TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUKLARDA ALLOJENEİK HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE TRANSPLANTASYONUNUN KEMİK MİNERAL DANSİTESİ ÜZERİNE ETKİSİ

Dr. Hakan GÜVENİR

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Mehmet ERTEM

ANKARA
2010

KABUL VE ONAY

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Tıpta Uzmanlık eğitimi çerçevesinde yürütülmüş olan

"Çocuklarda Allojenik Hematopoetik Kök Hücre Transplantasyonunun Kemik Mineral Dansitesi Üzerine Etkisi"

başlıklı Dr. Hakan Güvenir'e ait bu çalışma aşağıdaki jüri tarafından **Tıpta Uzmanlık Tezi** olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 27/12/2010

Prof. Dr. Zümrüt UYSAL

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Jüri Başkanı

Prof.Dr.Mehmet ERTEM

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Pediatrik Hematoloji Bilim Dalı

Tez Danışmanı

Doç.Dr.Zeynep ŞIKLAR

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Pediatrik Endokrinoloji Bilim Dalı

Üye

ÖNSÖZ

Asistanlık eğitimine başladığım ilk günden itibaren her zaman beni destekleyen, iyi bir çocuk hekimi olarak yetişmemde büyük emekleri olan ve asla haklarını ödeyemeyeceğim Anabilim Dalı başkanımız Prof. Dr. Semra Atalay ve başkan yardımcılarımız Prof. Dr. Merih Berberoğlu ve Doç. Dr. Ergin Çiftçi başta olmak üzere tüm değerli hocalarıma,

Tez çalışmamın her aşamasında benden desteğini esirgemeyen, bilgi ve deneyimlerini paylaşan, ideal bir bilimsel çalışmanın nasıl yapılması gerektiği konusunda aydınlanmamı sağlayan tez danışmanım sayın hocam Prof. Dr. Mehmet Ertem'e,

Tezin her aşamasında yardımlarını esirgemeyen, öneri ve eleştirileriyle büyük destek veren sayın hocalarım Doç. Dr. Zeynep Şıklar ve Yrd. Doç. Dr. Talia İleri' ye,

Asistanlığım boyunca hep yanımda olan, beni destekleyen ve yüreklendiren sayın hocalarım Prof. Dr. Pelin Bilir ve Prof. Dr. Halise Devrimci Özgüven'e,

Uzun asistanlık maratonu boyunca, çalışmaktan büyük keyif aldığım ve her birini kardeşim gibi sevdiğim tüm asistan arkadaşlarıma, bilgi ve deneyimlerini paylaşarak yardımlarını esirgemeyen tüm uzmanlarıma,

Her sıkıntımda yanımda olan ve desteklerini esirgemeyen, dosttan öte iki kişiye Dr. Hilal Cengiz, Dr. M. Gökalp Bolkent' e

Tez çalışmam sırasında desteğiyle, deneyimleriyle ve özellikle de yaptığı çevirilerle büyük katkı sağlayan kardeşim Uzm. Fzt. Hülya Güvenir Şahin' e,

Ve… Tüm hayatım boyunca yanımda olan, hiçbir zaman desteklerini esirgemeyen, hangi konumda olursam olayım öncelikle "insan" olmanın önemli olduğunu bana öğreten ve şu anki duruma gelebilmemin asıl mimarı olan anne ve babama sonsuz teşekkürler…

Dr. Hakan GÜVENİR

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

KABUL VE ONAY i

ÖNSÖZ ii

İÇİNDEKİLER iii

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ vi

ŞEKİLLER ve GRAFİKLER DİZİNİ viii

TABLOLAR DİZİNİ ix

1. GİRİŞ VE AMAÇ 1

2. GENEL BİLGİLER 4

2. 1. Hematopoetik Kök Hücre Transplantasyonu 4

2. 1. 1. HKHT' nin Tarihçesi 4

2. 1. 2. Türkiye' de HKHT' nin Tarihçesi 6

2. 1. 3. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi (AÜTF) Pediatrik Kemik İliği Transplantasyon (KİT) Ünitesi 7

2. 1. 4. Hematopoetik Kök Hücre 8

2. 1. 5. Hematopoetik Kök Hücre Kaynakları 8

2. 1. 6. HKHT Tipleri 11

2. 1. 7. Pediatrik HKHT Endikasyonları 12

2. 1. 8. HKHT Süreci 14

2. 1. 9. HKHT Sonrası Komplikasyonlar 17

2. 1. 10. HKHT Sonrası Prognoz 24

2. 2. İskelet Sistemi 25

2. 2. 1. Kemiğin Yapısı 25

2. 2. 2. Kemik Hücreleri 26

2. 2. 3. Kemik Metabolizmasının Biyokimyasal Belirleyicileri 27

2. 2. 4. Normal Kemik Mineralizasyonu Üzerine Etkisi Olan Faktörler 30

2. 2. 5. Kemik Yapım ve Yıkımının Belirleyicileri 32

2. 2. 6. Kemik Mineralizasyon Ölçümleri 33

2. 2. 7. Çocuklarda Osteoporoz 38

2. 2. 8. Kemoterapinin Büyüme ve Kemik Mineralizasyonu Üzerine Etkisi 41

2. 2. 9. Radyoterapinin Büyüme ve Kemik Mineralizasyonu Üzerine Etkisi 44

3. HASTALAR VE YÖNTEMLER 45

3. 1. Araştırmanın Deseni 45

3. 2. Araştırmanın Örneklemi 45

3. 2. 1. Örnekleme Giriş Kriterleri 45

3. 2. 2. Örneklemden Dışlanma Kriterleri 45

3. 3. Hastaların İzlemi 46

3. 4. HKHT Öncesi Tedavi, Hazırlama Rejimleri ve GVHH Profilaksisi 46

3. 5. Hastaların HKHT Sonrası Beslenmesi 48

3. 6. KMD Değerlendirilmesi ve Tanımlar 48

3. 7. Antropometrik Ölçümler, Pubertal Değerlendirme, Endokrin Sorunlar 49

3. 8. Kemik Metabolizmasıyla İlgili Biyokimyasal Değerlendirme 50

3. 9. Kemik Kaybı İçin Risk Faktörleri 50

3. 10. Kemik Fraktürü Gelişme Durumu 51

3. 11. Araştırmanın Etik Yönleri 51

3. 12. Verilerin İstatistiksel Değerlendirimi 51

4. BULGULAR 52

5. TARTIŞMA 69

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER 78

7. ÖZET 81

8. SUMMARY 83

9. KAYNAKLAR 85

10. EKLER 100

EK 1. Dosya Tarama Formu 100

EK 2. Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Pediatrik Endokrinoloji Bilim Dalı Tarafından Oluşturulan Sağlıklı Çocuklarda Yaş ve Cinsiyet Uyumlu Kemik Mineral Dansitesi Değerleri 102

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

AAA : Akkiz Aplastik Anemi

ALL : Akut Lenfoblastik Lösemi

AML : Akut Myelositer Lösemi

ALP : Alkalen fosfataz

ACTH : Adrenokortikotropik hormon

BH : Büyüme hormonu

Ca : Kalsiyum

CsA : Siklosporin A

DEXA : Dual Enerji X-Ray Absorbsiyometri

FSH : Folikül stimüle edici hormon

FAA : Fankoni Aplastik Anemisi

G-CSF : Granülosit koloni stimülan faktör

Gy : Grey

GVHH : Graft Versus Host Hastalığı

HKHT : Hematopoetik Kök Hücre Transplantasyonu

HKH : Hematopoetik kök hücre

HLA : İnsan lökosit antijeni

HLH : Hemofagositik Lenfohistiositoz

IGF 1 : İnsülin benzeri büyüme faktörü 1

IGF 2 : İnsülin benzeri büyüme faktörü 2

KİT : Kemik İliği Transplantasyonu

KMD : Kemik Mineral Dansitesi

KT : Kemoterapi

KML : Kronik Myelositer Lösemi

LH : Luteinize edici hormon

MDS : Myelodisplastik Sendrom

Mtx : Metotreksat

Mg : Magnezyum

mRNA : Mesajcı Ribonükleik Asit

PTH : Parathormon

PKHT : Periferik Kök Hücre Transplantasyonu

P : Fosfor

RT : Radyoterapi

TGF β : Transforme edici büyüme faktörü β

TRAP : Tartarat rezistans asit fosfataz

Vit D : Vitamin D

ŞEKİLLER ve GRAFİKLER DİZİNİ

Sayfa No:

Şekil 2. 1. Hematopoetik kök hücrelerden matür kan hücrelerinin gelişimi.....9

Şekil 2. 2. Normal ve osteoporotik kemiğin yapısal görünümü.....38

Grafik

Grafik 4. 1. Hastaların tanılarına göre dağılımı 53

TABLOLAR DİZİNİ

Sayfa No:

Tablo 2. 1. EBMT 2008 verilerine göre HKHT endikasyonları 13

Tablo 2. 2. AÜTF Pediatrik KİT ünitesi verilerine göre HKHT endikasyonları 13

Tablo 2. 3. Akut GVHH Evrelemesi 21

Tablo 2. 4. KMD Z skoruna göre kemik mineralizasyon bozuklukları 41

Tablo 4. 1. Hastaların cinsiyet dağılımı 53

Tablo 4. 2. Hastaların kök hücre transplantasyonu sırasındaki yaşları 53

Tablo 4. 3. Hastaların tanı gruplarına göre dağılımı 54

Tablo 4. 4. Hastaların tanı ile HKHT arası ve KİT ünitesinde kalış süreleri 54

Tablo 4. 5. Hastaların radyoterapi alma durumları 55

Tablo 4. 6. Hastalarda HKHT öncesi pubertal durumları 55

Tablo 4. 7. Verici dağılımı 56

Tablo 4. 8. Kök hücre kaynağı 56

Tablo 4. 9. HKHT sonrası KİT ünitesinde kalış süreleri 56

Tablo 4. 10. Hastaların HKHT öncesi aldıkları hazırlama rejimi 57

Tablo 4. 11. GVHH profilaksisi 58

Tablo 4. 12. GVHH gelişme durumuna göre dağılım 58

Tablo 4. 13. Hastaların aldıkları kümülatif CsA dozu 59

Tablo 4. 14. Hastaların aldıkları kümülatif steroid dozu ve süresi 59

Tablo 4. 15. Hastaların total parenteral nutrisyon alma durumlarının değerlendirimi 59

Tablo 4. 16. Hastaların bazal KMD ve KMD Z skorları 60

Tablo 4. 17. Hastaların bazal kemik mineralizasyon durumları 60

Tablo 4. 18. Hastaların tanı gruplarına göre bazal kemik mineralizasyon durumları 61

Tablo 4. 19. Bazal KMD Z skoru normal ve düşük olan hastaların dağılımı .. 61

Tablo 4. 20. Hastaların bazal endokrin sorunları 62

Tablo 4. 21. HKHT öncesi düşük KMD Z skoru ile endokrinopati birlikteliği 63

Tablo 4. 22. Hastaların HKHT sonrası KMD ve KMD Z skorları 64

Tablo 4. 23. Hastaların HKHT sonrası kemik mineralizasyon durumları 65

Tablo 4. 24. Hastaların tanı gruplarına göre HKHT sonrası kemik mineralizasyon durumları 65

Tablo 4. 25. HKHT sonrası KMD Z skoru normal ve düşük olan hastaların dağılımı 66

Tablo 4. 26. HKHT sonrası hastaların endokrin sorunları 67

Tablo 4. 27. HKHT sonrası düşük KMD Z skoru ile endokrinopati birlikteliği 68

Tablo 4. 28. Bazal ve HKHT sonrası KMD ve KMD Z skorlarının karşılaştırılması 69

Tablo 4. 29. Tanı gruplarının karşılaştırılması 70

Tablo 4. 30. Gruplara göre bazal ve HKHT sonrası KMD değerleri 71

Tablo 4. 31. Gruplara göre bazal ve HKHT sonrası KMD Z skorları 71

Tablo 4. 32. Bazaldeki KMD Z skorunun HKHT sonrasına etkisi 72

Tablo 4. 33. HKHT sonrası KMD Z skoru normal ve düşük olan hastaların karşılaştırılması 74

Tablo 4. 34. HKHT sonrası osteoporotik olan ve olmayan hastaların karşılaştırılması 75

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Hematopoetik Kök Hücre Transplantasyonu (HKHT), son yıllarda dünyada ve ülkemizde artan sıklıkta uygulanan bir tedavi yöntemi haline gelmiştir (1). Dünyada her yıl 50.000' den fazla hastaya HKHT uygulanmaktadır (2). Ülkemizde kök hücre transplantasyonu kavramı 80'li yıllardan itibaren gündeme gelmiştir ve yıllar içerisinde bilgi ve deneyimlerin artmasına paralel olarak merkez sayısı da artmıştır (3). Ülkemizde şu anda çocuk hastalara HKHT uygulayabilen 13 merkez bulunmaktadır. Başlangıçta yılda 5-10 çocuk hastaya uygulama yapılabilirken örneğin 2009 yılında bu sayı 200' e kadar çıkarılabilmiştir (4). Ancak buna rağmen ülkemizdeki HKHT uygulamaları ihtiyacın çok altındadır. Kendi merkezimiz olan Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Kemik İliği Transplantasyon Ünitesi, ülkemizde en fazla sayıda HKHT uygulaması yapan merkezlerden biri olup, yılda ortalama 30-35 hastaya başarıyla HKHT uygulanabilmektedir.

Kök hücre transplantasyonu çoğunlukla malign hematolojik hastalıklar nedeniyle yapılmaktadır (5). Avrupa Kan ve Kemik İliği Transplantasyon Grubu (European Group for Blood and Marrow Transplantation - EBMT)' nun 2008 verilerine göre HKHT uygulanmış hastaların yaklaşık %90' ını lösemi ve lenfomalı hastaların oluşturduğu görülmektedir. Hemoglobinopatiler (thalasemi major, vb.), kemik iliği yetmezlikleri (konjenital ve akkiz aplastik anemiler) ve immün yetmezlikler (ağır kombine immün yetmezlik-SCID vb.) gibi nonmalign hastalıklar ise HKHT endikasyonları arasında yaklaşık %5 gibi çok küçük bir bölümü oluşturmaktadır (6). Ancak ülkemiz gibi bazı ülkelerde ise, HKHT endikasyonu olan hastalıkların sıralaması farklılık göstermektedir. Akraba evliliklerinin yaygın görüldüğü ülkemiz aynı zamanda bir Akdeniz ülkesi olması nedeniyle nonmalign hematolojik hastalıklardan olan thalasemi major bir halk sağlığı sorunudur ve HKHT endikasyonu olan diğer kalıtsal hastalıklardan daha sık görülmektedir (7). Günümüzde thalasemi major için bilinen tek küratif tedavi yöntemi ise HKHT' dir (1). Bu yüzden ülkemizde, gelişmiş ülkelerden farklı olarak HKHT endikasyonları arasında ilk sırada thalasemi major yer almaktadır (8-10).

Her tedavi yönteminde olduğu gibi HKHT' de de bazı komplikasyonlar ortaya çıkabilmektedir (11). Transplantasyon sonrası erken dönemde enfeksiyon, kanama, "graft versus host" hastalığı (GVHH), ilaç toksisitesi (hepatik venooklüzif hastalık) gibi nedenlerle transplantasyona bağlı mortalite görülebilmektedir (12). Ancak son yıllarda etkin destek tedavileriyle transplantasyona bağlı mortalite oranları azalarak yaklaşık %15-25 oranlarına gerilemiş ve hastaların çoğu uzun süreli yaşam şansına kavuşmuştur (12). HKHT sonrası uzun süreli yaşam şansının artması ile geç yan etkiler daha önemli hale gelmiştir. HKHT sonrası en sık görülen geç yan etki kronik GVHH olmakla birlikte, son yıllarda kemik mineral dansitesi (KMD)' de azalma/kemik kaybı gibi ölümcül olmayan ancak yaşam kalitesini belirgin olarak etkileyen sorunlar üzerine dikkat çekilmektedir (13-15).

HKHT sonrası dönemde KMD' yi değerlendiren çalışmalar çoğunlukla malign hastalığa sahip erişkinlerde yapılmıştır. Bu çalışmalarda ortak olarak HKHT sonrası KMD' de belirgin bir azalma olduğu sonucuna varılmıştır. KMD' de azalma kemik mineralizasyon bozukluğunun göstergesi olup osteopenik ya da osteoporotik olma durumuna işaret etmektedir. Erişkin verilerine bakıldığında HKHT sonrası hastaların yaklaşık % 50' sinde osteopeni, % 30-35' inde osteoporoz ve yaklaşık %10' unda osteoporozla ilişkili fraktür geliştiği görülmektedir. Bu nedenle HKHT sonrası erişkin hastalarda düzenli olarak KMD ölçümleri yapılmaktadır. Böylece erken tespit ve tedavi ile kemik kaybı önlenebilmektedir. Ayrıca yapılan çalışmalarda dişi cinsiyet, ileri yaş, fiziksel inaktivite, hipogonadizm, kullanılan steroid ve siklosporin A dozu ve kullanım süreleri, GVHH, HKHT sonrası KMD' de azalma için risk faktörleri olarak tespit edilmiştir (16-24).

Ancak erişkin hastalardaki bu net verilere karşın, çocuk hastalarda HKHT sonrası KMD' yi değerlendiren çalışmalar hem çok az sayıdadır hem de veriler birbiriyle çelişmektedir. Bu çalışmalarda HKHT sonrası KMD' de azalma oranı % 24-52, osteopeni görülme oranı % 22-38 ve osteoporoz görülme oranı ise % 2-21 arasında değişmektedir. Özet olarak, araştırmaların bazılarında çocuklarda HKHT sonrası KMD' de klinik sorun yaratmayacak derecede minimal bir azalma olacağı gösterilirken, bazılarında ise fraktüre yol açabilecek kadar ciddi kemik kayıpları olabileceği gösterilmiştir. Çocuklarda HKHT sonrası KMD' de belirgin azalma

olduğunu gösteren çalışmalarda özellikle posttransplant ilk 1 yıla dikkat çekilmiş ve bu dönemde KMD azalmasının daha belirgin olduğu gösterilmiştir. Ayrıca hastaların hazırlama rejimlerinde aldıkları kemoterapötik ajanlar, HKHT sürecinde gelişen komplikasyonlar ve bu komplikasyonlar için kullanılan Steroid ve Siklosporin A dozu ve kullanım süreleri, hipogonadizm ve büyüme hormonu eksikliği gibi endokrin bozukluklar HKHT sonrası KMD' de azalmaya neden olan risk faktörleri arasında sayılmıştır (25-30). Ancak risk faktörleri konusunda, çalışmalar arasında fikir birliği bulunmadığından, risk faktörleri net değildir. Ayrıca çocuk hastalar üzerinde yapılan çalışmalarda (biri hariç) hastaların HKHT öncesindeki bazal KMD düzeyleri değerlendirmeye alınmamıştır. Dolayısıyla bu çalışmalarda bazal KMD düzeyi bilinmediğinden HKHT ile KMD azalması arasındaki ilişkiyi net olarak söylemek mümkün değildir. Çünkü bazalde KMD değeri düşük olan bir hastanın HKHT sonrasında da KMD değerinin düşük bulunması durumu, yalnızca HKHT ile ilişkili olarak açıklanamaz. Bir diğer önemli nokta ise bu konuyla ilgili çocuklar üzerinde yapılmış tüm çalışmalar gelişmiş ülkelerde yapılmıştır. Ayrıca bu çalışmalarda çoğunlukla malign hematolojik hastalığı olan çocukların verileri değerlendirilmiştir. **Bu nedenle benign hematolojik hastalık nedeniyle HKHT uygulanan çocuklarda KMD üzerindeki etki bilinmemektedir. Ayrıca hematolojik hastalığın beningn/malign olma durumunun HKHT sonrası KMD ölçümlerine etkisini karşılaştıran hiçbir çalışma bulunmamaktadır.**

Bu nedenlerle bizim bu çalışmadaki **temel amacımız, çocuklarda uygulanan allojeneik hematopoetik kök hücre transplantasyonunun, kemik mineral dansitesi üzerine etkisini araştırmaktır.** Hematopoetik kök hücre transplantasyonun, kemik mineral dansitesi üzerine olumsuz etkisi olduğu gösterilebilirse, ikincil amaçlarımız: 1) Çocuklarda allojeneik HKHT sonrası KMD' de azalmaya yol açan risk faktörlerinin belirlenmesi 2) Farklı hematolojik hastalık tanılarının allojeneik HKHT sonrası KMD' de azalmaya olan etkisinin belirlenmesi 3) Uzayan steroid kullanımına neden olan GVHH gibi komplikasyonların KMD üzerine olumsuz etkisinin araştırılması 4) HKHT sonrasında hangi hastalara düzenli KMD ölçümleri yapılması gerektiğinin belirlenmesi

2. GENEL BİLGİLER

2.1. HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE TRANSPLANTASYONU

Hematopoetik kök hücre transplantasyonu (HKHT); kemik iliğinin benign veya malign hastalıklarında, kişinin kendisinden ya da sağlıklı ve doku grubu uyumlu kişilerden alınan, kemik iliği veya kök hücrelerin, tedavi edici ve/veya hazırlayıcı rejimi takiben hastaya verilmesidir. HKHT günümüzde özellikle lösemi ve lenfoma gibi malign hastalıklar ile immün yetmezlikler ve thalasemi gibi malign olmayan çeşitli hastalıkların tedavisinde başarı ile uygulanan bir tedavi yöntemidir (31, 32).

2.1.1. HKHT' nin Tarihçesi

HKHT ile ilgili ilk çalışmalara 19. yüzyılın sonlarında başlanmıştır (33). 1891'de Brown Sequard ve d'Arsonaval, kemik iliği yetersizliği olan bir hastaya kemik iliğini oral yolla vererek ilk denemeyi yapmışlardır. Başarısızlıkla sonuçlanan bu denemenin ardından, hayvanlar üzerinde çalışmalara devam edilmiştir (34, 35). 1937'de Schratzenmayer, paraziter enfeksiyonların tedavisinde kemik iliğini intramusküler yolla denemiş ve paraziter enfeksiyon tedavisi için bazı başarılı sonuçlar elde etmiştir (36). Günümüzdeki anlamıyla insanda ilk kemik iliği nakli deneyimi ise 1939'da Osgood tarafından yapılmıştır. Altına bağlı aplazisi olan bir bayan hastaya, aynı kan grubundan olan erkek kardeşinin kemik iliği intravenöz yolla uygulanmıştır. Ancak transplantasyon başarılı olmamış ve hasta 5 gün sonra ölmüştür (37). 1950'lerde hayvan deneyleri ile kök hücrenin hematopoezdeki yeri ve transfer edilebilirliği gösterilmiş ve kemik iliği transplantasyonu denemelerine devam edilmiştir. 1959'da eski Yugoslavya sınırları içindeki bir reaktörde meydana gelen nükleer kaza sonucunda, reaktör çalışanları radyasyonun toksik etkisi ile ciddi kemik iliği yetmezliğine girmişlerdir. Mathe ve ark. tarafından bu hastalarda ilk allojeneik kemik iliği transplantasyonu uygulaması yapılmıştır. Ancak hastaların tümü kaybedilmiştir (36, 38). 1961'de McFarland aplastik anemide ilk başarılı nakil sonuçlarını bildirmiştir. 1963'de G. Mathe allojeneik kemik iliği transplantasyonu

için malign hücre uzaklaştırılmasında radyoterapinin rolünü, başarılı graftlamada yüksek hücre sayısının önemini ve GVHH' nın başarıdaki rolünü bildirmiştir. 1964'de Dausset' nin insan lökosit antijenleri (HLA)' ni tanımlamasıyla allojeneik kemik iliği transplantasyonunda yeni bir dönem açılmıştır. 1965' de Mathe ve ark. tarafından akut lenfoblastik lösemi (ALL)' li bir hastaya radyoterapi ve kemoterapi sonrasında kardeşinden kemik iliği transplantasyonu yapılmış ve başarılı olunmuştur. Ancak hasta transplantasyondan 20 ay sonra relaps nedeni ile kaybedilmiştir (36, 38).

Erişkinlerde sağlanan bu gelişmelere karşın çocuklarda uzun yıllar istenilen noktalara ulaşılamamıştır. 1968' de çocuklarda ilk başarılı kemik iliği transplantasyonu, ağır kombine immün yetmezliği olan bir çocuğa yapılmıştır. Aynı tarihlerde Wiskott Aldrich Sendrom' lu bir başka çocuğa da başarılı kemik iliği transplantasyonu yapılmıştır. 1970' li yılların başlarında kemik iliği naklinde başarılı sonuçlar alınmaya başlanmasında en önemli etken, doku grubu uygun vericilerden nakil yapılmaya başlanması olmuştur (39-42).

1980' lerin başında periferik hematopoetik kök hücrelerin, hematopoez oluşturma yetenekleri bulunmuştur. 1980-1990 döneminde uygulama ve merkez sayısı hızla artmış, allojeneik HKHT' da doku grubu uygun kardeş dışında alternatif donörlerin kullanımı, GVHH' da siklosporin A (CsA) uygulanması, enfeksiyon profilaksisi ve tedavisindeki önemli gelişmeler başarıyı arttırmış ve ‘‘şifa’’ kavramını gündeme getirmiştir. İlk başarılı allojeneik periferik HKHT, donöre granülosit koloni stimülan faktör (G-CSF) verilerek, 1991 yılında uygulanmıştır (39-42).

Allojeneik HKHT' de kök hücre kaynağı olarak kordon kanının kullanımına ise daha yakın bir gelecekte başlanmıştır. Kordon kanının hematopoetik kök hücre açısından zengin olduğu ilk olarak 1970' li yılların başında yapılan çalışmalar ile gösterilmiştir (43, 44). Kordon kanının kök hücre transplantasyonu için bir kaynak olarak kullanılabileceği ise ilk olarak 1982 yılında Edward A. Boyse tarafından öne sürülmüştür (45). 1988' de Gluckman ve ark. tarafından Fankoni aplastik anemili bir çocuğa kordon kanı kaynaklı allojeneik HKHT uygulaması yapılmıştır (46). Bu hastanın transplantasyondan 12 yıl sonra tamamen normal hematolojik değerlerle birlikte sağlıklı olarak yaşadığı bildirilmiştir (47). 1991 yılında lösemi tanılı iki

çocuğa daha kardeşlerinin kordon kanı verilerek başarılı HKHT uygulamalarına devam edilmiştir (48). 1993' de Kurtzberg ve ark. tarafından ilk aile dışı bir bireyin kordon kanı kullanarak transplantasyon yapılmış ve başarılı olunmuştur (49). Daha sonra bu noktadan yola çıkılarak kordon kanı bankalarının oluşturulmasına başlanmıştır.

2.1.2. Türkiye' de HKHT' nin Tarihçesi

Türkiye' de HKHT; 1980' li yıllarda bir tedavi olarak klinik uygulamalara girmiştir (3). Ülkemizde ilk kemik iliği transplantasyonu (KİT) merkezi, 1984 yılında Dr. Önder Berk, Dr. Atilla Yalçın ve Dr. Necdet Üskent tarafından Gülhane Askeri Tıp Akademisi (GATA)' da kurulmuştur. Bunu, Dr. Haluk Koç ve Dr. Osman İlhan tarafından Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi' de kurulan KİT merkezi ve diğer tıp fakültelerinde faaliyete geçen KİT merkezleri izlemiştir. KİT merkezlerinde ilk kurulduğu yıllarda, yılda 10' un altında nakil yapılırken, bugün yılda 500' den fazla nakil yapılır hale gelmiştir. Ülkemizde tıp literatürüne geçmiş ilk otolog nakiller, 9 Eylül 1984 tarihinde Önder Berk ve arkadaşları tarafından GATA' da solid tümörlü (tiroid ve meme) erişkin hastalarda yapılmıştır (52). Aynı şekilde ilk allojeneik KİT yine aynı ekip tarafından 30 Ekim 1985 tarihinde ALL' li bir hastaya, doku grubu kısmen uyumlu bir akrabasından gerçekleştirilmiştir (51). Ülkemizde kayıtlı ilk pediatrik nakil ise 25 Ocak 1988 tarihinde thalasemi majörlü bir çocuğa yine GATA' da yapılmıştır (3).

1990' lı yıllardan sonra ülkemizde, özellikle otolog nakillerde kök hücre kaynağı olarak kemik iliğinin yerini periferik kana bırakmasıyla birlikte, periferik kan kök hücre transplantasyonu (PKHT) gittikçe artan oranda yapılmaya başlanmıştır. Ülkemizde ilk otolog PKHT, 1992 yılında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi KİT ünitesinde nonHodgkin lenfoma' lı bir erişkin hastaya yapılmıştır (52). İlk allojeneik PKHT ise, 1993 yılında aynı merkezde aplastik anemili erişkin bir hastaya, doku grubu tam uygun kardeşinden yapılmıştır (53).

Kordon kanı kullanılarak yapılan ilk nakil ise 1995 yılında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi KİT ünitesinde yapılmıştır (54).

Günümüzde Türkiye' de yapılan HKHT uygulamaları, dünyadaki gelişmelere paralel seyretmektedir. Türkiye ulusal kayıt sistemi bulunan az sayıda ülkeler arasında yer almaktadır (55).

Ülkemizde şu anda Ankara' da 5, İstanbul' da 1, İzmir' de 3, Antalya, Adana, Kayseri ve Samsun' da ise 1' er tane olmak üzere toplam 13 tane pediatrik KİT ünitesi bulunmaktadır. Pediatrik Hematoloji Derneği Kemik İliği Kök Hücre Çalışma Grubu, yapılan HKHT' ları için veri tabanı oluşturmuştur. Eldeki verilere göre 1991 – Şubat 2010 tarihleri arasında toplam 1438 pediatrik HKHT yapılmıştır. HKHT endikasyonu olarak bakıldığında olguların %52,6' sı nonmalign (ilk sırada thalasemi major) ve %47,4' ü ise malign (başta AML, ALL) hastalığa sahiptir. HKHT %70,1 oranında allojeneik olarak yapılmıştır. Allojeneik HKHT yapılan olgularda %93,6' sı akraba ve %6,4' ü ise akraba dışı donöre sahiptir. Olguların %66,1' i halen yaşamaktadır (4).

