

Endokrinološki poremećaji u žena nakon alogenične transplantacije krvotvornih matičnih stanica

Samardžić, Antonela

Master's thesis / Diplomski rad

2017

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:739438>

Rights / Prava: [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-04-17**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine
Digital Repository](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

Antonela Samardžić

**Endokrinološki poremećaji u žena nakon
alogenične transplantacije krvotvornih
matičnih stanica**

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2017.

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

Antonela Samardžić

**Endokrinološki poremećaji u žena nakon
alogenične transplantacije krvotvornih
matičnih stanica**

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, 2017.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Katedri za internu medicinu Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, na Zavodu za hematologiju Klinike za unutarnje bolesti KBC-a Zagreb, pod vodstvom doc.dr.sc. Nadire Duraković i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2016/2017.

Popis i objašnjene kratica korištenih u radu:

TKMS	transplantacija krvotvornih matičnih stanica
KMS	krvotvorne matične stanice
GvL	učinak transplantata protiv leukemije, engl. <i>graft versus leukemia</i>
GvT	učinak transplantata protiv tumora, engl. <i>graft versus tumor</i>
GvHD	bolest transplantata protiv primatelja, engl. <i>graft versus host disease</i>
HLA	sustav ljudskog leukocitnog antigena, engl. <i>human leukocyte antigen</i>
MRD	podudarni srodni darivatelj, engl. <i>matched related donor</i>
MUD	podudarni nesrodni darivatelj, <i>matched unrelated donor</i>
PBSCT	transplantacija matičnim stanicama iz periferne krvi, engl. <i>peripheral blood stem cells transplantation</i>
MAC	mijeloablativno kondicioniranje, engl. <i>myeloablative conditioning</i>
RIC	kondicioniranje smanjenog inteziteta, engl. <i>reduced intensity conditioning</i>
TBI	potpuno ozračenje tijela, engl. <i>total body irradiation</i>
t-MDS/AML	mijelodisplazija i akutna mijeloična leukemija povezane sa liječenjem
KBC	Klinički bolnički centar
HNT	hormonska nadomjesna terapija, engl. <i>hormonal replacement therapy</i>
POI	preuranjena insuficijencija jajnika, engl. <i>premature ovarian insufficiency</i>
IVF	in vitro oplodnja, engl. <i>in vitro fertilisation</i>

Sadržaj:

SAŽETAK

SUMMARY

1. UVOD	1
1.1. Povijesni pregled	1
1.2. Alogena transplantacija	2
1.3. Kondicioniranje	3
1.4. Komplikacije	4
1.4.1. Rane komplikacije.....	4
1.4.2. Dugoročni učinci.....	5
1.4.3. Endokrinološki poremećaji	9
1.4.4. Osobitosti dugoročnog preživljenja kod žena	11
2. HIPOTEZA	14
3. CILJEVI ISTRAŽIVANJA.....	15
4. ISPITANICI I METODE	16
4.1. Ispitanici	16
4.2. Metode	16
4.2.1. Statistička analiza podataka	17
4.2.2. Etička pitanja.....	17
5. REZULTATI.....	24
6. RASPRAVA.....	30
7. ZAKLJUČAK	36
8. Popis literature.....	38
9. Zahvale	
10. Životopis	

SAŽETAK

ENDOKRINOLOŠKI POREMEĆAJI U ŽENA NAKON ALOGENIČNE TRANSPLANTACIJE KRVOTVORNIH MATIČNIH STANICA

Antonela Samardžić

S obzirom na povećani broj indikacija i ukupni broj transplantacija, ali i poboljšanje ishoda liječenja, za očekivati je da će se pojavljivati sve veći broj pacijenata s dugotrajnim preživljenjem nakon alogenične TKMS. U KBC-u Zagreb postoji zavidna kohorta pacijenata s pojedinim preživljenjem od preko 30 godina nakon transplantacije. To predstavlja jednu od najdulje praćenih kohorti jednog transplantacijskog centra i na svjetskoj razini, a ovom istraživanju daje iznimnu snagu.

U skladu s recentnom literaturom postavili smo hipotezu i analizirali retrospektivno prikupljene podatke 74 pacijentice kojima su transplantirane KMS u našem centru u razdoblju 1983.-2009. godine, a praćene su s medijanom od 15 (raspon 2-33) godina. Dobivene kumulativne incidencije tiroidne disfunkcije, šećerne bolesti i osteoporoze/osteopenije (19%, 14%, 32%) bile su u skladu s rezultatima drugih istraživača, a pokazivale su iznimni trend porasta tijekom godina praćenja. Unatoč činjenici da je insuficijentna funkcija jajnika uobičajena nakon TKMS, spontani oporavak funkcije jajnika primijećen je kod 18% žena transplantiranih u odrasloj dobi, a kod 45% onih transplantiranih u dječjoj dobi. U ovoj studiji rođeno je 7 zdrave djece od 5 majki, od kojih su 3 začele prirodnim putem, a 2 nakon potpomognute oplodnje uz korištenje HNT.

Zbog svega navedenog preporučuju se redovite kontrole endokrinologa i ginekologa neovisno o vremenu proteklom od TKMS. S obzirom da je i nakon uspostave normalne funkcije jajnika očekivan raniji nastup menopauze s kratkim fertilnim razdobljem, važno je ženama omogućiti primjereno predtransplantacijsko savjetovanje i ukazati na metode očuvanja fertiliteta poput krioprezervacije jajnih stanica. Dobiveni rezultati mogu poslužiti kao smjernica za buduća istraživanja s ciljem utvrđivanja prijeko potrebne strategije prevencije i ranog utvrđivanja kasnih komplikacija kako bi se time omogućio dulji i kvalitetniji život pacijentima nakon transplantacije.

Ključne riječi: endokrinološki poremećaji, alogenična transplantacija, hematologija

SUMMARY

ENDOCRINE DISORDERS IN WOMEN AFTER ALLOGENEIC HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION

Antonela Samardžić

Given the increased number of indications, as well as the total number of hematopoietic stem cell transplantations and the improvement of treatment outcome, it is expected that an increasing number of long-term survivors will appear. In Clinical Hospital Centre Zagreb, there is a large population of patients with long follow-up period after allo-HSCT, of even more than 30 years, which gives this study great strength.

We analysed the data of 74 female long-term survivors after allo-HSCT in the period between 1986 and 2009 collected through regular follow-up with patients' survival median time of 15 years (range 2-33).

Obtained cumulative incidences of thyroid dysfunction, diabetes and osteoporosis/osteopenia (19%, 14%, 32%) have shown a rising trend over a longer follow-up period. Despite the usual ovarian insufficiency after transplantation, we noticed spontaneous recovery in 18% of women who underwent transplant procedure as adults and 45% of those who underwent transplant procedure in pediatric age. In this study, 7 healthy children were given birth by 5 mothers, 3 of which gave birth naturally and the other 2 underwent medically assisted pregnancies along with the use of HRT.

Due to all of above we suggest regular endocrinological and gynecological follow-up despite the time passed from transplantation. Given the fact that even after spontaneous recovery of ovarian function, premature menopause is expected with relatively short window of fertility, it is crucial to provide adapted pre-transplant counselling in female patients who undergo allo-HSCT. The results obtained can be used as a guideline for prevention and early detection of late effects with the purpose of enabling better life for patients after the transplantation.

Key words: endocrine disorders, long-term effects, allogeneic transplatation, hematology

1. UVOD

Transplantacija krvotvornih matičnih stanica (TKMS) medicinski je priznato terapijsko sredstvo u liječenju brojnih malignih i nemalignih hematoloških bolesti, a sve je šira uporaba transplantacije i u liječenju kongenitalnih imunodeficijencija, genetski uvjetovanih autoimunih i metaboličkih bolesti te drugih oboljenja.

TKMS označava transfundaciju krvotvornih matičnih stanica (KMS) bolesniku s ciljem zamjene nedostatne ili promijenjene hematopoeze onom od zdravog darivatelja (1). KMS su nezrele ishodišne krvne stanice koje se diferenciraju u usmjerene prekursore mijeloidnog i limfoidnog sustava, a potom proliferiraju i sazrijevaju u morfološki prepoznatljive stanice pojedinih krvnih loza. Imaju sposobnost samoobnavljanja, a njihova stalna prisutnost je ključna za kontinuiranu obnovu krvnih stanica koje, uglavnom, imaju kratak životni vijek (2).

1.1. Povijesni pregled

Zahvaljujući svakodnevnom napretku, kako transplantacijske tehnike tako i njege bolesnika, transplantirani pacijenti postali su uobičajeni kronični bolesnici u svakodnevnoj liječničkoj praksi.

Upravo to predstavlja zapanjujući uspjeh metode koja se kao ideja prvi put spominje prije nepunih 60 godina, kada su nakon uporabe nuklearnog oružja u Drugom svjetskom ratu brojni znanstvenici istraživali kako zaštititi ljude od štetnih posljedica zračenja (3). Početkom pedesetih objavljene su prve pretkliničke studije koje su pokazale da je eksperimentalne životinje moguće zaštititi od smrtonosnog oštećenja koštane srži izazvanog zračenjem ukoliko im se transfundiraju stanice koštane srži zdrave životinje (4, 5), a 1956. godine na mišjim modelima je prvi put uočen antileukemijski učinak transplantiranih stanica (GvL) te je na temelju tih eksperimenata zaključeno da bi transplantat koštane srži mogao imati terapijski učinak nad tumorskim stanicama (GvT) (6, 7). Unatoč tome, tek 1968. godine transplantacija alogeničnih hematopoetskih stanica koštane srži bila je prvi put uspješno korištena kao terapijska metoda, i to u liječenju bolesnika s imunodeficijencijom (8, 9), a nedugo potom učinjena je i prva uspješna transplantacija u bolesnika s aplastičnom anemijom (10).

Daljni razvoj bio je pun uspona i padova. U prvih 10 godina većina pacijenata umirala je od teških posljedica odbacivanja presatka, relapsa ili reakcije presatka protiv primatelja (GvHD) te je samo nekolicina centara ustrajala na daljnjem istraživanju (11). Otkrićem sustava ljudskog leukocitnog antigena (HLA) kojeg imunološki sustav koristi da razluči vlastite stanice od stranih, omogućen je veliki napredak jer se odabirom HLA podudarnih donora višestruko umanjio rizik od GvHD-a i odbacivanja presatka (12, 13). Prva veća studija objavljena je 1977. godine i njome je potvrđen antileukemijski učinak (GvL) presađenih alogenih matičnih stanica (14).

1.2. Alogena transplantacija

Za razliku od autologne transplantacije u kojoj pacijent prima svoje vlastite KMS koje su prethodno mobilizirane u perifernu krv i zamrznute za upotrebu nakon provedene kemoterapije, kod alogene transplantacije pacijent prima KMS darivatelja. Ukoliko je darivatelj genetički identičan primatelju, odnosno ako su darivatelj i primatelj jednojajčani blizanci, TKMS izdvajamo kao posebnu vrstu – **singenu**.

U svim drugim slučajevima pacijent prima KMS od jedinke koja mu nije genetički identična i s kojom se ne podudara u potpunosti u antigenima HLA sustava. Za uspješnu transplantaciju alogenični transplantat darivatelja mora se podudarati u barem osam od deset većih HLA lokusa primatelja (za krv iz pupkovine moguće i tri od šest HLA lokusa). HLA nepodudarnost smanjuje preživljenje te povećava rizik i intenzitet GvHD-a, a u konačnici i odbacivanje presatka (2, 15).

Darivatelj za alogenu transplantaciju može biti:

1. HLA – podudarni srodnik (MRD)
2. nesrodni HLA – podudarni darivatelj (MUD)
3. HLA nepodudarni darivatelj

Vjerojatnost pronalaska darivatelja unutar obitelji sa dvoje djece iznosi oko 30%, a uključivanjem Nacionalnog registra dobrovoljnih darivatelja KMS, a potom i svih nacionalnih registara uključenih u Svjetsku organizaciju dobrovoljnih darivatelja koštane srži, ta vjerojatnost se penje na preko 75% (16). U posljednje vrijeme povećava se broj haploidentičnih srodnih darivatelja s obećavajućim rezultatima transplantacija, ali još uvijek nedovoljnim brojem randomiziranih studija i metaanaliza (15).

KMS je moguće primiti iz više izvora, i to iz koštane srži, periferne krvi ili stanica pupkovine. U stalnim uvjetima većina KMS nalazi se udomljena u koštanoj srži i sve donedavno transplantacija koštane srži bila je sinonim za TKMS. Otkrićem mogućnosti mobilizacije velikog broja KMS iz koštane srži u perifernu krv uz pomoć citokina napravljen je veliki napredak u načinu prikupljanja KMS. U današnje vrijeme PBSCT sve više prevladava zahvaljujući stalnom poboljšanju postupaka mobilizacije i tehnike izvođenja te zbog smanjene invazivnosti postupka za donora. Krajem osamdesetih uočava se da je krv iz placente i pupkovine bogata KMS manjeg imunogenog potencijala te tako kao treći mogući izvor KMS ulazi u kliničku praksu (2). Odabir izvora matičnih stanica ovisi o stavu samog transplantacijskog centra, indikacijama za transplantaciju te o dostupnosti darivatelja.

1.3. Kondicioniranje

U kontekstu TKMS kondicioniranje označava korištenje totalnog ozračenja tijela i/ili citostatika za predtransplantacijsko stvaranje uvjeta u primatelju koji bi omogućili uspješan primitak KMS darivatelja, a one bi se potom, zahvaljujući svojoj multipotentnosti, razvile u hematopoetske loze. Mijeloablativno kondicioniranje (MAC) podrazumijeva:

1. Citotoksičan učinak na maligne ili genetski promijenjene stanice primatelja
2. Stvaranje prostora za zdrave stanice darivatelja
3. Uništavanje imunosti primatelja s ciljem omogućavanja primanja presatka

Konvencionalni protokoli kondicioniranja alogene TKMS prikazani su u Tablici 1.

Tablica 1. Konvencionalni protokoli kondicioniranja

Cy/TBI	Bu/Cy	BACT	BEAM
• Ciklofosfamid • Totalno ozračenje tijela	• Busulfan • Ciklofosfamid	• BCNU • ARA-C • Ciklofosfamid • 6-tiogvanin	• BCNU • Etopozid • ARA – C • Melfalan
BCNU – karmustin, ARA-C - citozin arabinozid			

Postoje i drugi standardni načini kondicioniranja od kojih su neki posebno indicirani za autolognu TKSM, kao i intenzivirani režimi kondicioniranja s posebnim indikacijama (17).

Za prevenciju GvHD-a koriste se ciklosporin i metotreksat kao „zlatni standard“ (18). U novije vrijeme koriste se i deplecija T-stanica i terapija monoklonalnim protutijelima (3).

