

Hematolojik maligniteli olgularda kök hücre transplantasyonu sonrası erken ve geç dönemde ortaya çıkan endokrinolojik komplikasyonlar

Early and late endocrinologic complications of the hematopoietic stem cell transplantation performed for hematologic malignancies

Osman Yokuş¹, Murat Albayrak²

¹Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Bölümü, İstanbul, Türkiye

²Dişkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Bölümü, Ankara, Türkiye

ÖZET

Hematopoietik kök hücre transplantasyonu (HSCT: Hematopoietic stem cell transplantation) çocuklarda ve erişkinlerdeki çeşitli hematolojik malignitelerin tedavisinde kullanılmaktadır. Kök hücre nakli öncesi, nakil esnasında ve sonrasında çeşitli komplikasyonlarla karşılaşılabilir. Bunlardan birisi de endokrinolojik komplikasyonlardır. Endokrinolojik sisteme (özellikle pitüiter bez, tiroid bez, adrenal bez ve gonadlar) ait hücreler oldukça hassas hücrelerdir. Transplantasyon öncesi hazırlık rejiminde kullanılan kemoterapi (KT) ve/veya total vücut ışınlaması (TBI: Total body irradiation), daha sonra graft versus host hastalığı (GVHD: Graft versus host disease) nedeniyle başta kortikosteroidler olmak üzere kullanılan immunsupresif ilaçlar erken veya geç dönemde çeşitli hormonal bozukluklara neden olabilmektedir. Kök hücre naklinden sonra geçen süre, transplantasyon tipi (otolog veya allojenik) ve hazırlamada kullanılan rejim (KT ve TBI), yaş ve cinsiyet gelişebilecek hormonal bozukluğun tipi ve şiddetini belirleyen faktörlerdir. İçinde hematoloji ve endokrinoloji uzmanlarının da olduğu multidisipliner bir ekibin kurulması endokrinolojik komplikasyonların erken tanı ve tedavisinde yararlı olacaktır. Bu derleme yazımızda, çocuklarda ve erişkinlerde hematolojik malignitelerin HSCT ile tedavisinden sonra, erken ve geç dönemde sık gelişen endokrinolojik komplikasyonlar ve tedavileri güncel literatür bilgileri ışığında gözden geçirildi.

Anahtar kelimeler: Hematopoietik kök hücre transplantasyonu, hormonal bozukluk, hipofiz hormonları, folikül uyarıcı hormon, lütein yapıcı hormon, tiroid, kortizol, osteoporoz, metabolik sendrom

GİRİŞ

Çocuk, adölesan ve erişkinlerde HSCT endikasyonları gün geçtikçe genişlemektedir. Hematolojik malignitelerin yanı sıra aplastik anemi ve çeşitli metabolik hastalıklarda da HSCT uygulanmaktadır. Hastalığın bizzat kendisine ek olarak transplantasyon öncesi ve sonrasında verilen tedaviler, GVHD nedeniyle başta kortikosteroid olmak üzere kullanı-

ABSTRACT

Hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) is used for various hematologic malignancies seen in children and adults. There may be several complications before, during, and after the HSCT. Just one of them is endocrinologic complications, since endocrine system (particularly the pituitary gland, thyroid gland, adrenal glands, and gonads) is highly sensitive against various stress. Chemotherapy and/or total body irradiation used as preparative regimens and immunosuppressive agents (especially corticosteroids) used for the graft-versus-host disease can cause hormonal disorders. Time elapsed after the HSCT, transplantation type (autologous or allogeneic), preparative regimen choice, age, and gender determines the complications. A multidisciplinary management containing a specialist of endocrinology for these patients is preferred. In this report, we reviewed the endocrinologic complications that observed after the HSCT in children and adults referring to the recent literatures. *J Clin Exp Invest* 2012; 3(1): 149-156

Key words: Hematopoietic stem cell transplantation, pituitary hormones, follicle stimulating hormone (FSH), luteinizing hormone (LH), thyroid gland, cortisol, osteoporosis, metabolic syndrome.

lan ilaçlar endokrinolojik fonksiyonları etkilemektedir.^{1,2} Transplantasyon hazırlık rejimi olarak sıklıkla kullanılan siklofosamid (cy) ve/veya busulfan (bu) yan etki oluşumuna neden olabilir. Endokrin komplikasyonlar en sık TBI'lı kombine rejimlerde, en az ise sadece cy verilen olgularda gözlenmektedir.³

Yapılan çalışmalarda hem allojenik kemik iliği transplantasyonu (AKİT), hem de otolog kemik iliği

Correspondence: Dr. Murat Albayrak

Dişkapı Yıldırım Beyazıt EA Hastanesi, Hematoloji Bölümü, Ankara, Türkiye Email: muratalbayrak71@yahoo.com

Received: 04.05.2011, Accepted: 07.08.2011

Copyright © JCEI / Journal of Clinical and Experimental Investigations 2012, All rights reserved

transplantasyonu (OKİT) sonrası glukoz metabolizma bozukluğu, tiroid fonksiyon bozukluğu (özellikle hipotiroidi) ve büyüme hormonu eksikliği olabileceği, bu nedenle transplantasyon sonrası erken ve geç dönem endokrinolojik takibin gerekli olduğu ve zamanında replasman tedavisinin önemi üzerinde durulmaktadır.⁴

Bu makalede transplantasyon sonrası dönemde hipofiz, tiroid, gonadlar ve sürrenal bezlerdeki fonksiyon bozuklukları, kemik mineral dansitesindeki azalma ve metabolik sendrom gelişimi gibi endokrinolojik komplikasyonlar gözden geçirilecektir.

