

# HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE NAKLİ SONRASI GEÇ YAN ETKİLER

Musa Karakükçü

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kayseri

**H**ematopoetik kök hücre nakli (HKHN) malign ve benign hematolojik hastalıklarda yaygın kullanılan küratif bir tedavi seçeneğidir. Ancak HKHN, kök hücre infüzyonu yapılması ile biten bir süreç değildir. Kısa ve uzun dönemde, hastada morbidite ve hatta mortaliteye neden olabilen, hasta ve yakınları için ağır bir süreçtir. Günümüzde nakil uygulamalarındaki ve destek tedavi yaklaşımlarındaki gelişmeler sonucu allojeneik HKHN yapılan ve nakil sonrası uzun dönem hayatta kalan hasta sayısında belirgin bir artış elde edilmiştir. Nakil sonrası takip süresinin uzaması ile geç yan etkiler konusunda bilgi birikimi de artmaktadır. Bugünkü bilgilerimize göre aplastik anemi nedeni ile nakil olan ve kronik graft versus host hastalığı (GVHH) gelişmemiş hastalarda beklenen yaşam süresi aynı yaş grubu ile benzerdir. Ancak ileri hastalığı olan ve nakil sonrası akut veya kronik GVHH gelişen hastalarda geç komplikasyonlar sık ve öldürücü olabilir.

Dünyada yaklaşık olarak yılda 50000 üzerinde nakil yapılmaktadır. Artan nakil sayıları ve sağ kalımlar nedeni ile HKHN sonrası uzun dönem takip için kılavuz olabilecek öneriler 2006 yılında CIBMTR, EBMT ve ASBMT tarafından bir konsensus ile bildirilmiştir. 2011 yılında da revize edilmiştir. Bu kılavuz CIBMTR sitesinden elde edilebilir.

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

Nakil sonrası geç yan etkilerin tipi ve gelişme riski hastanın aldığı önceki tedavilere, hazırlama rejimine, nakil anında hasta yaşına, verici tipine, kök hücre kaynağına, eşlik eden sorunlara (özellikle GVHH, enfeksiyonlar vb), nakil sonrası takip süresine ve uygulanan steroid veya diğer immunosupresif tedavilere bağlı olarak değişmektedir. Kronik GVHH dışındaki malign olmayan yan etkiler sistemlere göre Tablo 1'de listelenmiştir.

## İmmun sistem geç etkiler

### *Geç immun yapılanma*

HKHN sonrası immun yapılanma oldukça kompleks ve çok fazla faktöre bağımlı olarak gelişir. İmmun yapılanmanın hızına, hasta ile ilgili faktörlerden yaş, önceki hastalık ve aldığı tedaviler, hastanın genel durumu yanında nakilde kullanılan kök hücre kaynağının (kordon kanı, haplonakiller ve T hücre azaltımları) büyük etkisi vardır. Nakil sonrası dönemde ise GVHH en önemli faktördür. Nakil sonrası hücre sayılarında 2-4 hafta içinde artış olmakla birlikte hücresel ve humoral immun sistemin yeniden yapılanması uzun süreler almaktadır. Genel olarak NK hücrelerinde düzelmenin ardından nakil sonrası 2-8 ay içerisinde sırasıyla CD8+ T süpresör hücreler, B hücreler ve CD4+ T helper hücreler normale dönmektedir. CD4+ T helper hücre sayısı ve CD4+/CD8+ oranı immün yapılanmayı gösteren iyi bir marker olarak kullanılabilir.

### *Geç enfeksiyonlar*

Bakteri, virüs, mantar ve diğer organizmalar ile olan geç enfeksiyonlar özellikle immun baskılanmanın devam ettiği, kronik GVHH bulunan, HLA doku uyumsuzluğu olan veya kordon kanı nakli, T