2.1.3. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi (AÜTF) Pediatrik Kemik İliği Transplantasyon (KİT) Ünitesi

Hastanemiz AÜTF Pediatri Kliniği tarafından ilk HKHT uygulaması Mayıs 1996' da İbni Sina Hastanesi erişkin KİT ünitesinde Fankoni aplastik anemili 14 yaşındaki bir erkek hastaya yapılmıştır. Hasta izlemde akciğer enfeksiyonu nedeniyle kaybedilmiştir. Bunu, Mart 1997' de 4 yaşındaki thalasemi major tanılı bir kız hastaya uygulanan HKHT izlemiştir. Aynı hastaya rejeksiyon nedeniyle Mayıs 1997' de ikinci kez HKHT uygulanmıştır ve bu hasta halen remisyonda izlenmektedir. Görüldüğü gibi ilk transplantasyon uygulamaları kalıtsal benign hematolojik hastalıklar nedeniyle yapılmıştır.

AÜTF Pediatrik KİT ünitesinin Ekim 1997' de tamamlanmasından sonra HKHT uygulamalarına buradan devam edilmiştir. AÜTF Pediatrik KİT ünitesinde

hematoloji, onkoloji ve immünoloji bilim dalları tarafından kök hücre transplantasyonu uygulamaları yapılmaktadır. Ekim 2010 verilerine göre 186 hastaya toplam 200 transplantasyon uygulanmıştır. Bu uygulamaların yaklaşık %70' ini hematolojik, %20' sini immünolojik ve %10' unu ise onkolojik hastalığı olan hastalar oluşturmaktadır. HKHT endikasyonu olan hastalıklar içinde ilk sırada hemoglobinopatilerin olduğu ve bunu immün yetmezliklerin izlediği görülmektedir. Donör tipine göre değerlendirdiğimizde ünitemizdeki HKHT uygulamalarının yaklaşık %90' ının allojeneik olduğu görülmektedir. Kök hücre kaynağı olarak yaklaşık %53 kemik iliği, %44 periferik kök hücre, %0,5 kemik iliği + periferik kök hücre, %2 kordon kanı ve %0,5 kordon kanı + kemik iliği kullanılmıştır. Ünitemizdeki uygulamaların tamamında akraba verici kullanılmıştır. Doku tipi uygunluk derecelerine bakıldığında yaklaşık %88 tam uygun aile içi, %2 bir antijen uyumsuz aile içi ve %10 ise haploidantik aile içi donör kullanıldığı görülmektedir.

AÜTF Pediatrik KİT ünitesi, şu anda ülkemizde en fazla sayıda HKHT uygulaması yapan merkezlerden biridir. 1997-2002 arası yılda 5-8 hastaya ve 2003-2007 arası yılda 13-20 hastaya HKHT uygulanmıştır. 2008' den itibaren başlangıçta 4 olan yatak kapasitesinin 5' e çıkarılmasıyla yılda ortalama 30-35 hastaya HKHT uygulanabilir hale gelmiştir.

2.1.4. Hematopoetik Kök Hücre

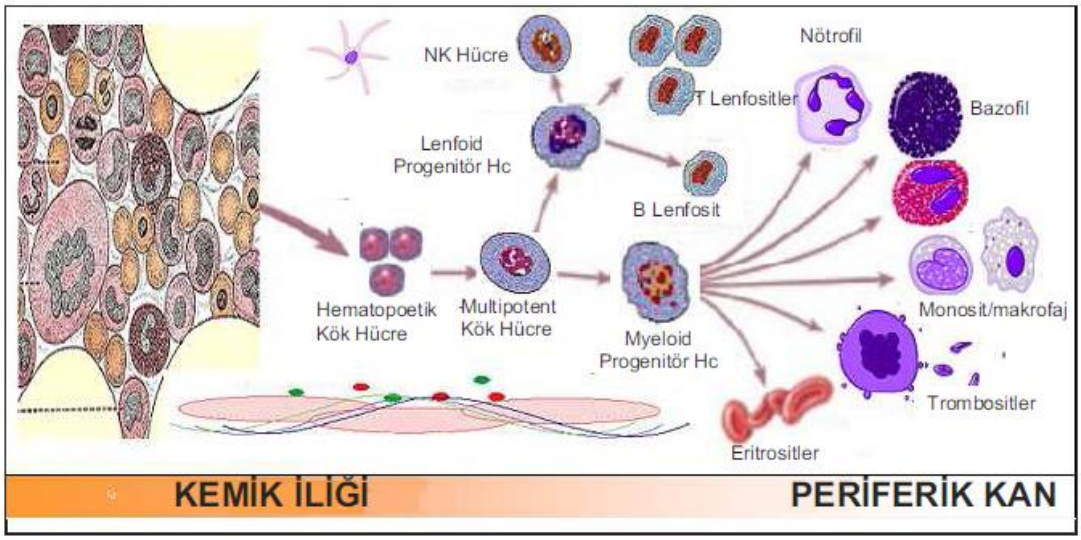
Kanın hücresel elemanlarını ve immün hücreleri yapılandırıp, şekillendiren hücreler "hematopoetik kök hücreler (HKH)" olarak bilinirler (56).

HKH' lerin üç önemli özelliği vardır (56):

a. Kendisini yenileyebilme
b. Çoğalma (proliferasyon)
c. Kan hücrelerinin bütün farklı tiplerini üretebilme yeteneği (diferansiyasyon).

Vücudun pek çok hücresi özel bir işlev için şartlanmıştır. HKH' ler ise şartlanmamıştır ve özel bir hücreye dönüşebilmek için uyarı alana kadar bu durumda

kalırlar. Uygun ortam ve uyarı olduğunda kemik iliği ve periferik kanda görülen tüm hematopoetik hücrelere farklılaşabilirler. İnsan vücudunda sabit sayıda kök hücre vardır. Bu kök hücre havuzunu sabit tutabilmek için kök hücre, kendisinden istenen bir hücreye farklılaşırken, yeni bir kök hücre oluşturur ve bu yolla kök hücre sayısı sabit tutulur. Her 10.000 – 15.000 kemik iliği hücresinin ve dolaşan kan hücresinin 1/100.000' inin HKH olduğu düşünülmektedir (56 - 61).



Şekil 2.1. Hematopoetik Kök Hücrelerden Matür Kan Hücrelerinin Gelişimi

2.1.5. Hematopoetik Kök Hücre Kaynakları

HKH kaynağı olarak; kemik iliği, periferik kök hücre ve kordon kanı kullanılmaktadır (57, 59).

2.1.5.1. Kemik iliği

Kemik iliği, kemiklerin içini dolduran yumuşak ve süngerimsi dokudur. HKHT' da ilk kullanılan kaynak kemik iliğidir. Genel anestezi altında özel aspirasyon iğneleri ile sıklıkla posterior iliak kemikten aspire edilerek kemik iliği toplanmaktadır (56, 57). Dünya verilerine bakıldığında HKHT'de %23 oranında kemik iliği kaynaklı kök

hücrelerin kullanıldığı görülmektedir (62). Ülkemizde ise 2010 verilerine göre çocuk hastalardaki HKHT uygulamalarının %51' inde kök hücre kaynağı olarak kemik iliği kullanılmaktadır (4).

2.1.5.2. Periferik kan

Aferez (hücre ayrıştırma) tekniklerinde oluşan gelişmeler ve hematopoetik büyüme faktörlerinin mobilizasyon tekniklerine girmesiyle periferal kandaki kök hücrelerin oranını arttırmak ve yeterli sayıda kök hücre toplamak mümkün olmuştur. Dolayısıyla, klinik nakilde kullanılan insan hematopoetik hücrelerin birincil kaynakları arasına periferal kan kök hücreleri de girmiştir. Periferik kanda, kemik iliğinden 10 kat daha az kök hücre bulunmaktadır. Kök hücre vericilerine bazı sitokinler (GCSF gibi) enjekte edilerek HKH' lerin kemik iliğinden dolaşıma geçmeleri sağlanmakta ve perifere çıkan HKH' ler özel hücre ayırıcı cihazlarla toplanmaktadır (56, 57). Günümüzde HKHT' da periferik kandaki kök hücrelerin kullanımı %70' e varan orandadır (62). Ülkemizdeki 2010 verilerine göre ise çocuk hastalar için uygulanan HKHT' lerde %44 oranında kök hücre kaynağı olarak periferik kan kullanılmaktadır (4).

Periferik kök hücre transplantasyonunun kemik iliği transplantasyonuna göre avantajları (56, 57):

- Anestezi gerektirmez.
- İstenildiği kadar kök hücre verilebilir.
- Kan grubu uygun olmayan vericiden allojeneik HKHT yapılabilir.
- Transplantasyon sonrası hızlı lökosit ve trombosit engraftmanı gözlenir.
- Morbidite ve mortalite düşüktür.
- Hastanede yatış süresi daha kısadır ve maliyeti daha düşüktür.

Periferik kök hücre transplantasyonunun kemik iliği transplantasyonuna göre dezavantajları (56, 57):

- Büyüme faktörü ile mobilizasyona gerek vardır.
- Periferik kanın daha fazla T-lenfosit içermesi nedeniyle kronik GVHH gelişme riskinin daha fazla olduğu düşünülmektedir.

2.1.5.3. Kordon kanı

Kordon kanındaki HKH' lerin proliferasyon hızı perifer kandakilerden daha yüksektir. Hücre sayıları erişkindekine benzer olmakla birlikte hücrelerin çoğu immatürdür ve sitokin yapımı düşüktür. Yenidoğanın, bağışıklık sistemi henüz şekillenmediği için kordon kanı verilen hastada uyum daha kolay olur. Bu nedenlerden dolayı kordon kanı transplantasyonlarında rejeksiyon ve GVHH gibi istenilmeyen reaksiyonlar daha az gelişmektedir. Ancak kordon kanındaki kök hücre miktarının az olması kullanım alanını azaltmaktadır (56, 57). Son verilere baktığımızda tüm HKHT' lerin yaklaşık %7' sinde kordon kanı kaynaklı kök hücreler kullanılmaktadır (62). Ülkemizde ise çocuk hastalara uygulanan HKHT için bu oran %1,7 civarındadır (4).

2.1.6. HKHT Tipleri

2.1.6.1. Allojeneik HKHT

Bu yöntemde, sağlıklı ve doku grubu (HLA/DR) uyumlu bir vericiden elde edilen HKH' ler, alıcıya uygun bir kemoterapi ve/veya radyoterapiyi içeren bir hazırlık rejimi sonrası intravenöz yolla nakledilir. Allojeneik HKHT' nin başarısı verici ile alıcı arasındaki doku grubu uyumu ile yakından ilgilidir (1, 8, 9, 63).

İdeal uyum HLA uygun kardeşler arasındadır ve bu şans % 25-30 sıklıktadır (26, 27). Ancak ülkemizde akraba evliliklerinin yaygın görülmesi nedeniyle doku grubu tam uygun ebeveyn bulunma olasılığı da fazladır. Doku grubu uyumlu kardeş ve ebeveyn olmadığı durumlarda, doku grubu uyumlu akraba dışı donör de kullanılabilmektedir.

Bu amaçla kemik iliği bankaları oluşturulmuştur. Sonuçta Allojeneik HKHT' nin üç alt tipi olduğu söylenebilir (1, 8, 9, 63):

a. HLA ve DR grupları uygun kardeş verici (*Eğer verici olan kardeş, hastanın tek yumurta ikizi ise "Sinjeneik HKHT" olarak adlandırılır*)
b. HLA ve DR grupları kısmen uygun aileden verici
c. HLA ve DR grupları uygun aile dışı verici

Kord kanı transplantasyonu da allojeneik HKHT grubunda yer alır. Burada doğum sırasında alınan kord kanındaki kök hücreler toplanarak, kardeşe nakledilmektedir (45).

2.1.6.2. Otolog HKHT

Otolog HKHT' de hastanın kendi HKH' leri (kemik iliği veya perifer kaynaklı) toplanır. Hemen veya dondurulup ayrı bir zamanda uygun bir hazırlama rejimini takiben (kemoterapi ve/veya radyoterapi ile), hücreler direkt olarak veya yabancı hücreler ayıklandıktan sonra hastaya intravenöz yolla verilir. Olumlu yönü transplantasyona bağlı komplikasyonların az olması, riskli yönü ise relapsların sık olmasıdır (1, 8, 9, 63).

2.1.7. Pediatrik HKHT Endikasyonları

Genel olarak bakıldığında HKHT' nin çoğunlukla lösemi ve lenfomalar gibi malign hematolojik hastalıklar nedeniyle uygulandığı görülmektedir (5). Ancak bu açıdan gelişmiş ülkelerle gelişmekte olan ülkeler arasında farklılıklar bulunmaktadır. Ülkemize baktığımızda hem Akdeniz ülkesi olması, hem de akraba evliliklerinin yaygın görülmesi nedeniyle nonmalign hastalıklardan olan Thalasemi major gibi hemoglobinopatiler, Ağır kombine immün yetmezlik (SCID) gibi immün yetmezlikler sık görülmektedir. Bu nedenle de ülkemizde çocuklarda HKHT endikasyonlarının başında nonmalign hastalıklar gelmektedir (4, 7, 8, 9).

Aşağıdaki tablolarda dünyada ve ülkemizdeki çocuklarda HKHT endikasyonları ve sıklıkları görülmektedir (Tablo 2.1. ve Tablo 2.2.):

Tablo 2.1. EBMT 2008 verilerine göre HKHT endikasyonları (62):

Hastalıklar	%
Malign hastalıklar	**94**
Lenfomalar	56
Lösemiler	32
Solid tümörler	6
Malign olmayan hastalıklar	**6**
Kemik iliği yetmezlikleri	2,5
Hemoglobinopatiler	1
Primer immün yetmezlikler	1
Kalıtsal metabolik hastalıklar	0,5
Otoimmün hastalıklar	1

Tablo 2.2. AÜTF Pediatrik KİT ünitesi verilerine göre HKHT endikasyonları (64):

Hastalıklar	%
Malign hastalıklar	**27**
Akut lösemiler	18
Kronik lösemiler	4
Myelodisplastik sendrom	3
Hemofagositik lenfohistiyositoz	2
Malign olmayan hastalıklar	**73**
Hemoglobinopatiler	27,5
Primer immün yetmezlikler	23,3
Kemik iliği yetmezlikleri	11
Solid tümörler	10
Lenfomalar	0,7
Diğer	0,5

2.1.8. HKHT Süreci

HKHT süreci kısaca şu şekilde özetlenebilir (65):

- Transplantasyona hazırlık
- Hazırlık rejiminin uygulanması
- Kök hücre infüzyonu
- Nötropenik dönem
- Engraftman
- Taburculuk

2.1.8.1. Transplantasyona Hazırlık

Hematopoetik kök hücre transplantasyonu kısa ve uzun vadede çok değişik etkileri olan ve hastanın ondan sonraki yaşamını belirgin olarak etkileyebilecek bir tedavi yöntemi olduğundan hasta ve yakınlarının işbirliği olmadan uygulanamaz. Bu nedenle, ayrıntılı bilgilendirme, hastanın onayı ve her dönemde hastanın yardım ve katkısı gereklidir (65).

Öncelikle HKHT yapılabilmesi için mevcut hastalığın remisyonda olması gerekir. Bu yüzden remisyon objektif olarak belirlenmelidir. Ayrıca tüm HKHT adayları sistemik sorunlar ve yandaş hastalıklar açısından ayrıntılı bir şekilde sorgulanmalı ve muayene edilmelidir. Çünkü hazırlama rejimleri sadece hematopoetik sistemi değil diğer organ ve dokuları da belirgin olarak etikler. Dolayısıyla önceden organ sistemlerinde sorunları bulunan hastalarda olumsuz etkilenme daha fazla olacaktır. Bu durum önceden tespit edilip hastalar yakından izlenmeli ve gerekirse hazırlama rejimlerinde kullanılan ilaçlarda doz azaltması yapılmalıdır (65).

HKHT' da hazırlama rejimine bağlı olarak ortaya çıkan nötropeni, enfeksiyonları kolaylaştıran en önemli faktördür. Mukoza bütünlüğünün bozulması, uzun süreli kateterler ve aylarca sürebilen hümoral ve hücresel immün yetmezlik ve allojeneik transplantasyonda GVHH, enfeksiyonları kolaylaştıran diğer önemli etkenlerdir.

Transplantasyona bağlı ortaya çıkan bu çok sayıdaki kolaylaştırıcı etkenden ötürü işlemi izleyen dönemlerde, hastaların normal immün sisteme sahip kişilerden farklı olarak normalde sorun oluşturmayacak etkenlerle ciddi problem yaşaması doğaldır. Bu nedenlerle transplantasyon öncesi dönemde hastalar enfeksiyonlar yönünden dikkatli bir şekilde gözden geçirilmelidir (65).

Daha önceden çok sayıda transfüzyon yapılmış olan hastalarda transfüzyonların tipi, sonuçları ve transfüzyon reaksiyonları hakkında bilgi edinilmelidir. Örneğin aplastik anemide çok sayıda transfüzyon yapılmış olması transplantasyon sonuçlarını ve hazırlama rejimi tipini seçerken etkili olabilir. Yine aplastik anemili hastalarda yakın aile üyelerinden transfüzyon yapılmış olması graft yetersizliği olasılığını arttırabilir. Akut lösemili hastalarda da sık transfüzyon öyküsü alışıldık bir durumdur ve bu hastalarda sıkça karşılaşılabilecek bir sorun, trombosit süspansiyonlarına karşı alloimmünizasyon sonucu direnç gelişmiş olmasıdır. Önceki eritrosit süspansiyonlarının sayısının bilinmesi özellikle demir yüklenmesi açısından önem taşımaktadır; demir birikimi olan hastalarda venooklüzif hastalık olasılığı artabilir. Demir birikimi ve şelasyon tedavisi açısından özellikle thalasemik hastaların değerlendirilmesi şarttır (65).

Alerjik durumların belirlenmesi açısından ayrıntılı sorgulama yapılmalıdır. Özellikle allopurinol, beta laktam antibiyotikler, ko-trimaksazol ve amfoterisin B gibi transplantasyon sırasında ve sonrasında kullanılma olasılığı yüksek ilaçlara karşı alerji sorgulanmalıdır (65).

Ayrıca HKHT öncesi tüm hastalara santral venöz kateter takılır. Bu hem kök hücre infüzyonu için güvenli bir yol sağlar hem de uzun süre parenteral tedavi alacak olan hastanın daha az travmaya maruz kalmasına neden olur (65).

Tüm bunların yanı sıra donör de detaylı incelenmeli ve alıcı – verici arası doku uyumu tespit edilmelidir.

2.1.8.2. Hazırlık rejiminin uygulanması:

Transplantasyon sırasında uygulanan tedaviler ve işlemin yapılabilmesini sağlayan veya kolaylaştıran uygulamaların hepsine birden "hazırlama rejimi" denilir. Öncelikle hastaların özellikleri ve hematopoetik hücre kaynağının ne olacağı, hazırlama rejimini belirleyen ana unsurlardır. Allojeneik ve otolog HKHT' de kullanılan hazırlık rejimleri arasında farklılıklar bulunmaktadır. Her ikisinde de yüksek doz kemoterapi (CsA, Busülfan, vb.) ± fraksiyone tüm vücut ışınlaması kombinasyonu verilebilir. Ancak allojeneik transplantasyonlarda, donör hücrelerinin alıcı tarafından reddinin önlenmesi için etkili bir immünsüpresyon da gerekmektedir. Hazırlık rejimine nakilden ortalama 8 gün önce başlanır (66).

2.1.8.3. Kök hücre infüzyonu:

Kök hücre infüzyonunun yapıldığı gün 0. gündür. HKHT otolog yapılacaksa daha önceden hastanın kendinden elde edilen HKH' ler verilir. Allojeneik HKHT yapılacaksa, donörden elde edilen HKH' ler bekletilmeden alıcıya infüzyon ile verilir. İnfüzyon sırasında ve sonrasında yakın vital bulgu takibi yapılmalıdır (65).

2.1.8.4. Myelosüpresif dönem:

Hazırlama rejiminin verilmesi ve HKH' lerin infüzyonunu takip eden ilk 2-3 haftada hastalarda derin bir myelosüpresyon ortaya çıkmaktadır (65).

2.1.8.5. Engraftman:

Engraftman, derin myelosüpresyonun kaybolarak, alıcı kemik iliğinde yeni hücrelerin oluşmaya başlamasıdır. Kısaca "graft tutması" olarak da adlandırılabilir.

Myeloid engraftman diyebilmek için nötrofil sayısının >500/mm^3 olması gerekir. Trombosit engraftmanı için ise 3 gün üst üste transfüzyonsuz olarak trombosit sayısının >20000/mm^3 olması gereklidir. Myeloablatif hazırlama rejimi alan hastalarda engraftman süresi daha uzun olmaktadır. Ayrıca kök hücre kaynağı olarak periferik kök hücre kullanılan transplantasyonlarda nötrofil ve trombosit engraftman süresi daha kısa olduğu bilinmektedir. Engraftmanın başarısı için HKH' lerin sayısının belirli bir düzeyde olması gereklidir. CD34 hücreler kemik iliğinin ana hücreleridir. Başarılı bir engraftman için en uygun CD34 hücre sayısı $5x10^6$ / kg' dır. Bu sayı ile vakaların yaklaşık %95'inde başarılı engraftman olmaktadır. Engraftman yetmezliği tanısı ise transplantasyondan 28 gün sonra uzamış nötropeni ile konur (65).

2.1.8.6. Taburculuk:

Taburculuk süresi hastadan hastaya değişmektedir (65). AÜTF Pediatrik KİT ünitesinde yapılan bir çalışmada KİT ünitesinden taburculuk süresi ortalama 40 gün olarak bulunmuştur (64).

2.1.9. HKHT Sonrası Komplikasyonlar

HKHT sonrası komplikasyonlar ortaya çıkma dönemine göre erken ve geç dönem komplikasyonları olmak üzere iki dönemde incelenmektedir (11-15, 67-74):

2.1.9.1. Erken Komplikasyonlar:

İlk 100 günde ortaya çıkar.

1. Enfeksiyonlar
2. Akut GVHH
3. Graft rejeksiyonu

4. Venookluziv hastalık (Sinüzoidal obstrüksiyon sendromu – SOS)
5. Gastrointestinal sorunlar

    - Bulantı-kusma
    - Diare/Tiflitis
    - Mukozit

6. Kardiyovasküler sorunlar
7. Renal/Ürolojik sorunlar

    - Hemorajik sistit

8. MSS/Nörolojik sorunlar
9. Psikososyal sorunlar
10. Diğer

2.1.9.2. Geç Komplikasyonlar:

İlk 100 günden sonra ortaya çıkar.

1. Kronik GVHH
2. Multiple endokrin sorunlar

    - Hipotiroidi
    - Büyüme hormonu eksikliği
    - Gecikmiş puberte
    - Gonadal yetmezlik
    - Kemik mineral dansitesinde azalma

3. Geç enfeksiyonlar
4. İkincil maligniteler
5. Katarakt
6. Renal yetersizlik
7. Obstrüktif/Restriktif akciğer hastalığı

8. Kardiyomyopati
9. Hepatik sorunlar
10. Kas sorunları
11. Lökoensefalopati
12. Psikososyal/Eğitim sorunları
13. Aşılama problemleri

2.1.9.3. HKHT Sonrası Görülen En Önemli Komplikasyonlar

HKHT sonrası görülen tüm komplikasyonlardan en önemlileri olan SOS, GVHH ve enfeksiyonlar aşağıda ayrıntılı anlatılmıştır:

2.1.9.3.1. Venooklüzif hastalık/Sinüzoidal obstrüksiyon sendromu (SOS)

Allojeneik ve otolog HKHT' nın en korkulan komplikasyonlarından biridir. Pediatrik popülâsyonda %11-31 oranında görülen hastalık HKHT sonrası ölümlerin %50'den fazlasının nedenini oluşturmaktadır. İlk kez 1979 yılında tanımlanmıştır (75, 76).

SOS, genellikle HKHT sonrası ilk iki haftada, özellikle de 7-14. günlerde açıklanamayan kilo alımı, ağrılı hepatomegali, sıvı retansiyonu ve sarılık ile karakterize bir klinik tablodur. Hastalıktan ya doğrudan hazırlık rejimi ya da dolaylı yoldan sitokinler aracılığı ile damar endotelinde zedelenme sorumlu tutulmaktadır. Otolog transplantasyonlarda risk azdır, allojeneiklerde ise %25'e kadar çıkabilir İlk bulgu, böbrekler tarafından su ve tuz tutulumuna bağlı asemptomatik kilo artışıdır. Birkaç gün sonra kanda direkt bilirubin artar. Bilirubin yüksekliğinin derecesi ve artış hızı genellikle SOS şiddetini ve seyrini belirler. Daha sonra alkalen fosfataz ve transaminazlarda artış görülür (75, 76).

Tanı için tipik olan testler olmamakla birlikte klinik olarak kesin tanı konulamayan hastalarda karaciğer biyopsisi ve hepatik ven basınç gradiyentinin ölçülmesi (>10 mmHg) tanıya yardımcı olur. Trombosit transfüzyonuna dirençli hastalarda karaciğerden biyopsi alınması riskli olduğu için, klinik bulgular esas alınarak tanı konur. Tanı genellikle Seattle ve Baltimore grubunun belirlediği klinik kriterlere göre konur. Aşağıdaki üç kriterden ikisinin pozitif olması gereklidir (75, 76):

1. Serum bilirubin düzeyinin >2mg/dl olması
2. Sağ üst kadran ağrısı ile birlikte hepatomegali
3. Sıvı retansiyonuna bağlı vücut ağırlığının >%2 artması

Bu hastalıkta destek tedavisi özel önem taşır. SOS gelişen hastalarda sodyum kısıtlaması ve diüretik kullanımı ile sıvı yüklenmesinin önlenmesi ve böbrek perfüzyonunun sağlanması önemli yaklaşımlardır. İlaç tedavisinin sınırlı etkinliği vardır. Ancak Defibrotid ile %40'a varan oranda başarı sağlanabilmektedir (75, 76).

2.1.9.3.2. Graft Versus Host Hastalığı

Graft-versus-Host Hastalığı (GVHH), sağlıklı donörden alınan immünokompetan lenfohematopoetik hücrelerin, doku grubu antijenleri yönünden uygunluk gösteren alıcıda, minör antijenler ve diğer bilinmeyen antijenlere karşı immünolojik uyumsuzluğu sonucu gelişen klinik tablodur (77).

GVHH, klinikte bulguların belirme zamanı, özellikleri ve seyrine göre akut ve kronik olarak iki tiptedir (77).

Akut GVHH: HKHT sonrası ilk 100 günde görülür. Genellikle kemik iliği engraftmanının başladığı HKHT sonrası 3. haftada ortaya çıkar. Ağır GVHH >%90 fatal olabilmektedir (78, 80). Akut GVHH' da hedef, epitel hücresi olup hedef dokular başlıca cilt, gastrointestinal sistem ve karaciğerdir. Genellikle ilk olarak ciltte makülopapüler erupsiyon ile başlar, toksik epidermal nekrolizise kadar gidebilir. Hepatik tutuluma bağlı konjuge bilirubin ve alkalen fosfataz yüksekliği ile karakterize tıkanma sarılığı tablosunun, yine aynı tabloya yol açabilecek SOS,

viral/toksik hepatit, ilaç veya parenteral nutrisyona bağlı kolestazdan ayrılması zor olabilir. Gastrointestinal sistemde ise sekretuar diare, kramplar, hemorajik enterit görülebilir (79).

Akut GVHH şiddetine göre dört evrede görülebilir (81). (Tablo 2.3.)

Tablo 2.3. Akut GVHH Evrelemesi

Evre	Cilt Tutulumu	Bilirubin düzeyi (mg/100mL)	Diare volümü (mL/gün)	Histolojik görünüm
I	*VYA' nın %25'inde eritematöz makül ve papül	2 – 3	500 – 1000	Fokal/diffüz vakuoler değişiklik
II	VYA'nın %25-20' sinde eritematöz makül ve papül	3 – 6	1000 – 1500	GradeI + keratinositler ve lenfositler
III	VYA' nın >%50' sinde eritematöz makül ve papül	6 – 15	1500 – 2000	GradeII + fokal dermoepidermal bileşkede ayrılma+ vezikül formasyonu
IV	Jeneralize eritroderma ve bül formasyonu	>15	>2000; şiddetli abdominal ağrı ±ileus	GradeIII + bül formasyonu

*VYA: Vücut yüzey alanı

Akut GVHH' da hastalar grade II ve üzeri ise tedavi verilir. Grade ilerledikçe prognoz kötüleşir ve grade IV için 5 yıllık yaşam şansı %5' e kadar düşmektedir (81).

Kronik GVHH: Allojeneik HKHT sonrası ortaya çıkan geç morbidite ve mortalitenin en önemli sebebi kronik GVHH ve tedavisidir (11, 14, 15). HKHT sonrası 3-18 ay içinde gelişir. Akut GVHH geçirmiş olanlarda ve ileri yaş alıcılarda kronik GVHH riski de artmaktadır (82).

Kronik GVHH' de epitel hücre yanında mezenkim zedelenmesi de olmaktadır. Fibroblast, kollajen stimulasyonu sonucu otoimmün hastalık benzeri bir tablo ortaya çıkmaktadır. Klinikte, kaşeksi, cilt tutulumu (%80 eritem), tırnak distrofisi, karaciğer tutulumu (%75), ağız mukozası değişiklikleri (%70-kuruluk), göz tutulumu(%50), Sicca sendromu (ağız ve gözde kuruluk), iskelet sistemi tutulumu (polimiyozit, kontraktür), pulmoner bulgular (bronşiolitis obliterans/organize pnömoni gibi), hematolojik anomaliler (eozinofili, trombositopeni, lenfopeni, hemolitik anemi), gastrointestinal sistem bozuklukları (malabsorbsiyon striktür), serozal, vajinal tutulum, nefrotik sendrom, fibrozise bağlı nörolojik bulgular görülebilir. Kronik GVHH gelişen hastalarda morbidite ve mortaliteye etkisi olan en önemli faktörlerden biri enfeksiyondur. Kullanılan immünsüpresif tedavi, hiposplenizm ve çeşitli immün defektlere bağlı olarak enfeksiyon riskinde belirgin artış vardır (79, 80).

GVHH profilaksisi: Profilaksi için pek çok ajan kullanılmakta ise de temel ilaçlar siklosporin A (CsA), methotrexate (Mtx) ve metil prednizolon' dur. Çeşitli randomize klinik çalışmalarda en az altı ay CsA verilmesi ve nakil sonrası 1, 3 ve 6. günlerde methotrexate tedavisi ile etkili profilaksi yapılabileceği gösterilmiştir. Siklosporin A tedavisine; HKHT infüzyonundan 1-2 gün önce (-1 veya -2.gün) hazırlık rejimi bitiminde iv olarak genellikle 3mg/kg/gün dozunda başlanmaktadır. Mukozitin ve oral alımın düzelmesi ile birlikte iv form yerine 2-3 katı dozda oral formuna geçilmekte ve taburculuk sonrası yaklaşık 6 ay kadar devam edilmektedir. GVHH profilaksisinde kullanılan Mtx ise, daha çok +1, 3 ve 6. günlerde 15mg/m2, 10mg/m2, 8mg/m2 dozlarda iv olarak kullanılmaktadır (83).

