



T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

HEMATOPOİETİK KÖK HÜCRE NAKLİ
HASTALARINDA AKUT BÖBREK HASARI

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Gülşah AKYOL

KAYSERİ – 2009



T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

HEMATOPOİETİK KÖK HÜCRE NAKLİ
HASTALARINDA AKUT BÖBREK HASARI

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Gülşah AKYOL

Danışman

Doç. Dr. Bülent TOKGÖZ

KAYSERİ – 2009

TEŞEKKÜR

Tez çalışmam boyunca bana yardımcı olan başta tez hocam Doç.Dr.Bülent Tokgöz'e, asistan arkadaşlarıma, Hematoloji Servisinde çalışan hemşire arkadaşlarıma, intern doktor arkadaşlarıma ve bilhassa bu yorucu dönemde beni yalnız bırakmayan sevgili eşime teşekkürlerimle...

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
KISALTMALAR	iii
TABLO LİSTESİ	v
ŞEKİL LİSTESİ	v
EK LİSTESİ	
ÖZET	vi
ABSTRACT	viii
GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	3
2.1 Hematopoietik kök hücre nakli	3
2.2 Hematopoietik kök hücre nakli tarihçesi.....	4
2.3 Hematopoietik kök hücre naklinin tipleri	5
2.4 Hematopoietik kök hücre nakli amacı.....	5
2.5 Hematopoietik kök hücre nakli uygulana hastalıklar.....	6
2.6 Vericinin seçimi	7
2.7 Hematopoietik kök hücre nakli öncesi işlemler	7
2.8 Hematopoietik kök hücre naklinin aşamaları.....	8
2.9 Hematopoietik kök hücre nakli sonrası akut böbrek hasarı	15
2.10 Akut böbrek hasarı tanımı.....	18
MATERYAL METOD	21
BULGULAR	24
TARTIŞMA	38
SONUÇLAR	46
KAYNAKLAR	47

KISALTMALAR

ABH	: Akut böbrek hasarı
ADQI	: Akut Diyaliz Kalite Girişimi (Acute Dialysis Quality Initiative)
AML	: Akut myeloid lösemi
ALL	: Akut lenfoid lösemi
ATG	:Anti-timosit globulin
ATN	: Akut tubuler nekroz
BOOP	: Bronşiolitis obliterans obstrüktif pnömopati
BUN	: Kan üre azotu (Blood Urea Nitrogen)
CMV	: Sitomegalovirüs
FeCa	: Fraksiyone kalsiyum atılımı
FeNa	: Fraksiyone sodyum atılımı
GFH	: Glomerül filtrasyon hızı
GİS	: Gastro-intestinal sistem
G-CSF	: Granülosit koloni uyarıcı faktör (Granulocyte Colony Stimulating Factor)
GVHH	: Greft versus host hastalığı
HKH	: Hematopoietik kök hücre
HLA	: İnsan lökosit antijeni (Human Leucocyte Antigen)
İVİG	: İntravenöz immunglobulin
KBH	: Kronik böbrek hastalığı
KC	: Karaciğer
KCFT	: Karaciğer fonksiyon testleri
NGAL	: Nötrofil gelatinaz ilişkili lipokalin

NKF	: Amerikan Ulusal Böbrek Kuruluşu (Natural Kidney Foundation)
SDBY	: Son dönem böbrek yetmezliği
ss	: Standart sapma
TVI	: Tüm vücut ışınlama
TNF	: Tümör nekrozis faktörü
VOH	: Venookluzif hastalık

TABLO VE ŞEKİL LİSTESİ

Tablo 1: Tedavi olarak otolog HKH nakli yapılan hastalıklar	6
Tablo 2: Tedavi olarak allojenik HKH nakli yapılan hastalıklar	7
Tablo 3: Hematopoietik kök hücre nakli sonrası erken ve geç dönem Komplikasyonlar	11
Tablo 4: Akut GVHH Glucksberg derecelendirmesi	12
Tablo 5: Akut böbrek hasarı değerlendirmesinde kullanılan RIFLE sınıflaması...	18
Tablo 6: Akut böbrek hasarı gelişen hastalar için klinisyene öneriler	19
Tablo 7: HKH nakli yapılan hastaların cinsiyetlere göre dağılımı.....	26
Tablo 8: HKH nakli yapılan hastaların primer tanıları	26
Tablo 9: HKH nakli öncesi hastalık aktivitesi	26
Tablo 10: HKH nakli öncesi hazırlama rejimleri	27
Tablo 11: Uygulanan HKH nakli tipleri.....	27
Tablo 12: HKH nakli öncesi böbrek ultrasonografi (USG) bulguları.....	27
Tablo 13: Akut böbrek hasarı gelişen hastaların RIFLE sınıflamasına göre dağılımı	28
Tablo 14: Akut böbrek hasarı gelişen hastaların laboratuvar değerlerinin zamanla değişimi	29
Tablo 15: Akut böbrek hasarı gelişen/gelişmeyen hastaların karşılaştırılması	30
Tablo 16: Hastaların FeNa yönünden değerlendirilmesi.....	31
Tablo 17: Akut böbrek hasarı HKH nakli tipi ilişkisi	33
Tablo 18: Hasta tanıları ile ABH gelişimi arası ilişki	34
Tablo 19: Kullanılan hazırlama rejimi ile böbrek fonksiyonları arası ilişki	35
Tablo 20: ABH gelişen ve gelişmeyen hastalarda proteinüri ilişkisi.....	36
Tablo 21: Böbrek fonksiyonları testleri düzelmeyen hastaların SKr ve GFH seyri.....	37
Grafik 1: ABH gelişen ve gelişmeyen hastaların SKr değerinin zamanla değişimi.....	32
Grafik 2: ABH gelişen ve gelişmeyen hastaların GFH değerinin zamanla değişimi.....	32

HEMATOPOİETİK KÖK HÜCRE NAKLİ HASTALARINDA AKUT BÖBREK HASARI

ÖZET

Amaç: Hematopoietik kök hücre (HKH) nakli yapılan hastaların böbrek fonksiyonlarının ilk 100 günlük süre içinde yakından izlenmesi, ABH insidansının belirlenmesi, nedenlerinin ve risk faktörlerinin ortaya konmasıdır.

Materyal ve Metod: Çalışmaya 48'i allojenik (%73.8), 17'i otolog (% 26.2) olmak üzere HKH nakli yapılan toplam 65 hasta dahil edildi. Son dönem böbrek yetmezliği tespit edilen hastalar dışında tüm hastalar çalışmaya dahil edildi. Tüm hastalar, HKH nakil sürecinin ilk 100 günü boyunca akut böbrek hasarı belirti ve bulguları yönünden yakından takip edildi. Tüm hastalara ait tam kan sayımı verileri, glukoz, serum transaminazları, kan üre azotu (BUN), kreatinin, kalsiyum, fosfor, sodyum, potasyum, klor, total protein, albümin, magnezyum ve bikarbonat düzeyleri kaydedildi. 24 saatlik idrar hastanın yatışında, nakil sonrası +7, +14, +21, +30, +60 ve +90. günlerde biriktirildi. Biriktirilen idrardan kreatinin klerensi ve proteinüri tespiti için örnek gönderildi. Takipler esnasında akut böbrek hasarına neden olabileceği düşünülen etkenler kaydedildi.

Bulgular: Allojenik HKH nakli hastalarında, otolog HKH nakli hastalarından daha yüksek oranda ABH gözleendiği saptandı. HKH nakli yapılan 65 hastanın 24'ünde serum kreatinin düzeyinin en az ikiye katlandığı tespit edildi. Bu 24 hastanın tamamı allojenik HKH nakli yapılan hastalardı. Üçü otolog HKH nakli hastası olmak üzere 12 hastada da serum kreatinin düzeyi iki kat artmamasına rağmen kreatinin klirensi değerinin %50'den fazla azaldığı gözleendi. Böylelikle 65 hastanın 36'sında (%55.38) ABH geliştiği ortaya kondu. Nakil yapılan tüm hastalar incelendiğinde sadece 14 hastanın, bir ABH değerlendirme ölçeği olarak değerlendirilen RIFLE sınıflamasına girmediği gözleendi. 'Risk', 'Hasar' ve 'Yetmezlik' gruplarında sırasıyla 18 (%27.7), 20 (%30.8) ve 13 hasta (%20.0) vardı. RIFLE sınıflandırmasına göre ABH gelişme yüzdesi %78.5 idi. ABH gelişen ve gelişmeyen hastalar arasında yaş ve cinsiyet bakımından fark yoktu. ABH gelişen ve gelişmeyen hastalarda verilen CD34+ kök hücre sayısı

bakımından da fark yoktu. Proteinüri gelişimi ve şiddeti yönünden fark yoktu. Proteinüri varlığı ile ABH gelişim arasında ilişki tespit edilmedi. ABH gelişen hastaların bazal serum kreatinin değerleri daha düşüktü ($p<0.05$). Bazal kreatinin klirensi değeri ise daha yüksekti ($p<0.05$). ABH gelişen hastalarda siklosporin düzeyleri daha yüksek bulunmasına rağmen aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0.05$). ABH gelişen 36 hastadan 23'ünde (%63.9) böbrek fonksiyon testleri tamamıyla düzeldi. Geriye kalan hastalardan dört hastanın kreatinin değerleri normale dönerken kreatinin klirens değerleri hafif düzelmeyeyle birlikte normalden düşük kaldı. Dört hastada ise kreatinin ve kreatinin klirensleri düşük kalmaya devam etti.

Sonuç: HKH nakli yapılan hastalarda ABH sıklığının oldukça yüksek olduğu tespit edilmiştir. HKH nakli hastalarında böbrek fonksiyonları değerlendirilirken sadece serum kreatinin düzeyi ölçümüyle yetinmeyip 24 saatlik idrar biriktirilerek kreatinin klirensi tayini yapılmalıdır. ABH'nın ilerlemesinin önlenmesi için zamanında tanınmasının gerekli olduğu vurgulanmalıdır.

Anahtar kelimeler: Hematopoietik kök hücre nakli, akut böbrek hasarı, proteinüri

ACUTE KIDNEY INJURY AFTER HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION

ABSTRACT

Aim: Aim of this study was to closely follow up renal functions in patients after hematopoietic stem cell (HSC) transplantation for a period of 100 days after the transplantation, in order to determine the incidence, possible causes and risk factors of acute kidney injury (AKI).

Materials and Methods: 48 allogeneic (%73.8) and 17 autologous (%22.6) HSC transplantation patients were included in the study. All patients were followed for the signs and symptoms of AKI for a period of 100 days after the HSC transplantation. All HSC transplantation patients were included in the study except those with end stage renal disease. Whole blood count; serum levels of glucose, transaminases, blood urea nitrogen, creatinine, calcium, phosphorus, total protein, albumin, magnesium and bicarbonate were measured in all patients. 24 hour urine samples were collected at the beginning and at +7, +14, +21, +30, +60 and +90 days after the HSC transplantation. Urine samples of the 24 hour collected urine were analyzed to calculate creatinine clearance and to obtain proteinuria. All etiologic factors which may be a cause for AKI were recorded during the follow up period.

Data: It has been found that AKI is more common in allogeneic HSC transplantation than in autologous HSCT patients. It has been determined that serum creatinine levels were at least doubled in 24 of 65 HSC transplantation patients. All of these 24 patients were allogeneic HSC transplantation patients.

Creatinine clearance values were decreased more than 50% in 12 patients, three of them were autologous HSC transplantation patients while serum creatinine levels were not doubled in these patients. In conclusion, AKI was diagnosed in 36 of 65 patients (55.38%). When all of the transplant patients were analyzed solely 14 patients were not included in the RIFLE classification, an index which has been developed to evaluate the acute failure in renal functions. There were 18 (27.7%), 20 (30.8%) and 13 patients (20.0%) in 'Risk', 'Injury' and 'Failure' groups respectively. According to the RIFLE

classification, percentage of acute renal injury development was 78.5%. There were no difference between patients developing AKI or not in point of age and gender. There was also no difference between patients developing AKI or not with regard to the number of CD34+ stem cells. And no difference were found in proteinuria development and its severity. There was no relation between proteinuria and AKI. Basal serum creatinine levels were lower in AKI developing patients ($p<0.05$) and basal creatinine clereance were higher ($p<0.05$). Although cyclosporine levels were higher in AKI developing patients, the difference was not statistically meaningful ($p>0.05$). Renal function tests returned to normal ranges in 23 of 36 AKI developing patients (63.9%). On the other hand, while serum creatinine levels returned to normal values, creatinine clereance slowly increased but they were still lower than the normal values. Serum creatinine and creatinine clereance levels were remained to repair.

Result: The incidence of AKI in HSC transplantation patients was found to be quite high. Not only serum creatinine levels, but also creatinine clereance estimation, determined by collecting 24 hour urine, should be used for the aim of evaluating renal functions in these group of patients. Serum creatinin In pretransplant patients when looking at serum creatinine while evaluating renal functions, some patients who have bad creatinine clereances will be skipped. It should be stressed that, the progression of AKI can not be prevented unless a timely diagnosis is established.

Key Words: Hematopoietic stem cell transplantation, acute kidney injury, proteinuria

1. GİRİŞ

Hematopoietik kök hücre (HKH) nakli hastanın kendisinden veya başkasından hastaya hematopoietik kök hücrelerin verilmesiyle hematoimmunopietik sisteminin yeniden yapılandırılması olayıdır. HKH nakli öncesi hastanın kemik iliği nakil sürecine hazırlanır. Hazırlama protokolünde kemoterapi ilaçları kullanılarak ve/veya total vücut ışınlamasıyla kemik iliği ve varsa tümör ablasyonu yapılır. Başka bir deyişle alıcının immun sistemi baskılanarak vericiye ait kök hücrelerin reddi engellenir.

HKH periferik kan, kemik iliği veya göbek kordonu kanı kaynaklı olabilir. HKH nakli çeşitli şekillerde gerçekleştirilebilir. Otolog nakil; hastanın kendisinden, allojenik nakil; genetik olarak farklı birinden, sinjeneik nakil ise; tek yumurta ikizinden yapılan HKH nakilleridir.

HKH nakli yapılan hastaların yüksek doz kemoterapi ve uzun süren nötropenik dönem nedeniyle yoğun bakım hastaları gibi takibi gereklidir. İmmun sistemleri zayıf olduğundan nötropenik ateş ve enfeksiyon azımsanmayacak kadar sık görülür.

Hazırlama protokolünde kullanılan yüksek doz kemoterapi, nakil sonrası dönemde ağız yoluyla beslenmenin bozulması, nötropenik ateş ve/veya fungal enfeksiyonlar için verilen tedavilere bağlı nefrotoksisite, bu hastalarda akut böbrek hasarına zemin hazırlar. Ayrıca siklosporin kullanımı da HKH nakli sonrası akut böbrek hasarına zemin hazırlayan bir diğer nedendir.

272 HKH nakli yapılan hastayı kapsayan bir çalışmada, hastaların %53'ünde serum kreatinin değerinin en az ikiye katlandığı tespit edilmiştir (1). Hastaların %24'ünün

hemodiyaliz gereksinimi olmuştur. Bu hasta grubunda ortaya çıkan böbrek fonksiyon bozukluğunun derecesinin mortaliteyi belirgin olarak etkilediği bildirilmiştir. HKH nakli sonrası böbrek fonksiyonları normal seyreden hastalarda mortalite %17 civarında tespit edilirken, hemodiyaliz (HD) gerektiren ABH gelişen hastalarda mortalite %84'e kadar çıkabilmektedir (1). Bilirubin düzeyi yüksekliği, kilo alma, amfoterisin B kullanımı, transplant öncesi serum kreatinin düzeyi 0.7 mg/dl ve üzerinde olması ile HD gerektiren ABH arasında bağımsız ilişki saptanmıştır (1).

Allojenik HKH nakli sonrası akut böbrek hasarı gelişiminin araştırıldığı bir başka çalışmada 88 hastadan 81'inde değişik derecelerde ABH geliştiği ortaya konmuştur (2). Otolog HKH nakli hastalarında zaten var olan potansiyel nefrotoksik etkenlere (sepsis, hipotansiyon, nefrotoksik antibiotik, kemoradyoterapi) ilave olarak allojenik HKH naklinde siklosporin toksisitesi ve GVHH riskinin de ABH'na yol açabileceği ileri sürülmüştür (2).

Allojenik HKH nakli sonuçlarını inceleyen bir metaanaliz, ABH'nın myeloablatif allojenik HKH nakli sonrası mortaliteyi etkileyen bağımsız bir etken olduğunu ortaya koymuştur (3). HD gerektiren ABH olgularında mortalitenin 6.8 kat arttığı ortaya konmuştur (3).

Myeloablatif ve nonmyeloablatif HKH nakli sonrası ABH gelişimi açısından bakıldığında şiddetli ABH (RIFLE sınıflandırmasına göre evre 2 veya 3), myeloablatif nakillerde %73 iken, nonmyeloablatif nakillerde %47 oranında saptanmış, diyaliz gereksinimi de 4 kat fazla bulunmuştur (4). ABH riski malignite hastalarında, kadınlarda, ek hastalığı olanlarda yükselmektedir (4). ABH'nın myeloablatif nakillerde sık olması, ağır kemoterapi hazırlama rejimlerine ve uzamış nötropeni sonrası kanama, sepsis, hipotansiyon vb. komplikasyonlara bağlanmıştır (4).

Bu araştırmanın amacı, yılda ortalama 50 HKH nakli yapılan Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı Kemik İliği Nakli Bölümünde, HKH nakli yapılan hastaların böbrek fonksiyonlarının bir yıl süreyle yakından izlenerek ABH insidansının belirlenmesi, nedenlerinin ortaya konması ve bu yolla önleyici protokollerin geliştirilmesine ışık tutmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

Hematopoietik kök hücre nakli (HKHN) başta hematolojik hastalıklar olmak üzere pek çok hastalığın tedavisinde artan oranda başvurulan bir tedavi yöntemidir (5). Kemik iliği, vücutta özellikle yassı kemiklerin merkezinde bulunan yumuşak süngerimsi bir dokudur. Kemik iliği eritrosit, lökosit ve trombositlerden oluşan farklı kan hücrelerini üretmektedir. En basit ifadeyle, bütün bu farklılaşmış kan hücreleri, kemik iliğinde bir öncü hücreden köken alır. Bu öncü hücreye hematopoietik kök hücre (HKH) adı verilir (5).

Hematopoietik kök hücrelerin büyük çoğunluğu, çeşitli kan hücrelerine farklılaşıp dolaşıma salınmadığı sürece kemik iliğinde bulunur. Bununla beraber, kan dolaşımında da az sayıda HKH bulunur ve bunlar belli koşullarda toplanıp vücut dışına alınabilir. Vücut dışına almadan önce, kan dolaşımında mevcut bulunan HKH'lerin sayısını artırabilen çeşitli teknikler geliştirilmiş bulunmaktadır (6).

2.1. HEMATOPOİETİK KÖK HÜCRE NAKLİ

HKH nakli uygulamasının ilk aşamasında, yüksek doz kemoterapi veya radyoterapi ile normal kemik iliği hücreleri ve bazen mevcut kanser hücreleri yok edilir. Sonraki aşamada sağlıklı HKH'lerinin nakledilmesi işlemi gerçekleştirilir. Nakledilen HKH'ler, kemik iliğinde hematopoezi yeniden inşa ederler. Nakledilecek kök hücreler kemik iliği, göbek kordon kanı veya periferik kandan elde edilebilir (7).

2.2. HEMATOPOİETİK KÖK HÜCRE NAKLİNİN TARİHÇESİ

HKH naklinin araştırılması ile ilgili en büyük itici güç, 1945 yılında Japonya’da gerçekleşen nükleer patlama olmuştur (8). Bu tarihten itibaren, iyonizan radyasyonun insanda meydana getirdiği etkilerin patofizyolojisini anlamaya yönelik çalışmalar yoğunlaşmıştır.

1922’de Danimarkalı araştırmacılar Fabricious ve Moeller, hayvanlarda tüm vücut ışınlamasının zararlı etkilerinden korunma yolunun, hematopoietik dokuların korunmasıyla olabileceğini göstermişlerdir (9). Bu araştırma daha sonra, 1949’da Jacobsen ve arkadaşlarının yaptığı daha geniş bir çalışmayla desteklenmiştir (10). Bu çalışmalar ışığında 1951’de Jacobsen ve Lorenz, dalak ve kemik iliği hücrelerinin sistemik uygulamasının, hematopoietik dokuyu yeniden inşa etmek suretiyle radyasyonun öldürücü etkilerini bertaraf ettiğini ortaya koymuşlardır (11).

1950’li yıllarda sinjeneik hematopoietik kök hücre nakledilen farelerin, tüm vücut ışınlamasının öldürücü etkilerinden kurtulduğu, ‘engrafman’ olgusunun gerçekleştiği, fakat ilk yüz gün içinde gelişen bir hastalık nedeniyle tüm farelerin öldüğü gözlenmiştir (9). Daha sonraki yıllarda, deri, barsak ve karaciğerin dahil olduğu bu hastalığa, transfüzyonla verilen T lenfositlerinin neden olduğu [akut greft versus host hastalığı (AGVHH)] anlaşılmıştır.

İnsana ilk HKH nakli 1957’de Thomas E.D tarafından yapılmıştır (12).

1970’li yıllar öncesinde lösemik hastaların tedavisinde HKH nakli öncesi hazırlama rejimi olarak tüm vücut ışınlaması (TVI) kullanılmıştır (9). Takip eden yıllarda, Johns Hopkins Hastanesi araştırmacıları tarafından, yüksek doz siklofosfamid kullanımı gündeme getirilmiştir (13). 1976 yılında TVI ile birlikte siklofosfamid kullanımının da etkili olduğuna dair veriler ortaya konmuştur (14).