**Tablo I.** Hematopoetik kök hücre nakli sonrası geç yan etkiler, risk faktörleri, uygun testler ve önlemler

Doku/Organ	Geç Etkiler	Risk Faktörleri	Testler	Önlemler
İmmün sistem	- Geç İmmün Yapılanma - Geç Enfeksiyonlar - Otoimmünite - İmmün Trombositopeni - İmmün Nötropeni - İmmün hemolitik anemi	- Donor kaynağı - HLA Uyumu - T Hücre Azaltımı - GVHH - Uzayan immünsupresyon - Kateterler	- CD4+ T hepler hücre sayımı - CD4+/CD8+ oranı - CMV antijen veya PCR - Radyolojik görüntüleme - İmmünglobülin düzeyleri - T hücre subset	- PCP profilaksisi - Aşılama - Endokardit profilaksisi için uygun antibiyotik - Kr GVHH için immün süpresif tedavi süresince kapsüllü bakteriler ve PCP için uygun antibiyotik, CMV reaktivasyonu takibi
Göz	- Katarakt - Sicca sendromu - Mikrovasküler retinopati	- TBI veya RT - Steroid - GVHH	- Göz muayenesi	- Peryodik görme ve fundus muayeneleri - Kr GVHH için daha sık periyodlar
Ağız	- Sicca sendromu - Diş çürükleri - Peridontal hastalıklar - Oral Kanserler	- TBI veya RT - GVHH	- Ağız Diş muayenesi	- Ağız bakımı - Ağız kuruluğu hikayesi - Peryodik ağız ve diş muayeneleri - Çocuklarda diş gelişimi takibi - Kr GVHH için daha sık periyodlar
Akciğer	- İdiyopatik pnomoni sendromu - Bronşiyolit obliterans - Kriptojenik Organize Pnomoni - Sinopulmoner enfeksiyonlar	- TBI veya RT - GVHH - Enfeksiyöz ajanlar - Allojenik nakiller - Busulfan	- Akciğer muayenesi - Radyolojik görüntüleme - Solunum fonksiyon testleri	- Sigara içilmemesi - Kr GVHH için daha erken solunum fonksiyon testleri
Kardiyovasküler	- Kardiyomyopati - Konjestif kalp yetmezliği - Aritmiler - Kapak anomalileri - Koroner arter hastalıkları - Serebrovasküler hastalıklar - Periferik arter hastalıkları	- Antrasiklinler - TBI veya RT - İleri yaş - Allojenik nakiller - Nakil öncesi kardiyovasküler risk faktörleri - KBY - Metabolik sendrom	- Antrasiklin doz hesabı - EKG - EKO - Ventrikül fonksiyonları - Açlık lipid profili - Açlık kan şekeri	- Kardiyovasküler risk faktörlerinin yıllık takibi ve erken tedavileri (Diyabet, hipertansiyon, hiperlipidemi vb) - Sağlıklı yaşam eğitimi (egzersiz, diyet, uygun kilo ve sigara içilmemesi vb) - Endokardit profilaksisi için uygun antibiyotik
Karaciğer	- Hepatit B - Hepatit C - Demir yüklenmesi - GVHH	- Sık transfüzyonlar - Hepatit bulaşı	- KCFT - Karaciğer biyopsisi - Serum ferritini - Radyolojik görüntüleme (T2*)	- Peryodik KCFT ölçümü - Uygun hastalarda Hepatit B ve C için PCR ile viral yük takibi - Serum ferritin takibi - Karaciğer biyopsisi
Böbrek ve üriner sistem	- KBY - Mesane disfonksiyonu	- TBI - İlaçlar (kalsinörin inh, amfoterisin B, aminoglikozid vb) - CMV - Hemorajik sistit	- Serum Kreatinin - BUN - İdrar proteini	- Hipertansiyon kontrolü - Nefrotoksik ilaçlardan sakınma - Peryodik Böbrek fonksiyon testleri ölçümü - İleri dönemde böbrek biyopsisi
Kas ve konnektif dokular	- Myopati - Fasiitis, skleroderma - Polimiyozit	- Steroidler - GVHH	- Oturma ve ayakta duruş yeteneği - Eklem muayeneleri	- Fiziksel aktivite takibi - Kr GVHH hastalarında Myopati, faciitis ve skleroderma için FTR konsültasyonu
İskelet sistemi	- Osteopeni - Osteoporoz - Avasküler nekroz	- İnaktivite - TBI - Steroidler - GVHH - Allojenik Nakiller	- DEXA - Eklem görüntüleme (MRI)	- İlk yılda DEXA (kadınlar, allojenik nakiller ve steroid kullanılanlarda) - Fizik aktivite, D vitamini ve kalsiyum takviyesi - Kr GVHH durumunda erken tanı ve takviye
Sinir Sistemi	- Lökensefalopati - Geç enfeksiyonlar - Nörofizyolojik ve kognitif defisitler - Kalsinörin toksisitesi - Periferik nöropati	- TBI veya RT - GVHH - Fludarabin - İntrakranial kemoterapi	- Radyolojik görüntülemeler - Nörofizyolojik testler	- Nörolojik muayene - Diyagnostik testler - Çocuklarda kognitif fonksiyonların gelişiminin takibi - Erişkinlerde kognitif fonksiyonlardaki değişikliklerinin takibi
Endokrin Sistem	- Hipotiroidi - Hipoadrenalizm - Hipogonadizm - Büyümenin gecikmesi	- TBI veya RT - Steroidler - Erken yaşlarda nakil - Kemoterapi	- TFT - FSH, LH, testesteron - Büyüme hızı takibi	- Çocuklarda prepubertal değerlendirmeler - Kadınlarda post menapozal değerlendirmeler - Erkeklerde gonadal fonksiyonların değerlendirilmesi - Çocuklarda büyüme takibi - Steroid kullananlarda ayrıca sıkı takip
İkincil Kanserler	- Hematolojik kanserler - Solid tümörler - PTLD	- TBI veya RT - GVHH - T Hücre Azaltımı - Alkileyici ajanlar ve etoposid kullanımı	- Tam kan sayımları - Mamogram - Smear - Kolon kanser takibi	- İkincil kanser takipleri - Kr GVHH için oral, faringeal kanserlerin takibi - TBI alan kadınlarda meme kanserleri takibi
Psikososyal	- Depresyon - Anksiyete - Yorgunluk - Seksüel disfonksiyon	- Önceki psikiyatrik bozukluklar - Hipogonadizm	- Psikolojik muayene	- Psikolojik yardımlar - Seksüel disfonksiyon için yardımlar
Fertilite	- İnfertilite	- TBI veya RT - Kemoterapi	- FSH, LH düzeyleri	- Kadın doğum uzman yardımları

