHT’den sonra iki yılını doldurmuş hastaların KMD verilerinin değerlendirilmiş olması belirlediğimiz oranların literatürdeki çoğu veriden

nisbeten düşük olmasını kısmen açıklayabilir. Bunun yanında hasta popülasyonumuz genel durumu iyi, aktivite sınırlaması olmayan, yakın zamanda hospitalizasyon öyküsü olmayan hastalardan oluşmakta olup bu faktörlerin de belirlediğimiz oran üzerinde etkisinin olduğu düşünülmüştür. Bu açıdan değerlendirildiğinde de belirlediğimiz oranların bildirilmiş bazı yüksek oranların altında olması kaçınılmazdır.

Çalışmamızda NMA HR kullanılmasının KMD düşüklüğü riskini anlamlı ölçüde azalttığı saptanmıştır (Odds oranı: 0,094; %95 güven aralığı: 0,015-0,578). Anlamlı bir risk faktörü olarak belirlenmemiş olsa da KMD düşüklüğü olan ve olmayan hastalar karşılaştırıldığında KMD düşüklüğü saptananlarda MA HR kullanımının daha yüksek oranda olduğu gözlenmiştir ($p=0,012$). Literatürde MA ve NMA HR'nin pediatrik HKHT'den sonra KMD üzerinde etkilerini karşılaştırarak değerlendiren bir çalışmaya rastlanmadığı gibi bu konudaki bilgiler de sınırlıdır (235). Daha önce de bahsedildiği gibi MA HR'nin yüksek etkinliği yanında toksisitesinin de daha fazla olduğu bilinen bir gerçektir. MA HR ile önemli ölçüde osteoprogenitör hücrenin hasar görmesinin bu sonuçlar üzerinde etkili olduğu düşünülebilir. Bunun yanında MA HR ile HKHT yapılmasının osteoblastları etkileyen sitokinlerin düzeyini artırarak KMD'yi olumsuz etkilediği de düşünülmüştür (104, 106). Ayrıca çalışma verilerimize göre NMA HR KMD düşüklüğü riskini azalttığı gibi gonad yetmezliği riskini de anlamlı ölçüde azaltmaktadır. Böylelikle KMD düşüklüğü üzerinde etkili olduğu bilinen hipogonadizmin de KMD üzerindeki etkilerde rol oynamış olabileceği düşünülmüştür.

Çalışmamızda HKHT sırasında hastanın 10 yaş ve üstünde olmasının KMD düşüklüğü gelişmesi riskini 5,89 kat artırdığı saptanmıştır (%95 güven aralığı: 1,182-29,363). Erişkin HKHT hastalarıyla yapılmış çalışmalar KMD'nin HKHT'den yıllar sonra düzelebileceğini göstermiştir (213, 233). Doruk kemik mineral düzeyine adolesan ve genç erişkin dönemde erişildiğinden çok küçük yaşta HKHT yapılmış çocukların KMD'yi tekrar normal düzeylere getirmek için muhtemelen önlerinde hala zaman olduğu düşünülmektedir. Ancak bu varsayımı destekleyecek verinin de sınırlı olduğu bildirilmektedir. Bazı çalışmalar küçük çocuklarda kemik stromasının yeniden yapılanma potansiyelinin daha iyi olduğunu (249), özellikle 8 yaşından

büyük olanlara kıyasla 5 yaşından küçük olanlarda bu durumun daha belirgin olduğunu bildirmektedir (98). Ancak literatürde bu fikirle çelişen verilere de rastlamak mümkündür. Petryk ve arkadaşlarının kesitsel çalışmasında HKHT sırasında 10 yaşından küçük ya da büyük olmanın KMD sonuçları üzerine etkisi incelenmiştir. Buna göre hematolojik maligniteler nedeniyle HKHT yapılmış 151 hastanın DEXA ile total vücut, lomber ve femur boyun KMD sonuçları değerlendirilmiş ve HKHT sırasında 10 yaşından küçük olanların KMD'sinin daha düşük olduğu belirlenmiştir. Bhatia ve arkadaşlarının çalışmasında ise HKHT yaşı ile KMD arasında pozitif bir korelasyon saptandığı bildirilmiştir (244). Kaste ve arkadaşlarının yukarıda bahsedilen çalışmasında (248) HKHT yaşının KMD Z-skoru ile ilişkisi olmadığı bildirilmiştir. Sonuçlar arasındaki bu farklılığın izlem sürelerinin ve hasta gruplarının özelliklerinin farklılığından (sadece malignitesi olan hastalarla yapılmış olması vb.) kaynaklanıyor olabileceği düşünülmüştür. Ancak HKHT yaşının KMD üzerinde etkisi olup olmadığının belirlenmesi için daha fazla ve prospektif çalışmaya gerek olduğu görülmektedir.

Çalışmamızda hipogonadizmin KMD düşüklüğü sıklığına etkisi de değerlendirilmiştir. Buna göre hipogonadizmi olanlar arasında KMD'si düşük olanların oranının hipogonadizmi olmayanlardakinden anlamlı derecede fazla olduğu gözlenmiştir ($p < 0,001$). Gonad yetmezliği olan 11 hastanın 8'inde KMD düşükken (%72,5) gonad yetmezliği olmayan 26 hastanın sadece 3'ünde (%11,5) düşüktür. Gonad fonksiyonlarının kemik mineral kazanımı, doruk düzeye ulaşması ve korunmasındaki önemi iyi bilinmektedir. Gonad yetmeliği de bu hastalarda osteopeni/osteoporoz gelişmesine katkıda bulunmaktadır. Yukarıda bahsedilen Kaste ve arkadaşlarının çalışmasında (248) hipogonadizmi olan olgularda KMD Z-skorunun hipogonadizmi olmayanlardan daha düşük saptandığı ($p = 0,0637$), hipogonadizmi olan olgularda tahmini ortalama Z-skoru $-1,39 \pm 1,32$ iken hipogonadizmi olmayan olgularda $-0,47 \pm 1,46$ olarak belirlendiği bildirilmiştir. Yine yukarıda bahsedilen Leung ve arkadaşlarının çalışmasında da (39) osteopeninin hipogonadizmi olan olgularda daha sık görüldüğü bildirilmiştir (%95 güven aralığı: 1,6-6,4). Hipogonadizmi olan hastalarda SHRT'nin uygun şekilde yapılması bu hastalarda KMD düşüklüğü açısından önemli bir risk faktörünü bertaraf edecektir.

Pediyatrik HKHT hastalarında kemik kaybıyla ilgili çalışmalar genellikle kesitsel tarzda olmakla birlikte çoğunda hasta sayısının az olması gibi bir kısıtlılık söz konusudur (10-66 hasta) (244, 246-250). Aynı durum çalışmamız için de geçerlidir. Farklı risk faktörlerine sahip heterojen hasta popülasyonu ile yapılmış kesitsel çalışmalar HKHT ilişkili kemik kaybını değerlendirmeyi ve literatürü yorumlamayı zorlaştırmaktadır. Hastaların primer hastalıklarının özellikle primer hastalığın malign olmasının HKHT süreci öncesinde de osteopeni/osteoporoz oluşturma riskini belirlemeye yönelik, hastaların bazal KMD'sinin de değerlendirildiği çalışmalara ihtiyaç olduğu görülmektedir. Çalışmamızın bu açıdan önemli bir kısıtlılığı da hastaların bazal KMD verilerinin olmamasıdır. Çocuk hastaların HKHT öncesindeki bazal KMD ölçümleri yanında aralıklı periyodik ölçüm verilerinin kıyaslandığı prospektif yapılmış ve HKHT'den sonra uzun dönem sonuçları bildiren çalışmalar önemli bir veri kaynağı olacaktır.

Boy kısalığı FAA'nın iyi bilinen bir özelliği olmakla birlikte bu hastalarda bazı endokrinolojik sorunların (BHE, hipotiroidi gibi) daha sık gözlemlendiğinden bahsedilmektedir (42, 46, 48). Çalışmamızda FAA olan hastalar FAA olmayıp daha önce KT almamış diğer hastalarla karşılaştırıldığında tiroid ile ilişkili komplikasyonlar, gonadlar ve reproduktif sistem ile ilişkili komplikasyonlar ve KMD düşüklüğü açısından iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Yukarıda bahsedilmiş olan santral adrenal yetmezlikle birlikte santral hipotiroidisi, primer gonad yetmezliği ve opere olmamış testis öyküsü olan hastamızın söz konusu endokrin sorunlarının primer hastalığı olan FAA ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür. Hastamızın hipofiz görüntülemesi normal olarak değerlendirilmiştir. Ansley-Green ve arkadaşları aynı aileden eşlik eden endokrinopatisi olan 4 FAA tanımlamıştır (28). İzole veya diğer hipotalamohipofizer defektlerle kombine BHE, kriptorşidizm ile birlikte primer testiküler yetmezliğin FAA'da sık bulgular olduğunu bildirmiştir (28). Bunun dışında da FAA'ya eşlik eden endokrin sorunlar açısından Michael ve arkadaşlarının çalışmasında 0,1-31,9 yaşları arasındaki 54 hastanın (27'si kız) endokrinolojik değerlendirmesiyle 44'ünde (%81) sorun saptandığı bildirilmiştir (46). Hastaların %44'ünün BHUT'ye yanıtı düşük bulunurken %36'sının kompanse veya aşikar hipotiroidi geliştirdiği, %25'inde bozulmuş glikoz toleransı, %75'inde hiperinsülinemi ve iki hastada da diabetes mellitus saptandığı bildirilmiştir.