1970’li yıllardan itibaren HLA antijen sisteminin tanımlanmasıyla birlikte (15), HKH naklinin tedavide kullanımıyla ilgili gelişmeler, çarpıcı biçimde ilerlemeye başlamıştır. Bu yıllardaki diğer önemli gelişmelerden biri de yeni antibakteriyel, antiviral ve antifungal ilaçların kullanıma girmesidir. Yine bu yıllarda, hematopoietik büyüme

faktörleri geliştirilmiştir. Öte yandan, ciddi akut ve kronik GVHH kontrolü için tedavi yöntemleri geliştirilmeye devam etmiştir.

Bugün, HKH nakli, farklı endikasyonlarla, tüm dünyada yaklaşık yılda 50.000 adet uygulanan ve giderek yaygınlaşan bir tedavi haline gelmiştir (16). Ülkemizde de Sağlık Bakanlığı verilerine göre 2006 yılında 803 adet HKH nakli gerçekleştirilmiştir (17). Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı Kemik İliği Nakli Bölümünde ilk HKH nakli Mart 1997 tarihinde yapılmıştır ve Mart 1997-Aralık 2007 tarihleri arası toplam 180 hastaya otolog ve 152 hastaya allojenik HKH nakli yapılmıştır.

2.3. HEMATOPOİETİK KÖK HÜCRE NAKLİ TİPLERİ

Otolog ve allojenik olmak üzere başlıca iki tip HKH nakil tipi bulunmaktadır. Otolog HKH naklinde, nakledilecek HKH'ler hastanın bizzat kendinden temin edilir. Allojenik HKH naklindeyse, HKH olarak doku uyumu yüksek bir verici kullanılır.

Hangi tip nakil yapılacağı belirlenirken, altta yatan hastalık, uygun donör varlığı, hastanın yaşı ve genel durumu gibi birçok faktör değerlendirilir. İleri yaş veya eşlik eden başka hastalıklar nedeniyle, standart HKH nakli sürecine sokulması riskli bazı hastalarda daha düşük yoğunlukta bir kemoterapi rejimi ile hazırlık yapılabilir ve buna myeloablatif olmayan (nonmyeloablatif) HKH nakli adı verilir.

Genel kural olarak otolog HKH nakli daha az ciddi yan etkiye yol açar (18). Bununla beraber, otolog HKH nakli bazı kanserlerin tedavisinde allojenik HKH nakli kadar etkili olmayabilir (2). AHKH naklinde, vericiye ait hematopoietik kök hücrelerden oluşan immün sistem, tedavinin uygulandığı hastada hastaya ait tümör hücrelerini fark edebilir ve yabancı kabul ederek reaksiyon verebilir. Bu istenen bir durum olup 'greft versus tümör etkisi' olarak isimlendirilir ve hastada kalan kanser hücrelerinin ortadan kaldırılmasını sağlar.

2.4. HEMATOPOİETİK KÖK HÜCRE NAKLİNİN AMACI

Hematopoietik kök hücre naklinin amacı, altta yatan hastalığı yok etmek veya mevcut anormal hücreleri, en azından, ölçülebilen seviyelerin altına düşürmektir. Greft rejeksiyonunu önlemek için hastanın immunitesi baskılanır (19). Nakilden beklenen

diğer amaç ise donör hücreleri için gerekli boşluğu oluştuktan sonra engrafmanın sağlanması ve yayılımı için uygun ortamın oluşturulmasıdır (20).

2.5. HEMATOPOİETİK KÖK HÜCRE NAKLİ UYGULANAN HASTALIKLAR

Tedavi olarak HKH nakli uygulanan hastalıklar Tablo 1 ve Tablo 2’de görülmektedir (21).

Tablo 1. Tedavi olarak otolog HKH nakli yapılan hastalıklar

TEDAVİ OLARAK OTOLOG HKH NAKLİ YAPILAN HASTALIKLAR
Multiple myelom
Non-Hodgkin lenfoma
Hodgkin lenfoma
Nöroblastoma
Meme kanseri
Diğer kanserler; Akut myeloid lösemi, Akut lenfositik lösemi, Kronik myeloid lösemi, Kronik lenfositik lösemi, Germ hücre tümörleri, Over kanseri, Küçük Hücreli Akciğer Kanser, Merkezi Sinir Sistemi tümörleri

Tablo 2. Tedavi olarak AHKH nakli yapılan hastalıklar

TEDAVİ OLARAK AHKH NAKLİ YAPILAN HASTALIKLAR
Akut Myeloid lösemi
Akut Lenfositik Lösemi
Myelodisplastik sendrom
Non-Hodgkin lenfoma
Kronik Myeloid Lösemi
Malign Olmayan hastalıklar: Aplastik anemi, Fanconi Anemisi, Talasemi, Orak Hücreli Anemi, Doğumsal immun yetmezlikler, Kalıtsal metabolik bozukluklar

2.6. VERİCİNİN SEÇİMİ

Altıncı kromozom tarafından kodlanan HLA antigenleri, T hücrelerine antijen sunumunda görev alırlar. Sınıf I ve II olmak üzere iki gruptur. Sınıf I; HLA-A,-B, -C ve sınıf II HLA grubu ise DR, DQ, DP olarak tanımlanmıştır.

HLA genotipi tam uyumlu akraba vericilerden yapılan nakillerde greft rejeksiyonu insidansı %1'in altında bulunurken, tek antigen uyumsuz nakillerde rejeksiyon sıklığı bu oran %7-10'a yükselmektedir (22).

Çoğu hasta için HLA uyumlu akraba verici bulunamadığı için kemik iliği bankaları yardımıyla akraba dışı verici seçeneği tüm dünyada ikinci kök hücre kaynağını oluşturmaktadır (19).

2.7. HEMATOPOİETİK KÖK HÜCRE NAKLİ ÖNCESİ İŞLEMLER

2.7.1. Hastanın Değerlendirilmesi

Nakil için değerlendirilen hastalarda hastanın yaşı, fiziksel performans durumu, kardiyak performansı, böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri dikkatle incelenir (23). HKH nakli yapılabilmesi için fiziksel performansının yeterli olması, bu amaçla

geliştirilmiş bir ölçek olan ECOG (Eastearn Cooperative Oncology Group) skorlamasına göre en çok 2 veya daha altında puan alması ön koşuldur. Otolog HKH nakli, 60 yaş ve daha üzerinde uygulanabilirken, allojenik HKH nakli, ileri yaşlarda nakil ilişkili mortalite arttığı için, 55 yaş genellikle üst sınır olarak kabul edilmektedir (23). Bununla beraber, genel durumu iyi, seçilmiş hastalarda, kardeşler arasında olmak koşuluyla 70 yaşa kadar allojenik HKH nakli uygulayan merkezlere de rastlanabilmektedir.

HKH nakli öncesi serum kreatinin düzeyi 1.5 mg/dl altında veya kreatinin klirensi ölçümünün 50ml/dk üzerinde olması aranan bir koşuldur (23). Aynı zamanda karaciğer transaminaz seviyelerinin 2 kat veya daha fazla artmamış olması da istenir (23).

Aktif viral hepatit veya aktif sitomegalovirüs (CMV) enfeksiyonu HKH nakli için kontraendikasyon oluşturur. Benzer şekilde, akut sinüzit veya pnömoni belirtilerinin olması durumunda öncelikle enfeksiyon tedavisi yapılması gerekir. Kardiyolojik incelemede de sol ventrikül işlev bozukluğu olmadığına ortaya konması gerekir ve bunu ortaya koymak üzere yapılan ekokardiyografik incelemede sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunun en az % 40 olması istenir.

2.8. HKH NAKLİ UYGULAMASININ AŞAMALARI

2.8.1. Hücre Toplama İşlemi (Harvesting)

Kemik iliğinden kök hücre toplanması: Kemik iliği hematopoietik kök hücrelerin esas kaynak yeridir. Ayrıca erişkinlerin diğer organlarına özgü kök hücreler için de kaynaktır (24). Vericiye steril şartlarda anestezi verilerek posterior iliak kanattan aspirasyonlar yapılır (25). Vericiden 10-15mL/kg (verici) kemik iliği aspiratı toplanır. Bu işlem sonrasında kemik iliği, kapalı sistem filtrelerden geçirilir. Günümüzde çok tercih edilen bir yöntem değildir.

Periferik kandan kök hücre toplanması: Periferik kanda normalde çok düşük sayıda kök hücre bulunur (26). Granülosit koloni stimülasyon faktörü (GCSF) ve c-KİT ligandı gibi rekombinan hematopoietik büyüme faktörlerinin başlanmasından 5-6 gün sonra kanda kök hücre sayısı en yüksek düzeyde görülür. Kök hücre bu zirve esnasında

toplanmaya çalışılır. Bir nakil için alıcı vücut ağırlığının her kilogramı başına en az 5×10^6 CD34+ hücre toplanması gereklidir (27,28).

2.8.2. Hazırlama Protokolü

HKH nakli yüksek doz kemoterapi uygulaması gerektirir. Nakil öncesi uygulanan birçok kemoterapi ilacının çok önemli yan etkileri vardır. Hazırlama rejiminde kullanılan kemoterapi ilaçları ve diğer ilaçlara bağlı olarak ortaya çıkan mukozit gibi toksisitelere karşı dikkatli olunmalıdır. Böbrek ve karaciğer hasarı oluştuğunda ilacın klirensi düşebilir, böylelikle yükselen ilaç seviyeleri ve organ hasarına neden olabilir.

Hazırlama protokolünde önceleri tüm vücut ışınlama (TVI) ve siklofosfamid(CY) kullanılmıştır (29). Daha sonra bir grup araştırmacı tarafından busulfan + siklofosfamid (BuCy) protokolünü geliştirilmiştir (30). Bu protokol ile CY+TVI arasında sağ kalım açısından fark olmadığı bildirilmiştir (31).

Siklofosfamid; alkileyici bir ajandır. Hepatik metabolizma ile sitotoksik ürünlere dönüşür. En önemli doz kısıtlayıcı yan etkisi hemorajik miyokardittir. Hızlı gelişen, inatçı kalp yetmezliği, perikardiyal effüzyon kliniği ile ortaya çıkar. EKG bulgusu voltaj düşüklüğü olup ölümcül seyreder (32).

Ifosfamid; alkileyici bir ajandır. Doz kısıtlayıcı yan etkileri renal toksisite ve toksik ensefalopatidir. Renal hasar iki şekilde karşımıza çıkabilir. Birincisi metabolik asidoz tablosudur. Renal tübüler asidoz (RTA) şeklinde karşımıza çıkan bu tablo, sık görülen bir yan etkisidir. İkinci tip böbrek hasarının nedeni olan hemorajik sistit de toksik metabolitler, özellikle akrolein ile ilişkilidir. Hemorajik sistit komplikasyonunu önlemek için alkali hidrasyon (bikarbonatlı ve potasyum klorür içeren mayi) veya mesna (2 merkaptotansülfonat) kullanılır. Mesna içerisindeki sülfhidril grubu idrardaki alkileyici metabolitleri bağlamak suretiyle toksisiteden korumaktadır.

Thiotepa/Melfalan; alkileyici ajanlardır. Doz kısıtlayıcı yan etkileri mukozittir. Hava yolu obstruksiyonuna neden olarak hayatı tehdit edebilirler. Tedavide genel destek önlemleri uygulanır.

Busulfan; alkileyici bir ajandır. Myeloid hücreler üzerine daha fazla etkiye sahiptir. Doz kısıtlayıcı kemik iliği dışı toksisiteleri; mukozit, pnömonitis tablosu ve hepatik

venookluzif hastalığıdır (VOH). Ayrıca Busulfan halkası merkezi sinir sistemine (MSS) geçerek epileptik nöbetlere neden olabilir. MSS toksisitesini önlemek için nakil öncesinde fenitoin tedavisi başlanıp, busulfan tedavisi sonrası 24 saate kadar devam edilir.

Nitrozürelere; alkileyici ajanlardır. Hepatik VOH ve pulmoner fibrozis gibi yan etkileri mevcuttur.

Platin bileşikler; DNA'ya kovalent bağlanır. Cisplatinin nefrotoksikite ve periferik nöropati gibi iki önemli yan etkisi mevcuttur. Carboplatin ise hepatotoksik ve ototoksik, ancak daha az nefrotoksiktir.

Cytarabin; bir deoksistidin analogudur. Nörolojik toksisitesi belirgindir. İdiyopatik pulmoner ödem tablosu diğer önemli bir yan etkisidir ve geliştiğinde sıklıkla ölümcül seyretilmektedir.

Etoposid; çok yüksek dozlarda kullanıldığında gelişen önemli doz kısıtlayıcı yan etkileri hepatotoksikite, kardiyak toksikite ve mukozittir.

2.8.3. İmmüsupresyon

Allojenik greft alıcılarına greft rejeksiyonunu önlemek ve akut GVHH profilaksisi için immüsupresif ilaçlar başlanmaktadır. Genellikle siklosporin veya takrolimus ile birlikte metotreksat başlanır. Kullanılan diğer immüsupresif ajanlar ise mikofenolat mofetil ve sirolimustur (33).

2.8.4. Nakil

Nakil öncesi yaşamsal bulgular açısından kararlı durumda olan hasta, kök hücreler verilirken ve verildikten sonra ortalama bir saat süreyle kardiyak açıdan monitöre bağlanarak izlenir. Sık aralıklarla hastanın yaşamsal bulguları takip edilir. İdrar çıkışı yakından izlenir. İnfüzyon başlamadan önce ön ilaç olarak antihistaminik ve antiemetik ilaçlar intravenöz (İV) yoldan yapılır. HKH'ler 30-60 ml'lik bölümler halinde verilir, ardından % 0.05'lik NaCl solüsyonuyla ile damar yolu yıkanır. HKH'ler ilk birkaç dakika 5-10 ml/dk hızında dikkatlice monitörde izlenerek verilir. Daha sonra infüzyon dozu hasta tolere ettikçe artırılır (34).

2.8.5. Komplikasyonlar

HKH nakli için kullanılan yüksek doz kemoterapi hastada ya doğrudan toksisiteye neden olmaktadır ya da uzamış immun yetmezlik ve gecikmiş toparlanma nedeniyle komplikasyonlara yol açabilmektedir. Komplikasyonlar için risk faktörlerinin önceden bilinmesi, o riske özel destek bakımının planlanmasını mümkün kılar ve sonuç olarak nakil ilişkili morbidite ve ölüm oranları azaltılmış olur.

HKH nakli ile ilişkili bilinen komplikasyonlar Tablo 3’de görülmektedir.

Tablo 3. HKH Nakli sonrası erken ve geç komplikasyonlar

KİN Komplikasyonları
Erken Dönem Enfeksiyonlar Sepsis Graft yetmezliği Akut graft versus host hastalığı Hemorajik sistit Karaciğerle ilgili komplikasyonlar (VOH, transaminaz yüksekliği) Akciğerle ilgili komplikasyonlar Akut böbrek hasarı Diğer; kanama, ilaç reaksiyonları, myokardit vb.
Geç Dönem Kronik graft versus host hastalığı (katarakt, kuru göz,vb.) Bronşiolitis obliterans, BOOP Endokrin bozukluklar (hipotroidi, hipogonadizm) Demineralizasyon, avasküler nekroz Nüks hastalık İkincil maligniteler Böbrekle ilgili geç komplikasyonlar; -Kronik böbrek yetmezliği, -Glomerül hastalıkları; (membranöz nefropati, minimal değişiklik hastalığı) -Radyasyon nefriti

Tablo hazırlanırken Hemology Basic Principles and Practice.(4th ed.) adlı kitaptan yararlanılmıştır.

2.8.5.1. Akut GVHH

Allojenik HKH nakli yapılan hastalar, verici lenfositlerinin alıcısındaki antijenlere karşı verdiği bir reaksiyon olarak tarif edilen ‘greft-versus host hastalığı’ ile karşılaşma riski altındadır. Akut GVHH aynı zamanda donör lokosit infüzyonu işlemi ile de gelişebilmektedir. Genellikle transplant sonrası ilk 100 gün içinde gelişir. Akut GVHH’nın tipik olarak hedef organları olan deri, karaciğer ve barsağa zarar verdiği bilinse de, beyin, böbrek ve akciğeri de ilgilendiren sistemik bir hastalık olduğu düşünülmektedir (35).

Tablo 4. Akut GVHH, Glucksberg derecelendirmesi

Evre	Deri	Karaciğer	Barsak
0	GVHH’ye bağlı herhangi kızarıklık yok	Bilirubin < 2mg/dL	Şikayet yok
I	Vücut yüzeyinin %25’den az kısmının ilişkili şikayet olmadan makulopapüler döküntü ile kaplı olması	$2 \leq \text{Bilirubin} < 3 \text{mg/dL}$	İshal >500-1000mL/gün; bulantı ve kusma
II	Vücut yüzeyinin %25 ile %50’i arasındaki kısmının makulopapüler döküntü veya kaşıntılı eritem ve ilgili şikayetlerle kaplı olması; veya lokalize deri soyulmaları	$3 \leq \text{Bilirubin} < 6 \text{mg/dL}$	İshal >1000-1500mL/gün; bulantı ve kusma
III	Yaygın eritrodermi veya bül oluşumuyla birlikte semptomatik maküler, papüler, veziküler erüpsiyonlar veya vücut yüzeyinin %50’den fazlasında deri soyulmaları	$6 \leq \text{Bilirubin} < 15 \text{mg/dL}$	İshal >1500ml/gün; bulantı ve kusma
IV	Yaygın ekfoliyatif dermatit veya ülseratif dermatit veya bül oluşumu	Bilirubin $\geq 15 \text{mg/dL}$	İleus ile birlikte veya değil şiddetli karın ağrısı

2.8.5.2. Karaciğer ile İlgili Komplikasyonlar

Karaciğer hasarı HKH nakli esnasında sık görülen bir komplikasyondur ve nakil sonrası erken dönemde ek problemlere yol açar ve ölüm açısından yüksek risk oluşturur. Hastanın karaciğer yönüyle değerlendirmesi nakil öncesi başlar, nakil sonrası sistemli bir takip gerektirir.

Nakil sonrası erken dönemde transaminaz yüksekliğinin en sık nedenleri ilaç toksisitesi, venookluzif hastalık, akut hepatik GVHH ve enfeksiyonlardır (36).

Veno-okluzif hastalık (VOH) veya yeni tanımıyla 'sinüzoidal obstrüksiyon sendromu', HKH nakli sonrası erken dönemde gelişen, sıklıkla hazırlama rejimleriyle ilişkili hepatik toksisitedir. Üç önemli belirti ve bulgusu mevcuttur. HKH nakli sonrası ilk 20 gün içinde bu belirti ve bulgulardan iki veya daha fazlasının olmasıyla VOH tanısı konur. Bu belirtiler sarılık (bilirubin>2 mg/dL), kilo alma veya sıvı yüklenmesi (bazal kiloya göre >%2 artış), ve KC büyümesidir (genellikle ağrılıdır). Nakil tipinin allojenik HKH nakli olması, vericinin akraba dışı olması, HLA uyumsuzluğu, kök hücre kaynağının kemik iliği olması, yaşlılık, kadın cinsiyet ve HKH nakli öncesi transaminaz yüksekliği VOH riskini yükseltir (37).

2.8.5.3. Akciğer ile İlgili Komplikasyonlar

Engrafman sendromu; G-CSF ile uyarılmış yeni nötrofillerin kanda ortaya çıkmasından 24-48 saat önce endojen sitokin salınımıyla gelişen klinik tablo olarak tanımlanır. Enfeksiyon olmadan yüksek ateş, deri kızarıklığı gibi belirtiler ve hipoksi, akciğerde infiltrasyonlar gibi bulgular görülebilmektedir (38).

Yaygın alveoler kanama; sinüzoidal obstrüksiyon sendromunun akciğerde görülen şekli olarak tarif edilir. HKH nakli sonrası ilk 30 günde görülebilir. Nefes darlığı, kuru öksürük, takipne, oksijen tedavisi gerektiren hipoksemi, radyolojik incelemede bölgesel veya yaygın infiltrasyonlar tipik semptom ve bulgularıdır (39). Her iki komplikasyonun tedavisinde de steroid tedavisi genel yaklaşımdır.

İdiyopatik pnömoni sendromu; allojenik HKH nakli hastalarının yarısında enfeksiyon dışı yaygın akciğer hasarının önemli bir sonucudur. İdiyopatik pnömoni sendromu gelişimi için belirtilen risk faktörleri; altta yatan hastalığın hematolojik malignite olması, akut GVHH ve ileri yaşıdır (40).

Enfeksiyöz pnömoniler; immunsupresif hastalarda sık karşımıza çıkan etkenler CMV, Aspergillus türleri ve Pnömosistis Jiroveci' dir (41).

2.8.5.4. Enfeksiyonlar

HKH nakli hastalarında bakteriyel, viral ve mantar enfeksiyonu sıklığı artmıştır. Enfeksiyonlara karşı birincil korunmada önerilenler, daha kısa nötropeni süresinin sağlanması ve GİS mukozit ağırlığının daha hafif atlatılmasıdır (42). Nakil sonrası engrafman öncesi dönemde bakteriyel ve fungal enfeksiyonlar nötropeni ve mukozal hasar dolayısıyla daha sık görülürken, engrafman sonrası erken dönemde GVHH ve GVHH tedavisine bağlı hücresel bağışıklık eksikliği nedeniyle viral enfeksiyonlar özellikle CMVenfeksiyonu sıktır (43). En sık bakteriyel ve fungal etkenler; stafilkoklar, streptokoklar, E.Coli, Klebsiella, Psödomonas, Candida ve Aspergillus türleridir (44). CMV enfeksiyonu solid organ nakli ve hematopoietik kök hücre nakli alıcılarında en sık görülen viral enfeksiyondur. Bununla birlikte son 20 yılda virüs izolasyonunda elde edilen teknolojik gelişmeler neticesinde hastaların tanısı erken konmakta ve semptomatik olmadan tedavileri başlanmaktadır (45).