hücre azatlımı veya CD34 seleksiyonu yapılan hastalarda önemli morbidite ve mortalite nedenidir. Düşük B lenfosit sayısı, CD4/CD8 oranının ters dönmesi ve immunoglobulin sentezinde azalma geç enfeksiyonların gelişmesi ile ilgili risk faktörleridir. Bu nedenle genellikle bu nakillerde 1 yıl veya daha uzun süre varisella zoster virüs (VZV), pnomosistis jirovecii ve kapsüllü bakteriler için profilaksi yapmak gereklidir. Nakil sonrası >2 yıl takiplerde fırsatçı enfeksiyonlar genellikle kronik GVHH nedeniyle devam eden immunosupresif tedavi sürecinde ortaya çıkmaktadır.

### ***Otoimmün hastalıklar / immün disregülasyon***

HKHN sonrası verici kaynaklı kök hücreler hastada yeni bir immün sistem oluştururlar. Bu yeni sistemin hücreleri alıcının antijenlerini non-self (kendinden olmayan) algılayabilir. Sonuçta bu yeni sistemin hücrelerinin hasta dokularına karşı reaksiyonu otoreaktivite olarak adlandırılabilir. Hazırlama rejimi ve GVHH sonucu timus hasarı da bu olayı artırabilir. Kronik GVHH olgularında otoantikörlerin pozitif olabileceği bildirilmiştir. Özellikle romotoid faktör (RF), Antinükleer (ANA), antismooth muscle (ASMA), anti mitokondrial (AMA) antikör pozitiflikleri bildirilmiştir. Ancak bu antikörlerin GVHH kliniği ile korelasyonu belli değildir. Nakil sonrası antikör gelişimini alıcı ve verici arasındaki polimorfik farklılıklar artırabilir. Örneğin H-Y minör histokompatibiliti antijenleri bu konuda etkilidir. Bu konseptte vericinin anormal immün reaksiyonlarının da (atopi, besin alerjisi vb) kalıcı olmamakla birlikte vericiye geçtiği bildirilmektedir.

### ***Otoimmün hematolojik problemler***

HKHN sonrası trombositopeni, anemi ve nötroponi büyük ihtimalle immün aracılı olarak görülmektedir. İmmün aracılı trombositopeniler en sık görülen gruptur. Sinjenik hatta olog nakillerden sonra bile görülebilirler ve İTP gibi tedavi edilmelidirler. İmmün aracılı nötroponi nadir görülür ve spontan iyileşme olmaz ise tedavide steroidler kullanılabilir. ABO uyumsuz nakillerde hemoliz ve anemi aylarca hatta yıllarca devam edebilir, sebep hasta kaynaklı hücreler ve isoagglutinindir. Nakil sonrası gelişen pure red cell aplazi ise immün süpresif ajanlarla başarılı bir şekilde tedavi edilebilir. Ayrıca kemik iliği GVHH tarafından tutulabilir ve inatçı sitopenilere neden olabilir. Bu durumda da immün süpresif tedaviler etkili olabilir.

