



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA BİLKENT ŞEHİR HASTANESİ**

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI KLİNİĞİ

**HEMATOPOİETİK KÖK HÜCRE NAKLİ YAPILAN LÖSEMİ
HASTALARINDA TÜM VÜCUT IŞINLAMASININ
ANTROPOMETRİK ÖLÇÜMLERE ETKİSİ**

Dr. Gelincik Rana ARAS

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2023



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA BİLKENT ŞEHİR HASTANESİ**

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI KLİNİĞİ

**HEMATOPOİETİK KÖK HÜCRE NAKLİ YAPILAN LÖSEMİ
HASTALARINDA TÜM VÜCUT IŞINLAMASININ
ANTROPOMETRİK ÖLÇÜMLERE ETKİSİ**

Dr. Gelincik Rana ARAS

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Namık Yaşar ÖZBEK

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2023

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim ve tez hazırlık sürecim boyunca bilgisini ve desteğini esirgemeyen çok değerli tez danışmanım Prof. Dr. Namık Yaşar ÖZBEK'e ve tüm Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Pediatrik Hematoloji ve Onkoloji ekibine,

Hayatımın her anında koşulsuz sevgi, şefkat ve desteğini hissettiren, küçük şeylerle mutlu olmayı öğreten, fedakarlığın, azmin ve çalışmanın hayat yolunda önemini gösteren, bağımsız ve özgüvenli bir kadın olmamda en büyük etken olan annem Aliye, babam Musa ve favori insanım, kardeşim Doğa'ya,

Bana olan sevgisi ve desteği sonsuz olan tüm Altınok ve Aras aile üyelerine,

Asistanlık sürecimizde zor anlarımızı, mutluluk ve başarılarımızı paylaştığımız, birbirimize destek olduğumuz, iyisiyle kötüsüyle birlikte anılar biriktirdiğimiz Hayriye, Asya, Gizem, Büşra, Merve ve eş kıdem ekibimle birlikte tüm çocuk sağlığı ve hastalıkları asistan arkadaşlarıma,

Bu işin bir ekip işi olduğunu karşılıklı hissettirdiğimiz tüm hemşire ve sağlık çalışanı arkadaşlarıma,

Bu yolda yoluma ışık olan, çalışkan, bilgili, vicdanlı, vatansever bir Türk hekimi olmamda emeği geçen bütün hocalarıma,

Sonsuz teşekkürlerimle...

Dr. Gelincik Rana ARAS
Ankara/2023

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR	iv
TABLolar DİZİNİ	v
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	viii
ÖZET	ix
ABSTRACT.....	xii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. LÖSEMİ	3
2.1.1. Tanım.....	3
2.1.2. ALL Epidemiyoloji.....	3
2.1.3. ALL Etiyoloji.....	4
2.1.4. ALL Sınıflama	5
2.1.4.1. Morfolojik Sınıflama.....	5
2.1.4.2. İmmüfenotipik Sınıflandırma.....	6
2.1.4.3. Genetik sınıflama	6
2.1.5. ALL Klinik ve Laboratuvar Bulguları	7
2.1.6. ALL Prognostik Faktörler.....	9
2.1.7. ALL Tedavi	11
2.1.8. AML Epidemiyoloji ve Etiyoloji.....	12
2.1.8. AML Sınıflama	13
2.1.9. AML'de Genetik.....	14
2.1.10. AML Klinik ve Laboratuvar Bulguları.....	14
2.1.11. AML Prognoz ve Tedavi	15
2.1.12. Kronik Myeloid Lösemi (KML).....	16
2.1.13. Juvenil Myelomonositik Lösemi (JMML).....	17
2.1.14. Lösemi Hastalarında Kullanılan İlaçlar ve Radyasyonun İskelet-Kas ve Endokrin Sisteme Uzun Dönem Etkileri	19

2.1.15. Lösemi Hastalarında Uzun Dönemde Nutrisyonel Değerlendirme	20
2.2. HEMATOPOİETİK KÖK HÜCRE NAKLİ.....	21
2.2.1. HKHN Tarihçesi	21
2.2.2. HKHN Tipleri ve Hasta Değerlendirmesi	21
2.2.3. Lösemi Hastalarında HKHN Endikasyonları	22
2.2.4. HKHN Öncesi Hazırlık Rejimleri.....	24
2.2.5. Tüm Vücut Işınlama (TVI).....	25
2.2.6. HKHN Erken Dönem Komplikasyonları.....	26
2.2.7. HKHN Uzun Dönem Komplikasyonları.....	27
2.2.8. HKHN Sonrası Endokrinolojik Komplikasyonlar ve Kemik Sağlığının Değerlendirilmesi	31
2.2.8.1. Tiroid disfonksiyonu	32
2.2.8.2. Büyüme geriliği.....	32
2.2.8.3. Kemik sağlığının değerlendirilmesi	33
2.2.8.4. Obezite, dislipidemi, diyabet	35
2.2.8.5. Üreme fonksiyonları.....	35
2.3. ÇOCUKLARDA BÜYÜME, OBEZİTE VE MALNÜTRİSYON DEĞERLENDİRMESİNDE KULLANILAN PARAMETRELER	36
3. GEREÇ VE YÖNTEM	39
3.1. VERİLERİN İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRİLMESİ	41
4. BULGULAR	42
5. TARTIŞMA	74
6. SONUÇLAR	82
7. KAYNAKÇA	85
8. ÖZGEÇMİŞ	90
8. EKLER.....	92
EK-1: ETİK KURUL	92
EK-2: HASTA TAKİP FORMU	96

KISALTMALAR

ALL	: Akut lenfoblastik lösemi
AML	: Akut myeloid lösemi
APL	: Akut promyelositik lösemi
ATG	: Antitimosit globulin
ATRA	: All-trans retinoik asit
BH	: Büyüme hormonu
BMD	: Kemik mineral yoğunluğu
BMI	: Body mass index
BOS	: Beyin omurilik sıvısı
EBV	: Epstein-Barr virüs
GVHD	: Graft versus host hastalığı
HKHN	: Hematopoietik kök hücre nakli
HLA	: İnsan lökosit antijeni
IGF-1	: İnsülin benzeri büyüme faktörü-1
IGFBP-3	: IGF-bağlayıcı protein-3
JMML	: Juvenil myelomonositik lösemi
KİT	: Kemik iliği transplantasyonu
KMD	: Kemik mineral dansitometre
KML	: Kronik myeloid lösemi
LP	: Lomber ponksiyon
MDS	: Myelodisplastik sendrom
MRD	: Minimal rezidüel hastalık
MTX	: Metotreksat
SD	: Standart deviasyon
SDS	: Strandart deviasyon skoru
SFT	: Solunum fonksiyon testleri
SSS	: Santral sinir sistemi
TSH	: Tiroid stimüle edici hormon
TVI	: Tüm vücut ışınlama
VKİ	: Vücut kitle indeksi
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1.	Çocukluk çağı lösemilerinde predispozan faktörler	5
Tablo 2.	Çocukluk çağı akut lenfoblastik lösemide sık görülen kromozomal anomaliler	7
Tablo 3.	ALL prognositik faktörler.....	10
Tablo 4.	AML FAB sınıflandırması.....	13
Tablo 5.	ALL BFM 2002 protokolüne göre HKHN endikasyonları.....	23
Tablo 6.	A Children's Oncology Group (COG)'un 2016 yılında yayınladığı HKHN alan çocuklarda tedavi maruziyetinin bağlı geç dönem etkileri	28
Tablo 7.	Tüm Vücut Işınlaması Alan ve Almayan Hastalarda, Bazı Özelliklerin Karşılaştırılması.....	42
Tablo 8.	Tüm Vücut Işınlaması Alan ve Almayan Hastalarda, HKHN Öncesi Myeloablatif Hazırlık Rejiminde Kullanılan İlaçların Karşılaştırılması.....	45
Tablo 9.	Tüm Vücut Işınlaması Alan ve Almayan Hastalarda, HKHN sonrası Kortikosteroid Kullanımı, Fotoferez Alımı, GVHD Durumu ve GVHD Profilaksisinde Kullanılan İlaçların Karşılaştırılması	46
Tablo 10.	Tüm Vücut Işınlaması Alan ve Almayan Hastalarda, HKHN Öncesi Prepubertal ve Postpubertal Grupları Arasında, HKHN Sonrası Oluşan Endokrinolojik Komplikasyonların Karşılaştırılması	47
Tablo 11.	Tüm Vücut Işınlaması Alan Hastalarda, HKHN Öncesi Prepubertal ve Postpubertal Grupları Arasında, HKHN Sonrası Oluşan Endokrinolojik Komplikasyonların Karşılaştırılması.....	49
Tablo 12.	HKHN Öncesi Prepubertal Dönemde Olan Hastalarda, Tüm Vücut Işınlaması Alan ve Almayan Gruplarda, Laboratuvar Değerlerinin Karşılaştırılması- Kalsiyum/ Fosfor	50
Tablo 13.	HKHN Öncesi Prepubertal Dönemde Olan Hastalarda, Tüm Vücut Işınlaması Alan ve Almayan Gruplarda, Laboratuvar Değerlerinin Karşılaştırılması- Alkalen Fosfataz/ Albumin	51

Tablo 14. HKHN Öncesi Prepubertal Dönemde Olan Hastalarda, Tüm Vücut Işınlaması Alan ve Almayan Gruplarda, Laboratuvar Değerlerinin Karşılaştırılması- Hemoglobin/ Ferritin	53
Tablo 15. HKHN Öncesi Prepubertal Dönemde Olan Hastalarda, Tüm Vücut Işınlaması Alan ve Almayan Gruplarda, Laboratuvar Değerlerinin Karşılaştırılması- vitamin B12/ Folik Asit	54
Tablo 16. HKHN Öncesi Prepubertal Dönemde Olan Hastalarda, Tüm Vücut Işınlaması Alan ve Almayan Gruplarda, Laboratuvar Değerlerinin Karşılaştırılması- D Vitamini / Çinko.....	56
Tablo 17. Tüm Vücut Işınlaması Alan ve Almayan Gruplarda, DEXA Kemik Dansitometre BMD Standart Sapma Skorlarının Karşılaştırılması.....	57
Tablo 18. HKHN Öncesi Prepubertal Dönemde Olan Hastalarda, Tüm Vücut Işınlaması Alan ve Almayan Gruplarda, DEXA Kemik Dansitometre BMD Standart Sapma Skorlarının Karşılaştırılması.....	58
Tablo 19. Tüm Vücut Işınlaması Alan ve Almayan Gruplarda, DEXA Kemik Dansitometre BMD SD Skorlarının Dağılımı	60
Tablo 20. HKHN Öncesi Prepubertal Dönemde Olan Hastalarda, Tüm Vücut Işınlaması Alan ve Almayan Gruplarda, Boy SD Skorlarının Karşılaştırılması.....	62
Tablo 21. HKHN Öncesi Prepubertal Dönemde Olan Hastalarda, Tüm Vücut Işınlaması Alan ve Almayan Gruplarda, Boy SD Skorlarının Gruplandırılarak Karşılaştırılması	63
Tablo 22. HKHN Öncesi Prepubertal Dönemde Olan Hastalarda, Tüm Vücut Işınlaması Alan ve Almayan Gruplarda, Kilo SD Skorlarının Karşılaştırılması.....	64
Tablo 23. Tüm Vücut Işınlaması Alan ve Almayan Gruplarda, Vücut Kütle İndeksi SD Skorlarının Karşılaştırılması	65
Tablo 24. Tüm Vücut Işınlaması Alan ve Almayan Gruplarda, VKİ SDS Değerlerinin Gruplandırılarak Karşılaştırılması	67
Tablo 25. HKHN Öncesi Prepubertal Dönemde Olan Hastalarda, Tüm Vücut Işınlaması Alan ve Almayan Gruplarda, Vücut Kitle İndeksi SD Skorlarının Karşılaştırılması.....	68

Tablo 26. HKHN Öncesi Prepubertal Dönemde Olan Hastalarda, Tüm Vücut Işınlaması Alan ve Almayan Gruplarda, Uzama Hızı SD Skorlarının Karşılaştırılması.....	69
Tablo 27. HKHN Öncesi Prepubertal Dönemde Olan Hastalarda, Tüm Vücut Işınlaması Alan ve Almayan Gruplarda, Boy SD Skoru -2 Üzerinde Olan ve Büyüme Hızı SD Skoru -1 ve Altında Olan Hastaların Dağılımı.....	71
Tablo 28. HKHN Öncesi Prepubertal Dönemde Olan Hastalarda, Tüm Vücut Işınlaması Alan ve Almayan Gruplarda, İlk 3 Yılda Değerlendirilen IGF-1 ve IGFBP-3 SD Skorlarının Karşılaştırılması.....	71
Tablo 29. HKHN Öncesi Prepubertal Dönemde Olan Hastalarda, Tüm Vücut Işınlaması Alan ve Almayan Gruplarda, Final Boy Değerlerinin Karşılaştırılması.....	72
Tablo 30. Tüm Vücut Işınlaması Alma Durumunun Obezite Üzerine Etkisi.....	72
Tablo 31. HKHN Öncesi Prepubertal Hastalarda, Prediktörlerin Büyüme Hızı Düşüklüğü Üzerine Etkisi.....	73

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.	Tüm Vücut Işınlaması Alan ve Almayan Hastalarda BMD SDS Median Değerlerinin Zamana Göre Değerlendirilmesi.....	58
Şekil 2.	HKHN Öncesi Prepubertal Dönemde Olan Hastalarda, Tüm Vücut Işınlaması Alan ve Almayan Grupların BMD SD Skoru Median Değerlerinin Zamana Göre Değerlendirilmesi.....	59
Şekil 3.	HKHN Öncesi Prepubertal Dönemde Olan Hastalarda, Tüm Vücut Işınlaması Alan ve Almayan Grupların Boy SDS Median Değerlerinin Zamana Göre Değerlendirilmesi.....	63
Şekil 4.	HKHN Öncesi Prepubertal Dönemde Olan Hastalarda, Tüm Vücut Işınlaması Alan ve Almayan Grupların Kilo SDS Median Değerlerinin Zamana Göre Değerlendirilmesi.....	65
Şekil 5.	Tüm Vücut Işınlaması Alan ve Almayan Hastalarda VKİ SDS Median Değerlerinin Zamana Göre Değerlendirilmesi.....	66
Şekil 6.	HKHN Öncesi Prepubertal Dönemde Olan Hastalarda, Tüm Vücut Işınlaması Alan ve Almayan Grupların VKİ SDS Median Değerlerinin Zamana Göre Değerlendirilmesi.....	69
Şekil 7.	HKHN Öncesi Prepubertal Dönemde Olan Hastalarda, Tüm Vücut Işınlaması Alan ve Almayan Grupların Uzama Hızı SDS Median Değerlerinin Zamana Göre Değerlendirilmesi.....	70

ÖZET

Amaç: Hematopoietik kök hücre nakli (HKHN), çocukluk çağı malignitelerinden en sık görülen grup olan lösemilerin tedavisinde kullanılan bir yöntemdir. Nakil öncesi immünsüpresyon ve kemoterapinin etkinlik gösteremediği malign hücreleri yok etmek amacıyla myeloablatif hazırlık rejiminde uygulanan tüm vücut ışınlaması (TVI), hastalarda erken ve geç dönemde komplikasyonlar oluşturabilir. TVI'ya bağlı geç dönem komplikasyonlardan olan büyüme geriliği; hipotalamik hipofizer aks etkilenmesine bağlı büyüme hormonu eksikliği veya TVI'nın epifiz plaklarına yaptığı etkiye bağlı olabilir. Büyüme hormonu eksikliği insidansı daha eski çalışmalarda yüksek riskli hastaların TVI'ya ek olarak lösemi tedavi sürecinde kraniyal radyasyon alması ve TVI'nın bölünmemiş tek dozda verilmesi sebebiyle yüksek olsa da, yeni çalışmalarda TVI'nın bölünmüş dozlarda verilmesi ve lösemi tedavi protokollerinde kraniyal radyasyonun kullanımının kısıtlanması sebebiyle bu insidans azalmış gösterilmiş olup hasta tanı gruplarının farklılığı ve bu hastalarda görülen morbidite çeşitliliği sebebiyle sonuçlar heterojendir. Aynı zamanda nakil yapılan hastalarda radyasyonun net açıklanamayan bir sebeple uzun dönem takiplerde obezite insidansının arttığını gösteren çalışmalar da vardır. Çalışmamızda lösemi tanısıyla nakil yapılan hastalarda TVI'nın ve TVI ile birlikte diğer hasta bağımlı parametrelerin uzun dönemde büyüme gelişme geriliği ve obeziteye etkisini göstermeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Nisan 2010- Ağustos 2019 ayları arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Eğitim Araştırma Hastanesi Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Bilim Dalı Hematopoietik Kök Hücre Nakil Ünitesinde; Ağustos 2019-Ocak 2021 ayları arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Çocuk Hematopoietik Kök Hücre Nakil Ünitesinde HKHN yapılan 0-18 yaş lösemi hastaları çalışmaya dahil edildi. Hastaların nakil yapıldığı yaş, cinsiyeti, lösemi alt tanısı, HLA uyumu, donörün akrabalık ilişkisi, nakildeki pubertal durumu, nakil sonrası relaps durumu, nakil öncesi myeloablatif rejimde aldığı ilaçlar, GVHD profilaksisi için aldığı ilaçlar, nakil öncesi radyoterapi öyküsü, nakil öncesi ve sonrası takiplerinde antropometrik ölçümleri (boy, ağırlık, vücut kitle indeksi ve uzama hızı) ve kemik mineral dansitometre değerleri, nakil

sonrasında görülen endokrinolojik komplikasyonlar, nakil öncesi ve sonrasında takipte görülen spesifik laboratuvar sonuçları, final boyu, kronik GVHD öyküsü ve nakil sonrası kortikosteroid kullanım öyküsü hastane bilgi sistemi ve hastane dosyaları kullanılarak kaydedildi.

Bulgular: Çalışmamızda HKHN yapılan 101 lösemi hastasının 51'ine nakil hazırlık rejiminde TVI uygulanırken, 50'sine TVI uygulanmamıştı. Bu hastaların 71'i nakil sırasında prepubertal dönemdeydi ve bu hastaların da 35'ine TVI uygulanırken, 36'sına TVI uygulanmamıştı.

Tüm hastalar içerisinde; nakil öncesi ve sonrası 1-2-3. yıl değerlendirildiğinde; HKHN sonrası 1.yıl BMD SD skoru, TVI alan hastalarda anlamlı olarak daha yüksek bulundu. TVI alan ve almayan gruplarda nakil öncesi ve sonrası 1.-2.-3. ve 4. yıllarda VKİ değerleri karşılaştırıldı. HKHN sonrası 1.yıl, 2.yıl ve 4.yıl VKİ SDS değerleri TVI almayan hastalarda anlamlı olarak daha yüksek bulundu.

HKHN öncesi prepubertal dönemde olan hastalarda; TVI alan ve almayan gruplarda nakil öncesi ve sonrası 1.-2.-3. ve 4. yıllarda boy SDS değerleri karşılaştırılmasında; HKHN sonrası 3.yılda TVI almayan grupta boy SDS değerleri anlamlı olarak daha yüksek bulundu. Nakil öncesi ve sonrası 1.-2.-3. ve 4. yıllarda kilo SD skorları karşılaştırıldı. HKHN sonrası 2.yılda ve 4.yılda TVI almayan hastalarda kilo SD skorları anlamlı olarak daha yüksek bulundu. Nakil öncesi ve sonrası 1.-2.-3. ve 4. yıllarda kilo SDS median değerleri zamana göre değerlendirildi. TVI almayan hastalarda bu 5 zaman dilimindeki kilo SD skorları karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunamamışken, TVI alan hastalarda zaman ilerledikçe anlamlı bir düşüş gözlenmiştir. Nakil öncesi ve sonrası 1., 2., 3. ve 4. yıllarda TVI alan ve almayan gruplarda VKİ SD skorlarının karşılaştırıldı. HKHN sonrası 4.yılda TVI almayan hastalarda VKİ SD skorları anlamlı olarak daha yüksek bulundu. TVI almayan hastalarda bu 5 zaman dilimindeki median VKİ SD skorları karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunamamışken TVI alan hastalarda anlamlı bir fark bulundu. Uzama hızı SD skorları karşılaştırıldığında; İlk 2 ve 3 yıl uzama hızı SD skorları TVI almayan grupta anlamlı olarak daha yüksek bulundu. İlk 3 yılda değerlendirilen IGF-1 ve IGFBP-3 SD skorları karşılaştırıldığında; IGFBP-3 SD skorları TVI almayan hastalarda anlamlı olarak daha yüksek bulundu. Final boy değerleri karşılaştırıldığında; erkeklerden TVI

almayan grubun final boy değerleri anlamlı olarak daha yüksek bulundu.

TVI almanın obezite üzerine etkisi değerlendirildi ve anlamlı bir etkisi olmadığı saptandı. TVI alma, lösemi alt tanısı, fotoferez tedavisi alma, kronik GVHD varlığı, HKHN hazırlık rejiminde verilen kemoterapi ilaçları, kortikosteroid kullanımı, HKHN yapılma yaşı, cinsiyet gibi prediktörlerin büyüme hızı düşüklüğü üzerinde anlamlı bir etkisi bulunamadı. HKHN sonrası relaps varlığı, yokluğuna kıyasla büyüme hızı düşüklüğü üzerinde 10,8 kat risk oluşturduğu saptandı. Kranial RT almanın, almamaya kıyasla büyüme hızı düşüklüğü üzerinde 21 kat risk oluşturduğu saptandı.

Sonuç: Tüm hastalar içerisinde TVI alan hastaların nakil sonrası 1. yıl BMD SD skoru daha yüksek bulundu ve takiplerde 1-2-4. yılda VKİ değerleri daha düşük bulundu.

Nakil öncesi prepubertal dönemde olan hastalarda TVI alan grupta nakil sonrası 3. yılda boy SDS'si, 2-4. yılda kilo SDS'si, 4. yıl VKİ SDS'si, nakil sonrası ilk 2 ve 3 yılda uzama hızı SDS'si, ilk 3 yıl IGFBP-3 SDS'si ve erkeklerde final boyu daha düşük bulundu ve bu hasta grubunda zaman ilerledikçe kilo SDS'sinde düşüş saptandı. TVI almanın obezite üzerine anlamlı bir etkisi olmadığı saptandı. TVI alma, lösemi alt tanısı, fotoferez tedavisi alma, kronik GVHD varlığı, HKHN hazırlık rejiminde verilen kemoterapi ilaçları, kortikosteroid kullanımı, HKHN yapılma yaşı, cinsiyet gibi prediktörlerin büyüme hızı düşüklüğü üzerinde anlamlı bir etkisi bulunamazken; kranial RT alma ve nakil sonrası relaps varlığının büyüme hızı düşüklüğü riskini artırdığı saptandı.

Anahtar Kelimeler: Büyüme geriliği, hematopoetik kök hücre nakli, lösemi, obezite, tüm vücut ışınlama

ABSTRACT

Aim: Hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) is a method used in the treatment of leukemia, which is the most common group of childhood malignancies. Total body irradiation (TBI) applied in myeloablative preparation regimen to destroy malignant cells in which chemotherapy can not be effective, and to immunosuppression before transplantation and may cause early and late complications in patients. Growth failure, which is one of the late complications related to TBI; it may be due to growth hormone deficiency due to hypothalamic pituitary axis involvement or the effect of TBI on epiphyseal growth plates. Although the incidence of growth hormone deficiency was high in older studies because high-risk patients received cranial radiation during leukemia treatment in addition to TBI and undivided single-dose TBI was given, recent studies have given divided doses of TBI and restricted the use of cranial radiation in leukemia treatment protocols. Because of that the incidence has been shown to be reduced but the results are heterogeneous due to the difference in patient diagnosis groups and the variety of morbidity seen in these patients. At the same time, there are studies showing that the incidence of obesity increases in long-term follow-ups in patients who underwent HSCT for an unexplained reason. In our study, we aimed to show the long-term effects of TBI and other patient-dependent parameters on growth failure and obesity in patients who underwent HSCT with the diagnosis of leukemia.

Materials and Methods: Between April 2010 and August 2019, at Health Sciences University Ankara Pediatrics Hematology Oncology Training and Research Hospital, Pediatric Hematology and Oncology Department Hematopoietic Stem Cell Transplantation Unit; between August 2019 and January 2021, at the University of Health Sciences Ankara Bilkent City Hospital, Pediatric Hematology and Oncology Department Pediatric Hematopoietic Stem Cell Transplantation Unit, leukemia patients aged 0-18 who underwent HSCT were included in the study. Patients' age, gender, leukemia subdiagnosis, HLA compatibility, donor kinship, pubertal status at HSCT, post-transplant relapse status, drugs taken in myeloablative regimen before HSCT, drugs taken for GVHD prophylaxis, pre-transplant radiotherapy history, before and after HSCT follow-ups anthropometric measurements (height, weight, body mass index and growth velocity) and bone mineral densitometry values, endocrinological

complications observed after HSCT, specific laboratory results observed before and after HSCT, final height, history of chronic GVHD and post-transplant corticosteroid use history hospital information recorded using the system and hospital files.

Results: In our study, TBI was applied to 51 of 101 leukemia patients who underwent HSCT in the myeloablative preparation regimen, while TBI was not applied to 50 of them. 71 of these patients were in the prepubertal period at the time of transplantation, and TBI was applied to 35 of these patients, while TBI was not applied to 36 of them.

Among all patients; when before and 1st, 2nd and 3rd year after HSCT are evaluated; the 1st year BMD SD score after HSCT was found to be significantly higher in patients who received TBI. Before and after HSCT in groups receiving and not receiving TBI, before HSCT and 1st-2nd-3rd-4th year after HSCT BMI SD scores were compared. BMI SDS values at 1st, 2nd and 4th years after HSCT were found to be significantly higher in patients who did not receive TBI.

In patients who were in the prepubertal period before HSCT; when the height SDS values were compared in before and the first, second, third and fourth years after HSCT in groups that received and did not receive TBI; height SDS values were found to be significantly higher in the group that did not receive TBI at the 3rd year after HSCT. Weight SD scores were compared in before and the first, second, third and fourth years after HSCT. Weight SD scores were found to be significantly higher in patients who did not receive TBI at the 2nd and 4th years after HSCT. Weight SDS median values were evaluated according to time in before and the first, second, third and fourth years after HSCT. When the weight SD scores in these 5 time periods were compared in patients who did not receive TBI, no significant difference was found, while a significant decrease was observed in patients who received TBI as time progressed. BMI SD scores were compared in the groups that received and did not receive TBI before and after transplantation in the first, second, third and fourth years. BMI SD scores were found to be significantly higher in patients who did not receive TBI at the 4th year after HSCT. When the median BMI SD scores in these 5 time periods were compared in patients who did not receive TBI, no significant difference was found, while a significant difference was found in patients who received TBI. When the growth velocity SD scores were compared; the first 2 and 3 years growth

velocity SD scores were found to be significantly higher in the group that did not receive TBI. When the IGF-1 and IGFBP-3 SD scores evaluated in the first 3 years were compared; IGFBP-3 SD scores were found to be significantly higher in patients who did not receive TBI. When the final height values are compared; the final height values of the boys who did not receive TBI were found to be significantly higher.

The effect of TBI administration on obesity was evaluated and it was found that there was no significant effect. Predictors such as TBI, leukemia subdiagnosis, photopheresis treatment, presence of chronic GVHD, chemotherapy drugs given in the HSCT preparation regimen, corticosteroid use, age of HSCT, and gender were not found to have a significant effect on low growth velocity. It was determined that the presence of relapse after HSCT poses a 10.8-fold risk on low growth velocity compared to its absence. It was determined that receiving cranial RT poses a 21-fold risk for decreased growth rate compared to not receiving it.

Conclusion: Among all patients, patients who received TBI had a higher BMD SD score in the first year, and lower BMI values were found in the first, second, and fourth years of follow-up. In patients who were in the prepubertal period before HSCT, in the group that received TBI, height SDS in the 3rd year after transplantation, weight SDS in the 2nd and 4th years after HSCT, BMI SDS in the 4th year after HSCT, growth velocity SDS in the first 2 and 3 years after HSCT, in the first 3 years IGFBP-3 SDS and final height in boys were found to be lower. In this patient group, a decrease in weight SDS was detected as time progressed. It was determined that taking TBI did not have a significant effect on obesity. While there was no significant effect of predictors such as TBI, leukemia subdiagnosis, photopheresis treatment, presence of chronic GVHD, chemotherapy drugs given in the HSCT preparation regimen, corticosteroid use, age of HSCT, and gender, on the decrease in growth velocity; it was determined that cranial RT and the presence of relapse after HSCT increased the risk of low growth velocity.

Keywords: Growth failure, hematopoietic stem cell transplantation, leukemia, obesity, total body irradiation

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Lösemi; genetik anormallik içeren hematopoietik hücrenin klonal proliferasyon sonucu kontrolsüz çoğalmasıyla oluşan malign hastalıktır. Lösemiler çocukluk dönemi kanserlerinin %30'unu oluşturur ve insidansı 3-5:100.000'dir [1].

Akut lenfoblastik lösemi tanısı alan hastalarda semptomlar blast infiltrasyonunun kemik iliği, lenfoid sistem ve ekstramedüller sistemde (testis ve santral sinir sistemi dahil) olmasına bağlı değişkenlik gösterebilir. Bu semptomlar yorgunluk, letarji, ateş, gece terlemesi, kilo kaybı, dispne, baş dönmesi, enfeksiyonlar, ekimoz veya kanamalar şeklinde olabilir. Çene uyuşması veya fasiyal paralizi SSS tutulumu sonucu oluşabilir. Çocuklar arasında ekstremiteler ve eklem ağrısı tek bulgu olabilir. Lenfadenopati, splenomegali, hepatomegali yaklaşık %20 hastada mevcuttur. Abdominal kitleler daha çok matür B hücreli ALL'yi (Burkitt lenfoma) düşündürür [2]. Lösemi, tedavi uygulanmadığında ölümcül bir hastalıktır. Tedavi protokolü ve içeriği prognostik faktörlere göre belirlenir. Tedavi hedefi hastalarda tam remisyona ulaşmak ve nüksleri engellemektir. Tedavinin belirlenmesi için hastalar sitogenetik ve genetik, yaş, tanı anında beyaz küre sayısı ve tedavi yanıtına göre risk gruplarına ayrılır. Bazı lösemi hastaları yüksek risk grubunda olup, bu hastalarda hematopoietik kök hücre nakil endikasyonu için şartlar belirlenmiştir [3].

Kemik iliği transplantasyonu, kemik iliğine ek olarak periferik ve umbilikal kord kanı kök hücre kaynağı olarak kullanıldığından bu yana hematopoietik kök hücre nakli (HKHN) olarak adlandırılmaktadır. HKHN, hematolojik malignitelere ek olarak immün yetmezlikler, kemik iliği yetmezliği, hemoglobinopatiler ve konjenital metabolik hastalıklar gibi hastalıklar için de bir tedavi yöntemi olarak uygulanır [4].

HKHN, hematolojik çocukluk maligniteleri için hastaliksız sağ kalımı iyileştirir, aynı zamanda bu hastalarda diğer tedaviler başarısız olduğunda son çare olarak ve bazı agresif tanılarda başlangıç tedavisi olarak kullanılır. Total vücut ışınlanması (TVI) ve kemoterapi içeren HKHN öncesinde uygulanan myeloablative hazırlık rejimleri, altta yatan malign hücreleri yok etmek ve immünsüpresyon sağlayarak engraftman oranını en üst düzeye çıkarmak için kullanılır. TVI ve HKHN,

erken mortalitenin azalmasına ve uzun süreli sağkalımın iyileştirilmesine izin verseler de akut ve geç başlangıçlı toksisitelere sebep olurlar [5].

Çocukluk dönemi lösemilerinde HKHN öncesinde yapılan bu uygulamanın, verilen radyasyon sebebiyle bir çok organı etkileyebilen geç dönem yan etkileri olabilmektedir. TVI'nın çoğunlukla büyüme hormonu (BH) eksikliğine bağlı oluşan gelişme geriliğiyle ilişkili olabileceği raporlanmıştır. Bu duruma yönelik TVI, myeloablatif hazırlık rejimlerinden çıkarılmaya çalışılsa da son dönemde ALL hastaları için hazırlık rejiminde TVI ve kemoterapilerin karşılaştırıldığı 2020 yılında yayınlanan çok uluslu faz 3 çalışmada; 4 yaş üzeri ALL hastalarında myeloablatif rejimde TVI'nın relapstan koruyan en iyi seçenek olduğu bildirilmiştir [6]. TVI'nın özellikle ALL hastaları için myeloablatif hazırlık rejiminde kullanılmaya devam edeceği esas alınarak çalışmamızda HKHN myeloablatif hazırlık rejiminde TVI uygulanmış pediatrik lösemi hastalarımızın antropometrik ölçüleriyle, TVI uygulanmamış hastaların antropometrik ölçümlerinin hastaların nakil öncesi ve sonrasında belirli aralıklarla değerlendirilerek karşılaştırılması hedeflenmiştir.

Araştırmamız, Türkiye'nin en büyük ve en yoğun çocuk HKHN merkezlerinden birinde gerçekleştirilmiştir ve diğer çalışmalardan; hasta sayısı, sadece pediatrik hastaları kapsamı, HKHN yapılan farklı tanı gruplarındaki hastaların tümünü ele almayı sadece lösemi gibi HKHN öncesinde benzer tedavi ajanlarına maruz kalan, etiyolojileri benzer olan spesifik bir hastalık grubu içerisinde değerlendirme yapılması ve HKHN yapıp TVI yapılmayan hasta grubuyla, TVI yapılan hasta grubunun aynı çalışmada karşılaştırılması açısından önem taşımaktadır. Elde edilen veriler dökümanate ederek, yurtiçi ve yurtdışı literatür verileri ve kendi merkezimizin bulgularının karşılaştırılması, sonuçlarla gelecek çalışmalar için yeni araştırma sorularına ve literatüre katkıda bulunması hedeflenmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. LÖSEMI

2.1.1. Tanım

Lösemi; genetik anormallik içeren hematopoietik hücrenin klonal proliferasyon sonucu kontrolsüz çoğalmasıyla oluşan malign hastalıktır. Lösemiler çocukluk dönemi kanserlerinin %30'unu oluşturur ve insidansı 3-5:100.000'dir [1]. Çocukluk çağıının en yaygın malignitesidir. Çevresel veya konak faktörleri arasında ilişkiler mevcut olmasına rağmen, çocukluk çağı lösemilerinin çoğu sporadiktir. Lösemilerin 3 ana alt tipi vardır: akut lenfoblastik lösemi, akut miyeloid lösemi ve kronik miyeloid lösemi. ALL, vakaların yaklaşık %80'ini oluşturur ve en yaygın tiptir. KML en az yaygın tiptir. ALL ve AML'nin birçok alt grubu vardır. Bu alt grupların farklı ve değişken prognozları, tedavi rejimleri ve biyolojik özellikleri vardır. Pediatrik yaş grubunda lösemiler genellikle sitopeniler ve kemik iliğinin malign hücrelerle infiltrasyonu sonucu oluşan semptomlar gösterirler. Dalak, karaciğer, testisler ve SSS gibi diğer organ tutulumları da olabilir. Modern ve hastalık riskine uyarlanan terapiler ile bir çok hasta hastalıktan kurtulmaktadır. Tedavideki başarılarla rağmen, relaps hala problem olmaya devam etmektedir[7].