Çalışmamızda FAA olan hastalarımızda incelenen endokrin sorunların sıklığı açısından farklılık bulunmamasının, hasta sayımızın kısıtlı olmasıyla ilişkili olabileceği düşünülmüştür.

Sonuç olarak çalışmamız kranial RT öyküsü olmayan, çoğunluğuna TVI uygulanmamış, tamamına alkilleyici KT içeren HR uygulandıktan sonra allojenik HKHT yapılmış çocuk ve adolesanların HKHT'den 2 yıl ve sonrasındaki (ortanca 4,3 yıl) endokrin sorunlarını ortaya koymaktadır. Literatürde çocukluk döneminde HKHT'den sonra endokrinolojik komplikasyonların büyük oranda TVI ile ilişkili olduğu vurgulanmakla birlikte alkile edici KT ajanları ile HR sonrasında da endokrin komplikasyonlar bildirilmektedir. Çalışmamızda geç dönem endokrin sorunlar açısından sadece KT içeren rejimlerin masum olmadığı, tek risk faktörünün de radyasyon maruziyeti olmadığı bir kez daha anlaşılmıştır. NMA HR'nin gonad yetmezliği ve KMD düşüklüğü risklerini anlamlı derecede azaltıyor olması, özellikle boy kısalığı, gonad yetmezliği ve KMD düşüklüğü olan gruplarda MA HR kullanılma oranının daha yüksek olması önemli bulgulardır. Hastaya ve primer hastalığa ilişkin değiştirilmesi mümkün olmayan faktörlerin dışında HKHT'den sonra endokrin sorunların gelişmesinde başlıca kontrol edilebilir etkenlerden birisi HR'nin seçimidir ve böylelikle NMA HR'nin uzun dönem sonuçlar üzerindeki olumlu etkisi vurgulanmaktadır.

6. SONUÇLAR

1. Çalışmamızda FAA olmayan toplam 36 hastanın HKHT öncesindeki ve son değerlendirmedeki ortalama boy SDS arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,150$).
2. Son değerlendirmedeki boy SDS'ye göre 36 hastanın 8'i (%22,2) kısa boylu (boy SDS < -2) olarak belirlendi.
3. Kız cinsiyetin boy kısalığı görülme riskini 8,632 kat (%95 güven aralığı= 1,016-73,354) artırdığı belirlendi ($p=0,048$).
4. Boy kısalığı olanlarda boyu normal olanlara göre daha fazla oranda MA HR kullanıldığı gözlemlendi ($p=0,033$).
5. Hedef boy SDS hesaplanan 25 hastanın son değerlendirmedeki ortalama boy SDS ($-0,91 \pm 1,38$) bu hastaların ortalama hedef boy SDS'den ($-0,38 \pm 0,96$) anlamlı derecede düşük bulundu ($p=0,024$).
6. NEB'ye ulaşmış toplam 9 hastanın biri (%11,1) NEB'si kısa (NEB SDS < -2) olarak belirlendi.
7. NEB'ye ulaşmış ve hedef boy SDS'si de hesaplanabilen 6 hastanın ortalama NEB SDS ($-1,09 \pm 1,17$) ile ortalama hedef boy SDS ($-0,61 \pm 1,32$) arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,425$).
8. Çalışmamızda toplam 51 hasta arasında 8 hastada (%15,7) hipotiroidi belirlendi (5 hastada primer subklinik hipotiroidi, bir hastada primer aşikar hipotiroidi, iki hastada santral hipotiroidi)
9. Çalışmamızda tiroid disfonksiyonu için anlamlı risk faktörü saptanmadığı gibi tiroid disfonksiyonu olan ve olmayan hastalar arasında belirlenen değişkenler açısından anlamlı farklılık da yoktu.
10. Tiroid USG yapılmış 6 hasta arasında tiroid nodülü saptanan yoktu.
11. Pubertal yaşta olan 43 hastanın 40'ında gonadotropin ve seks hormonlarının düzeyi değerlendirilmiş olup 13'ünde (%32,5) (9 kız, 4

erkek) gonad yetmezliği saptandı (12 hastada primer hipogonadizm, bir hastada santral gonad yetmezliği).

12. HKHT yaşının ≥ 10 olmasının gonad yetmezliği riskini 49,76 kat artırdığı (%95 güven aralığı= 4,446-556,930 $p=0,002$) ve NMA HR kullanılmasının 0,068 kat azalttığı (%95 güven aralığı= 0,006-0,745 $p=0,028$) belirlendi.
13. Gonad yetmezliği olan hastalar arasında primer hastalık grubu hematolojik malignite olanların ve MA HR kullanılmış olanların oranı gonad yetmezliği olmayanlardan anlamlı derecede daha fazla bulundu sırasıyla, $p=0,002$ $p=0,033$).
14. Gonad yetmezliği olan ve olmayan hastaların karşılaştırılmasında gonad yetmezliği olanların HKHT sırasındaki yaşının anlamlı derecede daha büyük olduğu; gonad yetmezliği olmayanlar arasında HKHT sırasında 10 yaşından küçük hastaların daha fazla oranda olduğu ve prepubertal yaşta olan hastaların daha fazla oranda olduğu gözlendi (sırasıyla, $p=0,014$ $p<0,001$ $p=0,032$).
15. KMD'si değerlendirilmiş 44 hastanın 13'ünde (%29,6) KMD Z-skoru düşüklüğü belirlendi. 4 hastanın KMD Z-skoru -2'nin altında (%9,1), 9 hastaninkisi ise (%20,5) -1 ile -2 arasında idi.
16. HKHT sırasında 10 yaş ve üstünde olmanın KMD düşüklüğü riskini 5,89 kat artırdığı (%95 güven aralığı= 1,182-29,363 $p=0,030$) ve NMA HR kullanılmasının 0,094 kat azalttığı saptandı (%95 güven aralığı= 0,015-0,578 $p=0,011$).
17. KMD'si düşük hastalarda KMD'si normal olanlara göre anlamlı derecede daha yüksek oranda MA HR kullanıldığı belirlendi ($p=0,012$).
18. Hipogonadizmi olanlar arasında KMD'si düşük olanların oranının hipogonadizmi olmayanlardakinden anlamlı derecede fazla olduğu gözlendi ($p<0,001$).

19. Primer hastalığı FAA olanlarla FAA olmayıp daha önce KT almamış hastalar arasında tiroid disfonksiyonu, gonad yetmezliği ve düşük KMD sıklığı açısından anlamlı farklılık saptanmadı.

7. KAYNAKLAR

1. Thomas' Hematopoietic Cell Transplantation, Fourth Edition, Wiley Blackwell, 2009
2. Majhail, N. S.; Rizzo, J. D.; Lee, S. J.; Aljurf, M.; Atsuta, Y.; Bonfim, C.; Burns, L. J.; Chaudhri, N.; Davies, S.; Okamoto, S.; Seber, A.; Socie, G.; Szer, J.; Van Lint, M. T.; Wingard, J. R.; Tichelli, A., Recommended Screening and Preventive Practices for Long-Term Survivors after Hematopoietic Cell Transplantation. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 2012;18,348-71
3. Abou-Mourad, Y. R.; Lau, B. C.; Barnett, M. J.; Forrest, D. L.; Hogge, D. E.; Nantel, S. H.; Nevill, T. J.; Shepherd, J. D.; Smith, C. A.; Song, K. W.; Sutherland, H. J.; Toze, C. L.; Lavoie, J. C., Long-term outcome after allo-SCT: close follow-up on a large cohort treated with myeloablative regimens. *Bone Marrow Transplant* 2009;45: 295-302
4. Hows JM, Passweg JR, Tichelli A, et al. Comparison of long-term outcomes after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation from matched sibling and unrelated donors. *Bone Marrow Transplant* 2006;38:799–805
5. Duell T, Van Lint MT, Ljungman P *et al.* Health and functional status of long-term survivors of bone marrow transplantation. EBMT Working Party on Late Effects and EULEP Study Group on Late Effects. *Ann Intern Med* 1997; 126: 184– 92
6. Deeg HJ, Leisenring W, Storb R *et al.* Long-term outcome after marrow transplantation for severe aplastic anemia. *Blood* 1998; 91: 3637–45
7. Shalet SM, Didi M, Oglivy-Stuart AL, Schulga J, Donaldson MD. Growth and endocrine function after bone marrow transplantation (Review). *Clin Endocrinol* 1995; 42: 333–9
8. Dvorak, C. C.; Gracia, C. R.; Sanders, J. E.; Cheng, E. Y.; Scott Baker, K.; Pulsipher, M. A.; Petryk, A., NCI, NHLBI/PBMTC First International Conference on Late Effects after Pediatric Hematopoietic Cell Transplantation:

Endocrine Challenges—Thyroid Dysfunction, Growth Impairment, Bone Health, & Reproductive Risks. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 2011;17:1725-38