### ***Göz ilişkili geç etkiler***

göz ile ilgili geç yan etkiler arasında ön segmentte katarakt ve keratokonjunktivitis sicca sendromu sık görülür. Nakil sonrası katarakt gelişiminin primer sebebi TBI ve steroid kullanımıdır. TBI sonrasında önceden kullanılan tek doz (920-1000cGy) ile 5-6 yıl sonra katarakt insidansı %60-80 iken, fraksiyone TBI (6 doz altı) %50, hiperfraksiyone dozlarda (6 doz üzeri) %10 kadardır. TBI almayan hastalarda kortikosteroid kullanılmasına bağlı sıklık % 20 oranlarındadır.

Oküler sikka sendromu; nakil sonrası kuru göz sıklıkla görülür ve ileri dönemde konjunktivada inflamasyon, psödomembranöz ve keratokonjunktivite dönüşebilir. Keratokonjunktivit özellikle kronik GVHH ile birlikte ve irreversible olabilir.

Arka segmentte mikrovasküler retinopati, optik disk ödemi, kanama ilişkili komplikasyonlar ve enfeksiyöz retinit yer almaktadır. Mikrovasküler retinopati, hazırlama rejiminde TBI veya busulfan/siklofosamid kullanılan hastalarda immunosupresif tedavi sürecinde ortaya çıkmaktadır. İmmunosupresif tedavi doz azatlımı veya kesilmesi durumunda retinal lezyonlarda gerileme izlenmektedir.

Kronik GVHH ile ilişkili göz bulguları arasında kuru göz, skatrisyel konjunktivit, uveit, enfeksiyöz konjunktivit, keratokonjunktivitis sicca yer almaktadır. Oküler GVHH ise %40-60 oranında izlenmektedir.

### ***Oral geç etkiler***

Nakil sonrası oral komplikasyonlar yaygındır. Özellikle kronik GVHH, baş boyuna RT, TBI ve Fankoni aplastik anemisi olan hastalarda bu risk daha fazladır. Şikayet edilen oral bulgular ağızda ağrı, kuruluk, yutma zorluğu şeklindedir. Bunlar içinde risk faktörü olmayan hastalarda bile ağız kuruluğu sıktır. Ağız kuruluğu, tat alma bozukluğu, ağızda yaralar ve yutma problemi ile birlikte olabilir.

Özellikle Fankoni aplastik anemisi olan veya kronik GVHH geçiren hastalarda squamöz hücreli oral kanserler açısından dikkatli olmak gerekir. İyileşmeyen yaralar, lökoplaki, lokalize ağrı ve mukozada renk değişikliklerinde kanserler akla gelmektedir.

Nakil yapılan çocuklarda dişlerde renklenme kolayca olabilir. Nakil sonrası diş çürümesi ise kemoterapi alan çocuklardan farklı değildir. Çünkü diş çürümesi nakil etkilerinden çok alkilyeyici

kemoterapiden etkilenmektedir. Risk faktörlerine göre %50-80 çocukta diş gelişimi normal olabilir. Yedi yaş altında nakil ve TBI kullanımı olan çocuklarda kötü kemikleşme sonucu erken çürümeler, mikrognatti, mandibula hipoplazisi, diş agenezi, hipodenti, mikrodenti, dişlerde şekil bozuklukları ve pulpa kanalı darlıkları bildirilmektedir.

### ***Pulmoner geç etkiler***

Havayolları ve akciğer parankimini etkileyen pulmoner sorunlar pediatrik hastalarda %7,26 oranında bildirilmiştir. Nakil sonrası morbitide ve mortalitenin en önemli sebeplerinden biri pulmoner komplikasyonların gelişmesidir. Akciğer komplikasyonlarında enfeksiyöz ve non-enfeksiyöz ayrımı patognomonik klinik bulgu olmadığı için ve çoğu zaman da iç içe oldukları için zordur. Ayrımında radyografi, solunum fonksiyon testi (SFT), tomografi, bronş alveolar lavaj (BAL) faydalı olabilir. Enfeksiyöz olmayan akciğer sorunları arasında restriktif akciğer hastalığı ile obstrüktif hava yolu hastalıklarından bronşiolitis obliterans (BO), bronşiolitiz obliterans organize pnömoni (BOOP) ve idiyopatik pnömoni sendromu (IPS) yer almaktadır.

**Bronşiolitis obliterans (BO);** küçük hava yollarında daralma ve tıkanmalarla giden ilk dönemlerde obstrüktif solunum yolu hastalığı bulguları, ileri evrede peribronşial fibrozis nedeniyle hem obstrüktif hem de restriktif değişiklikler görülen bir durumdur. Kuru öksürük, ilerleyici nefes darlığı ve hırıltılı solunum klinik bulgularıdır. Sadece SFT bozukluğu ile karakterize klinik olarak bulgusu olmayan BO hastası da olabilmektedir. Erken evrelerde akciğer grafisi normal izlenirken, ileri evre hastalarda havalanma artışı ve hava hapsi izlenmektedir. Mozaik görünüm BO'ın karakteristik özelliğidir. Tekrarlayan pneumotorakslar görülebilir.

