

T.C.
EGE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ



ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

PROF. DR. KAAK KAVAKLI

**HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE NAKLİ YAPILAN
OLGULARIN UZUN DÖNEM RENAL FONKSİYONLARININ
DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Aysha GADASHOVA

DANIŞMAN
Doç. Dr. Seçil CONKAR

İZMİR – 2020

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimleri ile eğitimime katkıda bulunan Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Kaan Kavaklı olmak üzere tüm öğretim üyelerine, kıdemlilerime, uzmanlarıma ve birlikte çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma; tez çalışmalarım sırasında yardımlarını esirgemeyen, akademik deneyimlerini tezimin her aşamasında benimle paylaşan değerli hocam, tez danışmanım Sayın Doç. Dr. Seçil Conkar'a,

Tezimin oluşturulması ve hazırlanmasındaki katkı ve yardımları için Sayın Prof.Dr. Savaş Kansoy, Sayın Prof. Dr. Serap Aksoylar, Sayın Prof. Dr.Caner Kabasakal, Sayın Uzm. Dr. Gülcihan Özek'e ve Çocuk Kök Hücre Nakil Ünitesi ekibi'ne,

Tez çalışmamın istatistiksel analizlerini gerçekleştiren ve tüm tez sürecinde her daim sabırla desteğini sunan Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik Anabilim Dalı araştırma görevlisi Gülden Hakverdi'ye

Asistanlık süreci boyunca beni yalnız bırakmayan, iyi-kötü her anımda yanımda olan sevgili arkadaşlarım Dr. Şahane Ferhadlı, Dr.Senubar Mahmudova, Dr. Leyla Aliyeva, Dr. Hasret Erkmen, Dr.Sebla Güneş ve Dr.Oruçali Quliyev'e

Doğduğum günden beri her sorunuma çözüm bulan, desteklerini benden hiç esirgemeyen canım aileme,

Minnet ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Aysha GADASHOVA

İÇİNDEKİLER

TABLolar DİZİNİ.....	V
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	VII
KISALTMALAR.....	VIII
ÖZET	XI
SUMMARY	XIV
1.GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1 HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE NAKLİ	3
2.1.1 Tanımı.....	3
2.1.2 Tarihçe	5
2.1.3 Kök Hücre Kaynakları.....	6
2.1.4 Donör Seçimi ve HLA Uyumu	9
2.1.5 Hazırlık Rejimleri	12
2.2 GRAFT VERSUS HOST HASTALIĞI (GVHH)	14
2.2.1 Akut GVHH (aGVHH).....	14
2.2.2 Kronik GVHH	16
2.3 HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE NAKLİNİN DİĞER KOMPLİKASYONLARI	19
2.3.1. Engraftman Sendromu	19
2.3.2 Veno-Okülizif Hastalık (VOH)	20
2.3.3. Trombotik Mikroanjiopati (TMA).....	22
2.3.4 Fırsatçı Enfeksiyonlar	23
2.3.5 Geç Komplikasyonlar	27
2.4. HKHN SONRASI RENAL ETKİLENME	29
2.4.1 Akut Renal Etkilenme	30

2.4.2 Kronik Böbrek Hastalığı (KBH).....	36
3.GEREÇ ve YÖNTEM	41
4. BULGULAR	45
5.TARTIŞMA.....	58
6. SONUÇLAR.....	64
KAYNAKÇA.....	68
EKLER	
Ek- 1. Etik kurul onay formu.....	77
Ek-2 Olgu Rapor Formu.....	80
Ek 3. Benzeşim onay formu	84
EK 4. Özgeçmiş Formu.	91

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1.	Çocuklarda HKHN endikasyonları.	4
Tablo 2.	Kök hücre kaynakları ve özellikleri	8
Tablo 3.	Çocuklarda otolog kök hücre nakil endikasyonları.....	11
Tablo 4.	aGVHH Derecelendirmesi	15
Tablo 5.	Kronik GVHH Risk Faktörleri.	16
Tablo 6.	HKHN'nin Komplikasyonları.	19
Tablo 7.	Engraftman Sendromu Tanı Kriterleri.	20
Tablo 8.	VOH Risk Faktörleri	21
Tablo 9.	HKHN sonrası organ spesifik komplikasyonlar	29
Tablo 10.	ABH Nedenleri	31
Tablo 11.	ABH Tanı Kriterleri	32
Tablo 12.	Myeloablatif ve non-Myeloablatif HKHN'de ABH için risk faktörleri.	33
Tablo 13.	HKHN ile ilgili ABH nedenleri, patofizyolojisi ve tedavisi gösterilmiştir.....	34
Tablo 14.	HKHN sonrası KBH'ın ayırıcı tanısı	38
Tablo 15.A.	Nakil yapılan hastaların genel özellikleri.....	47
Tablo 15.B.	Nakil yapılan hastaların genel özellikleri.....	48
Tablo 16.	Nakil olan olguların klinik özellikleri.	50
Tablo 17.	Bedside Shwartz eGFR, eGFR-Cys, eGFR-SCr-cysC formüllerine göre Renal fonksiyonların değerlendirilmesi	51
Tablo 18.	Akut ve kronik GVHH ile renal fonksiyon bozukluğu arasında ilişkinin gösterilmesi.	52
Tablo 19.	Renal fonksiyonlarda bozukluğu gelişimi ile ABH arasında ilişkinin gösterilmesi.	53
Tablo 20.	TVI ile renal fonksiyonlarda bozukluğu arasında ilişkinin gösterilmesi.	53

Tablo 21.	Donör tipi ile renal fonksiyonlarda bozukluğu arasında ilişkinin gösterilmesi.	54
Tablo 22.	HKHN hastalarının geç dönem renal etkilenme sıklıkları	55



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.	HKHN Sonrasında Erken ve Geç Renal Komplikasyonlar	35
Şekil 2.	HKHN olan olguların primer tanıları.....	45
Şekil 3.	HKHN olan olguların donör tipi ve uyumu	46
Şekil 4.	HKHN olan olgularda kullanılan hazırlık rejimleri	47
Şekil 5.	Shwartz'a göre eGFR, eGFR-Cys ve eGFR-SCr-cysC'nin karşılaştırılması.	56
Şekil 6.	HKHN öncesi, 1.yıl, 2.yıl ve son eGFR değerleri	57



KISALTMALAR

ABH	: Akut böbrek hasarı
ACE	: Anjiotensin Dönüştürücü Enzim
ALL	: Akut lenfoblastik lösemi
AML	: Akut miyeloid lösemi
ATG	: Anti-timosit globülin
BED	: Biyolojik etkili doz
BU	: Busulfan
Cy	: Siklofosfamid
CKiD	: Chronic Kidney Disease in Children
CMV	: Sitomegalovirüs
DNA	: Deoksiribo Nükleik asit
EBV	: Epstein Barr virüsü
ES	: Engraftman sendromu
FLU	: Fludarabin
eGFR	: Tahmini Glomerüler filtrasyon hızı
GİS	: Gastrointestinal sistem
GVHH	: Graft Versus Host Hastalığı
aGVHH	: akut Graft Versus Host Hastalığı
kGVHH	: kronik Graft Versus Host Hastalığı
HÜS	: Hemolitik üremik sendrom
HLA	: İnsan lökosit antijeni
HSV	: Herpes Simpleks virüsü
HKHN	: Hematopoetik Kök Hücre Nakli
HL	: Hodgkin lenfoma
HHV	: İnsan herpes virüs

HLH	: Hemofagositik lenfhistiositoz
IgG	: İmmüoglobulin G
İFN	: İnterferon
İL	: İnterlökin
İV	: İntravenöz
İYE	: İdrar yolu enfeksiyonu
KBH	: Kronik böbrek hastalığı
KDIGO	: Kidney Disease Improving Global Outcomes
Kİ	: Kemik iliği
KML	: Kronik myeloid lösemi
KNİ	: Kalsinörün inhibitörü
LDH	: Laktat dehidrogenaz
LHH	: Langerhans hücreli histiositoz
MHC	: Histokompatibilite kompleksi
MTX	: Metotreksat
NHL	: Non-Hodgkin lenfomayı
NMA	: Non- miyeloablatif
NSAİ	: Nonsteroidal Antiinflamatuvar
PO	: Peroral
PKKH	: Periferik kan kök hücreleri
SDS	: Standart sapma
SDBH	: Son dönem böbrek hastalığı
SCr	: Serum kreatinin
TA-TMA	: Transplant ilişkili trombotik mikroanjiyopati
TMA	: Trombotik mikroanjiyopati
TTP	: Trombotik trombositopenik purpura
TNF	: Tümör nekrozis faktör

TVI	: Total vücut ışınlaması
UKK	: Umblikal kordon kanı
USG	: Ultrasonografi
VEGF	: Vasküler endotelyal büyüme faktörü
VOH	: Venookluziv hastalık
VY	: Vücut yüzeyi
VZV	: Varisella zoster virüs



ÖZET

HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE NAKLİ YAPILAN OLGULARIN UZUN DÖNEM RENAL FONKSİYONLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

GİRİŞ: Hematopoetik Kök Hücre Nakli (HKHN) günümüzde bir çok malign (lösemi, lenfoma) ve non-malign hastalıkların (aplastik anemi, beta talasemi, doğumsal metabolik hastalıklar, immun yetmezlikler) tedavisinde kullanılan tedavi yöntemidir. Nakil sırasında kullanılan rejimler, kemoterapötik ajanlar, antimikrobiyal tedaviler nakil sonrası yakın ve uzun dönem komplikasyonlardan sorumlu tutulmaktadır. Tedavi yöntemlerinin geliştirilmesi ve nakil sonrası bakımın iyileştirilmesi uzun dönem sağkalım oranını artırmıştır. Sağkalım oranında artış beraberinde uzun dönem komplikasyonlarda artış ile birliktedir. Kronik böbrek hastalığı (KBH), pulmoner etkiler, kardiyovasküler hastalık, enfeksiyonlar, primer hastalığın relapsı, otoimmün hastalıklar, büyüme gelişme geriliği ve ikincil kanserler görülen başlıca uzun dönem komplikasyonlardandır.

HKHN sonrası renal hastalık insidansı önemli ölçüde yüksek görülmektedir. Nedenler arasında hazırlık rejiminde kullanılan total vücut ışınlama (TVI), kemoteropötik ajanlar, kronik kalsinörin inhibitör kullanımı, renal etkili antimikrobiyal ilaçlar, hipertansiyon, mikroanjiopati gelişimi bulunmaktadır. Ayrıca kronik Graft Versus Host Hastalığının (kGVHH) gelişimi ve nakil öncesi altta yatan klinik veya subklinik renal hastalığın olması da uzun dönemde KBH riskini artırmaktadır.

Kronik Böbrek Hastalığı HKHN hastalarında uzun dönemde önemli morbidite ve mortalite nedenlerindendir. Bu nedenle kök hücre nakli yapılan hastalarda böbrek fonksiyonlarının yıllık değerlendirilmesi gerekmektedir. Glomerüler filtrasyon hızında (GFR) azalma ve proteinüri varlığı kronik böbrek hasarlanmasının göstergeleridir. Ayrıca HKHN olan hastalarda kronik böbrek hastalığını öngörmede yardımcı olacak Sistatin C, interlökin 18, üriner böbrek hasarı molekülü-1 gibi yeni belirteçlerin çalışmaları devam etmektedir.

Tüm HKHN yapılan olguların %25-50'de akut böbrek hasarı ve %20' den fazlasında ise kronik böbrek hastalığı gelişmektedir. Çocuklarda KBH prevalansı düşüktür (%10-28). Genellikle nakil sonrası ilk yılda böbrek fonksiyonlarında iyileşme görülür, çok azında son dönem böbrek hastalığı gelişir. TVI çocuklarda da KBH gelişimi açısından risk faktörüdür.

HKHN öncesi serum kreatinin düzeyinin yüksek bulunması KBH açısından belirleyici olabilir, özellikle hematolojik maligniteler için öncesinde nefrotoksik tedavi uygulanması

KBH açısından anlamlıdır. Çocuklarda Hematopoetik Kök Hücre Nakli sonrası uzun dönem renal fonksiyonlara yönelik çalışmalar sınırlıdır.

AMAÇ: Bu çalışmada, allojenik HKHN yapılan çocuk hastaların uzun dönem renal fonksiyonları, kronik böbrek hastalığı gelişim sıklığı, uzun dönem renal fonksiyonlar üzerine etkili olan risk faktörlerinin belirlenerek HKHN öncesinde kronik böbrek hastalığı gelişim riskini öngörmeyi belirlemek ve uzun dönem renal fonksiyonların değerlendirilmesinde Sistatin C' nin rolünü belirlemeyi amaçladık.

HİPOTEZ: Hematopoetik kök hücre nakli yapılan hastalarda kök hücre kaynağı (allojenik/otolog), donör uyumu, primer hastalıkları, nakil öncesindeki tahmini glomerüler filtrasyon hızı (eGFR) değerleri, nakil oldukları yaş, nakil olana kadar geçen süre, hazırlık rejimi, geçirdikleri enfeksiyonlar, kullanılan antimikrobiyal tedaviler, GVHH gelişimi, geçirdikleri akut böbrek hasarı uzun dönem böbrek fonksiyonlarını etkiliyor olabilir. Hematopoetik kök hücre nakli yapılan hastalarda uzun dönem böbrek hastalığını saptamada Sistatin C kan kreatinine göre daha iyi bir belirteç olabilir.

YÖNTEM: Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Kemik İliği Transplantasyon Ünitesinde allojenik HKHN yapılan ve nakil sonrası en az ikinci yılında olan, verilerine ulaşılabilen 94 çocuk hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların verilerine poliklinik izlem dosyalarından ve elektronik hastane kayıtlarından ulaşıldı. Olguların primer tanısı, nakil öncesi böbrek fonksiyon testleri, hazırlık rejimi, nakil sonrasında geçirdikleri enfeksiyonlar, donör uyumu, nakil tipi, immünsüpresif tedavi alma süresi, GVHH gelişmesi ve buna yönelik tedavileri, akut böbrek hasarı olup olmaması, yoğun bakım yatış öyküsü hasta dosyalarından alındı. Hastaların nakil öncesi ve nakil sonrası ikincici yıl ve sonraki yıllarda yıllık olarak böbrek fonksiyon testleri hasta dosyalarından retrospektif olarak elde edildi. Hastaların en son böbrek fonksiyonlarının değerlendirilmesi poliklinik kontrolünde kan elektrolitleri, üre, kreatinin, Sistatin C ve idrarda protein/kreatinin, β -2 mikroglobulin değerlendirilerek eGFR hesaplandı. Çalışmamızda Serum kreatinin dayalı eGFR Bedside Schwartz (eGFR), Sistatin C dayalı Chronic Kidney Disease in Children study (CKiD)-eGFR-cysC ve serum kreatinin ve Sistatin-C dayalı CKiD-eGFR-SCr-cysC formülleri kullanıldı ile hesaplandı.

Kronik böbrek hastalığı: KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes) tanımına göre KBH, eGFR 60 mL/dak/1,73 m²'nin altına inen kalıcı bir azalma olarak tanımlandı. Hastaların nakil öncesi, izlem süresince ve en son yapılan böbrek fonksiyon testlerinin sonucu olgu rapor formuna kaydedildi.

BULGULAR: Çalışmamızda 94 olgunun 9'u (%9,4) Shwartz'a göre KBH olarak değerlendirildi. Yaş, GVHH gelişimi, akut böbrek hasarı (ABH), TVI, sepsis, nefrotoksik ilaç alımı, venookluziv hastalık (VOH), hemorajik sistit, Sitomegalovirüs (CMV) enfeksiyonu, nakil ve donör tipi ile KBH arasında ilişki bulunmadı. Sistatin C'ye göre GFR değerlendirilen 77 olgunun 59'u (%76,6) < 90 mL/dak/1,73 m²'nin olarak değerlendirildi. ABH gelişimi ve CMV enfeksiyonu ve nakil sırasında > 10 yaş olmak renal fonksiyonlarda azalma ile ilişkili bulundu, GVHH gelişimi, TVI, sepsis, nefrotoksik ilaç alımı, VOH, hemorajik sistit, nakil ve donör tipi ile renal fonksiyonlarda azalma ile arasında ilişki bulunmadı. eGFR-SCr-cysC göre renal fonksiyonlarda azalma değerlendirilen olgularda 20 (%26) olguda saptandı. ABH gelişimi ve CMV enfeksiyonu, yaş, GVHH gelişimi, TVI, sepsis, nefrotoksik ilaç alımı, VOH, hemorajik sistit, nakil ve donör tipi ile renal fonksiyonlarda azalma arasında ilişki bulunmadı. Ayrıca HKHN öncesi, nakil sonrası 1.yıl, 2.yıl ve son vizitlerdeki eGFR değerlerinin karşılaştırılmasında 1.yılda GFR'de belirgin düşüş olduğu, 1. ve 2.yıl arasında sabitlendiği ve 2. yıl ile son vizit eGFR'leri arasında göreceli fark olmadığı görüldü.

TARTIŞMA: HKHN'ni takiben KBH çocuklarda bildirilmiştir, ancak uzun süreli hayatta kalanlarda insidans ve etiyoloji verileri hala azdır. HKHN sonrası insidansını azaltmak için akut ve kronik böbrek yetmezliğinin nakille ilişkili olası risk faktörlerinin ve patogenezinin anlaşılması gerekmektedir. Renal komplikasyonlar HKHN'den sonraki ilk 2 yılda ki dönemde iyi tanımlanmıştır. Çeşitli yayınlarda HKHN sonrası KBH nakil yaşı, donör tipi, GVHH gelişimi, ABH, TVI, kronik Kİİ kullanımı ile ilişkilendirilmiş olsa da çelişkiler vardır. Ayrıca böbrek fonksiyonlarını değerlendirmek amaçlı yeni belirteçler kullanılsada kesin veriler bulunmamaktadır. Çalışmamızda kreatinin yanında Sistatin C de böbrek fonksiyonlarını değerlendirmek için belirteç olarak kullanıldı. Kreatinine göre daha yüksek oranda renal fonksiyonlarda azalma saptandı.

ANAHTAR KELİME: Hematopoetik Kök Hücre Nakli, Kronik Böbrek Hastalığı, Çocuklar, Böbrek Fonksiyonları, Sistatin C

SUMMARY

EVALUATION OF LONG-TERM RENAL FUNCTIONS OF PATIENTS AFTER HEMATOPOETIC STEM CELL TRANSPLANTATION

INTRODUCTION: Hematopoietic Stem Cell Transplant (HSCT) is the treatment method used in the cure of many malignant (leukemia, lymphoma) and non-malignant diseases (aplastic anemia, beta thalassemia, congenital metabolic diseases, immune deficiencies). Regimens used during transplantation, chemotherapeutic agents, antimicrobial treatments are blamed for near and long-term complications after transplantation. Improving treatment methods and improving post-transplant care have increased long-term survival. An increase in survival rate is accompanied by an increase in long-term complications. Chronic kidney disease (CKD), pulmonary effects, cardiovascular disease, infections, relapse of primary disease, autoimmune diseases, growth retardation and secondary cancers are the main long-term complications.

The incidence of renal disease after HSCT appears to be significantly higher. The causes include total body irradiation (TBI), chemotherapeutic agents, chronic calcineurin inhibitor use, renal action antimicrobial drugs, hypertension and microangiopathy. In addition, the development of chronic Graft Versus Host Disease and the underlying clinical or subclinical renal disease before transplantation also increase the risk of CKD in the long run.

Chronic Kidney Disease is one of the important causes of morbidity and mortality in the long-term in patients with HSCT. Therefore, an annual evaluation of kidney functions is required in patients undergoing stem cell transplantation. The decrease in glomerular filtration rate (GFR) and the presence of proteinuria are indicators of chronic kidney damage. In addition, studies of new markers, such as Cystatin C, interleukin 18, and urinary kidney injury molecule-1, which will help predict chronic kidney disease in patients with HKHN, are ongoing.

Acute kidney injury develops in 25-50% of all cases with HSCT and chronic kidney disease in more than 20%. The prevalence of CKD in children is low (10-28%). Generally, an improvement in kidney function occurs in the first year after transplantation, and very few develop end-stage kidney disease. TBI is also a risk factor for the development of CKD in children. High serum creatinine level before HSCT may be determinative for CKD, especially for hematological malignancies, prior administration of nephrotoxic therapy is significant for

CKD. Studies on long-term renal function after hematopoietic stem cell transplantation in children are limited.

OBJECTIVE: In this study, we determined the risk factors affecting the long-term renal function, chronic kidney disease development frequency and predicting the risk of chronic kidney disease after HSCT by determining the risk factors affecting the long-term renal function of allogeneic children. We aimed to determine the role of Cystatin C in the evaluation of long-term renal functions.

HYPOTHESIS: Stem cell source (allogeneic / autologous), donor compatibility, primary diseases, estimated glomerular filtration rate (eGFR) values before transplantation, age before transplantation, preparation regimen, infections, antimicrobial treatments used, development of GVHD, and the acute kidney injury may affect the long-term kidney function in HSCT cases. Cystatin C may be a better marker in detecting long-term kidney disease in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation than serum Creatinine .

METHOD: 94 children, who had an allogeneic HSCT in the Bone Marrow Transplantation Unit of Ege University Faculty of Medicine, Department of Child Health and Diseases, and who were at least in the second year after transplantation, were included in the study. The data of the patients were obtained from polyclinic follow-up files and electronic hospital records. Primary diagnosis of the cases, pre-transplant kidney function tests, preparation regimen, infections after transplantation, donor compliance, transplant type, duration of immunosuppressive treatment, development of GVHD and its treatments, presence of acute kidney damage, intensive care hospitalization history were taken from the patient files. Renal function tests of the patients were obtained retrospectively from patient files annually before and after transplantation, in the second year and in the following years. Evaluation of the most recent kidney function of the patients was evaluated by polyclinic control, blood electrolytes, urea, creatinine, Cystatin C and urine protein / creatinine, b-2 microglobulin were evaluated and eGFR was calculated. In our study, Serum creatinine based eGFR Bedside Schwartz (eGFR), Cystatin C based Chronic Kidney Disease in Children study (CKID) -eGFR-cysC and serum creatinine and Cystatin-C based CKID-eGFR-SCr-cysC formulas were used.

Chronic kidney disease: According to the definition of KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes), KBH was defined as a permanent reduction that falls below 60 mL / min / 1.73 m² of eGFR. The results of the kidney function tests performed before the transplantation, during the follow-up and the patients were recorded on the report form.

RESULTS: In our study, 9 of 94 cases (9.4%) were evaluated as CKD according to Shwartz. There was no relationship between age, GVHD development, acute kidney injury (AKI), TBI, sepsis, nephrotoxic drug, venoocclusive disease (VOD), hemorrhagic cystitis, CMV infection, transplant and donor type and CKD. According to Cystatin C, 59 (76.6%) of 77 cases evaluated for GFR were evaluated as <90 mL / min / 1.73 m². The development of AKI and CMV infection and being > 10 years old during transplantation were associated with a decrease in renal function, there was no relationship between GVHD development, TBI, sepsis, nephrotoxic drug intake, VOD, hemorrhagic cystitis, transplant and donor type and decreased renal function. According to eGFR-SCr-cysC, it was detected in 20 (26%) cases in patients with decreased renal function. There was no relationship AKI development and CMV infection, age, development of GVHD, TBI, sepsis, nephrotoxic drug , VOD, hemorrhagic cystitis, transplant and donor type and renal function decreased. In addition, in comparison of eGFR values in pre-HSCT, 1st year after transplantation, 2nd year and last visit, there was a significant decrease in GFR in the 1st year, fixed between 1st and 2nd years, it was seen that there was not relative difference between 2nd and last visit eGFRs.

DISCUSSION: Following HKHN, CKD has been reported in children, but incidence and etiology data are still low in long-term survivors. In order to reduce the incidence of after HSCT, it is necessary to understand the possible risk factors and pathogenesis of acute and chronic renal failure related to transplant. Renal complications are well defined in the first 2 years after HSCT. There are contradictions in various publications, though transplantation age, donor type, development of GVHD, AKI, TBI, chronic CNI use has been associated with CKD. Also, although new markers are used to evaluate kidney function, there are no precise data. In our study, Cystatin C was used as a marker to evaluate kidney function in addition to creatinine. A decrease in renal function was found with a higher rate than creatinine.

KEY WORDS: Hematopoietic Stem Cell Transplantation, Chronic Kidney Disease, Child, Renal Function, Cystatin C

1.GİRİŞ ve AMAÇ

Hematopoetik Kök Hücre Nakli (HKHN) çocukluklarda başta hematolojik maligniteler olmak üzere, immünyetmezlikler, hemoglobinopatiler, kemik iliği yetmezliği ve konjenital metabolik hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır. Bu hastalıkların bazılarının tedavi protokolünün bir parçası, bazılarının ise tek tedavi yöntemi olarak kullanılmaktadır (1). World Wide Network of Blood and Marrow Transplantation sonuçlarına göre her yıl 50.000 den fazla HKHN (%53 otolog ve %47 allojenik) gerçekleştirilmekte ve artarak devam etmektedir. Bu artışla birlikte uzun dönem organ hasarlanmaları, enfeksiyonlar, Graft Versus Host Hastalığının (GVHH) azaltılmasına yönelik de önemli gelişmeler olmuştur (2).

Destek tedavide elde edilen başarılar sonucunda nakil sonrası sağkalım oranları önemli ölçüde artmıştır. Nakil sonrası uzun dönem hayatta kalma oranları iyi olsa da primer hastalığın (%29) nüksü ve kronik GVHH'nin gelişmesi (%22) erken ölümün başlıca nedenlerindendir. Mortalite oranları, nakil sonrası en az 30 yıl boyunca genel popülasyonda beklenenden 4-9 kat daha yüksektir ve mevcut yaşa bakılmaksızın %30 daha düşük bir yaşam beklentisi vardır. Ölümlerin önde gelen nedenleri ikincil maligniteler ve primer hastalığın tekrarlaması, ardından enfeksiyonlar, kGVHH, solunum hastalıkları, ikincil organ bozuklukları, renal ve kardiyovasküler hastalıklardır. Allo-HKHN sonrası sağ kalanların uzun vadeli morbidite yükü daha fazladır ve uzun vadeli takibi önerilmektedir (3).

HKH alıcıları, nakil öncesi dönemde immünsüpresif ilaçlara ve ışınlamaya maruz kalırlar. Bu nedenle, uzun dönem organ bozuklukları ve diğer istenmeyen yan etkiler görülebilmektedir. HKHN ile ilişkili erken komplikasyonlar arasında akut böbrek hasarı (ABH) sık ortaya çıkmakta ve allojenik HKHN'li hastaların uzun dönem prognozunu etkilemektedir. ABH gelişen olgularda allojenik HKHN'den birkaç yıl sonra glomerüler fonksiyonlarında kademeli bir kayıp gelişerek Kronik Böbrek Hastalığına (KBH) neden olmaktadır (4).

HKHN sonrası KBH, genel popülasyonda gözlenenden iki kat daha fazla görülmektedir. Erişkinlerde kök hücre nakli sonrasında bildirilen KBH insidansı %18-66 oranında bildirilmektedir. Kök hücre nakli alıcıları ABH ve hipertansiyon gibi KBH için risk faktörleri olabileceği gibi nakil protokollerine ait (fludarabine maruz kalma, toplam vücut ışınlaması ve kronik GVHH gibi) risk faktörleride vardır. Kök hücre alıcılarının çoğunda KBH'nin kesin nedenleri net olarak tanımlanmamıştır. Kök hücre alıcıları hastalarda görülebilen kalsinörin inhibitör (KNI) toksisitesi, nefrotik sendrom, trombotik

mikroanjiyopati (TMA) ve radyasyon nefropatisi gelişimi gibi transplant ilişkili nedenlerde KBH gelişim için risk faktörü olduğu bilinmektedir (5).

HKHN'li çocuk hastalarda KBH sıklığı sınırlı sayıda çalışmada değerlendirmiştir. Çocuk hastalarda yapılan çalışmalarda değişken sıklık oranları ve risk faktörleri bildirilmiştir. Küçük hasta popülasyonlarının olması, tanı ve transplant protokollerinin farklı olması çocuk HKHN hastalarında kapsamlı çalışmaların yapılmasına engel olmuştur (6). Allojeneik HKHN'ni sonrasında kronik böbrek hastalığı çocuklarda rapor edilse de, sıklığı ve etiyoloji tam belli değildir. HKHN'li çocuklarda uzun dönem sağ kalımın artması ile birlikte uzun dönem böbrek fonksiyon bozuklukları artmaktadır. Bu nedenle, nakil sonrası KBH sıklığını azaltmak için risk faktörlerinin iyi anlaşılması gerekmektedir (7).

Kronik böbrek hastalığı (KBH), HKHN sonrası gelişen, iyi bilinen bir komplikasyondur. En ciddi sonucu ise yaşamı sürdürmek için diyaliz veya böbrek nakli gerektiren son dönem böbrek hastalığıdır (SDBH). Genellikle HKHN'den sonraki ilk 100 gün içinde ortaya çıkan akut böbrek hasarı (ABH) nötrojenik sepsis ve nefrotoksik ilaç kullanımı ile ilişkilidir. KBH gelişimi ile kemoterapötik ilaçlar, ışın tedavisi, hazırlık rejimi ve kronik GVHH ile ilişkili bulunmuştur (8). KBH HKHN olan çocuk hastalarda %10-23 kadar düşük oranda görülmektedir. Çalışmamızda HKHN olan çocuk hastalarda nakil sonrası uzun dönemde böbrek fonksiyonlarının değerlendirilmesi, renal fonksiyonlarda azalma sıklığının saptanması, risk faktörlerinin belirlenmesi ve renal fonksiyonların değerlendirilmesinde Sıstatin C'nin rolünü belirlemeyi amaçladık.

2.GENEL BİLGİLER

2.1 HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE NAKLİ

2.1.1 Tanımı

Hematopoetik kök hücre nakli (HKHN) hematopoetik progenitör hücrelerin bir donörden (örn. Allojenik ve otolog) ve her hangi kaynak (örn. Kemik iliği, periferik kan veya göbek kordon kanı) kullanılarak alınması ve hastaya kemik iliğini yeniden oluşturmak için verilmesini ifade eder. Bu uygulama genellikle lösemi gibi bir kemik iliği infiltratif sürecini ortadan kaldırmak veya konjenital immün yetmezlik bozukluklarını düzeltmek için tedavinin bir parçası olarak yapılır (9).

Kök hücreler tüm vücutta bulunur ve sınırsız bir şekilde kendini yenileyebilen ve çok özelleşmiş hücrelerin fonksiyonel bir neslinin üretilebildiği, farklılaşmamış hücrelerin popülasyonu olarak tanımlanabilir (10).