A. HİPOTALAMUS- HİPOFİZ AKS

1. Growth hormon yetersizliği ve boy uzamasına etkisi

Büyüme ve gelişme geriliği, çocukluk çağında yapılan HSCT olgularında sık gözlenen en önemli endokrinolojik komplikasyonlardan biridir. Transplantasyonun erken yaşta yapılması, kullanılan kemoterapötik ilaçlar, kortikosteroid kullanımı, akut ve kronik GVHD gelişimi ve GVHD' nin şiddeti, hazırlık rejimi olarak TBI verilmesi ya da daha önce kranial radyoterapi uygulanması gibi etkenler boy uzamasına etki eden faktörlerdendir.⁵

Hazırlık rejimlerinde tek başına cy kullanımının boy uzamasına olumsuz etkisinin olmadığı, fakat cy + bu kombinasyonunun kullanıldığı olgularda büyüme hormonunun (GH) azaldığı ve büyümenin yavaşladığı gözlenmiştir. Pretransplant dönemde kranial radyoterapi alanlarda büyümenin kötü yönde etkilendiği bildirilmiştir.⁶ TBI rejimi alan hastalarda radyoterapinin direk epifizyal büyüme plaklarında hasara yol açmasının yanı sıra ön hipofizde tahribata neden olarak GH yetersizliği, hipotiroidi, hipogonadizm gelişimine yol açarak da büyümeyi olumsuz etkilediği bildirilmiştir. Tek doza göre fraksiyone TBI'ın büyümeye olan olumsuz etkisinin daha az olduğu bilinmektedir.⁷ TBI alanlardan kızlara göre erkekler, 10 yaş üstündeki hastalara göre 10 yaş altındakiler daha fazla boy kısalığı riskine maruz kalmaktadırlar. En büyük risk ise 4 yaş öncesi dönemde TBI alan çocuklardır. Bunlarda oluşan iskelet lezyonları nedeniyle GH verilse bile büyümenin ciddi oranda olumsuz etkileneneceği bildirilmiştir. Daha sonraki yaşlarda GH replasmanı ile TBI'ın yan etkileri azaltılabilir.⁸ Bu nedenle kranial RT alan çocuklarda yıllık boy, kilo, beslenme durumu, body mass index (BMI)'i, seksüel gelişim durumu; eğer gelişimde gerilik saptanırsa kemik gelişimi ve tiroid fonksiyonlarının da değerlendirilmesi önerilmektedir. Eğer yıllık boy uzaması 4-5 cm'den az ise veya

boy/kilo 3. persentilin altında ise endokrinoloji uzmanınca değerlendirilmesi önerilmektedir.⁹ TBI alan 8 yaş altındaki olgularda GH düzeyine bakılmaksızın GH replasmanı yapılmalıdır. 8 yaş üstünde ise büyüme hızında yavaşlamaya GH düzeyindeki azalma eşlik edenlerde GH replasmanı yapılmalıdır. GH azlığı ve büyüme geriliği olan olgularda aynı zamanda kemik mineral dansitesinin de değerlendirilmesi önerilmektedir.¹⁰

AKİT ve/veya OKİT sonrası hastalar 10 hatta 20 yıl bile yaşayabilmekte, dolayısıyla uzun yıllar sonra endokrin disfonksiyon gelişebilmektedir. Beyin üzerine kümülatif RT dozu >20 Gy olan hastalarda hipotalamik-pitüiter aks hasarlanabilmekte ve uzun dönem sonra sık olarak hipotiroidizm ortaya çıkabilmektedir.¹¹ Eğer RT ile birlikte intratekal veya yüksek doz sistemik metotreksat da verilmişse o zaman bu sınır daha da azalmaktadır. Aplastik anemide cy ve total lenfoid radyoterapi (TLI: Total lymphoid irradiation) verildiğinde lineer büyümede azalma olmakla birlikte, TBI alanlara göre etkisi daha az olmaktadır. Fakat TLI uygulanmasının GH eksikliği ile ilişkisi görülmemiştir.¹² GH eksikliği saptanıp aynı zamanda lineer büyümesi bozulan hastalara GH replasmanı önerilir. Yaş ne kadar küçükse GH tedavisine yanıt da o nisbette daha iyidir. En iyi yanıt 10 yaş altında özellikle de 4-8 yaş arasında gözlenmiştir.¹⁰

Erişkinlerde GH eksikliğinin klinik önemi tam bilinmemektedir. Erişkinlerdeki GH eksikliği, bazal bakılan GH'nin düşüklüğünden ziyade insülinle uyarılan hipoglisemiye GH artış cevabı ile değerlendirilmektedir.¹³ GH rezervi ile IGF-1 seviyeleri doğru orantılıdır ve kümülatif GH salgılanmasını ve ön hipofiz fonksiyonunu yansıtmaktadır. HSCT'nin hipotalamik-pitüiter-growth hormon (GH) aksa etkisiyle ilgili son bilgiler pediatrik hasta kaynaklıdır. Erişkin dönemde HSCT olanlarda GH'la ilgili bilgiler kısıtlıdır. Kauppila ve arkadaşlarının yaptığı, TBI uygulanarak HSCT yapılan erişkin 20 hastadan 11'yle ilgili kohort bir çalışmada, 5 olguda growth hormon releasing hormon (GHRH) stimülasyonuna GH cevabının düşük seviyede olduğu bulunmuştur. Bu çalışmada GH cevabının herhangi bir hastalık veya tedavi farklılığı ile korele olmadığı saptanmıştır.¹⁴