*Klinik olarak BO tanısı için kriterler;*

- 1) FEV1/FVC oranının <0.7 olması ve FEV1'in <%75 olması,
- 2) Yüksek çözünürlüklü akciğer tomografisinde hava hapsi olması, küçük hava yollarında kalınlaşma veya bronşektazi olması,
- 3) Solunum yolunda enfeksiyon bulgusu olmasıdır.

Allojeneik HKHN yapılmış 2152 hastada BO sıklığı %8.3 olarak bildirilmiştir. Tedavide genel olarak kronik GVHH tedavisi temel alınmaktadır. HKHN sonrası obstrüktif hava yolu hastalığının tedavisinde immünsüpresif tedaviler %40 etkilidir.

Bronkodilatör kullanımı genellikle etkili değildir. Kalsinörin inhibitörleri, fotoferez etkili olabilir. Bir çalışmada azitromisin tedavisi de yararlı bulunmuştur.

**Bronşiolitis obliterans organize pnömoni (BOOP);** yeni adı ile kriptojenik organize pnömoni (COP) olarak da ifade edilen bronşioleri, alveoler duktusları ve alveolü tutan bir durumdur. Obstrüktif ve restriktif bulgular verir. Alveol lumeninde ve bronşillerde polipoid granülasyon dokusu birikimi ile tıkaç oluşur. HKHN alıcılarında BOOP hava yolu hastalığından çok interstisyel pnömoni şeklinde görülmektedir. Nakil sonrası 1-12 ay sürecinde ortaya çıkmaktadır ve sıklığı %2'dir. Klinik genellikle akut olarak ortaya çıkmaktadır. Kuru öksürük, nefes darlığı ve ateş klinik bulgularıdır. Akciğer grafisinde çevresel yamasal konsolidasyon alanları, buzlu cam alanları ve noduler opasiteler izlenmektedir. SFT'de azalma ve DLCO'da azalma izlenebilir. Kesin tanı histopatolojik bulgulara dayanmaktadır. Çoğu hastada tedavide 6 ay süren steroid tedavisi başarılı olabilir.

**İdiyopatik pnömoni sendromu (IPS);** enfeksiyon bulgusu olmaksızın intestinal pnömoni ile karakterizedir. Hastalar nefes darlığı, hipoksi ve radyolojik infiltratlar ile başvurmaktadır. HKHN sonrasında genellikle 4 ay içerisinde ortaya çıkmaktadır. TBI, nakil öncesi kemoterapi ve GVHH en önemli risk faktörleridir. Klinik ve radyoloji bulgular özgül olmayıp enfeksiyöz pnömoniden farklı değildir. SFT'inde restriktif bulgular izlenmektedir. İnfeksiyöz nedenlerin BAL veya akciğer biyopsi ile dışlanması gerekmektedir. Kortikosteroid içeren rejimler bazen etkili olabilirler.

### ***Kardiyak geç etkiler***

HKHN sonrası kardiyak ve kardiyovasküler geç etkiler daha nadir bildirilmektedir. Geç kardiyovasküler sorunlar arasında kardiyomyopati, aşikar konjestif kalp yetmezliği, kalp kapak fonksiyon bozukluğu veya aritmiler yer almaktadır. Hastalarda daha önceden kullanılan kardiyotoksik kemoterapiler, antrasiklin kümülatif dozunun aşılması ve toraksa alınan radyasyon major risk faktörleridir. Antrasiklin dozu artışı kardiyomyopati ve sol ventrikül sistolik fonksiyonlarında azalmaya neden olur ve 400mg/m<sup>2</sup> üzerinde %0.14 olan kalp yetmezliği riski, 550mg/m<sup>2</sup> üzerinde %7, 700mg/m<sup>2</sup> üzerinde %18'e çıkar. Kalıtsal hemoglobinopatilerde ise sık transfüzyon nedeni ile kalpte demir birikimleri kalp yetmezliğine neden olurlar.

