T.C
BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
HEMATOLOJİ BİLİM DALI

ALLOJENEİK KEMİK İLİĞİ NAKLİ YAPILAN AKUT LÖSEMİ HASTALARININ UZUN DÖNEM TAKİBİNDE GEÇ ETKİLERİNİN RETROSPEKTİF OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ: 10 YILLIK TEK MERKEZ DENEYİMİ

Dr. Müge Şahin

UZMANLIK TEZİ

Bursa-2024



T.C
BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
HEMATOLOJİ BİLİM DALI

ALLOJENEİK KEMİK İLİĞİ NAKLİ YAPILAN AKUT LÖSEMİ HASTALARININ UZUN DÖNEM TAKİBİNDE GEÇ ETKİLERİNİN RETROSPEKTİF OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ: 10 YILLIK TEK MERKEZ DENEYİMİ

Dr. Müge Şahin

UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Vildan Özkocaman

Bursa-2024

İÇİNDEKİLER

KISALTMALAR iii

ŞEKİLLER LİSTESİ v

TABLOLAR LİSTESİ vi

ÖZET vii

İNGİLİZCE ÖZET ix

1. GİRİŞ 1

1.1. Hematopoetik Kök Hücre Transplantasyonu ve Tarihçesi 1

1.2. Hematopoetik Kök Hücre Transplantasyon Çeşitleri 2

1.2.1. Otolog Hematopoietik Kök Hücre Transplantasyonu 2

1.2.2. Allojeneik Hematopoietik Kök Hücre Transplantasyonu 3

1.3. Nakil Sonrası Geç Etkiler 3

1.3.1. Endokrin Sistem ile İlgili Geç Etkiler 3

1.3.2. Göz ile İlgili Geç Etkiler 5

1.3.3. Solunum Sistemi ile İlgili Geç Etkiler 5

1.3.4. Ürogenital Sistem ile İlgili Geç Etkiler 5

1.3.5. Ağız ile İlgili Geç Etkiler 6

1.3.6. Sinir Sistemi ile İlgili Geç Etkiler 6

1.3.7. Cilt ile İlgili Geç Etkiler 6

1.3.8. Kardiyovasküler Sistem ile İlgili Geç Etkiler 7

1.3.9. Karaciğer ve GİS ile İlgili Geç Etkiler 7

1.3.10. Sekonder Maligniteler 7

1.3.11. Kas-iskelet Sistemi ile İlgili Geç Etkiler 7

1.3.12. İmmun Sistem ile İlgili Geç Etkiler 7
1.3.13. Kronik GVHD 7
2. GEREÇ VE YÖNTEM 9
2.1. Çalışma Dizaynı ve Hasta Seçimi 9
2.2. İstatistiksel Analiz 12
3. BULGULAR 14
3.1. Klinik ve Demografik Veriler 14
3.2.Nakil ile İlgili Veriler 15
3.3.Geç Etkiler ile İlgili Veriler 16
3.3.1.Endokrin Sistem ile İlgili Geç Etkiler 17
3.3.2. Göz ile İlgili Geç Etkiler 19
3.3.3. Akciğer ile İlgili Geç Etkiler 20
3.3.4. Karaciğer ve GİS ile İlgili Geç Etkiler 21
3.3.5. Kas İskelet Sistemi ile İlgili Geç Etkiler 22
3.3.6. Cilt ile İlgili Geç Etkiler 23
3.3.7. Böbrek ve Ürogenital Sistem ile İlgili Geç etkiler 23
3.3.8. Sinir Sistemi ile İlgili Geç Etkiler 24
3.3.9. İmmün Sistem ile İlgili Geç Etkiler 24
3.3.11. Kronik GVHD 25
3.4. Hastalık Seyri ve Sağkalım ile İlgili Veriler 27
4. TARTIŞMA 28
5. KAYNAKLAR 35
TEŞEKKÜR 41
ÖZGEÇMİŞ 42

KISALTMALAR

HKH: hematopoietik kök hücre
HKHT: hematopoietik kök hücre transplantasyonu
OHKHT: otolog hematopoietik kök hücre transplantasyonu
AHKHT: allojeneik hematopoietik kök hücre transplantasyonu
HL: Hodgkin lenfoma
NHL: Non-Hodgkin lenfoma
AML: akut myeloid lösemi
GVHD: graft versus host hastalığı
DM: diyabetes mellitus
TBI: total kemik ışınlaması
RT: radyoterapi
KOAH: kronik obstruktif akciğer hastalığı
BO: bronşiolitis obliterans
PE: pulmoner emboli
PHT: pulmoner hipertansiyon
PCP: pneumocystis pnömonisi
CMV: sitomegalo virüs
Tbc: tüberküloz
İPA: invaziv pulmoner aspergilloz
GİS: gastrointestinal sistem
KKY: konjesif kalp yetmezliği
KAH: koroner arter hastalığı
KBY: kronik böbrek yetmezliği
BK virüs: polyoma virüs
SS: sinir sistemi
SVO: serebrovasküler olay
İTP: immun trombositopeni
OİHA: otoimmün hemolitik anemi
TMA: trombotik mikroanjiyopati

HLA: insan lökosit antijeni

MDS: myelodisplastik sendrom

MGUS: önemi bilinmeyen monoklonal gamopati

VZV: varisella zoster virüs

RSV: respiratuar Sinsityal Virüs

SSS: santral sinir sitemi

PSS: periferik sinir sistemi

NIH: Ulusal Sağlık Enstitüleri

ALP: alkalen fosfataz

GGT: gama-glutamik transpeptidaz

BT: bilgisayarlı tomografi

UDKA: ursodeoksikolik asit

GFR: glomerüler filtrasyon hızı

SFT: solunum fonksiyon testi

HRCT: yüksek çözünürlüklü akciğer tomografisi

AVN: avasküler osteonekroz

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil-1: AHKHT yapılan hastaların sağkalım eğrisi

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo-1: Geç etkiler ve risk faktörleri

Tablo-2: Hastaların genel özellikleri

Tablo-3: Nakil ile ilişkili genel özellikler

Tablo-4: Geç etki gelişen hastaların sistemlere göre dağılımı

Tablo-5: Endokrinolojik geç etki gelişen hastaların demografik bilgileri ve dağılımı

Tablo-6: Akciğer ile ilgili enfeksiyöz-non enfeksiyöz geç etkilerin dağılımı

Tablo-7: Karaciğer ve GİS ile ilgili enfeksiyöz-non enfeksiyöz geç etkilerin dağılımı

Tablo-8: İmmün sistem ile ilgili geç etkilerin dağılımı

Tablo-9: Kronik GVHD'nin demografik bilgiler ve diğer geç etkiler ile ilişkisi

ÖZET

Allojeneik hematopoietik kök hücre transplantasyonu (AHKHT) günümüzde akut lösemiler için en etkin konsolidasyon tedavisidir. Çalışmamız, akut lösemi nedenli AHKHT yapılan hastalarda geç etkilerin merkezimizdeki sıklığı, sistemlere etkisi ve risk faktörlerinin belirlenmesini amaçlamıştır.

Merkezimizde Haziran 2011 – Mart 2021 tarihleri arasında akut lösemi nedeniyle AHKHT yapılan 146 hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Takip süresi >100 gün olan 125 hastanın %41,6'sı kadın, %58,4'ü erkek, yaş ortalaması 41±12 yıl idi. Hastaların %64'ünde akut myeloid lösemi, %36'sında akut lenfoblastik lösemi tanısı ile HLA tam uyumlu kardeşten AHKHT yapıldı. Hazırlık rejimi olarak %98,4 myeloablatif, %1,6 non-myeloablatif rejim kullanıldı. Geç etki olarak hastaların %65,6'sında endokrin, %60,8'inde karaciğer-gastrointestinal (Gİ), %43,2'sinde solunum, %39,2'sinde cilt, %33,6'sında immün, %32,8'inde göz, %24,8'inde sinir, %24'ünde ürogenital, %16'sında kas-iskelet sistemiyle ilgili en az bir geç etki geliştiği izlendi.

Hastaların %70,4'ünde en az bir kronik graft versus host hastalığı (GVHD) saptanmış olup en sık karaciğer (%77,3), göz (%45,5) ve cilt (%37,5) GVHD geliştiği görüldü. Kronik GVHD gelişimi ile göz ($p<0,001$), akciğer ($p=0,001$), karaciğer-Gİ ($p=<0,001$), kas-iskelet ($p=0,004$), cilt ($p<0,001$) ve immün sistem ($p=0,024$) ile ilgili geç etki gelişimi açısından istatistiksel anlamlı fark saptandı. Kronik GVHD gelişimi ile hastalık seyri açısından istatistiksel anlamlı fark ($p<0,001$) saptandı. Kronik GVHD gelişen hastalarda daha düşük nüks oranı gözlendi (%12,5 vs. %54,1).

AHKHT sonrası sağ kalım oranlarının artması geç etkilerin izlemi ve yönetimi açısından önem taşımaktadır. Çalışmamızın tek merkez deneyimi olması kronik GVHD gelişen hastalarda hangi geç etkilerin daha yakın izlenmesi gerektiği konusunda literatüre katkı sağlamaktadır. Geç etkinin erken tanısı ile morbidite ve mortalitenin azaltılmasını hedeflemektedir.

Anahtar kelimeler: Allojeneik kök hücre transplantasyonu, geç etkiler, kronik graft versus host hastalığı, akut lösemi.

SUMMARY

Retrospective Evaluation Of Late Effects İn Long-Term Follow-Up Of Acute Leukemia Patients Who Have Received Allogeneic Bone Marrow Transplantation: A 10-Year Single-Center Experience

Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) is currently the most effective consolidation therapy for acute leukemias. Our study aims to determine the frequency of late effects, their impact on different organ systems, and the associated risk factors in patients who underwent allogeneic HSCT due to acute leukemia at our center.

A total of 146 patients who received allogeneic HSCT for acute leukemia between June 2011 and March 2021 at our center were retrospectively analyzed. Of these, 125 patients who were followed up for more than 100 days were included in the study. Among the patients, 41.6% were female, and 58.4% were male, with a mean age of 41±12 years. Acute myeloid leukemia (AML) was diagnosed in 64% of patients, while 36% had acute lymphoblastic leukemia (ALL). All patients underwent HSCT from a human leukocyte antigen (HLA)-matched sibling donor. Myeloablative conditioning regimens were used in 98.4% of patients, while 1.6% received non-myeloablative conditioning.

Late effects were observed in 65.6% of patients in the endocrine system, 60.8% in the liver-gastrointestinal (GI) system, 43.2% in the respiratory system, 39.2% in the skin, 33.6% in the immune system, 32.8% in the eyes, 24.8% in the nervous system, 24% in the urogenital system, and 16% in the musculoskeletal system, with at least one late effect affecting each organ system.

Chronic graft-versus-host disease (GVHD) was observed in 70.4% of patients, with the most frequent manifestations being in the liver (77.3%), eyes

(45.5%), and skin (37.5%). Statistically significant differences were found between chronic GVHD and late effects in terms of the eyes ($p<0.001$), lungs ($p=0.001$), liver-GI ($p<0.001$), musculoskeletal system ($p=0.004$), skin ($p<0.001$), and immune system ($p=0.024$). Additionally, there was a statistically significant difference in disease progression with chronic GVHD ($p<0.001$), with patients who developed chronic GVHD having a lower relapse rate (12.5% vs. 54.1%).

The increased survival rates following HSCT underscore the importance of monitoring and managing late effects. Our single-center experience contributes to the literature by identifying which late effects should be closely monitored in patients with chronic GVHD. Early recognition of these late effects aims to reduce morbidity and mortality.

Keywords: Allogeneic stem cell transplantation, late effects, chronic graft-versus-host disease, acute leukemia.

1. GİRİŞ

Kök hücreler insan vücudunun özelleşmemiş, herhangi bir hücresine farklılaşabilen ve kendini yenileyebilen hücrelerdir. Hem embriyolarda hem de yetişkinlerde bulunur.

Hematopoietik sisteminin temelini hematopoietik kök hücreler (HKH) oluşturur. İnsanlarda HKH'ler kökeni olmayan ve CD34 antijenini eksprese eden hücrelerdir (1). Kan hücreleri kendini yenileyen az sayıdaki bu multipotent HKH'lerden kaynaklanır (2). Kan hücrelerinin olgun formu saniyede 1 milyondan fazla hücre hızında üretilirken, öncülleri olan HKH'ler çok seyrek döngü yapar ve temel olarak homeostatik koşullarda hücre döngüsünün G0 fazında bulunur (3). HKH'ler olgun hücrelerin uzun vadede üretimi ve bakımı gibi önemli bir işleve sahiptir (2).

1.1. Hematopoetik Kök Hücre Transplantasyonu ve Tarihçesi

Araştırmacılar radyasyon maruziyetinden sonra kaynaklanan kemik iliği aplazisini düzeltmek için bir yol aramaya II. Dünya Savaşı'nda atom bombasının kullanılmasından sonra başlamıştır (4). Başarılı HKHT ilk kez 1957'de E. Donnell Thomas tarafından kanser tedavisinde yeni bir tedavi olarak gerçekleştirildi (4,5). Hematopoietik kök hücre transplantasyonu (HKHT) en yaygın kullanılan hücresel immünoterapidir (6). HKHT malign veya malign olmayan hematolojik bozuklukları olan hastalarda, hematopoetik sistemin ve bağışıklık fonksiyonun yeniden kurulması amacıyla hematopoietik progenitör hücrelerin hastalara infüzyonu ile gerçekleştirilir (7). 1960'ların başında bu prosedürün bir tedavi olarak keşfedilmesinden beri hematolojik kanserlerin ve hem konjenital hem de edinilmiş hastalıkların tedavisinde önemli ilerlemeler kaydedilmiştir (8).