2.1.2. ALL Epidemiyoloji

Çocukluk çağı lösemilerinin %97'si akut, %3'ü kronik lösemidir. Akut lösemilerin ise yaklaşık %80'ini ALL, %15'si AML, %2 ise belirsiz grup akut lösemilerdir. Kronik lösemiler içinde çocukluk çağıında en sık izlenen türler kronik myeloid lösemi (KML) ve juvenil myelomonositik lösemidir (JMML)[8], [9].

Lösemi sıklığı Sağlık Bakanlığı verilerinde 1.5/100.000 olarak bildirilmiştir. En sık görülen yaş aralığı 1-5'tir. Beyaz ırkta, sarı ve siyah ırka göre daha sık saptanmaktadır. Gelişmiş ülkelerde, gelişmekte olan ülkelere göre daha sık görülmektedir. [10].

ALL'lerin dağılımı da %85'i B hücreli, %15'i T hücreli ALL şeklindedir [9].

Amerika Birleşik Devletleri'nde 20 yaş altında ALL insidansı 30/1000000 olarak saptanmış olup, en sık 3-5 yaş arası görüldüğü bildirilmiştir. Beyaz ırkta siyah ırktan, İspanyollarda ise beyaz ırktan daha yüksek oranda görülmektedir.

ALL, erkeklerde kızlardan daha sık görülmektedir (erkek/kız; %55/%45)[11].

2.1.3. ALL Etiyolojisi

ALL etiyojisi bilinmemektedir. %1'inden azının bilinen belirli bir sebebi vardır [12]. Bununla birlikte, benzene maruz kalma, iyonlaştırıcı radyasyon veya daha önce kemoterapi veya radyoterapiye maruz kalma gibi bazı çevresel faktörler ALL etiyojisinde suçlanmıştır. ALL, ailesel bir hastalık olarak kabul edilmemektedir ve hiçbir tarama programı geliştirilmemiştir[13]. Bunların birlikte yapılan çalışmalarda lösemide malign hücrelerde varolan KMT2a (eski ismi MLL), ETV6-RUNX1, BCR-ABL1, TCF3-PBX1 translokasyonları yenidoğanlardan alınan kordon kanı ve Guthrie kart örneklerinde gösterilmiştir. Bu olgulardan önemli bir kısımda lösemi gelişmiş olup, lösemi gelişmeden izlenen olgular da mevcuttur[14].

Genetik faktörler; tek yumurta ikizlerinden bir kardeşte yaşamının ilk 5 yılında lösemi gelişirse, ikiz kardeşte lösemi gelişme riski %20'dir. Yapısal kromozom anomalilerinde risk; trizomi 21'de yaşamının ilk 10 yılında 95'te 1, Bloom Sendromunda yaşamının ilk 30 yılında 8'de 1, Fanconi sendromunda yaşamının ilk 16 yılında 12'de 1'dir. [9].

EBV, B lenfositleri enfekte etmekte ve bellek hücrelerde ölümsüzleşmesiyle birlikte B lenfositlerin monoklonal artışıyla B hücreli lösemi/lenfoma oluşumuna sebep olmaktadır [15]. Çocukluk çağı lösemilerinde predispozan faktörler Tablo 1'de verilmiştir[16].

Tablo 1. Çocukluk çağı lösemilerinde predispozan faktörler

Genetik faktörler	Çevresel faktörler
Down sendromu	İyonize radyasyon
Fanconi anemisi	İlaçlar
Bloom sendromu	Alkilleyici ajanlar
Diamond Blackfan anemisi	Epipodofillotoksin
Schwachman Diamond sendromu	Benzen maruziyeti
Kostmann sendromu	
Nörofibromatozis tip-1	
Ataksi-telenjektazi	
Ağır kombine immün yetmezlik	
Paroksizmal Nokturnal Hemoglobinüri	
Li Fraumeni sendromu	

2.1.4. ALL Sınıflama

Akut lösemi, morfolojik, immunfenotipik profil ve sitogenetik ve moleküler özelliklere göre sınıflandırılabilir. ALL'nin Dünya Sağlık Örgütü (WHO) sınıflandırması, sitogenetik ve moleküler özelliklere dayanmaktadır[9].

Lösemik alt tiplerin karakterize edilmesi için ışık mikroskobu, immün fenotipleme ve sitogenetik çalışmalar gereklidir[9].

Lösemilerde immatur yani blast hücrelerinin var olması ve miyelositik veya lenfositik hücre dizinine ait olarak tanımlama yapılması sonucu lösemi tanısı konulur. Olgunlaşma derecesinin belirlenmesi için (blast tanımının yapılması) immünolojik ve morfolojik özellikler kullanılır. AML-ALL ayrımında ise sitokimya, morfoloji ve immunfenotipleme ile hücre dizin ayrımı yapılır [12].

2.1.4.1. Morfolojik Sınıflama

Fransız-Amerikan-İngiliz (FAB) Çalışma Grubu tarafından standart bir morfolojik sınıflandırma sistemi belirlenmiştir. Bu sistemde ALL, üç morfolojik kategoriye ayrılır: L1, L2 ve L3.

ALL'de %90 oranla en sık rastlanan morfolojik tip L1'dir. L2 tip, AML M0-M1 ile morfolojik olarak karışabilir. L3 tipin görülme oranı %1-2'dir ve %98 Burkitt lösemi (olgun B hücreli lösemi) ile karakterizedir, %2'si öncül B immunfenotipi gösterebilir[17].

2.1.4.2. İmmünfenotipik Sınıflandırma

Maturasyon ve seriye özgü antijenler, blast sitoplazma ve yüzeyinde bulunur. Bu serilere özgü antikor reaksiyonlarına göre ALL; T hücreli (%10-15), olgun B hücreli (%1-2) ve öncül B hücreli (%80-85) olarak 3 ayrı gruba ayrılır. B öncül hücreli ALL'nin; pro B hücreli ALL, erken pre B hücreli ALL (common ALL) (en sık), pre B hücreli ALL, transizyonel pre B hücreli ALL olarak alt grupları mevcuttur. T hücreli ALL; diğer alt gruplara göre adölesanlarda daha siktir. Ayrıca T hücreli ALL'den tanıda yüksek beyaz küre sayısı ve ekstramedüller tutulum daha siktir. Lösemik hücreler nadir de olsa bazen immünfenotipik, sitokimyasal ve morfolojik diferansiyasyon göstermezler; bu lösemiler bifenotipik, bilineal ve undiferansiye akut lösemi olarak alt gruplara ayrılır. Diferansiyasyon göstermeyen lösemilerde akut herhangi bir seriye ait özgül belirteç bulunmaz[17].

Son yıllarda lösemi tanı ve sınıflandırması önemli ve sık değişimler geçirmiştir. WHO hematopoetik malignansilerin sınıflandırmasında; morfolojik, sitokimyasal, immünfenotipik ve klinik bulgularla birlikte, genetik bulguları da kullanmıştır [18].

2.1.4.3. Genetik sınıflama

Lösemilerde gözlenen sitogenetik ve moleküler anormallikler, tedavi kararındaki etkileriyle birlikte biyolojik ve prognostik öneme sahip olmuştur. Çocukluk çağındaki ALL vakalarının %75'inde kromozomal fazlalık/azlık ve/veya translokasyon kanıtı vardır [9].

Tablo 2. Çocukluk çağı akut lenfoblastik lösemide sık görülen kromozomal anomaliler [16], [17]

Kromozomal Anomali	İnsidans	Alt tip	Prognoz
Trizomi 4,10,17	%25	Pre B ALL	İyi
t(12;21) genetik değişiklik; ETV6-RUNX1	%20-25	Pre B ALL	İyi
t(1;19) genetik değişiklik; TCF3-PBX1	%5-6	Pre B ALL	Özellik yok
t(4;11) genetik değişiklik; KMTA2-AF4	%2	B ALL	Kötü
t(9;22) genetik değişiklik; BCR-ABL (Ph+ALL)	%3	Pre B ALL	Kötü
t(8;14), t(8;22), t(2;8) genetik değişiklik; MYC	%1-2	Olgun B ALL (Burkitt)	Özellik yok
Hiperdiploidi (>45 kromozom)	%20-25	B ALL	İyi
Hipodiploidi (<45 kromozom)	%1	B ALL	Kötü
Haploidiye yakın (23-29 kromozom)	%1	B ALL	Kötü
11q23 genetik değişiklik; KMT2A (MLL)	%2-10	Infant, Pro B ALL	Kötü
t(5;14) genetik değişiklik; HOX11L2-TLX3	%1	T ALL	Kötü
t(10;14) genetik değişiklik; TLX1 /HOX11	%5-10	T ALL	İyi

2.1.5. ALL Klinik ve Laboratuvar Bulguları

Çocukluk çağında lösemnin klinik bulguları hastalığa spesifik değildir. Klinik, kemik iliği ve ekstramedüller organların tutulumuna bağlıdır. Olguların üçte ikisinde belirti- bulguların süresi 4 haftadan kısa olup, az sıklıkta aylar süren daha sinsi bir gidişat gözlenebilir. %5 hastada tanı anında bulgu ve belirti olmayıp, tanı rastlantısal olarak konulmuştur [12]. Genel sistemik bulgular; %60 ateş, %50 yorgunluk, %40 solukluk görülür. Kemik iliği invazyonuna bağlı, anemi, nötropeni ve trombositopeni görülebilir. Anemi tipik olarak normokrom normositerdir ve retikülosit sayısı düşüktür. Periferik kan yaymasında; kemik iliği infiltrasyonu sonucunda gözyaşı formlarını ve çekirdekli kırmızı hücreleri görebiliriz. Anemiye bağlı solukluk, taşikardi, dispne, yorgunluk, konjestif kalp yetmezliği görülebilir. Nötropeniye bağlı olarak ateş, enfeksiyonlar ve oral aftlar görülebilir. Trombositopeni sonucu olarak da peteşi, purpura, spontan ekimoz, muköz membran ve internal kanamalar görülebilir. Lökosit sayısı %53 hastada 10000'den düşük, %17 hastada 50000'den yüksektir. Düşük lökosit sayısı ile giden durumlarda periferik kanda blast görülmeyebilir. Bu sebeple lösemi şüphesinde mutlak kemik iliği aspirasyonu yapmak gereklidir;

megakaryositler genellikle görülmez. Kemik iliği % 5'ten fazla blast içerdiğinde lösemiden şüphelenilmeli, fakat kesin tanı %25'den fazla blast görülmesi ile konulur [9], [12], [19], [20].

Lenfoid sistem infiltrasyonuna bağlı olarak; lenfadenopati, hepatomegali ve splenomegali görülebilir. Tanı sırasında hepatomegali görülme oranı %50, hepatosplenomegali görülme oranı ise %25'tir. Bazen mediastinal büyük lenfadenopatiler sonucu superior vena cava sendromu görülebilir, bu durum T hücreli lösemide daha siktir ve bu duruma bazen lösemik plevral ve perikardiyal effüzyon eşlik edebilir [9], [12].

SSS tutulumu, baş ağrısı, konfüzyon ve kusma, nöbet ve ense sertliği dahil olmak üzere artmış kafa içi basınç semptomları olarak ortaya çıkabilir. Nadiren trigeminal nevralsi, fasiyal sinir paralizisi ve nöropati gibi kraniyal sinir anormallikleri ile de kendini gösterebilir[21]. ALL'de tanı anında %5'ten az hastada saptanır. SSS tutulumu BOS'ta mikrolitrede 5 veya daha çok lenfoblast gösterilmesi olarak tanımlanmıştır. Kraniyal sinir tutulumu, kraniyal solid kitle, retina tutulumu durumunda BOS'ta hücre olmasa da SSS tutulumu kabul edilir. SSS tutulumu T hücreli ALL ve Burkitt lösemi gibi lökosit yükü yüksek alt gruplarda daha sık görülür.[12]. Parankimal tutulumun semptom ve bulguları; hemiparezi, kraniyal sinir felçleri, nöbetler, serebellar tutulumla bağlı ataksi, dismetri, hipotoni ve hiperrefleksi gibi fokal nörolojik belirtilerdir. Hipotalamik sendrom (polifaji ile birlikte aşırı kilo alma, hirsutizm ve davranış bozuklukları) diabetes insipidus (posterior hipofiz tutulumunda) görülebilir. Omuriliğin kloromlarında (ALL'de çok seyrek); sırt ve bacak ağrısı, uyuşukluk, güçsüzlük, Brown Sequard sendromu ve mesane ve barsak sfinkter problemleri görülür. SSS kanaması; AML'li hastalarda ALL'den daha sık görülen komplikasyondur ve serebral kan damarlarında lökotorombi, enfarktüs ve kanamaya yol açan lökostaz sonucu oluşabilir [9].

Ürogenital sistem tutulumlarında testis tutulumu; skrotumun ağrısız şişliği şeklinde bulgu verebilir, T-ALL'de daha siktir ve tanıda %1'den az sıklıkta görülür, prognostik önemi yoktur. Ayrıca lökositoya bağlı priapizm oluşabilir, nadir görülür. Over tutulumu çok nadirdir [9].

Göz tutulumunda; retinal ve konjunktival kanama görülebilir. Ön kamarada ve başka göz yapılarının lökosit infiltrasyonuna bağlı hipopion görülebilir ve gözde ağrı, bulanık görme ve fotofobi şeklinde bulgu verebilir [12].

Kemik ve eklem tutulumu; kemik ağrısı%25 hastada başlangıç semptomu olabilir ve periostun lösemik infiltrasyonu, kemik enfarktüsü veya kemik iliğini kavitesinin lösemik hücrelerle genişlemesi sonucu oluşabilir. Radyolojik olarak; metafizde transvers dansitesi artmış çizgilenme (büyüme arresti çizgileri), osteolitik lezyonlar, subperiostal kemik oluşumu, vertebralarda çökme gibi bulgular gözlenebilir [9], [12].

Konjenital lösemilerde ve AML'de cilt tutulumu görülebilir [9].

T-ALL'de hafif koagulopati görülebilir. Burkitt lösemi ve T-ALL ve blast sayısı fazla olan hastalar tümör lizis sendromu açısından; düşük kalsiyum, yüksek ürik asit, potasyum, fosfor değerleri açısından takip edilmesi. Böbrek infiltrasyonu ve tümör lizise bağlı nefropati sonucunda hastalar böbrek yetmezliği görülebilir. Düşük blast sayısında ve daha çok büyük çocuklarda nadiren hiperkalsemi görülebilir; bu hastalarda t(17;19) translokasyonu siktir [12]. HKHN endikasyonu olan hastalar sonraki bölümlerde anlatılacaktır.

Bütün oluşabilecek bulgular ve tedavi yan etkileri, öncesinde-sonrasında görülebilen komplikasyonlar düşünüldüğünde; yeni tanı ALL hastalarında tam kan sayımı, periferik kan ve kemik iliği yayması, LP değerlendirmesi dışında takip edilmesi gereken görüntüleme ve laboratuvar testleri; koagülasyon testleri, antitrombotik faktörlerin değerlendirilmesi, böbrek fonksiyonları, karaciğer fonksiyonları, elektrolitler, immunglobulin düzeyleri, viral seroloji, EKG, elektrokardiyografi, batın ultrasonografisi, toraks grafisi, kranial görüntüleme olarak söylenilebilir.

2.1.6. ALL Prognostik Faktörler

Neredeyse 50 yıl önce kombine kemoterapilerle çocuk ALL hastalarında remisyon oranı %80-90'ken, bir çok hastada genellikle SSS relapsı görülmesi sonucunda sağkalım oranı %10-20 saptanmıştır. Kraniospinal ve kranial radyoterapi ve intratekal kemoterapilerin tedaviye eklenmesi ve tedavilerin risk gruplarına göre

düzenlenmesi ve yoğun 8 ilaç, 8 hafta indüksiyon konsolidasyon rejiminin Riehm et al. tarafından tanımlanması (1980) ve bu rejim üzerinden tedavilerin geliştirilerek düzenlenmesi sonucunda 5 yıllık olaysız sağkalım %85'e, genel sağkalım %90'lara ulaşmıştır[22]–[24].

Artmış veya azalmış kür şansının öngörüldüğü prognostik faktörlere göre kemoterapi yoğunluğuna ve ilk remisyondan sonra HKHN için hasta seçimine karar verilir. Major prognostik faktörler, tanı anında klinik özellikleri, lösemi hücresinin gösterdiği biyolojik ve genetik özellikleri ve tedaviye erken cevabı içerir[11].

Tablo 3. ALL prognostik faktörler [9], [11]

Faktör	İyi Prognoz	Kötü Prognoz
Yaş	1-9	<1yaş, ≥10yaş
Cinsiyet	Kız	Erkek
İrk-etnik grup	Beyaz	Latin-Siyah-Amerika yerli halk
Başlangıç lökosit sayısı	<50.000/mm ³	≥ 50.000/mm ³
İmmüfenotipleme	B hücreli	T hücreli
SSS tutulumu	Yok	Var
Sitogenetik özellikler	Hiperdiploidi>50 kromozom veya DNA index >1,16 Trizomi 4,10 t(12;21)/ ETV6-RUNX1 ERG delesyonları	Hipodiploidi<44 kromozom veya DNA index<0,81 t(9;22)/ BCRABL1; Ph+ALL MLL rearrangement IKZF-1 delesyon ve mutasyonları; Ph-like ALL iAMP21
MRD	-İndüksiyon 29. günün sonunda MRD<%0,01 -MRD 3-4. ayda <%0,01, tercihen tespit edilmemesi	- İndüksiyon 29. günün sonunda MRD>%0,01 -T hücreli ALL; konsolidasyon sonunda MRD pozitifliği>%0,1 -MRD 3-4. ayda ≥%0,01
1 hafta glukokortikoid tedavisi sonunda;	-Prednison'a iyi cevap (<1000blast/mm ³)	-Prednison'a zayıf cevap (≥ 1000blast/mm ³)
Çoklu tedavi 1-2. haftasında kemik iliği blast yüzdesi;	-8. veya 15. günde M1 kemik iliği (<%5 blast)	-8. veya 15. günde M2 kemik iliği (≥ %5 blast)

2.1.7. ALL Tedavi

ALL tedavisi tanıda fenotip, genotip ve tanı ve tedavi sürecinde belirlenen risk gruplarına göre farklılık gösterir. Güncel ALL tedavi protokollerinde temel olarak 4 unsur vardır; remisyon indüksiyonu, konsolidasyon (intensifikasyon), idame tedavisi ve relaps riskine yönelik SSS profilaksisi [12].

İndüksiyon tedavisi; 4-6 hafta arasında süren, glukokortikoid, vinkristin, antrasiklin veya asparajinaz ve intratekal kemoterapi içeren terapidir. Bu tedavide hemen her hastada remisyon sağlansa da bu kür demek değildir, ek tedaviler olmadan relaps gözlenecektir. Bu süreçte tedaviye erken cevap prognoz açısından çok anlamlıdır. %5'ten daha az hastada indüksiyon başarısızlığı görülür ve bu durumda prognoz kötüdür.

Konsolidasyon tedavisinde; standart riskli hastalarda genellikle asparajinaz, vinkristin ve oral merkaptopürin verilirken, yüksek ve çok yüksek riskli hastalarda tedaviye sitozin arabinozid, siklofosfamid, yüksek doz MTX veya yoğun vinkristin ve asparajinaz eklenir. Bu tedavinin başlangıcından birkaç ay sonra; genellikle önceki tedavilerin kısaltılıp tekrarlanması şeklinde olan geç intensifikasyon (reindüksiyon / konsolidasyon) tedavisi uygulanır.

İdame tedavisi ise 18-30 ay arasında sürer ve en çok kullanılan kombinasyon günlük, oral merkaptopürin veya tioguanin ve haftada bir kere oral MTX şeklindedir[11], [12]. Yapılan çalışmalarda idame tedavisine uyum oranı %90'dan az olan hastaların relaps riskinin diğer hastalardan 4 kat daha fazla olduğu gösterilmiştir [25].

Santral sinir sistemi profilaksisinde; genellikle MTX ile tek ilaçlı veya MTX, sitozin arabinozid ve hidrokortizon ile 3 ilaçlı intratekal tedavi yapılmaktadır. Yüksek risk gruplarında ek olarak SSS'e geçen yüksek doz kemoterapi uygulanmaktadır. Güncel tedavi protokollerinde; sekonder SSS tümörleri, büyümede gecikme, endokrinopati ve nörokognitif yan etkiler sebebiyle radyoterapiden uzaklaşmıştır. Radyoterapi yalnızca ilk gelişte beyaz küre sayısı çok yüksek olan T-hücreli veya çok yüksek riskli ay da bazı SSS tutulumlarında verilmektedir ve tedavideki mevcut rolü tartışmalıdır. Güncel SSS profilaksi tedavi protokolleriyle SSS relaps oranı <%10 olup, bu risk az riskli grup hastalar için <%5'tir [11], [12].

ALL hastalarının %15-20'sinde relaps görülür ve relaps sonrası kür oranları düşer. Yapılan çalışmalarda da relaps riski ile MRD düzeyi arasında ilişkinin kuvvetli olduğu gösterilmiştir. MRD ölçümü; akım sitometri ile blast hücrelerinin immunfenotipi aranarak veya PCR ile klonal antijen reseptör geni rearrangement analizi ile yapılır. Relapsın prognostik faktörleri; relaps zamanı (daha kısa zamanda olması daha kötü prognoz), immunfenotip (T hücre fenotipi daha kötü prognoz) ve relaps bölgesi (kemik iliği relapsı, ekstremiteler relapstan daha kötü prognozlu) şeklinde sınıflandırılabilir. Eğer relaps primer tedavi sonrasında oluşursa, bir çok çocuk ikinci remisyona girer ve kür şansı %50'dir fakat relaps tedavi sırasında oluşursa ikinci remiyon oranı %50-70'tir ve hastaların sadece %20-30'u kür olur[11], [12].

2.1.8. AML Epidemiyoloji ve Etiyoloji

Çocukluk çağı lösemilerinin yaklaşık %25'i AML'dir. Yıllık insidansı; 5-7/1000000'dur. Yaş dağılımında iki pik vardır; 2 yaş altı ve 15-20 yaş arasında. Çocukluk çağı AML insidansı cinsiyet ve ırktan etkilenmemekle birlikte etnik farklılıklar çalışmalarda gösterilmiştir[26].

En sık görülen alt tipi akut promyelositik lösemidir (APL). Olguların çoğunda predispozan genetik veya çevresel etmen tanımlanamaz. Bununla birlikte tanımlanan risk faktörleri mevcuttur.

Kazanılmış risk faktörleri; iyonize radyasyon, alkilleyici ajanlar (siklofosamid, melfalan, ifosamid, nitrojen mustard, kloambusil), epipodofilotoksin, organik çözücüler, herbisid, pestisitler, benzen, petrol ürünleri paraksismal nokturnal hemoglobinüri olarak sıralanabilir.

Genetik risk faktörleri ise; Down sendromu, Fankoni Anemisi, Kostmann Sendromu, Noonan Sendromu, Bloom sendromu, Schwachman-Diamond sendromu, Diamond-Blackfan sendromu, Li-Fraumeni sendromu, nörofibromatozis tip-1, diskeratozis konjenita, AML yatkınlığı olan trombosit bozukluğu (FDP/AML), ataksi telenjiyektazi ve konjenital amegakaryositik trombositopenidir. Bunlar arasından en sık Down sendromunda AML görülür.

Germline yatkınlık yaratan genler ise; GATA2, NF1, CEPBA, RUNX1, ANKRD26'dır [27], [28].

2.1.8. AML Sınıflama

Hücre yüzeyi proteinlerine yönelik antikolar, AML'nin teşhisinde faydalıdır ve French-American- British (FAB) sınıflamasında da buna göre morfolojik bir sınıflandırma yapılmıştır (Tablo 6)[29].

Tablo 4. AML FAB sınıflandırması [29], [30]

FAB sınıflaması	İsim	Sıklık
M0	Akut Undiferansiye Lösemi	%2-6
M1	Maturasyon göstermeyen Myeloblastik Lösemi; morfolojik olarak L2 morfolojisinden ayırt edilemez. Auer rods	% 12-21
M2	Diferansiye AML; auer rods	%27-30
M3	Akut Promyelositik Lösemi; birçok hücre anormal hipergranüler proyelositlerdir ve sitoplazmalarında multiple Auer rod cisimcikleri içerirler. t(15;17) koagülopatili APL; all-trans retinoik asit (ATRA) yanıtılılığı. t(11;17)koagülopati; ATRA yanıtızsızlığı. M3V tipi; akut promyelositik löseminin mikrogranüler varyantı; derin çentikli çekirdeğe sahip hücreler vardır; tipik hipergranüler promyelositler daha seyrektiler.	%5-17
M4	Akut Myelomonositik Lösemi; değişen oranlarda hem miyelositik hem de monositik farklılaşma mevcuttur. M4eo tipinde eozinofillerin belirgin proliferasyonu mevcuttur. t(9;11)AF9-MLL; süt çocuğu, yüksek lökosit sayısı.	% 16-25
M5	Akut Monoblastik Lösemi; az farklılaşmış ve/veya iyi farklılaşmış monositoid hücreler içerir (M4 ve M5 alt tipleri, özellikle 2 yaşın altındaki çocuklarda yaygındır). t(9;11)AF9-MLL; yüksek lökosit sayısı, süt çocuğu t(11q;23)MLL, yüksek lökosit sayısı, süt çocuğu t(1b;11)AF10-MLL, yüksek lökosit sayısı, süt çocuğu t(11;17)AF17-MLL; Yüksek lökosit sayısı, süt çocuğu	% 13-22
M6	Akut Eritroblastik Lösemi (Di Guglielmo hastalığı) Glikoforin +	% 1-5
M7	Akut Megakaryoblastik Lösemi; miyelofibrozis ile ilişkili t(1;22) Down sendromlu süt çocukları.	%4-8

Dünya Sağlık Örgütü tarafından ise morfoloji, kromozom anormallikleri ve spesifik gen mutasyonlarını kullanarak 2016 yılında sınıflama sistemini düzenlemiştir (Tablo 7) [28].

2.1.9. AML'de Genetik

AML; myeloid, monositik, megakaryositik, eritroid seri öncüllerinde genetik mutasyonlar ve kromozomal değişiklikler sonucunda klonal proliferasyonu sonucu oluşan heterojen akut lösemilerdir. Çocukluk çağı AML oluşumunda genellikle çift vuruş hipotezi kabul görür. Çocuk yaş grubu AML hastalarında %70-80'inde karyotipte anomali saptanır. Bu sebeple her hastada RUNX1-RUNX1T1, MLL rearanjmanları, PML-RARA, CFBF-MYH11 mutasyonları sitogenetik/FISH ile bakılmalıdır. Prognostik önemi olan diğer moleküler tetkikler; MLL anomalileri (MLL-AF1Q, MLL-AF6, MLL-AF10), FLT3-ITD, C-KIT, WT1, NPM1, CEBPA mutasyonlarıdır.

2.1.10. AML Klinik ve Laboratuvar Bulguları

Semptomlar ALL'de görülen semptomlara benzerdir. Ekstramedüller tutulumu; kemik iliği dışındaki miyeloblast veya immatur miyeloid infiltrasyonudur ve AML'li hastaların yaklaşık %10-20'sinde görülür. Daha önce kloroma olarak adlandırılan myeloid sarkom olarak veya BOS'ta lösemik hücre infiltrasyonu ile klinik gösterebilir. Ekstramedüller tutulum en sık; diş eti hipertrofisi, lenfadenopati ve lösemi kutis şeklinde prezentasyon gösterir. Myeloid sarkom; SSS, periorbital bölge, orbita ve paraspinal alanlarda da görülür. Ekstramedüller tutulum tipik olarak AML ile eşzamanlı olarak ortaya çıkar, ancak bazen kemik iliği tutulumundan önce bile ilk bulgu olarak ortaya çıkabilir. Kemik iliği tutulumu olmasa bile, ekstramedüller tutulum AML protokolü kullanılarak tedavi edilmelidir. Bu tip tutulum t(8;21), inv(16) ve 11q23 KMT2A (MLL) rearanjmanları ile ilişkilendirilmiştir. SSS hastalığı, yüksek beyaz küre sayısı AML M4-M5'te daha sık görülür[29].

Tanı anında medyan beyaz küre sayısı mm^3 başına 20.000'dir. Hastaların yaklaşık %20'sinde beyaz küre sayısı mm^3 başına 100000'in üzerindedir. Özellikle AML M2-M3'te periferik yaymada; auer rods, iğne şeklindeki intrasitoplazmik azurofilik inklüzyon cisimcikleri sıklıkla görülür. Anemi; hastaların %50'sinde hemoglobin <9 g/dL'dir. Trombositopeni; hastaların %75'inde trombosit sayısı $<100000/\text{mm}^3$. Hipofibrinojenemi, faktör 5, 9, 10 düşüklüğü gibi koagülasyon faktörlerinin düşüklüğü sık görülür. AML'nin WHO sınıflandırması, AML tanısını için kemik iliğinde >20 blast miktarı olarak tanımlasa da; t(8;21)(q22;q22),

inv(16)(p13;q22) veya t(16;16)(p13;q22) ve t(15;17)(q22;q12) klonal sitogenetik anormalliği olan olgular blast yüzdesine bakılmaksızın AML tanısı alır. SSS tutulumu ALL'de tanımlandığı gibidir[18], [29].

2.1.11. AML Prognoz ve Tedavi

AML'de 1970'lerde sağkalım %15'ken günümüzde %60-70'e kadar dramatik olarak yükselmiştir. Agresif çoklu kemoterapi ile remisyon yaklaşık %85-90'lara çıktı. Çeşitli indüksiyon rejimleri mevcuttur ama tipik olarak antrasiklin, yüksek doz sitarabin, etiposid, 6-thioguanin kombinasyonu içerirler ve 4-5 blok şeklinde yüksek dozlarda uygulanırlar. %5'e varan oranda kanma ve enfeksiyonlara bağlı mortalite görülür. İndüksiyon cevabı ile birlikte (MRD incelemesi) postremisyon terapi başlar ve bu tedavi içeriğine sitogenetik ve moleküler belirteçlere göre karar verilir. t(8;21), t(15;17), inv(16) gibi iyi prognoz göstergesi olan hastalarda sadece kemoterapi ile iyi sonuçlar alınabilir, HKHN sadece relaps sonrası önerilir. Ancak monozomi 7, monozomi 5, 5q delesyonu ve 11q23 anormalliği gibi kötü prognoz göstergesi olan hastalarda ilk remisyon sonrasında HKHN önerilir. APL'de retinoik asit reseptörü içeren gen rearanjmanı olan hastalar (t(15;17); PML-RARA), ATRA'ya çok duyarlıdırlar ve antrasiklin ve sitarabin ile kombine kullanılırlar. Arsenik trioksit de APL'de kullanılan efektif bir non sitotoksik ajandır. AML'deki yoğun tedavi kemik iliği baskılanma süresini uzattığı için destek tedavisi bu hastalarda önemlidir ve bu hastalarda uzamış hospitalizasyon süresi görülebilir, filgrastim ihtiyacı ve profilaktik antibiyotiklere ihtiyaç duyabilirler. Hastalara verilen yüksek doz antrasikliklerin oluşturacağı toksisiteyi azaltmak için daunorubisinin lipozomal formları kullanıma girmiştir. Ph+ AML'de bloklara ek olarak imatinib veya diğer tirozinkinaz inhibitörleri kullanılmaktadır. İdame tedavisi tartışmalıdır; bazı protokollerde ilaç direnci sebebiyle önerilmemektedir[27], [28]. Dirençli hastalık çocukluk çağı AML'lerinde yaklaşık %5 oranındadır ve %30-50 oranında relaps görülür. İlk remisyonun uzunluğu relaps olan hastalarda en önemli prognostik faktördür. Tanı sonrası 12 ayda daha uzun süre sonra görülen relaps hastaların %80'inde ikinci remisyon elde edilirken, 12 aydan daha kısa sürede relaps olan hastalarda bu oran %50'dir. Bununla birlikte tanıda gösterilen sitogenetik özellikle de ikinci remisyon, hastalıksız ve olaysız sağkalım için güçlü prognostik faktörlerdir[26]. SSS tutulumu; en sık inv(16) ve AML-M5 alt tipinde

görülür; izole relaps %2, kemik iliği ile birlikte relaps %2-9 oranında görülür. SSS tutulumunda intratekal tedavilere ek olarak; 2 yaşından büyük çocuklara 18 Gy radyoterapi önerilmektedir[27], [28]. HKHN endikasyonu olan hastalar sonraki bölümlerde anlatılacaktır.

2.1.12. Kronik Myeloid Lösemi (KML)

KML, çocukluk çağı lösemilerinin %2-3'ünü oluşturur. Yıllık insidansı 0,6-1,2/1000000'dur. Myeloproliferatif neoplazilerden olan KML, pluripotent hematopoietik kök hücreden köken alır. %99 hastada spesifik translokasyon t(9;22)(q34;q11); Philadelphia kromozom pozitifdir ve BCR-ABL füzyon proteini oluşturur[31], [32].

KML hastalarının bir çoğu asemptomatik olup, hastalarda anemi ve splenomegaliye bağlı belirgin yorgunluk, karın ağrısı, erken doyma gibi bulgular görülebilir. Trombositozu olan hastalarda, yüksek molekül ağırlıklı von Willebrand faktör moleküllerinin relatif eksikliği sonucunda kanama semptomları görülebilir. Hiperviskoziteye bağlı baş ağrısı, görme bulanıklığı, serebrovasküler olay ve priapizm görülebilir. Adölesan ve genç erişkinlerde klinik bulgular daha yaşlı erişkinlerden daha şiddetlidir; bu hastalarda dalak boyutları daha büyük, beyaz küre hücre sayıları daha yüksek olabilir. Tam kan sayımında myeloid prokürsörlerin daha baskın olduğu, bazofil sayısının arttığı lökositozla birlikte, anemi ve trombositoz görülür. Lökositoz sebebiyle laboratuvarında LDH, ürik asit, B12 yüksekliği saptanabilir [32], [33].

KML 3 fazda sınıflandırılır; kronik, akselere ve blastik faz. Bir çok klinik bu fazların tanımlarken European Leukemia Net (ELN) veya National Comprehensive Cancer Network(NCCN) rehberinde yer alan Modified MD Anderson Cancer Center Kriterlerini kullanır. Aynı zamanda Dünya Sağlık Örgütünün de bu fazlar için tanımlamaları vardır [33].

Hastaların %90'ı kronik fazdadır ve bu hastalar stabil, kan ve kemik iliği incelemelerinde blast sayısının <%15 (bazı kriterlerde <%10) olduğu fazdır. Kemik iliği hiperselülerdir, granülositer seride, bazofil ve eozinofillerde artış, megakaryopoez görülür. Periferik yaymada her seriden hücre görülür.

Akselere faz; periferik yayma veya kemik iliğinde blast oranının %15-19 arası olması, blast + promyelosit yüzdesinin %30 veya üzerinde olması, trombosit sayısının 100000 altında olması olarak tanımlanır. Bazı kriterlerde periferik yaymada blast sayısı %20'nin üzerinde, kemik iliğinde %10-19 arasında olması olarak da tanımlanır. Bu fazda halsizlik, gece terlemesi, myelofibrozis, splenomegali görülebilir ve tedaviye yanıtız lökositöz ve klonal karyotipik değışiklikler gelişir.

Blastik fazda ise; kan veya kemik iliğinde blast oranının %30 ve üzerinde olmasıdır (bazı kriterlerde %20 ve üzerinde). Daha sık AML olmak üzere AML veya ALL'ye ilerleyebilir. Hasta ilk tanı anında blastik fazda ise Ph+ALL'den ayrılması; tedavi protokülünün, süresinin ve takibin farklı olması açısından önemlidir [32], [33].