Uz već opisano mijeloablative kondicioniranje, postoji i nemijeloablative odnosno kondicioniranje smanjenog inteziteta (RIC). RIC smanjuje rani posttransplantacijski mortalitet i omogućuje TKMS za pacijente koji nisu u stanju podnijeti MAC. Temelj metode je postizanje imunosupresije korištenjem nižih doza zračenja (<2 Gy) ili citostatika (ciklofosfamid ili fludarabin) sa ili bez antitimocitnog globulina (ATG). Cilj je najprije omogućiti prihvatanje transplantata koji bi potom koristeći GvT efekt citotoksičnih T-stanica eliminirao rezidualne tumorske stanice. Odsutstvo potpunog kimerizma tretira se infuzijom donorovih limfocita (DLI) (17).

1.4. Komplikacije

1.4.1. Rane komplikacije

Rane posttransplantacijske komplikacije bitno utječu na ishod i prognozu liječenja, a prvenstveno su vezane uz kondicioniranje. Česte komplikacije su mučnina, povraćanje, mukozitis i bol. Glavni uzrok smrtnosti u ranoj fazi su infekcije kojima su pacijenti podložni zbog aplazije koštane srži. Rani toksični učinak intenzivnog kondicioniranja očituje se i u nekoliko komplikacija koje, unatoč tome što su rijetke, znatno pridonose morbiditetu i mortalitetu. To su hemoragijski cistitis, sindrom idiopatske pneumonije te bolesti povezane sa toksičnim učinkom na endotel – venookluzivna bolest jetre (VOD), sindrom kapilarnog curenja, sindrom aseptičkog šoka, difuzno alveolarno krvarenje i trombotička mikroangiopatija povezana sa TKMS (19). Smatra se da je toksični učinak kondicioniranja na endotel uzrok i GvHD-a, imunološke reakcije na nekompatibilnost primatelja i darivatelja koja je drugi veliki uzrok smrtnosti u ranoj fazi. Razlikujemo akutni i kronični GvHD, a dogovorna vremenska granica je 100 dana nakon transplantacije. Unatoč tome razlike su vidljive i u kliničkoj slici jer dok akutni GvHD pogađa isključivo kožu, jetru i/ili gastrointestinalni trakt, kronični GvHD odlikuje sličnost autoimunim bolestima poput Sjögrenovog sindroma, skleroderme, primarne bilijarne ciroze i imunocitopenije čime značajno smanjuje kvalitetu života pacijenata i, uz relaps, postaje glavni uzrok kasnog morbiditeta i mortaliteta povezanog sa TKMS (20).

1.4.2. Dugoročni učinci

Sa poboljšanjem ishoda i povećanjem godišnjeg broja TKMS povećao se i ukupan broj transplantiranih pacijenata sa dugogodišnjim preživljenjem. Do 2020. godine očekuje se pola milijuna pacijenata koji su preživjeli alogeničnu TKMS diljem svijeta (21) čime pitanje povratka zdravstvenog statusa na ono prije TKMS postaje iznimno značajno.

Nakon što je početnim istraživanjima uočeno smanjeno dvogodišnje preživljenje u usporedbi sa općom populacijom, uočila se i povećana stopa smrtnosti čak i 20 godina nakon transplantacije. Ukupni mortalitet u kohorti od 1500 pacijenata koji su preživjeli ≥ 2 godine nakon TKMS je dvaput veći nego u općoj populaciji u vremenu praćenja od 15 godina (22). Stope mortaliteta u kohorti pacijenata koji su preživjeli ≥ 5 godina nakon TKMS povišene su 4-9 puta čak i 30 godina poslije transplantacije od onih koje su očekivane u općoj populaciji, sa 30%-tnim smanjenjem očekivanog životnog vijeka, neovisno o trenutnoj dobi. Vodeći uzroci smrti u ovoj studiji bili su redom sekundarni maligniteti, relaps osnovne bolesti, infekcije, kronični GVHD te respiratorne i kardiovaskularne bolesti (23).

Kako su se mijenjali terapijski protokoli, vidljiva je i promjena uzorka kasnih postransplantacijskih komplikacija kroz vrijeme što jasno ukazuje na povezanost transplantacije sa kasnijim morbiditetom. Uočena oštećenja nalaze se na svim tkivima i organima, heterogena su po prirodi, vremenu nastanka, trajanju i težini kliničke slike te imaju jasan negativni učinak na zdravlje i kvalitetu života. Istraživanje Sun-a i suradnika utvrdilo je da pacijenti nakon alogenične TKMS imaju dvostruko veći rizik za razvitak kroničnih bolesti od svojih srodnika te 3.5 puta veći rizik za razvitak teških ili životno ugrožavajućih stanja. Kod pacijenata sa kroničnim GvHD-om taj rizik povećan je 4.7 puta. (24)

Kasne učinke u širem kontekstu definiramo kao one koji se javljaju 3 mjeseca nakon transplantacije i uzrokuju zdravstvene poteškoće, a po vremenu nastanka ih dijelimo na odgođene (3 mjeseca–2 godine), kasne (2-10 godina) i jako kasne (>10 godina).

Kasne i jako kasne učinke nazivamo dugoročnim učincima, a dugoročno preživljenje (>2 godine) povezano je sa osobitostima pacijenata (dob, spol, komorbiditeti prije TKMS), težinom kliničke slike primarne bolesti, statusom remisije prije TKMS, načinima kondicioniranja (MAC, RIC,

korištenje TBI), izvorima KMS (koštana srž, KMS mobilizirane u perifernu krv, krv iz pupkovine) kao i postojanjem GvHD-a i korištenjem lijekova za njegovo liječenje.

Dugoročne učinke uobičajeno dijelimo na maligne i nemaligne (25).

1.4.2.1. Maligni učinci

Kasni maligni učinci uključuju hematološke malignitete i solidne tumore.

- Od **hematoloških maligniteta** najvažniji je kasni relaps primarne bolesti. Iako se većina relapsa javi u prve 2 godine, na kohorti od 1475 pacijenata utvrđeno je 70 kasnih relapsa, od čega 67% između druge i pete godine praćenja, 27% u idućih 5, a samo 6% nakon 10 godina. Uporaba TBI povezana je sa t-MDS/AML, a opisana je i leukemija povezana sa stanicama darivatelja (26).
- **Solidni tumori** kao dugoročni učinak dolaze do izražaja nakon pete godine praćenja, a kumulativna incidencija pri praćenju od 15 godina nakon TKMS kreće se u rasponu 7-11% (27). U najvećoj multicentričnoj studiji današnjice, na kohorti od 28874 pacijenata utvrđeno je 189 solidnih tumora. To istraživanje pokazalo je da se kod pacijenata nakon alogenične TKMS solidni tumori razvijaju dvostruko brže nego kod opće populacije i da rizik raste s vremenom i doseže kumulativnu incidenciju od 5.8% u 15 godina praćenja. Rizik je povećan nakon TBI, i to s relativnim rizikom 9 puta višim za osobe koje su transplatirane u dobi mlađoj od 30 godina, a 1.1 za starije (28). Utvrđeno je da pacijenti sa GvHD-om i oni muškog spola imaju povećani rizik za tumore pločastih stanica, osobito kože i bukalne sluznice (29). Drugo istraživanje pokazalo je incidenciju bazocelularnog karcinoma od 6.5%, a za karcinome pločastih stanica 3.4% u 20 godina praćenja (30). Sve ovo svrstava pojavu sekundarnih solidnih tumora među glavne uzroke morbiditeta i mortaliteta nakon uspješne TKMS.

1.4.2.2. Nemaligni učinci

Pacijenti koji prežive 2 godine nakon transplantacije u većini slučajeva se smatraju izliječenima od bolesti koja je bila indikacija za transplantaciju. Unatoč tome, čak dvije tećine pacijenata imaju barem jednu nemaligu kroničnu bolest pri praćenju od 10 godina, (24) a kumulativna incidencija nastavlja rasti i nakon tog razdoblja, penjući se na 71% za kronične bolesti, a 42% za teška ili životno ugrožavajuća stanja (31).

U ovom odjeljku navest ćemo sistematski pregled svih nemalignih dugoročnih učinaka osim endokrinoloških komplikacija koje ćemo, zbog važnosti za ovaj rad, pobliže opisati u sljedećem odjeljku.

- **Oči** – Formiranje katarakte povezano je sa TBI kondicioniranjem, a u manjoj mjeri i s upotrebom kortikosteroida. Zračenje u jednoj dozi ≥ 10 Gy uzrokuje kataraktu u 80% slučajeva, a frakcioniranjem i korištenjem nižih doza rizik je smanjen na 30% pri trogodišnjem preživljenju. Kod Bu/Cy protokola rizik je 20% pri petogodišnjem preživljenju. Keratokonjunktivitis je usko vezan sa GvHD-om i često se prezentira u sklopu sicca sindroma. Njegova kumulativna incidencija pri petnaestogodišnjem preživljenju je 20%, i to 40% kod pacijenata s kroničnim GvHD-om, a 10% kod onih bez. **Koža, nokti i kosa** također su pogođeni kroničnim GvHD-om, a pritom lezije na koži, kao najučestaliji uzrok morbiditeta, najviše utječu na smanjenje kvalitete života. **Oralne i dentalne komplikacije** isto se vežu uz TBI i GvHD koji oštećuju žlijezde slinovnice vodeći tako do kserostomije, a potom i do daljnjih posljedica poput hiperkeratoidnih lihenoidnih promjena ili promjene okusa.
- **Neinfektivne komplikacije respiratornog trakta** uključuju i zračne puteve i plućni parenhim, mogu biti obstruktivne i restriktivne i dosta su česte u prve dvije godine nakon TKMS, ostavljajući pritom trajne posljedice. Najčešće se javljaju bronchiolitis obliterans i kriptogena pneumonija povezani sa kroničnim GvHD-om te idiopatske intersticijske pneumonije koje se povezuju sa GvHD-om, starijom dobi i TBI. Incidencija kasnih učinaka na plućima je 10% nakon 2 godine praćenja, a ishod za pacijente sa GVHD-om koji razviju plućne komplikacije je značajno lošiji nego kod pacijenata sa GVHD-om bez plućnih manifestacija bolesti. Treba napomenuti i novije istraživanje kojim je utvrđeno da se nakon 10 godina praćenja plućna funkcija u potpunosti oporavi (32) te na istraživanje koje ukazuje na smanjeno dijagnosticiranje bronchiolitisa obliteransa (33) zbog čega je stvarna kumulativna incidencija kasnih neinfektivnih komplikacija respiratornog trakta dvojbena i trebala bi se istražiti.
- **Kardiovaskularni učinci** dugo nisu bili smatrani kasnim komplikacijama TKMS zbog visoke učestalosti u općoj populaciji i kasnoj pojavi simptoma poslije transplantacije. Danas su povećani rizik i prerano pojavljivanje kardiovaskularnih komplikacija definitivno utvrđeni. Komplikacije se javljaju jako kasno, nakon više od 10 godina nakon

TKMS, a vode do srčanog zatajenja. Nisu pokazale povezanost sa kondicioniranjem već sa korištenjem antraciklina i drugim posttransplantativnim komorbiditetima (34). Nađena je kumulativna incidencija arterijskih komplikacija od 22% pri 25-togodišnjem preživljenju, značajno više nego nakon autologne TKMS (35). Rezultati EBMT grupe za kasne učinke pokazali su 6.4-9.8 puta veći rizik za prerani kardiovaskularni događaj pacijenata nakon TKMS, a uzrocima se smatraju ozljeda endotela nastala kondicioniranjem te oštećenja nastala zbog GVHD-a (36). Povećana prevalencija metaboličkog sindroma koji uključuje hipertenziju, dislipidemiju i dijabetes povećava rizik za kardiovaskularne komplikacije, (37) a sve navedeno ukazuje na važnost stroge kontrole kardiovaskularnih rizičnih čimbenika poput esencijalne hipertenzije i dislipidemije, ali i usvajanje zdravih životnih navika – promjenu prehrane, tjelesnu aktivnost i prestanak pušenja. Važno je napomenuti i da su istraživanja kvalitete života već pokazala zdraviji životni stil transplantiranih pacijenata te je u budućim istraživanjima potrebno pažnju preusmjeriti na utjecaj endokrine disfunkcije, osobito insuficijencije hormona rasta, hipotireoze i gonadalne disfunkcije na kardiovaskularne komplikacije (38).

- **Kronično zatajenje bubrega** pokazano je u 4.4% pacijenata pri petogodišnjem, a 5.7% pri desetogodišnjem preživljenju na kohorti od 1190 ispitanika koji su preživjeli prvu godinu nakon TKMS. Rizični čimbenici su starija dob pri transplantaciji, korištenje kalcineurina za prevenciju GvHD-a, dijagnoza multiplog mijeloma i korištenje nefrotoksičnih lijekova. Pokazana je i povezanost GvHD-a s renalnom disfunkcijom (39).
- **Komplikacije vezane uz jetru** uključuju virusni hepatitis, kronični GvHD i posljedice preopterećenja jetre željezom u vidu hematokromatoze zbog čega imaju povišen rizik za razvoj ciroze i hepatocelularnog karcinoma (26).
- **Avaskularna nekroza** je dobro istražena kasna komplikacija TKMS i uzrok je značajnog morbiditeta. Najčešće pogađa kuk, i to obostrano kod više od pola pacijenata, a s vremenom je trećini pacijenata potrebna ugradnja umjetnog zgloba (40). Istraživanje na više od 1300 pacijenata u bolnici City of Hope pokazalo je kumulativnu incidenciju avaskularne nekroze od 6% nakon alognene transplantacije od srodnog darivatelja. Čimbenici rizika su muški spol, kronični GvHD, korištenje kortikosteroida i visokih doza TBI (41).