1.2. Hematopoetik Kök Hücre Transplantasyon Çeşitleri

HKHT, hematopoietik hücrelerin kökenine göre otolog veya allojeneik olarak sınıflandırılır (7). Üçüncü bir nakil çeşidi olan singeneik HKHT genetik olarak özdeş tek yumurta ikizleri arasında yapılan nakil çeşididir ancak bu nakil çeşidi çok nadir yapılmaktadır. Otolog HKHT'da (OHKHT) kök hücreler hastadan toplanırken allojeneik HKHT'da (AHKHT) uygun donörün seçilmesi gerekmektedir (6).

Sağlıklı kişilerde CD34 ekspre eden HKH miktarı oldukça düşüktür (9). HKH'lerin periferik kandan toplanılabilmesi için öncelikle bağlı oldukları kemik iliği stromasından G-CSF gibi mobilize edici bir yöntemle serbest bırakılması gerekir (10). CD34+ hücrelerden zengin materyal lökoferez veya krista iliakadan aspirasyon yoluyla toplanır (11). Ürün olarak verilen miktar CD34+ hücre/kg hesaplanır ancak optimal verilmesi gereken hücre dozu tartışmalıdır. Çalışmalar 1 x 10^6 CD34+ hücre/kg'dan altında verilen kök hücre miktarının engrafman yetersizliğine yol açtığını göstermiştir (1).

1.2.1. Otolog Hematopoietik Kök Hücre Transplantasyonu

OHKHT bağışıklık ve hematopoetik sistemin yok edilerek yeniden yapılandırılmasını sağlayan çok adımlı bir işlemdir (12). İnsanlarda OHKHT uygulanmasındaki ilk girişim 1958 yılında yapılırken 1986-1991 yılları arasında hematopoietik büyüme faktörlerinin kullanılmasıyla periferik kandan daha fazla HKH toplanılması sağlanılmış ve nakil sonrası kemik iliğinin hızlı yapılanması ile süreç hızlanmıştır (13). OHKHT için endikasyon olarak indüksiyon tedavisi yapılmış multipl myelomlar, tekrarlayan veya refrakter Hodgkin lenfomalar (HL), agresif seyreden non-hodgkin lenfomalar (NHL), ilk remisyon sonrası mantle hücreli lenfomalar, düşük dereceli diffüz büyük B hücreli lenfomalar, otoimmün hastalıklar vs. gösterilebilir (14).

1.2.2. Allojeneik Hematopoietik Kök Hücre Transplantasyonu

AHKHT malign ve benign hematolojik, immünolojik ve seçilmiş metabolik bozuklukların (örn. mukopolisakkaridoz tip 1) tedavisinde önemli bir rol oynar (15). Akut lösemiler AHKHT için en sık endikasyondur (8). AHKHT akut myeloid lösemi (AML) hastalarında remisyon sonrası etkili bir konsolidasyon tedavisidir (16).

1.3. Nakil Sonrası Geç Etkiler

HKHT hazırlık rejimleri ve nakil sonrası immünsüpressif ilaçlar nedeniyle geniş komplikasyon çeşitlerine sahiptir (17). AHKHT'dan 3 ay (100 gün) sonra meydana gelen tüm olaylar geç etki olarak tanımlanmaktadır. Bunlar zamana göre 3 ay-2 yıl arası gecikmiş, 2-10 yıl arası geç, 10 yıldan sonrası uzun çok geç etki olarak ayrılabilir (18).

Geç etkiler kimi zaman yaşam kalitesini bozan, kimi zaman yaşamı tehdit edici biçimde görülebilir. Geç etkiler genellikle tek başına görülmez, sıklıkla geç etkinin birden fazla kombinasyonu şeklinde veya birden fazla farklı geç etkinin birlikteliği ile görülebilir (19). Geç etkilerin sistemlere göre dağılımı ve risk faktörleri Tablo 1’de gösterilmiştir.

1.3.1. Endokrin Sistem ile İlgili Geç Etkiler

AHKHT sonrası farklı faktörlerle ilişkili metabolik ve endokrinolojik komplikasyonlar görülebilir (20). Endokrin geç etkiler HKHT sonrası hayatta kalan genç erişkinlerde en yaygın gözlenen geç etkiler arasındadır (21). Endokrin komplikasyonların nedeni uzamış kortikosteroid kullanımı, hazırlık rejimi, TBI kullanılması, kronik gaft versus host hastalığı (GVHD) olabilmektedir (22). Endokrin geç etkiler arasında büyüme geriliği, tiroid fonksiyon bozukluğu, infertilite, bozulmuş glukoz metabolizması ve dislipidemi sayılabilir (23).

Tablo-1: Geç etkiler ve risk faktörleri (22,24)

Geç etki	*Risk faktörü*	*Geç etki*	*Risk faktörü*
Endokrin sistem -Tiroid fonksiyon bozukluğu -Hipogonadizm -Diyabetes mellitus -Metabolik sendrom	*Hazırlık rejimi *TBI, RT *GVHD *Kortikosteroid *Malnütrisyon *Genç nakil yaşı	**Cilt** -Cilt GVHD -Allopesi -Psöriazis -Vitiligo -Zona -Morfea	 *TBI, lokal RT *GVHD
Göz **Non enfeksiyöz** -Sicca -Katarakt **Enfeksiyöz** -Keratokonjunktivit	 *TBI *GVHD *Uzun süreli kortikosteroid	**Kardiyovasküler** -Kardiyomyopati -KKY -Aritmiler -Kapak hastalıkları -KAH	*Antrasiklinler *TBI veya RT *Nakil öncesi kardiyovasküler risk *KBY *Metabolik sendrom
Solunum sistemi **Non enfeksiyöz** -KOAH -İntersitisyel akciğer hastalığı -BO -PE -PHT -Organize pnömoni **Enfeksiyöz** -Bakteriyel pnömoniler (PCP, S. pneumonia vs.) -Viral pnömonil (CMV, Covid-19 vs.) -Mantar enfeksiyonları (İPA vs.)	 *TBI, lokal RT *Hazırlık rejimi (busulfan vb.) *GVHD *Ciddi immünsüpresyon	**Karaciğer ve GİS** **Non enfeksiyöz** -Hemokromatozis -Karaciğer GVHD -GİS GVHD **Enfeksiyöz** -Hepatit B -Hepatit C -CMV koliti	 *Sık transfüzyonlar *Ciddi immünsüpresyon
Ürogenital sistem -KBY -Proteinüri -Mesane disfonksiyonu -Genital sistem (vajinal atrofi, erektil disfonksiyon vs.) -BK virüs enfeksiyonu	*TBI *İlaçlar (kalsinörin inh, amfoteresin B, aminoglikozid vs) *CMV *Hemorajik sistit	**Sekonder malignite** -Hematolojik malignite -Solid Organ malignite -Önemi bilinmeyen lenfositoz -MDS -MGUS	 *TBI veya RT *GVHD *T Hücre azaltımı *Alkilleyici ajan/etoposid kullanımı
Ağız -Sicca sendromu -Diş çürükleri/peridontal hastalıklar -Oral GVHD -Oral kanserler	 *TBI, lokal RT *GVHD	**Kas-iskelet sistemi** -Avasküler Nekroz -Osteoporoz -Eklem bozukluğu -Myopatiler	*İnaktivite *TBI *Steroidler *GVHD
Sinir sitemi -Lökoensefalopati -Periferik nöropati -Depresyon/Anksiyete -SVO -SSS enfeksiyonu -İlaç toksitesi	*TBI veya RT *GVHD *Fludarabin *İntratekal kemoterapi *Önceki psikiyatrik bozukluklar *Hipogonadizm	**İmmün sistem** -İTP -OİHA -TMA -Nötropeni -İmmün yetmezlik -Otoimmün hastalıklar	*Donör kaynağı *HLA uyumu *T Hücre azaltımı *GVHD *Uzayan immünsupresyon *Kateterler

TBI: total kemik ışınlaması, RT: radyoterapi, GVHD: graft versus host hastalığı, KOAH: kronik obstruktif akciğer hastalığı, BO: bronşiolitis obliterans, PE: pulmoner emboli, PHT: pulmoner hipertansiyon, PCP: pneumocystis pnömonisi, CMV: sitomegalo virüs, Tbc: tüberküloz, İPA: invaziv pulmoner aspergilloz, GİS: gastrointestinal sistem, KKY: konjesif kalp yetmezliği, KAH: koroner arter hastalığı, KBY: kronik böbrek yetmezliği, BK virüs: polyoma virüs, SS: sinir sistemi, SVO: serebrovasküler olay, İTP: immün trombositopeni, OİHA:otoimmün hemolitik anemi, TMA: trombotik mikroanjiyopati, HLA: insan lökosit antijeni, MDS: myelodisplastik sendrom, MGUS: önemi bilinmeyen monoklonal gamopati.

1.3.2. Göz ile İlgili Geç Etkiler

AHKHT katarakt, kuru göz, göz içi enfeksiyonlar, retinal veya subkonjonktival kanama ve retinal arter trombozu gibi çeşitli göz komplikasyonlarına neden olabilir (25). Göz kronik GVHD'da etkilenen temel organlarından biridir ve kuru göz bu hastalıkla ilişkili en önemli bulgudur (26). Nakil sonrasında kronik GVHD gelişen hastaların çoğunda göz GVHD görülür ve uzun vadede morbiditeye neden olarak günlük yaşam aktivitelerini ve yaşam kalitesini olumsuz etkiler (27).

1.3.3. Solunum Sistemi ile İlgili Geç Etkiler

AHKHT yapılan hastaların %30-60'ında pulmoner komplikasyonlar gelişir (28). Akciğer ile ilgili geç etki gelişimine katkıda bulunan temel faktör gecikmiş immün yapılanmadır (29). Akciğer ile ilgili geç etkiler içinde, non enfeksiyöz olanların en önemlisi BO'dır ve erken tanı için önce 6 ayda bir, sonra yıllık solunum fonksiyon testi önerilir (30). Enfeksiyöz geç etkiler arasında kapsüllenmiş bakterilere bağlı pnömoniler (*S. pneumoniae* vb.), İPA ve viral pnömoniler (CMV, VZV, RSV, parainfluenza, adenovirüs vb.) yer alır (29).

1.3.4. Ürogenital Sistem ile İlgili Geç Etkiler

AHKHT sonrası geç dönemde ortaya çıkan HKHT nefropatisi görülme sıklığı %0,8 ile %25 arasında değişmektedir (31). Kronik glomerüler ve renal tübüler hasar nakil öncesi alınan tedaviler (ifosfomid, sisplatin, methotreksat vb.), TBI, kasinörün inhibitörleri, nefrotoksik antibiyoterapi, kronik GVHD ilişkili olabilir (24). Albüminüri ve proteinüri, ilerleyici kronik böbrek hastalığını yansıtabilir ancak tek başına AHKHT için artan morbidite ve mortalite üzerine etkisi net bilinmemektedir (32).

AHKHT yapılan hastalarda vulvo-vajinal tutulum ekstra genital geç etkilere göre daha nadir olmakla birlikte %15 oranında görüldüğü bildirilmiştir (33).

1.3.5. Ağız ile İlgili Geç Etkiler

AHKHT da kullanılan sitotoksik ilaçlar ve TBI gibi faktörlerin ağız ve diş üzerine etkilerinin incelendiği bir takım çalışmada diş agenezisi, hipodonti, mine hipoplazisi, hiposalivasyon, diş çürüklerinde artış, ikincil ağız tümör gelişimi riskinde artış olduğu görülmüştür (34). AHKHT yapılan hastalarda oral GVHD %45-83 oranında görülmekle birlikte; özellikle yanak, dil ve dudakların etkilendiği likenoid inflamasyon görülür (35). Oral GVHD, sistemik kronik GVHD'nin ilk hatta tek tutulum bölgesi olabilir (36).

AHKHT sonrası ağız kanseri literatürde az raporlanmasına rağmen kronik GVHD'nin skuamöz hücreli kanser gelişimi için potansiyel bir risk faktörü olduğu düşünülmektedir (37).

1.3.6. Sinir Sistemi ile İlgili Geç Etkiler

AHKHT uygulanan hastalarda nörolojik geç etkiler uzun vadede sekelle sonuçlanabilir (38). Nakil sonrası sinir sistemi ile ilgili geç etkilerde santral sinir sitemi (SSS), periferik sinir sistemine (PSS) göre daha çok etkilenmekle birlikte viral ensefalit, intrakranial kanama, epileptik nöbet, inflamatuar demyelizan polinöropati gibi geç etkiler görülmektedir (39) .