GVHH tedavisi: Grade II veya üzeri GVHH hastalığı belirtileri görülmesi halinde tedavi başlanır. GVHH gelişen hastalarda CsA düzeylerini hedeflenen düzeyde tutmayı sağlayacak dozda CsA intravenöz olarak verilir. Klinik ve laboratuvar değerlerde düzelme ve stabilizasyon sonrası orale geçilebilir. GVHH tedavisinde en önemli ilaç steroidlerdir. Bu amaçla, metil prednizolon kullanılmaktadır. Steroid tedavisine refrakter, 3. günde progresyon gösteren veya 7 günde cevap vermeyen hastalarda prognoz kötüdür ve bu hastalar genellikle diğer immünsüpresiflere de cevap vermeyerek grade III-IV GVHH geliştirebilirler. Steroide refrakter hastalarda

başarılı tedavi seçenekleri kısıtlıdır. Takrolimus, mikofenolat mofetil, rapamisin, TNF alfa antikoru (infliximab), gibi ilaçlar kullanılabilmektedir (84, 85).

2.1.9.3.3. Enfeksiyonlar:

Kök hücre transplantasyonu yapılan hastalarda enfeksiyon, önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir (12). Transplantasyon öncesi verilen hazırlama rejiminin yol açtığı pansitopenik dönem enfeksiyona yatkınlığı arttırmaktadır. Ayrıca allojeneik HKHT hastalarında GVHH gelişimini önlemeye yönelik yapılan tedavi yaklaşımları da edinsel bağışıklık yetersizliğine yol açar. Bu da enfeksiyonlara zemin hazırlamaktadır (86).

Engraftman öncesinde bakteriyel ajanlar, enfeksiyonların yaklaşık %90'nının nedenidir. Bakteriyel ajanların büyük çoğunluğunu (%65-75) gram pozitif patojenler oluşturmaktadır. Gram negatif patojenler daha nadir görülmekle beraber, daha yüksek morbidite ve mortaliteye sahip enfeksiyonlara neden olurlar. Ayrıca bu donemde candida türü patojenler de önemli enfeksiyon etkenidir (87-91).

Engraftman sonrasında başta sitomegalovirus (CMV) olmak üzere herpes grubu virüsler en önemli patojen ajanlardır. Transplantasyon sonrası 30-100. günler arasında CMV, özellikle akut GVHH olan olgularda, pnömoniye, hepatite, kolite ve fırsatçı enfeksiyon ajanlarıyla süperenfeksiyonlara neden olabilir. Bu dönemin diğer patojen ajanları, Pneumocytis carini ve Aspergillus' dur (87-91).

Allojeneik kök hücre transplantasyonu yapılan hastalara profilaktik olarak transplantasyon öncesi antibiyotik, antifungal, antiviral ilaçlar başlanmaktadır. Ayrıca enfeksiyon geliştiğinde de patojene uygun ilaç kullanılmaktadır (87-91).

2.1.10. HKHT Sonrası Prognoz

Kök hücre transplantasyonu sonrası prognozu ortaya çıkan komplikasyonlar belirler. HKHT' nin yapılmaya başlandığı ilk yıllarda başta akut GVHH, enfeksiyonlar ve SOS gibi erken komplikasyonlar nedeniyle hastalar çoğunlukla kaybedilmiştir. Transplantasyondan sonra ilk 100 gün içinde relaps dışı nedenlerle meydana gelen mortalite, ***"transplantasyona bağımlı mortalite" (TBM)*** olarak adlandırılmaktadır. Başlangıçta %100'lere varan TBM oranlarının son dönemlerde %5 - 15 düzeylerine kadar azaldığı görülmektedir (11, 12, 92). Kendi merkezimiz olan AÜTF Pediatrik KİT ünitesinde Aralık 1997 – Mart 2009 tarihleri arasında hematolojik hastalıkları nedeniyle HKHT uygulanan ve 94 hastayı kapsayan çalışmada TBM oranı %10 olarak bulunmuş ve TBM nedenleri içinde ilk sırayı SOS (%55) aldığı ve bunu enfeksiyonlar (%35) ve akut GVHH (%10) izlediği görülmüştür (64).

Günümüzde transplantasyon tekniklerindeki gelişmeler, myeloablatif olmayan transplant rejimlerinin kullanıma girmesi, daha iyi enfeksiyon kontrolü ve destek tedavilerdeki gelişmelerle birlikte HKHT sonrası hastalar uzun süreli yaşam şansı bulmuştur. Çocuklarda yapılan çalışmalarda HKHT sonrası 5 yıl ve üzeri yaşam şansının %85' lere kadar çıktığı gösterilebilmiştir (93, 94). Ülkemiz verilerine bakıldığında hastaların %70' e varan oranında uzun süreli yaşam şansı olduğu görülmektedir (4).

HKHT sonrası yaşam oranlarının artmasıyla birlikte ilk zamanlarda fazla gündeme gelmeyen geç dönem komplikasyonları dikkat çekmeye başlamıştır. En sık görülen geç komplikasyon olan kronik GVHH, geç dönem morbidite ve mortalitenin en önemli nedenidir (14, 15, 82). Bunun dışında belirgin hayati tehlike yaratmayan ancak yaşam kalitesini oldukça etkileyen geç dönem komplikasyonları üzerinde erken tespit ve önlemeye yönelik çalışmalara ağırlık verilmektedir. Özellikle gelişen bir organizmaya sahip olan çocuk hastalarda, HKHT sonrası ortaya çıkabilecek büyüme-gelişme geriliği, kemik mineral dansitesinde azalma (osteopeni/osteoporoz) gibi sorunlar son dönemde üzerinde çalışılan konulardır (15).

2.2. İSKELET SİSTEMİ

İskelet sistemi, kemik ve kıkırdaktan oluşan özel bir bağ dokusu olup 3 temel işlevi vardır (95, 96):

- *Mekanik fonksiyon:* Destek işlevi ve kaslar için yapışma yeri oluşturur; vücudun hareket etmesini sağlar.
- *Koruma fonksiyonu:* Tüm organlar ve kemik iliği için koruma sağlar.
- *Metabolik fonksiyon:* Kalsiyum, fosfor, magnezyum ve diğer çeşitli iyonlar için önemli bir rezervuardır.

2.2.1. Kemiğin yapısı:

Kemik dokusu, organizmada yaygın bulunan ve basit bir statik yapıdan çok metabolik, hematolojik ve endokrinolojik fonksiyonu olan; sürekli yapım ve yıkımın yaşandığı dinamik bir ünitedir (95, 96).

Kemikler; şekil olarak yassı ve uzun olmak üzere iki tipte bulunur. Uzun kemikler, her iki uçta "epifiz", ortada uzun boru şeklinde "diyafiz" ve ikisi arasındaki geçiş alanı olan "metafiz" den oluşurlar. Yapısal olarak ise kortikal ve trabeküler kemik olmak üzere iskelet sisteminde iki tip kemik bulunmaktadır. Kortikal kemik, iskelet sisteminin %80' ini oluşturur. Başlıca koruyucu ve mekanik işlevi vardır. Uzun kemiklerin orta kısmı tamamen kortikal kemiktir. Trabeküler kemik ise iskelet sisteminin %20' sini oluşturur. Trabeküler kemiklerin metabolik işlevleri vardır, yüzey alanları geniştir. Kafatası, pelvis ve vertebralar trabeküler kemik yapısındadır (95, 96).

Kemik başlıca 2 grup yapıdan oluşur (95, 96):

- Organik yapı: Gerilmeye karşı dayanıklılığı sağlayan ve kemik çatısını oluşturan fibröz özellikteki bölümdür. Kemik ağırlığının %30' unu oluşturur. Organik yapının %98' i tip1 kollajen ve kollajen dışı proteinlerden, %2' si ise hücrelerden oluşur. Organik yapının %1' ini oluşturan ve kollajen dışı

proteinlerin en önemlilerinden biri olan osteokalsinin; kalsiyum bağlayıcı, matrikste hidroksiapatit kristallerini sağlamlaştırıcı ve/veya kemik oluşumunu düzenleyici etkisi olduğu düşünülmektedir (95, 96).

- Mineral yapı: Organik yapının içinde yerleşik olan, basıya karşı dayanıklılığı sağlayan yapıdır. Kemik ağırlığının %65-70' ini oluşturur. Mineral yapının %95' ini kalsiyum ve fosfor içeren hidroksiapatit kristalleri, geri kalanını da karbonat, sitrat, magnezyum, sodyum, flor, klor, strontium' dan oluşan inorganik mineraller oluşturur (95, 96).

2.2.2. Kemik Hücreleri

Kemiğin 3 ana grup hücresi vardır:

1. **Osteoblastlar:** Osteoblastlar, periost altındaki ya da endosteal bölgedeki pluripotent mezenşimal kök hücrelerden köken alırlar. Kemik matriksin etrafını çevrelerler ve kemik matriks içeriğini oluştururlar (95).
2. **Osteoklastlar:** Osteoklastlar ise hematopoetik hücrelerin mononükleer-fagositik hücre serisinden köken alırlar, kemik rezorbsiyonundan sorumlu hücrelerdir (95).
3. **Osteositler:** Osteositler**,** kemik hücreleri içinde sayıları en çok olan hücre grubunu oluştururlar. Özellikle fiziki strese maruz kalan kemikte, ilk etkilenen hücre grubu osteositlerdir. Osteoblastlar mineralize matriks içinde kaldıkça görünüşleri ve işlevleri değişir, daha az sekresyon yapmaya başlarlar ve ilerleyen dokunun gerisinde kalarak osteosit adını alırlar (95).

Kemik; osteoid matriksin oluşumu, olgunlaşması ve takiben matriksin mineralizasyonu şeklinde 3 koordine işlem ile oluşur. Kemiğin normal koşullarda şekil ve yapısı sürekli olarak, eski kemik dokusunun yerini yeni kemik dokusunun aldığı yeniden şekillenme süreçleri ile düzenlenmektedir (95).

Yeniden şekillenme, çocuk ve ergenlik dönemlerinde en aktiftir. Osteoklastların kemik rezorbsiyonunu, osteoblastların kemik yapımı izler ve kemiğin şeklinde bir

değişiklik olmaz. Bu şekillenme süreçleri lokal ya da sistemik sitokinler, büyüme faktörleri ve hormonlar ile düzenlenir. Ömür boyu devam eden bu yapım ve yıkım süreci iskelet bütünlüğünün sağlanması ve çok küçük hasarların onarımı için gereklidir (95-98).

Kemik kitlesi doğumda 70-90 g iken genç kızlarda 2400 g, genç erkeklerde 3300 g' dır. Total kemik mineral içeriği özellikle yaşamın ilk 2 yılında artar. Yaşam boyu kazanılan kemik mineral içeriğinin en yüksek miktarına "pik kemik kitlesi" denir. Pik kemik kitlesi kız ve erkeklerde farklıdır. Kemik kitlesi çocukluk çağı boyunca progresif olarak artar ve özellikle ergenlik dönemi boyunca tüm kemik kitlesinin yaklaşık %40' ı birikir. 18 yaşında maksimum kemik kitlesinin %80' i kazanılmıştır, geri kalan ise 2 yıl içinde tamamlanır. Pik kemik kitlesi oluşumunda; genetik faktörler, fiziksel aktivite, beslenme, hormonlar, kronik hastalıklar gibi birçok etken rol alır. Pik kemik kitlesi osteoporoz riskini belirleyen başlıca faktördür. Ne kadar fazla ise ileriki yaşlarda osteoporotik kırıkların daha az görüldüğü düşünülmektedir (99-102).

2.2.3. Kemik Metabolizmasının Biyokimyasal Belirleyicileri

2.2.3.1. Kalsiyum (Ca):

İnsan vücudunda en fazla bulunan elektrolittir. Kemik mineralizasyonu için gerekli olan kalsiyumun %98' i kemikte olup, gerisi hücre dışı sıvıda iyonize halde bulunur. İnsan vücudunda normal Ca değeri 9-10,6 mg/dl arasındadır. Plazma Ca konsantrasyonunun normal sınırlar içinde tutulabilmesinde Parathormon (PTH) ve D vitamini kritik bir öneme sahiptir (97, 103-105).

2.2.3.2. Fosfor (P):

Karbon, nitrojen ve Ca' dan sonra insan vücudunda en fazla bulunan dördüncü elementtir. P' un %85'i kemik dokusunda, geri kalan miktarın büyük bir kısmı (%14)

hücre içinde bulunur. Toplam plazma P konsantrasyonu yaklaşık 14 mg/dl iken bunun yaklaşık 4 mg/dl' si (yaklaşık %30) inorganik formdur ve klinikte sadece inorganik fosfat formu rutin olarak ölçülür. Ana görevi Ca dengesini düzenlemek olan PTH, P' un böbreklerden geri emilimi için de en iyi fizyolojik düzenleyicidir. Barsaklardan P emiliminde rol alan faktörler arasında en önemli olanı D vitamininin aktif metaboliti olan $1,25(OH)_2D_3$'dür (97, 103-105).

2.2.3.3. Magnezyum (Mg):

Mg' un 2/3' ü kemikte, geri kalanı da hücre içinde bulunmaktadır. D vitamini, Mg' un da barsaklardan emilimini kontrol eder. PTH' nun, böbreklerden Mg' un geri emilimini arttırıcı, plazma Ca düzeyinin ise azaltıcı etkisi vardır. Ayrıca PTH kemikten Mg salınımını arttırır. Tiroid hormon seviyesinin yükselmesi durumunda, Mg geri emilimi geçici olarak düşer (97, 103-105).

2.2.3.4. Parathormon (PTH):

Paratiroid bezlerden salgılanan 84 aminoasitten oluşan bir peptitdir. PTH, karaciğer (%80) ve böbrek (%20) tarafından hızla metabolize edilir. PTH salınımının ana düzenleyicisi plazmada dolaşan Ca' dur. Orta düzeyde hipomagnezemi, PTH salınımını uyarırken, Mg' daki uzamış baskılanma PTH salınımını durdurur. Hipermagnezemi ise PTH salınımını baskılar. PTH' nun ana hedef dokuları kemik ve böbreklerdir. İskelet ve böbrekler üzerine direkt olarak, barsaklar üzerine indirekt olarak etki ederek ekstraselüler Ca düzeyini normal seviyede tutmaya çalışır. Osteoblastlar ve osteoklastlar üzerine etki ederek kemik yıkımını arttırır ve kemikten Ca ve P mobilizasyonuna yol açar (97, 103-106).

2.2.3.5. Vitamin D (Vit D):

Kolesterol metabolitidir. Bitkilerden üretilen Vit D_2 (ergokalsiferol) veya insan derisinde 7-dehidrokolesterolden ultraviyole ışınları ile (290-320 nm) dönüşerek

oluşan Vit D_3 (kolekalsiferol) şeklinde bulunmaktadır. Bu iki form da biyolojik olarak inaktif prohormonlardır ve aktive olup Vit D reseptörlerine bağlanabilmeleri için 25 ve 1'inci karbonlarının hidroksilasyonu gereklidir. Karaciğerde, 25 hidroksilasyonu ile meydana gelen 25OHD, Vit D' nin kanda en fazla bulunan formudur, Vit D reseptörlerine bağlanma ve biyolojik yanıt oluşturmada çok düşük kapasitesi vardır. Vit D' nin aktif formu ise $1,25(OH)_2D_3$'dir. $1,25(OH)_2D_3$, Ca ve P metabolizmasının hormonal düzenlenmesinde rol oynayan başlıca hormondur. $1,25(OH)_2D_3$ reseptörleri, barsaklarda, iskelette ve böbreklerde bulunur. Barsaklardan Ca ve P emilimini sağlar. Vit D' nin kemikte ana hedef hücresi osteoblastlardır. Bunun yanında osteoklastlara da etkili olur. Bu iki etki sonucunda fokal Ca, P artışı ve osteoblast fonksiyonlarının regülâsyonu kemik formasyonunu arttırır (97, 103-105, 107, 108).

2.2.3.6. Kalsitonin:

Tiroid bezinde parafoliküler C hücreleri tarafından salgılanan, 32 aminoasitli bir peptitdir. Kalsitoninin ana etkisi osteoklastik kemik yıkımını baskılamaktır. Böbreklerde ise P geri emilimini baskılar. Sonuç olarak kalsitonin, Ca ve P düzeylerinde düşmeye neden olur, kemik dokusunda Ca ve P' un depolanmasını sağlar (97, 103-105).

2.2.3.7. Büyüme faktörleri:

İnsülin benzeri büyüme faktörleri (IGF 1 ve IGF 2), iskelette en fazla bulunan büyüme faktörleri olup, osteoblast yapımı ve farklılaşmasında etkili olarak kemik yapımında rol alır. IGF' ler, plazmada IGF bağlayıcı proteinlere (IGFBP) bağlı olarak dolaşırlar. IGF' ler ve bağlayıcı proteinleri büyüme hormonu (BH) eksikliğinde azalır ve fazlalığında ise artar. BH-IGF 1 aksı kemik kitlesinin devamı için önemlidir (97, 109).

2.2.3.8. Tiroid hormonları:

Hem kemik yıkımını hem de yapımını uyarırlar. Kıkırdak gelişimi ve farklılaşması için gereklidirler. Hipertiroidide kemik döngüsü artar ve kemik kaybı gelişir (97, 110).

2.2.3.9. Seks hormonları:

Östrojen her iki cinste de kemik gelişimini etkiler. Geç pubertede, kemik yıkımını inhibe ederek, kemik döngüsünü yavaşlatır. Androjenler ise ya doğrudan ya da kas kütlesini etkileyerek dolaylı olarak kemik yapımını uyarır (97, 111).

2.2.3.10. Lokal faktörler:

Transforme edici büyüme faktörü beta (TGF β), osteoblast proliferasyonunu ve kollajen sentezini arttırır (97, 103).

2.2.4. Normal Kemik Mineralizasyonu Üzerine Etkisi Olan Faktörler

Çocukluk ve adölesan dönemde pik kemik kitlesine ulaşma genetik, etnik yapı, hormonlar, beslenme, yaşam tarzı ve fiziksel aktivite gibi faktörlerin etkileşimi sonucunda gerçekleşmektedir (97, 103).

2.2.4.1. Kalıtım:

Ergenlik döneminde pik kemik kitlesinin kazanılmasında genetik ve yapısal faktörler en büyük etkendir. İkizler üzerinde yapılan bir çalışmada maksimum kemik kitlesinin

belirleyicisinin kalıtım olduğu, kemik mineral yoğunluğunun %70'inin kalıtım tarafından belirlendiği bildirilmiştir (97, 103, 112, 113).

2.2.4.2. Yaş, Vücut ağırlığı, Boy, Pubertal evre:

Kemik mineral yoğunluğu; yaşla, ağırlıkla ve çocukluk çağı boyunca pubertal gelişimle artmaktadır. Yapılan bir çalışmada yaş, kilo ve Tanner evresi kemik kitlesini etkileyen en önemli faktörler olarak belirtilmiştir (97, 103, 114, 115).

2.2.4.3. Cinsiyet:

Yapılan çalışmalar cinsiyetin, kemik mineralizasyonunda önemli olmadığını göstermektedir. Fakat 12 yaş civarında, kemik mineral yoğunluğu kızlarda anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Bu durum, kızların erkeklerden daha önce puberteye girmesine bağlanmıştır (97, 103, 114, 115).

2.2.4.4. Beslenme alışkanlığı:

Yüksek sodyum içerikli diyetler ve fazla protein alımı hiperkalsiüri oluşturarak osteoporoza yol açabilir. Diyette fazla miktarda fitat ve fosfor içeriği de barsaklardan Ca emilimini kötü yönde etkiler. Fazla karbonatlı içeceklerin ve kahve tüketiminin osteoporoza yol açtığı son yıllarda gösterilmiştir. Nutrisyonel yetersizliğe bağlı düşük IGF-1 düzeyleri ile kemik yapımı azalmaktadır. Malnütrisyonun her tipi, osteopeni ve osteoporoz açısından riskin yüksek olduğu durumlardır (116, 117).

2.2.4.5. Fiziksel aktivite:

Çocuklu çağı ve ergenlik dönemi boyunca yapılan orta derecedeki fiziksel aktivite kemik gelişimini olumlu yönde etkilemektedir. Özellikle ağırlıkla ilgili fiziksel aktiviteler (atlama, basketbol, voleybol) kemik kitlesini olumlu yönde etkiler (118).

2.2.5. Kemik Yapım ve Yıkımının Belirleyicileri

Kemik matriksinin yapım ve yıkım oranı, kemiği oluşturan ve rezorbe eden hücrelerdeki önde gelen aktif enzimlerin miktarını tayin ederek ve bu sırada dolaşıma salınan kemik matriks komponentlerinin ölçümüyle saptanabilir (119-122).

Kemik yapımının ve yıkımının belirleyicileri aşağıda sınıflandırılmıştır:

2.2.5.1. Kemik yapımının belirleyicileri

- **Total ALP, kemiğe özgül ALP:** Serum ALP aktivitesi, kemik mineralizasyonu ve kemik yapımının en sık kullanılan belirleyicisidir. Fizyolojik olarak çocukluk, ergenlik ve yaşlılıkta yükselir. Yetişkinlerde dolaşımdaki miktarın yarısı kemik dışı dokulardan kaynaklanır. Bu nedenle serum ALP' daki hafif artışın osteoporozda tanı değeri düşüktür (119-122).
- **Osteokalsin (gla proteini):** Kemik dokusuna spesifik bir proteindir. Osteoblastik aktivitenin spesifik bir göstergesidir (119-122).

- **Karboksiterminal ve Aminoterminal propeptid tip 1 prokollajen:** Prokollajen tip 1, kollajen tip 1' in öncüsüdür. Kollajen tip 1, osteoblastlardan en fazla miktarda sentezlenen proteindir. Çoğu kemik matriksinde bulunur, hücre dışı alana atıldığında karboksi ve aminoterminal propeptidlere ayrılarak dolaşıma salınır (119-122).

2.2.5.2. Kemik yıkımının belirleyicileri

- **Tartarat dirençli asit fosfataz (TRAP):** Lizozomal kaynaklı bir enzimdir. TRAP osteoklastlardan dolaşıma salınır ve kemik rezorbsiyonunu gösterir (119-122).

- **Üriner Pridinolin (PRD) ve Deoksipridinolin (DPD**): Diğer isimleriyle hidroksilizilpridinolin ve lizilpridinolin, ekstraselüler matriksteki kollajen sentezini stabilize eden indirgenemeyen çapraz bağlardır. Kemik yıkımı sırasında olgun kollajenden dolaşıma salınırlar (119-122).
- **Serum Pridinolin (PRD) ve Deoksipridinolin (DPD**): Serumdaki miktarları, idrardakinden daha düşüktür (119-122).
- **Tip 1 Kollajenin Karboksiterminal ve Aminoterminal Çapraz Bağlı Telopeptidleri:** Kemiğin organik matriksini oluşturan tip 1 kollajen, uçlarındaki amino ve karboksi terminalleri ile çapraz bağlantı yapar. Böylece kemik dokunun temel yapısını oluşturur. Kemik yıkılırken tip 1 kollajen, N ve C terminal parçaları üzerindeki çapraz bağlar ile birlikte ortama salınır. Üzerlerine çapraz bağlar eklenmiş bu parçalara "telopeptid" denir. Tip 1 kollajenin telopeptidleri, kemik rezorbsiyon oranını gösterir (119-122).
- **Hidroksilizin Glikozidleri:** Hidroksilizin, primer olarak kollajen ve kollajen benzeri peptidlerde bulunan bir aminoasittir. Kemik dokusunda galaktozil-hidroksilizin oranı oldukça yüksektir. Galaktozil hidroksilizin, kemik kollajenine oldukça spesifiktir. Metabolize olmadan atılır (119-122).
- **Üriner Ca ve Hidroksiprolin:** Açlık Ca' u sabah idrarında ölçülür, en ucuz kemik yıkım belirleyicisidir. Kollajen dokuda bulunan ve aminoasit yapısında olan hidroksiprolin, kollajen yıkımı sırasında serbestleşir (119-122).

2.2.6. Kemik Mineralizasyon Ölçümleri

Erişkinlere göre çocuklarda kemik mineralizasyon ölçümleri daha karmaşıktır. Erişkinlerde kemik boyu sabittir, ancak çocuklarda kemik boyutu ile birlikte, şekli ve mineral içeriği de zamanla değişir. Ayrıca vücudun değişik yerlerinde de

mineralizasyon farklılıkları vardır. Mineral birikiminin hızı cinsiyet, ırk, puberte ve iskelet olgunlaşması ile de ilişkilidir (114).

Kemik mineralizasyonunun değerlendirilmesinde kullanılan yöntemler (123-127):

- Konvansiyonel Radyografiler
- Radiogrammetri
- Radyografik Absorbsiyometri (RA)= Fotodansitometri
- Tek Foton Absorbsiyometri (SPA)
- Çift Foton Absorbsiyometri (DPA)
- Tek Enerji X-Ray Absorbsiyometri (SEXA)
- Dual Enerji X Işını Absorbsiyonu (DEXA)
- Kantitatif Bilgisayarlı Tomografi
- Kantitatif Ultrasonografi
- Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)

2.2.6.1. Konvansiyonel Radyografiler:

Kemik kaybı ancak % 25-30'a ulaştıktan sonra ancak radyolojik olarak belirlenebilir. Kemik kaybının radyolojik bulgusu, dansitede azalma ve morfolojik değişikliklerdir (123-127).

2.2.6.2. Radiogrammetri:

Kemik yoğunluğunu değerlendirmek amacıyla, elin standart anteroposterior

radyografisinden kortikal kalınlığın ölçüldüğü bir metoddur. Ancak kemik mineral içeriğindeki değişiklikleri göstermemektedir (123-127).

2.2.6.3. Radyografik Absorbsiyometri (RA) = Fotodansitometri:

Standart el radyografilerindeki kemik dansitesinin, kendine özgü kalibrasyonu yapılmış alüminyum kama ile karşılaştırılması esasına dayanan bir yöntemdir. Kolay uygulanır. Ancak aksiyel iskeleti ölçemez ve tedaviye yanıtı değerlendirmede yeterli değildir (123-127).

2.2.6.4. Tek Foton Absorbsiyometri (SPA):

İyot 125 kaynağından yayılan tek enerjili foton ışınlarının kemikten geçerken ne oranda zayıfladığının bir dedektör yardımı ile ölçülmesi esasına dayanır. Trabeküler kemikle kortikal kemik ayırımı yapamaz, sadece periferik ölçüm yapar. Femur ve vertebrayı ölçemez (123-127).

2.2.6.5. Çift Foton Absorbsiyometri (DPA):

Radyasyon kaynağı olarak gadalinium 153 kullanmakta ve çift foton göndermektedir. Yumuşak doku kalınlığından etkilenmediği için tüm vücut, lumbal omurga ve proksimal femur kemik mineral yoğunluğunu ölçebilmektedir. Ancak kortikal ve trabeküler kemik ayırımı yapamamaktadır (123-127).

2.2.6.6. Tek Enerji X-Ray Absorbsiyometri (SEXA):

Enerji kaynağı olarak düşük dozda X ışını kullanılmaktadır. Ancak yumuşak doku ayrımını net olarak yapamaz (123-127).

2.2.6.7. Dual Enerji X Işını Absorbsiyonu (DEXA):

Düşük radyasyon dozu, doğruluk payının yüksek olması ve kısa çekim süresi ile çocuklar için en popüler yöntemdir. DEXA ile kemik mineral yoğunluğu ölçümünde standart akciğer grafisinin %5-10' u kadar düşük oranda radyasyon maruziyeti olur.

Kemiği iki yönlü ölçen bir yöntemdir. Yüksek ve düşük foton enerjisi olan iki enerji tabakasından yayılan X ışınlarının, incelenen alandan geçerken incelme oranları ölçülür ve cihazda bulunan kalibrasyon aletleri ile kemik mineral içeriği belirlenir. Kemik mineral içeriğinin (g), incelenen kemik alanına (cm^2) bölünmesi ile kemik mineral dansitesi (KMD) (g/cm^2) elde edilir (123-129).

Alansal KMD (aKMD), kemikten geçen X ışının geçtiği yolun ortalama uzunluğudur. Vücut ve kemik büyüklüğü ile koreledir. Küçük bir kemikte, büyük bir kemiğe göre daha düşük dansite ölçülür. Büyüme geriliği olan çocuklarda, aKMD ölçümlerinin yaş ile uyumlu normallerle karşılaştırılmasının uygun olmadığı, kronik hastalığı olan çocuklarda, sağlıklı yaşıtlarına göre kemik olgunlaşmasının daha geç olduğu da akılda tutulmalıdır (123-129).

Bu ölçüm yöntemi, değerlendirilen kemiklerin boyutundan, kemik çevresindeki yumuşak dokulardan etkilenir. Dolayısıyla büyüyen ve vertebra hacimleri artan çocuklarda önemli bir sorundur. Sabit bir kemik dansitesi olduğu kabul edilirse kemik hacmindeki artış, alansal dansitede artışa yol açmaktadır. Ayrıca vücut yağ içeriğindeki değişikliklerin de ölçümlerde önemli bir etkisi vardır. Yumuşak doku ve kemik arasında 2 cm' den fazla bir yağ dokusu dağılımı varsa ölçümler %10 oranında etkilenir. Uyum sağlayamayan küçük çocukların hareket etmesi, incelenen kemik mineral dansitesini %4, kemik mineral içeriğini %13 arttırır (123-129).

Çocuklarda kemik kitle ölçümleri mutlak ölçümlerle değil; yaş, cinsiyet, ırka göre belirlenmiş normal ortalama KMD ve standart sapmaları kullanılarak elde edilen Z skoru ile değerlendirilir. Z skoru aşağıdaki formüle göre hesaplanır (130):

$$\text{KMD Z skor} = \frac{\text{Ölçülen KMD} - \text{Yaş ve cinsiyet uyumlu kontrol KMD}}{\text{Yaş ve cinsiyet uyumlu kontrol standart sapma}}$$

Bu skorlama sistemi çocuklarda aKMD karşılaştırılması için uygun bir yöntemdir. İki boyutlu ölçüm yapan DEXA ile hesaplanan KMD gerçek bir dansite ölçümü değildir. Kemik mineral içeriği, üç boyutlu olan kemik hacmine bölünerek yapılan değerlendirilme daha uygundur (123-129).