2. Kortikotropin eksikliği

TBI hazırlık rejimi ile HSCT yapılan olgularda kortikotropin (ACTH) eksikliği, hem pediatrik, hem de erişkin hastalarda oldukça nadirdir.¹⁵

3. Tirotropin eksikliği

HSCT sonrası santral hipotiroidi gelişimi nadirdir. Yine de Rose ve arkadaşlarının çalışmasında TBI

ve kök hücre naklinden 4 yıl sonra tirotropinin gizli eksikliğindeki artışı %20 olarak saptamışlardır. Fakat serbest T4'ün normal bulunması nedeniyle bunun klinik anlamının olmadığı düşünülmektedir.¹⁵

4. Gonadotropin sekresyon bozuklukları

Kök hücre nakli öncesi KRT alanlarda santral puberte prekoks geliştiğine dair raporlar vardır. Bu durumun beyin radyasyona maruziyeti neticesinde korteksin inhibitör etkisinin bozularak, hipotalamik-pitüiter-gonadotropin aksın prematüre aktivasyonundan kaynaklandığı düşünülmektedir.¹⁶

B. TİROİD FONKSİYON BOZUKLUĞU

Kök hücre nakli sonrasında geç dönemde en sık görülen hormonal bozukluk tiroid fonksiyonlarında görülür. Bunlar: latent hipotiroidi (subklinik veya kompanse hipotiroidi), aşikar hipotiroidi ve otoimmün tiroid hastalıklarıdır.¹⁷

Hipotiroidi, boyun/mediasten bölgesine RT uygulanan olgularla, hazırlık rejiminin RT içerdiği olgularda sıklıkla gelişmektedir. Ancak TBI almayan hastalarda da hipotiroidi sık gözlenen bir endokrinolojik bozukluktur. Çalışmalarda TBI almayan olgularda transplantasyondan ortalama 3 yıl sonra olguların %30'unda subklinik hipotiroidizm bildirilmiştir. Bu ve cy verilen olgularda da sık olarak hipotiroidi geliştiği bilinmektedir.¹⁸

Uzun dönemde boyun kısmına RT veya TBI alanlarda doza bağlı olarak tiroid malignensi gelişme riski artış gösterir. Özellikle boyun bölgesine RT uygulanan olgularda tiroid neoplazmi gelişmektedir. En sık tek doz verilen TBI'dan sonra (%10- %28) hipotiroidi gelişmektedir.¹⁸ İleri yaş ve artan takip süreleriyle orantılı olarak tiroid bezi anormalliklerinin görülme sıklığı da artmaktadır. Cohen ve arkadaşları, HSCT'dan 10 yıl sonra genel popülasyona göre, tiroid kanserlerinde 3,26 kat artış olduğunu bildirmişlerdir.¹⁹

HSCT sonrasında otoimmün tiroid hastalığı da gelişebilir. Bu hastalarda gelişebilen otoimmün tirotoksikoz nedeni olarak, dördenden alıcıya geçen anormal B ve T hücre klonlarının transferinin sorumlu olduğu bildirilmektedir.²⁰ HSCT yapılan olgularda yıllık olarak tiroid fonksiyonlarının (TSH ve serbest T4) takibi, eğer hipotiroidi saptanırsa replasman yapılması önerilmektedir. Kontrolün HSCT'den 6 hafta sonra yapılması, sonraki kontrollere ise 6 aylık periyotlarla devam edilmesi tavsiye edilmektedir.²¹

C. GONADAL HORMON FONKSİYON BOZUKLUĞU

HSCT yapılan olgularda sık görülen geç yan etkilerden biri de gonadal disfonksiyondur. Verilen RT ve diğer hazırlık rejiminde kullanılan kemoterapötik ilaçların kullanımına bağlı hipotalamik-pitüiter hasar yoluyla gonadotropik hormon salınımı bozulabilir veya perifer gonadal organlarda direk hasar oluşturarak (bu ve cy gibi alkile edici ajanların yaptığı gibi) hormonal disfonksiyon gelişebilir.¹⁷

Erkeklerde sık olarak germinal epitelyum zarar görür ve spermatogenez bozulur. Fakat leydig hücreleri daha az zarar görüp testosteron seviyesi normal kalmaktadır.¹⁷ Gonadal yetersizlik riski gonadotoksik ilaçların kümülatif dozunun artışıyla orantılı olarak artmaktadır. Düşük doz cy (120 mg/kg/gün) alanlarda yüksek doz alanlara göre (200 mg/kg/gün) spermatogenez işlevinin normalleşme şansı daha yüksektir.²² Bu ve cy kombinasyonunun erkeklerin çoğunda germinal epitelyum hasarına yol açtığı düşünülmektedir.²³ Yüksek doz KT'den sonra bazı erkeklerde kalıcı gonadal fonksiyon bozukluğu, yani infertilite gelişebilir. Bu durumda FSH seviyesi sürekli yüksek kalmaktadır.²⁴ Testosteron normal düzeyde olsa bile serbest androjen indeksi (FAI) (FAI: 1000x testesteron/sex hormonu bağlayıcı globulin (SHBG) formülü ile hesaplanır) düşük olan erkeklerde hipoandronejizm etkilerinden korunmak amaçlı testesteron replasmanı önerilebilir. Prokarbazin bazlı rejimlerin kullanımıyla hastaların çoğunda azospermi geliştiği bildirilmiştir.²⁵