Eskiden HKHN tek küratif tedavi seçeneğiyken, nakile bağı morbidite ve mortaliteyle birlikte genel sağkalım %30-40 oranındaydı. 2003 yılında imatinib, çocukluk çağı KML hastalığı için FDA onayı aldıktan sonra standart tedavi; HKHN'den, günde bir veya iki kere oral alınan tek ilaçla tedavi olarak değışti. Çocuk KML hastalarında kullanılan 3 adet tirozin kinaz inhibitörü vardır. Birinci jenerasyon; imatinib, ikinci jenerasyon; dasatinib ve nilotinib. Bütün vakalarda KML'den şüphelenildiğinde en kısa zamanda tirozin kinaz inhibitörleri başlanmalıdır. Hiperlökositözu olan hastalarda tedaviye hidroksiüre eklenilebilir. Sitogenetik cevabın takibinde ve belirlenmesinde; BCR-ABL transkript sayısına bakılır[33]. Bu hastalar için günümüzde kullanılan HKHN endikasyonlarından ayrı bir başlık altında bahsedilecektir.

Tirozin kinaz inhibitörlerinin yan etkileri ve uzun dönem etkileri mevcuttur. Çocuklarda görülen etkiler; myelosupresyon, kas krampları, kemik ağrıları, döküntü, ishal, kusma, uzun dönemde büyüme bozukluğu (büyüme hormonu eksikliğine sebep olması veya büyüme plağına direkt etki etmesi sebebiyle). Bu ilaçların endokrin etkileri arasında; kemik metabolizma değışiklikleri ve tiroid disfonksiyonu yer alır. Bunlarla birlikte bu ilaçlar yetişkinlerde arteriyel ve venöz vasküler olaylar, sistemik ve arteriyel hipertansiyon ile ilişkili bulunmuştur [33], [34].

2.1.13. Juvenil Myelomonositik Lösemi (JMML)

JMML, erken çocukluk çağında nadir görülen, agresif bir hastalıktır. JMML'nin rasopati, noonan sendromu, nörofıbramatozis tip-1 ile birlikte görülebilir

ve JMML riski artmıştır. JMML, pluripotent hematopetik kök hücre klonal hastalığı olup PTPN11, KRAS, NRAS, CBI gibi mutasyonlarda RAS yolağının hiperaktivitesine ve buradan granülosit- monosit koloni stimüle edici faktörün (GM-CSF) çekirdek üzerindeki proliferasyon sinyallerinin aşırı ilerlemesine ve bunun sonucunda da myeloid, eritroid, lenfoid seri hücrelerinin displastik ve kontrolsüz çoğalmasına sebep olur. Pediatrik lösemilerin %1'ini oluşturur ve yıllık insidansı 1,2/1000000'dur. Medyan yaş 2'dir ve erkeklerde kızlardan 2,5 kat daha sık görülür. Myeloproliferatif/Myelodisplastik hastalıklar grubuna benzer hastalıklar grubunda olan JMML, bu alt grup hastalıkların %20-40'ını oluşturur[32], [35].

Ateş, öksürük, solukluk, enfeksiyonlar, splenomegali, hepatomegali, lenfadenopati ve döküntü bu hastalarda gözlenebilir. Splenomegali bütün hastalarda vardır ve tanı için gereklidir. Cilt döküntüsü ve lenfadenopati lösemik infiltrasyon sonucu oluşur ve %50-80 oranında görülür. Cilt tutulumu; egzema, ksantoma, cafe-au-lait lekeleri ve juvenil ksantogranüloma şeklinde görülebilir. SSS tutulumu nadirdir. Gastrointestinal tutulumunda ishal, hemorajik bulgular ve enfeksiyonlar olabilir. Respiratuvar sistem tutulumunda ise öksürük, respiratuvar distres olabilir, ayrıca akciğer röntgeninde peribronşiyal ve interstisyel pulmoner infiltratlar gözlenebilir[35].

Laboratuvarda; trombositopeni, lökositoz, anemi, monositoz ($>1000/\text{mm}^3$ - tanı kriteri) ve nadir olsa da lökopeni olabilir. Periferik yaymada; çekirdekli eritrositler, immatür myeloid hücreler, sayısı artmış ve displastik görünümde monositler görülür. Kemik iliği incelemesinde spesifik bulgular olmamakla birlikte; myeloid baskınlık ve hiperselülerite görülür. Myeloid öncül ve blast sayıları artsa da, blast sayısı %20'den azdır. Monositler kemik iliği hücrelerinin %5-10'unu oluşturur. Eritroid öncüller megaloblastiktir. Megakaryosit sayısı azalmıştır. HbF değeri çoğunlukla yaşa göre yükselmiştir, monozomi 7 saptanan hastalarda (%25 hastada) normal olabilir. Hastaların yarısında hipergamaglobulinemi görülür[32], [35].

Kötü prognostik faktörler; HbF seviyesinin 10 ve üzerinde olması, trombosit sayısının 33000 altında olması, tanı yaşının 2'den büyük olmasıdır[32].

Güncel tedavide HKHN tek kür seçeneğidir. HKHN yapılmayan hastalarda medyan yaşam süresi 10-12 aydır[36]. Kür için kanıtlanmayan hiçbir kemoterapi ajanı

olmasa da azasitidin; HKHN öncesinde hastalık etkilerini azaltmak için verilebilir[35].

2.1.14. Lösemi Hastalarında Kullanılan İlaçlar ve Radyasyonun İskelet-Kas ve Endokrin Sisteme Uzun Dönem Etkileri

Kanser tedavisinde kullanılan kortikosteroidler (özellikle ALL'de) adolesanlarda daha sık görülebilen avasküler nekroza sebep olabilir. ALL'de %3 oranında avasküler nekroz gelişir. Protokoller, deksametazona maruz kalınan hafta sayısını azaltarak ve prednizolonu deksametazon yerine tercihen kullanarak bu insidans azaltılmaya çalışılmıştır. Bu sebeple; günlük yeterli kalsiyum (1000–1500 mg/gün) ve D vitamini (400 IU/gün) alımı ve ağırlık taşıma egzersizleri bu hastalara rutin olarak tavsiye edilmelidir. Özellikle radyasyon veya yüksek doz metotreksatla birlikte yüksek doz steroide maruz kalan hastalarda uzun süreli takiplerde kemik mineral yoğunluğunun değerlendirilmesi önerilir.

Çocukluk çağı kanseri tedavisi sırasında etkilenen birincil endokrin sistemler arasında hipotalamus-hipofiz eksenini, tiroid bezi, pankreas ve gonadlar bulunur. Hastaların %50'sinden fazlası bir endokrin bozukluk yaşamaktadır. Olası ön hipofiz toksisitesini değerlendirmek için kullanılan önemli tetkikler; bir büyüme grafiği kullanılarak büyüme hızının yakından izlenmesi, uygun puberte ilerlemesini sağlamak için puberte öyküsü ve muayenesi; serum FSH, LH, östrojen veya testosteron; gerekirse ilk sabah kortizol düzeyidir.

Büyüme hormonu (BH) eksikliği; büyüme başarısızlığı belgelenmiş BH eksikliğinden kaynaklanıyorsa, BH replasmanı uygun tedavidir. Büyüme geriliği; kanserin veya kanser tedavisinin sistemik etkilerinden dolayı meydana gelebilir ve mutlaka BH eksikliğinden kaynaklanmayabilir, bu nedenle gerçek BH eksikliğinin teşhisini net yapmak gerekir. GH eksikliği görülmesi için alınması gereken radyasyon dozu yaklaşık »18-20 Gy'dir. Daha önce neoplastik hastalığı olan çocuklarda, büyüme hormonu tedavisinin ardından ikinci bir neoplazm gelişme riski daha yüksek olabilir ve bunlar en yaygın olarak menenjiyomlardır. Hastaların büyüme eğrileri, kemik yaşları takip edilmelidir gerekirse BH stimülasyon testleri yapılabilir.

Hipotiroidizm, boyuna uygulanan radyoterapinin en yaygın sekeleridir ve en yaygın olarak >20 Gy radyoterapi alanlarda görülür. Radyasyon dozunun azaltılması ile hipotiroidizm insidansını %10-28'e düşmüştür. Aralık öyküsü ve fizik muayeneye

ek olarak; boynun, omurilik, mediasten, göğüs kısmına radyasyon alan hastalar yıllık tiroid fonksiyon testleri önerilir.

ALL çocukluk döneminden kurtulan yetişkinler, özellikle kraniyal radyasyon almış olanlar, obezite için yüksek risk taşırlar. Yetişkin lösemi geçirmiş hastaların fiziksel olarak daha hareketsiz olmaları ve egzersiz kapasitelerinin daha çok etkilenmesinde dolayı obeziteye daha yatkındırlar. Çocukluk çağı kanseri tedavisinin metabolik etkilerinin patofizyolojisi araştırma aşamasındadır. Obeziteyi önlemeye ve fiziksel aktiviteyi teşvik etmeye yönelik müdahaleler, bu popülasyonda kardiyovasküler morbiditeyi azaltabilir ve yaşam kalitesini iyileştirebilir. Hasta izleminde kilo takibi ve fiziksel aktivite değerlendirmesi önemlidir[37].

2.1.15. Lösemi Hastalarında Uzun Dönemde Nutrisyonel Değerlendirme

Lösemi hastalarında beslenme değerlendirmesi teşhis anında başlamalı ve tedavi süresince olduğu kadar sağkalım sırasında da uzun dönem yapılmalıdır. Vücut kitle indeksi (VKİ), 2 yaş ve üzerindeki çocuklarda izlenmesi gereken en basit ve normalize edilmiş değerdir. Nutrisyonel durumunun temel laboratuvar değerlendirmesi; böbrek ve karaciğer fonksiyon testlerinin yanı sıra kandaki glukoz ve lipit düzeylerinin ölçülmesini içermelidir. Kortikosteroidlere sekonder hiperglisemi veya asparaginaza bağlı azalmış karaciğer protein sentezi gibi beslenme durumunu doğrudan etkileyen tedavilerin farkında olunmalıdır. Kemoterapi, radyoterapi ve enfeksiyon dönemlerinin tümü, azalan oral alıma bağlı mikro besin eksiklikleri ile artan katabolik bir duruma sebep olur.

Uzun vadeli çalışmalarda pediatrik kanser hastalarındaki uzun dönem riskler içerisinde; obezite, metabolik sendrom, osteopeni/osteoporoz, kalp hastalıkları tanımlanmıştır. Bu koşulların riski, tıbbi ve psikososyal sorunların karmaşık etkileşiminden kaynaklanmış olabilese de henüz net bir şekilde tanımlanmamıştır. Kanser tedavisi sırasında olan yetersiz beslenme veya anoreksiya dönemleri; daha sonra aşırı yeme ve kötü beslenme seçimlerine yol açabilir. Kortikosteroid kullanımı toklukla ilgili normal hemostatik mekanizmaları değiştirebilir ve metabolik sendroma yol açabilir. Kalp hastalıkları; hareketsizlik, kötü beslenme ve tedavide antrasiklin kullanımının karmaşık etkileşimi sonucu görülebilir. Bu hastaların takibini yapan doktorlar, uzun vadeli olabilecek bu problemlerin farkında olmalıdır. Hastaya sağlıklı

beslenme ve düzenli egzersizin yanı sıra, VKİ artışlarını yakından izleme konusunda danışmanlık önerilir. [38]

2.2. HEMATOPOİETİK KÖK HÜCRE NAKLİ

2.2.1. HKHN Tarihçesi

HKHN; bir vericiden ve kök hücre kaynağından alınan hematopoietik hücrelerin başka bir alıcıda hematoipoetik sistemin tümünün ya da bir kısmının tekrar çoğaltılması işlemidir. Bu işlemde kemik iliği, periferik, kordon kanı kök hücreleri olası kaynaklardır[39]. 20 yaş altı hastalarda yapılan allojenik nakillerin %43'ü akut lösemiler, %35'i malign olmayan endikasyonlar içindir. HKHN için hazırlık rejimi, hematopoezi azaltmak ve donör hücre engrafmanına izin vermek için yeterli immünosüpresyon sağlamak için yapılır ve radyasyonlu veya radyasyonsuz yüksek doz kemoterapi verilir[40]. İlk allojenik kök hücre nakli 1957 yılında Thomas ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilmiştir. İnsan lökosit antijeninin (HLA) tanımlanması ile hasta ve donör arasında doku uyumluluğu sağlanmış ve bu transplantasyon başarısında en önemli adım olmuştur[4].

2.2.2. HKHN Tipleri ve Hasta Değerlendirmesi

HKHN kararı verilen hastalarda öncelikle hasta ve aile bireylerinin HLA çalışmaları yapılmaktadır. Yüksek çözünürlüklü çalışmada HLA A, B, DR lokuslarına göre uygunsuz HLA 6/6 uygundur. Günümüzde HLA A, B, C, DR, DQ alellerine bakılarak uygunluk derecesi 10 allel üzerinden değerlendirilmektedir. Aile içi uygun donör bulunamazsa akraba dışı donör için kan bankalarından tarama yapılır. Bu donörler içinden HLA 10/10 veya 9/10 olanlarda en uygun verici seçilmelidir. Eğer hasta durumu acil ve malign hastalığı var ise aileden 5-8/10 uyumlu vericiyle nakil planlanabilir. Çocuklarda kaynak olarak tercihen kemik iliği ile nakil yapılmalıdır. Özellikle malign olmayan hastalıklarda GVHD (graf versus host hastalığı) riskini azaltmaya yönelik periferik kök hücre nakli tercih edilmemelidir. Malign hastalıklarda ise graft versus- lösemi/lenfoma etkisi oluşturma ihtimali ve bu durumun relaps riskini azaltması sebebiyle periferik kök hücre ile nakil ihtimali varsa hasta için değerlendirilebilir. Akraba dışı kordon kanından yapılan nakillerde hücrelerdeki immün immatürite sebebiyle GVHD riski daha düşük olsa da graft yetmezliği en

önemli sorundur fakat acil nakil gerektiren olgularda ve nadir HLA haplotipine sahip hastalarda tercih edilebilir. HLA uygun bulunan donörler arası seçim yaparken; daha genç olan, sistemik hastalığı olmayan, doğum veya düşük yapmamış olanlar, mümkünse hasta ile aynı kan grubunda olan, hastada CMV ve/veya EBV negatif ise CMV/EBV negatif olan donör seçilmelidir[41],[42].

HKHN tipleri;

Singenetik: Genoidentik ikiz kardeşten yapılan nakildir.

Otolog: Bu nakil tipinde nakil öncesi hastadan kök hücre toplama işlemi yapılır ve bu hücreler dondurulur, nakil önce yoğun sitotoksik ilaçlar verilerek aplaziye sokulur ve tedavi sonrasında daha önce saklanan ve tümör hücrelerinden ayıklanması için “purging” işlemi yapılan kök hücreler hastaya geri verilir. Hastada myeloablative tedavi sırasında kemik iliği korunmaya çalışılır. Alıcıda kalabilecek rezidü kanser hücreleri ve toplanan kök hücrede kontamine olmuş kanser hücresi kalabilmesi relapsa sebebiyet verebilir. Kalıtsal hastalıklarda kök hücreler de anormal olacağından otolog nakil yapılamaz.

Allojenik: Verilen kök hücreler hastanın değildir. Burada hipotez; hastanın immün sisteminin donör ile değiştirmek ve bu sistemin hastada yarattığı immün düzenleme ile kanseri tedavi edebileceğidir. Başka bir immün sistemle karşılaşan hastadaki en büyük komplikasyon GVHD’dir ve donör ile hasta arasında HLA uyumu aranır. HLA uyumuna göre uyumlu kardeş donör (matched sibling donor-MSD), uyumlu akraba dışı donör (matched unrelated donor-MUD), uyumlu akraba donör (matched related donor- MRD), uyumlu akraba dışı donör (matched unrelated donor-MUD) ve haploidentik nakil olarak sınıflandırılabilir[42].

2.2.3. Lösemi Hastalarında HKHN Endikasyonları

21 yaşından küçük hastalar için düzenlenen endikasyonlar;

AML’de HKHN endikasyonları; daha önce MDS olanlar, yüksek riskli sitogenetiğe sahip olanlar (del (5q) -5, -7, abn (3q), t(6;9), kompleks karyotip (»5 anormallik)), remisyon için birden fazla tedavi siklusu gerektirenler (progresif ekstramedüller tutulum için herhangi bir klinik veya radyolojik bulgu gereklidir), FAB M6’da, ve tedavi ilişkili AML’lerde ilk remisyondan sonra HKHN

planlanmalıdır. 2 veya daha fazla kere remisyona giren AML hastalarında ve tedavi yanıtı ama remisyonda olmayan AML'lerde (relaps riski yüksek) de HKHN endikasyonu vardır.

ALL'de HKHN endikasyonları; yaşı 6 aydan küçük MLL rearanjmanı olan (KMT2A), beyaz küre sayısı 3000000/ μ L'den yüksek olanlar, şiddetli hipodiploidi olanlar (44 kromozomdan az veya DNA indeksi <0,81), indüksiyon tedavisi sonunda M3 kemik iliği olanlar, konsolidasyon tedavisinden sonra MRD \gg 0,01 olanlarda ilk remisyondan sonra HKHN endikasyonu vardır. Ph+ALL olanlar, indüksiyondan sonra ilk 36 ay içerisinde kemik iliği relapsı olanlar, herhangi bir zamanda relaps olan T hücreli ALL tanısı olanlar, indüksiyon sonrası erken SSS relapsı (<18 ay) olanlar ve indüksiyondan 36 ay sonrasında geç SSS relapsı olanlarda (MRD \gg 0,01) ikinci remiyon sonrasında HKHN endikasyonu vardır. Ayrıca herhangi bir ALL hastasının üçüncü veya sonraki remisyonlarda HKHN endikasyonu vardır.

KML'de HKHN endikasyonları; stabil olmayan kronik fazda, erken akselere fazda ve blastik krizden sonraki kronik fazla HKHN endikasyonu vardır.

JMML'lerde HKHN endikasyonu vardır[40], [43].

Hastanemizde kullanılan BFM protokollerindeki nakil endikasyonları Tablo 10'dabelirtilmiştir.

Tablo 5. ALL BFM 2002 protokolüne göre HKHN endikasyonları

İndüksiyon tedavisi 33.gününde kemik iliğinin remisyona girmemesi	
Hipodiploidi <44 kromozom	
Yüksek risk grubu	İndüksiyon tedavisinin 15.günde kemik iliğinin M3 olması
Prednizolon yanıtı kötü olan hastalar	Pro-B AML
	T-ALL
	Beyaz küre sayısı >100.000/ μ L
	t(9;22); BCR/ABL +
	t(4;11); MLL/AF4 +
Prednizolona yanıtı iyi olan hastalar	t(9;22); BCR/ABL +

2.2.4. HKHN Öncesi Hazırlık Rejimleri

HKHN öncesinde hastaya verilen hazırlık rejimi tedavilerinde 3 temel amaç vardır; bunlardan birincisi rejeksiyonu önlemek için immüsupresyon yapmak, ikincisi vericiden gelen yeni kök hücrelerin yerleşebilmesi için kemik iliğinde alanlar açmak, üçüncüsü de özellikle malign hastalıklarda hastalığın eradikasyonudur. Bu rejimler temel olarak kemoterapi ve radyoterapi içerir[42]. Hazırlık rejimi düzenlenirken; tanı, hastalık durumu, yaşı, verici özellikleri dikkate alınmalıdır [44].

ALL'de genellikle TVI ve etoposid (ve/veya siklofosfamid/ melfalan) kombinasyonları kullanılır. Dört yaşından küçük olgularda busulfan+fludarabin (bazen + thiotepa) önerilir. TVI sonrasında akut dönemde stomatit, bulantı, kusma, ishal, tat kaybı, parotit, döküntü görülebilir. Geç dönemde ise TVI'ye bağlı; endokrin sorunlar, infertilite, osteoporoz, katarakt, veno-okluziv hastalık, interstisyel pnömoni, ve sekonder kanser gelişimi görülebildiğinden, TVI içermeyen (busulfan veya treosulfan bazlı) hazırlama rejimleri için bilimsel çalışmalar devam etmektedir. TVI-siklofosfamid veya busulfan-siklofosfamid kombinasyonu, AML, KML, miyelodisplazi ve JMML için yaygın olarak kullanılır[40],[44].

Bu rejimler geliştirilirken radyasyona maruz kalan hastalarda kemik iliği yetmezliği gelişmesi etkili olmuştur. Buradan yola çıkarak hematoipoetik sistem yok ederken diğer sistemlere kalıcı hasar vermeyen TVI; hazırlık rejimi olarak verilmiş, hastalık kontrolünde yeterli olmaması üzerinde siklofosfamid ile kombine verilmeye başlanmıştır. Birçok kemoterapotik ajanla çalışma yapılmasına rağmen lösemide TVI + siklofosfamid ya da busulfan + siklofosfamid hazırlık rejimine üstünlüğü net gösterilen rejim yoktur. Hayat kalitesini artırıp, morbiditeyi azaltan azaltılmış yoğunluklu rejimler (RIC) denense de bu rejimlerde relaps riski daha fazla olduğundan RIC çocukluk çağı malignitelerinde tercih edilmez[42]. TVI'nın geç dönemde birçok morbiditeye neden olması sebebiyle TVI, myeloablatif hazırlık rejimlerinden çıkarılmaya çalışılsa ALL hastaları için hazırlık rejiminde TVI ve kemoterapilerin karşılaştırıldığı 2020 yılında yayınlanan çok uluslu faz 3 çalışmada; 4 yaş üzeri ALL hastalarında myeloablatif rejimde TVI'nın relapstan koruyan en iyi seçenek olduğu bildirilmiştir. Ayrıca TVI'ın uygulanamadığı hastalar için en iyi kemoterapi bazlı hazırlık rejiminin ne olduğu hala belirsizdir [6].

HKHN herhangi bir sebeple gecikiyorsa nakile kadar risk adapte kemoterapi ile köprü tedavisi önerilmektedir. Toksikiteyi azaltmak için hastaya verilen kemoterapi zamanı ile hazırlık rejimi arasında 3-6 hafta bulunmalıdır[44], [45].

2.2.5. Tüm Vücut Işınlama (TVI)

HKHN hazırlık rejimlerinde ilk radyoterapi uygulaması Nobel ödüllü E. Donnall Thomas ve Ferrebee, Jw tarafından 1958 yılında bir köpekte radyoterapi sonrası başarılı kemik iliği nakli çalışmasıyla literatüre girmiştir. O zamandan bu yana TVI bu amaçla yaygın olarak kullanılmaktadır. Etkisini; greft reddini önlemek için immünsüpresyonu indükleyerek ve hücre membran hasarı ve tek ve çift zincir DNA kırıklarının oluşmasına sebep olup hücre ölümüne sebep olarak gösterir. TVI, kemoterapi ilaçlarının ulaşmadığı, özellikle beyin ve testis gibi organlardaki malign hücreleri yok etmeyi amaçlar ve hematolojik malign hastalıkların HKHN hazırlık rejiminin önemli bir parçasını oluşturmaktadır[46], [47].

TVI akut toksisiteleri arasında; bulantı, kusma, ishal, stomatit, geçici tat kaybı, parotit iltihabı ve döküntü bulunur. Geç dönem toksisiteleri arasında ise interstisyel pnömoni, hepatik veno-oklüziv hastalık, katarakt, infertilite, hormon ilişkili hastalıklar, osteoporoz, büyüme bozukluğu ve sekonder maligniteler yer alır. ALL, hazırlık rejiminde TVI kullanımının temel endikasyonunu oluştururken AML, KML, multiple myelom, Hodgkin hastalığı gibi hastalıklarda TVI içeren hazırlık rejimlerinden fayda görür[46]. Yüksek, tek doz ışınlama yapılan hastalarda interstisyel pnömoni ve tedavi ilişkili mortalite riski daha yüksektir. Bu sebeple modern rejimlerde ışınlama fraksiyone olarak total 1200-1600 cGY dozunda uygulanarak organ toksisitesi azaltılırken, radyasyonun anti-lösemik aktivitesi devam etmektedir. Pediatrik myeloablatif hazırlık rejimlerinde yaygın olarak 1200-1350 cGY dozunda, günde 2 fraksiyonda, 3-4 gün içinde ve kemoterapiyle birlikte verilir. Siklofosamid, tümör lizisi azaltmak amacıyla TVI ile verilen ilk kemoterapötik ajandır. TVI bazlı hazırlık rejimlerinde kullanılan diğer ilaçlar; sitarabin, etoposid, melfalan ve busulfandır[47]. TVI'ya bağlı komplikasyonlar HKHN erken ve geç dönem komplikasyonları başlıkları altında anlatılmıştır.

2.2.6. HKHN Erken Dönem Komplikasyonları

HKHN erken dönem komplikasyonları; altta yatan hastalık, hazırlık rejiminde kullanılan kullanılan sitotoksik ilaçlar, radyasyon maruziyeti, nakil sonrası immünsüpresyon (enfeksiyonlar) ve GVHD ile ilişkilidir. Hazırlık rejimi, hastalık ve hastanın durumuna bağlı olarak erken ölüm oranı %20'ye kadar çıkabilir[40]. Bunlara bağlı erken dönem komplikasyonlar; mukozit, enfeksiyonlar, GVHD, hemorajik sistit, graft yetersizliği, sinüzoidal obstrüksiyon sendromu (SOS veya VOD- veno-okluziv hastalık), engraftman sendromu, kılcal damar sızıntı sendromu, idiyopatik pnömoni sendromu, yaygın alveolar kanama ve transplant ilişkili mikroanjyopati olarak gruplandırılabilir [48].

HKHN sonrası kantitatif myeloid iyileşme (nötrofil) olmasına rağmen humoral ve hücrel immünitinin düzelmesi bir yılı veya daha uzun süreyi bulmaktadır [40].

HKHN hazırlık rejiminde verilen kemoterapi ve radyasyon sonucunda hastanın antijen sunan hücreleri çeşitli sitokinler salgırlar. Bu durum nakil sonrası hastaya verilen verici T hücrelerinde proliferasyon ve aktivasyon oluşturarak, verici T hücrelerden sitokinler salgılanmasına ve bunların hastanın dokularına zarar vermesine sebep olur. Donör T hücrelerinin bu şekilde hasta dokularına zarar vermesi durumuna GVHD denir. Akut GVHD genelde ilk 100 gün, kronik GVHD 100 günden sonra görülen GVHD tipidir. En sık deride görülür; başlangıcında el içi ve ayak tabanlarında makülopapüler döküntüler ve sonrasında büllöz ve deskuamasyonun olduğu lezyonlara dönüşür. Karaciğer etkilenmesinde ise bilirubin ve alkalin fosfatada yükseklik bazen ek olarak transaminaz yükseklikleri görülür. GVHD'yi önlemek için siklosporin, metotreksat, sirolimus, takrolimus, mikofonelat mofetil kullanılabilir. Tedavide ilk olarak kortikosteroidler, yetersiz geldiğinde; campath veya ATG gibi monoklonal antikorlar, infliksimab, fotoferez tedavisi, ruxolitinib, alfa 1 antitripsin infüzyonu, vedolizumab veya mezenkimal kök hücre infüzyonları kullanılabilir [48].

Engraftman; donör kök hücrelerinin hasta kemik iliğine yerleşmesi ve orada çoğalmaya başlamasıdır. Ardarda 3 gün boyunca tam kan sayımı yapılması ve bu tetkiklerde hemoglobinin 8gr/dl'ye, trombosit sayısının 20000/mm³, nötrofil sayısının >500/mm³ 'e çıkmasıdır ve kimerizm ile doğrulanmalıdır. Nakil sonrası ilk 28 günde (kordon kanından nakil için ilk 42 günde engraftman beklenir)[48]. Graft yetersizliği;

allojenik HKHN uygulamasından sonra donör hücrelerinin engrafmanındaki yetersizlik (primer graft yetersizliği) veya engrafman olduktan sonra donör hücrelerinin kaybının (sekonder graft yetersizliği) ciddi bir komplikasyondur ve HKHN başarısını etkileyen en büyük engeldir [49]. Graft yetersizliği için risk faktörleri; HLA uyumsuz nakil, malign olmayan hastalıklar, ilerlemiş hastalık, hastanın aldığı hazırlık rejimi, nakilde verilen kök hücre kaynağı (kordon kanında daha sık), düşük doz kök hücre verilmesi (CD34 sayısı), T hücre azaltılması, majör ABO uygunsuzluğu, erkek hastalar için kadın donörün olması, GVHD, HLA antikoru olması, demir yükünün fazla olması, fazla transfüzyon öyküsü, kemik iliğinde fibrozis, splenomegali, ilaç toksisiteleridir[48], [49].

Sinüzoidal obstrüksiyon sendromu (SOS veya VOD; veno-okluziv hastalık); karaciğerde endotel hasarı sonrası enflamasyon sonucu karaciğerde hassasiyet, hepatomegali, sarılık, asit, kilo artışı ile klinik veren, hastaların yaklaşık %14'ünde görülen, hayatı tehdit eden ve öngörülemeyen bir HKHN komplikasyonudur. Defibrotid; bazı hastalarda SOS profilaksisi için de kullanılabilirdiği gibi tedavide de en az 21 gün süreyle kullanılır[48], [50].

2.2.7. HKHN Uzun Dönem Komplikasyonları

Hasta bakımındaki gelişmeler göz önüne alındığında, HKHN sonrasında uzun süreli hayatta kalan pediatrik hasta sayısında artış mevcuttur. HKHN alan hastalarla nakil geçirmemiş çocukluk çağı kanserinden kurtulanlar karşılaştırıldığında, HKHN alan hastalar ciddi kronik hastalıklar ve hemen hemen her organ sistemini içeren ve genel yaşam kalitesini bozan durumların gözlenmesi açısından daha büyük risk altındadır[51]. HKHN alan hastaların üçte ikisinde kronik sağlık problemi oluşur. Allojenik nakil sonrasındaki 2 yılda sağkalan hastaların %70-80'inin uzun dönem sağkalımı beklenmektedir[52]. 586 orijinal araştırma makalesi dahil olmak üzere çocukluk çağı kanseri ve HKHN sağkalımı ile ilgili literatürden 800'ün üzerinde makale gözden geçirilerek hazırlanan A Children's Oncology Group (COG)'un hazırladığı. HKHN alan çocuklarda tedavi maruziyetine bağlı geç dönem etkileri ile ilgili genel bir bakış Tablo 12'de özetlenmiştir [51].

Tablo 6. A Children’s Oncology Group (COG)’un 2016 yılında yayınladığı HKHN alan çocuklarda tedavi maruziyetinin bağlı geç dönem etkileri[51]

MARUZİYET	GEÇ DÖNEM ETKİ
1-Genel HKHN deneyimi	<ul style="list-style-type: none"> • Diş anormallikleri • Böbrek toksitesi • KC toksitesi • Düşük kemik mineral dansitesi • Avasküler nekroz • İkincil kanser riskinde artış • Psikososyal ve yaşam kalitesi etkileri • Ruh sağlığı hastalıkları • Yorgunluk ve ağrı sebebiyle psikososyal yetersizlik
2-Transplantasyon şartları <ul style="list-style-type: none"> ▪ Alkali Ajanlar ○ Epiodofilotoksin - DNA zincirler arası çapraz bağlama (ICL) ajanları-(platin, ağır metal) • TBI 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Katarakt (busulfan) ▪ Pulmoner fibrozis (busulfan) ▪ Renal toksite ▪ Üriner sistem toksitesi ▪ Gonadal disfonksiyon ▪ Tedavi ilişkili AML/MDS ▪ Mesane kanseri ○ Tedavi ilişkili AML/MDS - Ototoksite - Renal toksite - Gonadal toksite • Nörokognitif defisit • Lökofsefalopati • Katarakt • Diş anomalileri • Büyüme hormonu (GH) eksikliği • Hipotiroidizm, tiroid nodülü • Pulmoner toksite • Meme dokusu hipoplazisi • Kardiyak toksite • Renal toksite • Gonadal disfonksiyon • Üterus vasküler yetersizliği • Diyabet • Dislipidemi • İskelet kas sistemi büyüme problemleri • İkincil kanserler
3-Yukarıda listelenmeyen HKHN öncesi maruziyetler <ul style="list-style-type: none"> - Antrasiklin/antrakuanin ○ Bleomisin ▪ Sitarabin 	<ul style="list-style-type: none"> - Kardiyak toksite - Tedavi ilişkili AML/MDS ○ Pulmoner toksite ▪ Nörokognitif defisit ▪ Lökofsefalopati

<ul style="list-style-type: none"> • Metotreksat - Kortikosteroid o Kranial radyasyon • Spinal radyasyon (kranial doza ek olarak) 	<ul style="list-style-type: none"> • Nörokognitif defisit • Lökoensefalopati • Renal tonksisite • Düşük kemik mineral dansitesi - Katarakt - Düşük kemik mineral dansitesi - Avasküler nekroz o Nörokognitif defisit o Lökoensefalopati o Serebrovasküler hastalık o Katarakt o Kraniofasial anormallikler o Diş anormallikleri, ağız kuruluğu o GH eksikliği o Hipotiroidi, tiroid nodülü o Obezitede artış o Puberte prekoks o Beyin tümörü • Kardiyak toksisite • Skolyoz /kifoz, iskelet-kas sistemi problemleri
<p>4-Yukarıda listelenmeyen HKHN sonrası maruziyetler</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Kronik GVHD o Tirozin kinaz inhibitörleri 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Göz kuruluğu ▪ Ağız kuruluğu, diş anormallikleri ▪ Pulmoner toksisite ▪ Gastrointestinal yapışıklıklar ▪ Genitoüriner yapışıklıklar ▪ Cilt ve eklem değişiklikleri ▪ İmmun yetmezlik ▪ İkincil kanserler (özellikle cilt, ağız içi, servikal, lenfoma) o Akut kardiyak toksisite raporlandı fakat geç kardiyak toksisiteye sebep olduğu bilinmiyor
<p>5-Diğer maruziyetler</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kan transfüzyonları 	<ul style="list-style-type: none"> • Hepatit C, HIV

Kardiyovasküler komplikasyonlar; HKHN öncesi antrasiklin gibi kardiyotoksik ilaç kullanımı, TVI ve yüksek doz KT içeren hazırlık rejimleri, GVHD için uzun dönem immünsüpresif kullanan hastalar, mediastene radyasyon alan

hastalarda koroner arter hastalığı, kalp kapak bozuklukları, aritmiler, kardiyomyopati, konjestif kalp yetmezliği anormallikler ortaya çıkabilir. Yüksek riskli hastalarda nakil sonrası 25 yılda kardiyovasküler hastalıklar %23'e varan oranda görülebilir[52]. HKHN alan hastalarda yıllık kardiyovasküler risk değerlendirilmesi, her vizitte kan basıncı bakılması, yıllık elektrokardiyogram, 5 yılda bir ekokardiyogram (hasta antrasiklin, TVI, mediasten radyoterapisine maruz kaldıysa daha sık) görülmesi önerilir[53].

Pulmoner komplikasyonlar; enfeksiyöz ve non enfeksiyöz olarak ayrılabilir. Non enfeksiyöz olanlar daha çok kronik GVHD ile ilişkili bronşiyolitis obliterans (görülme sıklığı %8'dir), idiopatik pnömoni sendromu, bronşiyolitis obliterans organize pnömoni sayılabilir. HKHN sonrası hastaların %35-45'inde klinikten bağımsız solunum fonksiyon testlerinde (SFT) bozukluk mevcuttur. HKHN öncesi bazal SFT değerlendirmesi önerilir[52]. İlk 2 yıl 6 ayda bir SFT değerlendirmesi önerilir. Uygunsuz veya akraba dışı donörü olan veya aktif kronik GVHD'si olan hastalarda daha sık değerlendirme yapılabilir. 2 yıl sonunda eski test değerleri ve semptomlar göz önünde tutularak yıllık SFT incelemesine karar verilir[53].