2.2.6.8. Kantitatif Bilgisayarlı Tomografi:

Noninvaziv, üç boyutlu, hacimsel (g/cm^3) mineral yoğunluk ölçümü yapan bir tekniktir. Gerçek kemik mineral yoğunluğunu yansıtır. Güvenilirlik oranı yüksektir. Ancak radyasyon oranı yüksek ve pahalı bir yöntemdir (123-127, 129).

2.2.6.9. Kantitatif Ultrasonografi:

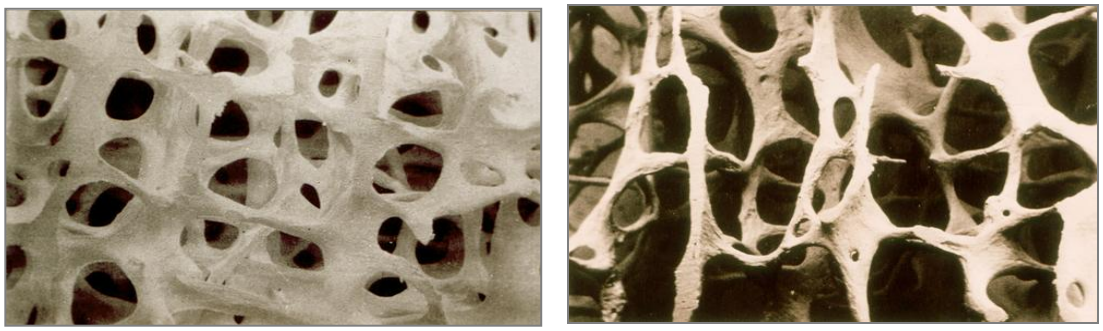
Ultrason dalgalarının kemiğin içinden geçerken zayıflayarak ölçülmesi prensibine dayanan bir yöntemdir. Uygulaması basit, iyonize radyasyon içermeyen, ucuz, taşınabilir ve ölçüm süresi kısa olan bir yöntemdir (123-127, 131).

2.2.6.10. Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG):

Trabeküler kemik yapıyı belirlemek amacıyla kullanılan, üç boyutlu görüntüleme sağlayan yeni bir tekniktir. Özellikle kemiğin mikro mimari yapısı hakkında fikir verir. Noninvazivdir ve radyasyon içermez. Ancak tarama zamanı uzun ve pahalı bir yöntemdir (123-127).

2.2.7. Çocuklarda Osteoporoz

Osteoporoz; kemik kütlesinde progresif azalma, kemik yapının mikro mimarisinin bozulması ve fraktür hassasiyetinde artma ile karakterize, kompleks, multifaktöriyel, sistemik iskelet hastalığıdır (100, 130-134).



NORMAL KEMİK OSTEOPOROTİK KEMİK

Şekil 2.2. Normal ve osteoporotik kemiğin yapısal görünümü

Çocukluk yaş grubunda osteopeni ve osteoporoz nedenleri (134-136):

1- **<u>Bağ dokusu hastalıkları:</u>**

   i. Juvenil romatoid artrit
   ii. Sistemik lupus eritematozus
   iii. Dermatomyozit
   iv. Skleroderma

2- **<u>Gastrointestinal sistem hastalıkları:</u>**

   i. İnflamatuar barsak hastalıkları
   ii. Kolestatik karaciğer hastalıkları

3- **<u>Respiratuar sistem hastalıkları:</u>**

   i. Kistik fibrozis
   ii. Steroide bağımlı astım

4- Endokrinolojik bozukluklar:

i. Tip 1 Diabetes mellitus
ii. Hipertiroidizm
iii. Cushing sendromu
iv. Büyüme hormonu eksikliği ve rezistansı
v. Tüm hipogonadizmler

5- Kan hastalıkları:

i. Thalasemiler

6- Malignensiler ve Kemik iliği transplantları

7- Renal hastalıklar:

i. Kronik böbrek yetmezliği
ii. Nefrotik sendrom

8- Beslenme bozukluğu ile giden hastalıklar:

i. Anoreksiya ve Blumia nevroza
ii. Malnütrisyon
iii. D, C, K vitamini, bakır eksikliği
iv. Total parenteral nutrisyon

9- Metabolik bozukluklar:

i. Homosistinüri
ii. Gaucher hastalığı
iii. Lizinürik protein intoleransı

10- Nörolojik ve Nöromusküler hastalıklar:

i. Serebral palsi
ii. Konvulzif bozukluklar
iii. Spina bifida
iv. Myopatiler

11- Prematürite

12- Primer osteoporoz (Kemik hastalıkları):

i. Osteogenezis imperfekta
ii. İdiopatik juvenil osteoporoz
iii. Hipofosfatazya
iv. Osteoporozis psödoglioma sendromu

13- Fizyolojik durumlar:

i. Yapısal büyüme-puberte gecikmesi
ii. Laktasyon osteoporozu

14- İlaçlar:

i. Glikokortikoidler
ii. Antikonvülzanlar (Fenitoin, Fenobarbital)
iii. Kemoterapötikler (Metotreksat)
iv. LT4 ile uzun süreli ve yüksek doz tedavi
v. Heparin uygulaması

Erişkinlerde osteoporoz için Dünya Sağlık Örgütü'nün belirlediği tanı ölçütleri olsa da, çocuklarda halen bu konuda tam bir fikir birliği yoktur. Ölçülen aKMD' nin yaş ve cinsiyet uyumlu kontrollerle karşılaştırılması ile elde edilen Z skorunun -1' den düşük olması "düşük kemik mineral dansitesi" olarak yorumlanır (137).

Çocuklarda osteoporoz tanısı için Z skorunun -2'den düşük olması ile birlikte, düşük etkili travma ile kırık öyküsünün bulunmasının da önemli olduğu düşünülmektedir. Osteopeni, organik kemik matriksinin artmış rezorbsiyonu ya da yetersiz depolanması nedeniyle oluşan kemik doku miktarında azalmadır. Osteopenide organik kemik matriksine Ca ve P yerleşimi etkilenmemiştir (138).

Z skoru (-1) – (-2) olması durumu "osteopeni" ve Z skorunun < -2 olması ise "osteoporoz" olarak adlandırılmaktadır (138). (Tablo 2.4.)

Tablo 2.4. Z skoruna göre Kemik Mineralizasyon Bozuklukları

Z skoru	
≥ -1	Normal
(-1) – (-2)	Osteopeni
< -2	Osteoporoz

2.2.8 Kemoterapinin Büyüme ve Kemik Mineralizasyonu Üzerine Etkisi

Kemoterapötik ajanlar, büyümenin durmasına, kemik yaşının geri kalmasına ve büyüme atağının gecikmesine neden olur. Kemoterapi sırasındaki büyüme geriliği birçok araştırmacı tarafından malnütrisyon ile sonuçlanan beslenme bozukluğuna bağlanmıştır. Bununla birlikte beslenme desteğine ve akut gastrointestinal komplikasyonların ortadan kalkmasına rağmen büyümedeki zayıflık devam etmektedir. Sonuç olarak bu bulgular, kemoterapi süresince büyümedeki duraklamanın sadece beslenmedeki yetersizliğe bağlı olmadığını göstermektedir (139-142).

Çeşitli kemoterapötik ajanların yan etkileri, direkt olarak endokrin organlar veya tropik hormonlara yanıt veren dokular üzerine olmaktadır. Kortikosteroidlerin büyümeyi çeşitli mekanizmalarla inhibe ettiği ve kemik mineralizasyonunu azalttığı iyi bilinmektedir. Vinkristin ve 6 Merkaptopürin tedavisi ile IGF 1 üretiminde anlamlı baskılanma olduğu bilinmektedir. Yine Prednizolon ve Doksorubisin' in IGF 1' e yanıtı baskıladığı bilinmektedir (139-142).

Kemoterapötik ajanlardan Mtx, CsA ve kortikosteroidler mineral metabolizmasını en fazla etkileyen ajanlardır.

2.2.8.1. Metotreksat (Mtx):

ALL' de 1948'de ilk olarak kullanılmaya başlandığından beri kanser kemoterapisinde artan bir öneme sahip olmuştur. Mtx, bir folat antagonistidir. Temel fonksiyonu dihidrofolat redüktaz enzimini inhibe etmektir. ALL, lenfoma ve osteosarkom tedavilerinde yüksek doz kullanılmaktadır. Kemik ağrısı, osteoporoz, kırıklar ve osteonekroz; uzun süreli Mtx ile tedavi edilen lösemili çocuklarda bildirilen komplikasyonlardır. Mtx alan çocuklarda osteopeni, tedavi başlangıcından en erken 6-15 ay sonra meydana gelir (142-144).

2.2.8.2. Kortikosteroidler:

Anti inflamatuar ve immünsüpresif etkileri ile birçok hastalığın tedavisinde kullanılmaktadırlar. Özellikle prednizolon ve deksametazon, kanser tedavisinde çok önemli bir yere sahiptir. Ayrıca HKHT uygulanan hastalarda GVHH profilaksisi ve tedavisinde temel ilaç konumundadırlar. Uzun süre kortikosteroid ile tedavi edilen hastaların tümü kemik kitlesi kaybı riski altındadır (145-147).

Uzun dönem kortikosteroid kullanımının başlıca komplikasyonu osteoporoz ve osteoporoza bağlı kemik kırıklarıdır. En hızlı kemik mineral kaybı tedaviden 6 ay-1 yıl sonra olmaktadır (144-147).

Son dönemlerde çocukluk çağı boyunca kortikosteroid tedavisi almış ve sonra tedavi kesilmiş kişilerin kemik kitlesi üzerine yapılmış çalışmalarda, ileriki yaşamlarında düşük kemik kitlesinde persistans ve kırık riskinde artış gösterilmiştir. Özellikle ≥3ay ve ≥5mg/gün şeklinde prednizolon kullanımında steroid ilişkili osteoporoz riskinde belirgin artış olduğu gösterilmiştir (148).

Kortikosteroidlerin kemik üzerine etkileri başlıca üç mekanizma yoluyla olmaktadır (145-147):

1- Ca homeostazına etkisi: Kortikosteroidler kemik matriks yapımını azaltırlar. Barsaktan Ca emilimini azaltıp, idrarla Ca atılımını arttırarak serum Ca değerini

azaltırlar. Bunun yanında osteoblastlardaki PTH reseptör sayısını da arttırarak PTH salınımını ve aktivitesini arttırırlar. Bunun sonucunda kemik yıkımında artma, kemik kitlesinde ve kemik yapımında azalma meydana gelir (145-147).

2- Seks hormonları üzerine etkisi: Gonadotropinleri (Folikül stimüle edici hormon-FSH ve Luteinize edici hormon-LH) inhibe ederek seks steroidlerinin üretiminde azaltıcı etki sonucunda kemik yapımında azalma ve kemik yıkımında artışa neden olurlar (145-147).

3- Osteoblastlar üzerine etkisi: Osteoblastlar üzerinde kortikosteroid reseptörleri mevcuttur. Osteoblastlar üzerine kortikosteroidlerin bifazik etkisi vardır. Fizyolojik konsantrasyonları, diferansiye osteoblastların fonksiyonunu arttırırken, uzamış maruziyet ve suprafizyolojik konsantrasyonlar osteoblast sentezini baskılar. Ayrıca osteoblastların PTH, vitamin D, prostoglandin ve BH' na verdikleri yanıt üzerine etkisi vardır (145-146).

Kortikosteroidlerin osteoblast fonksiyonlarını inhibe etme mekanizmalarından biri diğeri kemikten prostoglandin E_2 üretimini baskılamalarıdır. Kortikosteroidlerin, kemikte kollajen sentezini ve hücre replikasyonunu arttıran IGF 1' in yapımını da azalttıkları gösterilmiştir (144-147).

2.2.8.3. Siklosporin (CsA):

Aşırı toksisiteye neden olmadan T hücrelerinde selektif immünregülasyon yapan ilk immünsüpresif ilaçtır. Antijen tanınmasını izleyen otoimmün cevabın erken basamaklarını önleyerek immünsüpresyon yaptığı gösterilmiştir. CsA allojeneik HKHT yapılan hastalarda GVHH gelişimini önlemek için kullanılmaktadır. Bu ilacın nefrotoksisite, nörotoksisite, hepatotoksisite, tromboembolizm, hipertansiyon, hipertrikoz, gingival hipertrofi, jinekomasti, immünsüpresyona bağlı enfeksiyon riskinde artma gibi ciddi komplikasyonlar oluşturduğu bilinmektedir. CsA hem böbrek üzerine toksik etkisiyle aktif D vitamini oluşumunu bozarak hem de

hipokalsemi, hipomagnezemi, hipofosfatemi gibi metabolik etkileriyle kemik metabolizması üzerine negatif etki etmektedir (149, 150).

2.2.9. Radyoterapinin Büyüme ve Kemik Mineralizasyonu Üzerine Etkisi

Kanser tedavisinde önemli yeri olan radyoterapi (RT) aynı zamanda HKHT uygulanacak olan hastaların hazırlama rejimlerinde de yer almaktadır. RT sadece kanser hücrelerini yok etmekle kalmaz, aynı zamanda normal dokulara da hasar verir. RT' nin bu etkisi maruz kalınan doza, hastanın yaşına, RT' den sonra geçen zamana ve RT' nin yayılım derecesine bağlıdır (151).

Kraniyal RT' den sonra en çok etkilenen hormon, BH' dur. Kraniyal RT alan hastalarda düşük plazma IGF 1 düzeyleri ve uyaranlara düşük BH cevabı da görülmektedir. Adrenal hormonlar, tiroid hormonu ve prolaktin salınımı kümülâtif kraniyal RT' nin dozu 40 Grey (Gy)' in üzerinde olmadıkça etkilenmez (151).

Büyüyen kemik üzerine RT' nin etki mekanizmaları, epifizyal alana verilen total radyasyon dozu, RT sırasındaki yaş, doz fraksiyon rejimi ve RT' nin niteliğine bağlıdır. RT' nin kemik hasarına neden olma mekanizması net değildir. Fakat daha çok değişmiş kondroblastik aktiviteye bağlı olduğu düşünülmektedir. Kanser nedeniyle RT alan çocuklarda kemik mineralizasyonunu değerlendiren çalışmalar az sayıdadır. RT' den sonra gelişen osteoporoz insidansı hakkında kesin bir görüş birliği yoktur. Literatürde pediatrik serilerin bir kısmında insidansı %19-23 gibi yüksek iken diğerlerinde %8 gibi düşük oranlarda bildirilmektedir (152).

RT' nin kemik üzerindeki primer etkisi atrofidir. RT' den sonra osteoblast hücrelerinde sayı olarak azalma meydana gelir ve bu da kollajen üretiminde ve ALP aktivitesinde azalmayla birliktedir. Kollajen ve ALP, mineralizasyonda rol oynamaktadır, dolayısıyla bu ikisinde azalma osteopeniye neden olur. Kemik atrofisinin kemik mineral kaybı ile birlikte olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (152).

3. HASTALAR VE YÖNTEMLER

3.1. ARAŞTIRMANIN DESENİ

Retrospektif, uzunlamasına ve gözlemsel bir araştırmadır.

3.2. ARAŞTIRMANIN ÖRNEKLEMİ

Araştırmanın örneklemini, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Kemik İliği Transplantasyon Ünitesi' nde Mayıs 1996 – Eylül 2008 tarihleri arasında hematolojik bir hastalık nedeniyle HKHT uygulanan tüm çocuk hastalar oluşturmaktadır.

3.2.1. Örnekleme giriş kriterleri:

- Yaşı ≤ 18 olan hastalar
- Allojeneik HKHT yapılmış olan hastalar
- Benign ya da malign hematolojik hastalık nedeniyle HKHT uygulanan hastalar
- HKHT sonrası hastanın en az 1 yıl yaşamış olan hastalar

3.2.2. Örneklemden dışlanma kriterleri:

- Otolog HKHT yapılan hastalar
- Bazalde kemik metabolizmasını etkileyen endokrin hastalığı (primer hiperparatiroidizm gibi) olan hastalar
- Birden fazla HKHT uygulanan hastalar

3.3. HASTALARIN İZLEMİ

Örnekleme alınma kriterlerine uygun olan hastaların dosyaları temin edildikten sonra HKHT öncesinde ve HKHT sonrası 1. yılda yapılan klinik ve laboratuvar incelemeleri, önceden hazırlanan formlara ayrı olarak kaydedildi (EK 1).

3.4. HKHT ÖNCESİ TEDAVİ, HAZIRLAMA REJİMİ VE GVHH PROFİLAKSİSİ

Transplantasyon öncesinde tüm hastaların almış oldukları sitoredüktif hazırlama rejimleri ayrı olarak kaydedildi.

Hastalıklara göre hazırlama rejimleri:

- **Akkiz aplastik anemi:** -5. gün hazırlık rejimi başlar. **ATG** (4-10 mg/kg/g) **Siklofosfamid** (50 mg/kg/g)
- **Fankoni aplastik anemisi*:*** -8. gün hazırlık rejimi başlar. **ATG** (8-9 mg/kg/g) + **Fludarabine** (30 mg/m²/g) **+ Siklofosfamid** (10 mg/kg/g)
- **Hemoglobinopatiler (Thalasemi major, Orak hücreli anemi):** -9. gün hazırlık rejimi başlar**. Busülfan** (120 mg/m²/g) **+ Siklofosfamid** (50 mg/kg/g) Buna ilave olarak Class III Thalasemi major hastaları, -45 ile -10. günler arasında **Hidroksiüre** (25-30 mg/kg/g) **+ Azotiopürin** (2,5-3 mg/kg/g) **+ Fludarabine** (20 mg/m²/g) ve -4 ile -1. günler arasında **ATG** (8-10 mg/kg/g)
- **Myelodisplastik sendrom:** -8. gün hazırlık rejimi başlar. **Busülfan (4 mg/kg/g) + Siklofosfamid (60 mg/kg/g)** + **Melphalan** (140 mg/m²/g)
- **Hemofagositik lenfohistiyositoz:** -9. gün hazırlık rejimi başlar. **Busülfan** (4 mg/kg/g) **+ Siklofosfamid** (50 mg/kg/g) **+ Etoposid** (300 mg/m²/g)
- **Akut lenfoblastik lösemi*:*** -7. Gün hazırlık rejimi başlar. **Tüm vücut ışınlaması** (1200 cGy/total) **+ Siklofosfamid** (60 mg/kg/g) **+ Etoposid** (40 mg/m²/g)
- **Akut ve Kronik myelositer lösemi*:*** -9. gün hazırlık rejimi başlar. **Busülfan** (4 mg/kg/g) **+ Siklofosfamid** (50 mg/kg/g)

Hastalar, gerek hazırlama rejiminde almış oldukları hazırlık rejimi gerekse HKHT öncesinde aldıkları sitotoksik tedaviler göz önünde bulundurularak 3 ana gruba ayrıldı:

GRUP I: *Benign hematolojik hastalık grubu:*

- Hemoglobinopatiler (Thalasemi major, Orak hücreli anemi)
- Konjenital (Fankoni) ve Akkiz Aplastik Anemiler

GRUP II: *HKHT öncesi düşük doz kemoterapi alan malign hematolojik hastalık grubu:*

- Kronik Myelositer Lösemi
- Myelodisplastik Sendrom
- Hemofagositik Lenfohistiositoz

GRUP III: *HKHT öncesi yüksek doz kemoterapi alan malign hematolojik hastalık grubu:*

- Akut Lenfoblastik Lösemi
- Akut Myelositer Lösemi

GVHH profilaksisi ve tedavisi

Tüm hastaların GVHH profilaksisi için almış oldukları ilaçlar kaydedildi.

GVHH profilaksisi için iki ilaç kullanılmaktadır:

1. CsA: 3mg/kg/g iv ve sonra 6mg/kg/g po olmak üzere toplam 6 ay kullanılır.

2. Mtx: 10 mg/kg/g iv olarak +1, +3 ve +6. Günlerde kullanılır.

Sadece CsA profilaksisi alanlar: **Fankoni aplastik anemisi, myelodisplastik sendrom akut lenfoblastik lösemi, akut myelositer lösemi ve kronik myelositer lösemi**

CsA + Mtx profilaksisi alanlar: **Akkiz aplastik anemi, hemoglobinopatiler (thalasemi major, orak hücreli anemi), hemofagositik lenfohistiyositoz**

Ayrıca izlem sırasında hastalarda gelişen akut (evre 0-IV) ve kronik (var/yok) GVHH durumları ayrı olarak kaydedildi. Evre II ve üzeri akut GVHH geliştiği için tedavi alan hastalar tespit edildi ve almış oldukları tedavi kaydedildi.

Akut GVHH için 2 mg/kg/g dozunda metil prednizolon tedavisi başlanıp dirençli olmayan olgularda 8-10. haftalarda doz azaltılarak tedavi kesildi. Dirençli olgularda ise metil prednizolon dozu kademeli arttırılıp gerekli olgularda Takrolimus gibi ek immünsüpresif ajanlar kullanıldı.

3.5. HASTALARIN HKHT SONRASI BESLENMESİ

Hastaların tümü öncelikle oral olarak beslendi. Ancak mukozit vb. nedenlerle oral beslenemeyen ya da oral beslenmeyi tolere edemeyen hastalara gerekli kalorinin sağlanması için total parenteral nutrisyon (TPN) verildi. TPN solüsyonları dengeli şekilde protein, karbonhidrat ve yağ içermelerinin yanı sıra D vitamini ve Ca da içerdiğinden parenteral beslenen hastalara kemiği destekleyici beslenmede de sağlanmış oldu. Oral beslenen hastalara ise ek bir Ca ve D vit desteği verilmedi. Buna göre hastaların dosyalarından TPN alma durumları ve aldılarsa süreleri kaydedildi.

3.6. KEMİK MİNERAL DANSİTESİ DEĞERLENDİRİMİ VE TANIMLAR

Hastaların tümü için bazal ve HKHT sonrası 1. yılda kemik mineral dansiteleri (KMD) AÜTF Nükleer Tıp Anabilim Dalı' nda Hologic Discovery A cihazı ile "Dual Enerji X-Ray Absorbsiyometri-DEXA" yöntemi ile çalışılmıştır.

DEXA yönteminde çocuklar cihaza sırt üstü yatırılarak yaklaşık 3 dakikada çift yönlü olarak 2, 3 ve 4. lomber vertebraların kemik mineral içeriği ve kemik alanı

ölçülerek cihaz tarafından otomatik olarak kemik mineral içeriğinin kemik alanına bölünmesi ile elde edilen KMD değeri hesaplanmaktadır.

Hastaların dosyalarından elde edilen KMD değerleri, Ege ÜTF Pediatrik Endokrinoloji Bilim Dalı tarafından oluşturulan, yaş ve cinsiyet uyumlu sağlıklı 345 çocuğu içeren kontrol grubunun değerleri ile karşılaştırıldı. (153) (EK 2) Yaş ve cinsiyet uyumlu kontrol grubunun ortalama değerleri ve standart sapmaları temel alınarak aşağıdaki formüle göre olguların Z skorları hesaplandı:

$$\text{KMD Z skor} = \frac{\text{Ölçülen KMD} - \text{Yaş ve cinsiyet uyumlu kontrol KMD}}{\text{Yaş ve cinsiyet uyumlu kontrol standart sapma}}$$

Bu formüle göre hesaplanan Z skoru (-1) – (-2) arasında ise "osteopeni", (-2)' den küçük ise "osteoporoz" olarak kaydedildi.

3.7. ANTROPOMETRİK ÖLÇÜMLER, PUBERTAL DEĞERLENDİRME, ENDOKRİN SORUNLAR

Tüm hastalar HKHT öncesi ve HKHT sonrası 1. yılda AÜTF Pediatrik Endokrinoloji Bilim Dalı tarafından detaylı şekilde klinik ve laboratuvar olarak değerlendirilmiş olup fizik gelişimleri ve olası endokrin sorunları belirlenmiştir.

Hastaların vücut ağırlığı (kg), boy (m) ve boy SDS, vücut kitle indeksi (kg/m²) ve vücut kitle indeksi SDS gibi antropometrik özellikleri, pubertal durumları (Tanner evreleri) ve mevcut endokrin sorunları (Hipotiroidi, büyüme hormonu eksikliği gibi) dosyaların ilgili bölümlerinden hem HKHT öncesi hem de HKHT sonrası 1. yıl için ayrı olarak kaydedildi.

3.8. KEMİK METABOLİZMASIYLA İLGİLİ BİYOKİMYASAL DEĞERLENDİRME

Hastaların HKHT öncesi ve HKHT sonrası 1. yılda tetkik edilen olan kalsiyum (Ca) (md/dl), fosfor (P) (md/dl), alkalen fosfataz (ALP) (IU/L), parathormon (PTH) (pg/dl) ve D vitamini (D vit) (ng/ml) değerleri her iki dönem için ayrı olarak kaydedildi.

AÜTF Cebeci Merkez Laboratuvarı'nda total Ca düzeyi Arsenazo metodu, inorganik P düzeyi Molybdate UV metodu ve ALP düzeyi ise IFCC liquid metodu ile Olympus marka kitler kullanılarak Olympus AV 2700 cihazında spektrofotometrik kalorimetrik yöntemle çalışılmıştır.

AÜTF İbni Sina Endokrinoloji Laboratuvarı' nda PTH düzeyi DPC kiti ile İmmulite 2000 cihazında immunometrik sistem ile ve D vit düzeyi ise Gamma Counter cihazında radioimmünoassay (RIA) yöntemi ile ölçülmüştür.

3.9. KEMİK KAYBI İÇİN RİSK FAKTÖRLERİ

Hastaların HKHT sonrası KMD değerlerini etkileyebilecek risk faktörleri aşağıdaki gibi öngörüldü ve dosyalardan kaydedildi.

- Hastaların yaşı
- Hastaların cinsiyeti
- Primer hastalık
- HKHT öncesi almış oldukları toksik tedavi (düşük /yüksek doz)
- Tanı ile HKHT arası süre
- KİT ünitesinde kalış süresi
- Akut ve kronik GVHH gelişme durumları
- Kümülâtif steroid dozu ve kullanım süresi
- Kümülâtif Siklosporin A dozu ve kullanım süresi
- HKHT öncesi düşük KMD değerine sahip olma durumları

3.10. KEMİK FRAKTÜRÜ GELİŞME DURUMU

HKHT sonrası yapılan değerlendirmede tüm hastalar olası kemik fraktürü açısından sorgulanmış olup dosyalardan bu bilgi formlara kaydedildi.

3.11. ARAŞTIRMANIN ETİK YÖNLERİ

Çalışmamız Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından değerlendirilip etik kurul onayı almıştır.

3.12. VERİLERİN İSTATİSTİKSEL ANALİZİ

Verilerin analizi Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik Anabilim Dalı' nda SPSS 11,0 programında yapıldı. Sürekli ölçümlü değişkenlerin dağılımının normale yakın dağılım gösterip göstermediği Shapiro Wilk testi ile araştırıldı. Tanımlayıcı istatistikler sürekli değişkenler için ortalama ± standart sapma veya ortanca (minimum-maksimum) biçiminde, nominal değişkenler ise olgu sayısı ve (%) şeklinde gösterildi. Tanı grupları için değişik parametreler arasında fark olup olmadığı Kruskal – Wallis testi ile değerlendirildi. Bazal ve HKHT sonrası 1. yıldaki hastaların boy, vücut ağırlığı, vücut kitle endeksi ve laboratuvar verileri arasında fark olup olmadığı Wilcoxon Signed Rank Test ile değerlendirildi. Her bir tanı grubu için bazal ve HKHT sonrası 1. yılda KMD Z skoru normal olan ve olmayan gruplar arasında fark olup olmadığı McNemar Test ile değerlendirildi. $p < 0.05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Mayıs 1996 – Eylül 2008 tarihleri arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Kemik İliği Transplantasyon Ünitesi' nde 125 hastaya (bazılarına birden fazla HKHT uygulanması nedeniyle) toplamda 131 HKHT uygulaması yapıldı.

125 hastanın 23' ü (%18,5) immünolojik ve 18' i (%14,5) onkolojik hastalıklar nedeniyle HKHT uygulanan hastalardı. İmmün yetmezlikli hastalara çoğunlukla hazırlama rejimi verilmediğinden, solid tümörlü hastalara ise otolog HKHT uygulandığından, bu 41 (%33) hasta çalışma dışı bırakıldı. Geriye kalan 84 (%67) hasta ise çalışmaya alınabilecek hematolojik hastalığa sahip olan hastalardı. Ancak bu hastaların 3 tanesi, otolog HKHT uygulandığından çalışma dışı bırakıldı. Dolayısıyla 44 (%35) hasta çalışmaya alınma kriterlerini karşılamayan hastalardı. Geriye kalan 81 hastanın dosyaları değerlendirildiğinde 6 (%7,5) hastanın verileri büyük oranda yetersizdi. (Birden fazla HKHT uygulanan 2 hasta da verileri yetersiz hastalar arasındaydı.) Verileri yetersiz hastaların 2' si thalasemi major, 2' si AML, 1' i, KML ve 1' i FAA tanılıydı. Ayrıca 5 (%6) hastanın ise HKHT sonrası 1. yılı tamamlayamadan kaybedildiği görüldüğü için bu hastalar da çalışma dışı bırakıldı.

Sonuç olarak, çalışmaya alınma kriterlerine uygun olan 70 hasta detaylı olarak değerlendirildi. Bu hastaların dosyalarından toplanan veriler daha önce hazırlanmış formlara ayrı olarak kaydedildi.

4.1. HASTALARIN ÖZELLİKLERİ

Çalışmaya alınan 70 hastadan %60' ı (42 hasta) erkek ve %40' ı (28 hasta) kız cinsiyetteydi (Tablo 4.1.). Hastaların HKHT uygulandığı sıradaki ortanca yaşı:11,0 (0,9-17,5) idi (Tablo 4.2.).

