

T.C
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE NAKLİ YAPILAN ÇOCUK
HASTALARDA RENAL KOMPLİKASYONLARIN VE
HİPERTANSİYON SIKLIĞININ BELİRLENMESİ**

Dr. Anar GURBANOV

UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır

ANKARA

2019

T.C
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE NAKLİ YAPILAN ÇOCUK
HASTALARDA RENAL KOMPLİKASYONLARIN VE
HİPERTANSİYON SIKLIĞININ BELİRLENMESİ**

Dr. Anar GURBANOV

UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı

Doç. Dr. Bora GÜLHAN

ANKARA

2019

TEŞEKKÜR

Tez çalışmamın tasarımında ve yürütülmesinde her aşamada katkıda bulunan, sabrını, vaktini, bilgisini, desteğini esirgemeyen değerli tez hocam Doç. Dr. Bora GÜLHAN'a teşekkür eder, saygılarımı sunarım.

Çalışma sürecinde bana destek olup yol gösteren Çocuk Nefroloji Hastalıkları Bilim Dalı Öğretim Üyeleri, değerli hocalarım Prof. Dr. Rezan TOPALOĞLU, Prof. Dr. Ali DÜZOVA, Prof. Dr. Fatih ÖZALTIN'a ve Çocuk Kemik İliği Transplantasyon Ünitesi'nden Prof. Dr. Duygu Uçkan Çetinkaya, Prof. Dr. B. Barış Kuşkonmaz, Doç. Dr. Fatma Visal OKUR'a, Çocuk Nefroloji Hastalıkları Bilim Dalı ve Çocuk Kemik İliği Transplantasyon Ünitesi'nde çalışan ekip arkadaşlarıma teşekkürlerimi sunarım.

Bilgi ve deneyimlerini sürekli paylaşarak çocuk hekimi olma yolunda desteklerini esirgemeyen Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı'nın tüm öğretim üyelerine, beraber çalışma fırsatı bulduğum tüm asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Tüm hayatım boyunca sevgilerini desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen canım annem, ablam ve tezimin her aşamasını yaşayan çok sevdiğim eşime ve çocuklarıma sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

Gurbanov A. Hematopoetik kök hücre nakli yapılan çocuk hastalarda renal komplikasyonların ve hipertansiyon sıklığının belirlenmesi. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi. Ankara, 2019. Bu çalışmanın amacı çocukluk çağında hematopoetik kök hücre nakli (HKHN) sonrası renal komplikasyonların, hipertansiyonun sıklığını belirlemek ve risk faktörlerini araştırmaktır. Allojenik (n=165) ve otolog (n=2) nakil yapılan 167 hasta incelendi. Nakil sonrası 28 hastada (%16,8) hemorajik sistit (HS) geliştiği görüldü. Büyük yaşta HKHN yapılan ve viral enfeksiyon geçirenlerin daha sık HS geçirdiği gözlemlendi. Ayrıca malign tanı grubunda olanların, nakil sonrası venookluzif hastalık (VOH) veya viral enfeksiyon geçirenlerin pRIFLE kriterine göre daha sık akut böbrek hasarı (ABH) geçirdiği gözlemlendi. Son vizitte muayene edilen 72 hasta (41 erkek, 31 kız) geç dönem renal komplikasyon ve hipertansiyon yönünden incelendi. Hastalara ofis kan basıncı (KB) ölçümü ve ambulatuvar kan basıncı monitorizasyonu (AKBM) yapıldı. Ambulatuvar KB ölçümleri yaş, cinsiyet ve boya göre en küçük medyan kareler (LMS) yöntemi kullanılarak standardize edildi. Amerikan Pediatri Akademisi'nin (APA) rehberine göre ofis KB'si normal olan 12 hastanın (%19,7) sekizinin AKBM'ye göre prehipertansiyon, dördünün hipertansiyon tanısı aldığı görüldü. Avrupa Hipertansiyon Cemiyeti'nin (ESH) rehberine göre ofis KB'si normal olan 15 hastanın (%23,4) onunun AKBM'ye göre prehipertansiyon, beşinin hipertansiyon tanısı aldığı görüldü. Hazırlık rejimi, akut ve kronik GVHH'nin sağ kalımı etkileyen önemli etkenler olduğu görüldü. Son vizitte kronik böbrek hastalığı (KBH) olan hastalar incelendiğinde hematopoetik kök hücre kaynağı kemik iliği ile beraber kordon kanı, periferik kök hücre olan, doku uyumu tam olmayan ve kronik GVHH olanların daha sık KBH geliştirdiği gözlemlendi. Hazırlık rejimi, akut ve kronik GVHH'nin sağ kalımı etkileyen önemli etkenler olduğu görüldü. Sonuç olarak HKHN yapılan çocuk hastalar renal hasar ve HT gelişimi için riskli bireyler olması nedeni ile nakil ünitesi ile beraber çocuk nefroloji bilim dalı tarafından düzenli olarak takip edilmelidir.

Anahtar kelimeler: Hematopoetik kök hücre nakli, hipertansiyon, ambulatuvar kan basıncı monitorizasyonu

ABSTRACT

Gurbanov A. Investigation of renal complications and hypertension prevalence in pediatric patients with hematopoietic stem cell transplantation. Hacettepe University Medical School, Department of Pediatrics, Thesis in Pediatrics, Ankara, 2019. The aim of this study is to investigate renal complications, hypertension frequency and risk factors in patients who had hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) during their childhood. 167 patients with allogeneic (n=165) and autologous (n=2) transplantation were investigated for renal complications. After transplantation, hemorrhagic cystitis (HC) was developed in 28 patients (%16,8). It was observed that patients who had HSCT at older ages and who had suffered from viral infection developed HC more frequently than others. Besides, patients with underlying malignant diagnosis, patients who had suffered from veno-occlusive disease (VOD) and viral infections after transplantation developed acute kidney injury (AKI-pRIFLE criteria) more frequently than others. At the last visit, 72 patients (41 boys, 31 girls) were evaluated for late-onset renal complications and hypertension. Office blood pressure (BP) measurement and ambulatory blood pressure monitoring (ABPM) were performed in these patients. Ambulatory blood pressure measurements were standardized according to age, gender and height using the least median of squares (LMS) method. According to the American Academy of Pediatrics (AAP) guidelines, among 12 patients (%19,7) with normal office BP, eight of them were diagnosed as prehypertension and four of them were diagnosed as hypertension with ABPM. According to European Society of hypertension (ESH) guidelines, among 15 patients (%23,4) with normal office BP, ten of them diagnosed as prehypertension and four of them were diagnosed as hypertension with ABPM. At the last visit, when we have investigated patients with chronic kidney disease (CKD), we observed that patients whose source of hematopoietic stem cell is bone marrow and cord blood, peripheral stem cell, unrelated donor and chronic GVHD developed CKD more frequently than others. Conditioning regimen, acute and chronic GVHD were important factors that have influenced the survival. In conclusion, follow up of patients with HSCT should be done by transplant and pediatric nephrology departments for the risk of renal damage and hypertension.

Key words: Hematopoietic stem cell transplantation, hypertension, ambulatory blood pressure monitoring

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ	x
TABLolar DİZİNİ	xi
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	2
2.1. Hematopoetik Kök Hücre Nakli	2
2.2. Hematopoetik Kök Hücre Nakli Sonrası Görülen Komplikasyonlar	4
2.3. Hematopoetik Kök Hücre Nakli Sonrasında Gelişen Renal Komplikasyonlar İçin Risk Faktörleri	5
2.4. Hematopoetik Kök Hücre Nakli Sonrası Görülen Renal Komplikasyonlar	8
2.4.1. Hemorajik Sistit	9
2.4.2. Akut Böbrek Hasarı	11
2.4.3. Proteinüri	15
2.4.4. Nefrotik Sendrom	17
2.4.5. Trombotik Mikroanjiopati	18
2.4.6. Hipertansiyon	20
2.4.7. Kronik Böbrek Hastalığı	23
3. GEREÇ VE YÖNTEM	26
3.1. Çalışma Planı ve Hastalar	26

3.2. Çalışma Kriterleri	26
3.2.1. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri	26
3.2.2. Çalışma Dışında Bırakılma Kriterleri	26
3.3. Çalışma Verileri	26
3.3.1. Hematolojik Veriler	27
3.3.2. Üriner Sistem Verileri	27
3.4. İstatistiksel Yöntemler	31
3.5. Etik Kurul Onayı	32
4. BULGULAR	33
4.1. Hasta Özellikleri	33
4.2. Hastalarda İzlemde Gelişen Üriner Sistem Komplikasyonlar	36
4.3. Hastaların Son Vizitteki Böbrek Bulguları	45
4.4. Sağ Kalımı Etkileyen Faktörler	56
5. TARTIŞMA	58
6. SONUÇLAR	71
7. KAYNAKLAR	76
8. EKLER	83
Ek 1: Çalışma formu	

SİMGELER VE KISALTMALAR

ABH	:Akut Böbrek Hasarı
AKBM	:Ambulatuvar Kan Basıncı Monitorizasyonu
ALD	:Adrenolökodistrofi
ALL	:Akut Lenfoblastik Lösemi
AML	:Akut Myeloblastik Lösemi
APA	:Amerikan Pediatri Akademisi
ATG	:Antitimosit Globülin
BUN	:Kan Üre Azotu
CMV	:Sitomegalovirüs
DKB	:Diyastolik Kan Basıncı
ESH	:Avrupa Hipertansiyon Cemiyeti
FAA	:Fankoni Aplastik Anemi
GFR	:Glomerüler Filtrasyon Hızı
GN	:Glomerülonefrit
GVHH	:Graft Versus Host Hastalığı
HFS	:Hemafagositik Sendrom
HKH	:Hematopoetik Kök Hücre
HKHN	:Hematopoetik Kök Hücre Nakli
HLA	:Human Leucocyte Antigen
HR	:Hazırlık Rejimi
HS	:Hemorajik Sistit
HT	:Hipertansiyon
HÜS	:Hemolitik Üremik Sendrom
İVİG	:İntravenöz İmmüoglobulin
JMML	:Juvenil Myelomonositik Lösemi
KB	:Kan Basıncı

KBH	:Kronik Böbrek Hastalığı
KDİGO	:Kidney Disease Improving Global Outcomes
KGH	:Kronik Granülamatöz Hastalık
Kİ	:Kemik İliği
KİTÜ	:Kemik İliği Transplantasyon Ünitesi
KK	:Kordon Kanı
KML	:Kronik Myelositik Lösemi
KVH	:Kardiyovasküler Hastalıklar
MAP	:Ortalama Arter Basıncı
MDH	:Minimal Değişiklik Hastalığı
MDS	:Myelodisplastik Sendrom
MN	:Membranöz Nefropati
MNGIE	:Mitokondriyal Nörogastrointestinal Ensefalomiyopati
NS	:Nefrotik Sendrom
pRİFLE	:Pediatrik <i>risk, injury, failure, loss of kidney function ve end- stage kidney disease</i>
PKH	:Periferik Kök Hücre
RRT	:Renal Replasman Tedavisine
SDBY	:Son Dönem Böbrek Yetmezliği
SDS	:Standart Deviasyon Skoru
SKB	:Sistolik Kan Basıncı
TBI	:Tüm Vücut Işınlanması
TMA	:Trombotik Mikroanjiopati
TTP	:Trombotik Trombositopenik Purpura
VOH	:Veno-Oklüzif Hastalık

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil	Sayfa
Şekil 2.1 Hematopoetik Kök Hücre İlişkili Renal Komplikasyonlar	9
Şekil 2.2 Böbrek Hasarının Patogenezi	13
Şekil 4.1 Çalışmaya dahil edilen hasta dağılımı	33
Şekil 4.2 Sağ kalım süresi ile a) akut GVHH b) kronik GVHH c) hazırlık rejimi arasında ilişki	57

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo	Sayfa
Tablo 2.1 Hematopoetik kök hücre nakil endikasyonları	3
Tablo 2.2 Hematopoetik kök hücre nakli sonrası görülen komplikasyonlar	5
Tablo 2.3 Hematopoetik Kök Hücre Nakli Sonrası Olası Renal Komplikasyon İçin Risk Faktörleri	6
Tablo 2.4 Hematopoetik Kök Hücre Nakli Öncesi Renal Değerlendirme	7
Tablo 2.5 Hemorojik Sistitin Evreleri	10
Tablo 2.6 Kan Basıncı Tanımlanması: Amerikan Pediatri Akademisi Rehberi	20
Tablo 2.7 Kan Basıncı Tanımlanması: Avrupa Hipertansiyon Cemiyeti Rehberi	21
Tablo 2.8 Yaşlara Göre Hipertansiyon Nedenleri	22
Tablo 2.9 Kronik Böbrek Hastalığının KDIGO 2012 Kılavuzuna Göre Sınıflaması	24
Tablo 3.1 Akut Böbrek Hasarının pRIFLE Kriterleri	28
Tablo 3.2 Akut Böbrek Hasarının KDIGO Kriterleri	28
Tablo 3.4 Kan Basıncı Tanımlanması: Amerikan Pediatri Akademisi Rehberi	30
Tablo 3.4 Kan Basıncı Tanımlanması: Avrupa Hipertansiyon Cemiyeti Rehberi	30
Tablo 4.1 Hematopoetik kök hücre nakli yapılan hastaların tanı gruplarına göre dağılımı	35
Tablo 4.2 Tanı grupları ile hematolojik parametrelerin karşılaştırılması	36
Tablo 4.3 Hemorajik sistitin klinik parametreler ile karşılaştırılması	37
Tablo 4.4 Akut böbrek hasarı (pRIFLE) ile klinik parametrelerin Karşılaştırılması	40
Tablo 4.5 Akut Böbrek Hasarı (pRIFLE) ile Anlamli Klinik Parametreler	42
Tablo 4.6 Akut böbrek hasarı (KDIGO) ile klinik parametrelerin Karşılaştırılması	43
Tablo 4.7 Akut böbrek hasarı (KDIGO) ile anlamli parametreler	44

Tablo 4.8 Kronik böbrek hasarı ile klinik parametrelerin karşılaştırılması	48
Tablo 4.9 Ambulatuvar kan basıncı monitorizasyonu sonuçları ile hastaların demografik ve böbrek fonksiyonlarının karşılaştırılması	50
Tablo 4.10 APA rehberine göre değerlendirilen ofis kan basıncı sonuçları ile ambulatuvar kan basıncı monitorizasyonu sonuçlarına göre hastaların dağılımı	51
Tablo 4.11 ESH rehberine göre değerlendirilen ofis kan basıncı sonuçları ile ambulatuvar kan basıncı monitorizasyonu sonuçlarına göre hastaların dağılımı	52
Tablo 4.12 Prehipertansiyon veya hipertansiyon grup ile normotansif hastaların kan basıncı standart deviasyon skorunun karşılaştırılması	53
Tablo 4.13 Prehipertansiyon veya hipertansiyon grup ile normotansif hastaların kan basıncı yüklerinin karşılaştırılması	53
Tablo 4.14 Prehipertansiyon veya hipertansiyon grup ile normotansif hastalarda dipping değerlerinin karşılaştırılması	54
Tablo 4.15 Hemorajik sistit ile kan basıncı standart deviasyon skorunun karşılaştırılması	55
Tablo 4.16 Kronik böbrek hastalığı ile kan basıncı standart deviasyon skorunun karşılaştırılması	56

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Hematopoetik kök hücre nakli (HKHN) günümüzde birçok malign ve malign olmayan hastalıkta kullanılan önemli bir tedavi yöntemidir. Hematopoetik kök hücre nakli sonrası birçok sistemde çeşitli komplikasyonlar görülebilmektedir. Hematopoetik kök hücre naklinden sonra oluşan renal komplikasyonlar ciddi morbidite ve mortaliteye neden olmaktadır. Bu nedenle HKHN sonrası renal komplikasyonların önlenmesi, erken tanınması ve tedavisi çok önemlidir. Literatürde erişkinlerde HKHN sonrası görülen renal komplikasyonlar ile ilgili çok sayıda çalışma mevcuttur. Fakat çocuklarda HKHN sonrası renal komplikasyonlar ile ilgili çalışma sayısı sınırlıdır.

Bu çalışmada Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi Kemik İliği Transplantasyon Ünitesi'nde HKHN yapılan ve renal komplikasyon gelişen hastalar incelenmiştir. Bu hastalarda izlemde gelişen üriner sistem komplikasyonlarının oranı ve risk faktörleri araştırılmıştır. Ayrıca son vizitte böbrek fonksiyonlarının durumu ve bu durumu etkileyen risk faktörleri incelenmiştir. Aynı zamanda hastaların ofis ve ambulatuvar kan basıncı ölçümleri yapılarak hipertansiyon sıklığının ve hipertansiyon için risk faktörlerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Hematopoetik Kök Hücre Nakli

Kök hücreler, kendini yenileme potansiyeline sahip, farklı hücre tiplerine dönüşebilen klonal hücrelerdir. Vücudun pek çok hücresi (kalp hücresi, deri hücresi vb.) özel bir işlev için programlanmıştır. Kök hücre ise özel bir hücreye dönüşebilmesi için uyarı alana kadar farklılaşmamış haliyle kalır. Çoğalabilme ve özelleşebilme yetenekleri kök hücrelerin diğer hücrelerden farklı olmasını sağlar. Hematopoetik kök hücre (HKH); kemik iliği, periferik kan ve kordon kanından elde edilen, kendini yenileme ve farklılaşma özelliğine sahip bir kök hücre tipidir. Hematopoetik kök hücrelerin hastanın kendisinden ya da doku grubu uyumlu bir başka kişiden toplanıp, hazırlama rejiminden sonra hastaya verilmesine hematopoetik kök hücre nakli adı verilmektedir. Başarılı nakil sonrası vericinin sağlıklı kök hücreleri hastanın hematopoetik sisteminin yerini alır. Hematopoetik kök hücre nakli kemik iliğinin benign ve malign hastalıklarında, solid tümörlerin, genetik bozuklukların ve immünolojik hastalıkların tedavisinde tercih edilmektedir. Hematopoetik kök hücre nakli endikasyonları Tablo 2.1’de verilmiştir.

Tablo 2.1: Hematopoetik kök hücre nakil endikasyonları

- Akut lenfoblastik lösemi (ALL)
- Akut myeloblastik lösemi (AML)
- Juvenil myelomonositik lösemi (JMML)
- Myelodisplastik sendrom (MDS)
- Kronik myelositik lösemi (KML)
- Talasemi majör
- Orak hücreli anemi
- Fankoni aplastik anemi (FAA)
- Akkiz aplastik anemi
- Primer immün yetmezlikler (PİY)
- Kronik granülatöz hastalık (KGH)
- Konjenital nötropeni
- Hemafagositik sendrom (HFS)
- Sfingolipidler: Gaucher, Nieman Pick hastalığı, Globoid lökodistrofi, Metakromatik lökodistrofi
- Adrenolökodistrofi (ALD)
- Mukopolisakkaridozlar: Hurler, Hurler -Scheie, Maroteaux-Lamy
- Mitokondriyal nörogastrointestinal ensefalomiyopati (MNGIE)
- Osteopetrozis
- Lenfoma
- Nöroblastom
- Wilms tümörü
- Ewing sarkom
- Osteosarkom
- Rabdomyosarkom
- Retinoblastom
- Beyin tümörleri
- Germ hücreli tümörler

İlk HKHN 1957 yılında Thomas ve arkadaşları tarafından erişkin bir hastaya yapılmıştır. Çocuklarda ilk HKHN 1968 yılında immün yetmezlikli bir olguya yapılmıştır. Hematopoetik kök hücre nakli, kök hücre kaynağının hastanın kendisi

veya aynı türden bir başkası olmasına göre “otolog” ve “allojenik” olarak ayrılır. Allojenik HKHN’de kök hücreler yakın akraba bireylerinden ya da akraba olmayan kişilerden elde edilir. Akraba vericiler ise hastanın kardeşi, sinjeneik ikizi veya kardeş dışı akrabası olarak kendi içinde ayrılabilir. Allojenik HKHN için en uygun verici, insan lökosit antijenleri (HLA) alıcı ile en yakın eşleşen vericidir. HLA uygunluğu grafitin reddi ve ‘graft versus host’ hastalığı (GVHH) için önemlidir. Otolog HKHN’de sağlıklı hematopoetik kök hücreler toplanır, saklanır ve sitoredüksiyon sonrası tekrar aynı bireye verilir, başka bir ifadeyle hasta kendisinin vericisidir. Bu tedavi yöntemi, özellikle altta yatan maligniteyi tedavi etmek için gereken dozun kemik iliği toksisitesi nedeniyle verilemeyip de ancak bu şekilde verilebileceği durumlar için olanak sağlar. Hematopoetik kök hücre nakli öncesi hazırlık rejimi uygulanır. Bu hazırlık rejiminin amacı; nakil öncesi mevcut kemik iliğinin yok edilmesini ve verici kök hücrelerinin kemik iliğine rahatça yerleşmesini sağlayacak ortamın oluşturulmasını sağlamaktır. Altta yatan hastalık ve daha önce oluşmuş olan organ komplikasyonlarına göre farklı hazırlık rejimleri uygulanabilir. Hazırlık rejimleri; kemoterapi kombinasyonlarını ve bazen de total vücut ışınlanmasını içerir. Hazırlık rejimleri; kemoterapi dozları ve yoğunluklarına göre miyeloablatif (ağır) ve miyeloablatif olmayan (hafif) olmak üzere ikiye ayrılır. Miyeloablatif olmayan hazırlık rejimlerinde miyeloablatif hazırlık rejimlerine göre daha az toksisite ve enfeksiyon riskinin olduğu ancak relaps riskinin daha fazla olduğu gösterilmiştir [1, 2].

2.2. Hematopoetik Kök Hücre Nakli Sonrası Görülen Komplikasyonlar

Hazırlık rejimlerinde kullanılan kemoterapi ve radyoterapi alıcının tüm organlarını etkileyebilir. Hematopoetik kök hücre nakli sonrası birçok sistem ile ilgili komplikasyon görülebilmektedir. Komplikasyon gelişmesinde; bireysel yatkınlık, alıcının yaşı, kullanılan immünsüpresif tedaviler, verici tipi, kök hücre kaynağı, nakil öncesi tedavilere ikincil gelişen toksisite rol oynamaktadır. Hematopoetik kök hücre nakli sonrası ilk 100 gün içinde gelişen komplikasyonlara erken dönem komplikasyonlar, ilk 100 günden sonra gelişen komplikasyonlara geç dönem komplikasyonlar adı verilir [3-6]. Bu komplikasyonlar Tablo 2.2’ de görülmektedir.

Tablo 2.2: Hematopoetik kök hücre nakli sonrası görülen komplikasyonlar**Enfeksiyonlar****Graft versus host hastalığı:** Akut-kronik**Graft başarısızlığı, primer hastalığın tekrarlama riski****Oküler komplikasyonlar:** Katarakt, keratokonjunktivit**Kas-iskelet sistemi sorunları ve kemik mineralizasyon bozuklukları:** Osteopeni, osteoporoz, avasküler nekroz, miyopati**Endokrin komplikasyonlar:** Hipotiroidi, hipoadrenalizm, hipogonadizm, büyümenin gecikmesi, glikoz dengesi bozuklukları, dislipidemi ve metabolik sendrom**Gastrointestinal komplikasyonlar:** Bulantı, kusma, karın ağrısı, ishal, özefajit, kolit, tifilit hepatit, transaminazlarda artış, siroz, kolesistit, pankreatit, venookluzif hastalık**Hematolojik, onkolojik ve immünojenik komplikasyonlar:** İmmün sitopeni, eozinofili, hipo-hiper gamaglobulinemi, tromboz, sekonder malignansiler**Nörolojik komplikasyonlar:** İskemi, tromboz, kanama, ensefalopati, periferik nöropati, ataksi, nöbet**Pulmoner komplikasyonlar:** İdiopatik pulmoner sendrom, pulmoner ödem, diffüz alveolar hemoraji, periengrafman respiratuar distres sendromu, bronşiyolitit obliterans, venookluzif hastalık**Kardiyak komplikasyonlar:** Restriktif ve dilate kardiyomyopati, kalp yetmezliği, aritmi**Renal komplikasyonlar:** Hemorajik sistit, akut böbrek hasarı, proteinüri, nefrotik sendrom, trombotik mikroanjyopati, hipertansiyon, kronik böbrek hastalığı**Psikososyal problemler****İnfertilite****2.3. Hematopoetik Kök Hücre Nakli Sonrasında Gelişen Renal Komplikasyonlar İçin Risk Faktörleri**

Hematopoetik kök hücre nakli sonrasında hasar görebilecek organlardan birisi de böbreklerdir. Renal komplikasyonlar ciddi morbidite ve mortaliteye neden olabilir. Bu nedenle HKHN sonrası oluşabilecek renal komplikasyonlar için risk faktörlerinin bilinmesi bu komplikasyonların önlenmesi, erken tanınması ve tedavisi için çok önemlidir [7-10]. Hazırlık rejiminde kullanılan kemoterapi ilaçları ve radyasyon, nakil sonrası renal komplikasyonlara neden olabilir. Siklofosfamidin renal toksisitesi bilinmektedir [7, 8]. Kök hücre kaynağının allojenik ve otolog

olmasına göre komplikasyon tipleri değişebilmektedir. Allojenik transplantasyonlardan sonra enfeksiyöz komplikasyonlar daha sık görülmektedir.

Hastanın beslenme durumu ve eşlik eden malnutrisyon renal komplikasyonlar için diğer risk faktörleridir. Graft versus host hastalığı profilaksisinde kullanılan kalsinörin inhibitörlerinin böbrek toksisitesi bilinmekle beraber GVHH gelişen hastalarda da aynı zamanda daha sık renal komplikasyon görüldüğü bildirilmiştir. Transplantasyon öncesi böbrek fonksiyon testlerinde anormallik olan kişilerde erken dönemde böbrek hasarı geliştiği ve mortalite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Renal komplikasyonlar için diğer risk faktörleri Tablo 2.3'te sunulmuştur.

Tablo 2.3: Hematopoetik kök hücre nakli sonrası olası renal komplikasyon için risk faktörleri [7-11]

- Primer hastalık
- İleri yaş, tanı ve nakil arasındaki sürenin uzun olması
- Nakil öncesi böbrek fonksiyon testlerinde (BFT) anormallik
- Nakil öncesi eşlik eden komorbid durumlar, malnutrisyon, önceden böbrek hastalığı olması
- Hazırlık rejiminde kullanılan ilaçlar, radyasyon
- Donör tipi (Allojenik-otolog)
- “Graft - versus - host” hastalığı

Hematopoetik kök hücre nakli yapılacak hastaların HKHN öncesi renal değerlendirilmesi nakil sonrası görülebilecek komplikasyonları ön görmede yardımcı olabilmektedir. Hematopoetik kök hücre nakli öncesi renal komplikasyonları değerlendirmek için değerlendirilmesi gereken parametreler Tablo 2.4'te sunulmuştur.