2.8.5.5. Sepsis

Sepsis, vücudun steril olan dokularının mikroplar tarafından invazyonu veya diğer bir tanımla vücudun enfeksiyonlara karşı savunmasıdır. HKH nakli hastaları uzun nötropeni, mukozit, immunsupresan ilaç kullanımı nedeniyle enfeksiyon ve sepsis için kat kat artmış risk altındadır (46).

2.8.5.6. Hemorajik Sistit

Hemorajik sistit, HKH nakli sonrası sık görülen bir komplikasyondur. Bu tablo klinikte böbrek yetmezliği olmadan veya böbrek yetmezliği ile birlikte böğür ağrısı, idrarda yanma, mikroskobik hematüri, makroskobik hematüri gibi değişik klinik tablolarla karşımıza çıkabilir. Hemorajik sistite, hazırlama rejiminin direkt toksisitesi veya virüslerden BK Polyoma virüsü ve Adenovirusler sebep olabilmektedir. Böbrek yetmezliğinin viremiye yoksa virüriye mi bağlı olduğu bilinmemektedir (47).

2.8.5.7. Böbrekle İlgili Komplikasyonlar

Kronik böbrek yetmezliği: Bu konudaki ilk araştırmaların sonuçlarına göre, myeloablatif allojenik HKH nakli yapılan hastaların %20'sinde kronik böbrek hastalığı (KBH) gelişmektedir. Bu hastalarda gelişen KBH'nın çoğunlukla radyasyon nefritine

bağlı olduğu ileri sürülmüştür (48). HKH nakli sonrası KBH gelişimini araştıran bir diğer araştırmada ise KBH sıklığı %16.6 bulunmuştur. KBH etyolojisinde en sık suçlanan faktörler; geçirilmiş ABH, kronik GVHH, uzun süre kalsinörin inhibitör ilaç kullanımı ve total vücut ışınlamasıdır (49).

Glomerül hastalıkları: HKH nakli sonrası böbrek biyopsisi yapılan hastalarda en sık glomerül lezyonları membranöz nefropati ve minimal değişiklik hastalığıdır (50).

Radyasyon nefropatisi: Anemi, azotemi, hipertansiyondan oluşan bir sendromdur. Total vücut ışınlamasına bağlı gelişebilen bu tablo nakil sonrası ortalama 6-12. ayda görülmeye başlar (51).

2.9. AKUT BÖBREK HASARI

Myeloablatif HKH nakli yapılan hastalarda erken dönemde ABH görülme sıklığı %30 ile %90 arasında değişmektedir (52). Allojenik HKH nakli hastalarında daha yüksek oranda gözlemlendiği bildirilmiştir (52). Böbrek fonksiyon bozukluğu tanımı için önceki çalışmalarda akut böbrek yetmezliği (ABY) terimi kullanılırken Parikh ve ark.'nın 2008'de yayınlanan çalışmasında ve Liu ve ark.'nın 2007'de yayınlanan çalışmasında akut böbrek hasarı (ABH) terimi daha çok tercih edilmiştir (53,54).

HKH nakli sonrası ABH gelişimi ile ilgili kapsamlı eski çalışmalardan biri 1986 yılında Zager ve ark. tarafından yapılan retrospektif çalışmadır (1). 272 kemik iliği transplantasyon hastasını içeren bu çalışmada, ABH insidansı nakil tipi ayrımı yapılmadan değerlendirilmiştir. Bu çalışmada ABH tanımı serum kreatinin değerinin ikiye katlanması olarak belirtilmiş ve ABH'nın hastaların %53'ünde geliştiği bildirilmiştir (1).

Parikh ve ark.'nın erişkin allojenik HKH nakli hastalarında ABH sıklığını araştırdığı çalışmada böbrek hasarını üç evreye ayrılarak incelenmiştir (2). Bu çalışmada böbrek fonksiyon bozukluğu aşağıdaki şekilde tanımlanmıştır:

- Evre 0: böbrek fonksiyon testleri normal;
- Evre 1: GFH'da %25'i aşan düşme olmasına rağmen serum kreatinin düzeyindeki artışın 2 katın altında olması;
- Evre 2: Serum kreatinin düzeyinde en az 2 kat artış olması;

- Evre 3: Serum kreatinin düzeyinde en az 2 kat artış olması ve HD gereksinimi olması (2).

Noel ve ark. HKH nakli sonrasında ABH gelişme zamanına göre nakil sonrası süreyi 4 aşamaya ayırmışlardır (55):

Aşama 1: Nakil sonrası ilk 2 haftadır. Bu aşamada ABH gelişimini tetikleyici faktörler sepsis, nefrotoksik ilaçlar, veno-oklüzif hastlık olarak belirtilmiştir.

Aşama 2: Nakil sonrası 2. hafta ile 3 ay arası süredir. Böbrek hasarı akut GVHH ve ilgili komplikasyonlarla başlatılmaktadır.

Aşama 3: Nakil sonrası 3 ay – 6 ay arasındadır. Bu dönemde böbrek hasarını tetikleyen faktörler kronik GVHH ve hemolitik üremik sendrom olarak karşımıza çıkmaktadır.

Aşama 4: Nakil sonrası 6 aydan sonrası dönemdir. Radyasyon sekeline bağlı böbrek fonksiyon bozukluğu ve glomerülonefrit gelişme zamanıdır.

Bu çalışmaların ışığında, ABH gelişimi etkileyecek muhtemel etkenler nakil sürecinde ortaya çıkış zamanına göre aşağıdaki şekilde sıralanabilir:

A. Tümör lizis sendromu (TLS): Kemoterapi ve radyoterapi etkisiyle hızlı yıkıma uğrayan hücrelerden açığa çıkan ürik asit ve fosfat böbrek tübüllerinde çökerek tıkanıklığa ve böbrek yetmezliğine neden olabilir. Fakat nakil hastalarının çoğunun nakil öncesi remisyonda olmasından dolayı TLS, nakil hastalarında nadir görülmektedir. Ayrıca nadir görülmesinin diğer nedenleri bu hastaların hidrasyonunun daha iyi yapılması, idrar alkalinizasyonunun yapılması ve sıklıkla allopurinol tedavisinin zamanında kullanılmasıdır (56).

B. Sepsis: HKH nakli hastaları derin nötropeni nedeniyle mantar ve bakteri kaynaklı sepsis için risk altındadır. Sepsis sonucu olarak damar genişlemesi, damar içi sıvının damar dışına sızması vb. nedenler böbrekte hipoperfüzyona neden olmaktadır. Ayrıca sitokin aracılı böbrek damarlarında kasılma ve böbrek içi enflamasyon, kompleman aracılı böbrek hasarı gibi nedenler sepsisteki böbrek hasarının diğer nedenleridir. Bakteriemi ve sepsis tedavisi için kullanılan aminoglikozitler ve amfoterisin B

tedavisinin de sepsisteeki böbrek hasarı gelişiminin önemli nedenleri olduğu bilinmektedir (1).

C. Hepatik venookluzif hastalık: Radyoterapi ve kemoterapi sonrası hepatik venüllerin endotelinde gelişen hasar tromboz oluşumuna neden olmakta, ardışık olarak sinüzoidal ve portal hipertansiyon gelişebilmektedir. Bu tablo ile ilişkili olarak vücutta sıvı birikimi, periferik ödem, kilo alma ile hepatorenal sendroma benzer bir klinik durum ortaya çıkabilmektedir. Myeloablatif AHKH nakli hastalarında OHKH nakli hastalarından daha sık görüldüğü saptanmıştır (57).

D. HKH nakli ile ilişkili trombotik mikroanjiyopati: Bu hastalarda TTP tanısı koymak zordur. Çünkü HKH nakli hastalarında anemi, trombositopeni, böbrek fonksiyon testi bozukluğu, ateş ve nörolojik bozuklukları açıklayacak birçok neden bulunmaktadır. Tanı için tekrarlayan periferik yayma incelemeleri ile hastanın kliniğini beraber değerlendirmek gerekir (58).

E. Kalsinörin inhibitörlerine bağlı nefrotoksisite: Siklosporin ve takrolimus, her ikisi de böbrek damarlarında, özellikle glomerül afferent arteriyolnde, vasokonstrksiyona neden olur ve ilacın serum konsantrasyonu ile orantılı olarak böbrek fonksiyonlarında azalmaya neden olabilirler (56).

F. Graft versus host hastalığı (GVHH): İstatistiksel olarak GVHH böbrek yetmezliği ile ilişkili bulunmasa da bazı yazarlar; GVHH'nın tübül iltihabı ve nefrotik sendroma neden olan glomerül depolanmalarına neden olan sitokin ve immün aracılı böbrek hasarı etkisinin olabileceğini kabul etmektedir (59). GVHH olan farelerin böbrek biyopsilerinin patolojik incelemesinde böbreklerin ağır şekilde sitotoksik T lenfositlerce infiltrate olduğu görülmüştür. Bu görüş de GVHH'nın böbrekleri de etkilediği tezini desteklemektedir (60).

G. ABH'na yol açabilen diğer sebepler; Akciğer toksisitesi (4), ileri yaş (61), yüksek riskli malign hastalık grubu (4), artmış komorbidite skoru (4), hazırlama rejiminin birarada nefrotoksik ilaç barındırması (61).

2.10. AKUT BÖBREK HASARI TANIMI

Güncel kabullere [Akut Diyaliz Kalite Girişimi, Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI), National Kidney Foundation (NKF)] göre akut böbrek hasarı veya yetmezliği; böbrek yapısında veya fonksiyonlarında değişikliğe neden olan bir hasarın neden olduğu böbrek fonksiyonlarında ani düşme ile karakterize tabloyu ifade etmektedir (62). Hastalar serum kreatininde hafif yükselmeden, idrar çıkımının hiç olmadığı anürik böbrek yetmezliğine kadar değişik klinik tablolarda karşımıza çıkabilir (62).

ABH'nı değerlendirmek için daha önce değişik evrelendirmeler kullanılmış olsa da son çalışmalarda yaygın olarak RIFLE sınıflaması kullanılmaktadır.

Tablo 5. ABH'nda RIFLE sınıflaması

Sınıf	GFH kriteri	İdrar miktarı kriteri
Risk	Serum kreatinin düzeyinin 1.5 kat artması veya GFH'nda >%25 düşme	İdrar çıkışı 6saat içinde <0.5ml/kg/saat
'Injury' (Hasar)	Serum kreatinin düzeyinin 2 kat artması veya GFH >%50 düşme	İdrar çıkışı 12 saat içinde <0.5ml/kg/saat
'Failure' (Yetmezlik)	Serum kreatinin düzeyinin 3 kat artması, GFH >%75 azalma veya serum kreatinin düzeyi >4mg/dl iken ani >0.5mg/dl artış	İdrar çıkışı <0.3ml/kg/saat x 24 saat veya 12 saatlik anüri
'Loss' (Kayıp)	Devamlı ABH, 4 haftadan uzun süreyle böbrek fonksiyonlarının tamamen kaybı	
SDBY (son dönem böbrek yetmezliği)	Böbrek fonksiyonlarının 3 aydan daha uzun süreli ve kalıcı bozukluğu	

Tablo Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) grup tarafından hazırlanan sınıflama Türkçeleştirilerek kopyalanmıştır.

2.10. HKH NAKLİ UYGULANAN HASTALARDA ABH VE ÖNLEME ÇABALARI

HKH nakli hastalarında oldukça fazla sayıda böbrek yetmezliğine neden olan faktör bulunduğu için, öncelikli çabalar, hasara neden olan faktörleri mümkün mertebe azaltmaya yönelik olmaktadır. Kayda değer bir ilerleme, tümör lizis sendromunun

günümüzde sıvı tedavisi, bikarbonat replasmanı ve allopürinol kullanımıyla ile genellikle önlenebilmesidir. Günümüzde sepsis takibinde; antibiyotik tedavisindeki ilerlemeler, yoğun insülin tedavisi, aktif protein C ve fizyolojik doz kortikosteroidler ile daha başarılı olunmaktadır. Hepatik VOH'ın antikoagülanlar/fibrinolitikler ile tedavisinde farklı sonuçlar bulunmuştur. Nakil ile ilişkili trombotik mikroanjiyopati tedavisinde ve teşhisinde hala tedavi sonuçları yetersizdir. Bu hasta grubunda uygulanan plazma değişimi çoğunlukla tedavi edici değildir ve potansiyel olarak tehlike bulunmaktadır (52).

Tablo 6. ABH hasarı gelişen hastalarda öneriler (63)

ABH Hasarı Gelişen Hastalarda Öneriler
1. Hipotansiyondan korunmak için azami gayret gösterilmesi. 2. Bazal serum kreatinin düzeyinde 0.5 mg/dl artan her hastanın ABH açısından değerlendirilmesi. 3. Postrenal nedenlerin ekarte edilmesi. 4. Prerenal nedenlerin dışlanması (sıvı açığı, kanama, kalp yetmezliği, nonsteroidal antienflamatuar ilaçlar, anjiyotensin-konverting enzim inhibitörleri vb.). 5. İdrar sedimentinin incelenmesi (kahverengi granüler silendirler ATN; eritrositler glomerülonefrit / vaskülit; temiz sediment prerenal azotemi lehine yorumlanır). 6. Sıvı dengesinin sağlanması ve hiperkalemi varsa tedavi edilmesi. 7. Hasta ilaçlarının yeniden gözden geçirilmesi. 8. Aşırı sıvı yüklemesine karşı tedbirli olunması. 9. Diyaliz ihtiyacı olup olmadığının değerlendirilmesi.

HKH nakli sonrası gelişen ağır ABH mortaliteyi artırmaktadır (3). Bir araştırmaya göre diyaliz gerektiren ABH gelişen hastalarda mortalite % 80'i aşmaktadır (52). Yaşayan hastalarda ise KBH gelişme riskinin arttığı ileri sürülmektedir (52). Tüm bu nedenlerle ABH gelişiminin erken belirteçleri ve önleyici stratejiler sürekli araştırılmaktadır. Plazmada Nötrofil Gelatinase Associated Lipokalin (NGAL) ve Cystatin-C ve idrarda yine NGAL, IL-18, Kidney Injury Molecule-1(KİM-1) vb. mediyatörlerin böbrek hasarında, kreatinininden daha önce artış gösterdiği ileri sürülmüştür (64). Bazı araştırmalar, bu belirteçlerden bazılarının böbrek hasarını öngörme bakımından daha duyarlı olduğunu ileri sürmektedirler (64). Bazı araştırmaların sonuçları, tümör nekroze

eden faktör alfa'nın (TNF α) HKH nakli ile ilişkili toksisitelerin çoğunun gelişiminden sorumlu olduğunu ileri sürmektedir (65). Pentoksifilin, siprofloksasin ve prednizolon uygulamalarının; TNF- α üretim ve sekresyonunu azalttığına dair veriler mevcuttur (66). Pentoksifilin kullanımının ek faydaları da olduğu, mesela VOH, ABH, GVHH, mukoziti azalttığı da ileri sürülmüştür (66). Öte yandan, bu ilaçlar birlikte de denenmiş, fakat ABH ve diğer komplikasyonlarda bu üçlü tedavinin faydası gözlenmemiştir (65). Silastatin ve yeşil çay özütünün, siklosporine bağlı akut nefrotoksisite için koruyucu olduğu öne sürülmüştür (67,68). Hayvan deneylerinde kemik iliği kaynaklı kök hücrelerinin böbrek hasarının tamirinde rol aldığı gözlenmiştir (69). Başka bir çalışmada ise hematopoietik ve mezenkimal kök hücrelerin böbrek hasarı tamirinde görev almadığı belki multipotent erişkin progenitor hücrelerin bu yönde ümit verici olabileceği ileri sürülmüştür (70).

2.11. BU ÇALIŞMANIN AMACI

HKH nakli sonrası gelişen ABH, sık görülmesine rağmen patogenezi, risk faktörleri, klinik seyri, önlenmesi ve tedavisi konusunda birçok belirsizlik bulunmaktadır. Yukarıda da belirtildiği gibi HKH nakli giderek artan sayıda uygulanan ve yaygınlaşan bir tedavidir ve bu durumda gelecekte HKH nakli sonrası ABH gelişen olgu sayısının azaltılması daha çok önem kazanacaktır. Konu hakkındaki belirsizliklerin ve çelişkili bilgilerin en önemli sebebi HKH nakli tedavisinin hala yeni sayılabilecek bir tedavi olmasından kaynaklanıyor olabilir.

Bu çalışmada HKH nakli yapılan hastaların ABH'nın temel göstergeleri kullanılarak yakından izlemi amaçlanmıştır. Yakın izlem sonucunda erken belirlenen ve giderilebilen risk faktörlerinin en aza indirilmesinin ABH klinik seyrine etkisinin de ortaya konması hedeflenmiştir. Aydınlatılmaya çalışılan konular arasında; HKH nakli olgularında ABH gelişme sıklığı, risk faktörleri, yüksek riskli zaman dilimi bulunmaktadır. Bu çalışmada cevap aranan bir diğer soru da, hasta ağırlığı başına nakledilen HKH sayısı ile ABH gelişimi arasında bir ilişki olup olmadığıdır.

3. MATERYAL VE METOD

Bu çalışma Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bölümü Kemik İliği Transplantasyon Ünitesi'nde prospektif olarak yapıldı. Etik kurul onayı alındıktan sonra, Mart 2007 – Mart 2008 tarihleri arasında HKH nakli yapılmak üzere kemik iliği transplantasyon ünitesine yatırılan hastalar araştırmaya dahil edildi. Tüm hastalar, HKH nakil sürecinin ilk 100 günü boyunca akut böbrek hasarı belirti ve bulguları yönünden yakından takip edildi. Araştırmaya son dönem böbrek yetmezliği olan hastalar dışında tüm kemik iliği nakil hastaları alındı.

Çalışmaya kabul edilen hastalardan, bilgilendirilmiş onam formu alındıktan sonra, dosya numaraları, yaş, cinsiyet, tanı, tanı tarihi gibi bilgileri kaydedildi. Tüm hastalara renal ultrasonografik inceleme yapılarak her iki böbrek boyutunun normal, obstrüktif lezyon veya taş olmadığından emin olundu. Yapılacak HKH naklinin tipi, donör akrabalığının olup olmadığı, HLA uyumluluk verileri ve uygulanacak hazırlama rejimi takip formuna kaydedildi.

Tüm hastalara ait tam kan sayımı verileri (hemogloblin düzeyi, beyaz küre ve trombosit sayısı) kaydedildi. Tüm hastalarda 8-10 saatlik açlığı takiben alınan kan örneklerinden yapılan biyokimyasal incelemede; açlık glukozu, serum transaminazları, kan üre azotu (BUN), kreatinin, kalsiyum, fosfor, sodyum, potasyum, klor, total protein, albümin, magnezyum ve bikarbonat düzeyleri ölçüldü.

Tüm hastalardan, hastaneye yattıkları ilk 3 gün içinde 24 saatlik idrar toplandı. Bu işlem, kemik iliği nakli yapılan gün başlangıç kabul edilerek, nakil sonrası +7, +14, +21, +30, +60 ve +90. günlerde tekrar edildi. Biriktirilen 24 saatlik idrar örnekleri, esas

olarak, kreatin klirensi belirlenmesi için kullanıldı. Bununla beraber, yine biriktirilmiş 24 saatlik idrar örneklerinde mikroprotein/kreatinin, sodyum, kalsiyum düzeyi ölçüldü ve mikroalbüminüri varlığı araştırıldı. İdrar mikroprotein / kreatinin oranı 0.2 üzeri değerler proteinüri olarak kabul edildi. Fraksiyone sodyum (FENa) ve kalsiyum (FECa) ıtrahı ölçümleri aşağıdaki formüllerle yapıldı:

$$FENa (\%) = \frac{\text{İdrar Na (mEq/L)} \times \text{Serum Kreatinini (mg/dl)}}{\text{İdrar Kreatinini (mg/dl)} \times \text{Serum Na (mEq/L)}}$$

$$FECa (\%) = \frac{\text{İdrar Ca (mg/dl)} \times \text{Serum Kreatinini (mg/dl)}}{\text{İdrar Kreatinini (mg/dl)} \times \text{Serum Ca (mg/dl)}}$$

Engrafman süreleri her hasta için ayrı ayrı kaydedildi. Takip boyunca tedaviye eklenen ilaçlar ve başlanma gerekçeleri (nötropenik ateş ve / veya dokümente enfeksiyon gibi) kaydedildi. GVHH, KCFT bozukluğu, akciğer komplikasyonları, hemorajik sistit ve sepsis gibi gelişen tüm komplikasyonlar ve ayrıca kullanılan immünsüpresif ilaç isimleri, dozları ve ölçüldüyse kan düzeyleri kaydedildi

Hasta kan ve idrar örneklerinin laboratuvar tetkiklerinin büyük çoğunluğu Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Merkez Laboratuvarı'nda yapıldı. Tam kan sayımı için SYSMEX XT-2000İ cihazı, serum ve kan biyokimyasal tetkiklerinde BECKAMN LX20 oto analizörü, siklosporin ilaç düzeyi ölçümünde DADE BEHRİNG marka cihaz kullanıldı ve her ölçüm için kendine özel kitler kullanıldı. İdrar mikroalbümin düzeyi Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Laboratuvarı'nda manuel radyoimmün assay (RIA) tekniği ile çalışılıp gama sayacında radyoaktivite sayımı yapılarak belirlendi. RIA için hazır Albumin RIA kiti kullanıldı.