Allojeneik HKHN sonrası >2 yıl hayatta kalmış 265 hastanın geriye dönük analizinde %6.8 oranında kardiyovasküler olay (KVO) saptanmıştır. KVO sıklığı ilk 5 yılda %1.5'tan 25 yılda %22.1'e yükselmiştir. Geç KVO gelişmesi açısından risk yaratan faktörler arasında; antrasiklin kümülatif dozu, nakil öncesi toraksa radyoterapi uygulanması, nakil öncesi kardiyak fonksiyon bozukluğu, hazırlama rejiminin yoğunluğu ve tipi yer almaktadır. HKHN sonrası hiperinsülinemi, bozulmuş glukoz toleransı, hipertrigliseridemi, yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol (HDL) düzeyinde düşüklük ve gövdesel obezite allojeneik HKHN yapılan hastalarda daha sık ortaya çıkmaktadır.

### ***Karaciğer ilişkili geç etkiler***

Karaciğer ilişkili komplikasyonlar kullanılan ilaçlar, kronik GVHH, hepatit B ve C virüsleri ile demir birikimi olan hastalarda sık bildirilmektedir. Kronik GVHH karaciğer fonksiyon bozuklukları için en sık nedendir. Uzun dönem takipli hastalarda hepatit B ve hepatit C enfeksiyonu sırasıyla %3.1 ve %6 oranında görülmektedir. Günümüzde transfüzyon ilişkili hepatit bulaş riski azalmakla birlikte kronik viral hepatit klinik olarak önemli bir sorun olmaya devam etmektedir. Geriye dönük analizlerde nakil sonrası >10 yıl hayatta kalan hastalarda siroz gelişme olasılığı % 0.6, >20 yıl hayatta kalan hastalarda ise %3.8 olarak bildirilmiştir. Siroz gelişimi ile ilişkili en önemli faktör özellikle HCV olmak üzere kronik viral hepatittir. Karaciğer demir yükü de hepatik fibrozis, siroz ve hepatoselüler karsinom gelişimi açısından risk faktörüdür.

### ***Böbreklerle ilişkili geç etkiler***

HKHN öncesi, hazırlama rejimi ve nakil sonrası kullanılan ilaçlar ile böbrek fonksiyonları etkilenmektedir. Bu etkilenmeler derecelerine göre nakilden 6-12 sonrasında kronik böbrek yetmezliği (KBY) ile sonuçlanabilmektedir. Nefrotoksik ilaç kullanımı böbrek fonksiyon bozukluğunun en önemli nedenidir. Nakil aşamasında ileri yaş, nakil sonrası hipertansiyon, nakil öncesi düşük glomerüler filtrasyon hızı, hazırlama rejiminde fludarabin ve tek doz TBI kullanılması, GVHH varlığı KBY gelişimi açısından risk faktörleridir. Kronik GVHH'nın renal bulgularından birisi nefrotik sendromdur. Bu hastalarda siklosporin ve kortikosteroid tedavisine yanıt alınmaktadır. Özellikle TBI alan hastalarda trombotik mikroanjyopati, glomerülonefrit, nefrotik sendrom ve radyasyon nefriti görülebilir. Nakilde kullanılan kalsinörin inhibitörleri glomerüler trombozis ve tübüler hasara neden

olabilirler. CMV enfeksiyonları glomerüler hasara, tedavide foskarnet kullanımı da kristalleşmeler yaparak tübulointerstisyel nefrite neden olabilir. Hemorajik sistit vakalarında da mesane duvarında skar ve kontraksiyonlar oluşabilir.

### ***İskelet sistemi geç etkiler***

HKHN alıcılarında en önemli metabolik kemik hastalığı avasküler nekroz ve osteoporozdur. Allojeneik HKHN alıcılarında kemik mineral dansitesinde azalma %24-50 oranında, avasküler nekroz ise %4-19 oranında izlenmiştir. Kemik mineral kaybına neden olan risk faktörleri arasında yüksek doz kemoterapi, kalsinörin inhibitörleri, GVHH nedeniyle uzamış kortikosteroid kullanımı, hızlı kilo kaybı ve uzamış immobilizasyon yer almaktadır. Bu konuda yapılan çok sayıda çalışmada ortalama osteopeni %50 osteoporoz %25 oranında bildirilmiştir. Takipte DEXA önemlidir. Hastalara tedavide post transplant fiziksel aktivite, kalsiyum ve D vitamini takviyesi önerilebilir.

Avasküler nekroz için TBI en önemli risk faktörüdür. Bu hastalarda eklem ağrısı ilk semptom olabilir ve genellikle düz grafilerde bir bulgu olmayabilir. Bu nedenle şikayeti devam eden hastalarda MR ile değerlendirme önerilir. En sık kalça eklemi sonrasında diz ve ayak bileği tutulabilir. Tedavide ortopedik kompresyon önerilebilir.