1.4.3. Endokrinološki poremećaji

Endokrinološki poremećaji među najčešćim su kroničnim bolestima koje susrećemo nakon alogenične TKMS i pokazuju kompliciranu međusobnu interakciju i preklapanje. Radi sistematičnosti, opisati ćemo ih klasificirane po skupinama (42):

1. Gonadotropne i somatotropne hormonalne deficijencije s posljedicama na rast, pubertet, kosti i plodnost

- Pacijenti transplantirani u dječjoj dobi imaju značajne probleme sa smanjenim rastom i odgođenim ulaskom u pubertet. Ipak, oko 50% djevojčica transplantiranih prije desete godine života, a kondicioniranih frakcioniranim TBI, unatoč povećanim razinama FSH i LH, spontano uđu u pubertet uz pojavu menarhe (43). Pokazano je da 20-50% pacijenata nakon kemoterapije udružene sa zračenjem glave ima smanjene razine hormona rasta i zaostanak u rastu (44). Tome se priključuje i potencijalni rizik zbog insuficijencije spolnih žlijezda te abnormalosti kostiju koji još nije dovoljno istražen. Sanders u svom istraživanju iznosi da djeca transplantirana prije desete godine imaju veći rizik za zaostanak u rastu i dosežu značajno sniženu visinu u odrasloj dobi (45).
- Kasne komplikacije na kostima, uz avaskularnu nekrozu, su i osteoporoza i osteopenija. Gotovo 50% pacijenata ima smanjenu gustoću kostiju, oko 30% osteopeniju, a 10% osteoporozu 12-18 mjeseci nakon TKMS. Netraumatske frakture kostiju nađene su u 10.6% ispitanika u prve 3 godine nakon TKMS (46). Iako se većina gubitka mineralne gustoće događa u prvih 6 mjeseci nakon TKMS, incidencija osteoporoze povećava se na 20% u 20 godina praćenja. Rizik je povećan sinergističkim učinkom toksičnosti vezane uz TBI, korištenja citostatika i steroidne terapije GvHD-a, insuficijencije spolnih žlijezda i smanjene razine hormona rasta. Dodatni rizični čimbenici su manjak fizičke aktivnosti, nedovoljan unos kalcija prehranom, manjak vitamina D, pušenje i alkoholizam (rizik za nepravilnu prehranu i padove) (27). Svakako treba obratiti pažnju i na pojavu paratiroidnog adenoma nakon TKMS, pogotovo ako su abnormalnosti na kostima udružene sa bubrežnim kamencom ili sa bolestima štitnjače. (42)
- Neplodnost i endokrina disfunkcija povezana sa oštećenjem spolnih žlijezda javljaju se u oba spola, s većom učestalošću kod žena zbog osjetljivosti jajnika. Kondicioniranje sa visokim dozama TBI kod žena gotovo u pravilu uzrokuje neplodnost i hipergonadotropni hipogonadizam sa povišenim razima FSH i LH u serumu, a frakcioniranjem zračenja

smanjuje se utjecaj. Busulfan je izrazito gonadotoksičan citostatik, a sam ciklofosfamid ne uzrokuje oštećenja spolnih žlijezda. Oporavak funkcije spolnih žlijezda povezan je sa mlađom dobi pri transplantaciji (47-49). Kod muškaraca je azoospermija uobičajena kod pacijenata nakon TBI (82%), a manje česta (44%) nakon protokola koji ne uključuju zračenje (50). Endokrina disfunkcija je općenito manje izražena, a upućuje na važnost drugih rizičnih faktora poput starije dobi pri TKMS, kratkog vremena proteklog od TKMS i prisutnosti kroničnog GvHD-a (51). Osim oštećenja spolnih žlijezda moguće je i nastanak primarnog hipogonadizma nastalog oštećenjem hipotalamičko-hipofizne osi.

2. Bolesti štitnjače

- Tiroidna disfunkcija javlja se u prvih nekoliko godina, s medijanom dijagnoze od 4 godine. Incidencija nakon kondicioniranja sa Bu/Cy protokolom iznosi 11%, a nakon TBI varira ovisno o frakcioniranju, povećavajući se 5 i više puta kad se koristi jedna visoka doza u usporedbi na frakcionirano zračenje (52). Incidencija kompenzirane hipotireoze iznosi 25-30% pri medijanu postavljanja dijagnoze od 2 godine, dok kumulativna incidencija očite hipotireoze iznosi 3.4-9% s medijanom latencije od 2.7 godina, s tim da je rizik povišen pri transplantaciji u mlađoj dobi (53, 54). Zabilježen je i autoimuni mehanizam nastanka bolesti štitnjače što se povezuje sa adoptivnim prijenosom abnormalnih klonova T i B stanica darivatelja koji boluje od Gravesove ili Hashimotove bolesti (55, 56). Istraživanje Daikelerea i suradnika uklazuje i na povišenu incidenciju nekih drugih autoimunih bolesti nakon autologne TKMS (57).

3. **Sekundarni tumori koji uključuju endokrine žlijezde (karcinom štitnjače) ili su ovisne o hormonalnom statusu** (tumor dojke, meningeom) povezani su s imunološkom disregulacijom ili radioterapijom. Desetogodišnja incidencija nodularnih čvorića na štitnjači otkrivenih ultrasonografijom kod djece nakon TKSM iznosi 16%, i polovica od toga je potencijalno maligna (58). Nadalje, velika studija od 69000 pacijenata iznosi da je rizik za karcinom štitnjače 3.3 puta veći nego u općoj populaciji, s tim da se javlja s dugim periodom latencije od 8.5 godina, a u trećini slučajeva prezentiran je s asimptomatskom prezentacijom (59). Za tumor dojke kod žena nakon TKMS utvrđena je standardizirana incidencija od 2.2% pri medijanu praćenja od 12.5 godina. Dvadesetpetogodišnja kumulativna incidencija bila je 11%, i to 17% nakon protokola koji uključuje TBI, a 3% bez (60).

4. **Metaboličke komplikacije**, osobito dijabetes i dislipidemija, dodatno povećavaju kardiovaskularni rizik. Izračunato je da pacijenti nakon TKMS imaju 3.65 puta veću vjerojatnost za pojavu šećerne bolesti, a 2.06 puta za pojavu hipertenzije nego njihovi srodnici (61). Kumulativna incidencija dijabetesa te intolerancija glukoze procijenjene su na 11.6% nakon 5 godina i 69.3% nakon 10 godina od TKMS (62). Uočeno je da nakon TBI 80% pacijenata pokazuje smanjenu toleranciju glukoze, a 60% dislipidemiju (42). Prevalencija metaboličkog sindroma koji uključuje centralnu pretilost, dislipidemiju, hiperglikemiju i hipertenziju povišena je nakon TKMS, a faktori rizika su povišene razine glukoze i leptina, starija dob i hipogonadizam (37). U studiji slučaj-kontrola Majhaila i suradnika prevalencija metaboličkog sindroma bila je 49%, što je 2.2 puta više nego u kontrolnoj skupini (63). Moguće je i da insuficijencija hormona rasta potiče pretilost, osobito visceralnu debljinu, što je zajedno s visokom razinom leptina, a smanjenom razinom adiponektina, uključeno u patofiziologiju nastanka metaboličkog sindroma (64).

1.4.4. Osobitosti dugoročnog preživljenja kod žena

Zahvaljujući anatomske i fiziološke raznolikosti među spolovima, žene imaju i dugoročne komplikacije svojstvene spolu. Tu prvenstveno ubrajamo ginekološke i opstetrijske probleme poput genitalnog GvHD-a, reaktivaciju HPV-a i s tim povezanu cervikalnu displaziju te tumor vrata maternice, seksualnu disfunkciju, neplodnost i preuranjenu menopauzu povezanu sa oštećenjem jajnika, ali i pitanje tijeka i ishoda trudnoće. Uz navedene probleme usko su povezana i endokrinološka pitanja o kojima još nema dovoljno podataka, a direktno ili indirektno su povezana sa spolnim sustavom – nadomjesna hormonska terapija nakon preuranjene menopauze povezane s TKMS, kontracepcija tijekom i nakon TKMS, osteoporoza i njena povezanost sa smanjenom razinom estrogena te utjecaj tiroidnih komplikacija na menstrualni ciklus.

- **Genitalni GVHD** kod žena pogađa stidne usne i rođnicu i pronađen je 25-49% pacijenata nakon alogene TKMS s medijanom za vulvovaginalni tip od 7-10 mjeseci, a za vaginalni godinama kasnije, najkasnije zabilježeno 8 godina (65-68). Najčešće je udružen sa drugim komplikacijama GvHD-a, a vulvarni oblik obično prethodi vaginalnom i njegovo liječenje ne spriječava širenje bolesti na vaginu. Također je zabilježena podcijenjenost ginekoloških simptoma koji bi, ciljanim ginekološkim pregledima, pravovremenim

postavljanjem dijagnoze i profilaksom, mogli smanjiti potrebu za operativnim zahvatima najteže komplikacije – vaginalne stenoze (66). Simptomi uključuju suhoću, pečenje, svrbež, bol na dodir i dispareuniju koja ima negativni utjecaj na seksualni život pacijentica nakon TKMS. Lokalna primjena kortikosteroida povoljno djeluje na vulvarne komplikacije dok dodatak vaginalnih dilatatora i lokalnog estrogena povoljno djeluju na vaginalne simptome (67). Čimbenik zabune u postavljanju dijagnoze svakako je genitalna atrofija zbog manjka estrogena uzrokovana preuranjenom insuficijencijom funkcije jajnika (69).

- **Tumor vrata maternice** ima 13 puta veću stopu nego u općoj populaciji, a 18.5 puta ako je pacijentica starija od 34 godine (70). U istraživanju Savania i suradnika, 43% žena imalo je abnormalnu citologiju, od čega 20% displaziju visokog stupnja, a rizik je povezan sa korištenjem steroida za liječenje kroničnog GvHD-a (71). Opisan je i gubitak seroaktivnosti HPV-a što se povezuje sa reaktivacijom već postojećeg virusa u tijelu nakon TKMS sa agresivnijim značajkama (72) (69). Treba napomenuti da je kod žena povećana incidencija i drugih specifičnih tumora, poput karcinoma štitnjače i dojke, koji su već prethodno opisani.
- **Preuranjena insuficijencija funkcije jajnika (POI)** definirana je gubitkom normale funkcije jajnika prije 40-te godine života, a karakterizirana je sekundarnom amenorejom sa hipergonadotropnim hipogonadizmom i smanjenom veličinom jajnika i maternice. Simptomi koji se javljaju su valunzi, noćno znojenje, poremećaji sna, smanjena koncentracija, artralgija, seksualna disfunkcija i neplodnost, a povezani su sa smanjenom razinom estrogena. Gubitak normalne razine estrogena u ranoj dobi također onemogućava razvoj sekundarnih spolnih obilježja te povećava rizik za osteoporozu, kardiovaskularne bolesti i poremećaje kognitivne funkcije (73, 74). Većina žena je u reproduktivnoj dobi pri postavljanju dijagnoze, a kod više od 90% nakon zračenja i mijeloablativnog kondicioniranja uslijedi POI koji se povezuje sa smanjenjem folikularne rezerve uzrokovane utjecajem zračenja i citostatika (45). Vjerojatnost za trajnu insuficijenciju funkcije jajnika i neplodnost visoka je i povezana je sa dobi, pubertalnim statusom, protokolom kondicioniranja, dozom i lokacijom radioterapije u vrijeme TKMS. Ireverzibilnost POI-a, s posljedično preuranjenim nastupom menopauze, naglašava potrebu hormonske nadomjesne terapije kako bi se umanjio rizik od

osteoporoze i drugih komplikacija uzrokovanih manjkom hormona. Ponekad je moguć i spontani oporavak cikličke funkcije jajnika iako je i tada njegova funkcija ograničena i povezana sa preuranjenom menopauzom (69).

- Zabilježena incidencija **trudnoće** nakon TKMS od 0.6% značajno je manja kada se uspoređuje s incidencijom u općoj populaciji (47, 75). Smatra se da zračenje maternice alteracijom vaskularizacije dodatno otežava implantaciju, a povećava rizik za smanjeni rast, prerani porođaj i rupturu maternice (42). Istraživanja o ishodu trudnoće nakon TKMS donose kontradiktorne podatke. Dok Sanders i suradnici iznose podatke o visokoj stopi spontanih pobačaja te povišenu incidenciju preranih porođaja i novorođenčadi smanjene težine kod žena tretiranih sa TBI u prepubertalnoj dobi, (48) Carter i suradnici nisu utvrdili nijednu komplikaciju u svojoj skupini ispitanica (76). Veliko retrospektivno EBMT grupe za kasne učinke potvrdilo je da trudnoće nakon TKMS uglavnom završe uspješno, ali naglašavaju da se nakon TBI moraju tretirati kao visokorizične (47).

2. HIPOTEZA

Kod žena nakon alogenične transplantacije krvotvornih matičnih stanica, visoka je kumulativna incidencija endokrinoloških komplikacija.

3. CILJEVI ISTRAŽIVANJA

Glavni cilj istraživanja je odrediti kumulativnu incidenciju endokrinoloških poremećaja u žena nakon alogenične transplantacije krvotvornih matičnih stanica u istraživanoj populaciji.

Sekundarni ciljevi ovog istraživanja uključuju:

1. Analizu demografskih i kliničkih značajki bolesnica
2. Utvrđivanje kumulativne incidencije bolesti štitnjače
3. Utvrđivanje kumulativne incidencije osteoporoze/osteopenije i broja zabilježenih fraktura
4. Utvrđivanje kumulativne incidencije dijabetesa
5. Analiza dugoročnih komplikacija kod pacijentica koje su transplantirane u prepubertetskoj dobi
6. Utvrđivanje prevalencije insuficijentne funkcije jajnika nakon TKMS u zreloj spolnoj dobi u vidu analize udjela preuranjene menopauze, korištenja nadomjesne hormonske terapije te uspostave cikličke funkcije jajnika – spontano ili uz nadomjesnu hormonsku terapiju
7. Identificirati probleme fertiliteta koji uključuju ukupni broj trudnoća – spontanih ili potpomognutih te broj zabilježenih neplodnosti
8. Utvrđivanje broja (pre)kanceroznih promjena vezanih uz organe ženskog spolnog sustava
9. Usporedba rezultata sa dosad poznatim podacima iz literature

Znanstveni doprinos ovog istraživanja je u boljem praćenju i identifikaciji komplikacija koje je moguće prevenirati u našoj populaciji. Ovo je prvo istraživanje ovakvog tipa na području Republike Hrvatske i donosi neprocjenjiv uvid u život pacijentica nakon alogenične TKMS. Na svjetskoj razini, vrijednost istraživanja je u jako dugom medijanu praćenja bolesnica i identifikaciji endokrinoloških komplikacija pri jako dugom vremenu praćenja.

4. ISPITANICI I METODE

4.1. Ispitanici

Ovo retrospektivno kohortno istraživanje napravljeno je na Zavodu za hematologiju pod vodstvom doc.dr.sc. N. Duraković. U Kliničkom bolničkom centru Zagreb, u razdoblju od 1983.-2009. godine, transplantiran je ukupno 571 bolesnik, od čega 247 žena. U istraživanju su analizirani podaci bolesnica prikupljeni u razdoblju od 1.11.2016. do 1.3. 2017.