Veriler SPSS 15.0 istatistik paket programında değerlendirildi. Verilerin normal dağılıp dağılmadığına Kolmogorov-Smirnov testiyle bakıldı. İki grup karşılaştırmasında normal dağılım gösteren gruplar için bağımsız 2 örnek T-Testi, göstermeyenler için Mann-Whitney U testi kullanıldı. üç ve daha fazla grup karşılaştırmasında normal dağılım

gösterenler için Tek Yönlü Varyans Analizi, normal dağılım göstermeyenler için Kruskal-Wallis Analizi kullanıldı. Nitel değişkenlerin karşılaştırmasında Ki-kare Testi'nin exact yöntemlerinden yararlanıldı. Sürekli değişkenlerin birbirleriyle karşılaştırmasında Spearman R korelasyon analizinden yararlanıldı. $P<0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. HASTALARIN BAZAL KARAKTERLERİ

Araştırmaya alınan 65 hastanın genel demografik özellikleri Tablo 7’de verilmiştir. Hastaların çoğunluğunu erkek hastalar (n=42,%64.6) oluşturuyordu. Önde gelen tanı ise akut myeloid lösemi (n=29,%44.6) idi. Altta yatan hastalığa göre değişik hazırlama protokolleri ve HKH nakli tipi uygulandı.

48 allojenik ve 17 otolog HKH nakil hastası takip edildi. Hiçbir hastaya hazırlama rejimi olarak tüm vücut ışınlaması yapılmadı. Allojenik HKH nakli grubunda 48 hastadan 44 hastaya allojenik HLA tam uyumluluğu olan akrabadan, 2 hastaya allojenik HLA bir uyumsuzluğu akrabadan, 1 hastaya allojenik HLA tam uyumluluğu olan akraba dışı nakil, 1 hastaya da allojenik HLA bir uyumsuzluğu olan akraba dışı donörden HKH nakli yapıldı. Allojenik HKH nakli hastalarının yaş ortancası 26 yıl (12-57), otolog HKH nakli hastalarının yaş ortancası ise 47 yıl (17-61) idi.

Hastaların Tanıları

Çalışmaya alınan hastaların tanıları şu şekildeydi; AML (n=29,%44.6), ALL (n=7,%10.8), lenfoma (n=9,%13.8), aplastik anemi (n=9, %13.8), multiple myelom (n=9, %13.8), myelofibrosis ve myelodisplastik sendrom tanısı olan 1 hasta (n=1, %1.5).

Eşlik Eden Hastalıklar

Hastaların anamnezinde 14 hastada daha önceden bilinen kronik hastalık öyküsü mevcuttu. Bunlar; tip 2 Diabetes Mellitus (n=3), hipertansiyon (n=5), kalp yetmezliği

(n=2), kronik viral hepatitti (n=4). Nakil öncesi değerlendirmede tüberküloz tanısı alan bir hastaya da antitüberküloz tedavisi başlandı. Nakil öncesi iki ay antitüberküloz tedavi aldıktan sonra nakil yapıldı, nakil sonrası da tüberküloz tedavisi de devam etti.

Hazırlama Rejimleri ve Takip Eden İmmünsüpresif Tedaviler

Hastalara uygulanan hazırlama rejimleri şu şekildeydi; 41 hasta (%63.1) busulfan + siklofosfamid (BuCy), 6 hasta (%9.2) fludarabin + siklofosfamid + anti-timosit globulin (ATG) + intravenöz immünglobülin (IVIG), 3 hasta (%4.6) siklofosfamid + ATG + IVIG, 9 hasta (%13.6) melfalan, 6 hasta (%9.2) BEAM [BCNU (karmustin) + etoposit + ARA-C + melfalan] kemoterapi rejimi aldı.

BuCy hazırlama rejiminde busulfan 3.2 mg/kg/gün (-8,-5.gün arası) siklofosfamid 50 mg/kg /gün (-4,-3.gün arası) mesna ile beraber verildi.

Fludarabin+ siklofosfamid + ATG+ IVIG protokolünde; fludarabin 30mg/m²/gün (-9,-6. gün arası), siklofosfamid 10mg/kg/gün (-6,-3.gün arası), ATG 20/mg/kg/gün (-3,-1. gün arası), IVIG 500mg/kg (nakil sonrası +1,+7,+14,+21,+28,+54,+84,+120.gün) olarak verildi.

Siklofosfamid+ATG+IVIG; siklofosfamid 50mg/kg/gün (-5,-2. gün arası), ATG 30mg/kg/gün (-5,-3.gün arası), IVIG 400mg/kg (nakil sonrası +1,+7,+14,+21,+28,+54,+84,+120. günler) olacak şekilde uygulandı.

Melfalan uygulaması ise; -3. gün 140mg/m² olarak verildi.

BEAM hazırlama protokolü verilmiş şeması; BCNU (karmustin) (-8.gün) 300mg/m², etoposit (-7,-4.gün arası) 200mg/m², ARA-C günde 2 kez (-7,-4.gün arası) 100mg/m², melfalan -3.gün 140 mg/m² şeklindeydi.

Allojenik HKH nakli hastalarına greft rejeksiyonunu önlemek amacıyla siklosporin ve metotreksat verildi. Siklosporin nakil öncesi -1. günde 3mg/kg/iv dozunda başlandı. 2-3 hafta İV aldıktan sonra 6mg/kg oral kapsül olarak devam edildi. Haftada 2 kez ikinci saat serum ilaç düzeyi bakıldı. Metotreksat (+1).gün 15 mg/m², (+3 ve +6). günlerde 10mg/m² İV olarak verildi.

Profilaktik Antibiyotik Uygulamaları

Hastalara profilaktik antibiyotikleri hazırlama rejiminin başlandığı gün başlandı. Bunlar; levofloksasin, flukanazol, valasiklovir, trimetoprim/sulfometoksazol (TMS) ve bazen metronidazol tedavisi idi. TMS tedavisi hazırlama rejimiyle beraber başlanıp, (-1). gün kesildi ve engrafman gelişmesi ile beraber yeniden başlandı.

Allojenik HKH nakli hastalarında çoğunlukla Busulfan+Siklofosfamid (BuCy) hazırlama kemoterapi protokolü uygulandı (n=41). Hastaların %56,9'u (n=37) nakil öncesi remisyondaydı. 6 hastada (%12.3) nakil öncesi renal USG ile değerlendirmesinde değişik derecelerde anormal böbrek görüntülenmesi mevcuttu.

Hastaların tanıları, nakil öncesi hastalık durumları, HKH nakli tipi, hazırlama rejimleri, nakil öncesi renal ultrasonografi sonuçları sayı Tablo 7-11'de verilmiştir.

Tablo 7. HKH nakli yapılan hastaların cinsiyetlere göre dağılımı.

Cinsiyet	Hasta Sayısı (n)	%
Kadın	23	35,4
Erkek	42	64,6

Tablo 8. HKH nakli yapılan hastaların primer tanıları.

Tanı	Hasta Sayısı (n)	%
AML	29	44,6
ALL	7	10,8
Aplastik anemi	9	13,8
Lenfoma	9	13,8
Multiple myelom	9	13,8
Myelodisplastik sendrom	1	1,5
Myelofibrozis	1	1,5

Tablo 9. HKH nakli öncesi hastalık aktivitesi.

Hastalık Aktivitesi	Hasta Sayısı (n)	%
Remisyon	37	56,9
Parsiyel remisyon	8	12,3
Remisyonda değil	12	18,5
Kemik iliği aplazisi	8	12,3

Tablo 10. HKH nakli öncesi hazırlama rejimleri.

Hazırlama Rejimi	Hasta Sayısı (n)	%
Busulfan+siklofosfamid	41	63,1
Fludarabin+siklofosfamid	6	9,2
Siklofosfamid+ATG+İVİG	3	4,6
Melfalan	9	13,8
BEAM	6	9,2

Tablo 11. Uygulanan HKH nakli tipleri

KİT Tipi	Hasta Sayısı (n)	%
Allojenik HLA uyumlu akraba	44	67,6
Allojenik HLA uyumsuz akraba	2	3,0
Allojenik HLA uyumlu akraba dışı	1	1,5
Allojenik HLA uyumsuz akraba dışı	1	1,5
Otolog	17	26,1

Tablo 12. HKH nakli öncesi böbrek ultrasonografi (USG) bulguları.

USG Bulguları	Hasta Sayısı (n)	%
Normal	57	87,7
Ekojenite artışı	2	3,0
Her iki böbrek boyutlarında küçülme	3	4,6

4.2. TEDAVİ SIRASINDA GELİŞEN LABORATUAR DEĞİŞİKLİKLER

Hazırlama rejimi sonrası tüm hastalarda derin nötropeni gelişti. Kemoterapi öncesi ortalama beyaz küre sayısı $4200 \pm 2433/\mu\text{l}$ iken nakil sonrası $+7. \text{ gün } 186 \pm 761/\mu\text{l}$ ($p < 0.05$). $+14. \text{ günde}$ ise $1944 \pm 1731/\mu\text{l}$ ($p < 0.05$) idi. Engrafman süresi ortalama 14.6 ± 4.6 gün olarak tespit edildi.

Trombosit sayısı geliş ortancası $150 \times 10^3/\mu\text{l}$ ($7-439$) $\times 10^3/\mu\text{l}$ iken, $+7. \text{ günde}$ $18 \times 10^3/\mu\text{l}$ ($5-159$) $\times 10^3/\mu\text{l}$ değerine düştü ($p < 0.05$). Nakil sonrası $+14. \text{ günde}$ trombosit değeri $48 \times 10^3/\mu\text{l}$ ($5-286$) $\times 10^3/\mu\text{l}$ 'e kadar arttı, ancak bazale göre hala düşük seyretti ($p < 0.05$).

Hastaların hemoglobin değerleri ise 1ve 2. haftada bazale göre belirgin düşüktü ($p < 0.05$). 3.ve 4.haftada artış olmasına rağmen istatistiksel olarak bazale göre hala düşüktü ($p < 0.05$).

Nakil esnasında hastaların potasyum, kalsiyum, total protein, albumin, magnezyum değerleri bazale göre istatistiksel olarak belirgin olarak azaldı. Fosfor, sodyum, bikarbonatta ise bazale göre fark izlenmedi.

4.3. BÖBREK FONKSİYONLARINDAKİ DEĞİŞİMLER

Toplam 3 aylık takip süresi içinde, HKH nakli yapılan 65 hastanın 24'ünde serum kreatinin düzeyinin en az ikiye katlandığı tespit edildi. Bu 24 hastanın tamamı allojenik HKH nakli yapılan hastalardı, başka bir deyişle otolog HKH nakli yapılan hastaların hiçbirinde serum kreatinin düzeyinde ikiye katlanma tespit edilmedi.

Serum kreatinin düzeyi iki kat yükselen 24 hastanın 21'inde kreatinin klirensi tayini yapmak üzere 24 saatlik idrar toplandı (3 hastada 24 saatlik idrar biriktirilemedi). Kreatinin klirensi 21 hastadan 17'sinde %50'den fazla azalmış bulundu. Dört hastada da kreatinin klirensindeki azalma %50'yi bulmayan düzeydeydi (ortalama 37.30 ± 6.47 ml/dk).

HKH nakli yapılan 65 hastanın tümü göz önüne alındığında, 12 hastada serum kreatinin düzeyi iki kat artmamasına rağmen kreatinin klirensi değerinin %50'den fazla azaldığı gözlemlendi. Bu 12 hastada serum kreatinin düzeyindeki ortalama artış yüzdesi %52.22 olarak belirlendi (%0 ile %85 arası değişim tespit edildi). Bu 12 hastanın üçü otolog HKH nakli yapılan hastalardı.

Sonuç olarak, her iki değerlendirme ölçütüne göre değerlendirme yapıldığında (serum kreatinin değerinin ikiye katlanması ve/veya kreatinin klirensinde en az %50 azalma), 65 hastanın 36'sında başka bir deyişle %55.38'inde ABH geliştiği ortaya kondu.

Nakil yapılan tüm hastalar incelendiğinde sadece 14 hastanın RIFLE sınıflamasına girmedikleri görüldü. 'Risk', 'Injury' ve 'Failure' gruplarında sırasıyla 18 hasta (%27.7), 20 hasta (%30.8) ve 13 hasta (%20.0) vardı. ABH gelişen 36 hastanın RIFLE sınıflamasına göre gruplandırıldığında ise 3 hasta 'Risk' grubunda, 20 hasta 'Injury' grubunda ve 13 hasta 'Failure' grubundaydı.

Tablo 13. Hastaların RIFLE Sınıflamasına Göre Dağılımı

Tüm hastaların RIFLE sınıflamasına göre dağılımı			
		Hasta sayısı	%
RIFLE	'risk'	18	27.7
	'injury'	20	30.8
	'failure'	13	20.0
TOPLAM		51	78.5%

Tablo 14. ABH gelişen hastaların laboratuvar değerlerinin zamanla değişimi

Ort±SS: Ortalama±standart sapma

Parametreler (normal aralık)	Geliş Ort±SS	1. hafta Ort±SS	2. hafta Ort±SS	3. hafta Ort±SS	1. ay Ort±SS	2. ay Ort±SS	3. ay Ort±SS
BUN (6-20mg/dl)	11.2±5.0	10.4±8.6	12.8±10.9	13.4±7.1	15.6±7.9	18.7±9.7	15.5±7.4
Kreatinin (0.6-1.3mg/dl)	0.7±0.19	0.75±0.45	0.83±0.36	1.17±0.65	1.37±0.64	1.21±0.60	0.92±0.3
Kalsiyum (8.9-10.3mg/dl)	9.1±0.4	8.5±0.5	8.3±0.7	8.4±0.9	8.6±0.8	9.1±0.5	8.8±0.9
Fosfor (2.4-4.7mg/dl)	4.0±0.9	3.7±0.9	3.8±0.8	4.3±0.8	4.4±0.9	4.3±0.9	4.0±0.7
T.protein (6.1-7.9mg/dl)	6.3±0.6	5.7±0.5	5.4±0.6	5.8±0.7	6.0±0.7	6.4±0.7	6.1±1.0
Albumin (3.5-4.8g/dl)	3.7±0.4	3.2±0.4	3.0±0.4	3.3±0.5	3.4±0.5	3.8±0.5	3.7±0.8
Sodyum (135-153mmol/l)	140±3.1	137±3.9	139±5.9	139±5.2	136±3.4	136±4.8	138±2.2
Potasyum (3.6-5.1mmol/l)	3.9±0.47	3.8±0.52	3.7±0.59	4.1±0.59	4.0±0.60	4.1±0.47	4.1±0.74
Hemoglobin (12-16 g/dl)	10.3±3.4	8.2±2.7	7.9±2.6	9.1±2.8	9.5±2.7	10.3±2.2	10.6±1.9
Beyaz Küre (4.5-11x10 ³ Hc/µl)	3776± 2487	85±84.7	1638± 1608	4081± 2965	4973± 3090	5512± 6744	4447± 2214

ABH gelişen ve gelişmeyen hastalar arasında yaş ve cinsiyet bakımından fark yoktu. ABH gelişen ve gelişmeyen hastalarda verilen ‘CD 34+’ kök hücre sayısı bakımından da fark yoktu (ABH gelişmeyen hastaların ‘CD 34+’ kök hücre sayısı ort. $5.82 \pm 2.26 \times 10^6/\text{kg}$ olarak bulunurken, ABH gelişen hastaların ‘CD 34+’ kök hücre sayısı ort. $6.39 \pm 1.74 \times 10^6/\text{kg}$ olarak bulundu. ABH gelişen ve gelişmeyen hastalarda proteinüri gelişimi ve şiddeti yönünden fark yoktu.

Tablo 15. ABH gelişen/gelişmeyen hastaların karşılaştırılması

	ABH var Ort±SS Ortnc (min-max) n (%)	ABH yok Ort±SS Ortnc (min-max) n (%)	P değeri
Yaş	27 (15-54)	34 (12-61)	A D
Cinsiyet	K %52.4 E %60.9	K %47.6 E %39.1	A D
Altta yatan hastalık	AML%72.4, ALL%57.1, Apl.A%77.8	Lenfoma %88.9, MM %77.8	P<0.05
OKİT	n=3 (% 17.6)	n=14 (% 82.4)	P<0.05
AKİT	n=33 (% 68.8)	n=15 (%31.2)	
CD 34 sayısı	6.3±1.7x10 ⁶ /kg	5.8±2.2 x10 ⁶ /kg	A D
Proteinüri	1.04±1.06	0.87±0.93	A D

Ort±SS: ortalama±standart sapma; Ortnc (min-maks): ortanca değer (minimum-maksimum değer); n (%): n=hasta sayısı(yüzdesi); K: kadın; E: erkek.

ABH gelişen hastaların bazal serum kreatinin değerleri daha düşüktü ($p<0.05$). ABH gelişen hastaların bazal serum kreatinin değerleri ort. 0.70 ± 0.19 mg/dl iken, gelişmeyen hastalarda 0.90 ± 0.30 mg/dl idi.

ABH gelişen hastaların 1.ay ve 2.ay kreatinin klirensi (KK) değerleri gelişmeyen hastalara göre daha düşüktü ($p<0.05$), bazal KK değeri ise daha yüksekti ($p<0.05$). ABH gelişen ve gelişmeyen hastaların sırasıyla:

bazal KK değeri ort. 141.4 ± 41.8 ml/dk'a karşı 108.6 ± 51.9 ml/dk

1.ay KK değeri ort. 81.9 ± 46.6 ml/dk'a karşı 124.4 ± 47.8 ml/dk

2.ay KK değeri ort. 81.3 ± 38.7 ml/dk'a karşı 125.0 ± 49.7 ml/dk idi.

ABH gelişen ve gelişmeyen hastalarda 1. ay hariç fraksiyone sodyum atılımı (FENa) yönünden fark yoktu. Birinci ayda ABH gelişen hastaların FENa düzeyleri daha yüksekti ($p<0.05$).

Diğer zamanlardaki FENa seyri tabloda görülmektedir.

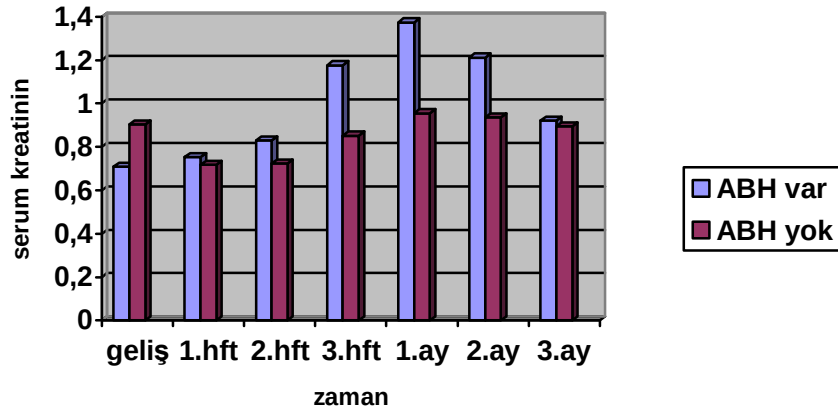
Tablo 16. Hastaların FeNa yönünden değerlendirilmesi

ABH gelişen / gelişmeyen hastaların FENa seyri							
	Geliş	1.hft	2.hft	3.hft	1.ay	2.ay	3.ay
ABH var	0.76±0.39	1.60±1.12	1.91±1.20	2.10±1.52 ^a	1.69±1.33 ^b	1.48±1.29	1.17±0.85
ABH yok	1.03±0.82	1.58±0.84	1.63±0.93	1.60±1.43 ^a	0.76±0.26 ^b	0.90±0.63	0.92±0.45

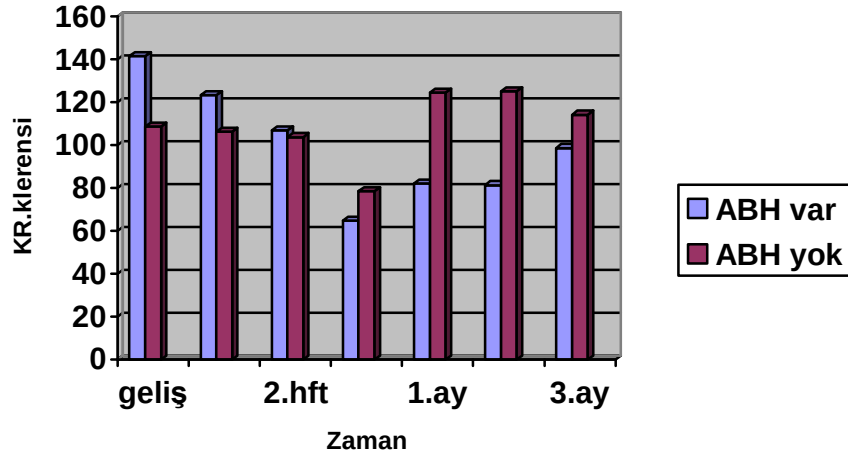
a=hasta sayıları yetersiz

b=istatistik yönden anlamlı

Grafik 1: ABH gelişen ve gelişmeyen hastaların SKr değerinin zamanla değişimi



Grafik 2: ABH gelişen ve gelişmeyen hastaların GFH değerinin zamanla değişimi



4.4. ABH İLE HKH NAKLİ TİPİ ARASINDAKİ İLİŞKİ

Allojenik HKH nakli hastalarında, otolog HKH nakli hastalarından belirgin olarak daha yüksek oranda ABH gelişti. Otolog HKH nakli yapılan 17 hastanın 3'ünde ABH gelişirken, 48 allojenik HKH nakil hastasının 33'ünde ABH geliştiği gözlemlendi.