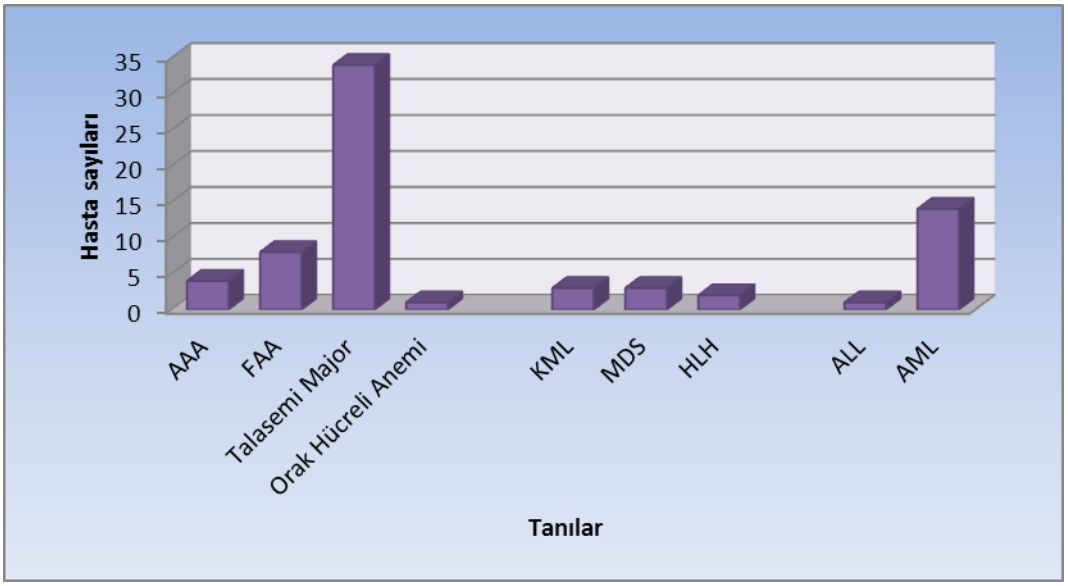
Tablo 4.1. Hastaların cinsiyet dağılımı

Cinsiyet	n
Erkek	42 (%60)
Kız	28 (%40)
Toplam	70 (%100)

Tablo 4.2. Hastaların kök hücre transplantasyonu sırasındaki yaşları

	HKHT yaşı
Mean ± SD	10,06 ± 4,55
Medyan (Min-Max)	11,0 (0,9-17,5)

Hastaların tanılarına bakıldığında, 34 (%48,5) hasta thalasemi major, 14 (%20) hasta AML, 8 (%11,5) hasta FAA, 4 (%5,5) hasta AAA, 3 (%4,3) hasta KML, 3 (%4,3) hasta MDS, 2 (%3) hasta HLH, 1 (%1,5) hasta ALL ve 1 (%1,5) hasta orak hücreli anemi tanılıydı (Grafik 4.1.).



Grafik 4.1. Hastaların tanılarına göre dağılımı

Hastalar tanı gruplarına ayrılarak değerlendirildiğinde, Grup I' de (benign hematolojik hastalık grubu) 47 (%67) hasta, Grup II' de (HKHT öncesi düşük doz KT alan malign hematolojik hastalık grubu) 8 (%11,5) hasta ve Grup III' de (HKHT öncesi yüksek doz KT alan malign hematolojik hastalık grubu) 15 (%21,5) hasta bulunmaktaydı (Tablo 4.3.)

Tablo 4.3. Hastaların tanı gruplarına göre dağılımı

Tanı Grupları	Hasta sayısı (n)	%
GRUP I	**47**	**67**
Thalasemi Major	34	48,5
Fankoni Aplastik Anemisi (FAA)	8	11,5
Akkiz Aplastik Anemi (AAA)	4	5,5
Orak Hücreli Anemi	1	1,5
GRUP II	**8**	**11,5**
Kronik Myelositer Lösemi (KML)	3	4,3
Myelodisplastik Sendrom (MDS)	3	4,3
Hemofagositik Lenfohistiositoz (HLH)	2	3
GRUP III	**15**	**21,5**
Akut Myelositer Lösemi (AML)	14	20
Akut Lenfoblastik Lösemi (ALL)	1	1,5
TOPLAM	**70**	**100**

Hastaların tanı ile HKHT arası süresi ortalama 4,6 ± 4,32 idi (Tablo 4.4.)

Tablo 4.4. Hastaların tanı ile HKHT arası süresi

	Tanı – HKHT arası süre (yıl)
Mean ± SD	4,6 ± 4,32
Medyan (Min-Max)	3,45 (0,25-16,0)

Transplantasyon öncesinde kraniyal radyoterapi alan hasta sayısı 15 (%20) idi. Bu hastalardan bir tanesi spinal radyoterapi de aldı. (%18,5) (Tablo 4.5.).

Tablo 4.5. Hastaların radyoterapi alma durumlarına göre değerlendirimi

Radyoterapi	N
Kraniyal RT	14 (%20)
Kraniyal + spinal RT	1 (%1,5)
Toplam	15 (%21,5)

Hastaların puberte evrelerine bakıldığında hastaların 45 (%64) hasta prepubertal (Tanner evre I), 9 (%13) hasta pubertal (Tanner evre 2-3) ve 16 (%23) hasta postpubertal (Tanner evre 4-5) idi (Tablo 4.6.).

Tablo 4.6. Hastaların HKHT öncesi pubertal durumları

HKHT öncesi pubertal durum	n
Tanner Evre 1	45 (%64)
Tanner Evre 2-3	9 (%13)
Tanner Evre 4-5	16 (%23)

4.2. TRANSPLANTASYON ÖZELLİKLERİ

Hastaların tamamına doku tipi tam uygun aile içi vericilerden allojeneik HKHT uygulandı. Kök hücre vericisi en fazla (%90) doku tipi tam uygun kardeşti (Tablo 4.7.) Kök hücre kaynağı olarak ise % 59 kemik iliği, % 36 periferik kök hücre, % 2,5 kemik iliği + periferik kök hücre ve %2,5 kordon kanı kullanıldı (Tablo 4.8.).

Tablo 4.7. Verici dağılımı

Verici	Kardeş	Anne/Baba	Diğer (Yakın akraba)	Toplam
N	63 (%90)	6 (%8,5)	1 (%1,5)	70 (%100)

Tablo 4.8. Kök hücre kaynağı

Kök hücre kaynağı	Kemik iliği	Periferik kök hücre	Kemik iliği + periferik kök hücre	Kordon kanı
N	41 (%59)	25 (%36)	2 (%2,5)	2 (%2,5)

Hastaların HKHT uygulanması sonrasında KİT ünitesinde kalış süreleri ortalama 49,28 ± 24,99 gündü (Tablo 4.9.).

Tablo 4.9. Hastaların HKHT uygulaması sonrası KİT ünitesinde kalış süreleri

	KİT ünitesinde kalış süresi (gün)
Mean ± SD	49,28 ± 24,99
Medyan (Min-Max)	40 (28-135)

Hastalar HKHT uygulaması öncesi aldıkları hazırlık rejimi açısından değerlendirildiğinde; hemoglobinopati (thalasemi major, orak hücreli anemi) tanılı 35 (%50) hasta Busülfan + Siklofosfamid ayrıca Sınıf III thalasemi major hastaları ek olarak Hidroksiüre + Azotiopürin + Fludarabine + ATG. MDS tanılı 3 (%4,3) hasta Busülfan + Siklofosfamid + Melphalan. HLH tanılı 2 (%3) hasta Busülfan + Siklofosfamid + Etoposid. AML ve KML tanılı 17 (%24,3) hasta Busülfan + Siklofosfamid. ALL tanılı 1 (%1,5) hasta tüm vücut ışınlaması + Siklofosfamid + Etoposid. AAA tanılı 4 (%5,5) hasta ATG + Siklofosfamid. FAA tanılı 8 (%11,5)

hasta ATG + Fludarabine + Siklofosfamid şeklinde hazırlık rejimi aldı (Tablo 4.10.).

Tablo 4.10. Hastaların HKHT öncesi aldıkları hazırlama rejimi

	Hemoglobinopatiler (n: 35)		**MDS (n:3)**	**HLH (n: 2)**	**AML-KML (n: 17)**	**ALL (n: 1)**	**AAA (n: 4)**	**FAA (n: 8)**
	Sınıf I-II (Düşük risk)	**Sınıf III** (Yüksek risk)						
Siklofosfamid	+	+	+	+	+	+	+	+
Busülfan	+	+	+	+	+			
Fludarabin		+						+
ATG		+					+	+
Hidroksiüre		+						
Azotiopürin		+						
Etoposid				+		+		
Melphalan			+					
Tüm vücut ışınlaması						+		

Transplantasyon sürecinde hastaların tümü GVHH profilaksisi için standart olarak CsA ± Mtx aldı. Sadece CsA alanlar; FAA, MDS, ALL, AML ve KML tanılı toplam 29 (%41,5) hasta iken CsA + Mtx alanlar; AAA, hemoglobinopatiler (thalasemi major, orak hücreli anemi) ve HLH tanılı 41 (%58,5) hasta idi (Tablo 4.11.).

Tablo 4.11. GVHH profilaksisi

	Hemoglobinopatiler (n: 35)	**HLH (n: 2)**	**AAA (n: 4)**	**MDS (n: 3)**	**AML-KML (n: 17)**	**ALL (n: 1)**	**FAA (n: 8)**	**Toplam (n: 70)**
CsA				+	+	+	+	29 (%41,5)
CsA + Mtx	+	+	+					41 (%58,5)

Hastalar HKHT sonrasında GVHH gelişimi açısından değerlendirildiğinde; 4 (%6) hastada evre I ve 12 (%17) hastada evre II-IV düzeyinde akut GVHH gelişti. 9 (%13) hastada ise kronik GVHH gelişti (Tablo 4.12.).

Tablo 4.12. GVHH gelişme durumuna göre hastaların dağılımı

GVHH	**Gelişen**	**Gelişmeyen**
Akut GVHH	16 (%23)	54 (%77)
Evre I	4 (%6)	
Evre II–IV	12 (%17)	
Kronik GVHH	9 (%13)	61 (%87)

Hastaların almış oldukları kümülatif CsA dozu ortalama 614,32 ± 291,36 mg/kg idi (Tablo 4.13.). GVHH gelişen 16 hastanın 14' ü steroid (metil prednizolon) tedavisi aldı. Kümülâtif steroid (metil prednizolon) dozu ortalama 95,51 ± 74,31mg/kg, steroid kullanım süresi 4,4 ± 3,6 ay idi (Tablo 4.14.).

Tablo 4.13. Hastaların aldıkları kümülatif CsA dozu

CsA alan hasta sayısı (n)	Kümülatif CsA dozu (mg/kg)	
70 (%100)	*Mean ± SD*	614,32 ± 291,36
	Medyan (Min-Max)	564,89 (126-1845,8)

Tablo 4.14. Hastaların aldıkları kümülatif steroid dozu ve kullanım süresi

Steroid alan hasta sayısı (n)	Kümülâtif steroid dozu (mg/kg)		Süre (ay)
14 (%20)	*Mean ± SD*	95,51 ± 74,31	4,4 ± 3,6
	Medyan (Min-Max)	93,81 (14,95 - 192,98)	2,4 (0,96-10,8)

Transplantasyon sonrası oral beslenemeyen hastalar TPN solüsyonları ile beslendi. Hastaların 58' i (%83) TPN alırken 12' si (%17) TPN almadı. TPN alan hastalar bu solüsyonların içeriğinde bulunan kalsiyum ve D vitamini de almış oldular (Tablo 4.15.).

Tablo 4.15. Hastaların total parenteral nutrisyon alma durumlarının değerlendirimi

	n
TPN alan	58 (%83)
Süre (gün)	
Mean ± SD	16,25 ± 11,68
Medyan (Min-Max)	15 (0-48)

4.3. HASTALARIN HKHT ÖNCESİ KEMİK MİNERAL DANSİTELERİ VE ENDOKRİN SORUNLARININ DEĞERLENDİRİMİ

4.3.1. HKHT öncesi kemik mineral dansitesi değerlendirimi

Hastaların bazal KMD değeri 0,636 ± 0,189 g/cm^2, bazal KMD Z skoru -0,32 ± 1,44 idi (Tablo 4.16.)

Tablo 4.16. Hastaların bazal KMD ve KMD Z skorları

	Bazal
KMD (g/cm^2) ***Mean ± SD*** ***Medyan (Min-Max)***	 0,636 ± 0,189 0,616 (0,295-1,103)
KMD Z skor ***Mean ± SD*** ***Medyan (Min-Max)***	 -0,32 ± 1,44 -0,37 (-4,59 – 3,90)

Hastalar bazal KMD Z skoruna göre normal (≥ -1), osteopenik (-1 – -2) ve osteoporotik (< -2) olarak gruplara ayrılarak değerlendirildiğinde; hastaların %70' i (49 hasta) normal, %26' sı (18 hasta) osteopenik ve %4' ü (3 hasta) ise osteoporotik idi (Tablo 4.17.).

Tablo 4.17. Hastaların bazal kemik mineralizasyon durumları

Bazal KMD Z skor	Toplam
Normal	49 (%70)
Osteopeni	18 (%26)
Osteoporoz	3 (%4)

Bu hastaların tanılarına göre dağılımına bakıldığında; grup I' deki hastaların %62' si normal, %34' ü osteopenik ve %4' ü ise osteoporotikti. Grup II' deki hastaların %63' ü normal, %25' i osteopenik ve %12' si osteoporotikti. Grup III' deki hastaların ise %100' ü normaldi (Tablo 4.18.)

Tablo 4.18. Hastaların tanı gruplarına göre HKHT öncesi kemik mineralizasyon durumları

Bazal KMD Z skor	GRUP I (n)	GRUP II (n)	GRUP III (n)
Normal	29 (%62)	5 (%63)	15 (100)
Osteopeni	16 (%34)	2 (%25)	-
Osteoporoz	2 (%4)	1 (%12)	-

Hastalar HKHT öncesi KMD Z skoru normal olan (≥-1) ve normal olmayan (<-1) şeklinde iki gruba halinde değerlendirildiğinde; bazalde 49 hasta (%70) normal ve 21 hasta (%30) düşük Z skoruna sahipti. Hastalık gruplarına baktığımızda bazal dönemde Grup I' de %38 ve Grup II'de %37 oranında KMD Z skoru düşük olan hasta varken, Grup III' de KMD Z skoru düşük olan hasta yoktu (Tablo 4.19.). Daha detaylı değerlendirildiğinde bazalde Z skoru normal olmayan hastaların %67' si (n:14) thalasemi major, %14' ü (n:3) FAA, %10' u (n:2) KML, %4,5' i (n:1) AAA ve %4,5'i (n:1) ise MDS tanılı hastalardı. Bazalde KMD Z skoru <-2 olan yani osteoporotik hasta sayısı 3 (%4) olup, 2' si thalasemi major ve 1' i KML tanılıydı.

Tablo 4.19. Bazal KMD Z skoru normal ve düşük olan hastaların dağılımı

KMD Z skoru	Bazal
Normal olan (≥ -1)	**49 (%70)**
Grup I	29 (%62)
Grup II	5 (%63)
Grup III	15 (%100)
Düşük olan (<-1)	**21 (%30)**
Grup I	18 (%38)
Grup II	3 (%37)
Grup III	-

4.3.2. HKHT öncesi hastaların endokrinolojik açıdan değerlendirimi

HKHT öncesi endokrin sorunlar açısından değerlendirildiğinde hastalarda üç temel endokrin sorunla karşılaşıldı. Bunlar; hipogonadizm, hipotiroidi ve büyüme hormonu eksikliği. En az bir endokrinopatisi olan hasta sayısı 17 (%24) idi.

Sadece hipogonadizmi olan hasta sayısı: 7 (%10) idi (Bu 7 hastanın 3' ü AML, 2' si FAA, 1' i MDS ve 1' i thalasemi majör tanılı). Sadece hipotiroidisi olan hasta sayısı: 2 (%3) idi (Bu 2 hasta da thalasemi majör tanılı). Sadece büyüme hormonu eksikliği olan hasta sayısı: 2 (%3) idi (Bu 2 hasta da thalasemi majör tanılı). Hiogonadizm + büyüme hormonu eksikliği olan hasta sayısı: 3 (%4) idi (Bu 3 hasta da thalasemi majör tanılı). Hipogonadizm + hipotiroidi + büyüme hormonu eksikliği olan hasta sayısı: 3 (%4) idi (Bu hastaların 2' si thalasemi majör ve 1' i FAA tanılı) (Tablo 4.20.).

Tablo 4.20. Hastaların bazal endokrin sorunları

Bazal endokrinopati	N
En az bir endokrinopatisi olan	**17 (%24)**
Hipogonadizm	7 (%10) (3' ü AML, 2' si FAA, 1' i MDS 1' i thalasemi)
Hipotiroidi	2 (%3) (2' si de thalasemi)
Büyüme hormonu eksikliği	2 (%3) (2' si de thalasemi)
Hipogonadizm + BH eksikliği	3 (%4) (3' ü de thalasemi)
Hipogonadizm + Hipotiroidi + BH eksikliği	3 (%4) (2' si thalasemi, 1' i FAA)

4.3.3. HKHT öncesi düşük KMD Z skoru ve endokrinopati birlikteliği

HKHT öncesi KMD Z skoru düşük olan 21 hastanın 9' una (%43) en az bir endokrinopati eşlik etmekteydi. Hipogonadizm + düşük KMD Z skoru olan hasta sayısı 4 olup 2' si FAA, 1' i thalasemi, 1' i MDS tanılıydı. Hipotiroidi + düşük KMD Z skoru olan hasta sayısı 2 olup, 2' si de thalasemi majör tanılıydı. Hipogonadizm + BH eksikliği + düşük KMD Z skoru birlikte olan hasta sayısı 1 olup, bu hasta thalasemi majör tanılıydı. Hipogonadizm + hipotiroidi + büyüme hormonu eksikliği + düşük KMD Z skoru birlikte olan hasta sayısı 2 olup, bu hastaların 2' si de thalasemi majör tanılıydı (Tablo 4.21.)

Tablo 4.21. HKHT öncesi düşük KMD Z skoru ile endokrinopati birlikteliği

Düşük KMD Z skoru + Endokrinopati	n
Düşük KMD Z skoru + en az bir endokrinopati	**9 (%13)**
Düşük KMD Z skoru + hipogonadizm	4 (%6) (2'si FAA, 1'i thalasemi, 1' i MDS)
Düşük KMD Z skoru + hipotiroidi	2 (%3) (2' si de thalasemi)
Düşük KMD Z skoru + hipogonadizm + BH eksikliği	1 (%1,5) (thalasemi tanılı)
Düşük KMD Z skoru + hipogonadizm + hipotiroidi + BH eksikliği	2 (%3) (2'si de thalasemi)

Özetle, bazal dönemde düşük KMD Z skoru olan hasta sayısı: 21 (%30) iken en az bir endokrinopati + düşük KMD Z skoru birlikteliği olan hasta sayısı: 9(%13) idi. Yani bazalde düşük KMD Z skoruna sahip olan hastaların %43' ünde en az bir endokkrinopati vardı. HKHT öncesi düşük KMD Z skoruna sahip olan 21 hastanın 12' si (%57) ise endokrinopati eşlik etmeksizin sadece düşük KMD Z skoruna sahipti. Bu 12 hastanın 8' i thalasemi, 2' si KML, 1'i AAA ve 1' i ise FAA tanılıydı.

4.4. HASTALARIN HKHT SONRASI KEMİK MİNERAL DANSİTELERİ VE ENDOKRİN SORUNLARININ DEĞERLENDİRİMİ

4.4.1. HKHT sonrası kemik mineral dansitesi değerlendirimi

Tüm hastaların HKHT' den tam 1 yıl sonra kemik mineral dansitesi ölçümleri tekrarlandı. HKHT sonrası 1. yılda KMD 0,637 ± 0,185 g/cm^2 ve KMD Z skoru -0,68 ± 1,38 olarak bulundu. (Tablo 4.22.)

Tablo 4.22. Hastaların HKHT sonrası KMD ve KMD Z skorları

	HKHT sonrası 1. Yıl
KMD (g/cm^2)	
Mean ± SD	0,637 ± 0,185
Medyan (Min-Max)	0,621 (0,269-1,108)
KMD Z skor	
Mean ± SD	-0,68 ± 1,38
Medyan (Min-Max)	-0,76 (-3,40 – 3,60)

Hastalar HKHT sonrası 1. yılda KMD Z skoruna göre normal (≥ -1), osteopenik (-1 – -2) ve osteoporotik (< -2) olarak gruplara ayrılarak değerlendirildiğinde; hastaların %57' si (40 hasta) normal, %27' si (19hasta) osteopenik ve %16' sı (11hasta) ise osteoporotikti (Tablo 4.23.). Bu hastaların tanılarına göre dağılımına bakıldığında; grup I' deki hastaların %53' ü normal, %32' si osteopenik ve %15' i ise osteoporotikti. Grup II' deki hastaların %37,5' i normal, %25' i osteopenik ve %37,5' i osteoporotikti. Grup III' deki hastaların ise %80' i normal, %13' ü osteopenik ve %7' si ise osteoporotikti (Tablo 4.24.)

Tablo 4.23. Hastaların HKHT sonrası kemik mineralizasyon durumları

HKHT sonrası 1. yıda KMD Z skor	Toplam (n:70)
Normal	40 (%57)
Osteopeni	19 (%27)
Osteoporoz	11 (%16)

Tablo 4.24. HKHT sonrası hastaların tanılarına göre kemik mineralizasyon durumları

HKHT sonrası 1. yılda KMD Z skor	GRUP I (n)	GRUP II (n)	GRUP III (n)
Normal	25 (%53)	3 (%37,5)	12 (%80)
Osteopeni	15 (%32)	2 (%25)	2 (%13)
Osteoporoz	7 (%15)	3 (%37,5)	1 (%7)

Hastalar HKHT sonrası 1. yılda KMD Z skoru normal olan (≥-1) ve normal olmayan (<-1) olarak daha genel iki gruba ayrılarak değerlendirildiğinde; 40 hasta (%57) normal ve 30 hasta (%43) düşük Z skoruna sahipti. Hastalık gruplarına baktığımızda Grup I' de %47 ve Grup II'de %63 ve Grup III' de ise %20 oranında düşük KMD Z skoruna sahip hasta bulunmaktaydı (Tablo 4.25.). Daha detaylı değerlendirildiğinde HKHT sonrası 1. yılda Z skoru normal olmayan hastaların %57' si (n:17) thalasemi major, %13'ü (n:4) FAA, %10' u (n:3) AML, %6,5' i (n:2) MDS, %6,5' i (n:2) KML, %3,5' i (n:1) AAA ve %3,5' i (n:1) HLH tanılı hastalardı. HKHT sonrası 1. yılda KMD Z skoru <-2 olan yani osteoporotik hasta sayısı 11(%16) olup, 6 hasta thalasemi major, 2 hasta KML, 1 hasta AML, 1 hasta FAA ve 1 hasta MDS tanılıydı.

Tablo 4.25. HKHT sonrası KMD Z skoru normal ve düşük olan hastaların dağılımı

KMD Z skoru	HKHT sonrası 1. Yıl
Normal olan (≥ -1)	**40 (%57)**
Grup I	25 (%53)
Grup II	3 (%37)
GrupIII	12 (%80)
Düşük olan (<-1)	**30 (%43)**
Grup I	22 (%47)
Grup II	5 (%63)
Grup III	3 (%20)

4.4.2. HKHT sonrası hastaların endokrinolojik açıdan değerlendirimi

HKHT sonrası 1. yılda hastalar endokrin sorunlar açısından yeniden değerlendirildiğinde, HKHT öncesi hipotiroidisi olan hastaların tedaviyle ötiroid oldukları görüldü. Ancak bazalde hipogonadizmi olan 13 hastanın bu sorunu devam etmekteydi. HKHT sonrası değerlendirmede steroide sekonder diabetes mellitus (DM) ve D vitamini eksikliği yeni endokrin sorunlardı. Bazalde endokrin sorunu olmayıp HKHT sonrası 1. yılda endokrin sorun tespit edilen 5 hasta vardı. Bunların 4' ünde (3' ü thalasemi,1' i KML) D vitamini eksikliği ve 1' inde (AML tanılı) steroide sekonder DM bulunmaktaydı.

HKHT sonrası; sadece D vitamini eksikliği olan hasta sayısı 4 olup 3'ü thalasemi ve 1' i KML tanılıydı. Sadece steroide sekonder DM olan hasta sayısı 1 olup bu hasta AML tanılıydı. Sadece hipogonadizmi olan hasta sayısı 11 olup, 5'i thalasemi, 2' si FAA, 3' ü AML ve 1' i MDS tanılıydı. Hipogonadizm + D vitamini eksikliği birlikte olan hasta sayısı 1 olup, bu hasta FAA tanılıydı. Hipogonadizm + steroide sekonder DM gelişen hasta sayısı 1 olup, bu hasta thalasemi tanılıydı (Tablo 4.26.).

Tablo 4.26. HKHT sonrası hastaların endokrin sorunları

HKHT sonrası endokrinopati	N
En az bir endokrinopatisi olan	**18 (%26)**
Hipogonadizm	11 (%16) (3' ü AML, 2' si FAA, 1' i MDS 1' i thalasemi)
Steroide sekonder DM	1 (%1,5) (AML tanılı)
D vitamini eksikliği	4 (%6) (3' ü thalasemi, 1' i KML)
Hipogonadizm + D vitamini eksikliği	1 (%1,5) (FAA tanılı)
Hipogonadizm + steroide sekonder DM	1 (%1,5) (thalasemi tanılı)

4.4.3. HKHT sonrası düşük KMD Z skoru ve endokrinopati birlikteliği

HKHT sonrası 1. yılda KMD Z skoru düşük olan 30 hastanın 12' sine (%40) en az bir endokrinopati eşlik etmekteydi. Düşük KMD Z skoru + hipogonadizm olan hasta sayısı 7 olup, 4' ü thalasemi, 2' si FAA ve 1' i MDS tanılıydı. Düşük KMD Z skoru + steroide sekonder DM olan hasta sayısı 1 olup bu hasta AML tanılıydı. Düşük KMD Z skoru + D vitamini eksikliği olan hasta sayısı 2 olup bu hastalar thalasemi tanılıydı. Düşük KMD Z skoru + hipogonadizm + steroide sekonder DM birlikteliği olan 1 hasta vardı ve thalasemi tanılıydı. Düşük KMD Z skoru + hipogonadizm + D vitamini eksikliği olan yine 1 hasta vardı ve FAA tanılıydı (Tablo 4.27.).

Tablo 4.27. HKHT sonrası düşük KMD Z skoru ile endokrinopati birlikteliği

Düşük KMD Z skoru + Endokrinopati	N
Düşük KMD Z skoru + en az bir endokrinopati	**12 (%17)**
Düşük KMD Z skoru + hipogonadizm	7 (%10) (2'si FAA, 4' ü thalasemi, 1' i MDS)
Düşük KMD Z skoru + steroide sekonder DM	1 (%1,5) (AML tanılı)
Düşük KMD Z skoru + D vitamini eksikliği	2 (%3) (2' si de thalasemi)
Düşük KMD Z skoru + hipogonadizm + steroide sekonder DM + BH eksikliği	1 (%1,5) (thalasemi tanılı)
Düşük KMD Z skoru + hipogonadizm + D vitamini eksikliği	1 (%1,5) (thalasemi tanılı)

Özetle; HKHT sonrası 1. yılda ise düşük KMD Z skoru olan hasta sayısı: 30 (%43) iken en az bir endokrinopati + düşük KMD Z skoru birlikteliği olan hasta sayısı 12 (%17) idi. Yani HKHT sonrası düşük KMD Z skoru olan hastaların %40' ında endokrinopati vardı. HKHT sonrası KMD Z skoru düşük olan 30 hastandan 18' i (%60) ise endokrinopati eşlik etmeksizin sadece düşük KMD Z skoruna sahipti. Bu 18 hastanın 10' u thalasemi, 2' si AML, 2' si KML, 1' i FAA, 1' i AAA, 1' i HLH ve 1' i MDS tanılıydı.

4.5. HKHT ÖNCESİ VE SONRASI DÖNEMİN KARŞILAŞTIRILMASI

Hastaların bazal ve HKHT sonrası KMD değerleri karşılaştırıldığında fark bulunmadı. Ancak KMD Z skorları karşılaştırıldığında HKHT sonrası KMD Z skorunda anlamlı oranda azalma olduğu görüldü.($p<0,05$)(Tablo 4.28.)

Tablo 4.28. Bazal ve HKHT sonrası KMD ve KMD Z skorlarının karşılaştırılması

	Bazal	HKHT sonrası 1. Yıl	P
KMD (g/cm^2)	0,636 ± 0,189	0,637 ± 0,185	>0,05
KMD Z skor	-0,32 ± 1,44	-0,68 ± 1,38	<0,05

Transplantasyondan 1 yıl sonra yapılan değerlendirmede KMD Z skorunda anlamlı azalma olması olduğu gösterildiği için buna neden olabilecek risk faktörleri araştırıldı. Öncelikle farklı tanı gruplarının KMD Z skoruna farklı etki edebileceği düşünüldü. Gruplara ayrıntılı bakıldığında; Grup I' de benign hematolojik hastalığa sahip hastalar vardı ve bu grup HKHT öncesi KT almamıştı. Ancak bu grupta yer alan ve total hasta grubunun yaklaşık yarısını oluşturan thalasemili hastalar ise uzun yıllar kan transfüzyonu ve demir şelatör tedavisi almışlardı.Bu durum ayrı bir risk olabilirdi. Grup II ve Grup III' de malign hematolojik hastalığı olan hastalar vardı. Grup II HKHT öncesi daha kısa ve daha az yoğun KT almışken, Grup III hastaları daha uzun süreli ve daha yoğun KT almıştı.

Öncelikle tanı grupları hasta ve transplantasyon karakteristikleri açısından karşılaştırıldı. Tanı grupları içerdiği hasta sayıları bakımından homojen değildi. Özellikle benign hematolojik hastaları içeren Grup I, 47 hastası ile total hasta grubunun yaklaşık %70' ini oluşturuyordu. Bu durum gruplar arası istatistiksel değerlendirmeyi zorlaştırdı. Gruplar arasında cinsiyet dağılımı, HKHT uygulandığı sıradaki yaş ve antropometrik özellikler açısından fark yoktu. Tanıdan HKHT uygulanan zamana kadar geçen süre Grup I' de anlamlı olarak daha uzundu. Grup I' in çoğunluğu thalasemili hastalardan oluştuğu için bu veri olağan karşılandı. Hastaların HKHT uygulanması sonrasu KİT ünitesinde kalma süreleri bakımından gruplar arasında fark yoktu. Akut GVHH gelişimi gruplar arasında farklı değilken, kronik GVHH gelişme oranı Grup I' de anlamlı olarak daha az bulundu. Parenteral nutrisyon alan hasta sayısı, parenteral nutrisyon süresi ve transplantasyon sonrası alınan kümülatif CsA dozu ve biyokimyasal parametreler açısından da gruplar arasında fark saptanmadı. Ancak pubertal evre, radyoterapi alma durumu, kümülatif steroid dozu ve steroid kullanım süresi ve bazalde hastaların sahip oldukları

endokrinopatiler açısından sayısal yetersizlik nedeniyle istatistiksel karşılaştırma yapılamadı (Tablo 4.29.).