Çalışmalarda 25 yaş altında HSCT olup kronik GVHD gelişmeyen erkeklerde, TBI'lı rejim almalarına rağmen spermatogenezin kısmen geri döndüğü bildirilmiştir. RT esnasında gonadal koruma (shielding) uygulanan çocuk ve adolesanlarda HSCT sonrası gonadal fonksiyonların korunduğu (testiküler büyüme ve fonksiyonların) bildirilmiştir.²⁵

Testise 2000-2400 cGy gibi yüksek dozda RT verilen olgularda leydig hücre yetersizliği gelişmekte ve bu olgularda androjen replasman tedavisine ihtiyaç duyulmaktadır. TBI ile tedavi olan hemen her erkek olguda TBI'dan birkaç yıl sonra germ hücre disfonksiyonu ve onun bulgusu olan azospermi ortaya çıkmaktadır.²⁶ Spermatogenezisin devamını olumlu etkileyen faktörler ise; HSCT yapıldığı dönemde hastanın yaşının genç olması (25 yaşın altında), HSCT'den sonra geçen zaman, kronik GVHD gelişmemiş olması olarak sıralanmıştır.²⁷ TBI esnasında gonadal shielding (koruma) uygulanan hasta grubunda testis gelişiminin, korunmayan gruba göre daha iyi olduğu saptanmıştır. Seksüel açıdan olgun erkeklerde, transplant öncesi semenin

depolanması (semen banking) fertilitenin korunması için altın standarttır.²⁸ HSCT yapılan hastalarda serum bazal testesteron düzeyi normal olsa bile hCG injeksiyonuna anormal LH yanıtının olması, androjen yanıtının bozulduğu anlamına geldiği için bu olgularda testesteron replasmanı önerilmiştir.²⁹

Reproduktif sistemin zarar görme olasılığı olan hastalarda gonadal hormonlar, puberte gelişimi, seksüel fonksiyonlar, testis volümünün yıllık olarak değerlendirilmesi önerilmektedir. Puberte prekoks gelişiminden şüphelenilen 9 yaşın altında olgularda seks hormonlarına bakılmalıdır. Erkeklerde libido kaybı veya erektil disfonksiyon gibi semptomlar varsa FSH, LH, testosteron düzeyleri değerlendirilmelidir.²¹

Erişkinlerde yapılan bir çalışmada HSCT yapılan ve hazırlık rejimi olarak KT'nin kullanıldığı ortalama yaş 32 olan 72 olguda (41 kadın, 31 erkek) 1,5 ve 3 yıl sonra gonadal fonksiyonlar değerlendirilmiştir. Kadınların %97'sinde, erkeklerin ise %19'unda hipergonadotropik hipogonadizm saptanmıştır. Erkeklerin %32'sinde artmış LH ve normal testesteron (leydig cell strain), %68'inde ise artmış FSH ile spermatogenez bozukluğu tespit edilmiştir. Kadınların %10'unda 3 yıl sonra menslerin spontan başladığı, hipogonadik erkeklerin hepsinde ise testesteron seviyelerinin normal olduğu bildirilmiştir. Bu çalışma sonucunda sadece KT alanlarda bile target organ hasarına bağlı gonadal disfonksiyonun sık olarak geliştiği belirtilmiştir.³⁰

Yapılan başka bir çalışmada HSCT yapılan çocuklarda; puberte öncesi ve sonrası hazırlık rejimi olarak bu/cy kullanımı sonrası kızlarda gonadal disfonksiyon sıklığı %65,5, erkeklerde ise %64,3 oranında saptanmıştır. 10 yaş üzerinde TBI ile tedavi olan olguların hemen hepsinde over yetersizliğinin geliştiği görülmüştür.³¹

Kadınlarda erkeklerden daha sık gonadal yetersizlik (over yetersizliği) gelişmektedir. Bu durum artmış FSH ve LH seviyelerine düşük öströjen seviyesinin eşlik etmesi ile anlaşılmaktadır. Özellikle kadınlara TBI verilmesi, TBI'nın bir seferde verilmesi ve dozu, yaşın ileri olması ve o esnadaki oosit sayısının azlığı ile ilişkili olarak gonadlar zarar görüp kalıcı sterilite gelişme ihtimali artmaktadır. HSCT yapılan olgulara TBI'lı hazırlık rejimi verilmese bile %95 oranında ovaryan yetersizlik geliştiği bildirilmiştir.²² Gonadal disfonksiyon saptanan kadınlarda erken teşhis önemlidir. Bu hastalara hem gonadal fonksiyonlar açısından, hem de ileride gelişebilecek ateroskleroz, osteoporoz gibi hastalıklardan koruma amacıyla uygun hormon replasmanı yapılmalıdır.³²

Overler, RT ve KT'ye testislerden daha hassastır. Yüksek dozda busulfanın prepubertal dönemde verilmesinin ovaryan yetersizliğe yol açtığı bildirilmiştir.^{33,34} Çocukluk ve adölesan dönemde aplastik anemili olgularda hazırlık rejimi olarak verilen yüksek doz cy tedavisini takiben transplant uygulanan olgularda posttransplant dönemde ovaryan fonksiyonların normal kaldığı saptanmıştır.²² Over yetersizliği gelişimi ve erken menapoza girme açısından en yüksek riske sahip olanların, bu ve cy tedavisi alanlar olduğu bildirilmiştir.²⁵