1.3.7. Cilt ile İlgili Geç Etkiler

AHKHT sonrası cilt GVHD en sık görülen kronik GVHD olmakla birlikte sklerodermoid veya likenoid tip olarak görülmektedir (40). Sklerodermoid tip sistemik skleroz, morfea veya eozinofilik fasiite benzer bir inflamasyon ve ilerleyici fibroz ile karakterizedir (41). Likenoid tipte periorbital bölge, kulak, ayak tabanı ve avuç içinde gelişen lezyonlar erken dönemde yavaş ilerleyen eritamatöz lezyonlar şeklinde iken geç dönmede liken planus benzeri görünüm oluşturur (42). Nakil sonrası kronik cilt GVHD'nın yanı sıra cilt ile ilgili geç etki olarak vitiligo, allopesi areata, kalıcı allopesi, sedef hastalığı, distrofik tırnak değişiklikleri rapor edilmiştir (43).

1.3.8. Kardiyovasküler Sistem ile İlgili Geç Etkiler

AHKHT sonrası kardiyovasküler sistem ile ilgili görülen geç etkiler aritmiler, koroner arter hastalığı, konjesif kalp yetmezliği, kardiyomyopati, kapak hastalıkları, perikardit sayılabilir (44).

1.3.9. Karaciğer ve GİS ile İlgili Geç Etkiler

AHKHT sonrası karaciğer ile ilgili geç etkiler genellikle GVHD, ilaçlar (oral kontraseptifler gibi), enfeksiyonlar, altta yatan karaciğer hastalığı (fokal nodüler hiperplazi vs.) ve aşırı demir yükü gibi birçok faktörle ilişkili olabilmektedir (45).

1.3.10. Sekonder Maligniteler

Sekonder malignitler; lenfoproliferatif hastalıklar, hematolojik maligniteler ve solid organ maligniteleri olarak sınıflandırılmakla birlikte iki yıldan daha uzun süre hayatta kalan AHKHT hastalarında ölüm nedenlerinin %5-10'nu oluşturur (46).

1.3.11. Kas-iskelet Sistemi ile İlgili Geç Etkiler

AHKHT alıcılarında osteoblast ve osteoklast fonksiyonu bozukluğu, büyüme ve gonadal hormon eksikliği, GVHD önlenmesi ve tedavisi için kullanılan kortikosteroid veya kalsinörin inhibitörleri nedeniyle osteoporoz ve avasküler nekroz riski artar (47).

1.3.12. İmmun Sistem ile İlgili Geç Etkiler

AHKHT sonrası immün geç etkiler arasında otoimmün hematolojik komplikasyonlar (OİHA, İTP, TMA, otoimmün nötropeni, vb.), otoimmün tiroid hastalığı, immün aracılı nöropati, vitiligo, romatolojik hastalıklar (romatoid artrit, sjögren, sarkoidoz, vaskülitler vb.) sayılabilir (48).

1.3.13. Kronik GVHD

GVHD,nakil sonrası donör bağışıklık hücrelerinin, alıcının hücrelerine saldırması sonucu uç organ hasar oluşumuyla ortaya çıkmakla birlikte akut veya kronik olarak görülebilir (17). AHKHT'na bağlı erken ölümlerin azalmasıyla potansiyel olarak kronik GVHD ve buna bağlı geç etkilerin

görülmesi artmıştır (49). Ulusal Sağlık Enstitüleri'nin (NIH) 2014 raporunda (50) organa özgü belirtileri arasında şunlar sayılabilir:

1) Deri: poikiloderma, liken planus benzeri döküntü, derin skleroz, depigmentasyon vs.
2) Ağız: liken planus benzeri değişiklikler (mukozada dantel görünümü), lökoplaki, eritem, ağrı vs.
3) Gözler: punktat keratopati, fotofobi, periorbital hiperpigmentasyon, Schirmer testinin ortalama 5 dakikada ≤5mm olması vs.
4) Genital organ: liken skleroz veya liken planus benzeri değişiklikler, disparoni, eritem, labial füzyon vs.
5) GİS: açıklanamayan bulantı, kusma, ishal, kilo kaybı ile birlikte eritem, ödem, erozyon içeren endoskopik bulgular
6) Karaciğer: yüksek serum alkalen fosfataz (ALP) ve gama-glutamik transpeptidaz (GGT) ile birlikte ilerleyici kolestatik bozukluk
7) Akciğer: tanısal tek akciğer belirtisi biyopsiyle kanıtlanmış bronşiolit obliterans
8) Kas iskelet sistemi: deri altı skleroz, açıklanamayan proksimal myopati, myozit sayılabilir.

2. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, Helsinki Bildirgesi kararlarına, Hasta Hakları Yönetmeliği'ne uygun olarak, 5 Aralık 2023 tarih ve 2023-25/48 nolu Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu onayı alınarak yürütülmüştür.

2.1. Çalışma Dizaynı ve Hasta Seçimi

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Kök Hücre Transplantasyon Ünitesi'nde Haziran 2011 – Mart 2021 tarihleri arasında allojeneik kök hücre transplantasyonu yapılan 146 hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Transplantasyon sonrası en az 100 günlük takibi olan hastalar değerlendirmeye alındı.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri;

1) Akut lösemi tanısı almış olmak,
2) Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Kök Hücre Transplantasyon Ünitesi'nde allojeneik hematopoetik kök hücre nakili yapılması,
3) Nakil anında 18 yaşında veya 18 yaşından büyük olması,
4) Takip süreçlerinin Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Kök Hücre Transplantasyon Ünitesi'nde tarafından yapılmış olmasıdır.

Çalışma dışı bırakılma kriterleri;

1) Akut lösemi dışı tanılar (Myelodisplastik sendrom, myelofibroz, aplastik anemi vs.) nedeniyle Hastanesi'nde allojeneik hematopoetik kök hücre nakli yapılması,

2) Hematopoetik kök hücre naklinin dış merkezde yapılmış olması,
3) Nakil anında 18 yaşından küçük olgular,
4) İlk 100 gün içinde nüks ve/veya eksitus gelişmesi,
5) Hastanın nakil sonrası dış merkez takibine girmesi veya takibi bırakmasıdır.

AHKHT kararı verilirken hastaların ve vericilerin arasındaki HLA uyumu 9/10 ve 10/10 olması şartı aranılmıştır. Hastaların AHKHT ve nakil sonrasına ait verileri poliklinik başvuru kayıtlarından, servis izlem kayıtlarından ve Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi otomasyon sistemi üzerinden incelendi.

Hastaların nakil yaşı, cinsiyet, boy, kilo, beden kitle indeksi (BKİ), vücut yüzey alanı (VYA), eşkik eden yandaş hastalıkları, tanı, hastalığın sitogentik risk kategorisi, aldığı basamak tedavi sayısı, TBI ve kranial RT uygulanıp uygulanmaması, nakil rejimi, alıcı verici arasındaki cinsiyet ve kan grubu uyumu, nakil sonrası saptanan geç etkiler incelendi. Yapılan kontrollerde kayıt edilmiş olan geç etki takip süresi başlangıcı olarak 100. gün alındı. Geç etkilerin takibinde sonlanım noktası hastanın ölümü veya son vizit tarihi olarak hesaplandı. Hastalık nüksünde sağ kalım için sonlanım noktası nüks tarihi olarak belirlendi.

Endokrinolojik geç etkiler açısından nakil sonrası bakılan TSH, serbest T4, serbest T3, açlık glukoz, HbA1c, trigliserid, FSH, LH düzeyleri incelendi. Hipotiroidi ve hipertiroidi açısından TSH laboratuvar cut-off değeri 0,35-4,94 mU/L referans alındı. DM tanısı için açlık glukozun 200 üstünde olması veya HbA1c değerinin 6,5 mmol/mol Hb üzerinde olması referans alındı. Hipogonadizm açısından kadın hastalarda menstürasyon durumları ve erkek hastalarda çocuk istemi nedeniyle bakılan spermiyogramların yanı sıra FSH (üst sınır erkekler için 12 IU/L kadınlar için 40 IU/L), LH, estrodiol ve total testestron düzeyleri değerlendirildi. Hipertrigliseridemi açısından alt sınır 300 mg/dL kabul edildi.

Göz geç etkilerin varlığı açısından hastaların kuru göz semptomları açısından bakılan schirmer testleri ve göz konsültasyonlarındaki muayene bulguları değerlendirildi.

Akciğer ile ilgili geç etkiler enfeksiyöz ve non enfeksiyöz geç etkiler olarak ayrılmış olup enfeksiyöz geç etkiler için balgam kültürlerinde anlamlı üreme, solunum yolu viral panelinde pozitiflik, göğüs grafileri ve toraks bilgisayarlı tomografilerinde (BT) pnömoni bulgusu olup olmaması değerlendirildi. Non-enfeksiyöz geç etkiler açısından yapılan bronkoalveoler lavaj işlemleri ve toraks BT bulguları değerlendirildi.

Karaciğer ile ilgili geç etkiler değerlendirilirken kronik karaciğer GVHD için ALT, AST, ALP, GGT ve bilirubin değerlerinin 100 günden sonra artışları baz alındı. ALT ve AST değerlerinde üst değerin 3 kat üzerinde artışa eşlik eden ALP, GGT ve bilirubin yüksekliği olan hastalarda artışı açıklayacak neden yoksa kronik karaciğer GVHD kabul edildi. Tedavi olarak ursodeoksikolik asit (UDKA) yanıtı değerlendirildi. Hiperferritinemi için alt sınır 1000 µg/L alınmış olup tüm hastalara şelasyon uygulandı. 100. günden sonra gönderilen serolojik tetkiklerinde HBsAg ve anti-HBc IgM değerlerinin pozitif sonuçlanan ve önderilen HBV-DNA düzeyleri pozitif olan hastalar akut hepatit B olarak sayıldı. Bu hastalardan nakil öncesi anti-HBc total pozitifliği olan hastalar hepatit B reaktivasyonu kabul edildi.

AHKHT 100. günden sonra gelişen ishallerde dışkı mikrobiyoloji tetkiklerinde özellik olmayan ve ishali dirençli giden hastalarda kolonoskopik görüntüleme ile biyopsi yapıldı. Yapılan biyopsi sonuçlarında doku CMV-DNA yüksekliği ile birlikte kan CMV-DNA yüksekliği olan hastalar CMV koliti açısından anlamlı kabul edildi. Yine biyopsi sonuçları doğrultusunda mikroskobik olarak GVHD bulguları olan hastalar GİS GVHD kabul edildi.

Kas-iskelet sistemi ile ilgili geç etkiler açısından hastalarda gelişen proksimal kas güçsüzlüğü, kemik mineral dansitometresinde -2,5 altı Z skoru olması, fizik tedavi ve ortopedik muayenelerinde avasküler nekroz veya eklem bozukluğu saptanması anlamlı kabul edildi.

Cilt ile ilgili geç etkiler açısından kronik cilt GVHD için biyopside mikroskopik olarak GVHD bulgusu olması şartı aranıldı. Spesifik mor eritemli plaklardan alınan biyopsi sonuçlarının morfea ile uyumlu gelen hastalar morfea kabul edildi. Vitilogo tanısı için dermatolojik muayenede yeni gelişen depigmente alanların olması ve bu alanların kronik GVHD ile uyumlu olmaması şartı aranıldı. Zona tanısında dermatomal ağrılı veziküler döküntü olması yeterli kabul edilirken bazı hastalarda bu durumun serolojik olarak doğrulandığı görüldü.

Böbrek ve ürogenital sistem geç etkiler açısından proteinüri için tam idrar analizinde dipstik testinde +2 üzeri pozitifliğin en az 2 kere doğrulanması ve spot idrar protein düzeylerinde yükseklik olması şartı aranıldı. Nakil öncesi glomerüler filtrasyon hızı (GFR) normal olan nakil 100. günden sonra en az 3 ay süreyle GFR 60 ml/dk/1.73m² altında olan hastalarda geç etki olarak kronik böbrek yetmezliği (KBY) kabul edildi. BK virüs enfeksiyonu açısından kan ve idrar tetkiklerinde serolojik doğrulama şartı aranıldı.

Depresyon ve anksiyete açısından hastaların bu tanılara yönelik psikiyatrik muayeneden geçmiş olması ve ilaç kullanmış olması şartı aranıldı.

İmmün geç etkiler açısından takiplerinde nötrofil 1000/mm³'ün altı olan ve kontrollerinde de bu şekilde seyreden hastalarda nötropeni geliştiği kabul edildi. Sekonder immün yetmezlik için 100. gün sonrası IgG düzeyleri <4 g/L olan ve tekrarlayan enfeksiyon geçirilmesi kabul edildi.

Sekonder malignite açısından patolojik tanı şartı aranıldı.

2.2. İstatistiksel Analiz

Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile incelendi. Sürekli değişkenler medyan (minimum:maksimum) ve ortalama ± standart sapma değerleriyle ifade edildi. Kategorik değişkenler ise n(%) ile ifade edildi. Sürekli değişkenlerde ilgili değişkenin iki grup arasındaki karşılaştırılması normal dağılıma uygunluk göstermesi durumunda bağımsız

örneklemler için t-testi, normal dağılıma uygunluk göstermemesi durumunda ise Mann-Whitney U testi ile kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

Çalışmada kategorik değişkenler örneklem sayısı ve ilgili yüzde değerleri ile birlikte verilmiştir. Kategorik değişkenleri gruplar arasında gerçekleştirilen karşılaştırmalarında ise Ki-kare, Fisher's exact testleri kullanılmıştır.

Sağ kalım analizleri Kaplan-Meier analizi ile yapılmıştır.

Çalışmanın analizleri SPSS (IBM Corp. Released 2015. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 29.0. Armonk, NY: IBM Corp.) programında yapılmış olup, istatistiksel karşılaştırmalarda tip I hata oranı %5 olarak kabul edilmiştir.