Ukupno su identificirane 74 bolesnice koje su odgovarale kriterijima koje je zahtijevalo istraživanje. Kriteriji za uključivanje ispitanika u istraživanje bili su sljedeći:

1. Preživljenje ≥ 2 godine nakon alogenične TKMS
2. Ženski spol
3. Potpuni podaci praćenja bolesnica

4.2. Metode

Nakon što su definirani parametri koji će se promatrati, pristupili smo prikupljanju podataka. Podaci su prikupljeni iz arhive dnevne bolnice Zavoda za hematologiju. Primarni podaci dobiveni su iz otpusnih pisama a uključivali su dob, spol, dijagnozu, status bolesti u vrijeme transplantacije, protokol kondicioniranja, vrijeme transplantacije, profilaksu GvHD-a, srodnost i spol darivatelja te ne/postojanje akutnog GvHD-a. Za pacijentice koji se redovito kontroliraju u Kliničkom bolničkom centru Zagreb, podatke smo upotpunili informacijama iz Bolničkog informatičkog sustava (BIS). Kako je BIS informatički sustav koji prikuplja podatke o pacijentima KBC-a Zagreb od 2010. godine, za pacijentice koje su prestale dolaziti na redovite kontrole podaci su prikupljeni iz kartona u kartoteci Dnevne bolnice Zavoda za hematologiju. Zabilježene su sve upisane dugoročne endokrinološke komplikacije i vrijeme njihove dijagnoze, a naglasak se stavio na bolesti štitnjače, dijabetes, osteoporozi te amenoreju i korištenje nadomjesne hormonske terapije. Dodatno su zabilježeni pojava relapsa i kroničnog GvHD-a. Kako bi se upotpunili podaci o endokrinološkom stanju, pacijentica su pozivane na kontrolni pregled hematologa i preventivni pregled endokrinologa gdje im je rađena kompletna obrada u skladu sa recentnim smjernicama za rano otkrivanje endokrinoloških bolesti nakon TKMS.

Pritom su pacijentice koje su se odazvale pozivu ispunile Upitnik o zdravlju žena nakon alogenične TKMS koji je prikazan u Prilogu 1. Onima koje nisu bile u mogućnosti doći na pregled Upitnik je isporučen na kućnu ili na e-mail adresu, ovisno o njihovim preferencama, a pristigli podaci uvršteni su u tablicu.

4.2.1. Statistička analiza podataka

Nakon unosa svih varijabli u Microsoft Excel tablicu napravljena je statistička analiza u svrhu dobivanja podataka. Svi podaci izračunati su uz pomoć statističkih računalnih programa Microsoft Office Excel 2007, verzija 12.0 te R paketa (77). Dob bolesnika pri transplantaciji i u vrijeme zadnjeg kontrolnog pregleda, kao i duljina vremena praćenja, prikazani su kao medijani uz pripadajući interkvartilni raspon (25-75%), a demografski i klinički pokazatelji bolesnica prikazani su tablično. Incidencija kasnih učinaka izračunata je metodom kumulativne incidencije (CI) koristeći smrt kao kompetitivni rizik za razvoj komplikacije (78, 79). Skupine su uspoređene korištenjem Grayevog testa (80). Razina statističke značajnosti (P) postavljena je na vrijednost $P < 0.05$.

4.2.2. Etička pitanja

Istraživanje je provedeno u sklopu planiranog istraživanja pod nazivom „Dugotrajni učinci na zdravlje alogenične transplantacije krvotvornih matičnih stanica“, koje je odobreno od strane Etičkog povjerenstva KBC-a Zagreb i Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu. Obzirom da je riječ o retrospektivnom istraživanju, informirani pristanak se nije tražio. U svrhu zaštite identiteta ispitanika podaci su se unosili u tablice koje su sadržavale samo inicijale i šifru pacijenta, dok se u posebnu tablicu unosila šifra uz ime i prezime. Tablica se nije slala elektronskim putem, niti su se činile kopije tablica, osim rezervne kopije koja je pohranjena na osobno računalno glavnog istraživača.

Prilog 1. Upitnik o zdravlju žena

Poštovana,

pred Vama je Upitnik namijenjen pacijenticama kojima je transplantirana koštana srž u reproduktivnom životnom razdoblju. Cilj Upitnika je prikupljanja informacija o posttransplantacijskom stanju na području zdravlja žena.

Popunjavanjem ovog Upitnika dati ćete svoj doprinos u napretku zaštite i očuvanja reproduktivnog zdravlja hematoloških pacijentica.

Upitnik je kreiran u svrhu istraživačkog rada hematološkog tima KBC-a Zagreb u sklopu projekta dugotrajnog praćenja kvalitete života pacijenata kojima je presađena koštana srž u razdoblju 1986. - 2011.

Ovom prilikom Vas pozivamo da nam se pridružite u projektu. Ukoliko ste u mogućnosti, javiti ćemo Vam se sa odjela Hematologije kako bi dogovorili sistematski pregled. U okviru pregleda biti će uključen i UZV štitnjače. Za sve nejasnoće javite se na 098/326665.

Unaprijed zahvaljujemo!

Obavezno*

Ime i prezime: * (Ukoliko ste transplantirani pod djevojačkim prezimenom dopišite ga u zagrade, npr. Ana Anić (Ivić))

Datum rođenja: *

Broj telefona/mobitela? *

Adresa: *

E-mail:

Želite li da vas kontaktiramo kako bi dogovorili pregled? Zaokružite

DA

NE

S koliko godina ste dobili prvu menstruaciju? *

Ukoliko ste u menopauzi, kada Vam je bila posljednja menstruacija?

Dob menopauze majke?

Imate li redovite menstrualne cikluse? *

Pitanje se odnosi na posttransplantacijsko stanje

DA

NE

Ukoliko je Vaš odgovor NE:

Koliko puta Vam je izostala menstruacija?

Koje je trajanje najdužeg izostanka menstruacije?

Jesu li Vam ciklusi bili redoviti prije transplantacije?

DA

NE

Jeste li koristili hormonsku nadomjesnu terapiju nakon transplantacije? *

DA

NE

Ukoliko je Vaš odgovor DA:

Koju terapiju ste koristili (npr. Trisequens...)?

Koliko dugo je trajala terapija prije uspostave normalnog menstrualnog ciklusa?

Ukoliko ciklus nije uspostavljen, naznačite tako.

Jeste li pokušavali zatrudniti nekon transplantacije? *

1. DA, uspješno
2. DA, bez uspjeha
3. NE
4. Ostalo:

Ukoliko je Vaš odgovor DA:

Broj trudnoća (uključujući i pobačje)?

Broj živorođene djece?

Kronološki redoslijed porođaja (npr. 1991.,1995., 2000...)

Uvjeti u kojima je došlo do trudnoće: Zaokružite redni broj ispred odgovora

1. Prirodnim putem
2. Potpomognuta oplodnja
3. Pomoću lijekova
4. Pomoću donorske jajne stanice
5. Ostalo:_____

Ukoliko je bilo komplikacija vezanih uz trudnoću, opišite:

Uzimate li terapiju za bolest štitnjače i ako da, koju (npr. Euthyrox)? *

Bolujete li od dijabetesa? *

DA

NE

Je li vam dijagnosticirana osteoporoza? *

DA

NE

Jeste li imali prijeloma kostiju nakon transplantacije, ukoliko DA opišite: *

Zahvaljujemo na Vašem sudjelovanju i nadamo se daljnoj suradnji!

5. REZULTATI

Istraživanje je obuhvatilo retrospektivno prikupljene podatke od ukupno 74 ispitanice, a medijan razdoblja praćenja pacijentica bio je 16 (raspon 2-33) godina. Medijan dobi pacijentica pri transplantaciji bio je 27 (raspon 0-47) godina, a medijan dobi u vrijeme zadnjeg kontrolnog pregleda bio je 44 (raspon 12–69) godine.

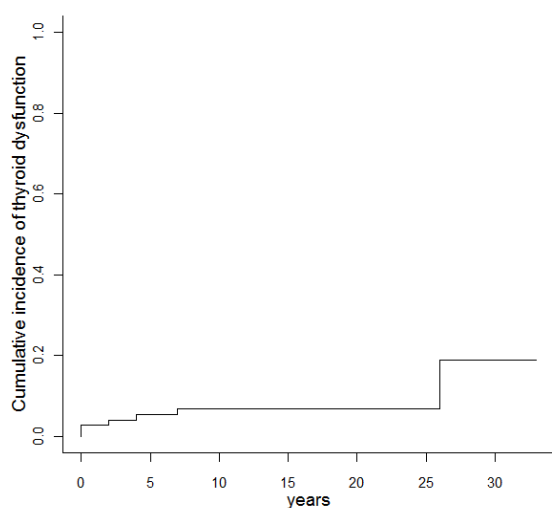
U istraživanoj kohorti 51 (69%) ispitanica bila je živa u trenutku prikupljanja podataka, za 14 (19%) ispitanica utvrđena je smrt sa medijanom preživljenja od 9 (raspon 2-24) godina poslije transplantacije, dok je za 9 (12%) ispitanica trenutni status ostao nepoznat. Razlozi smrti bili su sekundarni malignomi (n=4), relaps (n=1) i posljedice kroničnog GvHD (n=1) dok kod preostalih osam uzrok smrti nije dokumentiran. Relaps bolesti potvrđen je kod 6 (8%) pacijentica, a prevladavala je dijagnoza kronične mijeloične leukemije (n=4) i to mahom kod pacijentica transplantiranih prije ere imatiniba. GvHD je zabilježen kod 20 (27%) pacijentica, s tim da je samo u dva slučaja zabilježen genitalni oblik bolesti.

Protokol kondicioniranja koji uključuje TBI primilo je 37 (50%) pacijentica, a kliničke karakteristike populacije uključene u studiju prikazane su u Tablici 2.

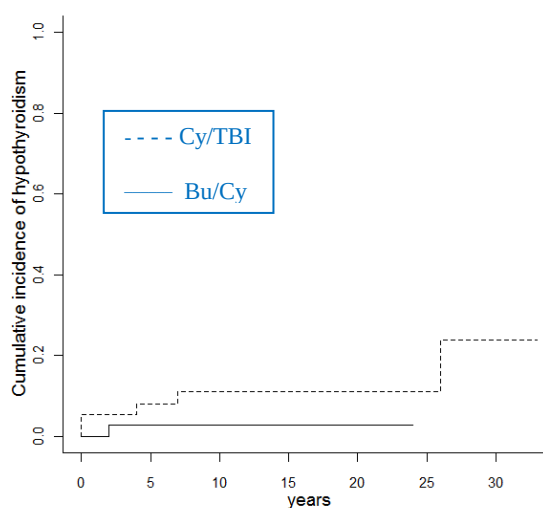
Tablica 2. Karakteristike ispitanika

Karakteristike	n (%)
Dijagnoze*	
Mijeloidni malignomi	44 (60)
Limfoidni malignomi	15 (20)
Aplastična anemija	14 (19)
SCID	1 (1)
Izvor krvotvornih matičnih stanica	
Koštana srž	70 (95)
Krv iz pupkovine	3 (4)
PBSC	1 (1)
Vrsta darivatelja	
Podudarni srodni darivatelj	71 (96)
Podudarni nesrodni darivatelj	3 (4)
Spol darivatelja	
Muškarci	40 (54)
Žene	32 (43)
Nepoznato	2 (3)
Protokol kondicioniranja	
Cy/TBI	37 (50)
Bu/Cy	33 (45)
Ostalo	4 (5)
Prevenција GVHD-a	
CSP	2 (3)
CSP + MTX	68 (92)
Ostalo	4 (4)
Cy/TBI – ciklofosamid + totalno ozračenje tijela, Bu/Cy – busulfan + ciklofosamid, CSP – ciklosporin, MTX – metotreksat	
*Mijeloidni malignomi uključuju 29 akutnih mijeloičnih leukemija, 11 kroničnu mijeloičnu leukemiju i 4 mijelodisplastična/mijeloproliferativna sindroma dok limfoidni malignomi uključuju 13 akutnih limfoblastičnih leukemija i 2 non – Hodgkinova limfoma	

Kumulativna incidencija tiroidne disfunkcije iznosila je 19%, a trend rasta uočljiv je i nakon 25 godina praćenja (Slika 1). Kod jedne pacijentice postavljena je dijagnoza strume, kod jedne difuzne bolesti štitnjače, a kod preostale 4 hipotireoza koja nije specificirana. Uspoređujući kumulativnu incidenciju hipotireoze u ovisnosti o tome da li su pacijentice kondicionirane protokolom koji uključuje TBI ili samo citostaticima utvrđena je razlika od 21% u korist ozračene skupine (Slika 2). Daljna analiza pokazala je da ta razlika nije statistički značajna ($P=0.34$).

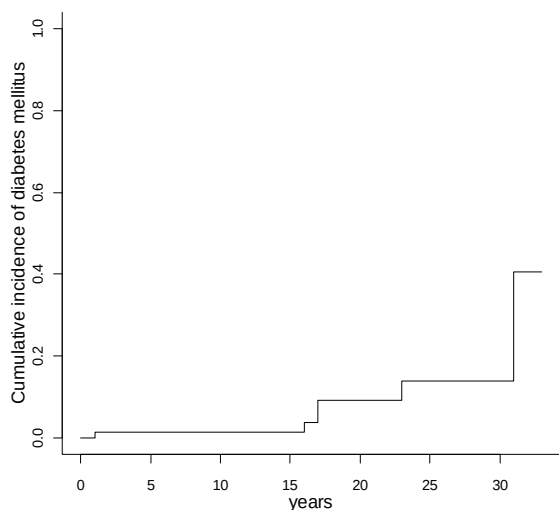


Slika 1. Kumulativna incidencija tiroidne disfunkcije u 30 godina praćenja (19%; 95% CI, 3-46%)

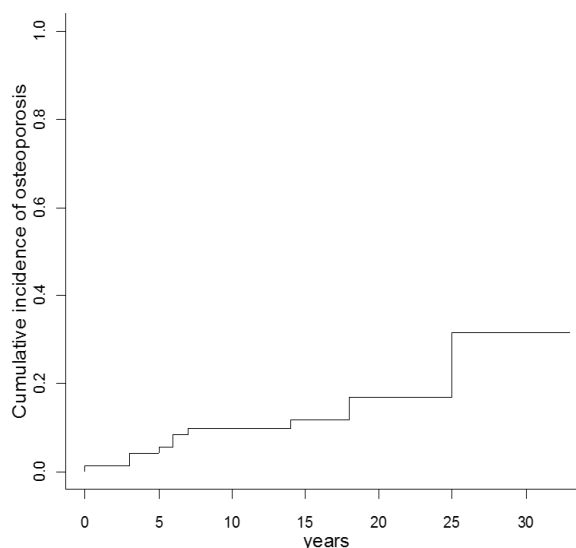


Slika 2. Kumulativna incidencija tiroidnih komplikacija skupine kondicionirane sa Cy/TBI (24%; 95% CI, 4-52%) u usporedbi sa skupinom kondicioniranom Bu/Cy protokolom (3%; 95% CI, 0-12%)

Kumulativna incidencija šećerne bolesti tipa 2 iznosila je 14% u 30 godina praćenja, a vidljiv je i izraziti porast pri jako kasnom praćenju (Slika 3). Usporedbom kumulativnih incidencija šećerne bolesti u skupini oboljeloj od GvHD-a naspram neoboljele skupine nije primjećena statistički značajna razlika ($P=0.75$). U skupini pacijentica oboljelih od GvHD-a, kumulativna incidencija u 30 godina praćenja iznosila je 15% (95% CI, 2-42%), dok je u skupini pacijentica koje nisu imale simptome GvHD-a dobivena kumulativna incidencija od 13% (95% CI, 3-32%).