Rizzo ve arkadaşları, prepubertal HSCT yapılan hastalarda 6-12 ayda bir hormonal değerlendirme yapılmasını, peripubertal dönemde ise yılda bir değerlendirme yapılmasını önermişlerdir. Erişkin kadınların ise yıllık kemik mineral dansitesine bakılıp, jinekolog tarafından aynı şekilde yıllık olarak değerlendirilmesi önerilmiştir.²¹

Hematolojik malignitelerin tedavisi esnasında fertilitiyi devam ettirmek için birçok metod vardır. Fakat birçoğu hala deneysel olup, etkinlik ve güvenirlilikleri tam kanıtlanmamıştır. Yapılan bir çalışmada TBI esnasında overlerin (shielding) korunmasıyla over fonksiyonlarının korunabileceği ve olguların 2/3'ünde menstrüel aktivitenin geri döndüğü bildirilmiştir.³⁵

Matür oositlerin kriyoprezervasyonu ve sonrasında invitro fertilizasyon, intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu avantaj sunan bir yöntem olsa da başarı oranının düşüklüğü yaygın kullanımını hala kısıtlamaktadır. Ovaryan dokunun kriyoprezervasyonunu takiben ototransplantasyon yapılması halen klinik olarak araştırılmakta olan bir methodur. HSCT sonrası anne veya baba olma olasılığı gonadal hasar ve hormonal disfonksiyon nedeniyle düşmektedir. TBI alan hastalarda oluşan gebeliklerde spontan düşük, prematür doğum, düşük doğum ağırlıklığı gibi sonuçlar oldukça sıktır.³⁶

D. KEMİK MİNERAL DANSİTE BOZUKLUKLARI VE OSTEOPOROZ

Yeni immünsüpresif ilaçlar ve steroidlerin kullanımı graft versus host hastalığına (GVHD) karşı etki gösterip hastada sağ kalım avantajı sağlamaktadır. Bu durum osteoporoz ve fraktür gibi uzun dönemde görülen komplikasyonları da beraberinde getirmektedir.³⁷

Transplantasyon öncesi, sırası ve sonrasında kemik sağlığını değerlendirmek amacıyla kalça ve omur eklem dansitometrik ölçümleri yapılmalıdır. Dual energy radiography absorptiometry (DEXA) kemik mineral dansitesini ölçmede en sık kullanılan

ölçüm metodudur. Fakat sonuçlar yaşa, puberte durumuna ve pediatrik popülasyonda boy uzunluğuna göre yorumlanmalıdır. Bu etkenleri göz önünde bulundurmadan yapılan değerlendirme osteoporozun atlanmasına neden olabilir. Diğer sekonder osteoporoz nedenleri araştırılmalı ve tedavi edilmelidir. Vitamin D eksikliği serum D vitamini düzeyi (25-hidroksivitamin D) en az 20 ng/ml ulaşacak şekilde düzeltilmelidir. Tüm olgulara kalsiyum verilmelidir. Transplantasyondan hemen sonraki dönemde kemik mineral dansitesine bakmaksızın tedavi verilmelidir. Çünkü en çok kemik kaybı posttransplant birkaç aylık dönemde gözlenmektedir. Nakil sonrası uzun dönem yaşayanlarda da ölçümler yapıp osteoporoz tedavisi uygun şekilde yapılmalıdır. Oral ve parenteral bifosfonatlar, transplantasyona bağlı osteoporozu tedavide en çok ümit veren tedavi ajanlarıdır.³⁷

HSCT yapılan olgularda gelişen azalmış kemik mineral dansitesi için risk faktörleri olarak: kronik GVHD için kullanılan glukokortikoid tedavisi, KRT uygulanmış olması (muhtemelen GH eksikliği oluşturarak) ve seks hormon eksikliği sayılabilir. Fakat kök hücre transplantasyonu sonrası gelişen osteoporozis'in etyolojik nedenleri tam olarak bilinmemektedir. Kemik iliği stromal hücrelerinin osteoblastlara dönüşümündeki bozulma, kemik iliğinde artmış olan interlökin-6 seviyesi, "Receptör aktivasyon of nuclear factor-kappa-B" (RANK-L) kompleksin ligandı olan 'Osteoprotegerin' in artışı ile ilgili çalışmalar mevcuttur.^{38,39}

Eğer kişide düşük ya da borderline kemik mineral dansitesi saptanırsa önleyici tedbir olarak; kalsiyum ve vitamin D tedavi desteği, sigara içiyorsa bırakması, ekzersiz gibi önlemlerinin alınması tavsiye edilir. Eğer kişide uygun ve zamanında hormon replasman tedavisi (örn: seks hormon yerine koyma tedavisi) verilmesine rağmen kemik mineral yoğunluğunda belirgin azalma varsa veya devam ediyorsa, medikal ilaçlarla terapötik girişimler (bifosfonat tedavisi gibi) faydalı olabilir. Fakat uzun dönem takip ve tedavi sonuçları mevcut değildir. Yapılan çalışmalarda özellikle osteoporoz için en kritik dönem ilk 6 aylık süredir.⁴⁰