3. BULGULAR

3.1. Klinik ve Demografik Veriler

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı Kök Hücre Transplantasyon Ünitesi'nde Haziran 2011-Ocak 2023 tarihleri arasında akut lösemi tanısı nedeniyle AHKHT yapılmış 146 hasta değerlendirilmeye alındı. Hastaların 21'i ilk 100 günde nüks/eksitus/takipsizlik (1 hasta takipsizlik, 7 hasta nüks, 13 hasta eksitus) nedeniyle dışlandı. 125 hastanın 100 gün sonrasındaki takiplerinde gelişen geç etkiler değerlendirildi. Hastaların %41,6'sı (n=52) kadın, %58,4'ü (n=73) erkekti. Hastaların nakil öncesi temel verileri Tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo-2: Hastaların genel özellikleri

Nakil yaşı	41±12
Boy (cm)	168±9
Kilo (kg)	75 (40-73)
Adj. VYA (m²)	1,78±0,18
BKİ (kg/m²)	26,5 (15,6-25,5)
Komorbidite	
Var	37 (%29,6)
Yok	88 (%70,4)
Tanı	
AML	80 (%64)
ALL	45 (%36)
Sitogenetik risk	
iyi risk	8 (%6,4)
orta risk	96 (%76,8)
kötü risk	21 (%16,8)
Aldığı basamak tedavi sayısı	
1	98 (%78,4)
>1	27 (%21,6)
Kranial/lokal RT	
var	9 (%7,2)
yok	116 (%92,8)

Veriler medyan (minimum – maksimum), ortalama ± standart sapma ve n(%) olarak ifade edilmiştir. Adj. VYA: vücut yüzey alanı, BKİ: beden kitle indeksi, AML: akut myeloid lösemi, ALL: akut lenfoblastik lösemi, RT: radyoterapi.

Komorbiditesi olan 37 hastada en sık görülen 3 komorbiditenin sırasıyla %24,3 hipertansiyon (n=9), %21,6 DM (n=8), %13,5 hipotiroidi (n=5) olduğu görüldü.

3.2.Nakil ile İlgili Veriler

AHKHT kararı verilen hastaların tamamı için donör olarak HLA özdeş veya 1 antijen uyumsuz gönüllü kardeşleri seçildi. Hasta donör arasındaki iliş kiler ve nakil sırasındaki temel bilgiler Tablo 3'te gösterilmiştir.

Tablo-3: Nakil ile ilişkili genel özellikler

Nakil rejimi	BU-CY	103 (%82,4)
	VP16-CY-TBI	20 (%16,0)
	FLU-CY-ATG	1 (%0,8)
	Flamsa	1 (%0,8)
TBI	Var	21 (%16,8)
	Yok	104 (%83,2)
CD34+ hücre sayısı (x 10^6 hücre/kg)		5,9 (2,8-10,4)
Donör/Alıcı cinsiyet	erkek>erkek	38 (%30,4)
	erkek>kadın	23 (%18,4)
	kadın>kadın	28 (%22,4)
	kadın>erkek	36 (%28,8)
ABO kan grup uyumu	major uyumsuz	15 (%12,0)
	minör uyumsuz	23 (%18.4)
	karşılıklı uyumsuz	6 (%4,8)
	uyumlu	81 (%64,8)
Nötropeniden çıkış (gün)		24±5
Neu 500 engrafman (gün)		17 (10-34)
Plt 50 bin engrafman (gün)		16 (9-79)
Kimerizm kaybı	Var	10 (%8,1)
	Yok	114 (%91,9)
Hastalık seyri	Remisyon	94 (%75,2)
	Nüks	31 (%24,8)
10 yıllık sağ kalım	Sağ	64 (51,2)
	Eksitus	61 (%48,8)

Veriler medyan (minimum – maksimum), ortalama ± standart sapma ve n(%) olarak ifade edilmiştir. Bu-Cy: Busulfan-Siklofosfamid, Cy-TBI: Siklofosfamid-Total Vücut Işınlama, Flu-Cy-ATG: Fludarabin-Siklofosfamid-Anti Timosit Globulin, Flamsa: Fludarabin-ARA-C-Amsacrin, TBI: total vücut ışınlama, neu: nötrofil, plt: trombosit.

Donörlerin %96'sı (n=120) HLA 10/10 uyumlu iken %4'ü (n=5) HLA 9/10 uyumlu idi. Donörlerden 2'si hariç CD34+ kök hücre toplanılması lökoferez yoluyla yapıldı. İki donörün yaş faktörü nedeniyle CD34+ kök hücre toplanılması krista iliakadan yapılan aspirasyonu ile gerçekleştirildi.

Nakil servisinde yatış boyunca hastaların %3,2'sine (n=4) İPA tedavisi amacıyla amfoterasin B uygulandı. Bunlardan 2'sinin possible İPA, 2'sinin probable İPA olduğu gözlemlendi. Yine servis yatışları boyunca hastaların %20'sinde (n=25) CMV reaktivasyonu izlendi.

Nötrofil 500 engrafmanı ortanca 17. günde (10-34), trombosit 50.000 engrafmanı ortanca 16. Günde (9-79) gerçekleşmiş olup 2 hastada trombosit engrafman yetersizliği görülmüştür.

3.3.Geç Etkiler ile İlgili Veriler

Hastaların ortanca takip süresi 19 ay (0-147) olarak hesaplandı. Hastaların %4'ünde (n=5) takip süresi 1 aydan daha kısa idi.

Hastaların %96,8'inde (n=121) en az bir geç etki gelişirken %3,2'sinde (n=4) hiç bir yan etki gelişmemiştir. Geç yan etki gelişen hastaların sistemlere göre dağılımı Tablo 4'te gösterilmiştir. Geç etki gelişmeyen 4 hastanın tamamının takip süresi 1 ay veya daha kısa idi.

Tüm hastalarda geç etkiler enfeksiyöz ve non enfeksiyöz geç etkiler olarak gruplandırıldığında hastaların %60'ında (n=75) en az bir enfeksiyöz, %95,2'sinde (n=119) en az bir non enfeksiyöz geç etki gözlemlendi. Hastaların %12'sinde (n=15) sekonder malignite geliştiği gözlemlendi.

Tablo-4: Geç etki gelişen hastaların sistemlere göre dağılımı

Geç etki		*n(%)*
Endokrin	Var	82 (%65,6)
	Yok	43 (%34,4)
Göz	Var	41 (%32,8)
	Yok	84 (%67,2)
Akciğer	Var	54 (%43,2)
	Yok	71 (%56,8)
Karaciğer-GİS	Var	76 (%60,8)
	Yok	49 (%39,2)
Kas-İskelet	Var	20 (%16)
	Yok	105 (%84)
Cilt	Var	49 (%39,2)
	Yok	76 (%60,8)
Ürogenital	Var	30 (%24)
	Yok	95 (%76)
SS	Var	31 (%24,8)
	Yok	94 (%75,2)
İmmün	Var	42 (%33,6)
	Yok	83 (%66,4)

GİS: gastrointestinal sistem, SS: sinir sistemi.

3.3.1.Endokrin Sistem ile İlgili Geç Etkiler

Hastaların %65,6'sında (n=82) en az bir endokrinolojik geç etki görüldü. Endokrinolojik geç etki gelişiminin hastaların genel özelliklerine göre dağılımı ve ilişkisi Tablo 5'de raporlanmıştır. Endokrinolojik geç etki olarak en çok %47,2 ile hipertrigliseridemi (n=59), en az %3,2 ile hipotiroidi (n=4) olduğu görüldü. Nakil rejimi ile endokrinolojik geç etki gelişimi açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (p=0,83).

Hipotiroidi gelişen 4 hastadan birinde aşikar hipotiroidi gelişmiş olup levotiroksin başlandı. Diğer hastalarda subklinik hipotiroidi geliştiği izlendi. Hipertiroidi gelişen 5 hastanın tamamı subklinik hipertiroidi şeklinde idi. Hipertiroidi gelişimi ile nakil hazırlık rejiminde TBI kullanımı arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmış (p=0,038) olup TBI kullanılanlarda kullanılmayanlara göre daha fazla oranda hipertiroidi geliştiği görüldü (%25 vs. %3,7).

Tablo-5: Endokrinolojik geç etki gelişen hastaların demografik bilgileri ve dağılımı

	Var	*Yok*	*Total*	*p*
Cinsiyet				0,53
Kadın	32 (%39)	20 (%46,5)		
Erkek	50 (%61)	23 (%53.5)		
Nakil yaşı	39±11	42±13		0,10
Komorbidite				0,12
Var	20 (%24,4)	17 (%39,5)		
Yok	62 (%75,6)	26 (%60,5)		
Tanı				0,99
AML	53 (%64,6)	27 (%62,8)		
ALL	29 (%35,4)	16 (%37,2)		
Hastalık seyri				0,94
Remisyonda	61 (%74,4)	33 (76,7)		
Nüks	21 (%25,6)	10 (%23,3)		
TBI				0,69
Var	13 (%15,9)	8 (%18,6)		
Yok	69 (%84,1)	35 (%81,4)		
Kranial/lokal RT				0,88
Var	4 (%4,9)	5 (%11,69		
Yok	78 (%95,1)	38 (%88,4)		
CD34+ hücre sayısı (x 10^6 hücre/kg)	5,86 (2,78-10,4)	6,01 (4,2-8,8)		0,30
Hipotiroidi				
Var	4 (%4,9)	0 (%0)	4 (%3,2)	
Yok	47 (%57,3)	15 (%34,9)	62 (%49,6)	
Bilinmiyor	31 (%37,8)	28 (%65,1)	59 (%47,2)	
Hipertiroidi				
Var	5 (%6,1)	0 (%0)	5 (%6,1)	
Yok	46 (%56,1)	15 (%34,9)	61 (%48,8)	
Bilinmiyor	31 (%37,8)	28 (%65,1)	59 (%47,2)	
DM				
Var	16 (%19,5)	0 (50)	16 (%12,8)	
Yok	66 (%80,5)	43 (%100)	109 (%87,2)	
Bilinmiyor	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	
Hipogonadizm				
Var	22 (%26,8)	0 (%0)	22 (%17,6)	
Yok	12 (%14,6)	7 (%16,3)	19 (%15,2)	
Bilinmiyor	48 (%58,5)	36 (%87,3)	84 (%67,2)	
Hipertrigliseridemi				
Var	59 (%72)	0 (50)	59 (%47,2)	
Yok	22 (%26,8)	40 (%93)	62 (%49,6)	
Bilinmiyor	1 (1,2)	3 (%7)	4 (%3,2)	
Total	82 (%67,8)	43 (%32,2)	125 (%100)	

Veriler medyan (minimum – maksimum), ortalama ± standart sapma ve n(%) olarak ifade edilmiştir. AML: akut myeloid lösemi, ALL: akut lenfoblastik lösemi, TBI: total vücut ışınlama, RT: radyoterapi, DM: diyabetes mellitus.

Geç etki olarak DM gelişen 16 (%12,8) hastanın 15'inde Kronik GVHD olduğu görüldü. DM gelişme ve kronik GVHD arasında anlamlı bir ilişki olduğu saptandı (p=0,037). Kronik GVHD gelişen hastalarda gelişmeyenlere göre DM daha yüksek oranda gözlemlendi (%17 vs. %2,7). Nakil yaşı ile DM gelişimi karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı bir fark (p=0,033) olup DM gelişenlerin yaş ortalaması daha yüksek saptandı (46±9 vs. 39±12).

Nakil öncesi menapozda olan hastalar gonadal yetmezlik değerlendirilmesinden çıkarıldı. Nakil yaşı ile hipogonadizim gelişimi açısından istatistiksel anlamlı fark saptandı (p=0,02). Hipogonadizm gelişen popülasyonun yaş ortalaması daha genç idi (32±8 vs. 42±12). Nakil sonrası FSH postmenapozal (41 IU/L) düzeyde ölçülen bir hastamızın nakilden 46 ay sonra doğal yolla gebe kaldığı görüldü. Cinsiyet ile hipogonadizm gelişimi arasında güçlü istatistiksel anlamlı bir fark görülmüş (p<0,001) olup hipogonadizm gelişen hastaların çoğunluğunun kadın olduğu izlendi (%77,3 vs. %22,7). Nakil rejimi ve hipogonadizim gelişimi arasında istatistiksel bir ilişki saptanmadı (p=0,12).

3.3.2. Göz ile İlgili Geç Etkiler

Hastaların %32,8'inde (n=41) en az bir göz ile ilgili geç etki geliştiği görüldü. Çalışmadaki 125 hastanın %32'sinde (n=40) göz GVHD olarak kuru göz gelişirken %7,2'sinde (n=9) katarakt geliştiği gözlemlendi. Göz GVHD gelişen hastaların %15'inde (n=6) GVHD şiddeti grade 3-4 idi. Katarakt gelişen hastaların %88,9'unda (n=8) kuru göz eşlik ederken sadece birinde izole katarakt geliştiği görüldü.

Nakil hazırlık rejiminde TBI kullanılması ile katarakt gelişimi açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (p=0,17). Katarakt gelişimi ile kronik GVHD arasından istatistiksel anlamlılığa yakın fark saptandı (p=0,057). Katarakt gelişenlerin tamamında kronik GVHD görülürken katarakt gelişmeyen hastaların %68,1'inde kronik GVHD geliştiği izlendi. Katarakt gelişimi ile nakil yaşı arasındaki ilişki incelendiğinde istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki bulunmadı (p=0,30).