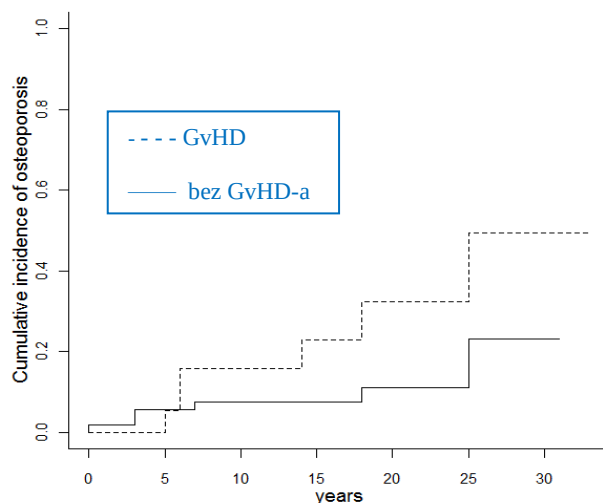


Slika 3. Kumulativna incidencija šećerne bolesti u 30 godina praćenja (14%; 95% CI, 4-29%)



Slika 4. Kumulativna incidencija osteoporoze i osteopenije u 30 godina praćenja (32%; 95% CI, 13-52%)

Kumulativna incidencija osteoporoze i osteopenije najviša je dobivena vrijednost u ovom



Slika 5. Kumulativna incidencija bolesti kostiju skupine oboljele od GvHD-a (49%; 95% CI, 11-80%) u usporedbi sa neoboljelom skupinom (23%; 95% CI, 4-50%)

istraživanju i iznosi 32%. Također je vidljiv i njen konstantan porast kroz vrijeme (Slika 4). Od toga su kod 9 žena utvrđeni znakovi osteoporoze, a kod 3 znakovi osteopenije. Kada se uspoređi kumulativna incidencija osteoporoze i osteopenije u ovisnosti o postojanju GvHD-a, dobije se razlika od 26% u korist postojanja GvHD-a (Slika 5) koja nije statistički značajna ($P=0.08$).

U istraživanju su evidentirani i prijelomi kostiju da se procijeni moguća podcijenjenost incidencije bolesti kostiju. Prijelomi su opisani kod 9 (12%) ispitanica, s tim da je u 4 (44%) slučaja pridružena i bolest kostiju, a kod 5

(56%) pacijentica ona nije zabilježena. Kod 3 (25%) pacijentice zabilježene su multiple frakture, neovisno o postojanju popratne dijagnoze osteoporoze. Najčešće ozljeđivani dio tijela bila je ruka, uključujući pritom kosti šake i podlaktice, i to kod 6 pacijentica (67%).

Što se spolnog zdravlja žena tiče, pacijentice smo podijelili u 2 skupine. Prva skupina označava pacijentice transplantirane prije nastupa menarhe, u predpubertetsko doba, a drugoj skupini pripadaju žene transplantirane nakon nastupa spolne zrelosti. Zbog preciznosti rezultata analizirani su samo podaci žena koje su ispunile anketu, minimalizirajući time razmjer pogreške bilježenja podataka, uobičajene u retrospektivnim istraživanjima.

Prva skupina sastojala se od 11 žena sa medijanom dobi transplantacije od 5 (raspon 0-13) godina, a sa medijanom trenutne dobi od 21 (raspon 12-25) godine. Medijan zabilježenih spontanih nastupa menarhe bio je 12 (raspon 12-14) godina, a kod 6 (55%) pacijentica spontana menarha nije zabilježena. Od toga su 3 (50%) žene koristile estrogensku hormonsku nadomjesnu terapiju (HNT) zbog primarne gonadalne insuficijencije utvrđene endokrinološkom obradom. I u skupini sa spontanom uspostavom ciklusa, 2 (40%) žene navele su neredovite i nepravilne menstrualne cikluse. Dodatne probleme u ovoj skupini ispitanica stavarali su genitalni GvHD koji se javio kod 1 pacijentice (8%) te neuspješni pokušaji začeća kojeg je navela 1 (8%) pacijentica.

U drugu skupinu uključili smo podatke 40 žena sa medijanom dobi transplantacije od 32 (raspon 15-46) godine, a sa medijanom trenutne dobi od 52 (raspon 27-69) godine. Medijan dobi pri nastupu menarhe bio je 13 (raspon 11-17) godina. Kod 7 (18%) pacijentica menstrualni ciklus je spontano uspostavljen, i to u rasponu razdoblja od 2 mjeseca do 2 godine nakon TKMS. Od toga je 6 (86%) pacijentica liječeno zbog dijagnoze aplastične anemije te su kondicionirane sa Cy/TBI i nisu primale HNT, a 1 (14%) je liječena zbog dijagnoze kronične mijeloične leukemije koja je kondicionirana sa Bu/Cy protokolom. Kod te iste pacijentice ciklus je uspostavljen nakon sedmogodišnjeg korištenja HNT zbog POI-a.

Od 35 (88%) pacijentica u menopauzi, 2 (5%) su ušle u menopauzu prije transplantacije, 2 (5%) nakon spontane uspostave menstrualnog ciklusa, i to s medijanom od 18 (raspon 6-30) godina nakon TKMS, a kod 31 (89%) pacijentice menopauza je nastupila netom nakon TKMS. Ako se u obzir uzme kriterij da preuranjena menopauza nastupa prije četrdesete godine života, POI je

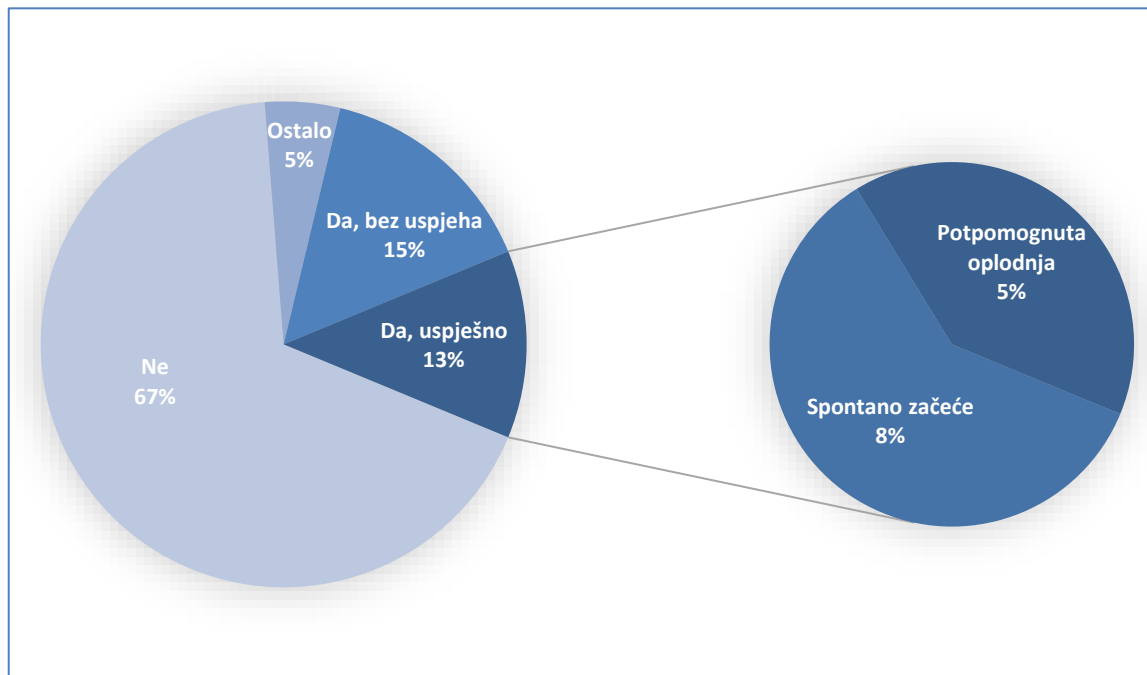
imalo 27 (71%) pacijentica u istraživanoj populaciji žena trasplantiranih u doba spolne zrelosti. Medijan dobi pri nastupu menopauze iznosio je 33 (raspon 18-51) godine. U usporedbi sa majkama pacijentica koje su u menopauzu ulazile s medijanom dobi od 50 (raspon 30-56) godina, pacijentice nakon TKMS su u menopauzu ulazile ranije s medijanom razlike od 17 (raspon 0-35) godina.

Estrogensku HNT je koristilo ukupno 25 (63%) žena nakon TKMS s medijanom početka korištenja HNT od 11 (raspon 1-32) mjeseci. Medijan korištenja iznosio je 10 (raspon 0-22) godina. Kod 11 (44%) pacijentica nije došlo do menstruacije usprkos korištenju HNT, dok je kod preostalih 14 (56%) menstruacija nastupila u rasponu razdoblja od 1 mjesec do 3 godine nakon početka korištenja HNT. Ukupno 10 (25%) žena u zreloj spolnoj dobi ostalo je amenoreično nakon TKMS i nikada nisu koristile HNT, usprkos tome što ih je većina bila mlađa od 40 godina.

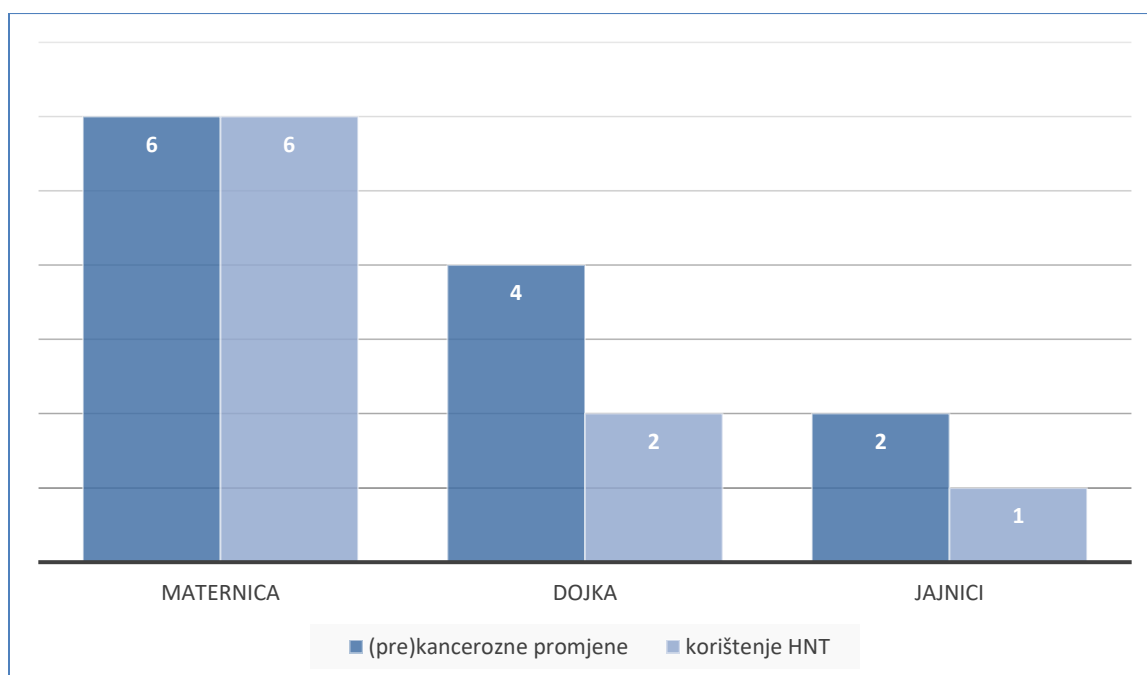
U ovoj studiji rođeno je sedmero zdrave djece iz 6 trudnoća od 5 majki, a zabilježena su 2 spontana pobačaja. Od toga su 3 trudnoće nastupile prirodnim putem, i to jedna nakon operacije stenoze jajovoda uzrokovanog kroničnim GvHD-om. Sve tri žene imale su spontani nastup menstrualnog ciklusa nakon TKMS, transplantirane su zbog dijagnoze aplastične anemije i kondicionirane su protokolom koji uključuje TBI. Preostale trudnoće nastale su potpomognutom oplodnjom, i to nakon korištenja HNT zbog POI-a. U jednom slučaju trudnoća je nastupila pomoću donirane jajne stanice, a u druga dva slučaja koristeći IVF, od čega je jedna trudnoća bila blizanačka. Od komplikacija u trudnoći zabilježene su preeklampsija, hipertenzija te urasla posteljica, i to većinom nakon medicinski potpomognutih oplodnji. Odgovori na pitanje iz Upitnika o pokušaju začeca prikazani su na Slici 6.

U čitavoj populaciji ispitanica zabilježeno je 12 (16%) prekanceroznih i kanceroznih promjena usko povezanih sa ženskim spolnim sustavom. Od toga 4 tumora dojke, 2 tumora jajnika, 1 adenokarcinom endometrija, 3 prekancerozne promjene vrata maternice i 2 mioma maternice.

Sve pacijentice sa promjenama na maternici koristile su HNT, što se vidi na Slici 7.



Slika 6. Pokušaj začeća – odgovori iz Upitnika



Slika 7. Usporedba nastanka (pre)kanceroznih promjena i korištenja HNT

6. RASPRAVA

Usprkos tome što se pacijenti koji prežive 2 godine nakon TKMS smatraju izliječenima od bolesti koja je bila indikacija za transplantaciju, povišena incidencija kroničnih bolesti uzrokuje značajan morbiditet i mortalitet te time ozbiljno narušava kvalitetu života tih pacijenata.

U KBC-u Zagreb, od 1983. godine, kada je prof.dr.sc. Boris Labar sa suradnicima proveo prvu transplantaciju koštane srži, do danas, stvorila se kohorta pacijenata sa pojedinim preživljenjem i preko 30 godina. Upravo to iznimno dugo razdoblje praćenja i brojnost transplantiranih pacijenata u jednom transplantacijskom centru otvara mogućnost istraživanja dugoročnih komplikacija uz bok sličnim istraživanjima na svjetskoj razini.

Zbog iznimne složenosti dugoročnih komplikacija nakon TKMS ovo istraživanje je usmjereno na endokrinološke poremećaje u žena nakon alogenične transplantacije krvotvornih matičnih stanica kao populacije pod rizikom za razvoj specifičnih ginekoloških i opstetrijskih komplikacija uzrokovanih, među ostalim, i endokrinološkim poremećajima. Endokrinološki organi podložniji su štetnom utjecaju kemoterapije i zračenja zbog visokog udjela stanica u razvoju i tako postaju najučestalije sijelo kasnih učinaka TKMS, značajno utječući na fizičko i psihičko zdravlje pacijenata.