Tablo 2.4: Hematopoetik kök hücre nakli öncesi renal değerlendirme [12, 13]

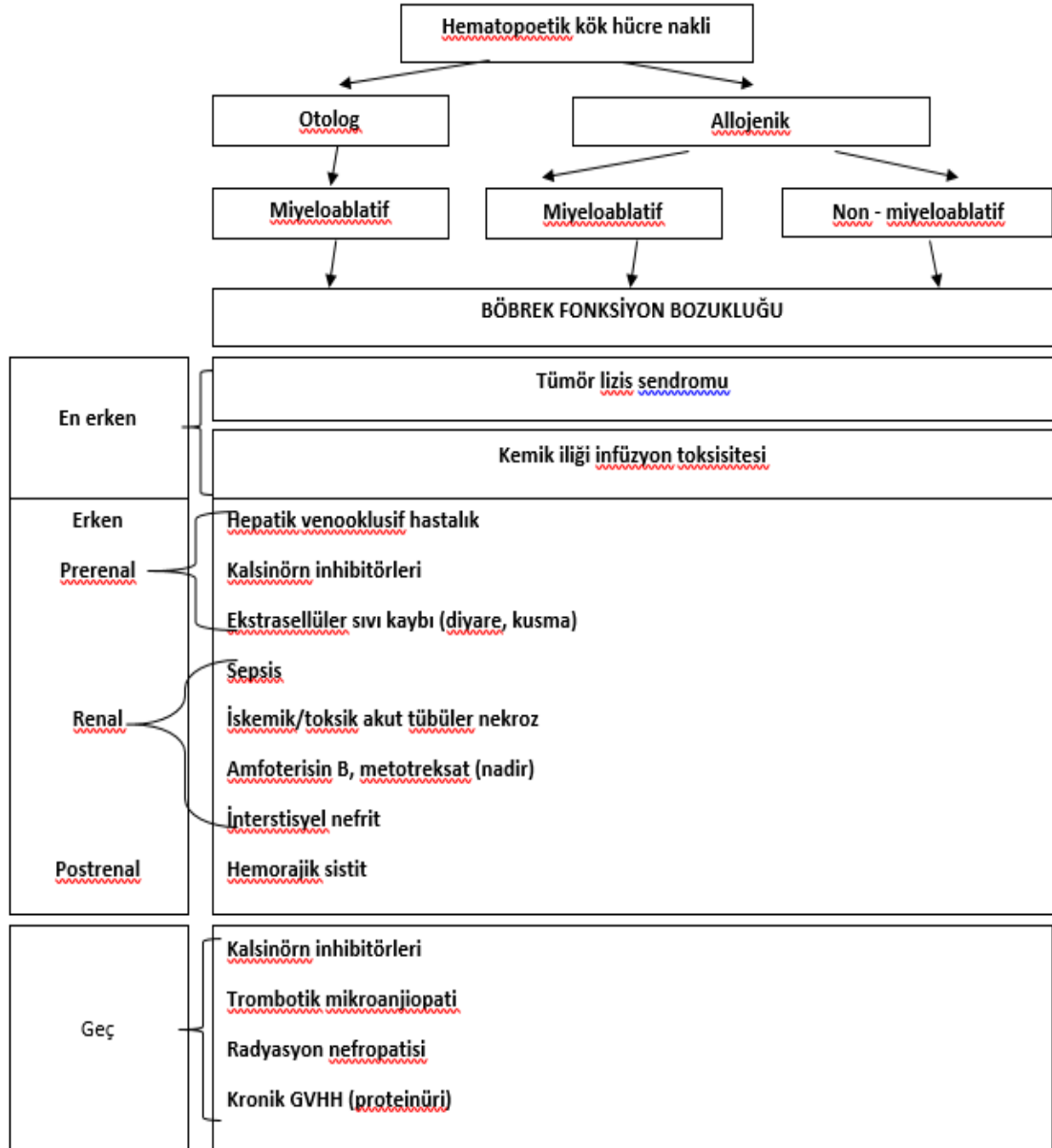
Öykü
Fizik muayene
Laboratuvar
Kan basıncı ölçümü
Serum kreatinin ve üre azotu (BUN), ürik asit, magnezyum, sodyum, potasyum, fosfor, kalsiyum, aspartat aminotransferaz, alanin aminotransferaz, albümin, gama glutamil tranferaz, total ve direkt bilirubin
Tam kan sayımı
Kan gazı
Viral seroloji
Tam idrar tetkiki
24 saatlik idrarda protein-albumin-kreatinin
24 saatlik idrardan glomerüler filtrasyon hızı (GFR)
Spot idrarda protein-albumin-kreatinin-beta 2 mikroglobulin
Renal Üriner sistem ultrasonografisi (USG)

Hastalar hipertansiyon yönünden yakın izlenmelidir. Tüm HKHN alıcılarında nakil sonrası 6. ayda, 12. ayda ve ardından yıllık üre, kreatinin ve proteinüri tayinini içeren genel değerlendirme yapılmalıdır. Nakil sonrası geç akut böbrek hasarı ya da kronik böbrek hastalığı (KBH) gelişen hastalarda ultrasonografi ve biyopsi gibi ileri incelemelere gerek duyulabilir. İlerleyici renal yetmezliği olan hastalarda nefrotoksik ajanlardan kaçınılmalı ve tedavi için deneyimli bir nefroloji uzmanına yönlendirilmelidir [7, 12, 13].

2.4. Hematopoetik Kök Hücre Nakli Sonrası Görülen Renal

Komplikasyonlar

Hematopoetik kök hücre nakli sırasında ve sonrasında oluşan renal komplikasyonlar önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Hazırlama protokolünde kullanılan yüksek doz kemoterapi ve radyoterapi, nakil sonrası dönemde ağız yoluyla beslenmenin bozulması, nötropenik ateş ve/veya fungal enfeksiyonlar için verilen tedavilere bağlı nefrotoksisite, ayrıca GVHH profilaksisinde ve tedavisinde siklosporin kullanımı bu hastalarda renal komplikasyonlara zemin hazırlar. Literatürde erişkinlerde HKHN sonrası renal komplikasyon görülme sıklığı %10-73 olarak bildirilmiştir. Fakat çocukluk yaş grubunda sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Renal komplikasyonlar; komplikasyon başlama zamanına göre (erken veya geç komplikasyonlar), enfeksiyon etkeni olup olmamasına göre (enfeksiyöz veya enfeksiyöz olmayan komplikasyonlar) çeşitli alt gruplara ayrılır. Hematopoetik kök hücre nakli ile ilişkili renal komplikasyonlara; proteinüri, nefrotik sendrom (NS), hemorajik sistit (HS), trombotik mikroanjyopati (TMA), akut böbrek hasarı (ABH), kronik böbrek hasarı (KBH) ve hipertansiyon (HT) örnek olarak gösterilebilir (Şekil.1) [3, 4, 7-11, 14].



**Şekil. 2.1: Hematopoetik kök hücre ilişkili renal komplikasyonlar [8]
Kaynaktan Türkçe'ye çevrilmiştir**

2.4.1. Hemorajik Sistit

Hemorajik sistit (HS) mesane mukozasından kanamayla sonuçlanan ve hafif mikroskopik hematüriden mesane ağrısına, ağrılı işemeye, makroskopik hematüriye ve pıhtı tıkanıklığına bağlı oluşabilecek renal hasara kadar olan semptomlarla seyreden, enfeksiyöz veya enfeksiyöz olmayan nedenlere bağlı mesanenin

inflamatuvar durumu olarak tanımlanır. Hemorajik sistit gelişiminde; hazırlık rejiminin üroepitelyum üzerine doğrudan toksik etkisi ve insan polyomavirüsü (BK virus) ve adenovirus gibi viral ajanlar sorumlu tutulmaktadır [15-18]. Hematopoetik kök hücre nakli yapılan hastalarda hazırlık rejiminde kullanılan siklofosamid, ifosfamid, busulfan ve tiotepa gibi ilaçlar HS gelişimini en fazla indükleyen ilaçlar olarak bilinmektedirler. Hemorajik sistit, HKHN uygulanan hastalarda kabul edilmiş bir morbidite ve mortalite nedeni olmakla bu hastalarda yaşam kalitesinin bozulmasına, hastane yatış süresinin uzamasına, tekrarlayan kan transfüzyon ihtiyacına neden olmaktadır. Hemorajik sistit hematopoetik kök hücre nakli sonrası %12-42 oranında görülebilir [15]. Ortaya çıkma zamanına göre erken ve geç HS olarak tanımlanılır. Erken HS; hazırlık rejiminin 48-72 saatlerinde ortaya çıkan bulguları kapsar. Geç HS ise; hazırlık rejiminin 72 saatinden sonraki zamanda ortaya çıkan bulguları kapsar. Erken HS hazırlık rejiminde verilen kemoterapi ve radyoterapi ile ilişkilendirilmiştir. Geç HS ile verici ve alıcı cinsiyet uyumsuzluğu, kök hücre kaynağı, hazırlık rejimleri, GVHH ve uzun süre immünsüpresif kullanımı arasında ilişki olduğu bildirilmiştir [16]. Hemorajik sistit profilaksisinde ve tedavisinde sürekli hidrasyon sağlanması, verilen mayilerin alkalize edilmesi, sodyum 2-merkaptotan sülfonat (Mesna) kullanımı, florokinolonlardan özellikle siprofloksasin ile profilaksinin BK virüsü ile ilişkili HS'yi azaltmada güvenli ve etkili olduğu ayrıca sidofovir kullanımının birçok viral patojenlerle ilişkili HS gelişmesine karşı etkili olduğu ileri sürülmüştür [18, 19]. Hemorajik sistit klinik semptomlara ve şiddetine göre beş dereceye ayrılır (Tablo 2.5) [15].

Tablo 2.5: Hemorajik sistitin evreleri [15].

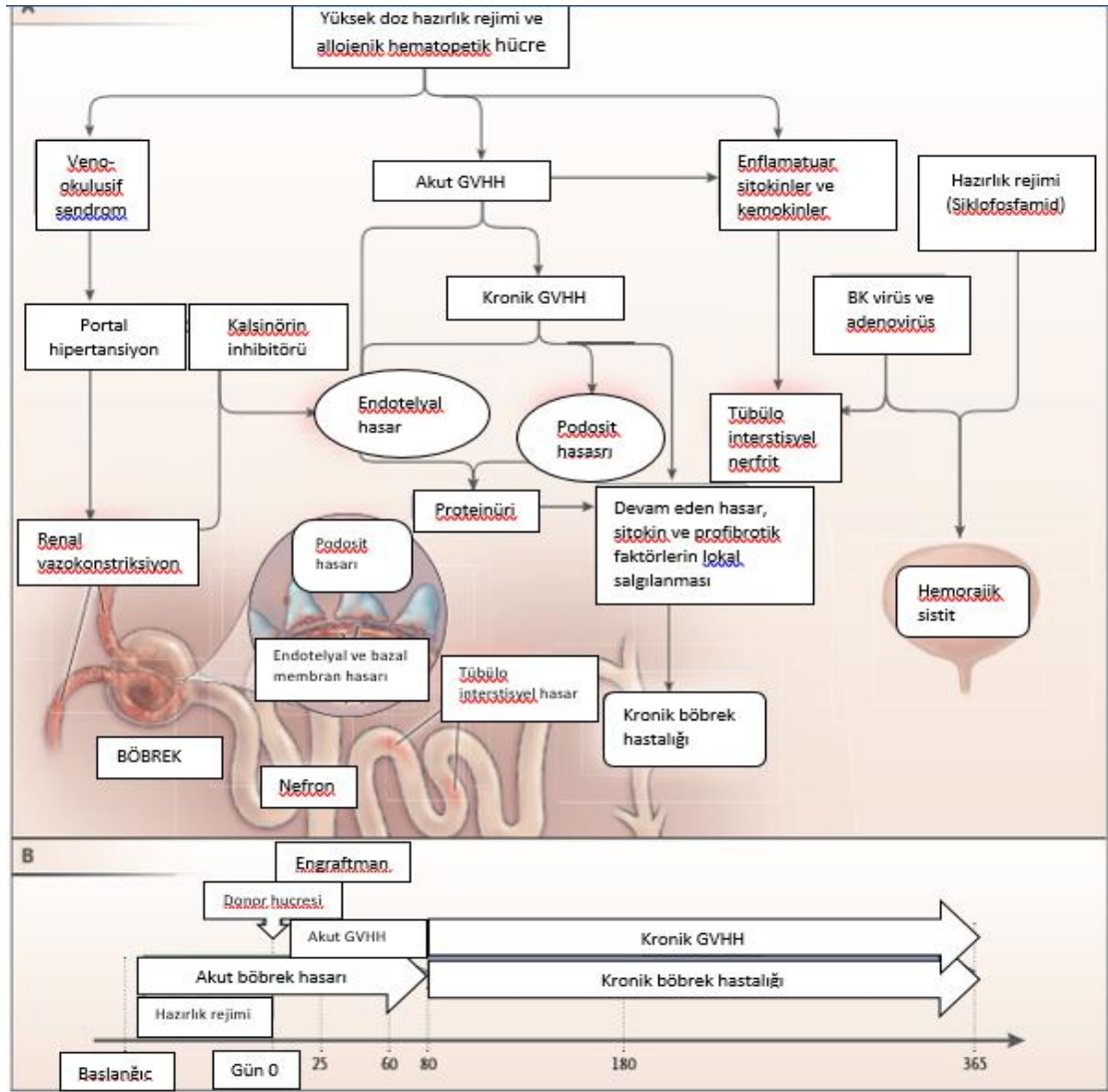
Evre 0	Hematüri yok, klinik belirti yok
Evre 1	Mikroskopik hematüri
Evre 2	Makroskopik hematüri
Evre 3	Makroskopik hematüri ve pıhtı oluşumu
Evre 4	Makroskopik hematüri, pıhtı oluşumu ve idrar retansiyonunun olması

Erişkin ve çocuk hastalar üzerinde yapılan bazı çalışmalarda çocukluk yaşında HS insidansının ve derecesinin daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Cinsiyet arasında bir fark bulunmamıştır [18]. Risk faktörlerinin bilinmesi ve proflaktik uygulamaların yapılmasına rağmen HS, HKHN yapılan hastalarda halen yaygın bir komplikasyon olmaya devam etmektedir.

2.4.2. Akut Böbrek Hasarı

Günümüzde HKHN alanında olan başarılarından dolayı her geçen on-yılda HKHN endikasyonları artmakla beraber elde edilen başarılar nedeni ile mortalite oranı düşmesine rağmen bu hastalarda akut böbrek hasarı (ABH) halen çok yaygın bir komplikasyon olarak karşımıza çıkmaktadır. Hematopoetik kök hücre nakli sonrası ilk 100 gün içinde gelişen böbrek hasarına akut böbrek hasarı adı verilir [7, 10, 20, 21]. Çocukluk çağı hasta grupları üzerinde yapılan çalışmalarda ABH tanımlanması farklı değerlendirilmeler üzerinden yapılsada bu alanda RIFLE (*risk, injury, failure, loss of kidney function ve end-stage kidney disease*) sistemi güvenilirliği ve hassasiyeti yüksek tanımlamalardan birisidir. Konu ile ilgili literatürde değişik tanımlar olmakla birlikte genel kabul gören tanım; serum kreatinin düzeyinin HKHN öncesi düzeye göre iki kat artması veya glomerüler filtrasyon hızında %50 kadar bir azalmanın olması ABH olarak tanımlanır ve nakil sonrası ortalama 33-38. günlerde görülür [7, 22, 23]. Hematopoetik kök hücre nakli hastalarında oluşabilecek ABH nedenleri primer hastalığa, hazırlık rejiminde kullanılan ilaç kombinasyonlarına ve radyoterapiye aynı zamanda nakil sonrası eşlik eden morbiditeye bağlı olarak ortaya çıkmaktadır [7, 10, 20, 21]. Ayrıca hematolojik maligniteye ikincil nakil yapılan hasta ile hemoglobinopati veya immun yetmezliğe ikincil nakil yapılan hastada ABH gelişme riski aynı değildir. Birinci durumda nakile kadar geçen sürede kullanılan immünsüpresif ilaçların nefrotoksik etkileri nedeni ile ABH riskinin yüksek olabileceğini düşünmek gerekir. [20]. Hematopoetik kök hücre nakli yapılan bireylerde ABH gelişme nedenleri bugüne kadar tam olarak belli olmasa da akut GVHH, veno-oklüzif hastalık (VOH), kalsinörin inhibitör kullanımı, tüm vücut ışınlaması (TBI), enfeksiyona bağlı olarak amfoterisin B, gentamisin kullanımı ve kök hücre infüzyon işlemi bu nedenler arasında yer almaktadır (Şekil 2.1, 2.2) [7, 8, 20, 21]. Kök hücre infüzyonu işlemine bağlı olarak görülen ABH nedenlerine tümör lizis sendromu ve ilik infüzyon intoksikasyonu gösterilebilir [8].

Günümüzdeki bilgilere dayanarak akut GVHH'nin sitokin salgılanması, antijen sunan hücrelerin aktive olması ve sonuç olarak sitotoksik T hücrelerinin cilt, gastrointestinal ve karaciğer hücrelerine etki ettiği gibi böbrek endotel hücrelerine hasar vererek ABH'ye neden olduğu düşünülmektedir. Akut böbrek hasarına neden olan diğer bir durum hazırlık rejimlerinde kullanılan kemoterapi ve radyasyonun etkisi ile karaciğer ven sinüzoidlerinin duvarını oluşturan endotel hücrelerinin hasar görmesi sonucu ortaya çıkan veno-oklüzif hastalık (VOH) olup, bu durum özelinde portal hipertansiyona neden olarak böbrek perfüzyonunun bozulmasına ve tübüler hasarlanmaya neden olmaktadır [7, 8, 10, 20, 21, 24]. Mori ve arkadaşlarının 289 adet erişkin ve çocuk hastanın değerlendirildiği çalışmada hematopoetik kök hücre nakli sonrası VOH insidansı %3 olarak gösterilmekle beraber VOH'lu hastaların %72'sinde ABH geliştiği gösterilmiştir [25]. Yu ve arkadaşlarının 96 çocuk hasta üzerinde yaptıkları çalışmada VOH sıklığını %9 olarak göstermekle beraber VOH'lu hastaların %69'unda ABH geliştiğini göstermişlerdir [26]. Kalsinörin inhibitör kullanımının ABH nedenleri arasında gösterilmesine rağmen son zamanlarda yapılan çalışmalarda ilaç dozları ve bu ilaçların kan düzeyleri ile böbrek hasarı arasında bir ilişki olmadığı gösterilmiştir [27-31].



Şekil 2.2: Böbrek hasarının patogenezi [7] Kaynaktan Türkçe'ye çevrilmiştir

Akut böbrek hasarı konusunda dikkat edilmesi gereken hususlardan biri de renal hasar ile tüm vücut ışınlanması (TBI) arasında olan ilişkidir. Tüm vücut ışınlanması özellikle allojenik nakillerde miyeloablative içerikli hazırlık rejimlerinde kullanılsa da bazen düşük dozlarda allojenik miyeloablative olmayan ve otolog nakil öncesi rejimlerde de kullanılır [7, 8, 10, 11, 20, 21, 32]. Ancak günümüzde son zamanlarda yapılan çalışmalar TBI ile ABH arasında anlamlı bir bağlantı olmadığı düşüncesini ortaya çıkarmıştır. Esiashvili ve arkadaşlarının yaptıkları bir araştırmada ABH insidansı %45 olarak bulunmuştur ve bu vakaların TBI ile anlamlı bir ilişkisi olmadığı gösterilmiştir [33]. Benzer olarak Patzer ve arkadaşlarının çalışmasında

TBI ile böbrek hasarı arasında ilişki gösterilememiştir [9]. Hematopoetik kök hücre nakli yapılan çocuklarda %21-50 arası ABH görülmekte olup, bu hastaların yaklaşık olarak %5-10'unda renal replasman tedavisine (RRT) ihtiyaç duyulmaktadır [20]. Ayrıca çalışmalarda otolog nakillere göre allojenik grupta ABH insidansı ve mortalite oranının daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Otolog HKHN sonrası %10-50, allojenik HKHN'de %10-73 oranda ABH görülmektedir. Bu yüksekliğin GVHH profilaksisi ve tedavisinde kullanılan ilaçlara bağlı olduğu düşünülmektedir [7]. Diğer bir çalışmada allojenik nakil yapılan 88 hastanın 81'inde (%92) ABH bildirilmesine karşın otolog nakil grubunda bu oran %56 olarak belirtilmiştir [34]. Hematopoetik kök hücre nakli öncesi hazırlık rejimi uygulanır. Hazırlık rejimleri; kemoterapi kombinasyonlarını ve bazen de TBI'yi içerir. Altta yatan hastalık ve daha önce oluşmuş olan organ komplikasyonlarına göre farklı hazırlık rejimleri uygulanabilir. Hazırlık rejimleri; kemoterapi dozları ve yoğunluklarına göre miyeloablatif (ağır) ve miyeloablatif olmayan (hafif) olmak üzere ikiye ayrılır. Miyeloablatif nakillerde ABH görülme sıklığı %73, miyeloablatif olmayan nakillerde ise %47 olarak belirtilmekle beraber birinci de ikinci gruba göre yaklaşık olarak 4.8 kat daha fazla oranda RRT'ye gerek duyulduğu belirtilmiştir [8]. 249 hasta üzerinde yapılan bir araştırmada otolog grupta %2, miyeloablatif olmayan allojenikte %40-48 ve miyeloablatif allojenik grupta %62-66 ABH sıklığı bildirilmekle beraber bu hastalarda yukardaki sıralamaya uygun olarak %11-20, %48-50 ve %54 mortalite oranı bildirilmiştir [10]. Ortaya çıkma zamanına göre ABH engrafman öncesi (erken ABH) ve sonrası (geç ABH) olmak üzere iki grupta incelenebilir. Akut böbrek hasarının gelişme zamanı mortalite ve yaşam süresine de etki etmektedir. Nakil sonrası ABH ne kadar erken zamanda ortaya çıkarsa hastalık relapsına bağlı olmayan mortalite oranı bir o kadar yüksek olur [32]. Konu ile ilgili 103 allojenik alıcı üzerinde yapılan bir araştırmada %22.3 erken ABH, %54.9 geç ABH görüldüğü, erken grupta hastalık relapsına bağlı olmayan mortalite oranının %39.1, geç grupta ise bu oranın %7 olduğu bildirilmiştir. Aynı çalışma grubuna dahil olan alıcıların 100 günden fazla yaşam süresine bakıldığında erken ve geç grupta bu rakamlar sırasıyla %56.5 ve %90.9 olarak bulunmuştur [32]. Günümüzde tıp alanında olan modern gelişmelere rağmen pediatrik hasta gruplarında HKHN ile ilişkili ABH nedenleri ve insidansı halen tam olarak bilinmemektedir. Bu duruma neden olan

faktörlerin en başında çocukluk yaş grubunda sınırlı sayıda çalışma yapılması, araştırma gruplarında hasta sayısının az olması ve vaka heterojenitesinin çok olması gelmektedir.

2.4.3. Proteinüri

Hematopoetik kök hücre nakli yapılan hastalarda görülen renal komplikasyonlardan biri proteinürüdür. Genel popülasyonda olduğu gibi bu hastalarda da proteinüri, böbrek hastalığının en önemli klinik göstergelerinden biri olmakla birlikte ilerleyici böbrek hastalığı ile ilişkilendirilmiştir. HKHN yapılan bireylerde ortaya çıkan proteinürinin hazırlık rejiminde kullanılan ilaç kombinasyonlarına ve radyoterapiye, nötreopenik ateş ve/veya fungal enfeksiyonlar için verilen tedavilere bağlı nefrotoksisiteye aynı zamanda nakil sonrası eşlik eden morbidite durumlarına bağlı olduğu düşünülmüştür [7, 10, 35]. Sağlıklı bireylerde görüldüğü gibi bu grup hastalarda da kısa süreli proteinüri birçok fizyolojik durumda olabilir ve bu sebeple patolojik proteinüriden ayırıcı tanısı yapılmalıdır. Genel olarak proteinüri; artmış glomerüler kapiller duvar permeabilitesi sonucu ya da azalmış tübüler reabsorpsiyon sonucu ya da her iki mekanizma ile birlikte gelişebilir. Glomerüler kapiller duvar geçirgenliği; plazma proteinlerinin büyüklüğü, kapiller duvarın elektrostatik yükü ve hemodinamik faktörlere (glomerüler plazma akımı, kapiller hidrostatik basıncı ve kapiller duvar ultrafiltrasyon katsayısı gibi) bağlıdır ve albumin gibi makromoleküllerin filtrasyon bariyerini geçmesiyle oluşur. Tübüler proteinüri; idrara geçen düşük molekül ağırlıklı proteinlerin (hafif zincir, retinol bağlayıcı protein, β 2-mikroglobulin) bir tübüler bozukluk nedeniyle proksimal tübülden reabsorpsiyonunun bozulduğu ya da glomerüler hastalık nedeniyle idrara geçişlerinin arttığı durumlarda görülür [36-39]. Hematopoetik kök hücre nakli yapılan hastalarda görülen proteinürinin hem glomerüler hem de tübüler patolojilere bağlı olabileceği gibi bu iki durumun birlikteliği de unutulmamalıdır. Hem otolog hem de allojenik nakillerde hazırlık rejiminde kullanılan siklofosfamidin, TBİ'nin hem glomerüler hem de tübüler hasar yaptığı bilinmektedir [40]. Allojenik nakillerde GVHH hem sitotoksik T lenfositlerin hem de enflamatuvar sitokinlerin etkisi ile endotelial hasar oluşturarak glomerüler patolojiye neden olduğu (şekil 2), GVHH profilaksisinde ve tedavisinde verilen kalsinörin inhibitörlerinin ve metotreksatın hem glomerüler hem de tübüler proteinüri yaptığı gösterilmiştir [7]. Otolog nakillerle karşılaştırıldığında

allojenik grupta özellikle akraba olmayan nakillerde insidansı daha yüksek bulunmuştur [7, 35, 40]. İdrarda atılan proteini saptamak için kalitatif (“dipstick”, sulfosalisilik asit, trikloroasetik asit, nitrik asit ve sodyum sülfat) ve kantitatif (24 saatlik idrar toplanması, spot idrar protein/kreatinin oranı) testler kullanılır. Proteinüri tespitinde genellikle “dipstick” metodu kullanılır, ancak bu yöntem başlıca albümini saptarken düşük molekül ağırlıklı proteinleri saptayamaz. Sulfosalisilik asit yöntemi tüm protein tiplerini saptayabilir, fakat radyolojideki kontrast maddeler, antibiyotik kullanımında (penisilin, sefalosporin, sulfonamid) kullanımında ve yüksek ürik asit konsantrasyonlarında yalancı pozitif sonuçlar verir. Kalitatif testler oldukça kullanışlı olmakla birlikte bazen kesin sonuçlar vermeyebilir. Zamanlanmış idrar toplanması, proteinürinin varlığını ve miktarının saptamada esastır ve bu nedenle 24 saatlik idrar toplanması en iyi yöntemdir. 24 saatlik idrar toplanması altın standart olsa da bazen uygulamada zorluklar yaşanabilir. Bu nedenle herhangi bir idrar örneğinde spot protein/kreatinin oranının hesaplanması yapılabilir. Spot idrar protein/kreatinin oranı malnutrisyonlu çocuklarda azalmış kreatinin sekresyonundan dolayı ve böbrek fonksiyonları düşük olan çocuklarda artmış kreatinin sekresyonundan dolayı proteinüriyi tam olarak göstermeyebileceği akılda tutulmalıdır ve en doğru değerlendirmenin 24 saatlik idrar örneğinde protein tayini olduğu unutulmamalıdır. Normal çocuklarda protein atılımı $4\text{mg}/\text{m}^2/\text{saat}$ 'ten azdır. Günlük albumin atılımının 30-300 mg aralığında olması mikroalbuminüri, 300 mg ve üzerindeki değerler makroalbuminüri olarak tanımlanır. Genel popülasyonda olduğu gibi HKHN yapılan bireylerde de ortaya çıkan mikroalbuminüri olası bir renal hasarın subklinik bir bulgusu olabileceği gibi, bu hastalarda oluşabilecek kronik böbrek hasarı (KBH), kardiyovasküler hastalıklar (KVH) ve mortalite ile ilişkilendirilmiştir [7, 10, 35, 40]. Morito ve ark. tarafından 31 kişilik miyeloablative allojenik nakil yapılan bir seride hastalar nakil sonrası ilk bir ay içinde ortaya çıkan mikroalbuminüri açısından değerlendirilmiş ve 16 (%52) vakada bu bulgu saptanmıştır. Aynı hastaların 1 yıllık izleminde mikroalbuminüri ortaya çıkan grupta KBH insidansı %62.5 olmasına karşı mikroalbuminüri olmayan grupta bu rakam %8.3 olarak belirtilmiştir [40]. Allojenik nakil yapılan ve nakilden 1 yıldan fazla zaman geçen 693 hastanın katıldığı bir çalışmada 10 yıllık takip süresinde 57 hastada dirençli proteinüri olduğu görülmüş, bu vakaların 47'inde (%7) KBH

gelişmekle beraber 5 hastada son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) bildirilmiştir [41]. Günümüzde tıp alanında olan gelişmelere rağmen çocuk hastalarda HKHN ile ilişkili proteinüri nedenleri, insidansı halen tam olarak bilinmemektedir ve bu durum daha çok çalışma yapılmasına ihtiyaç olduğunu göstermektedir.