Kas iskelet sistemi fonksiyonları; kortikosteroidler uzun süreçte proksimal miyopati, avasküler nekroz, osteonekroza sebep olabilir. Kronik GVHD'ye bağlı ise eklem hareket kısıtlılığı (ödem, eozinofilik enflamasyon, fibroze bağlı) görülebilir[52].

Renal komplikasyonlar; sıklıkla GVHD sebebiyle immunsupresif alan hastalarında tedavi kesimiyle HKHN ilişkili nefrotik sendrom oluşabilir (HKHN sonrası 8-14.ayda). İdiopatik KBY için risk faktörler; yüksek kreatinin düzeyi ile nakile girmek, busulfan içeren hazırlık rejimleri, TVI, GVHD, kalsinörin inhibitörleri kullanımındır[52]. Tarama için nakil sonrası 80. gün ve sonrasında yıllık idrar albumin, kreatinin oranına bakılır; eğer 30 mg/g ve üzeri ve 300'ün altındaysa, 3-6 ay içerisinde 2 veya daha fazla test ile kontrol etmeliyiz ve sonrasında 3-6 ay aralıklarda kontrol etmeliyiz. Eğer oran 300 mg/g üzerinde ise her 3-6 ayda bir kontrol önerilir[53].

Oküler komplikasyonlar; %36 hastada katarakt gelişimi görülür. GVHD, TVI, kraniyal radyasyon maruziyeti ve daha az olarak hastanın HKHN yaşı ve steroid kullanımı katarakt için risk faktörüdür. Ayrıca retinopati, kuru göz, kornea

ülserasyonu, blefarit, konjonktivit, keratit, keratokonjonktivit sikka da görülebilir. Yıllık muayene önerilir[52].

Oral komplikasyonlar; 5 yaşından önce nakil yapılan ve TVI ile hazırlık rejimi alan hastalarda düş anomalileri görülebilir. GVHD'ye bağlı tükrük bezi disfonksiyonu görülebilir. Oral mukozada eritem, likenoid lezyon, ağrılı ülser, hiperkerotik plak, atrofi ve parotis bezi kanserler, sküamoz hücreli karsinom görülebilir. Hastaların 6-12. Aylarda ve sonrasında yıllık ağız-diş taraması yapılmalıdır[52].

Nörobilişsel komplikasyonlar; hastalarda dikkat eksikliği, öğrenme güçlüğü, nörobilişsel bozukluk ve bellek problemleri oluşabilir. Kranial radyoterapi, TVI, intratekal kemoterapi, uzun süreli immünsüpresif kullanımı, kadın cinsiyet ve hastanın HKHN yaşının 3'ten küçük olması riski artırır. Nakil sonrası en az 1 yıl nöropsikolojik değerlendirme yapılmalıdır[54].

Demir birikimi; KC, kardiyak, pankreatik, pituiter ve tiroid ilişkili morbitilere sebep olabilir. Artmış eritrosit transfüzyon miktarı ve GVHD gibi inflamatuvar sebeplerden dolayı demir emiliminin artması demir birikimi için risk faktörüdür[55].

Gastrointestinal komplikasyonlar arasında hastanın kronik GVHD, hepatit B ve C enfeksiyonları açısından yıllık takip önerilir. Bununla birlikte hepatit C veya B enfeksiyonu olanlar, obezitesi, diyabeti olanlar veya düşük trombosit sayısı olanların yıllık hepatselüler karsinom için tarama gereklidir[53].

Malign komplikasyonlar; ikincil maligniteler HKHN yaşı 0-10 olanlarda 36,6, 10-29 arası olanlarda 4,6 kat artmıştır. En sık; tedavi ilişkili AML, MDS, solid tümörler, lenfoma, posttransplant myeloproliferatif hastalık, deri kanserleri görülür. Radyoterapi ve TVI alan hastalarda meme, tiroid, yumuşak doku ve deri, kemik kanserleri görülebilir[52].

2.2.8. HKHN Sonrası Endokrinolojik Komplikasyonlar ve Kemik Sağlığının Değerlendirilmesi

Endokrinopatiler, pediatrik HKHN ile ilişkili en sık görülen geç komplikasyonlar arasındadır ve bu etkilerin görüldüğü hastaların yaklaşık %60'ına 10 yaşından önce HKHN uygulanmıştır. HKHN'den etkilenen endokrin organlar arasında hipotalamik-hipofiz aksı, tiroid bezi ve gonadlar bulunur. Doğrusal büyümeyi, kemik

sağlığını ve metabolizmayı destekleyen sistemler de etkilenebilir. HKHN'den sonra endokrinolojik komplikasyonlar için risk faktörleri arasında hazırlık rejiminde verilen yüksek doz kemoterapi ve TVI (özellikle tek fraksiyon şeklinde verildiğinde, transplant sonrası endokrinopatilerin büyük bir kısmından sorumludur), GVHD gibi geçirilen otoimmün süreçler, kortikosteroid tedavisi, genç yaşta HKHN yapılması sayılabilir. Bu komplikasyonlar, malnütrisyon ve kardiyorespiratuvar yetmezlik gibi HKHN komplikasyonlarını yükünü de artırabilir[56].

2.2.8.1. Tiroid disfonksiyonu

Büyük çalışma gruplarınca yapılan çalışmalara göre HKHN alan pediatrik hasta gruplarında yaklaşık %30 oranında tiroid disfonksiyonu görülebilir. Major risk faktörü 10 yaşından önce HKHN uygulanmış olmasıdır. Radyasyon bazlı hazırlık rejimleri de en önemli risk faktörlerinden biridir. Hazırlık rejiminde busulfan kullanılması da risk faktörü olabilir. Takipte serbest serum T4 düzeyi (sT4) ve tiroid stimule edici hormon (TSH) düzeyleri görülebilir. En sık primer hipotiroidizm görülmekle birlikte santral hipotiroidizm de gelişebilir[55]. Genç yaşta HKHN, kadın cinsiyet ve GVHD gibi ek risk faktörleri olan hastalarda özellikle TVI alanlarda, ortalama 8,5 yıl sonra ikincil tirodi kanserleri görülebilir [56]. HKHN yapılan hastalarda yıllık sT4, TSH takibi önerilir. Busulfan sonrasında 10 yıl, TVI sonrasında 30 yıl boyunca yıllık takip önerilir[53].

2.2.8.2. Büyüme geriliği

Doğrusal büyüme; genetik, beslenme, hormon, metabolizma ve serebrokortikal etkilerin etkileşimleriyle regüle edilir. Bebeklikte büyüme büyük ölçüde beslenme ve metabolik faktörlerden etkilenirken, çocuklukta büyük ölçüde BH, ergenlikte ise daha çok BH ve pubertal büyüme döneminde seks steroidlerinin sinerjistik etkisinden etkilenir. HKHN alan çocuklarda görülen büyüme geriliği; hastanın HKHN yapıldığı yaş, kronik GVHD, yetersiz beslenme, kortikosteroid kullanımı, tiroid disfonksiyonu, seks hormon üretimi, TVI'nın büyüme plağına verdiği zarar ve BH eksikliği gibi bir çok faktöre bağlı olabilir. Raporlarda gösterilen pediatrik HKHN hastalarında büyüme bozukluğu insidansı %20-85 arasındadır. Hastalara 10 yaşından önce nakil yapılması büyüme bozukluğu açısından en büyük risk faktörüdür, neyse ki daha genç yaştaki hastalar BH tedavisine daha iyi yanıt gösterirler. Ayrıca erkeklerde büyüme geriliği

riski, kız çocuklardan daha fazladır. BH eksikliği; 10 Gy tek fraksiyon TVI veya 12 Gy fraksiyone TVI uygulamasından sonra ortaya çıkabilir, özellikle TVI'a ek olarak 18 Gy ve üzerinde kraniyal radyasyon alan hastalarda daha sık görülür [55]–[57]. Hazırlık rejiminde TVI alan fakat ek kraniyal radyasyona maruz kalmayan pediatrik HKHN hastalarında BH eksikliği dışındaki adrenal yetmezlik, santral hipotiroidi gibi hipotalamik-hipofizer disfonksiyonlar yaygın değildir[56]. BH etkilerinden biri; hem insülin benzeri büyüme faktörü-1'in (IGF-1), hem de IGF-1'in plazma yarı ömrünü artıran ve taşıyıcı molekülü olan IGF-bağlayıcı protein-3'ün (IGFBP-3) üretimini uyarmasıdır. Lineer büyümesi azalmış hastalarda, bu 2 molekülün serum düzeylerinin ölçümü, azalmış BH üretimini taramak için kolay bir yöntemdir. Busulfan bazlı hazırlık rejimi alan hastalarla yapılan bazı çalışmalarda, hastalar kraniyal radyasyon almamasına rağmen düşük oranlarda büyüme bozukluğu bildirmiştir[55].

BH eksikliğinde; BH replasman tedavisi uygulanmadığı takdirde, büyüme hızı ve kemik olgunlaşması gecikir ve büyüme hızının bozulması yaşla birlikte artar [57]. Geçmişte yapılan bir çalışmada hazırlık rejiminde fraksiyone TVI alan pediatrik nakil hastalarında; HKHN yaşı 2-10 arasındaki hastalarda BH eksikliği sebebiyle BH replasman tedavisi alan hastaların, almayanlara göre final boyları daha iyiydi, HKHN yaşı 10 yaş üzerinde olan hastalara BH tedavisinin az fayda sağladığı gösterildi [57].

Bilinen bu bilgilere rağmen, TVI içermeyen HKHN hazırlık rejimlerinin, özellikle azaltılmış yoğunlukta ve miyeloablatif olmayan rejimlerin büyümeye etkisinin ne olduğu hakkında bilgilerimiz kısıtlıdır [55].

Pediatrik HKHN yapılan bütün hastalara büyüme geriliği açısından büyüme tamamlanana kadar (kemik yaşına göre veya erkeklerde 19- kızlarda 17 yaşına kadar) rutin yıllık büyüme kontrolü yapılması önerilir. Değerlendirme sırasında kliniğe bağlı olarak; boy, kilo, VKİ, büyüme hızı ile birlikte tiroid testleri, BH fonksiyonları, kemik yaşı, IGF-1 ve diyetin değerlendirilmesi için tetkikler yapılabilir[53].

2.2.8.3. Kemik sağlığının değerlendirilmesi

Pediatrik nakil hastalarında nakil sonrası osteoporoz açısından değerlendirmeye ne zaman başlanması gerektiği ve hangi aralıklarla yapılması gerektiği hala net değildir. Fakat bu zamana kadar yapılan çalışmalar göz önünde tutulduğunda nakil öncesinde, nakilden 1 yıl sonra; eğer Z skoru -1'den düşükse yıllık,

değilse 5 yılda bir dual-energy X-ray absorptiometre (DEXA) ile kemik sağlığı açısından tarama önerilebilir. Ayrıca özellikle osteopeni saptanan hastalarda serum kalsiyum, magnezyum, 25-(OH) vitamin D değerlerinin değerlendirilmesi önerilir[53]. DEXA; kolay, ucuz ve radyasyon oranı düşük bir yöntemdir olup, kemiğin alansal yoğunluğunu tespit eder ve kemik mineral dansitesinin (KMD) değerlendirmesinde en yaygın kullanılan yöntemdir. Çocuklarda değerlendirilirken cinsiyet ve yaşa göre z skoru tespiti yapılmalıdır. Çocuklarda osteopeni; Z skorunun -1 ve -2 arasında olmasıyken, osteoporoz Z skorunun -2 altında olmasıdır. Osteoporoz açısından riskli hastalarda serum kalsiyum, parathormon, fosfor, 25-(OH) vitamin D ve kemik yapımının biyokimyasal göstergelerinden biri olan serum alkalen fosfataz (ALP) düzeylerine bakılmalıdır[58]. 5 yıllık sağkalımı olan pediatrik HKHN hastalarında KMD düşüklüğü insidansı %21 olarak raporlanmıştır[56]. Bu hastalarda düşüklüğün sebebi multifaktöriyeldir. Bazı risk faktörleri; yaş, cinsiyet, fiziksel aktivite azlığı, beslenme yetersizliği, yetersiz D vitamini veya kalsiyum alımı, primer hastalığın kendisi, kemoterapi, kortikosteroidler, TVI, kraniyospinal radyoterapi, siklosporin, granülosit stimüle edici faktör, endokrin hormonal eksiklikler (BH eksikliği, hipogonadizm gibi), GVHD ve tedavisi, HKHN hazırlık rejiminin kemikteki stromal hücrelere direkt etkisi, HKHN sonrası sitokin salınımı ve büyüme faktörlerinin yetersiz üretimidir[55]. Bunlarla birlikte yüksek doz metotreksat (özellikle 40 g/m² ve üzeri dozda) ve 9 g/cm² üzeri dozda kümülatif prednizon maruziyeti, takrolimus, alkol, sigara, gazlı içecekler de osteoporoz sebebi olabilirler[51]. Yetersiz beslenme sonucu zayıflık osteoporoz sebebi olabilirken, obezitenin osteoporoz sebeplerinden biri olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur[58].

Bir diğer HKHN uzun dönem komplikasyonlarından olan osteonekroz; çocuklarda en sık diz, daha sonra kalça ve omuzlarda gözlenir, ortalama HKHN'den 11 ay sonra gözlenir. Osteonekrozu olan hastalarda belirsiz diffüz kemik ağrısı, effüzyon sebebiyle eklemlerle ilişkili ağrı oluşur. Tedavisiz kalırsa semptom başlangıcından 1-5 yıl içerisinde eklem eklem yıkımı oluşur. Osteonekroz insidansının en yüksek olduğu hasta grubu hazırlık rejiminde TVI alan hastalardır, sebebi radyasyon ilişkili mikrovasküler hasar olabilir. Akut ve kronik GVHD de osteonekrozla ilişkili bulunsa da, bu hastaların bir çoğu kortikosteroid kullandığından GVHD'nin bağımsız rolü bilinmemektedir. Kortikosteroidler osteonekroz için en

güçlü risk kaynağıdır. Bu ilaçlarla birlikte siklosporin, takrolimus, mikofenolat mofetil de trombojenik etkileri sebebiyle osteonekroz riskini artırır. Pediatrik HKHN alan hastalarda düşük kemik mineral dansitometri ve osteonekroz arasında, ikisinin bir arada bulunabilmesi dışında bir ilişki bulunamamıştır[55].

2.2.8.4. Obezite, dislipidemi, diyabet

Kraniyal radyasyon, sağkalan çocukluk çağı kanser hastalarında obezite için risk faktörüdür. TVI'nın kendisi VKİ'de artışa açmayabilse de TVI uygulanan hastalarda santral yağlanma eğiliminde artış vardır ve VKİ ile korele olmayabilir. TVI uygulanan hastalar aynı zamanda dislipidemi, bozulmuş glukoz intoleransı, diabetes mellitus ve metabolik sendrom gelişme riskinde artış ile ilişkilendirilmiştir. TVI'dan ayrı olarak, abdominal bölgeye uygulanan herhangi bir radyasyon da artmış diyabet riski ile ilişkilendirilmiştir[51]. Bu sebeplerle pediatrik HKHN hastalarında yıllık olarak boy, kilo, kan basıncı, VKİ değerlendirilmesi yapılırken, bazı rehberlere göre yıllık, bazılarına göre 2 yılda bir açlık glukozu, lipid profili ve HBA1C değerlendirmesi yapılmalıdır[54].

2.2.8.5. Üreme fonksiyonları

Pediatrik HKHN hastalarında geç dönemde gonadal yetmezlik, infertilite veya pubertal yetmezlik görülebilir. Kız çocuklarında siklofosfamid gibi alkilleyici ajanlar kalıcı gonadotoksik hasar bırakabilir. Overyan yetmezlik hastalarında %65-%84 oranında görülür. Busulfan, siklofosfamid ve TVI maruziyeti gonadal yetmezlikle ilişkiliyken, daha küçük yaşta nakil yapılan hastalarda menstürel fonksiyonlar korunabilir. Genel olarak araştırmalar, 15-30 yaş arasında TVI içermeyen hazırlık rejimiyle nakil uygulanan hastaların fertilitésinin büyük olasılıkla korunduğunu göstermektedir. Erkeklerde ise siklofosfamid ve TVI üreme hücrelerine zarar verir ve bu geçici veya kalıcı sperm azlığı veya azospermi sebebiyle infertiliteye sebep olabilir. Nakil hastalarında azospermiyle giden testiküler yetmezlik %48-85 oranında görülebilir. Prepubertal dönemde nakil yapılan hastalarda ise hipotalamik-hipofizer aks etkilenmesine bağlı olarak %57 oranında pubertal gecikme veya pubertal yetmezlik görülebilir. Bu süreçte de busulfan, siklofosfamid ve TVI risk faktörleridir[55]. Hastalarda yıllık olarak pubertal ve üreme fonksiyonlarının değerlendirilmesi yapılmalıdır. Her iki cinsiyette klinik endikasyon varsa veya

erkeklerde 14 yaşından sonra testesteron ve semen analizi, kız çocuklarda 13 yaşından sonra FSH, LH, estradiol değerlendirilmesi yapılmalıdır[51].

2.3. ÇOCUKLARDA BÜYÜME, OBEZİTE VE MALNÜTRİSYON DEĞERLENDİRMESİNDE KULLANILAN PARAMETRELER

Büyümenin endokrinolojisinden kısaca bahsedecek olunursa; BH; ön hipofizden pulsatil olarak salgılanan, çinko tarafından depolanması ve salgılanması hızlandırılan, GH salgılatıcı hormon (GHRH) tarafından salgılanması sağlanan ve somatostatin tarafında inhibe edilen bir hormondur. Seks steroidleri, açlık BH'yi artırırken, hipotiroidi ve glukokortikoidler salgı düzenini olumsuz anlamda değiştirir. Obezite, insülin benzeri büyüme faktörü (IGF), BH salgılanmasını azaltır. Bunlarla birlikte beslenme, egzersiz, uyku evresi, stres de BH salgılanmasını etkileyen faktörlerdendir. BH'nin anabolik etkisini IGF üzerinden gösterir. Epifiz büyümesi, endokondral kemik oluşumu, osteoklast aktivitesinde artış ve farklılaşması, insülin benzeri etkiler, lipolizde artış, lipogenezde azalma, aminoasit transportunda artış, karbonhidrat transportunda azalma, lipoprotein lipaz ve hormon duyarlı lipas uyarılması BH'nin bazı etkilerindedir. BH, karaciğerde ve hedef hücrelerde IGF1-2 oluşumunu etkiler. IGF'ler kanda IGF binding proteine (çoğunlukla IGFBP-3) bağlanarak taşınır. IGF-1 büyüme kıkırdağını etkiler ve büyümeyi tetikler. IGF-1 serum seviyeleri büyük oranda BH'ye bağlıdır ve BH değerlendirmesinde anlamlıdır fakat; yaş, pubertal durum ve beslenme yetersizliğinden etkilenir. IGF-1 değeri yaş ve pubertal duruma göre değerlendirilmelidir ayrıca 5 yaş altı çocuklarda düzey düşük olduğundan BH değerlendirmesinde yararlı olmayabilir. IGFBP-3; BH bağımlı olduğundan klinik olarak ölçüm değeri önemlidir; IGF-1'in yarılanma ömrünü uzatır ve hücre reseptörü ilişkisiyle IGF'in hücre üzerinde etkisini düzenler. IGF-1 ve IGFBP-3 eksikliği BH eksikliğinde görülse de; malnütrisyon, sistemik hastalıklar ve konstitüsyonel büyüme geriliği olan durumlarda da düşük gözlenebilir, bununla birlikte; bu 2 parametrenin normal olduğu durumlarda BH eksikliği öntanısından uzaklaşır. Tiroid hormonu; iskelet gelişimi ve BH salgısına etkisi açısından önemlidir. Glukokortikoidler; normalden fazla olduğunda büyümeyi inhibe ederken; österojen ve androjen; pubertal büyüme pikinden sorumludur[59] [60].

Kısa boy; boyun cinsiyet ve yaşa göre -2 SDS veya 3 percentilin veya beklenen genetik hedefin altında olmasıdır. Boyun -2,25 SDS veya altında olması ise önemli boy kısalığını ifade eder ve mutlaka araştırılmalıdır. Büyüme hızında yetersizlik ise; çocuğun en az 6 ay-1 yıl arayla yapılan boy ölçümlerinde cm/yıl olarak hesaplanan büyüme hızının yaş ve cinsiyete göre 25 percentilden az olması (veya -0,8 SDS'den düşük olması) olası büyüme yetersizliği olarak değerlendirilirken 10 percentilden az olması kesin büyüme yetersizliği olarak değerlendirilir. Bunlarla birlikte 2 yaş sonrası en az 2 percentil kaybetmesi veya pubertal durum, cinsiyet ve yaşa göre beklenen büyüme hızından daha az uzaması da büyüme yetersizliği olarak değerlendirilir. Büyüme hızının standart sapma veya percentil olarak değerlendirilmesi büyüme yetersizliklerini saptarken kullanılacak en değerli ölçüttür. Boya göre ağırlık ve vücut kitle indeksi hesaplaması ise bize büyüme geriliğinin etiyojisi açısından bilgiler verebilir [60], [61]. Boy kısalığı ayırıcı tanısından oturma yüksekliği-boy, üst-alt oranı, kulaç-boy uzunluğu kullanılabilir[62]. Boyu < -3 SDS olanlar, 12 ayın üzerindeki takiplerde yıllık büyüme hızı < -2 SDS olanlar, 12 ayın üzeri takiplerinde boyu < -2 SDS ve yıllık büyüme hızı < -1,5 SDS olanlar, 2 yıllık takipte boyu < -1,5 SDS ve yıllık büyüme hızı < -1,5 SDS olanlar BH / IGF eksikliği açısından tetkik edilmelidir [60].

VKİ, ağırlık (kg)/ boy² (m²) olarak hesaplanır. Boya göre ayarlanmış ağırlığı ifade etmek için kullanılabilir. Erişkinlerde kg/m² değerlerine göre sınıflandırma yapılsa da, çocuklarda yaş ve cinsiyete göre percentil veya SDS değerleri oluşturulur ve bunlara göre yorum yapılır. WHO standartlarına göre çocuklarda fazla kilo, VKİ'nin +1 SDS'den yüksek olması; obezite iste +2 SDS üzeri olması olarak tanımlanmıştır. Yapılan çalışmalarda ise çocuklarda ve ergenlerde zayıflığı tanımlamak için VKİ 17 kg/m² ve -2 SDS'nin altı sınır olarak kullanılmıştır[63]. Yine bazı kaynaklarda VKİ SDS değerine göre; -1 dahil -2 arası hafif, -2 dahil -3 aralığı orta, -3 ve altı ağır malnütrisyon olarak değerlendirilmiştir[64].

Malnütrisyonunda ise malnütrisyon derecesinin belirlenmesinde antropometrik ölçümler kullanılır. Boy, vücut ağırlığı, boya göre ağırlık, yaşa göre ağırlık, yaşa göre boy, baş çevresi, üst kol çevresi ve deri kalınlığı değerlendirilen bazı antropometrik ölçümlerdir. Yaşa göre boy; lineer büyüme ve beslenme yetersizliğinin uzun dönem etkisini gösterir; Çocuğun boyu / sağlıklı aynı yaştaki çocuğun median boyu X 100)

ile hesaplanır, -2 SDS'den veya %95'ten düşük olmasına bodurluk denir. Yaşa göre ağırlık ise; (çocuğun ağırlığı /sağlıklı aynı yaştaki çocuğun median ağırlığı X 100) ile hesaplanır, hem kronik hem akut beslenme yetersizliğini gösterir. Boya göre ağırlık; (çocuğun ağırlığı / aynı boydaki sağlıklı bir çocuğun ağırlığı X 100) ile hesaplanır ve -2 SDS'den veya %90'dan düşük olmasına zayıflık denir ve düşüklük düzeyine göre ağır-orta- hafif olarak gruplanır; akut malnütrisyona göstergesidir[63], [65].

Hepatik proteinlerin (albümin, prealbumin, transferrin gibi); kritik hastalıklarda beslenme yetersizliğini değerlendirmede sınırlı bir yeri vardır. Bu proteinlerin sentezlenmesi ve serum değerleri beslenme dışında bir çok faktörden etkilenebilir. Bununla birlikte hepatik protein değerleri mortalite ve morbidite göstergeleridir ve klinisyene malnütrisyona açısından en riskli hastaları belirlemede rehberlik edebilir[66].

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, Helsinki Bildirgesi kararlarına, Hasta Hakları Yönetmeliğine ve etik kurallara uygun olarak planlandı. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Şehir Hastanesi 2 Nolu Klinik Araştırmalar Etik Kurulunun E2-22-1642 nolu kararı ile onay alındıktan sonra araştırmaya başlandı.

Nisan 2010- Ağustos 2019 ayları arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Eğitim Araştırma Hastanesi Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Bilim Dalı Kök Hücre Nakil Ünitesi'nde; Ağustos 2019-Ocak 2021 ayları arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Çocuk Kök Hücre Nakil Ünitesi'nde lösemi sebebiyle kök hücre nakli olan ve en az 2 yıl boyunca takibi yapılan hastalar çalışmaya dahil edildi. Hastaların nakil yapıldığı yaş, cinsiyeti, lösemi alt tanısı, HLA uyumu, vericinin akrabalık ilişkisi, nakildeki pubertal durumu, nakil sonrası relaps durumu, nakil öncesi myeloablative rejimde aldığı ilaçlar, GVHD profilaksisi için aldığı ilaçlar, nakil öncesi radyoterapi öyküsü, nakil öncesi ve nakil sonrası 1.-2.-3.-4. yılda antropometrik ölçümleri (boy, kilo, vücut kitle indeksi, büyüme hızı), nakil öncesi ve nakil sonrası 1.-2.-3. yıldaki kemik mineral dansitometre değerleri, nakil sonrasında görülen endokrinolojik komplikasyonlar, nakil öncesi ve sonrasında 1-2-3-4. yıl takiplerinde değerlendirilen serum hemoglobin, kalsiyum, fosfor, alkalin fosfat, magnezyum, albümin, ferritin, vitamin B12, folik asit, D vitamini değerleri, nakil öncesi değerlendirilen serum çinko düzeyleri, nakil sonrası IGF-1 ve IGFBP-3 değerleri, kronik GVHD ve fotoferez öyküsü ve nakil sonrası kortikosteroid kullanım öyküsü ve hastaların final boyu hastane bilgi sistemi ve hastane dosyaları kullanılarak kaydedildi.

Nakil öncesi pubertal durum; nakile girmeden önceki çocuk endokrinoloji bölümü tarafından yapılan Tanner evrelemesine göre değerlendirildi. Tanner evreleme bilgisine ulaşılamayan hastalar için ise örnek çalışmalarda prepubertal dönem için baz alınan yaş sınırı ile ilgili literatür tarandı. Çalışmalarda çoğunlukla 10-12 ve 14 yaş sınırı seçilmişti, bizim çalışmamızda Tanner evrelemesi olmayan hastalar içinde 12 yaş altı prepubertal, 12 yaş üzeri postpubertal olarak değerlendirildi[67]-[69].

Antropometrik ölçümlerde boy, kilo ve vücut kitle indeksi yaş ve cinsiyete göre standart sapma değerleri; Çedd Çözüm Çocuk Endokrinolojisi ve Diyabet Derneği'nin <https://www.ceddcozum.com> sitesinden, Neyzi verilerine göre hesaplandı. Hastaların nakil sonrası ilk yıl, 2 yıl ve 3 yıl içindeki uzama hızı ise Çedd Çözüm Çocuk Endokrinolojisi ve Diyabet Derneği'nin <https://www.ceddcozum.com> sitesinden; Baumgartner, kızlarda 6 ay - 13,5 yaş, erkeklerde 6 ay - 15,5 yaş arası 6 aylık büyüme hızı referans verisi kullanılarak hazırlanan uzama hızı standart sapma değerlerine göre hesaplandı.

Kemik mineral dansitometre değerlendirilirken; cinsiyet ve yaşa göre düzenlenmiş L1-L4 BMD standart sapma değerleri, yaş ve cinsiyete göre düzenlenen Çedd Çözüm Çocuk Endokrinolojisi ve Diyabet Derneği'nin <https://www.ceddcozum.com> sitesi üzerinden hesaplanarak kullanıldı.

Nakil sonrası görülen endokrinolojik komplikasyonlar, hastane bilgi sisteminde çocuk endokrinoloji bölümü doktor notlarına göre hastanın aldığı tanımlar baz alınarak değerlendirildi.

Serum IGF-1 ve IGFBP-3 değerlendirilirken nakil sonrası 1ve 3. yıllar arasındaki değerlerin yaş ve cinsiyete göre standart sapma değerleri Çedd Çözüm Çocuk Endokrinolojisi ve Diyabet Derneği'nin <https://www.ceddcozum.com> sitesi üzerinden hesaplanarak kullanıldı.

Kronik GVHD öyküsü çocuk hematoloji bölümünün hastane bilgi sistemi ve poliklinik doktor notları esas alınarak değerlendirildi.

Kortikosteroid kullanan hastalar seçilirken; en az 1 ay süreyle 2mg/kg dozda kullananlar değerlendirildi.

Final boyu değerlendirilirken hastane bilgi sisteminde görülen sol el bileği röntgeninde epifiz plağı kapanmış görülen olgular ve 2012 Amerika Birleşik Devletleri Ulusal Kanser Enstitüsü, Ulusal Kalp, Akciğer ve Kan Enstitüsü /Pediatrik Kan ve İlik Nakli Konsorsiyumu pediatrik hematopoietik hücre nakli sonrası geç etkiler üzerine birinci uluslararası uzlaşma konferansı önerilerine göre [53] kızlarda 17, erkeklerde 19 yaş üzerindeki olguların boyları final boy olarak değerlendirildi.

Çalışmamızda lösemi tanısıyla hematopoietik kök hücre nakli yapılan hastalarda TVI'nın ve TVI ile birlikte diğer hasta bağımlı parametrelerin uzun dönemde büyüme gelişme geriliği ve obeziteye etkisini göstermeyi amaçladık.

Retrospektif olan bu çalışmada hasta popülasyonuna herhangi bir tetkik yapılmamıştır.

3.1. VERİLERİN İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRİLMESİ

Araştırma verilerinin istatistiksel analizleri için IBM Statistical Package for Social Sciences (SPSS), Windows sürüm 23.0 (SPSS Inc. Chicago, USA) bilgisayar paket programı kullanılmıştır. Tanımlayıcı istatistikler kısmında kategorik değişkenler sayı, yüzde verilerek; sürekli değişkenler ise ortalama \pm standart sapma ve ortanca (en küçük- en büyük değer) ile sunulmuştur. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemler (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk testleri) kullanılarak değerlendirilmiştir.

Bağımsız gruplar arasında kategorik değişkenler için yapılan karşılaştırma analizlerinde Pearson ki-kare testi, Continuity Correction testi ve Fisher's exact test kullanılmıştır.

Yapılan normallik analizleri sonucu sürekli değişkenlerde gruplar arasında normal dağıldığı saptanan verilerde iki grup arasındaki karşılaştırma analizleri için bağımsız gruplarda Independent Samples t-testi, normal dağılıma uymayan verilerde iki grup arasındaki karşılaştırma analizleri için bağımsız gruplarda Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Bağımlı ikiden fazla grup karşılaştırma analizlerinde normallik varsayımlarını karşılayan gruplarda Welch ANOVA testi, normallik varsayımlarını karşılamayan gruplarda ise Friedman testi kullanılmıştır.

TVI almanın obezite üzerine etkisi ve çeşitli prediktörlerin büyüme hızı üzerine etkileri tek değişkenli lojistik regresyon metoduyla değerlendirilmiştir.

Bu çalışmada istatistik anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmamız için Nisan 2010-Ocak 2021 arasında merkezimizde lösemi sebebiyle hematopoetik kök hücre nakli yapılan 172 lösemi hastasının verileri araştırıldı. Bu hastalardan 52'si HKHN ilk 2 yılından önce eksitus olması, 15'inin takibinin 2 yıldan kısa olması ve/veya verilere ulaşamaması, 3'ünün 2 kere nakil yapılması ve TVI'nın 2. nakilde yapılması, 1'inin lösemiyle birlikte osteogenezis imperfekta tanılı olması sebebiyle çalışmaya dahil edilmedi. Bu hastalar çıkarılarak, nakil sonrası 2 yıldan uzun süreli takibi olan lösemi tanılı toplam 101 hasta çalışmaya dahil edildi. TVI alan 51 hastanın hepsine TVI dozu ve fraksiyonu 2x200 cGY, 3 gün, total doz 1200 cGY olarak verilmişti.

Tablo 7. Tüm Vücut Işınlaması Alan ve Almayan Hastalarda, Bazı Özelliklerin Karşılaştırılması

Parametreler (n=101)	TVI ALMAYAN HASTALAR n=50	TVI ALAN HASTALAR n=51	p
HKHN Yapılma Yaşı, ay			
Ortalama±ss	92,74±68,75	120,29±46,83	0,009¹
Ortanca (min-max)	63,5 (11,0-228,0)	116,0 (42,0-204,0)	
HKHN Öncesi Prepubertal Hastalarda HKHN Yapılma Yaşı, ay (n=36/35)			
Ortalama±ss	55,61±36,44	94,91±30,39	<0,001¹
Ortanca (min-max)	41,0 (11,0-141,0)	94,0 (42,0-161,0)	
Cinsiyet, n(%)*			
Erkek	29 (58,0)	34 (66,7)	0,488 ²
Kız	21 (42,0)	17 (33,3)	
Tanı, n(%)			
Akut Lenfoblastik Lösemi	19 (38,0)	50 (98,0)	
Akut Miyeloid Lösemi	25 (50,0)	0	
Kronik Miyeloid Lösemi	5 (10,0)	1 (2,0)	<0,001³
Juvenil Miyelomonositik Lösemi	1 (2,0)	0	
HKHN Öncesi Puberte Dönemi, n(%)			
Prepubertal Dönem	36 (72,0)	35 (68,6)	0,878 ²
Postpubertal Dönem	14 (28,0)	16 (31,4)	

Tablo 7. (Devamı) Tüm Vücut Işınlaması Alan ve Almayan Hastalarda, Bazı Özelliklerin Karşılaştırılması

Parametreler (n=101)	TVI ALMAYAN HASTALAR n=50	TVI ALAN HASTALAR n=51	p
HKHN Öncesi RT, n(%)			
Yok	48 (96,0)	41 (80,4)	0,034²
Var	2 (4,0)	10 (19,6)	
<i>Kraniyal RT</i>	0	7 (13,7)	
<i>Göz RT</i>	1 (2,0)	0	
<i>Testis RT</i>	0	2 (3,9)	
<i>Ekstremiteler RT</i>	1 (2,0)	1 (2,0)	
HLA, n(%)			
10/10	39 (79,6)	40 (78,4)	0,754 ³
9/10	8 (16,3)	10 (19,6)	
6/10	1 (2,0)	1 (2,0)	
5/10	1 (2,0)	0	
Nakil Kaynağı, n(%)			
Kardeş	34 (68,0)	35 (68,6)	0,400 ³
Kardeş Dışı Akraba	4 (8,0)	3 (5,9)	
Akraba Dışı	12 (24,0)	13 (25,5)	
2. HKHN, n(%)			
Hayır, Yapılmadı	49 (98,0)	45 (88,2)	0,112 ⁴
Evet, Yapıldı	1 (2,0)	6 (11,8)	
HKHN Sonrası Relaps, n(%)			
Yok	46 (92,0)	43 (84,3)	0,376 ²
Var	4 (8,0)	8 (15,7)	
*:Sütun yüzdesi TBI:Tüm Vücut Işınlaması KİT: Kemik İliği Transplantasyonu RT:Radyoterapi 1: Mann-Whitney U test 2: Continuity correction test 3: Pearson kıkare test 4: Fisher's exact test			

Tablo 7’de TVI alan ve almayan hastalarda bazı özelliklerin karşılaştırılması sunulmuştur. HKHN yapılma yaşının, TVI almayan hastalarda ortalama değeri 92,74±68,75 ay, ortanca değeri 63,5 (11,0-228,0) ay, TBI alan hastalarda ortalama değeri 120,29±46,83 ay, ortanca değeri 116,0 (42,0-204,0) aydır. HKHN yapılma yaşı TVI alan hastalarda anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır (p<0,05).