Hematopoetik kök hücre nakli (HKHN) endikasyonları hastanın tıbbi durumuna, terapötik hedeflerine ve kök hücrenin mevcudiyetine ve kaynağına bağlıdır. 2006'da Uluslararası Kan ve İlik Nakli Araştırmaları Merkezi, dünya çapında 400'den fazla nakil merkezinden topladığı verilere göre hematolojik malignitelerin allojenik HKHN için en yaygın endikasyonlar olduğunu söyledi. Akut miyeloid lösemi (AML), allojenik HKHN 'lerin %33'ünü, akut lenfoblastik lösemi (ALL) %16'sını, %18'i kronik miyeloid lösemi, %6'sı diğer lösemilerin %18'i Hodgkin lenfoma (HL) ve %12'si non-Hodgkin lenfoma (NHL) oluşturmaktadır (10).

Çocuk hastalarda HKHN endikasyonları tablo 1 'de gösterilmiştir.

Tablo 1. Çocuklarda HKHN endikasyonları (11).

- Akut lenfoblastik lösemi
- İlk tam remisyon Akut myeloid lösemi veya ilerlemiş hastalık fazında
- Philadelphia kromozomu pozitif kronik miyeloid lösemi
- Miyelodisplastik sendromlar
- Hodgkin ve non-hodgkin lenfomalar
- Seçilmiş solid tümörler
 - Metastatik nöroblastom
 - Konvansiyonel tedaviye dirençli rabdomiyosarkom
 - Çok yüksek riskli Ewing sarkom
- Şiddetli edinsel aplastik anemi, Fanconi anemisi, Diamond-Blackfan anemisi
- Konjenital diskeratozis
- Talasemi major, Orak hücre hastalığı
- Ağır kombine immun yetersizlik varyantları, Hiperimmunglobulin M sendromu, Lökosit adezyon eksikliği, Omenn sendromu, Wiskott-Aldrich sendromu, Chediak-Higashi sendromu, Kostmann sendromu (infantil malign agranülositoz), kronik granüloamatöz hastalık ve diğer ciddi nötrofil defektleri, X'e bağlı lenfoproliferatif hastalık (Duncan sendromu)
- Hemofagositik lenfohistiyositoz
- Trombosit fonksiyon bozukluklarının bazı şiddetli varyantları (örneğin, Glanzmann trombasteni veya konjenital amegakaryositik trombositopeni)
- Seçilmiş mukopolisakkaridoz türleri (Hurler hastalığı) veya diğer lipozomal / peroksizomal hastalıklar (Krabbe hastalığı, adrenolökodistrofi)
- İnfantil malign osteopetrozis
- Konvansiyonel tedaviye yanıt vermeyen hayatı tehdit eden sitopeni

Hastaların yaşadığı toksisiteler, nakil tipine ve kullanılan hazırlık rejimine bağlı olarak değişir. Ototolog nakillerde, hastanın kendi kök hücreleri kemoterapi uygulanmadan

önce toplanır ve daha sonra infüze edilir. Allojenik nakillerde kemoterapi ve radyasyon, insan lökosit antijen (HLA) uyumlu donör kök hücrelerinin infüzyonundan önce uygulanır. Kullanılan hazırlık rejimi nakil yapan merkeze özgüdür ve planlanan nakil türüne bağlıdır. Otolog kök hücre naklinde tek başına melfalan veya siklofosfamid, etoposid veya sitarabin ile kombinasyon halinde melphalan kullanılabilir. Allojenik transplantasyonda genellikle hazırlık rejiminin bir parçası olarak total vücut ışınlaması (TVI) (genellikle fraksiyonlanmış dozlarda uygulanır) kullanır ve eşzamanlı kemoterapitiklerden siklofosfamid, etoposid, busulfan veya fludarabini içerebilir. Non-miyeloablatif ve “yoğunluğu azaltılmış” hazırlık rejiminde daha düşük dozlarda kemoterapi ve radyasyon gerekmekte ve daha az yan etkiye sahiptir. Tüm kök hücre nakli hastalarına nakil sonrası yaygın enfeksiyonlara karşı profilaksi verilir. Yaygın olarak kullanılan ilaçlar arasında antifungaller, asiklovir veya gansiklovir (herpes virüsü ve sitomegalovirüs için) ve trimetoprim/sufametoksazol (Pneumocystis carini pnömonisi ve idrar yolu enfeksiyonları için) bulunur. Allojenik kök hücre alıcılarında GVHH önlenmesi için kalsinörin inhibitörleri (KNI’ler) ve metotreksat kullanılmaktadır. İdeal olarak, bu 100 gün sonrasında azaltılır, ancak kGVHH gelişen hastalar yaşam boyu immünsüpresyon gerekebilir (5).

HKHN sonrası altta yatan hastalığın relapsı, GVHH ve enfeksiyonlar nakil başarısını engelleyen başlıca etmenlerdir. HKHN sonrası sonuçları iyileştirmek için bu problemlerin erken tespiti, azaltılması ve tedavilerin iyileştirilmesi gerekmektedir. Bu durum nakil prosedüründe, tedavide ve hasta seçiminde önemli değişikliklere neden olmuştur. HKHN uygulamasındaki sonuçlar için ana risk faktörleri hastalığın evresi, hastanın yaşı, tanıdan nakil sürecine kadar geçen zaman, allojenik HKHN için donör/alıcı arasındaki HLA ve cinsiyet uyumudur. İleri evre hastalık, ileri yaş, HLA uyumsuzluğu, erkek alıcılarda kadın donör varlığı, tanıdan nakile kadar geçen sürenin uzun olması durumunda transplantasyon ilişkili mortalite artmaktadır ve sağkalım oranları düşmektedir (12).

2.1.2 Tarihçe

Kök Hücre Nakli ile ilgili ilk çalışmalar 1939-1940’lı yıllara dayanır. İlk kayıtlı insan kemik iliği nakli deneyimi 1939 yılında kemik iliği aplazisi olan hastaya, aynı kan grubundan olan erkek kardeşinden yapılmıştır. Transplantasyon başarılı olmamış ve hasta beş gün sonra ölmüştür. 1956 yılında Nowell ve arkadaşları, X- ışını almış farelere verilen sıçan kemik iliği hücrelerinin çoğaldıklarını ve fonksiyonlarını devam ettirdiklerini kanıtlamışlardır. Yine 1956 yılında Barnes ve arkadaşları letal ışınlama ile lösemi oluşturulmuş farelere kemik iliği

transplantasyonu yapmışlardır (13). 1957’de Thomas ve Ferrebee, radyoterapi ile tedavi edilmiş 6 hematolojik malign hastaya kemik iliğinin İntravenöz (İV) infüzyonunu gerçekleştirmişlerdir (14). 1959 yılında Mathe reaktör kazası sonucu radrasyon alan ve aplastik anemi gelişen hastalara İV kemik iliği infüzyonu gerçekleştirmiştir. Başlangıçta ilk denemeler allojenik kök hücre transplantasyonu ile gerçekleşmiştir. 1960’ların ortalarında HLA (human leukocyte antigen) sisteminin bulunması, klinisyenlere kardeş donör çiftleri arasında birbirini tutan (matched) başarılı allojenik KHN yapmalarını sağlamıştır (15).

2.1.3 Kök Hücre Kaynakları

2.1.3.1 Kemik İliği

Kemik iliği, Hemopoetik kök hücrenin klasik kaynağıdır. Uzun süredir kullanılmaktadır. Kök hücre donörün anestezi altında tipik olarak kalça kemiğini delerek kemik iliğinden hücre çekerek yapılmaktadır. Kemik iliği toplandıktan hemen sonra infüze edilebilir ve kök hücre canlılığı korunarak 24 saat süreyle 4°C’de saklanabilir, böylelikle nakil programları çerçevesinde kök hücrelerin ulusal ve uluslararası transferlerine izin verilir (10). Kemik iliğinin konakta yerleşmesi periferik kan progenitor hücrelerine göre daha yavaştır ancak kGVHH insidansı daha düşüktür (16). Başarılı bir “engraftman” için önerilen çekirdeklenmiş hücre sayısı alıcının vücut ağırlığı başına $2-4 \times 10^8/\text{kg}$ ’dır (1).

2.1.3.2 Periferik Kök Hücre

Periferik kan kök hücreleri (PKKH), allojenik HKHN için yaygın olarak kullanılır, otolog nakiller için kemik iliği ile HKHN’nin bileşeni olarak yer değiştirmiştir. Periferik kök hücreler, kemik iliği kaynaklı kök hücrelerden daha hızlı bir şekilde engraftman olur. Otolog veya allojenik transplantasyon için kemik iliği veya kordon kanı ile karşılaştırıldığında birkaç seferde toplanması (özellikle otolog transplantasyon için), donörlerden yeterli bileşen toplayamama ve daha yüksek GVHH riski periferik kök hücrenin dezavantajlarıdır (10). Engraftman için gereken minimum doz, otolog ve allojenik nakiller için vücut ağırlığının $1-2 \times 10^6 \text{ CD34} + \text{ hücre/kg}$ ’dır. Daha yüksek dozlar daha iyi engraftman ile sonuçlanacaktır, ancak $8 \times 10^6 \text{ hücre/kg}$ arasındaki dozlar GVHH riskinde artışı ile ilişkilidir (2).

2.1.3.3 Kordon Kanı

Kordon kanı yaklaşık 30 yıl önce ilk kez bir kök hücre kaynağı olarak kullanılmış ve o zamandan beri artan oranda alternatif bir kök hücre kaynağı olarak kullanılmıştır. En büyük avantajı kolay erişilebilirlik, viral kontaminasyon ve GVHH riskinde düşüklüktür. Ayrıca, donör hazırlığına gerek duyulmadan hemen kullanılabilir ve özellikle nadir doku gruplarına sahip kişilerde 1-2 HLA uyumsuzluğu ile kullanımı mümkündür. Kullanımı için kısıtlayıcı faktör sınırlı sayıda hücredir. Kabul edilebilir en düşük hücre sayıları çekirdekli hücreler ve CD34 pozitif hücreler için sırasıyla $2,5 \times 10^7/\text{kg}$ ve $1,7 \times 10^5/\text{kg}$ 'dir. Daha düşük hücre sayıları greft yetmezliğine neden olabilir (1). Umbilikal kordon kanı (UKK), HLA uyumlu kardeş ve akrabadışı donörler kullanılamadığında allojenik nakil için önemli bir hematopoetik kök hücre kaynağıdır. UKK nakli için genel sağkalım sonuçları akrabadışı ile karşılaştırılabilir olsa da, UKK nakli yavaş engraftman olması, gecikmiş immün yanıt ve artan fırsatçı enfeksiyonlarla ilişkilidir. Bu kord kanı greftlerinde düşük hücre sayısının bir sonucu olabilirken, aynı zamanda kord kanının nispi olgunlaşmaması ile de ilişkilidir (17). Kök hücre kaynakları ve özellikleri tablo 2'de verilmiştir.

Tablo 2. Kök hücre kaynakları ve özellikleri (18).

	PERİFERİK KAN	KEMİK İLİĞİ	KORDON KANI
DONÖR ÖZELLİĞİ			
Donör tipi	Haploidentik donör Uyumlu kardeş donör Uyumlu akrabadışı donör	Haploidentik donör Uyumlu kardeş donör Uyumlu akrabadışı donör	Uyumlu akrabadışı donör Doğum sonrası
Toplama riski	Aferezisle ilişkili yan etkiler (~1/1000)	Girişimle ilgili yan etkiler (~1/100)	Rapor edilmemiştir
GRAFT ÖZELLİKLERİ			
Engraftman için minimum doz	Otolog: 2×10^6 CD34 + hücre/kg Allojenik: 4×10^6 CD34 + hücre / kg	Periferik kanla aynı	Tek kord: $2,5 \times 10^7$ çekirdekli hücre / kg Çift kord: $1,7 \times 10^7$ çekirdekli hücre /kg
Toplanan hacim(ml)	~300	~1000	~100
HLA uyum kriterleri	6/6 uyumlu kardeş donör 7/8 (haploidentik) 8/8- 12/12 uyumlu akrabadışı donör	Periferik kanla benzer	4-6/6
ALICI ÖZELLİKLERİ			
Hastalık tipi	Malign hastalıklar	Non-malign hastalıklar	Her iki tip için de tercih edilir.
Engraftman hızı	Hızlı	Orta	Yavaş
Anti-tümör etki	Yüksek	Düşük	Yüksek
a/k GVHH riski	Yüksek	Orta	Düşük

GVHH; *Graft versus host hastalığı*, HLA; *İnsan lökosit antijeni*

2.1.4 Donör Seçimi ve HLA Uyumu

Donör seçimi HKHN'nin başarısını etkileyen önemli faktörlerden birisidir.

Donör seçenekleri:

- Özdeş ikiz (singenik, HLA uyumlu)
- Kardeş, akraba ve akraba dışı donör (allogenik, HLA uyumlu, haploidentik ve uyumsuz olabilir)
- Umbilikal kord kanı (allogenik, HLA uyumlu, haploidentik ve uyumsuz olabilir)
- Hastanın kendisi (otolog, HLA uyumlu) (19).

Uygun donör seçimi için tüm hastalar mümkün olan en kısa zamanda yüksek rezolüsyonlu HLA –A,-B,-C ve –DRB1 için tiplendirilmelidir. Hasta sağkalımında etkili faktörler primer hastalığın derecesi ve HLA uyumudur. Her HLA allelinde uyumsuzluk 5 yıllık yaşam oranını ortalama %10 azalmaktadır.

2.1.4.1 Allojenik kök hücre nakli

2.1.4.1.1 Uyumlu akraba donör

Uyumlu akraba donör hızlı, az maliyetli ve iyi klinik sonuçlar nedeniyle allojenik HKHN'de daha çok tercih edilmektedir. Genellikle uyumlu akraba donörler benzer HLA genlerine sahip olma ihtimaline göre kardeşlerdir. Nadiren özdeş ikiz kardeş potansiyel donör ola bilir. Bu hastalarda posttransplant immüsupresyon gerekmez ve GVHH gelişmez ancak HLA uyumlu kardeş donörden nakile göre primer malign hastalığın relaps riski yüksektir (19).

2.1.4.1.2 Uyumsuz akraba donör

Bir Antijen Uyuşmazlığı olan Akraba Donör – Verici, alıcıdan tek bir HLA antijenine göre farklıdır. Alıcı ve donör, HLA-A, B, C için orta veya daha yüksek çözünürlükte ve HLA-DRB1 için ise yüksek çözünürlüklü DNA bazlı metotlarla tiplendirilmelidir. Alıcı ve seçilen ilgili donör, HLA-A, B, C ve DRB1'de 7/8 eşleşmelidir (20). Bir antijen uyumsuzluğu olan kardeş donörden yapılan nakillerde GVHH riski tam uyumlu donörle karşılaştırıldığında yüksektir, ancak genel sağkalım ile ilgili ciddi fark

olmaya bilir. Buna rağmen düşük sağkalımın gösterildiği çalışmalar da vardır. Budan dolayı mecbur kalınmadıkca tam uyumlu donör tercih edilmelidir (19).

Haploidentik Akraba Donör Ebeveynler, kardeşler ve alıcı ile tek bir HLA haplotipini paylaşan diğer akrabalar haploidentik sayılır. Alıcı ve seçilen donör, minimum bir gereksinim olarak, DNA bazlı yöntemlerle orta veya daha yüksek çözünürlükte HLA-A, B, C ve DNA bazlı yöntemlerle yüksek çözünürlükte HLA-DRB1 için tiplendirilmelidir. Alıcı ve donör, HLA-A, B, C ve DRB1’de $\geq 4/8$ eşleşmeli ve her lokus için sadece bir uyumsuzluk olmalıdır. HLA duyarlılığı olan hastalarda HLA uyumsuz akrabadan nakil yapıldığında önemli bir greft yetmezliği riski vardır. Hastalar ve donör HLA hedefli antikorların varlığı açısından taranmalıdır (20).

- Genç yaşta olan donörler tercih edilmelidir.
- ABO uyumlu verici tercih edilmelidir.
- Verici seçiminde öncelik sıralaması çocuk, daha genç erkek kardeş, daha yaşlı kız kardeş, baba ve anne olmalıdır.
- Alıcı ve verici arasında CMV serolojik uygunluğu tercih edilir.
- Alıcı ve verici paternal HLA haplotip kalıtımını paylaşırsa kalıtılamayan maternal HLA haplotipi için uyumsuz olur, maternal HLA haplotip kalıtımı paylaşırlarsa kalıtılamayan paternal HLA haplotipi için uyumsuz olur. Maternal HLA haplotipi uyumsuz olanlar paternal HLA haplotipi için uyumsuz olanlardan daha az immunojeniktir.

2.1.4.1.3 Uyumlu akraba dışı donör

1986’da, Ulusal İlik Bağış Programı, HLA-tipleme bilgi deposu olarak kuruldu, böylece akraba olmayan bağışçılar ve alıcılar eşleştirilebildi. Eğer donör ve alıcı akraba değilse, yalnızca serolojik tipleme, bireylerin aynı HLA genlerini paylaştığı anlamına gelmez. Moleküler tiplendirme için DNA-bazlı teknikler, serolojik olarak özdeş donör ve alıcı çiftlerinin (yani antijenle eşleştirilmiş) sadece %55’inin moleküler tiplendirme ile (yani, allel eşleşmesi) yüksek oranda eşleştirildiğini göstermiştir. Daha fazla eşleşen hastalar daha iyi sonuçlara sahip. Sonuç olarak, çoğu nakil merkezinde nakil işlemi için donör kullanmadan önce, sınıf II bölgesinde tam serolojik ve moleküler eşleşme gerekmektedir (2).

Allojenik HKHN için kök hücre kaynaklarına karar vermeden önce genellikle göreceli yararları ve riskleri göz önünde bulundurulmalıdır. Kök hücre kaynağının seçimi

donör seçimi ile sıklıkla iç içedir. Allojenik HKHN için temel hususlardan biri HLA uyumlu donörün mevcut olup olmadığıdır. Halen, pek çok nakil merkezinin akrabası donör nakli sonuçları, eşleştirilmiş akraba donör nakilleri ile benzer olmasına rağmen akraba donör nakilleri daha düşük GVHH riski ve transplant ilişkili mortalite nedeni ile çoğu allojenik HKHN için ilk seçenek olarak kabul edilmektedir. Bu nedenle, eğer uygun akraba donör mevcutsa, kök hücre kaynağının seçimi daha basittir ve akraba donör kordon kanının olmadığı durumlarda seçim PKH karşı sıklıkla kemik iliğidir (Kİ) (21).

2.1.4.2 Otolog Kök Hücre Nakli

Otolog nakil hastanın kendi kök hücrelerini, yüksek doz miyeloablatif terapiden sonra bir kurtarma tedavisi olarak kullanılır. Bu nakil tekniği genellikle kemosensitif hematolojik ve solid tümörlerde malign hücreleri elimine etmek için kullanılır. Transplanttan önce, hasta, kalan tümör hücrelerini öldürmek için normalde kemik iliği tarafından tolere edilebilecek olandan daha yüksek dozda kemoterapi alır. Yüksek doz kemoterapiyi, daha önce toplanan otolog kök hücreleri ile konağın kemik iliğinin kurtarılması izler. Otolog transplantasyondan sonra immünosüpresyon gerekmez. Doğal bağışıklık sistemi otolog nakil sonrası geri döndüğü için, bu teknik bağışıklık yetersizliklerinin düzeltilmesinde kullanılmaz. Çocuklarda otolog kök hücre nakil endikasyonları tablo 3’de gösterilmiştir.

Tablo 3. Çocuklarda otolog kök hücre nakil endikasyonları (11).

İzole ekstrapedüller relaps sonrası akut lenfoblastik lösemi
Relaps Hodgkin veya Non-hodgkin lenfoma
Evre 4 veya relaps nöroblastom
Yüksek riskli, relaps veya rezistan beyin tümörleri
Evre 4 Ewing sarkom
Konvansiyonel tedavilere dirençli, hayatı tehdit eden otoimmün hastalıklar

2.1.5 Hazırlık Rejimleri

Hematopoetik hücre naklinde hazırlık rejimlerinin kritik bir önemi vardır. HKHN için hazırlık rejimlerinin değişken yoğunluğu, toksisitesi ve graft versus tümör etkisi vardır ve miyeloablatif, yoğunluğu azaltılmış ve non-miyeloablatif rejimler olarak adlandırılmaktadır. HKHN için standart bir hazırlık rejimi seçeneği yoktur ve klinik uygulamalar ülkeler ve kurumlar göre farklılık gösterir. Hasta seçimi sonuçlar üzerinde büyük bir etkiye sahiptir. Hazırlık rejimi seçimi alıcı komorbiditeleri, hastalık durumu, donör ve greft kaynağına göre yapılmaktadır (22).

2.1.5.1 Myeloablatif hazırlık rejimi

Miyeloablatif rejimler, otolog veya allojenik transplantasyonda kalan tüm kanser hücrelerini öldürmek ve allojenik transplantasyonda engraftman için immünsüpresyona neden olmak üzere tasarlanmıştır. Miyeloablatif rejimler, radyasyon içeren veya radyasyon içermeyen rejimler olarak sınıflandırılabilir (9). Toplam vücut ışınlaması ve siklofosfamid veya busülfan ve siklofosfamid yaygın olarak kullanılan miyeloablatif tedavilerdir. Bu rejimler özellikle lösemiler gibi agresif malignitelerde kullanılır.

Busulfan (BU)/siklofosfamid (Cy) veya Cy/TVI kombinasyonları miyeloablatif hazırlık rejimi olarak kabul edilir. Hazırlık rejimine yüksek dozlarda ve genellikle daha fazla yoğunlaştırma amacıyla Cy veya TVI ile birlikte farklı kombinasyonlarda başka ajanlar da kullanılmaktadır: bunlar melphalan, tiotepa, etoposid ve dimetilbusülfan içerir (23).

Miyeloablatif rejimleri genellikle, hastaların bir kısmında greft versus host hastalığı GVHH gelişse de donör hücrelerin hızlı engraftmanını sağlar. Miyeloablatif rejimleri, hasta yaşı, donör yaşı, donör/alıcı HLA uyumu, cinsiyet uyumu, altta yatan hastalığın evresi (erken veya ileri) gibi değişkenlere ve nakil yılına bağlı olarak transplant ilişkili mortalite olarak adlandırılan toksisite ve mortalite ile ilişkilidir (23).

TVI HKHN'nin başlamasından bu yana hazırlık rejimlerinin temelini oluşturur. Hazırlık rejimi olarak ilk kullanılmaya başlandığında tek bir doz olarak TVI uygulanıyordu. Günümüzde, TVI toksisiteyi azaltmak ve tolere edilebilirliği artırmak için toplam doz birkaç gün boyunca uygulanır. İlk rejimlerde, TVI ile Cy kombine edilmişti ve bu kombinasyon hala yaygın olarak kullanılmaktadır. TVI ayrıca etoposid ve citarabin gibi diğer kemoterapötik ajanlarla da kombine ediliyor (22).

Fraksiyone TVI doz oranlarının standardize edilmesi merkeze özgü tekniklerdeki farklılıklar nedeniyle zor olmuştur. Fraksiyone ışınlama akut ve geç komplikasyonların insidansını ve şiddetini azaltır. Düşük dozlar toksisiteyi azaltsada, greft yetmezliği ve hastalığın tekrar oluşması riskini artırabilir. Buna karşılık, daha yüksek dozlar greft reddini ve hastalık nüksünü azaltır, ancak tedaviyle ilişkili morbidite ve mortaliteyi arttırır (22).

TVI'nin kemoterapötik ajanlarla değiştirildiği rejimler de vardır. TVI içermeyen rejimlerin birinci avantajı toksisitenin azaltılmasıdır. Ek olarak, maliyet düşüktür, rejimin uygulanması daha kolaydır ve nakil sonrası önceki hastalık bölgelerine radyasyon verilebilir (9).

2.1.5.2 Non- Myeloablatif hazırlık rejimi

Toksisteyi azaltmak amacıyla non- miyeloablatif (NMA) hazırlık rejimleri geliştirilmiştir. NMA rejimlerinin örnekleri şunları içerir: fludarabin (FLU) ve Cy, TVI 2 Gy, TVI 1 Gy, total lenfoid ışınlama ve anti-timosit globülin (ATG). NMA tipik olarak minimal sitopeniye ve çok az erken toksisiteye neden olur (23).

NMA immüno-ablatif rejimlerdir ve bu nedenle donör hücrelerin engraftmanına neden olur. Bununla birlikte, NMA ayrıca donörün engraftmanını kolaylaştırmak için çok sayıda donör T lenfositleri ve donör CD34 pozitif hücreler gerektirir. Bu nedenle immüno-ablasyon ve çok sayıda donör hücrenin kombinasyonu NMA programlarının özünü oluşturur. Bu rejimlerde hasta yaşının ve komorbiditesinin fazla sayıda olmasına rağmen, düşük toksisite gözlenir. Transplant ilişkili moratlite, NMA'dan sonra miyeloablatif rejimlerine göre daha düşüktür (23).

2.1.5.3 Toksisitesi azaltılmış hazırlık rejimi

Düşük yoğunluklu hazırlık rejimleri miyeloablatif veya NMA tanımına uymayan bir ara rejim kategorisidir. Toksisitesi azaltılmış rejimler NMA'dan farklıdır: uzun süreli sitopeniye neden olur ve kök hücre desteği gerektirir. Pansitopeni önemli morbidite ve mortaliteye neden olacak kadar uzun olabilir. Alkilleyici ajanların veya TVI'nın dozu en az %30 azatılır. Çoğu zaman bu rejimler, fludarabini alkilleyici bir ajan olan melfalan, busulfan, tiyotepa ile azaltılmış dozlarda birleştirir veya düşük doz TVI ile fludarabin kombine edilir. Düşük yoğunluklu rejimlerinden sonra transplant ilişkili mortalite riski azdır (23).

2.2 GRAFT VERSUS HOST HASTALIĞI (GVHH)

Allojenik HKHN'nin komplikasyonları, çeşitli hastalıklar için daha geniş çapta uygulanmasına engel teşkil eder. GVHH allojenik HKHN'ni takiben morbidite ve mortalitenin en önemli nedenidir (24). GVHH, donör T hücrelerinin konak hücrelerinde genetik olarak tanımlanmış proteinlere cevap vermesiyle ortaya çıkar. En önemli proteinler, yüksek derecede polimorfik olan ve majör histokompatibilite kompleksi (MHC) tarafından kodlanan HLA'dır. Sınıf I HLA (A, B ve C) proteinleri vücudun hemen hemen tüm çekirdekli hücrelerinde çeşitli yoğunluklarda eksprese edilir. Sınıf II proteinleri (DR, DQ ve DP) esas olarak hematopoetik hücreler (B hücreleri, dendritik hücreler ve monositler) üzerinde eksprese edilir, ancak ekspresyonları enflamasyon sonrası diğer birçok hücre tipinde indüklenebilir. HLA genlerinin PCR-bazlı tekniklerle yüksek çözünürlüklü DNA tiplendirmesi, artık daha önceki yöntemlerin yerini almıştır. aGVHH'nin sıklığı, HLA proteinleri arasındaki uyumsuzluk derecesi ile doğrudan ilişkilidir ve bu nedenle ideal olarak, donörler ve alıcılar HLA A, B, C ve DRB1'de eşleştirilir ancak uyumsuzluklar göbek kordonu greftleri için tolere edilebilir (25).

Klinik GVHH akut ve kronik gidişe sahiptir. aGVHH, deri, karaciğer ve gastrointestinal sistem etkilenmesi ile karakterize edilir, kGVHH daha çeşitli tezahürlere sahiptir ve eozinofilik fasiit, skleroderma benzeri cilt hastalığı ve tükürük ve lakrimal bez tutulumu gibi otoimmün sendromlara benzeyebilir. Epidemiyolojik çalışmalar için, aGVHH, nakil sonrası ilk 100 gün için ve kGVHH nakil sonrası 100. günden sonra için tanımlanır (26).

2.2.1 Akut GVHH (aGVHH)

Akut GVHH (aGVHH), donör kaynaklı T lenfositlerin alıcı antijenlerine alloreaktivitesinin sonucu oluşur. HKHN'nin en ciddi komplikasyonlarından biridir. HKHN'den 1 hafta kadar sonra ortaya çıkabilir ve ölümcül olabilir. Akut GVHH'nin klinik belirtileri arasında yüksek dereceli ateş, makülopapüler cilt döküntüleri (birleşme eğilimi gösteren), ishal ve karaciğer anormallikleri (hepatomegali, yüksek karaciğer enzimleri, artmış konjuge bilirubin seviyeleri) ekfoliyatif dermatit ve bağırsak hasarı (inatçı sulu ishal, protein kaybeden enteropati ve karın ağrısı ile) görülmektedir. En ağır vakalarda, intravasküler sıvıların intertisyuma sızması genel ödeme yol açar. Tablo 4'de aGVHH derecelendirilmesi gösterilmiştir. Kemik iliği aplazisi ve enfeksiyonlara karşı yüksek duyarlılık (herpes, CMV enfeksiyonlarının yeniden aktivasyonu dahil) şiddetli aGVHH'da sıklıkla görülür. aGVHH için ana risk faktörleri arasında donör ile alıcı arasındaki HLA uyumsuzluğu; HKHN'de

alıcının daha yaşlı olması; cinsiyet uyumsuzluğu yer almaktadır (27). Donör ile alıcı arasında HLA uyumsuzluğu pediatrik HKHN’de aGVHH’nin en büyük belirleyicisi olmaya devam etmektedir (28).

Tablo 4. aGVHH Derecelendirmesi

EVRE	CİLT	KARACİĞER	GİS
1	Makülopapüler raş (VY <%25)	Bilirubin düzeyi: 2-3 mg/dl	Günlük ishal 500-1000 ml
2	Makülopapüler raş (VY %25-50)	Bilirubin düzeyi: 3-6 mg/dl	Günlük ishal 1000-1500 ml
3	Jeneralize eritroderma	Bilirubin düzeyi: 6-15 mg/dl	Günlük ishal 1500-2000 ml
4	Deskuamasyon ve büller	Bilirubin düzeyi: >15 mg/dl	İleusla birlikte veya değil ciddi karın ağrısı veya günlük ishal >2000 ml

VY; *Vücut Yüzeyi*, GİS; *Gastrointestinal Sistem*

GVHH yönetmek için en iyi yaklaşım önlenmesidir. GVHH’ye karşı en etkili önleme, histo-uyumlu donör ve alıcı kullanımıdır (29). Metotreksat ile bir kalsinörin inhibitörü kombinasyonu hala GVHH profilaksisi için ana rejimdir. Kortikosteroidler, önlenemeyen ve GVHH gelişen hastalarda ilk seçenek tedavi olmaya devam etmektedir (30).