2.4.4. Nefrotik Sendrom

Nefrotik sendrom (NS) çocukluk çağıının en sık kronik hastalığıdır ve 24 saatlik idrarda protein atılımının $40 \text{ mg/m}^2/\text{saat}$ üzerinde olması, hipoalbuminemi, ödem ve hiperlipidemi varlığı ile tanımlanır. Nefrotik sendrom; HKHN yapılan hastalarda görülen nadir komplikasyonlardan biri olmakla beraber daha çok kronik GVHH ile ilişkilendirilmiştir. Nadir görülmesinden dolayı literatürde HKHN ile NS ilişkisini gösteren çalışmalar sınırlı sayıdadır ve genellikle vaka sunumları şeklindedir. Yapılan birçok çalışmada glomerülo nefritlerin (GN) kronik GVHH'ın böbrek tutulumunun bir parçası olduğu dile getirilmiştir [7, 42, 43]. Nefrotik sendromun GVHH profilaksisinin kesilmesinden sonraki kısa bir sürede bulgu vermesi bu ilişkiyi destekleyen bağlantılardan biridir. Hepatopoetik kök hücre nakli yapılan hastalarda NS daha çok ilk 9 ay içinde (%63) görülür. Hematopoetik kök hücre yapılan hastalarda NS görülme insidansı çok düşük olmakla (%1-6), beraber daha çok membranöz nefropati (MN) görülür. Transplant ilişkili NS'yi histopatolojisine göre sıralandığında %64 MN, %19 minimal değişiklik hastalığı (MDH) ve %17 proliferatif glomerülo nefritler yer aldığı görülür [7, 42]. Momoki ve arkadaşları tarafından HKHN yapılan 1175 hastanın bilgilerinin incelendiği bir çalışmada toplam 9 hastada (%0.77) NS geliştiği belirtilmiştir. Bu 9 hastanın böbrek biyopsi sonucu incelendiğinde 8'inde MN, 1 hastada ise MDH olduğu görülmüştür [41]. Kirsten ve arkadaşları 1988 ile 2005 yılları arasında HKHN sonrası NS gelişen vakaların böbrek biyopsi sonuçlarını inceledikleri çalışmalarında %61'nin MN, %22'sinin MDH, geri kalan vakaların diğer proliferatif glomerülo nefritler olduğunu belirtmişlerdir [43]. Yapılan bazı kohort çalışmalarda miyeloablatif ve miyeloablatif olmayan allojenik nakillerle NS ilişkisine bakılmış ve miyeloablatif olmayan grupta NS sıklığının arttığı gösterilmiştir. 163 miyeloablatif olmayan allojenik nakil yapılan hastanın yedisinde de NS görülmesine karşı miyeloablatif grupta yer alan 118 bireyde NS görülmemiştir. Literatürde bu bilgiyi destekleyen çalışma sayısı çok kısıtlıdır [44]. Hematopoetik kök hücre nakli yapılan hastalarda oluşan NS kronik

GVHH ile ilişkilendirildiğinden dolayı bu durumun sadece allojenik nakillerde görüleceği düşünülse de, son zamanlarda otolog nakillerde de GVHH geliştiği bildirildiği gibi NS de olabileceği gösterilmiştir. Literatürde GN görülen hastaların %6'sında otolog nakil yapıldığı belirtilmiştir [42]. Genel popülasyonda olduğu gibi HKHN yapılan bireylerde de NS'in tedavi planlanmasının doğru yapılması için diğer otoimmün nedenlerin dışlanması ve böbrek biyopsisi yapılması gerekmektedir. Bu grup hastalarda tedavide ilk seçenek steroid olmakla birlikte kalsinörin inhibitörleri, siklofosfamid, mikofenolat mofetil ve rituksimab da tedavi seçenekleri arasında yer almaktadır [8].

2.4.5. Trombotik Mikroanjiopati

Günümüzde hematopoetik kök hücre alanında elde edilen başarılarından dolayı HKHN birçok malign ve malign olmayan hastalığın tedavisinde giderek artan sayıda hastada kullanılmaktadır. Bütün başarılarla rağmen bu grup hastalar, yaşam süresi arttıkça çeşitli morbidite durumları ile karşı karşıya kalmaktadırlar. Hematopoetik kök hücre nakli sonrası morbidite ve mortalite oranını etkileyen önemli komplikasyonlardan biri de trombotik mikroanjiyopatidir (TMA). Trombotik mikroanjiyopati direkt coombs negatif mikroanjiyopatik hemolitik anemi, trombositopeni ve ABH ile karakterize mikrovasküler bir hastalıktır. Trombotik mikroanjiyopati patolojik olarak benzer, ancak klinik olarak farklı olan trombotik trombositopenik purpura (TTP) ve hemolitik üremik sendrom (HÜS) adı verilen iki tabloyu kendinde birleştirir. Genel popülasyonda TTP daha çok erişkinlerde görülmekte olup nörolojik bulgular ön planda, böbrek tutulumu hafiftir. Buna karşın HÜS daha çok çocukluk çağında görülür, ABH belirleyici özellik olup, nörolojik bulgular hafif veya yoktur. Transplant ilişkili TMA'nın insidansı değişken olup, yapılan çalışmalarda %2-21 olarak bildirilmiştir. Bu grup hastada özellikle RRT ihtiyacı olanlarda mortalite oranı %60-85 arası değişmektedir [8, 20, 45]. Konda ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada 193 vakalık bir seride 10 (%5,1) hastada TMA/HÜS geliştiği bildirilmiş, ayrıca hiçbir hastanın RRT ihtiyacı olmadığı belirtilmiştir [46]. Nakil ilişkili TMA'nın patogenezindeki temel mekanizma hazırlık rejiminin etkisi ile vasküler endotelin hasara uğraması, hasarlanmış bölgeye trombosit agregasyonu olması nedeniyle küçük arteriol ve kapillerde mikrotrombüslar oluşarak parsiyel obstrüksiyona yol açması olduğu bildirilmiştir.

Mikroskopik hasar sonucu trombosit aktivasyonu olur, bunu takiben mikrosirkülasyonda trombositlerden zengin trombüs meydana gelir. Bu süreç trombositleri tüketir. Diğer yandan fibrin parçalarının tıkadığı mikrosirkülasyon veya mikrotrombüs etkisiyle eritrositler bu alanlardan geçerken mekanik travmaya, bunun sonucunda da hemolize ve fragmantasyona uğrarlar. Bu da kliniğe mikroanjiyopatik hemolitik anemi, trombositopeni, hematüri, mental durumda bozukluk ve diyaliz gerektirebilecek böbrek hasarı şeklinde yansır. Biyokimyasal olarak bakıldığında direkt Coombs testi negatif olmakla, serum laktat dehidrogenaz (LDH) ve kreatinin seviyesi artmış, haptoglobulin seviyesi azalmıştır. Ayrıca indirekt hiperbilirubinemi, hemoglobinüri de görülebilmektedir. Yapılan çalışmalarda hazırlık rejiminde TBI, antitimosit globülin (ATG) ve yüksek doz busulfan kullanımı, kız cinsiyet, yaş (çocuklarda erişkinlere göre daha az sıklıkta görülmekte), verici tipi (akraba dışı vericide ve tam uyumlu olmayan aile içi vericide risk daha yüksek), ileri derecede GVHH, özellikle CMV başta olmak üzere herhangi bir enfeksiyon, siklosporin, takrolimus ve sirolimus kullanımının HKHN ilişkili TMA için risk faktörü olduğu gösterilmiştir [7, 8, 20]. Graft versus host hastalığı profilaksisinde kullanılan siklosporin, tromboksan A2 üretiminde artışa, prostoglandin I2 üretiminde ise azalmaya yol açarak, ayrıca siklosporin ve muhtemelen takrolimus, doğrudan endotele toksik etki göstererek HKHN hastalarında TMA riskini artırır [47-49]. Bazı çalışmalarda kalsinorin inhibitörlerine sirolimusun eklenmesinin bu toksik etkiyi potansiyalize ettiği bildirilmiştir [50-52]. Günümüzde transplant ilişkili TMA'nın tedavisinde henüz fikir birliğine varılmış tedavi yaklaşımı ve bu konuda yapılan randomize klinik çalışmalar bulunmamaktadır. Hematopoetik kök hücre nakli yapılan hastalarda TMA'dan şüphe edildiğinde ilk olarak potansiyel olarak suçlanan siklosporin, takrolimus veya sirolimus gibi ilaçlar kesilerek istenilen immünsupresyon kortikosteroid, mikofenolat veya azotioprin gibi ilaçlarla sağlanmalı, bu kişiler hipertansiyon açısından yakın takip edilmeli ihtiyaç olursa plazma değişimi ve RRT uygulanmalıdır. Bu grup hastalarda ekulizumab, intravenöz immünglobülin (İVİG) ve rituksimab diğer tedavi seçenekleri arasında yer almaktadır [53].

2.4.6. Hipertansiyon

Erişkinlerle karşılaştırıldığında çocuklarda kan basıncı (KB) yüksekliğinin sıklığı (%2-5) daha az görülse de, HT çocukluk çağında önemli bir klinik sorundur [54]. Günümüzde özellikle gelişmiş toplumlarda obezite oranının giderek artması nedeni ile büyük çocuk ve ergenlik döneminde HT sıklığı göreceli olarak artmaktadır. Genel pediatrik popülasyonundan farklı olarak HKHN yapılan çocuklarda HT sıklığının ortalama %12 olduğu bildirilmiştir [11, 55-57]. Hoffmeister ve arkadaşları nakil sonrası 5 yıl ve daha fazla yaşam süresi olan 689 vaka üzerinde yaptıkları bir çalışmada 120 (%17) hastada HT geliştiğini bildirmişlerdir [58]. Hipertansiyon ileri yaşlarda ortaya çıkan kalp, beyin ve damar hastalıkları için temel bir risk faktörüdür. Çocukluk yaş grubunda HT'nin tanımı, etiyoloji ve tedavisi erişkin yaş grubuna göre farklıdır. Çocukluk çağında KB ölçümü her iki cinsiyet için özgül olan, boy ve tartıda olduğu gibi persentil eğrileri ile değerlendirilir. Hipertansiyon 3 ayrı ölçümde sistolik veya diyastolik kan basıncı değerinin yaş, cins ve boya göre 95. persentil değerinin üstü olarak tanımlanır, ayrıca 90.-95. persentil değerleri ve/veya 90. persentil değerinin altında kalan ancak 120/80 mmHg'yı aşan değerler prehipertansiyon (yüksek kan basıncı) adlanan grubu tanımlamaktadır. Çalışmalar bu çocuklarda erişkin dönemde HT gelişme riskinin normotansif olanlara göre daha fazla olduğunu göstermektedir (Tablo 2.6, 2.7) [59, 60].

Tablo 2.6: Kan Basıncı Tanımlanması: Amerikan Pediatri Akademisi Rehberi [59]

Kategori	1-13 yaş	≥13 yaş
Normal	<90 persentil	<120/<80 mm Hg
Yüksek KB	≥90 persentil-<95 persentil veya 120/80 mm Hg -<95 persentil (hangisi küçükse)	120/<80-129/<80 mm Hg
Evre 1 Hipertansiyon	≥95 persentil-<95 persentil + 12 mm Hg veya 130/80-139/89 mm Hg (hangisi küçükse)	130/80-139/89 mm Hg
Evre 2 Hipertansiyon	≥95 persentil + 12 mm Hg veya ≥140/90 mmHg (hangisi küçükse)	≥140/90 mm Hg

Tablo 2.7: Kan Basıncı Tanımlanması: Avrupa Hipertansiyon Cemiyeti Rehberi [61]

Kategori	0-15 yaş SKB ve / veya DKB persentil	16 yaş ve üstü SKB ve / veya DKB değerleri (mm Hg)
Normal	<90 persentil	<130/85
Yüksek normal	≥90-<95 persentil	130-139/85-89
Hipertansiyon	≥95 persentil	≥140/90
Evre 1 Hipertansiyon	95-99 persentil + 5 mmHg	140-159/90-99
Evre 2 Hipertansiyon	>99 persentil + 5 mmHg	160-179/100-109
İzole Sistolik Hipertansiyon	SKB ≥95 persentil ve DKB <90 persentil	≥140/<90

SKB: Sistolik kan basıncı, DKB: Diyastolik kan basıncı

Genel olarak KB ölçümleri en az 10-15 dakikalık dinlenme sonrası yapılmalıdır. Ölçümler çocuklarda kol kalp seviyesinde ve otururken, süt çocuklarında ise sırtüstü pozisyonda iken uygulanmalıdır. Kan basıncı en uygun şekilde standart civalı sfigmomanometre, stetoskop ve yaşa uygun manşon ile ölçülür. Doğru ölçüm yapılabilmesi için uygun boyutlarda manşon kullanımı şarttır. Manşon kesesinin eni orta kol çevresinin %40'ı olmalı ve boyu ise kolun en az %80'ini çevrelemelidir. Bu boyutlardan daha küçük manşonlar normalden yüksek, daha büyük manşonlar ise normalden düşük sonuçlar alınmasına yol açar. Bazı çocuklarda KB'nın hastanede veya sağlık çalışanı tarafından ölçülmesi geçici bir stres yanıtı nedeni ile yüksek saptanabilir. Bu durum beyaz önlük ("white coat") HT'si olarak bilinir. Beyaz önlük HT'si ofis KB ≥95 persentil olan ancak ofis dışında KB normal olan durumları tanımlamak için kullanılır. Bu durum hastalara HT tanısı koydurmasa bile tamamen masum bir durum değildir. Beyaz önlük HT'si normotansiyon ile HT arasında bir patolojik evredir [62]. Gustavsen ve arkadaşları 10 yıllık izlemde beyaz önlük HT'si olan hastalarda normotansif hastalara göre kardiyovasküler riskin arttığını göstermişlerdir [63]. Hipertansiyon tanısında kullanılan altın standart yöntem ise 24 saatlik ayaktan kan basıncı monitorizasyonudur (AKBM). Bu yöntemde hastanın koluna bağlanan kan basıncı aleti 24 saat süresince belirli aralıklarla KB'yi ölçer ve kaydeder. Bu sayede sadece sağlık kuruluşunda normal KB varken sağlık kuruluşu dışında yükselen KB'ye (maskeli, nokturnal hipertansiyon) tanı konulmakla beraber, ayrıca beyaz önlük ("white coat") hipertansiyonunun dışlanması sağlanabilir [59, 64-66]. Yukarıda söz edilen durumlardan biri olan maskeli HT ofis KB ölçümü normal

olup ayaktan ölçümlerin yüksek olduğu durum olarak tanımlanmaktadır. Bu durum özellikle obez, tip 1 diyabetli, diyaliz yapılan veya aort koarktasyonu onarımı operasyonu geçiren hastalarda daha yaygındır. Yapılan çalışmalarda maskeli HT'si olan hastalarda normotansif bireylere göre kardiyovasküler hastalık riski artmış olduğu gösterilmiş ve bu durumun çocuklarda ki prevalansı %7 olarak belirtilmiştir [67]. Bu nedenle maskeli HT'nin agresif yönetimi gereklidir. Çocuklarda HT nedenleri yaş gruplarına göre sınıflanır (Tablo 2.8).

Tablo 2.8: Yaşlara göre hipertansiyon nedenleri

Yenidoğan	İlk yıl	1-6 yaş	6-12 yaş	12-18 yaş
Renal arter trombozu	Aort koarktasyonu	Renal parankimal hastalık	Renal parankimal hastalık	Birincil nedenler
Renal arter stenozu	Renovasküler hastalık	Renovasküler hastalık	Renovasküler hastalık	İyatrojenik
Renal ven trombozu	Renal parankimal hastalık	Aort koarktasyonu	Birincil nedenler	Renal parankimal hastalık
Doğuştan Renal anomali		Endokrin nedenler	Aort koarktasyonu	Renovasküler hastalık
Aort koarktasyonu		Birincil nedenler		Endokrin nedenler
BPD ¹ , PDA ² , KİK ³				Aort koarktasyonu

¹Bronkopulmoner displazi, ²Patent duktus arteriyozus, ³Kafa içi kanama

Hematopoetik kök hücre nakli yapılan çocuk ve erişkin hastaların yaklaşık %70'inde nakli izleyen ilk iki yılda KB yüksek seyretmektedir. Hematopoetik kök hücre nakli yapılan hastalarda HT sıklığının artmasında birçok neden katkıda bulunur. Bu faktörlere hazırlık rejimi ile birlikte nakil sürecinin kendisi, nakil öncesinde, sırasında ve sonrasında uygulanan tedaviler dahildir. Altta yatan hastalık ve HKHN yaşı gibi faktörler de etkilidir. Yapılan çalışmalarda primer hastalığa bağlı kullanılan, potansiyel olarak nefrotoksik etkisi olduğu bildirilen platin grubu, karmustin,

melfalan ve ifosfamid gibi ilaçlar, hazırlık rejiminde uygulanan yüksek doz busulfan, siklofosfamid ve TBI, enfeksiyonların profilaksisinde ve tedavisinde kullanılan antimikrobiyal ilaçlar, ABH, GVHH'nin önlenmesinde ve tedavisinde verilen kalsinörin inhibitörleri, VOH ve steroidler (su ve tuz retansiyonu yapmakla) bu grup hastalarında HT sıklığını artıran nedenler olarak gösterilmiştir. Ayrıca pediatrik HKHN yapılan bireyler HT için bir predispozan faktör olan metabolik sendrom ve diyabet gelişimi açısından genel popülasyona göre daha çok risk altındadır [7, 20, 58, 68, 69]. Nakil sonrası dönemde ortaya çıkabilecek HT'nin erken tanısı ve tedavisi hastalarda renal komplikasyonların daha az görülmesini sağlayacaktır. Genel popülasyonda olduğu gibi nakil ilişkili hipertansif çocukların tedavisi; hasta ve aile eğitimi, ilaç dışı önlemler ve antihipertansif ilaç kullanımını içeren ayrıntılı bir yaklaşımı içermelidir [54, 58-60].

2.4.7. Kronik Böbrek Hastalığı

Günümüzde HKHN kan hastalıkları dışında birçok otoimmün ve metabolik bozukluklarda tedavi edici yöntem olarak kullanılır. Doku uyumu testlerindeki gelişmeler, daha etkili GVHH profilaksisi kullanılması, fırsatçı enfeksiyonların daha iyi yönetilmesi ve destekleyici bakımdaki ilerlemelerin de eklenmesiyle birlikte uzun dönem sağ kalan hasta sayısında önemli bir artış olmuştur. Gün geçtikçe artan sayıdaki sağ kalan hastalardan oluşan bu popülasyon HKHN sürecinde akut dönemde görülen komplikasyonların dışında bir takım geç komplikasyonlar açısından da risk altındadır. Bu hastalar için primer hastalığın relapsı olmadıkça asıl sorun geç dönem komplikasyonların morbidite ve mortaliteye olan katkılarıdır. Bu grup hastaların karşılaştığı uzun dönem komplikasyonlardan biri de kronik böbrek hastalığıdır (KBH). Kronik böbrek hastalığı nakilden 100 gün sonraki dönemde ortaya çıkar ve %3,6-89 oranında görülür. Yapılan çalışmalarda allojenik ve otolog nakil sonrası KBH oranı sırasıyla %27,8 ve %25,2 olarak gösterilmiştir. Nakil sonrası dönemde KBH gelişen bireyler arasında RRT ihtiyacı olan grupta mortalite oranının %90 olduğu bildirilmiştir [5, 7, 10, 13, 55, 70-72]. Yetmişyedi miyeloablative allojenik naklin 10 yıllık takip sonuçlarını gösteren bir yayında 26 (%34) vakada KBH görülmüştür [73]. Kronik böbrek hastalığı böbreğin yapısını veya fonksiyonlarını etkileyen pek çok hastalığı içeren genel bir tanımlamadır. Erişkinlerle karşılaştırıldığında çocukluk çağında daha az görülmesine rağmen uzun dönemde

çok sayıda klinik soruna yol açabilmesi nedeni ile önemli bir sağlık sorunudur. Kronik böbrek hastalığı olan çocuklarda kardiyovasküler, endokrin, hematopoetik, gastrointestinal ve santral sinir sistemi gibi pek çok sistem etkilenebilmektedir. Hastalığın erken dönemleri asemptomatik olabilmekte ve tanı gecikebilmektedir. Böbrek fonksiyonlarının zamanla azalması ile farklı belirti ve bulgular ortaya çıkmaya başlar. Kronik böbrek hastalığı genetik, gelişimsel, metabolik, immünolojik, travmatik veya enfeksiyona bağlı olarak gelişmesine rağmen hepsinin sonucunda ortak bir hasar yolağı oluşur ve ortaya çıkan fonksiyon bozukluğu ilerleyici olur. Bu nedenle erken tanı ve tedavi ilerleyici böbrek fonksiyon kaybını ve buna bağlı ortaya çıkabilecek morbiditeleri önlemede ya da geciktirmede çok önemlidir. 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 (GFH) üç ay ya da daha uzun süre ile 60 ml/dk/1.73m^2 'nin altına inmesi olarak tanımlanmaktadır. Hematopoetik kök hücre nakli yapılan hastalarda KBH gelişimine etki eden faktörler; akut GVHH, VOH, kalsinörin inhibitörleri, enfeksiyonlar, kronik GVHH, nakil yaşı, hazırlık rejiminde yüksek doz radyasyon uygulanması, nakil sonrası süre olarak sıralanabilir. 2012 yılında “Kidney Disease Improving Global Outcomes” (KDIGO) KBH’yi GFH’nin düzeyine göre 5 evrede sınıflamıştır. Evre V KBH, son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) olarak isimlendirilmiş ve $\text{GFH} < 15 \text{ ml/dk/1.73m}^2$ olması ya da renal replasman tedavisine (RRT) ihtiyaç duyulması olarak tanımlanmıştır (Tablo 2.9) [12, 71, 74, 75].

Tablo 2.9: Kronik böbrek hastalığının KDIGO 2012 kılavuzuna göre sınıflaması

Evre	Tanımlama	GFH (ml/dk/1.73)
I	≥ 90 (+ böbrek hasarı)	Normal veya yüksek
II	60-89 (+ böbrek hasarı)	Hafif azalmış
III A	45-59	Hafif orta azalmış
III B	30-44	Orta şiddetli azalmış
IV	15-29	Şiddetli azalmış
V	<15	Böbrek yetmezliği

Not: Böbrek hasarı olmadan E1 ve E2, KBH tanı kriterlerini karşılamamaktadır

Genel popülasyonda olduğu gibi nakil grubunda da HT ve proteinürinin böbrek hastalığının SDBY'ye ilerlemesinden sorumlu olan önemli risk faktörleri olduğu çalışmalarla gösterilmiştir. Mitsnefes ve arkadaşlarının, NAPRTCS verilerini değerlendirdikleri çalışmalarında, HT'si olan KBH'li çocukların normal KB'ye sahip KBH'li çocuklara göre GFH'lerinin daha hızlı düştüğünü veya RRT'ne daha önce başladıklarını göstermişlerdir [76]. Bu nedenle böbrek hastalığının ilerlemesini önlemekte asıl amaç KB kontrolüne ve proteinüriyi azaltmaya yönelik olmalıdır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışma Planı ve Hastalar

Çalışmaya İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi Kemik İliği Transplantasyon Ünitesi'nde Ocak 2010'dan sonra hematopoetik kök hücre nakli yapılan ve naklin üzerinden en az 6 ay geçmiş hastalar dahil edilmiştir. Tüm hastalar nakil sonrası gelişen böbrek komplikasyonları açısından incelenmiş, son vizitteki böbrek fonksiyon testleri değerlendirilmiş ve HT varlığı açısından araştırılmıştır.

3.2. Çalışma Kriterleri

3.2.1. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

- Malign veya malign olmayan nedenlerle Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kemik İliği Transplantasyonu Ünitesi'nde HKHN yapılan ve nakil üzerinden en az 6 ay geçen hastalar

3.2.2. Çalışma Dışında Bırakılma Kriterleri

- Malign veya malign olmayan nedenlerle Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kemik İliği Transplantasyonu Ünitesi'nde HKHN yapılan ve nakil üzerinden 6 aydan kısa süre geçen hastalar
- Çalışmaya katılmayı kabul etmeyen hastalar
- Yenidoğan veya nakil anında 18 yaş üstü erişkin hastalar

3.3. Çalışma Verileri

Çalışmaya dahil edilen hastaların cinsiyeti, doğum tarihi, primer hastalığın malign ya da malign olmayan (hemoglobinopati, konjenital immün yetmezlikler, kemik iliği yetmezliği, nörometabolik hastalık veya hemofagositik sendrom) hastalık olması, klinik bulguların başladığı tarih, primer hastalığın tanı yaşı, HKHN sırasında takvim yaşı, HKHN türü (otolog veya allojenik), hematopoetik kök hücre (HKH) kaynağı (periferik kök hücre, kemik iliği, kordon kanı veya bunların kombinasyonları), donör tipi (akraba-akraba dışı), HKHN öncesi aldığı HR'nin tipi

(miyeloablatif veya miyeloablatif olmayan rejim), GVHH profilaksisi, nakil ilişkili komplikasyon ve tedavileri, 24 saatlik idrar tetkikleri, antropometrik ölçümleri, hemorajik sistit, ABH, proteinüri, NS, TMA, KBH, ofis ve 24 saatlik kan basıncı, hipertansif hastalarda hedef organ hasarı ile ilgili veriler kaydedilmiştir. Kullanılan veri toplama formu Ek-1’de sunulmuştur.

3.3.1. Hematolojik Veriler

Hastaların HKHN öncesi aldıkları hazırlık rejimleri aldıkları kemoterapiler, kemoterapi dozları ve radyoterapi tedavilerine göre miyeloablatif ve diğer (miyeloablatif olmayan ve azaltılmış) olmak üzere iki başlık altında incelendi [77, 78]. Graft versus host hastalığı profilaksisi için metotreksat ve siklosporin, enfeksiyon profilaksisi için trimetoprim-sülfametaksazol, antiviral ve antifungal tedaviler verildi. Graft versus host hastalığı, HKHN’den sonra erken (akut) ve/veya geç (kronik) dönemde ortaya çıkabileceği için akut ve kronik olmak üzere iki başlık altında incelendi. Akut GVHH hastalığı klinik triadı olarak bilinen bulgular; deride eritematöz döküntü, sarılıkla karakterize hepatit ve gastroenterit (karın ağrısı ve ishal) olarak belirlendi. Bu sistemlerin tek başına tutulabileceği gibi üçü birlikte ve aynı anda klinik tabloyu başlatabileceği unutulmadı. Kronik GVHH tanısı geleneksel olarak nakil sonrası 80-100. günden sonraki dönemde (100. günden önce de görülebilir) cilt, ağız, karaciğer, göz, akciğer ve eklemler gibi organların tutulumu ile konuldu [79-81]. Kesin tanı için yapılan biyopsi sonuçları dikkate alındı. Sinüzoidal obstrüksiyon sendromu klasik triadı; kemoterapi uygulamasından itibaren 30 gün içerisinde sarılık, hepatomegali ve/veya sağ üst kadrın ağrısı, asit veya açıklanamayan kilo alımının ortaya çıkması olarak tanımlandı [82, 83].

3.3.2. Üriner Sistem Verileri

Hematopoetik kök hücre nakli yapılan ve KİT ünitesine gelen hastaların dosyaları geriye dönük olarak incelendi. Hematopoetik kök hücre nakli sonrası ilk 100 gün içinde gelişen komplikasyonlar erken, 100 günden sonra gelişen komplikasyonlar geç komplikasyon olarak değerlendirildi [4, 7, 10, 14]. Vücut yüzey alanının (m^2) hesaplanması için Mosteller metodu; $(VA \times Boy / 3600)^{1/2}$ formülü kullanıldı. Mikroskopik hematüri, mesane ağrısı, ağırlı işeme, makroskopik hematüri ve pıhtıya bağlı tıkanıklıktan en az birinin olması hemorojik sistit olarak

değerlendirildi [15]. Klinik bulguların hazırlık rejimi sonrası 72 saate kadar sürede olan dönemde ortaya çıkması erken, 72 saat sonrası dönem geç tip olarak belirlendi [15-17]. Akut böbrek hasarı pRIFLE ve KDIGO sınıflandırmaları ile değerlendirildi, pRIFLE göre ABH'e GFR'de %50 azalma ve/veya son 16 saatte idrar çıkışının <0,5 ml/kg/saat olması kabul edilirken, KDIGO'ya göre ABH'e serum kreatinin düzeyinin bazal değer 1,5-1,9 katı ya da $\geq 0,3$ mg/dl artış ve/veya son 6-12 saatte idrar çıkışının <0,5 ml/kg/saat olması kabul edildi (Tablo 3.1, 3.2) [23, 84-88].