HKHN öncesi prepubertal dönemde olan hastalarda, HKHN yapılma yaşının, TVI almayan hastalarda ortalama değeri 55,61±36,44 ay, ortanca değeri 41,0 (11,0-

141,0) ay, TVI alan hastalarda ortalama değeri 94,91±30,39 ay, ortanca değeri 94,0 (42,0-161,0) aydır. HKHN yapıma yaşı TVI alan hastalarda anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır (p<0,05).

TVI almayan hastaların %38'i ALL, %50'si AML, %10'u KML, %2'si JMML tanısı almıştır, TVI alan hastaların ise %98'i ALL, %2'si KML tanısı almıştır ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p<0,05).

HKHN öncesi RT, TVI almayan hastaların %4'üne uygulanmışken; TVI alan hastaların %19,6'sına uygulanmıştır ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p<0,05). TVI almayan hastaların %2'sine göz RT, %2'sine ekstremiteler RT uygulanmıştır. TVI alan hastaların ise %13,7'sine kraniyal RT, %3,9'una testis RT, %2'sine ekstremiteler RT uygulanmıştır.

TVI almayan hastaların %58'i, TVI alan hastaların %66,7'si erkektir.

TVI almayan hastaların %72'si, TVI alan hastaların %68,6'sı HKHN öncesi prepubertal dönemdedir.

HLA uyumu değerlendirildiğinde, TVI almayan hastaların %79,6'sı 10/10, %16,3'ü 9/10 grubunda; TVI alan hastaların %78,7'si 10/10, %19,6'sı 9/10 grubundadır.

Nakil kaynağı değerlendirildiğinde, TVI almayan hastaların %68'inde kardeş, %8'inde kardeş dışı akraba, %24'ünde akraba dışı olduğu; TVI alan hastaların %68,6'sında kardeş, %5,9'unda kardeş dışı akraba, %25,5'inde akraba dışı olduğu görülmüştür.

TVI almayan hastaların %2'sine, TVI alan hastaların %11,8'ine 2. Kez HKHN yapılmıştır. 2. HKHN yapılan hastaların hiçbirisine 2. Kez TVI uygulanmamıştır.

TVI almayan hastaların %8'inde, TVI alan hastaların %15,7'sinde HKHN sonrası relaps gözlenmiştir.

Cinsiyet, HKHN öncesi puberte dönemi, HLA uyumu, nakil kaynağı, 2. HKHN ve HKHN sonrası relaps parametreleri açısından TVI almayan ve alan gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark bulunamamıştır (p>0,05).

Tablo 8. Tüm Vücut Işınlaması Alan ve Almayan Hastalarda, HKHN Öncesi Myeloablatif Hazırlık Rejiminde Kullanılan İlaçların Karşılaştırılması

Parametreler n(%)*	TVI ALMAYAN HASTALAR n=50	TVI ALAN HASTALAR n=51	p
Etoposid			
Yok	49 (98,0)	12 (23,5)	<0,001 ¹
Var	1 (2,0)	39 (76,5)	
Siklofosfamid			
Yok	15 (30,0)	45 (88,2)	<0,001 ¹
Var	35 (70,0)	6 (11,8)	
Busulfan			
Yok	4 (8,0)	51 (100,0)	
Var	46 (92,0)	0	
Fludarabin			
Yok	35 (70,0)	51 (100,0)	
Var	15 (30,0)	0	
ATG			
Yok	38 (76,0)	38 (74,5)	0,999 ¹
Var	12 (24,0)	13 (25,5)	
Thiotepa			
Yok	47 (94,0)	51 (100,0)	
Var	3 (6,0)	0	
Melfalan			
Yok	33 (66,0)	39 (76,5)	0,346 ¹
Var	17 (34,0)	12 (23,5)	
Treosulfan			
Yok	48 (96,0)	51 (100,0)	
Var	2 (4,0)	0	
*:Sütun yüzdesi			
TVI: Tüm Vücut Işınlaması ATG: Anti Timosit Globulin			
¹: Continuity correction test			

Tablo 8’de TVI alan ve almayan hastalarda HKHN öncesi hazırlık rejiminde kullanılan ilaçlar karşılaştırılmıştır.

TVI almayan hastaların %2’sinde, TVI alan hastaların %76,5’inde etoposid kullanılmıştır ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,05$). TVI almayan hastaların %70’inde, TVI alan hastaların %11,8’inde siklofosfamid kullanılmıştır ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,05$).

TVI almayan hastaların %92'sinde busulfan, %30'unda fludarabin, %24'ünde ATG, %6'sında thiotepa, %34'ünde melfalan ve %4'ünde tresulfan kullanılmıştır. TVI alan hastaların ise %25,5'inde ATG, %23,5'inde melfalan kullanılmıştır ve hiçbirinde busulfan, fludarabin, thiotepa, tresulfan kullanılmamıştır.

Tablo 9. Tüm Vücut Işınlaması Alan ve Almayan Hastalarda, HKHN sonrası Kortikosteroid Kullanımı, Fotoferez Alımı, GVHD Durumu ve GVHD Profilaksisinde Kullanılan İlaçların Karşılaştırılması

Parametreler n(%)*	TVI ALMAYAN HASTALAR n=50	TVI ALAN HASTALAR n=51	p
Kortikosteroid			
Yok	38 (76,0)	28 (54,9)	0,044¹
Var	12 (24,0)	23 (45,1)	
Fotoferez, (n=49/51)			
Yok	46 (93,9)	37 (72,5)	0,010¹
Var	3 (6,1)	14 (27,5)	
Kronik GVHD			
Yok	37 (74,0)	29 (56,9)	0,110 ¹
Var	13 (26,0)	22 (43,1)	
Siklosporin A			
Yok	2 (4,0)	2 (3,9)	0,999 ²
Var	48 (96,0)	49 (96,1)	
Metotreksat			
Yok	7 (14,0)	10 (19,6)	0,626 ¹
Var	43 (86,0)	41 (80,4)	
Takrolimus			
Yok	49 (98,0)	49 (96,1)	0,999 ²
Var	1 (2,0)	2 (3,9)	
Mikofenolat Mofetil			
Yok	48 (96,0)	49 (96,1)	0,999 ²
Var	2 (4,0)	2 (3,9)	
*:Sütun yüzdesi			
TVI:Tüm Vücut Işınlaması, GVHD: Graft-Versus-Host Hastalığı			
¹ : Continuity correction test			
² : Fisher's exact test			

Tablo 9'da TVI alan ve almayan hastalarda, HKHN sonrası kortikosteroid kullanımı, fotoferez alımı, GVHD durumu ve GVHD profilaksisinde kullanılan ilaçlar karşılaştırılmıştır.

TVI almayan hastaların %24'ünde, TVI alan hastaların %45,1'inde kortikosteroid kullanılmıştır ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p<0,05).

TVI almayan hastaların %6,1'inde, TVI alan hastaların %27,5'inde fotoferez uygulanmıştır ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,05$).

TVI almayan hastaların %26'sında, TVI alan hastaların %43,1'inde kronik GVHD vardır.

GVHD profilaksisinde kullanılan ilaçlar değerlendirildiğinde; TVI almayan hastaların %96'sı siklosporin a, %86'sı metotreksat, %2'si takrolimus, %4'ü mikofenolat mofetil kullanmışken TVI alan hastaların %96,1'i siklosporin a, %80,4'ü metotreksat, %3,9'u takrolimus, %3,9'u mikofenolat mofetil kullanmıştır.

Kronik GVHD ve GVHD profilaksisinde kullanılan ilaçlara göre TVI alan ve TVI almayan gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p>0,05$).

Tablo 10. Tüm Vücut Işınlaması Alan ve Almayan Hastalarda, HKHN Öncesi Prepubertal ve Postpubertal Grupları Arasında, HKHN Sonrası Oluşan Endokrinolojik Komplikasyonların Karşılaştırılması

TVI ALMAYAN HASTALAR			
Parametreler n(%)*	HKHN ÖNCESİ PUBERTE		
	Prepubertal (n=36)	Postpubertal (n=14)	p
Hipergonadotropik Hipogonadizm			
Yok	31 (86,1)	9 (64,3)	0,118 ¹
Var	5 (13,9)	5 (35,7)	
BH Eksikliği			
Yok	35 (97,2)	14 (100,0)	
Var	1 (2,8)	0	
Hipotiroidi			
Yok	34 (94,4)	12 (85,7)	0,310 ¹
Var	2 (5,6)	2 (14,3)	
Prematür Ovaryan Yetmezlik			
Yok	36 (100,0)	13 (92,9)	
Var	0	1 (7,1)	
Tip 2 Diyabetes Mellitus			
Yok	36 (100,0)	13 (92,9)	
Var	0	1 (7,1)	
Obezite			
Yok	36 (100,0)	12 (85,7)	
Var	0	2 (14,3)	

Tablo 10. (Devamı) Tüm Vücut Işınlaması Alan ve Almayan Hastalarda, HKHN Öncesi Prepubertal ve Postpubertal Grupları Arasında, HKHN Sonrası Oluşan Endokrinolojik Komplikasyonların Karşılaştırılması

TVI ALMAYAN HASTALAR			
Parametreler n(%)*	HKHN ÖNCESİ PUBERTE		
	Prepubertal (n=36)	Postpubertal (n=14)	p
Bozulmuş Glukoz Toleransı / Bozulmuş Açlık Glukozu			
Yok	36 (100,0)	14 (100,0)	
Var	0	0	
Puberte Tarda			
Yok	36 (100,0)	14 (100,0)	
Var	0	0	
Puberte Prekoks			
Yok	36 (100,0)	14 (100,0)	
Var	0	0	
Adrenal Yetmezlik			
Yok	36 (100,0)	13 (92,9)	
Var	0	1 (7,1)	
*:Sütun yüzdesi			
TVI: Tüm Vücut Işınlaması HKHN: hematopoietik kök hücre nakli BH: Büyüme Hormonu			
¹: Fisher's exact test			

Tablo 10'da TVI almayan hastalarda, HKHN öncesi prepubertal ve postpubertal grupları arasında, HKHN sonrası oluşan endokrinolojik komplikasyonlar karşılaştırılmıştır.

Prepubertal dönemdeki hastaların %13,9'unda hipergonadotropik hipogonadizm, %2,8'inde BH eksikliği, %5,6'sında hipotiroidi vardır.

Postpubertal dönemdeki hastaların %35,7'sinde hipergonadotropik hipogonadizm, %14,3'ünde hipotiroidi, %7,1'inde prematür overyan yetmezlik, %7,1'inde tip 2 diyabetes mellitus, %14,3'ünde obezite, %7,1'inde adrenal yetmezlik görülmüştür.

Tablo 11. Tüm Vücut Işınlaması Alan Hastalarda, HKHN Öncesi Prepubertal ve Postpubertal Grupları Arasında, HKHN Sonrası Oluşan Endokrinolojik Komplikasyonların Karşılaştırılması

TVI ALAN HASTALAR			
Parametreler n(%)*	HKHN ÖNCESİ PUBERTE		
	Prepubertal (n=35)	Postpubertal (n=16)	p
Hipergonadotropik Hipogonadizm			
Yok	27 (77,1)	12 (75,0)	0,999 ¹
Var	8 (22,9)	4 (24,0)	
BH Eksikliği			
Yok	34 (97,1)	16 (100,0)	
Var	1 (2,9)	0	
Hipotiroidi			
Yok	28 (80,0)	14 (87,5)	0,701 ¹
Var	7 (20,0)	2 (12,5)	
Prematür Overyan Yetmezlik			
Yok	35 (100,0)	16 (100,0)	
Var	0	0	
Tip 2 Diyabetes Mellitus			
Yok	33 (94,3)	16 (100,0)	
Var	2 (5,7)	0	
Obezite			
Yok	35 (100,0)	14 (87,5)	
Var	0	2 (12,5)	
Bozulmuş Glukoz Toleransı / Bozulmuş Açlık Glukozu			
Yok	33 (94,3)	15 (93,8)	0,999 ¹
Var	2 (5,7)	1 (6,3)	
Puberte Tarda			
Yok	34 (97,1)	16 (100,0)	
Var	1 (2,9)	0	
Puberte Prekoks			
Yok	34 (97,1)	16 (100,0)	
Var	1 (2,9)	0	
Adrenal Yetmezlik			
Yok	35 (100,0)	16 (100,0)	
Var	0	0	

*:Sütun yüzdesi
TVI:Tüm Vücut Işınlaması **HKHN:** hematopoietik kök hücre nakli **BH:** Büyüme Hormonu
¹: Fisher's exact test

Tablo 11'de TVI alan hastalarda, HKHN öncesi prepubertal ve postpubertal grupları arasında, HKHN sonrası oluşan endokrinolojik komplikasyonlar karşılaştırılmıştır.

Prepubertal dönemdeki hastaların %22,9’unda hipergonadotropik hipogonadizm, %2,9’unda BH eksikliği, %20’sinde hipotiroidi, %5,7’sinde tip 2 diyabetes mellitus, %5,7’sinde bozulmuş glukoz toleransı/bozulmuş açlık glukozu, %2,9’unda puberte tarda ve %2,9’unda puberte prekoks vardır. Postpubertal dönemdeki hastaların %24’ünde hipergonadotropik hipogonadizm, %12,5’inde hipotiroidi, %12,5’inde obezite, %6,3’ünde bozulmuş glukoz toleransı/bozulmuş açlık glukozu görülmüştür.

Tablo 12. HKHN Öncesi Prepubertal Dönemde Olan Hastalarda, Tüm Vücut Işınlaması Alan ve Almayan Gruplarda, Laboratuvar Değerlerinin Karşılaştırılması- Kalsiyum/ Fosfor

HKHN ÖNCESİ PREPUBERTAL OLAN HASTALAR				
Parametreler	TVI ALMAYAN HASTALAR	TVI ALAN HASTALAR	p	
KALSİYUM, mg/dl	HKHN Öncesi (36/33)			
	Ortalama±ss	9,43±0,65	9,31±0,36	0,360 ¹
	Ortanca (min-max)	9,4 (8,4-10,9)	9,4 (8,5-9,9)	
	1. Yıl (36/35)			
	Ortalama±ss	9,77±0,52	9,58±0,49	0,089 ²
	Ortanca (min-max)	9,9 (7,9-10,9)	9,6 (8,5-10,4)	
	2. Yıl (36/34)			
	Ortalama±ss	9,76±0,48	9,78 ±0,46	0,833 ¹
	Ortanca (min-max)	9,8 (8,3-10,7)	9,85 (8,5-10,7)	
	3. Yıl (27/32)			
	Ortalama±ss	9,68±0,39	9,82±0,47	0,243 ¹
	Ortanca (min-max)	9,6 (9,0-10,3)	9,8 (8,8-11,0)	
	4-6. Yıl (20/22)			
	Ortalama±ss	9,91±0,54	10,11±0,53	0,304 ²
	Ortanca (min-max)	9,85 (8,5-11,3)	9,9 (9,5-11,5)	
	p	0,180^a	<0,001^a	
	FOSFOR, mg/dl	HKHN Öncesi (36/31)		
		Ortalama±ss	5,13±0,94	4,71±0,89
Ortanca (min-max)		5,1 (2,8-7,0)	4,8 (3,1-6,2)	
1. Yıl (36/35)				
Ortalama±ss		4,99±0,59	4,98±0,66	0,915
Ortanca (min-max)		5,05 (3,4-6,3)	5,1 (3,8-6,5)	
2. Yıl (36/32)				
Ortalama±ss		4,80±0,79	4,37±0,40	<0,001²
Ortanca (min-max)		5,0 (1,5-6,1)	4,35 (3,2-5,6)	
3. Yıl (27/32)				
Ortalama±ss		4,63±0,54	4,49±0,69	0,731 ²
Ortanca (min-max)		4,6 (3,6-6,0)	4,6 (1,5-5,6)	
4-6. Yıl (20/22)				
Ortalama±ss		4,61±0,60	4,39±0,65	0,261 ¹
Ortanca (min-max)		4,6 (3,3-6,0)	4,25 (3,4-6,15)	
p		0,003^a	0,002^a	

*:Sütun yüzdesi
TVI:Tüm Vücut Işınlaması HKHN: hematopoietik kök hücre nakli
¹: Independent Samples t test
²: Mann-Whitney U test
^a: Friedman Test

Tablo 12’de HKHN öncesi prepubertal dönemde olan hastalarda, TVI alan ve almayan gruplarda kalsiyum ve fosfor değerleri karşılaştırılmıştır.

HKHN öncesi, HKHN sonrası 1.yıl, 2.yıl, 3.yıl ve 4-6.yıllarda TVI alan ve almayan hastalarda kalsiyum değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p>0,05$). TVI almayan hastaların bu 5 zaman dilimindeki kalsiyum değerleri karşılaştırıldığında anlamlı bir fark bulunamamışken, TVI alan hastalarda anlamlı bir fark bulunmuştur ve zaman ilerledikçe kalsiyum değerleri genel olarak yükselmektedir ($p<0,05$).

HKHN öncesi, HKHN sonrası 1.yıl, 3.yıl ve 4-6.yıllarda TVI alan ve almayan hastalarda fosfor değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p>0,05$). 2.yıl fosfor değerleri TBI almayan hastalarda anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p<0,05$). TVI almayan hastaların bu 5 zaman dilimindeki fosfor değerleri karşılaştırıldığında anlamlı bir düşüş gözlenmiştir ($p<0,05$). TVI alan hastaların da bu 5 zaman dilimindeki fosfor değerleri arasında anlamlı bir fark bulunmuştur ($p<0,05$).

Tablo 13. HKHN Öncesi Prepubertal Dönemde Olan Hastalarda, Tüm Vücut Işınlaması Alan ve Almayan Gruplarda, Laboratuvar Değerlerinin Karşılaştırılması- Alkalen Fosfataz/ Albumin

HKHN ÖNCESİ PREPUBERTAL OLAN HASTALAR			
Parametreler	TVI ALMAYAN HASTALAR	TVI ALAN HASTALAR	p
HKHN Öncesi (36/33)			
Ortalama±ss	214,97±111,56	195,27±106,54	0,178 ¹
Ortanca (min-max)	187,5(77,0-660,0)	156,0(77,0-503,0)	
1. Yıl (35/35)			
Ortalama±ss	252,17±84,71	224,29±84,37	0,366 ¹
Ortanca (min-max)	231,0(131,0-504,0)	216,0(48,0-417,0)	
2. Yıl (35/34)			
Ortalama±ss	226,91±81,99	226,29±74,85	0,648 ¹
Ortanca (min-max)	221,0(103,0-472,0)	218,0(54,0-400,0)	
3. Yıl (27/32)			
Ortalama±ss	213,22±71,55	231,09±74,11	0,352 ²
Ortanca (min-max)	203,0(92,0-400,0)	226,5(53,0-404,0)	
4-6. Yıl (18/21)			
Ortalama±ss	217,06±99,63	234,24±97,78	0,554 ¹
Ortanca (min-max)	200,5(95,0-477,0)	213,0(99,0-460,0)	
p	0,728 ^a	0,291 ^a	

Tablo 13. (Devamı) HKHN Öncesi Prepubertal Dönemde Olan Hastalarda, Tüm Vücut Işınlaması Alan ve Almayan Gruplarda, Laboratuvar Değerlerinin Karşılaştırılması- Alkalen Fosfataz/ Albumin

HKHN ÖNCESİ PREPUBERTAL OLAN HASTALAR				
ALBUMİN, g/dl	HKHN Öncesi (36/33)			
	Ortalama±ss	4,16±0,50	3,95±0,38	0,057 ²
	Ortanca (min-max)	4,2(3,0-5,2)	4,0(3,1-5,1)	
	1. Yıl (35/35)			
	Ortalama±ss	4,47±0,31	4,26±0,43	0,022²
	Ortanca (min-max)	4,5(3,9-5,1)	4,3(2,9-5,0)	
	2. Yıl (36/34)			
	Ortalama±ss	4,55±0,30	4,46±0,42	0,197 ¹
	Ortanca (min-max)	4,6(3,2-5,1)	4,5(3,3-5,4)	
	3. Yıl (27/32)			
	Ortalama±ss	4,68±0,29	4,68±0,42	0,944 ²
	Ortanca (min-max)	4,7(4,2-5,41)	4,6(3,9-5,6)	
	4-6. Yıl (19/22)			
	Ortalama±ss	4,56±0,37	4,64±0,59	0,193 ¹
	Ortanca (min-max)	4,6(3,6-5,0)	4,7(2,4-5,2)	
	p	0,001^a	<0,001^{as}	
*:Sütun yüzdesi TVI:Tüm Vücut Işınlaması HKHN : hematopoietik kök hücre nakli ¹ : Mann-Whitney U test ² : Independent Samples t test ^a : Friedman Test				

Tablo 13'te KİT öncesi prepubertal dönemde olan hastalarda, TVI alan ve almayan gruplarda ALP ve albumin değerleri karşılaştırılmıştır.

HKHN öncesi, HKHN sonrası 1.yıl, 2.yıl, 3.yıl ve 4-6.yıllarda TVI alan ve almayan hastalarda ALP değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p>0,05$). TVI alan ve almayan hastaların bu 5 zaman dilimindeki ALP değerleri karşılaştırıldığında anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p<0,05$).

HKHN öncesi, HKHN sonrası 2.yıl, 3.yıl ve 4-6.yıllarda TVI alan ve almayan hastalarda albumin değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p>0,05$). 1.yıl albumin değerleri TVI almayan hastalarda anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p<0,05$). TVI almayan hastaların bu 5 zaman dilimindeki albumin değerleri karşılaştırıldığında genel olarak anlamlı bir artış gözlenmiştir ($p<0,05$). TVI alan hastaların da bu 5 zaman dilimindeki albumin değerleri arasında anlamlı bir fark bulunmuştur ve genel olarak bir artış gözlenmiştir ($p<0,05$).

Tablo 14. HKHN Öncesi Prepubertal Dönemde Olan Hastalarda, Tüm Vücut Işınlaması Alan ve Almayan Gruplarda, Laboratuvar Değerlerinin Karşılaştırılması- Hemoglobin/ Ferritin

HKHN ÖNCESİ PREPUBERTAL OLAN HASTALAR				
Parametreler	TVI ALMAYAN HASTALAR	TVI ALAN HASTALAR	p	
HB, gr/dl	1. Yıl (35/34)			
	Ortalama±ss	13,07±1,07	12,73±1,29	0,242 ¹
	Ortanca (min-max)	13,3 (11,0-16,1)	12,8(10,4-16,8)	
	2. Yıl (33/31)			
	Ortalama±ss	13,12±0,95	12,59±1,42	0,082 ¹
	Ortanca (min-max)	13,0 (11,3-15,1)	12,4(9,3-16,8)	
	3. Yıl (24/32)			
	Ortalama±ss	13,01±1,04	12,92±1,31	0,767 ¹
	Ortanca (min-max)	12,9(10,6-15,3)	12,85(9,9-16,8)	
	4-6. Yıl (19/21)			
	Ortalama±ss	13,12±1,03	13,34±1,23	0,550 ¹
	Ortanca (min-max)	13,1(11,4-15,1)	13,4(11,0-16,7)	
p	0,961 ^a	0,004^a		
FERRİTİN, µg/l	HKHN Öncesi (32/33)			
	Ortalama±ss	1444,9±1092,7	1570,66±1393,46	0,743 ²
	Ortanca (min-max)	1169,5(11-4218)	1246,3(58,1-5328)	
	1. Yıl (33/32)			
	Ortalama±ss	629,2±674,9	868,9±800,6	0,081 ²
	Ortanca (min-max)	368(12,1-2874)	665,8(19,1-3511)	
	2. Yıl (30/32)			
	Ortalama±ss	394,9±306,2	828,8±896,1	0,033²
	Ortanca (min-max)	299(28-1252,3)	528,5(38,2-3805)	
	3. Yıl (24/30)			
	Ortalama±ss	319,7±223,5	537,2±473,5	0,095 ²
	Ortanca (min-max)	271(41-798,7)	375,8(28,9-1995)	
4-6. Yıl (14/21)				
Ortalama±ss	251,6±291,5	332,3±434,5	0,686 ²	
Ortanca (min-max)	119,6(5-1055)	208(13,3-1916)		
p	<0,001^b	0,002^b		

*:Sütun yüzdesi
TVI:Tüm Vücut Işınlaması **HKHN:** hematopoietik kök hücre nakli. **HB:** Hemoglobin
¹: **Independent Samples t test**
²: **Mann-Whitney U test**
^a: **Welch ANOVA**
^b: **Friedman Test**

Tablo 14’te HKHN öncesi prepubertal dönemde olan hastalarda, TVI alan ve almayan gruplarda hemoglobin ve ferritin değerleri karşılaştırılmıştır.

HKHN sonrası 1.yıl, 2.yıl, 3.yıl ve 4-6.yıllarda TVI alan ve almayan hastalarda hemoglobin değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p>0,05$). TVI almayan hastaların bu 4 zaman dilimindeki hemoglobin değerleri karşılaştırıldığında anlamlı bir fark bulunamamışken, TVI alan hastalarda anlamlı bir fark bulunmuştur ($p<0,05$).

HKHN öncesi, HKHN sonrası 1.yıl, 3.yıl ve 4-6.yıllarda TVI alan ve almayan hastalarda ferritin değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p>0,05$). 2.yıl ferritin değerleri TVI almayan hastalarda anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur ($p<0,05$). TVI almayan hastaların bu 5 zaman dilimindeki ferritin değerleri karşılaştırıldığında anlamlı olarak bir düşüş gözlenmiştir ($p<0,05$). TVI alan hastaların da bu 5 zaman dilimindeki ferritin değerleri arasında anlamlı olarak bir düşüş gözlenmiştir ($p<0,05$).

Tablo 15. HKHN Öncesi Prepubertal Dönemde Olan Hastalarda, Tüm Vücut Işınlaması Alan ve Almayan Gruplarda, Laboratuvar Değerlerinin Karşılaştırılması- vitamin B12/ Folik Asit

HKHN ÖNCESİ PREPUBERTAL OLAN HASTALAR			
Parametreler	TVI ALMAYAN HASTALAR	TVI ALAN HASTALAR	p
HKHN Öncesi (33/33)	947,3±958,4	715,6±428,6	0,631 ¹
Ortalama±ss	698(4,3-5092)	628(95-1743)	
Ortanca (min-max)			
1. Yıl (33/32)			
Ortalama±ss	384,7±158,2	351,8±190,3	0,319 ¹
Ortanca (min-max)	348(134-788)	326,5(117-1060)	
2. Yıl (31/32)			
Ortalama±ss	438,9±365,7	359,1±242,5	0,129 ¹
Ortanca (min-max)	373(148-2236)	306,5(132-1500)	
3. Yıl (24/26)			
Ortalama±ss	340±129,4	343,2±155,1	0,861 ¹
Ortanca (min-max)	298(144-703)	326,5(163-898)	
4-6. Yıl (15/17)			
Ortalama±ss	354,3±90,1	302,2±72,7	0,081 ²
Ortanca (min-max)	341(212-570)	300(184-414)	
p	0,904 ^a	0,001^a	

Tablo 15. (Devamı) HKHN Öncesi Prepubertal Dönemde Olan Hastalarda, Tüm Vücut Işınlaması Alan ve Almayan Gruplarda, Laboratuvar Değerlerinin Karşılaştırılması- vitamin B12/ Folik Asit

HKHN ÖNCESİ PREPUBERTAL OLAN HASTALAR				
Parametreler	TVI ALMAYAN HASTALAR	TVI ALAN HASTALAR	p	
FOLİK ASİT, ng/ml	HKHN Öncesi (29/33)			
	Ortalama±ss	7,87±4,43	10,72±6,27	0,094 ¹
	Ortanca (min-max)	6,96(2,17-20,0)	10,43(1,11-25,20)	
	1. Yıl (32/30)			
	Ortalama±ss	10,78±6,51	10,98±17,71	0,018¹
	Ortanca (min-max)	9,3(3,64-40,0)	7,34(2,0-100,44)	
	2. Yıl (30/31)			
	Ortalama±ss	10,26±4,66	11,25±6,22	0,823 ¹
	Ortanca (min-max)	9,76(2,45-21,9)	8,52(4,43-33,0)	
	3. Yıl (20/26)			
	Ortalama±ss	11,56±4,49	10,36±4,92	0,352 ¹
	Ortanca (min-max)	11,5(5,6-19,0)	8,89(3,76-23,0)	
	4-6. Yıl (15/14)			
	Ortalama±ss	11,80±3,64	10,44±3,56	0,457 ¹
	Ortanca (min-max)	11,0(8,0-23,0)	10,18(4,98-16,0)	
	p	0,115 ^a	0,064 ^a	

*:Sütun yüzdesi
TVI:Tüm Vücut Işınlaması **HKHN:** hematopoietik kök hücre nakli
¹: Mann-Whitney U test
²: Independent Samples t test
^a: Friedman Test

Tablo 15’te HKHN öncesi prepubertal dönemde olan hastalarda, TVI alan ve almayan gruplarda vitamin B12 ve folik asit değerleri karşılaştırılmıştır.

HKHN öncesi, HKHN sonrası 1.yıl, 2.yıl, 3.yıl ve 4-6.yıllarda TVI alan ve almayan hastalarda vitamin B12 değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p>0,05$). TVI almayan hastaların bu 5 zaman dilimindeki vitamin B12 değerleri karşılaştırıldığında anlamlı bir fark bulunamamışken, TVI alan hastalarda anlamlı bir fark bulunmuştur ve genel olarak bir düşüş gözlenmiştir ($p<0,05$).

HKHN öncesi, HKHN sonrası 2.yıl, 3.yıl ve 4-6.yıllarda TVI alan ve almayan hastalarda folik asit değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p>0,05$). 1.yıl folik asit değerleri TVI almayan hastalarda anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p<0,05$). TVI alan ve almayan hastaların bu 5 zaman

dilimindeki folik asit değerleri karşılaştırıldığında anlamlı bir fark bulunamamıştır (p>0,05).

Tablo 16. HKHN Öncesi Prepubertal Dönemde Olan Hastalarda, Tüm Vücut Işınlaması Alan ve Almayan Gruplarda, Laboratuvar Değerlerinin Karşılaştırılması- D Vitamini / Çinko

HKHN ÖNCESİ PREPUBERTAL OLAN HASTALAR				
Parametreler	TVI ALMAYAN HASTALAR	TVI ALAN HASTALAR	p	
D VİTAMİNİ	HKHN Öncesi (23/17)			
	Düşük	14 (60,9)	16 (94,1)	0,026¹
	Normal	9 (39,1)	1 (5,9)	
	1. Yıl (30/30)			
	Düşük	20 (66,7)	22 (73,3)	0,778 ²
	Normal	10 (33,3)	8 (26,7)	
	2. Yıl (28/28)			
	Düşük	19 (67,9)	23 (82,1)	0,355 ²
	Normal	9 (32,1)	5 (17,9)	
	3. Yıl (23/32)			
	Düşük	18 (78,3)	22 (68,8)	0,635 ²
	Normal	5 (21,7)	10 (31,3)	
4-6. Yıl (16/22)				
Düşük	6 (37,5)	16 (72,7)	0,066 ²	
Normal	10 (62,5)	6 (27,3)		
ÇİNKO	KİT Öncesi (26/23)			
	Düşük	5 (19,2)	3 (13,0)	0,706 ¹
	Normal	21 (80,8)	20 (87,0)	
*:Sütun yüzdesi				
TVI:Tüm Vücut Işınlaması HKHN : hematopoietik kök hücre nakli				
¹ : Fisher's Exact test				
² : Continuity Correction test				

Tablo 16'da HKHN öncesi prepubertal dönemde olan hastalarda, TVI alan ve almayan gruplarda D vitamini ve çinko değerleri karşılaştırılmıştır.

HKHN öncesi D vitamini değerleri değerlendirildiğinde; TVI almayanların %60,9'unda, TVI alanların %94,1'inde düşük bulunmuştur ve bu fark istatistiksel açıdan anlamlıdır (p<0,05). 1.yıl, 2.yıl, 3.yıl, 4-6.yıl D vitamini ve HKHN öncesi çinko değerleri açısından gruplar arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır (p>0,05).

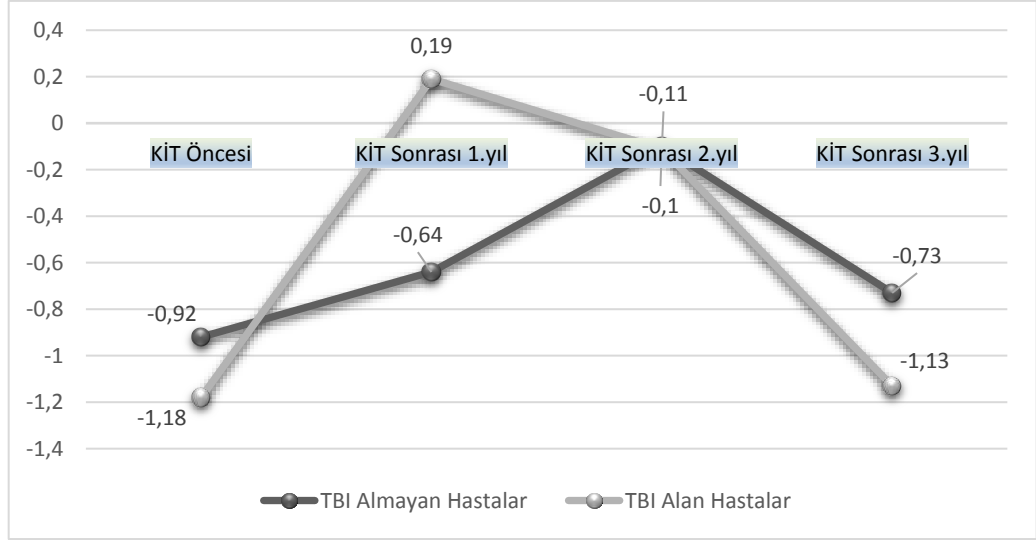
Tablo 17. Tüm Vücut Işınlaması Alan ve Almayan Gruplarda, DEXA Kemik Dansitometre BMD Standart Sapma Skorlarının Karşılaştırılması

Parametreler	TVI ALMAYAN HASTALAR	TVI ALAN HASTALAR	p
HKHN Öncesi BMD SD Skoru (n=10/19)			
Ortalama±ss	-0,97±1,61	-1,08±1,63	0,819 ¹
Ortanca (min-max)	-0,92 (-3,25-2,84)	-1,18 (-3,84-2,36)	
HKHN Sonrası 1. Yıl BMD SD Skoru (n=20/26)			
Ortalama±ss	-0,66±1,19	0,23±1,28	0,012¹
Ortanca (min-max)	-0,64 (-3,20-1,37)	0,19 (-2,91-2,43)	
HKHN Sonrası 2. Yıl BMD SD Skoru (n=13/15)			
Ortalama±ss	-0,24±1,69	-0,29±1,19	0,872 ¹
Ortanca (min-max)	-0,10 (-2,91-2,87)	-0,11 (-2,35-1,40)	
HKHN Sonrası 3. Yıl BMD SD Skoru (n=8/9)			
Ortalama±ss	-0,69±1,21	-0,17±1,80	0,563 ¹
Ortanca (min-max)	-0,73 (-2,13-1,73)	-1,13 (-1,63-3,86)	
*:Sütun yüzdesi			
TVI: Tüm Vücut Işınlaması HKHN: hematopoietik kök hücre nakli			
BMD: Kemik Mineral Yoğunluğu SD: standart deviasyon			
¹: Mann-Whitney U test			

Tablo 17’de TVI alan ve almayan gruplarda yaşa ve cinsiyete göre hesaplanan BMD SD skorları karşılaştırılmıştır. HKHN öncesi, HKHN sonrası 2.yıl ve 3.yıl skorları açısından bu iki grup arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır (p>0,05).