3.3.3. Akciğer ile İlgili Geç Etkiler

Akciğer ile ilgili geç etkiler enfeksiyöz ve non enfeksiyöz geç etkiler olarak iki ana başlık altında toplandığında hastaların %42,4'ünde enfeksiyöz (n=53), %15,2'sinde non enfeksiyöz (n=19) en az bir geç etki görüldüğü saptandı. Enfeksiyöz ve non enfeksiyöz geç etkilerin alt gruplara göre dağılımı Tablo 6'da gösterilmiştir.

Akciğer geç etki gelişimi ile hazırlık rejiminde TBI kulanımı ve nakil öncesi RT uygulanması arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmadı (p=0,09). Ancak akciğer ile ilgili geç etki gelişimi ve immün yetmezlik arasında istatistiksel güçlü anlamlı ilişki saptanmış olup (p=0,001) akciğer ile ilgili geç etki gelişenlerde daha çok immün yetmezlik geliştiği görüldü (%27,8 vs. %4,2).

Enfeksiyöz geç etki gelişen 53 hastada en sık %58,5 (n=31) ile bakteriyel enfeksiyonların geliştiği en az ise %5,7 (n=3) ile PCP geliştiği gözlemlendi. Enfeksiyöz geç etki gelişimi ile nötropeniden çıkış süreleri arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (p=0,90). İmmün yetmezlik gelişimi ile enfeksiyöz geç etki arasında istatistiksel güçlü anlamlı bir fark saptandı (p<0,001). İmmün yetmezlik gelişenlerde daha sık enfeksiyöz geç etki geliştiği görüldü (%23,8 vs. %4,2). Enfeksiyöz geç etki gelişimi ile kronik GVHD varlığı arasındaki ilişki değerlendirildiğinde istatistiksel açıdan güçlü anlamlı bir ilişki görülmüş (p=0,001) olup kronik GVHD gelişen hastalarda daha fazla akciğer ile ilgili enfeksiyöz geç etki görüldüğü saptandı (%52,3 vs %18,9).

Tablo-6: Akciğer ile ilgili enfeksiyöz- non enfeksiyöz geç etkilerin dağılımı

		n(%)
Enfeksiyöz Geç Etki		
CMV	Var	6 (%4,8)
	Yok	119 (%95,2)
Covid-19	Var	22 (%17,6)
	Yok	103 (%82,4)
Diğer viral	Var	4 (%3,2)
	Yok	121 (%96,8)
İPA	Var	9 (%7,2)
	Yok	116 (%92,8)
PCP	Var	3 (%2,4)
	Yok	122 (%97,6)
Bakteriyel	Var	31 (%24,8)
	Yok	94 (%75,2)
Non Enfeksiyöz Geç Etki		
BO	Var	18 (%14,4)
	Yok	107 (%85,6)
PE	Var	1 (%0,8)
	Yok	124 (%99,2)
Organize pnömoni	Var	1 (%0,8)
	Yok	124 (%99,2)

Veriler n(%) olarak ifade edilmiş olup satırlara ait yüzdelik değerler raporlanmıştır. CMV: sitomegalovirüs, İPA: invaziv pulmoner aspergilloz, PCP: pneumocystis pnömonisi, BO: bronşiolitis obliterans, PE: pulmoner emboli.

3.3.4. Karaciğer ve GİS ile İlgili Geç Etkiler

Hastaların %60,8'inde (n=76) en az bir karaciğer veya GİS'i etkileyen geç yan etki geliştiği gözlemlendi. Hastaların %6,4'ünde (n=8) enfeksiyöz, %60'ında (n=75) non enfeksiyöz karaciğer veya GİS ile ilgili en az bir geç yan etki gelişmiştir. Enfeksiyöz ve non enfeksiyöz geç etkilerin hastalara göre dağılımı Tablo 7'de gösterilmiştir.

Nakil sırasında 11 (%8,8) hastaya HBV profilaksisi uygulanmış olup bu hastaların sadece 1'inde HBV reaktivasyonu gözlemlendi. GİS GVHD görülen 16 hastanın sadece birinde CMV koliti gelişmiştir. Hiperferritinemi gelişen 12 hastanın sadece birinde cilt biyopside hemosiderin birikimi gösterilmiştir.

Karaciğer GVHD ve sağ kalım açısından istatistiksel anlamlı fark gözlemlenmedi (p=0,13). Yine GİS GVHD ve sağ kalım açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (p=0,25).

Tablo-7: Karaciğer ve GİS ile ilgili enfeksiyöz-non enfeksiyöz geç etkilerin dağılımı

Enfeksiyöz Geç Etki		
HBV	Var	7 (%5,6)
	Yok	118 (%94,4)
CMV koliti	Var	1 (%0,8)
	Yok	124 (%99,2)
Non Enfeksiyöz Geç Etki		
Hiperferritinemi	Var	12 (%9,6)
	Yok	113 (%90,4)
KC GVHD	Var	68 (%54,4)
	Yok	57 (%45,6)
GİS GVHD	Var	17 (%13,6)
	Yok	108 (%86,4)

Veriler n(%) olarak ifade edilmiş olup satırlara ait yüzdelik değerler raporlanmıştır. HBV: hepatit B virüsü enfeksiyonu, CMV: sitomegalovirüs, KC GVHD: karaciğer graft-versus-host hastalığı, GİS GVHD: gastrointestinal sistem graft-versus-host hastalığı.

3.3.5. Kas İskelet Sistemi ile İlgili Geç Etkiler

Hastaların %16'sında (n=20) en az bir kas iskelet sistemini ilgilendiren geç etki geliştiği gözlemlendi. Hastaların %9,6'sında (n=12) eklem bozukluğu, %7,2'sinde (n=9) myopati, %2,4'ünde (n=3) osteoporoz, %0,8'inde (n=1) avasküler nekroz görüldü. Nakil hazırlık rejiminde TBİ kullanımı ile kas iskelet sistemi ile ilgili geç etki gelişimi arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (p=0,32).

Kronik GVHD ile eklem bozukluğu gelişimi açısından istatistiksel anlamlı fark saptandı (p=0,018). Eklem bozukluğu gelişenlerin tamamında kronik GVHD görüldüğü izlendi. Myopati gelişen hastaların tamamı steroid ilişkili myopati idi. Kronik GVHD ile myopati gelişimi arasından istatistiksel anlamlılığa yakın fark saptanmış (p=0,057) olup myopati gelişenlerin tamamında en az bir kronik GVHD izlendiği görüldü.

3.3.6. Cilt ile İlgili Geç Etkiler

Hastaların %39,2'sinde (n=49) en az bir cilt ile ilgili geç etki geliştiği izlendi. Hastaların %26,4'ünde (n=33) cilt GVHD, %16,8'inde (n=21) zona, %2,4'ünde (n=3) vitiligo ve %2,4'ünde (n=3) morfea geliştiği izlendi.

Kronik GVHD varlığı ile ciltte geç etki gelişimi açısından istatistiksel güçlü anlamlı fark saptanmış (p=<0,001) olup kronik GVHD gelişenlerde daha yüksek oranda cilt ile ilgili yan etki geliştiği gözlemlendi (%89,2 vs. %10,2). Hazırlık rejiminde TBI kullanımı ile ciltte yan etki gelişimi açısından anlamlı istatistiksel fark saptanmadı (p=0,53). TBI kullanımı ile cilt GVHD gelişimi arsında istatistiksel anlamlı fark saptandı (p=0,032). TBI kullanılan hastalarda cilt GVHD izlenme oranı daha düşük olduğu görüldü (%47,6 vs. %52,4).

3.3.7. Böbrek ve Ürogenital Sistem ile İlgili Geç etkiler

Hastaların %24'ünde (n=30) böbrek veya ürogenital sitemi etkileyen en az bir geç etki izlendi. Hastaların %10,4'ünde (n=13) proteinüri, %5,6'sında (n=7) KBY, %5,6'sında (n=7) BK virüs enfeksiyonu, %4'ünde genital sistem ile ilgili geç etki görüldü.

Ürogenital sistemde geç etki varlığı ile geç CMV enfeksiyonu görülmesi arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmış (p=0,02) olup CMV enfeksiyonu geçirenlerde daha çok ürogenital geç etki izlenmiştir (%53,3 vs. %46,7). Yine nakil rejiminde TBI kullanımı ile ürogenital geç etki arasındaki ilişki incelendiğinde istatistiksel anlamlılığa yakın fark saptandı (p=0,053). TBI uygulanan hastalarda daha düşük oranda ürogenital geç etki saptandığı görüldü (%30 vs. %70).

Genital sistemi etkileyen geç etki gelişen hastaların 4'ü kadındı. Bu 4 hastanın 2'sinde vajinal atrofi, 2'sinde ise servikal düşük dereceli neoplazi geliştiği görüldü. Tek erkek hastada ise sağ epididimde kitle saptanması üzerine yapılan orşiektomi patoloji sonucunda kazefiye granülomatöz iltihap saptandı ve kültürde Mycobacterium tuberculosis compleks üredi.

3.3.8. Sinir Sistemi ile İlgili Geç Etkiler

Hastaların %24,8'inde (n=31) SS ile ilgili geç etki geliştiği görüldü. Hastaların %11,2'sinde (n=14) depresyon, %6,4'ünde (n=8) anksiyete, %7,2'sinde (n=9) periferik nöropati, %4'ünde (n=5) SVO, %1,6'sında (n=2) SSS enfeksiyonu geliştiği izlendi.

Nakil öncesi kranial veya lokal RT uygulanması ile SS ile ilgili geç etki gelişimi açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (p=0,68). Nakil hazırlık rejiminde TBI kullanımı ile SS ile ilgili geç etki varlığı arasındaki ilişki incelendiğinde istatistiksel açıdan anlamlığa yakın fark saptandı (p=0,068). TBI yapılanlarda daha yüksek oranda SS ile ilgili yan etki geliştiği gözlendi (%42,9 vs. %21,2).

3.3.9. İmmün Sistem ile İlgili Geç Etkiler

Hastaların %33,6'sında (n=42) immün sistem ile ilgli en az bir geç yan etki gözlemlenmiştir. Takipler de en sık immün sistemle ilgili geç etki olarak %25,6 (n=32) ile nötropeni gelişti. Tablo 8'de immün sistem ile ilgili geç etkiler alt gruplar şeklinde gösterilmiştir. 42 hastanın 27'sinde (%67,3) bir, 12'sinde (%28,6) iki, 3'ünde (%7,1) üç immün sistem ile ilgili geç etki birlikte gözlenmiştir.

TMA gelişen 1 hastada ADAMTS 13 aktivitesi %82 gelmiş olup hastaya atipik HÜS düşünülerek eculizumab tedavisi verildi. Otoimmünite gelişen 4 hastanın da Sjögren sendromu geliştiği klinik ve tükürük bezi patolojisi ile gösterildi.

Tablo-8: İmmün sistem ile ilgili geç etkilerin dağılımı

		Total n(%)
Otoimmünite	Var	4 (%3,2)
	Yok	121 (%96,8)
İTP	Var	4 (%3,29
	Yok	121 (%96,8)
Hemolitik anemi	Var	1 (%0,8)
	Yok	124 (%99,2)
TMA	Var	1 (%0,8)
	Yok	124 (%99,2)
Nötropeni	Var	32 (%25,6)
	Yok	93 (%74,4)
İmmün yetmezlik	Var	18 (%14,4)
	Yok	107 (%85,6)

Veriler n(%) olarak ifade edilmiş olup satırlara ait yüzdelik değerler raporlanmıştır. İTP: immün trombositopenik purpura, TMA: trombotik mikroanjiopati.

3.3.10. Sekonder Malignite

Hastaların %12'sinde (n=15) sekonder malignite geliştiği izlendi. En sık %8,8 (n=11) ile önemi bilinmeyen lenfositoz geliştiği görüldü. Hematolojik malignite olarak 1 hastada granülositik sarkom, solid organ malignitesi olarak 1 hastada beyin glial tümör, yumuşak doku malignitesi olarak 1 hastada cilt SCC izlendi.

3.3.11. Kronik GVHD

Hastaların %70,4'ünde (n=88) geç etki olarak kronik GVHD saptandı. Kronik GVHD gelişen 88 hastanın %45,5'inde (n=40) kuru göz, %20,5'inde (n=18) bronşiolitis obliterans (BO), %77,3'ünde (n=68) karaciğer GVHD, %19,3'ünde (n=17) GİS GVHD, %37,5'inde (n=33) cilt GVHD, %27,3'ünde (n=24) oral GVHD gelişti (Tablo 9).

Kronik GVHD gelişimi ile göz geç etki gelişimi açısından istatistiksel güçlü anlamlı fark saptanmış olup ($p<0,001$) göz ile ilgili geç etki gelişenlerin tamamında en az bir kronik GVHD geliştiği görüldü (Tablo 9).