Kanser tedavisi tamamlandıktan 2 yıl sonra kemik mineral dansitometrisinin, DEXA (dual-energy x-ray absorptiometry scan) metoduyla veya kantitatif bilgisayarlı tomografi ile araştırılması önerilmektedir. HSCT'den 1 yıl sonra, uzun dönem steroid ve kalsinörin tedavisi alanlarda ve kadınlarda kemik mineral dansitesine bakılması önerilmektedir. Tedavi ve profeksi amacı ile vitamin D, kalsiyum, bifosfonatların verilmesi ve ekzersiz önerilebilir.²¹ Bifosfonatlarla tedavi olan kanser hastalarında çene os-

teonekroz sıklığı %1-10 arasında değişmektedir.⁴¹ Avasküler nekrozun araştırılması önerilmemekle birlikte, RT ve uzun süre kortikosteroid tedavisi alanlarda bu komplikasyon açısından dikkatli olunmalıdır.²¹

E. METABOLİK SENDROM VE İNSÜLİN REZİSTANSI

Metabolik sendrom komponentleri olarak; obezite, dislipidemi, hiperglisemi ve hipertansiyon sayılabilir. Bu komponentlerin varlığında kardiyovasküler hastalık ve Tip II Diabetes Mellitus (DM) riski artmaktadır. KT ve RT endotelde fonksiyon bozukluğuna yol açmaktadır. Yine hipotalamik-pitüiter akstaki bozulmalar nedeniyle ortaya çıkan gonadal ve büyüme hormonlarındaki eksiklik, metabolik sendrom gelişimine zemin hazırlayabilir. AKİT (Allojenik kök hücre nakli) sonrası uzun süre kullanılan başta kortikosteroid, siklosporin, takrolimus, sirolimus, mikofenolat gibi ajanlar dislipidemi, hiperglisemi ve arteriyel hipertansiyon gelişimine yol açabilir. HSCT yapılan olgularda metabolik sendrom sıklığı oldukça yüksek oranda saptanmıştır.^{42,43}

TBI sonrası hem Tip I, hem Tip II diabetes mellitus gelişimi artmaktadır. Bu çalışmalarda farklı popülasyonların, farklı tedavi kombinasyonlarının kullanılmış olması ve farklı takip sürelerinde bu komplikasyonların kaydedilmiş olması bulguların yorumlanması ve net bir sonuca ulaşmayı zorlaştıran faktörlerdir. Hipogonadizmin ve abdominal obezite varlığı da diğer risk faktörlerindedir. Yapılan bir çalışmada, kök hücre naklinden 100 gün sonra hiperglisemi oranı %44 (138/311) oranında saptanmış ve bu durum kortikosteroid, immünsüpressif ve total parenteral nutrisyon (TPN) kullanımına bağlanmıştır.⁴⁴

Yapılan bir çalışmada, 32 yaşın altında AKİT ve OKİT yapılan 91 olgu post-transplant dönemde endokrin disfonksiyon ve metabolik sendrom gelişimi açısından değerlendirilmiş. Obezite sıklığı %4.4, tip II diyabet ve bozulmuş glukoz tolerans testi sıklığı %3,3, dislipidemi sıklığı %27.9 olarak saptanmıştır. Bu nedenle açlık glukoz değerindeki hafif artışta oral glukoz tolerans testi (OGTT) ve hemoglobin A1c (HbA1c) istenmelidir. Normal kilonun üzerindeki hastalarda 1-2 yılda bir kan basıncı, glukoz, diabetes mellitus varlığı, body mass index (BMI), lipid profilinin ölçümü yapılmalıdır. Normal kilolu olgularda ise ölçümlerin 5 yılda bir yapılması önerilmektedir.³ Yine başka bir çalışmada 45 yaş üzeri HSCT yapılan hipertansif ve yüksek kolesterol düzeyine sahip hastalarda, 3 yılda bir DM varlığının araştırılması önerilmiştir.²¹

SONUÇ

Hematolojik malign hastalıklarda kullanılan kemoradyoterapilere bağlı ve talasemi gibi malign olmayan hematolojik hastalıklarda ise demir birikimine bağlı endokrin komplikasyon gelişme sıklığı artmıştır. Bu artış hem pretransplant hem posttransplant dönemde, özellikle çocukluk döneminde erişkinlere göre daha sık gözlenmektedir.^{45,46}

Son dönemlerde hematolojik malignitelere daha az yan etkiye sahip ilaçların geliştirilmesiyle daha çok hastaya HSCT yapılmakta ve birçok hasta HSCT'den sonra yıllarca yaşama şansı bulabilmektedir. Bu yeni tedavilerin uzun dönemde ortaya çıkabilecek yan etkileriyle ilgili bilgi birikimi de giderek artmaktadır. Böylelikle bu yan etkilerin önceden bilinip tedbir alınmasıyla, nakil sonrası hastaların yaşam kalitesi artırılabilir.

Post-transplant hormonal değerlendirmeye ilgili çalışmaların önemli bir kısmı heterojen olup pretransplant dönemde hormonal değerlendirmeyi içermemekte, bu nedenle hormonal bozukluğun belki de pretransplant dönemde olabileceği ihtimali çalışma gücünü zayıflatmaktadır. Bazı çalışmaların ise posttransplant dönemdeki takip süresi yeterli değildir. Posttransplant dönemde hormonal bozukluğun ortaya çıkışı yıllar sonrasına kadar uzayabilmektedir. Hazırlık rejimlerinin farklılığı, klinik seyir farklılıkları, bazı hormonal bozuklukların spontan düzelebilmesi çalışma sonuçlarının farklı yorumlanmasına neden olmaktadır. Farklı cinsiyet, yaş ve hastalıklarda çeşitli ilaç kombinasyonları verilerek OKİT veya AKİT uygulanan hastalar üzerinde hormonal disfonksiyonu araştırma amaçlı yapılan çalışma sonuçları homojen olmadığından genelleme yapılması doğru değildir. En azından bazı parametrelerde homojenite içerecek şekilde çalışma yapılmasıyla, alt grupların post-transplant hormon düzeyleri takip edilerek daha kesin yakın sonuçları elde edilmiş olunur.