Tablo 4.29. Tanı gruplarının karşılaştırılması

	Grup I (n: 47)	**Grup II (n: 8)**	**Grup III (n: 15)**	**P**
Cinsiyet (K/E)	29/18	4/4	9/6	>0,05
HKHT yaşı	9,66 ± 4,6	7,92 ± 5,7	12,44 ± 2,4	>0,05
HKHT sırasında prepubertal olma (n)	33 (%70,2)	5 (%62,5)	7 (%46,7)	**
Vücut ağırlığı	33,40 ± 14,20	34,13 ± 16,4	34,11 ± 17,73	>0,05
Boy	132,18 ± 23,64	133,26 ± 22,12	135,20 ± 20,12	>0,05
HSDS	-0,72 ± 1,17	-0,94 ± 1,86	-1,05 ± 2,13	>0,05
VKİ	16,12 ± 2,32	17,04 ± 2,05	17,01 ± 2,98	>0,05
VKİ SDS	-0,23 ± 1,11	-0,37 ± 1,15	-0,48 ± 1,08	>0,05
Tanı-HKHT arası süre (yıl)	6,25 ± 4,32	1,17 ± 1,79	1,27 ± 1,18	Grup I' de en uzun
KİT ünitesinde kalma süresi	45,23 ± 18,28	41,25 ± 12,60	66,26 ± 38,70	>0,05
Akut GVHH (n)	9 (%19)	2 (%25)	5 (%33)	>0,05
Kronik GVHH (n)	3 (%6,5)	3 (%37,5)	3 (%20)	Grup I' de en az
TPN alan	38 (%82,9)	8 (%100)	12 (%80)	>0,05
TPN süresi (gün)	14,63 ± 11,46	19,12 ± 9,26	19,8 ± 13,09	>0,05
Radyoterapi	0	0	15 (%100)	**
Kümülatif CsA dozu (mg/kg)	608,5 ± 231,1	776,5 ± 581,4	545,8 ± 231,7	>0,05
Kümülâtif Steroid doz (mg)	2317 ± 1445,1	2530 ± 1883	5175,7 ± 3535,7	**
Steroid süresi (yıl)	0,27 ± 0,26	0,51 ± 0,15	0,46 ± 0,42	**
Hipotiroidi	5 (%10,5)	0	0	**
BH eksikliği	8 (%17)	0	0	**
Hipogonadizm	9 (%19)	1 (%12,5)	3 (%20)	**
Ca	9,03 ± 0,41	9,28 ± 0,39	9,17 ± 0,44	>0,05
P	4,92±0,78	5,03±0,83	5,14 ± 0,79	>0,05
ALP	230,2 ± 145,2	252,4 ± 140,9	244,6 ± 168,6	>0,05
D vit	27,6 ± 13,2	24,9±14,4	25,6 ± 13,8	>0,05
PTH	31,2 ± 23,4	29,8 ± 24,1	34,2 ± 22,9	>0,05

** Sayısal yetersizlik nedeniyle istatistik değerlendirme yapılamadı

Tanı gruplarının her biri için, bazal ve HKHT sonrası için KMD ve KMD Z skorları karşılaştırıldığında istatistiksel fark olmadığı görüldü. (Tablo 4.30. ve Tablo 4.31.)

Tablo 4.30. Gruplara göre bazal ve HKHT sonrası KMD değerleri

Tanı grupları	**Bazal KMD (g/cm^2)**	**HKHT sonrası 1. Yıl KMD (g/cm^2)**	**P**
GRUP I *Mean ± SD* *Medyan(Min-Max)*	 0,597 ± 0,166 0,577 (0,295-1,103)	 0,619 ± 0,170 0,603 (0,303-1,108)	>0,05
GRUP II *Mean ± SD* *Medyan(Min-Max)*	 0,543 ± 0,232 0,494 (0,324-1,043)	 0,521 ± 0,217 0,503 (0,269-0,989)	>0,05
GRUP III *Mean ± SD* *Medyan(Min-Max)*	 0,806 ± 0,133 0,843 (0,489-1,019)	 0,755 ± 0,159 0,768 (0,452-1,093)	>0,05

Tablo 4.31. Gruplara göre bazal ve HKHT sonrası KMD Z skor değerleri

Tanı grupları	**Bazal KMD Z skor**	**HKHT sonrası 1. yıldaki KMD Z skor**	**P**
GRUP I *Mean ± SD* *Medyan(Min-Max)*	 -0,61 ± 1,23 -0,70 (-4,35 – 1,69)	 -0,77 ± 1,12 -0,91 (-2,70 – 2,36)	>0,05
GRUP II *Mean ± SD* *Medyan(Min-Max)*	 -0,65 ± 2,18 -0,48 (-4,59 – 2,35)	 -1,46 ±1,60 -1,28 (-3,40 – 0,76)	>0,05
GRUP III *Mean ± SD* *Medyan(Min-Max)*	 0,78 ± 1,11 0,60 (-0,83 – 3,90)	 0,02 ± 1,77 -0,37 (-3,06 – 3,60)	>0,05

HKHT öncesi ve sonrası dönemde normal, osteopenik ve osteoporotik olan hastaları değerlendirdiğimizde; KMD Z skoru bazalde normalken HKHT sonrası da normal olan 37 (%53) hasta vardı. Bu hastaların 15' i thalasemi, 11' i AML, 3' ü FAA, 3' ü AAA, 1'i ALL, 1' i KML, 1' i HLH, 1' i MDS ve 1' i orak hücreli anemi tanılıydı. KMD Z skoru bazalde normalken HKHT sonrası osteopenik olan 10 (%14) hasta vardı. Bu hastaların 4' ü thalasemi, 2' si AML, 2' si FAA, 1' i MDS ve 1' i HLH tanılıydı. KMD Z skoru bazalde normalken HKHT sonrası osteoporotik olan 2 (%3) hasta vardı. Bu hastaların biri AML ve diğeri thalasemi tanılıydı. Daha genel söylersek bazalde normal olduğu halde HKHT sonrası düşük KMD Z skoru olan hasta sayısı 12 (%17) idi (Tablo 4.32.).

KMD Z skoru bazalde osteopenikken HKHT sonrası da osteopenik olan 8 hasta vardı. Bu hastaların 6' sı thalasemi, 1' i FAA ve 1' i AAA tanılıydı. KMD Z skoru bazalde osteopenikken HKHT sonrası osteoporotik olan 7 hasta vardı. Bu hastaların 4' ü thalasemi, 1' i KML, 1' i FAA ve 1' i MDS tanılıydı. KMD Z skoru osteoporotikken HKHT sonrası da osteoporotik olan 2 hasta vardı. Bu hastaların 1' i thalasemi ve diğeri KML tanılıydı (Tablo 4.32.).

Bunlardan farklı olarak HKHT sonrası KMD Z skorunda düzelme olan 4 hasta vardı. Bunlardan; KMD Z skoru bazalde osteopenikken HKHT sonrası düzelme gösterip normal olan hasta sayısı 3 olup bu hastaların 2' si thalasemi ve 1' i FAA tanılıydı. KMD Z skoru bazalde osteoporotikken HKHT sonrası düzelme gösterip osteopenik olan hasta sayısı ise 1 olup bu hasta thalasemi tanılıydı.

Tablo 4.32. Bazaldeki KMD Z skorunun HKHT sonrasına etkisi

		HKHT sonrası 1. Yılda		
		Normal	**Osteopenik**	**Osteoporotik**
Bazal	**Normal**	37 (% 53)	10 (% 14)	2 (% 3)
	Osteopenik	3 (% 4)	8 (% 11)	7 (% 10)
	Osteoporotik	-	1 (% 2)	2 (% 3)

4.5.1. HKHT Sonrası 1. Yılda Düşük Z Skoruna Sahip Olan Hastalar İçin Risk Faktörlerinin Belirlenmesi

HKHT sonrası 1. yılda KMD Z skoru normal olan (≥-1) ve düşük olan (<-1) hastalar karşılaştırılarak rsik faktörleri belirlenmeye çalışıldığında; HKHT sonrası 1. yılda KMD Z skoru düşük olan hastaların anlamlı olarak daha fazla oranda hipogonadizm ve büyüme hormonu eksikliğine sahip oldukları görüldü ($p<0,05$). Yine KMD Z skoru düşük olan hastaların ALP değerleri daha yüksekti, ancak normal sınırlardaydı. Diğer parametreler açısından ise fark saptanmadı ($p<0,05$).

Ayrıca HKHT sonrası 1. yılda Grup III' e yani HKHT öncesi yüksek doz KT alan malign hastalık grubuna dahil olan hastalarda düşük KMD Z skoru görülme riski, diğer iki gruba göre 5 kat daha fazla olarak bulundu. Odds Ratio (%95CI): 5,09 (1,193 – 21,75) Oysaki Grup III hastalarını kendi içlerinde bazal ve HKHT sonrası dönem için karşılaştırdığımızda KMD Z skoru için fark bulunmamıştı (Tablo 4.33.).

Ek olarak HKHT sonrası 1. yılda Z skoru <-2 yani osteoporotik olan hastalar ile osteoporotik olmayan hastalar da yine tüm parametreler için karşılaştırıldığında herhangi bir fark saptanmadı. Ancak HKHT sonrası 1. yılda osteoporotik olan hasta sayısı 11 ve osteoporotik olmayan hasta sayısı 59 olduğu için sayısal dengesizlik nedeniyle bu istatistiksel değerlendirme çok güvenilir değildi (Tablo 4.34.).

Tablo 4.33. HKHT sonrası KMD Z skoru normal ve düşük olan hastaların karşılaştırılması

	Normal KMD Z skor 0,19 ± 1,10 (n: 40)	**Düşük KMD Z skor -1,85 ± 0,68 (n: 30)**	**p**
Cinsiyet (K/E)	24/16	12/18	>0,05
HKHT yaşı	9,42 ± 4,48	10,91 ± 4,58	>0,05
VA	33,34 ± 15,26	35,86 ± 16,61	>0,05
Boy	132,28 ± 25,05	137,46 ± 20,84	>0,05
HSDS	-0,81 ± 1,37	-0,93 ± 1,5	>0,05
VKİ	17,32 ± 3,2	18,23 ± 4,48	>0,05
VKİ SDS	-0,32 ± 1,21	-0,35 ± 1,20	>0,05
HKHT sırasında prepubertal olma (n)	27 (%67,5)	18 (%60)	>0,05
KİT ünitesinde kalma süresi	47,97 ± 21,70	51,03 ± 29,11	>0,05
Akut GVHH (n)	8 (%20)	8 (%26)	>0,05
Kronik GVHH (n)	4 (%10)	5 (%16)	>0,05
TPN alan	7 (%17,5)	5 (%16,6)	>0,05
Ca desteği alan	7 (%17,5)	5 (%16,6)	>0,05
Radyoterapi	Kraniyal: 11 (%27,5) Kraniyal + spinal: 1 (%2,5) Tüm vücut: 1 (%2,5)	Kraniyal: 3 (%10)	---
Siklosporin dozu (mg/kg)	575,50 ± 245,95	666,06 ± 340,26	>0,05
Steroid kümülâtif doz (mg)	504,45 ± 1485,01	811,13 ± 1904,13	>0,05
Steroid süresi (yıl)	0,04 ± 0,15	0,11 ± 0,24	>0,05
Hipotiroidi	1 (%2,5)	4 (%10)	>0,05
BH eksikliği	2 (%5)	6 (%20)	<0,05**
Hipogonadizm	3 (%7,5)	10 (%33,3)	<0,05**
Ca (mg/dL)	9,20 ± 0,46	9,11 ± 0,46	>0,05
P (mg/dL)	4,55 ± 0,62	4,93 ± 0,96	>0,05
ALP (IU/L)	228,88 ± 129,01	269,97 ± 166,18	<0,05**
PTH (pg/dl)	47,32 ± 40,06	36,10 ± 22,38	>0,05
D vit (ng/mL)	32,24 ± 38,08	24,81 ± 15,98	>0,05
Grup III' de yani HKHT öncesi yüksek doz KT alan malign hastalık grubunda olan hastalarda düşük KMD Z skoru görülme riski, diğer iki gruptaki hastalara göre 5 kat daha fazla olarak bulundu. Odds Ratio (%95CI): 5,09 (1,193 – 21,75)			

Tablo 4.34. HKHT sonrası osteoporotik olan ve olmayan hastaların karşılaştırılması

	Osteoporotik olmayanlar KMD Z skor: 1,07 ± 1,23 (n: 59)	**Osteoporotik olanlar KMD Z skor: -2,6 ± 0,8 (n: 11)**	**P**
Cinsiyet (K/E)	23/36	5/6	>0,05
HKHT yaşı	9,89 ± 4,47	10,95 ± 5,08	>0,05
VA	34,40 ± 15,20	35,11 ± 17,99	>0,05
Boy	134,17 ± 23,94	136,20 ± 20,62	>0,05
HSDS	-0,82 ± 1,28	-1,10 ± 2,25	>0,05
VKİ	17,65 ± 3,32	18,01 ± 5,98	>0,05
VKİ SDS	-0,23 ± 1,11	-0,88 ± 1,48	>0,05
HKHT sırasında prepubertal olma (n)	39 (%66)	6 (%55)	>0,05
KİT ünitesinde kalma süresi	48,72 ± 22,40	52,27 ± 37,23	>0,05
Akut GVHH (n)	14 (%24)	2 (%18)	>0,05
Kronik GVHH (n)	7 (%12)	2 (%18)	>0,05
TPN alan	48 (%81)	10 (%90)	>0,05
Ca desteği alan	48 (%81)	10 (%90)	>0,05
Radyoterapi	Kraniyal: 13 (%22) Kraniyospinal: 1 (%1,5) Tüm vücut: 1 (%1,5)	Kraniyal: 1 (%9)	---
Siklosporin dozu (mg/kg)	585,21 ± 235,12	770,43 ± 482,99	>0,05
Steroid kümülâtif doz (mg)	679,71 ± 1777,72	400,81 ± 935,14	>0,05
Steroid süresi (yıl)	0,07 ± 0,20	0,07 ± 0,17	>0,05
Hipotiroidi	5 (%8,5)	0 (%0)	>0,05
BH eksikliği	6 (%10)	2 (%18)	>0,05
Hipogonadizm	9 (%15)	4 (%36)	>0,05
Ca (mg/dL)	9,18 ± 0,46	9,08 ± 0,49	>0,05
P (mg/dL)	4,71 ± 0,79	4,68 ± 0,91	>0,05
ALP (IU/L)	298,11 ± 194,38	276,0 ± 107,52	>0,05
PTH (pg/dl)	43,95 ± 35,58	35,58 ± 24,57	>0,05
D vit (ng/mL)	29,62 ± 32,25	26,58 ± 23,24	>0,05

5. TARTIŞMA

Kök hücre transplantasyonu, günümüzde malign ve benign pek çok hastalığın tedavisinde başarıyla uygulanmakta ve tedavisi mümkün olmayan hastalıklar için kür şansı vermektedir.(1) Ancak bu süreçte hastalara uygulanan gerek hazırlama rejimi gerekse izlemde ortaya çıkabilecek komplikasyonlar ve bu komplikasyonlar için kullanılan ilaçlar (Steroid, CsA vs.) hastaların iskelet sistemi üzerinde olumsuz etki yapmaktadır.(11-16) Bizim çalışmamızda hematolojik hastalıkları nedeniyle HKHT uygulanmış olan 70 hastanın bazal ve HKHT sonrası 1. yıldaki KMD Z skorları değerlendirildi. Bazal değerlendirmede ortalama Z skoru -0,32 iken HKHT sonrası 1. yılda -0,68 olarak bulundu. Bazalde hastaların % 70' i normal, %30' u ise düşük Z skoruna (%26' sı osteopenik, %4' ü osteoporotik) sahipken; HKHT sonrası 1. yılda hastaların % 57' si normal, %43' ü ise düşük Z skoruna (%27' si osteopenik, %16' sı osteoporotik) sahipti. Sonuçta hastalarımızda HKHT sonrası 1. yılda bazale göre Z skorunda anlamlı bir azalma olduğu tespit edildi.

HKHT sonrası dönemde KMD' yi değerlendiren çalışmalar çoğunlukla malign hastalığa sahip erişkinlerde yapılmıştır. Erişkin verilerine bakıldığında HKHT sonrası hastaların yaklaşık % 50' sinde osteopeni, % 30-35' inde osteoporoz ve %10' unda osteoporozla ilişkili fraktür geliştiği görülmektedir. Yani HKHT sonrasında erişkin hastalarda KMD' de belirgin bir azalma olduğu çalışmaların ortak bulgusudur. Bu nedenle HKHT sonrası erişkin hastalarda düzenli olarak KMD ölçümleri yapılmaktadır. Ayrıca yine erişkinlerde yapılan çalışmalarda dişi cinsiyet, ileri yaş, fiziksel inaktivite, hipogonadizm, kullanılan steroid ve CsA dozu ve kullanım süreleri, GVHH varlığı HKHT sonrası KMD' de azalma için risk faktörleri olarak gösterilmiştir. (16-24)

Erişkin hastalardaki bu net verilere karşın, çocuk hastalarda bu konuyla ilgili çalışmalar az sayıda olup, geniş seriler bulunmamaktadır. Çocuklar üzerinde yapılan bizim çalışmamıza benzer çalışmalara bakıldığında hasta sayılarının 16 - 49 arasında değiştiği görülmektedir.(25-30) Bizim çalışmamız ise 70 hasta sayısı ile şu ana kadar yapılan çalışmalar arasında en geniş seriyi oluşturmaktadır.

Bizim çalışmamızda tespit ettiğimiz, HKHT uygulanan çocuklarda KMD Z skoru' nda azalma olduğu benzer çalışmalarda da gösterilmiştir. Literatürde, çocuklarda HKHT sonrası düşük KMD Z skoruna sahip olma oranının %36 - %52 arasında değiştiği görülmektedir.(25-30) Sadece 2000 yılında Nysom ve ark. malign hastalığa sahip 25 çocuk hastanın allojeneik HKHT' den 8 yıl sonra KMD ölçümlerini yapmışlar ve önemsenmeyecek bir azalma olduğunu göstermişlerdir.(28)

Literatürdeki benzer çalışmalar, çoğunlukla malign hastalık endikasyonuyla HKHT uygulanan hastaları içermektedir. Ayrıca çalışmalarda çoğunlukla hematolojik hastalığı olan hastalar yanında onkolojik, immünolojik veya metabolik hastalığı olan hastalar da birlikte değerlendirilmiştir. Leung ve ark.' nın 2005 yılında yaptıkları çalışma dışında, sadece hematolojik hastalıklı grubu içeren başka bir çalışma bulunmamaktadır. Leung ve ark.' nın yaptığı çalışmada ise hastaların tamamını benign hematolojik hastalıklı (thalasemi majorlu) olgular oluşturmuştur.(154) Bizim çalışmamıza ise benign ve malign ancak sadece hematolojik hastalığı olan hastalar dahil edilmiştir. Böylece benign ve malign hematolojik hastalıklar için KMD Z skor karşılaştırması da yapılabilmiştir. Bu özellikleriyle çalışmamız benzer çalışmalara göre farklılık göstermektedir.

Çalışmamızda hastalarımız tanı gruplarına ayrılarak değerlendirilmiştir. Benign hematolojik hastalıklı olguların yer aldığı Grup I' deki thalasemili olgular, total çalışma grubunun yaklaşık yarısını oluşturmaktadır. Thalasemi majorlu hastalar, HKHT öncesinde tedavi olarak kemik – iskelet sistemine olumsuz etki yaptığı bilinen KT ilaçlarını kullanmamaktadırlar. Dolayısıyla bu grup hastaların, HKHT öncesi kemiğe toksik KT alan hastalara göre KMD ölçümlerinde daha az etkilenme olabileceği öngörülebilirdi. Ancak thalasemili hastalarda kemik-iskelet sistemiyle ilgili komplikasyonlar sık görüldüğü bilinen bir gerçektir. Çünkü thalasemili hastalarda tedavi amaçlı sık kan transfüzyonu nedeniyle vücutta biriken demir yükü, erken dönemde şelasyon tedavisi başlansa bile önemli sorun oluşturmaktadır. Ayrıca şelasyon amacıyla en sık kullanılan ajan olan Desferroksamin, yüksek dozlarda kemikteki kollajen dokuyu etkileyerek, Ca ve P emilimine olumsuz etki yapmakta ve de kemik toksisitesine yol açmaktadır. (155) Sonuçta KMD' de olumsuz etkilenme oluşmaktadır. HKHT ne kadar geciktirilirse bu komplikasyon o kadar şiddetli

olacaktır. Bizim çalışmamızda tanıdan HKHT yapılana kadar geçen zamanın, benign hematolojik hastalığa sahip olan grupta daha uzun olduğu görülmektedir. Dolayısıyla bu grup hastalar nispeten daha zayıf bir kemik – iskelet sistemiyle transplantasyona girmektedirler. Bu nedenle de çalışmamızda bazalde Z skoru düşük olan hastaların %65' ini thalasemi majorlu hastaların oluşturduğu görülmüştür.

Diğer yandan HKHT öncesi KT alan hastalar da kemik toksisitesi açısından risk altındadır. KT ilaçlarının pek çok toksik etkisi olduğu bilinmektedir. Özellikle Metotreksat (Mtx) ve Siklofosfamid gibi ajanların iskelet sistemi üzerine yaptıkları olumsuz etkiler daha iyi bilinmektedir. (14-142) Örneğin, Mtx osteoblastik ve osteoklastik aktivite arasındaki hassas dengeyi osteoklastik aktivite lehine bozmakta ve sonuçta KMD' yi olumsuz etkilemektedir.(143-144) Siklofosfamid ise renal toksisiteye yol açarak, elektrolit imbalansı ve vitamin D' nin metabolizmasının bozulması neticesinde KMD' yi olumsuz etkilemektedir. Ayrıca pek çok KT ajanı, direkt süpressif etki ile kollajen sentezini ve kemik döngüsünü bozmaktadır.(142) KT ajanlarının artan dozlarda kullanılması ise bu olumsuz etkileri daha da arttırmaktadır. Sonuçta hematolojik hastalıkların gerek kendileri gerekse tedavileri, farklı mekanizmalarla kemik – iskelet sistemini etkilemektedir. Çalışmamızda farklı hematolojik hastalık gruplarında, Z skorunda etkilenmenin farklı olabileceği öngörüldü. Ancak HKHT sonrası 1. yılda bazale göre Z skorunda belirgin azalma olduğu gösterilmesine rağmen, tanı grupları için iki dönem arasında fark bulunamadı.

Çalışmamızda HKHT sonrası KMD Z skorunda anlamlı azalma olduğu gösterilmesine rağmen DEXA yöntemi ile g/cm² olarak bulunan KMD değerleri için her iki dönem arasında fark yoktu. Çocukluk yaş grubunda yaşla birlikte KMD değerlerinde de artma beklenmekteyken, HKHT sonrası 1. yılda bu artışın olmaması kemik gelişiminde duraklama olduğu şeklinde yorumlandı.

Çalışmamızda tüm hastalarımıza HKHT öncesinde KMD ölçümü yapılıp, Z skorları hesaplandı. Çünkü HKHT sonrası 1. yıldaki ölçümlere primer hastalık mı yoksa transplantasyon sürecinin mi etkisi olduğunun anlaşılması için bunun gerekli olduğu öngörüldü. Çalışmamızda HKHT sonrası 1. yılda KMD Z skoru düşük (<-1) olarak saptanan hasta oranı % 43 (30 hasta) olarak bulundu. Literatürde ise bu oran %36 -

%52 arasında değişmektedir. Bu açıdan bulduğumuz sonuç literatüre uygundur. Ancak çalışmamızda HKHT sonrası düşük Z skoruna sahip olan %43' lük hasta diliminin %60' ı (18 hasta) bazalde de Z skoru düşük olan hastalardı. Sonuç olarak bazalde normal olduğu halde HKHT sonrası 1. yılda Z skoru düşük (<-1) olan hasta oranı ise % 17 olarak bulundu. Dolayısıyla HKHT sürecinin direk etkisiyle Z skoru olumsuz olarak etkilenen hasta oranı %17 (n:12) idi. Ayrıca HKHT sonrası 1. yılda ciddi KMD defisiti olan yani osteoporotik (Z skoru <-2) olan hastalara bakıldığında 11 (%16) hasta tespit edildi. Ancak bu 11 hastanın 3 tanesi bazalde de osteoporotik olan hastalardı. Dolayısıyla HKHT sürecinin direk etkisiyle HKHT sonrası osteoporoz görülen hasta oranı %11,5 (n:8) olarak bulundu.

Literatürde 2006 yılında Petryk ve ark. tarafından yapılmış çalışma dışında bazal KMD' nin değerlendirildiği bir çalışma bulunmamaktadır.(27) Dolayısıyla HKHT sonrası izlemde KMD' de olumsuz etkilenme görülen hastalarda, bu durumun yalnızca HKHT' nin bir komplikasyonu mu olduğu konusu net değildir. Petryk ve ark. ise hematolojik, onkolojik, immünolojik ve metabolik hastalık tanıları olan 49 çocuk hasta üzerinde yaptıkları çalışmada hastaların bazal, HKHT sonrası 6. ay ve 1. yıl KMD ölçümlerini değerlendirmişler ve bazalde hastaların %34' ünde, HKHT sonrası 6. ayda % 59' unda ve HKHT sonrası 1. yılda ise % 52' sinde düşük KMD Z skoru tespit etmişlerdir. Ancak çalışmaya alınan 49 hastanın %57' si (28 hasta) çalışmayı tamamlayamadığından 6. ay ve 1. yıl ölçümleri tüm hastalara yapılamamıştır.(27) Dolayısıyla bu çalışmanın sonuçların güvenilirliği tartışmalıdır.

Ayrıca literatürdeki çalışmalarda HKHT sonrası KMD ölçümlerinin yapıldığı zamanlar homojen değildir. Petryk ve ark.' nın çalışması dışındaki diğer çalışmalarda HKHT' den uzun (2 -14 yıl) zaman sonra KMD ölçümleri yapılmıştır.(25, 26, 28-30) Farklı hastalar için ölçüm zamanının farklı olması, sonuçlar üzerindeki güvenilirliği bozmaktadır. Bizim çalışmamızda bu durum da göz önüne alınarak tüm hastalara standart olarak HKHT sonrası 1. yılda KMD ölçümü yapılmıştır.

Hastalarımızın HKHT sonrası 1. yılda vücut ağırlığı, boy ve vücut kitle indeksi bazale göre anlamlı artış gösterdi. Boy SDS ve VKİ SDS değerleri için ise her iki dönem arasında fark saptanmadı. Çocuk büyüyen bir organizma olduğu için 1 yıl

sonra ölçümlerin artmış olması olağan bulundu. Bu durum hastaların HKHT sonrası 1 yıllık izlemlerinde büyüme açısından geri kalmadıklarını düşündürdü.

Çalışmamızda HKHT sonrası KMD Z skorunda azalmaya yol açan risk faktörlerini tespit etmek için, HKHT sonrası 1. yılda düşük Z skoruna (<-1) sahip hastalar ile normal Z skoruna (≥-1) sahip hastalar ayrıca karşılaştırıldı. Cinsiyet açısından iki grup arasında fark bulunamadı. Oysaki literatürde, Taskinen ile Kaste ve ark.' nın yapmış oldukları çalışmalarda kız cinsiyet Z skorunda azalma için risk faktörü olarak bulunmuştur. (29, 30)

Ayrıca HKHT sırasındaki yaş ve antropometrik ölçümler (boy SDS, VKİ, gibi) açısından iki grup arasında fark bulunmamıştır. Bu bulgu literatürle uyumludur. Yine HKHT uygulandığı dönemdeki pubertal durum açısından Z skoru düşük ve normal olan hastalar arasında fark yoktur. Literatürde ise pubertal durumun risk olduğu yalnızca Taskinen ve ark.' nın yaptığı iki farklı çalışmada gösterilmiştir. 2006 yılında yaptıkları çalışmada HKHT sırasında prepubertal dönemde olan hastaların, HKHT sonrasında daha düşük Z skoruna sahip oldukları gösterilirken, 2007 yılında yaptıkları diğer çalışmada ise HKHT sırasında prepubertal dönemde olan hastaların izlemde daha iyi Z skorları olduğu gösterilmiştir.(25, 29) Farklı dönemlerde yapılan bu iki araştırmanın birbiriyle çelişen sonuçları nedeniyle, HKHT sırasındaki pubertal durumun KMD üzerindeki etkisi net değildir.

Çalışmamızda GVHH gelişimi literatürle uyumlu olarak HKHT sonrası Z skorunda azalmaya yol açan risk faktörleri arasında bulunmamıştır. Yine hastaların almış oldukları kümülâtif steroid ve CsA dozu ile kullanım süresi risk faktörü olarak bulunmamıştır. Literatürde ise yalnızca Petryk ve ark. kümülâtif steroid dozunun HKHT sonrası Z skorunda azalmaya neden olan bir risk faktörü olduğunu göstermişlerdir.(27) Bilindiği üzere steroidler çocukluk çağı kanserlerinde sıklıkla kullanılmaktadır. Ayrıca HKHT sonrası önemli komplikasyonlardan biri olan GVHH gelişimin önlenmesinde ve tedavisinde de yine steroidler önemli bir yere sahiptir. Steroidlerin osteoblast – osteoklast dengesini bozarak kemik mineral dansitesi üzerine olumsuz etki yaptığı çalışmalarda net olarak gösterilmiştir.(145-148) Petryk ve ark.' nın yaptığı çalışmada kümülâtif steroid dozu 5624 mg olarak bulunmuştur.

(27) Bizim çalışmamızda ise kümülâtif steroid dozu 3180 mg' dır. Yani bizim çalışmamızda daha düşük steroid dozu kullanılması, risk yaratacak dozun altında kalındığını düşündürmektedir. Ancak son yayınlarda ≥3 ay ve ≥5mg/gün steroid (prednizolon) kullanımının osteoporoz riskini arttırdığı belirtilmiştir.(148) Buna rağmen bizim çalışmamızda steroid dozu ve kullanım süresi risk faktörü olarak tespit edilememiştir.