9. Baker K, Ness K, Weisdorf D, Francisco L, Sun C, Forman S, et al. Late effects in survivors of acute leukemia treated with hematopoietic cell transplantation: a report from the Bone Marrow Transplant Survivor Study. *Leukemia*. 2010; 24(12):2039–47
10. Cohen, A.; Bekassy, A. N.; Gaiero, A.; Faraci, M.; Zecca, S.; Tichelli, A.; Dini, G., Endocrinological late complications after hematopoietic SCT in children. *Bone Marrow Transplant* 2008;41:43-8
11. Fisher VL, Abramovitz LZ. A brief overview of hematopoietic stem-cell transplantation. In: Kline RM, editor. Pediatric hematopoietic stem cell transplantation. *New York: Informa Healthcare*; 2006. p. 601–2
12. Gatti RA, Meuwissen HJ, Allen HD, Hong R, Good RA. Immunological reconstitution of sex-linked lymphopenic immunological deficiency. *Lancet* 1968; 2:1366-9
13. Katkı Pediatri Dergisi, Transplantasyon I-II, Cilt: 23, Sayı: 5-6, Kasım-Aralık 2002
14. Sargın D. Kök hücre ve kök hücre tedavisi. XXX ulusal hematoloji kongresi, VII. Mezuniyet sonrası eğitim kursu. İstanbul-Türkiye, 12 Ekim 2003: 49-61
15. Anak S, Kansoy S, Ertem M, Çetin M. Çocukluk çağı hastalıklarında ulusal kemik iliği transplantasyon endikasyonları. Erişim: (<http://www.tpog.org.tr/kit.php>) 2003
16. Shalet SM. Endocrine consequences of treatment of malignant disease. *Arch Dis Child* 1989; 64: 1635–41
17. Kolb HJ, Bender-Gotze C. Late complications after allogeneic bone marrow transplantation for leukemia. *Bone Marrow Transplant* 1990; 6: 61–72
18. Brennan BM, Shalet SM. Endocrine late effects after bone marrow transplant. *Br J Haematol*. 2002; 118:56–66

19. Shalitin, S.; Phillip, M.; Stein, J.; Goshen, Y.; Carmi, D.; Yaniv, I., Endocrine dysfunction and parameters of the metabolic syndrome after bone marrow transplantation during childhood and adolescence. *Bone Marrow Transplant* 2006;37:1109-17
20. Arpacı F. Yüksek doz kemoterapi ve radyoterapi uygulaması. Kan ve Kemik iliği transplantasyonu kursu. İzmir-Türkiye, 17-18 Ocak 2004: 75-8
21. Arpacı F. Meme kanserlerinde yüksek doz kemoterapi ve otolog kök hücre nakli. *Klinik Geliflim.* 1999;12: 744–7
22. Champlin R. Preparative regimens for autologous bone marrow transplantation. *Blood.* 1993; 81 (2): 277- 80
23. Miano, M.; Faraci, M.; Dini, G.; Bordigoni, P., Early complications following haematopoietic SCT in children. *Bone Marrow Transplant* 2008;41:39-42
24. Socie G. Secondary malignancies. *Curr Opin Hematol* 1996; 3:466–70
25. Socie G, Salooja N, Cohen A, Rovelli A, Carreras E, Locasciulli A et al. Nonmalignant late effects after allogeneic stem cell transplantation. *Blood* 2003; 101: 3373–3385
26. Socie G, Stone JV, Wingard JR, Weisdorf D, Henslee-Downey PJ, Bredeson C et al. Long-term survival and late deaths after allogeneic bone marrow transplantation. Late Effects Working Committee of the International Bone Marrow Transplant Registry. *N Engl J Med* 1999; 341: 14–21
27. Fisher, V. L., Long-term follow-up in hematopoietic stem-cell transplant patients. *Pediatric Transplantation* 1999;3:122-9
28. Aynsley-Green A.; Zachmann M.; Werder E. A.; Illig R.; Prader A., Endocrine studies in Fanconi's anaemia. Report of 4 cases. *Arch Dis Child.* 1978;53(2):126-31
29. Lee SJ, Vogelsang G, Flowers MED. Chronic graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant* 2003; 9: 215–33.
30. Filipovich AH, Weisdorf D, Pavletic S et al. National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-

- versus-host disease. I. Diagnosis and Staging Working Group report. *Biol Blood Marrow Transplant* 2005; 11: 945–56
31. Mertens, A. C.; Ramsay, N. K. C.; Kouris, S.; Neglia, J. P., Patterns of gonadal dysfunction following bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplantation* 1998;22:345-50
 32. Cohen A, Rovelli A, Van-Lint MT. Final height of patients who underwent bone marrow transplantation during childhood. *Arc Dis Child* 1996;74:437-40
 33. Clement-de Boers A, Oostdijk W, Van Weel-Sipman MH, Vander Broeck J, Wit JM, Vossen JM. Final height and hormonal function after bone marrow transplantation in children. *J Pediatr* 1996;129:544-50
 34. Sanders JE, Dean Buckner C, Amos D. Ovarian function following marrow transplantation for aplastic anemia or leukemia. *J Clin Oncol* 1988;6:813-8
 35. Tauchmanová, L.; Selleri, C.; Rosa, G. D.; Pagano, L.; Orio, F.; Lombardi, G.; Rotoli, B.; Colao, A., High prevalence of endocrine dysfunction in long-term survivors after allogeneic bone marrow transplantation for hematologic diseases. *Cancer* 2002;95:1076-84
 36. Jadus MR, Wepsic MT. The role of cytokines in graft-versushost reaction and disease. *Bone Marrow Transplant.* 1992; 10:1–4
 37. Reiter EO, Rosenfeld RG. Normal and aberrant growth. In: Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, editors. *Williams Textbook of Endocrinology*, 11th edn. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2008. pp. 849–968
 38. Chemaitilly, W.; Sklar, C. A., Endocrine Complications of Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America* 2007;36:983-98
 39. Leung W, Ahn H, Rose SR, Phipps S, Smith T, Gan K, et al. A prospective cohort study of late sequelae of pediatric allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Medicine (Baltimore)*. 2007; 86(4):215–24
 40. Huma Z, Boulad F, Black P, Heller G, Sklar C. Growth in children after bone marrow transplantation for acute leukemia. *Blood*. 1995; 86(2):819–24

41. Giorgiani G, Bozzola M, Locatelli F, Picco P, Zecca M, Cisternino M, et al. Role of busulfan and total body irradiation on growth of prepubertal children receiving bone marrow transplantation and results of treatment with recombinant human growth hormone. *Blood*. 1995; 86(2):825–31
42. Stubbe P; Prindull G, Fanconi's anemia. II. Are multiple endocrine insufficiencies a substantial part of the disease? *Acta Paediatr Scand*. 1975;64(6):790-4
43. Sanders J, Guthrie K, Hoffmeister P, Woolfrey A, Carpenter P, Appelbaum F. Final adult height of patients who received hematopoietic cell transplantation in childhood. *Blood*. 2005; 105(3):1348–54
44. Cohen A, Rovelli A, Bakker B, Uderzo C, van Lint M, Esperou H, et al. Final height of patients who underwent bone marrow transplantation for hematological disorders during childhood: a study by the Working Party for Late Effects-EBMT. *Blood*. 1999; 93(12):4109–15
45. Cohen LE. Endocrine late effects of cancer treatment. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2005; 34: 769–89
46. Wajnrajch, M. P.; Gertner, J. M.; Huma, Z.; Popovic, J.; Lin, K.; Verlander, P. C.; Batish, S. D.; Giampietro, P. F.; Davis, J. G.; New, M. I.; Auerbach, A. D., Evaluation of Growth and Hormonal Status in Patients Referred to the International Fanconi Anemia Registry. *Pediatrics* 2001;107 (4):744-54
47. Bakker B, Massa GG, Oostdijk W, Van Weel-Sipman MH, Vossen JM, Wit JM. Pubertal development and growth after total-body irradiation and bone marrow transplantation for haematological malignancies. *Eur J Paediatr* 2000; 159:31–7
48. Legault L, Bonny Y. Endocrine complications of bone marrow transplantation in children. *Pediatr Transplant* 1999; 3: 60–6
49. Davies HA. Consequences of radiotherapy, chemotherapy, and bone marrow transplant. In: Brook C, Clayton P, Brown R, editors. *Brook's Clinical Pediatric Endocrinology*, 5th edn. London: Blackwell Publishing; 2005. pp. 505–22