Siklosporin veya takrolimus ile birlikte steroidler standart tedavi olarak kabul edilir. Yerleşik grade II-IV GVHH için tedavi gereklidir ve genellikle GVHH profilaksisi için kullanılan orijinal immünosüpresif ajanlar ile tedavinin devamından ve 2-14 gün veya GVHH kontrol edilene kadar bölünmüş dozlarda 2 mg/kg/gün metilprednizolon ilavesinden oluşur. Klinik olarak anlamlı GVHH olan hastaların %60-75’i kortikosteroidlere ek olarak diğer ajanların kullanımını da gerektirir (29).

Akut GVHH’li hastalar günlük, hastalığa bağlı komplikasyonlar (örn. Enfeksiyon) ve diğer semptomlar (örneğin kaşıntı, ishal) açısından değerlendirilmelidir. Akut GVHH’nin derecesi, cilt, karaciğer ve gastrointestinal sistemin tutulum derecesine göre belirlenir. Beşinci günde hastalık progresyonu gösteren veya yedinci günde tedaviye cevap vermeyen hastaların glukokortikoid direncine sahip olduğu kabul edilir (31). Glukokortikoide dirençli akut

GVHH'li hastalar için, ikinci basamak tedaviler gereklidir, ancak genellikle glukokortikoidlerden daha az başarılıdır ve bunlar arasında mikofenolat mofetil, etanersept, fotoferez, mezenkimal stromal hücreler, sirolimus ve pentostatin bulunmaktadır (31).

2.2.2 Kronik GVHH

Kronik greft versus-host hastalığı, allojenik kök hücre naklinin eziyetli ve tehlikeli bir komplikasyonudur (32). Kronik GVHH daha önce olan veya devam eden aGVHH'den sonra veya aGVHH öyküsü olmayan hastalarda da oluşabilir. kGVHH, bildirilen insidans oranları, risk faktörlerinin varlığına ve kullanılan tanı kriterlerine bağlı olarak yüzde 6 ile 80 arasında değişmektedir (33). HLA uyumlu kardeşten nakil olan hastaların %60'ına kadar ve 100 günden sonra hayatta kalan, alternatif donörden nakil olan hastaların %70'inde kGVHH gelişir ve allojenik transplantasyondan 2 yıldan fazla bir sürede relapssız mortalitenin önde gelen nedenidir. Kronik GVHH için risk faktörleri Tablo 5'de gösterilmiştir (32).

Tablo 5. Kronik GVHH Risk Faktörleri.

Yüksek derecede HLA uyumsuzluğu
Yaşlı donör ve/veya alıcı
Donör ve alıcı arasında cinsiyet eşitsizliği (erkek alıcıya kadın donör)
Donörün alloimmunizasyonu (hamilelik geçmişi, transfüzyonlar)
Kök hücre kaynağı (kemik iliği veya göbek kordon kanı yerine periferik kan)
aGVHH öyküsü
Splenektomi durumu
Sitomegalovirüs seropozitifliği (verici ve/veya alıcı)
Donör Epstein-Barr virüsü seropozitifliği

aGVHH, akut graft versus host hastalığı

Kronik GVHH HKHN'den 100 gün sonra gelişen bir sendromdur. Sendrom, esas olarak her organı etkileyen, otoimmün sistemik kollajen vasküler hastalığa benzer. Sistemik bulgular, immün yetmezlik, kilo kaybı, sicca sendromu ve gelişim geriliği, tekrarlayan enfeksiyonlar şeklinde bulgu verir.

Kronik GVHH 2 çeşit cilt tutulumu ile ortaya çıkabilir. Erken evre liken planusa benzer, poikiloderma, daha sonraki aşamada mevcut olabilir; bu, cildin çeşitli tonları gösteren ve etkilenen bölgedeki telanjiyektazi ile ilişkili ekstra pigmentasyonudur. Saç belirtileri alopesi olarak ortaya çıkar. Ağızda sicca sendromu, dilde değişken papil kaybı, liken planus, oral ülser ve angular gerginlik olabilir (34).

Eklemler- miyozit ve tendinit ile birlikte azalmış hareket aralığı görülür.

Göz – azalmış gözyaşı, enfekte sklera ve konjonktivit ile bulgu verir.

Karaciğer – tipik olarak kolestaz ve siroz olarak ortaya çıkar.

GIS - özefagus darlığı, malabsorpsiyon ve kronik diyare görülür.

Akciğer – öksürük, nefes darlığı, hırıltı, raller, pnömotoraks ve son olarak bronşiolit obliterans ile bulgu verir.

Hematolojik bulgular refrakter trombositopeni ve eozinofiliyi içerir.

Dalak tutulumu fonksiyonel asplenia ile ortaya çıkabilir.

Kronik GVHH'nin 2 aşaması vardır. Sınırlı kGVHH lokalize cilt tutulumu, kGVHH'nin neden olduğu hepatik fonksiyon bozukluğu veya her ikisiyle birlikte ortaya çıkar (34).

Yaygın kGVHH ise aşağıdaki bulguları içerir:

- Yaygın cilt tutulumu veya lokalize cilt tutulumu ve/veya kGVHH'nin neden olduğu hepatik fonksiyon bozukluğu
- Kronik agresif hepatit, köprü nekrozu veya sirozu gösteren karaciğer histolojik bulguları
- Göz tutulumu – Schirmer testi (<5 mm ıslatma)
- Küçük tükrük bezlerinin veya oral mukozaların tutulumu, bukkal/labial biyopsi ile gösterilmiş.
- Başka herhangi bir hedef organın katılımı

Kronik GVHH'li tüm hastalar için temel olarak tam bir fizik muayene, iyi diş muayenesi, solunum fonksiyon testleri, tam kan sayımı, karaciğer fonksiyon testleri, Schirmer testi ile oftalmolojik muayene, fizyoterapist tarafından hareket kısıtlılığının değerlendirmesi ve bir sosyal hizmet uzmanı ile konsültasyonu önerilir. Sonuncusu önemlidir, çünkü çoğu hasta kronik bir hastalıkla başa çıkmada zorluk çekmektedir (35).

Kronik GVHH'ye karşı en iyi profilaksi, aGVHH'nin önlenmesidir; sınırlı kGVHH, spesifik bir tedavi olmadan kendiliğinden düzelebilir (29). Kronik GVHH hastaları için başlangıç tedavisinin seçimi, ilgili organlara, semptomların ciddiyetine, kullanılan profilaktik rejime ve bir miktar greft-versus-tümör etkisinin önemine bağlıdır. Çoğu tedavi seçeneği, GVHH'nin kliniğinden sorumlu olan donör T hücrelerinin immünosupresyonuna dayanır. Bununla birlikte, aynı hücreler tümör üzerinde immünolojik bir etkiden de sorumludur (33).

Kronik GVHH'nin ciddiyeti, organ tutulum derecesinin değerlendirilmesiyle belirlenir. Hafif hastalık, klinik olarak anlamlı fonksiyonel bozukluğu olmayan iki veya daha az organı içerir. Hafif hastalık sadece belirli bölgelere ek tedavi ile tedavi edilebilir (33). Buna karşılık, aşağıdaki özellikler kronik GVHH'ye bağlı morbidite ve mortalite riski ile ilişkilidir ve sistemik tedavi için endikasyonlardır:

- Üç veya daha fazla organın katılımı
- Ağırlık skoru > 2 olan tek bir organ
- Kalıcı trombositopeni (trombosit sayısı 100.000 / mikrol'den az)
- Akut GVHH'den sonra gelişen kGVHH

Kronik GVHH'nin standart başlangıç sistemik tedavisi, kalsinörin inhibitörü olsun veya olmasın, glukokortikoidlerin (1 mg/kg/gün) verilmesidir. Prednizolon ile KNI'nin (yani siklosporin, takrolimus) başlangıçtaki kombinasyonu sonuçları iyileştirir; Kombinasyon tedavisi, uzun süreli steroid kullanımından kaynaklanan toksisiteyi en aza indirmek amacıyla düşünülür (36). Randomize çalışmalarda, kronik GVHH'nin ilk tedavisi için prednizolona başka ajanların (azatiyoprin, siklosporin, talidomid, mikofenolat mofetil, hidroksiklorokin) eklenmesini değerlendirilmiştir (33). kGVHH başlangıçta öngörülen ilaçlarla tedaviye rağmen iyileşme göstermediğinde, prednizon dozu 3 ay içinde 1 mg/kg/ gün altına düşürülemediğinde veya prednizon 0,5 mg/kg/gün altına düşürüldüğünde yeni klinik belirtiler gelişirse ve ya semptomlar daha da kötüleşirse göz önünde bulundurulur. Ancak mevcut bir ikincil tedavi standardı yoktur (36).

2.3 HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE NAKLİNİN DİĞER KOMPLİKASYONLARI

Hematopoetik hücre nakli (HKHN) yapılan hastalar birçok organ sistemini etkileyen toksisiteye maruz kalır (37). HKHN sonrası erken ve geç komplikasyonlar çocuklarda yüksek morbidite ve mortalite oranları ile ilişkilidir. Çocuklarda HKHN sonrası komplikasyonlar hakkındaki veriler nadir olmasına rağmen, yetişkinlerdeki komplikasyonlardan biraz farklı olduğunu öne süren çalışmalar var (38). Risk ve komplikasyon tipleri HKHN'den önce alınan hazırlık rejimine, HKHN zamanında hastanın yaşı, komorbid koşulların varlığı ve tedavi ile takip arasındaki süreye bağlıdır. HLA-DRB1 geninin allel seviyesindeki donör-alıcı arasındaki fark HKHN'deki advers reaksiyonlar için bir risk faktörü olarak kabul edilir. HKHN'nin komplikasyonları tablo 6'da gösterilmiştir (39).

Tablo 6. HKHN'nin Komplikasyonları.

GREFT REDDİ MALİGNİTENİN NÜKSÜ HAZIRLIK REJİMİ - İLİŞKİLİ TOKSİSİTE • Mukozit • VOH (SOS) • İdiyopatik pnömoni sendromu • Lökoensefalopati • Nöropati • Myopericarditis • Hepatit	ENFEKSİYON • Venöz erişim hattı enfeksiyonu • Bakteriyemi, fungemi • Pnömoni 1. Viral 2. Bakteriyel 3. Mantar 4. Pneumocystis jirovecii GVHH • Akut • Kronik 1. İdiyopatik pnömoni 2. Bronchiolitis obliterans
--	---

GVHH; Graft Versus Host Hastalığı VOH(SOS) veno-okulüzif hastalık(sinüzoidal obstrüksiyon sendromu)

2.3.1. Engraftman Sendromu

Engraftman sendromu (ES) ateş, deri döküntüsü, akciğer ödemi, kilo alımı, ensefalopatiye ek olarak karaciğer ve böbrek fonksiyon bozukluğu ile karakterize klinik bir durumdur ve hematopoetik kök hücre nakli sonrası nötrofil engraftmanı sırasında ortaya çıkar. ES tipik olarak HKHN'ni takip eden 9-16 gün içinde, HKHN sonrası ortalama 11 gün içinde

gelişir (40). ES genellikle otolog HKHN’ni takiben gösterilmiştir. Allojenik HKHN’de, nötrofil engraftmanının klinik olarak varlığı genellikle erken bir greft versus-host yanıtına bağlanmıştır (41). Nötrofil engraftmanı sırasında, sitotoksik kemoterapi veya kök hücre nakli sonrasında, sitokinlerin ve nötrofil degranülasyonu ve oksidatif metabolizma ürünlerinin üretimi ve salınımı, lokal ve sistemik (örneğin ateş ve ve damar geçirgenliğinde artış gibi) doku yaralanması ortaya çıkar. Multipl sitokinler, GVHH ve çoklu organ yetmezliği için prediktif olanlar dahil, interlökin-2 (İL-2), Tümör nekrozis faktör alfa (TNF- α), interferon (İFN)-gama ve İL-8 gibi sitokinler ES patogenezinde gösterilmiştir (41). ES’in tanı kriterleri tablo 7’de gösterilmiştir (42).

ES için terapötik klavuzlar tam oluşturulmamıştır. Otolog HKHN’yi takiben hafif ES (örn. Sınırlı döküntü, geçici düşük dereceli ateşler), tam hematolojik iyileşmeyi takiben bu klinik bulguların büyüme faktörlerinin, antibiyotiklerin, vb. kesilmesinin ardından görülmediği için tedavi gerektirmeyebilir. Progresif veya semptomatik ES’li, özellikle pulmoner tutulumlu hastalar için, kortikosteroidler genellikle dramatik olarak etkilidir (41).

Tablo 7. Engraftman Sendromu Tanı Kriterleri.

	Spitzer Kriterleri	Maiolino Kriterleri
GEREKLİLİK	3 Major veya 2 Major + 1 Minor	1 Major + 1 Minor
Major kriterler	Enfeksiyöz Olmayan Ateş, Deri Döküntüsü veya Akciğer Ödemi	Enfeksiyöz Olmayan Ateş
Minör kriterler	Kilo Alma, Hepatik Disfonksiyon, Renal Disfonksiyon veya Geçici Ensefalopati	Deri Döküntüsü, Pulmoner İnfiltrasyon veya İshal
Engraftmanla ilgili semptomların zamanı	4 gün	1 gün

2.3.2 Veno-Okülizif Hastalık (VOH)

Veno-okülizif hastalık olarak tanımlanan, HKHN’nin potansiyel olarak ölümcül bir komplikasyondur. Kemoterapötik ajan ve immünosupresörleri içeren birçok ilaç ve toksinlerle ilişkilendirilmiştir (39). VOH hepatomegali, assit, kilo alımı ve sarılık ile karakterize klinik

bir sendromdur. VOH'un klasik prezentasyonu sıvı tutulumuna bağlı ağırlık artışı, hassas hepatomegali ve bilinen herhangi bir neden olmaksızın hiperbilirubineminin olduğu triad ile karakterize edilir. Genellikle bu, siklofosfamid içeren rejimler kullanıldığında, HKHN'den sonra 10-20 gün içinde meydana gelir. Diğer rejimler ile daha geç dönemde de ortaya çıkabilir (43). VOH risk faktörleri tablo 8'de gösterilmiştir (44).

Tablo 8. VOH Risk Faktörleri (39).

• Önceden var olan karaciğer hastalığı (hepatit C, önceki fibroz, hipertransaminemi) • Miyeloablatif rejimin kullanımı • Yüksek doz TVI • Siklofosfamid içeren rejimlerin kullanımı • Busulfan sonrası siklofosfamid uygulaması • Busulfan'ın sabit dozu • İV Busulfan yerine oral kullanımı • Lösemili hastalarda HKHN'nin geç planlanması • Hemokromathosis C282Y allel taşıyıcıları • Osteopetrozis • Makrofaj aktive edici sendromlar (örneğin, hemofagositik lenfositik lenfositosis, Griscelli sendromu)
--

VOH; Veno-oklüzif hastalık, TVI; Total vücut ısıtılma, HKHN; Hematopoetik kök hücre nakli

Tipik erken belirtiler arasında, kilo alımı ve hassas hepatomegali, ardından Seattle ve Baltimore gruplarının geliştirdiği klinik kriterlere yansıyan ödem ve asit bulunur. Bu kriterler, VOH öngörmekte %90'dan daha fazla bir kesinliğe sahip ancak %56 kadar nispeten düşük bir duyarlılığına sahiptir (44).

VOH tam kriterleri: Modifiye Seattle kriterlerine göre, veno-oklüzif hastalıklarının tanısı için kök hücre naklinden sonra ilk 20 gün içinde aşağıdakilerden 2 veya daha fazlası bulunmalıdır:

- Bilirubin seviyesi 2 mg / dl'den (34 µmol/L) fazla
- Hepatomegali ve karaciğer kaynaklı sağ üst kadranda ağrısı
- Asit ve/veya açıklanamayan ağırlık artışı (vücut ağırlığının % 2'sinden daha fazla)

Baltimore kriterlerine göre, kök hücre nakil sonrası ilk 21 gün içinde hiperbilirubinemi ($\geq 2\text{mg/dl}$) ve aşağıdakilerden 2 veya daha fazlası mevcut olmalıdır:

- Hepatomegali (genellikle ağrılı)
- Assit
- Vücut ağırlığının % 5'inden daha fazla ağırlık artışı

Total serum bilirubinin ölçümü VOH için hassas bir testtir ancak spesifik bir test değildir, çünkü transplantasyon sonrası sarılığın birçok nedeni vardır, örneğin sepsis, kolestaz, aGVHH, hemoliz, böbrek yetmezliği ve siklosporin tedavisi.

Hepatik VOH için mevcut standart – diürez, transfüzyon, renal replasman tedavisi ve analjezi içeren tedaviler destekleyicidir. Altta yatan nedeni hedef alan az sayıda etkili seçenek vardır (45). Kök hücre nakli sonrası hafif formların %70-85'inde spontan iyileşme bildirilmiştir. Bununla birlikte, ciddi formlarda çözüm bulunamaması ve etkili tedavilerin yetersizliği göz önüne alındığında, korunma bir önceliktir (43). Defibrotid, antitrombotik, trombolitik, anti-enflamatuar ve anti-iskemik özelliklere sahip olan domuz dokusundan türetilmiş tek iplikli bir polioksiribonükleotittir (46). Defibrotidin, küçük damarlar üzerinde seçici ve koruyucu etkileri vardır, ancak makrovasküler endotele etkili değildir (45).

2.3.3. Trombotik Mikroanjiopati (TMA)

Trombotik mikroanjiyopatiler (TMA), trombositlerin damar içi aktivasyonu ve sekestrasyonu ile tanımlanan bir grup hastalıktır ve bunlar, damar lümeni boyunca eritrositleri parçalayan ve akımı bozan, trombosit ve fibrin bakımından zengin mikro trombüslerin birikmesine neden olur. TMA olarak sınıflandırılan hastalıklar şunları içerir: trombotik trombositopaenik purpura; hemolitik üremik sendromu (HÜS); hemoliz, yüksek karaciğer enzimleri ve düşük trombositler sendromu; ve transplant ilişkili trombotik mikroanjiyopati (TA-TMA) (47).

TA-TMA, ortalama olarak, allojenik HKHN'den sonra hastaların %5-15'inde ve otolog HKHN'den sonra <%1'inde görülür. Yüksek doz kemoterapi ve toplam vücut ışınlaması gibi nakil öncesi hazırlık birçok hücreye toksiktir. Kalcineurin inhibitörleri sıklıkla (protrombotik ve proinflammatuar etkileri nedeniyle) TA-TMA için ana risk faktörü olarak belirtilir (47). TA-TMA için ana risk faktörleri arasında akut GVHH, TVI ile hazırlık rejimi,

ileri yaş, kadın cinsiyeti, ileri primer hematolojik malignite, akrabdışı donör, non-miyeloablatif nakil, yüksek doz busulfan ve HLA uyumsuzluğu sayılabilir (48). Aspergillus, CMV ve adenovirüs de TA-TMA ile ilişkilendirilmiştir. Yüksek dereceli aGVHH, yüksek TA-TMA riski ile ilişkilidir (48).

HKHN sonrası TA-TMA tanımı için çeşitli tanı kriterleri yaratılmıştır (49). Genel olarak TA-TMA, herhangi bir başka açıklaması olmayan: > 2 antihipertansif ilaç gerektiren yeni bir hipertansiyon tanısı, proteinüri >30 mg/dl, trombositopeni ve mikroanjiyopatik hemoliz özellikleri (yüksek LDH, şistositler, azalmış haptoglobin veya artan transfüzyon ihtiyaçları) gibi semptomlar gelişen hastalarda düşünülür (48).

TA-TMA'nın altta yatan mekanizması tam anlaşılmadığından, mevcut tedavi stratejileri de yetersizdir, düşük cevap oranı ve sağkalım ile ilişkilidir. Yaygın olarak kullanılan tedavi seçenekleri, KNI'lerin kesilmesi, plazma değişimi ve eculizumab'dır (48).

2.3.4 Fırsatçı Enfeksiyonlar

2.3.4.1 Bakteriyel enfeksiyonlar

HKHN yapılan hastalar, granülositopeni, bariyer savunması, hücresel ve humoral bağışıklıkta bozulma nedeniyle bakteriyel enfeksiyonlar açısından risk altındadır. Bu durumlar immün sistemin baskılanmasına yol açarak enfeksiyona neden olur. HKHN uygulanan hastalar, transplantasyon sürecinin farklı aşamalarında çeşitli enfeksiyöz süreçlere izin veren konak savunmasında baskılanma yaşarlar (50). Konak faktörleri, transplant tipi (allojenik vs otolog, periferik kan vs kemik iliği), immünosüpresif rejim ve greft reaksiyonları, enfeksiyon gelişimi için risk faktörleridir. Malign durumu olan hastalar, malignite ile ilişkili immünosüpresyondan dolayı, non-malign koşulları olan hastalardan daha yüksek bir enfeksiyon riskine sahiptir (50).

Bakteriyel enfeksiyonlar HKHN'den sonra sık görülür ve majör mortalite kaynağıdır. Transplantasyondan sonraki ilk 2 ila 4 hafta, bakteriyemi için bir risk faktörü olarak kabul edilen ciddi nötropeni (mutlak nötrofil sayısı <500 hücre/ μ L) ile karakterize edilir. Bakteriyel enfeksiyon için, merkezi venöz hatlar ve kateterler, uzamış nötropeni ve GVHH olan hastalarda meydana gelen mukozanın bozulması diğer risklerdir (51). Transplantasyonun başlangıç pre-engraftman aşamasında, bakteremiye neden olan bakterilerin çoğunu *Koagülaz negatif Staphylococcus*, *Streptococcus* ve *Enterococcus* türleri gibi normal cilt ve bağırsak florasında bulunan bakteriler ve ayrıca Gram-negatif basiller içerir (51).

Nakil sonrası erken dönemde bakteriyel enfeksiyonların tedavisi genellikle ampiriktir ve herhangi bir ateş başlangıcında geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi ile başlar. Ampirik antibiyotiklerle tedavi genellikle nötrofil engraftmanı gerçekleşene kadar devam eder. Spesifik antimikrobiyal ajanları seçerken kurumun yerel antimikrobiyal direnç kalıplarını bilmek ve dikkate almak esastır (50).

2.3.4.2 Fungal enfeksiyonlar

HKHN’ni takiben invazif mantar enfeksiyonu riskini artıran faktörler aşağıdakileri içerir:

- Nötropeni
- Santral venöz hatlar
- Geniş spektrumlu antibiyotikler (ampirik antibiyotik tedavisi)
- İmmünoşüpresif ajanlar (örneğin, kortikosteroidler)
- Graft versus host hastalığı (GVHH)
- Toplam parenteral beslenme
- Şiddetli mukozit

Fungemi gelişen hastaların çoğu *Candida* veya *Aspergillus* türleriyle enfektidir. Ayrıca, invaziv aspergillosis, HKHN popülasyonunda en sık karşılaşılan invazif fungal enfeksiyon etkeni olarak invaziv kandidiyazisi aşmıştır. *Aspergillus*, enfeksiyonların % 43’ünü, *Candida* %28’i oluşturmakta, bunu son olarak *Fusarium* ve *Scedosporium* (ya da belirtilmemiş diğer küfler de dahil olmak üzere) %16, *Zygomycetes* ise %8 oranda izlemektedir. HKHN popülasyonunda pnömosistoz, endemik fungal enfeksiyonlar ve kriptokokoz nadir olarak görülmüştür (52).

Flukonazol HKHN uygulanan hastalarda profilaktik bir ajan olarak kullanılmaktadır (50). Vorikonazol (Vfend), *Aspergillus* türlerinin yanı sıra, *C.krusei* ve *C.glabrata* dahil *Candida* türlerine karşı in vitro olarak etkili olduğu gösterilen yeni bir triazol antifungal ajandır. Vorikonazol ayrıca, *Cryptococcus*, *Fusarium*, *Trichosporon*, *Penicillium* ve *Scedosporium* ile daha az sıklıkta görülen mantar enfeksiyonlarını tedavi etmek için de iyi bir etkinlikte kullanılmıştır (50).

2.3.4.3 Viral enfeksiyonlar

Tüm HKHN adayları nakilden önce HSV-1 ve HSV-2 immünoglobulin G (IgG) antikörleri için test edilmelidir. HSV-1 ve/veya HSV-2 için seropozitif olan kök hücre alıcıları, erken dönemde antiviral profilaksi almalıdır. Alışılmış yaklaşım, kondisyon rejimi başlatıldığında bir antiviral ajanın başlatılması ve engraftmana kadar veya mukozit düzelene kadar, (hangisi daha uzun sürerse) devam edilmesi şeklindedir. Çoğu hasta nakil sonrası yaklaşık 30 gün HSV profilaksisine ihtiyaç duyar. HSV profilaksisi için intravenöz (İV) asiklovir (her 12 saatte 5 mg/kg İV veya her 12 saatte bir 250 mg/m² İV) veya tolere edilirse oral asiklovir (günde iki kez 400 veya 800 mg) kabul edilebilir seçenekler arasında bulunur. Allojenik HKHN’ni takiben ilk 30 gün HSV reaktivasyon riski en yüksektir (53).

Varisella Zoster (VZV) enfeksiyonları nakil sonrası geç dönemde ve genellikle sekonder reaktivasyona ortaya çıkmaktadır. VZV oluşumu için ortalama süre nakil sonrası 5 aydır (50). VZV-seropozitif (VZV IgG-pozitif) allojenik ve otolog kök hücre alıcılarına, transplantasyonu takiben bir yıl boyunca valasiklovirin (günde iki kez 500 mg) veya asiklovirin (günde iki kez 800 mg) oral profilaksisi uygulanması ve GVHH nedeniyle devam eden immünosüpresyon gerektiren hastalara daha uzun profilaksi önerilir (53).

CMV enfeksiyonu HKHN’den sonra ortaya çıkan ve ölümcül olabilen enfeksiyondur. CMV reaktif olabilir veya nakil sonrası hasta tekrar enfekte edilebilir. CMV enfeksiyonunun spektrumu, organ tutulumu olmayan CMV reaktivasyonundan (esasen asemptomatik antijenemi veya DNAemi gösterir) özofajit, gastrit, kolit, hepatit, pnömoni, retinit ve ensefalit gibi CMV hastalığına kadar değişebilir. Doğrudan organ tutulumuna ek olarak, CMV reaktivasyonu, eşzamanlı bakteriyel ve/veya mantar enfeksiyonlarının gelişmesine neden olabilecek dolaylı etkilere; greft yetmezliği veya immünosüpresyon gibi neden olabilir. CMV hastalığı, özellikle CMV pnömonisi veya ensefalit durumunda agresif CMV tedavisine rağmen ölümcül olabilir (54). Preemptive tedavi için İV gansiklovir veya oral valgansiklovir verilebilir. Foscarnet bir alternatiftir. Toksikite yaşayan veya toksisite riski taşıyan hastalarda, letermovir henüz çalışılmamış olmasına rağmen, başka bir alternatiftir. Çoğu hastada, engraftmandan 100 gün sonrasına kadar CMV açısından haftalık izleme yapılmalıdır (53). CMV hastalığının önlenmesinin genel yaklaşımı Gansiklovir veya foscarnet kullanarak, risk altındaki tüm hastaların preemptif tedavisidir. Preemptif tedavi, CMV reaktivasyonu olan hastalarda en yaygın ve etkili profilaksi stratejisidir (55).

HEMORRAJİK SİSTİT- HKH alıcılarında hemorajik sistit başlangıç zamanına göre (engraftmandan önce ve sonra) sınıflandırılabilir ve nakil sonrası 7 gün içinde meydana gelen vakalar genellikle enfeksiyöz değildir. Enfeksiyöz olmayan nedenler arasında radyoterapi ve kemoterapi (örneğin, siklofosfamid, ifosfamid, busulfan ve etoposid) bulunurken, engraftman sonrası virüsler neden olabilir. Viral hemorajik sistite polyomavirüsler (BK ve JC virüsleri), adenovirüs, CMV, HSV ve HHV6 neden olabilir. Hemorajik sistit için risk faktörleri miyeloablatif kondisyon rejimi, antitimosit globülin ve GVHH'dir. Görülme sıklığı, allojenikte HKHN hastalarında ve yetişkin vakalarda daha yüksektir. Virüsle ilişkili hemorajik sistit tedavisi, immün baskılayıcıları en aza indirerek başlatılmalıdır. Cidofovir, adenovirüs, CMV ve BKV için etkili olabilir ve $\geq$ grade III hematüri (kan pıhtıları ile brüt hematüri) ve konservatif tedaviye cevap yoksa, düşünülebilir (54).

İdrarda kanama miktarına bağlı olarak dört derecesi vardır:

- | | |
|-------------------|---|
| I derece | Mikroskobik kanamadır (görünmez) |
| II derece | Makroskopik kanama |
| III derece | Küçük pıhtılarla kanama |
| IV derece | İdrar akışını engelleyen ve çıkarılması gereken büyük pıhtılarla kanama |

Solunum sinsitiyal virüs (RSV), influenza, parainfluenza ve picornavirüsler gibi toplumdan kazanılmış solunum virüsleri postengraftman döneminde görülebilir ve bu da solunum yolu hastalığına yol açar. İnsan Metapnömovirüs, alt solunum yolu hastalığı olan hastalarda % 50'ye varan bir mortalite oranı ile birlikte önemli bir etiyolojik ajan olarak kabul edilmektedir. Solunum yolu virüs enfeksiyonları, HKHN uygulanan pediatrik popülasyonda önemli morbidite ile ilişkili yaygın (%11) bir sorundur. Parainfluenza tip 3 en yaygın etkindir. Solunum yolu viral enfeksiyonları için risk faktörleri, HKHN'nin tipine (otolog HKHN'ne göre allojenik HKHN'de daha yüksek risk) ve mevcut GVHH'nin derecesine bağlıdır. Enteroviral enfeksiyonların da transplantasyon sonrası postmengraftman döneminde meydana geldiği bildirilmiştir (50).

HKHN uygulanan bireylerde, HHV-6 çoğunlukla asemptomatik seroformasyona neden olur, ancak uzun süreli ateşli hastalıklar ve ensefalit gibi santral sinir sistemi sendromları ile ilişkili olabilir. HHV-6 ayrıca interstisyel pnömoni, erken ve geç greft yetmezliği ve kemik iliği supresyonu ile de bağlantılıdır (56).