HKHT sonrası Z skoru normal olan ve olmayan hastalar laboratuvar verileri açısından karşılaştırıldığında ALP değerleri dışında fark bulunmadı. ALP ise Z skoru düşük olan hastalarda Z skoru normal olan hastalardan daha yüksek bulundu. Ancak ALP değerleri her iki grup için de normal sınırlardaydı. Bu yüzden anlamlı olarak değerlendirilmedi.

Çalışmamızda HKHT sonrası 1. yılda, düşük Z skoruna sahip olan hastalarda BH eksikliği ve hipogonadizm görülme sıklığı anlamlı olarak daha fazla bulundu. Literatürde ise çoğunlukla endokrinopatiler HKHT sonrası Z skorunu azaltan risk faktörleri arasında yer almamıştır. Ancak hipogonadizm Taskinen, Petryk ve Kaste ve ark.' nın yaptıkları çalışmalarda HKHT sonrası Z skorunun azalmasında etkili risk faktörü olarak bulunmuştur. BH eksikliği ise yalnızca Petryk ve ark.' nın yaptığı çalışmada risk faktörü olarak tespit edilmiştir. (27, 29, 30) Bilindiği gibi düzenli kan transfüzyonu almak zorunda olan thalasemili hastalarda demir birikimi önemli bir sorundur. Özellikle hipofizde biriken demir, BH salınımı ve gonadotropin-cinsiyet hormonu aksının bozulmasına yol açar. Sonuçta BH eksikliği ve hipogonadizm ortaya çıkması kaçınılmazdır.(155) Bilindiği gibi puberte boyunca BH ve seks steroidleri; iskelet matürasyonu, boy uzaması ve sağlam kemik kitlesi oluşumunda önemli role sahiptir. BH, IGF-1 aracılığıyla osteoblast proliferasyonu ve osteoklast diferansiyasyonunu stimüle eder. Net etki kemik birikimi yönünde olmaktadır. Dolayısıyla çocuklarda BH eksikliği KMD' de azalmaya yol açmaktadır. Diğer yandan seks steroidleri osteoblast ve osteoklast fonksiyonlarını etkileyerek kemik kitlesinin korunmasında rol almaktadır.(156,157) Östrojen eksikliğinde, osteoklastik aktivite, osteoblastik aktiviteyi geçmekte ve sonuçta kemik kaybı ortaya çıkmaktadır. (158, 159) Bu da KMD' de azalma şeklinde kendini göstermektedir. Yine yapılan çalışmalarda menarşı geciken olguların yaşamın ileri dönemlerinde özellikle

vertebral fraktür riskinde artış olduğu gösterilmiştir. Dolayısıyla çalışmamızda bulduğumuz ve literatürle de desteklenen hipogonadizm ve BH eksikliğinin, HKHT sonrası Z skorunda azalmaya risk oluşturması sonucu, beklenen bir durumdur.

Çalışmamızda tanı gruplarının her biri kendi içinde, bazal ve HKHT sonrası 1. yılda KMD Z skorları açısından karşılaştırıldığında fark bulunmamasına rağmen, HKHT sonrası düşük ve normal Z skorlu hastaları karşılaştırdığımızda, grup III' e yani HKHT öncesi yüksek doz kemoterapi alan ALL ve AML' li hastaları içeren grupta, düşük Z skoru görülme riskinin 5 kat fazla olduğu tespit edilmiştir. Literatürde benzer sonuç yalnızca Petryk ve ark.' nın yaptığı çalışmada vardır. Petryk ve ark. çalışma grubundaki hastaları benign – malign grup olarak ayırmamışlardır. Ancak HKHT sonrası 6. ay ve 1. yıl KMD ölçümleri değerlendirildiğinde ALL ve AML' li hastaların, aplastik anemili (Fankoni ve Akkiz aplastik anemi) hastalara göre daha düşük Z skoruna sahip olduğunu tespit etmişlerdir. (27)

Çalışmamızda HKHT sonrası 1. yılda Z skoru <-2 yani osteoporozu olan hastalar ayrıca değerlendirildi. Böylece HKHT sonrası ciddi KMD defisiti olan hastalar için ek risk faktörü belirlenmesi amaçlandı. Ancak HKHT sonrası osteoporotik olan hastalarla osteoporotik olmayan hastalar arasında hiçbir fark bulunamadı. Bu durum iki grubun sayısal olarak karşılaştırma için uygun olmamasına bağlandı. (Osteoporotik hasta sayısı:11, osteoporotik olmayan hasta sayısı:59)

Çalışmamızda literatürdeki benzer çalışmalarda olmayan ilginç bir sonuç, bazal ve HKHT sonrası karşılaştırma yapıldığında 4 hastanın Z skorlarında düzelme olmasıdır. Bazalde osteopenik olan 3 hasta HKHT sonrası 1. yılda normal Z skoruna ve bazalde osteoporotik olan 1 hasta ise HKHT sonrası 1. yılda osteopenik Z skoruna sahip bulunmuştur. Bu hastaların 3' ü thalasemi major ve 1' i ise FAA tanılıdır. Bununla ilgili 2005 yılında Leung ve ark. tarafından yapılan çalışmada benzer sonuç bulunmaktadır. Bu çalışmada düzenli kan transfüzyonu ve demir şelatörü alarak izlenen 53 thalasemili hasta ve HKHT uygulanan 33 thalasemili hastadan oluşan iki grup karşılaştırılmıştır. Sonuçta HKHT' den ortalama 5,5 yıl sonra iki grubun KMD' leri değerlendirildiğinde düzenli transfüzyon grubunda %35 ve HKHT uygulanan grupta ise %6 oranında ciddi KMD defisiti tespit edilmiştir.(154) Bu durum

thalasemi majorlu hastalara uygulanan HKHT' nin KMD üzerine olumlu etki yaptığı şeklinde yorumlanmıştır. HKHT uygulaması ile thalasemili hastalara kür şansı sağlanmasının yanı sıra, kan transfüzyonu ve şelasyon tedavisi gereksinimi ortadan kalkacaktır. Bu durum hastaların iskelet sistemi üzerinde olumlu etki yaratacaktır. Ancak bizim çalışmamızda KMD değerleri düzelen hasta sayısı çok az (%5,5) olduğu için HKHT' nin KMD üzerine olumlu etkisi olduğu şeklinde bir sonuç çıkarmamız mümkün değildir.

Çalışmamızda HKHT sonrası KMD' yi etkileyebilecek, diğer çalışmalarda üzerinde durulmayan parametreler de değerlendirilmiştir. Bunlardan biri, hastaların HKHT sonrası KİT ünitesinde kalış süresidir. Hastalar bilindiği gibi HKHT süreci boyunca, özel transplantasyon ünitelerinde, içerisinde tuvalet ve banyosu da bulunan, özel hava filtrasyon sistemi içeren odalarda kalmaktadırlar. Bu küçük alanlarda hastaların hareket mesafesi çok kısa olmakta ve hastalar zamanlarının büyük çoğunluğunu hareketsiz geçirmektedirler. Fiziksel aktivitenin KMD üzerinde olumlu bir etkiye sahip olduğu çalışmalarda gösterilmiştir.(118) Dolayısıyla transplantasyon ünitelerinde kalma süresi ne kadar uzunsa hastalar, fiziksel olarak o kadar uzun süre inaktif olacaklar ve bu da KMD üzerinde olumsuz etki oluşturabilecektir. Bu nedenle, çalışmamızda bu parametre de değerlendirmeye alındı, ancak KMD Z skoru üzerinde herhangi bir etkisi olduğu gösterilemedi.

Çalışmamızda, üzerinde durulan diğer parametre ise hastaların beslenme durumlarıdır. HKHT sürecinde mukozit, bulantı, kusma vb. nedenlerle oral beslenmesi mümkün olmayan hastalar parenteral yolla beslenmektedirler. Bu amaçla kullanılan solüsyonlar (TPN solüsyonları) dengeli protein, lipid, karbonhidrat, elektrolit ve mineral içermektedir. Ayrıca bu solüsyonlarda kalsiyum ve D vitamini de bulunmaktadır. Yani oral beslenemeyen hastalara total parenteral nutrisyon ile standart ve dengeli bir beslenme sağlanmış olmaktadır. Total parenteral nutrisyon desteği alan hastaların aynı zamanda kalsiyum ve D vitamini desteğini de almaları nedeniyle, KMD Z skorunda olumlu etkisi olabileceği düşünüldü. Ancak HKHT sonrası 1. yılda normal ve düşük Z skorlu hastaları bu açıdan karşılaştırdığımızda fark tespit edilemedi.

Önceki çalışmalara göre üstünlükleri yanında çalışmamızın kısıtlılıkları da mevcuttur. Öncelikle çalışma kapsamında değerlendirdiğimiz hastalık grupları yaş, cinsiyet olarak olmasa da sayı olarak homojen değildir. Çalışmamızın üstünlüklerini belirtirken diğer çalışmaların çoğunlukla malign endikasyonla HKHT uygulanan hastaları içerdiği belirtilmişti. Bizim çalışmamız ise daha çok (hastaların 2/3' ü) benign endikasyonla HKHT uygulanan hastaları içermektedir. Bunun da elde edilen sonuçları etkileyebileceği düşünülmektedir. Dolayısıyla daha geniş seriler ve daha homojen hasta gruplarıyla benzer çalışmaların tekrarlanmasıyla daha güvenilir sonuçlar elde edilebilecektir. Ayrıca çalışmamızda HKHT sonrası yalnızca 1. yıldaki veriler kullanılmıştır. 1. yılda Z skoru düşük olan hastaların daha ileri dönemlerde Z skorlarının hangi yönde değiştiği, HKHT sonrası kemik kaybının ne kadar süre ile devam edeceği çalışmamızda eksik kalan noktalardandır.

Sonuç olarak; benign ve malign hematolojik hastalık tanılarıyla HKHT uygulanan hastaların izleminde KMD Z skorunda olumsuz yönde etkilenme olduğu ortaya konmuştur. Hastalarda, hipogonadizm, BH eksikliği gibi endokrinopatilerin varlığı HKHT sonrası düşük KMD Z skoru için risk faktörü olarak bulunmuştur. Ayrıca primer hastalığın HKHT öncesinde yüksek doz kemoterapi almayı gerektiren hastalık (ALL ve AML gibi) olması, Z skorunu olumsuz etkileyen bir diğer risk faktörüdür. Elde ettiğimiz veriler neticesinde, primer tanıdan bağımsız olarak HKHT uygulanmış hastaların izleminde, KMD ölçümlerinin yapılmasının gerekli olduğunu düşünmekteyiz. Böylece osteopenik ve osteoporotik hastaların erken tespiti ve fraktür gelişmeden önlem alınması mümkün olacaktır.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Çocuklarda allojeneik hematopoetik kök hücre transplantasyonunun kemik mineral dansitesi üzerine etkisinin araştırıldığı çalışmamız, Mayıs 1996 – Eylül 2008 tarihleri arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Kemik İliği Transplantasyon Ünitesi' de, benign ya da malign hematolojik hastalıkları nedeniyle, doku tipi tam uygun olan ve birinci derece akraba olan vericilerden allojeneik olarak HKHT uygulanan, 18 yaş altındaki 70 hastayı içermektedir.

Çalışmaya alınan tüm hastaların HKHT öncesindeki ve HKHT sonrası 1. yıldaki verileri değerlendirilmiştir.

Hastaların bazal KMD Z skoru -0,32 ± 1,44 iken HKHT sonrası 1. yılda -0,68 ± 1,38 olarak bulundu. HKHT sonrası 1. yılda KMD Z skorunda istatistiksel olarak anlamlı oranda azalma olduğu gösterildi

Bazalde hastaların %70' i normal, %26' sı osteopenik ve %4' ü osteoporotik KMD Z skoruna sahipken; HKHT sonrası 1. yılda %57' si normal, %27' si osteopenik ve %16' sı osteoporotik KMD Z skoruna sahipti. Kabaca bakıldığında ise bazalde hastaların %70' i normal ve %30' u düşük (<-1) KMD Z skoruna sahipken; HKHT sonrası 1. yılda %57' si normal ve %43' ü düşük KMD Z skoruna sahipti.

Çalışmamızda HKHT sonrası düşük Z skoruna sahip olan %43' lük hasta diliminin %60' ı (n:18) bazalde de Z skoru düşük olan hastalardı. Bazalde normal olduğu halde HKHT sonrası 1. yılda Z skoru düşük (<-1) olan hasta oranı ise % 17 (n:12) olarak bulundu. Dolayısıyla HKHT sürecinin direk etkisiyle Z skoru olumsuz olarak etkilenen hasta oranı %17 idi. Ayrıca HKHT sonrası 1. yılda ciddi KMD defisiti olan yani osteoporotik (Z skoru <-2) olan hastalara bakıldığında 11 (%16) hasta tespit edildi. Ancak bu 11 hastanın 3 (%27)' ü bazalde de osteoporotik olan hastalardı. Dolayısıyla HKHT sürecinin direk etkisiyle HKHT sonrası osteoporoz görülen hasta oranı %11,5 (n:8) olarak bulundu.

Çalışmamızda HKHT uygulaması öncesinde alınan tedaviler göz önünde bulundurularak, hastalar üç farklı tanı grubuna ayrılarak incelendi. Farklı tanı grupları arasında bazal ve HKHT sonrası 1. yıl için KMD Z skorları açısından fark bulunmadı.

HKHT sonrası 1. yılda, KMD Z skoru normal olan ve düşük olan hastalar kendi aralarında karşılaştırıldığında, Z skoru düşük olan hastaların Z skoru normal olan hastalara göre daha fazla oranda hipogonadizm ve büyüme hormonu eksikliğine sahip oldukları görüldü. ($p<0,05$) Ayrıca Grup III' de yani HKHT öncesi yüksek doz KT alan malign hastalık grubunda olan hastalarda düşük KMD Z skoru görülme riski, diğer iki gruptaki hastalara göre 5 kat daha fazla olarak bulundu. Odds Ratio (%95CI): 5,09 (1,193 – 21,75).

Çalışmamızda düşük KMD Z skoru ile endokrinopati ilşkisi ayrıntılı değerlendirildi. Bazal dönemde düşük KMD Z skoru olan hasta sayısı: 21 (%30) iken en az bir endokrinopati + düşük KMD Z skoru birlikteliği olan hasta sayısı: 9(%13) idi.Yani bazalde düşük KMD Z skoruna sahip olan hastaların %43' ünde endokkrinopati vardı. HKHT sonrası 1. yılda ise düşük KMD Z skoru olan hasta sayısı: 30 (%43) iken en az bir endokrinopati + düşük KMD Z skoru birlikteliği olan hasta sayısı 12 (%17) idi. Yani HKHT sonrası düşük KMD Z skoru olan hastaların %40' ında endokrinopati vardı.

Özetle çalışmamızda, HKHT sonrası KMD Z skorunda olumsuz etkilenme olduğu gösterildi. Hipogonadizm ve büyüme hormonu eksikliği gibi endokrinopatilere sahip olmak ve primer tanının HKHT öncesi yüksek doz ve yoğun kemoterapi almayı gerektiren malign hematolojik hastalık (akut ve kronik lösemiler) olması ve bazalde düşük KMD Z skoruna sahip olmak risk faktörleri olarak belirlendi.

Hematopoetik kök hücre transplantasyonu sonrası belirli oranlarda osteopeni ve osteoporoz görülebilmektedir. Bu komplikasyon çoğunlukla fraktür gelişene kadar asemptomatik olmaktadır. Bu nedenle fraktür aşamasına gelmeden kemik mineralizasyon bozukluklarının erken tespiti ve tedavisiyle hastaların yaşam kalitesi arttırılabilecektir.

Öneriler:

1. Allojeneik HKHT uygulanacak olan tüm hastaların bazal KMD ölçümleri yapılmalıdır. Hesaplanan KMD değerleri, yaş ve cinsiyet uyumlu sağlıklı kontrol grubunun verileriyle karşılaştırılarak Z skorları hesaplanmalıdır. Buna göre hastaların kemik mineralizayon durumu belirlenmeli, osteoporotik olan hastalara uygun tedavi verilmelidir.

2. Yapılan çalışmalarda HKHT sonrası en fazla kemik kaybının 6.-12. ay arasında olduğu ve daha sonra kemik kaybının azaldığı ve hatta geriye dönebildiği gösterilmiştir. Bu nedenle HKHT uygulaması sonrasında tüm hastalara 6.-12. ay arasında KMD ölçümleri tekrarlanmalıdır.

3. Transplantasyon sonrası 1. kontrolde KMD Z skoru normal bulunan hastaları bu açıdan tekrar incelemeye gerek yoktur.

4. İlk kontrolde KMD Z skoru düşük olan hastaların beslenmesi düzenlenmeli, egzersiz önerilerinde bulunulmalı ve osteoporotik düzeyde olan hastalara ise gerekli tedavi başlanmalıdır. Bu hastalara KMD Z skoru normale gelene kadar 6 ay-1 yıl aralıklarla KMD ölçümleri tekrarlanmalıdır.

5. Bazalde endokrinopati tespit edilen hastalar, KMD Z skoru düşük olan hastalar, akut ve kronik lösemiler gibi HKHT öncesi yoğun kemoterapi almış olan hastalar, izlemde uzayan steroid tedavisi gerektiren "graft versus host" hastalığı gelişen hastalar risk grubunda olup bu hastalara daha erken ve daha sık KMD ölçümü gerekebilir.

6. Hipogonadizm, büyüme hormonu eksikliği gibi HKHT sonrası gelişebilen endokrinopatiler açısından dikkatli olunmalıdır. Çünkü bu gibi endokrinopatiler olan hastalarda KMD Z skorları olumsuz etkileneceğinden, mevcut endokrinopatiler erken tespit ve tedavi edilmelidir.

7. ÖZET

Çocuklarda Allojeneik Hematopoetik Kök Hücre Transplantasyonunun Kemik Mineral Dansitesi Üzerine Etkisi

Giriş ve Amaç: Hematopoetik Kök Hücre Transplantasyonu (HKHT), son yıllarda dünyada ve ülkemizde artan sıklıkta uygulanan bir tedavi yöntemi haline gelmiştir. Dünyada her yıl 50.000' den fazla hastaya HKHT uygulanmaktadır. Günümüzde transplantasyon tekniklerindeki gelişmeler, myeloablatif olmayan transplant rejimlerinin kullanıma girmesi, daha iyi enfeksiyon kontrolü ve destek tedavilerdeki gelişmelerle birlikte HKHT sonrası hastalar uzun süreli yaşam şansı bulmuştur. HKHT sonrası yaşam oranlarının artmasıyla birlikte ilk zamanlarda fazla gündeme gelmeyen geç dönem komplikasyonları dikkat çekmeye başlamıştır. Kemik mineral dansitesinde azalma (osteopeni/osteoporoz) HKHT sonrası geç dönemde görülebilen, hayati tehlike yaratmayan ancak yaşam kalitesini belirgin olarak etkileyen bir komplikasyondur. Bu çalışmada temel amaç; çocuklarda uygulanan allojeneik hematopoetik kök hücre transplantasyonunun, kemik mineral dansitesi üzerine etkisini araştırmaktır.

Metot: Bu çalışmada; Mayıs 1996 – Eylül 2008 tarihleri arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Kemik İliği Transplantasyon Ünitesi' nde, hematolojik hastalıkları nedeniyle allojeneik HKHT uygulanan 70 hasta üzerinde çalışılmıştır. Tüm hastaların bazal ve HKHT sonrası 1. yıldaki kemik mineral dansiteleri değerlendirilmiştir. Hastaların HKHT uygulaması sırasındaki ortalama yaşı 11 (0,9-17,5)' dir ve %60' ı erkek, %40' ı ise kız cinsiyettedir. Hastaların tanılarına bakıldığında, 34 (%48,5) hasta thalasemi major, 14 (%20) hasta akut myelositer lösemi, 8 (%11,5) hasta Fankoni aplastik anemisi 4 (%5,5) hasta akkiz aplastik anemi, 3 (%4,3) hasta kronik myelositer lösemi, 3 (%4,3) hasta myelodisplastik sendrom, 2 (%3) hasta hemofagositik lenfohistiyositoz, 1 (%1,5) hasta akut lenfoblastik lösemi ve 1 (%1,5) hasta orak hücreli anemi tanılıdır.

Bulgular: Hastaların bazal KMD Z skoru -0,32 ± 1,44 ve HKHT sonrası 1. yılda ise -0,68 ± 1,38 olup HKHT sonrası KMD Z skorunda anlamlı oranda azalma olduğu görülmüştür. Hastaları Z skoru normal olan (≥-1) ve normal olmayan (<-1) olarak iki gruba ayırarak değerlendirildiğinde; bazalde 49 hasta (%70) normal ve 21 hasta (%30) düşük, HKHT sonrası 1. yılda ise 40 hasta (%57) normal ve 30 hasta (%43) düşük Z skoruna sahip olarak bulunmuştur. Bazalde Z skoru normalken HKHT sonrası 1. yılda düşük olan hasta sayısı ise 12 (% 17)' dir.

HKHT sonrası 1. yılda KMD Z skoru normal olan (≥-1) ve düşük olan (<-1) hastalar karşılaştırıldığında, Z skoru düşük olan hastaların anlamlı olarak daha fazla oranda hipogonadizm ve büyüme hormonu eksikliğine sahip oldukları görülmüştür. Ayrıca HKHT öncesi yoğun kemoterapi alan akut ve kronik lösemiler gibi malign hematolojik hastalığı olan hastalarda düşük KMD Z skoru görülme riski, diğer hasta gruplarına göre 5 kat daha fazla olarak bulunmuştur. Odds Ratio (%95CI): 5,09 (1,193 – 21,75)

Sonuç: Allojeneik HKHT sonrası belirli oranlarda osteopeni ve osteoporoz görülebilmektedir. Bu komplikasyon çoğunlukla fraktür gelişene kadar asemptomatik kalmaktadır. Bu nedenle HKHT uygulaması yapılacak tüm hastaların bazal KMD ölçümleri yapılmalı ve HKHT sonrası özellikle risk grupları başta olmak üzere KMD ölçümleri ile hastalar izlenmelidir. Böylece fraktür aşamasına gelmeden kemik mineralizasyon bozukluklarının erken tespiti ve tedavisiyle hastaların yaşam kalitesi arttırılabilecektir.

Anahtar kelimeler: Allojeneik hematopoetik kök hücre transplantasyonu, çocuk, hematolojik hastalık, kemik mineral dansitesi, komplikasyon

8. SUMMARY

Effect of Hematopoietic Stem Cell Transplantation on Bone Mineral Density in Children

Introduction: Hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) has been the treatment modality of choice in the last years in Turkey and worldwide. More than 50.000 patients has been treated with HSCT annually in the world. At the time present, patients treated with HSCT have prolonged lifespan by means of recent advances in transplantation techniques, use of non-myeloablative transplantation regimens, better control of infections and advances in supportive therapies. With the increase in lifespan after HSCT, overlooked long term complications have been come to attention. Decrease in bone mineral density (osteoporosis/osteopenia) which can be encountered with after HSCT is a complication reducing quality of life but not jeopardizing patient's life. The main purpose of this study is to look for effect of HSCT on bone mineral density (BMD) in children who underwent HSCT.

Methods: In this study, between periods of May 1996 and September 2008; 70 patients who had been treated with HSCT in Ankara University, Faculty of Medicine, Pediatric Stem Cell Transplantation Unit due to their hematological diseases was evaluated. All patients' basal and post-transplantation 1 year BMDs were evaluated. Average age of patients during HSCT were 11 (0.9-17.5) and 60% of patients were male and the rest 40% was female. When it is looked at their diagnoses, 34 (48,5) patients with thalassemia major, 14(20%) patients with acute myeloid leukemia, 8 (11,5%) patients Fanconi' s aplastic anemia, 4 (5,5) patients with akkiz aplastic anemia, 3 (%4,3) patients with chronic myeloid leukemia, 3 (4,3%) patients with myelodysplastic syndrome, 2 (3%) patients with hemophagocytic lymphohistiocytosis, 1 (1.5%) patient with acute lymphoblastic leukemia, and 1(1,5%) patient was diagnosed with sickle cell anemia.

Findings: Patients' basal BMD Z score was in the range of -0,32±1,44 and was in the range of -0,68±1,38 a year after HSCT. Significant decrease was observed. When patients were evaluated in the groups of ones with normal Z score (≥1) and others with abnormal Z score (<-1), according to their basal BMD, 49 (70%) were normal and 21 (%30) were low. A year after HSCT, 40 (57%) patients were normal and 30 (43%) were abnormal in Z score. When patients with normal Z score during first of HSCT compared to the ones with low scores, it was seen that patients with low Z scores had significant growth hormone deficiency and hypogonadism. In addition to this finding, risk of being with low Z score was five times more often in patients with malignant hematological diseases such as acute or chronic leukemia who had been treated by intensive chemotherapy before application of HSCT compared to other risk groups. Odds Ratio (95%CI): 5.09 (1.193-21.75)

Results: Osteopenia and osteoporosis can be encountered with after HSCT at certain ratios. This complication can mostly be asymptomatic until a fracture occurs. This is why patients who are going to be treated with HSCT should be evaluated by BMD measures and after HSCT especially patients carrying high risk should be followed

with BMD measures. Thus, without reaching fracture staging, bone mineral density disorders can be detected earlier and patient's quality of life can be increased substantially.

Key words: Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, children, hematological disease, bone mineral density, complication.

9. KAYNAKLAR

1. Ljungman P, Urbano-Ispizua A, Cavazzana-Calvo M, Demirer T, Dini G, Einsele H et al. Allogeneic and autologous transplantation for haematological diseases, solid tumors and immune disorders: definitions and current practice in Europe. *Bone Marrow Transplant* 2006; 37: 439-49

2. Gratwohl A, Baldomore H, Aljurf M, Pasquini MC, Bouzas LF, Yoshimi A, Szer J, Lipton J, Schwender A, Gratwohl M, Frauendorfer K, Niederwieser D, Horowitz M, Kodera Y; Worldwide Network of Blood and Marrow Transplantation. Hematopoietic stem cell transplantation A global perspective *JAMA* 2010 Apr 28; 303 (16): 1617-24

3. Arpaci F. The history of bone marrow transplantation in Turkey *Turkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2006, 2 (19): 1-3

4. Pediatrik Hematopoetik Kök Hücre Transplantasyonu Ulusal Veri Tabanı Verileri, *21. Pediatrik KİT Çalıştayı.* Ankara Mayıs 2010

5. Handgretinger R, Kurtzberg J, Egeler RM. Indications and donor selections for allogeneic stem cell transplantation in children with hematologic malignancies. *Pediatr Clin N Am* 2008; 55: 71-96

6. Gratwohl A, Baldomore H, Schwender A, Gratwohl M, Apperley J, Frauendorfer K and Niederwieser D. The EBMT activity survey 2008 impact of team size, team density and new trends. *Bone Marrow Transplant* (2010), 1-18

7. Canatan D, Kose RM, Ustundag M, et al. Hemoglobinopathy control programme in Turkey. *Community Genet* 2006; 9: 124-6

8. Çetin M, Ertem M. Çocukluk çağı hastalıklarında kemik iliği transplantasyonu endikasyonları *Katkı Pediatri Dergisi* 2002; 23: 540-550

9. Anak S, Kansoy S, Ertem M, Çetin M. Çocukluk çağı hastalıklarında ulusal kemik iliği transplantasyonu endikasyonları *T Klin J Hematol* 2003; 1-6

10. Hazar V. Çocukluk çağı kanserlerinde kemik iliği transplantasyonu *Güncel Pediatri Dergisi* 2008; s66-s73

11. Robinson N, Sullivan KM. Complications of allogeneic bone marrow transplantation *Curr Opin Hematol* 1994; 1: 406-411

12. Miane M, Faraci M, Dini G, Bordigoni P; EBMT Paediatric Working Party. Early complications following haematopoietic SCT in children *Bone Marrow Transplant* 2008 Jun; 41 Suppl 2: s35-42

13. Wingard JR, Vogelsang GB, Deeg HJ. Stem cell transplantation: supportive care and long-term complications *ASH Education Book* 2002; 422-44

14. Dahllöf G, Hingorani SR, Sanders JE. Late effects following hematopoietic cell transplantation for children *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 2008; 14: 88-93

15. Leung W, Ahn H, Rose SR, Phipps S, Smith T, et al. A prospective cohort study of late sequele of pediatric allogeneic stem cell transplantation *Medicine* 2007; 86: 215-224

16. Petropoulou AD, Porcher R, Herr AL, Devergie A, Brentano TF, Ribaud P, Pinto FO, Rocha V, Peffault de Latour R, Orcel P, Socie G and Robin M. Prospective assessment of bone turnover and clinical bone diseases after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation *Transplantation* 2010; 89: 1354-1361

17. Lee WY, Kang MI, Baek KH, Oh ES, Oh KW, Lee KW, Kim SW, Kim CC. The skeletal site differantial changes in bone mineral density following bone marrow transplantation: 3 year prospective study *J Korean Med Sci* 2002; 17: 749-54

18. Kauppila M, Irjala K, Koskinen P, Pulkki K, Sonninen P, Viikari J and Remes K. Bone mineral density after allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1999 Oct; 24 (8): 885-9

19. Stern JM, Sullivan KM, Ott SM, Seidel K, Fink JC, Longton G, Sherrard DJ. Bone density loss after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: A

prospective study. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* (2001) 7: 257-264

20. Kang MI, Lee WY, Oh KW, Han JH, Song KH, Cha BY, Lee KW, Son HY, Kang SK and Kim CC. The short-term changes of bone mineral metabolism following bone marrow transplantation *Bone* Vol 26, No:3 March 2000: 275-79

21. Kashyap A, Kandeel F, Yamauchi D, Palmer JM, Niland JC, Molina A, Fung H, Bhatia R, Krishnan A, et al. Effects of allogeneic bone marrow transplantation on recipient bone mineral density: A prospective study. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* (2000) 6: 344-351

22. Schulte CMS and Beelen DW. Bone loss following hematopoietic stem cell transplantation: a long-term follow-up. *Blood* 2004; 103: 3635-3643

23. Bhatia S, Ramsay NKC, Weisdorf D, Griffiths H and Robinson LL. Bone mineral density in patients undergoing bone marrow transplantation for myeloid malignancies *Bone Marrow Transplant* 1998 Jul; 22 (1): 87-90

24. Schimmer ad, Mah K, Bordeleau L, Cheung A, Ali V, Falconer M, Trus M and Keating A. Decreased bone mineral density is common after autologous blood or marrow transplantation *Bone Marrow Transplantation* (2001) 28; 387-391

25. Taskinen M, Saarinen-Pihkala UM, Hovi L, Vettenranta K, Makitie O. Bone health in children and adolescents after allogeneic stem cell transplantation *Cancer* 2007; 110: 442-51