50. Boulad F, Sands S, Sklar C. Late complications after BMT in children and adolescents. *Curr Probl Pediatr* 1998;28:277–97
51. Thibaud, E.; Rodriguez-Macias, K.; Trivin, C.; Esp  rou, H.; Michon, J.; Brauner, R., Ovarian function after bone marrow transplantation during childhood. *Bone marrow transplantation* 1998;21:287-90
52. Satwani, P.; Morris, E.; Bradley, M. B.; Bhatia, M.; van de Ven, C.; Cairo, M. S., Reduced intensity and non-myeloablative allogeneic stem cell transplantation in children and adolescents with malignant and nonmalignant diseases. *Pediatric Blood & Cancer* 2008;50: 1-8
53. Frisk P, Arvidson J, Gustafsson J, et al. Pubertal development and final height after autologous bone marrow transplantation for acute lymphoblastic leukemia. *Bone Marrow Transplant* 2004;33:205–10
54. Sklar C. Growth and endocrine disturbances after bone marrow transplantation in childhood. *Acta Paediatr* 1995;411:57–61
55. Shankar, S. M.; Bunin, N. J.; Moshang, T. Jr., Growth in Children Undergoing Bone Marrow Transplantation After Busulfan and Cyclophosphamide Conditioning. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology* 1996;18:362-6
56. Holm K, Nysom K, Rasmussen MH *et al.* Growth, growth hormone and final height after BMT. Possible recovery of irradiation-induced growth hormone insufficiency. *Bone Marrow Transplant* 1996; 18: 163–70
57. Theintz G, Buchs B, Rizzoli R, Slosman D, Clavien H, Sizonenko PC, Bonjour JP 1992 Longitudinal monitoring of bone mass accumulation in healthy adolescents: evidence for a marked reduction after 16 years of age at the levels of lumbar spine and femoral neck in female subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 75:1060–5
58. Marshall WA, Tanner JM. Variations in pattern of pubertal changes in boys. *Arc Dis Child* 1970; 45:13-23
59. Sanders JE. The long-term follow-up team. Endocrine problems in children after bone marrow transplant for hematologic malignancies. *Bone Marrow Transplant* 1991; 8: 2–4

60. Michel G, Socié G, Gebhard F *et al.* Late effects of allogeneic bone marrow transplantation for children with acute myeloblastic leukemia in first complete remission: the impact of conditioning regimen without total-body irradiation – a report from the Societe Francaise de Greffe de Moelle. *J Clin Oncol* 1997; 15: 2238–46
61. Cohen A, Rovelli R, Zecca S *et al.* Endocrine late effects in children who underwent bone marrow transplantation: review. *Bone Marrow Transplant* 1998; 21: 64–7
62. Sanders JE, Pritchard S, Mahoney P, et al. Growth and development following marrow transplantation for leukemia. *Blood* 1986;68:1129–35
63. Brauner R, Fontoura M, Zucker JM, et al. Growth and growth hormone secretion after bone marrow transplantation. *Arch Dis Child* 1993;68:458–63
64. Thomas BC, Stanhope R, Plowman PN, et al. Growth following single-fraction and fractionated total body irradiation for bone marrow transplantation. *Eur J Pediatr* 1993;152: 888–92
65. Marshall WA, Tanner JM. Variations in pattern of pubertal changes in girls. *Arc Dis Child* 1969; 44:291-303
66. Greulich WW, Pyle SI. Radiographic atlas of skeletal development of the hand and wrist, 2nd edition, Stanford, Stanford University pres, 1959
67. Sanders JE. Bone marrow transplantation in pediatric oncology. In: Pizzo PA, Poplack DG, editors. *Principles and Practice of Pediatric Oncology*. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1997:357–73
68. Bushhouse S, Ramsay NKC, Pescovitz OH, et al. Growth in children following irradiation for bone marrow transplantation. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1989;11:134–40
69. Couto-Silva AC, Trivin C, Esperou H, et al. Changes in height, weight, and plasma leptin after bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2000;26:1205–10

70. Tanner JM, Whitehouse RH, Takaishi M. Standarts from birth to maturity for height, weight, height velocity and weight velocity: British children, 1965. Part II. *Arch Dis Child* 1966; 41: 613-35
71. Brauner R, Adan L, Souberbielle JC, et al. Contribution of growth hormone deficiency to the growth failure that follows bone marrow transplantation. *J Pediatr* 1997;130:785–92
72. Papadimitrou A, Uruena M, Stanhope R, et al. Growth hormone treatment of growth failure secondary to total body irradiation and bone marrow transplantation. *Arch Dis Child* 1991;66:689–92
73. Ogilvy-Stuart AL, Clark DJ, Wallace WHB, et al. Endocrine deficit after fractionated total body irradiation. *Arch Dis Child* 1992;67:1107–10
74. Tanner JM, Whitehouse RH, Takaishi M. Standarts from birth to maturity for height, weight, height velocity and weight velocity: British children, 1965. Part I. *Arch Dis Child* 1966; 41: 454-71
75. Cummings SR, Bates D, Black DM. Clinical use of bone densitometry: scientific review. *JAMA* 2002; 288: 1889–97
76. Chemaitilly W, Boulad F, Heller G, et al. Final height in pediatric patients after hyperfractionated total body irradiation and stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2007;40:29–35
77. Bakker B, Oostdijk W, Geskus RB, et al. Patterns of growth and body proportions after total body irradiation and hematopoietic stem cell transplantation during childhood. *Pediatr Res* 2006;59:259–64
78. Robinson LL, Nesbit ME Jr., Sather HN *et al.* Height of children successfully treated for acute lymphoblastic leukemia: a report from the late effects study committee of Children’s Cancer Study Group. *Med Pediatr Oncol* 1985; 13: 14–21

79. Berry DH, Elders MJ, Crist W *et al.* Growth in children with acute lymphocytic leukemia: a Pediatric Oncology Group study. *Med Pediatr Oncol* 1983; 11: 39–45
80. Kirk JA, Raghupathy P, Stevens MM *et al.* Growth failure and growth-hormone deficiency after treatment for acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet* 1987; 1: 190–3
81. Starceski PJ, Lee PA, Blatt J *et al.* Comparable effects of 1800- and 2400-rad (18- and 24-Gy) cranial irradiation on height and weight in children treated for acute lymphocytic leukemia. *Am J Dis Child* 1987; 141: 550–2
82. Wells RJ, Foster MB, D’Ercole AJ, McMillan CW. The impact of cranial irradiation on the growth of children with acute lymphocytic leukemia. *Am J Dis Child* 1983; 137: 37–9
83. Schimmer AD, Minden MD, Keating A. Osteoporosis after blood and marrow transplantation: Clinical aspects. *Biol Blood Marrow Transplant* 2000;6:175–81
84. Adan L, de Lanversin M-L, Thalassinos C, et al. Growth after bone marrow transplantation in young children conditioned with chemotherapy alone. *Bone Marrow Transplant* 1997;19:253–6
85. Afify A, Shaw PJ, Clavano-Harding A, et al. Growth and endocrine function in children with acute myeloid leukaemia after bone marrow transplantation using busulfan/cyclophosphamide. *Bone Marrow Transplant* 2000;25:1087–92
86. Sanders JE, Buckner CD, Sullivan KM *et al.* Growth and development in children after bone marrow transplantation. *Horm Res* 1988; 30:92–7
87. Hassan M, Oberg G, Ehrsson H. Pharmacokinetic and metabolic studies of high-dose busulphan in adults. *Eur J Clin Pharmacol* 1989; 36: 525–30
88. Laahteenma ki PM, Chakrabarti S, Cornish JM, et al. Outcome of single-fraction total body irradiation-conditioned stem cell transplantation in younger children with malignant disease, comparison with a busulfan–cyclophosphamide regimen. *Acta Oncol* 2004;43:196–203

89. Kaste SC, Ahn H, Liu T, et al. Bone mineral density deficits in pediatric patients treated for sarcoma. *Pediatr Blood Cancer* 2008;50:1032–8
90. Kelly J, Damron T, Grant W, et al. Cross-sectional study of bone mineral density in adult survivors of solid pediatric cancers. *J Pediatr Hematol Oncol* 2005;27:248–53
91. Sanders JE. Growth and development after bone marrow transplantation. In: Forman SJ, Blume KG, Thomas ED, editors. Bone marrow transplantation. Boston: Blackwell Scientific Publications; 1994. p. 527–37
92. Bakker B, Oostdijk W, Bresters D, et al. Disturbances of growth and endocrine function after busulfan-based conditioning for haematopoietic stem cell transplantation during infancy and childhood. *Bone Marrow Transplant* 2004;33:1049–56
93. De Sanctis V. Growth and puberty and its management in thalassemia. *Horm Res* 2002;58:72–9
94. De Simone M, Verrotti A, Lughetti L *et al.* Final height of thalassemic patients who underwent bone marrow transplantation during childhood. *Bone Marrow Transplant* 2001; 28: 201–5
95. Brachet C, Heinrichs C, Tenoutasse S, Devalck C, Azzi N, Ferster A. Children with sickle cell disease: growth and gonadal function after hematopoietic stem cell transplantation. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2007; 29(7):445–50
96. Eggleston B, Patience M, Edwards S, Adamkiewicz T, Buchanan G, Davies S, et al. Effect of myeloablative bone marrow transplantation on growth in children with sickle cell anaemia: results of the multicenter study of haematopoietic cell transplantation for sickle cell anaemia. *Br J Haematol.* 2007; 136(4):673–6
97. Li C, Chik K, Wong G, Cheng P, Lee V, Shing M. Growth and endocrine function following bone marrow transplantation for thalassemia major. *Pediatr Hematol Oncol.* 2004; 21(5):411–9