EBV reaktivasyonu, nakil işleminden 3 ila 6 ay sonra, genellikle kronik GVHH'li hastalarda ortaya çıkabilir. Bununla birlikte, hastalığa ilerleme nadirdir. Ateş ve nötropeni, enfeksiyöz mononükleozdakine benzeyen EBV semptomlarına neden olabilir (54).

2.3.5 Geç Komplikasyonlar

Geç komplikasyonlar, nakilden aylar ya da yıllar sonra ortaya çıkar ve sekonder kanserler, organ spesifik komplikasyonlar, geç enfeksiyonlar, yaşam kalitesi bozuklukları, psikososyal konular, cinsel ve doğurganlık endişeleri ve topluma tekrar entegrasyon olarak sınıflandırılabilir. Bazı komplikasyonlar (örneğin, kardiyovasküler komplikasyonlar, son dönem böbrek hastalığı, bronşiolitis obliterans), uzun dönem sağkalanlar arasında non-relaps mortaliteye katkıda bulunur. Diğer komplikasyonlar (örneğin, kuru gözler, kserostomi, avasküler nekroz), mortaliteyi doğrudan etkilemeyebilir ancak yaşam kalitesini bozabilir (57).

2.3.5.1 Kronik GVHH

HKHN sonrası gelişen kGVHH ile ilgili yukarıda bahsedilmiştir.

2.3.5.2 Geç enfeksiyonlar

Hücrel ve humoral immün sistemin uygun şekilde yeniden yapılandırılması, otolog HKHN'den 6 ila 12 ay sonra meydana gelir ve allojenik HKHN alıcılarında ise 2 yıl veya daha fazla sürebilir; GVHH gelişen hastalarda daha da gecikebilir. Bu nedenle geç enfeksiyonlar, hem otolog hem de allojenik kök hücre alıcılarında geç morbidite ve mortalitenin önemli bir nedenidir. Devam eden kronik GVHH için uzun süreli immünsüpresyona ihtiyaç duyan hastalar özellikle risk altındadır ve kapsüllü bakteriler (*Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* ve *Hemophilus influenza*), fungus (*Aspergillus spp*, *Candida spp.*, *Candida spp.* Ve *Candida sist.*), virüsler (sitomegalovirüs ve varicella zoster virüsü) için uygun antimikrobiyal profilaksiye ihtiyaç duyarlar. Aşılar, nakil işleminden 6-12 ay sonra başlamalı ve kök hücre alıcılarında enfeksiyon önleme konusunda fikir birliği önerileri izlemelidir (57).

2.3.5.3 Sekonder kanserler

Allojenik hematopoetik kök hücre nakli ile ilişkili uzun vadeli komplikasyonlardan biri ikincil malignitelerin gelişimidir. HKHN sonrası ikincil malignensilerde artan risk çalışmalarla bildirilmiştir. Atsuta ve diğ. 17.000 allogreft alıcını değerlendirerek genel popülasyona kıyasla solid tümör riskinin iki kat arttığını bildirmiştir. Yaygın kGVHH ikincil malignensiler için önemli bir risk faktörü olarak tanımlanmıştır (58). Hasegawa ve diğ. Genel popülasyona kıyasla malignitelerde 5 kat artış bildirmiştir (59).

Her ne kadar hematolojik sekonder kanserler, HKHN sonrası erken ortaya çıkma eğiliminde olsa da, solid tümör riski zamanla artmaktadır. Malignite tipleri, farklı risk faktörleriyle ilişkili geniş bir hastalık yelpazesini içerir. Örneğin, oral kavitenin skuamöz hücreli karsinomları yaşlı hastalarda, özellikle lokal kGVHH varlığında daha yaygındır (60). HKHN sonrası cilt, tiroid, ağız boşluğu, yemek borusu, karaciğer, beyin/sinir sistemi, kemik ve bağ doku kanser gelişim riski genel popülasyona göre artmıştır (61).

2.3.5.4 Spesifik organ etkilenmesi

HKHN sonrası uzun dönemde herhangi bir organ etkilenebilir ve gecikmiş, organa özgü komplikasyonlar için nakil ile ilişkili ana riskler; kondisyonda TVI kullanımını, GVHH'yi ve uzun süre kortikosteroid veya kalsinörin inhibitörlerinin kullanımını içerir. Çoğu organ spesifik geç komplikasyon riski, zamanla artmaya devam etmekte ve bu sorunlar için aktif sürveyansın devam etmesi, tüm HKHN sağkalanlarına belirtilmektedir. Tablo 9'da HKHN sonrası organ spesifik komplikasyonları verilmiştir.

Tablo 9. HKHN sonrası organ spesifik komplikasyonlar (62).

PULMONER	➤ Bronşiolitis obliterans ➤ Pulmoner hipertansiyon
HEPATİK	➤ Demir birikimi ➤ Hepatit ➤ kGVHH'nin karaciğer tutulumu
KARDİYOVASKÜLER	
RENAL	➤ TMA ➤ Nefrotik sendrom ➤ Membranöz glomerulonefrit ➤ KBH ➤ SDBH
ENDOKRİNOLOJİK	➤ Hipogonadizm ve infertilite sorunları ➤ Hipotiroidizm ➤ Metabolik sorunlar ve diyabet
Diğer	➤ Dermatolojik ➤ Oküler ➤ Nörokognitif ve psikolojik sorunlar ➤ Kemik ve eklem

GVHH;graft versus host hastalığı,TMA;trombotik mikroanjiopati, KBH; kronik böbrek hastalığı,SDBH;son dönem böbrek hastalığı

2.4. HKHN SONRASI RENAL ETKİLENME

HKHN hematolojik maligniteler, kemik iliği yetmezliği sendromları, immün yetmezlikler ve doğuştan metabolizma hastalıkları gibi çocuklarda farklı hastalık spektrumları için kabul edilen bir tedavi yöntemidir. 5 yıllık sağkalım oranları, HKHN'nin uygulandığı hastalığa bağlıdır. Yüksek riskli hematolojik maligniteler için %25'den immün yetmezliklerde %90'a kadar değişmektedir. Uzun süreli sağkalım yıllar geçtikçe artmakta, geç komplikasyonların değerlendirilmesi giderek önem kazanmaktadır (7). Tüm HKHN yapılan hastaların %25-50'de ABH ve %20 kadarında KBH gelişmektedir (63). Çocuklarda allojenik HKHN'ni takiben KBH bildirilmiş olsa da, uzun süreli sağ kalanlarda insidans ve etyoloji ile ilgili veriler azdır. Olası insidansı azaltmak için olası risk faktörlerinin ve HKHN sonrası akut ve kronik böbrek hasarının patogenezinin anlaşılması gerekir (7).

2.4.1 Akut Renal Etkilenme

Akut böbrek hasarı (ABH), böbrek filtrasyon fonksiyonunda ani veya hızlı düşüş olarak tanımlanır (64). Klinik olarak ABH, azotlu atık ürünlerinde (kan üre azotu ve serum kreatininindeki (SCr) artışlarla ve bazı durumlarda idrar çıkışında eşzamanlı azalma (saatte 0,5 ile 1 ml/kg'dan az) ile kendini gösterir ki, bu da diüretik tedavisine dirençli olabilir (65). ABH etiyojisine göre prerenal, renal ve postrenal olmak üzere 3 ana mekanizmadan oluşur (tablo 10) ve tanımlanması için farklı tanı kriterleri oluşturulmuştur (tablo 11) (67).

- **Pre-renal yetmezlikte;** Renal perfüzyonun azalmasına bağlı GFR'in azalması olarak tanımlanır (67).
- **İntrensek yetmezlik;** renal vasküler, glomerüller, tübül ve interstisyumu etkileyen bozukluklar olarak da sınıflandırılabilir. İskemik böbrek hasarı, intrinsek yetmezliğinin en sık nedenidir (67).
- **Post-renal yetmezlik;** Tübüler basıncı artıran ve böylece GFR'yi azaltan idrar akışının tıkanmasından sonra ortaya çıkar ve üriner yolun akut tıkanıklığı, bozulmuş GFR'ye katkıda bulunan böbrek kan akışının bozulmasına ve enflamatuar süreçlerin başlanmasına neden olabilir. Post-renal ABH renal toplayıcı sistemin her hangi seviyesinde olan tıkanma sonucu gelişebilir (renal tübülden üretraya kadar) (66).

Tablo 10. ABH Nedenleri (67).

PRERENAL	RENAL (intrensek)	POSTRENAL (obstruktif)
İntravasküler volüm azalması ➤ Kanama ➤ Kusma, ishal ➤ Diyabetes insipidus ➤ Yanık, yüksek ateş ➤ Üçüncü boşluğa kayıplar Azalmış kardiyak debi ➤ Konjestif kalp yetmezliği ➤ Kardiyomiyopati Sepsis Anafilaksi Renal vazokonstriksiyon ➤ Karaciğer hastalığı ➤ Sepsis ➤ Hiperkalsemi İlaçlar ➤ ADE inhibitörleri ➤ NSAİ ➤ Anestetikler	Akut tübüler nekroz Hemolitik üremik sendrom Glomerulonefritler ➤ Hızlı progresif ➤ Postinfeksiyöz ➤ Sistemik lupus eritematozus ➤ Membranoproliferatif ➤ İmmünglobulin A nefropati ➤ Henoch-Schölein purpurası Akut interstisiyel nefrit Nefrotoksinler: İlaçlar ➤ Aminoglikozitler ➤ Siklosporin ➤ Amfoterisin B Toksinler ➤ Etilen glikol ➤ Ağır metaller ➤ Bitkiler Pigmentler ➤ Hemoliz ➤ Rabdomiyoliz	Üreter ➤ Nefrolitiazis ➤ Postoperatif ➤ Hemoraji ➤ Tümör Mesane ➤ Kalkül ➤ Kan pıhtıları ➤ Mesane katater obstrüksiyonu ➤ Nörojenik mesane ➤ Tümör Uretral ➤ Uretral valv ➤ Fimozis ➤ Striktür

ADE; Anjiotensin Dönüştürücü Enzim, NSAİ; Nonsteroidal Antiinflamatuvar

Tablo 11. ABH Tanı Kriterleri (68)(69)(70)

RIFLE kriterleri	AKIN kriterleri	KDIGO
Risk: Bazal GFR'de >%25 azalma SCr'de 1,5-1,9 kat artış	SCr'de 1,5-1,9 kat artış veya SCr'de 0,3 mg/dl ve üzerinde artış	SCr'de 1,5-1,9 kat artış veya SCr'de 0,3 mg/dl ve üzerinde artış
Hasar: Bazal GFR'de >%50 azalma SCr'de 2-2,9 kat artış	SCr'de 2-2,9 kat artış	SCr'de 2-2,9 kat artış
Yetmezlik: Bazal GFR'de >%75 azalma SCr'de 3kat artış veya 0,5 mg/dl/48s artışla SCr >4mg/dl	SCr'de 3 kat artış veya 0,5 mg/dl/48s artışla SCr >4mg/dl	SCr'de 3kat artış veya SCr >4mg/dl
Kayıp : >4hf diyaliz SDBH: >3ay diyaliz	Diyaliz gereksinimi	Diyaliz gereksinimi

SDBH; Son dönem böbrek hastalığı, GFR; Glomerüler filtrasyon hızı, SCr; serum kreatinin

EVRELENDİRME 0 – 3 (71).

Evre 0 --- Bazal GFR'de < %25 azalma

Evre 1 --- Bazal GFR'de >%25 azalma / SCr'de < 2 kat artış

Evre 2 --- Bazal GFR'de >%25 azalma / SCr'de > 2 kat artış / diyaliz gereksinimi yok

Evre 3 --- Bazal GFR'de >%25 azalma / SCr'de >2 kat artış / diyaliz gereksinimi var

ABH ve uzun dönem böbrek fonksiyon bozukluğu kök hücre nakli sonrasında sık görülen ve mortalite ile yüksek oranda ilişkili sorunlardır. Böbrek fonksiyon bozukluğu sıklığı ve riski doğrudan nakil yöntemiyle ilişkilidir. Miyeloablatif allojenik HKHN en yüksek riske sahiptir, bunu non-miyeloablatif allojenik ve miyelolatif otolog nakil takip eder (tablo 12). Kök hücre nakil tipi, ileri yaş, komorbiditeler veya yüksek bazal serum kreatinini ileri dönem böbrek fonksiyon bozukluğu için risk faktörlerindendir. ABH nedenleri arasında kemoterapotikler, ishal veya kusma nedeniyle sıvı kayıpları, yüksek doz radyasyon, sepsis veya nefrotoksik ilaçlar (kalsinörin inhibitörleri ve antimikrobiyaller) sayılabilir. Ek olarak, kemik iliği infüzyon toksisitesi, hepatik VOH, toksik akut tubüler nekrozis veya TMA ve

GVHH dahil olmak üzere kök hücre nakline spesifik nedenler de vardır (72) ve tablo 13'de gösterilmiştir.

Tablo 12. Myeloablatif ve non-Myeloablatif HKHN'de ABH için risk faktörleri (72).

GENEL POPULASYON	NAKİL TİPİNE GÖRE	
	Myeloablatif HKHN	Non- Myeloablatif
➤ Nakil öncesi DM ➤ Nakil öncesi hipertansiyon ➤ Nakil öncesi renal etkilenme ➤ Sepsis ➤ Amfoterisin ➤ Mekanik ventilasyon ➤ YB yatışı	➤ Hepatik VOH ➤ AC toksisitesi ➤ Yüksek riskli hastalık ➤ aGVHH ➤ Kalsinörin inhibitörleri	➤ Önceki myeloablatif HKHN ➤ CMV reaktivasyonu ➤ Yüksek riskli hastalık ➤ aGVHH ➤ Kalsinörin inhibitörleri ➤ MTX ➤ HLA Uyumsuz nakil ➤ Nakil öncesinde 3 farklı tedavi şeması
	ABH Sıklığı:	
	Allojenik : %18,8- 66%	
	Otolog : %12-52%	ABH Sıklığı: %29-53,6

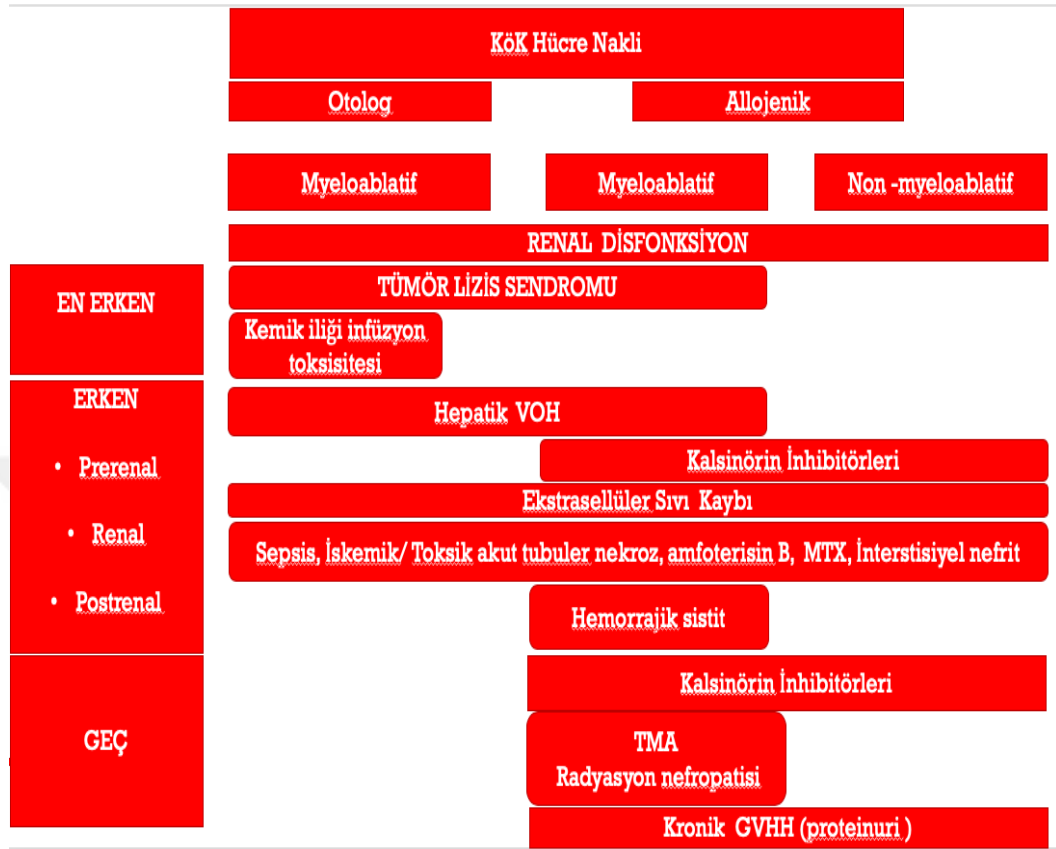
DM; Diabetes Mellitus, Y.B; Yoğun Bakım, AC; Akciğer, CMV; *Sitomegalovirüs*, KNI; *Kalsinörin inhibitörleri*, MTX; *Metotreksat*

Tablo 13. HKHN ile ilgili ABH nedenleri, patofizyolojisi ve tedavisi gösterilmiştir (72).

ETİYOLOJİ	PATOFİZYOLOJİ	TEDAVİ SEÇİMİ
Sepsis	Vazodilatasyon ve azalmış renal kan akımı iskemiye neden olur, enflamatuvar sitokinler tarafından doğrudan renal tübüler hasarlanma olur	Sepsisin uygun tedavisi
Nefrotoksinler		
<i>Amfoterisin B</i>	Hipoperfüzyon ve renal tübüler epitel hasarı ile sonuçlanan renal vasküler vazokonstriksiyon	Amfoterisin kısıtlanması, Itrakonazol, flukonazol ve vorikonazol gibi minimal nefrotoksisiteye sahip antifungallerin kullanılması.
<i>Asiklovir</i>	Renal tübüllerde kristal oluşumu (özellikle İV ve yüksek dozlarda) tıkanmaya neden olabilir.	Yavaş İV uygulama, hidrasyon ve böbrek dozu ayarlaması önerilir.
<i>Aminoglikozitler</i>	Proksimal tübüllerde hücre içi birikim ve hücrel geçirgenlikte değişiklik	Doz sıklığının azaltılması
<i>Siklosporin A</i>	Renin-angiotensin sistemi aktivasyonuna ikincil renal vazokonstriksiyon. VEGF'nin artan üretimi. Renal Klotho'nun downregülasyonu ve renal endotel hasarına neden olan oksidatif stresin artması. Trombotik mikroanjiyopati. Bozulmuş glukoz metabolizması	Potansiyel tedavi seçenekleri aliskiren, valsartan ve sirolimus gibi alternatif immünoşüpresanlara geçmedir.
Hepatik VOH	Hepatik sinüzoidal endotel hücrelerinin kemoterapötik ajanlar, fibrin ve diğer kan ürünlerinin subendotelyal birikmesi ile etkilenmesi venöz tıkanma ile sonuçlanır	Kondisyon rejimlerinin modifikasyonu ve defibrotid kullanımı
TA-TMA	GVHD'de salınan sitokinlerin böbrek endotel hasarı. Azalan VEGF seviyeleri. Kalsinörin inhibitörleri, TVI ve enfeksiyonlara maruz kalma	akut GVHD tedavisinin devamı yararlı olabilir. Plazma değişiminin rolü sınırlıdır. Eculizumab potansiyel bir tedavi seçeneğidir.
Kemik iliği infüzyon toksisitesi	Kriyopresipitantlara maruz kalma, hemoliz ve distal renal tübüllerde hem birikimine ve tıkanmaya neden olur.	İdrar alkalizasyonu ve mannitol ile diürezin indüklenmesi
Tümör lizis sendrom	Tümör hücrelerinin parçalanması hücre içi ürünlerin dolaşıma bırakılması, hiperürisemi, hiperfosfatemi, hiperkalemi ve hipokalsemi ile sonuçlanır. Kalsiyum fosfat ve ürat kristallerinin birikimi renal tübüllere zarar verir. Renal arteriyollerin vazokonstriksiyonu ve enflamatuvar sitokinlere maruz kalma, renal tübüllerin etkilenmesine neden olur	Yönetimin temelini IV hidrasyon, rasburikaz ve allopurinol oluşturur. Fosfatlardan fakir diyet ve hiperfosfatemi için fosfat bağlayıcıları. Hiperkalemi tedavisi ve dirençli olgularda ve ağır ABY'de böbrek replasman tedavisi
İnfeksiyonlar:		
BK virüs	İmmünoşüpresyon, renal tübüler hasara ve hemorajik sistite neden olan, idrar yollarında latent olan virüsü yeniden etkinleştirir.	İmmünoşüpresyonun azaltılması tedavinin temelini oluşturur. Sistit için destekleyici bakım.
Adenovirüs	Tubulointerstisyel nefrit ve sistit	Destekleyici bakım. İntravesikal cidofivir sistit için potansiyel tedavi seçeneğidir.

İV: intravenöz, VEGF; Vasküler endotelial büyüme faktörü

ABH HKHN sonrası 100 gün içinde görülür ve nakil tiplerine göre risk faktörleri şekil 1’de gösterilmiştir (72).



Şekil 1. HKHN Sonrasında Erken ve Geç Renal Komplikasyonlar

VOH; Veno-okulizif hastalık, MTX; Metotreksat, TMA; Trombotik mikroangiopati, GVHH; Graft versus host hastalığı

HKHN’den sonra gelişen ABH’nin mortalite riskinde artış ve genel sağkalımda azalma ile ilişkili olduğu bulunmuştur. HKHN’de ABH gelişmesiyle ilgili risk faktörlerinden kaçınmak tedavinin temelini oluşturmaktadır (72).

Bunlar aşağıdakileri içerir:

- Mümkün olduğu kadar yoğunluğu azaltılmış hazırlık rejiminin kullanılması
- Amfoterisin B veya diğer nefrotoksik ilaçların kullanımının daha yakından izlenmesi
- Enfeksiyona karşı profilaksi için flukonazol ve vorikonazol gibi alternatif antifungallerin kullanımı

- Sepsisin erken teşhisi ve yönetimi
- Tümör lizis sendromu veya kemik iliği infüzyonu toksisitesi gibi durumlarda diüretik kullanımı ve idrarın alkalinizasyonu
- Hepatik VOH'un erken teşhisi ve defibrotid ile yönetimi
- En önemlisi, nefroloğun hastalık seyrine erken katılımı, ABH ve buna bağlı komplikasyonların önlenmesinde yardımcıdır.

Çocuklarda ABH'nin genel yönetiminin temel ilkeleri şunlardır (73).

- Altta yatan nedenin spesifik tedavisi
- Sıvı yönetimi
- Elektrolit yönetimi
- Beslenme desteği
- İlaç dozunun ayarlanması
- Renal replasman tedavisi
- Spesifik farmakolojik tedaviler (ABH'nin önlenmesinde mannitol, loop diüretikler, düşük doz dopamin, fenoldopam, atriyal natriüretik peptid ve N-asetilsistein dahil olmak üzere birçok farmakolojik ajan çalışılmıştır. Ancak, bu ajanların hiçbirinin kanıtlanmış faydası olduğu gösterilmemiştir).

2.4.2 Kronik Böbrek Hastalığı (KBH)

KDIGO tarafından belirlenen pediatrik KBH tanısı, aşağıdaki klinik kriterlerden birinin mevcudiyetine dayanır (74).

Kronik böbrek hastalığı, böbrek hasarı bulgularının (patolojik, laboratuvar veya görüntüleme yöntemleri ile gösterilmiş yapısal ya da fonksiyonel böbrek bozuklukları) 3 ay ya da daha uzun süre var olması veya böbrek hasarı olsun ya da olmasın, altta yatan hastalıktan bağımsız olarak GFR üç ay ya da daha uzun süre ile 60 ml/dk/1,73m^2 'nin altına inmesi olarak tanımlanmaktadır

KDIGO 2012 klinik uygulama kılavuzuna dayalı çocuklar için KBH evreleri (75).

Evre 1 - $\geq 90 \text{ ml/dk/1,73 m}^2$ - Normal veya yüksek

Evre 2 - $60 - 89 \text{ ml/dk/1,73 m}^2$ - Hafif azalmış

Evre 3a - 45 – 59 ml/dk/1,73 m² - Hafif ile orta derecede azalmış

Evre 3b - 30 – 44 ml/dk/1,73 m² – Orta derecede ciddi oranda azalmış

Evre 4 - 15 – 29 ml/dk/1,73 m² - Ciddi derecede azalmış

Evre 5 - <15 ml/dk/1,73 m² - Böbrek yetmezliği

KBH'nın hafif ile son dönem böbrek hastalığı (SDBH) arasında değişen beş aşaması vardır. Bu tanım kullanılarak, HKHN sonrası KBH prevalansı %20-30'dur. Çocuklar ve yetişkinlerin dahil edildiği kohort çalışmalarda, ortalama 46 ml/dak/1,73 m²'lik eGFR ile nakilden 1 yıl sonra %19 ve en az 2 yıl sonra %7 KBH prevalansı gösterilmiştir. HKHN'ni takiben gelişen diğer kronik böbrek hastalıkları albüminüri, hipertansiyon ve renal tübüler fonksiyon bozukluğunu içerir. Altta yatan nedenden bağımsız olarak, KBH SDBH'na ilerleyebilir ve nakil sonrası mortalite riskini artırır. SDBH'na ilerleyenlerde ölüm riski %90 kadar yüksek olabilir. Böbrek fonksiyonlarındaki değişikliklerin izlenmesi ve mevcut herhangi bir kronik böbrek hastalığının yönetimi, HKHN sonrası hastalar için uzun süreli sağkalım ve yaşam kalitesi için önemlidir (76). HKHN sonrası KBH hipertansiyon ve aneminin gelişmesi ile birlikte serum kreatininde yavaş artışla kendini gösterir. KBH kesin nedeni tam belli olmamakla birlikte böbrek biyopsisi tanı için oldukça faydalıdır. Kronik KNI kullanımı, kGVHH glomerülonefritle birlikte, HKHN ilişkili TMA nakil sonrası KBH'nın 3 büyük nedenini oluşturmaktadır. HKHN sonrası KBH ayırıcı tanısı tablo 14'de gösterilmiştir (77).

Tablo 14. HKHN sonrası KBH'ın ayırıcı tanısı .

	TA-TMA	KNİ NEFROTOKSİSİTESİ	kGVHH İLİŞKİLİ GLOMERÜLONEFRİT
NEDEN	Endotelial etkilenme; daha çok kemoterapi±radyasyon	Vazokonstriksiyon, tübüler etkilenme	T hücre aktivasyonu İmmunkompleks aracılı glomerüler etkilenme
KLİNİK PREZENTASYON	KBH HKHN'den 6 ay sonra	KBH	Nefrotik sendrom ile birlikte KBH±cilt, mukoza ve KC'in GVHH nedenli etkilenmesi
PROTEİNÜRİ	+	±	+
HİPERTANSİYON	+	+	–
ANEMİ	+	+	+
YÜKSEK LDH	+	–	–
ŞİSTOSİTOZ	+	–	–
RENAL HİSTOLOJİ	TMA±mezangliozis, Bazal membranda duplikasyon	nonspesifik	Membranöz nefropati, MPGN veya FSGS
KBH GELİŞİMİ/ SDBH	KBH gelişenlerde 16 kat artmış SDBH riski	%10-30 SDBH	SDBH nadir bildirilmiştir
TEDAVİ	Neden olan etkenlerin çekilmesi, GVHH ve enfeksiyonların tedavisi	KNİ'lerin azaltılması veya tam kesilmesi	Steroidler, KNİ, MTX, TNF-a inhibitörleri

MPGN; Membranoproliferatif Glomerulonefrit, LDH; Laktat dehidrogenaz, TNF-a:tümör nekroz faktörü, KNİ; kalsinörin inhibitörleri, FSGS; Fokal segmental glomerüloskleroz, TMA; Trombotik Mikroangiopati, SDBH; Son dönem böbrek hastalığı

Hazırlık sırasında TVI'nın verilmesi, geç renal etkilenmenin ana nedenlerinden biridir. Geç dönem böbrek fonksiyon bozukluğu, artan serum kreatinin seviyeleri, proteinüri, anemi ve hipertansiyon ile karakterize radyasyona bağlı nefropatiyle ilişkilendirilebilir (78). TVI sonrası böbrek hasarı için bir doz yanıtı tanımlanmıştır. Fraksiyonasyon ve düşük doz oranları kemik iliği nakli geçiren hastalara TVI verirken göz önünde bulundurulması gereken faktörlerdir. İlaç tedavisinin de böbrek fonksiyonu üzerinde büyük etkisi vardır. Pediatrik popülasyon için sadece siklosporin kullanımı anlamlı bulunmuş, kesin doz yanıtı kaydedilmemiştir (79). TVI uygulanan böbrek dokusu için biyolojik etkili doz (BED) toleransı yaklaşık 16 Gy'dir. BED, yüksek oranda fraksiyone TVI şeklinde gerçekleştirilebilir (örn. 6x1,7 Gy veya > 5cGy / dak doz hızında 9x1,2 Gy). Geç böbrek fonksiyon bozukluğunu önlemek için, BED değerleri >16 Gy (neredeyse tüm yayınlanmış raporlarda bulunan) rejimlerde böbrekler için uygun koruyucular uygulanmalıdır. BED > 16 Gy rejimlerde disfonksiyon sıklığında artış gözlenmiştir (80).

HKHN'ni takiben gelişen ABH, daha sonra proteinüri ve arteriyel hipertansiyon gelişimine neden olmakta ve hem miyeloblatif hem de non-miyeloblatif HKHN'de KBH riskinde artış ile ilişkilidir. ABH'nin ardından, akut etkilenme giderilmezse, sürekli inflamasyon, tübüler etkilenmeye yanıt olarak perisitlerin miyofibroblastlara dönüşümünün artması, hücre dışı matriks ve vasküler yapının birikmesi böbrek yapısında ve fonksiyonunda kalıcı değişikliklere ve sonuçta KBH yol açar (81).

Serum kreatinini GFR hesaplamak için böbrek fonksiyonunun en sık kullanılan belirtecidir. Bununla birlikte, aşağıdaki nedenlerden dolayı ideal bir biyobelirteç olmaktan uzaktır (82):

- Kreatinin seviyesi, böbrek dışı birçok faktörden (örneğin yaş, cinsiyet, kas kütlesi, kas metabolizması, diyet, ilaçlar, hidrasyon durumu) etkilenir.
- ABH'da serum kreatinin seviyesinin yeni bir sabit duruma ulaşması birkaç saat veya gün sürebilir ve GFR'deki gerçek azalmayı yansıtmaz.
- Renal rezerv nedeniyle, böbrek fonksiyonunda ciddi azalma olana kadar serum kreatinin seviyesi yükselmeyebilir.
- Serum kreatinin ölçümü, intrensek böbrek yetmezliği veya obstrüktif üropatinin prerenal azotemiden ayırmaya izin vermez.
- Sepsiste kreatinin üretimi azalır.