HKHN sonrası 1.yıl BMD SD skoru, TVI alan hastalarda anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (p<0,05).

TVI alan ve almayan hastalarda BMD SDS median değerlerinin zamana göre değerlendirilmesi şekil 1’de sunulmuştur.



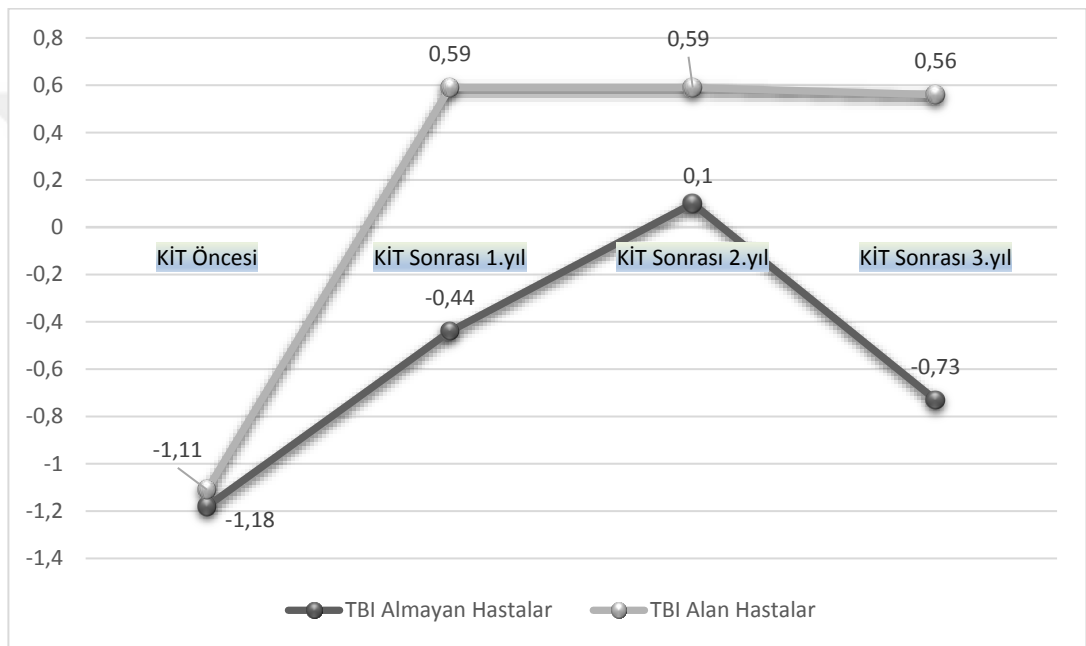
Şekil 1. Tüm Vücut Işınlaması Alan ve Almayan Hastalarda BMD SDS Median Değerlerinin Zamana Göre Değerlendirilmesi

Tablo 18. HKHN Öncesi Prepubertal Dönemde Olan Hastalarda, Tüm Vücut Işınlaması Alan ve Almayan Gruplarda, DEXA Kemik Dansitometre BMD Standart Sapma Skorlarının Karşılaştırılması

HKHN ÖNCESİ PREPUBERTAL OLAN HASTALAR			
Parametreler	TVI ALMAYAN HASTALAR	TVI ALAN HASTALAR	p
HKHN Öncesi BMD SD Skoru (n=6/12)			
Ortalama±ss	-0,92±2,07	-1,19±1,67	0,999 ¹
Ortanca (min-max)	-1,18(-3,25-2,84)	-1,11(-3,84-2,36)	
HKHN Sonrası 1. Yıl BMD SD Skoru (n=13/19)			
Ortalama±ss	-0,32±1,08	0,31±1,32	0,071 ¹
Ortanca (min-max)	-0,44(-2,11-1,37)	0,59(-2,91-2,43)	
HKHN Sonrası 2. Yıl BMD SD Skoru (n=6/10)			
Ortalama±ss	0,15±1,55	-0,07±1,27	0,713 ¹
Ortanca (min-max)	0,1(-1,72-2,87)	0,59(-2,35-1,40)	
HKHN Sonrası 3. Yıl BMD SD Skoru (n=6/5)			
Ortalama±ss	-0,51±1,25	0,49±2,25	0,662 ¹
Ortanca (min-max)	-0,73(-1,58-1,73)	0,56(-1,63-3,86)	
*:Sütun yüzdesi			
TVI:Tüm Vücut Işınlaması HKHN: hematopoietik kök hücre nakli			
BMD: Kemik Mineral Yoğunluğu SD:standart deviasyon			
¹ : Mann-Whitney U test			

Tablo 18’de HKHN öncesi prepubertal dönemde olan hastalarda, TVI alan ve almayan gruplarda, yaş ve cinsiyete göre hesaplanan BMD SD skorlarının karşılaştırılması sunulmuştur ve hiçbir zaman diliminde bu iki grup arasında BMD SD skorları açısından anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p>0,05$).

HKHN öncesi prepubertal dönemde olan hastalarda, TVI alan ve almayan grupların BMD SD skoru median değerlerinin zamana göre değerlendirilmesi şekil 2’de sunulmuştur.



Şekil 2. HKHN Öncesi Prepubertal Dönemde Olan Hastalarda, Tüm Vücut Işınlaması Alan ve Almayan Grupların BMD SD Skoru Median Değerlerinin Zamana Göre Değerlendirilmesi

Tablo 19. Tüm Vücut Işınlaması Alan ve Almayan Gruplarda, DEXA Kemik Dansitometre BMD SD Skor Gruplarının Dağılımı

Parametreler		TVI ALMAYAN HASTALAR	TVI ALAN HASTALAR
TÜM HASTALAR	HKHN Öncesi BMD SD Skoru (n=10/19)		
	-2<BMD SDS ≤ -1 (osteopeni)	1 (10,0)	6 (31,6)
	BMD SDS ≤ -2 (osteoporoz)	3 (30,0)	5 (26,3)
	HKHN Sonrası 1. Yıl BMD SD Skoru (n=20/26)		
	-2<BMD SDS ≤ -1 (osteopeni)	6 (30,0)	2 (7,7)
	BMD SDS ≤ -2 (osteoporoz)	2 (10,0)	1 (3,8)
	HKHN Sonrası 2. Yıl BMD SD Skoru (n=13/15)		
	-2<BMD SDS ≤ -1 (osteopeni)	2 (15,4)	4 (26,7)
	BMD SDS ≤ -2 (osteoporoz)	2 (15,4)	1 (6,7)
	KİT Sonrası 3. Yıl BMD SD Skoru (n=8/9)		
-2<BMD SDS ≤ -1 (osteopeni)	3 (37,5)	5 (55,6)	
BMD SDS ≤ -2 (osteoporoz)	1 (12,5)	0	
HKHN ÖNCESİ PREPUBERTAL HASTALAR	KİT Öncesi BMD SD Skoru (n=6/12)		
	-2<BMD SDS ≤ -1 (osteopeni)	1 (16,7)	4 (33,3)
	BMD SDS ≤ -2 (osteoporoz)	2 (33,3)	3 (25,0)
	KİT Sonrası 1. Yıl BMD SD Skoru (n=13/19)		
	-2<BMD SDS ≤ -1 (osteopeni)	2 (15,4)	1 (5,3)
	BMD SDS ≤ -2 (osteoporoz)	1 (7,7)	1 (5,3)
	KİT Sonrası 2. Yıl BMD SD Skoru (n=6/10)		
	-2<BMD SDS ≤ -1 (osteopeni)	1 (16,7)	2 (20,0)
	BMD SDS ≤ -2 (osteoporoz)	0	1 (10,0)
	KİT Sonrası 3. Yıl BMD SD Skoru (n=6/5)		
-2<BMD SDS ≤ -1 (osteopeni)	3 (50,0)	2 (40,0)	
BMD SDS ≤ -2 (osteoporoz)	0	0	
*:Sütun yüzdesi			
TVI: Tüm Vücut Işınlaması HKHN: hematopoietik kök hücre nakli			
BMD: Kemik Mineral Yoğunluğu SD: standart deviasyon SDS: standart deviasyon skoru			

Tablo 19’da tüm hastalarda ve HKHN öncesi prepubertal dönemde olan hastalarda olmak üzere TVI alan ve almayan gruplarda BMD SD skor gruplarının dağılımı sunulmuştur.

HKHN öncesi BMD SD skoru değerlendirildiğinde, tüm hastalarda, TVI almayanların %10’u osteopeni, %30’u osteoporoz grubunda, TVI alanların %31,6’sı osteopeni, %26,3’ü osteoporoz grubundadır. HKHN öncesi prepubertal dönemde olan hastalarda, TVI almayanların %16,7’si osteopeni, %33,3’ü osteoporoz grubunda, TVI alanların %33,3’ü osteopeni, %25’i osteoporoz grubundadır.

HKHN sonrası 1. yıl BMD SD skoru değerlendirildiğinde, tüm hastalarda, TVI almayanların %30’u osteopeni, %10’u osteoporoz grubunda, TVI alanların %7,7’si osteopeni, %3,8’i osteoporoz grubundadır. HKHN öncesi prepubertal dönemde olan hastalarda, TVI almayanların %15,4’ü osteopeni, %7,7’si osteoporoz grubunda, TVI alanların %5,3’ü osteopeni, %5,3’ü osteoporoz grubundadır.

HKHN sonrası 2. yıl BMD SD skoru değerlendirildiğinde, tüm hastalarda, TVI almayanların %15,4’ü osteopeni, %15,4’ü osteoporoz grubunda, TVI alanların %26,7’si osteopeni, %6,7’si osteoporoz grubundadır. HKHN öncesi prepubertal dönemde olan hastalarda, TVI almayanların %16,7’si osteopeni grubunda, TVI alanların %20’si osteopeni, %10’u osteoporoz grubundadır.

HKHN sonrası 3. yıl BMD SD skoru değerlendirildiğinde, tüm hastalarda, TVI almayanların %37,5’i osteopeni, %12,5’i osteoporoz grubunda, TVI alanların %55,6’sı osteopeni grubundadır. HKHN öncesi prepubertal dönemde olan hastalarda, TVI almayanların %50’si osteopeni grubunda, TVI alanların %40’i osteopeni grubundadır.

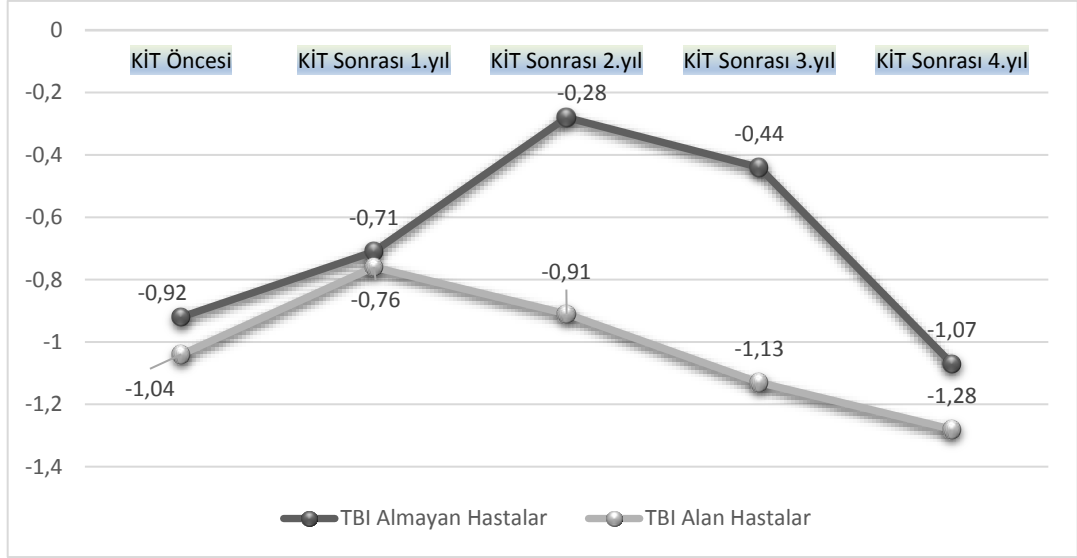
Tablo 20. HKHN Öncesi Prepubertal Dönemde Olan Hastalarda, Tüm Vücut Işınlaması Alan ve Almayan Gruplarda, Boy SD Skorlarının Karşılaştırılması

HKHN ÖNCESİ PREPUBERTAL OLAN HASTALAR			
Parametreler	TVI ALMAYAN HASTALAR	TVI ALAN HASTALAR	p
HKHN Öncesi Boy, SDS (n=36/35)			
Ortalama±ss	-0,87±1,05	-0,91±1,19	0,871 ¹
Ortanca (min-max)	-0,92(-2,81-1,97)	-1,04(-3,37-1,59)	
HKHN Sonrası 1. Yıl Boy, SDS (n=36/35)			
Ortalama±ss	-0,60±1,33	-0,88±1,08	0,328 ¹
Ortanca (min-max)	-0,71(-4,11-2,11)	-0,76(-2,84-1,33)	
HKHN Sonrası 2. Yıl Boy, SDS (n=35/34)			
Ortalama±ss	-0,32±1,37	-0,95±1,32	0,058 ¹
Ortanca (min-max)	-0,28(-3,07-2,35)	-0,91 (-3,75-1,53)	
HKHN Sonrası 3. Yıl Boy, SDS (n=27/31)			
Ortalama±ss	-0,49±1,52	-1,22±1,23	0,047¹
Ortanca (min-max)	-0,44(-3,49-2,94)	-1,13(-3,65-1,37)	
HKHN Sonrası 4. Yıl Boy, SDS (n=19/26)			
Ortalama±ss	-0,63±1,63	-1,15±1,19	0,455 ²
Ortanca (min-max)	-1,07(-3,01-2,28)	-1,28(-3,5-1,33)	
p	0,556 ^a	0,122 ^a	
*:Sütun yüzdesi			
TVI:Tüm Vücut Işınlaması HKHN: hematopoietik kök hücre nakli			
SD:standart deviasyon SDS: standart deviasyon skoru			
¹ : Independent Samples t test			
² : Mann-Whitney U test			
^a : Friedman Test			

Tablo 20’de HKHN öncesi prepubertal dönemde olan hastalarda, TVI alan ve almayan gruplarda boy SDS değerleri karşılaştırılmıştır.

HKHN sonrası 3.yılda TVI almayan grupta boy SDS değerleri anlamlı olarak daha yüksektir ($p<0,05$). Diğer zamanlardaki değerlerde bu iki grup arasında anlamlı fark bulunamamıştır ($p>0,05$).

HKHN öncesi prepubertal dönemde olan hastalarda, TVI alan ve almayan grupların boy SDS median değerlerinin zamana göre değerlendirilmesi şekil 4’te sunulmuştur. TVI alan hastaların bu 5 zaman dilimindeki boy SDS değerleri karşılaştırıldığında anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p>0,05$). TVI almayan hastalarda da aynı şekilde anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p>0,05$).



Şekil 3. HKHN Öncesi Prepubertal Dönemde Olan Hastalarda, Tüm Vücut Işınlaması Alan ve Almayan Grupların Boy SDS Median Değerlerinin Zamana Göre Değerlendirilmesi

Tablo 21. HKHN Öncesi Prepubertal Dönemde Olan Hastalarda, Tüm Vücut Işınlaması Alan ve Almayan Gruplarda, Boy SD Skorlarının Gruplandırılarak Karşılaştırılması

HKHN ÖNCESİ PREPUBERTAL OLAN HASTALAR			
Parametreler	TVI ALMAYAN HASTALAR	TVI ALAN HASTALAR	p
HKHN Öncesi Boy, SDS (n=36/35)			
≤ -2	6 (16,7)	6 (17,1)	0,999 ¹
> -2	30 (83,3)	29 (82,9)	
HKHN Sonrası 1. Yıl Boy, SDS (n=36/35)			
≤ -2	3 (8,3)	7 (20,0)	0,189 ²
> -2	33 (91,7)	28 (80,0)	
HKHN Sonrası 2. Yıl Boy, SDS (n=35/34)			
≤ -2	4 (11,4)	7 (20,6)	0,478 ¹
> -2	31 (88,6)	27 (79,4)	
HKHN Sonrası 3. Yıl Boy, SDS (n=27/31)			
≤ -2	4 (14,8)	8 (25,8)	0,480 ¹
> -2	23 (85,2)	23 (74,2)	
HKHN Sonrası 4. Yıl Boy, SDS (n=19/26)			
≤ -2	2 (10,5)	5 (19,2)	0,681 ²
> -2	17 (89,5)	21 (80,8)	
*:Sütun yüzdesi			
TVI:Tüm Vücut Işınlaması HKHN: hematopoietik kök hücre nakli			
SD:standart deviasyon SDS: standart deviasyon skoru			
¹ : Continuity Correction Test			
² : Fisher's Exact Test			

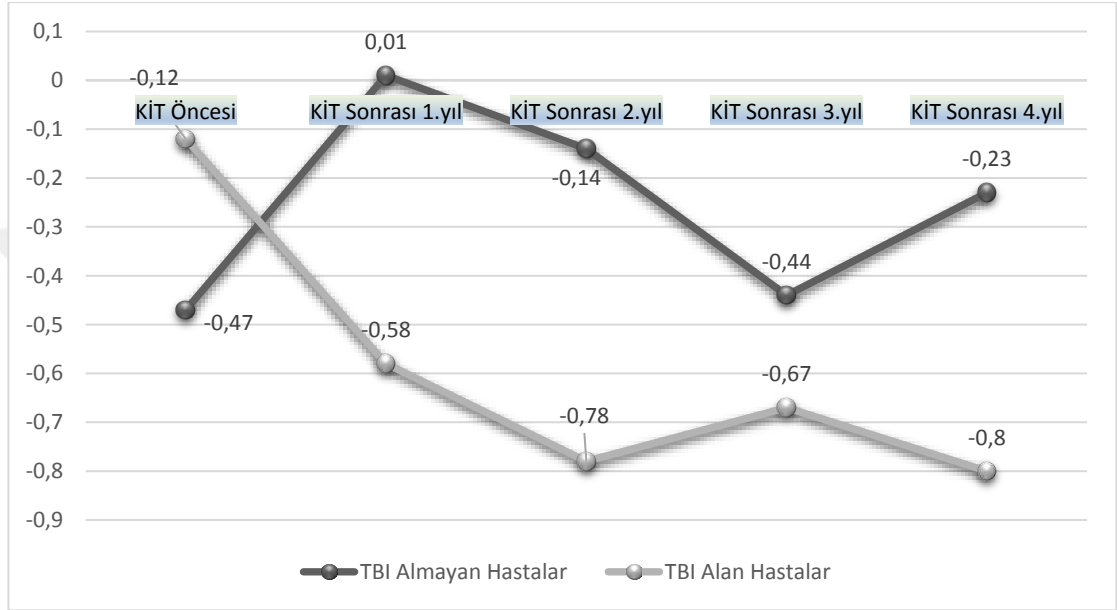
Tablo 21’de HKHN öncesi prepubertal dönemde olan hastalarda, TVI alan ve almayan gruplarda boy SD skorlarını gruplandırılarak karşılaştırılmıştır ve hiçbir zamanda bu iki grup arasında anlamlı fark bulunamamıştır ($p>0,05$)

Tablo 22. HKHN Öncesi Prepubertal Dönemde Olan Hastalarda, Tüm Vücut Işınlaması Alan ve Almayan Gruplarda, Kilo SD Skorlarının Karşılaştırılması

HKHN ÖNCESİ PREPUBERTAL OLAN HASTALAR			
Parametreler	TVI ALMAYAN HASTALAR	TVI ALAN HASTALAR	p
HKHN Öncesi Kilo, SDS (n=36/35)			
Ortalama±ss	-0,41±0,83	-0,22±1,16	0,293 ¹
Ortanca (min-max)	-0,47(-1,56-2,19)	-0,12(-2,81-2,65)	
HKHN Sonrası 1. Yıl Kilo, SDS (n=36/35)			
Ortalama±ss	-0,03±1,08	-0,39±1,19	0,119 ¹
Ortanca (min-max)	0,01(-2,04-2,05)	-0,58(-2,37-3,11)	
HKHN Sonrası 2. Yıl Kilo, SDS (n=35/34)			
Ortalama±ss	0,14±1,22	-0,51±1,18	0,017¹
Ortanca (min-max)	-0,14(-1,98-3,31)	-0,78(-2,31-2,49)	
HKHN Sonrası 3. Yıl Kilo, SDS (n=27/31)			
Ortalama±ss	-0,07±1,57	-0,72±1,36	0,149 ¹
Ortanca (min-max)	-0,44(-2,74-3,7)	-0,67(-4,64-1,97)	
HKHN Sonrası 4. Yıl Kilo, SDS (n=19/26)			
Ortalama±ss	0,19±1,53	-0,81±1,38	0,028²
Ortanca (min-max)	-0,23(-2,44-3,39)	-0,8(-3,44-1,89)	
p	0,126^a	0,005^a	
*:Sütun yüzdesi			
TVI: Tüm Vücut Işınlaması HKHN: hematopoietik kök hücre nakli			
SD: standart deviasyon SDS: standart deviasyon skoru			
¹: Mann-Whitney U test			
²: Independent Samples t test			
^a: Friedman Test			

Tablo 22’de HKHN öncesi prepubertal dönemde olan hastalarda, TVI alan ve almayan gruplarda kilo SD skorları karşılaştırılmıştır. HKHN sonrası 2.yılda ve 4.yılda TVI almayan hastalarda kilo SD skorları anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p<0,05$). Diğer zamanlarda bu iki grup arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p>0,05$).

Şekil 5’te HKHN öncesi prepubertal dönemde olan hastalarda, TVI alan ve almayan grupların kilo SDS median değerleri zamana göre değerlendirilmiştir. TVI almayan hastalarda bu 5 zaman dilimindeki kilo SD skorları karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunamamışken, TVI alan hastalarda zaman ilerledikçe anlamlı bir düşüş gözlenmiştir ($p<0,05$).



Şekil 4. HKHN Öncesi Prepubertal Dönemde Olan Hastalarda, Tüm Vücut Işınlaması Alan ve Almayan Grupların Kilo SDS Median Değerlerinin Zamana Göre Değerlendirilmesi

Tablo 23. Tüm Vücut Işınlaması Alan ve Almayan Gruplarda, Vücut Kütle İndeksi SD Skorlarının Karşılaştırılması

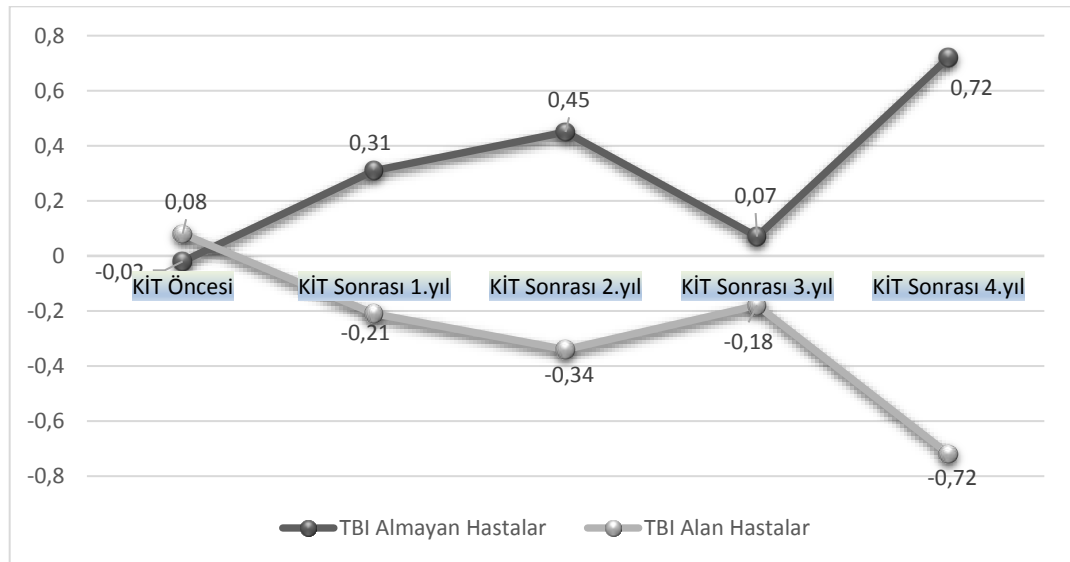
Parametreler	TVI ALMAYAN HASTALAR	TVI ALAN HASTALAR	p
HKHN Öncesi VKİ, SDS (n=47/51)			
Ortalama±ss	-0,07±1,26	0,002±1,25	0,778 ¹
Ortanca (min-max)	-0,02 (-3,45-3,15)	0,08 (-3,64-2,76)	
HKHN Sonrası 1. Yıl VKİ, SDS (n=45/50)			
Ortalama±ss	0,40±1,15	-0,32±1,34	0,014²
Ortanca (min-max)	0,31 (-1,88-2,83)	-0,21 (-4,02-3,30)	
HKHN Sonrası 2. Yıl VKİ, SDS (n=42/46)			
Ortalama±ss	0,37±1,26	-0,23±1,24	0,033²
Ortanca (min-max)	0,45 (-2,14-2,92)	-0,34 (-2,57-2,34)	

Tablo 23. (Devamı) Tüm Vücut Işınlaması Alan ve Almayan Gruplarda, Vücut Kütle İndeksi SD Skorlarının Karşılaştırılması

Parametreler	TVI ALMAYAN HASTALAR	TVI ALAN HASTALAR	p
HKHN Sonrası 3. Yıl VKİ, SDS (n=32/38)			
Ortalama±ss	0,20±1,49	-0,35±1,46	0,125 ¹
Ortanca (min-max)	0,07 (-3,36-3,23)	-0,18 (-3,61-2,23)	
HKHN Sonrası 4. Yıl VKİ, SDS (n=21/30)			
Ortalama±ss	0,85±1,08	-0,47±1,29	0,001²
Ortanca (min-max)	0,72 (-0,94-3,07)	-0,72 (-3,15-1,98)	
*:Sütun yüzdesi			
TVI: Tüm Vücut Işınlaması HKHN: hematopoietik kök hücre nakli			
VKİ: Vücut Kütle İndeksi SD: standart deviasyon SDS: standart deviasyon skoru			
¹: Independent Samples t test			
²: Mann-Whitney U test			

Tablo 23'te TVI alan ve almayan gruplarda VKİ değerleri karşılaştırılmıştır. HKHN sonrası 1.yıl, 2.yıl ve 4.yıl VKİ SDS değerleri TVI almayan hastalarda anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p<0,05$). HKHN öncesi ve sonrası 3.yılda bu iki grup arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p>0,05$).

Şekil 3'te TVI alan ve almayan hastalarda VKİ SDS median değerleri zamana göre değerlendirilmiştir.



Şekil 5. Tüm Vücut Işınlaması Alan ve Almayan Hastalarda VKİ SDS Median Değerlerinin Zamana Göre Değerlendirilmesi

Tablo 24. Tüm Vücut Işınlaması Alan ve Almayan Gruplarda, VKİ SDS Değerlerinin Gruplandırılarak Karşılaştırılması

Parametreler	TVI ALMAYAN HASTALAR	TVI ALAN HASTALAR	p
HKHN Öncesi VKİ, SDS (n=47/51)			
≤ -2	4 (8,5)	4 (7,8)	0,856 ¹
-2 < VKİ ≤ -1	4 (8,5)	4 (7,8)	
-1 < VKİ < +1	32 (68,1)	33 (64,7)	
+1 ≤ VKİ < +2	5 (10,6)	9 (17,6)	
≥ +2	2 (4,3)	1 (2,0)	
HKHN Sonrası 1. Yıl VKİ, SDS (n=45/50)			
≤ -2	0	6 (12,0)	
-2 < VKİ ≤ -1	5 (11,1)	6 (12,0)	
-1 < VKİ < +1	27 (60,0)	31 (62,0)	
+1 ≤ VKİ < +2	10 (22,2)	5 (10,0)	
≥ +2	3 (6,7)	2 (4,0)	
HKHN Sonrası 2. Yıl VKİ, SDS (n=42/46)			
≤ -2	1 (2,4)	6 (13,0)	0,183 ¹
-2 < VKİ ≤ -1	4 (9,5)	5 (10,9)	
-1 < VKİ < +1	24 (57,1)	28 (60,9)	
+1 ≤ VKİ < +2	9 (21,4)	6 (13,0)	
≥ +2	4 (9,5)	1 (2,2)	
HKHN Sonrası 3. Yıl VKİ, SDS (n=32/38)			
≤ -2	2 (6,3)	5 (13,2)	0,369 ¹
-2 < VKİ ≤ -1	4 (12,5)	8 (21,1)	
-1 < VKİ < +1	15 (46,9)	18 (47,4)	
+1 ≤ VKİ < +2	7 (21,9)	6 (15,8)	
≥ +2	4 (12,5)	1 (2,6)	
HKHN Sonrası 4. Yıl VKİ, SDS (n=21/30)			
≤ -2	0	3 (10,0)	
-2 < VKİ ≤ -1	0	5 (16,7)	
-1 < VKİ < +1	11 (52,4)	17 (56,7)	
+1 ≤ VKİ < +2	7 (33,3)	5 (16,7)	
≥ +2	3 (14,3)	0	
*:Sütun yüzdesi			
TVI:Tüm Vücut Işınlaması HKHN: hematopoietik kök hücre nakli			
VKİ: Vücut Kitle İndeksi SDS: standart deviasyon skoru			
¹ : Pearson Kikare Test			
² : Mann-Whitney U test			

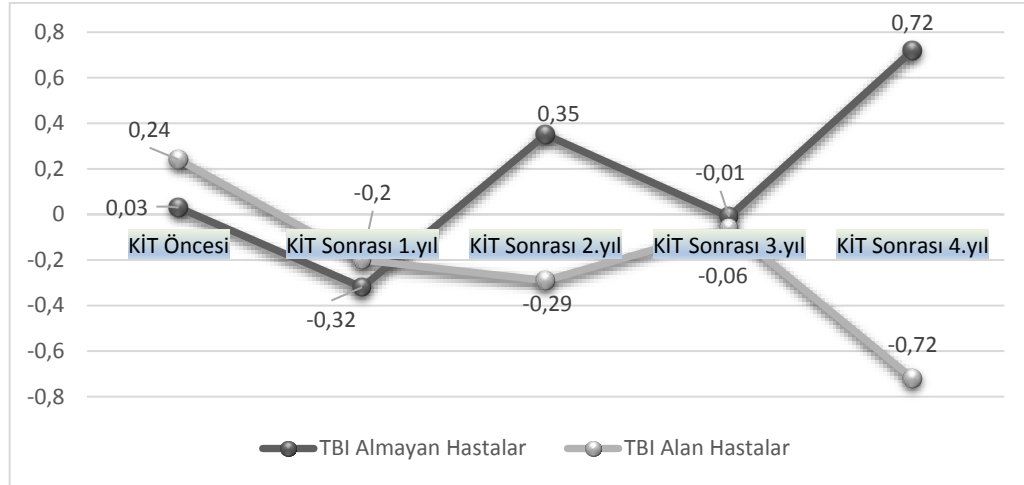
Tablo 24'te TVI alan ve almayan gruplarda VKİ değerlerinin gruplandırılarak karşılaştırılması sunulmuştur ve anlamlı fark bulunamamıştır (p>0,05).

Tablo 25. HKHN Öncesi Prepubertal Dönemde Olan Hastalarda, Tüm Vücut Işınlaması Alan ve Almayan Gruplarda, Vücut Kitle İndeksi SD Skorlarının Karşılaştırılması

HKHN ÖNCESİ PREPUBERTAL OLAN HASTALAR			
Parametreler	TVI ALMAYAN HASTALAR	TVI ALAN HASTALAR	p
HKHN Öncesi VKİ, SDS (n=36/35)			
Ortalama±ss	0,14±1,03	0,25±1,06	0,653 ¹
Ortanca (min-max)	0,03(-2,59-3,15)	0,24(-2,24-2,76)	
HKHN Sonrası 1. Yıl VKİ, SDS (n=36/35)			
Ortalama±ss	0,49±1,19	-0,03±1,12	0,059 ¹
Ortanca (min-max)	0,32(-1,49-2,83)	-0,2(-2,33-3,3)	
HKHN Sonrası 2. Yıl VKİ, SDS (n=34/34)			
Ortalama±ss	0,39±1,19	0,003±1,02	0,158 ¹
Ortanca (min-max)	0,35(-1,85-2,92)	-0,29(-2,04-2,34)	
HKHN Sonrası 3. Yıl VKİ, SDS (n=27/31)			
Ortalama±ss	0,19±1,52	-0,23±1,36	0,266 ¹
Ortanca (min-max)	-0,01(-3,36-3,23)	-0,06(-3,15-1,95)	
HKHN Sonrası 4. Yıl VKİ, SDS (n=19/26)			
Ortalama±ss	0,91±1,05	-0,39±1,32	0,001²
Ortanca (min-max)	0,72(-0,7-3,07)	-0,72(-3,15-1,98)	
p	0,526^a	0,002^a	
*:Sütun yüzdesi TVI:Tüm Vücut Işınlaması HKHN: hematopoietik kök hücre nakli VKİ: Vücut Kitle İndeksi SDS: standart deviasyon skoru ¹ : Independent Samples t test ² : Mann-Whitney U test ^a : Friedman Test			

Tablo 25'te HKHN öncesi prepubertal dönemde olan hastalarda, TVI alan ve almayan gruplarda VKİ SD skorlarının karşılaştırılması sunulmuştur. HKHN sonrası 4.yılda TVI almayan hastalarda VKİ SD skorları anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (p<0,05). Diğer zamanlarda bu iki grup arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır (p>0,05).

Şekil 6'da HKHN öncesi prepubertal dönemde olan hastalarda, TVI alan ve almayan grupların VKİ SDS median değerleri zamana göre değerlendirilmiştir. TVI almayan hastalarda bu 5 zaman dilimindeki VKİ SD skorları karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunamamışken TVI alan hastalarda anlamlı bir fark bulunmuştur (p<0,05).