Tablo 17. Akut böbrek hasarı HKH nakli tipi ilişkisi

HKH NAKLİ TİPİ	Akut böbrek hasarı			
	YOK		VAR	
	Sayı(n)	yüzde(%)	Sayı(n)	yüzde(%)
Allojenik	15	% 31.3	33	% 68.8
Otolog	14	% 82.4	3	% 17.6

4.5. HASTALARIN TANILARI VE BÖBREK FONKSİYONLARININ İLİŞKİSİ

Nakil yapılan hastaların çoğunluğunu akut lösemiler oluşturmaktaydı. AML ve aplastik anemi gruplarında daha yüksek oranda ABH gelişti. 29 AML hastasının 21'inde (%72.4) ABH gelişti. ALL, aplastik anemi, lenfoma ve multiple myeloma hastalarının ABH gelişim oranları 4/7 hasta (%57.1), 7/9 hasta (%77.8), 1/9 hasta (%11.1) ve 2/9 hasta (%22.2) olarak gerçekleşti.

Tablo18. Altta yatan hastalıklar ile ABH gelişimi arasındaki ilişki

	Akut Böbrek Hasarı				
ALTTA YATAN HASTALIKLAR	YOK		VAR		TOPLAM
	(n)	%	(n)	%	
AML	8	%27.6	21	%72.4	n=29 (%44.6)
ALL	3	%42.9	4	%57,1	n=7 (%10.8)
Aplastik anemi	2	%22.2	7	%77.8	n=9 (%13.8)
Lenfoma	8	%88.9	1	%11.1	n=9 (%13.8)
Multiple myelom	7	%77.8	2	%22.2	n=9 (%13.8)
Myelofibrozis	1	%100	0	%0	n=1 (%1.5)
Myelodisplastik sendrom	0	% 0	1	%100	n=1 (%1.5)
TOPLAM	29	% 44.6	33	% 55.4	65 hasta

4.6. HAZIRLAMA REJİMİ İLE BÖBREK FONKSİYONLARINDAKİ DEĞİŞİMİ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN ARAŞTIRILMASI

65 nakil hastasından 41 hastaya (%63.1) hazırlama rejimi olarak Busulfan+ Siklofosfamid (BuCy) verildi. Bu hastaların çoğunluğunu AHKH nakli yapılan hastalar oluşturmaktaydı. OHKH nakli yapılan hastalardan sadece 2 hasta hazırlama rejimi olarak BuCy kemoterapi rejimi aldı. BuCy protokolü alan hastaların bazal, 1. hafta, 2. hafta kreatinin değerleri istatistiksel olarak diğerlerinden düşüktü ($P<0.05$). Bunlar sırasıyla bazal SKr ort. 0.72 ± 0.19 'a karşı ort. 0.91 ± 0.32 , 1.haftada SKr ort 0.64 ± 0.31 'e karşı ort. 0.90 ± 0.42 , 2.haftada SKr ort. 0.74 ± 0.33 'e karşı ort. 0.84 ± 0.23 gibi ortalama kreatinin değerlerine sahipti.

Tablo 19. Kullanılan hazırlama rejimi ile böbrek fonksiyonları arası ilişki

	Akut böbrek hasarı		TOPLAM	
	YOK Hasta Sayısı (Yüzde)	VAR Hasta Sayısı (Yüzde)		
Busulfan+Siklofosfamid	15 (%36.6)	26 (%63.4)	41 (%63.1)	(p>0.05)
Fludarabin+Siklofosfamid	2 (%33.3)	4 (%66.7)	6 (% 9.2)	
Siklofosfamid+ATG+İVİG	0	3 (%100)	3 (% 4.6)	
BEAM	5 (%83.3)	1 (%16.7)	6 (% 9.2)	(p>0.05)
Melfalan	7 (%77.8)	2 (%22.2)	9 (%13.8)	
TOPLAM	29 hasta	36 hasta	65	

4.7. HKH NAKLİ YAPILAN HASTALARIN PROTEİNÜRİ YÖNÜNDEN DEĞERLENDİRİLMESİ

Nakil hastalarının geliş değerlendirmesinde %41.5’inde idrarda mikroprotein/kreatinin oranı 0.2’nin üzerindeydi. Başka bir deyişle hastaların %41.5’inde proteinüri mevcuttu ve fakat hiçbir hastada nefrotik düzeye erişmiyordu. RIFLE sınıflamasına göre ‘Risk’ grubuna giren hastaların mikroprotein/kreatinin oranı ortalaması 0.65 ± 0.49 , ‘Injury’ (hasar) grubuna giren hastalarda 1.19 ± 1.29 , ‘Failure’ (yetmezlik) grubuna giren hastalarda ise 0.81 ± 0.66 idi. RIFLE sınıflamasına göre hastalar proteinüri açısından değerlendirildiğinde gruplar arasında istatistiksel açıdan fark yoktu ($p > 0.05$).

Proteinüri varlığı ile ABH gelişim arasında ilişki tespit edilmedi.

Tablo 20. ABH gelişen ve gelişmeyen hastalarda proteinüri ilişkisi

	ABH var	ABH yok	P değeri
İdrarda mikroprotein/kreatinin	0.87 ± 0.93 (0.08-4.0)	1.04 ± 1.06 (0.18-5.74)	$P > 0.05$

Serum kreatininin ikiye katlandığı veya KK’nde %50’den fazla düşmesinin baz alındığı ABH tanımlamasına göre ise ABH gelişen hastalarda proteinüri şiddeti daha fazlaydı (mikroprotein/kreatinin oranı ortalaması 0.87 ± 0.93 ’e karşı 1.04 ± 1.06) ancak yine de aradaki fark istatistiksel anlama sahip değildi ($p > 0.05$).

4.8. SİKLOSPORİN TOKSİSİTESİ

ABH gelişen hastalarda siklosporin düzeyleri daha yüksek bulunmasına rağmen aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p > 0.05$). ABH gelişen hastalarda 2. saat (C2) siklosporin düzeyleri ortalama 850.5 ± 364.8 ng/ml bulunurken, ABH gelişmeyen hastalarda 2. saat siklosporin düzeyleri (C2) ortalama 701.1 ± 313.3 ng/ml olarak bulundu.

RIFLE sınıflamasına dahil olan ve olmayan hastalar karşılaştırıldığında siklosporin düzeyleri (C2) arasında istatistiksel anlama erişen fark yoktu ($p>0.05$).

4.10. HASTALARIN SON DURUMU

İlk 100 günlük takiplerimiz sonrasında 3 hasta öldü. Bu üç hastadan ilki +14.günde nötropenik ateş, ishal, sepsis nedeniyle kaybedildi. İkinci hasta +72. günde akciğer enfeksiyonu, solunum yetmezliği ile kaybedildi. Bu iki hastada da ABH, ölmeden önceki hafta içinde ortaya çıktı. Üçüncü hasta +74. günde altta yatan malign hematolojik hastalığın tekrarlaması nedeniyle öldü ve ABH bulguları ortaya çıkmamıştı.

ABH gelişen 36 hastadan 23'ünde (%63.9) böbrek fonksiyon testleri tamamıyla düzeldi. Geriye kalan 13 hastadan 2'si öldü, 3 hastanın ise takibi olmadığı için böbrek fonksiyon testlerinin nasıl bir seyir izlediği öğrenilemedi. Dört hastanın kreatinin değerleri normale dönerken kreatinin klirensleri hafif düzelmeyeyle birlikte normalden düşüktü. Bu 4 hastanın 3.ay son GFH değerleri 83, 66, 34 ve 26ml/dk idi. Diğer 4 hastada ise kreatinin ve kreatinin klirensi değerleri düşük olarak devam etti.

Tablo 21. Böbrek fonksiyonları testleri düzelmeyen hastaların serum kreatinin düzeyi ve GFH seyri

Böbrek fonksiyonları düzelmeyen hastalar	Kreatinin klirensi (ml/dk)			Serum Kreatinin (mg/dl)		
	Geliş	ABY zamanı	Son durum	Geliş	ABY zamanı	Son durum
E.B	145	40	26	0.5	1.3	0.6
N.C.	70	25	34	1.0	1.2	0.8
A.O.	134	31	83	0.6	2.8	0.6
Ş.K.	135	51	66	0.8	0.8	0.8
H.B.	104	22	75	0.5	3.0	1.0
A.T.	120	35	57	0.7	2.3	1.7
R.İ.	113	51	77	1.0	1.8	2.0
H.İ.S.	148	61	51	0.8	1.6	1.2

5. TARTIŞMA

HKH nakli çok değişik hastalık gruplarında giderek kullanımı artan bir tedavi şekli olmaya başlamıştır. Allojenik HKH nakli için majör endikasyonlar; AML, ALL, KML gibi hematolojik maligniteler, aplastik anemi gibi kemik iliği yetmezliği ve β -Talasemi gibi genetik bozukluklardır. Greft rejeksiyonu ve GVHH açısından seçilecek verici, hasta ile genetik olarak benzer olabildiği kadar benzer olmalıdır. En iyi nakil olasılığı monozigot ikizler arasında yapılacak nakildir, diğer bir iyi verici seçimi ise HLA-uyumlu kardeşler (71).

Allojenik HKH nakli, tümör hücrelerini yok etmek için yüksek doz kemoradyoterapi uygulaması ve aynı zamanda alıcı immun sisteminin greft rejeksiyonunu önlemek için baskılanmasını kapsar. Transplant sonrası GVHH gelişimini önlemek için sıklıkla siklosporin ve metotreksat kullanılır. Fakat HKH nakli sürecinde ortaya çıkacak hematolojik olmayan organ toksisiteleri doz kısıtlayıcıdır. Organ toksisiteleri sıktır ve hayatı tehdit edici olabilmektedir (2). Komplikasyonlar HKH naklinin başarısını sınırlandırmaktadır. Nakilin ilk aylarında en sık görülen komplikasyonlar; sepsis (72), veno okluzif hastalık (57), trombotik trombositopenik purpura (73), akut GVHH (74) ve sitomegalovirus (CMV) reaktivasyonudur (75). Sepsisin organ yetmezliğine ve yoğun bakım gereksinimine neden olma ihtimali vardır (72). Bu komplikasyonların birçoğu ABH ile birlikte bulunur veya ABH'nın risk faktörüdür. Bununla birlikte ABH bu komplikasyonların yokluğunda da gelişebilir ve amfoterisin B ve siklosporin gibi nefrotoksik ilaç kullanımı da riski yükselten etkenlerdir (61,52).

Siklosporin ve takrolimus gibi kalsinörin inhibitörlerinin nefrotoksitesitesi ani ve kronik olabilmektedir. GFH ve böbrek kan akımında ani, fonksiyonel ve doz bağımlı azalma veya kronik yapısal değişiklikler ve dozdan bağımsız interstisyel fibrozis şeklinde karşımıza çıkabilmektedir (76).

Akut siklosporin toksisitesinin tedavi kesildiğinde hızla düzeldiğine dair kanıtlar mevcuttur. Bu düzelme de ilaçlara bağlı nefrotoksistide mortalitenin düşük olmasını açıklayabilir (61).

Amfoterisin B nefrotoksitesitesi hastaların yaklaşık %80'inde görüldüğü bildirilmiştir (77). Nefrotoksitesitenin GFH'nda azalma ve tübüler disfonksiyon şeklinde iki farklı şekilde etkiyle meydana geldiği ileri sürülmektedir. GFH'nda azalma ilacın infüzyonu esnasında gelişen renal vazokonstriksiyona bağlanmıştır. Tübüler fonksiyon bozukluğu ise tübül hücre zarındaki kolesterol ile amfoterisin B molekülünün birbiriyle etkileşimi ile doğrudan hasarı sonucunda gelişmektedir (78-81).

Nakil sonrası ilk iki hafta kemik iliği aplazisinin olduğu, hastanın sepsise açık olduğu önemli bir süredir. Ağır sepsis süresince tübüler nekroz riski devam etmektedir. Sepsis süresinde antifungal ve antibiyotiklerin yoğun bir şekilde kullanımı ilaç nefrotoksitesitesini artırmaktadır. Posttransplant ilk üç gün, kemik iliği infüzyon nefrotoksitesitesi riskinin olduğu dönemdir. Kemik iliğinin kriyoprezervasyon ve infüzyon şekillerindeki ilerlemeler ile bu çok nadir ABH tipinin daha da az görülmesini sağlamıştır. Daha sonraki günlerde beklenen ana komplikasyon, nakil öncesi uygulanan kemoradyoterapinin neden olduğu endotel hasarı sonrası gelişen hepatik venöz tıkanıklıktır. VOH komplikasyonu da bilinen ABH risk faktörüdür.

İlk iki hafta sonrası GVHH gelişme dönemi ve siklosporin toksisitesi görülme dönemidir. Bu dönemde ABH'na neden olabilecek etkenler şunlardır:

- 1) Hipovolemi: GVHH'nın etkisiyle cilt ve bağırsaklar nedeniyle sıvı kaybına bağlı veya oral alım azlığı sonucu gelişir.
- 2) Enfeksiyonlar: ağır GVHH döneminde uzun süre ve yüksek doz steroid kullanımı sonucu CMV, bakteri ve mantar enfeksiyonu riski artmıştır.

3) Nefrotoksik ilaçlar: Kullanılan aminoglikozid ve amfoterisin B benzeri nefrotoksik ilaçlar ABH'na zemin hazırlar.

4) Hemolitik üremik sendrom: Ağır akut GVHH damar endotelinde hasara katkıda bulunduğu öne sürülen TNF- α salınımına neden olur ve bu sitokinin etkisiyle HÜS'un etkilediği organlardaki hasara neden olduğu ileri sürülmüştür (55).

Myeloablatif allojenik HKH naklinin erken evrelerinde ortaya çıkan ABH sıklıkla geçicidir ve nadir de olsa renal replasman tedavisine ihtiyaç duyulabilir (3).

ABH insidansını değerlendirmede kullanılan yöntemler;

Akut böbrek hasarı değerlendirilirken çalışmalarda farklı yöntemler kullanılmıştır. 2005'de Parikh ve Ark. yaptığı daha önce literatürde yayınlanmış 6 çalışma sonuçları kullanılarak yapılan bir meta-analizde, 1211 HKH nakli hastası incelenmiştir. Bu çalışmalarda ortalama ABH insidansı %42 ile %84 arasında değişmektedir (3).

1986 yılında 272 HKH nakli hastasında ABH'nın retrospektif olarak araştırıldığı bir çalışmada %53 hastada SKr'inin ikiye katladığı ve %24 HKH hastasının hemodiyaliz ihtiyacı olduğu gözlenmiştir (1). Çalışmamızda HKH naklinin böbrek fonksiyonları üzerine etkisi incelendi. ABH serum kreatinin değerinin ikiye katlanması veya GFH'nda %50 azalma ABH olarak tanımlandı. SKr değerinin ikiye katlamasına göre 65 hastanın 24'ünde ABH gelişti. 17 OHKH nakli hastasının hiçbirinde SKr ikiye katlamadı. Bu 24 hastanın tamamı AHKH nakli hastasıydı (%50). SKr ikiye katlanmayan hastaların GFH'ndaki azalmaları incelendiğinde 12 hastada GFH'nda % 50 azalma saptandı. Toplam olarak 65 hastadan 36 hastada (%55.38) ABH gelişti. Ayrıca RIFLE kriterlerine göre hastalar tekrar değerlendirildi. RIFLE kriterlerine göre incelendiğinde hastaların %78.5'inin 'risk', 'injury' veya 'failure' sınıflarında yer aldığı tespit edildi.

Parikh ve ark. 88 erişkin allojenik HKH nakli hastası üzerinde yaptıkları araştırmada ABH'nı 4 gruba ayırarak incelemişlerdir. Birinci grup 'evre 0' olarak isimlendirilmiştir ve bu evrede böbrek fonksiyonu bozukluğu yoktur. İkinci grup ya da 'evre1', GFH'nda % 25'ten fazla azalma olmasına rağmen serum kreatinin düzeyindeki artış iki kat bulamamaktadır. Üçüncü grup veya 'evre3'te serum kreatinin düzeyi en az iki kat yükselmiştir ve diyaliz ihtiyacı söz konusudur. Bu sınıflandırmanın kullanılarak yapılan

bu çalışmada, toplam 88 hastanın 81'inde (%92) değişik derecelerde böbrek fonksiyon bozukluğu tespit edilmiştir (evre1, 20 hasta; evre2, 32 hasta; evre3, 29 hasta). Serum kreatinin düzeyinin en az iki kat artışı, toplam 61 hastada (%69.31) gözlenmiştir (2). Benzer şekilde çalışmamızda da 48 allojenik HKH nakil hastasından 33'ünde (%68.8) ABH gözlenmiştir. ABH gelişim insidansının yüksek tespit edilmesi, bizim çalışmamız ile Parikh ve ark.'nın çalışması arasındaki benzerliktir. Öte yandan allojenik HKH nakli yapılan hastalarda ABH gelişimini daha düşük sıklıkta tespit eden araştırmalar da vardır. Hingorani ve ark.'nın yaptığı çalışmada, üç yıllık süre içinde gerçekleştirilen, myeloablatif HKH nakli yapılan 147 hastadan 53'ünde (%36) ABH geliştiği gözlenmiştir. Bu çalışmada ABH serum kreatinin düzeyinin en az ikiye katlanması olarak tanımlanmıştır (82).

Yine Parikh ve ark.'nın nonmyeloabatif allojenik HKH nakli yapılan hastalar üzerinde yaptığı kohort çalışmada, 253 hasta incelenmiş ve ABH (GFH'nda %50'den fazla düşme) % 40.4 hastada bulunmuştur. Ancak bu çalışmada, GFH MDRD formülüyle hesaplandığına dikkat çekmek gerekir (83). Yaptığımız çalışmayla kıyaslandığında ABH oranı daha düşük olmasının olası sebeplerinden biri 24 saatlik idrar toplayarak kreatinin klirensi ölçümü yapılmamış olmasıyla ilgili olabilir. Bu aradaki farkın bir diğer olası sebebi de, nonmyeloabatif ve myeloabatif hazırlama rejimlerinin birbirinden farklı olmasıyla alakalı olabilir.

Lopes ve ark.'ları ABH tanısında RIFLE sınıflamasını kullanarak yaptıkları çalışmada, nonmyeloabatif HKH nakli yapılan 82 hastayı retrospektif olarak incelemişlerdir. Bu araştırmada RIFLE sınıflandırmasına göre hastaların %53.6'da ABH geliştiği tespit edilmiştir. 'Risk' grubuna 11 hasta (%25), 'Injury' grubuna 20 hasta (%45.5) ve 'Failure' grubuna 13 hastanın (%29.5) girdiği gözlenmiştir (76). Bizim çalışmamızda, Lopes ve ark.'nın yöntemi uygulandığında, başka bir deyişle hastalar RIFLE sınıflandırmasına göre değerlendirildiğinde, ABH oranının oldukça yüksek olduğu gözlenmektedir. Yaptığımız çalışmada RIFLE sınıflandırmasına göre ABH görülme sıklığı, allojenik ve otolog HKH nakli hastalarında sırasıyla %89.6 ve %47.1 oranlarında tespit edilmiştir. Çalışmamızda allojenik HKH nakli hastalarında ABH'nın Lopes ve ark.'nın yaptığı çalışmadan daha fazla görülmesi kullanılan hazırlama kemoterapi rejiminin daha ağır olmasına bağlanabilir. Çünkü Lopes ve ark. azaltılmış doz hazırlama rejimi kullanmışlardır (84).

Parikh ve ark.'nın bu defa 1997-2003 arasındaki sürede gerçekleştirilen, 140 myeloablatif ve 129 nonmyeloablatif HKH nakli yapılan hastayı konu alan bir başka çalışmada, ABH gelişiminin yanı sıra, ABH ağırlığı bakımından da retrospektif bir mukayese yapılmıştır. Bu çalışmanın sonuçlarına göre, nonmyeloablatif HKH nakli yapılan hastalarda, daha yaşlı olmalarına ve daha yüksek nakil öncesi komorbiditeye sahip olmalarına rağmen daha az ağır ABH geliştiği ortaya çıkmıştır (evre 2 ve 3 ABH, %47'ye karşı %53, $p<0.001$) (4).

ABH gelişiminde suçlanan faktörler

Zager ve ark. yaptıkları araştırmada, amfoterisin B kullanımı, sarılık gelişimi, iki veya daha fazla kilo alımı, nakil öncesi serum kreatinin düzeyinin 0.7 mg/dl ve üzerinde olması gibi faktörlerin her birini, diyaliz gerektiren ABH ile bağımsız ilişkili bulmuştur ($p<0.001$). Bu çalışmanın şaşırtıcı diğer sonucu, siklosporin, aminoglikozid, vankomisin tedavileri ve akut GVHH gelişimi ile ABH gelişiminin ilişkisiz bulunmasıdır (1).

Parikh ve ark. allojenik HKH nakli hastalarında ABH'nın araştırıldığı çalışmalarında, sepsis, hepatotoksisite, veno-okluzif hastalık, ve akciğer toksisitesi ile ABH gelişimini ilişkili bulmuşlardır ($p<0.001$). Bu çalışmada, evre 3 ABH gelişen 29 hastadan 13'ünde (% 44.8) eşlik eden akciğer toksisitesi, 15 hastada (%51.7) eşlik eden hepatotoksisite ve 6 hastada da (%20.6) eşlik eden sepsis mevcudiyeti bildirilmiştir (2).