- Kritik hastalarda yaygın olan hipervolemi, düşük derecede kreatinin seviyelerine yol açabilir ve böylece ABH tanısını geciktirebilir.

Sistatin C, düzenli bir oranda vücudun her yerinde üretilen küçük moleküler ağırlıklı proteindir ve buna karşılık olarak GFR ile yüksek korelasyon gösterdiği gösterilmiştir. Bu ilişki inflamatuvar durumlardan, kas kütlesi, cinsiyet, vücut kompozisyonu ve yaştan (12 ay sonra) bağımsızdır. Sistatin C seviyeleri sağlıklı bireylerin kanında 1 mg/l'nin biraz altındadır. Protein katabolize edilir ve böbrek proksimal tübüler hücreleri tarafından neredeyse tamamen yeniden emilir, böylece normal olarak idrarda çok az atılır (83). Sistatin C, kreatinin'den daha güçlü ve daha doğrusal risk ilişkileri olan alternatif bir filtrasyon markeri olarak çok dikkat çekmiştir. Birkaç çalışma, eGFR'nin hesaplanmasında kreatinin ölçümlerine Sistatin C ölçümlerinin eklenmesinin ölüm, kardiyovasküler hastalık ve son evre böbrek hastalığı için risk sınıflandırmasını önemli ölçüde geliştirdiğini göstermiştir (84).

3.GEREÇ ve YÖNTEM

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları alanında uzmanlık tezi olarak yürütülen bu çalışma tek merkezli, ilaç dışı ve prospektif olarak tasarlandı. Hasta grubu olarak Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Kök Hücre Nakil Ünitesi'nde otolog ve allojenik HKHT yapılmış ve nakil sonrası en az ikinci yılında ve daha çok olan hastalar belirlendi. Çalışmaya başlamadan önce Ege Üniversitesi Etik Kurulu'ndan onay alındı (Karar no: 19-10.IT/62).

Çalışmaya alınma kriterleri: Hayatta olan, post-transplant en az ikinci yılında olan, verilerine ulaşılabilen, çalışmaya katılmayı kabul eden, 2-25 yaş arası hastalar çalışmaya dahil edildi.

Çalışmaya alınmama kriterleri: HKHN sonrası izlem süresi 2 yıldan az olan, ölen, çalışmaya katılmayı kabul etmeyen, verilerine ulaşılabilen, iki veya daha fazla Hematopoetik Kök Hücre Nakli olan, Hematopoetik Kök Hücre Nakli endikasyonu olan primer hastalık dışında eşlik eden sistemik başka hastalığı olan, tiroid fonksiyon testleri bozuk olan ve 2 mg/kg/gün ve üstünde steroid tedavisi alan olgular çalışma dışı bırakıldı.

Çalışma için olgu rapor formları oluşturuldu ve hastaların poliklinik izlem dosyaları, elektronik hastane kayıtları retrospektif olarak tarandı. Primer tanı, tanı yaşı, hastalık süresi, HKHN sırasındaki hasta yaşı, kullanılan kök hücre kaynağı, donör ile ilgili bilgiler, verilen hazırlık rejiminin özellikleri, GVHH profilaksisi ve süresi, HKHN öncesi demografik bilgileri, böbrek fonksiyon testleri, kan elektrolitleri, idrarda prot/kre, mikroalbumin, akut ve kronik GVHH gelişimi, varsa tedavi özellikleri, immunsupresif tedavi alımı, CMV, BK ve adenovirüs enfeksiyonu, hemorajik sistit ve idrar yolu enfeksiyonu geçirip geçirmediği, renal ultrasonografide böbrek patolojisinin varlığı, nakil sonrası akut böbrek yetmezliği durumu, diyaliz gereksinimi, sepsis gelişme durumu ve pediatrik Yoğun Bakım yatışı ve bu süreçte renal etkili ilaç kullanım durumu poliklinik izlem dosyalarından ve elektronik hastane kayıtlarından elde edilerek olgu rapor formuna kaydedildi. Çalışma süresince hastaların poliklinik başvurularında son demografik bilgileri, böbrek fonksiyon testleri, kan elektrolitleri, Sistatin C, tam idrar tahlili, idrar protein/kreatinin, idrar mikroalbumin/kreatinin, Beta-2 (β_2) mikroglobulin, hematüri varlığı değerlendirilerek eGFR ve Sistatin C ye göre eGFR hesaplandı. GFR değerleri KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes) sınıflandırmasına göre değerlendirildi. Hastaların nakil öncesi, izlem süresince ve en son

yapılan böbrek fonksiyon testlerinin sonucu olgu rapor formuna kaydedildi. BK virüs için kan BKV DNA PCR >10000 kopya/ml, idrarda > 1x 10⁷ kopya /ml pozitif kabul edildi. CMV reaktivasyonu için kan CMV DNA PCR sayısı >1000 IU/ml pozitif kabul edildi. 38°C ve üzeri ölçülmüş ateş ve kan kültüründe üreme olan olgular sepsis kabul edildi. İdrar protein/kreatinin oranı sabah ilk idrarda bakıldı ve > 0,21 g/g kre olması proteinüri, idrar mikroalbumin/kreatinin : >0,3 mg/mg mikroalbuminüri, idrar mikroskopisinde 5 ve üzeri eritrosit saptanması hematüri olarak kabul edildi. Olguların ölçülen kan basıncı değerleri yaşa ve boya göre kan basıncı normalleri ile karşılaştırıldı. Preadölesan dönem için “prehipertansiyon”, Sistolik ve / veya Diyastolik kan basıncının ≥90. persentil ve <95. persentil (yaş, cinsiyet ve boy tablolarına göre) olarak tanımlanmıştır. Ergenlerde “prehipertansiyon”, hangisi daha düşükse kan basıncının ≥120 / 80 mm Hg ile <95. persentil veya ≥90 ve <95. persentil olarak tanımlandı. Hipertansiyon ortalama klinik olarak ölçülen Sistolik ve / veya Diyastolik kan basıncının ≥95. persentil (yaş, cinsiyet ve boy persantiline göre) olarak tanımlandı ve ayrıca evre 1 veya evre 2 hipertansiyon olarak sınıflandırıldı (85). Tiroid fonksiyon testlerinde bozukluk ve steroid kullanımı Sistatin C değerlerini etkilediğinden tiroit fonksiyon testleri bozuk olanlar ve steroid kullananlar çalışma dışı bırakıldı.

TANIMLAR

Akut böbrek hasarı; tanısı için RİFLE kriterleri kullanıldı. Serum kreatinin düzeyi ve idrar çıkış miktarına göre değerlendirildi. RIFLE kriterleri böbreğin risk durumunu (R: Risk), böbrek hasarı (I: Injury), böbrek yetmezliği (F: Failure), renal fonksiyon kaybı (L: Loss of renal function) ve böbrek hastalığının son dönemini (E: end-stage kidney disease) olarak belirlemektedir. RIFLE kriterlerine göre ABH riski (R:Risk) serum kreatinin seviyesinde meydana gelen %50 artış ve buna bağlı olarak GFR’de meydana gelen %25’lik düşüş ya da idrar atılımının 6 saatten uzun sürede saatte 0,5 cc/kg düzeyinin altına düşmesi ile tanımlanır. Böbrek hasarı (I: Injury) serum kreatinin seviyesinin 2 katına çıkması ve idrar atımının 12 saatten fazla süre boyunca, saatte 0,5 cc/kg’dan daha düşük olmasıyla tanımlanmaktadır. Böbrek yetmezliği (F: Failure) ise serum kreatinin seviyesinde meydana gelen 3 kat yükselme, GFR’de meydana gelen %75 azalma ya da 24 saatten fazla süre idrar atımının saatte 0,3 ml kg-1’den az olması ya da 12 saatten fazla süren anüri ile tanımlanmaktadır (86).

Kronik böbrek hastalığı; Kronik böbrek hastalığı, böbrek hasarı bulgularının (patolojik, laboratuvar veya görüntüleme yöntemleri ile gösterilmiş yapısal ya da fonksiyonel

böbrek bozuklukları) 3 ay ya da daha uzun süre var olması veya böbrek hasarı olsun ya da olmasın, altta yatan hastalıktan bağımsız olarak glomerüler filtrasyon hızının üç ay ya da daha uzun süre ile 60 ml/dk/1.73m^2 'nin altına inmesi olarak tanımlandı. KBH hesaplanan eGFR değerine göre $>90 \text{ ml/dk/1.73 m}^2$ Evre I, $60-89 \text{ ml/dk/1.73 m}^2$ evre II KBH, $59-30 \text{ ml/dk/1.73 m}^2$ Evre III KBH, $29-15 \text{ ml/dk/1.73 m}^2$ Evre IV ve $\text{GFR} < 15 \text{ ml/dk/1.73 m}^2$ Evre V olarak evrelendirildi.

eGFR hesaplaması; Çalışmamızda serum kreatinine dayalı eGFR Bedside Schwartz formülü (89), Sistatin C dayalı eGFR CKİD-eGFR-CysC (90) formülü ve serum Sistatin C ve serum kreatinin kullanılarak CKİD-eGFR-SCr-cysC formülü ile hesaplandı (83). eGFR formülleri kendi aralarındaki korelasyon değerlendirildi. eGFR $<90 \text{ ml/dk/1.73m}^2$ anormal böbrek fonksiyonu olarak tanımlandı.

Biyokimyasal incelemeler; Çalışmaya dahil edilen olgularda kanda üre, kreatinin, Sistatin C ve spot idrarda protein/kreatinin, mikroalbumin/kreatinin, $\beta 2$ -mikroglobulin çalışıldı. Sistatin C immunonefelometrik yöntemle Siemens – BN II nefelometre cihazı ile çalışıldı. Diğer biyokimyasal parametreler Roche Diagnostics kitleri ile modüler Cobas otoanalizörleri ile çalışıldı.

Nakil prosedürü; Tüm hastalara allojenik kök hücre nakli uygulanmıştı. Hazırlık rejimi olarak olguların 82'de myeloablatif, 6'da non-myeloablatif, 3'de toksisitesi azaltılmış rejim kullanılmış, 4 hastaya da rejim verilmemişti. Hazırlık rejiminde siklofosfamid, fludarabin, melfalan, etoposide, busulfan, ATG, tiotepa, treosulfan, alemtzumab'ın farklı kombinasyonları ve 18 hastada TVI (fraksiyone $2 \times 2 \text{ Gy}$, 3gün) kullanılmıştı. GVHH profilaksisi 91 olguya (siklosporin 3 mg/kg/g , siklosporin 3 mg/kg/g + metoteksat $10 \text{ mg/m}^2/\text{g}$, siklosporin 3 mg/kg/g + mikofenolat mofetil $3 \times 15 \text{ mg/kg/doz}$, siklosporin 3 mg/kg/g + steroid 1 mg/kg/g) verilmişti ve profilaktik asiklovir, flukanazol ve trimethoprim-sulfometaksazol kullanılmıştı. 4 hasta profilaksi almamıştı.

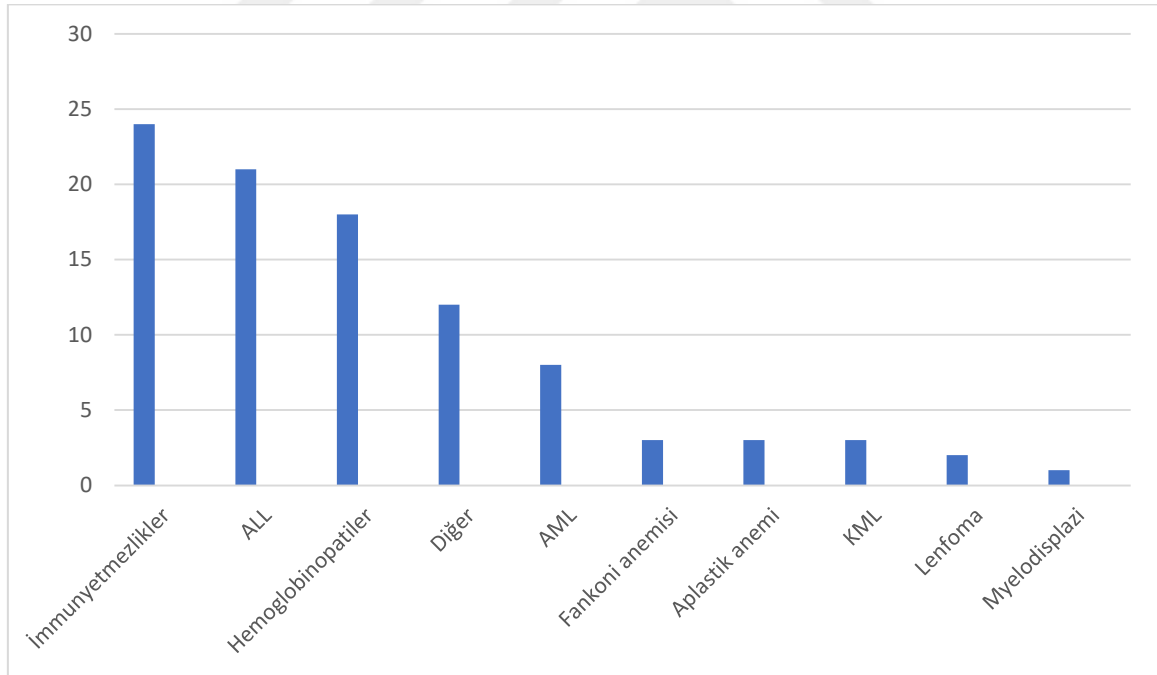
İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Çalışmada nümerik veriler ortalama, standart sapma, medyan, minimum, maksimum değerler ile, kategorik veriler ise frekans ve oran değerleri kullanılarak IBM SPSS Statistics 25.0 (IBM SPSS Statistics for Windows, Version 25.0. Armonk, NY: IBM Corp.) paket programı yardımıyla özetlenmiştir. Shwartz'a göre hesaplanmış eGFR'ye göre KBH ve Sıstatin C'ye göre hesaplanmış eGFR'ye göre KBH arasındaki uyumu değerlendirmede ağırlıklandırılmış Kappa katsayısı kullanılmıştır. Kronik böbrek hastalığı risk faktörlerini belirlemek için Binary (ikili) Lojistik regresyon analizi yapıldı. Kategorik değişkenler için ise Ki-Kare analizi yapıldı. Nonparametrik Brunner – Langer model ile nümerik verilerde zaman etkisi, ve grup faktörünün bulunduğu durumlarda ise '*grup etkisi*', '*zaman etkisi*' ve '*grup-zaman etkileşimi*' (sırasıyla LD-F1 dizayn ve F1-LD-F1 dizayn) R 3.3.1 yazılımı (R software, version 3.3.1, package: nparLD, R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria; <http://r-project.org>) kullanılarak test edilmiştir. '*Grup etkisi*' ile incelenen parametrede gruplar arasında (tüm zaman noktaları üzerinden) fark olup olmadığı, '*zaman etkisi*' ile (tüm gruplar üzerinden) zamana bağlı bir değişim olup olmadığı incelenirken, bu değişimin gruplar arasında benzer olup olmadığı ise grup-zaman etkileşimi ile test edilmiştir. Her iki grupta ayrı ayrı zamana bağlı ilerleyiş '*basit zaman etkisi*' ile verilmiştir. Bu etkileri grafiksel olarak incelemek için ise kutu grafiklerinden yararlanılmıştır.

Son olarak, çalışmada kullanılan tüm analizlerde anlamlılık düzeyi $p=0,05$ olarak belirlenmiştir ve ikili zaman karşılaştırmalarında Bonferroni Düzeltmesi kullanılmıştır.

4. BULGULAR

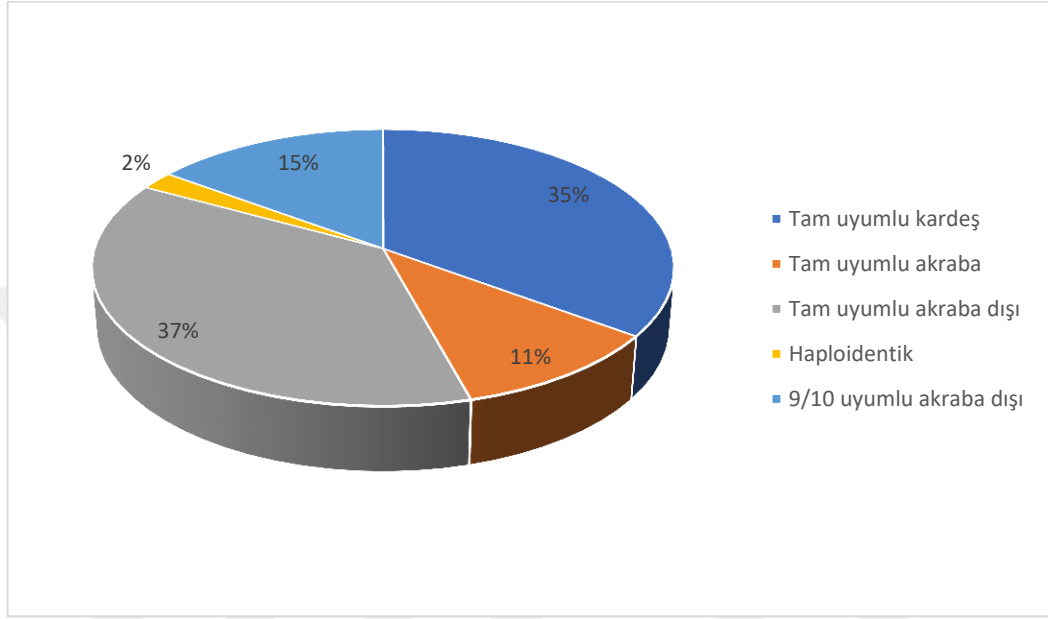
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Kök Hücre Transplantasyon Ünitesi'nde allojenik HKHN yapılmış ve poliklinik izleminde olan, nakil sonrası en az iki yılını tamamlamış, relapssız, yaşayan ve 2019 yılının Ağustos ile Kasım ayları aralığında poliklinik kontrolüne gelen toplam 96 hasta çalışmaya alındı fakat 1 hasta dış merkezde nakil olduğu için, 1 hasta da verileri eksik olduğu için çalışmadan çıkarıldı çalışma toplam 94 hasta üzerinden değerlendirildi. Çalışmaya dahil edilen hastaların 58'i (%61,7) erkek, 36'sı (%38,2) kız olup HKHN yapıldığında ortalama yaş $91,04 \pm 66,68$ ay, ortanca 84 ay, min-max (4-240 ay) idi. Çalışma grubunda 35'i (%37,2) hematolojik malignite (21'i ALL, 8'i AML, 2'si lenfoma, 3'ü KML, 1'i myelodisplastik sendrom), 6 hasta (% 6,3) kemik iliği yetmezliği (3'ü Fanconi aplastik anemisi, 3'ü aplastik anemi), 53'ü (%56,3) hasta malign olmayan hastalıklar (18'ü talasemi majör, 24'ü immün yetmezlik, 5'i HLH, 1'i LHH, 5'i osteopetrozis) nedeni ile HKHN uygulanan hasta vardı (şekil 2).



Şekil 2. HKHN olan olguların primer tanıları.

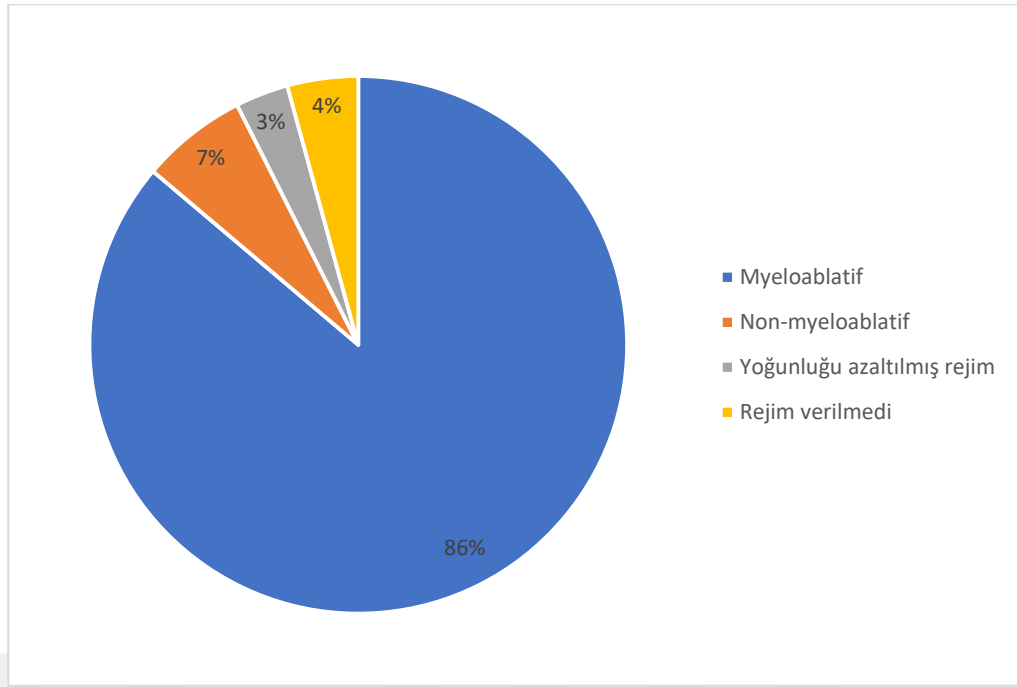
ALL; akut lenfositik lösemi, AML; akut myeloblastik lösemi, KML; kronik myeloblastik lösemi

Tüm hastalara allojenik kök hücre nakli uygulanmıştı. Kök hücre kaynağı olarak 46 (%48,9) olguda nakilde periferik kök hücre, 45'inde (%47,8) kemik iliği, 3'ünde (%3,2) kord kanı kullanılmıştı. Nakil yapılanların 33'ünde (%35,1) donör tam uyumlu kardeş, 10'u (%10,6) tam uyumlu akraba, 35'i (%37,2) tam uyumlu akraba dışı, 2'sinde (%2,1) haploidentik akraba, 14'ü (%14,8) 9/10 uyumlu, akrabası idi (şekil 3).



Şekil 3. HKHN olan olguların donör tipi ve uyumu

Hazırlık rejimi olarak olguların 81'de (%86,1) myeloablatif, 6'da (%6,3) non-myeloablatif, 3'de (%3,1) toksisitesi azaltılmış rejim kullanılmış, 4 (%4,2) hastaya da rejim verilmemişti (şekil 4).



Şekil 4. HKHN olan olgularda kullanılan hazırlık rejimleri

Hazırlık rejiminde olguların 45'inde siklofosfamid (%46,9), 49'da fludarabin (%51), 6'da melfalan (%6,3), 21'de etoposid (%21,9), 63'de busulfan (%65,6), 63'de ATG (%65,6), 14'de tiotepa (%14,6), 2'de treosulfan (%2,1), 2'de alemtzumab'ın (%2,1) farklı kombinasyonlar ve 18 (%18,8) hastada TVI kullanılmıştı. 90 (%95,7) hastaya GVHH profilaksisi olarak 11'ine (%11,7) siklosporin, 60'ına (%63,8) siklosporin+metoteksat, 13'üne (%13,8) siklosporin + mikofenolat mofetil, 6'sına (%6,3) siklosporin + steroid verilmişti. 4 (%4,2) hastaya GVHH profilaksisi verilmedi. Ortalama profilaksi süresi $4,68 \pm 3,74$ ay, ortanca 4 ay, min-max (0- 26 ay) idi. Hastaların genel profili tablo 15'de gösterilmiştir.

Tablo 15.A. Nakil yapılan hastaların genel özellikleri.

	Ortalama $\pm$ SD	Min.	Maks.
Yaş (ay)	152,4 $\pm$ 66,68	36	384
Tanı yaşı (ay)	49,43 $\pm$ 51,75	0	204
Hastalık süresi (ay)	41,55 $\pm$ 48,00	1	192
Nakil yaşı (ay)	91.04 $\pm$ 59,09	4	240

Tablo 15.B. Nakil yapılan hastaların genel özellikleri.

Olgular		Sayı (n)	Yüzde (%)
CİNS	Kız	36	38,2
	Erkek	58	61,7
TANI	Hematolojik maligniteler	35	36,5
	AML	8	8,3
	ALL	21	21,9
	Lenfoma	2	2,1
	KML	3	3,1
	Myelodisplazi	1	1,0
	Kemik iliği yetmezliği	6	7,3
	Fanconi aplastik anemisi	3	3,1
	Aplastik anemi	3	3,1
	Hemoglobinopatiler	18	18,8
ÜRÜN ÖZELLİĞİ	İmmünyetmezlikler	24	25,0
	HLH	5	6,3
	LHH	1	1,0
	Osteopetrozis	5	5,2
DONÖR TİPİ UYUMU	Periferik kök hücre	46	48,9
	Kemik iliği	45	47,8
	Kord kanı	3	3,2
	Tam Uyumlu kardeş	33	35,1
	Tam Uyumlu akraba	10	10,6
HAZIRLIK REJİMİ	Tam Uyumlu akraba dışı	35	37,2
	Haploidentik	2	2,1
	9/10 uyumlu (akraba dışı)	14	14,8
	Myeloablatif	81	86,1
TVI	Non-Myeloablatif	6	6,3
	Toksisitesi azaltılmış	3	3,1
	Rejim verilmedi	4	4,2
	Evet	18	19,1
GVHH profilaksi	Evet	90	95,7
	Siklosporin	11	12,2
	Siklosporin + metotreksat	61	67,7
	Siklosporin + mikofenolat mofetil	13	14,4
	Siklosporin + steroid	5	5,5
	Hayır	4	4,2

AML:akut myeloid lösemi, ALL: lenfoblastik lösemi, KML:kronik myeloid lösemi, HLH:hemofagositik lenfohistiyositozis, LHH: langerhans hücreli histiyositoz, GVHH: graft versus host hastalığı, TVI: total vücut ışınlanması

Olguların ortalama nakil süresi $69,19 \pm 75,9$ ay, ortanca 54,0 ay, min-max (18-720 ay) idi. Toplam 49 olguda (%51) GVHH gelişti. 43 olguda (%44,8) aGVHH, 21 olguda (%21,9) kGVHH gelişmişti. 15 (%15,9) olguda hem akut, hem de kronik GVHH idi. 14 (%14,6) olgunun son değerlendirme sırasında kGVHH nedeniyle immünsüpresif tedavisi devam etmekteydi. Olguların toplam immünsüpresif kullanım süresi ortalama $17,47 \pm 28,23$ ay, ortanca 6 ay, min-max (0-156 ay) idi.

43 olguda (%44,8) nakil sonrası CMV reaktivasyonu gelişmiş ve gansiklovir kullanılmış, 15 olguda (%15,6) idrarda BK virüs pozitif saptanmış, 16 olguda (%16,7) hemorajik sistit gelişmiş, 3 (%3,1) olguda adenovirüs saptanmış ve 23 (%24) olguda idrar yolu enfeksiyonu görülmüş.

12 olguda (%12,5) nakil öncesi renal ultrasonografi (USG)'de patoloji (1 nefrolitiazis, 1 nefrokalsinoz, 1 sol böbrek agenezisi, 1 hidronefroz, 8'inde böbrek parankiminde ekojenite artışı) saptanmış, 33 olguda (%34,4) nakil sonrası ABH gelişmiş, sadece 1 olguda diyaliz gereksinimi olmuş. 62 olguda (%64,6) sepsis gelişmiş, 12 olgunun (%12,5) da Çocuk Yoğun Bakım yatışı olmuştur. Olguların 65'de (%67,7) amikasin, 20'inde (%20,8) vankomisin, 20'inde (%20,8) amfoterisin B kullanılmıştır. 17 olguda (%17,7) VOH gelişmiştir. Nakil olan olguların klinik özellikleri tablo 16'da gösterilmiştir.

Tablo 16. Nakil olan olguların klinik özellikleri.

Olguların genel izlemi	Sayı (n)	Yüzde %
GVHH	49	51
Akut	28	29,7
Kronik	6	6,3
Hem akut, hem kronik GVHH	15	15,9
CMV	43	44,8
BK virüs	15	15,6
Adenovirüs	3	3,1
Hemorajik sistit	16	16,7
İYE	23	24
USG’de böbrek patolojisi	12	12,5
Nefrolitiazis	1	8,3
Nefrokalsinoz	1	8,3
Hidronefroz	1	8,3
Sol böbrek agenezisi	1	8,3
Böbrek parankim ekojenite artışı	8	66,6
ABH		
Evet	33	34,4
Hayır	61	63,5
Sepsis	62	64,6
Yoğun Bakım Yatışı	12	12,5
Amikasin	65	67,7
Vankomisin	20	20,8
Amfoterisin B	20	20,8
Gansiklovir	43	44,8
VOH	17	17,7

GVHH; Graft versus host hastalığı, **CMV**; Sitomegalovirüs, **İYE**; İdrar yolu enfeksiyonu, **ABH**; Akut böbrek hasarı, **VOH**; Venookülüzyif hastalık

3 ayrı formüle göre bedside Shwartz eGFR, eGFR-Cys, eGFR-SCr-cysC formülüne göre hesaplanmış eGFR değerlerini KDIGO 2012 klinik uygulama kılavuzuna dayalı çocuklar için KBH evreleri ile değerlendirildiğinde yeni bedside Shwartz eGFR'ye göre 94 olgunun 85'inde (%90,4) ≥ 90 ml/dk/1,73 m², 9'unda (%9,4) ise 60 – 89 ml/dk/1,73 m² evre 2 KBH olduğu görüldü. Evre 3,4 ve 5 saptanmadı.

94 olgunun 77'sinde eGFR-Cys'ye göre hesaplandı ve 18 (%23,3) olguda evre 1, 53'de (%68,8) Evre 2 ve 6 (%7,7) olgu evre 3a olduğu saptandı. Evre 4 ve 5 saptanmadı. eGFR-SCr-cysC göre ise 57 (%74) olguda evre 1 KBH, 19 (%24,7) olguda evre 2 KBH, 1 (%1,3) olguda evre 3a KBH saptandı (tablo 17) (şekil 5).