Şekil 6. HKHN Öncesi Prepubertal Dönemde Olan Hastalarda, Tüm Vücut Işınlaması Alan ve Almayan Grupların VKİ SDS Median Değerlerinin Zamana Göre Değerlendirilmesi

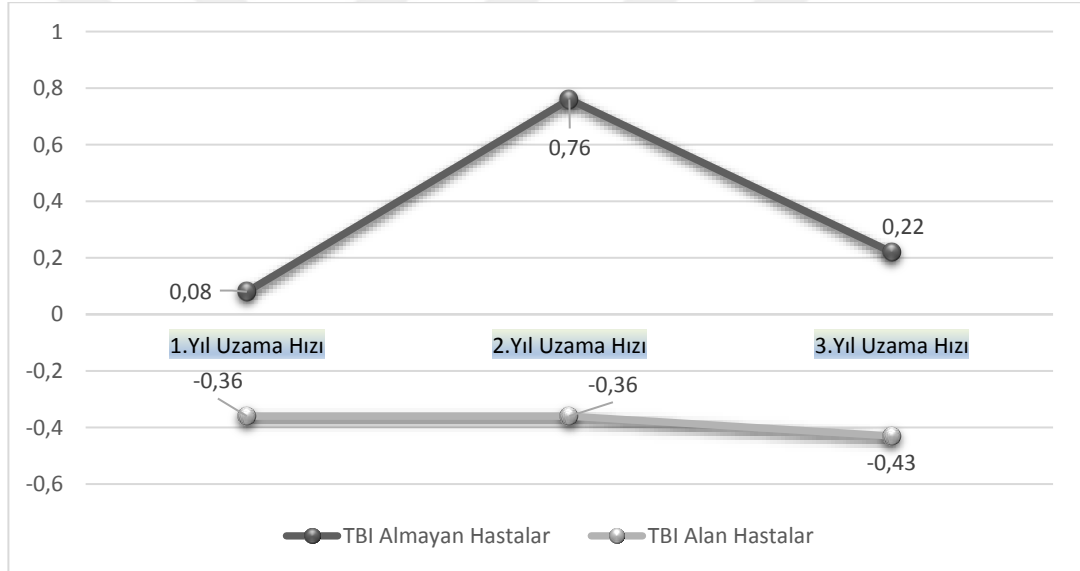
Tablo 26. HKHN Öncesi Prepubertal Dönemde Olan Hastalarda, Tüm Vücut Işınlaması Alan ve Almayan Gruplarda, Uzama Hızı SD Skorlarının Karşılaştırılması

HKHN ÖNCESİ PREPUBERTAL OLAN HASTALAR			
Parametreler	TVI ALMAYAN HASTALAR	TVI ALAN HASTALAR	p
İlk Yıl Uzama Hızı, SDS (n=31/35)			
Ortalama±ss	0,38±1,78	-0,15±2,12	0,227 ¹
Ortanca (min-max)	0,08 (-2,16-4,06)	-0,36 (-3,95-5,47)	
İlk 2 Yıl Uzama Hızı, SDS (n=29/31)			
Ortalama±ss	0,68±1,65	-0,02±1,51	0,045¹
Ortanca (min-max)	0,76 (-3,06-3,87)	-0,36 (-2,59-3,95)	
İlk 3 Yıl Uzama Hızı, SDS (n=24/29)			
Ortalama±ss	0,53±1,46	-0,31±0,83	0,015¹
Ortanca (min-max)	0,22 (-2,78-3,53)	-0,43 (-1,87-1,48)	
p	0,491 ^a	0,453 ^a	
İlk 1 Yıl Uzama Hızı, SDS (n=31/35)			
>-1	24 (77,4)	20 (57,1)	0,096 ²
-2< Uzama Hızı SDS ≤ -1	2 (6,5)	9 (25,7)	
≤ -2	5(16,1)	6 (17,1)	
İlk 2 Yıl Uzama Hızı, SDS (n=29/31)			
>-1	26 (89,7)	25 (80,6)	0,562 ²
-2< Uzama Hızı SDS ≤ -1	1 (3,4)	3 (9,7)	
≤ -2	2 (6,9)	3 (9,7)	
İlk 3 Yıl Uzama Hızı, SDS (n=24/29)			
>-1	23 (95,8)	24 (82,8)	
-2< Uzama Hızı SDS ≤ -1	0	5 (17,2)	
≤ -2	1 (4,2)	0	
*:Sütun yüzdesi			
TVI:Tüm Vücut Işınlaması HKHN: hematopoietik kök hücre nakli SDS: standart deviasyon skoru			
¹ : Mann-Whitney U test			
² : Pearson kıkare test			
^a : Friedman Test			

Tablo 26’da HKHN öncesi prepubertal dönemde olan hastalarda, TVI alan ve almayan gruplarda uzama hızı SD skorlarının karşılaştırılması sunulmuştur. İlk 2 ve 3 yıl uzama hızı SD skorları TVI almayan grupta anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p<0,05$). İlk yıl uzama hızı açısından bu iki grup arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p>0,05$).

Şekil 7’de HKHN öncesi prepubertal dönemde olan hastalarda, TVI alan ve almayan grupların uzama hızı SDS median değerleri zamana göre değerlendirilmiştir ve TVI alan ve almayan hastalarda bu üç zaman dilimi arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p>0,05$).

Uzama hızları gruplandırılarak değerlendirildiğinde hiçbir parametrede anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p>0,05$).



Şekil 7. HKHN Öncesi Prepubertal Dönemde Olan Hastalarda, Tüm Vücut Işınlaması Alan ve Almayan Grupların Uzama Hızı SDS Median Değerlerinin Zamana Göre Değerlendirilmesi

Tablo 27. HKHN Öncesi Prepubertal Dönemde Olan Hastalarda, Tüm Vücut Işınlaması Alan ve Almayan Gruplarda, Boy SD Skoru -2 Üzerinde Olan ve Büyüme Hızı SD Skoru -1 ve Altında Olan Hastaların Dağılımı

HKHN ÖNCESİ PREPUBERTAL OLAN HASTALAR			
Parametreler	TVI ALMAYAN HASTALAR	TVI ALAN HASTALAR	p
İlk Yıl Uzama Hızı	4 (11,1)	11 (31,4)	
-2< Uzama Hızı ≤ -1	1 (25,0)	7 (63,6)	0,282 ¹
≤ -2	3 (75,0)	4 (36,4)	
İkinci Yıl Uzama Hızı	1 (2,8)	5 (14,3)	
-2< Uzama Hızı ≤ -1	0	3 (60,0)	
≤ -2	1 (100,0)	2 (40,0)	
Üçüncü Yıl Uzama Hızı	1 (2,8)	5 (14,3)	
-2< Uzama Hızı ≤ -1	0	5 (100,0)	
≤ -2	1 (100,0)	0	

*:Sütun yüzdesi
TVI:Tüm Vücut Işınlaması **HKHN:** hematopietik kök hücre nakli **SDS:** standart deviasyon skoru
¹: Fisher's Exact Test

Tablo 27'de HKHN öncesi prepubertal dönemde olan hastalarda, TVI alan ve almayan gruplarda, boy SD skoru -2 üzerinde olan ve büyüme hızı SD skoru -1 ve daha az olan hastaların dağılımı sunulmuştur.

Tablo 28. HKHN Öncesi Prepubertal Dönemde Olan Hastalarda, Tüm Vücut Işınlaması Alan ve Almayan Gruplarda, İlk 3 Yılda Değerlendirilen IGF-1 ve IGFBP-3 SD Skorlarının Karşılaştırılması

HKHN ÖNCESİ PREPUBERTAL OLAN HASTALAR			
Parametreler	TVI ALMAYAN HASTALAR	TVI ALAN HASTALAR	p
IGF-1 SDS (n=22/25)			
Ortalama±ss	-0,26±1,45	-0,54±1,28	0,529 ¹
Ortanca (min-max)	-0,09(-3,12-2,84)	-0,29(-3,52-2,38)	
IGFBP-3 SDS (n=21/25)			
Ortalama±ss	0,43±1,12	-0,27±1,10	0,048¹
Ortanca (min-max)	0,26(-1,52-2,58)	-0,43(-2,74-2,19)	

*:Sütun yüzdesi
TVI:Tüm Vücut Işınlaması **HKHN:** hematopietik kök hücre nakli **SDS:** standart deviasyon skoru
IGF-1: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-1
IGFBP-3: İnsülin Benzeri Büyüme Faktör Bağlayıcı Protein-3
¹: Mann-Whitney U test

Tablo 28’de HKHN öncesi prepubertal dönemde olan hastalarda, TVI alan ve almayan gruplarda, ilk 3 yılda değerlendirilen yaşa ve cinsiyete göre hesaplanan IGF-1 ve IGFBP-3 SD skorların karşılaştırılması sunulmuştur. IGFBP-3 SD skorları TVI almayan hastalarda anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p<0,05$). IGF-1 SD skorları açısından bu iki grup arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p>0,05$).

Tablo 29. HKHN Öncesi Prepubertal Dönemde Olan Hastalarda, Tüm Vücut Işınlaması Alan ve Almayan Gruplarda, Final Boy Değerlerinin Karşılaştırılması

HKHN ÖNCESİ PREPUBERTAL OLAN HASTALAR				
Parametreler		TVI ALMAYAN HASTALAR	TVI ALAN HASTALAR	p
Final Boy,cm				
ERKEK (n=3/6)	Ortalama±ss	176,23±2,25	163,0±7,48	0,039¹
	Ortanca (min-max)	177,0(173,7-178,0)	161,75(153,5-175,0)	
Final Boy,cm				
KIZ (n=5/2)	Ortalama±ss	154,82±7,01	153,45±2,76	0,999 ¹
	Ortanca (min-max)	154,2(146,7-166,0)	153,45 (151,5-155,4)	

*:Sütun yüzdesi
TVI:Tüm Vücut Işınlaması **HKHN:** hematopoietik kök hücre nakli
¹: Mann-Whitney U test

Tablo 29’da HKHN öncesi prepubertal dönemde olan hastalarda, TVI alan ve almayan gruplarda final boy değerleri karşılaştırılmıştır. Erkeklerden TVI almayan grubun final boy değerleri anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p<0,05$). Kızlar için bu iki grup arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p>0,05$).

Tablo 30. Tüm Vücut Işınlaması Alma Durumunun Obezite Üzerine Etkisi

	B	Standart Hata	p	OR - %95 GA
1.YIL				
TVI +	-0,539	0,937	0,565	0,583 (0,93-3,66)
2.YIL				
TVI +	-1,555	1,14	0,172	0,211 (0,023-1,97)
3. YIL				
TVI +	-1,665	1,146	0,146	0,189 (0,02-1,787)
4. YIL				
TVI +	-19,411	7338,2	0,998	

TVI: Tüm vücut ışınlama
GA: Güven Aralığı

Tablo 30’da TVI almanın obezite üzerine etkisi tek değişkenli lojistik regresyon metoduyla değerlendirilmiştir ve anlamlı bir etkisi olmadığı saptanmıştır ($p>0,05$).

Tablo 31. HKHN Öncesi Prepubertal Hastalarda, Prediktörlerin Büyüme Hızı Düşüklüğü Üzerine Etkisi

	B	Standart Hata	p	OR - %95 GA
HKHN Sonrası Relaps Varlığı	2,38	0,97	0,014	10,8 (1,6-71,9)
Kraniyal Radyasyon Varlığı	3,05	1,09	0,005	21,0 (2,5-178,2)

HKHN: Hematopoietik Kemik İliği Transplantasyonu
GA: Güven Aralığı

Tablo 31’de çeşitli prediktörlerin büyüme hızı üzerine etkileri tek değişkenli lojistik regresyon metoduyla değerlendirilmiştir.

HKHN sonrası relaps varlığı, yokluğuna kıyasla büyüme hızı düşüklüğü üzerinde 10,8 kat risk oluşturmaktadır ($p= 0,014$; GA:1,6-71,9).

Kraniyal RT almak, RT almamaya kıyasla büyüme hızı düşüklüğü üzerinde 21 kat risk oluşturmaktadır ($p=0,005$; GA: 2,5-178,2).

TVI alma, lösemi alt tanısı, fotoferez tedavisi alma, kronik GVHD varlığı, HKHN hazırlık rejiminde verilen kemoterapi ilaçları, kortikosteroid kullanımı, HKHN yapıma yaşı, cinsiyet gibi prediktörlerin büyüme hızı düşüklüğü üzerinde anlamlı bir etkisi bulunamamıştır.

5. TARTIŞMA

Araştırmamızda HKHN öncesinde prepubertal kabul edilen hastalar ve bütün hastaların nakil sonrasında izleminde endokrinolojik komplikasyonları karşılaştırıldı. Nakil sonrası santral ve primer hipotiroidi sebebiyle hormon takviyesi başlanan hastalar hipotiroidi olarak değerlendirildi. Subklinik hipotiroidi hastaları hipotiroidi grubuna dahil edilmedi. TVI almayan hastalar içerisinde prepubertal dönemde nakil yapılanlarda hipotiroidi oranı %5,6 bulunurken postpubertal dönemde nakil yapılan hastalar içinde insidans %14,3 olarak bulundu. TVI alan hastalar içinse bu oran prepubertal dönemde nakil yapılanlarda %20, postpubertal dönemde nakil olan hastalar için %12,5 bulundu. Eski yapılan geniş çaplı çalışmalarda HKHN yapılan tüm hastalarda hipotiroidi insidansı %0-56 arasıydı. Ayrıca erişkinlerde hipotiroidi insidansı daha düşüktü. Ayrıca radyasyon bazlı hazırlık rejimlerinin de en önemli risk faktörlerinden biri olduğu gösterildi [55]. Sanders ve arkadaşlarının 38 yıl boyunca bakılan ve 631'inin hematolojik malignitesi olan toplam 791 hastanın değerlendirildiği çalışmasında nakil sırasında hasta yaşının 10'dan küçük olması ve nakil hazırlık rejiminde kullanılan TVI ve busulfanın nakil sonrası tiroid fonksiyon bozuklukları için en önemli risk faktörleri olduğu gösterildi. Nakil sırasında 10 yaşın altında olan hastalarda tiroid disfonksiyon insidansı %35'ken, 10 yaş üzeri olan hastalarda bu oran %25'ti. Yine bu çalışmada hastalarda tiroid disfonksiyonu nakil sonrası ilk yıllarda saptanmıştı[70]. Bizim çalışmamızda TVI alan prepubertal hastaların ortalama yaşı 94 ayken, almayan hastaların 55 aydı. Bütün hastalar içerisinde ise TVI alan hastaların yaş ortalaması 120 ayken, almayan hastaların 92 aydı. Bununla birlikte hazırlık rejiminde busulfan alan hastaların hiçbiri TVI almamışken, TVI almayan hastaların %92'si busulfan almıştı. Çalışmamızda hastalar içerisinde de TVI almayan hastalarda hipotiroidi insidansı %8'ken, TVI alan hastalarda %17,6 olarak saptandı.

Nakil sonrası takiplerde büyüme hormonu eksikliği insidansı TVI almayan hastalar içerisinde prepubertal dönemde nakil yapılanlarda %2,8 bulunurken, postpubertal dönemde nakil yapılan hastalar içinde insidans %0 olarak bulundu. TVI alan hastalar içinse bu oran prepubertal dönemde nakil yapılanlarda %2,9, postpubertal dönemde nakil olan hastalar için %0 bulundu. Yapılan eski çalışmalarda nakil yapılan hastalarda yaklaşık %20-40 arasında BH eksikliği saptanmıştı. Ayrıca tek doz TVI

verilen hastaların, fraksiyone dozlarda TVI alan ve total dozu 8 Gy altında alan hastalara göre daha yüksek risk grubunda olduğu saptanmıştı. Bunlarla birlikte kraniyal radyasyon, TVI uygulanma yaşının düşük olması da BH eksikliği için risk faktörleri olarak gösterilmişti [56].

Çalışmamızda nakil sonrası takiplerde hazırlık rejiminde TVI uygulanan ve nakil öncesi prepubertal dönemde olan hastaların %22,9'unda hipergonadotropik hipogonadizm saptanmışken, hiçbir hastada prematür overyan yetmezlik saptanmadı. TVI uygulanmayan prepubertal grupta %13,9 hipergonadotropik hipogonadizm saptanmışken, hiçbir hastada prematür overyan yetmezlik saptanmadı. TVI uygulanan ve nakilde postpubertal dönemde olan hastaların ise %24'ünde hipergonadotropik hipogonadizm saptanmışken, hiçbir hastada prematür overyan yetmezlik saptanmadı. TVI uygulanmayan ve nakilde postpubertal dönemde olan hastaların ise %35,7'sinde hipergonadotropik hipogonadizm, %7,1'inde prematür overyan yetmezlik saptandı. Önceki çalışmalarda HKHN'de postpubertal kız çocuklarında %65-84 oranında overyan yetmezlik saptanmıştı. Bu çalışmalarda siklofosfamid, busulfan ve TVI gonadal yetmezlikle ilgili bulunmuşken, küçük yaşta nakil yapılması menstürel fonksiyonların korunmasıyla ilişkili bulunmuştu. Prepubertal hastalarda ise HKHN'nin her iki cinsiyette de yaklaşık %57 oranının pubertal gecikme veya yetmezliğe sebep olduğu gösterilmişti [55]. Bizim çalışmamızda da prepubertal dönemde nakil yapılan hastalar içerisinde TVI uygulananlarda %%2,9 puberte prekoks, %2,9 puberte tarda gösterilmiş olup, TVI uygulanmayan hastaların hiçbirinde puberte tarda ve puberte prekoks gösterilmedi.

Önceki çalışmalarda pediatrik HKHN hastalarında 11 yıllık median izlem süresinde gösterilen diyabetes mellitus insidansı %5 olarak gösterilmiştir [71]. Bununla birlikte başka bir çalışmada hastaların %52'sinde insülin direnci olduğu raporlanmıştır [72]. Bu hasta popülasyonunda TVI uygulamasının da anormal glukoz metabolizması üzerinde birincil risk faktörü olduğunu gösteren çalışmalar vardır [56]. Bizim çalışmamızda ise TVI alan hastaların %3,9'unda tip 2 diyabetes mellitus, %5,8'inde ise bozulmuş glukoz toleransı veya bozulmuş açlık glukozu gösterildi. Çalışmamızda TVI almayan hastaların %2'sinde tip 2 diyabetes mellitus gösterildi ve bu hastaların hiçbirinde glukoz toleransı veya bozulmuş açlık glukozu gösterilmedi.

HKHN yapılan hastalar içerisinde BH eksikliği dışında adrenal yetmezlik gibi hipotalamik hipofizer aks disfonksiyonu uzun dönem etkiler içerisinde gösterilmemekle birlikte takipte uzun dönem kortikosteroid kullanımına bağlı sekonder adrenal yetmezliklerin gösterildiği çalışmalar vardır [73]. Bizim çalışmamızda da TVI uygulanmayan hastaların %2'sinde adrenal yetmezlik tanımlansa da TVI uygulanan hasta gruplarının hiçbirinde adrenal yetmezlik gösterilmedi.

Çocukluk dönemi kanser hastalarında kranial radyasyonun hastaların uzun takibinde obeziteyle ilişkisi gösterilmiş olup, TVI'nın direkt artmış VKİ ile ilişkisi net gösterilmese de artmış oranda santral yağlanmayla ilişkili olabileceği gösterilmiştir [51]. Bizim çalışmamızda TVI uygulanmayan hastaların takibinde %4 oranında obezite görülmüş olup, TVI uygulanmayan hastalarda %3,9 oranında obezite görülmüştür. Hastalar arasında TVI alan ve almayan gruplarda VKİ karşılaştırılmıştır ve 1.yıl, 2.yıl ve 4.yıl VKİ SDS değerleri TVI almayan hastalarda anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p<0,05$). Nakil sonrası 4. Yılda TVI alan grupta VKİ ortalama değeri $-0,47\pm 1,29$, TVI almayan grupta ise $0,85\pm 1,08$ bulunmuştur. TVI almanın obezite üzerine etkisi tek değişkenli lojistik regresyon metoduyla değerlendirilmiştir ve anlamlı bir etkisi olmadığı saptanmıştır ($p>0,05$). Bununla birlikte çalışmamızda tüm hastalar içerisinde 4.yıl sonunda TVI alanlarında %10'unda VKİ SDS'si -2 ve altındayken TVI almayan grupta -2 SDS ve altında hasta yoktu ve nakil öncesi ve sonrasında 2.yıl, 3.yıl ve 4-6.yıllarda TVI alan ve almayan hastalarda malnutrisyon sınıflandırmalarında kullanılabilen bir parametre olan albumin değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p>0,05$). 1.yıl albumin değerleri TVI almayan hastalarda anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p<0,05$). TVI almayan hastaların bu 5 zaman dilimindeki albumin değerleri karşılaştırıldığında genel olarak anlamlı bir artış gözlenmiştir ($p<0,05$). TVI alan hastaların da bu 5 zaman dilimindeki albumin değerleri arasında anlamlı bir fark bulunmuştur ve genel olarak bir artış gözlenmiştir ($p<0,05$).

Pediyatrik HKHN hastalarında kemik yıkımı ile ilgili az sayıda hasta grubuyla yapılmış, az sayıda çalışma mevcuttur. Yapılan prospektif bir çalışmada HKHN yapılan çocuklarda nakil sonrası ilk 6 ayda kemik yıkımı olduğu fakat nakilin 1.yılında 6. aya göre Z skorunda artış olduğu gösterilmiştir [74]. Erişkin hastalar ve pediyatrik

hastaların dahil edildiği başka bir çalışmada nakil yaşı ve BMD skoru arasında pozitif korelasyon bulunmuştur [75]. Düşük kemik mineral dansitesi ise hayatta pediatrik hastaların yaklaşık dörtte birinde raporlanmıştır [51]. Bizim çalışmamızda bütün hastaların içerisinde TVI alan ve almayan gruplarda BMD skorları karşılaştırmasında; nakil öncesi, nakil sonrası 2.yıl ve 3.yıl değerleri açısından bu iki grup arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p>0,05$). KİT sonrası 1.yıl BMD skoru, TVI alan hastalarda anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p<0,05$). Nakil öncesi prepubertal dönemde olan hastalarda, TVI alan ve almayan gruplarda, hiçbir zaman diliminde bu iki grup arasında BMD skorları açısından anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p>0,05$). Bununla birlikte nakil öncesi D vitamini değerlendirildiğinde; TVI almayanların %60,9'unda, TVI alanların %94,1'inde düşük bulunmuştur ve bu fark istatistiksel açıdan anlamlıdır ($p<0,05$). Nakil sonrası 1.yıl, 2.yıl, 3.yıl D vitamini değerleri açısından gruplar arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p>0,05$). HKHN öncesi ve sonrasında 1.yıl, 2.yıl, 3.yıl TVI alan ve almayan hastalarda kalsiyum ve ALP değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p>0,05$). TVI almayan hastaların bu 4 zaman dilimindeki kalsiyum ve ALP değerleri karşılaştırıldığında anlamlı bir fark bulunamamışken, TVI alan hastalarda anlamlı bir fark bulunmuştur ve zaman ilerledikçe kalsiyum değerleri genel olarak yükselmektedir ($p<0,05$). HKHN öncesi ve sonrasındaki 1.yıl, 3.yıl TVI alan ve almayan hastalarda fosfor değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p>0,05$). 2.yıl fosfor değerleri TVI almayan hastalarda anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p<0,05$). TVI almayan hastaların bu 4 zaman dilimindeki fosfor değerleri karşılaştırıldığında anlamlı bir düşüş gözlenmiştir ($p<0,05$). TVI alan hastaların da bu 4 zaman dilimindeki fosfor değerleri arasında anlamlı bir fark bulunmuştur ($p<0,05$).

Çalışmamıza dahil edilen hastaların prepubertal HKHN öncesi boy SDS'leri ortalamasının altındaydı (TVI alanlarda ortalama -0,91, almayanlarda ortalama -0,87). Bu hasta grubunda HKHN sonrası 3.yılda TVI almayan grupta boy SDS değerleri anlamlı olarak daha yüksek saptandı ($p<0,05$). Diğer zamanlardaki değerlerde TVI alan ve almayan gruplar arasında anlamlı fark bulunamamıştır ($p>0,05$). TVI alan hastaların bu nakil sırasında ve sonrasında 1-2-3 ve 4. yıl zaman dilimindeki boy SDS değerleri karşılaştırıldığında anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p>0,05$). TVI almayan hastalarda da aynı şekilde anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p>0,05$). Nakil sonrası 4. Yıl

değerlendirmesinde prepubertal dönemde TVI alan hastaların %19,2'sinin boy SDS'si -2 ve altındayken, TVI almayan grupta aynı zaman diliminde bu oran %10,5'tur. Nakil sırasında prepubertal dönemde olan hastalar içerisinde TVI alan ve almayan gruplarda final boy değerleri karşılaştırılmıştır. Erkeklerden TVI almayan grubun final boy değerleri anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p<0,05$). Kızlar için bu iki grup arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p>0,05$). Yapılan diğer çalışmalarda büyüme bozukluğu insidansı %20-84 aralığında bulundu[56]. Huma ve arkadaşları tarafından 14 yaş altında 72 hasta dahil edilerek yapılan akut lösemi hastalarının büyüme takibinin yapıldığı çalışmada 4 yıllık büyüme takibinde; boy SDS'sinde en yüksek düşüklüğün kranial RT alan hastalarda görüldüğü ve ALL hastalarının da 4 yıllık takipte boy SDS'sinde en çok düşüklüğün olduğu hasta grubu olduğu raporlanmıştır. Yine bu çalışmada nakil yaşı, cinsiyet, nakil tipi, kranial RT dozu, TVI dozu ve kronik GVHD'nin nakil sonrası boy takibiyle korelasyonu bulunamamıştır. Aynı çalışmada büyüme hızı sadece BH hormon replasmanı alan hastalar arasında karşılaştırıldığından bizim çalışmamız ile büyüme hızı için karşılaştırma yapılamamıştır [69]. Bizim çalışmamızda da kranial RT almak, RT almamaya kıyasla büyüme hızı düşüklüğü üzerinde 21 kat risk oluşturduğu saptandı. Bununla birlikte TVI uygulanması, lösemi alt tanısı, fotoferez, kronik GVHD varlığı, nakil hazırlık rejiminde verilen kemoterapi ilaçları, kortikosteroid kullanımı, nakil yaşı, cinsiyet gibi prediktörlerin büyüme hızı düşüklüğü üzerinde anlamlı bir etkisi bulunamamıştır. HKHN sonrası relaps varlığının, yokluğuna kıyasla büyüme hızı düşüklüğü üzerinde 10,8 kat risk oluşturduğu saptandı. Dvorak ve arkadaşlarının 2008 yılında yayınlanan çeşitli hastalık gruplarında 3 yaşın altında HKHN yapılan hastalarda komplikasyonların karşılaştırıldığı çalışmasında ortalama takip süresi 6,5 yıldır ve takipte TVI alan hastaların boy SDS'si anlamlı olarak daha düşük saptandı[76]. Cohen ve arkadaşlarının 1996 yılında yayınlanan çeşitli hastalık gruplarında HKHN yapılan hastaların final boylarının karşılaştırıldığı çalışmada nakil sırasında hastaların boy SDS'sinin final boy SDS'sine göre yüksek olduğu ve boy SDS kaybının en çok kranial RT alan hastalar almak üzere TVI alan hastalarda olduğu saptandı, nakil yaşı ile boy SDS kaybı arasında korelasyon bulundu ($r:0,48$, $p:0,01$). Bununla birlikte çalışmada 28 hastadan sadece 1'inde final boy SDS'si -2'nin altında bulundu [77]. Bizim çalışmamızda ise takip edilen hastaların prepubertal dönem de nakil yapılan

hastalar içerisinde 4. yılda TVI alan hastaların 5'inde (bütün hastaların %11,1'i),TVI almayan hastalarında 2'sinde (bütün hastaların %4,4'ü) boy SDS'si -2 altındaydı. Bu gruptaki hasta sayısı düşük olduğundan boy SDS'si -2 altında olan hastalar içerisinde ek istatistik çalışma yapılmadı.

Çalışmamızda nakilde prepubertal dönemde olan hastalar içerisinde TVI alan ve almayan gruplar karşılaştırılmıştır. İlk yıl, ilk 2 yıl ve ilk 3 yılda uzama hızları karşılaştırılmıştır. İlk 2 ve 3 yıl uzama hızı SDS değerleri TVI almayan grupta anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p<0,05$). İlk yıl uzama hızı açısından bu iki grup arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p>0,05$). TVI alan ve almayan grupların uzama hızı SDS median değerleri zamana göre değerlendirilmiştir ve TVI alan ve almayan hastalarda bu üç zaman dilimi arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p>0,05$). TVI alan hastaların büyüme hızı -1 SDS ve altı olan hasta oranları ilk yıl %42,8, ilk 2 yılda %19,3, ilk 3 yılda %17,2'ydi. TVI almayan hastalar içerisinde ise bu oran sırayla; %22,5, %10,3, %4,2'ydi. Bu hasta gruplarında boy SDS'si -2 üzerinde olsa dahi büyüme hızı SDS'si -1 ve altında olan hasta oranları ise sırasıyla TVI alan ve almayanları olarak; 1. yılda %31,4'e %11,1, 2.yılda %14,3'e %2,8, 3. yılda %14,3'e, %2,8'di. Bu gruplardaki hasta sayıları az olduğundan gruplar arası istatistik yapılmadı. Giorgiani ve arkadaşlarının primer hastalığın çeşitli olduğu hastalar içerisinde hazırlık rejiminde TVI alan, TVI ve öncesinde kraniyal RT alan ve sadece busulfan alan hasta gruplarının büyüme hızının karşılaştırıldığı çalışmasında; TVI ile birlikte kraniyal RT alan grupta ilk yılda büyüme hızında belirgin düşüş gözlemlendi, 2.yılda ise büyüme hızında düşüş çok az gözlemlendi. Sadece TVI alan grupta büyüme hızında belirgin düşüş izlenmese de 3. yılda bu grupta büyüme hızında belirgin düşüş gözlemlendi. Sadece busulfan alan grupta ise ilk 3 yılda normal büyüme gözlemlendi. Çalışmanın sonucunda kraniyal RT büyüme hızını 1. ve 2. yılda etkileyen tek anlamlı faktör olarak bulundu, 3.ve 4. yıl takiplerinde ise TVI uygulamasının büyüme hızını anlamlı olarak etkilediği raporlandı [78]. Bizim çalışmamızda ise nakil sonrası relaps varlığı ve kraniyal RT almanın büyüme hızı düşüklüğü üzerine sırayla 10,8 ve 21 kat risk oluşturduğu saptandı ve TVI uygulanması, fotoferez uygulanması, kronik GVHD, myeloablatif hazırlık rejiminde verilen kemoterapi ilaçları, kortikosteroid kullanımı, nakil yapılma yaşı, cinsiyet gibi prediktörlerin büyüme hızı düşüklüğü üzerinde anlamlı bir etkisi bulunamadı.

Çalışmalarda büyüme hızı düşen hastalarda IGF-1 ve taşıyıcısı olan IGFBP-3 ölçümleri azalmış BH üretiminin taranmasında kolay bir yöntem olarak kullanılabilceği önerilir [55]. Fakat; bazı çalışmalarda genel popülasyonda IGF-1'in yüksek bir özgüllüğe sahip olduğu bilirse de normal seviyede olması BH eksikliğini ekarte ettirmemekte olup, HKHN hastalarında bu belirteçlerden herhangi birinin kullanımının tanısal doğrulukları, kombinasyon halinde kullanıldıklarında bile oldukça zayıf olduğu gösterilmiştir [79]. Bizim çalışmamızda HKHN öncesi prepubertal dönemde olan hastalarda, TVI alan ve almayan gruplarda, ilk 3 yılda değerlendirilen yaş ve cinsiyete göre düzenlenen IGF-1 ve IGFBP-3 SDS değerlerinin karşılaştırılmasında, IGFBP-3 SDS değerleri TVI almayan hastalarda anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p<0,05$). IGF-1 SDS değerleri açısından bu iki grup arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p>0,05$). IGF-1, IGFBP-3 değerlerinin değerlendirme tarihleri hastalar arasında farklılık gösterdiğinden, değerlerle hastaların boy takibi ve boy uzama hızları arasında istatistiksel çalışma yapılamamıştır.

Çalışmamızın benzer eski çalışmalara göre üstünlükleri; HKHN yapılan çocuk hastalarda boy takibi yapılan birçok çalışmada TVI dozları ve fraksiyon sayıları farklı ve yine birçoğunda primer hastalığı heterojen olan gruplarda değerlendirme yapıldı. Bizim çalışmamızda ise bütün hastalara ay fraksiyonda ve aynı dozda TVI uygulandı ve primer hastalığı sadece lösemi olan hastalar değerlendirildi. Sadece lösemi olan hastaların değerlendirildiği dikkate alındığında spesifik hasta grubunda yapılan çalışmalara göre hasta sayımız daha fazlaydı. Yine HKHN yapılan hastaların büyüme değerlendirilmesinin yapıldığı eski çalışmaların birçoğunda TVI alan hastaların çoğunluğu lösemi tedavisi sırasında kraniyal RT almıştı, fakat günümüzde lösemi tedavisinde kraniyal RT uygulanma sıklığı azalmış olup tedavi protokollerinin zamanla değişmesi sonucunda günümüzde özel hasta gruplarında uygulanmaktadır. Bizim çalışmamızda da TVI almayan hastaların hiçbirine kraniyal RT uygulanmamışken, TVI alan hastaların %13,7'sine kraniyal RT uygulanmıştır. Eski çalışmalara göre bu yüzde daha düşük olup TVI'nin büyümeye spesifik etkisini karşılaştırmak için çalışmamız bu yönüyle diğer çalışmalardan ayrılmaktadır.

Çalışmamızın kısıtlılıkları; takip edilen hasta grubunda final boya ulaşan hasta sayısı az olduğundan bu hastalar arasında final boy median değerleri karşılaştırması dışında istatistiksel değerlendirme yapılmadı. Boy kısalığı değerlendirilirken final boy

değeri, kemik yaşı ve hedef boy karşılaştırması önemlidir, çalışmamızda hasta bazı hastaların takip süresi ve bu verilerin kayıtlarındaki kısıtlılıklar sebebiyle bu değerler karşılaştırılmadı. Hasta sayısı sebebiyle takip süresi 4 yıl üzerinde olan hastalar arasında istatistiksel değerlendirme yapılmadı. Kraniyal RT alan hastaların doz bilgilerine dökümanite bilgilerden ulaşamadığından radyasyon dozu karşılaştırması yapılamadı.



6. SONUÇLAR

Çalışmamızda HKHN yapılan 101 lösemi tanılı hasta değerlendirmeye alındı. Bu hastaların 69'unun tanısı ALL, 25'inin ALL, 6'sının KML, 1'inin JMML'ydi. 51'ine nakil hazırlık rejiminde TVI uygulanırken, 50'sine TVI uygulanmamıştı. Bu hastaların 71'i nakil sırasında prepubertal dönemdeydi ve bu hastaların da 35'ine TVI uygulanırken, 36'sına TVI uygulanmamıştı. TVI uygulanan hastaların 7'sine lösemi tedavisi sırasında kraniyal RT uygulanırken, TVI uygulanmayan hastaların hiçbirine kraniyal RT uygulanmamıştı. TVI alan hastaların 8'inde relaps gözlenip bunların 6'sına 2 HKHN yapılırken, TVI almayan hastaların 4'ünde relaps gözlenip, 1'ine 2. HKHN yapılmıştı. TVI alan hastaların 22'sinde kronik GVHD görülürken bu hastaların 14'üne fotoferez uygulanmıştı. TVI almayan hastaların ise 13'ünde kronik GVHD gözlenirken, bu hastalardan 3'üne fotoferez uygulanmıştı.

1. Tüm hastalar içerisinde TVI alan ve almayan gruplarda yaşa ve cinsiyete göre hesaplanan BMD SD skorları karşılaştırıldı. HKHN öncesi, HKHN sonrası 2.yıl ve 3.yıl skorları açısından bu iki grup arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p>0,05$). HKHN sonrası 1.yıl BMD SD skoru, TVI alan hastalarda anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p<0,05$).

2. HKHN öncesi prepubertal dönemde olan hastalarda, TVI alan ve almayan gruplarda, yaş ve cinsiyete göre hesaplanan BMD SD skorlarının karşılaştırılmasında nakil öncesi ve sonrası 1.-2. ve 3. yılda anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0,05$).