98. Schimmer AD, Minden MD, Keating A. Osteoporosis after blood and marrow transplantation: clinical aspects. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2000; 6:175–81
99. Cooper C, Dennison EM, Leufkens HGM *et al*. Epidemiology of childhood fractures in Britain: a study using the general practice research database. *J Bone Miner Res* 2004; 19: 1976–81
100. Rosenfeld RG, Cohen P. Disorders of growth hormone/insulin-like growth factor secretion and action. In: Sperling MA, editor. *Pediatric Endocrinology*. Philadelphia: WB Saunders; 2002:211–88
101. Melmed S, Kleinberg D. Anterior pituitary. In: Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, editors. *Williams Textbook of Endocrinology*, 11th edn. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2008:155–262
102. Rotnem D, Genel M, Hintz RL, Cohen DJ. Personality development in children with growth hormone deficiency. *J Am Acad Child Psychiatry* 1977; 16: 412–26
103. Kauppila M, Koskinen P, Irjala K, *et al*. Long-term effects of allogeneic bone marrow transplantation (BMT) on pituitary, gonad, thyroid, and adrenal function in adults. *Bone Marrow Transplant* 1998;22:331–7
104. Stashenko, P., Dewhirst, F. E., Rooney, M. L., Desjardins, L. A., and Hecley, J. D. Interleukin-1 b is a potent inhibitor of bone formation in vitro. *J Bone Miner Res* 1987;2: 559 –65
105. Hovi L, Rajantie J, Perkkiö M *et al*. Growth failure and growth hormone deficiency in children after bone marrow transplantation for leukemia. *Bone Marrow Transplant* 1990; 5: 183–6
106. Huma Z, Boulad F, Black P *et al*. Growth in children after bone marrow transplantation for acute leukemia. *Blood* 1995; 86: 819–24
107. Gordon CM, Bachrach LK, Carpenter TO, Crabtree N, El-Hajj Fuleihan G, Kutilek S *et al*. Dual energy X-ray absorptiometry interpretation and reporting in children and adolescents: the 2007 ISCD Pediatric Official Positions. *J Clin Densitom* 2008; 11: 43–58

108. Kanis JA. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis: synopsis of a WHO report. *WHO Study Group Osteoporos Int* 1994; 4: 368–81
109. Shalet SM, Toogood A, Rahim A, Brennan BM. The diagnosis of growth hormone deficiency in children and adults. *Endocr Rev* 1998; 19: 203–23
110. Leung W, Hudson M, Zhu Y *et al.* Late effects in survivors of infant leukemia. *Leukemia* 2000; 14: 1185–90
111. Shalet SM. Irradiation-induced growth failure. *Clin Endocrinol Metab* 1986; 15: 591–606
112. Richards GE, Cavallo A, Meyer WJI. Diagnostic validity of 12-hour integrated concentration of growth hormone. *Am J Dis Child* 1987; 141: 553–5
113. Ryalls M, Spoudeas HA, Hindmarsh PC *et al.* Short-term endocrine consequences of total body irradiation and bone marrow transplantation in children treated for leukemia. *J Endocrinol* 1993;136: 331–8
114. Romshe CA, Zipf WB, Miser A *et al.* Evaluation of growth hormone release and human growth hormone treatment in children with cranial irradiation-associated short stature. *J Pediatr* 1984;104: 177–81
115. Bercu BB, Damond FB Jr. Growth hormone neurosecretory dysfunction. *Clin Endocrinol Metab* 1986; 15: 537–90
116. Bourguignon J-P. Linear growth as a function of age at onset of puberty and sex steroid dosage: Therapeutic implications. *Endocr Rev* 1988; 9: 467–88
117. de Ridder MA, Stijnen T, Drop SL *et al.* Validation of a calibrated prediction model for response to growth hormone treatment in an independent cohort. *Horm Res* 2006; 66: 13–16
118. Couto-Silva AC, Trivin C, Esperou H, *et al.* Final height and gonad function after total body irradiation during childhood. *Bone Marrow Transplant* 2006;38:427–32

119. Joss E, Zuppinger K, Schwartz HP, Roten H. Final height of patients with pituitary growth failure and changes in growth variables after longterm hormonal therapy. *Pediatr Res* 1983; 17: 676–9
120. Stabler B, Siegel PT, Clopper RR *et al.* Behavior change after growth hormone treatment of children with short stature. *J Pediatr* 1998;133:366–73
121. Bozzola M, Giorgiani G, Locatelli F *et al.* Growth in children after bone marrow transplantation. *Horm Res* 1993; 39: 122–6
122. Ogilvy-Stuart AL, Shalet SM. Growth and puberty after growth hormone treatment after irradiation for brain tumours. *Arch Dis Child* 1995; 73: 141– 6
123. MacGillivray MH, Baptista J, Johanson A. Outcome of a four-year randomized study of daily versus three times weekly somatropin treatment in prepubertal naive growth hormone-deficient children. Genentech Study Group. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 1806–9
124. Olshan JS, Willi SM, Gruccio D, Moshang T Jr. Growth hormone function and treatment following bone marrow transplant for neuroblastoma. *Bone Marrow Transplant* 1993;12: 381–5
125. Endo M, Kaneko Y, Shikano T *et al.* Possible association of human growth hormone treatment with an occurrence of acute myeloblastic leukaemia with an inversion of chromosome 3 in a child with pituitary dwarfism. *Med Pediatr Oncol* 1988;16: 45–7
126. Sasaki U, Hara M, Watanabe S. Occurrence of acute lymphoblastic leukemia in a boy treated with growth hormone for growth retardation after irradiation to the brain tumor. *J Clin Oncol* 1988; 18: 81–4
127. Sklar CA, Mertens AC, Mitsby P, *et al.* Risk of disease recurrence and second neoplasms in survivors of childhood cancer treated with growth hormone: a report from the childhood cancer survivor study. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:3136–41
128. Wilton, P.; Mattsson, A. F.; Darendeliler, F., Growth Hormone Treatment in Children is not Associated with an Increase in the Incidence of Cancer:

Experience from KIGS (Pfizer International Growth Database). *The Journal of Pediatrics* 2010;157:265-270

129. Flynn RWV, MacDonald TM, Morris AD, Jung RT, Leese GP. The thyroid epidemiology, audit, and research study: thyroid dysfunction in the general population. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 3879–84
130. Sanders JE. Growth and development after bone marrow transplantation. In: Blume KG, Forman SM, Appelbaum FR, editors. *Thomas' Hematopoietic Cell Transplantation*, 3rd edn. Malden, MA: Blackwell Publishing; 2004. pp. 929–43
131. Tourbert M-E, Socie G, Gluckman E *et al.* Shortand long-term follow-up of thyroid dysfunction after allogeneic bone marrow transplantation without the use of preparative total body irradiation. *Br J Hematol* 1997; 98: 453–7
132. Teinturier, C.; Hartmann, O.; Valteau-Couanet, D.; Benhamou, E.; Bougneres, P. F., Ovarian function after autologous bone marrow transplantation in childhood: high-dose busulfan is a major cause of ovarian failure. *Bone marrow transplantation* 1998;22:989-94
133. Slatter MA, Gennery AR, Cheetham TD *et al.* Post-transplant complications: thyroid dysfunction after bone marrow transplantation for primary immunodeficiency without the use of total body irradiation in conditioning. *Bone Marrow Transplant* 2004; 33: 949–53
134. Berger C, Le-Gallo B, Donadieu J *et al.* Posttransplantevents: late thyroid toxicity in 153 long-term survivors of allogeneic bone marrow transplantation for acute lymphoblastic leukemia. *Bone Marrow Transplant* 2005; 35: 991–5
135. Sanders J, Hoffmeister P, Woolfrey A, Carpenter P, Storer B, Storb R, et al. Thyroid function following hematopoietic cell transplantation in children: 30 years' experience. *Blood*. 2009; 113(2):306–8
136. Ishiguro H, Yasuda Y, Tomita Y, Shinagawa T, Shimizu T, Morimoto T, et al. Long-term follow-up of thyroid function in patients who received bone marrow transplantation during childhood and adolescence. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004; 89(12):5981–6

137. Jadoul, P.; Anckaert, E.; Dewandeleer, A.; Steffens, M.; Dolmans, M.-M.; Vermylen, C.; Smits, J.; Donnez, J.; Maiter, D., Clinical and biologic evaluation of ovarian function in women treated by bone marrow transplantation for various indications during childhood or adolescence. *Fertility and Sterility* 2011;96:126-133
138. Schimmer AD, Minden MD, Keating A. Osteoporosis after blood and marrow transplantation: clinical aspects. *Biol Blood Marrow Transplant* 2000; 6: 175–81
139. Khosla S, Melton LJ, Riggs BL. Estrogens and bone health in men. *Calcif Tissue Int* 2001; 69: 189–92
140. Bailey H, Kappy M, Giller R, Gralla J. Time-course and risk factors of hypothyroidism following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) in children conditioned with fractionated total body irradiation. *Pediatr Blood Cancer*. 2008; 51(3):405–9
141. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL *et al*. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. *JAMA* 2002; 288: 321–33
142. Dvorak C, Wright N, Wong W, Kristovich K, Matthews E, Weinberg K, et al. Safety of hematopoietic stem cell transplantation in children less than three years of age. *Pediatr Hematol Oncol*. 2008; 25(8):705–22
143. Sanders JE, Woolfrey AE, Carpenter PA, Storer BE, Hoffmeister PA, Deeg HJ, et al. Late effects among pediatric patients followed for nearly 4 decades after transplantation for severe aplastic anemia. *Blood*. 2011; 118(5):1421–8
144. Stallings VA. Calcium and bone health in children: a review. *Am J Ther* 1997; 4: 259–73
145. Recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid induced osteoporosis: 2001 update. American College of Rheumatologists Ad Hoc Committee on Glucocorticoid- Induced Osteoporosis. *Arthritis Rheum* 2001; 44:1496–503