Tablo-9: Kronik GVHD'nin demografik bilgiler ve diğer geç etkiler ile ilişkisi

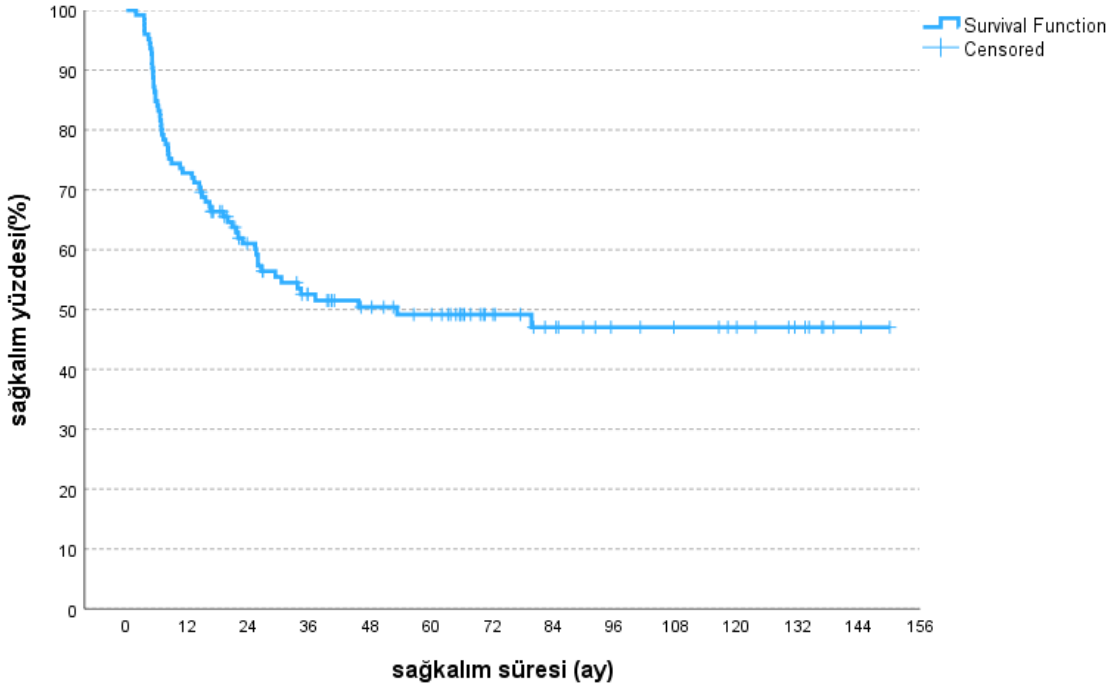
		Var	*Yok*	*p*
Cinsiyet				0,21
	Kadın	33 (%37,5)	19 (%51,4)	
	Erkek	55 (%62,5)	18 (%48,6)	
Nakil yaşı		40±11	40±12	0,71
Tanı				0,37
	AML	59 (%67,0)	21 (%56,8)	
	ALL	29 (%33,0)	16 (%43,2)	
Sitogenetik risk				0,22
	iyi risk	7 (%8,0)	1 (%2,7)	
	orta risk	69 (%78,4)	27 (%73)	
	kötü risk	12 (%13,6)	9 (%24,3)	
TBI				>0,999
	Var	15 (%17,0)	6 (%16,29	
	Yok	73 (%83,0)	31 (%83,8)	
Kranial/lokal RT				0,27
	Var	8 (%9,1)	1 (%2,7)	
	Yok	80 (%90,9)	36 (%97,3)	
Hastalık seyri				**<0,001****
	Remisyonda	77 (%87,5)	17 (%45,9)	
	Nüks	11 (%12,5)	20 (%54,1)	
CD34+ hücre sayısı (x 10^6 hücre/kg)		6,0 (2,8-10,4)	5,8 (2,8-8,8)	0,22
Neu 500 engrafman (gün)		15 (10-32)	16 (12-34)	0,22
Plt 50 bin engrafman (gün)		14 (9-79)	14 (11-37)	0,55
Nötropeniden çıkış (gün)		23±5	25±6	**0,025***
Endokrin				0,92
	Var	57 (%64,8)	25 (%67,6)	
	Yok	31 (%35,2)	12 (%32,4)	
Göz				**<0,001*****
	Var	41 (%46,6)	0 (%0,0)	
	Yok	47 (%53,4)	37 (%100,0)	
Akciğer				**0,001****
	Var	47 (%53,4)	7(%18,9)	
	Yok	41 (%46,6)	30 (%81,1)	
Karaciğer-GİS				**<0,001*****
	Var	76 (%86,4)	0 (%0,0)	
	Yok	12 (%13,6)	37 (%100,0)	
Kas-İskelet				**0,004****
	Var	20 (%22,7)	0 (%0,0)	
	Yok	68 (%77,3)	37 (%100,0)	
Cilt				**<0,001*****
	Var	44 (%50,0)	5 (%13,5)	
	Yok	44 (%50,0)	32 (%86,5)	
Ürogenital				0,86
	Var	22 (%25,0)	8 (%21,6)	
	Yok	66 (%75,0)	29 (%78,4)	
SS				0,058
	Var	26 (%29,5)	5 (%13,5)	
	Yok	62 (%70,5))	32 (%86,5)	
İmmün				**0,024***
	Var	35 (%39,8)	7 (%18,9)	
	Yok	53 (%60,2)	30 (%81,1)	
Sekonder malignite				**0,039***
	Var	14 (%15,9)	1 (%2,7)	
	Yok	74 (%84,1)	36 (%93,3)	

*Veriler medyan (minimum – maksimum), ortalama ± standart sapma ve n(%) olarak ifade edilmiştir. *: istatistiksel anlamlı, **: Yüksek düzeyde istatistiksel anlamlı, ***: Çok yüksek düzeyde istatistiksel anlamlı. SS: sinir sistemi, GİS: gastrointestinal sistem, TBI: total vücut ışınlama, RT: radyoterapi.*

3.4. Hastalık Seyri ve Sağkalım ile İlgili Veriler

AHKHT yapılan 125 hastanın geç dönem takiplerde %24,8'inde (n=31) nüks geliştiği, %75,2'sinin (n=94) remisyonda takip edildiği görüldü. Hastaların median relapsız sağkalım süresine ulaşılamadı. 1. yıl relapsız sağ kalım %78, 3. yıl relapsız sağ kalım %70,8 olduğu izlendi. Şekil 1'de sağ kalım eğrisi görülmektedir.

Hastaların takiplerinde %51,2'sinin (n=64) eksitus olduğu, %48,8'nin (n=61) yaşadığı tespit edildi. Median sağkalım süresi 53 ay olarak hesaplandı. 1. yıl sağ kalım %73, 3. yıl sağ kalım %52, 5. yıl sağ kalım %49 olduğu izlendi. Ölüm nedeni olarak en sık %37,7 (n=23) ile nüks sonrası hastalıkla ilişkili olduğu görülmüştür. İkinci ve üçüncü en sık ölüm nedeni olarak sırasıyla %27,9 (n=17) ile immünsüpresif tedaviye bağlı enfeksiyonlar, %14,8 (n=9) ile kronik GVHD yer almaktadır.



Şekil-1: AHKHT yapılan hastaların sağkalım eğrisi

4. TARTIŞMA

Allojeneik HKHT günümüzde akut lösemiler için en etkin konsolidasyon tedavisi olup çoğu hastada kür sağlanmasına katkıda bulunmaktadır. Nakil hazırlık rejimlerinin ve nakil sonrası uygulanan immünsüpresif tedavilerin gelişmesiyle hastaların sağkalım süresinin artması uzun vadede komplikasyonların çeşitlenmesine neden olmaktadır. Bu nedenle AHKHT'nun komplikasyonlarına ilişkin bilgiler de heterojendir (51).

Çalışmaya dahil edilen 125 hastanın %96,8'inde en az bir geç etki geliştiği izlendi. En sık %65,6 ile endokrin sistemle ilgili geç etki geliştiği görüldü. AHKHT sonrası endokrinopatilerin genel sıklığı yaklaşık %65,2 olarak rapor edilmiş olup %8-41'inde diyabet, %9-61'inde dislipidemi, %7-15 oranında subklinik hipotirodi gelişmektedir (22,52,53). Çalışmamızda en sık görülen endokrinolojik geç etki %47,2 ile hipertrigliseridemi olmakla birlikte bu durumun erken takiplerde görülmesi immünsüpresif tedavi olarak kullanılan siklosoprin A ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Çalışmamızda diğer endokrinolojik geç etkilerin sıklığının sırasıyla %17,6 ile hipogonadizm, %12,8 ile DM, %6,1 ile hipertiroidi, %3,2 ile hipotiroidi olduğu izlendi. Genel olarak çalışmamızdaki endokrinolojik geç etkilerin sıklığı literatür ile paralel olmakla birlikte literatürde gelişme sıklığının çok geniş aralıkta olması çalışmalardaki hasta sayıları ile ilişkili olabilir.

Altta yatan hastalık, AHKHT yaşı, nakil öncesi alınan tedaviler, TBI, hazırlık rejimi, yüksek doz steroid kullanımı, kronik GVHD ve aşırı demir yükü endokrin komplikasyonlarının görülme sıklığını ve şiddetini etkiler (54). Çalışmamızda bu faktörlerin genel olarak endokrin sistem ile ilgili geç etki görülmesi ile ilişkisi saptanmamış olsa da geç etkiler tek başına değerlendirildiğinde anlamlı sonuçlar elde edildi. Hazırlık rejiminde TBI kullanılarda hipertiroidinin daha sık geliştiği (%25 vs. %3,7) görüldü. Kronik GVHD görülenlerde DM gelişiminin daha yüksek oranda olması (%17 vs. %2,7) yüksek doz steroid ile ilişkili olabileceği düşünüldü.

Hipogonadizm gelişen hastaların yaş ortalamasının daha genç olduğu (32±8 vs. 42±12) izlendi. Hipogonadizm gelişen hastaların cinsiyet ile ilişkisi değerlendirildiğinde kadınlarda erkeklere göre belirgin olarak daha yüksek oranda hipogonadizm (%77,3 vs. %22,7) görülmesi dikkat çekti. Erkeklerde bulunan testestron üreten Leydig hücrelerinin daha dayanıklı olması bu durumu açıklayabilir (24). Çalışmamızdaki bir kadın hastamızın takiplerde nakil sonrası FSH düzeyi postmenapozal olmasına rağmen gebe kalması dikkat çekiciydi. Salooja ve ark.'nın (55) 229 merkezde 19.412 AHKHT olgusunda yaptıkları çalışmada 167 (%0,8) hastada veya partnerlerinde gebelik geliştiği bildirilmiştir.

Göz ile ilgili geç etkiler mortalite üzerine etkisi olmasa da günlük yaşam kalitesini bozan önemli etkilerden biridir. Lensin opaklaşması ile oluşan katarakt HKHT sonrası görülen en sık göz ile ilgili geç etki olmakla birlikte yetişkinlerde %11-100 görülür (19). Hazırlık rejiminde kullanılan TBI ve GVHD tedavisinde olduğu gibi uzun süreli kortikosteroid tedavisi katarakt gelişimi açısından önemli bir risk faktörüdür (56). Kronik göz GVHD yönetimi zorlu olan geç etkilerden birini oluşturmaktadır. Gözün kronik GVHD'si gözyaşı bezleri, göz kapakları ve gözün yüzeyi dahi birçok yapıyı etkileyerek inflamasyon ve/veya fibrozis ile kuru göz oluşumuna sebep olur (57). Kronik GVHD hastalarının %60-90'ında göz GVHD görülmekle birlikte Zhuang ve ark.'nın (58) yapmış oldukları çalışmada; çalışmaya dahil edilen hastaların %72'sinde değişen derecelerde kornea epitelyopatisi tespit edilmiştir.

Çalışmamızda göz GVHD sıklığı %32 bulunmuş olup bunların %15'inde şiddetli göz GVHD görüldüğü saptandı. Bu oranın düşük olması hastalığın değişen şiddetlerde olmasından ötürü yaşam kalitesini olumsuz etkilemeyen hastalıkta hastaların bu durumu belirtmemesinden kaynaklanmış olabilir. Çalışmadaki hastaların %7,2'sinde katarakt gelişimi saptanmış olmakla birlikte kronik GVHD ile katarakt gelişimi arasında anlamlılığa yakın ilişki olması GVHD tedavisinde kullanılan kortikosteroid tedavisinin etkisini düşündürmektedir. Katarakt gelişmesine nakil hazırlık rejiminde TBI'ın etkisinin saptanmaması TBI kullanılan hasta sayısının kısıtlı olması ile ilgili olabilir.

AHKHT sonrası akciğerin enfeksiyöz ve non enfeksiyöz geç etkileri ciddi mortalite ve morbiditeye sebep olmaktadır. BO, kronik akciğer GVHD'nin resmi olarak tanınan obstrüktif akciğer hastalığını ifade etmekle birlikte histolojik karşılığı obliteratif bronşiolittir (28). Prospektif bir kohortta 3 yıl sonra kümülatif BO insidansı %10 olarak bulunmuştur (59). Geniş hasta popülasyonu içeren çalışmalarda BO gelişim sıklığının %4,8-5,5 olduğu gösterilmiş olup BO'nın mortalite üzerine ciddi etkisi mevcuttur (60,61). Klinik kılavuzlar, hem akciğer nakli hem de AHKHT sonrasında rutin solunum fonksiyon testi (SFT) izlemesini önermekle birlikte Sheshadri ve ark.'nın (62) yaptıkları bir çalışmada AHKHT alıcılarının sadece %44'üne nakilden sonraki ilk yılda SFT yapıldığı bildirilmiştir.