Rezultati statističke analize ovog istraživanja potvrdili su hipotezu i dokazali da je kumulativna incidencija endokrinoloških poremećaja visoka u žena nakon TKMS.

U ovom istraživanju kumulativna incidencija tiroidne disfunkcije iznosila je 19% u 30 godina praćenja i, unatoč povišenoj kumulativnoj incidenciji u skupini kondicioniranom sa TBI, nije pokazana statistički značajna povezanost TBI i tiroidne disfunkcije.

Većina publiciranih istraživanja spomenute problematike analizirala su populaciju transplantiranu u dječjoj dobi (52-54) , a tek nekolicina bavila se ovom problematikom kod pacijenata transplantiranih u odrasloj dobi (58, 81, 82). Kumulativna incidencija tiroidne disfunkcije u navedenim istraživanjima varirala je od 10-47%, ovisno o značajkama promatrane populacije i korištenim protokolima kondicioniranja, a medijan postavljanja dijagnoze iznosio je 4 godine. Metaanalizom je utvrđena prosječna kumulativna incidencija od 30% kada je promatrana populacija transplantirana u pedijatrijskoj dobi, a 15% kada su pacijenti transplatirani

nakon mijeloablativnog kondicioniranja u odrasloj dobi (83), što ukazuje da je mlađa dob pri transplantaciji rizični čimbenik za razvoj tiroidne disfunkcije.

S obzirom da su u ovom istraživanju analizirani podaci mješovite populacije, rezultati su u skladu sa rezultatima ostalih istraživača. Treba napomenuti i da je većina ostalih istraživanja koristila puno kraći medijan praćenja, a jedino istraživanje sa sličnim vremenom praćenja, ono Sandersa i suradnika (52), pokazalo je varijabilno vrijeme pojave tiroidne disfunkcije, ukazujući time na moguću podcijenjenost tiroidnih komplikacija u prethodnim istraživanjima zbog kratkog vremena praćenja. Slični su i rezultati ovog istraživanja te je grafičkom obradom vidljiv nagli porast incidencije tiroidnih poremećaja 25 godina nakon TKMS vidljiv na Slici 1. S obzirom da ovo istraživanje, prema dostupnoj literaturi, ima najdulje razdoblje praćenja odraslih pacijenata nakon TKMS, ovakvi rezultati ukazuju na potrebu redovitog monitoriranja tiroidnih parametara bez obzira na vrijeme proteklo od TKMS.

U istom istraživanju Sandersa i suradnika također je utvrđeno da ne postoji statistički značajna razlika između pojave tiroidne disfunkcije u skupinama kondicioniranim sa Cy/TBI i Bu/Cy te da oba mijeloablativna protokola povisuju rizik za pojavu poremećaja uspoređeni sa rizikom pacijenata kondicioniranih samo ciklofosfamidom. Mogući razlog za takav rezultat je i podložeca dijagnoza koja uvjetuje protokol kondicioniranja. Slično kao i u rezultatima našeg istraživanja, Sánchez-Ortega i suradnici nisu dokazali povezanost upotrebe TBI sa pojavnošću tiroidnih poremećaja u odraslih pacijenata nakon autologne i alogenične TKMS (58). Al-Hazzouri i suradnici također su izvijestili sličan rizik za nastanak hipotireoze nakon MAC koji uključuje TBI u usporebi sa RIC protokolom kod 181 odraslog ispitanika (84). Sve to dovodi u pitanje dosad uvriježeno mišljenje o korištenju TBI kao glavnog rizičnog čimbenika za nastanak tiroidnih poremećaja pri dugoročnom praćenju pacijenata nakon TKMS. Ono što je potvrđeno je štetan utjecaj TBI pri relativno kratkom vremenu praćenja na nastanak hipotireoze čija je klinička slika očitija pri višim dozama zračenja. Jasno je i da je tiroidna žlijezda djece u razvoju osjetljivija na djelovanje TBI nego kod odraslih pacijenata čime se objašnjava veća incidencija hipotireoze kod djece nego kod odraslih nakon TKMS. Za kasniji nastanak poremećaja tiroidne žlijezde čine se zaslužni zasad još neobjašnjeni imunosni mehanizmi što se potvrđuje i rezultatima povišene incidencije hipotireoze kod bolesnika liječenih

imunosupresivnim lijekovima kao terapije GvHD-a (85) kao i kod pacijenata kondicioniranih sa TBI prije TKMS od nesrodnih darivatelja u usporedbi sa srodnim darivateljima (86).

Unatoč povišenom riziku za razvoj karcinoma štitnjače, u istraživanoj populaciji nije zabilježen niti jedan takav slučaj.

Kumulativna incidencija šećerne bolesti u ovom istraživanju iznosila je 14% nakon 30 godina praćenja, a statistička analiza je pokazala da prisutnost GvHD-a ne utječe na pojavu bolesti. Šećerna bolest tek je odnedavno privukla pažnju istraživača te nema puno podataka o incidenciji i rizičnim čimbenicima te bolesti kao kasne komplikacije TKMS. Većina dobivenih podataka uključena je u istraživanja o učestalosti metaboličkog sindroma pa se u jednom takvom istraživanju Shalitina i suradnika navodi prevalencija šećerne bolesti od 3.3% pri šestogodišnjem praćenju (87) dok Abou-Mourad sa suradnicima izvještava o kumulativnoj incidenciji dijabetesa od 7.6% pri medijanu praćenja od 8.6 godina (88). Rezultati Bizzari i suradnika ukazivali su na povišenu incidenciju smanjene tolerancije glukoze proporcionalno s vremenom proteklom od TKMS i to većinom kod pacijenta s normalnim indeksom tjelesne težine (89). Rezultati našeg istraživanja potvrđuju porast kumulativne incidencije šećerne bolesti s vremenom praćenja, osobito pri jako dugom praćenju sa naglim porastom nakon petnaeste i pogotovo tridesete godine, što je vidljivo na Slici 3. Iako je dob sama po sebi čimbenik rizika za razvoj šećerne bolesti, čini se kako su pacijenti nakon TKMS pod povećanim rizikom unatoč zdravom stilu života. Baker i suradnici otkrili su 3.65 puta veći rizik za razvoj šećerne bolesti kod pacijenata nakon TKMS nego kod njihovih srodnika (61). S obzirom da je šećerna bolest rizični čimbenik za razvoj kardiovaskularnih komplikacija, glavnog uzroka smrtnosti kao kasnog učinka TKMS, nužno je strogo kontrolirati glikemijske vrijednosti kod pacijenata nakon TKMS.

Kumulativna incidencija osteoporoze i osteopenije iznosi 32% u 30 godina praćenja i predstavlja ozbiljan uzrok morbiditeta u ovoj populaciji. Analizom je utvrđena povišena kumulativna incidencija u skupini pacijentica koje imaju kronični GvHD, i to s razlikom među skupinama od 26% koja se nije pokazala statistički značajnom. Ta razlika se objašnjava korištenjem imunosupresivnih lijekova u terapiji GvHD-a. Dodatne rizične čimbenike za razvoj osteoporoze kod žena nakon TKMS predstavlja i visoka prevalencija prerane menopauze, pogotovo pri mlađoj dobi u vrijeme TKMS, kao i povišena incidencija drugih endokrinoloških bolesti. Abou-Mourad i suradnici izvijestili s kumulativnu incidenciju osteoporoze od 24.4% pri medijanu

praćenja od 8.6 godina (88) dok je većina ostalih studija ove problematike proučavala gubitak koštane mase u relativno kratkom razdoblju nakon TKMS, uspoređujući utjecaj TKMS na različite kosti u tijelu. Rezultati naše studije potvrđuju ovakve rezultate, s tim da donosi i grafički prikaz porasta porasta kumulativne incidencije bolesti kostiju vidljivog na Slici 4, osobito nakon 25 godina praćenja. Lin je sa svojim suradnicima proveo retrospektivno istraživanje s u kojem je otkriven povišeni rizik od 1.48 puta u skupini bolesnika nakon TKMS uspoređenih sa skupinom koja nije podvrgnuta TKMS. Također je otkriven 1.4 puta veći rizik za frakture, a ako se usporede rezultati incidencija na 1000 stanovnika od 5.65 za bolesti kostiju i 2.41 za frakture (90), zabrinjavajući je broj fraktura prijavljenih u ovom istraživanju. Naime, od 12% pacijentica sa frakturama, samo je kod njih 44% dijagnosticirana i pridružena bolest kostiju. Sve ovo nas vodi do zaključka da postoji moguća podcijenjenost prevalencije bolesti kostiju ističući važnost redovitog probira na osteoporozi kod pacijentica nakon TKMS, neovisno o vremenu proteklom od TKMS.

Što se tiče gonadalne funkcije, u skupini pacijentica transplantiranih u dječjoj dobi spontana uspostava menarhe prijavljena je u 45% slučajeva, od čega je 40% pacijentica prijavilo neredovite menstrualne cikluse. Kod pacijentica bez uspostavljenog menstrualnog ciklusa HNT je primalo tek njih 50%. Slične rezultate prevalencije amenoreje nakon transplantacije u dječjoj dobi navode i druge studije koje naglašavaju veću vjerojatnost uspostave cikličke funkcije ovarija kada su pacijentice transplantirane u mlađoj dobi (52, 91, 92). Iako je u tim istraživanjima primjećeno da je uspostava menarhe povećana nakon TKMS u kojima nisu korišteni TBI ili busulfan, naša studija nije mogla donijeti takve zaključke zbog malog broja pacijentica transplantiranih u dječjoj dobi, a koje se prate u našoj ustanovi. Isti problem javio se i za pokušaj utvrđivanja prevalencije genitalnog GvHD-a i neplodnosti koji su prijavljeni tek kod 1 pacijentice svaki. Treba napomenuti da je primjećena povećana prevalencija preuranjene menopauze u dobi 17-21 godine, nakon privremene uspostave spontanog ovarijskog ciklusa, a koja je objašnjena smanjenjem ovarijske rezerve nakon TKMS (91). To otvara pitanja reproduktivne problematike i ukazuje na važnost savjetovanja u tom, potencijalno kratkom, dobu spolne zrelosti, gdje treba naglasiti potrebu što ranijeg začeća, bilo prirodnog ili tehnikama potpomognute oplodnje, te ukazati na metode očuvanja plodnosti poput krioprezervacije jajnih stanica za slučaj nastanka POI-a i posljedične neplodnosti u kasnijoj dobi.

Kod pacijentica transplantiranih u spolno zreloj dobi samo je kod njih 7 (18%) uspostavljena ciklička funkcija jajnika nakon TKMS, i to spontano kod svih nakon transplantacije zbog dijagnoze aplastične anemije, a kod jedne s dijagnozom kronične mijeloične leukemije nakon reverzibilnog POI-a i sedmogodišnjeg korištenja HNT. Ireverzibilni POI je ustanovljen kod 27 (68%) pacijentica, od čega kod jedne pacijentice nakon privremene uspostave cikličke funkcije jajnika, a kod ostalih 26 netom nakon TKMS. Rezultati su pokazali da su pacijentice nakon TKMS ranije dosezale menopauzu nego njihove majke, i to s medijanom od 17 godina. Trajni gubitak menstruacije nakon TKMS prijavila je 31 (78%) pacijentica, a korištenje HNT prijavljeno je kod njih 25 (63%), od čega je kod njih 11 (44%) uspostavljen inducirani menstrualni ciklus. Medijan početka korištenja bio je 11 mjeseci nakon TKMS, a medijan duljine korištenja iznosio je 10 godina. Od 10 (25%) pacijentica koje su ostale amenoreične nakon TKMS i nikada nisu koristile HNT, kod 2 (25%) je prijavljena dijagnoza osteoporoze.

Kada se uzme u obzir činjenica da je broj jajnih stanica ograničen, a da antitumorska terapija, osobito zračenjem i alkilirajućim sredstvima, uzrokuju depleciju folikularnih stanica i smanjenje ovarijske rezerve, ovakav rezultat ne začuđuje (83). Gubitak ovarijske funkcije nakon TKMS zabilježen je u 65-84% pacijentica nakon TKMS u različitim studijama ovog tipa (48, 76, 93) što je u skladu s rezultatima ovog istraživanja. Istraživanje o utjecaju HNT na koštanu masu kod pacijentica nakon TKMS pokazalo je da HNT povoljno djeluje na pregradnju kostiju i trebalo bi ju koristiti kod svih pacijentica mlađih od 45 godina sa zatajenjem ovarijske funkcije, čak i ako imaju povišene jetrene enzime koji se inače smatraju kontraindikacijom za HNT (94).

Velike epidemiološke studije iznose ukupni rizik neplodnosti od 40% kod žena, neovisno o vremenu proteklom od transplantacije, čak i nakon potpunog oporavka funkcije inicijalne folikularne rezerve (95, 96). Iz Slike 6 vidljivo je da je u istraživanoj populaciji 15% pacijentica pokušalo začeti bez uspjeha. Razlog za ovakav rezultat vjerojatno je u tome što su u istraživanje uključene sve žene transplanirane u KBC Zagreb, bez obzira na dob, a ne samo one u reproduktivnoj dobi. Ipak, i ovaj postotak neuspjelog pokušaja začeća višestruko je veći nego u općoj populaciji.

Od 5 (13%) žena koje su uspjele zatrudniti, 3 (8%) se odnosilo na prirodno začeće i to sve 3 kod pacijentica koje su liječene zbog dijagnoze aplastične anemije i imale su spontano uspostavljenu cikličku funkciju jajnika. Preostale 2 (5%) odnosile su se na medicinski potpomognutu oplodnju,

i to u dvije trudnoće pomoću IVF-a, a kod jedne pomoću donirane jajne stanice. Obje trudnoće nastale su nakon kondicioniranja Bu/Cy protokolom zbog dijagnoze akutne mijeloične leukemije.

Najveća dosadašnja studija Sandersa i suradnika iznosi rezultat od 4.5% trudnoća nakon TKMS, ali u njoj nisu navedeni slučajevi začeća medicinski potpomognutom oplodnjom, niti broj žena koji je uopće pokušao začeti (48). U našoj studiji je iz 6 trudnoća rođeno sedmero zdrave djece, a prijavljene komplikacije, preeklampsija i urasla posteljica, bile su povezane sa trudnoćama nakon medicinski potpomognute oplodnje. To označava 13% žena u istraživanoj populaciji koje su ostale trudne, a 42% svih pacijentica koje su prijavile pokušaj začeća. Time je pokazano da je spontano zaćeće moguće kod pacijentica nakon TKMS, ali i da medicinski potpomognuta oplodnja otvara brojne mogućnosti ako se primjeni na vrijeme.