146. Boulad F, Bromley M, Black P, et al. Thyroid dysfunction following bone marrow transplantation using hyperfractionated radiation. *Bone Marrow Transplant* 1995;15:71–6
147. Rizzo JD, Wingard JR, Tichelli A *et al.* Recommended screening and preventive practices for long-term survivors after hematopoietic cell transplantation: joint recommendations of the European Group for Blood and Marrow Transplantation, Center for International Blood and Marrow Transplant Research, and the American Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT/ CIBMTR/ASBMT). *Bone Marrow Transplant* 2006; 37: 249–61
148. Tell R, Lundell G, Nilsson B, Sjodin H, Lewin F, Lewensohn R. Long-term incidence of hypothyroidism after radiotherapy in patients with headand- neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 60: 395–400
149. Mercado G, Adelstein DJ, Saxton JP, Secic M, Larto MA, Lavertu P. Hypothyroidism: a frequent event after radiotherapy and after radiotherapy with chemotherapy for patients with head and neck carcinoma. *Cancer* 2001; 92: 2892–7
150. Thomas O, Mahe MA, Campion L *et al.* Longterm complications of total body irradiation in adults. *Int J Radiation Oncol Biol Phys* 2001; 49:125–31
151. Savani B, Koklanaris E, Le Q, Shenoy A, Goodman S, Barrett A. Prolonged chronic graft-versushost disease is a risk factor for thyroid failure in long-term survivors after matched sibling donor stem cell transplantation for hematologic malignancies. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2009;15(3):377–81
152. Canalis E, Giustina A, Bilezikian JP. Mechanisms of anabolic therapies for osteoporosis. *N Engl J Med* 2007; 357: 905–16
153. Nemeth EF. The search for calcium receptor antagonists (calcilytics). *J Mol Endocrinol* 2002; 29: 15–21
154. Sklar CA, Kim TH, Ramsay NKC. Thyroid dysfunction among long-term survivors of bone marrow transplantation. *Am J Med* 1982;73:688–94

155. Sanders JE, Buckner CD, Sullivan KM *et al.* Growth and development after bone marrow transplantation. In: Buckner CD, Gale RP, Lucarelli G, editors. *Advances and Controversies in Thalassemia Therapy: Bone Marrow Transplantation and Other Approaches*. New York: Alan R Liss; 1989. pp. 375–82
156. Manenti F, Galimberti M, Lucarelli G *et al.* Growth and endocrine function after bone marrow transplantation for thalassemia. In: Buckner CD, Gale RP, Lucarelli G, editors. *Advances and Controversies in Thalassemia Therapy: Bone Marrow Transplantation and Other Approaches*. New York: Alan R. Liss; 1989. pp. 273–80
157. Legault L, Bonny Y. Endocrine complications of bone marrow transplantation in children. *Pediatr Transplant* 1999; 3: 60–6
158. Lee WY, Kang MI, Oh KW *et al.* Relationship between circulating cytokine levels and thyroid function following bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2004; 33: 93–8
159. Kananen K, Volin L, Laitinen K, Alfthan H, Ruutu T, Valimaki MJ. Prevention of bone loss after allogeneic stem cell transplantation by calcium, vitamin D, and sex hormone replacement with or without pamidronate. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 3877–85
160. Karthaus M, Gabrysiak T, Brabant G, et al. Immune thyroiditis after transplantation of allogeneic CD34-selected peripheral blood cells. *Bone Marrow Transplant* 1997;20:697–9
161. Au WY, Lie AKW, Kung AWC, et al. Autoimmune thyroid dysfunction after hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2005;35:383–8
162. Sklar C, Boulad F, Small T, et al. Endocrine complications of pediatric stem cell transplantation. *Front Biosci* 2001;6:17–22
163. Stevenson WS, Nankivell BJ, Hertzberg MS. Nephrotic syndrome after stem cell transplantation. *Clin Transplant* 2005; 19: 141–4

164. Hsiao L-T, Liu J-H, Yen C-C *et al.* Case report: relapse of Graves' disease after successful allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2001; 28: 1151–3
165. Atkinson K. Chronic graft-versus-host disease. *Bone Marrow Transplant* 1990; 5: 69–82
166. Lee WY, Oh ES, Min CK *et al.* Changes in autoimmune thyroid disease following allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2001; 28: 63–6
167. Fleming ID, Black TL, Thompson EI *et al.* Thyroid dysfunction and neoplasia in children receiving neck irradiation for cancer. *Cancer* 1985; 55: 1190–4
168. Hancock SL, Cox RS, McDougall R. Thyroid diseases after treatment of Hodgkin's disease. *N Engl J Med* 1991; 325: 599–606
169. Kaplan MM, Garnick MB, Gelber R *et al.* Risk factors for thyroid abnormalities after neck irradiation for childhood cancer. *Am J Med* 1983; 74:272–80
170. Gleeson HK, Shalet SM. Endocrine complications of neoplastic diseases in children and adolescents. *Curr Opin Pediatr* 2001;13: 346–51
171. Greenspan FS. The thyroid gland. In: Greenspan FS, Gardner DG, editors. *Basic and Clinical Endocrinology*, 7th edn. New York: Lange Medical Books/McGraw-Hill; 2001. pp. 215–94
172. Cohen A, Rovelli A, van Lint MT *et al.* Complications post-transplant: secondary thyroid carcinoma after allogeneic bone marrow transplantation during childhood. *Bone Marrow Transplant* 2001;28: 1125–8
173. Cohen A, Rovelli A, Merlo F, van Lint MT, Lanino E, Bresters D, *et al.*, for the Late-Effects Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). Risk for secondary thyroid carcinoma after hematopoietic stem cell transplantation: an EBMT Late Effects Working Party study. *J Clin Oncol* 2007; 25: 2449–54

174. Socie G, Curtis RE, Deeg HJ *et al.* New malignant diseases after allogeneic marrow transplantation for childhood acute leukemia. *J Clin Oncol* 2000; 18: 348–57
175. Tucker MA, Jones PH, Boice JD Jr. *et al.* Therapeutic radiation at a young age is linked to secondary thyroid cancer. The Late Effects Study Group. *Cancer Res* 1991; 51: 2885–8
176. Tauchmanova L, Serio B, Del Puente A *et al.* Long-lasting bone damage detected by dualenergy x-ray absorptiometry, phalangeal osteosonogrammetry, and *in vitro* growth of marrow stromal cells after allogeneic stem cell transplantation. *J Clin Endocr Metab* 2002; 87: 5058–65.
177. Sanders JE, Hawley J, Levy W, Gooley T, Buckner CD, Deeg HJ, *et al.* Pregnancies following high-dose cyclophosphamide with or without high-dose busulfan or total-body irradiation and bone marrow transplantation. *Blood*. 1996; 87(7):3045–52
178. Carter A, Robison LL, Francisco L, Smith D, Grant M, Baker KS, *et al.* Prevalence of conception and pregnancy outcomes after hematopoietic cell transplantation: report from the Bone Marrow Transplant Survivor Study. *Bone Marrow Transplant*. 2006; 37(11):1023–9
179. Salooja N, Szydlo RM, Socie G, Rio B, Chatterjee R, Ljungman P, *et al.* Pregnancy outcomes after peripheral blood or bone marrow transplantation: a retrospective survey. *Lancet*. 2001;358(9278):271–6
180. Loren AW, Chow E, Jacobsohn DA, Gilleece M, Halter J, Joshi S, *et al.* Pregnancy after hematopoietic cell transplantation: a report from the late effects working committee of the Center for International Blood and Marrow Transplant Research (CIBMTR). *Biol Blood Marrow Transplant*. 2010; 17(2):157–66
181. Shalet SM. Effects of cancer chemotherapy on gonadal function of patients. *Cancer Treat Rev*. 1980; 7(3):141–52