Post-transplant dönemde aşı takviminde olduğu gibi belli hormonal değerlendirmelerin düzenli aralıklarla hastayı takip eden hematolog ve endokrinolog işbirliğiyle yapılması, disfonksiyon durumunda uygun replasman tedavilerinin en kısa sürede başlatılması ve bu konu ile ilgili bir konsensus oluşturulması için çalışmalara başlanması kaçınılmazdır.

KAYNAKLAR

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

2. Müller J. Impact of cancer therapy on the reproductive axis. *Horm Res* 2003;59 (1):12-20.
3. Shalitin S, Phillip M, Stein J, Goshen Y, Carmi D, Yaniv I. Endocrine dysfunction and parameters of the metabolic syndrome after bone marrow transplantation during childhood and adolescence. *Bone Marrow Transplant* 2006;37(12):1109-17.
4. Niedzielske E, Wojcik D, Barg E, et al. Evaluation of selected endocrine complications in patients treated with auto-and allo-haematopoietic stem cell transplantation. *Med Wieku Rozwoj* 2008; 12(3): 761-6.
5. Chemaitilly W, Sklar C.A. Endocrine complication of hematopoietic stem cell transplantation. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2007;36(4):983-98.
6. Bakker B, Oostdijk W, Bresters D, Walenkamp MJ, Vossen JM, Wit JM. Disturbances of growth and endocrine function after busulphan-based conditioning for haematopoietic stem cell transplantation during infancy and childhood. *Bone Marrow Transplant* 2004;33(10): 1049-56.
7. Sanders JE, Guthrie KA, Hoffmeister PA, Woolfrey AE, Carpenter PA, Appelbaum FR. Final adult height of patients who received hematopoietic stem cell transplantation in childhood. *Blood* 2005;105 (3):1348-54.
8. Sanders J.E. Growth and development after hematopoietic cell transplant in children. *Bone Marrow Transplant* 2008;41(2):223-7.
9. Nandagopal R, Laverdière C, Mulrooney D, Hudson MM, Meacham L. Endocrine late effects of childhood cancer therapy: a report from the Children's Oncology Group. *Horm Res* 2008; 69(2):65-74.
10. Couto-Silva AC, Trivin C, Esperou H, et al. Final height and gonadal function after total body irradiation during childhood. *Bone Marrow Transplant* 2006;38(6):427-32.
11. Littlely MD, Shalet SM, Beardwell CG, Robinson EL, Sutton ML. Radiation-induced hypopituitarism is dose-dependent. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1989;31(3): 363-73.
12. Couto-Silva AC, Trivin C, Esperou H, Michon J, Fischer A, Brauner R. Changes in height, weight, and plasma leptin after bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2000; 26 (11):1205-10.
13. Hoffman DM, O'Sullivan AJ, Baxter RC, Ho KKY. Diagnosis of growth-hormone deficiency in adults. *Lancet* 1994; 343(8905):1064-68.
14. Kauppila M, Koskinen P, Irjala K, Remes K, Viikari J. Long term effects of allogeneic bone marrow transplantation (BMT) on pituitary, gonad, thyroid and adrenal function in adults. *Bone Marrow Transplant* 1998; 22 (4):331-7.
15. Rose SR, Lustig RH, Pitukcheewanont P, et al. Diagnosis of hidden central hypothyroidism in survivors of childhood cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84(12): 4472-9.
16. Sarafoglou K, Boulad F, Gillio A, Sklar C. Gonadal function after bone marrow transplantation for acute leukemia during childhood. *J Pediatr* 1997;130 (2):210-6.