### ***Endokrin geç etkiler***

Uzun dönem hayatta kalan nakil hastalarında pituitar, gonadal, tiroid ve adrenal fonksiyon bozukluğu gelişme riski artmaktadır. Hazırlama rejiminde TBI kullanılması, kronik GVHH ve uzamış kortikosteroid kullanımı endokrin komplikasyonlara neden olabilmektedir. Nakil sonrası ilk 1 yıllık takipte subklinik, kompanse hipotiroidi, yüksek TSH ve normal serbest T4 düzeyleri %7-15 oranında izlenmektedir. Aşık hipotiroidi genellikle doğrudan tiroid bezinin hasarı sonucunda oluşmaktadır ve tanı nakilden ortalama 4 yıl sonra konulmaktadır. Radyoterapi sonrasında otoimmün tiroidit ve hipertiroidi de gelişebilmektedir. Boyun bölgesine uygulanan radyoterapi ve TBI tiroid malignitesi gelişme riskini arttırmaktadır.

Kronik GVHH nedeniyle uzun süre kortikosteroid tedavisi uygulanan hastalarda pituitar-adrenal aks baskılanmaktadır. Ekzojen kortikosteroid maruziyetinin sonlanması ile adrenal fonksiyon zaman içerisinde normale dönmektedir. Uzamış kortikosteroid kullanımı durumunda adrenal yetmezlik gelişme riski nedeniyle tedavi kesilmeden

önce adrenal aksın değerlendirilmesi önerilmektedir. Bu hastalarda stres yaratan durumlarda kısa süreli kortikosteroid desteği gerekebilmektedir.

### **Sekonder kanserler**

Sekonder kanserler HKHN'lerinin en ağır komplikasyonlarıdır. Allojeneik HKHN alıcılarında hazırlama rejiminde TBI ve kemoterapi kullanılması sonucunda ortaya çıkabilmektedir. Risk zamanla artmaktadır. İkincil kanserler solid organ tümörleri, hematolojik kanserler veya nakil sonrası lenfoproliferatif hastalık (PTLD) olarak ortaya çıkabilmektedir.

Radyasyon ilişkili sarkomlar, meme ve tiroid kanserleri ile radyasyon ilişkisiz daha çok kronik GVHH'na bağlı squamöz hücreli kanserler ve solid kanser riskleri nakil sonrası 10 yıl boyunca görülür. Kranial ışınlama alan çocuklarda beyin tümörleri ve Fankoni aplastik anemisi olan hastalarda oro-fasiyal tümör sıklığı fazladır.

Sekonder hematolojik kanserler, lösemi ve MDS nakilden median 2.5 yıl sonra görülür. Nakil sonrası 7 yıllık sürede insidansı %4 bulunmuştur. Alkilleyici hazırlama rejimleri önemli risk faktörüdür.

PTLD verici uyumsuzluğu, T hücre azatımı ve GVHH ilişkili olarak HKHN'lerinin nadir bir komp-

likasyonudur. Sıklıkla nakil sonrası altıncı aylarda görülmekle birlikte 10 yıla kadar görülebilir ve kümülatif insidansı %1'dir. PTLD çoğunlukla EBV enfeksiyonları ile ilişkilidir. EBV PCR takipleri ile erken tanı konulabilir. Tedavide anti-CD20 monoklonal antikor tedavisi verilebilir. Ancak mortalite riski çok yüksektir.

### **Fertilite**

Gonad fonksiyonlarında bozulma HKHN sonrası sıklıkla görülmektedir. Nakil sonrası erkek ve kadın hastalarda infertilite riski yüksektir. Hazırlama rejiminde busulfan veya TBI kullanılan hastalarda risk daha yüksektir. Nakil sırasında yaşı büyük olan ve kronik GVHH geçiren hastalarda gonadal toparlanma daha zordur.

Primer over yetmezliğinde amenore, gonadotropinlerde artış ve östradiol düzeylerinde azalma izlenmektedir. Bu hastalarda hormon replasman tedavisi ile over fonksiyonlarında düzelme olabilmektedir. Erkeklerde ise leyding hücrelerinin dirençli olmasından dolayı testesteron düzeyleri normaldir ancak spermatogenez etkilenebilir. Hastalarda azospermi görülebilir. HKHN sonrası fertilitenin korunması uzun dönem hayatta kalan hastaların yaşam kalitesi üzerinde olumlu etki göstermektedir. HKHN uygulanan hastalarda gebelik sıklığı %2 altındadır.