Hingorani ve ark. allojenik HKH nakli yapılan hastalarda ABH'nın %36 oranında tespit ettikleri çalışmalarında; klasik veya lipozomal amfoterisin B kullanımı, hepatik venookluzif hastalık ile ABH gelişimini ilişkili bulmuşlardır. Bu çalışmada ayrıca, ilgi çekici olarak, bazal serum kreatinin değeri yüksekliğinin, düşük ABH riski oluşturduğu ileri sürülmüştür (82).

Lopes ve ark.'larının çalışmasında, ABH gelişimi öncesi geçen süre ortalama 37.3 ± 26.8 gün olarak hesap edilmiştir. Bu çalışmada ABH gelişimi için suçlanan faktörler; 26 hastada sepsis (%59.1), 8 hastada amfoterisin B ve aminoglikozid nefrotoksitesisi (%18.2), 6 hastada siklosporin toksisitesi (%13.6), 3 hastada ağır ishalele beraber olan akut GVHH (%6.8) ve 1 hastada hemolitik üremik sendromdur (%2.3) (84).

Çalışmamızda, takipler boyunca ABH ile ilişkili olabilecek durumlar ile ABH gelişimi arasında anlamlı ilişki olup olmadığı araştırılmıştır. ABH gelişimi ile ilişkisi araştırılan durumlar, siklosporin toksisitesi (11 hasta), amfoterisin B nefrotoksitesitesi (9 hasta), siklosporin ve amfoterisin B nefrotoksitesitesinin birlikteliği (6 hasta) ve akut gastroenterite bağlı hipovolemidir (2 hasta). Çalışmamızda yer alan 8 hastada ise takipte ABH'na neden olabilecek herhangi bir faktör bulunamamıştır. Siklosporin toksisitesinin sorumlu tutulduğu 17 hastanın 2. saat ilaç serum düzeylerinin 623-2128 ng/ml arasında değişmekte olduğu ve bu hastaların 7'sinde ilaç düzeyinin 1000 ng/ml'nin üzerinde olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca RİFLE sınıflamasına göre de 'risk', 'injury' ve 'failure' grupları arasında ilaç düzeyleri birbirinden istatistiksel olarak farksız bulunmuştur.

Çalışmamızın sonuçlarına göre, kullanılan siklosporin ilaç düzeyi ile ABH gelişimi arasında bir ilişki ortaya konamamıştır. Siklosporinin potansiyel nefrotoksik etkisi göz önüne alındığında bu beklenmedik bir sonuç gibi görünse de, bu durum tedavi boyunca siklosporin kan düzeylerinin yakından izlenerek gereken zamanlarda doz ayarlamaları yapılması sayesinde gerçekleşmiş olabilir.

Amfoterisin B tedavisi ile ABH'nın takiplerde ilişkili olduğunu düşünmemize rağmen istatistiksel olarak ilişki bulunamamıştır. Bunun nedeni de amfoterisin B tedavisi alan hastalarda serum kreatinin düzeyinin 2 kat artışına fırsat vermeden, hafif böbrek fonksiyon testi bozukluğu tespit edilir edilmez, lipozomal amfoterisin B tedavi seçeneği ile değiştirilmesine bağlı olabilir. Dolayısıyla bu hastalar amfoterisin B kullanan fakat ABH gelişmeyen hastalar olarak kaydedilmiştir.

ABH Görülme Zamanı

ABH gelişme zamanı, hastaların yarısından fazlasında 2. hafta ile 4. hafta arası olarak tespit edilmiştir. ABH 9 hastada (%25) ilk 2 haftada, 21 hastada (% 58.3) 2. hafta – 30. gün arasında ve 6 hastada (%16.6) 2. ayda ortaya çıkmıştır.

Hastaların ABH gelişme süresi ortalama 29.5 ± 21.9 gün olarak hesap edilmiştir (6. – 100. günler arasında). Lopes ve ark., ABH gelişimine kadar geçen ortalama süreyi 37.3 ± 26.8 gün olarak hesaplamışlardır (4.-95. günler arası) (84). Fadia ve ark., amiloidoz nedeniyle otolog HKH nakli yapılan hastalarda ABH'nın araştırıldığı çalışmalarında, ABH'na kadar geçen süreyi ortalama 7 gün olarak bulmuşlardır (85).

Fadia ve ark.'nın çalışmasında ABH gelişimine kadar geçen sürenin oldukça kısa olması dikkat çekicidir, bu durum hastaların tanısının amiloidoz olmasına ve böbrek parankiminin de amiloidozdan etkilenmiş olmasına bağlı olabilir.

Diyaliz Gereksinimi

Zager ve ark. yaptıkları araştırmada hastaların HKH nakli sonrası ABH gelişen hastaların %24'ünün hemodiyaliz ihtiyacı olduğunu gözlemişlerdir (1). Parikh ve ark., allojenik HKH nakli sonrası ABH gelişen hastalarda diyaliz gereksinimini %35.8 olarak bildirmişlerdir (2). Yaptığımız çalışmamıza göre ise hiçbir hastanın hemodiyaliz ihtiyacı olmamıştır. Diğer çalışmalarda hastaların hemodiyaliz ihtiyacı olup bizim hastalarımızda olmamasının nedenleri, ABH hasarı gelişen hastaların zamanında saptanması ve gerektiğinde hastanın yatırılarak ABH'na yönelik tedavisinin erken planlanması olabileceği gibi farklı merkezlerin diyaliz endikasyonlarının farklı olmasına da bağlı olabilir.

HKH Nakli Yapılan Hastalarda Proteinüri

HKH nakli yapılan hastalarda proteinüri sık tespit edilen bir bulgudur ve konu hakkında aydınlatılması gereken birçok belirsizlik bulunmaktadır. Yakın zamanda yayınlanan bir araştırmaya göre, HKH nakli yapılan hastalarda, kronik GVHH tedavisi nedeniyle kullanılan immunsupresif ilaç tedavisinin kesildikten sonraki 9 ay içinde % 63 gibi büyük bir oranda nefrotik düzeyde proteinüri görülmektedir (86). Başka bir araştırmada, Chang ve ark., serum kreatinin düzeyinde ani artış olan 9 ve nefrotik düzeyde proteinürisi olan 11 hastaya böbrek biyopsisi yapmışlar 20 hastanın böbrek patolojilerini incelemişlerdir. 3 hastada trombotik mikroanjiyopati saptanmıştır. İdrar ve kan örneğinde BK virus saptanan ve ABH tablosu olan 4 hastanın 3'ünde yaygın interstisyel enflamasyon sık tübülitis ile birlikte izlenmiştir. Tübüler endotel hücrelerinde intranükleer inklüzyonlar gözlenmiştir. Ağır ABH gelişen 2 hastanın böbrek biyopsi patolojilerinde proksimal tübül fırçamsı kenarlarda kayıp veya azalma izlenmiştir. Glomerül ve interstisyumda bariz bir değişiklik izlenmemiştir. Bu değişiklikler akut tübüler nekrozla uyumluydu. Bir hastada interstisyel nefritle uyumlu patolojik bulgular izlenmiştir. 3 hastada podosit hasarı 2 hastada membranöz nefropati, 2 hastada (MM tanılı) primer hastalığın devamı veya rekürrensini düşündürecek bulgular izlenmiştir (87). Bizim hastalardan sadece 2 hastada nefrotik düzeyde

proteinüri mevcuttu. Bu hastalara da trombosit değerleri düşük olduğu için biyopsi yapılamadı.

HKH nakli hastaları ABH zamanında sıklıkla trombosit ve nötrofil sayıları düşük olduğu için, doğru tanıyı koymak için yapılması gereken böbrek biyopsisi kanama ve enfeksiyon riskinden dolayı yapılamaz. Dolayısıyla HKH nakli sonrası gelişen böbrek hasarının patolojisi hakkında çok az bilgiye sahibiz. Bunlar da çoğu postmortem böbrek biyopsisi sonucunda elde edilen verilerdir(88).

Sonuç olarak ABH, HKH nakli yapılan hastalarda özellikle AHKH nakli yapılan hastalarda yüksek oranda gelişmektedir. Fakat araştırmamıza göre hastaların hiçbirinin hemodiyaliz ihtiyacı olmamıştır. Takipler sonrasında HKH nakli sonrası 36 ABH hastasından 23 hastanın (%63.9) böbrek fonksiyon testleri tamamıyla düzeldi. ABH'nın çoğu kez nedeni amfoterisin B kullanımı ve siklosporin nefrotoksitesidir. HKH nakli hastalarında böbrek fonksiyonlarını değerlendirmede sadece serum kreatinin değerinin yeterli olmadığını aynı zamanda GFH'nın da nakil öncesi ölçülmesi gerektiğini düşünmekteyiz. Çünkü araştırmamıza göre serum kreatinin ikiye katlanan 24 nakil hastasına ilave olarak, 12 nakil hastasında da GFH'da %50 düşme saptanmıştır. Ayrıca nakil hastalarının nakil öncesi GFH değerlendirildiğinde 5 hastanın GFH değeri serum kreatinin değeri normal sınırlar içinde olmasına rağmen 60 ml/dk'nın altında idi.

6. SONUÇLAR

1. ABH özellikle allojenik HKH nakli hastalarında sık görülmektedir.
2. HKH nakli sonrasında yüksek oranda gelişen ABH'nın sebebi açık değildir.
3. ABH gelişen hastaların bazal serum kreatinin değerleri daha düşüktür. ($p<0.05$).
4. ABH gelişen hastaların bazal GFH değerleri daha yüksektir ($p<0.05$).
5. ABH gelişen ve gelişmeyen hastalar arasında proteinüri açısından fark bulunmamıştır.
6. ABH en çok 2.hafta ile 4.hafta arasında gelişmektedir (tüm ABH'ların %58.3).
7. ABH gelişen ve gelişmeyen hastalar arasında cinsiyet açısından fark yoktur.
8. ABH gelişen ve gelişmeyen hastalar arasında yaş açısından fark yoktur.
9. İstatistiksel olarak ABH gelişen ve gelişmeyen hastalara verilen kök hücre sayısı bakımından fark yoktur.
10. Akut myeloid lösemi ve aplastik anemi hastaları ABH'na daha eğilimlidir.

7. KAYNAKLAR

1. Zager RA, O'Quigley J, Zager BK, et al. Acute renal failure following bone marrow transplantation: a retrospective study of 272 patients. *Am J Kidney Dis.* 1989 Mar;13(3):210-6.
2. Parikh CR, McSweeney PA, Korular D, et al. Renal dysfunction in allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Kidney Int.* 2002 Aug;62(2):566-73.
3. Parikh CR, McSweeney P, Schrier RW. Acute renal failure independently predicts mortality after myeloablative allogeneic hematopoietic cell transplant. *Kidney Int.* 2005 May;67(5):1999-2005
4. Parikh CR, Schrier RW, Storer B, et al. Comparison of ARF after myeloablative and nonmyeloablative hematopoietic cell transplantation. *Am J Kidney Dis.* 2005 Mar;45(3):502-9
5. Negrin RS. Bone Marrow Transplantation. Chao NJ (Sec. Ed), Moynihan LK (Dep. Ed.
6. Vidarsson B, Abonour R, Williams EC, et al. Fludarabine and cytarabine as a sequential infusion regimen for treatment of adults with recurrent, refractory or poor prognosis acute leukemia. *Leuk Lymphoma.* 2001 Apr;41(3-4):321-31
7. Ronald Hoffmann, Edward J. Benz, Jr, Sanford J. Shattill, et al. Hematology Basic Principles and Practice. (4th ed.) William Tse and H. Joachim Deeg. Chapter 56. page 1019-1027
8. The Committee for the Compilation of Materials on Damage Caused by Atomic Bombs in Hiroshima and Nagasaki: Iijima S, Gushima K, Imohori S (eds): Hiroshima and Nagasaki: The Physical, Medical, and Social Effects of the Atomic Bombings. New York, Basic Books, 1981.

9. Richard K.Burt, H.Joachim Deeg, Scott T.Loethian, George W.Santos: Bone Marrow Transplantation; A vademecum series book.1998 Landes Bioscience Chapter1; History of Bone Marrow Transplantation. page 3-7
10. Fauerholdt L, Jacobsen N. Cultivation of leukemic human bone marrow cells in diffusion chambers implanted into normal and irradiated mice. Blood. 1975 Apr;45(4):495-501.
11. Motonari Kondo, Amy J. Wagers, Markus G. Manz, et al. Biology of Hematopoietic Stem Cells and Progenitors: Implications for Clinical Application Annual Review of Immunology, April 2003, Vol. 21, Pages 759-806
12. Thomas ED, Lochte HL Jr, Lu WC, Ferrebee JW. Intravenous infusion of bone marrow in patients receiving radiation and chemotherapy. N Engl J Med. 1957 Sep 12;257(11):491-6.
13. Santos GW. History of bone marrow transplantation. Clin Haematol. 1983 Oct;12(3):611-39
14. Kanfer EJ, Buckner CD, Fefer A, et al. Allogeneic and syngeneic marrow transplantation following high dose dimethylbusulfan, cyclophosphamide and total body irradiation. Bone Marrow Transplant. 1987 Apr;1(4):339-46
15. Dupont B, O'Reilly RJ, Pollack MS, Good RA. Histocompatibility testing for clinical bone marrow transplantation and prospects for identification of donors other than HLA genotypically identical siblings. Haematol Blood Transfus. 1980;25: 121-34
16. Appelbaum FR. Hematopoietic-cell transplantation at 50. N Engl J Med. 2007 Oct 11;357(15):1472-5.
17. www.thd.org
18. Wang HH, Feng SZ, Wang M, et al. Comparison of autologous and allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for 140 patients with de novo acute leukemia in first complete remission. Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi. 2004 Jul;25(7):389-92.
19. Ronald Hoffmann, Edward J.Benz, Jr, SanfordJ. Shattill, et al . Hemology Basic Principles and Practice.(4 th ed.) Willam Tse and H. Joachim Deeg. Chapter 93. Page 1684-1701

20. Lucarelli G, Giardini C, Baronciani D. Bone marrow transplantation in thalassemia. *Semin Hematol.* 1995 Oct;32(4):297-303
21. Hołowiecki J. Indications for hematopoietic stem cell transplantation *Pol Arch Med Wewn.* 2008 Nov;118(11):658-63
22. Richard K.Burt, H.Joachim Deeg, Scott T.Loethian, George W.Santos: Bone Marrow Transplantation; A vademecum series book.1998 Landes Bioscience Chapter5 .MHC and Bone Marrow Transplantation.page 131-148
23. Lori A.Williams, Philip L.McCarty Jr. Bone Marrow Transplantation; A vademecum series book.1998 Landes Bioscience. Chapter 1.3 Patient and Donor Evaluation page 14-17
24. Reya T, Morrison SJ, Clarke MF, Weissman IL. Stem cells, cancer, and cancer stem cells *Nature.* 2001 Nov 1;414(6859):105-11.
25. Thomas ED, Storb R. Technique for human marrow grafting. *Blood.* 1970 Oct;36(4):507-15
26. McCredie KB, Hersh S, et al. Recruitment of stem and progenitor cells from the bone marrow niche requires MMP-9 mediated release of kit-ligand. *Cell.* 2002 May 31;109(5):625-37
28. Kratz-Albers K, Scheduling S, Möhle R, et al. Effective ex vivo generation of megakaryocytic cells from mobilized peripheral blood CD34(+) cells with stem cell factor and promegapoietin. *Exp Hematol.* 2000 Mar;28(3):335-46
29. Thomas ED, Buckner CD, Clift RA, et al. Marrow transplantation for acute nonlymphoblastic leukemia in first remission *N Engl J Med.* 1979 Sep 13;301(11):597-9
30. Kashyap A, Wingard J, Cagnoni P, et al. Intravenous versus oral busulfan as part of a busulfan/cyclophosphamide preparative regimen for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: decreased incidence of hepatic venoocclusive disease (HVD), HVD-related mortality, and overall 100-day mortality. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2002;8(9):493-500
31. Santos GW, Tutschka PJ, Brookmeyer R, et al. Marrow transplantation for acute nonlymphocytic leukemia after treatment with busulfan and cyclophosphamide. *N Engl J Med.* 1983 Dec 1;309(22):1347-53

32. Richard K.Burt, H.Joachim Deeg, Scott T.Lothian, George W.Santos: Bone Marrow Transplantation; A vademecum series book.1998 Landes Bioscience Chapter 4.1Conditioning Regimes. page100-108
33. Chao NJ, Chen BJ. Prophylaxis and treatment of acute graft-versus-host disease. Semin Hematol. 2006 Jan;43(1):32-41
34. Richard K.Burt, H.Joachim Deeg, Scott T.Lothian, George W.Santos: Bone Marrow Transplantation; A vademecum series book.1998 Landes Bioscience. Chapter 2.0.Suzanne G.Demko. Transplantation procedures. page 39-51
35. Glucksberg H, Storb R, Fefer A, et al. Clinical manifestations of graft-versus-host disease in human recipients of marrow from HL-A-matched sibling donors. Transplantation. 1974 Oct;18(4):295-304
36. Arai S, Lee LA, Vogelsang GB. A systematic approach to hepatic complications in hematopoietic stem cell transplantation. J Hematother Stem Cell Res. 2002 Apr;11(2):215-29.
37. Carreras E, Bertz H, Arcese W, et al. Incidence and outcome of hepatic veno-occlusive disease after blood or marrow transplantation: a prospective cohort study of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. European Group for Blood and Marrow Transplantation Chronic Leukemia Working Party. Blood. 1998 Nov 15;92(10):3599-604
38. Spitzer TR. Engraftment syndrome following hematopoietic stem cell transplantation. Bone Marrow Transplant. 2001 May;27(9):893-8.
39. Afessa B, Tefferi A, Litzow MR, Krowka MJ, Wylam ME, Peters SG. Diffuse alveolar hemorrhage in hematopoietic stem cell transplant recipients. Am J Respir Crit Care Med. 2002 Sep 1;166(5):641-5
40. Fukuda T, Hackman RC, Guthrie KA, et al. Risks and outcomes of idiopathic pneumonia syndrome after nonmyeloablative and conventional conditioning regimens for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Blood. 2003 Oct 15;102(8):2777-85. Epub 2003 Jul 1
41. Afessa B, Peters SG. Major complications following hematopoietic stem cell transplantation. Semin Respir Crit Care Med. 2006 Jun;27(3):297-309

42. Junghanss C, Marr KA, Carter RA, et al. Incidence and outcome of bacterial and fungal infections following nonmyeloablative compared with myeloablative allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a matched control study. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2002;8(9):512-20.
43. Wingard JR. Management of infectious complications of bone marrow transplantation. *Oncology (Williston Park).* 1990 Feb;4(2):69-75; discussion 76, 81-2.
44. Kolbe K, Domkin D, Derigs HG, Bhakdi S, Huber C, Aulitzky WE. Infectious complications during neutropenia subsequent to peripheral blood stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 1997 Jan;19(2):143-7.
45. Baldanti F, Lilleri D, Gerna G. Monitoring human cytomegalovirus infection in transplant recipients. *J Clin Virol.* 2008 Mar;41(3):237-41. Epub 2008 Jan 18
46. Mendeleeva LP, Mitish NE, Kliasova GA, et al. Infectious complications after transplantation of autologous hemopoietic blood cells in patients with hematological malignancies. *Ter Arkh.* 2005;77(7):33-9
47. Erard V, Storer B, Corey L, et al. BK virus infection in hematopoietic stem cell transplant recipients: frequency, risk factors, and association with postengraftment hemorrhagic cystitis. *Clin Infect Dis.* 2004 Dec 15;39(12):1861-5
48. Weiss AS, Sandmaier BM, Storer B, Storb R, McSweeney PA, Parikh CR. Chronic kidney disease following non-myeloablative hematopoietic cell transplantation. *Am J Transplant.* 2006 Jan;6(1):89-94.
49. Ellis MJ, Parikh CR, Inrig JK, Kambay M, Patel UD. Chronic kidney disease after hematopoietic cell transplantation: a systematic review. *Am J Transplant.* 2008 Nov;8(11):2378-90.
50. Brukamp K, Doyle AM, Bloom RD, et al. Nephrotic syndrome after hematopoietic cell transplantation: do glomerular lesions represent renal graft-versus-host disease? *Clin J Am Soc Nephrol.* 2006 Jul;1(4):685-94.
51. Cohen EP. Radiation nephropathy after bone marrow transplantation. *Kidney Int.* 2000 Aug;58(2):903-18.