17. Socié G, Salooja N, Cohen A, et al. Nonmalignant late effects after allogeneic stem cell transplantation. Late Effects Working Party of the European Study Group for Blood and Marrow Transplantation. *Blood* 2003;101 (9):3373-85.
18. Slatter MA, Gennery AR, Cheetham TD, et al. Thyroid dysfunction after bone marrow transplantation for primary immune deficiency without the use of total body irradiation in conditioning. *Bone Marrow Transplant* 2004;33(9):949-53.
19. Cohen A, Rovelli A, Merlo DF, et al. Risk for secondary thyroid carcinoma after hematopoietic stem-cell transplantation: an EBMT Late Effects Working Party Study. *J Clin Oncol* 2007;25(17):2449-54.
20. Au WY, Lie AK, Kung AW, Liang R, Hawkins BR, Kwong YL. Autoimmune thyroid dysfunction after hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2005; 35(4): 383-8.
21. Rizzo JD, Wingard JR, Tichelli A, et al. Recommended screening and preventive practices for long-term survivors after hematopoietic cell transplantation: joint recommendations of the European Group for Blood and Marrow Transplantation, the Center for International Blood and Marrow Transplant Research, and the American Society of Blood and Marrow Transplantation. *Biol Blood Marrow transplant* 2006;12(2):138-51.
22. Sanders JE. The impact of marrow transplant preparative regimens on subsequent growth and development. The Seattle Marrow Transplant Team. *Semin Hematol* 1991;28 (3):244-9.
23. Kyriacou C, Kottaridis PD, Eliahoo J, et al. Germ cell damage and Leydig cell insufficiency in recipients of nonmyeloablative transplantation for haematological malignancies. *Bone Marrow Transplant* 2003;31(1):45-50.
24. Howell SJ, Radford JA, Ryder WD, Shalet SM. Testicular function following cytotoxic chemotherapy: evidence of leydig cell insufficiency. *J Clin Oncol* 1999;17(5):1493-8.
25. Ghavamzadeh A, Larijani B, Jahani M, Khoshniat M, Bahar B, Tabatabaei O. Thyroid, parathyroid, gonadal, and pancreatic beta-cell function after bone marrow transplantation with chemotherapy-only conditioning. *Transplant Proc* 2003;35(8):3101-4.
26. Sanders JE, Hawley J, Levy W, et al. Pregnancies following high-dose cyclophosphamide with or without high-dose busulfan or total-body irradiation and bone marrow transplantation. *Blood* 1996; 87 (7): 3045-52.
27. Ishiguro H, Yasuda Y, Tomita Y, et al. Gonadal shielding to irradiation is effective in protecting testicular growth and function in long-term survivors of bone marrow transplantation during childhood or adolescence. *Bone Marrow Transplant* 2007;39(8):483-90.
28. Chatterjee R, Kottaridis PD. Treatment of gonadal damage in recipients of allogeneic or autologous transplantation for haematological malignancies. *Bone Marrow Transplant* 2002; 30 (10):629-35.
29. Kauppila M, Viikari J, Irljala K, Koskinen P, Remes K. The hypothalamus-pituitary-gonad axis and testicular function in male patients after treatment for haematological malignancies. *J Intern Med* 1998; 244(5): 411-6.
30. Somali M, Mpatakoias V, Avramides A, et al. Function of the hypothalamic-pituitary-gonadal axis in long-term survivors of hematopoietic stem cell transplantation for hematological diseases. *Gynecol Endocrinol* 2005; 21(1):18-26.
31. Jung MH, Cho KS, Lee JW, et al. Endocrine complications after hematopoietic stem cell transplantation during childhood and adolescence. *J Korean Med Sci* 2009;24(6):1071-7.
32. Claessens JJ, Beerendonk CC, Schattenberg AV. Quality of life, reproduction and sexuality after stem cell transplantation with partially T-cell-depleted grafts and after conditioning with a regimen including total body irradiation. *Bone Marrow Transplant* 2006 ;37(9):831-6.
33. Tauchmanová L, Sella C, Rosa GD, et al. High prevalence of endocrine dysfunction in long term survivors after allogeneic bone marrow transplantation for hematologic diseases. *Cancer* 2002;95 (5):1076-84.
34. Sklar C. Growth and endocrine disturbances after bone marrow transplantation in childhood. *Acta Paediatr Suppl.* 1995;411: 57-61.
35. Nakagawa K, Kanda Y, Yamashita H, et al. Preservation of ovarian function by ovarian shielding when undergoing total body irradiation for hematopoietic stem cell transplantation: a report of two successful cases. *Bone Marrow Transplant* 2006;37(6):583-7.
36. Holm K, Nysom K, Brocks V, Hertz H, Jacobsen N, Müller J. Ultrasound Bmode changes in the uterus and ovaries and Doppler changes in the uterus after total body irradiation and allogeneic bone marrow transplantation in childhood. *Bone Marrow Transplant* 1999; 23(3): 259-63.
37. Ebeling PR. Approach to the patient with transplantation-related bone loss. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94(5):1483-90.
38. Lee WY, Cho SW, Oh ES, et al. The effect of bone marrow transplantation on the osteoblastic differentiation of human bone marrow stromal cells. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87 (1):329-35.
39. Kerschman-Schindl K, Mitterbauer M, Füreder W, et al. Bone metabolism in patients more than five years after bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2004;34(6):491-6.
40. Mattano LA Jr. Strategic approaches to osteoporosis in transplantation. *Pediatr Transplant* 2004;8 (Suppl 5):51-5.
41. Facon T, Bensadoun RJ, Blanc JL, et al. Osteonecrosis of the jaw and bisphosphonates in oncology. *Bull Cancer* 2008; 95(4): 413-8.
42. Annaloro C, Usardi P, Airaghi L, et al. Prevalence of metabolic syndrome in long-term survivors of hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2008;41(9): 797-804.

43. Majhail NS, Flowers ME, Ness KK, et al. High prevalence of metabolic syndrome after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Bone marrow Transplant* 2009;43 (1):49-54.
44. Baker KS, Ness KK, Steinberger J, et al. Diabetes, hypertension, and cardiovascular events in survivors of HCT: A report from the bone marrow transplantation survivor study. *Blood* 2007;109 (4):1765-72.
45. Büyükavcı M, Çetingül N, Darcan Ş, Kantar M, Kavaklı K. Late Endocrine Side Effects in Children with Acute Leukemia. *Turk J Hematol* 2007; 24 (1): 8-13.
46. Gözdaşoğlu S, Aksoylar S, Berberoğlu M, et al. endocrinologic late effects of chemoradiotherapy in pediatric acute leukemia. *Turk J Haematol* 2002;19 (2): 293-301.