Tablo 3.1: Akut Böbrek Hasarının pRIFLE Kriterleri [85]

Sınıf	eGFR	İdrar çıkış kriterleri
Risk	GFR'de %25 azalma	<0,5 ml/kg/saat x 8 saat
Hasar	GFR'de %50 azalma	<0,5 ml/kg/saat x 16 saat
Yetmezlik	GFR'de %75 azalma ve ya GFR <35 ml/dk/1.73 m ²	<0,3 ml/kg/saat x 24 saat ya da anüri x 12 saattir anürik
Kayıp	Persistan ABH >4 hafta	
SDBY	Son dönem böbrek yetmezliği >3 ay	

Tablo 3.2: Akut Böbrek Hasarının KDIGO Kriterleri [86]

Evre	Serum kreatinin düzeyi	İdrar miktarı
1	Bazal değerden 1.5-1.9 kat ya da ≥ 0.3 mg/dl artış	6-12 saattir <0,5 ml/kg/saat
2	Bazal değerden 2.0-2.9 kat artış	≥ 12 saattir <0,5 ml/kg/saat
3	Bazal değerden 3 kat artış ya da serum kreatinin >4.0 mg/dl ya da RRT başlanması ya da <18 yaş hastalarda eGFR'de <35 ml/dk/1.73 m ² azalma	≥ 24 saattir <0,3 ml/kg/saat ya da ≥ 12 saattir anüri

Hematopoetik kök hücre nakli yapılan hastaların son vizitteki böbrek değerlerini incelemek için kan ve idrar tetkikleri yapıldı. İdrarda atılan proteini saptamak için kalitatif (dipstick) ve kantitatif (24 saatlik idrar toplanması, spot idrar protein/kreatinin oranı, albümin/kreatinin oranı) testler kullanıldı. Son vizitte 24 saatlik idrar toplanan hastalarda glomerüler filtrasyon değeri hesaplanırken klirens formülü “*Kreatinin klirensi (ml/dakika/1,73m²) = İdrar kreatinin (mg/dl) X Günlük idrar hacmi(ml)/Serum kreatinin (mg/dl) X 1440 X m²*” kullanıldı. 24 saatlik idrar toplanamayan hastalarda glomerüler filtrasyon değeri hesaplanırken Schwartz formülü “*K x hastanın boyu/serum kreatinini*” (*K sabiti yaşa ve cinsiyete özgül olarak belirtildi*) kullanıldı. Glomerüler protein atılımını belirlemede tam idrar tahlilinde ve 24 saatlik idrarda albümin, tübüler proteinürini göstermede spot idrar örneğinde β2-mikroglobulin değerine bakıldı. Nefrotik sendrom; 24 saatlik idrarda protein atılımının 40 mg/m²/saat üzerinde olması, hipoalbüminemi, ödem ve hiperlipidemi olarak tanımlandı. Mikroanjiyopatik hemolitik anemi, trombositopeni, hematüri ve diyaliz gerektirebilecek ABH, biyokimyasal olarak bakıldığında direkt coombs testi negatif olan, serum laktat dehidrogenaz (LDH) ve kreatinin seviyesi artan ve haptoglobulin seviyesi düşen hastalar TMA olarak değerlendirildi. Kronik böbrek hastalığı 2012 yılında Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) KBH GFH’nın düzeyine göre 5 evrede sınıflandırıldı. Evre V KBH, son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) olarak isimlendirildi ve GFH<15 ml/dk/1.73 olması ya da renal replasman tedavisine (RRT) ihtiyaç duyulması olarak kabul edildi. Kan basıncı ölçümü Çocuk Nefroloji polikliniğinde hastalar en az 10-15 dakika dinlendikten sonra civalı sfigomanometre ile uygun manşon kullanılarak oskültasyon yöntemiyle yapıldı. Hastalar dinlendikten sonra sandalyede oturur pozisyonda, sağ ve sol koldan antekubital fossa kalp seviyesinde tutularak ölçüldü. Kullanılan manşonun uzunluğu kolun en az %80’ini saracak kadar, eni orta kol çevresinin en az %40’ı olacak şekilde seçildi. Yüksek ölçüm yapılan koldan elde olunan değer veri tabanına yazıldı. Yaş, cinsiyet ve boya göre yapılan değerlendirme ile kan basıncının 95. persentilin üzerinde olması HT olarak kabul edildi. Ofis KB evrelemesi için Avrupa Hipertansiyon Cemiyeti (ESH)’nin 2016 yılında ve Amerikan Pediatri Akademisi’nin 2017 yılında yayınlanan rehberler kullanıldı (Tablo 3.3, 3.4).

Tablo 3.3: Kan Basıncı Tanımlanması: Amerikan Pediatri Akademisi Rehberi [59]

Kategori	1-13 yaş	≥13 yaş
Normal	<90 persentil	<120/<80 mm Hg
Yüksek KB	≥90 persentil-<95 persentil veya 120/80 mm Hg -<95 persentil (hangisi küçükse)	120/<80-129/<80 mm Hg
Evre 1 Hipertansiyon	≥95 persentil-<95 persentil + 12 mm Hg veya 130/80-139/89 mm Hg (hangisi küçükse)	130/80-139/89 mm Hg
Evre 2 Hipertansiyon	≥95 persentil + 12 mm Hg veya ≥140/90 mmHg (hangisi küçükse)	≥140/90 mm Hg

Tablo 3.4: Kan Basıncı Tanımlanması: Avrupa Hipertansiyon Cemiyeti Rehberi [61]

Kategori	0-15 yaş SKB ve / veya DKB persentil	16 yaş ve üstü SKB ve / veya DKB değerleri (mm Hg)
Normal	<90 persentil	<130/85
Yüksek normal	≥90-<95 persentil	130-139/85-89
Hipertansiyon	≥95 persentil	≥140/90
Evre 1 Hipertansiyon	95-99 persentil + 5 mmHg	140-159/90-99
Evre 2 Hipertansiyon	>99 persentil + 5 mmHg	160-179/100-109
İzole Sistolik Hipertansiyon	SKB ≥95 persentil ve DKB <90 persentil	≥140/<90

SKB: Sistolik kan basıncı, DKB: Diyastolik kan basıncı

24 saatlik KB ölçümünde holter cihazı olarak ossilometrik yöntem ile ölçüm yapan SunTech AccuWin Pro v3 kullanıldı. Ayaktan kan basıncı monitorizasyonu cihazı, artefaktları önlemek için çocuğun baskın olmayan koluna uygun manşon seçilerek takıldı. Kayıtlar genellikle ayakta 20 dakikada bir, uykuda 40 dakikada bir

alınacak şekilde ayarlandı ve ilk ölçümler ile poliklinikte saptanan değerler karşılaştırıldı. Bütün hastalara günlük aktiviteleri, uyku ve uyanıklık zamanları soruldu. Ayaktan kan basıncı monitorizasyonu cihazı sadece 5 yaşını doldurmuş ve 5 yaşından büyük çocuklara takıldı. Ölçümlerin %60'ının geçerli olması durumunda sonuçlar değerlendirilmeye alındı. Ayaktan kan basıncı monitorizasyonu ölçümleri yaş, cinsiyet ve boya göre LMS yöntemi kullanılarak standardize edildi [89]. Ambulatuvar HT ortalama sistolik kan basıncı yükünün %25 üzerinde olduğu durum olarak tanımlandı. Ambulatuvar prehipertansiyon ise ortalama sistolik ve/veya diyastolik KB'nin 95 persentilin altında ancak sistolik ve/veya diyastolik KB yükünün %25'in üzerinde olduğu durum olarak tanımlandı. Uyku süresince KB'de, gündüz KB'sine göre en az %10 azalması "dipping", bu azalmanın olmaması ise "nondipping" olarak tanımlandı. Hipertansiyon saptanan hastalar izlem için Çocuk Nefroloji polikliniğine yönlendirildi.

3.4. İstatistiksel Yöntemler

Araştırma verisi "SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 20.0 (SPSS Inc, Chicago, IL)" aracılığıyla bilgisayar ortamına yüklendi ve değerlendirildi. Tanımlayıcı istatistikler ortalama±standart sapma, ortanca (minimum-maksimum), frekans dağılımı ve yüzde olarak sunuldu. Kategorik değişkenlerin değerlendirmesinde Pearson Ki-Kare Testi ve Fisher'in Kesin Testi uygulandı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemler (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk Testi) kullanılarak incelendi. Normal dağılıma uymadığı saptanan değişkenler için; iki bağımsız grup arasındaki istatistiksel anlamlılıklarda Mann-Whitney U Testi istatistiksel yöntem olarak kullanıldı. Çok değişkenli analizde önceki analizlerde belirlenen olası faktörler kullanılarak HKHN sonrası renal komplikasyonları öngörmede bağımsız prediktörleri Lojistik Regresyon analizi kullanılarak incelendi. Model uyumu için Hosmer-Lemeshow testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak kabul edildi.

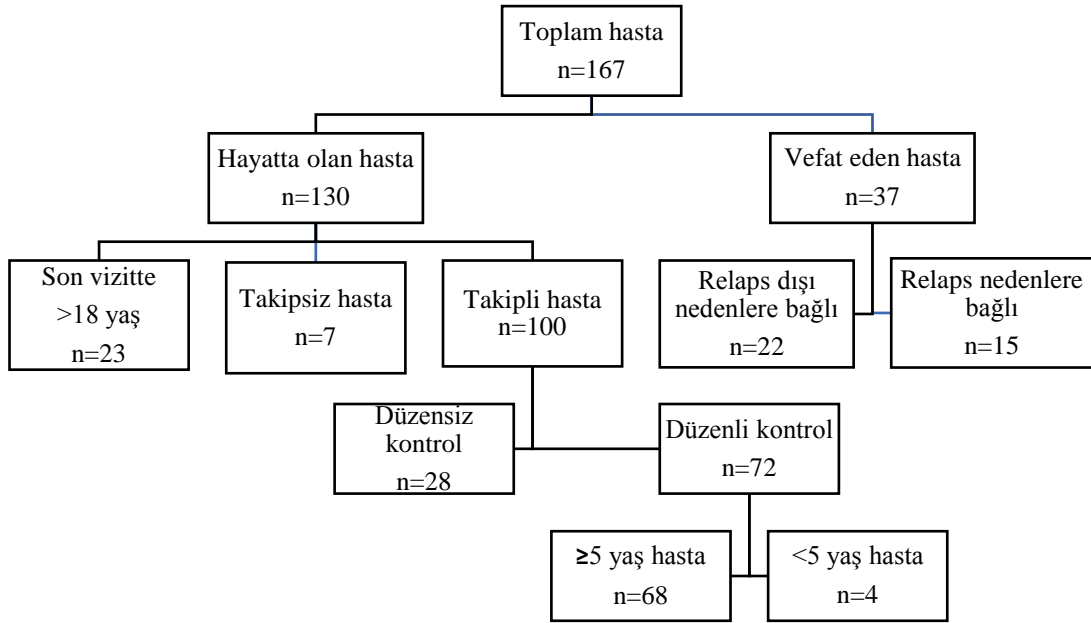
3.5. Etik Kurul Onayı

Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurul'unun 05.06.2018 tarihli toplantısında çalışma için onay verilmiştir (Karar no: GO18/364-07).

4. BULGULAR

4.1. Hasta Özellikleri

Çalışmaya İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi Kemik İliği Transplantasyon Ünitesi'nde Ocak 2010'dan sonra hematopoetik kök hücre nakli yapılan ve naklin üzerinden en az 6 ay geçmiş 167 hasta dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen hasta dağılımı Şekil 4.1'de gösterilmiştir.



Şekil 4.1: Çalışmaya dahil edilen hasta dağılımı

Hastaların HKHN endikasyonları; malign ve malign olmayan (kemik iliği yetmezliği, hemoglobinopati, immün yetmezlik, hemofagositik sendrom ve nörometabolik) hastalık olmak üzere aşağıdaki gibi altı grupta (Tablo 4.1) incelenmiştir. Hastalık grupları ve hasta sayıları aşağıda verilmiştir.

Malign hastalıklar: Akut lenfoblastik lösemi (17 hasta), akut myeloblastik lösemi (14 hasta), myelodisplastik sendrom (dört hasta), kronik myeloid lösemi (bir hasta), juvenil myelomonositik lösemi (üç hasta), non-hodgkin lenfoma (bir hasta), nöroblastom (bir hasta)

Malign olmayan hastalıklar:

- **Hemoglobinopati:** Talasemi majör (33 hasta)
- **Kemik iliği yetmezliği:** Fankoni aplastik anemi (21 hasta), aplastik anemi (on hasta), konjenital diseritropoetik anemi (bir hasta)

Konjenital immün yetmezlik: Wiscott Aldrich sendromu (altı hasta), Hiper Ig E sendromu (dört hasta), Hiper İg M sendromu (bir hasta), Griscelli sendromu (dört hasta), konjenital nütropeni (dört hasta), CD 27 eksikliği (bir hasta), Pürin nükleotidaz fosforilaz eksikliği (bir hasta), MHC Class 2 eksikliği (bir hasta), ciddi kombine immün yetmezlik (altı hasta), Lipopolysaccharide-responsive beige-like anchor (LRBA) eksikliği (dört hasta), interleukin-2-inducible T-cell kinase (İTK) eksikliği (bir hasta), İL 10 reseptör defekti (bir hasta), kronik granüloamatöz hastalık (iki hasta), lökosit adezyon defekti (bir hasta), İKAROS defekti (bir hasta)

- **Nörometabolik hastalık:** Osteopetrozis (yedi hasta), Pulmoner alveoler proteinozis (bir hasta), adrenolökodistrofi (iki hasta), Krabbe lökodistrofisi (bir hasta), mitokondriyal gastrointestinal ensefalopati (bir hasta), metakromatik lökodistrofi (bir hasta)
- **Hemofagositik sendrom** (12 hasta)

Tablo 4.1: Hematopoetik kök hücre nakli yapılan hastaların tanı gruplarına göre dağılımı

Tanı grupları	Hasta sayısı	Yüzde (%)
Malign (n)	41	24,6
Malign olmayan (n)	126	75,4
○ Hemoglobinopati (n)	33	19,7
○ Kemik iliği yetmezliği (n)	30	17,9
○ Konjenital immün yetmezlik (n)	38	22,7
○ Nörometabolik hastalık (n)	13	7,9
○ Hemofagositik sendrom (n)	12	7,2

Çalışmada yer alan hastaların 108'i erkek (%64,7), 59'u kız (%35,3) olup erkek/kız oranı 1,8 idi. Araştırmada yer alan tüm hastaların çalışma yaş ortalaması $11,5 \pm 6$ yıl (0,83-26,8 yaş) idi. Yaşayan hastaların çalışma yaş ortalaması $12,1 \pm 5,7$ yıl (1,5-26,8 yaş), izlemde vefat edenlerin yaş ortalaması $8,9 \pm 6,4$ yıl (0,83-19,9 yaş) idi. (Lojistik regresyon testi, $p=0,044$). Nakil sonrası dönemde vefat eden hastaların ortalama izlem süresi $15 \pm 14,3$ ay (6,14 – 49,1 ay) idi. Doku grubuna göre 157 hastaya tam uyumlu (%94), 10 hastaya tam uyumlu olmayan (%6) vericiden nakil yapılmıştı. Nakil tipi 165 hastada allojenik (%98,8), iki hastada otolog (%1,2) idi. Kök hücre kaynağı olarak hastaların 124'ünde (%74,3) kemik iliği (Kİ), 34'de (%20,4) periferik kök hücre (PKH), dokuzunda (%5,4) ise kemik iliği ve kordon kanı (Kİ + KK) kullanılmıştı. Nakil öncesi 123 hastaya (%73,7) miyeoablatif, 44 hastaya (%26,3) ise miyeloablatif olmayan hazırlık rejimi uygulanmıştı. Hazırlık rejiminde 14 hastaya (%8,4) TBI uygulanmıştı. Toplam 159 hastaya bir defa (%95,2), sekizine iki defa (%4,8) nakil yapılmıştı. Nakil sonrası altı hastada (%3,6) nötrofil engraftmanı yoktu. İzlem sürecinde 54 hastada (%32,3) akut GVHH, 23 hastada (%13,8) kronik GVHH ve 43 hastada (%25,7) VOH geliştiği gözlemlendi. Çalışmaya katılan 77 hastada (%46,1) viral enfeksiyon (CMV; 72 hasta, BK virüs bir hasta, CMV ve BK virüs; 4 hasta) geliştiği gözlemlendi. İzlem sürecinde 37 hasta (%22,2) vefat etti. Vefat eden hastaların 22'si (%13,2) relaps dışı nedenlere, 15'i (%9) hastalık relapsına bağlı olarak kaybedildi (Tablo 4.2). Nakil öncesi üç hastanın $GFR < 90$ ml/dk/1.73m² idi. Bu hastalardan biri nakil sonrası izleminde hastalık relapsına bağlı 184'cü gününde kaybedildi. Diğer iki hasta düzenli kontrol grubuna dahil olup, son ziyaret değerlendirilmesinde böbrek fonksiyonları normaldi ve hipertansiyonu yoktu.

Tablo 4.2: Tanı grupları ile hematolojik parametrelerin karşılaştırılması

Parametreler		Tanı grupları		Hasta sayısı (%)
		Malign	Malign olmayan	
Cinsiyet	Erkek (n)	31 (%18,6)	77 (%46,1)	108 (%64,7)
	Kız (n)	10 (%6)	49 (%29,3)	59 (%35,3)
Nakil sayı	Bir (n)	37 (%22,2)	122 (%73)	159 (%95,2)
	İki (n)	4 (%2,4)	4 (%2,4)	8 (%4,8)
Hazırlık rejimi	MA* (n)	39 (%23,4)	84 (%50,3)	123 (%73,7)
	NMA** (n)	2 (%1,2)	42 (%25,1)	44 (%26,3)
TBI	Var (n)	13 (%7,8)	1 (%0,6)	14 (%8,4)
	Yok (n)	28 (%16,8)	125 (%74,8)	153 (%91,6)
Doku grubu	Tam (n)	37 (%22,2)	120 (%71,8)	157 (%94)
	Tam olmayan (n)	4 (%2,4)	6 (%3,6)	10 (%6)
Kök hücre kaynağı	Kİ (n)	24 (%14,4)	100 (%59,9)	124 (%74,3)
	PKH (n)	15 (%9)	19 (%11,4)	34 (%20,4)
	Kİ + KK (n)	2 (%1,2)	7 (%4,2)	9 (%5,4)
HKHN tipi	Allojenik (n)	39 (%23,4)	126 (%75,4)	165 (%98,8)
	Otolog (n)	2 (%1,2)	0 (%0)	2 (%1,2)
Engraftman	Var (n)	38 (%22,7)	123 (%73,7)	161 (%96,4)
	Yok (n)	3 (%1,8)	3 (%1,8)	6 (%3,6)
Akut GVHH	Var (n)	21 (%12,5)	33 (%19,8)	54 (%32,3)
	Yok (n)	20 (%12)	93 (%55,7)	113 (%67,7)
VOH	Var (n)	15 (%9)	28 (%16,7)	43 (%25,7)
	Yok (n)	26 (%15,6)	98 (%58,7)	124 (%74,3)
Kronik GVHH	Var (n)	8 (%4,8)	15 (%9)	23 (%13,8)
	Yok (n)	30 (%18)	114 (%68,2)	144 (%86,2)
Vefat nedeni	Relaps (n)	14 (%8,4)	1 (%0,6)	15 (%9)
	Relaps dışı nedenler (n)	4 (%2,4)	18 (%10,8)	22 (%13,2)

*Miyeloablative, ** Miyeloablative olmayan

4.2: Hastalarda İzlemede Gelişen Üriner Sistem Komplikasyonlar

Araştırmada yer alan 28 hastada (%16,8) nakil sonrası süreçte HS gelişti. Çalışmada yer alan tüm hastalar arasında HS gelişenlerde yaş ortalaması $14,6 \pm 5,6$ yıl (0,83-26,8 yaş), HS olmayanlarda ise yaş ortalaması $10,5 \pm 6$ yıl (0,94-24,5 yaş) idi. Küçük yaşta HKHN yapılan hastalarda HS gelişme riski ileri yaşta yapılan nakil'e göre istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha düşük bulundu (Tablo 4.3) (Lojistik regresyon testi, $p=0,044$).

Cinsiyet ile HS ilişkisine bakıldığında erkeklerin 17'sinde (%15,7) HS geliştiği, 91'inde (%84,3) gelişmediği, kızlarda bu rakamların sırası ile 11 (%18,6) ve 48

(%81,4) olduğu görüldü. Hemorajik sistit ile cinsiyet grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 4.3) (Ki-kare testi, p=0,631).

Tanı gruplarına göre malign tanı grubunu oluşturan hastaların 6'sında HS (%14,6) görülse de, 35'inde (% 85,4) görülmedi. Malign olmayan grupta bu rakamlar sırasıyla 22 (% 17,5) ve 104 (% 82,5) idi. Hemorajik sistit ile tanı grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (Tablo 4.3) (Ki-kare testi, p=0,67).

Hazırlık rejimi ile HS ilişkisine bakıldığında miyeloablatif grupta 20 hastada HS (%16,3) görülse de, 103'ünde (% 83,7) görülmedi. Miyeloablatif olmayan grupta bu rakamlar sırasıyla 8 (% 18,2) ve 36 (% 81,8) idi. Hemorajik sistit ile farklı hazırlık rejimleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (Tablo 4.3) (Ki-kare testi, p=0,77).

Tablo 4.3: Hemorajik sistitin klinik parametreler ile karşılaştırılması

Parametreler		Hemorajik sistit		p değeri
		Yok	Var	
Yaş		10,5 ± 6 yıl	14,6 ± 5,6 yıl	0,044
Cinsiyet	Erkek (n)	91 (%84,3)	17 (%15,7)	0,631
	Kız (n)	48 (%81,4)	11 (%18,6)	
Tanı grubu	M [*] (n)	35 (%85,4)	6 (%14,6)	0,67
	NM ^{**} (n)	104 (%82,5)	22 (%17,5)	
Hazırlık rejimi	MA ^{***} (n)	103 (%83,7)	20 (%16,3)	0,77
	NMA ^{****} (n)	36 (%81,8)	8 (%18,2)	
TBI	Var (n)	11 (%78,6)	3 (%21,4)	0,626
	Yok (n)	128 (%83,7)	25 (%16,3)	
Akut GVHH	Var (n)	41 (%75,9)	13 (%24,1)	0,081
	Yok (n)	98 (%86,7)	15 (%13,3)	
VOH	Var (n)	32 (%74,6)	11 (%25,6)	0,073
	Yok (n)	107 (%86,3)	17 (%13,7)	
Viral enfeksiyon	Var (n)	60 (%77,9)	17 (%22,1)	0,044
	Yok (n)	79 (%87,8)	11 (%12,2)	

*Malign, **Malign olmayan, ***Miyeloablatif, ****Miyeloablatif olmayan

Tüm vücut ışınlaması ile HS ilişkisine bakıldığında TBI alan grupta 3 hastada HS (%21,4) gelişirken, 11 hastada (% 78,6) HS gözlenmedi. Tüm vücut ışınlaması uygulanmayan grupta bu rakamlar sırasıyla 25 (% 16,3) ve 128 (% 83,7) idi. Tüm vücut ışınlaması yapılan ve yapılmayan gruplarda HS olan ve olmayan hasta sayısı farklı değildi (Tablo 4.3) (Ki-kare testi, $p=0,626$).

Akut GVHH gelişen hastalar ile HS ilişkisine bakıldığında 13 hastada (%24,1) HS gelişirken, 41 hastada (%75,9) HS gelişmediği gözlemlendi. Akut GVHH gelişmeyen hastalar arasında bu rakamlar sırası ile 15 (%13,3) ve 98 (%86,7) idi. Akut GVHH olan ve olmayan hasta gruplarında HS olan hasta sayısı farklı değildi (Tablo 4.3) (Ki-kare testi, $p=0,081$).

Venokluzif hastalık gelişen hastalar ile HS ilişkisine bakıldığında VOH gelişen 11 hastada (%25,6) HS gelişirken, 32 hastada (%74,6) HS gelişmediği gözlemlendi. Venokluzif hastalık gelişmeyen hastalar arasında bu rakamlar sırası ile 17 (%13,7) ve 107 (%86,3) idi. Venokluzif hastalık geçiren ve geçirmeyen hasta gruplarında HS olan hasta sayısı farklı değildi (Tablo 4.3) (Ki-kare testi, $p=0,073$).

Viral enfeksiyon gelişen hastalar ile HS ilişkisine bakıldığında viral enfeksiyon gelişen 17 hastada (%22,1) HS gelişirken, 60 hastada (%77,9) HS gelişmediği görüldü. Viral enfeksiyon gelişmeyen hastalar arasında bu rakamlar sırası ile 11 (%12,2) ve 79 (%87,8) idi. Viral enfeksiyon geçiren hastalarda HS oranının geçirmeyenlere göre yüksek olduğu görüldü (Tablo 4.3) (Lojistik regresyon testi, $p=0,044$).

Doku grubu ile HS ilişkisine bakıldığında doku grubu tam uyumlu olmayan 2 hastada (%20) HS gelişirken, 8 hastada (%80) HS gelişmediği gözlemlendi. Doku grubu tam uyumlu olan hastalar arasında bu rakamlar sırasıyla 26 (%16,8) ve 129 (%83,2) idi. Doku grubu tam uyumlu olan ve olmayan hastalar arasında HS olan hasta sayısı farklı değildi (Ki-kare testi, $p=0,792$).

Kök hücre kaynağı olarak kemik iliği kullanılan hastaların 22'sinde (%17,7), periferik kök hücre kullanılan hastaların 4'ünde (%11,8) ve kemik iliği ile birlikte kordon kanı kullanılan hastaların ikisinde (%22,2) HS geliştiği gözlemlendi. Hemorajik sistit gelişmeyenlerde bu rakamlar sırasıyla 102 (%82,3), 30 (%88,2) ve 7 (%77,8)

idi. Kök hücre kaynağına göre HS olan ve olmayan hasta sayısı farklı değildi (Ki-kare testi, $p=0,642$).

Hematopoetik kök hücre nakli tipi ile HS ilişkisine bakıldığında HS gelişen 28 hastanın hepsinde allojenik nakil yapıldığı görüldü. Otolog grupta HS gözlenmedi. Gruplara düşen hasta sayısının asimetrik olması nedeni ile nakil tipi ile HS arasında istatistiksel olarak karşılaştırılma yapılamadı.

Kronik GVHH gelişen hastalar ile HS ilişkisine bakıldığında beş hastada (%21,8) HS gelişirken, 18 hastada (%78,2) HS gelişmediği gözlemlendi. Kronik GVHH gelişmeyen hastalar arasında bu rakamlar sırası ile 23 (%16) ve 121 (%84) idi. Kronik GVHH olan ve olmayan hasta gruplarında HS olan hasta sayısı farklı değildi (Ki-kare testi, $p=0,631$).

Çalışmada yer alan hastaların 96'sında (%57,5) nakil sonrası dönemde pRIFLE sınıflamasına göre ABH gelişmezken, 71 hastada (%42,5) geliştiği görüldü. Akut böbrek hasarı (pRIFLE) gelişenlerde yaş ortalaması $9,2 \pm 5,6$ yıl, ABH olmayanlarda ise yaş ortalaması $8,5 \pm 5$ yıl idi. Hematopoetik kök hücre yapılan hastalarda yaş ile ABH (pRIFLE) gelişme arasında istatistiksel olarak anlamlı bağlantı saptanmadı (Tablo 4.4) (Lojistik regresyon testi, $p=0,77$).

Çalışmaya katılan 21 hastada (%12,6) pRIFLE sınıflamasına göre erken dönemde, 50 hastada ise (%29,9) geç dönemde ABH geliştiği gözlemlendi. Akut böbrek hasarının ortaya çıkması ortalama 32 ± 21 günde (1-92 gün) gerçekleşti. Akut böbrek hasarı gelişenlerin 48'i erkek (%44,4), 23'ü kız (%39) idi. İzlemde ABH gelişimi ile cinsiyet grupları arasında fark saptanmadı (Tablo 4.4) (Ki-kare testi, $p=0,495$).

Tablo 4.4: Akut böbrek hasarı (pRIFLE) ile klinik parametrelerin karşılaştırılması

Parametreler		Akut böbrek hasarı (pRIFLE)		p değeri
		Yok	Var	
Yaş		8,5 ± 5 yıl	9,2± 5,6 yıl	0,77
Cinsiyet	Kız (n)	36 (%61)	23 (%39)	0,495
	Erkek (n)	60 (%55,6)	48 (%44,4)	
Tanı grubu	M [*] (n)	18 (%43,9)	23 (%56,1)	0,043
	NM ^{**} (n)	78 (%61,9)	48 (%38,1)	
Hazırlık rejimi	MA ^{***} (n)	70 (%56,9)	53 (%43,1)	0,802
	NMA ^{****} (n)	26 (%59,1)	18 (%40,9)	
TBI	Var (n)	8 (%57,1)	6 (%42,9)	0,978
	Yok (n)	88 (%57,5)	65 (%42,5)	
Akut GVHH	Var (n)	31 (%57,4)	23 (%42,6)	0,989
	Yok (n)	65 (%57,5)	48 (%42,5)	
VOH	Var (n)	17 (%39,5)	26 (%60,5)	0,006
	Yok (n)	79 (%63,7)	45 (%36,3)	
Viral enfeksiyon	Var (n)	34 (%44,2)	43 (%55,8)	0,001
	Yok (n)	62 (%68,9)	28 (%31,1)	

*Malign, ** Malign olmayan, *** Miyeloablatif, **** Miyeloablatif olmayan

Malign tanı grubunu oluşturan hastaların 23'ünde (%56,1) ABH görüldüğü halde, 18'inde (% 43,9) ABH görülmedi. Malign olmayan grupta bu rakamlar sırasıyla 48 (% 38,1) ve 78 (% 61,9) idi. Primer hastalığı malign hastalık grubunda olan hastaların HKHN sonrası daha fazla oranda ABH geliştirdiği gözlemlendi (Tablo 4.4) (Ki-kare testi, p=0,043).

Miyeloablatif grupta 53 hastada (%43,1) ABH görülse de, 70 hastada (% 56,9) ABH gözlenmedi. Miyeloablatif olmayan grupta bu rakamlar sırasıyla 18 (%

40,9) ve 26 (% 59,1) idi. Farklı hazırlık rejimlerinde ABH geliştiren hasta sayısı farklı değildi (Tablo 4.4) (Ki-kare testi, $p=0,802$).