Konačno, u promatranoj populaciji otkriveno je 12% prekanceroznih i kanceroznih promjena vezanih uz ženski spolni sustav. Iz Slike 7 vidljivo je da su sve žene koje su prijavile promjene na maternici koristile HNT. Time se osobito dovodi u pitanje utjecaj dugoročnog korištenja HNT i osjetljivosti maternice na HPV te posljedični razvoj displazije koja dovodi do razvoja karcinoma vrata maternice. S obzirom da je među promatranim pacijentica prijavljen tek jedan slučaj genitalnog GvHD-a, a ostala istraživanja ukazuju na njegovu prevalenciju od 25-49%, kako je već navedeno, jasno je da su potrebne temeljitije i učestalije ginekološke kontrole koje bi uključivale procjenu nastanka GvHD-a prema recentnim smjernicama, ali i preventivni pregled s ciljem otkrivanja raka grlića maternice.

7. ZAKLJUČAK

Rezultati ove studije pokazuju povišenu kumulativnu incidenciju endokrinoloških bolesti i to s konstantnim povećanjem tijekom vremena praćenja. To dugo razdoblje praćenja daje osobitu snagu ovom istraživanju s obzirom da sva ostala istraživanja imaju značajno kraći medijan vremena praćenja. Nagli skok u kumulativnim incidencijama svih promatranih endokrinoloških komplikacija - tiroidnih, šećerne bolesti i bolesti kostiju, vidljiv je nakon 25 godina praćenja. To upućuje na važnost redovitih endokrinoloških pregleda, bez obzira na vrijeme proteklo od TKMS. Zbog složenog utjecaja endokrinoloških poremećaja, nužno je strogo kontrolirati sve kliničke i biokemijske znakove endokrinološkog disbalansa.

Osim endokrinoloških, nužni su i redoviti ginekološki pregledi zbog ranog otkrivanja bolesti vezanih uz spolni sustav i njihovo liječenje. U preventivne preglede trebalo bi uključiti i pregled dojke.

Treba napomenuti i da rezultati istraživanja sugeriraju podcijenjenu incidenciju osteoporoze i genitalnog GvHD-a, na što bi se trebala obratiti pozornost pri daljnoj skrbi za pacijentice nakon transplantacije krvotvornih matičnih stanica.

Unatoč činjenici da gotovo sve žene nakon TKMS razviju zatajenje funkcije jajnika, ponekad je moguć i spontani oporavak, pogotovo nakon transplantacije zbog dijagnoze aplastične anemije. Kod pacijentica bez spontanog oporavka funkcije jajnika treba u što kraćem roku početi s primjenom hormonske nadomjesne terapije kako bi se spriječile rane i kasne neželjene posljedice povezane sa manjkom estrogena. Štoviše, uz upotrebu HNT moguć je i oporavak normalne funkcije jajnika. Time začće prirodni putem postaje realna opcija, kako se pokazalo i kod drugih pacijentica kojima je oporavak funkcije nastupio spontano. Dodatnu opciju za začće predstavlja medicinski potpomognuta oplodnja, koja se pokazala uspješnom kod pacijentica koje koriste HNT.

S obzirom da je čak i nakon uspostave normalne funkcije jajnika očekivan nastup ranije menopauze sa kratkim fertilnom razdobljem, važno je svim ženama omogućiti primjereno pretransplantacijsko savjetovanje i ukazati na metode očuvanja fertiliteta poput krioprezervacije jajnih stanica.

S povećanjem broja indikacija, ali i ukupnog broja transplantacija te poboljšanjem ishoda liječenja za očekivati je da će se pojavljivati sve veći broj pacijenata s dugotrajnim preživljenjem. Zbog toga je nužno nastaviti istraživanja sličnog profila te time osvijestiti i liječnike i pacijente o važnosti pravovremenog liječenja kasnih učinaka transplantacije sprječavajući time nastanak najtežih posljedica i omogućavajući pacijentima nakon TKMS bolju kvalitetu života.

Ovo istraživanje ponovno je pokazalo da pacijent godinama nakon transplantacije KMS, iako izlječen od osnovne bolesti zbog koje je i transplantiran, ostaje težak i zahtjevan bolesnik u smislu da mu je potrebna cjeloživotna briga i praćenje, ne samo od strane hematologa, već i stručnjaka drugih specijalnosti. Dobiveni rezultati mogu poslužiti kao putokaz za buduća istraživanja s ciljem utvrđivanja preporuka i smjernica za redovito praćenje pacijentica nakon TKMS.

Na samom kraju, u znanstvenom smislu treba preporučiti zajednički rad sa stručnjacima drugih specijalnosti kao i internacionalnu suradnju s ciljem generiranja podataka i boljeg razumijevanja patofiziologije povezane sa kasnim učincima TKMS.

8. Popis literature

1. Durakovic N. Uloga primateljevih dendritičkih stanica u adoptivnoj imunoterapiji nakon transplantacije koštane srži. 2008. [Internet] [pristupljeno 29.3.2017.] Dostupno na: http://medlib.mef.hr/559/1/Durakovic_N_disertacija_rep_559.pdf .
2. Bone Marrow (Hematopoietic) Stem Cells | stemcells.nih.gov. [Internet] [pristupljeno 4.4.2017.] Dostupno na https://stemcells.nih.gov/info/Regenerative_Medicine/2006Chapter2.htm#ref9 .
3. Gluckman E. Chapter 1 - A brief history of HSCT. In Apperley J, Carreras E, Gluckman E, Masszi T. The EBMT Handbook 6th edition - Haematopoietic Stem Cell Transplantation.; 2012. str. 21-26.
4. Lorenz E, Uphoff D, Reid T, Shelton E. Modification of irradiation injury in mice and guinea pigs by bone marrow injections. J Natl Cancer Inst. 1951; 12(1):97-201.
5. Ford C, Hamerton J, Barnes D, Loutit J. Cytological identification of radiation chimaeras. Nature. 1956; 177(4506):452-454.
6. Barnes D, Corp M, Loutit J, Neal F. Treatment od murine leukaemia with x-rays and homologous bone marrow. Preliminary communication. Br Med J. 1956; 2(4993):626-627.
7. Barnes D, Loutit J. Treatment od murine leukaemia with x-rays and homologous bone marrow. Br J Haematol. 1957; 3(3):241-252.
8. Bach F, Albertini R, Joo P, Anderson J, Bortin M. Bone-marrow transplantation in a patient with the Wiskott-Aldrich syndrome. The Lancet. 1968; 292(7583):1364-1366.
9. Gatti R, Meuwissen H, Allen H, Hong R, Good R. Immunological reconstitution of sex-linked lymphopenic immunological deficiency. Lancet. 1968; 2(7583).
10. Thomas E, Storb R, Fefer A, Slichter S, Bryant J, Buckner C, i sur. Aplastic anaemia treated by marrow transplantation. Lancet. 1972; 1: 284-289(745):284-289.
11. Bortin M. A compendium of reported human bone marrow transplants. Transplantation. 1970; 9(6):571-587.
12. Dausset J. Iso-leuko-antibodies. Acta Haematol. 1958; 20:156-166.
13. Van Rood J. The detection of transplantation antigens in leukocytes. Semin Hematol. 1968; 2:187-214.
14. Thomas E, Buckner C, Banaji M. One hundred patients with acute leukemia treated by chemotherapy, total body irradiation, and allogeneic marrow transplantation. Blood. 1977;

49(4):511-533.

15. Gluckman E. Chapter 6 - Choice of the donor according to HLA typing and stem cell source. In Apperley J, Carreras E, Gluckman E, Masszi T. The EBMT Handbook 6th edition - Haematopoietic Stem Cell Transplantation.; 2012. str. 91-102.
16. Rosenmayr A, Pointner-Prager M, Mitterschiffthaler A, Bozic L, Pelzmann B, Tüchler H, i sur. What are a patient's current chances of finding a matched unrelated donor? Twenty years' central search experience in a small country. Bone Marrow Transplantation. 2012 February; 47(2):172-180.
17. Gratwohl A, Carreras E. Chapter 8 - Principles of conditioning. In Apperley J, Carreras E, Gluckman E, Masszi T. The EBMT Handbook 6th edition - Haematopoietic Stem Cell Transplantation.; 2012.
18. Storb R, Deeg H, Whitehead J, Appelbaum F, Beatty P, Bensinger W, i sur. Methotrexate and cyclosporine compared with cyclosporine alone for prophylaxis of acute graft versus host disease after marrow transplantation for leukemia. N Engl J Med. 1986; 314:729-734.
19. Carreras E. Chapter 11 - Early complications after HSCT. In Apperley J, Carreras E, Gluckman E, Masszi T. The EBMT Handbook 6th edition - Haematopoietic Stem Cell Transplantation.; 2012.
20. Apperley J, Tamás M. Chapter 13 - Graft-versus-host disease. In Apperley J, Carreras E, Gluckman E, Masszi T. The EBMT Handbook 6th edition - Haematopoietic Stem Cell Transplantation.; 2012.
21. Savani B. 1. Savani BN. How can we improve life expectancy and quality of life in long-term survivors after allogeneic stem cell transplantation?. Semin Hematol. 2012; 1(49):1-3.
22. Bhatia S, Francisco L, Carter A, Sun CL, Baker K, Gurney J, i sur. Late mortality after allogeneic hematopoietic cell transplantation and functional status of long-term survivors: report from the Bone Marrow Transplant Survivor Study. Blood. 2007; 110(10):3784-3792.
23. Martin P, Counts G, Appelbaum F, Lee S, Sanders J, Deeg H, i sur. Life expectancy in patients surviving more than 5 years after hematopoietic cell transplantation. J Clin Oncol. 2010; 28(6):1011-1016.
24. Sun CL, Francisco L, Kawashima T, Leisenring W, Robison L, Baker K, i sur. Prevalence and predictors of chronic health conditions after hematopoietic cell transplantation: a report from the Bone Marrow Transplant Survivor Study. Blood. 2010; 116(17):3129-3139.
25. Mohty B, Mohty M. Long-term complications and side effects after allogeneic

- hematopoietic stem cell transplantation: an update. *Blood Cancer J.* 2011; 4(1):e16.
26. Tichelli A, Socié G, Rovó A, Passweg J, Schwarze CP, Van Lint MT, et al. Chapter 15 - Late effects in patients treated with HSCT. In Apperley J, Carreras E, Gluckman E, Masszi T. *The EBMT Handbook 6th edition - Haematopoietic Stem Cell Transplantation.*; 2012.
 27. Bhatia S. Caring for the long-term survivor after allogeneic stem cell transplantation. *Hematology.* 2014; 2014(1):495-503.
 28. Rizzo J, Curtis R, Socié G, Sobocinski K, Gilbert E, Landgren O, i sur. Solid cancers after allogeneic hematopoietic cell. *Blood.* 2009; 113(5):1175–1183.
 29. Curtis R, Rowlings P, Deeg H, Shriner D, Socié G, Travis L, i sur. Solid cancers after bone marrow transplantation. *N Engl J.* 1997; 336(13):897-904.
 30. Leisenring W, Friedman DL, Flowers ME, Schwartz JL, Deeg HJ. Nonmelanoma skin and mucosal cancers after hematopoietic cell transplantation. *J Clin Oncol.* 2006; 24(7):1119-1126.
 31. Sun CL, Kersey J, Francisco L, Armenian S, Baker K, Weisdorf D, i sur. Burden of morbidity in 10+ year survivors of hematopoietic cell transplantation: report from the bone marrow transplantation survivor study. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2013; 19(7):1073-1080.
 32. Jain N, Pophali P, Klotz J, Ito S, Koklanaris E, Chawla K, i sur. Repair of impaired pulmonary function is possible in very-long-term allogeneic stem cell transplantation survivors. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2014.;20(2):209–13.
 33. Bacigalupo A, Chien J, Barisione G, Pavletic S. Late pulmonary complications after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: diagnosis, monitoring, prevention, and treatment. *Semin Hemato.* 2012; 49(1):15-24.
 34. Tichelli A, Passweg J, Wójcik D, Rovó A, Harousseau JL, Masszi T, i sur. 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.
 35. Tichelli A, Bucher C, Rovó A, Stussi G, Stern M, Paulussen M, i sur. Premature cardiovascular disease after allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation. *Blood.* 2007; 110(9):3463–3471.
 36. Tichelli A, Rovó A. Survivorship after allogeneic transplantation-management recommendations for the primary care provider. *Curr Hematol Malig Rep.* 2015; 10(1): 35-44.

37. Annaloro C, Usardi P, Airaghi L, Giunta V, Forti S, Orsatti A, i sur. Prevalence of metabolic syndrome in long-term survivors of hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2008; 41:797-804.
38. Chow E, Baker K, Lee S, Flowers M, Cushing-Haugen K, Inamoto Y, i sur. Influence of conventional cardiovascular risk factors and lifestyle characteristics on cardiovascular disease after hematopoietic cell transplantation. *J Clin Oncol*. 2014; 32(3): 191-198.
39. Choi M, Sun CL, Kurian S, Carter A, Francisco L, Forman S, i sur. Incidence and predictors of delayed chronic kidney disease in long-term survivors of hematopoietic cell transplantation. *Cancer*. 2008; 113(7):1580-1587.
40. Socié G, Sélimi F, Sedel L, Frija J, Devergie A, Esperou Bourdeau H, i sur. Avascular necrosis of bone after allogeneic bone marrow transplantation: clinical findings, incidence and risk factors. *Br J Haematol*. 1994; 86(3):624-628.
41. Campbell S, Sun CL, Kurian S, Francisco L, Carter A, Kulkarni S, i sur. Predictors of avascular necrosis of bone in long-term survivors of hematopoietic cell transplantation. *Cancer*. 2009; 115(18): 4127–4135.
42. Vantyghem MC, Cornillon J, Decanter C, Defrance F, Karrouz W, Leroy C, i sur. Management of endocrino-metabolic dysfunctions after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2014; 9:162.
43. Sklar C. Reproductive physiology and treatment-related loss of sex hormone production. *Med Pediatr Oncol*. 1999; 33(1): 2-8.
44. Chung S, Park S, Kim M, Kang M, Lee Y, Lee S, i sur. Growth after hematopoietic stem cell transplantation in children with acute myeloid leukemia. *J Korean Med Sci*. 2013; 28(1): 106-113.
45. Sanders J. The impact of marrow transplant preparative regimens on subsequent growth and development. The Seattle Marrow Transplant Team. *Semin Hemato*. 1991; 28(3): 244-249.
46. Petropoulou A, Porcher R, Herr A, Devergie A, Brentano T, Ribaud P, i sur. Prospective assessment of bone turnover and clinical bone diseases after allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation. *Transplantation*. 2010; 89(11):1354–1361.
47. Salooja N, Szydlo R, Socie G, Rio B, Chatterjee R, Ljungman P, i sur. Pregnancy outcomes after peripheral blood or bonemarrow transplantation: A retrospective survey. *Lancet*. 2001; 358(9278): 271-276.
48. Sanders J, Hawley J, Levy W, Gooley T, Buckner C, Deeg H, i sur. Pregnancies following high-dose cyclophosphamide with or without high-dose busulfan or total-body irradiation and bone marrow transplantation. *Blood*. 1996; 87(7): 3045-3052.