### **Kaynaklar**

1. Baker KS, Bresters D, Sande JE. The burden of cure: long-term side effects following hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) in children. *Pediatr Clin North Am.* 2010;57:323-42.
2. Jung MH, Cho KS, Lee JW. Endocrine complications after hematopoietic stem cell transplantation during childhood and adolescence. *J Korean Med Sci.* 2009;24:1071-7.
3. Chemaitilly W, Sklar CA. Endocrine complications of hematopoietic stem cell transplantation. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2007;36:983-98.
4. Borgmann-Staudt A, Rendtorff R, Reinmuth S. Fertility after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation in childhood and adolescence. *Bone Marrow Transplant.* 2012;47:271-6.
5. Mohty B, Mohty M. Long-term complications and side effects after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: an update. *Blood Cancer J.* 2011;1:e16.
6. Flowers MED, Deeg Hj. Delayed Nonmalignant Complication after Hematopoietic Cell Transplantation. Eds. Appelbaum FR, Forman SJ, Negrin RS, Blume KG. *Thomas Hematopoietic Cell Transplantation. 4th edition.* 2009. Wiley Blackwell. Pp:1620-1637.
7. Gifford G, Sim J, Horne A, Ma D. Health Status, Late Effects and Long Term Survivorship of Allogeneic Bone Marrow Transplantation: A Retrospective Study. *Intern Med J.* 2013: 10.
8. Majhail NS, Rizzo JD, Lee SJ, Center for International Blood and Marrow Transplant Research (CIBMTR); American Society for Blood and Marrow Transplantation (ASBMT); European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT); Asia-Pacific Blood and Marrow Transplantation Group (APBMT); Bone Marrow Transplant Society of Australia and New Zealand (BMTSANZ); East Mediterranean Blood and Marrow Transplantation Group (EMBMT); Sociedade Brasileira de Transplante de Medula Ossea (SBTMO). Recommended screening and preventive practices for long-term survivors after hematopoietic cell transplantation. *Hematol Oncol Stem Cell Ther.* 2012;5:1-30.
9. Mohty M, Apperley JF. Long-term physiological side effects after allogeneic bone marrow transplantation. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2010;229-36.
10. Khera N, Storer B, Flowers ME, Carpenter PA, Inamoto Y, Sandmaier BM, Martin PJ, Lee SJ. Non-malignant late effects and compromised functional status in survivors of hematopoietic cell transplantation. *J Clin Oncol.* 2012;30:71-7.

- 
11. Akı ŞZ. Yaşam Kalitesi: Geç Yan Etkiler. XXXVII. Ulusal Hematoloji Kongresi 19-22 Ekim 2011, Ankara; 26-31.
  12. Socie G, Salooja N, Cohen A, et al. Nonmalignant late effects after allogeneic stem cell transplantation. *Blood* 2003; 101: 3373- 3385.
  13. Riemens A, Boome L, Imhof S, et al. Current insights into ocular graft versus host disease. *Curr Opin Ophthalmol* 2010; 21: 485- 494.
  14. Tomblyn M, Chiller T, Einsele H, et al. Guidelines for preventing infectious complications among hematopoietic cell transplantation recipients: a global perspective. *Biol Blood Marrow Transplant* 2009; 15: 1143- 1238.
  15. Tichelli A, Rovo A, Gratwohl A. Late pulmonary, cardiovascular, and renal complications after hematopoietic stem cell transplantation and recommended screening practices. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2008; 125- 133.
  16. Solh M, Arat M, Cao Q, et al. Late onset noninfectious pulmonary complications in adult allogeneic hematopoietic cell transplant recipients. *Transplantation* 2011; 91: 798- 803.
  17. Tichelli A, Passweg J, Wojcik D, et al. Late cardiovascular events after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a retrospective multicenter study of the late effects working party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Haematologica* 2008; 93: 1203- 1210.
  18. Abou- Mourad YR, Lau BC, Barnett MJ, et al. Long term outcome after allo- SCT: close follow- up on a large cohort treated with myeloablative regimens. *Bone Marrow Transplant* 2010; 45: 295- 302.
  19. Majhail NS, Flowers ME, Ness KK, et al. High prevalence of metabolic syndrome after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2009; 43: 49- 54.
  20. Kersting S, Hene RJ, Koomans HA, et al. Chronic kidney disease after myeloablative allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2007; 13: 1169- 1175.
  21. Loren AV, Chow E, Jacobsohn DA, et al. Pregnancy after hematopoietic cell transplantation: a report from the late effects working committee of the center for international blood and marrow transplant research (CIBMTR). *Biol Blood Marrow Transplant* 2011; 17: 157- 166.
  22. Rovo A, Tichelli A, Passweg JR, et al. Spermatogenesis in long term survivors after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation is associated with age, time interval since transplantation, and apparently absence of chronic GVHD. *Blood* 2006; 108: 1100- 1105.