Tablo 17. Bedside Shwartz eGFR, eGFR-Cys, eGFR-SCr-cysC formüllerine göre Renal fonksiyonların değerlendirilmesi

EVRE	EVRE 1 ≥ 90 ml/dk/1,73 m ² n (%)	EVRE 2 60 – 89 ml/dk/ 1,73 m ² n (%)	EVRE 3a 45 – 59 ml/dk/ 1,73 m ² n(%)	Total
eGFR				
Bedside (Shwartz)	85 (%90,4)	9 (%9,6)	-	94
eGFR-Cys	18 (%23,3)	53 (%68,8)	6 (%7,7)	77
eGFR-SCr-cysC	57 (%74)	19 (%24,7)	1 (%1,3)	77

Renal fonksiyon bozukluğu ile GVHH arasında ilişki değerlendirilirken bedside Shwartz formülüne göre renal fonksiyon bozulma saptanan 9 (%9,6) olgunun sadece 3'ünde (%3,1) aGVHH gelişmiş olduğu saptandı, aGVHH gelişimi ile renal fonksiyon bozulması arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmadı (p=0,889). Bedside Shwartz formülüne göre KBH olarak değerlendirilen 9 (%9,6) olgunun sadece 3'ünde (%3,1) kGVHH gelişmiş, kGVHH ile renal fonksiyon bozulması arasında ilişki bulunmamıştır (p=0,695).

Sistatin C'ye göre hesaplanan eGFR'ye göre toplam 59 (%76,6) hastada renal fonksiyonlarda bozulma görülmüş olup bu olguların 26'sında (%33,7) aGVHH gelişmiştir. aGVHH gelişimi ile KBH gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmadı (p=0,128). Sistatin C'ye göre hesaplanan eGFR ile hastada renal fonksiyonlarda bozulma

saptanan 59 (%76,6) hastanın 15’de (%23,4) kGVHH gelişmiş olup, kGVHH ile KBH arasında ilişki bulunmamıştır ($p=0,290$).

eGFR-SCr-cysC’ne göre hastada renal fonksiyonlarda bozulma olarak değerlendirilen 20 (%25) olgunun 10’unda (%12,9) aGVHH gelişmiş olup, aGVHH ile KBH arasında ilişki bulunmadı ($p=0,916$). 20 olgunun 7’inde (%9) kGVHH gelişmiş olup, KBH gelişimi ile istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmadı ($p=0,452$) (tablo 18).

Tablo 18. Akut ve kronik GVHH ile renal fonksiyon bozukluğu arasında ilişkinin gösterilmesi.

	Shwartz (n=9)		eGFR-Cys (n=59)		eGFR-SCr-cysC (n= 20)	
	n (%)	p	n (%)	p	n (%)	p
aGVHH	3 (%3,1)	0,889	26 (%33,7)	0,128	10 (%12,9)	0,916
kGVHH	3 (%3,1)	0,695	15 (%23,4)	0,290	7 (%9)	0,452

aGVHH; Akut graft versus host hastalığı, kGVHH; Kronik graft versus host hastalığı

Renal fonksiyonlarda etkilenme varlığı ile ABH arasında ilişki değerlendirilirken Shwartz formülüne göre renal fonksiyonlarda bozukluk olan 9 (%9,6) olgunun 3’ünde (%33,3) ABH geliştiği görüldü, renal fonksiyonlarda etkilenme varlığı ile ABH arasında istatistiksel olarak ilişki bulunmadı ($p=0,907$).

eGFR-Cys göre renal fonksiyonlarda bozukluk olan 59 (%76,6) olgunun 26’sında (%44,1) nakil sonrası ABH geliştiği saptandı, renal fonksiyonlarda etkilenme varlığı ile ABH arasında ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,011$).

eGFR-SCr-cysC’ne göre renal fonksiyonlarda bozukluğu saptanan 20 (%25) olgunun 9’unda (%11,6) nakil sonrası ABH geliştiği görüldü, ABH gelişimi ile KBH arasında anlamlı ilişki bulunmadı ($p=0,325$) (tablo 19).

Tablo 19. Renal fonksiyonlarda bozukluğu gelişimi ile ABH arasında ilişkinin gösterilmesi.

	Shwartz (n=9)		eGFR-Cys (n=59)		eGFR-SCr-cysC (n= 20)	
	n (%)	p	n (%)	p	n (%)	p
ABH	3 (%33,3)	0,907	26 (%44,1)	0,011	9 (%11,6)	0,325

ABH; akut böbrek hasarı

Renal fonksiyonlarda etkilenme ile TVI arasında ilişkini değerlendirdiğimizde Shwartz'a göre renal fonksiyonlarda etkilenme olarak değerlendirilen 9 olgunun 1'inde (%11,1) hazırlık rejiminde TVI kullanıldığı saptandı, renal fonksiyonlarda bozukluk gelişimi ile TVI arasında ilişki bulunmadı (p=0,519).

eGFR-Cys göre renal fonksiyonlarda bozukluk saptanan 59 olgunun 10'unda (%16,9) hazırlık rejiminde TVI kullanıldığı saptandı, renal fonksiyonlarda etkilenme gelişimi ile TVI arasında anlamlı ilişki bulunmadı (p=0.134).

eGFR-SCr-cysC'e göre renal fonksiyonlarda bozukluk saptanan 20 olgunun 5'inde (%25) TVI kullanımı vardı ve renal fonksiyonlarda etkilenme gelişimi ile TVI arasında anlamlı ilişki bulunmadı (p=0,707)(tablo 20).

Tablo 20. TVI ile renal fonksiyonlarda bozukluğu arasında ilişkinin gösterilmesi.

	Shwartz (n=9)		eGFR-Cys (n=59)		eGFR-SCr-cysC (n=20)	
	n (%)	p	n (%)	p	n (%)	p
TVI	1 (%11,1)	0,519	10 (%16,9)	0,134	5 (%25)	0,707

TVI; Total vücut ışınlaması

94 olgunun 80'inde (%85,4) myeloablatif rejim kullanıldığından hazırlık rejimi ile renal fonksiyonlarda bozukluk arasında ilişki değerlendirilemedi.

Donör tipi ile renal fonksiyonlarda bozukluk gelişimi arasında ilişki değerlendirilirken Shwartz'a göre KBH olarak değerlendirilen 9 olgunun 5'nin (%55,6) akraba donörden, 4'nün

(%44,4) akraba dışı donörden nakil olduğu saptandı, KBH gelişimi ile arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmadı ($p=0,676$).

eGFR-Cys göre KBH olarak değerlendirilen 59 olgunun ise 27'nin (%45,8) akraba donörden, 32'nin (%54,2) akraba dışı donörden nakil olduğu saptandı ancak KBH gelişimi ile arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmadı ($p=0,120$).

eGFR-SCr-cysC'ne göre KBH olarak değerlendirilen 20 olgunun 8'i (%40) akraba, 12'i (%60) akraba dışı olup istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,387$) (tablo 21).

Tablo 21. Donör tipi ile renal fonksiyonlarda bozukluğu arasında ilişkinin gösterilmesi.

Donör tipi	Shwartz (n=9)		eGFR-Cys (n=59)		eGFR-SCr-cysC (n=20)	
	n (%)	p	n (%)	p	n (%)	p
Akraba	5 (%55,6)	0,676	27 (%45,8)	0,120	8 (%40)	0,387
Akraba dışı	4 (%44,4)		32 (%54,2)		12(60)	

KNİ kullanımı devam eden olgular renal fonksiyonlarda bozukluğu gelişimi değerlendirilirken Shwartz'a göre renal fonksiyonlarda bozukluğu olarak değerlendirilen olguların 2'de (%22,2), Sistatin C'ye göre renal fonksiyonlarda bozukluğu olanların 9'da (%15,3), eGFR-SCr-cysC göre KBH olanların 4'ünde (%5,1) KNİ kullanım saptandı. KNİ kullanımı ile KBH arasında ilişki bulunmadı (sırasıyla $p=0,618$, $p=1,00$, $p=0,587$).

Olguları uzun dönem renal etkilenmesine yönelik proteinüri, hematuri ve hipertansiyon açısından değerlendirdiğimizde 9 (%9,4) olguda spot idrarda bakılan protein/kreatinin $>0,21$ g/g kre, mikroalbumin/ kreatinin ise 18 (%18,8) olguda $>0,3$ mg/mg doğruluğundan emin olalım saptandı. Tubuler fonksiyonlar açısından bakılan β_2 -mikroglobulin ise 9 (% 9,4) olguda >300 mcg/L saptandı. 13 (%13,5) olguda ise hematüri görüldü. Hipertansiyon açısından değerlendirmede 67 (%72) olgu normotansif, 22 (%23,7) olgu prehipertansif, 4 (%4,3) olgu ise hipertansif olarak kaydedildi (tablo 22).

Tablo 22. HKHN hastalarının geç dönem renal etkilenme sıklıkları

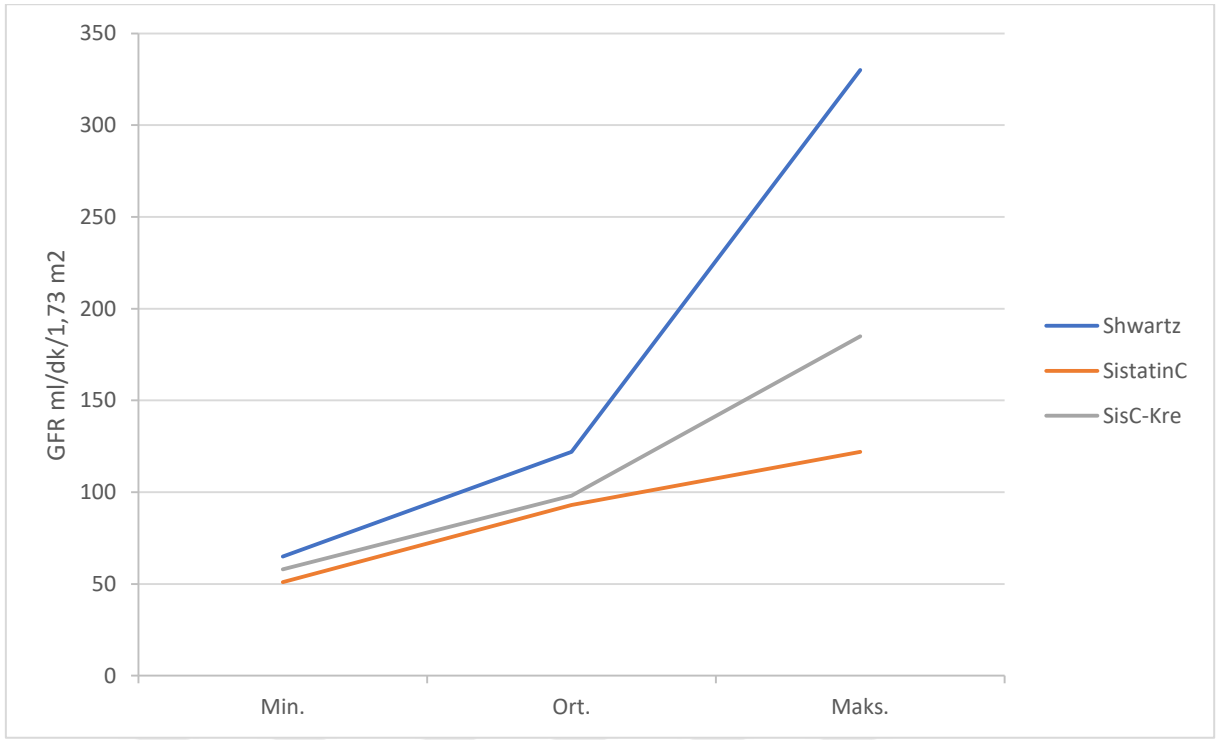
Parametre	Sayı (n)	Yüzde %
Proteinüri	9	9,4
Mikroalbuminüri	18	18,8
β 2-mikroglobulinüri	9	9,4
Hematüri	13	13,5
Hipertansiyon	4	4,3

Shwartz formülüne göre KBH olarak değerlendirilen olgularda CMV enfeksiyonu ($p=0,646$), BK virüs ($p=>1,00$), hemorajik sistit ($p=>1,00$), İYE (0,957), sepsis ($p=0,446$), USG’de böbrek patolojisi ($p=0,942$), VOH gelişimi ($p=0,610$) ile KBH arasında ilişki bulunmadı. Ayrıca nakil yaşı ($p=0,369$), hastalık süresi ($p=0,226$) ve nefrotoksik antimikrobiyal kullanımı (amikasin ($p=0,716$), vankomisin ($p=0,679$), amfoterisin B ($p=0,679$) ile de ilişki bulunmadı.

Sistatin C’ye göre renal fonksiyonlarda bozukluğu varlığı ile CMV reaktivasyonun KBH gelişiminde 4,2 kat artışa neden olduğu görüldü ($p=0,040$). BK virüs ($p=1,00$), hemorajik sistit ($p=1,00$), İYE (0,190), sepsis ($p=0,111$), USG’de böbrek patolojisi varlığı ($p=0,999$), VOH gelişimi ($p=0,774$) ile KBH arasında ilişki bulunmadı.

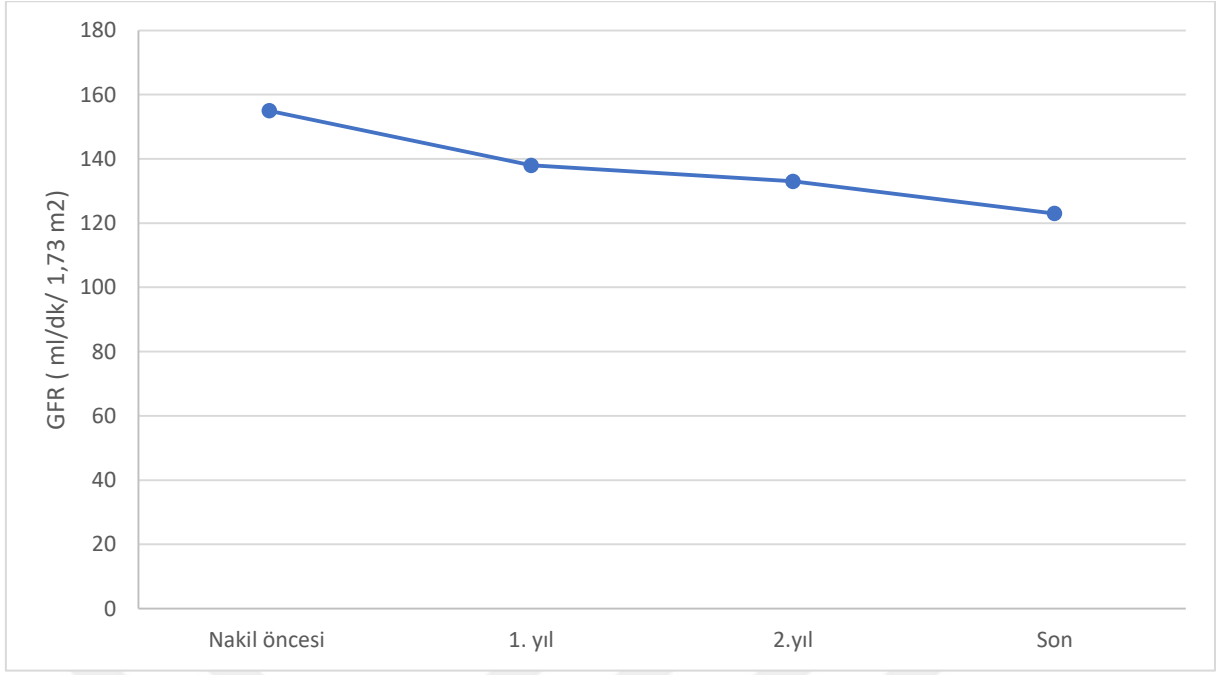
Nakil yaşı ile KBH arasında ilişki anlamlı bulunmuş olup ($p=0,030$) 10 yaş üstünde nakil olan olgularda KBH riski artmaktadır. Ayrıca hastalık süresi ($p=0,081$) ve nefrotoksik antimikrobiyal kullanımı amikasin ($p=0,129$), vankomisin ($p=0,741$), amfoterisin B ($p=0,488$) ile de ilişki bulunmadı.

eGFR-SCr-cysC göre KBH olarak değerlendirilen olgularda CMV enfeksiyonu ($p=0,557$), BK virüs ($p=0,610$), hemorajik sistit ($p=0,071$), İYE ($p=0,837$), sepsis ($p=0,191$), USG’de böbrek patolojisi varlığı ($p=0,111$), VOH gelişimi ($p=0,313$) ile KBH arasında ilişki bulunmadı. Yine nakil yaşı ($p=0,892$), hastalık süresi ($p=0,203$) ve nefrotoksik antimikrobiyal kullanımı amikasin ($p=0,675$), vankomisin ($p=0,285$), amfoterisin B ($p=0,888$) ile de ilişki bulunmadı.



Şekil 5. Shwartz'a göre eGFR, eGFR-Cys ve eGFR-SCr-cysC' nin karşılaştırılması.

Olguların nakil öncesi eGFR değeri ortalama $155,9 \pm 51,43$ ml/dk/1,73 m² idi. 3 (%3,1) hastada nakil öncesi <90 ml/dk/1,73m² (74, 80, 82 ml/dk/1,73m²) GFR değeri kaydedildi. Nakil sonrası 1.yıl ortalama GFR $138 \pm 47,27$ ml/dk/1,73m², 2.yıl ortalama GFR $133,7 \pm 43,08$ ml/dk/1,73m² ve hastaların son kontrolde bakılan ortalama GFR $123,1 \pm 35,90$ ml/dk/1,73m² olarak değerlendirildi. HKHN öncesi, nakil sonrası 1.yıl, 2.yıl ve son vizitlerdeki eGFR değerlerinin karşılaştırılmasında 1.yılda GFR'de belirgin düşüş olduğu, 1. ve 2.yıl arasında sabitlendiği ve 2. yıl ile son vizit eGFR'leri arasında göreceli fark olmadığı görüldü (şekil 6).



Şekil 6. HKHN öncesi, 1.yıl, 2.yıl ve son eGFR değerleri

5.TARTIŞMA

HKHN çocuklarda ve yetişkinlerde çeşitli malign ve malign olmayan hastalıklar için tercih edilen tedavi yöntemidir. Başlangıçta yüksek doz kemoterapi ve radyoterapi sonrası hematopoetik sistemdeki ciddi eksikliklerin giderilmesi için kurtarma tedavisi olarak geliştirilmiş olmasına rağmen, günümüzde maligniteler ve otoimmün bozukluklar için bir immün tedavi yöntemine dönüşmüştür (91). Geç komplikasyonlar, nakilden aylar ile yıllar sonra ortaya çıkan ve geniş ölçüde ikincil kanserler, organ spesifik komplikasyonlar, geç enfeksiyonlar, yaşam kalitesi bozuklukları, psikososyal ve diğer sorunlardır. Bazı komplikasyonlar (örneğin kardiyovasküler komplikasyonlar, son dönem böbrek hastalığı, bronşiyolit obliterans) nakil olgularında geç mortaliteye katkıda bulunur (57).

HKHN’ni takiben KBH çocuklarda bildirilmiştir, ancak uzun süreli hayatta kalanlarda sıklığı ve etiyolojik veriler hala azdır. HKHN sonrası sıklığını azaltmak için akut ve kronik böbrek hastalığının nakille ilişkili olası risk faktörlerinin ve patogenezinin anlaşılması gerekmektedir (7). Renal komplikasyonlar HKHN’den sonraki ilk 2 yılda iyi tanımlanmıştır. Allojenik HKHN sonrası uzun dönem böbrek fonksiyonları ile ilgili az sayıda yayın vardır (92).

HKHN sonrası KBH yaygın olarak hazırlık rejiminde kullanılan kemoterapötiklerin ve radyoterapinin geç etkileri ile ilişkilendirilmiştir (93). KBH için diğer risk faktörleri arasında nefrotoksik antimikrobiyeller, GVHH önlenmesi ve tedavisi için kullanılan kalsinörin inhibitörleri ve GVHH bulunur (94).

Abboud ve ark.’nın çalışmasında, HKHN sonrası 2 yıl relapsız yaşayan, çocuk ve erişkin 148 olgunun dahil edildiği, Fransada yapılan çalışmada 11 hastada (%7) renal disfonksiyon saptanmış, ancak 15 yaş altında nakil olan olgularda KBH saptanmamıştır. Nakil sonrası 2 ve 5. yıllar arasında 1 hastada KBH gelişmiştir. KBH gelişen olgularda bu TVI ve kGVHH ile ilişkilendirilmiş, nakilden 2 ile 5 yıl sonra düşük KBH sıklığı ve böbrek fonksiyonunun göreceli stabilitesi gösterilmiştir (92). Bizim çalışmamızda 94 çocuk olgu değerlendirildi. Olgularda eGFR bedside Schwartz, eGFR-Cys ve eGFR-SCr-cysC’e göre değerlendirildi. Ancak her üç formüle göre KBH olarak değerlendirilen olgularda KBH gelişimi TVI ve kGVHH ile ilişkilendirilmedi. Ayrıca nakil öncesi, nakil sonrası 1.yıl, 2.yıl ve son değerlendirmede eGFR değerleri karşılaştırıldığında, bizim çalışmamızda da nakil sonrası 2. yıldan sonra böbrek fonksiyonlarının göreceli stabil olduğu görüldü.

Hingorani ve ark.'nın yaptığı 1593 çocuk ve erişkin hastayı kapsayan çalışmada HKHN sonrası KBH sıklığı %17,5 olarak saptanmıştır. ABH, şiddetli aGVHH ve kGVHH artmış KBH riski ile ilişkilendirilmiş, 100 günden sonra ABH gelişen olguların en yüksek risk altında oldukları belirtilmiştir (94). Çalışmamıza dahil edilen olgu sayısının az olmasına (94 olgu) rağmen bedside Shwartz formülüne göre KBH sıklığı %9,3, eGFR-Cys göre % 76,6 ve **eGFR-SCr-cysC** %25 olarak saptandı. Bizim çalışmamızda Sistatin C'ye göre hesaplanan eGFR ile saptanan KBH olgularında ABH risk faktörü olarak belirlendi. Akut ve kronik GVHH ile ilişki bulunmadı. Diğer formüllere göre KBH gelişimi için ABH ve GVHH risk faktörü olarak saptanmadı.

Hollandada Holthe ve ark. HKHN sonrası uzun dönem sağ kalan olguların GFR'ni değerlendiren retrospektif ve prospektif olmakla 2 çalışma yaptı. İlk çalışmada (n=121) HKHN sonrası 1. yılda eGFR, nakil öncesi ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak daha düşük olduğu saptanmış (p <0.0001), HKHN'den 1 yıl sonra böbrek fonksiyonunun stabil olduğu ve HKHN öncesindeki serum kreatinin, KBH için tek bağımsız belirteç olduğu görülmüştür (p=0.007). TVI ve nakil sonrası 3 ay içinde ABH dahil olmak üzere incelenen diğer risk faktörlerinden hiçbirisi uzun dönem KBH ile ilişkili saptanmamıştır. İkinci çalışmada (n=41) hiçbir hastada nakil öncesi KBH yoktu ve çalışmaya dahil edilen uzun süre hayatta kalan 41 olgudan 4'ünde (%10) nakilden 5 yıl sonra KBH gelişmişti, hasta sayısı azdı ve olası risk faktörlerinden (HKHN'de yaş, nakil öncesi GFR, primer tanı, TVI ile hazırlık, VOH ve nakil sonrası ABH) HKHN sonrası KBH için önemli risk faktörü olarak belirlenmemiş, hiçbir hastada tübüler disfonksiyon için klinik bulgu görülmemiş veya ilaç tedavisi gerekmemişti (7). Çalışmamıza dahil edilen olguların takip yılları homojen değildi, bu sebeple olgularda 5 yıl sonra KBH gelişimi prevalansı değerlendirilemedi. Ancak genel olarak çalışmada belirtilen risk faktörleri KBH ile ilişkilendirilmedi. ABH varlığı Sistatin C'ye göre eGFR ile saptanan KBH olgularında anlamlıydı.

Y.Ukeba-Terashita ve ark.'nın HKHN sonrası 1 yıl ve daha çok izlemde olan 83 pediatrik hastanın dahil edildiği retrospektif çalışmada 18 hastada (%21,7) nakil sonrası eGFR (<90 ml/dak/1,73 m²) olduğu saptanmış, 9 hastada (%10,6) eGFR nakil öncesi düşük olduğu görülmüştür. KBH gelişimi HKHN öncesi düşük eGFR ile ilişkili bulunmamıştır. 2 hastada (%2,4) eGFR <60 ml/dak/1,73 m² olduğu saptanmış. KBH gelişimi için bağımsız risk faktörleri solid tümör varlığı ve fludarabin kullanımı olduğu belirlenmiştir. Ayrıca, nakil yaşı ≥ 7 yaş olması tüm hastalarda HKHN sonrası uzun dönemde düşük eGFR için risk faktörü olduğu belirtilmiştir (95). Çalışmamıza HKHN sonrası 2 yıl ve daha uzun süre izlemde olan çocuk olgular dahil edilmişti. Bedside Shwartz'a göre 9 (%9,6) olgu, eGFR-Cys'e göre 59

(%76,6) ve **eGFR-SCr-cysC** göre 20 (%25) olgu KBH olarak kaydedildi. Tüm olgularda standart bir rejim kullanılmadığından hazırlık rejiminde kullanılan kemoterapötik ajanlar ile KBH ilişkisi değerlendirilmedi. eGFR-Cys'e göre KBH olarak değerlendirilen olgularda 10 yaş üstü nakil yaşı KBH ile ilişkili bulundu. Diğer formüllerde nakil yaşı ile KBH arasında ilişki saptanmadı.

Sakellari ve ark. hematolojik hastalıklar için uygulanan allojenik HKHN, kardeş veya akraba dışı donör ve miyeloablatif veya yoğunluğu azaltılmış hazırlık rejimi kullanan 5-65 yaş arası 230 hastada KBH gelişimini retrospektif olarak değerlendirmiştir. HKHN öncesi eGFR değerlendirilmiş KBH gelişmeyen olgularda eGFR normal (108 ± 28 ml/dak/1,73 m²) iken ve KBH gelişen olgularda HKHN öncesi eGFR 95 ± 24 ml/dak/1,73 m² idi. HKHN'den 12 ay sonra sırasıyla eGFR 104 ± 26 ve 69 ± 19 ml/dak/1,73 m²'ye gerilediği saptanmış, KBH insidansı %20,4 olarak bildirilmiştir. kGVHH, akraba dışı donörden nakil, nakil sonrası akut böbrek hasarı ve ileri yaş KBH için risk faktörleri olarak saptanmıştır. Bu çalışmada kGVHH, HKHN sonrası uzun dönem böbrek hasarının önemli bir nedeni olarak belirtilmiştir (96). Bizim çalışmamıza dahil edilen tüm vakalar çocuktan ve farklı tanımlarla nakil yapılmıştı, ayrıca çalışmamızda KBH gelişen ve gelişmeyen olgularda nakil öncesi ve sonrası GFR, KBH insidansı değerlendirilmedi. Bununla birlikte kGVHH, donör tipi her üç formüle göre de risk faktörü olarak belirlenmedi. ABH ve nakil yaşı sadece sistatin C'ye göre KBH olanlarda risk faktörü olarak kaydedildi.

T.İleri ve ark.'nın Ankarada yaptığı, uyumlu akraba donörden nakil olan 57 hastanın dahil edildiği çalışmada 24 hastada (%42) ABH gelişmiş, KNI, amfoterisin B ve VOH ABH için risk faktörleri olarak bulunmuştur. Bu olguların HKHN'den bir yıl sonra 5'inde (%10) KBH geliştiği ve hiçbirinde diyaliz gerekmediği belirtilmiştir. Parametrelerin hiçbirisi KBH için risk faktörü olarak bulunmamıştır (97).

Gerstein ve ark.'nın 1986 ile 2003 arasında HKHN olan ve allojenik nakil öncesi TVI uygulanan 92 çocuk (3-16 yaş) olgunun retrospektif değerlendirildiği çalışmada; hazırlık rejimi kemoterapi ve fraksiyone TVI olan olgulardan 12'sinin (%28) ortalama 2 ay sonra böbrek fonksiyon bozukluğu saptanmıştır. Bu çalışmada toplam doz ≤ 12 Gy olan fraksiyonlu TVI sonrası kalıcı böbrek fonksiyon bozukluğu sıklığı çok düşük olduğu gösterilmiştir (98). Yine Frisk ve ark.'nın yaptığı otolog nakil olan ve hazırlık rejiminde TVI alan 26 ve sadece kemoterapi kullanılan 14 hastanın dahil edildiği, prospektif çalışmada TVI uygulanan grupta HKHN'den 6 ay sonra ortalama eGFR'nin 124 ml/dk/1,73 m²'den 99 ml/dk/1,73 m²'ye düştüğü, TVI uygulanmayan grupta anlamlı bir değişiklik olmadığı görülmüştür. 7 hastada HKHN sonrası KBH gelişmiş (GFR < 70 ml/dak/1,73 m²), bunların da hepsinin TVI aldığı,

ayrıca diğer hastalardan daha fazla nefrotoksik antibiyotik kullanıldığı görülmüştür. Sonuç olarak, bu çalışmada TVI eGFR’de düşmeye neden olduğu nakil sonrası böbrek fonksiyonlarının bozulmasının temel nedeni olduğu gösterilmiştir (99). Çalışmamıza dahil edilen tüm olgulara (94 olgu) allojenik nakil uygulanmıştı, tüm hastalar nakil sonrası ikinci yılını doldurmuştu (nakil sonrası 3, 4, 5 ve daha uzun süreli takip sürelerinde olan olgular da vardı). Olguların sadece 18’de hazırlık rejiminde TVI (fraksiyone 12Gy) kullanılmıştı ve KBH ilişkisi saptanmadı. Ayrıca bizim çalışmamızda nakil sonrası birinci yılda eGFR değerleri değerlendirilmiş, TVI alan ve almayan gruplarda nakil öncesi ve sonrası eGFR’inde fark değerlendirilmemişti. Çalışmamızda nefrotoksik ilaç kullanımı ile KBH arasında ilişki her üç formüle göre de anlamlı bulunmadı.

Hilary L. Haines ve ark.’nın HKHN sonrası Hemorajik sistiti olan çocuk hastalarda klinik sonuçlarının retrospektif olarak değerlendirildiği çalışmada bu hastaların çoğunda çok yüksek idrar BK viral yükleri olmasına rağmen, BK plazma yükleri daha yüksek olan hastalarda belirgin böbrek fonksiyon bozukluğu, ağır klinik seyir olduğu ve sağkalımın azaldığı gösterilmiştir. En yüksek plazma BK viral yükü >10.000 kopya/ml olan hastalarda, <10.000 kopya/ml (düşük viremi) olan hastalara kıyasla hemorajik sistit için diyaliz ve agresif tedaviye ihtiyaç duyulmuş, düşük viremili hastaların çoğunda kreatininde sadece geçici yükselmeler ve destekleyici tedavi ile düzelen daha az şiddetli hemorajik sistit olduğu görülmüştür. Sonuç olarak, virüri değil BK viremi derecesinin HKHN sonrası dönemde böbrek etkilerini öngördüğü sonucuna varılmıştır (100). Çalışmamıza dahil edilen olguların 15’de BK virüse bağlı hemorajik sistit gelişmiş, hepsinde idrarda ve kanda BKV PCR DNA kopya sayısı değerlendirilmiş ve destekleyici tedavilerle bulgular gerilemişti. Ancak BK virüs viremi veya virürisi varlığı ile KBH gelişimi arasında ilişki bulunmadı.