182. Howell SJ, Shalet SM. Spermatogenesis after cancer treatment: damage and recovery. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 2005; (34):12–7
183. Anserini P, Chiodi S, Spinelli S, Costa M, Conte N, Copello F, et al. Semen analysis following allogeneic bone marrow transplantation. Additional data for evidence-based counselling. *Bone Marrow Transplant.* 2002; 30(7):447–51
184. Sanders, J. Growth and Development after Hematopoietic Cell Transplantation. In: Appelbaum, FRSJF.; Negrin, RS.; Blume, KG., editors. Thomas' Hematopoietic Cell Transplantation: Stem Cell Transplantation. Oxford, UK: Wiley-Blackwell; 2009
185. Ranke MB, Schwarze CP, Dopfer R, et al. Late effects after stem cell transplantation (SCT) in children--growth and hormones. *Bone Marrow Transplant.* 2005; 35(Suppl 1):77–81
186. Ray H, Mattison D. How radiation and chemotherapy affect gonadal function. *Contemp Ob Gyn* 1985; 109: 106–15
187. Kyriacou C, Kottaridis PD, Eliahoo J *et al.* Gonadal function post transplant: germ cell damage and Leydig cell insufficiency in recipients of nonmyeloablative transplantation for haematological malignancies. *Bone Marrow Transplant* 2003; 31: 45–50
188. Harris E, Mahendra P, McGarrigle HH, Linch DC, Chatterjee R. Complications post transplant: gynaecomastia with hypergonadotropic hypogonadism and Leydig cell insufficiency in recipients of highdose chemotherapy or chemoradiotherapy. *Bone Marrow Transplant* 2001; 28: 1141–4
189. Ruble, K.; Hayat, M. J.; Stewart, K. J.; Chen, A. R., Bone Mineral Density after Bone Marrow Transplantation in Childhood: Measurement and Associations. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 2010;16:1451-1457
190. Mayer EIE, Dopfer RE, Klingebiel T, Scheel-Walter H, Ranke MB, Niethammer D. Longitudinal gonadal function after bone marrow transplantation for acute lymphoblastic leukemia during childhood. *Pediatr Transplant* 1999; 3: 38–44

191. Somali M, Mpatakoias V, Avramides A *et al.* Hypothalamic-pituitary-gonadal axis: function of the hypothalamic-pituitary-gonadal axis in longterm survivors of hematopoietic stem cell transplantation for hematological diseases. *Gynecol Endocrinol* 2005; 21: 18–26
192. Sarafoglou K, Boulad F, Gillio A, Sklar C. Gonadal function after bone marrow transplantation for acute leukemia during childhood. *J Pediatr* 1997; 130: 210–16
193. 190. Leiper AD, Stanhope R, Lau T *et al.* The effect of total body irradiation and bone marrow transplantation during childhood and adolescence on growth and endocrine function. *Br J Haematol* 1987; 67: 419–26
194. Baek KH, Oh KW, Lee WY, Tae HJ, Rhee EJ, Han JH, *et al.* Changes in the serum sex steroids, IL-7 and RANKL-OPG system after bone marrow transplantation: influences on bone and mineral metabolism. *Bone*. 2006; 39(6):1352–60
195. Sanders JE, Flournoy N, Thomas ED, Buckner CD, Lum LG, Clift RA, *et al.* Marrow transplant experience in children with acute lymphoblastic leukemia: an analysis of factors associated with survival, relapse, and graft-versus-host disease. *Med Pediatr Oncol*. 1985; 13(4):165–72
196. Wagner A-M, Beier K, Christen E, Hollander GA, Krenger W. Leydig cell injury as a consequence of an acute graft-versus-host reaction. *Blood* 2005; 105: 2988–90
197. Viviani S, Santoro A, Ragni G, Bonfante V, Bestetti O, Bonadonna G. Gonadal toxicity after combination chemotherapy for Hodgkin's disease. Comparative results of MOPP vs ABVD. *Eur J Cancer Clin Oncol*. 1985; 21(5):601–5
198. Boyce BF, Xing L. The RANKL/RANK/OPG pathway. *Curr Osteoporos Rep*. 2007; 5(3):98–104
199. Sanders JE. The impact of marrow transplant preparative regimens on subsequent growth and development. The Seattle Marrow Transplant Team. *Semin Hematol* 1991; 28:244–9

200. Sanders JE. Endocrine complications of high-dose therapy with stem cell transplantation. *Pediatr Transplant* 2004;8:39–50
201. Vega D, Maalouf NM, Sakhae K. CLINICAL Review: the role of receptor activator of nuclear factor-kappaB (RANK)/RANK ligand/osteoprotegerin: clinical implications. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007; 92(12):4514–21
202. Shalet SM, Beardwell CG, Jacobs HS, Pearson D. Testicular function following irradiation of the human prepubertal testes. *Clin Endocrinol* 1978; 9: 483–90
203. Withold W, Wolf HH, Kollbach S, Heyll A, Schneider W, Reinauer H. Relationship between bone metabolism and plasma cytokine levels in patients at risk of post-transplantation bone disease after bone marrow transplantation. *Eur J Clin Chem Clin Biochem.* 1996; 34(4):295–9
204. Grigg AP, McLachlan R, Zajac J, Szer J. Reproductive status in long-term bone marrow transplant survivors receiving busulfancytlophosphamide (120 mg/kg). *Bone Marrow Transplant* 2000; 26: 1089–95
205. Forabosco A, Sforza C, De Pol A, Vizzotto L, Marzona L, Ferrario VF. Morphometric study of the human neonatal ovary. *Anat Rec.* 1991; 231(2):201–8
206. Johnson J, Canning J, Kaneko T, Pru JK, Tilly JL. Germline stem cells and follicular renewal in the postnatal mammalian ovary. *Nature.* 2004; 428(6979):145–50
207. Faddy MJ, Gosden RG, Gougeon A, Richardson SJ, Nelson JF. Accelerated disappearance of ovarian follicles in mid-life: implications for forecasting menopause. *Hum Reprod.* 1992; 7(10):1342–6
208. Faraci M, Barra S, Cohen A *et al.* Very late nonfatal consequences of fractionated TBI in children undergoing bone marrow transplant. *Int J Radiation Oncol Biol Phys* 2005; 63: 1568–75
209. Hensley ML, Reichman BS. Fertility and pregnancy after adjuvant chemotherapy for breast cancer. *Crit Rev Oncol Hematol.* 1998; 28(2):121–8

210. Damewood MD, Grochow LB. Prospects for fertility after chemotherapy or radiation for neoplastic disease. *Fertil Steril*. 1986; 45(4):443–59
211. Byrne J, Fears TR, Gail MH, et al. Early menopause in long-term survivors of cancer during adolescence. *Am J Obstet Gynecol* 1992;166:788–93
212. Sklar CA, Mertens AC, Mitby P, et al. Premature menopause in survivors of childhood cancer:a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Natl Cancer Inst* 2006;98:890–6
213. Tauchmanova L, Colao A, Lombardi G, Rotoli B, Selleri C. Bone loss and its management in longterm survivors from allogeneic stem cell transplantation. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007; 92(12):4536–45
214. Wallace WHB, Thompson AB, Kelsey TW. Radiosensitivity of the human oocyte. *Hum Reprod* 2003; 18: 117–21
215. Lee WY, Baek KH, Rhee EJ, Tae HJ, Oh KW, Kang MI, et al. Impact of circulating boneresorbing cytokines on the subsequent bone loss following bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2004; 34(1):89–94
216. Matsumoto M, Shinohara O, Ishiguro H, et al. Ovarian function after bone marrow transplantation performed before menarche. *Arch Dis Child* 1999;80:452–4
217. Wallace WH, Kelnar CJ. Late effects of antineoplastic therapy in childhood on growth and endocrine function [Review]. *Drug Saf* 1996; 15: 325–32
218. Sanders JE. Growth and development after hematopoietic cell transplantation. In: Thomas ED, Blume KG, Forman SJ, editors. *Hematopoietic Cell Transplantation*, 2nd edn. Malden, MA: Blackwell Science; 1999. pp. 764–75
219. Couto-Silva AC, Trivin C, Thibaud E, Esperou H, Michon J, Brauner R. Post-transplant complications: factors affecting gonadal function after bone marrow transplantation in childhood. *Bone Marrow Transplant* 2001; 28: 67–75
220. Lee WY, Cho SW, Oh ES, et al. The effect of bone marrow transplantation on the osteoblastic differentiation of human bone marrow stromal cells. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:329–35

221. Galotto M, Berisso G, Delfino L, Podesta M, Ottaggio L, Dallorso S, et al. Stromal damage as consequence of high-dose chemo/radiotherapy in bone marrow transplant recipients. *Exp Hematol.* 1999; 27(9):1460–6
222. Rovo A, Tichelli A, Passweg JR, et al. 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
223. Savani BN, Kozanas E, Shenoy A, et al. Recovery of spermatogenesis after total body irradiation. *Blood* 2006;108:4292–3
224. Baek KH, Lee WY, Oh KW, Kim HS, Han JH, Kang MI, et al. Changes in the serum growth factors and osteoprotegerin after bone marrow transplantation: impact on bone and mineral metabolism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004; 89(3):1246–54
225. Holm K, Nysom K, Brocks V, et al. Ultrasound Bmode changes in the uterus and ovaries and Doppler changes in the uterus after total body irradiation and allogeneic bone marrow transplantation in childhood. *Bone Marrow Transplant* 1999;23:259–63
226. Bath LE, Critchley HOD, Chambers SE, et al. Ovarian and uterine characteristics after total body irradiation in childhood and adolescence: response to sex steroid replacement. *Br J Obstet Gynaecol* 1999;106:1265–72
227. Chatterjee R, Kottaridis PD. Mini review: treatment of gonadal damage in recipients of allogeneic or autologous transplantation for haematological malignancies. *Bone Marrow Transplant* 2002; 30: 629–35
228. Nakagawa K, Kanda Y, Yamashita H, et al. Preservation of ovarian function by ovarian shielding when undergoing total body irradiation for hematopoietic stem cell transplantation: a report of two successful cases. *Bone Marrow Transplant* 2006;37:583–7
229. Gulati SC, Poznak CV. Pregnancy after bone marrow transplantation. *J Clin Oncol* 1998; 16: 1978–85