52. Parikh CR, Coca SG. Acute renal failure in hematopoietic cell transplantation. *Kidney Int.* 2006 Feb;69(3):430-5
53. Parikh CR, Yarlagadda SG, Storer B, Sorrow M, Storb R, Sandmaier B. Impact of acute kidney injury on long-term mortality after nonmyeloablative hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2008 Mar;14(3):309-15.
54. Liu H, Ding JH, Liu BC, Zhao G, Chen BA. Early renal injury after nonmyeloablative allogeneic peripheral blood stem cell transplantation in patients with chronic myelocytic leukemia. *Am J Nephrol.* 2007;27(4):336-41.
55. Noël C, Hazzan M, Noël-Walter MP, Jouet JP. Renal failure and bone marrow transplantation. *Nephrol Dial Transplant.* 1998 Oct;13(10):2464-6.
56. Zager RA. Acute renal failure in the setting of bone marrow transplantation. *Kidney Int.* 1994 Nov;46(5):1443-58
57. McDonald GB, Hinds MS, Fisher LD, Veno-occlusive disease of the liver and multiorgan failure after bone marrow transplantation: a cohort study of 355 patients. *Ann Intern Med.* 1993 Feb 15;118(4):255-67.
58. Roy V, Rizvi MA, Vesely SK, George JN. Thrombotic thrombocytopenic purpura-like syndromes following bone marrow transplantation: an analysis of associated conditions and clinical outcomes. *Bone Marrow Transplant.* 2001 Mar;27(6):641-6.
59. Rao PS. Nephrotic syndrome in patients with peripheral blood stem cell transplant. *Am J Kidney Dis.* 2005 Apr;45(4):780-5.
60. Panoskaltsis-Mortari A, Price A, Hermanson JR, et al. In vivo imaging of graft-versus-host-disease in mice. *Blood.* 2004 May 1;103(9):3590-8.
61. Gruss E, Bernis C, Tomas JF, Garcia-Canton C, et al. Acute renal failure in patients following bone marrow transplantation: prevalence, risk factors and outcome. *Am J Nephrol.* 1995;15(6):473-9.
62. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG, Levin A; Acute Kidney Injury Network. Acute Kidney Injury Network: report of an

initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care*. 2007;11(2):R31.

63. Esson ML, Schrier RW. Diagnosis and treatment of acute tubular necrosis. *Ann Intern Med*. 2002 Nov 5;137(9):744-52
64. Parikh CR, Devarajan P. New biomarkers of acute kidney injury. *Crit Care Med*. 2008 Apr;36(4 Suppl):S159-65.
65. Ferrà C, de Sanjosé S, Lastra CF, et al. Pentoxifylline, ciprofloxacin and prednisone failed to prevent transplant-related toxicities in bone marrow transplant recipients and were associated with an increased incidence of infectious complications. *Bone Marrow Transplant*. 1997 Dec;20(12):1075-80
66. Bianco JA, Appelbaum FR, Nemunaitis J, et al. Phase I-II trial of pentoxifylline for the prevention of transplant-related toxicities following bone marrow transplantation. *Blood*. 1991 Sep 1;78(5):1205-11.
67. Pérez M, Castilla M, Torres AM, Lázaro JA, Sarmiento E, Tejedor A. Inhibition of brush border dipeptidase with cilastatin reduces toxic accumulation of cyclosporin A in kidney proximal tubule epithelial cells. *Nephrol Dial Transplant*. 2004 Oct;19(10):2445-55
68. Tripathi S, Bruch D, Gatto LA, Kittur DS. Green Tea Extract Prolongs Allograft Survival as an Adjunctive Therapy Along With Low Dose Cyclosporine A. *J Surg Res*. 2008 Jun 2. (Epub ahead of print)
69. Huls M, Russel FG, Masereeuw R. Insights into the role of bone marrow-derived stem cells in renal repair. *Kidney Blood Press Res*. 2008;31(2):104-10. Epub 2008 Mar 20.
70. Jiang Y, Jahagirdar BN, Reinhardt RL, et al. Pluripotency of mesenchymal stem cells derived from adult marrow. *Nature*. 2002 Jul 4;418(6893):41-9.
71. Armitage JO. Bone marrow transplantation. *N Engl J Med*. 1994 Mar 24;330(12):827-38
72. Rubenfeld GD, Crawford SW. Withdrawing life support from mechanically ventilated recipients of bone marrow transplants: a case for evidence-based guidelines. *Ann Intern Med*. 1996 Oct 15;125(8):625-33

73. George JN, Li X, McMinn JR, et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome following allogeneic HPC transplantation: a diagnostic dilemma. *Transfusion*. 2004 Feb;44(2):294-304
74. Thomas ED, Storb R, Clift RA, et al. Bone-marrow transplantation (second of two parts). *N Engl J Med*. 1975 Apr 24;292(17):895-902
75. Meijer E, Boland GJ, Verdonck LF. Prevention of cytomegalovirus disease in recipients of allogeneic stem cell transplants. *Clin Microbiol Rev*. 2003 Oct;16(4):647-57
76. Bennett WM. The nephrotoxicity of new and old immunosuppressive drugs. *Ren Fail*. 1998 Sep;20(5):687-90
77. Patel R Antifungal agents. Part I. Amphotericin B preparations and flucytosine. *Mayo Clin Proc*. 1998 Dec;73(12):1205-25
78. Sawaya BP, Briggs JP, Schnermann J. Amphotericin B nephrotoxicity: the adverse consequences of altered membrane properties. *J Am Soc Nephrol*. 1995 Aug;6(2):154-64.
79. Tolins JP, Raij L. Chronic amphotericin B nephrotoxicity in the rat, protective effect of prophylactic salt loading. *Am J Kidney Dis*. 1988 Apr;11(4):313-7.
80. Sabra R, Branch RA. Mechanisms of amphotericin B-induced decrease in glomerular filtration rate in rats. 1: *Antimicrob Agents Chemother*. 1991 Dec;35(12):2509-14
81. Bhathena DB, Bullock WE, Nuttall CE, Luke RG. The effects of amphotericin B therapy on the intrarenal vasculature and renal tubules in man. A study of biopsies by light, electron and immunofluorescence microscopy. *Clin Nephrol*. 1978 Mar;9(3):103-10
82. Hingorani SR, Guthrie K, Batchelder A, et al. Acute renal failure after myeloablative hematopoietic cell transplant: incidence and risk factors. *Kidney Int*. 2005 Jan;67(1):272-7

- 83.** Parikh CR, Sandmaier BM, Storb RF, et al. Acute renal failure after nonmyeloablative hematopoietic cell transplantation. *J Am Soc Nephrol.* 2004 Jul;15(7):1868-76
- 84.** Lopes JA, Gonçalves S, Jorge S, et al. Contemporary analysis of the influence of acute kidney injury after reduced intensity conditioning haematopoietic cell transplantation on long-term survival Bone Marrow Transplant. 2008 Jul 14.
- 85.** Fadia A, Casserly LF, Sanchorawala V, et al. Incidence and outcome of acute renal failure complicating autologous stem cell transplantation for AL amyloidosis. *Kidney Int.* 2003 May;63(5):1868-73.
- 86.** Brukamp K, Doyle AM, Bloom RD, et al. Nephrotic syndrome after hematopoietic cell transplantation: do glomerular lesions represent renal graft-versus-host disease? *Clin J Am Soc Nephrol.* 2006 Jul;1(4):685-94
- 87.** Chang A, Hingorani S, Kowalewska J, et al. Spectrum of renal pathology in hematopoietic cell transplantation: a series of 20 patients and review of the literature. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2007 Sep;2(5):1014-23. Epub 2007 Jul 11.
- 88.** Kusumi E, Kami M, Hara S, et al. Postmortem examination of the kidney in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation recipients: possible involvement of graft-versus-host disease. *Int J Hematol.* 2008 Mar;87(2):225-30. Epub 2008 Feb 9

EK TABLO LİSTESİ

Tablo 1: Tüm hastalarda HKH nakli öncesi bazal böbrek fonksiyon testleri.

Hasta No	Serum Kreatinini (mg/dl)	Kreatinin Klirensi (ml/dk)	İdrarda Protein*
1	0.5	210.9	0.14
2	0.7	145.3	0.35
3	0.8	162.3	0.37
4	1.0	75.3	0.50
5	0.7	132.0	0.35
6	0.9	81.0	0.41
7	0.9	181.0	0.11
8	0.8	126.2	0.07
9	0.6	135.2	0.34
10	0.5	145.2	0.19
11	0.7	120.0	0.20
12	0.8	112.0	0.31
13	0.8	205.7	0.17
14	0.9	125.3	0.23
15	0.7	137.1	0.16
16	0.8	135.8	0.10
17	0.5	104.6	0.59
18	0.9	84.6	0.12
19	1.0	113.0	0.20
20	0.6	134.5	0.14
21	0.9	159.3	0.32
22	1.1	189.1	0.17
23	0.7	78.0	0.45
24	1.0	148.0	0.16
25	1.1	71.8	0.11
26	0.8	148.3	0.11
27	0.7	68.4	0.39
28	0.7	65.6	0.41
29	1.0	118.9	0.19
30	0.8	162.8	0.05
31	0.6	159.2	0.43
32	0.9	100.4	0.36
33	1.0	70.3	0.27
34	1.2	32.2	0.46
35	0.6	112.7	0.50
36	0.4	234.7	0.08
37	1.2	54.4	0.55
38	0.5	172.1	0.03
39	0.6	167.7	0.02
40	0.9	76.4	0.11
41	0.7	93.0	0.14
42	0.6	95.3	0.15
43	0.7	192.2	0.15

44	1.0	165.6	0.03
45	0.9	116.7	0.32
46	0.7	171.6	0.20
47	0.8	183.8	0.07
48	0.9	114.9	0.08
49	0.5	161.8	0.01
50	0.4	127.8	0.15
51	1.5	69.3	0.31
52	1.3	112.7	0.23
53	0.7	102.0	0.07
54	0.9	81.7	0.21
55	0.5	179.1	0.10
56	0.9	98.0	0.16
57	0.8	35.8	1.27
58	0.4	184.6	0.11
59	0.5	213.5	0.09
60	0.4	207.4	0.17
61	0.6	94.0	0.16
62	0.6	147.5	0.21
63	0.9	168.5	0.08
64	0.8	47.7	1.31
65	1.9	19.1	2.29

* Sabah alınan idrar örneğinde yapılan ölçüm sonrası belirlenen mikropotein / kreatinin oranı.

Tablo 2: ABH gelişen hastalarda serum kreatinin düzeyinin seyri.

Hasta No	Serum Kreatinin Düzeyi (mg/dl)						
	Nakil Öncesi	1.Hafta	2. Hafta	3. Hafta	1.Ay	2. Ay	3. Ay
01	0.5	0.4	0.6	0.4	0.8	1.3	0.5
02	0.7	2.3	1.6	*			
04	1.0	1.0	1.1	2.2	1.7	1.0	0.7
10	0.5	0.4	1.3	1.6	1.1	1.4	0.6
11	0.7	0.7	0.9	0.9	2.3	1.5	1.7
12	0.8	0.8	0.7	0.7	0.8	0.6	1.6
14	0.9	1.6	1.1	1.8	1.8	1.6	1.3
15	0.7	0.7	1.5	1.6	1.6	1.4	0.8
16	0.8	0.7	0.6	0.7	0.8	0.8	0.8
17	0.5	0.4	0.4	0.9	3.0	2.9	0.7
18	0.9	0.8	1.7	1.5	2.3	1.8	0.8
19	1.0	0.7	0.8	1.2	1.6	1.8	2.0
20	0.6	0.6	0.5	2.8	1.2	0.8	0.6
21	0.9	0.8	1.5	0.9	1.3	0.8	0.9
24	1.0	0.7	0.7	2.1	0.9	0.9	1.0
26	0.8	0.6	0.8	1.3	1.6	1.1	1.2
27	0.7	0.6	1.1	1.4	1.6	1.3	0.8
29	1.0	0.9	0.6	0.9	2.3	1.5	1.5
30	0.8	0.6	0.9	3.3	2.9	3.0	1.1
31	0.6	0.6	0.7	0.7	1.0	0.9	0.9
33	1.0	1.2	1.2	1.4	1.1	1.0	0.8
35	0.6	0.4	0.7	0.9	1.4	1.0	1.0
36	0.4	0.4	0.9	1.1	1.9	1.3	0.5
38	0.5	0.5	0.3	1.1	0.9	0.7	0.7
39	0.6	0.9	1.1	1.6	2.0	1.2	1.0
41	0.7	2.3	0.5	0.6	0.6	0.7	0.7
42	0.6	0.4	0.5	0.9	1.7	2.5	0.7
43	0.7	0.6	0.6	0.6	0.7	0.7	0.9
44	1.0	0.8	0.8	0.8	0.9	0.9	-
47	0.8	0.7	0.7	0.7	0.8	0.8	*
48	0.9	0.7	0.6	0.8	0.9	1.3	1.1
50	0.4	0.3	0.4	0.8	0.8	0.7	0.6
58	0.4	0.7	0.5	0.6	0.9	0.6	0.7
59	0.5	0.5	0.6	0.8	0.8	0.8	0.7
60	0.4	0.4	0.4	0.4	0.7	0.6	0.7
62	0.6	0.4	1.0	>			

(-)=takip yok, (>)=takip başka yerde, (*)=öldü

Tablo 3: ABH gelişen hastalarda kreatinin klirensinin seyri.

Hasta No	Kreatinin Klirensi (ml/dk)						
	Nakil Öncesi	1. Hafta	2. Hafta	3. Hafta	1. Ay	2. Ay	3. Ay
01	210.9	-	99.8	-	215.0	40.1	171.0
02	145.3	42.3	*	*			
04	75.3	-	55.3	40.5	48.6	86.8	172.6
10	145.2	174.8	40.4	44.1	46.2	29.9	26.0
11	120.0	204.0	130.0	135.0	35.8	59.4	57.3
12	112.0	--	--	--	--	--	--
14	125.3	56.6	97.4	43.2	63.2	60.9	-
15	137.1	148.1	41.6	37.4	-	59.6	-
16	135.8	72.2	132.2	-	97.6	51.1	66.4
17	104.6	104.4	100.9	-	22.4	18.4	75.9
18	84.6	-	54.6	62.5	69.0	76.0	--
19	113.0	191.6	224.3	-	92.5	51.7	77.3
20	134.5	ishal	ishal	31.7	51.6	92.2	83.1
21	159.3	-	22.3	--	--	--	--
24	148.0	-	177.7	-	126.7	99.7	94.2
26	148.3	116.7	81.5	-	60.8	161.8	50.5
27	68.4	-	68.9	54.1	43.6	77.8	93.5
29	118.9	167.9	126.9	--	--	--	134.4
30	162.8	182.6	131.6	14.2	19.5	53.8	94.2
31	159.2	115.7	112.6	95.5	62.7	147.5	156.0
33	70.3	25.9	41.9	-	51.9	69.4	34.1
35	112.7	78.8	67.7	--	--	--	90.6
36	234.7	217.7	59.4	44.6	61.3	65.8	101.2
38	172.1	92.7	279.2	45.6	63.4	116.5	93.4
39	167.7	59.1	79.2	29.0	34.7	57.2	72.7
41	93.0	-	34.4	-	141.5	76.3	94.7
42	95.3	76.0	88.9	29.9	34.5	36.3	40.7
43	192.2	163.5	164.1	60.1	89.9	100.0	120.7
44	165.6	41.1	139.9	-	162.0	90.2	-
47	183.8	175.5	129.4	142.3	119.5	46.3	*
48	114.9	123.8	123.8	96.6	125.6	91.5	61.7
50	127.8	176.8	132.6	-	88.8	101.5	-
58	184.6	62.4	112.0	160.1	104.3	174.2	138.7
59	213.5	158.3	176.5	-	98.1	121.1	212.9
60	207.4	104.2	152.9	-	134.7	125.3	151.3
62	147.5	192.7	43.5	>			

(-)=takip yok, (>)=takip başka yerde, (*)=öldü, (--)=idrar toplama düzgün değil

Tablo 4: ABH gelişen hastalarda idrarda fraksiyone sodyum ıtrahının (FENa) seyri.

Hasta No	Fraksiyone Sodyum İtrahının Seyri (%)						
	Nakil Öncesi	1. Hafta	2. Hafta.	3. Hafta	1. Ay	2. Ay	3. Ay
01	0.40	.	0.97	-	0.60	1.20	0.70
02	0.70	1.60	*				
04	1.73	-	2.45	.	2.81	0.80	0.66
10	0.49	1.19	3.38	3.18	3.43	6.60	0.80
11	0.79	0.89	0.56	0.26	2.30	2.35	2.34
12	0.90	--	--	--	--	--	3.20
14	0.60	2.29	2.68	2.66	1.97	2.00	-
15	0.57	0.53	3.50	2.89	-	0.88	-
16	0.69	3.07	0.73	-	0.87	0.85	0.60
17	0.95	0.46	0.97	-	0.24	3.07	0.90
18	0.83	1.93	4.70	3.38	-	0.75	--
19	0.47	1.23	1.06	-	0.69	0.94	0.59
20	0.16	ishal	ishal	0.28	1.27	0.44	1.26
21	1.00	-	2.86	--	--	--	--
24	0.88	-	1.69	-	1.25	2.04	1.54
26	0.81	1.45	0.82	-	1.33	0.81	2.90
27	2.06	-	1.38	1.80	3.42	2.34	0.31
29	0.75	1.04	1.06	--	--	--	0.94
30	0.50	1.46	1.20	2.69	1.60	0.55	0.74
31	1.20	1.60	2.17	1.68	5.30	1.01	1.16
33	1.40	4.13	4.01	-	4.42	3.18	1.26
35	1.10	1.90	2.00	--	--	--	0.82
36	0.19	0.50	3.70	4.20	2.90	0.70	0.40
38	1.00	0.96	1.20	0.49	0.60	1.05	0.78
39	0.60	5.76	4.30	5.80	3.60	3.50	1.40
41	0.54	-	0.55	-	0.33	0.99	0.67
42	0.71	0.58	1.92	1.38	0.86	0.29	3.51
43	0.50	1.54	1.16	2.23	1.56	1.56	1.18
44	0.90	2.00	1.03	-	0.99	1.40	-
47	0.51	0.77	1.60	0.20	0.60	0.81	*
48	1.07	1.51	1.51	1.54	1.42	1.80	1.36
50	0.62	1.29	1.69	-	0.65	0.50	-
58	0.18	1.00	0.90	1.11	0.69	1.06	1.03
59	0.37	1.48	0.38	-	0.26	0.49	0.03
60	0.78	1.51	1.38	-	1.47	1.38	0.67
62	0.45	1.35	3.66	>			

(-)=takip yok, (>)=takip başka yerde, (*)=öldü, (--)=idrar toplama düzgün değil

Tablo 5: ABH gelişen hastalarda idrarda mikroprotein/kreatinin oranının seyri.

Hasta No	İdrarda Mikroprotein/Kreatinin Oranı						
	Nakil Öncesi	1. Hafta	2. Hafta.	3. Hafta	1. Ay	2. Ay	3. Ay
01	0.14	-	0.20	-	0.28	1.00	0.16
02	0.35	*					
04	0.50	-	0.30	0.27	0.34	0.41	0.30
10	0.19	0.66	0.80	1.81	1.58	2.42	2.73
11	0.20	0.18	0.15	0.24	0.25	0.31	0.06
12	0.31	--	--	--	--	--	1.86
14	0.23	0.77	0.62	2.40	0.36	0.33	-
15	0.16	0.25	2.00	1.32	1.04	0.29	-
16	0.10	1.33	0.43	-	0.02	0.01	0.01
17	0.59	0.74	1.20	-	0.28	0.45	0.71
18	0.12	1.34	100	1.13	-	0.18	--
19	0.20	0.29	0.32	-	0.12	0.18	0.15
20	0.14	ishal	ishal	0.22	0.24	0.20	0.03
21	0.32	-	0.99	--	--	--	--
24	0.16	-	0.47	-	0.01	0.03	0.00
26	0.11	0.40	0.61	-	0.11	0.02	0.01
27	0.39	-	1.00	2.77	0.40	0.45	0.60
29	0.19	0.20	0.47	--	--	--	0.00
30	0.05	1.06	0.77	0.63	0.14	0.04	0.12
31	0.43	0.00	0.00	0.20	1.27	0.65	0.21
33	0.27	0.93	1.21	-	0.69	0.21	0.11
35	0.50	0.45	0.53	--	--	--	0.24
36	0.08	0.04	0.27	0.69	0.40	0.36	0.30
38	0.03	0.01	0.19	0.22	0.18	0.08	0.09
39	0.02	0.03	0.05	0.20	0.12	0.50	0.45
41	0.14	-	0.55	-	0.16	0.15	0.17
42	0.15	0.41	0.81	0.54	0.50	0.17	0.29
43	0.15	0.41	0.45	0.52	0.15	0.19	0.26
44	0.03	0.00	0.18	-	0.05	0.15	-
47	0.07	0.23	0.00	0.00	0.10	5.74	*
48	0.08	0.38	0.30	0.28	0.17	0.10	0.09
50	0.15	0.31	0.10	-	0.08	0.10	-
58	0.11	0.45	0.12	0.10	0.20	0.09	0.16
59	0.09	0.21	0.10	-	0.09	0.06	0.11
60	0.17	0.87	0.29	-	0.24	0.19	0.01
62	0.21	0.72	1.15	>			

(-)=takip yok, (*)=öldü, (>)=takip başka yerde, (--)=idrarda toplam düzgün değil

Tablo 6: Tüm hastalara ait kimlik bilgileri ve da serum kreatinin düzeyinin seyri.