Çalışmamızda BO sıklığı %14,4 olarak bulunmuş olup literatüre oranla daha yüksek prevalans saptanması merkezimizde SFT ve yüksek çözünürlüklü akciğer tomografisi (HRCT) erişiminin kolay olması bu yüzden erken bulgularda tanı konulması ile ilişkili olabilir. İmmün yetmezlikli (%23,8 vs. %4,2) ve kronik GVHD gelişen (%52,3 vs %18,9) hastalarda geç enfeksiyöz akciğer etkilerinin sıklığı, immün sistemin hem primer hem de kronik GVHD'na yönelik tedaviye bağlı baskılanması nedeniyle beklenildiği gibi anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.

AHKHT sonrasında latent viral patojenlerin yeniden aktivasyonu önemli bir klinik sorun olmakla birlikte Hammond ve ark (63) yapmış oldukları bir çalışmada HKHT öncesi HbsAg pozitif 61 hastanın %19,7 sinde (n=12) HBV reaktivasyonu geliştiği görülmüştür. Çalışmamızda nakil öncesi HBV profilaksisi alan 11 hastanın sadece birinde (%9,1) HBV reaktivasyonu görülmüş olup bu hastanın nakilden sonra antiviral tedavisini düzenli kullanmadığı öğrenilmiştir. Bu oran bize antiviral profilaksinin önemini göstermektedir.

Karaciğer GVHD genellikle ALP ve GGT'nin ilerleyici veya ani yükselmesiyle kendini gösterir ve hiperbilirubinemi geç bir bulgudur (64). Kronik GVHD tedavisinde immünsüpresif ilaçlar hastaların sadece yarısında başarı sağlamakla birlikte kronik karaciğer GVHD'na özgü tek tedavi UDKA'tir

(12-15 mg/kg/gün) ve tedaviye iyi yanıt alınır (65). GİS GVHD'da mukozal hasar düzensiz olabilir ve bu nedenle biyopsi sayısının yetersiz olduğunda tanı atlanabilir (66).

Çalışmamızda hastaların %54,4'ünde karaciğer GVHD, %13,6'sında GİS GVHD görülmüştür. Karaciğer GVHD hastalarında tedavi olarak UDKA ile başarılı sonuçlar elde edilmiştir.

Çalışmamızda kas iskelet sistemi ile ilgili geç etkilerin sıklığı %16 olup diğer sistemlere oranla daha az görülmektedir. Kas iskelet sisteminde en sık görülen geç etkileri %9,6 ile eklem bozukluğu ve %7,2 ile myopatiler oluşturmaktadır. Kronik GVHD ile ilişki saptanması tedavide kullanılan kortikosteroid tedavisinin etkisini düşündürmektedir.

Schulte ve ark.'nın (67) 2004 yılında tek merkezli prospektif kohort çalışmasında AML, ALL, MDS ve KML tanılarıyla AHKHT yapılmış 255 hastanın 8'inde (%6,1) total artroplasti gerektiren ciddi avasküler osteonekrozu (AVN) gözlemlendiği raporlanmıştır. Çalışmada steroid tedavisi ile AVN gelişimi arasında açık bir ilişki olduğu ve ALL hastarında AML hastalarına göre daha yüksek AVN riski olduğu gösterilmiştir.

Çalışmamızdaki tek AVN gelişen vakamız AML hastası olup karaciğer ve göz GVHD dışında kronik GVHD gelişimi göstermemektedir. Beklenilenin aksine yüksek doz kortikosteroid tedavisine maruz kalmamıştır.

Hastalarımızda ciltte geç etki olarak en sık kronik cilt GVHD gördük. TBI kullanan hastalarda cilt GVHD oranı daha düşük bulduk (%47,6 vs. %52,4). Ancak çalışmalarda TBI'nın özellikle sklerotik tip cilt GVHD riskini arttırdığı gözlendi (41). Bunun nedeni TBI kullanan hasta sayısının az olması olabilir.

Böbrek fonksiyon bozukluğunda çoğu zaman ilaçların önemli katkısı bulunmakla birlikte AHKHT öncesi ve sonrası birçok nefrotoksik ajan kullanılmaktadır. Kersting ve ark.'nın (68) yapmış olduğu myeloablatif AHKHT yapılan 266 hastalık retrospektif bir kohort çalışmasında GFR <60 mL/dak/1,73 m² altına düşme oranı %23 bulunmuştur. Böbreğin yanı sıra

ürogenital sistemde genital bölge, özellikle kadınlarda, kronik GVHD için hedef organlarından biridir ve cinsel işlev bozukluğuna neden olmaktadır (69). Stratton ve ark.'nın (70) AHKHT yapılan 267 adelösan ve adelösan olmayan kadın hastada yapmış oldukları bir çalışmada 33 (%8,1) hastada vulvar veya vajinal bulgular gözlemlenmiş olup hastaların 28'inde vulva 14'ünde vajinal bulgu bildirilmiştir.

Çalışmamızda KBY gelişme sıkılığı %5,6 iken genital geç etki sıklığı %4 bulundu. KBY gelişmesi literatüre oranla belirgin derecede düşük idi. Hastaların takiplerine düzenli gelmesi basit akut böbrek yetmezliğine zamanında müdahale edilerek gerekirse nefrotoksik ilaç değişikliği yapılması bu konuda KBY'nin önlenebilir olabileceğini gösterebilir. Genital geç etkilerin sıklığının düşük olması toplumumuzda cinselliğin tabu olarak görülmesi nedeniyle hastalara bu durumun sorgulanmadığında belirtilmemesinden kaynaklanmış olabilir.

Çeşitli çalışmalarda AHKHT yapılan hastaların %11 ila %77'sinde nörolojik komplikasyon geliştiği bildirmiş olup bu farkın nedeni bilinmemektedir (71). Çalışmamızda nörolojik geç etki oranı %24,8 olup en sık görülen nörolojik geç etkinin %11,2 ile depresyon olduğu görülmüştür.

Nakil sonrası erken dönemde önemli bir mortalite nedeni olan akut GVHD kronik dönemde de önemli mortalite nedenlerinden birini oluşturmaktadır. AHKHT sonrası kronik GVHD hastalarının yaklaşık %65-85'inde cilt, %60'ında ağız, %40-55'inde karaciğer, %25-45'inde göz, %20-30'unda GİS ve %10-15'inde akciğer tutulumu gözlenmektedir (72).

Çalışmamızda kronik GVHD olarak hastaların %77,3 'ünde karaciğer GVHD, %45,5'inde göz GVHD, %37,5'inde cilt GVHD, %27,3'ünde oral GVHD, %20,5'inde BO, %19,3'ünde GİS GVHD görüldü. Diğer çalışmalarda cilt tutulumu ön planda ilken çalışmamızda karaciğer GVHD'nın ön plana geçtiği görülmüştür. Bu durumun nedeni çalışmamızda karaciğer GVHD'da kriter olarak ön planda karaciğer transaminaz düzeyi artışını kullanmamız ve kronik cilt GVHD için patolojik tanı olmayan hastaların dışlanması gösterilebilir. Vigorito ve ark.'nın (73) yapmış oldukları kronik GVHD'na yönelik retrospektif

bir çalışmada kronik GVHD için NIH konsensüs kriterleri kullanıldığında 740 hastadan 352'sinin (%48) kriterleri karşılamadığı bulunmuştur. Bu da bize NIH kriterleri kullanıldığında kronik GVHD insidansının daha önceki çalışmalarda bildirilen insidanslara göre daha düşük olabileceğini göstermektedir. Çalışmamızda karaciğer GVHD için ön planda transaminaz yüksekliğini kriter olarak seçmemiz yüksek oranda karaciğer GVHD insidansına ulaşmamızın nedeni olabilir.

AHKHT ilk 2 yılın ardından hayatta kalma eğrileri sıklıkla platoya ulaşır (74). AHKHT sonrası 2 yıl sağ kalanlar için uzun vadeli sağ kalım beklentisi iyi olmakla birlikte yaşam beklentisi genel popülasyona göre daha düşüktür (75). Çalışmamızda median sağkalım süresi 53 ay olarak hesaplanmıştır bu süre genel popülasyon ile kıyaslandığında son derece düşük olsa da akut lösemilerde tedavisiz yaşam beklentisine göre çok iyi bir süredir.

Çalışmamızdaki ölüm nedenleri sırasıyla nüks, immünsüpresif tedaviye bağlı enfeksiyonlar ve kronik GVHD şeklindedir. Bu sıralamanın Martin ve ark.'nın (76) yapmış oldukları 7.984 hastayı kapsayan kohort çalışmasındaki ölüm nedeni sırasıyla aynı olduğu görülmüştür.

AHKHT sonrası nükslerin çoğu ilk 6 ay içinde olmakla birlikte ikinci yıldan sonra nüks oranı son derece düşüktür (77). Çalışmamızda relapsız median sağ kalım süresine ulaşılamamanın nedenin bu olduğu düşünülebilir.

AHKHT sonrası sağ kalım oranlarının artması günümüzde geç etkilerin izlemi ve yönetimi açısından bazı zorluklarla karşılaşmamıza neden olmaktadır. İmmün sistemin yeniden yapılanması diğer organ nakillerine göre daha fazla sorunla karşılaşmamıza neden olmaktadır. Karmaşık komplikasyonlar ciddi morbidite ve mortalite yükü oluşturmaktadır. İmmün sistem ile ilgili keşiflerin artmasıyla nakil sonrası yeni immünsüpresif tedavi rejimlerin oluşturulması ile bu sorunlar ileride azalabilir. Günümüzde bu geç etkilerin erken tanı ve tedavisinin önemi giderek artmaktadır. Hastaların nakil öncesi/ nakil hazırlık/ nakil sonrası aldığı tedavi rejimlerine göre risk durumlarının belirlenmesi ve geç etkilerin yakın izlenmesi, morbiditelerin

anlatılması ve yaşam kalitesinin arttırılması bakımından büyük önem taşımaktadır.

5. KAYNAKLAR

1. Ergene Ü, Cagirgan S, Pehlivan M et al. Factors influencing engraftment in autologous peripheral hematopoetic stem cell transplantation (PBSCT). Transfus Apher Sci 2007;36(1):23-9.
2. Dzierzak E, Bigas A. Blood development: Hematopoietic stem cell cependence and independence. Cell Stem Cell 2018;22(5):639-51.
3. Seita J, Weissman IL. Hematopoietic stem cell: Self-renewal versus differentiation. Wiley Interdiscip Rev Syst Biol Med 2010;2(6):640-53.
4. Henig I, Zuckerman T. Hematopoietic stem cell transplantation—50 years of evolution and future perspectives. Rambam Maimonides Med J 2014;5(4):28.
5. Thomas ED, Lochte HL, Lu WC, et al. Intravenous infusion of bone marrow in patients receiving radiation and chemotherapy. N Engl J Med 1957;257(11):491-6.
6. Katalin Balassa RD, Rocha V. Haematopoietic stem cell transplants: principles and indications. British Journal of Hospital Medicine 2019;80(1):33-9.
7. Saad A, de Lima M, Anand S, et al. Hematopoietic cell transplantation, Version 2.2020, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. JNCCN J Natl Compr Cancer Netw 2020;18(5):599-634.
8. Barriga F, Ramírez P, Wietstruck A et al. Hematopoietic stem cell transplantation: Clinical use and perspectives. Biol Res 2012;45(3):307-16.
9. Arslan Ö. Lökaferez. Türk Hematoloji Derneği, Kan ve Kemik İliği Transplantasyonu Kursu 2001:54-9. https://www.thd.org.tr/thdData/userfiles/file/lokaferez.pdf (ET: 11.05.2024)
10. Tran MH, Yunce M. Updates on the mobilization pipeline for hematopoietic stem cell collection. J Clin Apher 2023;38(6):738-45.
11. Li Z, Yang L. Current status of producing autologous hematopoietic stem cells. Curr Res Transl Med 2023;71(1):103377.
12. Muraro PA, Martin R, Mancardi GL et al. Autologous haematopoietic stem cell transplantation for treatment of multiple sclerosis. Nat Rev Neurol 2017;13(7):391-405.
13. Tanyeli A, Aykut G, Demirel AO et al. Hematopoietic Stem Cell Transplantation and its History. Arch Med Rev J 2014;23(1):1-7.
14. Michel RP, Berry GJ. Pathology of transplantation: A practical diagnostic approach. Anticancer Research January 2017;37(1):365.

15. Fleischhauer K, Tran TH, Meisel R et al. Donor selection for allogeneic hematopoietic cell transplantation. Dtsch Arztebl Int 2023;120(15):261-8.

16. Kassim AA, Savani BN. Hematopoietic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia: A review. Hematol Oncol Stem Cell Ther 2017;10(4):245-51.

17. Granat LM, Ondeck M, Osantowski B et al. Late complications after allogeneic hematopoietic cell transplant: What primary care physicians can do. Cleve Clin J Med 2023;90(8):499-508.

18. Mohty B, Mohty M. Long-term complications and side effects after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: An update. Blood Cancer J 2011;1(4):1-5.

19. Weder N, Zhang H,Jensen K et al. Child abuse, depression, and methylation in genes involved with stress, neural plasticity, and brain circuitry. Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry 2014;53(4):417-24.

20. Paviglianiti A. Endocrine and metabolic disorders after hematopoietic cell transplantation. Turkish J Hematol 2020;37(2):111-5.