26. Kathy Ruble. Skeletal complications after bone marrow transplantation in childhood *Journal of Pediatric Oncology Nursing* 2008; 25 (2): 79-85

27. Petryk A, Bergemann TL, Polga KM, Ulrich KJ, Raatz SK, Brown DM, Robinson LL and Baker KS. Prospective study of changes in bone mineral density and turnover in children after hematopoietic cell transplantation *The Journal of Clinical of Endocrinology&Metabolism* 2006; 91 (3): 899-905

28. Nysom K, Holm K, Michaelsen KF, Hertz H, Jacobsen N, Müller J and Molgaard C. Bone mass after allogeneic BMT for childhood leukemia or lymphoma. *Bone Marrow Transplantation* 2000; 25: 191-196

29. Taskinen M, Kananen K, Valimaki M, Löyttyniemi E, Hovi L, Saarinen-Pihkala U, Lipsanen-Nyman M. Risk factors for reduced areal bone mineral density in young adults with stem cell transplantation in childhood *Pediatr Transplant* 2006; 10: 90-97

30. Kaste SC, Shidler TS, Tang X, Srivastava DK, Rochester R, Hudson MM, Shearer PD and Hale GA. Bone mineral density and osteonecrosis in survivors of childhood allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplantation* 2004; 33: 435-441

31. Copelan EA. Hematopoietic stem cell transplantation *N Eng J Med* 2006; 354: 1813-26

32. Atkinson K. Clinical bone marrow and blood stem cell transplantation *Cambridge University Pres*; 2000: p1119-47

33. Körbling M, Fliedner TM. Historical perspective the evalution of clinical peripheral blood stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1996; 17: 675-78

34. Çetiner M. History of cellular therapies *Turkiye Klinikleri J Hem. Onc-Special Topics* 2008; 1 (2): 1-3

35. Göker H, Aksu S. Hematopoietic stem cell transplantation *Turkiye Klinikleri J Hem Onc-Special Topics* 2008; 1 (2): 53-56

36. Anak S. Stem cell transplantation in pediatric hematologic diseases *Turkiye Klinikleri J Pediatr Sci* 2009; 5 (1): 91-103

37. Good RA, Verjee T. Historical and current perspectives on bone marrow transplantation for prevention and treatment of immunodeficies and autoimmunities *Biol Bone Marrow Transpl* 2001; 7: 123-155

38. Thomas ED. Bone marrow transplantation: A Review *Semin Hematol* 1999; 36 (4 Suppl 7): 95-103

39. Johan Aschan. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: current status and future Outlook. *British Medical Bulletin* 2006; 77: 23-36

40. Starb R. History of pediatric stem cell transplantation *Pediatr Transplantation* 2004; 8 (Suppl 5): 5-11

41. Krance RA, Heslap H, Brenner M. Bone marrow transplantation for pediatric malignancy. Burt RK, Deek HJ, Lothian ST, Santos GW eds. *Bone Marrow Transplantation New York: Chapman&Hall Publishers;* 1996; p253-66

42. Trigg ME. Milestones in the development of pediatric hematopoietic stem cell transplantation-50 years of progress. *Pediatr Transplantation* 2002; 6: 465-74

43. Knudtzon S. In vitro growth of granulocyte colonies from circulating cells in human cord blood *Blood* 1974; 43: 357-61

44. Gabutti V, Fou R, Mussa F, Aglietta M. Behavior of human hematopoietic stem cells in cord and neonatal blood *Haematologica* 1975; 4: 60-8

45. Wagner JE, Kurtzberg J. Allogeneic umbilical cord blood transplantation. In: Broxmeyer HE, ed. *Cellular Characteristics of Cord blood Transplantation. AABB Press Bethesda, Maryland* 1998; 113-145

46. Gluckman E, Broxmeyer HA, Auerbach AD, et al. Hematopoietic reconstitution in a patient with Fanconi's anemia by means of umbilical cord-blood from HLH-identical sibling *N Eng J Med* 1989; 321: 1174-8

47. Gluckman E. Current status of umbilical cord-blood hematopoietic stem cell transplantation. *Experiment Hematol* 2000; 28: 1197-1205

48. Wagner JE, Kernan NA, Steinbuch M, et al. Allogeneic sibling umbilical cord-blood transplantation in children with malignant and non-malignant diseases *Lancet* 1995; 346: 214-9

49. Kurtzberg J, Laughlin M, Graham M, et al. Placental blood as a source of hematopoietic stem cells for transplantation into unrelated recipients *N Eng J Med* 1996; 335: 157-66

50. Berk Ö. Solid tümörlerde yüksek doz kemoterapi ve otolog kemik iliği transplantasyonu (OKİT) ile tedavi *Doğa Tr. Tıp ve Ecz DC* 1986; 10: 104-9

51. Berk Ö, Uskent N, Yalçın A. ALL' li bir olguda HLA ve MLR kısmi uygunluk gösteren akrabasından allojeneik KİT. *Doğa Tr. Tıp ve Ecz DC* 1986; 10: 237-46

52. Akan H, Beksac M, Koc H, et al. Autologous peripheral blood stem cell transplantation: An alternative. *Türkiye Hematoloji–Onkoloji Dergisi (THOD)* 1992; 2: 159-61

53. Gurman G, Kahveci G, Akan H, et al. Allogeneic peripheral blood stem cell transplantation a second transplant for severe aplastic anemia *Bone Marrow Transplant* 1995; 15: 485-8

54. Beksaç M. *Akraba Dışı Kordon Kanı Bankacılığı Yüksek Doz Kemoterapi ve Hematopoeitk Kök Hücre Bankacılığı Sempozyumu* Ankara: GATA, 2005

55. Gurman G, Arat M, Arpaci F, Ertem M. Turkish Transplant Registry (CIC 8405) *EBMT Membership List* 2005; 13

56. Özlemkaş F. Nedir bu hematopoetik kök hücre? *XXX. Ulusal Hematoloji Kongresi III. Hematoloji İlk Basamöak Kursu* 2008 s77-83

57. Kocyigit I, kaynar L, Çetin M. Hematopoietic stem cell biology *Turkiye Klninkleri J Hem Onc-Special Topics* 2008; 1 (2): 16-22

58. Weissman IL. Stem cell' s : Units of development, units of regenaration and units in evolution *Cell* 2000; 100: 157-68

59. Eaves C, Miller C, Cashman J, et al. Hematopoietic stem cells: Interferences from in vivo assays. *Stem Cells* 1997; 15 (Suppl 1): 1-5

60. McCulloch EA, Till JE. Perspectives on the properties of stem cells *Nat Med* 2005; 11: 1026-8

61. Shorbis SS, Collector MI, Barber JB, et al. Phenotypic and functional characterization of the hematopoietic stem cell *Stem Cells* 1997; 15 (Suppl 1): 41-5

62. Gratwohl A, Baldomera H, Schwender A, Gratwohl M, Apperley J, Fravendorfer K and Niederwieser D. The EBMT activity survey 2008 impact

of team size, team density and new trends. *Bone Marrow Transplantation* 2010; 1-18

63. Urbano-Ispizua A, Schmitz N, de Witte T, et al. Alloegeneic and autologous transplantation for hamatological diseases, solid tumours and immune disorders: definitions and current practice in Europe *Bone Marrow Transplant* 2002; 29: 639-646

64. *7. Ulusal Pediatrik Hematoloji Kongresi*, Mayıs 2009 Ankara Poster No: 108

65. Özkalemkaş F. Transplantasyon öncesi hasta hazırlanması *Türk Hematoloji Derneği Kan ve Kemik İliği Transplantasyonu Kursu* Ocak 2004; s28-36

66. Gürman G. Hazırlama rejimleri *Türk Hematoloji Derneği Kan ve Kemik İliği Transplantasyonu Kursu* Ocak 2004; s69-74

67. Ozdemir E. Late effects of hematopoietic stem cell transplantation *Turkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2006; 2 (19): 83-89

68. Rizza JD, Wingard JR, Tichelli A, Lee SJ, Van Lint MT, Burns LJ, Davies SM, Ferraraand JLM, Socie G. Recommended screening and preventive practices for long term survivors after hematopoietic cell transplantation *Bone Marrow Transplant* 2006; 37: 249-261,

69. Kansu E, Sullivan KM. Late effects of hematopoietic sem cells transplantation; Bone Marrow Transplantation *Hematology* 2000; 5: 209-22

70. Flowers MED and Deeg HJ. Delayed complications after hematopoietic bone marrow transplantation. In: Blume KG, Forman SJ, Appelbaum FR, eds. Thomas *Hematopoietic Cell Transplantation* Malden AAA, USA: Blackwell Science Int: 2004 p944-61

71. Brennan BM, Shalet SM. Endocrine late effects after bone marrow transplatation *BR J Haematol* 2002; 118: 58-66

72. Beckett D, Olliff J. Non-infectious manifestations of stem cell transplantation *The British Journal of Radiology* 2005; 78: 272-281

73. Socie G, Salooja N, Coshen A, Rovelli A, Carreras E, Locascielli A, Karthof E, Wess J, Levy V, Tichelli A. Nonmalignant late effects after allogeneic stem cell transplantation *Blood* 2003; 101 (9): 3373-3385

74. Goker H. Kemik iliği transplantasyonunun geç etkileri *Türk Hematoloji Derneği Kan ve Kemik İliği Transplantasyonu Kursu* 2007 s206-210

75. Lee SH, Yoo KH, Sung KW, Koo HH, Kwan YS, Kwan MM, Park HJ, Park BK, Kim YY, Park JA, Seo SS, Kong HJ, Shin KY, Ahn HS. Hepatic veno-occlusive disease in children after hematopoietic stem cell transplantation: incidence, risk factors and outcome *Bone Marrow Transplant* 2010 Aug; 45 (8): 1287-93

76. CoppelL JA, Richardson PG, Soiffer R, Martin PL, Giralt S, Reuta C, Carreau NA, Iacobelli M, Carreras E, Ruutu T, Barbui T, Antin JH, Niederwieser D. Hepatic veno-occlusive disease following stem cell transplantation: incidence, clinical course and outcome. *Biol Blood and Marrow Transplant* 2010 Feb; 16 (2): 157-68

77. Gaddard DS, Horn BN, McCalment TH and Cordoro KM. Clinical update on graft-versus-host disease in children *Semin Cutan Med Surg* 2010; 29: 92-105

78. Socie G, Blazar BR. Acute graft-versus-host disease *Blood* 2009; 114: 4327-4336

79. Toubai T, Sun Y, Reddy P. GVHD pathophysiology: Is acut different from chronic? *Best Pract Res Clin Haematol* 2008; 21: 101-117

80. Schaffer JV. The changing face of graft-versus-host *disease Semin Cutan med Surg* 2006; 25: 190-200

81. Cahn JY, Klein JP, Lee SJ, et al. Prospective evaluation of 2 acute graft-versus-host (GVHD) grading systems *Blood* 2005; 106: 1495-1500

82. Carlens S, Ringden O, Remberger M, et al. Risk factors for chronic graft-versus-host disease after bone marrow transplantation: A retrospective single centre analysis *Bone Marrow Transplant* 1998; 22: 755-761

83. Barret AJ, Le Blane K. Prophylaxis of acute GVHD: Manipulate the graft or the environment? *Best Pract Res Clin Haematol* 2008; 21: 165-176

84. Ho VT, Cutler C. Current and novel therapies in acute GVHD *Best Pract Res Clin Haematol* 2008; 21: 223-337

85. Auletta JJ, Cooke KR. Bone marrow transplantation: New approaches to immunosuppression and management of acute graft-versus-host disease *Curr Opin Pediatr* 2009; 21: 30-38

86. Garcia-Vidal C, Upton A, Kirby KA, Marr KA. Epidemiology of invasive mold infections in allogeneic stem cell transplant recipients: Biological risk factors for infection according to time after transplantation *Clin Infect Dis* 2008 Oct 15; 47 (8): 1041-50

87. Martin-pena A, Aguila-Guisado M, Espigado I, Parady R, Miguel Cisneras J. Prospective study of infectious complications in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients *Clin Transplant* 2010 May 10 (Epub ahead of print)

88. Engelhard D, Akova M, Boeckh MJ, Freifeld A, Sepkowitz K, Viscoli C, Wade MJ, Rood I. Bacterial infection prevention after hematopoietic cell transplantation *Bone Marrow Transplant* 2009 Oct; 44 (8): 468-70

89. Zaia J, Baden L, Boeckh MJ, Chakrabarti S, Einsele Hi Ljungman P, McDonald GB, Hirsch H. Viral disease prevention after hematopoietic cell transplantation *Bone Marrow Transplant* 2009 Oct; 44 (8): 471-82

90. Marr KA, Bow G, Chiller T, Maschmeyer G, Ribaud P, Segal B, Steinbach W, Wingard JR, Nucci M. Fungal infection prevention after hematopoietic cell transplantation *Bone Marrow Transplant* 2009 Oct; 44 (8): 483-87

91. Gea-Banacloche JC, Wade SC. Improvements in the prevention and management of infectious complications after hematopoietic stem cell transplantation *Cancer Treat Res* 2009; 144: 539-73

92. Stem Cells Trialists Collaborative Group. Allogeneic peripheral blood stem cell compared with bone marrow transplantation in the management of

hematologic malignancies: an individual patient data meta-analysis of nine randomized trials *J Clin Oncol* 2005; 23: 5074-5087

93. Ferry C, Gemayel G, Rocha V, Labopin M, Esperau H, Robin M, de Latour RP, Ribaud P, Devergie A, Leblane T, Gluckman E, Baruchel A and Socie E. Long-term outcomes after allogeneic stem cell transplantation for children with hematological malignancies *Bone Mrrow Transplantation* 2007; 40: 219-224

94. Schmitz N, Eapen M, Horowitz MM, Zhang MJ, Klein JP, Rizzo JD, Loberiza FR, Gratwohl A and Champlin RE. Long-term outcome of patients given transplants of mobilized blood or bone marrow: A report from the International Bone Marrow Transplant Registry and The European Group For Blood and Marrow Transplantation *Blood* 2006; 108: 4288-4290

95. Buckwalter JA, Glimcher MJ, Cooper RR. Bone biology I: Structure, blood supply, cells, matrix and mineralization *Instr Course Lect.* 1996; 45: 371-86

96. IM van der Sluis (ed). *Children' s bone health 1st edition* Rotterdam: Ridderprint BV Ridderberk; 2002

97. Holm IA. Disorders of bone metabolism. In: Brook C, Clayton P, Brown B eds. *Brook' s Clinical Pediatric Endocrinology 5'th ed.* Massachussetts: Blackwell publishing; 2005 p280-92

98. DiMeglio LA. Pediatric bone disease In: Pescovitz O, Eugster EA, eds. *Pediatric Endocrinology, Philedelphia: Lippincotts Williams&Wilkins* 2004; p671-81

99. Mora S, Glisanz V. Establishment of peak bone loss mass *Endocrinol Metab Clin Am* 2003; 32: 39-63

100. Ozkan B, Doneray H. Çocuklarda osteoporoz *Güncel Pediatri* 2006; 2: 1-7

101. Bachrach L. Acquisition of optimal bone mass in childhood and adolescence *Trends Endocrinol and* Metab 2001; 12 (1): 22-28

102. Haeney RP, Abrams S, Hughes DB, Looker A, Marcus R, Matkovic V, Weaver C. Peak bone mass. *Osteoporosis Int* 2000; 11: 985-1009

103. Pescovitz OH. Bone and mineral metabolism In: Pescovitz OH, Eugster EA (eds). *Pediatric Endocrinology: Mechanisms, manifestations and managment 1st edition Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins;* 2004: 615-29

104. Berberoğlu M. Paratiroid gland, kalsiyum, fosfor ve vitamin D metabolizması ve hastalıkları In: Günöz H, Öcal G, Yordam N, Kurtoğlu S (eds). *Pediatrik Endokrinoloji Birinci Baskı Ankara Pediatrik Endokrinoloji ve Oksoloji Derneği Yayınları;* 2003: 507-74

105. Darcan S. Çocukluk çağında osteoporoz *Güncel Çocuk Sağlığı* 2008; 1 (3): 179-191

106. Goltzman D. Studies on the mechanism of the skeletal anabolic action of endogenous and exogenous parathyroid hormone *Arch Biochem Biophy* 2008; 473: 218-24

107. Deluca HF. Overview of general physiologic features and functions of vitamin D *Am J Clin Nutr* 2004; 80: 1689-1696

108. St. Arnaud R. The direct role of Vitamin D on bone homeostasis *Arch Biochem Biophy* 2008; 473: 225-30

109. Clemmons DR. Insuline like growth factors-1 and its binding proteins. In: Degroot LJ, Jameson JL (eds). *Endocrinology, vol1. Philadelphia: WB Saunders*; 2001: 439-60

110. Gönç EN, Yordam N. Çocukluk ve adölesanda tiroid hastalıkları In: Günöz H, Öcal G, Yordam N, Kurtoğlu S (eds). *Pediatrik Endokrinoloji Birinci Baskı; Ankara: Pediatrik Endokrinoloji ve Oksoloji Derneği Yayınları* 2003; 261-360

111. Soyka LA, Fairfield FP, Klibanski A. Hormonal determinants and disorders of peak bone mass in children *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85 (11): 3951-63

112. Kaya T, Günaydın R. Doruk kemik kitlesi. Heredite ve değiştirilebilen risk faktörlerinin rolü *Osteoporoz Dünyasından* 2003; 9 (1): 33-6

113. Gortz B, Fassbender WS. Genetics of osteoporosis *Orthopode* 2001; 30 (7): 412-7

114. Kalkwarf HJ, Zemel BS, Gilsonz V, Loppe JM, Harlick M, Oberfield S, et al. The bone mineral density in childhood study: Bone mineral content and density according to age, sex and race *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 2087-99

115. Del Rio L, Carracosa A, Pons F, et al. Bone mineral density of the lumbar spine white mediterranean Spanish children and adolescent: Changes related to age, sex and puberty *Pediatr Res* 1994; 35: 362-6

116. Cashman KD. Diet, nutrition and bone health *J Nutr* 2007; 137: 2507-12

117. Prentice A, Schoenmakers I, Laskey MA, de Bono S, Ginty F, Goldberg GR. Nutrition and bone growth and development *Proc Nutr Soc* 2006; 65: 348-60

118. Janz KF, Gilmore JM, Burns TL, Steven M, et al. Physical activity augments bone mineral accrual in young children: The Iowa Bone Development Study *J Pediatr* 2006; 148: 793-9

119. Bonnick JL, Schulman L. Monitoring osteoporosis therapy: Bone mineral density, bone turnover markers or both? *The American Journal of Medicine* 2006; 119 (4A): 25-31

120. Aydın A. The use of biochemical markers of bone turnover in pediatric bone diseases *Turkiye Klinikleri J Pediatr Sci* 2008; 4 (5): 94-100

121. Calvo MS, Eyre DR, Gundberg CM. Molecular basis and clinical application of biological markers of bone turnover *Endocrine Rev* 1996; 17: 333-68

122. Szulc P, Seeman E, Delmas PD. Biochemical measurement of bone turnover in children and adolescents *Osteoporosis Int* 2000; 11: 281-294

123. Kocaoğlu S, Ceceli E, Yorgancıoğlu ZR. Osteoporoz tanısında kemik mineral yoğunluğu ölçümü *Osteoporoz Dünyasından* 2003; 9 (4): 137-140

124. Specker BL, Schoenav E. Quantitative bone analysis in children: Current methods and reccommendations *J Pediatr* 2005; 146: 726-31

125. Coker M. Bone mineral density measuring techniques and clinical usage in children: To whom, whos frequencies, that is required, how must evaluate? *Turkiye Klinikleri J Pediatr Sci* 2008; 5 (5): 87-93

126. Sydney Lou Bannich MD. *Bone Densitometry in Clinical Practice* Third edition USA 2009

127. Bogunovic L, Doyle S, Vogiatzi GM. Measurement of bone density in the pediatric population *Current Opinion in Pediatrics* 2009; 21: 77-82

128. Gofni R, Baran J. Overdiagnosis of osteoporosis in children due to misinterpretation of dual energy X-ray absorbtiometry (DEXA) *J Pediatr* 2004; 144: 253-7

129. Leonard MB, Shults J, Elliot DM, Stolling VA, Zemel BS. Interpretation of whole body dual energy X-ray absorbtiometry measures in children: Comparison with peripheral quantitative computed tomography *Bone* 2004; 34: 1044-52

130. Ellis KJ, Shypaila RS, Hardin DS, Perez MD, Motil KJ, Wong WW, et al. Z score prediction model for assessment of bone mineral content in pediatric diseases *J Bone Miner Res* 2001; 16: 1658-64

131. Zhu ZQ, Liu W, Xu VL, Han SM, Zu SY, Zhu GJ. Ultrasound bone densitometry of the calcaneus in healthy Chinese children and adolescents *Osteoporosis Int* 2007; 18: 533-41

132. Hasanoğlu A. Çocukluk çağı osteoporozu Kutsal YG (ed*): Osteoporoz Genişletilmiş 2. Baskı Ankara Güneş Kitabevi* 2005: 147-58

133. Barancelli GI, Bertelloni S, Sodini F, Saggase G. Osteoporosis in children and adolescents *Pediatr Drug* 2005; 7: 295-323

134. Bianchi ML. Osteoporosis in children and adolescents *Bone* 2007; 41: 486-95

135. Hatun S. Osteoporosis in children: Diagnosis and treatment *Turkiye Klinikleri J Pediatr Sci* 2008; 4 (5): 32-34

136. Cinaz P, Yesilkaya E. Osteoporosis in children: Etiology, pathogenesis and clinical findings *Turkiye Klinikleri J Pediatr Sci* 2008; 4 (5): 26-31

137. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenapousal osteoporosis: Report of WHO Study Group. *WHO Technical Report Series 843,* WHO, Geneva, 1994

138. Rauch F, Platkin H, DiMeglio L, Engelbert RH, Henderson RC, Munn S, Wenkent D, Zeitler P. Fracture prediction and the definition of osteoporosis in children and adolescents: The ISCD 2007 Pediatric Official Positions *J Clin Densitom* 2008; 11 (1): 22-8

139. Bircan İ. Malign hastalıkların endokrin yan etkileri In: Günöz H, Öcal H, Yordam N, Kurtoğlu S (eds). *Pediatrik Endokrinoloji Birinci Baskı, Ankara: Pediatrik Endokrinoloji ve Oksoloji Derneği Yayınları* 2003; 623-88

140. Canpolat C. Çocuklarda kanser tedavisinin geç etkileri *Remisyon Güncel Onkoloji Dergisi* 2005; 7 (1): 37-43

141. Khan MN, Khan AA. Cancer treatment related bone loss: A review and synthesis of literature *Curr Oncol* 2008; 15 (Suppl 1): 530-40

142. Stava CJ, Jimenez C, Hu MI, Vassilopoulou-Sellin R. Skeletal sequelae of cancer and cancer treatment *J Cancer Surviv* 2009 Jun; 3 (2): 75-88

143. Kenan S, Mechanick JI. Methotrexate induced osteopathy In: Kufe D, Pollack R, Frei H, et al. (eds) *Cancer Medicine 6th edition Hamilton: BC Decker Inc*; 2003: 1875-94

144. Cegiela U, Sliwinski L, Kaczmarczyk-Sedlak I, Folwarczna J. In vivo effects of high-dose methotrexate on bone remodeling in rats *Pharmalogical Reports* 2005; 57: 504-14

145. Bianchi ML. Glucocorticoids and bone: same general remarks and same special observations in pediatric patients *Calcif Tissue Int* 2002; 70: 384-90

146. Natsui K, Tanaka K, Suda M, Yasoda A, et al. High-dose glucocorticoid treatment induces rapid loss of trabecular bone mineral density and lean body mass. *Osteoporosis Int* 2006; 17: 105-8

147. Mary B Leonard. Glucocorticoid induced osteoporosis in children: Impact of the underlying disease *Pediatrics* 2007; 119: 166-174

148. Ward LM. Osteoporosis due to glucocorticoid use in children with chronic illness *Hormon Res* 2005; 64 (5): 209-21

149. Bryer HP, Isseraw JA, Armstrong EC, Mann GN, Rucinshi B, Buchinshy FJ, et al. Azothioprine alone is bone sparing and does not alter cyclosporin-A induced osteopenia in the rat *J Bone Miner Res* 1995; 10; 132-8

150. Magnasco A, Rossi A, Catarsi P, Gusmano R, et al. Cyclosporin and organ spesific toxicity: Clinical aspects, pharmacogenetics and perspectives *Curr Clin Pharmacol* 2008 Sep; 3 (3): 166-73

151. Oral EN. Radyoterapiye bağlı geç yan etkiler *Remisyon Güncel Onkoloji Dergisi* 2005; 7 (1): 30-36

152. Hopewell JW. Radiation therapy effects on bone density *Med Pediatr Oncol* 2003; 41: 208-11

153. Goksen D, Darcan S, Coker M, Kose T. Bone mineral density of healthy Turkish children and adolescents *J Clin Densitom* 2006; 9: 84-90

154. Leung TF, Hung ECW, Lam CWK, Li CK, Chu Y, Chik KW, Shing MMK, Lee V and Yuen PMP. Bone mineral density in children with thalassemia major: Determining factors and effects of bone marrow transplantation *Bone Maroow Transplantation* 2005; 36: 331-336

155. Prati D. Benefits and complications of regular blood transfusions in patients with beta-thalassemia major *Vox Song* 2000; 79: 129-37

156. Skordis N, Efstathiov E, Kyriakov A, Toumba M. Hormonal dysregulation and bones in thalassemia: on review *Pediat Endocrinol Rev* 2008 Oct; 6 (Suppl 1): 107-15

157. Cooper C, Harvey N, Javaid K, Hanson M, Dennison E. Growth and bone development *Nestle Nutr Workshop Ser Pediatr Program* 2008; 61: 53-68

158. Breuil V, eullar-Ziegler L. Gonadal dysgenesis and bone metabolism *Joint Bone Spin* 2001 Feb; 68 (1): 26-33

159. Compston JE. Sex steroids and bone *Physiol Rev* 2001 Jan; 81 (1): 419-447

10. EKLER

EK 1.

ALLOJENEİK HKHT YAPILAN HASTALARININ DEĞERLENDİRME FORMU

- Hastanın adı – soyadı:
- Cinsiyeti:
- HKHT sırasındaki yaşı:
- Hastanın tanısı:
    - Benign hematolojik hastalık grubu:
        - Akkiz Aplastik anemi
        - Fankoni Aplastik Anemisi
        - Thalasemi major
        - Orak hücreli anemi
    - HKHT öncesi düşük doz kemoterapi alan malign hematolojik hastalık grubu:
        - Kronik Myelositer Lösemi
        - Myelodisplastik Sendrom
        - Hemofagositik Lenfohistiyositoz
    - HKHT öncesi yüksek doz kemoterapi alan malign hematolojik hastalık grubu:
        - Akut Lenfoblastik Lösemi
        - Akut Myelositer Lösemi
- HKHT tarihi:
- Tanı – HKHT arası süre:
- HKHT ünitesinde kalış süresi:
- HKHT öncesi Radyoterapi:
    - Almadı:
    - Kraniyal:
    - Kraniyospinal
    - Total vücut:
- HKHT sonrası tedavi: a) CSA → Toplam doz: Süre:
  b) Steroid → Toplam doz: Süre:

- GVHH gelişimi: I) Akut GVHH: II) Kronik:
  -Grade 0-1: - Gelişti:
  -Grade 2-4: - Gelişmedi:
- TPN: I) Aldı: Süre:
  II) Almadı:

- Ca desteği: I) Aldı
  II) Almadı

- ENDOKRİN PARAMETRELER

	Bazal	*HKHT* sonrası 1. yıl
☺ Vücut ağırlığı:		
☺ Boy ve HSDS:		
☺ BMI:		
☺ Ca:		
☺ P:		
☺ ALP:		
☺ PTH:		
☺ 25(OH)D3:		
☺ BMD Z skoru:		

- Puberte durumu:
  - Prepubertal (Evre 1):
  - Pubertal (Evre 2-3)
  - Postpubertal (Evre4-5)

- Hipogonadizm:
  - Var:
  - Yok:

- Tiroid fonksiyonları:
  - Hipotiroidi:
  - Ötiroid:
  - Hipertiroidi:

- Büyüme hormonu eksikliği:
  - Var:
  - Yok:

EK 2.

Türk Çocuklarının Yaşa ve Cinsiyete Göre Kemik Mineral Dansitesi Ortalamaları

Yaşa göre kız ve erkeklerde L1-L4 arasında KMY'deki hacim ve alan artışı

	Kız			Erkek		
		aKMY	hKMY		aKMY	hKMY
Yaş	n	Ort. ± SD	Ort. ± SD	n	Ort. ± SD	Ort. ± SD
2–2.99	12	0.432±0.061	0.195±0.038	8	0.401±0.046	0.170±0.040
3–3.99	14	0.473±0.072	0.209±0.046	12	0.472±0.062	0.198±0.041
4–4.99	17	0.513±0.055	0.224±0.029	12	0.498±0.051	0.204±0.027
5–5.99	14	0.525±0.075	0.217±0.031	23	0.506±0.065	0.205±0.037
6–6.99	15	0.520±0.053	0.209±0.026	10	0.522±0.053	0.197±0.032
7–7.99	15	0.559±0.055	0.224±0.033	9	0.532±0.084	0.192±0.037
8–8.99	11	0.559±0.052	0.217±0.028	8	0.543±0.071	0.187±0.027
9–9.99	3	0.556±0.102	0.192±0.053	10	0.610±0.050	0.225±0.026
10–10.99	9	0.656±0.074	0.223±0.014	14	0.568±0.073	0.206±0.033
11–11.99	7	0.739±0.126	0.251±0.024	9	0.660±0.047	0.230±0.028
12–12.99	14	0.766±0.102	0.239±0.023	12	0.662±0.051	0.219±0.014
13–13.99	12	0.818±0.098	0.260±0.032	11	0.702±0.114	0.206±0.032
14–14.99	5	0.786±0.052	0.240±0.015	11	0.746±0.096	0.229±0.026
15–15.99	8	0.894±0.141	0.273±0.042	11	0.861±0.071	0.248±0.021
16–16.99	14	0.922±0.067	0.279±0.026	4	1.027±0.120	0.275±0.031
17–18	4	0.977±0.083	0.298±0.013	5	0.919±0.091	0.247±0.023

Kısaltmalar: aKMY, kemik mineral yoğunluk alanı; hKMY, kemik mineral yoğunluk hacmi; SD, standart deviasyon.