Hasta No	Dosya No	Ad Soyad	Doğum Tarihi	Cinsiyet	Tanı
01	1518759	D O	1981	K	aml
02	1508270	E T	1978	E	aml
03	1500924	M A	1985	E	aml
04	1504345	N K	1986	E	aplastik anemi
05	1518794	N Ç	1962	K	aml
06	1472737	Ü T	1983	E	aml
07	1473213	Y Ö	1959	E	aml
08	1138918	Ş K	1963	E	all
09	1527520	E Ö	1984	E	aml
10	1508239	E B	1992	K	aplastik anemi
11	1530691	A T	1987	E	aplastik anemi
12	1525238	A S	1989	E	aml
13	1508886	F T	1986	E	aplastik anemi
14	1511893	M T	1989	E	aplastik anemi
15	1537938	Y S	1981	E	aml
16	766605	Ş K	1961	K	lenfoma
17	1542324	H B	1987	K	all
18	1549418	M Ö	1970	E	aml
19	1518785	R İ	1955	E	aml
20	1542376	A O	1959	K	aml
21	1548453	B K	1963	E	aml
22	1537924	E Y	1982	E	aplastik anemi
23	1445847	M T	1990	E	all
24	1537916	M B	1981	E	aml
25	1542358	H B	1973	E	aml
26	1562511	H İ S	1992	E	aplastik anemi
27	1548493	Ö B	1990	E	aml
28	1407700	R T	1996	K	all
29	1542305	Ş U	1969	E	aml
30	1563130	A T Ş	1975	E	aml
31	1578443	E D	1989	E	aml
32	1537963	H T	1951	E	aml
33	1557994	N C	1979	E	aplastik anemi
34	1538799	Ş B	1955	K	aml
35	1468949	N G	1957	K	all
36	1563121	N Gö	1982	K	aml
37	1269767	H Y	1947	K	lenfoma
38	1548489	Z Ç	1981	K	all
39	1577855	M İ	1964	E	aml
40	1519445	Ö D	1955	E	multiple myelom
41	1500990	N T	1953	K	multiple myelom
42	1542376	E A	1969	K	aml
43	1551342	S K	1971	E	aml
44	948800	Y D	1963	E	multiple myelom
45	1473710	Ö A A	1955	E	multiple myelom

46	1584780	L K	1988	E	myelofibrozis
47	1605960	YT	1955	E	mds
48	1557956	E E	1980	E	aml
49	1518436	A A	1960	K	multiple myelom
50	1567473	G A Y	1993	K	all
51	743837	A L	1950	E	multiple myelom
52	1261194	H A	1967	E	multiple myelom
53	1611947	Z B	1980	K	lenfoma
54	1582622	E A	1989	E	lenfoma
55	1611954	A G	1990	E	lenfoma
56	1446405	Ar G	1978	E	lenfoma
57	1577815	G D	1991	K	lenfoma
58	1407612	Ö A	1991	K	aml
59	1620152	M B	1984	E	aplastik anemi
60	1584777	G N	1977	K	aml
61	1449503	Z Ş	1981	K	lenfoma
62	1623358	D S	1981	K	aml
63	1605926	M E	1952	E	multiple myelom
64	1573081	H S C	1960	E	multiple myelom
65	947932	Ş G	1974	K	lenfoma

Tablo 7: Tüm hastalarda serum kreatinin düzeyinin seyri.

Hasta No	Serum Kreatinin Düzeyi (mg/dl)						
	Nakil Öncesi	1. Hafta	2. Hafta.	3. Hafta	1. Ay	2. Ay	3. Ay
01	0.5	0.4	0.6	0.4	0.8	1.3	0.5
02	0.7	2.3	1.6	*			
03	0.8	0.8	0.9	1.1	1.3	1.5	1.5
04	1.0	1.0	1.1	2.2	1.7	1.0	0.7
05	0.7	0.5	0.6	1.2	1.1	0.6	0.8
06	0.9	0.7	0.6	0.6	0.7	0.8	0.9
07	0.9	0.8	1.0	1.0	0.9	0.8	0.9
08	0.8	0.6	0.6	0.6	1.0	0.8	0.8
09	0.6	0.6	0.7	0.9	0.7	0.8	0.7
10	0.5	0.4	1.3	1.6	1.1	1.4	0.6
11	0.7	0.7	0.9	0.9	2.3	1.5	1.7
12	0.8	0.8	0.7	0.7	0.8	0.6	1.5
13	0.8	0.7	0.7	0.8	1.3	0.9	0.8
14	0.9	1.6	1.1	1.8	1.8	1.6	1.3
15	0.7	0.7	1.5	1.6	1.6	1.4	0.8
16	0.8	0.7	0.6	0.7	0.8	0.8	0.8
17	0.5	0.4	0.4	0.9	3.0	2.9	0.7
18	0.9	0.8	1.7	1.5	2.3	1.8	0.8
19	1.0	0.7	0.8	1.2	1.6	1.8	2.0
20	0.6	0.6	0.5	2.8	1.2	0.8	0.6
21	0.9	0.8	1.5	0.9	1.3	0.8	0.9
22	1.1	0.7	0.8	0.9	1.4	1.9	-
23	0.7	0.4	0.4	0.7	0.6	0.8	-
24	1.0	0.7	0.7	2.1	0.9	0.9	1.0
25	1.1	0.8	0.6	0.8	1.2	1.0	0.9
26	0.8	0.6	0.8	1.3	1.6	1.1	1.2
27	0.7	0.6	1.1	1.4	1.6	1.3	0.8
28	0.7	0.4	0.4	0.8	0.8	0.5	0.5
29	1.0	0.9	0.6	0.9	2.3	1.5	1.5
30	0.8	0.6	0.9	3.3	2.9	3.0	1.1
31	0.6	0.6	0.7	0.7	1.0	0.9	0.9
32	0.9	0.5	0.8	0.9	0.9	0.9	0.8
33	1.0	1.2	1.2	1.4	1.1	1.0	0.8
34	1.2	0.7	0.8	0.9	1.5	1.3	1.1
35	0.6	0.4	0.7	0.9	1.4	1.0	1.0
36	0.4	0.4	0.9	1.1	1.0	1.3	0.5
37	1.2	0.8	0.9	1.3	1.0	1.2	1.1
38	0.5	0.5	0.3	1.1	0.9	0.7	0.7
39	0.6	0.9	1.1	1.6	2.0	1.2	1.0
40	0.9	0.7	0.7	0.7	0.8	0.8	0.8
41	0.7	2.3	0.5	0.6	0.6	0.7	0.7
42	0.6	0.4	0.5	0.9	1.7	2.5	0.7
43	0.7	0.6	0.6	0.6	0.7	0.7	0.9
44	1.0	0.8	0.8	0.8	0.9	0.9	-
45	0.9	0.9	0.9	>			

46	0.7	0.5	0.6	0.6	0.6	0.7	0.8
47	0.8	0.7	0.7	0.7	0.8	0.8	*
48	0.9	0.7	0.6	0.8	0.9	1.3	1.1
49	0.5	0.5	0.5	0.6	0.6	0.5	0.7
50	0.4	0.3	0.4	0.8	0.8	0.7	0.6
51	1.5	1.3	1.3	1.6	1.4	1.5	1.4
52	1.3	1.3	1.2	1.2	1.0	-	1.2
53	0.7	0.6	0.4	-	1.4	>	
54	0.9	0.7	0.7	0.6	0.9	0.9	0.8
55	0.5	0.4	0.5	0.6	0.6	0.6	0.5
56	0.9	1.2	0.8	0.8	0.8	0.7	0.9
57	0.8	0.7	0.7	0.7	1.1	>	
58	0.4	0.7	0.5	0.6	0.9	0.6	0.7
59	0.5	0.5	0.6	0.8	0.8	0.8	0.7
60	0.4	0.4	0.4	0.4	0.7	0.6	0.7
61	0.6	0.7	0.6	-	-	-	-
62	0.6	0.4	1.0	>			
63	0.9	0.7	0.8	-	0.8	>	
64	0.8	0.6	0.7	0.6	0.7	-	-
65	1.9	1.0	0.8	0.8	0.7	1.1	1.2

(-)=takip yok, (*)=öldü, (>)=takip başka yerde

Tablo 8:Tüm hastalarda kreatinin klirensinin seyri.

Hasta No	Kreatinin Klirensi (ml/dk)						
	Nakil Öncesi	1. Hafta	2. Hafta.	3. Hafta	1. Ay	2. Ay	3. Ay
01	210.9	-	99,80	-	215.0	40.1	171.0
02	145.3	42.3	.*				
03	162.3	151.1	139.0	--	--	--	--
04	75.3	66.7	55.3	40.5	48.6	86.8	172.6
05	132.0	227.4	198.0	-	121.0	-	92.0
06	81.0	86.5	111.0	-	67.5	-	147.0
07	181.0	156.3	125.0	-	142.0	244.0	142.0
08	126.2	95.8	148.0	-	-	101.0	94.5
09	135.2	181.3	114.6	-	105.4	111.1	106.9
10	145.2	174.8	40.4	44.1	46.2	29.9	26.1
11	120.0	204.0	130.0	135.0	35.8	59.4	57.4
12	112.6	--	--	--	--	--	--
13	205.7	104.6	121.0	-	132.2	-	-
14	125.3	56.6	97.4	43.2	63.2	60.9	-
15	137.1	148.1	41.6	37.4	38.4	59.6	-
16	135.8	72.2	132.9	-	97.7	51.1	66.4
17	104.6	104.4	100.9	25.4	22.4	18.4	75.9
18	84.6	65.5	54.6	62.5	-	76.0	-
19	113.0	191.6	224.3	-	92.5	51.7	77.3
20	134.5	-	122.3	31.3	51.6	92.2	83.1
21	159.3	102.3	22.3	--	--	--	--
22	189.1	182.0	174.9	>			
23	78.6	119.6	61.4	-	90.5	65.4	-
24	148.0	-	177.7	-	126.7	99.7	94.2
25	71.8	-	59.5	-	154.8	104.3	149.7
26	148.3	116.7	81.5	-	60.8	161.8	50.5
27	68.5	-	68.9	54.1	43.6	70.3	93.5
28	65.6	69.1	83.6	>	>	>	56.0
29	118.9	167.9	126.9	-	-	-	134.4
30	162.8	182.6	131.6	14.2	19.5	53.8	94.2
31	159.2	115.7	112.6	95.5	62.8	147.5	156.0
32	100.4	143.0	117.8	96.2	118.5	111.8	150.0
33	70.3	25.9	41.9	51.4	51.4	69.4	34.1
34	32.2	77.3	52.1	50.3	50.5	46.2	52.7
35	112.7	78.8	67.7	-	-	-	90.6
36	234.7	217.7	59.4	44.6	61.3	65.8	101.2
37	54.4	44.4	36.3	35.4	158.9	132.5	126.3
38	172.1	92.7	279.2	45.6	63.4	116.5	93.4
39	167.7	59.1	79.2	29.0	34.7	57.2	72.7
40	76.4	80.0	81.9	-	236.6	113.6	48.4
41	93.0	40.0	34.8	-	141.5	76.3	94.7
42	95.3	76.0	88.9	29.9	34.5	36.3	40.7
43	192.2	163.5	164.1	60.1	89.9	100.0	120.7
44	165.6	41.0	139.9	-	162.0	90.2	-
45	116.7	183.5	118.8	>			

46	171.6	-	96.7	-	90.2	132.6	130.7
47	183.8	175.5	129.4	142.3	119.5	46.3	*
48	114.9	123.8	123.8	96.6	125.6	91.5	61.4
49	161.8	162.5	157.0	113.5	148.6	165.6	140.4
50	127.8	176.8	132.6	-	88.8	101.5	>
51	69.3	55.5	75.8	-	106.3	81.4	106.3
52	112.7	88.7	85.7	-	160.0	-	98.0
53	102.1	56.7	>				
54	81.7	70.0	51.8	-	197.2	179.7	146.4
55	179.1	149.1	149.1	-	127.5	132.0	168.8
56	98.0	73.2	74.3	69.0	102.6	140.5	98.8
57	35.8	35.6	37.4	-	34.0	>	
58	184.6	62.4	112.0	160.1	104.3	174.2	138.7
59	213.5	158.3	176.5	-	98.1	121.1	212.9
60	207.4	104.2	152.9	-	134.7	125.3	151.3
61	94.0	109.6	94.0	-	-	-	-
62	147.5	192.7	43.5	>			
63	168.5	164.7	164.7	-	155.1	>	
64	47.7	67.8	132.5	-	121.6	-	-
65	19.1	28.4	42.3	--	--	--	--

(-)=takip yok, (*)=öldü, (>)=takip başka yerde, (--)=idrar toplama düzgün değil

Tablo 9: Tüm hastalarda idrarda fraksiyone sodyum ıtrahının (FENa) seyri.

Hasta No	Fraksiyone Sodyum İtrahının Seyri (%)						
	Nakil Öncesi	1. Hafta	2. Hafta.	3. Hafta	1. Ay	2. Ay	3. Ay
01	0.40	-	0.97	-	0.60	1.20	0.70
02	0.70	1.60	*				
03	1.20	0.85	0.70	--	--	--	--
04	1.73	2.01	2.45	2.51	2.81	0.80	0.66
05	0.60	0.33	0.35	-	0.75	0.66	0.51
06	0.17	1.04	1.13	-	0.55	0.56	0.59
07	0.60	1.80	2.30	-	0.80	0.40	0.80
08	0.55	1.10	1.34	-	-	2.26	0.86
09	0.60	0.63	1.38	-	0.76	0.77	0.82
10	0.49	1.19	3.38	3.18	3.43	6.60	0.80
11	0.79	0.89	0.56	0.26	2.30	2.35	2.34
12	0.90	--	--	--	--	--	3.20
13	0.84	1.03	0.96	-	1.00	-	-
14	0.60	2.29	2.68	2.66	1.97	2.00	-
15	0.57	0.53	3.50	2.89	1.90	0.88	-
16	0.69	3.07	0.73	-	0.87	0.85	0.60
17	0.95	0.46	0.97	-	0.24	3.07	0.90
18	0.83	1.93	4.70	3.38	-	0.75	-
19	0.47	1.23	1.06	-	0.69	0.94	0.59
20	0.16	-	0.19	0.28	1.27	0.44	1.26
21	1.00	1.50	2.86	--	--	--	--
22	1.50	2.53	2.03	>			
23	0.70	1.20	2.30	-	0.80	1.50	-
24	0.88	-	1.69	-	1.25	2.04	1.54
25	1.15	-	2.10	-	0.47	1.13	0.66
26	0.81	1.45	0.82	-	1.33	0.81	2.90
27	2.06	-	1.38	1.80	3.42	2.03	0.31
28	1.73	1.51	1.01	>	>	>	1.07
29	0.75	1.04	1.06	-	-	-	0.94
30	0.50	1.46	1.20	2.69	1.60	0.55	0.74
31	1.20	1.60	2.17	1.68	5.30	1.01	1.16
32	1.93	1.92	1.20	3.30	1.17	0.80	0.52
33	1.40	4.13	4.01	4.40	4.42	3.18	1.26
34	2.50	2.28	4.60	3.03	1,27	1.70	1.20
35	1.10	1.90	2.00	-	-	-	0.82
36	0.19	0.50	3.70	4.20	2.90	0.70	0.40
37	1.20	1.90	2.10	2.30	0.90	1.21	0.86
38	1.00	0.96	1.20	0.49	0.60	1.05	0.78
39	0.60	5.76	4.30	5.80	3.60	3.50	1.40
40	1.13	1.40	1.49	-	0.57	1.18	2.10
41	0.54	0.54	0.55	-	0.33	0.99	0.67
42	0.71	0.58	1.92	1.38	0.86	0.29	3.51
43	0.50	1.54	1.16	2.23	1.56	1.56	1.18
44	0.90	2.00	1.03	-	0.99	1.40	-
45	0.48	0.75	1.08	>			

46	0.20	-	2.70	-	0.68	0.59	0.55
47	0.51	0.77	1.60	0.20	0.60	0.81	*
48	1.07	1.51	1.51	1.54	1.42	1.80	1.36
49	0.29	0.84	0.53	0.32	0.32	0.18	0.96
50	0.62	1.29	0.69	-	0.65	0.50	>
51	0.98	1.90	1.21	-	0.91	0.85	0.91
52	0.48	1.50	1.65	-	0.80	-	1.82
53	0.27	1.50	>				
54	0.72	1.50	2.76	-	0.45	0.34	0.79
55	0.40	0.40	0.48	-	0.61	0.06	1.33
56	0.38	4.10	0.86	0.51	0.61	0.42	0.38
57	3.32	2.33	2.36	-	1.33	>	
58	0.18	1.00	0.90	1.11	0.69	1.06	1.03
59	0.37	1.48	0.38	-	0.26	0.49	0.03
60	0.78	1.51	1.38	-	1.47	1.38	0.67
61	1.64	1.17	1.40	-	-	-	-
62	0.45	1.35	3.66	>			
63	0.60	0.60	0.80	-	0.88	>	
64	0.71	1.69	2.08	-	0.64	-	-
65	3.10	2.02	2.99	--	--	--	--

(-)=takip yok, (*)=öldü, (>)=takip başka yerde, (--)=idrar toplama düzgün değil

Tablo 10: Tüm hastalarda idrarda mikroprotein/kreatinin oranının seyri.

Hasta No	idrarda mikroprotein/kreatinin oranı						
	Nakil Öncesi	1. Hafta	2. Hafta.	3. Hafta	1. Ay	2. Ay	3. Ay
01	0.14	-	0.20	-	0.28	1.00	0.16
02	0.35	0.40	*				
03	0.37	0.36	0.30	--	--	--	--
04	0.50	0.44	0.30	0.27	0.34	0.41	0.30
05	0.35	0.16	0.15	-	0.28	0.28	0.17
06	0.41	0.22	0.54	-	0.40	0.37	0.33
07	0.11	1.42	1.00	-	0.60	0.06	0.08
08	0.07	0.08	0.10	-	0.07	1.00	0.38
09	0.34	0.33	1.64	-	0.85	0.77	0.51
10	0.19	0.66	0.80	1.81	1.58	2.42	2.73
11	0.20	0.18	0.15	0.24	0.25	0.31	0.06
12	0.31	--	--	--	--	--	1.86
13	0.17	0.37	0.38	-	0.35	-	-
14	0.23	0.77	0.62	2.40	0.36	0.33	-
15	0.16	0.25	2.00	1.32	0.56	0.29	-
16	0.10	1.33	0.43	-	0.02	0.01	0.01
17	0.59	1.00	1.20	-	0.28	0.45	0.71
18	0.12	1.34	1.00	1.13	-	0.18	-
19	0.20	0.29	0.32	-	0.12	0.18	0.15
20	0.14	-	0.18	0.22	0.24	0.20	0.03
21	0.32	0.50	0.99	--	--	--	--
22	0.17	0.18	0.47	>			
23	0.45	0.64	1.83	-	0.21	0.37	*
24	0.16	-	0.47	-	0.01	0.03	0.00
25	0.11	-	0.54	-	0.02	0.05	0.06
26	0.11	0.40	0.61	-	0.11	0.02	0.01
27	0.39	-	1.00	2.77	0.40	0.45	0.60
28	0.41	0.41	0.41	>	>	>	0.18
29	0.19	0.20	0.47	-	-	-	0.00
30	0.05	1.06	0.77	0.63	0.14	0.04	0.12
31	0.43	0.00	0.00	0.20	1.27	0.65	0.21
32	0.36	0.50	0.74	4.00	0.20	0.90	0.12
33	0.27	0.93	1.21	-	0.69	0.21	0.11
34	0.46	0.50	0.52	-	0.25	0.32	0.28
35	0.50	0.45	0.53	-	-	-	0.24
36	0.08	0.04	0.27	0.69	0.40	0.36	0.30
37	0.55	0.73	0.95	0.57	0.36	0.36	0.20
38	0.03	0.01	0.19	0.22	0.18	0.08	0.09
39	0.02	0.03	0.05	0.20	0.12	0.50	0.45
40	0.11	0.24	0.24	-	0.15	0.11	0.14
41	0.14	0.44	0.55	-	0.16	0.15	0.17
42	0.15	0.41	0.81	0.54	0.50	0.17	0.29
43	0.15	0.41	0.45	0.52	0.15	0.19	0.26
44	0.03	0.00	0.18	-	0.05	0.15	-
45	0.32	0.25	0.59	>			

46	0.20	0.10	0.00	-	0.00	0.07	0.15
47	0.07	0.23	0.00	0.00	0.10	5.74	*
48	0.08	0.38	0.30	0.28	0.17	0.10	0.09
49	0.01	0.41	0.36	0.00	0.07	0.10	0.19
50	0.15	0.31	0.10	-	0.08	0.10	>
51	0.31	0.34	0.32	0.25	0.33	0.05	0.30
52	0.23	0.21	0.45	-	0.03	-	0.35
53	0.07	0.18	>				
54	0.21	0.25	0.38	-	0.29	0.26	0.10
55	0.10	0.11	0.11	-	0.25	0.23	0.00
56	0.16	0.60	0.64	0.23	0.16	0.12	0.82
57	1.27	2.69	2.84	-	2.61	>	
58	0.11	0.45	0.12	0.10	0.20	0.09	0.16
59	0.09	0.21	0.10	-	0.09	0.06	0.11
60	0.17	0.87	0.29	-	0.24	0.19	0.01
61	0.16	0.32	0.30	-	-	-	-
62	0.21	0.72	1.15	>			
63	0.08	0.08	0.05	-	0.07	>	
64	1.31	0.92	1.25	-	0.94	-	-
65	2.29	2.85	1.63	--	--	-	-

(-)=takip yok, (*)=öldü, (>)=takip başka yerde

T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

Dr. Gülşah AKYOL'a ait, "HEMATOPOİETİK KÖK HÜCRE NAKLİ HASTALARINDA AKUT BÖBREK HASARI" adlı çalışma, jürimiz tarafından İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tarih :

İmza :

Başkan : Prof. Dr. Fahri BAYRAM.....İmza

Üye : Prof. Dr. Muhammet GÜVEN.....İmza

Üye: Doç. Dr. Bülent TOKGÖZ.....İmza

Üye : Doç. Dr. Bülent ESER.....İmza

Üye : Yrd. Doç. Dr. Mehmet Güngör KAYA.....İmza