Tüm vücut ışınlaması ile ABH ilişkisine bakıldığında TBI alan grupta altı hastada (%42,9) ABH görülürken, sekiz hastada (% 57,1) görülmedi. Tüm vücut ışınlaması uygulanmayan grupta bu rakamlar sırasıyla 65 (% 42,5) ve 88 (% 57,5) idi. Tüm vücut ışınlaması yapılan ve yapılmayan hastalarda ABH gelişen hasta oranı farklı değildi (Tablo 4.4) (Ki-kare testi, $p=0,978$).

Doku grubu ile ABH ilişkisine bakıldığında doku grubu tam uyumlu olmayan 4 hastada (%40) ABH gelişirken, 6 hastada (%60) ABH gelişmediği gözlemlendi. Doku grubu tam uyumlu olan hastalar arasında bu rakamlar sırasıyla 67 (%43,2) ve 88 (%56,8) idi. Doku grubu tam uyumlu olan ve olmayan hastalar arasında ABH olan hasta sayısı farklı değildi (Ki-kare testi, $p=0,842$).

Kök hücre kaynağı olarak kemik iliği kullanılan hastaların 53'ünde (%42,7), periferik kök hücre kullanılan hastaların 14'ünde (%41,2) ve kemik iliği ile birlikte kordon kanı kullanılan hastaların 4'ünde (%44,4) ABH geliştiği gözlemlendi. Akut böbrek hasarı gelişmeyenlerde bu rakamlar sırasıyla 71 (%57,3), 20 (%58,8) ve 5 (%55,6) idi. Kök hücre kaynağına göre ABH olan ve olmayan hasta sayısı farklı değildi (Ki-kare testi, $p=0,98$).

Hematopoetik kök hücre nakli tipi ile ABH ilişkisine bakıldığında ABH gelişen 71 hastanın hepsinde allojenik nakil yapıldığı görüldü. Otolog grupta ABH gözlenmedi. Gruplara düşen hasta sayısının asimetrik olması nedeni ile nakil tipi ile ABH arasında istatistiksel olarak karşılaştırılma yapılamadı.

Kronik GVHH gelişen hastalar ile ABH ilişkisine bakıldığında 9 hastada (%39,1) ABH gelişirken, 14 hastada (%60,9) ABH gelişmediği gözlemlendi. Kronik GVHH gelişmeyen hastalar arasında bu rakamlar sırası ile 62 (%43) ve 82 (%57) idi. Kronik GVHH olan ve olmayan hasta gruplarında ABH olan hasta sayısı farklı değildi (Ki-kare testi, $p=0,503$).

Akut GVHH gelişen hastaların 23'ünde (%42,6) ABH geliştiği, 31'inde (%57,4) gelişmediği görüldü. Akut graft versus host hastalığı gelişmeyen hastalar

arasında bu rakamlar sırası ile 48 (%42,5) ve 65 (%57,5) idi. Akut GVHH gelişen ve gelişmeyen hastalarda ABH oranı farklı değildi (Tablo 4.4) (Ki-kare testi, $p=0,989$).

Venokluzif hastalık gelişen hastaların 26'sında (%60,5) ABH geliştiği, 17'sinde (%39,5) ABH gelişmediği görüldü. Venokluzif hastalık gelişmeyen hastalar arasında bu rakamlar sırası ile 45 (%36,3) ve 79 (%63,7) idi. Venokluzif hastalık geçiren hastalarda ABH oranının geçirmeyenlere göre daha yüksek olduğu görüldü (Tablo 4.4) (Ki-kare testi, $p=0,006$).

Akut böbrek hasarı (pRIFLE) gelişen hastalar ile viral enfeksiyon ilişkisine bakıldığında viral enfeksiyon gözlenen 43 hastada (%55,8) ABH geliştiği, 34 hastada (%44,2) ABH gelişmediği görüldü. Viral enfeksiyon gelişmeyen hastalar arasında bu rakamlar sırası ile 28 (%31,1) ve 62 (%68,9) idi. Viral enfeksiyon gelişen hastalarda akut böbrek hasarı oranının daha yüksek olduğu gözlemlendi (Tablo 4.4) (Ki-kare testi, $p=0,001$).

Akut böbrek hasarı (pRIFLE) ile istatistiksel bağlantı saptanan klinik bulguların (tanı grubu, VOH, viral enfeksiyon) hangisinin ABH ile daha kuvvetli bağlantılı olduğuna bakıldığında viral enfeksiyonun daha ciddi bir risk oluşturduğu gözlemlendi. Viral enfeksiyon saptanan hastalarda ABH (pRIFLE) gelişme riski viral enfeksiyon olmayanlara göre yaklaşık olarak 2,4 kat daha fazla olduğu görüldü (Tablo 4.5) (Lojistik regresyon testi, $p=0,008$).

Tablo 4.5: Akut böbrek hasarı (pRIFLE) ile anlamlı klinik parametreler

Değişkenler	Derece	p değeri
VOH	0,4	0,041
Viral enfeksiyon	2,4	0,008

Çalışmada yer alan 126 hastada (%75,4) KDIGO sınıflanmasına göre ABH geliştiği, geri kalan 41 hastada (%24,6) ABH gelişmediği gözlemlendi. Hastalardan 55'nin (%32,9) evre bir, 36'sının (%21,6) evre iki ve 35'nin ise (%21) evre üç ABH geliştirdiği görüldü. Akut böbrek hasarının ortalama ortaya çıkma günü 34 ± 22 gün (1-97 gün) idi. Akut böbrek hasarının (KDIGO) farklı evrelerine göre yaş, cinsiyet,

doku grubu, hazırlık rejimi, TBI, HKH kaynağı, akut GVHH ve kronik GVHH ile arasında anlamlı bir fark saptanmadı (Ki-kare testi, $p>0,05$).

Hematopoetik kök hücre nakli tipi ile ABH (KDIGO) ilişkisine bakıldığında ABH gelişen bir hastaya (%50) olog nakil yapıldığı gözlemlendi. Akut böbrek hasarı gelişen geri kalan 125 hastaya (%75,8) allojenik nakil yapılmıştı. Akut böbrek hasarı gelişmeyen hasta gruplarında bu rakamlar sırasıyla 1 (%50) ve 40 (%24,2) idi. Gruplara düşen hasta sayısının az ve/veya asimetrik olması nedeni ile nakil tipi ile ABH arasında istatistiksel karşılaştırılma yapılamadı.

Malign tanı grubunu oluşturan hastaların 36'sında (%87,8) KDIGO sınıflanmasına göre görüldüğü halde, beşinde (% 12,2) görülmedi. Malign olmayan grupta bu rakamlar sırasıyla 90 (%71,4) ve 36 (% 28,6) idi. Malign tanı grubunda ki hastaların HKHN sonrası daha fazla ABH geliştirdiği saptandı (Tablo 4.6) (Ki-kare testi, $p=0,034$)

Tablo 4.6: Akut böbrek hasarı (KDIGO) ile klinik parametrelerin karşılaştırılması

Parametreler		Akut Böbrek Hasarı (KDIGO)		p değeri
		Yok	Var	
Tanı grubu	M* (n)	5 (%12,2)	36 (%87,8)	0,034
	NM** (n)	36 (%28,6)	90 (%71,4)	
Viral enfeksiyon	Var (n)	12 (%15,6)	65 (%84,4)	0,013
	Yok (n)	29 (%32,2)	61 (%67,8)	
VOH	Var (n)	6 (%14)	37 (%86)	0,061
	Yok (n)	35 (%28,2)	89 (%71,8)	

*Malign, ** Malign olmayan

Viral enfeksiyon gelişen hastalar ile akut böbrek hasarı (KDIGO) ilişkisine bakıldığında viral enfeksiyon geçiren 65 hastada (%84,4) ABH gelişirken, 12 hastada (%15,6) gelişmediği görüldü. Viral enfeksiyon gelişmeyen hastalar arasında bu rakamlar sırası ile 61 (%67,8) ve 29 (%32,2) idi. Viral enfeksiyon geçiren hastalarda

KDIGO sınıflanmasına göre ABH oranının daha yüksek olduğu görüldü (Tablo 4.6) (Ki-kare testi, $p=0,013$).

Venokluzif hastalık gelişen hastalar ile ABH ilişkisine bakıldığında VOH olan 37 hastada (%86) ABH geliştiği, altısında (%14) gelişmediği görüldü. Venokluzif hastalık gelişmeyen hastalar arasında bu rakamlar sırası ile 89 (%71,8) ve 35 (%28,2) idi. Venokluzif hastalık geçiren ve geçirmeyen hastalarda KDIGO sınıflanmasına göre ABH oranının farklı olmadığı görüldü (Tablo 4.6) (Ki-kare testi, $p=0,061$).

Akut böbrek hasarı (KDIGO) ile istatistiksel bağlantı saptanan klinik bulguların (tanı grubu ve viral enfeksiyon) hangisinin akut böbrek hasarı gelişiminde daha kuvvetli katkıda bulunduğu bakıldığında viral enfeksiyonun daha ciddi bir risk faktörü olduğu gözlemlendi. Viral enfeksiyon oluşan hastalarda ABH gelişme riski viral enfeksiyon olmayanlara göre yaklaşık olarak 2,5 kat daha fazla olduğu görüldü (Tablo 4.7) (Lojistik regresyon testi, $p=0,016$).

Tablo 4.7: Akut böbrek hasarı (KDIGO) ile anlamlı parametreler

Değişkenler	Derece	p değeri
Viral enfeksiyon	2,5	0,016
Tanı grubu	0,3	0,043

Çalışmada yer alan hastalardan hiçbirinde NS gelişmediği ve benzer olarak sadece bir hastada TMA geliştiği için, her iki komplikasyon için ne klinik ne de istatistiksel olarak analiz yapılmadı. Primer tanısı HFS olan TMA gelişen hastaya TBI içermeyen miyeloablatif hazırlık rejimi sonrası tam uyumlu vericiden PKH toplanarak allojenik nakil yapılmıştı. İzleminde 12'ci gününde engrafman ve 15'ci gününde KDIGO sınıflamasına göre ABH geliştirdiği, VOH, HS, akut ve kronik GVHH geçirmediği gözlemlendi. Hemolitik üremik sendrom tablosu geliştiren hastanın yüksek KB ve belirgin laboratuvar bulgularına rağmen renal replasman ihtiyacı olmadığı görüldü. Son vizitte değerlendirilmesinde HT nedeni ile antihipertansif ilaç

kullanan hastanın aynı zamanda evre iki KBH geliştirdiği gözlemlendi. Hedef organ hasarı açısından bakılan tetkiklerinde sol ventrikülde hipertrofi bulgusu görülmesi üzerine yapılan göz muayenesinde hipertansif retinopati bulgusu saptanmadı.

4.3. Hastaların Son Vizitteki Böbrek Bulguları

Düzenli kontrole gelen 72 hastanın böbrek bulguları incelendi. Son vizitte hastaların ortalama yaşı $10,8 \pm 4$ yıl (2,25 - 18 yaş) idi. Hastaların 41'ni (%56,9) erkekler, 31'ni (%43,1) kızlar oluşturmaktaydı. Hastaların HKHN sonrası ortalama izlem süresi $4,38 \pm 2,45$ yıl (0,5– 8,49 yıl) idi.

Düzenli kontrol grubuna dahil olan hastaların naklinde kök hücre kaynağı olarak 59'ında (%82) sadece kemik iliği, sekizinde (%11,1) periferik kök hücre, beşinde (%6,9) kemik iliği ve kordon kanı kullanılmıştı. Doku tipine göre hastaların dağılımına bakarsak 67'i (%93) tam uyumlu, beşi (%7) tam uyumlu olmayan grupta idi. Düzenli kontrole gelen hastaların öykülerine bakıldığında 16'sının (%22,2) VOH, 21'inin akut GVHH (%29,1) ve 41'inin (%57) viral enfeksiyon geçirdiği görüldü. Ayrıca son vizitte hastaların 10'unda (%14) kronik GVHH bulguları olduğu, 62'inde (%86) olmadığı görüldü.

Hastalar anti hipertansif ilaç kullanımı açısından sorgulandığında toplam iki hastanın ilaç kullandığı gözlemlendi. Bu hastalardan biri izleminde TMA gelişen ve hipertansiyonu devam eden hasta olduğu, son vizitte ikili anti hipertansif tedavi (kalsiyum kanal blokeri ve anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü) kullandığı görüldü. Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü kullanan diğer hastanın bu ilacı konjenital kalp hastalığı nedeni ile kullandığı ve KB ile ilgili ne ilaçtan önce ne de son vizitte bir bulgusu olmadığı görüldü. Bu hastanın AKBM'si de normal idi.

Son ziyaret değerlendirilmesi yapılan hastaların sadece dördünde proteinüri geliştiği için bu komplikasyon için ne klinik ne de istatistiksel olarak analiz yapılmadı. Dört hastanın ikisinde (%50) hem tübüler hem de glomerüler proteinüri gözlemlendi. Geri kalan iki hastadan birinde (%25) tübüler, birinde ise (%25) sadece glomerüler proteinüri vardı. Sadece glomerüler proteinüri saptanan hasta ile hem tübüler hem de glomerüler proteinürisi olan hasta grubundan bir hasta olmakla

toplam iki hastada (%50) makroalbuminüri saptandı. Bu hastaların idrar ile atılan albümin miktarı sırasıyla 318 mg/gün ve 350 mg/gün idi.

Renal üriner sistem ultrasonografisi sonuçlarına bakıldığında 61 hastanın (%84,6) sonucu normal idi. Bu gruptan geri kalan 11 hastanın (%15,4), dördünde (%5,6) her iki böbrekte ekojenite artışı, iki hastada (%2,8) tek taraflı ektopik böbrek, bir hastada (%1,4) bilateral yaşa göre küçük böbrekler, bir hastada (%1,4) unilateral multistikistik displastik böbrek, iki hastada (%2,8) tek taraflı atrofik böbrek ve bir hastada (%1,4) ise unilateral agenezik böbrek olduğu görüldü.

Kronik böbrek hastalığı açısından bakıldığında hastalardan sekizinde (%11,1) KBH görüldüğü halde, altmış dördün de (%88,9) KBH'e görülmedi. Kronik böbrek hastalığı evresine bakıldığında dört (%50) hastada evre bir, üçünde (%37,5) evre iki ve birinde (%12,5) de evre üç idi.

Cinsiyet ile KBH ilişkisine bakıldığında erkeklerin üçünde (%7,3) KBH geliştiği, 38'inde (%92,7) gelişmediği, kızlarda bu rakamların sırası ile beş (%16,1) ve 26 (%83,9) olduğu görüldü. Kronik böbrek hasarı ile cinsiyet grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Ki-kare testi, $p=0,239$).

Kronik böbrek hasarı ile pRIFLE sınıflamasına göre ABH ilişkisine bakıldığında ABH gelişen bir hastada (%3,8) KBH gelişirken, 25 hastada (%96,2) KBH gelişmediği gözlemlendi. Akut böbrek hasarı gelişmeyen hastalar arasında bu rakamlar sırasıyla yedi (%15,2) ve 39 (%84,8) idi. Akut böbrek hasarı geçiren ve geçirmeyen hasta gruplarında KBH olan hasta sayısı farklı değildi (Tablo 4.8) (Ki-kare testi, $p=0,14$).

Kronik böbrek hasarı ile KDIGO sınıflamasına göre ABH ilişkisine bakıldığında ABH gelişen dört hastada (%8,2) KBH gelişirken, 45 hastada (%91,8) KBH gelişmediği gözlemlendi. Akut böbrek hasarı gelişmeyen hastalar arasında bu rakamlar sırası ile dört (%17,4) ve 19 (%82,6) idi. KDIGO sınıflanmasına göre ABH geçiren ve geçirmeyen hasta gruplarında KBH olan hasta sayısında farklılık saptanmadı (Tablo 4.8) (Ki-kare testi, $p=0,245$).

Kronik böbrek hastalığının tanı grubu, hazırlık rejimi, TBI, HKHN sayısı, HS, akut GVHH, VOD ve viral enfeksiyon ile arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 4.8) (Ki-Kare testi, $p>0,05$).

Hematopoetik kök hücre kaynağı ile KBH ilişkisine bakıldığında kemik iliği ile beraber kordon kanı ve periferik kök hücre ile yapılmış nakillerde tek başına Kİ ile yapılmış nakillere göre KBH gelişme riski daha yüksekti. Bu bulgu sırasıyla (%40), (%37.5) ve (%5.1) idi. Kronik böbrek hasarı gelişmeyen tarafta bu rakamlar sırasıyla üç (%60), beş (%62,5) ve 56 (%94.9) idi. Kronik böbrek hastalığı gelişimi ile HKH kaynağı arasında anlamlı bağlantı saptandı (Tablo 4.8) (Ki-kare testi, $p=0,002$).

Doku uyumu tam olmayan iki hastada (%40) KBH gelişirken, üçünde (%60) KBH gelişmediği görüldü. Doku uyumu tam olan 61 hastada (%91) KBH yokken, altı hastada (%9) KBH görüldü. Kronik böbrek hastalığı gelişimi ile doku grubu arasında istatistiksel olarak fark saptandı (Tablo 4.8) (Ki-kare testi, $p=0,033$).

Kronik graft versus host hastalığı olan 10 hastanın üçünde (%30) KBH varken, yedisinde (%70) KBH saptanmadı. Kronik graft versus host hastalığı olmayan hastalarda bu rakamlar sırasıyla 5 (%8,1) ve 57 (%91,9) idi. Kronik GVHH ile KBH gelişimi arasında anlamlı bağlantı olduğu görüldü (Tablo 4.8) (Ki-kare testi, $p=0,041$).

Kronik böbrek hastalığı gelişen hastaların renal üriner sistem ultrasonografisi sonuçlarına bakıldığında KBH gelişen 8 hastanın üçününün (%37,5) sonucu normal idi. Kronik böbrek hastalığı gelişen geri kalan 5 (%62,5) hastanın birinde (%12,5) her iki böbrekte ekojenite artışı, bir hastada (%12,5) unilateral multistikistik displastik böbrek, iki hastada (%25) tek taraflı atrofik böbrek ve bir hastada (%12,5) ise unilateral agenezik böbrek olduğu görüldü.

Tablo 4.8: Kronik böbrek hasarı ile klinik parametrelerin karşılaştırılması

Parametreler		Kronik böbrek hasarı		p değeri
		Yok	Var	
Tanı grubu	Malign (n)	13 (%100)	0 (%0)	0,159
	Nonmalign (n)	51 (%86,4)	8 (%13,6)	
HKH kaynağı	Kİ (n)	56 (%94,9)	3 (%5,1)	0,002
	Kİ + KK (n)	3 (%60)	2 (%40)	
	PKH (n)	5 (%62,5)	3 (%37,5)	
Doku uyumu	Tam (n)	61 (%91)	6 (%9)	0,033
	Tam olmayan (n)	3 (%60)	2 (%40)	
Hazırlık rejimi	MA* (n)	47 (%90,4)	5 (%9,6)	0,515
	NMA** (n)	17 (%85)	3 (%15)	
TBI	Var (n)	4 (%100)	0 (%0)	0,467
	Yok (n)	60 (%88,2)	8 (%11,8)	
HKHN tipi	Allojenik (n)	64 (%88,9)	8 (%11,1)	0,612
	Otolog (n)	0 (%0)	0 (%0)	
HKHN sayı	Bir defa (n)	62 (%88,6)	8 (%11,4)	0,612
	İki defa (n)	2 (%100)	0 (%0)	
VOH	Var (n)	15 (%93,75)	1 (%6,25)	0,48
	Yok (n)	49 (%87,5)	7 (%12,5)	
HS	Var (n)	9 (%81,2)	2 (%18,8)	0,418
	Yok (n)	55 (%90,2)	6 (%9,8)	
Akut GVHH	Var (n)	19 (%90,5)	2 (%9,5)	0,783
	Yok (n)	45 (%88,2)	6 (%11,8)	
ABH (KDIGO)	Var (n)	45 (%91,8)	4 (%8,2)	0,245
	Yok (n)	19 (%82,6)	4 (%17,4)	
ABH (pRIFLE)	Var (n)	25 (%96,2)	1 (%3,8)	0,14
	Yok (n)	39 (%84,8)	7 (%15,2)	
Viral enfeksiyon	Var (n)	27 (%87)	4 (%13)	0,674
	Yok (n)	37 (%90,2)	4 (%9,8)	
Kronik GVHH	Var (n)	7 (%70)	3 (%30)	0,041
	Yok (n)	57 (%91,9)	5 (%8,1)	

*Miyeloablative, **Miyeloablative olmayan

Hastaların kan basıncı değerlendirilmesinde AKBM, düzenli kontrol grubuna dahil olan 72 hastanın 68'ine yapıldı. Düzenli kontrol grubuna dahil olan dört hastanın yaşı beş yaştan küçük olması nedeni ile AKBM cihazı takılamadı. Ayaktan kan basıncı monitorizasyonu ile altı hastada (%8,8) ambulator HT, 12 hastada (%17,6) ambulator prehipertansiyon saptandı. Ambulator HT saptanan hastaların KB değerlerine bakıldığında 6 hastanın 2'inde (%33,3) gündüz sistolik ve/veya diyastolik KB ortalaması 95 persentilin üzerinde iken gece sistolik ve/veya diyastolik KB ortalaması 95 persentilin altındaydı. Kalan 4 (%66,6) hastanın ise hem gece hem

de gündüz KB ortalaması 95 persentilin üzerindeydi. Ambulatuvar prehipertansiyon saptanan 12 hastanın 7'sinde sadece gece sistolik ve/veya diyastolik KB yükü %25 ve üzerinde iken gündüz KB yükü %25 altındaydı. Üç hastada sadece gündüz sistolik ve/veya diyastolik KB yükü %25 ve üzerinde iken gece KB yükü %25 altındaydı. Kalan 2 hastanın ise hem gece hem de gündüz sistolik ve/veya diyastolik KB yükleri %25 ve üzerindeydi.

Ambulatuvar prehipertansiyon veya HT'si olan grupta yaş ortalaması $10,2 \pm 4,8$ yıl (6,8 – 17,4 yaş), normotansif grupta $11 \pm 3,6$ yıl (5,3 – 18 yaş) idi. Yaş dağılımına göre ambulatuvar prehipertansiyon ve HT'si olan grupla normotansif hastalar arasında fark saptanmadı (Tablo 4.9) (Mann Whitney U testi, $p=0,70$).

Ambulatuvar prehipertansiyon veya HT'si olan grupta GFR $126 \pm 34,7$ ml/dk/1.73m² (60,4 – 201,6), normotansif hastalarda GFR 144 ± 35 ml/dk/1.73m² (57 – 199,9) olduğu görüldü. Ambulatuvar prehipertansiyon ve HT'si olan grupla normotansif grup arasında GFR değeri farklı değildi (Tablo 4.9) (Mann Whitney U testi, $p=0,69$).

AKBM ile prehipertansiyon veya HT saptanan grup ile normotansif hastalar arasında cinsiyet, tanı grubu, hazırlık rejimi, TBI, doku grubu, akut GVHH, kronik GVHH, VOD, hemorajik sistit ve ABH'e (pRIFLE ve KDIGO) açısından aralarında bir fark saptanmadı (Tablo 4.9) (Ki-Kare testi, $p>0,05$).

AKBM ile prehipertansiyon veya HT saptanan grup ile normotansif hastalar arasında viral enfeksiyon dağılımına göre bir farklılık saptanmadı (Ki-Kare testi, $p=0,375$)

AKBM ile değerlendirilen hastaların hepsine allojenik nakil yapılmıştı. Hematopoetik kök hücre nakil tipi ile AKBM arasında gruplarda hasta dağılımının asimetrik olması nedeni ile karşılaştırılma yapılamadı.

Tablo 4.9: Ambulatuvar kan basıncı monitorizasyonu sonuçları ile hastaların demografik ve böbrek fonksiyonlarının karşılaştırılması

Parametreler		AKBM		p değeri
		Prehipertansif/HT	Normotansif	
Hasta sayısı		18	50	
Yaş		10,2 ± 4,8	11 ± 3,6	0,70
GFR		126 ± 34,7	144 ± 35	0,69
Cinsiyet	Erkek (n)	11 (%27,5)	29 (%72,5)	0,818
	Kız (n)	7 (%25)	21 (%75)	
Tanı grubu	Malign (n)	2 (%15,4)	11 (%84,6)	0,314
	Malign olmayan (n)	16 (%29,1)	39 (%70,9)	
Hazırlık rejimi	M* (n)	12 (%25)	36 (%75)	0,67
	NM** (n)	6 (%30)	14 (%70)	
TBI	Var (n)	1 (%25)	3 (%75)	0,945
	Yok (n)	17 (%26,5)	47 (%73,5)	
HKH kaynağı	Kİ (n)	13 (%23,6)	42 (%76,4)	0,55
	PKH (n)	3 (%37,5)	5 (%62,5)	
	Kİ + KK (n)	2 (%40)	3 (%60)	
Doku uyumu	Tam (n)	16 (%25,4)	47 (%74,6)	0,602
	Tam olmayan (n)	2 (%40)	3 (%60)	
HS	Var (n)	1 (%10)	9 (%90)	0,201
	Yok (n)	17 (%35,4)	41 (%64,6)	
VOH	Var (n)	2 (%14,2)	12 (%85,8)	0,246
	Yok (n)	16 (%29,6)	38 (%70,4)	
Akut GVHH	Var (n)	6 (%30)	14 (%70)	0,67
	Yok (n)	12 (%33,3)	36 (%66,6)	
ABH (KDİGO)	Var (n)	14 (%30,4)	32 (%69,6)	0,284
	Yok (n)	4 (%18,1)	18 (%81,9)	
ABH (pRIFLE)	Var (n)	6 (%25)	18 (%75)	0,839
	Yok (n)	12 (%27,2)	32 (%72,8)	
Kronik GVHH	Var (n)	5 (%50)	5 (%50)	0,068
	Yok (n)	13 (%22,4)	45 (%77,6)	

*Miyeloablatif, **Miyeloablatif olmayan

AKBM ile prehipertansiyon veya HT saptanan hastaların renal üriner sistem ultrasonografisi sonuçlarına bakıldığında 11 hastanın (%61) sonucu normal idi. AKBM ile prehipertansiyon veya HT saptanan geri kalan yedi hastanın (%39) dördünde (%22,2) her iki böbrekte ekojenite artışı, bir hastada (%5,6) unilateral ektopik böbrek, bir hastada (%5,6) tek taraflı atrofik böbrek ve bir hastada (%5,6) ise unilateral agenezik böbrek olduğu görüldü.

Amerikan Pediatri Akademisi'nin (APA) 2017 yılında yayınlanan rehberindeki değerlere göre bakıldığında üç hastada (%4,2) HT, dört hastada (%5,6) artmış KB saptandı. AKBM yapılan hastalarda APA rehberine göre HT saptanan üç hastadan birinin (%33,3) AKBM sonucu normaldi ve bu hasta beyaz önlük HT'si olarak değerlendirildi, birinin (%33,3) AKBM sonucunda ambulatuvar HT, birinin (%33,3) AKBM sonucunda ise ambulatuvar prehipertansiyon saptandı. Artmış KB olarak değerlendirilen dört hastanın üçünde (%75) ambulatuvar prehipertansiyon, birinde (%25) ise ambulatuvar HT saptandı. Ofis KB'si normal olan 12 hastada AKBM ile prehipertansiyon veya HT saptandı (Tablo 4.9).

Tablo 4.10: APA rehberine göre değerlendirilen ofis kan basıncı sonuçları ile ambulatuvar kan basıncı monitorizasyonu sonuçlarına göre hastaların dağılımı

Ofis KB (APA)	AKBM			
	Normal	Prehipertansiyon	Hipertansiyon	Toplam
Normal (%)	49 (%80,3)	8 (%13,1)	4 (%6,6)	61 (%100)
Artmış KB (%)	0	3 (%75)	1 (%25)	4 (%100)
Hipertansiyon (%)	1 (%33,3)	1 (%33,3)	1 (%33,3)	3 (%100)
Toplam (%)	50 (%73,5)	12 (%17,6)	6 (%8,8)	68 (%100)

Avrupa Hipertansiyon Cemiyeti'nin (ESH) 2016'da yayınladığı rehber temel alınarak yapılan değerlendirilmede ise hastaların birinde (%1,4) HT, üçünde (%4,2) ise yüksek normal KB saptandı. AKBM yapılan hastalarda ESH rehberine göre HT saptanan bir hastanın AKBM sonucuna göre ambulatuvar prehipertansiyon saptandı. Yüksek normal olarak değerlendirilen üç hastanın birinde (%33,) ambulatuvar prehipertansiyon, birinde (%33,3) ise ambulatuvar HT, birinde (%33,3) ise AKBM sonuçları normal olarak değerlendirildi. Ofis KB'si normal olan 15 hastada AKBM ile prehipertansiyon veya HT saptandı (Tablo 4.10).

Tablo 4.11: ESH rehberine göre değerlendirilen ofis kan basıncı sonuçları ile ambulatuvar kan basıncı monitorizasyonu sonuçlarına göre hastaların dağılımı

Ofis KB (ESH)	AKBM			
	Normal	Prehipertansiyon	Hipertansiyon	Toplam
Normal (%)	49 (%76,6)	10 (%15,6)	5 (%7,8)	64 (%100)
Yüksek normal (%)	1 (%33,3)	1 (%33,3)	1 (%33,3)	3 (%100)
Hipertansiyon (%)	0	1 (%100)	0	1 (%100)
Toplam (%)	50 (%73,5)	12 (%17,6)	6 (%8,8)	68 (%100)

AKBM standart deviasyon skoru (SDS) değerlerine göre bakıldığında ambulatuvar prehipertansiyon veya HT saptanan hastalar ile normotansif hastalar karşılaştırıldığında 24 saatlik diyastolik KB SDS, gündüz diyastolik KB SDS, gece sistolik KB SDS, gece diyastolik KB SDS, 24 saatlik MAP SDS, gündüz MAP SDS ve gece MAP SDS değerleri prehipertansif veya HT grupta normotansiyon gruba göre istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha yüksek saptandı (Tablo 4.11) (Kolmogorov – Smirnov testi, $p<0,05$). Yirmi dört saatlik sistolik KB SDS’i ve gündüz sistolik KB SDS açısından prehipertansif veya HT grubu ile normotansif grup arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı (Tablo 4.11) (Kolmogorov – Smirnov testi, $p>0,05$).

Tablo 4.12: Prehipertansiyon veya hipertansiyon grup ile normotansif hastaların kan basıncı standart deviasyon skorunun karşılaştırılması

Değişkenler	Kan basıncı	AKBM		p değeri
		Normotansiyon	Prehipertansiyon veya HT	
24 saat	Sistolik SDS*	-0,97 ± 1,09	1,22 ± 1,42	0,2
	Diyastolik SDS	-1,32 ± 1,09	0,82 ± 2,4	0,02
	MAP SDS	-1,07 ± 1,04	1,22 ± 1,97	0,02
Gündüz	Sistolik SDS	-1,14 ± 1,05	0,82 ± 1,42	0,2
	Diyastolik SDS	-1,55 ± 0,89	-0,05 ± 1,82	0,02
	MAP SDS	-1,24 ± 0,96	0,49 ± 1,67	0,06
Gece	Sistolik SDS	-0,61 ± 0,88	1,38 ± 1,28	0,025
	Diyastolik SDS	-0,72 ± 0,92	1,24 ± 1,71	0,023
	MAP SDS	-0,70 ± 0,93	1,37 ± 1,54	0,001

(Kolmogorov – Smirnov testi), * ortalama standart sapma

Kan basıncı yüklerine göre prehipertansiyon veya HT grup ile normotansif grup karşılaştırıldığında gündüz sistolik KB yükü, gündüz diyastolik KB yükü, gece sistolik KB yükü ve gece diyastolik KB yükü prehipertansiyon veya HT grupta normotansiyon gruba göre istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha yüksek saptandı (Tablo 4.12) (Mann Whitney U testi, $p < 0,05$).

Tablo 4.13: Prehipertansiyon veya hipertansiyon grup ile normotansif hastaların kan basıncı yüklerinin karşılaştırılması

Kan basıncı yükü %	Normotansiyon	Prehipertansiyon veya HT	P değeri
Gündüz SKB	2 (0 – 22)	32 (0 – 91)	0,0001
Gündüz DKB	2 (0 – 22)	12 (0 – 86)	0,0001
Gece SKB	0 (0 – 20)	28 (0 – 86)	0,0001
Gece DKB	0 (0 – 20)	28 (0 – 100)	0,0001

Mann Whitney U testi, * ortanca (min, mak)

Prehipertansiyon veya HT grup ile normotansiyon grup KB dipping değerlerine göre karşılaştırıldığında prehipertansiyon veya HT grubunda diyastolik dipping değeri normotansiyon gruba göre anlamlı olacak şekilde daha az saptandı (Tablo 4.13) (Mann Whitney U testi, $p=0,011$).

Tablo 4.14: Prehipertansiyon veya hipertansiyon grup ile normotansif hastalarda dipping değerlerinin karşılaştırılması

Dipping %	Normotansiyon	Prehipertansiyon veya HT	p değeri
Sistolik dipping	11 ± 5,1	8,9 ± 6,2	0,079
Diyastolik dipping	17,3 ± 7,3	11,1 ± 9,2	0,011

AKBM ile prehipertansiyon veya HT saptanan 18 hastadan toplam onu hedef organ hasarı açısından incelenebildi. Kardiyak değerlendirilme nedeni ile ekokardiyografi (EKO) yapılan on hastanın sadece birinde sol ventrikül hipertrofisi saptandı. Bu hasta hem AKBM hem de APA veya ESH rehberlerine göre HT grubunda yer almaktaydı. Ayrıca on hastanın hiç birinde hipertansif retinopati saptanmadı.

Kan basıncı standart deviasyon skoru (SDS) değerlerine göre HS gelişmeyen ve gelişen hastalar karşılaştırıldığında 24 saatlik diyastolik KB SDS, gündüz sistolik KB SDS, gece sistolik KB SDS ve 24 saatlik MAP SDS değerleri HS gelişmeyen

hastalarda HS gelişen hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha yüksek saptandı (Tablo 4.15) (Kolmogorov – Smirnov testi, $p<0,05$). Yirmi dört saatlik sistolik KB SDS, gündüz diyastolik KB SDS, gece diyastolik KB SDS, gündüz MAP SDS ve gece MAP SDS açısından HS gelişen ve gelişmeyen gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı (Tablo 4.15) (Kolmogorov – Smirnov testi, $p>0,05$).

Tablo 4.15: Hemorajik sistit ile kan basıncı standart deviasyon skorunun karşılaştırılması

Değişkenler	Kan basıncı	Hemorajik sistit		p değeri
		Yok	Var	
24 saat	Sistolik SDS*	-0,35 ± 1,57	0,63 ± 1,2	0,2
	Diyastolik SDS	-0,7 ± 1,91	-1,05 ± 1,1	0,0001
	MAP SDS	-0,39 ± 1,76	-0,86 ± 1,04	0,0001
Gündüz	Sistolik SDS	-0,07 ± 1,39	-0,14 ± 1	0,033
	Diyastolik SDS	-0,18 ± 1,54	-0,32 ± 0,9	0,077
	MAP SDS	-0,12 ± 1,52	-0,28 ± 0,93	0,093
Gece	Sistolik SDS	-0,07 ± 1,39	-0,14 ± 1	0,033
	Diyastolik SDS	-0,18 ± 1,54	-0,32 ± 0,9	0,077
	MAP SDS	-0,12 ± 1,52	-0,28 ± 0,93	0,093

(Kolmogorov – Smirnov testi), * ortalama standart sapma

Kan basıncı standart deviasyon skoru (SDS) değerlerine göre KBH gelişen ve gelişmeyen hastalar karşılaştırıldığında 24 saatlik diyastolik KB SDS'i ve gündüz diyastolik KB SDS'i KBH gelişmeyen hastalarda KBH gelişenlere göre istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha düşük saptandı (Tablo 4.15) (Kolmogorov – Smirnov testi, $p<0,05$). Yirmi dört saatlik sistolik KB SDS, gündüz sistolik KB SDS, gece sistolik KB SDS, gece diyastolik KB SDS, 24 saatlik MAP SDS, gündüz MAP SDS ve gece MAP SDS değerleri KBH gelişen ve gelişmeyen hastalarda farklılık göstermedi (Tablo 4.16) (Kolmogorov – Smirnov testi, $p>0,05$).

Tablo 4.16: Kronik böbrek hastalığı ile kan basıncı standart deviasyon skorunun karşılaştırılması

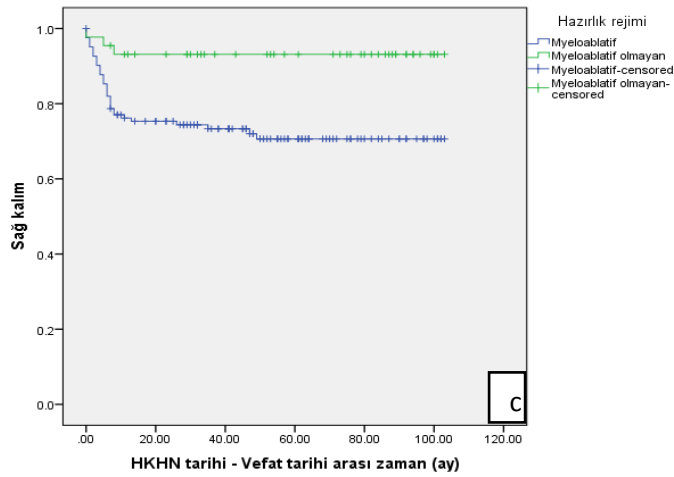
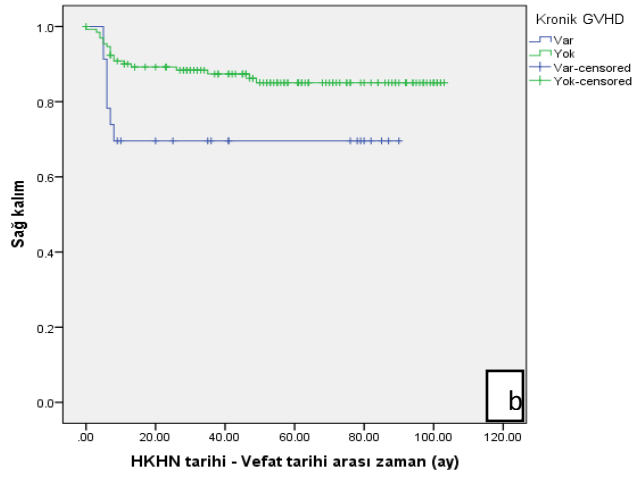
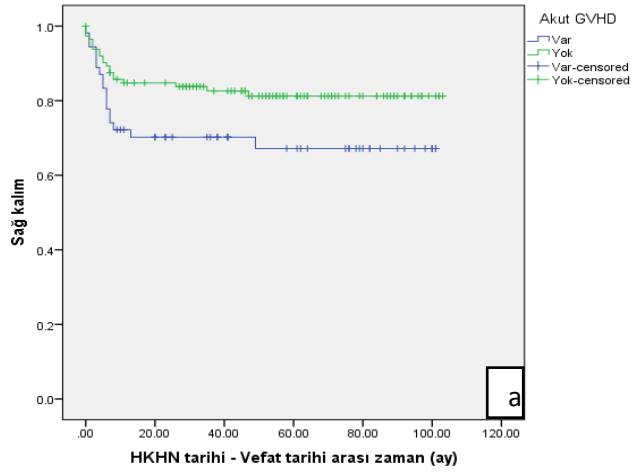
Değişkenler	Kan basıncı	Kronik böbrek hastalığı		p değeri
		Yok	Var	
24 saat	Sistolik SDS*	-0,48 ± -1,4	0,3 ± 2,2	0,2
	Diyastolik SDS	-0,99± 1,37	1,05 ± 3,37	0,007
	MAP SDS	-0,62 ± 1,41	0,77 ± 2,86	0,076
Gündüz	Sistolik SDS	-0,16± 1,26	0,06 ± 2,26	0,2
	Diyastolik SDS	-0,34 ± 1,29	0,83 ± 2,2	0,016
	MAP SDS	-0,26 ± 1,33	0,72 ± 2,03	0,074
Gece	Sistolik SDS	-0,16 ± 1,26	0,51 ± 1,78	0,2
	Diyastolik SDS	-0,34 ± 1,29	0,83 ± 2,2	0,051
	MAP SDS	-0,26 ± 1,33	0,72 ± 2,03	0,137

(Kolmogorov – Smirnov testi), * ortalama standart sapma

4.4. Sağ Kalımı Etkileyen Faktörler

Çalışmamızda demografik özelliklerden yaşın ve cinsiyetin, hematolojik özelliklerden tanı grubunun, doku tipinin, TBI'nin, HKH kaynağının, HKHN tipi, HKHN sayının, VOH'un ve viral enfeksiyonun, renal üriner sistem komplikasyonlarından HS, ABH (KDIGO veya pRIFLE), proteinürinin, NS'in, TMA'nın, KBH'nin ve hipertansiyon gibi parametrelerin sağ kalım süresi ile arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı (Kaplan-Meier testi, $p>0,05$)

Araştırmamızda akut GVHH, kronik GVHH ve hazırlık rejimi ile sağ kalım süresi arasında anlamlı olacak şekilde istatistiksel ilişki saptandı (Şekil 4.2) (Kaplan-Meier testi, $p<0,05$). Hastalarda akut veya kronik GVHH gelişmesi ve hazırlık rejiminde miyeloablative protokollerin kullanılması sağ kalım üzerine olumsuz etki etmektedir.



Şekil 4.2: Sağ kalım süresi ile a) akut GVHD ($p=0,045$) b) kronik GVHD ($p=0,028$) c) hazırlık rejimi ($p=0,005$) arasında ilişki

5. TARTIŞMA

Hematopoetik kök hücre nakliyle ilişkili ortaya çıkan renal komplikasyonların nakil sonrası izlemede erken ve geç dönem mortalite üzerine olumsuz etkileri birçok çalışmada gösterilmiştir. Her yıl dünya genelinde 50.000'den fazla HKHN gerçekleştirilmektedir. Avrupa kan ve ilik nakli derneğinin (EBMT) istatistiklerine göre her geçen yılda nakil ve ilişkili olduğu komplikasyonların yönetiminde elde edilen başarılarla rağmen, böbrek hasarı HKHN yapılan bireylerde yaşam kalitesini ve mortalitesini etkileyen önemli bir sorundur [90]. Nakil sonrası dönemde böbrek fonksiyon bozukluklarının sinsi başlangıçlı, çeşitli olması ve bazen de komplikasyonların beraber görülmesi tanı konulmasına ve tedaviye başlanmasında gecikmelere neden olabilmektedir. Gelişecek herhangi bir renal komplikasyon için spesifik belirteçlerin bilinmemesi ve komplikasyon geliştiği zamanlarda hastalarda genel durum bozukluğu gibi faktörlerin varlığı nedeni ile böbrek biyopsisi yapılamaması bu hastaların tedavi ve yönetiminde zorluk oluşturabilmektedir. Tüm bu nedenlerden dolayı HKHN yapılacak hastalarda ortaya çıkabilecek renal ve üriner disfonksiyonlar için risk faktörlerinin belirlenmesinin bu hastalarda morbidite ve mortalite üzerine olumlu etki edeceği düşünülmektedir. Hematopoetik kök hücre nakli ile ilişkili renal komplikasyonlara; HS, ABH, proteinüri, NS, TMA, KBH ve hipertansiyon örnek olarak gösterilebilir.

Hemorajik sistit ile HKHN arasında ilişki iyi bilinmekle birlikte insidansı farklı çalışmalarda farklı oranlarda bildirilmiştir. Gargiulo ve arkadaşlarının 412 erişkin ve 38 çocuk vakanın dahil edildiği bir çalışmada toplam 55 (%12,2) hastada (47 erişkin, 8 çocuk) HS bildirilmiştir [15]. Hemorajik sistit gelişiminde; hazırlık rejiminin üroepitelyum üzerine doğrudan toksik etkisi ve insan polyomavirüsü (BK virus), adenovirus ve sitomegalovirus (CMV) gibi viral ajanlar sorumlu tutulmaktadır [15-18]. Yapılan bir çalışmada 2005 ile 2011 arasında HKHN yapılan 221 hastanın izleminde BK virüs (idrar ve/veya kan örneği) tespit edilen 68 hastadan 44'ünde HS (%19,9) geliştiği bildirilmiştir [91]. Lunde ve arkadaşlarının 2003 ile 2012 arasında HKHN yapılan 1231 vakanın incelemesinde 219 (%16,6) bireyde HS geliştiği ve serolojisi incelenen 109 hastanın %90'da BK virüs tespit edildiğini bildirmişlerdir [92]. Xu ve arkadaşlarının 250 pediatrik vaka üzerinde HS

ile CMV enfeksiyonu ve hazırlık rejimi arasında ilişkiye baktıkları bir çalışmada miyeloablatif hazırlık rejimi olarak busulfan ve siklofosfamid alan aynı zamanda CMV serolojisi pozitif bulunan hasta gruplarında HS gelişme insidansı diğer gruplara göre belirgin olarak yüksek oranda saptanmıştır. Bu çalışmada toplam 72 (%28,8) hastada HS bildirilmiştir [16].

Çalışmamızda yer alan hastaların 139'unda HS (%83,2) görülmediği halde, 28'inde HS (%16,8) vardı. Hemorajik sistit gelişenlerde yaş ortalaması $14,6 \pm 5,6$ yıl (0,83-26,8 yaş), HS olmayanlarda ise yaş ortalaması $10,5 \pm 6$ yıl (0,94-24,5 yaş) bulunmuştur. Araştırmamızda küçük yaşta HKHN yapılan hastalarda HS gelişme riski ileri yaşta nakil yapılan hastalara göre düşük bulundu. Benzer şekilde Yin ve arkadaşlarının 33 çocuk hasta (toplam 8 veya %24,2 vakada HS görülmüş) üzerinde yaptığı çalışmada 6 yaşın üzerinde HKHN yapılan hastalarda HS görülme insidansı 6 yaştan küçük yaşta nakil yapılan hastalara göre yüksek olarak bildirilmiştir [93].

Araştırmamızda 77 hastada (%46,1) başta CMV virüsü (72 hasta) olmakla birlikte viral seroloji pozitif. Hemorajik sistit ile viral enfeksiyon ilişkisine bakıldığında çalışmamızda HS gelişen 28 hastadan 17'sinde (%60,7) viral seroloji pozitif olarak bulunmuştu. Benzer şekilde Xu ve arkadaşlarının ve Oshrine ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmalarda viral enfeksiyon ile HS gelişimi arasında kuvvetli bir ilişki olduğu bildirilmiştir [16, 91].

Hemorajik sistit gelişiminde hazırlık rejiminde verilen kemoterapi ve radyoterapi, verici ve alıcı cinsiyet uyumsuzluğu, kök hücre kaynağı, GVHH ve uzun süre immünsüpresif kullanımı arasında ilişki olduğu farklı çalışmalarda bildirilmiştir [15-18, 90-93].

Bizim çalışmamızda cinsiyet, tanı grubu, hazırlık rejimi, TBI, akut GVHH ve VOH ile HS arasında bir ilişki saptanmadı. Ayrıca vaka sayısı az olması nedeni ile nakil tipi, kök hücre kaynağı ve doku grubu arasında inceleme yapılamadı.

Hematopoetik kök hücre nakli hastalarında oluşabilecek ABH nedenleri primer hastalığa, hazırlık rejiminde kullanılan ilaç kombinasyonlarına ve radyoterapiye aynı zamanda nakil sonrası eşlik eden morbiditeye bağlı olarak ortaya çıkmaktadır. Hematopoetik kök hücre nakli yapılan bireylerde ABH gelişme

nedenleri bugüne kadar tam olarak belli olmasa da akut GVHH, veno-oklüzif hastalık (VOH), kalsinörin inhibitör kullanımı, tüm vücut ışınlaması (TBI), enfeksiyona bağlı olarak amfoterisin B, gentamisin kullanımı ve kök hücre infüzyon işlemi bu nedenler arasında yer almaktadır [7, 8, 10, 20, 21, 90]. Çocukluk çağı hasta grupları üzerinde yapılan çalışmalarda ABH tanımlanması farklı değerlendirilmeler üzerinden yapılsa da bu alanda pRIFLE sistemi güvenilirliği ve hassasiyeti yüksek tanımlamalardan birisidir. Çalışmalarda HKHN yapılan çocuklarda ABH sıklığı %21-50 arasında bildirilmiştir [20]. Ayrıca çalışmalarda otolog (%10-50) nakillere göre allojenik (%10-73) grupta ABH insidansı ve mortalite oranının daha yüksek olduğu gösterilmiştir [7]. Parikh ve arkadaşları tarafından allojenik nakil yapılan 88 hastanın 81'inde (%92) ABH bildirilmesine karşın otolog nakil grubunda bu oran %56 olarak belirtilmiştir [34]. Çalışmalarda miyeloablatif nakillerde ABH görülme sıklığı %73, miyeloablatif olmayan nakillerde ise %47 saptanmıştır [8]. Ando ve arkadaşlarının 249 hasta üzerinde yapılan bir araştırmasında otolog grupta %2, miyeloablatif olmayan allojenikte %40-48 ve miyeloablatif allojenik grupta %62-66 ABH sıklığı bildirilmekle beraber bu hastalarda yukardaki sıralamaya uygun olarak %11-20, %48-50 ve %54 mortalite oranı bildirilmiştir [10].

Çalışmamızda ABH tanımlanması iki sınıflanma pRIFLE ve KDIGO üzerinden yapıldı. Akut böbrek hasarı pRIFLE sınıflamasına göre 71 hastada (%42,5), KDIGO sınıflamasına göre 126 hastada (%75,4) bildirilmiştir. Akut böbrek hasarının pRIFLE sınıflamasına göre ortaya çıkma gün ortalama 32 ± 21 gün (1-92 gün), KDIGO göre 34 ± 22 gün (1-97 gün) idi. Benzer olarak birçok çalışmada ABH'nin ortalama ortaya çıkma günü 33-38 gün olarak bildirilmiştir [7, 23]. Araştırmamızda pRIFLE sınıflamasına göre ABH'nin ortaya çıkmasına en fazla katkıda bulunan risk faktörleri tanı grubu, VOH ve viral enfeksiyon, KDIGO sınıflanmasına göre ise tanı grubu ve viral enfeksiyon bulunmuştur.

Çalışmamızda malign tanı grubunu oluşturan 41 hastanın 23'ünde (%56,1) ABH görüldüğü halde, malign olmayan grupta 126 hastadan 48'inde (% 38,1) ABH vardı. Primer hastalığı malign hastalık grubunda olan hastaların HKHN sonrası daha fazla oranda ABH geliştirdiği saptandı. Benzer şekilde Grönroos ve arkadaşları 169 çocuk hastanın (108 malign ve 61 malign olmayan) verilerini paylaştıkları bir çalışmada primer hastalığı malign olan hastalarda böbrek hasarı sıklığının malign

olmayan hastalara göre daha yüksek olduğunu belirtmişlerdir [94]. Bu bulgu Berg ve arkadaşlarının çalışmasında da desteklenmektedir [95]. Yukarıda bahsedilen bilgiler hematolojik maligniteye ikincil nakil yapılan hasta ile hemoglobinopati veya immün yetmezliğe ikincil nakil yapılan hastada ABH gelişme riskinin aynı olmayacağını düşündürmektedir. Malign hastalığa ikincil HKHN yapılan hastalarda nakile kadar geçen sürede kullanılan immünyüpresif ilaçların nefrotoksik etkileri nedeni ile ABH riskinin yüksek olabileceğini düşünmek gerekir. Ancak Hazar ve arkadaşları 34 hasta (8 malign/26 malign olmayan) üzerinde yaptıkları çalışmada HKNH sonrası oluşan ABH'nin primer hastalığa bağlı olmadığını belirtmişlerdir [96]. Benzer şekilde Patzer ve arkadaşları 137 hastanın verilerinin geriye dönük incelenmesini yaptıkları çalışmada hem primer hastalığa yönelik hem de hazırlık rejiminde kullanılan ifosfamidin ABH üzerinde etkisini gösterememişlerdir [9].

Akut böbrek hasarına neden olan diğer bir durum hazırlık rejimlerinde kullanılan kemoterapi ve radyasyonun etkisi ile karaciğer ven sinüzoidlerinin duvarını oluşturan endotel hücrelerinin hasar görmesi sonucu ortaya çıkan venooklüzif hastalık (VOH) olup, bu durum özelinde portal hipertansiyona neden olarak böbrek perfüzyonunun bozulmasına ve tübüler hasarlanmaya neden olmaktadır [7, 8, 10, 20, 21, 24]. Mori ve arkadaşlarının 289 adet erişkin ve çocuk hastanın değerlendirildiği çalışmasında HKHN sonrası VOH insidansı %3 olarak gösterilmekle beraber VOH'lu hastaların %72'sinde ABH geliştiği gösterilmiştir [25]. Araştırmamızda 43 hastada (%25,7) VOH saptandı. Venooklüzif hastalık gelişen hastaların 26'sında (%60,5) ABH geliştiği, 17'sinde (%39,5) ABH gelişmediği ve VOH geçiren hastalarda ABH oranının geçirmeyenlere göre daha yüksek olduğu saptandı. Benzer olarak Yu ve arkadaşları 96 çocuk hasta üzerinde yaptıkları çalışmada VOH sıklığını %9 olarak göstermekle beraber VOH'lu hastaların %69'unda ABH geliştiğini göstermişlerdir [26]. Bizim çalışmada VOH oranı önceki çalışmalara göre yüksek saptansa da, VOH'lu hastalarda ABH sıklığının benzer olduğu görülmektedir.

Çalışmamızda viral enfeksiyon gözlenen 43 hastada (%55,8) ABH geliştiği, 34 hastada (%44,2) ABH gelişmediği görüldü. Viral enfeksiyon gelişen hastalarda akut böbrek hasarı oranının daha yüksek olduğu gözlemlendi. Konu ile ilgili yapılan bir çalışmada 2011 ile 2014 arasında HKHN yapılan 57 çocuk hastanın izleminde 18

hastada (%32) CMV viremisi ve/veya hastalığı tespit edilmiştir. Aynı çalışmada yazarlar CMV'nin katkıda bulunduğu sepsis ve aynı zamanda virüsün tedavisinde kullanılan antiviral ajanların ABH'ye neden olduğunu söylemişler [97]. Diğer bir çalışmada CMV viremisi ve/veya hastalığının tedavisinde kullanılan gansiklovir ve foskarnet gibi anti viral ajanların nefrotoksitesine bağlı ABH gelişebileceği söylenmiştir [98]. Hingorani ve arkadaşları kendi çalışmalarında CMV'nin böbrek hasarının bağımsız faktörlerinden biri olduğunu saptamışlardır [99].

Hematopoetik kök hücre nakli yapılan hastalarda görülen renal komplikasyonlardan biri de proteinürüdür. Genel popülasyonda olduğu gibi bu hastalarda da proteinüri, böbrek hastalığının en önemli klinik göstergelerinden biri olmakla birlikte ilerleyici böbrek hastalığı ile ilişkilendirilmiştir. HKHN yapılan bireylerde ortaya çıkan proteinürinin hazırlık rejiminde kullanılan ilaç kombinasyonlarına ve radyoterapiye, nötropenik ateş ve/veya fungal enfeksiyonlar için verilen tedavilere bağlı nefrotoksiteye aynı zamanda nakil sonrası eşlik eden morbidite durumlarına bağlı olduğu düşünülmüştür [7, 10, 35]. Hematopoetik kök hücre nakli yapılan hastalarda görülen proteinürinin hem glomerüler hem de tübüler patolojilere bağlı olabileceği gibi bu iki durumun birlikteliği de unutulmamalıdır. Hem otolog hem de allojenik nakillerde hazırlık rejiminde kullanılan siklofosfamidin, TBI'nin hem glomerüler hem de tübüler hasar yaptığı bilinmektedir [40]. GVHH profilaksisinde ve tedavisinde verilen kalsinörin inhibitörlerinin ve metotreksatın hem glomerüler hem de tübüler proteinüri yaptığı gösterilmiştir [7]. Otolog nakillerle karşılaştırıldığında allojenik grupta özellikle akraba olmayan nakillerde insidansı daha yüksek bulunmuştur [7, 35, 40]. Morito ve ark. tarafından 31 kişilik miyeloablative allojenik nakil yapılan bir seride hastalar nakil sonrası ilk bir ay içinde ortaya çıkan mikroalbüminüri açısından değerlendirilmiş ve 16 (%52) vakada bu bulgu saptanmıştır. Aynı hastaların 1 yıllık izleminde mikroalbüminüri ortaya çıkan grupta KBH insidansı %62.5 olmasına karşı mikroalbüminüri olmayan grupta bu rakam %8.3 olarak belirtilmiştir [40]. Diğer bir çalışmada allojenik nakil yapılan ve nakilden bir yıldan fazla zaman geçen 693 hastanın 10 yıllık takip süresinde 57 hastada dirençli proteinüri olduğu görülmüş, bu vakaların 47'inde (%7) KBH gelişmekle beraber beş hastada son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) bildirilmiştir [41].

Çalışmamızda düzenli kontrole gelen hastaların sadece dördünde proteinüri tespit edildi. Dört hastanın ikisinde (%50) hem tübüler hem de glomerüler proteinüri vardı. Diğer iki hastadan birinde (%25) tübüler, birinde ise (%25) sadece glomerüler proteinüri vardı. Glomerüler proteinürisi olan üç hastanın ikisinde makroalbuminüri görüldü. Araştırmamızda makroalbuminüri tespit edilen bireylerin KBH geliştiren hasta grubunda olmadığı görüldü. Ancak bu hastalarda ileri dönemde KBH gelişme riskinin genel popülasyona göre daha yüksek olduğu unutulmamalıdır [7, 41].

Hematopoetik kök hücre nakli yapılan çocuk hastalarda nadir görülen renal komplikasyonlardan biri nefrotik sendromdur. Nadir görülmesinden dolayı literatürde HKHN ile NS ilişkisini gösteren çalışmalar sınırlı sayıdadır ve genellikle vaka sunumları şeklindedir. Yapılan birçok çalışmada NS'nin kronik GVHH'nin böbrek tutulumunun bir parçası olduğu dile getirilmiştir [7, 42, 43]. Nefrotik sendromun GVHH profilaksisinin kesilmesinden sonraki kısa bir sürede bulgu vermesi bu ilişkiyi destekleyen bağlantılardan biridir. Hematopoetik kök hücre yapılan hastalarda NS görülme insidansı çok düşük olmakla (%1-6), beraber daha çok membranöz nefropati (MN) görülür. Transplant ilişkili NS'yi histopatolojisine göre sıralandığında %64 hastada MN, %19 hastada minimal değişiklik hastalığı (MDH) ve %17 hastada proliferatif glomerülo nefritlerin yer aldığı bildirilmiştir [7, 42]. Kemper ve arkadaşlarının çocuk ve erişkin hastaların dahil edildiği 533 vakadan oluşan çalışmasında biri çocuk üçü erişkin olmakla toplam dört hastada (%0,75) NS bildirmişlerdir. Bu hastalardan üçünde (%75) MN, birinde ise membranoproliferatif glomerülo nefrit tip 1 olduğu belirtilmiştir [100]. Kirsten ve arkadaşları 1988 ile 2005 yılları arasında HKHN sonrası NS gelişen vakaların böbrek biyopsi sonuçlarını inceledikleri çalışmalarında %61'nin MN, %22'sinin MDH, geri kalan vakaların diğer proliferatif glomerülo nefritler olduğunu belirtmişlerdir [43]. Çalışmamızdaki hastaların hiçbirinde nefrotik sendrom gelişmediği gözlemlendi.

Hematopoetik kök hücre nakli sonrası morbidite ve mortalite oranını etkileyen önemli komplikasyonlardan biri de trombotik mikroanjyopatidir (TMA). Trombotik mikroanjyopati direkt coombs negatif mikroanjyopatik hemolitik anemi, trombositopeni ve ABH ile karakterize mikrovasküler bir hastalıktır. Transplant ilişkili TMA'nın insidansı değişken olup, yapılan çalışmalarda %2-21 olarak bildirilmiştir. Bu grup hastada özellikle RRT ihtiyacı olanlarda mortalite oranı %60-

85 arası değişmektedir [8, 20, 45]. Konda ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada 193 vakalık bir seride 10 (%5,1) hastada TMA/HÜS geliştiği bildirilmiş, ayrıca hiçbir hastanın RRT ihtiyacı olmadığı belirtilmiştir [46]. Yapılan çalışmalarda hazırlık rejiminde TBI, antitimosit globülin (ATG) ve yüksek doz busulfan kullanımı, kız cinsiyet, yaş (çocuklarda erişkinlere göre daha az sıklıkta görülmekte), verici tipi (akraba dışı vericide ve tam uyumlu olmayan aile içi vericide risk daha yüksek), ileri derecede GVHH, özellikle CMV başta olmak üzere herhangi bir enfeksiyon, siklosporin, takrolimus ve sirolimus kullanımının HKHN ilişkili TMA için risk faktörü olduğu gösterilmiştir [7, 8, 20]. Benzer şekilde Zhang ve arkadaşlarının akut GVHH olup izleminde TMA gelişen 50 hastayı değerlendirdikleri çalışmalarında ileri derece akut GVHH, ABH ve hipertansiyonun TMA'nın bağımsız risk faktörleri olduğunu göstermişlerdir [101]. Çalışmamızda sadece bir hastada (%0,6) TMA geliştiği görüldü. Primer tanısı HFS olan ve TMA gelişen hastaya TBI içermeyen miyeloablative hazırlık rejimi sonrası tam uyumlu vericiden PKH toplanarak allojenik nakil yapılmıştı. İzleminde 12'ci gününde engraftman ve 15'ci gününde KDIGO sınıflamasına göre ABH geliştirdiği, VOH, HS, akut ve kronik GVHH geçirmediği gözlemlendi. Hemolitik üremik sendrom tablosu geliştiren hastanın yüksek KB ve belirgin laboratuvar bulgularına rağmen renal replasman ihtiyacı olmamıştı. Son vizitte ki değerlendirilmesinde HT nedeni ile antihipertansif ilaç kullanan hastanın aynı zamanda evre iki KBH geliştirdiği gözlemlendi. Hedef organ hasarı açısından bakılan tetkiklerinde sol ventrikülde hipertrofi bulgusu görülmesi üzerine yapılan göz muayenesinde hipertansif retinopati bulgusu saptanmadı.

Hematopoetik kök hücre nakli yapılan hastalarda TMA'dan şüphe edildiğinde ilk olarak potansiyel olarak suçlanan siklosporin, takrolimus veya sirolimus gibi ilaçlar kesilerek istenilen immünsupresyon kortikosteroid, mikofenolat veya azotioprin gibi ilaçlarla sağlanmalı, bu kişiler hipertansiyon açısından yakın takip edilmeli ihtiyaç olursa plazma değişimi ve RRT uygulanmalıdır. Bu grup hastalarda ekulizumab, intravenöz immünglobülin (İVİG) ve rituksimab diğer tedavi seçenekleri arasında yer almaktadır [53].

Çocukluk çağında KB yüksekliğinin sıklığı (%2-5) erişkinlere göre daha az görülse HKHN yapılan çocuklarda HT sıklığının ortalama %10-50 arası olduğu bildirilmiştir [11, 55-57, 102]. Yapılan bir çalışmada 1969 ile 2004 arasında HKHN yapılan ve nakil sonrası beş yıl ve daha fazla yaşam süresi olan 689 hastanın izleminde 120 (%17) hastada HT görülmüştür [58]. Yapılan çalışmalarda HKHN yapılan hastalarda önemli oranda HT görüldüğü gösterilmiştir. Ancak bu grup hastalarda HT görülme oranı çalışmadan çalışmaya ve katılımcıların yaşına göre değişmektedir. Erişkin döneme uzanan çok uzun dönem takiplerde HT görülme oranları daha yüksek saptanmıştır [103]. Tüm bu araştırmalar HKHN ile HT arasında ilişkiyi ortaya koymakta ve bu hastalarda HT 'nin erken tanısına ayrı bir önem kazandırmaktadır.

Çalışmamızda ofis KB ölçüm yöntemi 72 hastaya uygulandı. Ofis KB evrelemesi APA ve ESH rehberine göre yapıldı. Amerikan Pediatri Akademisi'nin rehberi temel alınarak yapılan değerlendirilmede üç hastada (%4,2) HT saptandı. Amerikan Pediatri Akademisi'nin rehberine göre HT saptanan üç hastadan birinin (%33,3) AKBM sonucu normal idi ve bu hasta beyaz önlük HT'si olarak değerlendirildi. Avrupa Hipertansiyon Cemiyeti'nin rehberi temel alınarak yapılan değerlendirilmede ise hastaların birinde (%1,4) HT saptandı. Avrupa Hipertansiyon Cemiyeti'nin rehberine göre HT saptanan bir hastanın AKBM sonucuna göre ambulatuvar prehipertansiyon grubunda olduğu görüldü. Ayaktan kan basıncı monitorizasyon yöntemi 68 hastaya uygulandı. Bu yöntem ile altı hastada (%8,8) ambulatuvar HT saptandı. Maskeli ve nokturnal HT'si olan hasta yoktu.

Hematopoetik kök hücre nakli yapılan hastalarda hipertansiyon sıklığına etki eden başlıca faktörlere; çalışma popülasyonunda olan hasta grupları, hazırlık rejimleri, HKHN yaşı, erkek cinsiyet, GVHH'nin önlenmesinde ve tedavisinde verilen kalsinörün inhibitörleri, izlem süresi ve ölçüm teknikleri gösterilebilir [7, 20, 58, 68, 69]. Ayrıca pediatrik HKHN yapılan bireyler HT için bir predispozan faktör olan metabolik sendrom ve diyabet gelişimi açısından genel popülasyona göre daha çok risk altındadır . Bielorai ve arkadaşları allojenik nakil yapılan, ortalama izlem süresinin 3,9 yıl ve ortanca yaşın 8,5 yıl olduğu 38 hastadan oluşan çalışmalarında 12 hastada (%31,6) metabolik sendrom olduğunu göstermiştir. Aynı çalışmada obezite ve hipertansiyon sıklığı sırasıyla %23,7 ve %15,8 bildirilmiştir [104]. Yüz altı erişkin

ve 74 çocuk hastanın katıldığı başka bir çalışmada iki yıllık takip süresinde erişkinlerde ve çocuklarda HT ve diyabet sıklığı erişkin popülasyonda sırasıyla %68 ve %30, çocuklarda bu rakamlar %73 ve %30 görülmüştür [103]. Hipertansiyon ileri yaşlarda ortaya çıkan kalp, beyin ve damar hastalıkları için temel bir risk faktörüdür [105].

Araştırmamızda ister ofis KB isterse de AKBM ölçüm yöntemi ile HT saptanan hastalar ile, HKHN yapılan hastalarda HT'nin ortaya çıkması için risk oluşturan faktörler arasında istatistiksel bir farklılık saptanmadı. Bu durum için başlıca neden HT saptanan hasta sayısının risk faktörleri üzere dağılımının az ve/veya asimetric olması olduğu düşünüldü.

Hipertansiyon oranını çalışmalarda etkileyen faktörlerden biri de ölçüm yöntemidir. En yaygın olarak kullanılan yöntem ofis ölçümüdür. Ofis KB ölçümü pratik ve ucuzdur ancak AKBM'nin HT tanısında daha spesifik olduğu yapılan çalışmalarda kanıtlanmıştır [106]. AKBM ölçüm yöntemi gün içerisinde çok sayıda ölçüm yapması, hemodinamik değişiklikleri daha iyi yansıtmaması, gündüz ve gece ölçüm olanağı sağlaması, gündüz ve gece farkını saptamamızı sağlaması nedeni ile avantajlıdır. Bu yöntem beyaz önlük ve maskeli HT tanısında da gereklidir. Aynı zamanda AKBM sonuçları HT ilişkili son organ hasarı için ofis ölçümüne göre daha koreledir. Yapılan çalışmalarda ofis KB ölçümünün HT tanısında ve son organ hasarının saptanmasında tek başına yeterli olmadığı gösterilmektedir [107].

Araştırmamızda Amerikan Pediatri Akademisi'nin rehberine göre ofis KB'si normal olan dört hastada, Avrupa Hipertansiyon Cemiyeti'nin rehberine göre ise beş hastada AKBM ile HT saptandı. Benzer olarak Borchert ve arkadaşları HKHN yapılan 64 hastanın ofis KB ölçüm yöntemi ile ikisinde (%3) HT bildirmiştir. Aynı hasta grubunda AKBM yöntemi 46 hastaya uygulanmış ve bu yöntem ile 11 hastada (%24) ambulatuar HT göstermişler [108]. O'Sullivan ve arkadaşları yaptığı çalışmada da benzer şekilde AKBM'nin ofis KB ölçüm yöntemine göre HT saptamada daha üstün olduğunu saptamışlar [109]. Benzer şekilde Gülhan ve arkadaşları solid organ nakli yapılan hastalarda AKBM'nin ofis KB ölçüm yöntemine göre HT saptamada daha üstün olduğunu göstermişler [110]. Tüm bu

nedenlerden dolayı HKHN sonrası hastaların HT açısından takibi için diğer hasta gruplarında olduğu gibi AKBM kullanılmalıdır.

Çalışmamızda ambulatuar prehipertansiyon veya HT saptanan hastalar ile normotansif hastalar karşılaştırıldığında 24 saatlik diyastolik KB SDS, gündüz diyastolik KB SDS, gece sistolik KB SDS, gece diyastolik KB SDS, 24 saatlik MAP SDS, gündüz MAP SDS ve gece MAP SDS değerleri prehipertansif veya HT grupta normotansif gruba göre yüksek saptandı. Yirmi dört saatlik sistolik KB SDS'si ve gündüz sistolik KB SDS açısından prehipertansif veya HT grubu ile normotansif grup arasında fark saptanmadı. Kan basıncı yüklerine göre prehipertansiyon veya HT grup ile normotansif grup karşılaştırıldığında her parametrede KB yükü prehipertansiyon veya HT grupta normotansif gruba göre yüksek olduğu görüldü. Prehipertansiyon veya HT grup ile normotansif grup KB dipping değerlerine göre karşılaştırıldığında prehipertansiyon veya HT grubunda diyastolik dipping değeri normotansif gruba göre daha az saptansa da sistolik dipping değerine göre iki grup arasında fark görülmedi.

Araştırmamızda kan basıncı standart deviasyon skoru (SDS) değerlerine göre HKHN sonrası HS gelişmeyen ve gelişen hastalar karşılaştırıldığında 24 saatlik diyastolik KB SDS, gündüz sistolik KB SDS, gece sistolik KB SDS ve 24 saatlik MAP SDS değerleri HS gelişmeyen hastalarda HS gelişen hastalara göre daha yüksek saptanmıştır. Yirmi dört saatlik sistolik KB SDS, gündüz diyastolik KB SDS, gece diyastolik KB SDS, gündüz MAP SDS ve gece MAP SDS açısından HS gelişen ve gelişmeyen gruplar arasında fark bulunmamıştı. Kan basıncı SDS değerlerine göre HKHN sonrası KBH gelişen ve gelişmeyen hastalar karşılaştırıldığında 24 saatlik diyastolik KB SDS'si ve gündüz diyastolik KB SDS'si KBH gelişmeyen hastalarda KBH gelişenlere göre daha düşük saptanmıştır. Yirmi dört saatlik sistolik KB SDS, gündüz sistolik KB SDS, gece sistolik KB SDS, gece diyastolik KB SDS, 24 saatlik MAP SDS, gündüz MAP SDS ve gece MAP SDS değerleri HKHN sonrası KBH gelişen ve gelişmeyen hastalarda farklılık göstermemiştir. Literatürde HKHN sonrası çocuk hastalarda gelişen her iki komplikasyona göre (HS ve KBH) yukarıda ki bulguları karşılaştıracak çalışma bulunamadı. Hemorajik sistit geçiren grupta verilen hidrasyon tedavisinin renal nefrotoksik ilaçların klirensini artırarak böbrek hasarını azalttığı ve bu sayede hipertansiyonun daha az gözlendiği düşünülebilir.

Günümüzde HKHN kan hastalıkları dışında birçok otoimmün ve metabolik bozukluklarda tedavi edici yöntem olarak kullanılır. Doku uyumu testlerindeki gelişmeler, daha etkili GVHH profilaksisi kullanılması, fırsatçı enfeksiyonların daha iyi yönetilmesi ve destekleyici bakımdaki ilerlemelerin de eklenmesiyle birlikte uzun dönem sağ kalan hasta sayısında önemli bir artış olmuştur. Gün geçtikçe artan sayıdaki sağ kalan hastalardan oluşan bu popülasyon HKHN sürecinde akut dönemde görülen komplikasyonların dışında bir takım geç komplikasyonlar açısından da risk altındadır. Bu hastalar için primer hastalığın relapsı olmadıkça asıl sorun geç dönem komplikasyonların morbidite ve mortaliteye olan katkılarıdır. Bu grup hastaların karşılaştığı uzun dönem komplikasyonlardan biri de kronik böbrek hastalığıdır (KBH). Kronik böbrek hastalığı nakilden 100 gün sonraki dönemde ortaya çıkar ve çalışmalarda allojenik ve otolog nakil sonrası KBH oranı sırasıyla %27,8 ve %25,2 olarak gösterilmiştir. Nakil sonrası dönemde KBH gelişen bireyler arasında RRT ihtiyacı olan grupta mortalite oranının %90 olduğu bildirilmiştir [5, 7, 10, 13, 55, 70-72].

Çalışmamızda düzenli kontrol grubunu oluşturan ve ortalama izlem süresi $4,26 \pm 2,49$ yıl (0,5 – 8,49 yıl) olan hasta popülasyonunda KBH sıklığı %11,1 olarak saptandı. Benzer şekilde Kist-van Holthe ve arkadaşlarının 66 çocuk hastadan oluşan çalışmasında HKHN sonrası iki yıllık takip sonuçlarında KBH sıklığını %11 olarak bildirmişler [111]. Shimo ve arkadaşları 77 miyeloablative allojenik nakil yapılan ve ortalama takip süresi 14,4 yıl (10,5-20,2 yıl) olan çalışma sonuçlarını gösteren bir yayınlarda 26 (%34) vakada KBH saptamışlardır [73]. Örnek olarak yukarıda verilen her iki çalışma ile beraber KBH sıklığını gösteren diğer çalışmalarda da KBH insidansını etkileyen bağımsız faktörlerle beraber izlem süresinin KBH sıklığında önemli rolü olduğu belirtilmeye çalışılmıştır [71, 72].

Hematopoetik kök hücre nakli yapılan hastalarda KBH gelişimine etki eden faktörler; akut GVHH, VOH, kalsinörin inhibitörleri, enfeksiyonlar, kronik GVHH, nakil yaşı, hazırlık rejiminde yüksek doz radyasyon uygulanması, nakil sonrası süre olarak sıralanabilir [5, 7, 10, 13, 55, 70-72]. Dieterle ve arkadaşları 49 hastadan elde edilen 51 böbrek patoloji (n=12 biyopsi, n=39 otopsi) örneğinde %67 oranında siklosporin toksisitesi bulgusu saptamışlardır. Aynı çalışmada TBI bu toksisiteyi daha da artırdığı bildirilmiştir [112]. Diğer bir çalışmada ABH'nin KBH gelişimi için

başlıca risk faktörü olduğu bildirilmekle beraber erişkin hastalar üzerinde yapılan araştırmalardan farklı olarak TBI'nın çocuk hastalarda KBH gelişiminde etkisi olmadığı gösterilmiştir [111]. Ellis ve arkadaşlarının literatür taraması yöntemi ile 9317 çocuk ve erişkin vakadan oluşan ve 100 günden fazla sağ kalım süresi olan bir çalışmalarında KBH sıklığının %16,6 olduğu ve KBH gelişiminde ABH, TBI, GVHH ve uzun süre siklosporin kullanımının başlıca risk faktörleri olduğunu bildirmişlerdir [71]. Bizim çalışmamızda KBH gelişiminde ne ABH 'nin ne de TBI rolü gösterilemedi.

Araştırmamızda KBH gelişiminde katkı da bulunan bağımsız risk faktörleri olarak doku uyumu, HKH kaynağı ve kronik GVHH bulunmuştu.

Çalışmamızda doku uyumu tam olmayan hastalarda KBH gelişimi tam uyumlu hastalara göre yüksek bulunmuştu. Benzer olarak Choi ve arkadaşları da kendi çalışmalarında doku uyumu tam olmayan hastalarda KBH sıklığını yüksek saptamışlardır [113]. Miralbell ve arkadaşları da kendi çalışmalarında KBH oluşumu için risk faktörleri içinde TBI ile beraber doku uygunluğunun tam olmamasının da yer aldığını söylemişlerdir [114].

Çalışmamızda HKH kaynağı olarak periferik kök hücre ve kemik iliği ile beraber kordon kanı kullanılan hastalarda KBH sıklığının tek başına kemik iliği kullanılan hastalara göre daha yüksek olduğu bulunmuştu. Ancak Leblond ve arkadaşları ise 60 hastadan (allojenik n=24, otolog n=36) oluşan çalışmalarında kök hücre kaynağı olarak kemik iliği kullanılan hastalarda KBH oranının diğer kök hücre kaynaklarına göre daha yüksek olduğunu belirtmişlerdir [115]. Jo ve arkadaşları ise kök hücre kaynağı olarak 80 hastada (%75,5) kemik iliği, 18 hastada (%17) ve 8 hastada (%7,5) kordon kanı kullanılan hastaları inceledikleri çalışmalarında KBH ile kök hücre kaynağı arasında bir ilişki saptayamamışlardır [116].

Araştırmamızda kronik GVHH olan hastalarda KBH sıklığı yüksek saptandı. Benzer şekilde Abboud ve arkadaşları da 148 allojenik nakil yapılan hastadan oluşan çalışmalarında kronik GVHH'nın KBH oluşumunda temel risk faktörlerinden biri olduğu gösterilmiştir [117]. Jo ve arkadaşları 106 hastadan oluşan bir seride KBH oluşan hastalarda akut veya kronik GVHH'nin rolü olmadığını belirtmişlerdir [116]. Literatürde ister çocuk isterse de erişkin hastalar üzerinde yapılan birçok çalışmada

kronik GVHH 'nin KBH gelişiminde temel risk faktörü olduğu gösterilmektedir [5, 7, 10, 13, 55, 70-72, 111, 113-115].

6. SONUÇLAR

1. Çalışmaya İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi Kemik İliği Transplantasyon Ünitesi'nde Ocak 2010'dan sonra hematopoetik kök hücre nakli yapılan ve naklin üzerinden en az 6 ay geçmiş 167 hasta dahil edildi. Çalışmada yer alan hastaların 108'i erkek (%64,7), 59'u kız (%35,3) olup erkek/kız oranı 1,8 idi.
2. Çalışmaya katılan hastaların 41'i (%24,6) malign, 126'sı (%75,5) malign olmayan hastalık grubuna aitti.
3. Araştırmada yer alan tüm hastaların yaş ortalaması $11,5 \pm 6$ yıl (0,83-26,8 yaş) idi. Yaşayan hastaların yaş ortalaması $12,1 \pm 5,7$ yıl (1,5-26,8 yaş), izlemde vefat edenlerin yaş ortalaması $8,9 \pm 6,4$ yıl (0,83-19,9 yaş) idi.
4. Doku grubuna göre 157 hastaya tam uyumlu (%94), 10 hastaya tam uyumlu olmayan (%6) vericiden nakil yapılmıştı.
5. Nakil tipi 165 hastada allojenik (%98,8), iki hastada otolog (%1,2) idi.
6. Kök hücre kaynağı olarak hastaların 124'ünde (%74,3) kemik iliği, 34'de (%20,4) periferik kök hücre, dokuzunda (%5,4) ise kemik iliği ve kordon kanı kullanılmıştı.
7. İzlem sürecinde 37 hasta (%22,2) vefat etti. Vefat eden hastaların 22'si (%13,2) relaps dışı nedenlere, 15'i (%9) hastalık relapsına bağlı olarak kaybedildi.
8. Araştırmada yer alan 28 hastada (%16,8) nakil sonrası süreçte HS gelişti.
9. Çalışmada yer alan tüm hastalar arasında HS gelişenlerde yaş ortalaması $14,6 \pm 5,6$ yıl (0,83-26,8 yaş), HS olmayanlarda ise yaş ortalaması $10,5 \pm 6$ yıl (0,94-24,5 yaş) idi. Küçük yaşta HKHN yapılan hastalarda HS gelişme riski ileri yaşta yapılan nakile göre istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha düşük bulundu.
10. Viral enfeksiyon geçiren hastalarda HS oranının geçirmeyenlere göre yüksek olduğu görüldü.
11. Çalışmada yer alan hastaların 96'sında (%57,5) nakil sonrası dönemde pRIFLE sınıflamasına göre ABH gelişmezken, 71 hastada (%42,5) geliştiği görüldü.
12. Primer hastalığı malign hastalık grubunda olan hastaların, nakil sonrası viral enfeksiyon veya venookluzif hastalık geçirenlerin HKHN sonrası daha fazla

oranda ABH (pRIFLE) geliştirdiği gözlendi. Bu özellikteki hastaların HKHN sonrası ABH gelişimi açısından daha yakın izlenmesi gerektiği düşünöldü.

13. Akut böbrek hasarı (pRIFLE) ile istatistiksel bağlantı saptanan klinik bulguların (tanı grubu, VOH ve viral enfeksiyon) hangisinin akut böbrek hasarı gelişiminde daha kuvvetli katkıda bulunduğuna bakıldığında viral enfeksiyonun daha ciddi bir risk faktörü olduğu gözlendi. Viral enfeksiyon oluşan hastalarda ABH gelişme riski viral enfeksiyon olmayanlara göre yaklaşık olarak 2,4 kat daha fazla olduğu göröldü. Bu durum HKHN sonrası viral enfeksiyon gelişimini önleyici tedbirlerin alınmasının ABH riskini de azaltacağını gösterdi.
14. Çalışmada yer alan 126 hastada (%75,4) KDIGO sınıflanmasına göre ABH geliştiği, geri kalan 41 hastada (%24,6) ABH gelişmediği gözlendi.
15. Malign tanı grubundaki hastaların veya viral enfeksiyon geçiren hastaların HKHN sonrası daha fazla ABH (KDIGO) geliştirdiği saptandı.
16. Akut böbrek hasarı (KDIGO) ile istatistiksel bağlantı saptanan klinik bulguların (tanı grubu ve viral enfeksiyon) hangisinin akut böbrek hasarı gelişiminde daha kuvvetli katkıda bulunduğuna bakıldığında viral enfeksiyonun daha ciddi bir risk faktörü olduğu gözlendi. Viral enfeksiyon oluşan hastalarda ABH gelişme riski viral enfeksiyon olmayanlara göre yaklaşık olarak 2,5 kat daha fazla olduğu göröldü. Bu durum HKHN sonrası viral enfeksiyon gelişimini önleyici tedbirlerin alınmasının ABH riskini de azaltacağını gösterdi.
17. Son vizitte düzenli kontrole gelen 72 hastanın böbrek bulguları incelendi. Son vizitte hastaların ortalama yaşı $10,8 \pm 4$ yıl (2,25 - 18 yaş) idi.
18. Hastaların 41'ni (%56,9) erkekler, 31'ni (%43,1) kızlar oluşturmaktaydı.
19. Hastaların HKHN sonrası ortalama izlem süresi $4,26 \pm 2,49$ yıl (0,5 – 8,49 yıl) idi.

20. Düzenli kontrole gelen hastaların dosyaları incelendiğinde 16'sının (%22,2) VOH, 21'inin akut GVHH (%29,1) ve 41'inin (%57) viral enfeksiyon geçirdiği görüldü.
21. Son vizitte hastaların 10'unda (%14) kronik GVHH bulguları olduğu, 62'inde (%86) olmadığı görüldü.
22. Kronik böbrek hastalığı açısından bakıldığında hastalardan sekizinde (%11,1) KBH görüldüğü halde, altmış dördün de (%88,9) KBH'e görülmedi.
23. Kronik böbrek hastalığı evresine bakıldığında dört (%50) hastada evre bir, üçünde (%37,5) evre iki ve birinde (%12,5) de evre üç idi.
24. Hematopoetik kök hücre kaynağı ile KBH ilişkisine bakıldığında kemik iliği ile beraber kordon kanı ve periferik kök hücre ile yapılmış nakillerde tek başına Kİ ile yapılmış nakillere göre KBH gelişme riski daha yüksekti. Kronik böbrek hastalığı gelişimi ile HKH kaynağı arasında anlamlı bağlantı saptandı.
25. Doku uyumu tam olmayan iki hastada (%40) KBH gelişirken, üçünde (%60) KBH gelişmediği görüldü. Kronik böbrek hastalığı gelişimi ile doku grubu arasında istatistiksel olarak fark saptandı.
26. Kronik graft versus host hastalığı olan 10 hastanın üçünde (%30) KBH varken, yedisinde (%70) KBH saptanmadı. Kronik GVHH ile KBH gelişimi arasında anlamlı bağlantı olduğu görüldü.
27. Ayaktan kan basıncı monitorizasyonu ile altı hastada (%8,8) ambulatuvar HT, 12 hastada (%17,6) ambulatuvar prehipertansiyon saptandı.
28. Amerikan Pediatri Akademisi'nin (APA) 2017 yılında yayınlanan rehberindeki değerlere göre ofis KB'si normal olan 12 hastada AKBM ile prehipertansiyon veya HT saptandı. Avrupa Hipertansiyon Cemiyeti'nin (ESH) 2016'da yayınladığı rehber temel alınarak yapılan değerlendirilmede ofis KB'si normal olan 15 hastada AKBM ile prehipertansiyon veya HT saptandı. Bu durum bu hastaların izleminde ayaktan kan basıncı monitorizasyonunun oldukça önemli bir yere sahip olduğunu ve hipertansiyon tanısında kullanılması gerektiğini vurguladı.

29. AKBM sonuçlarına SDS değerlerine göre bakıldığında ambulatuvar prehipertansiyon veya HT saptanan hastalarda 24 saatlik diyastolik KB SDS, gündüz diyastolik KB SDS, gece sistolik KB SDS, gece diyastolik KB SDS, 24 saatlik MAP SDS, gündüz MAP SDS ve gece MAP SDS değerleri normotansif hastalara göre anlamlı olacak şekilde daha yüksek saptandı. Yirmi dört saatlik sistolik KB SDS'i ve gündüz sistolik KB SDS açısından prehipertansif veya HT grubu ile normotansif grup arasında fark saptanmadı.
30. AKBM sonuçları KB yüklerine göre prehipertansiyon veya HT grupta gündüz sistolik KB yükü, gündüz diyastolik KB yükü, gece sistolik KB yükü ve gece diyastolik KB yükü normotansif hastalara göre anlamlı olacak şekilde daha yüksek saptandı.
31. Prehipertansiyon veya HT grupta diyastolik dipping değeri normotansif gruba göre anlamlı olacak şekilde düşük saptandı. Sistolik KB dipping değeri prehipertansiyon veya HT grupta normotansif gruba göre düşük olmakla birlikte iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı.
32. AKBM sonuçlarına SDS değerlerine göre bakıldığında HS gelişmeyen hastalarda 24 saatlik diyastolik KB SDS, gündüz sistolik KB SDS, gece sistolik KB SDS ve 24 saatlik MAP SDS değerleri HS gelişen hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha yüksek saptandı. Yirmi dört saatlik sistolik KB SDS, gündüz diyastolik KB SDS, gece diyastolik KB SDS, gündüz MAP SDS ve gece MAP SDS açısından HS gelişen ve gelişmeyen gruplar arasında bir farklılık saptanmadı.
33. AKBM sonuçlarına KB SDS değerlerine göre bakıldığında 24 saatlik diyastolik KB SDS'i ve gündüz diyastolik KB SDS'i KBH gelişmeyen hastalarda KBH gelişenlere göre istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha düşük saptandı. Yirmi dört saatlik sistolik KB SDS, gündüz sistolik KB SDS, gece sistolik KB SDS, gece diyastolik KB SDS, 24 saatlik MAP SDS, gündüz MAP SDS ve gece MAP SDS değerleri KBH gelişen ve gelişmeyen hastalarda farklılık göstermedi.

34. Çalışmamızda demografik özelliklerden yaşın ve cinsiyetin, hematolojik özelliklerden tanı grubunun, doku tipinin, TBI'nin, HKH kaynağının, HKHN tipi, HKHN sayının, VOH'un ve viral enfeksiyonun, renal üriner sistem komplikasyonlarından HS, ABH (KDIGO veya pRIFLE), proteinürinin, NS'in, TMA'nın, KBH'nin ve hipertansiyon gibi parametrelerin sağ kalım süresi ile arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı.
35. Akut GVHH, kronik GVHH ve hazırlık rejimi ile sağ kalım süresi arasında istatistiksel ilişki saptandı. Hastalarda akut veya kronik GVHH gelişmesi ve hazırlık rejiminde miyeloablative protokollerin kullanılmasının hasta sağ kalımı üzerine olumsuz etki ettiği saptandı.

7. KAYNAKLAR

1. Thomas, E.D. and K.G. Blume, *Historical markers in the development of allogeneic hematopoietic cell transplantation*. Biol Blood Marrow Transplant, 1999. **5**(6): p. 341-6.
2. Yu, V.W. and D.T. Scadden, *Hematopoietic Stem Cell and Its Bone Marrow Niche*. Curr Top Dev Biol, 2016. **118**: p. 21-44.
3. Mohty, B. and M. Mohty, *Long-term complications and side effects after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: an update*. Blood Cancer J, 2011. **1**(4): p. e16.
4. Arnaout, K., et al., *Complications of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation*. Cancer Invest, 2014. **32**(7): p. 349-62.
5. Tichelli, A., A. Rovo, and A. Gratwohl, *Late pulmonary, cardiovascular, and renal complications after hematopoietic stem cell transplantation and recommended screening practices*. Hematology Am Soc Hematol Educ Program, 2008: p. 125-33.
6. Nieder, M.L., et al., *National Cancer Institute-National Heart, Lung and Blood Institute/pediatric Blood and Marrow Transplant Consortium First International Consensus Conference on late effects after pediatric hematopoietic cell transplantation: long-term organ damage and dysfunction*. Biol Blood Marrow Transplant, 2011. **17**(11): p. 1573-84.
7. Hingorani, S., *Renal Complications of Hematopoietic-Cell Transplantation*. N Engl J Med, 2016. **374**(23): p. 2256-67.
8. Kemmner, S., M. Verbeek, and U. Heemann, *Renal dysfunction following bone marrow transplantation*. J Nephrol, 2017. **30**(2): p. 201-209.
9. Patzer, L., et al., *Renal function in long-term survivors of stem cell transplantation in childhood. A prospective trial*. Bone Marrow Transplant, 2001. **27**(3): p. 319-27.
10. Ando, M., *An Overview of Kidney Disease Following Hematopoietic Cell Transplantation*. Intern Med, 2018. **57**(11): p. 1503-1508.
11. Frisk, P., et al., *Renal function after autologous bone marrow transplantation in children: a long-term prospective study*. Bone Marrow Transplant, 2002. **29**(2): p. 129-36.
12. Majhail, N.S., et al., *Recommended screening and preventive practices for long-term survivors after hematopoietic cell transplantation*. Biol Blood Marrow Transplant, 2012. **18**(3): p. 348-71.
13. Bhatia, S., *Long-term health impacts of hematopoietic stem cell transplantation inform recommendations for follow-up*. Expert Rev Hematol, 2011. **4**(4): p. 437-52; quiz 453-4.
14. Sawinski, D., *The kidney effects of hematopoietic stem cell transplantation*. Adv Chronic Kidney Dis, 2014. **21**(1): p. 96-105.
15. Gargiulo, G., et al., *Haemorrhagic cystitis in haematopoietic stem cell transplantation (HSCT): a prospective observational study of incidence and management in HSCT centres within the GITMO network (Gruppo Italiano Trapianto Midollo Osseo)*. Ecancermedicalscience, 2014. **8**: p. 420.
16. Xu, L.P., et al., *Hemorrhagic cystitis following hematopoietic stem cell transplantation: incidence, risk factors and association with CMV reactivation and graft-versus-host disease*. Chin Med J (Engl), 2007. **120**(19): p. 1666-71.
17. Hassan, Z., et al., *Hemorrhagic cystitis: a retrospective single-center survey*. Clin Transplant, 2007. **21**(5): p. 659-67.

18. Gorczynska, E., et al., *Incidence, clinical outcome, and management of virus-induced hemorrhagic cystitis in children and adolescents after allogeneic hematopoietic cell transplantation*. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2005. **11**(10): p. 797-804.
19. Miller, A.N., et al., *Efficacy and safety of ciprofloxacin for prophylaxis of polyomavirus BK virus-associated hemorrhagic cystitis in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation recipients*. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2011. **17**(8): p. 1176-81.
20. Raina, R., et al., *Hematopoietic stem cell transplantation and acute kidney injury in children: A comprehensive review*. *Pediatr Transplant*, 2017. **21**(4).
21. Kizilbash, S.J., et al., *Acute Kidney Injury and the Risk of Mortality in Children Undergoing Hematopoietic Stem Cell Transplantation*. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2016. **22**(7): p. 1264-1270.
22. Ando, M., et al., *A comparative assessment of the RIFLE, AKIN and conventional criteria for acute kidney injury after hematopoietic SCT*. *Bone Marrow Transplant*, 2010. **45**(9): p. 1427-34.
23. Kaplan Bulut, I., et al., *Are we late for the diagnosis of acute kidney injury in the intensive care units in pediatric patients? A preliminary, retrospective observational study among 66 patients*. *Minerva Pediatr*, 2016. **68**(4): p. 256-61.
24. Baron, F., M. Deprez, and Y. Beguin, *The veno-occlusive disease of the liver*. *Haematologica*, 1997. **82**(6): p. 718-25.
25. Mori, J., et al., *Risk assessment for acute kidney injury after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation based on Acute Kidney Injury Network criteria*. *Intern Med*, 2012. **51**(16): p. 2105-10.
26. Yu, Z.P., et al., *Risk factors for acute kidney injury in patients undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation*. *Chin J Cancer*, 2010. **29**(11): p. 946-51.
27. Kagoya, Y., et al., *Pretransplant predictors and posttransplant sequels of acute kidney injury after allogeneic stem cell transplantation*. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2011. **17**(3): p. 394-400.
28. Bao, Y.S., et al., *An evaluation of the RIFLE criteria for acute kidney injury after myeloablative allogeneic haematopoietic stem cell transplantation*. *Swiss Med Wkly*, 2011. **141**: p. w13225.
29. Tokgoz, B., et al., *Acute renal failure after myeloablative allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: incidence, risk factors, and relationship with the quantity of transplanted cells*. *Ren Fail*, 2010. **32**(5): p. 547-54.
30. Liu, H., et al., *A multicenter, retrospective study of acute kidney injury in adult patients with nonmyeloablative hematopoietic SCT*. *Bone Marrow Transplant*, 2010. **45**(1): p. 153-8.
31. Pinana, J.L., et al., *Study of kidney function impairment after reduced-intensity conditioning allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. A single-center experience*. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2009. **15**(1): p. 21-9.
32. Shingai, N., et al., *Early-onset acute kidney injury is a poor prognostic sign for allogeneic SCT recipients*. *Bone Marrow Transplant*, 2015. **50**(12): p. 1557-62.
33. Esiashvili, N., et al., *Renal toxicity in children undergoing total body irradiation for bone marrow transplant*. *Radiother Oncol*, 2009. **90**(2): p. 242-6.
34. Parikh, C.R., et al., *Renal dysfunction in allogeneic hematopoietic cell transplantation*. *Kidney Int*, 2002. **62**(2): p. 566-73.
35. Hingorani, S.R., et al., *Albuminuria in hematopoietic cell transplantation patients: prevalence, clinical associations, and impact on survival*. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2008. **14**(12): p. 1365-72.

36. Remuzzi, G. and T. Bertani, *Pathophysiology of progressive nephropathies*. N Engl J Med, 1998. **339**(20): p. 1448-56.
37. Poortmans, J.R., et al., *Indirect evidence of glomerular/tubular mixed-type postexercise proteinuria in healthy humans*. Am J Physiol, 1988. **254**(2 Pt 2): p. F277-83.
38. Poortmans, J.R., *Postexercise proteinuria in humans. Facts and mechanisms*. JAMA, 1985. **253**(2): p. 236-40.
39. Robinson, R.R., *Isolated proteinuria in asymptomatic patients*. Kidney Int, 1980. **18**(3): p. 395-406.
40. Morito, T., et al., *New-onset microalbuminuria following allogeneic myeloablative SCT is a sign of near-term decrease in renal function*. Bone Marrow Transplant, 2013. **48**(7): p. 972-6.
41. Momoki, K., et al., *Emergence of Dipstick Proteinuria Predicts Overt Nephropathy in Patients Following Stem Cell Transplantation*. Nephron, 2017. **135**(1): p. 31-38.
42. Mrabet, S., et al., *Membranous nephropathy succeeding autologous hematopoietic stem cell transplant: a case report*. BMC Nephrol, 2018. **19**(1): p. 57.
43. Brukamp, K., et al., *Nephrotic syndrome after hematopoietic cell transplantation: do glomerular lesions represent renal graft-versus-host disease?* Clin J Am Soc Nephrol, 2006. **1**(4): p. 685-94.
44. Srinivasan, R., et al., *Nephrotic syndrome: an under-recognised immune-mediated complication of non-myeloablative allogeneic haematopoietic cell transplantation*. Br J Haematol, 2005. **131**(1): p. 74-9.
45. Changsirikulchai, S., et al., *Renal thrombotic microangiopathy after hematopoietic cell transplant: role of GVHD in pathogenesis*. Clin J Am Soc Nephrol, 2009. **4**(2): p. 345-53.
46. Kondo, M., et al., *Hemolytic uremic syndrome after allogeneic or autologous hematopoietic stem cell transplantation for childhood malignancies*. Bone Marrow Transplant, 1998. **21**(3): p. 281-6.
47. Burke, G.W., et al., *Microangiopathy in kidney and simultaneous pancreas/kidney recipients treated with tacrolimus: evidence of endothelin and cytokine involvement*. Transplantation, 1999. **68**(9): p. 1336-42.
48. Rosenthal, R.A., et al., *Cyclosporine inhibits endothelial cell prostacyclin production*. J Surg Res, 1989. **46**(6): p. 593-6.
49. Lau, D.C., K.L. Wong, and W.S. Hwang, *Cyclosporine toxicity on cultured rat microvascular endothelial cells*. Kidney Int, 1989. **35**(2): p. 604-13.
50. Cutler, C., et al., *Sirolimus and thrombotic microangiopathy after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation*. Biol Blood Marrow Transplant, 2005. **11**(7): p. 551-7.
51. Fortin, M.C., et al., *Increased risk of thrombotic microangiopathy in patients receiving a cyclosporin-sirolimus combination*. Am J Transplant, 2004. **4**(6): p. 946-52.
52. Couriel, D.R., et al., *Sirolimus in combination with tacrolimus and corticosteroids for the treatment of resistant chronic graft-versus-host disease*. Br J Haematol, 2005. **130**(3): p. 409-17.
53. Furlong, T., et al., *Clinical outcome after conversion to FK 506 (tacrolimus) therapy for acute graft-versus-host disease resistant to cyclosporine or for cyclosporine-associated toxicities*. Bone Marrow Transplant, 2000. **26**(9): p. 985-91.
54. Kwon, D.H., et al., *Incidence and risk factors for early-onset hypertension after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in children*. Korean Circ J, 2013. **43**(12): p. 804-10.

55. Kist-van Holthe, J.E., et al., *Long-term renal function after hemopoietic stem cell transplantation in children*. Bone Marrow Transplant, 2005. **36**(7): p. 605-10.
56. Leahey, A.M., et al., *Late effects of chemotherapy compared to bone marrow transplantation in the treatment of pediatric acute myeloid leukemia and myelodysplasia*. Med Pediatr Oncol, 1999. **32**(3): p. 163-9.
57. Kumar, M., A. Kedar, and R.E. Neiberger, *Kidney function in long-term pediatric survivors of acute lymphoblastic leukemia following allogeneic bone marrow transplantation*. Pediatr Hematol Oncol, 1996. **13**(4): p. 375-9.
58. Hoffmeister, P.A., et al., *Hypertension in long-term survivors of pediatric hematopoietic cell transplantation*. Biol Blood Marrow Transplant, 2010. **16**(4): p. 515-24.
59. Baker-Smith, C.M., et al., *Diagnosis, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Children and Adolescents*. Pediatrics, 2018. **142**(3).
60. Daniels, S.R., *Consultation with the specialist. The diagnosis of hypertension in children: an update*. Pediatr Rev, 1997. **18**(4): p. 131-5.
61. Lurbe, E., et al., *2016 European Society of Hypertension guidelines for the management of high blood pressure in children and adolescents*. J Hypertens, 2016. **34**(10): p. 1887-920.
62. Huang, Y., et al., *White-coat hypertension is a risk factor for cardiovascular diseases and total mortality*. J Hypertens, 2017. **35**(4): p. 677-688.
63. Gustavsen, P.H., et al., *White coat hypertension is a cardiovascular risk factor: a 10-year follow-up study*. J Hum Hypertens, 2003. **17**(12): p. 811-7.
64. Morgenstern, B., *Blood pressure, hypertension, and ambulatory blood pressure monitoring in children and adolescents*. Am J Hypertens, 2002. **15**(2 Pt 2): p. 64S-66S.
65. Sorof, J.M. and R.J. Portman, *Ambulatory blood pressure monitoring in the pediatric patient*. J Pediatr, 2000. **136**(5): p. 578-86.
66. Sorof, J.M., *White coat hypertension in children*. Blood Press Monit, 2000. **5**(4): p. 197-202.
67. Verberk, W.J., A.G. Kessels, and P.W. de Leeuw, *Prevalence, causes, and consequences of masked hypertension: a meta-analysis*. Am J Hypertens, 2008. **21**(9): p. 969-75.
68. Naesens, M., D.R. Kuypers, and M. Sarwal, *Calcineurin inhibitor nephrotoxicity*. Clin J Am Soc Nephrol, 2009. **4**(2): p. 481-508.
69. Kone, B.C., et al., *Hypertension and renal dysfunction in bone marrow transplant recipients*. Q J Med, 1988. **69**(260): p. 985-95.
70. Abboud, I., M.N. Peraldi, and S. Hingorani, *Chronic kidney diseases in long-term survivors after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: monitoring and management guidelines*. Semin Hematol, 2012. **49**(1): p. 73-82.
71. Ellis, M.J., et al., *Chronic kidney disease after hematopoietic cell transplantation: a systematic review*. Am J Transplant, 2008. **8**(11): p. 2378-90.
72. Weiss, A.S., et al., *Chronic kidney disease following non-myeloablative hematopoietic cell transplantation*. Am J Transplant, 2006. **6**(1): p. 89-94.
73. Shimoi, T., et al., *The significant impact of acute kidney injury on CKD in patients who survived over 10 years after myeloablative allogeneic SCT*. Bone Marrow Transplant, 2013. **48**(1): p. 80-4.
74. Inker, L.A., et al., *KDOQI US commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for the evaluation and management of CKD*. Am J Kidney Dis, 2014. **63**(5): p. 713-35.

75. Stevens, P.E., A. Levin, and M. Kidney Disease: Improving Global Outcomes Chronic Kidney Disease Guideline Development Work Group, *Evaluation and management of chronic kidney disease: synopsis of the kidney disease: improving global outcomes 2012 clinical practice guideline*. Ann Intern Med, 2013. **158**(11): p. 825-30.
76. Mitsnefes, M., P.L. Ho, and P.T. McEnery, *Hypertension and progression of chronic renal insufficiency in children: a report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study (NAPRTCS)*. J Am Soc Nephrol, 2003. **14**(10): p. 2618-22.
77. Kuskonmaz, B., et al., *Successful Outcome With Fludarabine-Based Conditioning Regimen for Hematopoietic Stem Cell Transplantation From Related Donor in Fanconi Anemia: A Single Center Experience From Turkey*. Pediatr Blood Cancer, 2016. **63**(4): p. 695-700.
78. Bacigalupo, A., et al., *Defining the intensity of conditioning regimens: working definitions*. Biol Blood Marrow Transplant, 2009. **15**(12): p. 1628-33.
79. Hill, G.R. and J.L. Ferrara, *The primacy of the gastrointestinal tract as a target organ of acute graft-versus-host disease: rationale for the use of cytokine shields in allogeneic bone marrow transplantation*. Blood, 2000. **95**(9): p. 2754-9.
80. Vogelsang, G.B. and A.D. Hess, *Graft-versus-host disease: new directions for a persistent problem*. Blood, 1994. **84**(7): p. 2061-7.
81. Sale, G.E., et al., *The skin biopsy in the diagnosis of acute graft-versus-host disease in man*. Am J Pathol, 1977. **89**(3): p. 621-36.
82. McDonald, G.B., *Advances in prevention and treatment of hepatic disorders following hematopoietic cell transplantation*. Best Pract Res Clin Haematol, 2006. **19**(2): p. 341-52.
83. DeLeve, L.D., H.M. Shulman, and G.B. McDonald, *Toxic injury to hepatic sinusoids: sinusoidal obstruction syndrome (veno-occlusive disease)*. Semin Liver Dis, 2002. **22**(1): p. 27-42.
84. Elella, R.A., et al., *Incidence and outcome of acute kidney injury by the pRIFLE criteria for children receiving extracorporeal membrane oxygenation after heart surgery*. Ann Saudi Med, 2017. **37**(3): p. 201-206.
85. Shalaby, M., et al., *Outcome of acute kidney injury in pediatric patients admitted to the intensive care unit*. Clin Nephrol, 2014. **82**(6): p. 379-86.
86. Palevsky, P.M., et al., *KDOQI US commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury*. Am J Kidney Dis, 2013. **61**(5): p. 649-72.
87. Lameire, N., J.A. Kellum, and K.A.G.W. Group, *Contrast-induced acute kidney injury and renal support for acute kidney injury: a KDIGO summary (Part 2)*. Crit Care, 2013. **17**(1): p. 205.
88. Kellum, J.A., N. Lameire, and K.A.G.W. Group, *Diagnosis, evaluation, and management of acute kidney injury: a KDIGO summary (Part 1)*. Crit Care, 2013. **17**(1): p. 204.
89. Wuhl, E., et al., *Distribution of 24-h ambulatory blood pressure in children: normalized reference values and role of body dimensions*. J Hypertens, 2002. **20**(10): p. 1995-2007.
90. Jagus, D., et al., *Kidney dysfunction after hematopoietic cell transplantation- Etiology, management, and perspectives*. Hematol Oncol Stem Cell Ther, 2018. **11**(4): p. 195-205.
91. Oshrine, B., et al., *Kidney and bladder outcomes in children with hemorrhagic cystitis and BK virus infection after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation*. Biol Blood Marrow Transplant, 2013. **19**(12): p. 1702-7.

92. Lunde, L.E., et al., *Hemorrhagic cystitis after allogeneic hematopoietic cell transplantation: risk factors, graft source and survival*. Bone Marrow Transplant, 2015. **50**(11): p. 1432-7.
93. Yin, W.F., et al., [*Analysis of the risk factors for hemorrhagic cystitis after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for beta-thalassemia in children*]. Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao, 2010. **30**(4): p. 838-41.
94. Gronroos, M.H., et al., *Long-term renal function following bone marrow transplantation*. Bone Marrow Transplant, 2007. **39**(11): p. 717-23.
95. Berg, U. and P. Bolme, *Renal function in children following bone marrow transplantation*. Transplant Proc, 1989. **21**(1 Pt 3): p. 3092-4.
96. Hazar, V., et al., *Renal function after hematopoietic stem cell transplantation in children*. Pediatr Blood Cancer, 2009. **53**(2): p. 197-202.
97. Wu, J.L., et al., *Risk factors and outcomes of cytomegalovirus viremia in pediatric hematopoietic stem cell transplantation patients*. J Microbiol Immunol Infect, 2017. **50**(3): p. 307-313.
98. Wattles, B.A., et al., *Cytomegalovirus Treatment in Pediatric Hematopoietic Stem Cell Transplant Patients*. J Pediatr Hematol Oncol, 2017. **39**(4): p. 241-248.
99. Hingorani, S., et al., *Changes in Glomerular Filtration Rate and Impact on Long-Term Survival among Adults after Hematopoietic Cell Transplantation: A Prospective Cohort Study*. Clin J Am Soc Nephrol, 2018. **13**(6): p. 866-873.
100. Kemper, M.J., et al., *Favorable long-term outcome of nephrotic syndrome after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation*. Clin Nephrol, 2007. **67**(1): p. 5-11.
101. Zhang, X.H., et al., *Thrombotic microangiopathy with concomitant GI aGVHD after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: Risk factors and outcome*. Eur J Haematol, 2018. **100**(2): p. 171-181.
102. Armenian, S.H., et al., *National Institutes of Health Hematopoietic Cell Transplantation Late Effects Initiative: The Cardiovascular Disease and Associated Risk Factors Working Group Report*. Biol Blood Marrow Transplant, 2017. **23**(2): p. 201-210.
103. Majhail, N.S., et al., *Hypertension and diabetes mellitus in adult and pediatric survivors of allogeneic hematopoietic cell transplantation*. Biol Blood Marrow Transplant, 2009. **15**(9): p. 1100-7.
104. Bielorai, B., et al., *The metabolic syndrome and its components in pediatric survivors of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation*. Clin Transplant, 2017. **31**(3).
105. Rovo, A., et al., *Late altered organ function in very long-term survivors after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a paired comparison with their HLA-identical sibling donor*. Haematologica, 2011. **96**(1): p. 150-5.
106. Lurbe, E., et al., *Management of high blood pressure in children and adolescents: recommendations of the European Society of Hypertension*. J Hypertens, 2009. **27**(9): p. 1719-42.
107. Flynn, J.T., *Ambulatory blood pressure monitoring in children: imperfect yet essential*. Pediatr Nephrol, 2011. **26**(12): p. 2089-94.
108. Borchert-Morlins, B., et al., *Cardiovascular risk factors and subclinical organ damage after hematopoietic stem cell transplantation in pediatric age*. Bone Marrow Transplant, 2018. **53**(8): p. 983-992.
109. O'Sullivan, J.J., et al., *Ambulatory blood pressure in schoolchildren*. Arch Dis Child, 1999. **80**(6): p. 529-32.
110. Gulhan, B., et al., *Post-transplant hypertension in pediatric kidney transplant recipients*. Pediatr Nephrol, 2014. **29**(6): p. 1075-80.

111. Kist-van Holthe, J.E., et al., *Prospective study of renal insufficiency after bone marrow transplantation*. *Pediatr Nephrol*, 2002. **17**(12): p. 1032-7.
112. Dieterle, A., et al., *Chronic cyclosporine-associated nephrotoxicity in bone marrow transplant patients*. *Transplantation*, 1990. **49**(6): p. 1093-100.
113. Choi, M., et al., *Incidence and predictors of delayed chronic kidney disease in long-term survivors of hematopoietic cell transplantation*. *Cancer*, 2008. **113**(7): p. 1580-7.
114. Miralbell, R., et al., *Renal toxicity after allogeneic bone marrow transplantation: the combined effects of total-body irradiation and graft-versus-host disease*. *J Clin Oncol*, 1996. **14**(2): p. 579-85.
115. Leblond, V., et al., *Evaluation of renal function in 60 long-term survivors of bone marrow transplantation*. *J Am Soc Nephrol*, 1995. **6**(6): p. 1661-5.
116. Jo, T., et al., *Chronic Kidney Disease in Long-Term Survivors after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation: Retrospective Analysis at a Single Institute*. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2017. **23**(12): p. 2159-2165.
117. Abboud, I., et al., *Chronic kidney dysfunction in patients alive without relapse 2 years after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation*. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2009. **15**(10): p. 1251-7.

8. EKLER

1. Hematopoetik Kök Hücre Nakli Öncesi

İsim ve soyismin baş harfleri:

Cinsiyet:

Doğum tarihi:

Klinik bulguların başladığı tarih:

Tanı:

Tanı Tarihi:

Tanı sonrası aldığı tedaviler ve süreleri:

Hazırlık rejiminde kullanılan ilaçlar ve dozları:

Total vücut ışınlaması: Var/Yok

2. Hematopoetik Kök Hücre Nakli

Tip: Allojeneik/Otolog

Kaynak: BMSCT/PBSCT/CBSCT/Diğer

T hücre: T hücre depleasyonu var/T hücre depleasyonu yok

3. Hematopoetik kök hücre nakli sonrası

Nakil sonrası akut GVHD:

Nakil sonrası kronik GVHD:

Nakil sonrası VOD/SOS:

Nakil sonrası viral enfeksiyon:

Nakil sonrası diğer komplikasyonları ve süresi:

Nakil sonrası engrafman:

Nakil sonrası kullandığı immünsüpresif ilaçlar/dozları ve süreleri:

Nakil sonrası ABH gelişme günü (TANIM):

Böbrek biyopsisi: Var/Yok

Nakil sonrası diyaliz öyküsü ve modalite:

Nakil sonrası hipertansiyon öyküsü:

Nakil sonrası nefrotik sendrom öyküsü:

Nakil sonrası TMA:

Nakil sonrası CMV/BKV/JC enfeksiyonu:

Nakil sonrası diğer renal komplikasyon:

Son ziyaret VA:

Son ziyaret boy:

Son ziyaret VYA:

Son ziyaret tedavi:

Son ziyaret antiHT:

Son ziyaret RRT/tipi/süresi:

Son ziyaret GVHD:

Renal değerlendirme

Serum BUN/kreatinin/ürik asit/albumin:

Serum albumin:

Elektrolitler (sodium, potasyum, klor, kalsiyum, fosfor, magnezyum):

Magnezyum:

LDH:

Venöz kan gazı:

İdrar tetkiki: pH dansite mikroskopi

İdrar beta 2 mikroglobulin:

24 saatlik idrar; Volüm Protein: Albumin: Kreatinin:
GFR:

Üriner sistem USG (?):

Ofis KB ölçüm ortalaması:

ABPM:

Dipping:

MAP:

Gündüz sistolik KB ortalama

Gündüz diastolik KB ortalama

Gündüz sistolik KB yükü

Gündüz diastolik KB yükü

Gece sistolik KB ortalama

Gece diastolik KB ortalama

Gece sistolik KB yükü

Gece diastolik KB yükü

Sol ventrikül hipertrofisi (hipertansif hastalarda):

Retinopati (hipertansif hastalarda):