Patzer ve ark.’nın yaptığı malign hastalıklar nedeniyle HKHN uygulanan 137 çocuk ve adolesan hastanın değerlendirildiği prospektif çalışmada HKHN’den önce, 1. yıl ve 2. yıl glomerüler ve tübüler böbrek fonksiyonları değerlendirilmiştir. 44 hasta HKHN’den sonra 1 yıla kadar ve 36’sı 2 yıla kadar takip edilmiş. 90 sağlıklı okul çocuğu kontrol grubu olarak kullanılmıştır. GFR için İnulin klerensi kullanılmış, idrarla albümin atılımı, α 1-mikroglobulin (α 1-MG), kalsiyum, β -N-asetilglukosaminidaz ve Tamm-Horsfall proteini, tübüler fosfat reabsorpsiyonu ve aminoasitlerin tübüler reabsorbsiyon yüzdesi gibi parametreler değerlendirilmiştir. HKHN’den 1. ve 2. yıl sonra nakil önceki dönemde normal aralık olan eGFR’de önemli ölçüde düşüş saptanmış, nakilden sonraki ilk ay içindeki eGFR değeri ile eGFR’nin uzun dönem sonuçları arasında korelasyon bulunmamış ve incelenen parametrelere bağlı olarak HKHN’den 1 ve 2 yıl sonra hastaların %14-45’inde tübüler disfonksiyon

saptanmıştır (101). Çalışmamızda farklı tanımlarla nakil olan olgularda eGFR bedside Shwartz, eGFR-Cys ve **eGFR-SCr-cysC**'ne göre değerlendirildi, tübüler fonksiyonlar için sadece idrarda β 2-mikroglobulin bakıldı. 9 (%9,4) olguda >300 mcg/L değeri saptandı.

Kumar ve ark.'nın yaptığı çalışmada, 55 aynı hazırlık rejimi ve TVI almış pediatrik hastanın HKHN öncesi, nakil sonrası 150. gün ve transplantasyondan 1,7 ile 10 yıl sonra böbrek fonksiyon testleri değerlendirilmiştir. Sadece 17 olgunun böbrek fonksiyonu ile ilgili takip verileri elde edilebilmiş, 2 çocukta (%11) hipertansiyon, glukozüri ve hematüri şeklinde böbrek fonksiyon bozukluğu saptanmıştır. Bunların 1'de HKHN'ni takiben ilk 100 gün boyunca ABH gelişmiş, sonuç olarak, homojen çocuk grubunda, allojenik HKHN'nin önemli uzun süreli böbrek fonksiyon bozukluğuna yol açmadığı belirtilmiştir (102). Çalışmamıza farklı hazırlık rejimleri kullanılan olgular dahil edilmişti ve bu olguların nakil öncesi, nakil sonrası 1. yıl, 2. yıl ve son vizitlerindeki eGFR'leri değerlendirildi. 13 (%13,5) olguda hematüri, 4 (%4,3) olguda hipertansiyon saptandı.

Kemik iliği nakli sonrası uzun süreli böbrek fonksiyonlarının değerlendirilmesine yönelik Grönroos ve ark. tarafından yapılan, allojenik (n=169) veya otolog kemik iliği nakli uygulanan 187 çocuğun dahil edildiği çalışmada eGFR araştırılmıştır. Allojenik HKHN hastaları üç gruba: hematolojik maligniteler, aplastik anemi ve malign olmayan hastalıklar olarak ayrılmış, otolog nakil olan hastalar ise dördüncü grubu oluşturmuştur. Toplam olguların %64'e hazırlık tedavisi rejimi olarak TVI verilmiş ve 50 sağlıklı çocuk kontrol grubu olarak kullanılmıştır. Transplantasyondan önce GFR normal olduğu, 1 yıl sonra eGFR önemli ölçüde azalma olduğu saptanmış, eGFR'de 3 yıldan sonra düzelme ve daha sonra ise sabit kaldığı görülmüştür. Nakil sonrası 1. yılda hastaların % 41'inde, 3. yılda % 31'inde ve 7. yılda ise % 11'inde böbrek yetmezliği tespit edilmiştir. Hematolojik maligniteleri olan hastalarda daha tüm zaman noktalarında malign olmayan hastalıkları olan hastalara göre daha düşük eGFR'ler olduğu saptanmış, KBH açısından en önemli risk faktörü TVI kabul edilmiştir. Donör tipi, siklofosfamid (Cy) kullanımı veya aGVHH'nin KBH gelişmesi ile ilişkisi saptanmamıştır (103). Çalışmamıza dahil edilen olgularda sadece allojenik nakil uygulanmıştı, ancak olgular hematolojik maligniteler, kemik iliği yetmezliği, non- malign hastalıklar ve diğer olarak ayrıldı. Nakil öncesi, nakil sonrası 1. yıl, 2.yıl ve son vizitlerindeki eGFR değerlerinin seyri değerlendirildi ancak yıllara göre KBH prevalansı değerlendirilmedi. Son değerlendirmede eGFR bedside Shwartz, eGFR-Cys ve **eGFR-SCr-cysC** formüllerine göre değerlendirildi ve KBH prevalansı da bu formüllere göre belirlendi. Malign ve non-malign hastalık gruplarına göre eGFR değerlerinin nakil öncesi ve sonrası değişimi değerlendirilmedi. TVI ile KBH arasında ise her üç formüle göre de ilişki bulunmadı.

Sonuç olarak çalışmamızda 94 allojenik HKHN yapılan olgulardan 9'u (%9,4) Shwartz'a göre KBH olarak değerlendirildi. Yaş, GVHH gelişimi, ABH, TVI, sepsis, nefrotoksik ilaç alımı, VOH, hemorajik sistit, CMV enfeksiyonu, nakil ve donör tipi ile KBH arasında ilişki bulunmadı. eGFR-Cys göre böbrek fonksiyonları değerlendirilen 77 olgunun 59'u (%76,6) KBH olarak değerlendirildi. ABH gelişimi ve CMV enfeksiyonu, nakil sırasında >10 yaş olmak KBH gelişimi ile ilişkili bulundu. Yaş, GVHH gelişimi, TVI, sepsis, nefrotoksik ilaç alımı, VOH, hemorajik sistit, nakil ve donör tipi ile KBH arasında ilişki bulunmadı. **eGFR-SCr-cysC** göre böbrek fonksiyonları değerlendirilen 77 olgunun 20'si (%25,9) KBH olarak değerlendirildi. ABH gelişimi ve CMV enfeksiyonu, yaş, GVHH gelişimi, TVI, sepsis, nefrotoksik ilaç alımı, VOH, hemorajik sistit, nakil ve donör tipi ile KBH arasında ilişki bulunmadı. Ayrıca HKHN öncesi, nakil sonrası 1. yıl, 2. yıl ve son vizitlerdeki eGFR değerlerinin karşılaştırılmasında 1.yılda eGFR'nin en düşük olduğu, 2. yılda nakil öncesi değerlere yaklaştığı ve 2. yıl ile son değerlendirmede eGFR'leri arasında göreceli fark olmadığı görüldü.

Tüm bu sonuçlara rağmen bizim çalışmamızın da kısıtlamaları vardı. Kesitsel çalışma olması, olgu sayısının azlığı, çalışmaya dahil edilen hasta gruplarının, izlem sürelerinin ve hazırlık rejimlerinin homojen olmaması kısıtlayan faktörlerdi.

6. SONUÇLAR

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Kök Hücre Transplantasyon Ünitesi'nde allojenik HKHN yapılmış ve polikliniğinde izlenen, nakil sonrası en az ikinci yılını tamamlamış, relapssız yaşayan, 2019 yılının Ağustos ve Kasım ayları aralığında poliklinik kontrolüne gelen toplam 96 hasta çalışmaya dahil edildi. Dış merkezde nakil olan ve eksik verisi olan 2 olgu çalışmadan çıkarıldı. Değerlendirmeler 94 olgu üzerinden yürütüldü.

1. Çalışmaya dahil edilen hastaların 58'i (%61,7) erkek, 36'i (%38,2) kız olup HKHN yapıldığında ortalama yaş $91,04 \pm 66,68$ ay, ortanca 84 ay, min-max (4-240 ay) idi.
2. Çalışma grubunda 35'i (%37,2) hematolojik malignite (21'i ALL, 8'i AML, 2'si Lenfoma, 3'ü KML, 1'i myelodisplazi), 6 hasta (% 6,3) kemik iliği yetmezliği (3'ü Fanconi aplastik anemisi, 3'ü aplastik anemi), 53'ü (%56,3) hasta non-malign hastalıklar (18'i talasemi majör, 24'ü immün yetmezlik, 5'i HLH, 1'i LHH, 5'i osteopetrozis) nedeni ile HKHN uygulanan hasta vardı.
3. Tüm hastalara allojenik kök hücre nakli uygulanmıştı.
4. Kök hücre kaynağı olarak 46 (%48,9) nakilde periferik kök hücre, 45'inde (%47,8) kemik iliği ve 3'ünde (%3,2) kord kanı kullanılmıştı.
5. Nakil yapılan hastaların donör tipi 35'i (%37,2) tam uyumlu akraba dışı, 33'ünde (%35,1) tam uyumlu kardeş, 14'ü (%14,8) 9/10 uyumlu akraba dışı, 10'u (%10,6) tam uyumlu akraba, 2'si (%2,1) haploidentik akraba ve idi.
6. Hazırlık rejimi olarak olguların 81'inde (%86,1) myeloablatif, 6'sında (%6,3) non-myeloablatif, 3'ünde (%3,1) toksisitesi azaltılmış rejim kullanılmış, 4 (%4,2) hastaya da hazırlık rejimi verilmemiştir.
7. 18 (%18,8) hastada TVI kullanılmıştı.
8. Olguların ortalama nakil süresi $69,19 \pm 75,9$ ay, ortanca 54,0 ay min-max (18- 720 ay) idi.
9. Toplam 49 olguda (%51) GVHH gelişti. 43 olguda (%44,8) aGVHH, 21 olguda (%21,9) kGVHH, 15'i (%15,9) hem akut hem de kGVHH gelişmiş idi.
10. 43 olguda (%44,8) nakil sonrası CMV reaktivasyonu gelişmiş ve gansiklovir kullanılmış, 15 olguda (%15,6) idrarda BK virüs pozitif saptanmış, 16 olguda (%16,7) hemorajik sistit gelişmiş, 3 (%3,1) olguda adenovirüs saptanmış ve 23 (%24) olguda idrar yolu enfeksiyonu görülmüş.
11. 12 olguda (%12,5) nakil öncesi renal USG'de patoloji (1 nefrolitiazis, 1 nefrokalsinoz, 1 sol böbrek agenezisi, 1 hidronefroz, 8 böbrek parankiminde ekojenite artışı) saptanmıştı.
12. 33 olguda (%34,4) nakil sonrası ABH gelişmiş.

13. 62 olguda (%64,6) sepsis gelişmiş, 12 olgunun (%12,5) da Çocuk Yoğun Bakım yatışı olmuştur.
14. 17 olguda (%17,7) VOH gelişmişti.
15. Bedside Shwartz eGFR'ye göre 94 olgunun 85'inde (%90,4) ≥ 90 ml/dk/1,73 m² GFR, 9'unda (%9,4) 60 – 89 ml/dk/1,73 m² KBH evre 2 olduğu görüldü. Evre 3,4 ve 5 saptanmadı.
16. 94 olgunun 77'sinde eGFR Sistatin C'ye göre hesaplandı ve 18 (%23,3) olguda ≥ 90 ml/dk/1,73 m², 53'de (%68,8) Evre 2 ve 6 (%7,7) olguda 45 – 59 ml/dk/1,73 m² Evre 3a olduğu saptandı. Evre 4 ve 5 saptanmadı.
17. **eGFR-SCr-cysC** göre ise 57 (%74) olguda ≥ 90 ml/dk/1,73 m² eGFR, 19 (%24,7) olguda Evre 2, 1 (%1,3) olguda Evre 3a KBH saptandı. Evre 4 ve 5 saptanmadı.
18. Shwartz formülüne göre KBH olarak değerlendirilen 9 (%9,6) olgunun 3'ünde (%3,1) aGVHH gelişmiş olduğu saptandı, aGVHH gelişimi ile KBH arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmadı ($p=0.889$).
19. Bedside Shwartz formülüne göre KBH olarak değerlendirilen 9 (%9,6) olgunun 3'ünde (%3,1) kGVHH gelişmiş, kGVHH ile KBH arasında ilişki bulunmamıştır. ($p=0,695$)
20. eGFR-Cys'e göre toplam 59 (%76,6) hastada KBH görülmüş olup bu olguların 26'da (%33,7) aGVHH gelişmiştir. aGVHH gelişimi ile KBH gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmadı ($p=0.128$).
21. eGFR-Cys'e göre hesaplanan eGFR ile KBH saptanan 59 (%76,6) hastanın 15'inde (%23,4) kGVHH gelişmiş olup, kGVHH ile KBH arasında ilişki bulunmamıştır ($p=0,290$).
22. **eGFR-SCr-cysC** göre KBH olarak değerlendirilen 20 (%25) olgunun 10'unda (%12,9) aGVHH gelişmiş olup aGVHH ile KBH arasında ilişki bulunmadı ($p=0,916$).
23. 20 olgunun 7'inde (%9) kGVHH gelişmiş olup, KBH gelişimi ile istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmadı ($p=0,452$)
24. Shwartz formülüne göre KBH olarak değerlendirilen 9 (%9,6) olgunun 3'ünde (%33,3) ABH geliştiği görüldü, KBH gelişimi ile ABH arasında istatistiksel olarak ilişki bulunmadı ($p=0,907$).
25. eGFR-Cys'e göre KBH olarak değerlendirilen 59 (%76,6) olgunun 26'sında (%44,1) nakil sonrası ABH geliştiği saptandı, **KBH gelişimi ile ABH arasında ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,011$)**.
26. **eGFR-SCr-cysC** göre KBH değerlendirilen 20 (%25) olgunun 9'unda (%11,6) nakil sonrası ABH geliştiği görüldü. ABH gelişimi ile KBH arasında anlamlı ilişki bulunmadı ($p=0,325$)

27. Shwartz'a göre KBH olarak değerlendirilen 9 olgunun 1'de (%11,1) hazırlık rejiminde TVI kullanıldığı saptandı, KBH gelişimi ile TVI arasında ilişki bulunmadı ($p=0,519$).
28. eGFR-Cys'e göre KBH olarak değerlendirilen 59 olgunun 10'da (%16,9) hazırlık rejiminde TVI kullanıldığı saptandı, KBH gelişimi ile TVI arasında anlamlı ilişki bulunmadı ($p=0,134$).
29. eGFR-SCr-cysC'ne göre KBH olarak değerlendirilen 20 olgunun 5'inde (%25) TVI kullanımı vardı ve KBH gelişimi ile TVI arasında anlamlı ilişki bulunmadı ($p=0,707$).
30. Shwartz'a göre KBH olarak değerlendirilen 9 olgunun 5'nin (%55,6) akraba donörden, 4'nün (%44,4) akraba dışı donörden nakil olduğu saptandı, KBH gelişimi ile arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmadı ($p=0,676$).
31. eGFR-Cys'e göre KBH olarak değerlendirilen 59 olgunun ise 27'nin (%45,8) akraba donörden, 32'nin (%54,2) akraba dışı donörden nakil olduğu saptandı ancak KBH gelişimi ile arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmadı ($p=0,120$).
32. eGFR-SCr-cysC'ne göre KBH olarak değerlendirilen 20 olgunun 8'i (%40) akraba, 12'i (%60) akraba dışı olup istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,387$).
33. Shwartz formülüne göre KBH olarak değerlendirilen olgularda CMV enfeksiyonu ($p=0,646$), BK virüs ($p=>1,00$), hemorajik sistit ($p=>1,00$), İYE (0,957), sepsis ($p=0,446$), USG'de böbrek patolojisi ($p=0,942$), VOH gelişimi ($p=0,610$) ile KBH arasında ilişki bulunmadı. Ayrıca nakil yaşı ($p=0,369$), hastalık süresi ($p=0,226$) ve nefrotoksik antimikrobiyal kullanımı amikasin ($p=0,716$), vankomisin ($p=0,679$), amfoterisin B ($p=0,679$) ile de ilişki bulunmadı.
34. **Sistatin C'ye göre KBH olarak değerlendirilen olgularda ise CMV reaktivasyonun KBH gelişiminde 4,2 kat artışa neden olduğu görüldü ($p: 0.040$).** BK virüs ($p=>1,00$), hemorajik sistit ($p=>1,00$), İYE (0,190), sepsis ($p=0,111$), USG'de böbrek patolojisi ($p=0,999$), VOH gelişimi ($p=0,774$) ile KBH arasında ilişki bulunmadı. **Nakil yaşı ile KBH arasında ilişki anlamlı bulunmuş olup ($p=0,030$) 10 yaş üstünde nakil olan olgularda KBH riski artmaktadır.** Ayrıca hastalık süresi ($p=0,081$) ve nefrotoksik antimikrobiyal kullanımı (amikasin ($p=0,129$), vankomisin ($p=0,741$), amfoterisin B ($p=0,488$) ile de ilişki bulunmadı.
35. eGFR-SCr-cysC formülüne göre KBH olarak değerlendirilen olgularda CMV enfeksiyonu ($p=0,557$), BK virüs ($p= 0,610$), hemorajik sistit ($p= 0,071$), İYE ($p= 0,837$), sepsis ($p= 0,191$), USG'de böbrek patolojisi ($p=0,111$), VOH gelişimi ($p=0,313$) ile KBH arasında ilişki bulunmadı. Yine nakil yaşı ($p=0,892$), hastalık süresi ($p=0,203$) ve nefrotoksik antimikrobiyal kullanımı (amikasin ($p=0,675$), vankomisin ($p=0,285$), amfoterisin B ($p=0,888$) ile de ilişki bulunmadı.

36. HKHN öncesi, nakil sonrası 1.yıl, 2.yıl ve son değerlendirmede eGFR değerlerinin karşılaştırılmasında 1. yılda eGFR’de belirgin düşüş olduğu, 1. ve 2. yıl arasında sabitlendiği ve 2. yıl ile son değerlendirmede eGFR’leri arasında fark olmadığı görüldü.



KAYNAKÇA

1. Yeşilipek MA. Çocuklarda hematopoetik kök hücre nakli. Vol. 49, Turk Pediatri Arsivi. Galenos; 2014. p. 91–8.
2. Hematopoietic Stem Cell Transplantation: Practice Essentials, Overview, Indications for HSCT [Internet]. [cited 2019 Oct 20].
3. Mohty B, Mohty M. Long-term complications and side effects after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: An update. Vol. 1, Blood Cancer Journal. 2011.
4. Ando M. An overview of kidney disease following hematopoietic cell transplantation. Vol. 57, Internal Medicine. Japanese Society of Internal Medicine; 2018. p. 1503–8.
5. Sawinski D. The Kidney Effects of Hematopoietic Stem Cell Transplantation. Vol. 21, Advances in Chronic Kidney Disease. 2014. p. 96–105.
6. Koh K-N, Sunkara A, Kang G, Sooter A, Mulrooney DA, Triplett B, et al. Pediatric Acute Kidney Injury in Pediatric Patients Receiving Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation: Incidence, Risk Factors, and Outcomes. Biol Blood Marrow Transplant [Internet]. 2017 [cited 2019 Oct 21];24:758–64.
7. Kist-van Holthe JE, Bresters D, Ahmed-Ousenkova YM, Goedvolk CA, Abbink FCH, Wolterbeek R, et al. Long-term renal function after hemopoietic stem cell transplantation in children. Bone Marrow Transplant. 2005 Oct;36(7):605–10.
8. Cohen EP, Drobyski WR, Moulder JE. Significant increase in end-stage renal disease after hematopoietic stem cell transplantation [4]. Vol. 39, Bone Marrow Transplantation. 2007. p. 571–2.
9. Hematopoietic Stem Cell Transplantation: Practice Essentials, Overview, Indications for HSCT [Internet]. [cited 2019 Oct 24].
10. Hatzimichael E, Tuthill M. Hematopoietic stem cell transplantation Stem cell function and differentiation. Stem Cells Cloning Adv Appl [Internet]. 2010 [cited 2019 Oct 20];3:105–17.
11. Nelson’s textbook of pediatrics (20th edn.), by R. Kliegman, B. Stanton, J. St. Geme, N. Schor (eds) | SpringerLink [Internet]. [cited 2020 Jan 1].
12. Gratwohl A. The EBMT risk score. Vol. 47, Bone Marrow Transplantation. 2012. p. 749–56.

13. Barnes DWH, Corp MJ, Louth JF, Neal FE. Treatment of Murine Leukaemia with X Rays and Homologous Bone Marrow. *Br Med J*. 1956 Sep 15;2(4993):626.
14. THOMAS ED, LOCHTE HL, LU WC, FERREBEE JW. Intravenous infusion of bone marrow in patients receiving radiation and chemotherapy. *N Engl J Med*. 1957;257(11):491–6.
15. Dausset J. Iso-Leuko-Antibodies. *Vox Sang* [Internet]. 1958 Jan [cited 2019 Dec 31];3(1):40–1.
16. The approach to hematopoietic cell transplantation survivorship - UpToDate [Internet]. [cited 2019 Oct 29].
17. Danby R, Rocha V. Improving engraftment and immune reconstitution in umbilical cord blood transplantation. Vol. 5, *Frontiers in Immunology*. Frontiers Research Foundation; 2014.
18. Panch SR, Szymanski J, Savani BN, Stroncek DF. Sources of Hematopoietic Stem and Progenitor Cells and Methods to Optimize Yields for Clinical Cell Therapy. Vol. 23, *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. Elsevier Inc.; 2017. p. 1241–9.
19. Donor selection for hematopoietic cell transplantation - UpToDate [Internet]. [cited 2019 Oct 31].
20. Recommendations for Donor HLA Assessment and Matching for Allogeneic Stem Cell Transplantation: Consensus Opinion of the Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network (BMT CTN) [Internet]. [cited 2019 Oct 29].
21. Cheuk DK. Optimal stem cell source for allogeneic stem cell transplantation for hematological malignancies. *World J Transplant*. 2013;3(4):99.
22. Preparative regimens for hematopoietic cell transplantation - UpToDate [Internet]. [cited 2019 Nov 4].
23. Bacigalupo A, Ballen K, Rizzo D, Giralt S, Lazarus H, Ho V, et al. Defining the Intensity of Conditioning Regimens: Working Definitions. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2009 Dec;15(12):1628–33.
24. Sullivan KM, Parkman R. The pathophysiology and treatment of graft-versus-host disease. *Clin Haematol* [Internet]. 1983 Oct [cited 2019 Oct 20];12(3):775–89.
25. Ferrara JL, Levine JE, Reddy P, Holler E. Graft-versus-host disease. *Lancet* [Internet]. 2009 May [cited 2019 Nov 7];373(9674):1550–61.

26. Shlomchik WD. Graft-versus-host disease. *Nat Rev Immunol* [Internet]. 2007 May [cited 2019 Nov 7];7(5):340–52.
27. Deeg HJ, Antin JH. The clinical spectrum of acute graft-versus-host disease. *Semin Hematol*. 2006;43(1):24–31.
28. Acute Graft Versus Host Disease - an overview | ScienceDirect Topics [Internet]. [cited 2019 Nov 7].
29. Pediatric Graft Versus Host Disease Treatment & Management: Medical Care, Surgical Care, Diet [Internet]. [cited 2019 Nov 7].
30. Chao NJ, Chen BJ. Prophylaxis and treatment of acute graft-versus-host disease. *Semin Hematol*. 2006;43(1):32–41.
31. Treatment of acute graft-versus-host disease - UpToDate [Internet]. [cited 2019 Nov 7].
32. Lee SJ, Vogelsang G, Flowers MED. Chronic graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2003;9(4):215–33.
33. Treatment of chronic graft-versus-host disease - UpToDate [Internet]. [cited 2019 Nov 11].
34. Pediatric Graft Versus Host Disease Clinical Presentation: History, Physical [Internet]. [cited 2019 Nov 11]. A
35. Vogelsang GB. How I treat chronic graft-versus-host disease How I treat chronic graft-versus-host disease. 2008;1196–201.
36. Inamoto Y, Flowers MED. Treatment of chronic graft-versus-host disease in 2011. Vol. 18, *Current Opinion in Hematology*. 2011. p. 414–20.
37. Early and late complications of hematopoietic cell transplantation - UpToDate [Internet]. [cited 2019 Nov 12].
38. Hierlmeier S, Eyrich M, Wölfl M, Schlegel PG, Wiegand V. Early and late complications following hematopoietic stem cell transplantation in pediatric patients - A retrospective analysis over 11 years. *PLoS One*. 2018 Oct 1;13(10).
39. Jaing T-H. Complications of haematopoietic stem cell transplantation. *ISBT Sci Ser* [Internet]. 2011 Dec [cited 2019 Nov 12];6(2):332–6.
40. Mutahar E, Ka A-A. Engraftment Syndrome: An Updated Review. *J Stem Cell Biol Transpl* [Internet]. 2017 [cited 2019 Nov 14];1(3):16.

41. Spitzer TR. Engraftment syndrome following hematopoietic stem cell transplantation. Vol. 27, Bone Marrow Transplantation. 2001. p. 893–8.
42. Cornell RF, Hari P, Drobyski WR. Engraftment Syndrome after Autologous Stem Cell Transplantation: An Update Unifying the Definition and Management Approach. Vol. 21, Biology of Blood and Marrow Transplantation. Elsevier Inc.; 2015. p. 2061–8.
43. Senzolo M, Germani G, Cholongitas E, Burra P, Burroughs AK. Veno occlusive disease: Update on clinical management. Vol. 13, World Journal of Gastroenterology. WJG Press; 2007. p. 3918–24.
44. Veno-occlusive Hepatic Disease Clinical Presentation: History, Physical, Causes [Internet]. [cited 2019 Nov 14].
45. Richardson PG, Soiffer RJ, Antin JH, Uno H, Jin Z, Kurtzberg J, et al. Defibrotide for the Treatment of Severe Hepatic Veno-Occlusive Disease and Multiorgan Failure after Stem Cell Transplantation: A Multicenter, Randomized, Dose-Finding Trial. Biol Blood Marrow Transplant. 2010 Jul;16(7):1005–17.
46. Veno-occlusive Hepatic Disease Treatment & Management: Medical Care, Consultations [Internet]. [cited 2019 Nov 18].
47. Seaby EG, Gilbert RD. Thrombotic microangiopathy following haematopoietic stem cell transplant. Pediatr Nephrol. 2018 Sep 1;33(9):1489–500.
48. Elsallabi O, Bhatt VR, Dhakal P, Foster KW, Tendulkar KK. Hematopoietic Stem Cell Transplant-Associated Thrombotic Microangiopathy. Clin Appl Thromb [Internet]. 2016 Jan 2 [cited 2019 Nov 19];22(1):12–20.
49. Obut F, Kasinath V, Abdi R. Post-bone marrow transplant thrombotic microangiopathy. Vol. 51, Bone Marrow Transplantation. Nature Publishing Group; 2016. p. 891–7.
50. Infections After Bone Marrow Transplantation: Overview, Risk Factors for Infection, Preventing Transmission of Infection From Bone Marrow Donor To Recipient [Internet]. [cited 2019 Nov 19].
51. Bock AM, Cao Q, Ferrieri P, Young JAH, Weisdorf DJ. Bacteremia in Blood or Marrow Transplantation Patients: Clinical Risk Factors for Infection and Emerging Antibiotic Resistance. Biol Blood Marrow Transplant. 2013 Jan;19(1):102–8.
52. Person AK, Kontoyiannis DP, Alexander BD. Fungal Infections in Transplant and Oncology Patients. Infect Dis Clin North Am [Internet]. 2010 Jun [cited 2019 Nov

19];24(2):439–59.

53. Prevention of viral infections in hematopoietic cell transplant recipients - UpToDate [Internet]. [cited 2019 Dec 1].
54. Cho SY, Lee HJ, Lee DG. Infectious complications after hematopoietic stem cell transplantation: Current status and future perspectives in Korea. Vol. 33, Korean Journal of Internal Medicine. Korean Association of Internal Medicine; 2018. p. 256–76.
55. Styczynski J, Gil L. Prevention of infectious complications in pediatric HSCT. Vol. 42, Bone Marrow Transplantation. 2008.
56. Infections After Bone Marrow Transplantation: Overview, Risk Factors for Infection, Preventing Transmission of Infection From Bone Marrow Donor To Recipient [Internet]. [cited 2019 Dec 2].
57. Majhail NS. Long-term complications after hematopoietic cell transplantation. Vol. 10, Hematology/ Oncology and Stem Cell Therapy. King Faisal Specialist Hospital and Research Centre; 2017. p. 220–7.
58. Atsuta Y, Suzuki R, Yamashita T, Fukuda T, Miyamura K, Taniguchi S, et al. Continuing increased risk of oral/esophageal cancer after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in adults in association with chronic graft-versus-host disease. *Ann Oncol* [Internet]. 2014 Feb [cited 2019 Nov 20];25(2):435–41.
59. Hasegawa W, Pond GR, Rifkind JT, Messner HA, Lau A, Daly AS, et al. Long-term follow-up of secondary malignancies in adults after allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2005 Jan;35(1):51–5.
60. Michelis F V., Kotchetkov R, Grunwald RM, Azeem A, Atenafu EG, Lipton JH, et al. Long-Term Incidence of Secondary Malignancies after Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation: A Single-Center Experience. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2017 Jun 1;23(6):945–51.
61. Inamoto Y, Shah NN, Savani BN, Shaw BE, Abraham AA, Ahmed IA, et al. Secondary solid cancer screening following hematopoietic cell transplantation. Vol. 50, Bone Marrow Transplantation. Nature Publishing Group; 2015. p. 1013–23.
62. Outcomes and late complications after hematopoietic cell transplantation in adults - UpToDate [Internet]. [cited 2020 Jan 17].
63. Kemmner S, Verbeek M, Heemann U. Renal dysfunction following bone marrow

- transplantation. Vol. 30, Journal of Nephrology. Springer New York LLC; 2017. p. 201–9.
64. Acute Kidney Injury: Practice Essentials, Background, Pathophysiology [Internet]. [cited 2019 Nov 21]. Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/243492-overview>
 65. Pediatric acute kidney injury (AKI): Indications, timing, and choice of modality for renal replacement therapy (RRT) - UpToDate [Internet]. [cited 2019 Nov 21].
 66. Makris K, Spanou L. Acute Kidney Injury: Definition, Pathophysiology and Clinical Phenotypes. Clin Biochem Rev [Internet]. 2016 May [cited 2019 Nov 21];37(2):85–98.
 67. Comprehensive Pediatric Nephrology - 1st Edition [Internet]. [cited 2019 Nov 21]. Available from: <https://www.elsevier.com/books/comprehensive-pediatric-nephrology/9780323048835>
 68. Acute renal failure – definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group | Critical Care | Full Text [Internet]. [cited 2019 Dec 31].
 69. Mehta RL, Kellum JA, Shah S V., Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG, et al. Acute kidney injury network: Report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. Crit Care. 2007 Mar 1;11.
 70. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. [cited 2020 Jan 28];
 71. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. [cited 2019 Dec 31];
 72. Krishnappa V, Gupta M, Manu G, Kwatra S, Owusu OT, Raina R. Acute kidney injury in hematopoietic stem cell transplantation: A review. Vol. 2016, International Journal of Nephrology. Hindawi Publishing Corporation; 2016.
 73. Prevention and management of acute kidney injury (acute renal failure) in children - UpToDate [Internet]. [cited 2019 Nov 23].
 74. Chronic kidney disease in children: Definition, epidemiology, etiology, and course - UpToDate [Internet]. [cited 2019 Nov 24].
 75. Stevens PE, Levin A. Evaluation and management of chronic kidney disease: Synopsis of the kidney disease: Improving global outcomes 2012 clinical practice guideline. Ann Intern Med. 2013 Jun 4;158(11):825–30.
 76. Angelo JR, Hingorani S. Hematopoietic Stem Cell Transplant–Related Kidney Disease.