3. HKHN öncesi prepubertal dönemde olan hastalarda, TVI alan ve almayan gruplarda nakil öncesi ve sonrası 1.-2.-3. ve 4. yıllarda boy SDS değerleri karşılaştırılmasında; HKHN sonrası 3.yılda TVI almayan grupta boy SDS değerleri anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p<0,05$). Diğer zamanlardaki değerlerde bu iki grup arasında anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$).

4. HKHN öncesi prepubertal dönemde olan hastalarda, TVI alan ve almayan grupların boy SDS median değerlerinin zamana göre değerlendirilmesinde; TVI alan hastaların bu 5 zaman dilimindeki boy SDS değerleri karşılaştırıldığında anlamlı bir fark bulunamadı ($p>0,05$). TVI almayan hastalarda da aynı şekilde anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p>0,05$).

5. HKHN öncesi prepubertal dönemde olan hastalarda, TVI alan ve almayan gruplarda boy SD skorları -2 ve altı ve -2 üzeri olarak gruplandırılarak karşılaştırılmıştır ve hiçbir zamanda bu iki grup arasında anlamlı fark bulunamadı($p>0,05$).

6. HKHN öncesi prepubertal dönemde olan hastalarda, TVI alan ve almayan gruplarda nakil öncesi ve sonrası 1.-2.-3. ve 4. yıllarda kilo SD skorları karşılaştırıldı. HKHN sonrası 2.yılda ve 4.yılda TVI almayan hastalarda kilo SD skorları anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p<0,05$). Diğer zamanlarda bu iki grup arasında anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0,05$).

7. HKHN öncesi prepubertal dönemde olan hastalarda, TVI alan ve almayan grupların nakil öncesi ve sonrası 1.-2.-3. ve 4. yıllarda kilo SDS median değerleri zamana göre değerlendirildi. TVI almayan hastalarda bu 5 zaman dilimindeki kilo SD skorları karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunamamışken, TVI alan hastalarda zaman ilerledikçe anlamlı bir düşüş gözlenmiştir ($p<0,05$).

8. Tüm hastalar içerisinde TVI alan ve almayan gruplarda nakil öncesi ve sonrası 1.-2.-3. ve 4. yıllarda VKİ değerleri karşılaştırıldı. HKHN sonrası 1.yıl, 2.yıl ve 4.yıl VKİ SDS değerleri TVI almayan hastalarda anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p<0,05$). HKHN öncesi ve sonrası 3.yılda bu iki grup arasında anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0,05$).

9. HKHN öncesi prepubertal dönemde olan hastalarda nakil öncesi ve sonrası 1.-2.-3. ve 4. yıllarda TVI alan ve almayan gruplarda VKİ SD skorlarının karşılaştırıldı. HKHN sonrası 4.yılda TVI almayan hastalarda VKİ SD skorları anlamlı olarak daha yüksek bulundu($p<0,05$). Diğer zamanlarda bu iki grup arasında anlamlı bir fark bulunamadı ($p>0,05$).

10. HKHN öncesi prepubertal dönemde olan hastalarda, TVI alan ve almayan grupların VKİ SDS median değerleri zamana göre değerlendirildi. TVI almayan hastalarda bu 5 zaman dilimindeki VKİ SD skorları karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunamamışken TVI alan hastalarda anlamlı bir fark bulundu ($p<0,05$).

11. HKHN öncesi prepubertal dönemde olan hastalarda, TVI alan ve almayan gruplarda uzama hızı SD skorları karşılaştırıldı. İlk 2 ve 3 yıl uzama hızı SD skorları TVI almayan grupta anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p<0,05$). İlk yıl uzama hızı

açısından bu iki grup arasında anlamlı bir fark bulunamadı ($p>0,05$).

12. HKHN öncesi prepubertal dönemde olan hastalarda, TVI alan ve almayan grupların uzama hızı SDS median değerleri nakil sonra ilk yıl, ilk 2 yıl ve ilk 3 yıl sonunda zamana göre değerlendirildi ve TVI alan ve almayan hastalarda bu üç zaman dilimi arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p>0,05$).

13. HKHN öncesi prepubertal dönemde olan hastalarda, TVI alan ve almayan gruplarda, ilk 3 yılda değerlendirilen yaşa ve cinsiyete göre hesaplanan IGF-1 ve IGFBP-3 SD skorları karşılaştırıldı. IGFBP-3 SD skorları TVI almayan hastalarda anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p<0,05$). IGF-1 SD skorları açısından bu iki grup arasında anlamlı bir fark bulunamadı ($p>0,05$).

14. HKHN öncesi prepubertal dönemde olan hastalarda, TVI alan ve almayan gruplarda final boy değerleri karşılaştırıldı. Erkeklerden TVI almayan grubun final boy değerleri anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p<0,05$). Kızlar için bu iki grup arasında anlamlı bir fark bulunamadı ($p>0,05$).

15. TVI almanın obezite üzerine etkisi tek değişkenli lojistik regresyon metoduyla değerlendirildi ve anlamlı bir etkisi olmadığı saptandı ($p>0,05$).

16. Çeşitli prediktörlerin büyüme hızı üzerine etkileri tek değişkenli lojistik regresyon metoduyla değerlendirildi. HKHN sonrası relaps varlığı, yokluğuna kıyasla büyüme hızı düşüklüğü üzerinde 10,8 kat risk oluşturduğu saptandı ($p= 0,014$; GA: 1,6-71,9). Kranial RT almanın, almamaya kıyasla büyüme hızı düşüklüğü üzerinde 21 kat risk oluşturduğu saptandı ($p=0,005$; GA: 2,5-178,2).

17. TVI alma, lösemi alt tanısı, fotoferez tedavisi alma, kronik GVHD varlığı, HKHN hazırlık rejiminde verilen kemoterapi ilaçları, kortikosteroid kullanımı, HKHN yapılma yaşı, cinsiyet gibi prediktörlerin büyüme hızı düşüklüğü üzerinde anlamlı bir etkisi bulunamadı.

7. KAYNAKÇA

- [1] Kliegman RM, et al editors. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 2016, 20th ed. vol 1,. 2016.
- [2] P. Brown et al., “NCCN CLINICAL PRACTICE GUIDELINES IN ONCOLOGY Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia, Version 2.2020,” *J Natl Compr Canc Netw*, vol. 18, no. 1, pp. 81–112, 2020, doi: 10.6004/jnccn.2020.0001.
- [3] M. Onciu, “Acute Lymphoblastic Leukemia,” *Hematol Oncol Clin North Am*, vol. 23, no. 4, pp. 655–674, Aug. 2009, doi: 10.1016/j.hoc.2009.04.009.
- [4] M. A. Yeşilipek, “Hematopoetic stem cell transplantation in children,” *Turk Pediatri Ars*, vol. 49, no. 2, pp. 91–98, 2014, doi: 10.5152/TPA.2014.2010.
- [5] T. J. Jackson, S. Mostoufi-Moab, C. Hill-Kayser, N. J. Balamuth, and A. Arkader, “Musculoskeletal complications following total body irradiation in hematopoietic stem cell transplant patients,” *Pediatr Blood Cancer*, vol. 65, no. 4, Apr. 2018, doi: 10.1002/PBC.26905.
- [6] C. Peters et al., “Total Body Irradiation or Chemotherapy Conditioning in Childhood ALL: A Multinational, Randomized, Noninferiority Phase III Study,” *J Clin Oncol*, vol. 39, pp. 295–307, 2020, doi: 10.1200/JCO.20.
- [7] J. A. Kaplan, *Kaplan JA. Leukemia in Children. Pediatr Rev. 2019 Jul;40(7):319-331. doi: 10.1542/pir.2018-0192. PMID: 31263040. 2019. Accessed: Apr. 04, 2023. [Online]. Available: Kaplan JA. Leukemia in Children. Pediatr Rev. 2019 Jul;40(7):319-331. doi: 10.1542/pir.2018-0192. PMID: 31263040.*
- [8] S. Anak and M. Elli, “Pediatrik Akut Lenfoblastik Lösemide Hematopoetik Kök Hücre Nakli,” *Çocuklar Kök Hücre Nakli*, 2020.
- [9] P. M. Pillai and W. L. Carroll, *Lanzkowsky’s Manual of Pediatric Hematology and Oncology, Seventh Edition, Chapter 18; Acute Lymphoblastic Leukemia*. 2022.
- [10] H. Apak, “Çocukluk çağı lösemileri, Childhood Leukemias. 2006;(0212):189– 96.,” 2006.
- [11] S. P. Hunger and C. G. Mullighan, “Acute Lymphoblastic Leukemia in Children,” *N Engl J Med*, vol. 373, no. 16, pp. 1541–1552, Oct. 2015, doi: 10.1056/NEJMRA1400972.
- [12] L. Y. Soycan, “Akut lenfoblastik lösemi: Tanı, Klinik,” in *Pediatrik Hematoloji*, 2011, pp. 597–609.
- [13] Y. Puckett and O. Chan, “Acute Lymphocytic Leukemia,” *StatPearls*, Jun. 2022, Accessed: Apr. 04, 2023. [Online]. Available: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459149/>
- [14] B. A. Aksoy and C. Bozkurt, *Dr. Sami Ulus Pediatri, Lösemiler*. 2021.
- [15] N. Çetingül, “Lökomogenezis: Patogenez,” in *Pediatrik Hematoloji*, 2011.
- [16] D. G. Tubergen, A. Bleyer, A. K. Ritchey, and E. Friehling, *The Leukemias, Nelson Textbook of Pediatrics. 21th edition, Chapter 522*. 2020.
- [17] H. Ören, *Yurdakök Pediatri; Cilt 3, Lösemiler, Bölüm 24*. 2017.
- [18] D. A. Arber et al., “The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia,” *Blood*, vol. 127, no. 20, pp. 2391–2405, May 2016, doi: 10.1182/BLOOD-2016-03-643544.
- [19] A. Gutierrez and Silverman L., *Acute Lymphoblastic Leukemia. In: Orkin S, Fisher D, Ginsburg D, Look T, Lux S, editors. Nathan and Oski’s Hematology and Oncology of Infancy and Childhood. 8th ed. 2015. p. 1527–54. 2015.*
- [20] T. Uzunhan and Z. Karakaş, “Çocukluk Çağı Akut Lenfoblastik Lösemisi. 2012;12(1):6–15.,” 2012.

- [21] M. Shahriari, N. Shakibazad, S. Haghpanah, and K. Ghasemi, "Extramedullary manifestations in acute lymphoblastic leukemia in children: a systematic review and guideline-based approach of treatment," *Am J Blood Res*, vol. 10, no. 6, p. 360, 2020, Accessed: Apr. 05, 2023. [Online]. Available: /pmc/articles/PMC7811904/
- [22] "Hunger SP, Lu X, Devidas M, et al. Improved survival for children and adolescents from 1990-2005: a report from the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol* 2012;30:16639." 2012.
- [23] "Aur RJ, Simone J, Hustu HO, et al. Central nervous system therapy and combination chemotherapy of childhood lymphocytic leukemia. *Blood* 1971;37:27281." 1971.
- [24] "Riehm H, Gadner H, Henze G, Langermann HJ, Odenwald E. The Berlin childhood acute lymphoblastic leukemia therapy study, 1970-1976. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1980;2:299-306." 1980.
- [25] "Bhatia S, Landier W, Hageman L, et al. 6MP adherence in a multiracial cohort of children with acute lymphoblastic leukemia: a Children's Oncology Group study. *Blood* 2014;124:234553." 2014.
- [26] J. D. Rosenzweig and M. L. Sulis, *Pediatric Hematology & Oncology Secrets*, 2nd Edition. Elsevier Health Sciences, 2023.
- [27] H. Ören, *Yurdakök Pediatri; Cilt 3, Lösemiler, Bölüm 24*. 2017.
- [28] E. Friehling, D. G. Tubergen, A. Bleyer, and K. A. Ritchey, *The Leukemias, Nelson Textbook of Pediatrics. 21th edition, Chapter 522.2*. 2020.
- [29] A. Redner and R. Kessel, "Lanzkowsky's Manual of Pediatric Hematology and Oncology, Seventh Edition, Chapter 19; Acute Myeloid Leukemia," 2022, pp. 439–458.
- [30] S. Anak and E. Uysalol, "Akut Miyeloid Lösemi (AML), Çocuk Dergisi, Vol. 12." pp. 153–158, 2012. doi: 10.5222/j.child.2012.153.
- [31] D. G. Tubergen, A. Bleyer, E. Friehling, and A. K. Ritchey, "The Leukemias, Nelson Textbook of Pediatrics. 21th edition," 2020, pp. 2656–2656.
- [32] B. A. Aksoy and C. Bozkurt, "Dr. Sami Ulus Pediatri, Lösemiler," 2021, pp. 1011–1012.
- [33] S. M. Smith, N. Hijiya, and K. M. Sakamoto, "Chronic Myelogenous Leukemia in Childhood," *Curr Oncol Rep*, vol. 23, no. 4, Apr. 2021, doi: 10.1007/S11912-021-01025-X.
- [34] J. Chen and N. Hijiya, "Pediatric Hematology & Oncology Secrets, Chronic Myeloid Leukemia/Other Leukemia," 2023, pp. 169–171.
- [35] A. Kumar Gupta, J. P. Meena, A. Chopra, P. Tanwar, and R. Seth, "Review Article Juvenile myelomonocytic leukemia-A comprehensive review and recent advances in management," *Am J Blood Res*, vol. 11, no. 1, pp. 1–21, 2021, Accessed: Apr. 06, 2023. [Online]. Available: www.AJBlood.us/
- [36] CM Niemeyer, "Chronic Myelomonocytic Leukemia in Childhood: A Retrospective Analysis of 110 Cases," *Blood, Volume 89, Issue 10*, 1997.
- [37] M. Radinsky and J. D. Fish, "Lanzkowsky's Manual of Pediatric Hematology and Oncology, Seventh Edition, Chapter 33; Evaluation, investigations, and management of late effects of childhood cancer,"
- [38] A. K. Agrawal and J. Feusner, "Lanzkowsky's Manual of Pediatric Hematology and Oncology, Chapter 32; Supportive care of patients with cancer," 2022, pp. 696–698.
- [39] Z. Karakaş and T. Fışgın, "Kök Hücre Nakli Hematopoetic Stem Cell Transplantation in Childhood, Klinik Tıp Pediatri Dergisi Cilt: 11 Sayı: 6 Kasım - Aralık 2019 Sf No: 273 - 279." 2019.
- [40] H. Abdel-Azim and M. A. Pulsipher, "Lanzkowsky's Manual of Pediatric Hematology and Oncology, Seventh Edition, Chapter 30," 2022, pp. 623–657.
- [41] A. Tanyeli, B. Tavil, and M. G. Aslan, "Pretransplant dönemde hasta değerlendirilmesi, Çocuklarda Kök Hücre Nakli, 1.baskı, Ankara, Türkiye Klinikleri," pp. 14–24, 2020.

- [42] GT. Karasu, "Hematopoetik Kök Hücre Transplantasyonu, Yurdakök M, editor. Yurdakök Pediatri. 1st ed.," 2017, pp. 3453–3461.
- [43] A. S. Kanate *et al.*, "Indications for Hematopoietic Cell Transplantation and Immune Effector Cell Therapy: Guidelines from the American Society for Transplantation and Cellular Therapy," *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, vol. 26, no. 7, pp. 1247–1256, Jul. 2020, doi: 10.1016/j.bbmt.2020.03.002.
- [44] "Öztürk G, Atay D, Akçay A. Akut lenfoblastik lösemi. Çocuklarda Kök Hücre Nakli. 2020;1:64–72.," 2020.
- [45] B. Tavail, "Allojenik Hematopoietik Kök Hücre Transplantasyonunda Hazırlık Rejimleri Conditioning Regimens in Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. Arch Med Rev J. 23(1):32–41.,".
- [46] A. Paix *et al.*, "Total body irradiation in allogeneic bone marrow transplantation conditioning regimens: A review," *Crit Rev Oncol Hematol*, vol. 123, pp. 138–148, Mar. 2018, doi: 10.1016/J.CRITREVONC.2018.01.011.
- [47] C.-L. Kitko, K. Gatwood, and J. Connelly, "Hematopoietic Stem Cell Transplantation for the Pediatric Hematologist/Oncologist; Chapter 9; Conditionin Regimens and Their Scientific Rationale," 2018, pp. 139–167.
- [48] İ. Bayram, "Kök hücre nakli sonrası erken komplikasyonlar, Çocuklarda kök hücre nakli, 1. baskı, Ankara, Türkiye Klinikleri," pp. 129–137, 2020.
- [49] ZN. Ozdemir and S. Civriz Bozdağ, "Graft failure after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Transfus Apher Sci. 2018;57(2):163–7.," 2018, [Online]. Available: [https://www.trasci.com/article/S1473-0502\(18\)30132-0/fulltext](https://www.trasci.com/article/S1473-0502(18)30132-0/fulltext)
- [50] S. Corbacioglu *et al.*, "Diagnosis and severity criteria for sinusoidal obstruction syndrome/veno-occlusive disease in pediatric patients: a new classification from the European society for blood and marrow transplantation," *Nature Publishing Group*, vol. 53, 2017, doi: 10.1038/bmt.2017.161.
- [51] E. J. Chow *et al.*, "Late Effects Surveillance Recommendations among Survivors of Childhood Hematopoietic Cell Transplantation: A Children's Oncology Group Report," *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, vol. 22, no. 5, pp. 782–795, May 2016, doi: 10.1016/J.BBMT.2016.01.023.
- [52] F. T. Küpesiz and A. Küpesiz, "Hematopoietik Kök Hücre Transplantasyonu Sonrası Uzun Dönemde İzlem, Komplikasyonlar ve Yaşam Kalitesi, Çocuklarda Kök Hücre Nakli, 1. baskı, Ankara, Türkiye Klinikleri," pp. 138–142, 2020.
- [53] M. A. Pulsipher *et al.*, "National Cancer Institute, National Heart, Lung and Blood Institute/Pediatric Blood and Marrow Transplantation Consortium First International Consensus Conference on Late Effects after Pediatric Hematopoietic Cell Transplantation: The Need for Pediatric-Specific Long-Term Follow-up Guidelines," *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, vol. 18, no. 3, pp. 334–347, Mar. 2012, doi: 10.1016/J.BBMT.2012.01.003.
- [54] A. C. Dietz *et al.*, "Late Effects Screening Guidelines after Hematopoietic Cell Transplantation (HCT) for Inherited Bone Marrow Failure Syndromes (IBMFS): Consensus Statement from the Second Pediatric Blood and Marrow Transplant Consortium International Conference on Late Effects after Pediatric HCT," *Biol Blood Marrow Transplant*, vol. 23, no. 9, p. 1422, Sep. 2017, doi: 10.1016/J.BBMT.2017.05.022.
- [55] C. C. Dvorak *et al.*, "NCI, NHLBI/PBMTC First International Conference on Late Effects after Pediatric Hematopoietic Cell Transplantation: Endocrine Challenges-Thyroid Dysfunction, Growth Impairment, Bone Health, & Reproductive Risks," *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, vol. 17, pp. 1725–1738, 2011, doi: 10.1016/j.bbmt.2011.10.006.
- [56] U. Paetow, P. Bader, and W. Chemaitilly, "A systematic approach to the endocrine care of survivors of pediatric hematopoietic stem cell transplantation," *Cancer and Metastasis Reviews*, vol. 39, no. 1. Springer, pp. 69–78, Mar. 01, 2020. doi: 10.1007/s10555-020-09864-z.

- [57] J. Sanders, "Growth and development after hematopoietic cell transplant in children. Bone Marrow Transplantation, 41(2), 223–227," 2007.
- [58] F. Baş and Z. Y. Abalı, "Yurdakök Pediatri, 2017, Chapter 21," M. Yurdakök, Ed., 2017, pp. 4073–4081.
- [59] F. Darendeliler and Y. Z. Abalı, "Yurdakök Pediatri, 2017, Cilt 4, Bölüm 1," M. Yurdakök, Ed., 2017, pp. 3905–3909.
- [60] S. Baş and A. Bereket, "Yurdakök Pediatri, 2017, Cilt 4, Bölüm 2," 2017, pp. 3909–3925.
- [61] M. Şakar and V. N. Baş, "Sami Ulus Pediatri, Kısım 10, Bölüm 5," Z. Akelma, Ed., 2021, pp. 569–573.
- [62] T. O. İnce, M. Kondolot, and S. S. Yalçın, "BÜYÜMENİN İZLENMESİ VE BÜYÜME DURAKLAMASI, Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi, 2011; 5(3): 181-192," 2011.
- [63] N. M. Mehta *et al.*, "Defining pediatric malnutrition: A paradigm shift toward etiology-related definitions," *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*, vol. 37, no. 4, pp. 460–481, Jul. 2013, doi: 10.1177/0148607113479972.
- [64] P. Becker, "Consensus Statement of the Academy of Nutrition and Dietetics/American Society for Parenteral and Enteral Nutrition: Indicators Recommended for the Identification and Documentation of Pediatric Malnutrition (Undernutrition)," *Nutrition in Clinical Practice Volume 30 Number 1 February 2015 147–161* © 2014 American Society for Parenteral and Enteral Nutrition and Academy of Nutrition and Dietetics, 2014, doi: 10.1177/0884533614557642.
- [65] B. Altaş and Z. Kuloğlu, "MALNUTRİSYONLU ÇOCUĞA YAKLAŞIM, Türkiye Çocuk Hast. Derg., 2011; 5(1): 54-64."
- [66] A. Gurunathan, J. Bailer, and J. L. Freedman, "Hematopoietic Stem Cell Transplantation for the Pediatric Hematologist/Oncologist; Chapter 13; Nutrition in the Peri-HSCT Period," 2018, pp. 201–207.
- [67] W. Chemaitilly *et al.*, "Final height in pediatric patients after hyperfractionated total body irradiation and stem cell transplantation," *Bone Marrow Transplant*, vol. 40, no. 1, pp. 29–35, Jul. 2007, doi: 10.1038/SJ.BMT.1705694.
- [68] J. E. Sanders, K. A. Guthrie, P. A. Hoffmeister, A. E. Woolfrey, P. A. Carpenter, and F. R. Appelbaum, "Final adult height of patients who received hematopoietic cell transplantation in childhood," *Blood*, vol. 105, no. 3, pp. 1348–1354, Feb. 2005, doi: 10.1182/BLOOD-2004-07-2528.
- [69] Z. Huma, F. Boulad, P. Black, G. Heller, and C. Sklar, "Growth in Children After Bone Marrow Transplantation for Acute Leukemia," *Blood*, Vol 86, No:2 (July 15), pp. 819–824, 1995.
- [70] J. E. Sanders *et al.*, "Thyroid function following hematopoietic cell transplantation in children: 30 years' experience," *Blood*, vol. 113, no. 2, pp. 306–308, Jan. 2009, doi: 10.1182/BLOOD-2008-08-173005.
- [71] "Diabetes Mellitus in Long-Term Survivors of Pediatric Hemato...: Journal of Pediatric Hematology/Oncology." https://journals.lww.com/jpho-online/Abstract/2004/02000/Diabetes_Mellitus_in_Long_Term_Survivors_of.3.aspx (accessed Apr. 27, 2023).
- [72] M. Taskinen, U. M. Saarinen-Pihkala, L. Hovi, and M. Lipsanen-Nyman, "Impaired glucose tolerance and dyslipidaemia as late effects after bone-marrow transplantation in childhood," *Lancet*, vol. 356, no. 9234, pp. 993–997, Sep. 2000, doi: 10.1016/S0140-6736(00)02717-3.
- [73] F. Orio *et al.*, "Endocrinopathies after Allogeneic and Autologous Transplantation of Hematopoietic Stem Cells," 2014, doi: 10.1155/2014/282147.
- [74] A. Petryk *et al.*, "Prospective study of changes in bone mineral density and turnover in children after hematopoietic cell transplantation," *J Clin Endocrinol Metab*, vol. 91, no. 3, pp. 899–905, Mar. 2006, doi: 10.1210/JC.2005-1927.

- [75] S. Bhatia, N. K. C. Ramsay, D. Weisdorf, H. Griffiths, and L. L. Robison, "Bone mineral density in patients undergoing bone marrow transplantation for myeloid malignancies," *Bone Marrow Transplant*, vol. 22, no. 1, pp. 87–90, 1998, doi: 10.1038/SJ.BMT.1701275.
- [76] C. C. Dvorak *et al.*, "SAFETY OF HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION IN CHILDREN LESS THAN THREE YEARS OF AGE," <http://dx.doi.org/10.1080/08880010802243524>, vol. 25, no. 8, pp. 705–722, Nov. 2009, doi: 10.1080/08880010802243524.
- [77] A. Cohen *et al.*, "Final height of patients who underwent bone marrow transplantation during childhood," *Arch Dis Child*, vol. 74, no. 5, pp. 437–440, 1996, doi: 10.1136/ADC.74.5.437.
- [78] G. Giorgiani *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*, vol. 86, no. 2, pp. 825–831, Jul. 1995, doi: 10.1182/BLOOD.V86.2.825.BLOODJOURNAL862825.
- [79] J. G. Sfeir *et al.*, "Diagnosis of GH Deficiency as a Late Effect of Radiotherapy in Survivors of Childhood Cancers," 2018, doi: 10.1210/jc.2018-01204.



8. ÖZGEÇMİŞ

I- Bireysel Bilgiler

Adı-Soyadı : Gelincik Rana ARAS
Doğum yeri ve tarihi :
Uyruğu : Türkiye Cumhuriyeti
Medeni durumu : Bekar
İletişim adresi ve telefonu :
Yabancı dili : İngilizce

II- Eğitimi

- Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Ankara/Türkiye (2019-Halen devam etmekte)
- Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara/Türkiye (2018-2019)
- L'Università degli Studi di Ferrara, Tıp Fakültesi, Ferrara/İtalya (2014-2015)
- Süleyman Demirel Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Isparta/Türkiye (2011-2018)
- Adana Gündoğdu Koleji Fen Lisesi, Adana/Türkiye (2007-2011)
- İnönü Üniversitesi Kampüs İlköğretim Okulu, Malatya/Türkiye (2004-2007)
- Sümer İlköğretim Okulu, Malatya/Türkiye (2000-2004)
- Turgut Özal Koleji, Malatya/Türkiye (1999-2000)

III- Unvanları

- Doktor – 2018

IV- Mesleki deneyim

- Ankara Şehir Hastanesi, Ankara/Türkiye (2019-Halen devam etmekte)
- Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara/Türkiye (2018-2019)
- Sinop Atatürk Devlet Hastanesi, Pratisyen Hekim, Sinop/Türkiye (2018)
- Çukurova Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Departmanı, Internship, Adana/Türkiye (Temmuz 2014)

- Kaohsiung Medical University, The School of Medicine, Department of Medical Genetics, Research Program, Kaohsiung/Tayvan, (Ağustos 2013)
- Turkish Medical Students' International Committee, Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıp Eğitimi Sorumlusu, Isparta/Türkiye (2012-2013)

V- Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar

VI- Bilimsel İlgi Alanları

VII- Bilimsel Etkinlikler

- **Aralık 2020**, 64. Türkiye Milli Pediatri Kongresi, Katılımcı
- **Haziran 2021**, Ankara, NRP (Neonatal Resusitasyon Programı) Kursu, Katılımcı
- **Aralık 2021**, Ankara, Anne Sütü Eğitimi Kursu, Katılımcı
- **Ocak 2022**, Ankara, Ankara Şehir Hastanesi-Çocuk Acil ve Yoğun Bakım Derneği, “Ankara Çocuk İleri Yaşam Desteği Eğitimleri” Katılımcı
- **Mayıs 2022**, 8. Ulusal Pediatrik Hematoloji Sempozyumu, Polisiteminin Nadir Bir Nedeni Olarak; HbD Los Angeles, Poster Sunumu

8. EKLER

EK-1: ETİK KURUL



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
İL SAĞLIK MÜDÜRLÜĞÜ
Ankara Şehir Hastanesi
2 Nolu Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı

Sayı : E.Kurul –E2-22-1642 No’lu çalışma

Ankara Şehir Hastanesi Çocuk Hematoloj Kliniği’nden “Kemik İliği Transplantasyonu (KIT) Yapılan Çocuklarda Tüm Vücut Işınlanmasının (TBI) Antropometrik Ölçümlere Etkisi” konulu çalışma incelenmiş olup, Etik açıdan oy birliği ile uygun görülmüştür.

13/04/2022

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Kemik İliği Transplantasyonu (KİT) Yapılan Çocuklarda Tüm Vücut Işımlanmasının (TBI) Antropometrik Ölçümlere Etkisi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	-

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Ankara Şehir Hastanesi 2 Nolu Klinik Araştırmalar Etik Kurul
	AÇIK ADRESİ:	Üniversiteler Mah. Bilkent Cad. No:1 ÇANKAYA /ANKARA
	TELEFON	0312 552 66 00
	FAKS	0312 552 99 82
	E-POSTA	ankarash.etikkurul2@saglik.gov.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof. Dr. Namık Yaşar ÖZBEK			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Çocuk Hematoloji Kliniği			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Ankara Şehir Hastanesi			
	VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI	-			
	DESTEKLEYİCİ	-			
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)	-			
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ	-			
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 2	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 3	<input type="checkbox"/>		
FAZ 4		<input type="checkbox"/>			
Gözlemsel ilaç çalışması		<input type="checkbox"/>			
Tıbbi cihaz klinik araştırması		<input type="checkbox"/>			
İn vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları		<input type="checkbox"/>			
İlaç dışı klinik araştırma	<input type="checkbox"/>				
Diğer ise belirtiniz: Retrospektif Çalışma (Dr. Gelincik Rana ARAS'ın tezi)					
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input type="checkbox"/>	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>	

2 Nolu Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: **Prof.Dr.Fuat Emre CANPOLAT**

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Kemik İliği Transplantasyonu (KİT) Yapılan Çocuklarda Tüm Vücut Işınlanmasının (TBI) Antropometrik Ölçümlere Etkisi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	-

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili		
		ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama				
	SİGORTA	<input type="checkbox"/>				
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input type="checkbox"/>				
	BİYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	<input type="checkbox"/>				
	İLAN	<input type="checkbox"/>				
	YILLIK BİLDİRİM	<input type="checkbox"/>				
	SONUÇ RAPORU	<input type="checkbox"/>				
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	<input type="checkbox"/>				
	DİĞER:	<input type="checkbox"/>				
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: E2-22-1642		Tarih: 13/04/2022			
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.					

2 Nolu Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof.Dr.Fuat Emre CANPOLAT

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Kemik İliği Transplantasyonu (KİT) Yapılan Çocuklarda Tüm Vücut İşlenmesinin (TBI) Antropometrik Ölçümlere Etkisi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	-

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
Başkanın Unvanı / Adı / Soyadı:	Prof. Dr. Fuat Emre CANPOLAT

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile İlişki		Katılım *		İmza
			E	K	E	H	E	H	
Prof. Dr. Fuat Emre CANPOLAT	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Neonatoloji	Ankara Şehir Hastanesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. İlkan TATAR	Anatomi	Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Dilek ŞAHİN	Kadın Hastalıkları ve Doğum /Perinatoloji	Ankara Şehir Hastanesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Mehmet Ali Nahit ŞENDUR	Tıbbi Onkoloji	Ankara Şehir Hastanesi (YBÜ)	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Bilgen BAŞGUT	Farmakoloji	Başkent Üniversitesi Eczacılık Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Özlem Yılmaz TAŞDELEN	Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon	Ankara Şehir Hastanesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Bedi DİNÇ	Tıbbi Mikrobiyoloji	Ankara Şehir Hastanesi (S.B.Ü.)	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Hayriye Gözde KANMAZ KUTMAN	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Neonatoloji	Ankara Şehir Hastanesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Gülhan KURTOĞLU ÇELİK	Acil Tıp	Ankara Şehir Hastanesi (YBÜ)	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Ayça Tuba DUMANLI ÖZCAN	Anestezi ve Reanimasyon	Ankara Şehir Hastanesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Dilek ÖZTAŞ	Halk Sağlığı	Ankara Şehir Hastanesi (YBÜ)	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Muhammet Kadri ÇOLAKOĞLU	Gastroenteroloji Cerrahisi	Ankara Şehir Hastanesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Sağ. Mens. Olm. Üye. Mehmet Hilmi ŞEÇİLMİŞ	İktisat Maliye	Emekli	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Av. Mesut KELEKÇİBAŞI	Hukuk	Serbest Avukat	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Mühendis Merve ÖZYÜKSEL	Biyomedikal Mühendis	Ankara Şehir Hastanesi/ CCN Teknik	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	

*:Toplantıda Bulunma

2 Nolu Etik Kurul Başkanının Unvanı/Adı/Soyadı:Prof.Dr.Fuat Emre CANPOLAT

EK-2: HASTA TAKİP FORMU

HASTA SIRA NUMARASI:

İSİM SOYİSİM / TC KİMLİK NU/ TELEFON	
ARŞİV NU / KABUL NU	
DOĞUM TARİHİ	
TANI	
CİNSİYET - TBI PUBERTAL DURUM (TANNER)	
TBI TARİHİ- TBI YAŞI - EK RADYOTERAPİ	
KİT TARİHİ - VERİCİ HLA UYUMU	
PRE TBI BOY VE KİLO (SDS)	
TBI DOZ	Almadı [] 2x200 cGY, 3 gün, total doz 1200 cGY [] Diğer:
HAZIRLIK REJİMİ KEMOTERAPİ	Etoposid [] Siklofosamid [] Busulfan [] Fludarabin [] ATG [] Thiotepa [] Melfalan []
GVHD PROFİLAKSİ	Siklosporin A [] MTX [] Diğer:
GVHD - NE ZAMAN	
EK HASTALIK	
KORTİKOSTEROİD KULLANIMI	
PRE TBI LAB	TSH: sT4: sT3: Ca: P: ALP: PTH: 25-OH VİT D: Mg: T. prot: Alb: Ferritin: Zn: B12: Folat:
PRE TBI KMD	T skor: BMD: Z skor:

POST TBI KMD	T skor:	BMD:					
POST TBI 3. AY LAB	Z skor:	TSH:	sT4:	sT3:	PTH:	25-OH VİT D:	Mg:
		Ca:	P:	ALP:	Zn:	B12:	Folat:
		T. prot:	Alb:	Ferritin:			
POST TBI 6. AY LAB	TSH:	sT4:	sT3:	PTH:	25-OH VİT D:	Mg:	
	Ca:	P:	ALP:	Zn:	B12:	Folat:	
	T. prot:	Alb:	Ferritin:				
POST TBI 12. AY LAB	TSH:	sT4:	sT3:	PTH:	25-OH VİT D:	Mg:	
	Ca:	P:	ALP:	Zn:	B12:	Folat:	
	T. prot:	Alb:	Ferritin:				
	IGF-1:	IGFBP3:	GH:				
POST TBI 24. AY LAB	TSH:	sT4:	sT3:	PTH:	25-OH VİT D:	Mg:	
	Ca:	P:	ALP:	Zn:	B12:	Folat:	
	T. prot:	Alb:	Ferritin:				
	IGF-1:	IGFBP3:	GH:				
POST TBI 36. AY LAB	TSH:	sT4:	sT3:	PTH:	25-OH VİT D:	Mg:	
	Ca:	P:	ALP:	Zn:	B12:	Folat:	
	T. prot:	Alb:	Ferritin:				
	IGF-1:	IGFBP3:	GH:				
POST TBI 3. AY BOY VE KİLO							
POST TBI 6. AY BOY VE KİLO							
POST TBI 12. AY BOY VE KİLO							
POST TBI 24. AY BOY VE KİLO							
POST TBI 36. AY BOY VE KİLO							
POST TBI 4. YIL VE SONRASI BOY VE KİLO							
KOMPLİKASYONLAR							

EK NOT: