

Hematopoietik Kök Hücre Nakli Yapılan Hastalarda Akut Böbrek Hasarı

Acute Kidney Injury after Hematopoietic Stem Cell Transplantation

ÖZ

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

GEREÇ ve YÖNTEMLER: Çalışmaya 48'i allojenik (%73,8), 17'si otolog (%26,2) olmak üzere HKH nakli yapılan ve son dönem böbrek yetmezliği olmayan toplam 65 hasta dahil edildi. Tüm hastalar, HKH nakil sürecinin ilk 100 günü boyunca akut böbrek hasarı belirti ve bulguları yönünden yakından takip edildi. Tüm hastalara ait tam kan sayımı verileri ve ayrıntılı biyokimyasal inceleme yapıldı. 24 saatlik idrar hastanın yatışında, nakil sonrası +7, +14, +21, +30, +60 ve +90. günlerde biriktirildi. Biriktirilen idrardan kreatinin klirensi ve proteinüri tespiti için örnek gönderildi. Takipler esnasında akut böbrek hasarına neden olabileceği düşünülen etkenler kaydedildi.

BULGULAR: Allojenik HKH nakli hastalarında, otolog HKH nakli hastalarından daha yüksek oranda ABH gözleendiği saptandı. HKH nakli yapılan 65 hastanın 24'ünde serum kreatinin düzeyinin en az ikiye katlandığı tespit edildi. Bu 24 hastanın tamamı allojenik HKH nakli yapılan hastalardı. Üçü otolog HKH nakli hastası olmak üzere 12 hastada da serum kreatinin düzeyi iki kat artmamasına rağmen kreatinin klirensi değerinin %50'den fazla azaldığı gözleendi. Böylelikle 65 hastanın 36'sında (%55,38) ABH geliştiği ortaya kondu. Bir ABH değerlendirme ölçeği olarak değerlendirilen RIFLE sınıflamasına göre ise ABH gelişme oranı %78,5 idi. ABH gelişen ve gelişmeyen hastalarda verilen CD34+ kök hücre sayısı bakımından ve proteinüri gelişimi ve şiddeti yönünden fark yoktu. Ayrıca proteinüri varlığı ile ABH gelişimi arasında ilişki tespit edilmedi. ABH gelişen hastaların bazal serum kreatinin değerleri daha düşüktü ($p<0,05$). Bazal kreatinin klirensi değeri ise daha yüksekti ($p<0,05$). ABH gelişen hastalarda siklosporin düzeyleri daha yüksek bulunmasına rağmen aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$). ABH gelişen 36 hastadan 23'ünde (%63,9) böbrek fonksiyon testleri tamamıyla düzeldi. Geriye kalan hastalardan dört hastanın kreatinin değerleri normale dönerken kreatinin klirens değerleri hafif düzelmeye birlikte normalden düşük kaldı. Dört hastada ise kreatinin klirensleri düşük, serum kreatinin seviyesi ise yüksek kalmaya devam etti.

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

ANAHTAR SÖZCÜKLER: Hematopoietik kök hücre nakli, Akut böbrek hasarı, Kreatinin klirensi

ABSTRACT

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

MATERIAL and METHODS: Forty eight allogeneic (%73.8) and 17 autologous (%22.6) HSC transplantation patients were included in the study. All patients were followed for the signs and symptoms of AKI for a period of 100 days after the HSC transplantation. All HSC transplantation patients were included in the study except those with end-stage renal disease. Complete blood count and

Bülent TOKGÖZ¹
İsmail KOÇYİĞİT¹
Gülşah POLAT²
Bülent ESER³
Aydın ÜNAL¹
Leylagül KAYNAR³
Murat SİPAHİOĞLU¹
Oktay OYMAK¹
Cengiz UTAŞ¹
Mustafa ÇETİN³

- 1 Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nefroloji Bilim Dalı, Kayseri, Türkiye
- 2 Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Kayseri, Türkiye
- 3 Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Kayseri, Türkiye

Geliş Tarihi: 02.04.2010
Kabul Tarihi: 28.04.2010

Yazışma Adresi:
Bülent TOKGÖZ
Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Organ Nakli ve Diyaliz Hastanesi,
38039 Kayseri, Türkiye
Gsm : 0533 732 79 88
E-posta : bulentto@gmail.com

biochemical parameters were measured in all patients. Twenty-four hour urine samples were collected at the beginning and at +7, +14, +21, +30, +60 and +90 days after the HSC transplantation. The urine samples of the 24 hour collected urine were analyzed to calculate creatinine clearance and to obtain proteinuria. All etiologic factors which may be a cause for AKI were recorded during the follow up period.

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

Creatinine clearance values were decreased by more than 50% in 12 patients, three of whom were autologous HSC transplantation patients while serum creatinine levels were not doubled in these patients. In conclusion, AKI were diagnosed in 36 of the 65 patients (55.38%). RIFLE classification is an index which has been developed to evaluate the acute failure in renal functions. According to the RIFLE classification, the percentage of the AKI development was 78.5%. There were 18 (27.7%), 20 (30.8%) and 13 patients (20.0%) in 'Risk', 'Injury' and 'Failure' groups respectively. There was no difference between the patients developing AKI nor in terms of age and gender. There was no difference between the patients developing AKI nor with regard to the number of the CD34+ stem cells. Additionally, no difference was found in proteinuria development and its severity. There was no relation between proteinuria and AKI development. Basal serum creatinine levels were lower in AKI developing patients ($p<0.05$) and basal creatinine clearance was higher ($p<0.05$). Although cyclosporine levels were higher in AKI developing patients, the difference was not statistically meaningful ($p>0.05$). Renal function tests returned to normal ranges in 23 of the 36 AKI developing patients (63.9%). On the other hand, while serum creatinine levels returned to normal values, creatinine clearance slowly decreased in four patients. However, creatinine clearance levels were increased and serum creatinine levels decreased in four patients.

CONCLUSION: The incidence of AKI in HSC transplantation patients was found to be quite high. Not only should serum creatinine levels, but also creatinine clearance estimation, determined by collecting 24 hour urine, be used for the aim of evaluating renal functions in these groups of patients. Measuring solely serum creatinine levels may lead to overlook the patients with decreased creatinine clearance in HSC transplanted patients. It should be emphasized that timely diagnosis has great importance to prevent the progression of AKI.

KEY WORDS: Hematopoietic stem cell transplantation, Acute kidney injury, Creatinine clearance

GİRİŞ

Hematopoietik kök hücre (HKH) nakli hastanın kendisinden veya başkasından hastaya hematopoietik kök hücrelerin verilmesiyle hematoimmünopoietik sisteminin yeniden yapılandırılması olayıdır. Hazırlama protokolünde kemoterapi ilaçları kullanılarak ve/veya tüm vücut ışınlamasıyla kemik iliği ve varsa tümör ablasyonu yapılır. Hazırlama protokolünde kullanılan yüksek doz kemoterapi, nakil sonrası dönemde ağız yoluyla beslenmenin bozulması, nötropenik ateş ve/veya fungal enfeksiyonlar için verilen tedavilere bağlı nefrotoksisite, bu hastalarda akut böbrek hasarına (ABH) zemin hazırlar. Ayrıca siklosporin kullanımı da HKH nakli sonrası akut böbrek hasarına zemin hazırlayan bir diğer nedendir. 272 HKH nakli yapılan hastayı kapsayan bir çalışmada, hastaların %53'ünde serum kreatinin değerinin en az ikiye katlandığı tespit edilmiştir (1). HKH nakli sonrası böbrek fonksiyonları normal seyreden hastalarda mortalite %17 civarında tespit edilirken, hemodiyaliz (HD) gerektiren ABH gelişen hastalarda mortalite %84'e kadar çıkabilmektedir (1). Myeloablatif HKH nakli yapılan hastalarda erken dönemde ABH görülme sıklığı %30 ile %90 arasında değişmektedir (2). Allojenik HKH nakli sonrası akut böbrek hasarı gelişiminin araştırıldığı bir başka çalışmada ise 88 hastadan 81'inde değişik derecelerde ABH geliştiği ortaya konmuştur (3). Allojenik HKH nakli sonuçlarını inceleyen bir meta analiz, ABH'nın myeloablatif allojenik HKH nakli sonrası mortaliteyi etkileyen bağımsız bir etken olduğunu ortaya koymuştur. HD gerektiren ABH olgularında mortalitenin 6,8

kat arttığı ortaya konmuştur (4). Bu araştırmanın amacı, yılda ortalama 50-75 HKH nakli yapılan Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı Kemik İliği Nakli Bölümünde, HKH nakli yapılan hastaların böbrek fonksiyonlarının bir yıl süreyle yakından izlenerek ABH insidansının belirlenmesi, nedenlerinin ortaya konması ve bu yolla önleyici protokollerin geliştirilmesine ışık tutmaktır.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Hasta seçimi: Bu çalışma Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bölümü Kemik İliği Transplantasyon Ünitesi'nde prospektif olarak yapıldı. Etik kurul onayı alındıktan sonra, Mart 2007 - Mart 2008 tarihleri arasında HKH nakli yapılmak üzere kemik iliği transplantasyon ünitesine yatırılan hastalar araştırmaya dahil edildi. Tüm hastalar, HKH nakil sürecinin ilk 100 günü boyunca akut böbrek hasarı belirti ve bulguları yönünden yakından takip edildi. Araştırmaya son dönem böbrek yetmezliği olan hastalar dışında tüm kemik iliği nakil hastaları alındı. Çalışmaya kabul edilen hastalardan, bilgilendirilmiş onam formu alındıktan sonra, dosya numaraları, yaş, cinsiyet, tanı, tanı tarihi gibi bilgileri kaydedildi. Tüm hastalara renal ultrasonografik inceleme yapılarak her iki böbrek boyutunun normal, obstrüktif lezyon veya taş olmadığından emin olundu. Yapılacak HKH naklinin tipi, donör akrabalığının olup olmadığı, HLA uyumluluk verileri ve uygulanacak hazırlama rejimi takip formuna kaydedildi. Tüm hastalara ait tam kan sayımı verileri ve ayrıntılı biyokimyasal inceleme yapıldı. Tüm hastalardan, hastaneye yattıkları ilk 3 gün içinde 24 saatlik idrar toplandı. Bu

işlem, kemik iliği nakli yapılan gün başlangıç kabul edilerek, nakil sonrası +7, +14, +21, +30, +60 ve +90. günlerde tekrar edildi. Biriktirilen 24 saatlik idrar örnekleri, esas olarak, kreatin klirensi belirlenmesi için kullanıldı. Bununla beraber, yine biriktirilmiş 24 saatlik idrar örneklerinde mikroprotein/kreatinin, sodyum, kalsiyum düzeyi ölçüldü ve mikroalbuminüri varlığı araştırıldı. İdrar mikroprotein / kreatinin oranı 0,2 üzeri değerler proteinüri olarak kabul edildi. ABH değerlendirme ölçeği olarak RIFLE sınıflaması kullanıldı.

İstatistiksel analiz: Veriler SPSS 15.0 istatistik paket programında değerlendirildi. Verilerin normal dağılıp dağılmadığına Kolmogorov-Smirnov testiyle bakıldı. İki grup karşılaştırmasında normal dağılım gösteren gruplar için bağımsız 2 örnek T-Testi, göstermeyenler için Mann-Whitney U testi kullanıldı. üç ve daha fazla grup karşılaştırmasında normal dağılım gösterenler için Tek Yönlü Varyans Analizi, normal dağılım göstermeyenler için Kruskal-Wallis Analizi kullanıldı. Nitel değişkenlerin karşılaştırmasında Ki-kare Testi'nin exact yöntemlerinden yararlanıldı. Sürekli değişkenlerin birbirleriyle karşılaştırmasında Spearman R korelasyon analizinden yararlanıldı. $P < 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bu çalışma kapsamında yer alan, AHKH nakli yapılan ve tamamen aynı hazırlama rejimi uygulanan hastaların verileri ayrı bir araştırmanın konusu olmuş ve "ACUTE RENAL FAILURE AFTER MYELOABLATIVE ALLOGENEIC HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION: PREVALENCE, RISK FACTORS, AND RELATIONSHIP WITH THE QUANTITY OF TRANSPLANTED CELLS" başlıklı yazı "Renal Failure" dergisinde yayınlanmak üzere kabul edilmiştir (5).

BULGULAR

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

Her iki değerlendirme ölçütüne göre değerlendirme yapıldığında (serum kreatinin değerinin ikiye katlanması ve/veya kreatinin klirensinde en az %50 azalma), 65 hastanın 36'sında başka bir deyişle %55,38'inde ABH geliştiği ortaya kondu. Nakil yapılan tüm hastalar incelendiğinde sadece 14 hastanın bir ABH sınıflama sistemi olan RIFLE sınıflamasına girmedikleri görüldü. 'Risk', 'Hasar' ve 'Yetmezlik' gruplarında sırasıyla 18 hasta (%27,7), 20 hasta (%30,8) ve 13 hasta (%20,0) vardı. ABH gelişen 36 hastanın RIFLE sınıflamasına göre gruplandırıldığında ise 3 hasta 'Risk' grubunda, 20 hasta 'Injury' grubunda ve 13 hasta 'Failure' grubundaydı (Tablo I).

Tablo I. Hastaların RIFLE Sınıflamasına göre dağılımı.

RIFLE	Hasta sayısı (n)	%
Risk	18	27,7
Hasar	20	30,8
Yetmezlik	13	20,0
TOPLAM	51	78,5

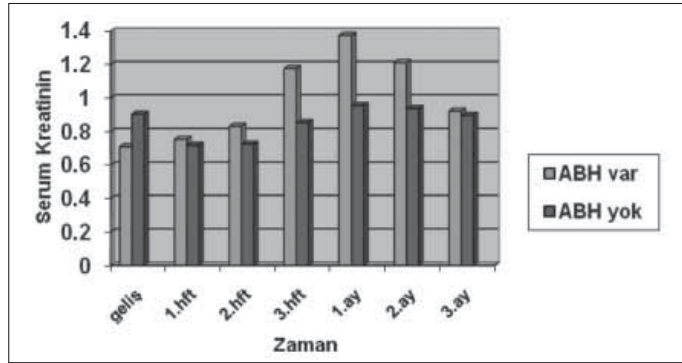
Nakil yapılan hastaların bazal özellikleri Tablo II'de özetlenmiştir. Hastaların çoğunluğunun tanısını akut lösemiler oluşturmaktaydı. AML ve aplastik anemi gruplarında daha yüksek oranda ABH gelişti. 29 AML hastasının 21'inde (%72,4) ABH gelişti. ALL, aplastik anemi, lenfoma ve multipl myeloma hastalarının ABH gelişim oranları 4/7 hasta (%57,1), 7/9 hasta (%77,8), 1/9 hasta (%11,1) ve 2/9 hasta (%22,2) olarak gerçekleşti. ABH gelişen ve gelişmeyen hastalar arasında yaş ve cinsiyet bakımından fark yoktu. ABH gelişen ve gelişmeyen hastalarda verilen hastalarda nakilin kalitesini belirleyen bir parametre olan "CD 34+" kök hücre sayısı bakımından da fark yoktu (ABH gelişmeyen hastaların "CD 34+" kök hücre sayısı ort. $5,82 \pm 2,26 \times 10^6/\text{kg}$ olarak bulunurken, ABH gelişen hastaların "CD 34+" kök hücre sayısı ort. $6,39 \pm 1,74 \times 10^6/\text{kg}$ olarak bulundu). Ayrıca ABH gelişen ve gelişmeyen hastalarda proteinüri gelişimi ve şiddeti yönünden fark yoktu. ABH gelişen hastaların bazal serum kreatinin değerleri daha düşüktü ($p < 0,05$). ABH gelişen hastaların bazal serum kreatinin değerleri ortalama $0,70 \pm 0,19 \text{ mg/dl}$ iken, gelişmeyen hastalarda ise $0,90 \pm 0,30 \text{ mg/dl}$ idi. ABH gelişen hastaların 1. ay ve 2. ay kreatinin klirensi (KK) değerleri gelişmeyen hastalara göre daha düşüktü ($p < 0,05$), bazal KK değeri ise daha yüksekti ($p < 0,05$) (Şekil 1 ve 2). ABH gelişen ve gelişmeyen hastalarda 1. ay hariç fraksiyone sodyum atılımı (FENa) yönünden fark yoktu. Birinci ayda ABH gelişen hastaların FENa düzeyleri daha yüksekti ($p < 0,05$). AHKH nakli hastalarında, OHKH nakli hastalarından belirgin olarak daha yüksek oranda ABH gelişti. OHKH nakli yapılan 17 hastanın 3'ünde ABH gelişirken, 48 AHKH nakil hastasının 33'ünde ABH geliştiği gözlemlendi.

65 nakil hastasından 41 hastaya (%63,1) hazırlama rejimi olarak Busulfan+ Siklofosfamid (BuCy) verildi. Bu hastaların çoğunluğunu AHKH nakli yapılan hastalar oluşturmaktaydı. OHKH nakli yapılan hastalardan sadece ikisinde hazırlama rejimi olarak BuCy kemoterapi rejimi aldı. BuCy protokolü alan hastaların bazal, 1. hafta, 2. hafta kreatinin değerleri istatistiksel olarak diğerlerinden düşüktü ($P < 0,05$).

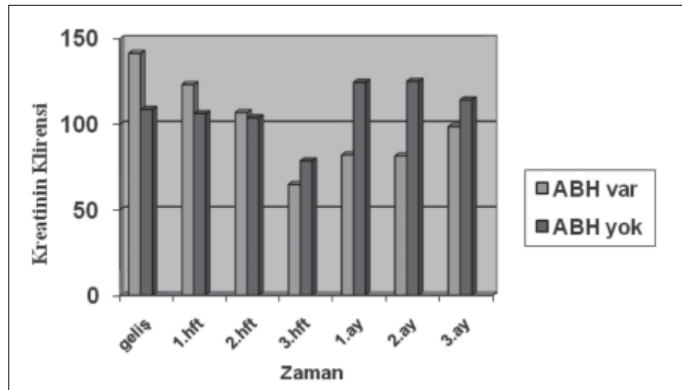
Tablo II. ABH gelişen/gelişmeyen hastaların karşılaştırılması.

Hasta özellikleri	ABH var	ABH yok	P değeri
Yaş	27 (15-54)	34 (12-61)	A D
Cinsiyet	K %52,4 E %60,9	K %47,6 E %39,1	A D
Altta yatan hastalık	AML%72,4, ALL%57,1, Apl.A%77,8	Lenfoma %88,9, MM %77,8	P<0,05
OKHN	n=3 (% 17,6)	n=14 (%82,4)	P<0,05
AKHN	n=33 (%68,8)	n=15 (%31,2)	
CD 34 sayısı	6,3±1,7x10 ⁶ /kg	5,8±2,2 x10 ⁶ /kg	A D
Proteinüri	1,04±1,06	0,87±0,93	A D

Ort±SS: ortalama±standart sapma; Ortnc (min-maks): ortanca değer (minimum-maksimum değer); n (%): n=hasta sayısı (yüzdesi); K: kadın; E: erkek. AD: anlamlı değil; **OKHN**: Ototolog kök hücre nakli; **AKHN**: Allojenik kök hücre nakli; **AML**: Akut myeloid lösemi; **ALL**: Akut lenfositik lösemi; **MM**: Multipl myelom; **Apl A**: Aplastik lösemi



Şekil 1: ABH gelişen ve gelişmeyen hastaların serum kreatinin değerinin zamanla değişimi



Şekil 2: ABH gelişen ve gelişmeyen hastaların kreatinin klirensi değerinin zamanla değişimi

Nakil hastalarının geliş değerlendirmesinde %41,5'inde idrarda mikroprotein/kreatinin oranı 0,2'nin üzerindeydi. Başka bir deyişle hastaların %41,5'inde proteinüri mevcuttu ve fakat hiçbir hastada nefrotik düzeye erişmiyordu. RIFLE sınıflamasına göre 'Risk' grubuna giren hastaların mikroprotein/kreatinin oranı ortalaması 0,65±0,49, 'Hasar' grubuna giren hastalarda 1,19±1,29, 'Yetmezlik' grubuna giren hastalarda ise 0,81±0,66 idi. RIFLE sınıflamasına göre hastalar proteinüri açısından değerlendirildiğinde gruplar arasında istatistiksel açıdan fark yoktu (p>0,05). ABH gelişen hastalarda siklosporin düzeyleri daha yüksek bulunmasına rağmen aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p>0,05). ABH gelişen hastalarda 2. saat (C₂) siklosporin düzeyleri ortalama 850,5±364,8 ng/ml bulunurken, ABH gelişmeyen hastalarda 2. saat siklosporin düzeyleri (C₂) ortalama 701,1±313,3 ng/ml olarak bulundu. RIFLE sınıflamasına dahil olan ve olmayan hastalar karşılaştırıldığında siklosporin düzeyleri (C₂) arasında istatistiksel anlama erişen fark yoktu (p>0,05).

TARTIŞMA

Komplikasyonlar, HKH naklinin başarısını ciddi derecede sınırlamaktadır. Naklin ilk aylarında en sık görülen komplikasyonlar; sepsis (6), venooklüzif hastalık (7), trombotik trombositopenik purpura (8), akut GVHH (9) ve sitomegalovirus (CMV) reaktivasyonudur (10). Bu komplikasyonların birçoğu ABH ile birlikte bulunur veya ABH'nın risk faktörüdür. Bununla birlikte ABH bu komplikasyonların yokluğunda da gelişebilir ve amfoterisin B ve siklosporin gibi nefrotoksik ilaç kullanımı da riski yükselten diğer etkenlerdir (2,11). Siklosporin ve takrolimus

gibi kalsinörin inhibitörlerinin nefrotoksitesisi akut ve kronik olabilmektedir. Böbrek üzerindeki etkileri, GFH ve böbrek kan akımında ani, fonksiyonel ve doza bağımlı azalma veya kronik yapısal değişiklikler ve dozdan bağımsız interstisyel fibrozis şeklinde karşımıza çıkabilmektedir (12).

Zager ve ark. yaptıkları çalışmada, amfoterisin B kullanımı, sarılık gelişimi, kilo alımı, nakil öncesi serum kreatinin düzeyinin 0,7 mg/dl ve üzerinde olması gibi faktörlerin her birini, diyaliz gerektiren ABH ile bağımsız ilişkili bulmuştur ($p<0,001$). Bu çalışmanın şaşırtıcı diğer sonucu ise, siklosporin, aminoglikozid, vankomisin tedavileri ve akut GVHH gelişimi ile ABH gelişimi arasında ilişki bulunmamasıdır (1). Tokgöz ve ark. yaptığı bir çalışmada ise, nakil sürecinin kalitesini belirleyen bir parametre olan “CD 34+” kök hücre sayısı bakımından ABH gelişen ve gelişmeyen hasta grupları arasında fark yoktu (5).

Parikh ve ark. allojenik HKH nakli hastalarında ABH’nın araştırıldığı çalışmalarında, sepsis, hepatotoksitesite, veno-oklüzif hastalık ve akciğer toksitesisi ile ABH gelişimini ilişkili bulmuşlardır ($p<0,001$). Bu çalışmada, evre 3 ABH gelişen 29 hastadan 13’ünde (%44,8) eşlik eden akciğer toksitesisi, 15 hastada (%51,7) eşlik eden hepatotoksitesite ve 6 hastada da (%20,6) eşlik eden sepsis mevcudiyeti bildirilmiştir (3).

Hingorani ve ark. allojenik HKH nakli yapılan hastalarda ABH’nın %36 oranında tespit ettikleri çalışmalarında; klasik veya lipozomal amfoterisin B kullanımı, hepatik veno-oklüzif hastalık ile ABH gelişimini ilişkili bulmuşlardır. Bu çalışmada ayrıca, ilgi çekici olarak, bazal serum kreatinin değeri yüksekliğinin, düşük ABH riski oluşturduğu ileri sürülmüştür (13).

Lopes ve ark.larının çalışmasında, ABH gelişimi öncesi geçen süre ortalama $37,3\pm26,8$ gün olarak hesap edilmiştir. Bu çalışmada ABH gelişimi için suçlanan faktörler; 26 hastada sepsis (%59,1), 8 hastada amfoterisin B ve aminoglikozid nefrotoksitesisi (%18,2), 6 hastada siklosporin toksitesisi (%13,6), 3 hastada ağır ishale beraber olan akut GVHH (%6,8) ve 1 hastada hemolitik üremik sendromdur (%2,3) (14).

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

Çalışmamızın sonuçlarına göre, kullanılan siklosporin ilaç düzeyi ile ABH gelişimi arasında bir ilişki ortaya konamamıştır. Siklosporinin potansiyel nefrotoksik etkisi göz önüne alındığında bu beklenmedik bir sonuç gibi görünse de, bu durum tedavi boyunca siklosporin kan düzeylerinin yakından izlenerek gereken zamanlarda doz ayarlamaları yapılması sayesinde gerçekleşmiş olabileceği düşünülmektedir. Amfoterisin B tedavisi ile ABH’nın takiplerde ilişkili olduğunu düşünmemize rağmen bu ilaç ile de istatistiksel olarak ilişki bulunamamıştır. Bunun nedeni de amfoterisin B tedavisi alan hastalarda serum kreatinin düzeyinin 2 kat artışına fırsat vermeden, hafif böbrek fonksiyon testi bozukluğu tespit edilir edilmez, lipozomal amfoterisin B tedavi seçeneği ile değiştirilmesine bağlı olabilir.

Lopes ve ark., yaptıkları çalışmada ABH gelişimine kadar geçen ortalama süreyi $37,3\pm26,8$ gün olarak hesaplamışlardır (4.-95. günler arası) (14). Fadia ve ark., amiloidoz nedeniyle otolog HKH nakli yapılan hastalarda ABH’nın araştırıldığı çalışmalarında, ABH’na kadar geçen süreyi ortalama 7 gün olarak bulmuşlardır (15). Fadia ve ark.’nın çalışmasında ABH gelişimine kadar geçen sürenin oldukça kısa olması dikkat çekicidir ve bu durum hastaların tanısının amiloidoz olmasına ve böbrek parankiminin de amiloidozdan etkilenmiş olmasına bağlı olabilir. Bizim çalışmamızda ise ABH gelişme zamanı, hastaların yarısından fazlasında 2. hafta ile 4. hafta arası olarak tespit edilmiştir. ABH 9 hastada (%25) ilk 2 haftada, 21 hastada (%58,3) 2. hafta - 30. gün arasında ve 6 hastada (%16,6) 2. ayda ortaya çıkmıştır. Hastaların ABH gelişme süresi ortalama $29,5\pm21,9$ gün olarak hesap edilmiştir (6.-100. günler arasında).

HKH nakli yapılan hastalarda proteinüri sık tespit edilen bir bulgudur. Yakın zamanda yayınlanan bir çalışmaya göre, HKH nakli yapılan hastalarda, kronik GVHH tedavisi nedeniyle kullanılan immünsupresif ilaç tedavisinin kesildikten sonraki 9 ay içinde %63 gibi büyük bir oranda nefrotik düzeyde proteinüri görülmektedir (16). Başka bir çalışmada, Chang ve ark., serum kreatinin düzeyinde ani artış olan 9 ve nefrotik düzeyde proteinürisi olan 11 hastaya böbrek biyopsisi yapmışlar 20 hastanın böbrek patolojilerini incelemişlerdir. 3 hastada trombotik mikroanjiyopati saptanmıştır. İdrar ve kan örneğinde BK virüsü saptanan ve ABH tablosu olan 4 hastanın 3’ünde yaygın interstisyel enflamasyon sık tübülitis ile birlikte izlenmiştir (17). Bizim hastalardan sadece 2 hastada nefrotik düzeyde proteinüri mevcuttu. Bu hastalara da trombosit değerleri düşük olduğu için biyopsi yapılamadı. Sonuç olarak ABH, HKH nakli yapılan hastalarda özellikle AHKH nakli yapılan hastalarda yüksek oranda gelişmektedir. Fakat çalışmamıza göre, hastaların hiçbirinin hemodiyaliz ihtiyacı olmamıştır. Takipler sonrasında HKH nakli sonrası 36 ABH hastasından 23 hastanın (%63,9) böbrek fonksiyon testleri tamamıyla düzeldi.

ABH’nın çoğu kez nedeni amfoterisin B kullanımı ve siklosporin nefrotoksitesisidir. HKH nakli hastalarında böbrek fonksiyonlarını değerlendirmede sadece serum kreatinin

değerinin yeterli olmadığını aynı zamanda GFH'nın da nakil öncesi ölçülmesi gerektiğini düşünmekteyiz çünkü araştırmamıza göre serum kreatinin ikiye katlanan 24 nakil hastasına ilave olarak, 12 nakil hastasında da GFH'da %50 düşme saptanmıştır. Ayrıca nakil hastalarının nakil öncesi GFH değerlendirildiğinde 5 hastanın GFH değeri serum kreatinin değeri normal sınırlar içinde olmasına rağmen 60 ml/dk'nın altında idi.

Sonuç olarak, tüm bu parametreler göz önüne alındığında HKH nakli yapılan hastalarda ABH açısından yakın klinik izlem yapılmalı ve tanı konulduğunda sebebe yönelik gerekli önlemler alınmalıdır. Ayrıca, HKH nakli hastalarında böbrek fonksiyonları değerlendirilirken sadece serum kreatinin düzeyi ölçümüyle yetinmeyip 24 saatlik idrar biriktirilerek kreatinin klirensi tayini yapılmalıdır. Böylelikle bu önemli klinik durumun erken saptanması ve ilerlemesinin önlenmesinin gerekli olduğu üzerinde durulmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Zager RA, O'Quigley J, Zager BK, Alpers CE, Shulman HM, Gamelin LM, Stewart P, Thomas ED: Acute renal failure following bone marrow transplantation: A retrospective study of 272 patients. *Am J Kidney Dis* 1989; 13(3):210-216
2. Parikh CR, Coca SG: Acute renal failure in hematopoietic cell transplantation. *Kidney Int* 2006; 69(3):430-435
3. Parikh CR, McSweeney PA, Korular D, Ecder T, Merouani A, Taylor J, Slat-Vasquez V, Shpall EJ, Jones RB, Bearman SI, Schrier RW: Renal dysfunction in allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Kidney Int* 2002; 62(2):566-573
4. Parikh CR, McSweeney P, Schrier RW: Acute renal failure independently predicts mortality after myeloablative allogeneic hematopoietic cell transplant. *Kidney Int* 2005; 67(5):1999-2005
5. Tokgoz B, Kocyigit I, Polat G, Eser B, Unal A, Kaynar L, Sipahioglu MH, Oymak O, Utas C, Cetin M: "Acute renal failure after myeloablative allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: prevalence, risk factors, and relationship with the quantity of transplanted cells". *Ren Fail* 2010 (Basım aşamasında)
6. Rubinfeld GD, Crawford SW: Withdrawing life support from mechanically ventilated recipients of bone marrow transplants: A case for evidence-based guidelines. *Ann Intern Med* 1996 15; 125(8):625-633
7. McDonald GB, Hinds MS, Fisher LD: Veno-occlusive disease of the liver and multiorgan failure after bone marrow transplantation: A cohort study of 355 patients. *Ann Intern Med* 1993 15; 118(4): 255-267
8. George JN, Li X, McMinn JR, Terrell DR, Vesely SK, Selby GB: Thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome following allogeneic HPC transplantation: a diagnostic dilemma. *Transfusion* 2004; 44(2):294-304
9. Thomas ED, Storb R, Clift RA, Fefer A, Johnson L, Neiman PE, Lerner KG, Glucksberg H, Buckner CD: Bone-marrow transplantation (second of two parts). *N Engl J Med* 1975 24; 292(17):895-902
10. Meijer E, Boland GJ, Verdonck LF Prevention of cytomegalovirus disease in recipients of allogeneic stem cell transplants. *Clin Microbiol Rev* 2003;16(4):647-657
11. Gruss E, Bernis C, Tomas JF, Garcia-Canton C, Figuera A, Motellón JL, Paraiso V, Traver JA, Fernandez-Rañada JM: Acute renal failure in patients following bone marrow transplantation: Prevalence, risk factors and outcome. *Am J Nephrol* 1995; 15(6):473-479
12. Bennett WM: The nephrotoxicity of new and old immunosuppressive drugs. *Ren Fail* 1998; 20(5):687-690
13. Hingorani SR, Guthrie K, Batchelder A, Schoch G, Aboulhosn N, Manchion J, McDonald GB: Acute renal failure after myeloablative hematopoietic cell transplant: incidence and risk factors. *Kidney Int* 2005; 67(1):272-277
14. Lopes JA, Gonçalves S, Jorge S, Raimundo M, Resende L, Lourenço F, Lacerda JF, Martins C, do Carmo JA, Lacerda JM, Prata MM: Contemporary analysis of the influence of acute kidney injury after reduced intensity conditioning haematopoietic cell transplantation on long-term survival Bone Marrow Transplant 2008; 14:619-626
15. Fadia A, Casserly LF, Sanchorawala V, Seldin DC, Wright DG, Skinner M, Dember LM: Incidence and outcome of acute renal failure complicating autologous stem cell transplantation for AL amyloidosis. *Kidney Int* 2003;63(5):1868-1873
16. Brukamp K, Doyle AM, Bloom RD, Bunin N, Tomaszewski JE, Cizman B: Nephrotic syndrome after hematopoietic cell transplantation: do glomerular lesions represent renal graft-versus-host disease? *Clin J Am Soc Nephrol* 2006;1(4):685-694
17. Chang A, Hingorani S, Kowalewska J, Flowers ME, Aneja T, Smith KD, Meehan SM, Nicosia RF, Alpers CE: Spectrum of renal pathology in hematopoietic cell transplantation: A series of 20 patients and review of the literature. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2(5):1014-1023