49. Spinelli S, Chiodi S, Bacigalupo A, Brasca A, Menada M, Petti A, i sur. Ovarian recovery after total body irradiation and allogeneic bone marrow transplantation: long-term follow up of 79 females. *Bone Marrow Transplant.* 1994; 14(3): 373-380.
50. Rovó A, Aljurf M, Chiodi S, Spinelli S, Salooja N, Sucak G, i sur. Ongoing graft-versus-host disease is a risk factor for azoospermia after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a survey of the Late Effects Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Haematologica.* 2013; 98(3): 339-345.
51. Rovó A, Tichelli A, Passweg J, D H, Meyer-Monard S, Holzgreve W, i sur. 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(3): 1100-1105.
52. Sanders J, Hoffmeister P, Woolfrey A, Carpenter P, Storer B, Storb R, i sur. Thyroid function following hematopoietic cell transplantation in children: 30 years' experience. *Blood.* 2009; 113(2):306-308.
53. Ishiguro H, Yasuda Y, Tomita Y, Shinagawa T, Shimizu T, Morimoto T, i sur. Long-term follow-up of thyroid function in patients who received bone marrow transplantation during childhood and adolescence. *J Clin Endocrinol Metab.* ; 89(12):5981-5986.
54. Berger C, Le-Gallo B, Donadieu J, Richard O, Devergie A, Galambrun C, i sur. Late thyroid toxicity in 153 long-term survivors of allogeneic bone marrow transplantation for acute lymphoblastic leukaemia. *Bone Marrow Transplant.* 2005; 35(10): 991-995.
55. Chemaitilly W, Sklar C. Endocrine complications of hematopoietic stem cell transplantationx. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2007; 36(4): 983-998.
56. Hou HA, Tang JL, Hsu SC, Yu CL, Chen YC, Yao M. Acquisition and cure of autoimmune disease following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *J Formos Med Assoc.* 2007; 106(9): 779-783.
57. Daikeler T, Labopin M, Gioia M, Abinun M, Alexander T, Miniati I, i sur. Secondary autoimmune diseases occurring after HSCT for an autoimmune disease: a retrospective study of the EBMT Autoimmune Disease Working Party. *Blood.* 2011; 118(6):1693-1698.
58. Sánchez-Ortega I, Canals C, Peralta T, Parody R, Clapés , V de Sevilla A, i sur. Thyroid dysfunction in adult patients late after autologous and allogeneic blood and marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2012 47; 2:296-298.
59. Cohen A, Rovelli A, Merlo D, van Lint M, Lanino E, Bresters D, i sur. Risk for secondary thyroid carcinoma after hematopoietic stem-cell transplantation: an EBMT Late Effects Working Party Study. *J Clin Oncol.* 2007; 25(17):2449-2454.
60. Friedman D, Rovo A, Leisenring W, Locasciulli A, Flowers M, Tichelli A, i sur. Increased risk of breast cancer among survivors of allogeneic hematopoietic cell

transplantation: a report from the FHCRC and the EBMT-Late Effect Working Party. *Blood*. 2008; 111(2): 939-944.

61. Baker K, Ness K, Steinberger J, Carter A, Francisco L, Burns L, i sur. Diabetes, hypertension, and cardiovascular events in survivors of hematopoietic cell transplantation: a report from the bone marrow transplantation survivor study. *Blood*. ; 109(4): 1765-1772.
62. Hirabayashi K, Nakazawa Y, Matsuura H, Hara Y, Kurata T, Hirabayashi K, i surl. Risk factors for diabetes mellitus and impaired glucose tolerance following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in pediatric patients with hematological malignancies. *International Journal of Hematology*. 2014; 99(4):477-486.
63. Majhail N, Flowers M, Ness K, Jagasia M, Carpenter P, Arora M, i sur. High prevalence of metabolic syndrome after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2009; 43(1): 49-54.
64. Frisk P, Rössner S, Norgren S, Arvidson J, Gustafsson J. Glucose metabolism and body composition in young adults treated with TBI during childhood. *Bone Marrow Transplant*. 2011 46; 10: 1303-1308.
65. Spinelli S, Chiodi S, Costantini S, Van Lint M, Raiola A, Ravera G, i sur. Female genital tract graft-versus-host disease following allogeneic bone marrow transplantation. *Haematologica*. 2003; 88(10):1163-1168.
66. Zantomio D, Grigg A, MacGregor L, Panek-Hudson Y, Szer J, Ayton R. Female genital tract graft-versus-host disease: incidence, risk factors and recommendations for management. *Bone Marrow Transplant*. 2006; 38(8):567-572.
67. Stratton P, Turner M, Childs R, Barrett J, Bishop M, Wayne A, i sur. Vulvovaginal chronic graft-versus-host disease with allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Obstet Gynecol*. 2007; 110(5): 1041-1049.
68. Riera C, Deroover Y, Marechal M. Severe vaginal chronic graft-versus-host disease (GVHD): two cases with late onset and literature review. *Eur J Gynaecol Oncol*. 2010; 31(6): 703-704.
69. Shanis D, Merideth M, Pulanic T, Savani B, Battiwalla M, Stratton P. Female long-term survivors after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: evaluation and management. *Semin Hemato*. 2012; 49(1): 83-93.
70. Bhatia S, Louie A, Bhatia R, O'Donnell M, Fung H, Kashyap A, i sur. Solid Cancers After Bone Marrow Transplantation. *JCO*. 2001; 19(2): 464-471.
71. Savani B, Stratton P, Shenoy A, Kozanas E, Goodman S, Barrett A. Increased Risk of Cervical Dysplasia in Long-Term Survivors of Allogeneic Stem Cell Transplantation—Implications for Screening and HPV Vaccination. *Biology of Blood and Marrow*

- Transplantation. 2008; 14(9): 1072-1075.
72. Lewensohn-Fuchs I, Ljungman P, Kjerrström A, Ringdén O, Dalianis T. Loss of seroreactivity against human papillomavirus (HPV) in bone marrow transplant recipients. *Bone Marrow Transplant*. 1996; 18(2): 333-337.
 73. Orio F, Muscogiuri G, Palomba S, Serio B, Sessa M, Giudice V, i sur. Endocrinopathies after allogeneic and autologous transplantation of hematopoietic stem cells. *ScientificWorldJournal*. 2014; 282147.
 74. Guida M, Castaldi M, Rosamilio R, Giudice V, Orio F, Selleri C. Reproductive issues in patients undergoing Hematopoietic Stem Cell Transplantation: an update. *Journal of Ovarian Research*. 2016; 9(72).
 75. Tauchmanová L, Selleri C, De Rosa G, Esposito M, Orio F, Palomba S, i sur. Gonadal status in reproductive age women after haematopoietic stem cell transplantation for haematological malignancies. *Hum Reprod*. 2003; 18(7): 1410-1416.
 76. Carter A, Robison L, Francisco L, Smith D, Grant M, Baker K, i sur. Prevalence of conception and pregnancy outcomes after hematopoietic cell transplantation: report from the Bone Marrow Transplant Survivor Study. *Bone Marrow Transplant*. 2006; 37(11): 1023-1029.
 77. Team RDC. R: A language and environment for statistical computing.. R Foundation for Statistical Computing. 2006;Vienna, Austria. ISBN 3-900051-07-0, URL <http://www.R-project.org>. In.
 78. Klein JP, Rizzo JD, Zhang MJ, Keiding N. Statistical methods for the analysis and presentation of the results of bone marrow transplants. Part 2: Regression modeling. *Bone Marrow Transplant*. 2001;28(11):1001-11. Epub 2002/01/10. In.
 79. Scrucca L, Santucci A, Aversa F. Regression modeling of competing risk using R: an in depth guide for clinicians. *Bone Marrow Transplant*. 2010;45(9):1388-95. Epub 2010/01/12. In.
 80. Fine J. A proportional hazards model for subdistribution of a competing risk. *J Am Stat Assoc*. 1999; 94: 496-509.
 81. Somali M, Mpatakoias V, Avramides A, Sakellari I, Smias C, Anagnostopoulos A. Thyroid dysfunction in adult long-term survivors after hematopoietic stem-cell transplantation (HSCT). *Horm Metab Res*. 2005; 37: 494-499.
 82. Tauchmanová L, Selleri C, Rosa GD, Pagano L, Orio F, Lombardi G i sur. High prevalence of endocrine dysfunction in long-term survivors after allogeneic bone marrow transplantation for hematologic diseases. *Cancer*. 2002; 95: 1076-1084.

83. Dvorak CC, Gracia CR, Sanders JE, Cheng EY, Baker KS, Pulsipher MA, i sur. NCI, NHLBI/PBMTTC First International Conference on Late Effects after Pediatric Hematopoietic Cell Transplantation: Endocrine Challenges—Thyroid Dysfunction, Growth Impairment, Bone Health, & Reproductive Risks. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2011; 17(12): 1725-2738.
84. Al-Hazzouri A, Cao Q, Burns L, Weisdorf D, Majhail N. Similar risks for hypothyroidism after allogeneic hematopoietic cell transplantation using TBI-based myeloablative and reduced-intensity conditioning regimen. *Bone Marrow Transplant*. 2009; 43: 949-951.
85. Savani B, Koklanaris E, Le Q, Shenoy A, Goodman S, Barrett A. Prolonged chronic GVHD is a risk factor for thyroid failure in long-term survivors after matched sibling donor stem cell transplantation for hematological malignancies. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2009; 15(3): 377-381.
86. Bailey HK, Kappy MS, Giller RH, Gralla J. Time-course and risk factors of hypothyroidism following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) in children conditioned with fractionated total body irradiation. *Pediatr. Blood Cancer*. 2008; 51: 405–409.
87. 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 Transplantation*. 2006; 37: 1109-1117.
88. Abou-Mourad Y, Lau B, Barnett M, Forrest D, Hogge D, Nantel S, i sur. Long-term outcome after allo-SCT: close follow-up on a large cohort treated with myeloablative regimens. *Bone Marrow Transplantation*. 2010; 45: 295-302.
89. Bizzarri C, Pinto R, Ciccone S, Brescia L, Locatelli F, Cappa M. Early and progressive insulin resistance in young, non-obese cancer survivors treated with hematopoietic stem cell transplantation. *Pediatr Blood Cancer*. 2015; 62: 1650-1655.
90. Lin JN, Chen HJ, Yang CH, Lai CH, Lin HH, Chang CS, i sur. Risk of osteoporosis and pathologic fractures in cancer patients who underwent hematopoietic stem cell transplantation: a nationwide retrospective cohort study. *Oncotarget*. 2017; 8: 34811-34819.
91. Vatanen A, Wilhelmsson M, Borgström B, Gustafsson B, Taskinen M, Saarinen-Pihkala U, i sur. Ovarian function after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in childhood and adolescence. *Eur J Endocrinol*. 2013; 170: 211-218.
92. Sanders J, Buckner C, Amos C, Levy W, Appelbaum F, Doney K, i sur. Ovarian function following marrow transplantation for aplastic anemia or leukemia. *Journal of Clinical Oncology*. 1988; 6(5): 813-818.
93. Loren A, Chow E, Jacobsohn D, Gilleece M, Halter J, Joshi S, i sur. Pregnancy After Hematopoietic-cell Transplantation: A Report From the Late Effects Working Committee

of the Center for International Blood and Marrow Transplant Research (CIBMTR). *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. 2011; 17(2): 157-166.

94. Castelo-Branco C, Rovira M, Pons F, Durán M, Sierra J, Vives A, i sur. The effect of hormone replacement therapy on bone mass in patients with ovarian failure due to bone marrow transplantation. *Maturitas*. 1996; 23(3): 307-312.
95. Letourneau J, Ebbel E, Katz P, Oktay K, McCulloch C, Ai W, i sur. Acute ovarian failure underestimates age-specific reproductive impairment for young women undergoing chemotherapy for cancer. *Cancer*. 2012; 118(7): 1933-1939.
96. Decanter C, Morschhauser F, Pigny P, C L, Gallo C, Dewailly D. Anti-Müllerian hormone follow-up in young women treated by chemotherapy for lymphoma: preliminary results. *Reprod Biomed Online*. 2010; 20(2): 280-285.

9. Zahvale

Zahvaljujem doc.dr.sc. Nadiri Duraković na iskazanom povjerenju, strpljenju, ljubaznosti te stručnim savjetima prilikom izrade ovog rada.

Na iznimnoj pomoći pri statističkoj obradi podataka i korisnim savjetima neizmjereno zahvaljujem dr.sc. Zinaidi Perić.

Zahvaljujem i svojoj obitelji – ocu Stipanu, majci Edici, bratu Hrvoju i sestri Petri kao i dečku Marku na bezuvjetnoj ljubavi i podršci tijekom cijelog školovanja. Za svaku riječ ohrabrenja zahvaljujem svim prijateljima, kolegama i rodbini.

Na kraju, ovaj rad posvećujem svojim bakama – pokojnoj baki Šimici koja mi je usadila poštovanje prema znanju kao putu osobnog razvoja i baki Mariji koja je uvijek vjerovala u mene i naučila me da se za sve što vrijedi u životu treba izboriti upornim i marljivim radom te da nikada ne treba odustajati.

10. Životopis

Rođena sam 18.06.1991. u Sinju. Osnovnu školu završila sam u rodnom Otoku nakon čega sam upisala jezični odjel Franjevačke klasične gimnazije s pravom javnosti u Sinju. Tijekom srednjoškolskog obrazovanja volontirala sam u karitativnoj udruzi „*Voluntas bona*“ a doticaj s teško oboljelim osobama potakao me da upišem Medicinski fakultet u Zagrebu.

Želja za stjecanjem praktičnog znanja nakon pohađanja turnusa Interne medicine motivirala me na dodatnu angažiranost te sam se javila doc.dr.sc. N. Duraković. Ta suradnja dodatno je osnažila moje zanimanje za područje hematologije u stručnom i u znanstvenom smislu. Sudjelovala sam u izradi postera pod nazivom „Reproductive health in long-term female survivors after allogeneic hematopoietic stem cell transplanation“ koji je prezentiran na 43. godišnjem sastanku Europskog društva za transplantaciju iz krvi i koštane srži u Marseilleu, a izradila sam i znanstveni rad pod nazivom „Usporedba dugotrajnih učinaka mijeloablative alogenične transplantacije krvotvornih matičnih stanica u ovisnosti o načinu kondicioniranja“ koji je prijavljen na natječaj za Rektorovu nagradu.

Od svjetskih jezika koristim engleski (C1), njemački (B1) i talijanski (A2). Djelovala sam kao demonstrator na Katedri za anatomiju te na Katedri za kirurgiju i dugogodišnji sam član pjevačkog zbora Medicinskog fakulteta „*Lege artis*“.