21. Roziakova L, Mladosievicova B. Endocrine late effects after hematopoietic stem cell transplantation. Oncol Res 2010;18(11-12):607-15.

22. Karakükçü M. Hematopoetik Kök Hücre Nakli Sonrası Geç Yan Etkiler. 8. Ulusal Kemik İliği Transplantasyonu Ve Kök Hücre Tedavileri Kongresi 2014:80-86. https://www.thd.org.tr/thdData/Books/889/ hematopoetik-kok-hucre-nakli-sonrasi-gec-yan-etkiler-musa-karakukcu.pdf (ET: 11.05.2024)

23. Figueiredo AA, Cavaco D, Damásio I et al. Endocrine complications after hematopoietic stem cell transplantation during childhood:Results from a close follow-up in a cohort of 152 patients. Clin Endocrinol (Oxf) 2023;98(2):202-211.

24. Lawitschka A, Peters C. Long-term effects of myeloablative allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia. Curr Oncol Rep 2018;20(9):1-10

25. Sarbay H, Hagverdiyeva S, Turkkan E et al. Ophthalmologic findings and complications before and after hematopoietic stem cell transplantation: single-center study. Int Ophthalmol 2021;41(7):2533-38.

26. Uchino M, Ogawa Y, Uchino Y et al. Comparison of stem cell sources in the severity of dry eye after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation. Br J Ophthalmol 2012;96(1):34-7.

27. Inamoto Y, Valdés-Sanz N, Ogawa Y et al. Ocular graft-versus-host disease after hematopoietic cell transplantation: expert review from the

late effects and quality of life working committee of the CIBMTR and transplant complications working party of the EBMT. Biol Blood Marrow Transplant 2019; 25(2): e46–e54.

28. Bergeron A, Cheng GS. Bronchiolitis obliterans syndrome and other late pulmonary complications after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Clin Chest Med 2017;38(4):607-21.

29. Kapadia M, Shapiro TW. Pulmonary complications associated with HSCT. In: Brown V (eds). Hematopoietic Stem Cell Transplantation for the Pediatric Hematologist/Oncologist. 1st edition. Springer, Cham 2017:301-25.

30. Astashchanka A, Ryan J, Lin E et al. Pulmonary complications in hematopoietic stem cell transplant recipients-A clinician primer. J Clin Med 2021;10(15):3227.

31. Hamawi K, De Magalhaes-Silverman M, Bertolatus JA. Outcomes of renal transplantation following bone marrow transplantation. Am J Transplant 2003;3(3):301-5.

32. Pulsipher MA, Skinner R, Mcdonald GB et al. NCI, NHLBI/PBMTC First International Consensus Conference on Late Effects after Pediatric Hematopoietic Cell Transplantation: The Need for Pediatric Specific Long Term Follow-up Guidelines. Biol Blood Marrow Transpl 2012;18(3):334-47.

33. Ciavattini A, Clemente N. Female genital tract chronic graft-versus-host disease: Review of the literature. Anticancer Res 2015;35(1):13-8.

34. Van Der Pas-Van Voskuilen IGM, Veerkamp JSJ, Raber-Durlacher JE et al. Long-term adverse effects of hematopoietic stem cell transplantation on dental development in children. Support Care Cancer 2009;17(9):1169-75.

35. Haverman TM, Raber-Durlacher JE, Rademacher WMH et al. Oral complications in hematopoietic stem cell recipients: The role of inflammation. Mediators of Inflammation 2014;2014:378281.

36. Lee SJ, Schubert MM. Graft-vs-host disease. Critical Reviews in Oral Biology & Medicine 1997;8(2):201-16.

37. Demarosi F, Lodi G, Carrassi A et al. Oral malignancies following HSCT: Graft versus host disease and other risk factors. Oral Oncol 2005;41(9):865-77.

38. Koeppen S, Thirugnanasambanthan A, Koldehoff M. Neuromuscular complications after hematopoietic stem cell transplantation. Support Care Cancer 2014;22(9):2337-41.

39. Ren XY, Liu X, Huang QS et al. Incidence, risk factors, and outcome of immune-mediated neuropathies (IMNs) following haploidentical hematopoietic stem cell transplantation. Biol Blood Marrow Transplant

2019;25(8):1629-36.

40. Chow EJ, Anderson L, Baker KS et al. Late effects surveillance recommendations among survivors of childhood hematopoietic cell transplantation: A children's oncology group report. Biol Blood Marrow Transplant 2016;22(5):782-95.

41. Martires KJ, Baird K, Steinberg SM et al. Sclerotic-type chronic GVHD of the skin: Clinical risk factors, laboratory markers, and burden of disease. Blood 2011;118(15):4250-7.

42. Ramakrishnaiah PK, Lakshman A, Aradhya SS et al. Lichenoid variant of chronic cutaneous graft versus host reaction post blood transfusion: A rare event post blood transfusion. Indian J Dermatol 2015;60(5):525.

43. Huang JT, Song JS, Hawryluk EB et al. Nonmalignant late cutaneous changes after allogeneic hematopoietic stem cell transplant in children. J Am Acad Dermatol 2018;79(2):230-7.

44. Inamoto Y, Lee SJ. Late effects of blood and marrow transplantation. Haematologica 2017;102(4):614-25.

45. Rotz SJ, Bhatt NS, Hamilton BK et al. International recommendations for screening and preventative practices for long-term survivors of transplantation and cellular therapy: a 2023 update. Bone Marrow Transplant 2024;59(6):717-41.

46. Majhail NS. Long-term complications after hematopoietic cell transplantation. Hematol Oncol Stem Cell Ther 2017;10(4):220-7.

47. McClune B, Majhail NS, Flowers MED. Bone loss and avascular necrosis of bone after hematopoietic cell transplantation. Semin Hematol 2012;49(1):59-65.

48. Li Z, Rubinstein SM, Thota R et al. Immune-mediated complications after hematopoietic stem cell transplantation. Biol Blood Marrow Transplant 2016;22(8):1368-75.

49. Carpenter PA. Late effects of chronic graft-versus-host disease. Best Pract Res Clin Haematol 2008;21(2):309-31.

50. Jagasia MH, Greinix HT, Arora M et al. National Institutes of Health Consensus Development Project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: I. the 2014 diagnosis and staging working group report. Biol Blood Marrow Transplant 2015;21(3):389-401.

51. Kanagasundram S, Amini F. Late complications of allogenic stem cells transplantation in leukaemia. Tissue Eng Regen Med 2019;16(1):1-9.

52. Güemes M, Martín-Rivada Á, Bascuas Arribas M et al. Endocrine sequelae in 157 pediatric survivors of hematopoietic stem cell transplantation (HSCT). J Endocr Soc 2023;7(2):1-9.

53. Abou-Mourad YR, Lau BC, Barnett MJ et al. Long-term outcome after

allo-SCT: Close follow-up on a large cohort treated with myeloablative regimens. Bone Marrow Transplant 2010;45(2):295-302.

54. de Kloet LC, Bense JE, van der Stoep MYEC et al. Late endocrine effects after hematopoietic stem cell transplantation in children with nonmalignant diseases. Bone Marrow Transplant 2022;57(10):1564-72.

55. Salooja N, Szydlo RM, Socie G et al. Pregnancy outcomes after peripheral blood or bone marrow transplantation: A retrospective survey. Lancet 2001;358(9278):271-6.

56. Inamoto Y, Petriček I, Burns L et al. Non-graft-versus-host disease ocular complications after hematopoietic cell transplantation: expert review from the late effects and quality of life working committee of the center for ınternational blood and marrow transplant research and the transplant . Biol Blood Marrow Transplant 2019;25(5):e145-e154.

57. Carreno-Galeano JT, Dohlman TH, Kim S et al. A review of ocular graft-versus-host disease: pathophysiology, clinical presentation and management. Ocul Immunol Inflamm 2021;29(6):1190-9.

58. Zhuang XY, Sun ZT, Xu Y et al. Correlative factors of ocular surface lesions after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: A retrospective study. Front Oncol 2022;12(November):1-11.

59. Archer G, Berger I, Bondeelle L et al. Interstitial lung diseases after hematopoietic stem cell transplantation: New pattern of lung chronic graft-versus-host disease. Bone Marrow Transplant 2023;58(1):87-93.

60. Chien JW, Duncan S, Williams KM et al. Bronchiolitis obliterans syndrome after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation—an ıncreasingly recognized manifestation of chronic graft-versus-host disease. Biol Blood Marrow Transplant 2010;16(1):106-14.

61. Gazourian L, Rogers AJ, Ibanga R et al. Factors associated with bronchiolitis obliterans syndrome and chronic graft-versus-host disease after allogeneic hematopoietic cell transplantation. Am J Hematol 2014;89(4):404-9.

62. Sheshadri A, Sacks NC, Healey BE et al. Lung Function monitoring after lung transplantation and allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Clin Ther 2022;44(5):755-65.

63. Hammond SP, Borchelt AM, Ukomadu C et al. Hepatitis B virus reactivation following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Biol Blood Marrow Transplant 2009;15(9):1049-59.

64. Tuncer HH, Rana N, Milani C, et al. Gastrointestinal and hepatic complications of hematopoietic stem cell transplantation. World J Gastroenterol 2012;18(16):1851-60.

65. McDonald GB. Hepatobiliary complications of hematopoietic cell transplantation, 40 years on. Hepatology 2010;51(4):1450-60.

66. Mourad N, Michel RP, Marcus VA. Pathology of gastrointestinal and liver complications of hematopoietic stem cell transplantation. Arch Pathol Lab Med 2019;143(9):1131-43.

67. Schulte CMS, Beelen DW. Avascular osteonecrosis after allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation: Diagnosis and gender matter. Transplantation 2004;78(7):1055-63.

68. Kersting S, Hené RJ, Koomans HA et al. Chronic kidney disease after myeloablative allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Biology of Blood and Marrow Transplantation 2007;13(10):1169-75.

69. Martínez-Maestre M, Castelo-Branco C, Calderón AM et al. Genital chronic graft-versus-host disease: an unmet need that requires trained gynecologists. Climacteric 2024;27(3):275-81.

70. Stratton P, Turner ML, Childs R et al. Vulvovaginal chronic graft-versus-host cell transplantation. Obstet Gynecol 2007;110(5):1041-9.

71. Sostak P, Padovan CS, Yousry TA et al. Prospective evaluation of neurological complications after allogeneic bone marrow transplantation. Neurology 2003;60(5):842-8.

72. Lee SJ, Cook EF, Soiffer R et al. Development and validation of a scale to measure symptoms of chronic graft-versus-host disease. Biol Blood Marrow Transplant 2002;8(8):444-52.

73. Vigorito AC, Campregher PV, Storer BE et al. Evaluation of NIH consensus criteria for classification of late acute and chronic GVHD. Blood 2009;114(3):702-8.

74. Socié G, Stone JV, Wingard JR, et al. Long-term survival and late deaths after allogeneic bone marrow transplantation. N Engl J Med 1999;341(1):14-21.

75. Grønvold BL, Ali MM, Myklebust TÅ, et al. Allogeneic stem cell transplant recipients surviving at least 2 years without relapse: outcome and risk factors. eJHaem 2024;5(1):117-24.

76. Martin PJ, Counts GW, Appelbaum FR et al. Life expectancy in patients surviving more than 5 years after hematopoietic cell transplantation. J Clin Oncol 2010;28(6):1011-6.

77. de Jong G, Janssen JJWM, Biemond BJ et al. Survival of early posthematopoietic stem cell transplantation relapse of myeloid malignancies. Eur J Haematol 2019;103(5):491-9.

TEŞEKKÜR

Asistanlığa başladığım ilk günden beri bana hematolojiyi sevdiren; gerek tamamlamış olduğum tez çalışmam sırasında gerekse asistanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerini aktaran tez danışman hocam Prof. Dr. Vildan ÖZKOCAMAN başta olmak üzere Prof Dr. Fahir ÖZKALEMKAŞ ve Doç. Dr. Tuba ERSAL hocalarıma teşekkür ederim.

Asistanlık eğitimim sırasında emeği geçen tüm hocalarıma; başta abilerim Uzm. Dr. Fazıl Çağrı HUNUTLU ve Uzm. Dr. Coşkun ATEŞ olmak üzere asistanlık süresince abilik ve ablalık yapan tüm yan dal araştırma görevlisi uzman doktorlara, çalışma arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Benim bugünlere gelebilmem için maddi ve manevi desteğini esirgemeyen çalışma disiplini açısından örnek aldığım amcam Uzm. Dr. Ahmet ŞAHİN'e, anneme, babama ve kardeşlerime sevgi ve saygılarımı sunarım.

Tezimin yazımında, istatistiksel değerlendirme ve çalışma aşamasında yardım eden Doç. Dr. İbrahim Ethem PINAR'a ve tezimin yazım aşamasında yol gösteren Uzm. Dr. Fazıl Çağrı HUNUTLU'ya minnetlerimi sunarım.

Müge ŞAHİN

Bursa, 2024

ÖZGEÇMİŞ

. tarihinde ilçesinde doğdum. İlköğretimimi Bursa Hocailyas İlköğretim Okulu'nda tamamladım. 2008-2012 yılları arasında Bursa Anadolu Kız Lisesi'nde okudum. 2013-2019 tarihleri arasında Edirne'de Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde tıp eğitimimi tamamladım. 5 Mayıs 2020'de Bursa Uludağ Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda uzmanlık eğitimime başladım.