2016.

77. Singh N, McNeely J, Parikh S, Bhinder A, Rovin BH, Shidham G. Kidney complications of hematopoietic stem cell transplantation. *Am J Kidney Dis*. 2013 May;61(5):809–21.
78. Nemoto MW, Isobe K, Togasaki G, Kanazawa A, Kurokawa M, Saito M, et al. Delayed renal dysfunction after total body irradiation in pediatric malignancies. *J Radiat Res*. 2014 Sep 1;55(5):996–1001.
79. Cheng JC, Schultheiss TE, Wong JYC. Impact of Drug Therapy, Radiation Dose, and Dose Rate on Renal Toxicity Following Bone Marrow Transplantation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008 Aug 1;71(5):1436–43.
80. Kal HB, van Kempen-Harteveld ML. Renal dysfunction after total body irradiation: Dose-effect relationship. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006 Jul 15;65(4):1228–32.
81. Lopes JA, Jorge S, Neves M. Acute kidney injury in HCT: An update. Vol. 51, Bone Marrow Transplantation. Nature Publishing Group; 2016. p. 755–62.
82. Novel Biomarkers of Renal Function: Introduction and Overview, Characteristics of an Ideal Marker for Kidney Disease, Biomarkers of Acute Kidney Injury [Internet]. [cited 2020 Jan 10].
83. Schwartz GJ, Schneider MF, Maier PS, Moxey-Mims M, Dharnidharka VR, Warady BA, et al. Improved equations estimating GFR in children with chronic kidney disease using an immunonephelometric determination of cystatin C. *Kidney Int*. 2012 Aug 2;82(4):445–53.
84. Shlipak MG, Matsushita K, Ärnlöv J, Inker LA, Katz R, Polkinghorne KR, et al. Cystatin C versus Creatinine in Determining Risk Based on Kidney Function. *N Engl J Med* [Internet]. 2013 Sep 5 [cited 2020 Jan 10];369(10):932–43.
85. Flynn JT, Kaelber DC, Baker-Smith CM, Blowey D, Carroll AE, Daniels SR, et al. Clinical practice guideline for screening and management of high blood pressure in children and adolescents. Vol. 140, Pediatrics. American Academy of Pediatrics; 2017.
86. Akcan-Arikan A, Zappitelli M, Loftis LL, Washburn KK, Jefferson LS, Goldstein SL. Modified RIFLE criteria in critically ill children with acute kidney injury. *Kidney Int*. 2007 May 14;71(10):1028–35.
87. Kidney disease: Improving global outcomes (KDIGO) CKD work group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease

— Johns Hopkins University [Internet]. [cited 2019 Dec 31]. -

88. Levin A, Stevens PE, Bilous RW, Coresh J, De Francisco ALM, De Jong PE, et al. Kidney disease: Improving global outcomes (KDIGO) CKD work group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. Vol. 3, Kidney International Supplements. Nature Publishing Group; 2013. p. 1–150.
89. Schwartz GJ, Muñoz A, Schneider MF, Mak RH, Kaskel F, Warady BA, et al. New equations to estimate GFR in children with CKD. *J Am Soc Nephrol*. 2009 Mar;20(3):629–37.
90. Zappitelli M, Parvex P, Joseph L, Paradis G, Grey V, Lau S, et al. Derivation and Validation of Cystatin C-Based Prediction Equations for GFR in Children. *Am J Kidney Dis*. 2006 Aug;48(2):221–30.
91. Barriga F, Ramírez P, Wietstruck A, Rojas N. Hematopoietic stem cell transplantation: Clinical use and perspectives. *Biol Res*. 2012;45(3):307–16.
92. Abboud I, Porcher R, Robin M, de Latour RP, Glotz D, Socié G, et al. Chronic Kidney Dysfunction in Patients Alive without Relapse 2 Years after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2009 Oct;15(10):1251–7.
93. Cohen EP, Lawton CA, Moulder JE. Bone Marrow Transplant Nephropathy: Radiation Nephritis Revisited. *Nephron* [Internet]. 1995 [cited 2020 Jan 12];70(2):217–22.
94. Hingorani SR, Guthrie K, Schoch G, McDonald GD. Risk factors for chronic kidney disease (CKD) after hematopoietic cell transplantation (HCT). *Biol Blood Marrow Transplant*. 2005 Feb;11(2):72–3.
95. Ukeba-Terashita Y, Kobayashi R, Hori D, Matsushima S, Sano H, Suzuki D, et al. Long-term outcome of renal function in children after stem cell transplantation measured by estimated glomerular filtration rate. *Pediatr Blood Cancer*. 2019 Feb 1;66(2).
96. Sakellari I, Barbouti A, Bamichas G, Mallouri D, Kaloyannidis P, Fragidis S, et al. GVHD-associated chronic kidney disease after allogeneic haematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2013 Oct;48(10):1329–34.
97. Ileri T, Ertem M, Ozcakar ZB, Ince EU, Biyikli Z, Uysal Z, et al. Prospective evaluation of acute and chronic renal function in children following matched related donor hematopoietic stem cell transplantation. *Pediatr Transplant*. 2010 Feb;14(1):138–44.
98. Gerstein J, Meyer A, Sykora KW, Frühauf J, Karstens JH, Bremer M. Long-term renal

- toxicity in children following fractionated total-body irradiation (tbi) before allogeneic stem cell transplantation (sct). *Strahlentherapie und Onkol.* 2009 Nov;185(11):751–5.
99. Frisk P, Bratteby LE, Carlson K, Lönnerholm G. Renal function after autologous bone marrow transplantation in children: A long-term prospective study. *Bone Marrow Transplant.* 2002;29(2):129–36.
100. Haines HL, Laskin BL, Goebel J, Davies SM, Yin HJ, Lawrence J, et al. Blood, and Not Urine, BK Viral Load Predicts Renal Outcome in Children with Hemorrhagic Cystitis following Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2011 Oct;17(10):1512–9.
101. Patzer L, Ringelmann F, Kentouche K, Fuchs D, Zintl F, Brandis M, et al. Renal function in long-term survivors of stem cell transplantation in childhood. A prospective trial. *Bone Marrow Transplant.* 2001;27(3):319–27.
102. Kumar M, Kedar A, Neiberger RE. Kidney function in long-term pediatric survivors of acute lymphoblastic leukemia following allogeneic bone marrow transplantation. *Pediatr Hematol Oncol.* 1996;13(4):375–9.
103. Gro M, Bolme P, Winiarski J, Berg U. Long-term renal function following bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* [Internet]. 2007 [cited 2020 Jan 15];39:717–23.

EKLER

Ek- 1. Etik kurul onay formu

Ege Ün. Evrak Tarih ve Sayısı: 17/10/2019-E.322443



T.C.
EGE ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
Tıp Fakültesi Dekanlığı
Tıbbi Araştırmalar Etik Kurulu



* B E Z L A S N H R *

Sayı : 99166796-050.06.04
Konu : Etik Kurul Onayı 19-10.1T/62

Sayın, Doc.Dr SEÇİL CONKAR
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Kurulumuza başvurusunu yaptığınız "Hematopoetik Kök Hücre Transplantasyonunun Uzun Dönem Renal Etkilerinin Değerlendirilmesi " konulu araştırmanıza ilişkin Kurulumuz Onay kararı ekte sunulmaktadır.

Ayrıca ilgili mevzuat gereği araştırmaya başlama bildiriminin, bir yıllık süreyi aşması durumunda Yıllık Bildirimlerin, Ciddi Advers Olay Bildirimlerinin, bitirme tarihinin ve Sonuç Raporunun Kurulumuza sunulması ve her türlü yazışmanın araştırma tam adı/kodu, karar tarih ve sayısı bildirilerek (Etik Kurul Bilgilendirme Formu ekinde) yapılması gerekmektedir.

Başvuru dosyasının araştırmanın yürütüleceği kuruma iletilerek kurum iznini gösterir belgenin alınmasından sonra çalışmaya başlanması ve süreç içinde bu belgenin Kurulumuza iletilmesi gerekmektedir.

Başvuru dosyası kapsamında, araştırma giderlerinin Bilimsel Araştırma Proje Fonu (BAP) tarafından karşılanacağına ilişkin sunulmuş bulunan belge doğrultusunda, araştırmanızın desteklendiğine dair belgenin alınmasından sonra çalışmaya başlanması ve süreç içinde bu belgenin Kurulumuza iletilmesi gerekmektedir.

Varsa Biyolojik Materyal Transfer Formu'nun imzaları tamamlanarak Kurulumuza iletilmesi gerekmektedir. 10.04.2016 tarih ve 29680 sayılı Resmi Gazete'de yayımlanan Tıbbi Laboratuvarlar Yönetmeliğinde Değişiklik Yapılmasına Dair Yönetmeliğin 34. maddesinde "yurtdışına tetkik amaçlı numune gönderme yetkisi sadece ruhsatlı tıbbi laboratuvarlara aittir" ifadesi yer almakta olup bu madde Klinik Araştırmalar için de yürürlüğe girmiştir. Gönderilen insan kaynaklı biyolojik materyal klinik araştırma için gönderilse bile ruhsatlı bir tıbbi laboratuvar aracılığı ile <http://numunetransfer.saglik.gov.tr> adresindeki numune transfer yazılımı kullanılarak gönderilmesi konusuna dikkat edilmelidir.

Yazımızın bir örneğinin diğer araştırma merkezlerine ve destekleyiciye iletilmesi hususunda bilgilerinizi ve gereğini rica ederim.

e-imzalıdır
Prof. Dr. Aliye MANDIRACIOĞLU
Kurul Başkanı

Ek: İlgili Etik Kurul Kararı (1 Adet aslı gibidir örneği elden gönderilecektir)

Ege Üniversitesi Rektörlüğü Gençlik Cad. No:12 35040 Bornova/İzmir
Telefon No: +90 (232) 311 21 10 Faks No: +90 (232) 339 90 90
E-Posta: İnternet Adresi: www.ege.edu.tr

Bilgi için: Hasibe TERZİLER
Unvan: Bilgisayar İşletmeni
Telefon No: 2134

Bu belge, 5070 sayılı Elektronik İmza Kanununa göre Güvenli Elektronik İmza ile imzalanmıştır.



T.C.
EGE ÜNİVERSİTESİ
TIBBİ ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı 2.Kat. Erzene Ankara Cad. 35100 Bornova / İZMİR
Tel : 0 232 390 2134 e-mail: tibbiletik@yahoo.com.
ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ONAY BELGESİ

BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Hematopoetik Kök Hücre Transplantasyonunun Uzun Dönem Renal Etkilerinin Değerlendirilmesi					
	ARAŞTIRMA PROTOKOL KODU	-					
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Doc. Dr SEÇİL CONKAR					
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UZMANLIK ALANI	Çocuk Nefroloji					
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Nefroloji Bilim Dalı					
	DESTEKLEYİCİ	Bilimsel Araştırmalar Koordinatörlüğü (BAP)					
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. kaynaklardan destek alanlar için)	-					
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ	-					
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi					
	ARAŞTIRMA BAŞVURU FORMU	-					
	BİLGİLENDİRME FORMU	-					
	VERİ İZLEME FORMU/ ANKET	☐					
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☒					
	DİĞER	☐					
KARAR BİLGİLERİ	Karar Nu: 19-10.1T/62	Tarih: 16.10.2019					
	Yukarıda başvuru bilgileri verilen araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak Kurulumuzca incelenmiş, araştırma giderlerinin gönüllüye ve/veya bağlı bulunduğu sosyal güvenlik kurumuna ödetilmediği koşullarda araştırmaya başlanmasının etik açıdan uygun bulunduğu toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.						
EGE ÜNİVERSİTESİ TIBBİ ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU							
ÇALIŞMA ESASI		Ege Üniversitesi Tıbbi Araştırmalar Etik Kurul Yönergesi, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu					
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:		Prof. Dr. Aliye MANDIRACIOĞLU					
Unvanı / Adı / Soyadı EK Üyeliği	Uzmanlık Dalı	Kurumu	Cinsiyeti	İlişki (*)	Katılım (**)	İmza	
Prof. Dr. Aliye MANDIRACIOĞLU Başkan	Halk Sağlığı AD	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı AD	K	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H		
Prof. Dr. Şafak DAĞHAN Başkan Yardımcısı	Halk Sağlığı Hemşireliği AD.	Ege Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Halk Sağlığı Hemşireliği AD	K	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H		
Prof. Dr. Sadık AKŞİT Üye	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları AD	E	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H		

ASLI GÖRÜLMEK ÜZERE
EĞE ÜNİVERSİTESİ TIBBİ ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU SEKRETERİ

Etik Kurul Başkanının Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Aliye MANDIRACIOĞLU	İMZA	Araştırma Başvurusu Onay Belgesi			Sayfa 1/2
---	------	----------------------------------	--	--	--------------



T.C.
EGE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ TIBBİ ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı 2.Kat. Erzene Ankara Cad. 35100 Bornova / İZMİR
Tel: 0 232 390 2134 e-mail: tibbietik@yahoo.com.
ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ONAY BELGESİ

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Hematopoetik Kök Hücre Transplantasyonunun Uzun Dönem Renal Etkilerinin Değerlendirilmesi
ARAŞTIRMA PROTOKOL KODU	-

KARAR BİLGİLERİ		Karar Nu: 19-10.1T/ 62				
Unvanı / Adı / Soyadı EK Üyeliği	Uzmanlık Dalı	Kurumu	Cinsiyeti	İlişki (*)	Katılım (**)	İmza
Prof. Dr. Ayhan DÖNMEZ Üye	İç Hastalıkları	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı	E	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	
Prof. Dr. Murat ULUKUŞ Üye	Kadın Hastalıkları ve Doğum	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı	E	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	
Prof. Dr. Ceyda KABAROĞLU Üye	Klinik Biyokimya BD.	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya AD. Klinik Biyokimya BD.	K	☐ E ☒ H	☐ E ☒ H	Toplantıya Katılmadı
Prof. Dr. Özen Önen SERTÖZ Raportör Üye	Ruh Sağlığı ve Hastalıkları	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	K	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	
Prof. Dr. Günay YETİK ANACAK Üye	Farmakoloji	Ege Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmakoloji AD	K	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	
Prof. Dr. H. Oya TÜRKÖĞLU ÇAKAL Üye	Periodontoloji	Ege Üniversitesi Diş Hek. Fakültesi Periodontoloji AD	K	☐ E ☒ H	☐ E ☒ H	Toplantıya Katılmadı
Doç. Dr. Recı MESERİ Üye	Beslenme ve Diyetetik AD	Ege Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik AD	K	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	
Doç. Dr. Tahir ATİK Üye	Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları AD Çocuk Genetik BD.	E	☐ E ☒ H	☐ E ☒ H	Toplantıya Katılmadı

* Araştırma ile İlişki
** Toplantıda Bulunma

Etik Kurul Başkanının Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Aliye MANDRACIOĞLU		Araştırma Başvurusu Onay Belgesi	Belge Kodu 22	Rev. Tarihi / No.su: 28.09.2011/05	Sayfa 2/2
--	--	----------------------------------	------------------	---------------------------------------	--------------

Ek-2 Olgu Rapor Formu

**HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE NAKLİ YAPILAN OLGULARIN
UZUN DÖNEM RENAL FONKSİYONLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ
OLGU RAPOR FORMU**

Olgu No:

Hastane Prt:

Doğum tarihi:

Yaş:

Cinsiyet:

1) kız

2) erkek

Primer tanı:

1) Hematolojik maligniteler

- ☐ Akut myeloid lösemi
- ☐ Akut lenfoblastik lösemi
- ☐ Lenfomalar
- ☐ Kronik myeloid lösemi
- ☐ Myelodisplazi

2)Kemik İliği Yetmezliği

- ☐ Fanconi aplastik anemisi
- ☐ Aplastik anemisi

3)Non Malign hastalıklar

- ☐ Hemoglobinopatiler
- ☐ İmmünyetmezlikler
- ☐ Diğer

Primer hastalık tanı yaşı:

Primer hastalık süresi:

Kök hücre transplantasyonu sırasında yaşı:

KİT tarihi:

KİT süresi:

Kök hücre-Ürün özelliği:

- ☐ Periferik kök hücre
- ☐ Kord kanı
- ☐ Kemik iliği

Donör tipi:

- ☐ Akraba
- ☐ Akraba dışı
- ☐ Otolog

Donör uyum:

- ☐ Mismatch(uyumsuz donör)
- ☐ MSD(uyumlu kardeş donör)
- ☐ MRD(uyumlu akraba donör)

- MUD(uyumlu akraba dışı donör)
- Haploidentik
- Otolog

Transplantasyon tipi:

- Allojeneik
- Otolog

Hazırlık rejimi:

- Myeloablatif
- Nonmyeloablatif
- Toksisitesi azaltılmış kondisyon

Kondisyon rejiminde verilen ilaçlar ve dozu:

- Siklofosfamid
- Fludarabin
- Melfalan
- Etoposid
- Busulfan
- ATG
- Tiotepa
- Treosulfan
- Alemtuzumab
- Diğer
- Kondisyon rejimi verilmedi

Total vücut ışınlama: 1)var 2)yok

GVHD profilaksisi: 1)var 2)yok

GVHD profilaksisi ve başlangıç dozları:

- Siklosporin
- Takrolimus
- CSA +Metotreksat
- CSA+ Mikofenolat mofetil
- CSA+ Steroid
- GVHD profilaksisi verilmedi

GVHD profilaksi süresi:

KİT öncesi başlangıç :

Vücut ağırlığı: boy : vki: Sistolik/Diyastolik KB:

Glomerüler fonk:

e GFR : SİSTATİN C: ScyCGFR: CrSyCGFR:

İdrar B2 mg: Mikroalbumin: Mikroalbumin/cr

pro/ cr :

Kan biyokimyası: Na: K: Ca: P: üre: kre: ü.a: alb: LDH:

GVHH gelişimi : a)Var: b) yok

Varsa: 1)akut 2)kronik (hafif/ ağır)

a)GİS b) Cilt c) karaciğer

Şu anda İmmunsupresif tedavi alıyormu? 1) evet 2) hayır

Toplam İmmunsupresif tedavi süresi:

GVHD tedavisinde kullanılan ilaçlar:

Cmv ENF 1) var 2) yok

BK enf 1) var 2) yok

Adenovirüs enf 1) var 2) yok

Hemorajik sistit 1) var 2) yok

İYE : 1) var 2) yok

USG de böbrek patolojisi: 1) var 2) yok

Akut böbrek yetmezliği : 1) var. 2) yok

Varsa : a) hafif. b) orta. c) ağır

ABY geçirdiği zaman KİT kaçınıcı günü?

Diyaliz gereksinimi oldumu ? 1)evet 2) hayır

Sepsis : 1) var 2) yok

Yoğun Bakım yatışı: 1) var 2) yok

Amikasin kullanımı 1) var 2) yok. Süresi:

Vankomisin kullanımı 1) var 2) yok

Amfoterisin kullanımı. 1) var 2) yok

Gansiklovir kullanımı 1) var 2) yok

Veno-okulizif hastalık: 1) var 2) yok

EN SON:

Vücut ağırlığı: BoY: VKİ: Sistolik/ Diyastolik kan basıncı:

Glomerüler fonk:

e GFR : SİSTATİN C: ScyCGFR: CrSyCGFR:

Kronik Böbrek Hastalığı: 1) var 2) yok

İdrar B2 mg: Mikroalbumin: Mikroalbumin/cr : pr/cr

Kan biyokimyası Na: K: Ca: P: Üre: Cr: alb: Ü.A: LDH:

İdrar dansitesi: pH:

Hematuri: 1) var 2) yok

	Cr:	boy	eGFR
KİT ÖNCESİ			
KİT 1. AY			
KİT 3. AY			
KİT 6. AY			
KİT 1.YIL			
KİT 2. YIL			
KİT 3. YIL			
KİT 4. YIL			
KİT 5. YIL			
En son polkontr			

Ek 4. Benzeşim onay formu

HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE NAKLİ YAPILAN OLGULARIN UZUN DÖNEM RENAL FONKSİYONLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

ORIJINALLIK RAPORU

% 6	% 4	% 3	% 5
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	dergipark.ulakbim.gov.tr İnternet Kaynağı	%1
2	www.journalagent.com İnternet Kaynağı	%1
3	www.turkiyeklinikleri.com İnternet Kaynağı	<%1
4	www.slideshare.net İnternet Kaynağı	<%1
5	www.jetr.org.tr İnternet Kaynağı	<%1
6	Submitted to Erciyes Üniversitesi Öğrenci Ödevi	<%1
7	YEŞİLİPEK, Mehmet Akif. "Çocuklarda hematopoetik kök hücre nakli", TUBITAK, 2014. Yayın	<%1
8	Submitted to Kastamonu University	

	Öğrenci Ödevi	<% 1
9	www.openaccess.hacettepe.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	<% 1
10	thd.org.tr İnternet Kaynağı	<% 1
11	acikerisim.baskent.edu.tr İnternet Kaynağı	<% 1
12	www.turkhipertansiyon.org İnternet Kaynağı	<% 1
13	Submitted to Okan Üniversitesi Öğrenci Ödevi	<% 1
14	www.mdpi.com İnternet Kaynağı	<% 1
15	Submitted to Gaziantep Aniversitesi Öğrenci Ödevi	<% 1
16	kongre2009.toraks.org.tr İnternet Kaynağı	<% 1
17	ÇİVİLİBAL, Mahmut and AKSU YAVAŞ, Bağdagül. "Güncel kılavuzlar eşliğinde akut böbrek hasarı", Haseki Hastanesi, 2015. Yayın	<% 1
18	www.istanbulsaglik.gov.tr İnternet Kaynağı	<% 1

19	fjfsdata01prod.blob.core.windows.net İnternet Kaynağı	<%1
20	www.oftalmoloji.org İnternet Kaynağı	<%1
21	www.guvenlitarim.gov.tr İnternet Kaynağı	<%1
22	SAVRAN, Yusuf, KARAKAŞ, Serçin, HAVUZ, Sümeyra, KIRBIYIK, Meral Ezgi, AKÇANAL, Ceren, AYDOĞAN, Sinem, ERSOY, Sezen and GÜLMÜŞ, Gizem Zeynep. "Yoğun Bakım Ünitesine Yatan Kritik Hastalarda Kabul Sırasında Akut Böbrek Yetmezliğinin Mortalite Üzerine Etkisi", Dokuz Eylül Üniversitesi, 2016. Yayın	<%1
23	GÜRSU, Meltem and KAZANCIOĞLU, Rümeyza. "Diyalize geç mi başlanmalı ?", Haseki Hastanesi, 2011. Yayın	<%1
24	Submitted to Yeditepe University Öğrenci Ödevi	<%1
25	Submitted to Hacettepe University Öğrenci Ödevi	<%1
26	AKSU, Hale Ünal, AKSU, Hüseyin, ÖNER, Ender, IŞIKSAÇAN, Nilgün, ÇELİK, Ömer, ERTÜRK, Mehmet, KALKAN, Ali Kemal and SATILMIŞOĞLU, Muhammed Hulusi.	<%1

"Clopidogrel responsiveness in chronic kidney disease patients with acute coronary syndrome",
Dicle Üniversitesi, 2014.

Yayın

27	Submitted to Canakkale Onsekiz Mart University Öğrenci Ödevi	<%1
28	Submitted to Istanbul Bilgi University Öğrenci Ödevi	<%1
29	lib.bioinfo.pl İnternet Kaynağı	<%1
30	KADİROĞLU, Ali Kemal, ŞİT, Dilek and YILMAZ, M. Emin. "Kronik böbrek hastalığında tanı ve tedavi ile kardiyovasküler hastalık ve risk faktörlerinin değerlendirilmesi", Türk Nefroloji Derneği, 2008. Yayın	<%1
31	acikerisim.pau.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	<%1
32	inter-note.com İnternet Kaynağı	<%1
33	www.bloodjournal.org İnternet Kaynağı	<%1
34	dspace.baskent.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	<%1
35	ltamam.cu.edu.tr	

	İnternet Kaynağı	<% 1
36	Submitted to Yüzüncü Yıl Üniversitesi Öğrenci Ödevi	<% 1
37	www.akademiksporarastirmalarikongresi.com İnternet Kaynağı	<% 1
38	www.researchgate.net İnternet Kaynağı	<% 1
39	Seçil Conkar, Sevgi Mir, Fatma Nur Karaslan, Gülden Hakverdi. "Comparing different estimated glomerular filtration rate equations in assessing glomerular function in children based on creatinine and cystatin C", Journal of Clinical Laboratory Analysis, 2018 Yayın	<% 1
40	"WORLD TRANSPLANT CONGRESS 2006 POSTER ABSTRACTS", American Journal of Transplantation, 8/2006 Yayın	<% 1
41	Submitted to Eastern Mediterranean University Öğrenci Ödevi	<% 1
42	Submitted to Ege Üniversitesi Öğrenci Ödevi	<% 1
43	Submitted to Istanbul University Öğrenci Ödevi	<% 1

44	"15th Congress of the International Pediatric Nephrology Association", Pediatric Nephrology, 2010 Yayın	<%1
45	Submitted to European University of Lefke Öğrenci Ödevi	<%1
46	Submitted to TED Üniversitesi Öğrenci Ödevi	<%1
47	CANNAZİK, Orçun and POLAT, Bülent. "Kök Hücre ve Veteriner Hekimlikte Uygulama Alanları", Atatürk Üniversitesi Veteriner Fakültesi, 2014. Yayın	<%1
48	YANBAKAN, Serpil. "Hücresel tedavi ürünlerinin klinik kullanım alanları", Medisan Yayınevi, 2015. Yayın	<%1
49	Submitted to Mersin Üniversitesi Öğrenci Ödevi	<%1
50	ŞAHİN, Cem, KAYNAR, Leylagül, KURNAZ, Fatih, PALA, Çiğdem, ŞIVGIN, Serdar, ESER, Bülent, ALTUNTAŞ, Fevzi, ÇETİN, Mustafa and ÜNAL, Ali. "Factors that affect survival in patients with allogeneic hematopoietic stem cell transplantation", Erciyes Üniversitesi, 2012. Yayın	<%1

51	Submitted to Marmara University Öğrenci Ödevi	<%1
52	Submitted to TechKnowledge Turkey Öğrenci Ödevi	<%1
53	YILMAZ, Dilek, SÖNMEZ, Ferah, KARAKAŞ, Sacide, YAVAŞCAN, Önder, AKSU, Nejat and KURT, İmran. "Kronik böbrek hastalıklı çocuklarda sıvı dağılımının biyoelektrik impedans analizle değerlendirmesi", Pamukkale Üniversitesi, 2016. Yayın	<%1
54	Submitted to Cumhuriyet University Öğrenci Ödevi	<%1
55	Submitted to Ondokuz Mayıs Üniversitesi Öğrenci Ödevi	<%1

Alıntıları çıkart

Kapat

Eşleşmeleri çıkar

< 5 words

Bibliyografyayı Çıkart

üzerinde

EK- 5 Özgeçmiş Formu.

A. KİŞİSEL BİLGİLER

Bu bölümde belirtilen tüm iletişim bilgilerinin güncel ve ulaşılabilir olması gerekmektedir.

Adı Soyadı	AYSHA GADASHOVA
Akademik unvan/pozisyon	Asistan Doktor
Görev yeri	Ege Üniversitesi Çocuk Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Telefon numarası	505 421 59 40
E-posta adresi	ayshegadashova@gmail.com

B. EĞİTİM BİLGİLERİ

Bu bölümde mezun olunan üniversite ve sonrasındaki eğitim bilgilerinizi yazınız.

Derece bölümü Uzmanlık, Doktora, Yüksek Lisans vb. şekilde belirtilmelidir.

Yıl	Bölüm	Kurum	Derece
2012	Tıp Fakültesi	Azerbaycan Tıp Üniversitesi	Yüksek lisans

C. İŞ TECRÜBESİNE AİT BİLGİLER

Bugüne kadar çalıştığınız kurum/kuruluşları tarih sırasına göre yazınız.

Tarih Aralığı	Kurum	Görev
2015-	Ege Üniversitesi Çocuk Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	Araştırma Görevlisi

D. KLİNİK ARAŞTIRMALARLA İLGİLİ GENEL BİLGİLER

Bu bölümdeki bilgileri tarih sırasına göre yazınız.

1. İyi Klinik Uygulamaları (İKU) ve klinik araştırma konularında alınan eğitim/sertifika bilgileri:

Aldığınız eğitime dair bir sertifika varsa lütfen bir kopyasını ekleyiniz.

Eğitim/sertifika adı ve eğitim yeri	Tarih