- 230.** Consensus development conference: diagnosis, prophylaxis, and treatment of osteoporosis. *Am J Med* 1993; 94: 646–50
- 231.** 31. Lorenzo JA, Canalis E, Raisz LG. Metabolic bone disease. In: Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, editors. *Williams Textbook of Endocrinology*, 11th edn. Philadelphia: *Saunders Elsevier*; 2008. pp. 1269–310
- 232.** Cohen A, Shane E. Osteoporosis after solid organ and bone marrow transplantation. *Osteoporos Int* 2003;14:617–30
- 233.** Schulte CMS, Beelen DW. Bone loss following hematopoietic stem cell transplantation: a longterm follow-up. *Blood* 2004; 103: 3635–43
- 234.** Valimaki MJ, Kinnunen K, Volin L *et al.* A prospective study of bone loss and turnover after allogeneic bone marrow transplantation: effect of calcium supplementation with or without calcitonin. *Bone Marrow Transplant* 1999; 34: 355–61
- 235.** Kang MI, Lee WY, Oh KW *et al.* The short-term changes of bone mineral metabolism following bone marrow transplantation. *Bone* 2000; 26: 275–9
- 236.** McClune BL, Polgreen LE, Burmeister LA, *et al.* Screening, prevention and management of osteoporosis and bone loss in adult and pediatric hematopoietic cell transplant recipients. *Bone Marrow Transplant*. 2011; 46:1–9
- 237.** Banfi A, Podesta M, Fazzuoli L, Sertoli MR, Venturini M, Santini G, *et al.* High-dose chemotherapy shows a dose-dependent toxicity to bone marrow osteoprogenitors: a mechanism for post-bone marrow transplantation osteopenia. *Cancer*. 2001; 92(9):2419–28
- 238.** Yao S, McCarthy PL, Dunford LM, *et al.* High prevalence of early-onset osteopenia/osteoporosis after allogeneic stem cell transplantation and improvement after bisphosphonate therapy. *Bone Marrow Transplant*. 2008; 41:393–8
- 239.** Savani BN, Donohue T, Kozanas E, *et al.* Increased risk of bone loss without fracture risk in longterm survivors after allogeneic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2007; 13:517–20

240. Aisenberg J, Hsieh K, Kalaitzoglou G *et al.* Bone mineral density in young adult survivors of childhood cancer. *J Pediatr Hematol Oncol* 1998; 20: 241–5
241. Arikoski P, Komulainen J, Voutilainen R *et al.* Reduced bone mineral density in long-term survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia.
242. Brennan BM, Rahim A, Adams JA, Eden OB, Shalet SM. Reduced bone mineral density in young adults following cure of acute lymphoblastic leukemia in childhood. *Br J Cancer* 1999; 79:1859–63
243. Baker KS, Gurney JG, Ness KK *et al.* Late effects in survivors of chronic myeloid leukemia treated with hematopoietic cell transplantation: results from the Bone Marrow Transplant survivor study. *Blood* 2004; 104: 1898–906
244. Bhatia S, Ramsay NK, Weisdorf D *et al.* Bone mineral density in patients undergoing bone marrow transplantation for myeloid malignancies. *Bone Marrow Transplant* 1998; 22: 87–90
245. Stern JM, Sullivan KM, Ott SM *et al.* Bone density loss after allogeneic hematopoietic cell transplantation: a prospective study. *Biol Blood Marrow Transplant* 2001; 7: 257–64
246. Nysom K, Holm K, Michaelsen KF, Hertz H, Jacobsen N, Muller J, et al. Bone mass after allogeneic BMT for childhood leukaemia or lymphoma. *Bone Marrow Transplant.* 2000; 25:191–6
247. Daniels MW, Wilson DM, Paguntalan HG, Hoffman AR, Bachrach LK. Bone mineral density in pediatric transplant recipients. *Transplantation.* 2003; 76(4):673–8
248. Kaste SC, Shidler TJ, Tong X, Srivastava DK, Rochester R, Hudson MM, et al. Bone mineral density and osteonecrosis in survivors of childhood allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2004; 33(4):435–41
249. Perkins JL, Kunin-Batson AS, Youngren NM, Ness KK, Ulrich KJ, Hansen MJ, et al. Long-term follow-up of children who underwent hematopoietic cell transplant (HCT) for AML or ALL at less than 3 years of age. *Pediatr Blood Cancer.* 2007; 49(7):958–63

250. Carpenter P, Hoffmeister P, Chesnut C, Storer B, Charuhas P, Woolfrey A, et al. Bisphosphonate therapy for reduced bone mineral density in children with chronic graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2007; 13(6):683–90
251. Petryk A, Bergemann TL, Polga KM, Ulrich KJ, Raatz SK, Brown DM, et al. Prospective study of changes in bone mineral density and turnover in children after hematopoietic cell transplantation. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006; 91(3):899–905
252. Weilbaecher KN. Mechanisms of osteoporosis after hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2000; 6(2A):165–74
253. Ebeling PR, Thomas DM, Erbas B, Hopper JL, Szer J, Grigg AP. Mechanisms of bone loss following allogeneic and autologous hemopoietic stem cell transplantation. *J Bone Miner Res.* 1999; 14(3):342–50

8. EKLER

Ek 1: Çalışma formu

KIT YAPILMIŞ VAKALARDA DEĞERLENDİRİLMESİ PLANLANAN VERİLER-DEĞİŞKENLER

KIT kayıt no:

Tel. no/ şehir:

Hasta adı:

Dosya numarası:

Doğum tarihi:

Son Kontrol tarihi:

Tekrar geleceği tarih:

Tanılar:

Kullandığı ilaçlar:

A) Demografik özellikler

1. Takvim Yaşı (son kontrolde)

2. Cinsiyeti

3. KİT yaşı

B) Primer hastalık ve tedavi özellikleri

1.Primer tanısı a)malign b)nonmalign

3.Primer hastalığın tanı tarihi: 3.Kemoterapi tarihi: 3.Radyoterapi tarihi:

2.Primer hastalığa yönelik aldığı tedavi

*Kemoterapi protokolü:

*Radyoterapi protokolü / *RT dozu:

C) HKHT ve rejim özellikleri

1) HKHT kaynağı a) Periferik kök hücre b)Kemik iliği c)Kordon kanı

2)Donör Tipi a)Otolog b)Allojenik (related / unrelated)

3)Hasta hazırlık rejimi a)Myeloablative(ağır) rejim b)Non myeloablative(hafif) rejim

BÜYÜMENİN DEĞERLENDİRMESİ:

1.Boy

ÖNCE	0 tarih/boy:	-1 tarih/boy	-2 tarih/boy	-3 tarih/boy
SONRA	+1 tarih/boy	+2 tarih/boy	+3 tarih/boy	Nihayi-son tarih/boy

2. Kilo

ÖNCE	0 tarih/kilo			
SONRA	+1.yıl tarih/kilo	+2. Yıl tarih/kilo	+3.yıl tarih/kilo	Nihayi-son tarih/kilo

3. Kulaç mesafesi (KİT sonrası)
4. Oturma yüksekliği (KİT sonrası)
5. Büyüme hızı: *Önce: Sonra:*
6. Anne boyu: Baba boyu:
10. IGF-1 /tarih: IGFBP-3 / tarih:
11. BH eksikliğine ilişkin şüphe varsa BHU testi L-Dopa Pik / tarih: Klonidin Pik/ tarihi.

(Boy kısalığı, büyüme hızı düşük, GF düzeyleri düşük)

TİROİD FONKSİYONLARI:

1.TSH	<i>önce:</i>	<i>son kontrolde:</i>
2. ft4	<i>önce:</i>	<i>son kontrolde:</i>
3.ft3	<i>önce:</i>	<i>son kontrolde:</i>
4.Tiroglobulin	<i>önce:</i>	<i>son kontrolde:</i>

5. Halihazırda TFT bozukluğu varsa tespit tarihi:

Tespitteki TSH / ft4:

6. Tiroid ilaç kullanımı:
7. Anti-TPO (yalnız TFT bozukluğu olanlarda)
8. Tiroid USG /tarih(boyun mediasten RT alanlar, FM de patolojik bulgu olanlar ve tiroid bozukluğu olanlar)

GONAD FONKSİYONLARI

1. Tanner evresi,

testis volümü: UPB (KİT sonrası):

2. El bilek grafisi, kemik yaşı (son kontrolde)
3. Puberte yaşında Kız çocuk (8-): FSH, LH, E2
- Erkek çocuk (9-): FSH, LH, Testosteron

4. Ejakulasyon, menstruasyon, fertilizasyon ve doğum sorgulama
5. Gonadal sistem sorunu tespit tarihi:

KEMİK MİNERAL DENSİTESİ

KMD: Tarih:	BMD g/cm ² :	KMI:	Z skoru: