T.C.

GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

NEFROLOJİ BİLİM DALI

ALLOJENİK KÖK HÜCRE NAKLİ SONRASI OLUŞAN AKUT BÖBREK HASARINDA ERKEN TANI BELİRTEÇLERİ

YAN DAL UZMANLIK TEZİ

DR. SERPİL MÜGE DEĞER

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Yasemin ERTEN

ANKARA

MAYIS 2013

TEŞEKKÜR

İç hastalıkları ve Nefroloji eğitimim süresince yakın destek ve ilgisini gördüğüm Nefroloji Bilim Dalı Başkanımız saygıdeğer hocam Prof. Dr. Turgay Arınsoy' a,

Çalışmamın her aşamasında ve eğitimim süresince destek olan ve yol gösteren tez danışmanım Prof. Dr. Yasemin Erten' e;

Nefroloji Yan Dal Eğitimimde katkısı bulunan tüm hocalarıma ve Nefroloji bilim dalı çalışanlarına;

Tüm eğitim ve asistanlık hayatim boyunca destek ve sabırları nedeniyle sevgili anneme ve babama;

Sonsuz şükran ve teşekkürlerimi sunarım…

Dr. Serpil Müge Değer

İÇİNDEKİLER

Kabul ve Onay

Kısaltmalar i

Şekiller iii

Tablolar iv

1. GİRİŞ ve AMAC 1

2. GENEL BİLGİLER 3

2.1.Hematopoetik Kök Hücre Nakli 3

2.1.1.Kök Hücre Kaynakları 4

2.1.2.Kök Hücre Nakli Çeşitleri 4

2.1.3.Allojenik Hematopoetik Kök Hücre Naklinde Hasta Seçimi 5

2.1.4.Hazırlama Rejimleri 6

2.1.5.Hematopoetik Kök Hücre Naklinin Komplikasyonları 7

2.1.6. Komplikasyonların Önlenmesinde Kullanılan Profilaksiler 10

2.2 Akut Böbrek Hasarı ve Hematopoetik Kök Hücre Nakli 10

2.2.1. Allojenik Hematopetik Kök Hücre Naklinde ABH 12

Gelişiminde Rol Oynayan Risk Faktörleri

2.2.2. Hematopetik Kök Hücre Nakli Hastalarında Akut böbrek Hasarı Tanımlaması 15

2.2.3.Hematopetik Kök Hücre Nakli Sonrası Gelişen Akut Böbrek Hasarı ve Uzun Dönem Sonuçları 17

3. GEREÇ VE YÖNTEM 19

3.1.Hastalar 19

3.2.Hazırlama Rejimleri ve Profilaksi Tedavileri 19

3.3. Laboratuar İncelemeleri 20

3.3.1. Serum Cystatin-C İncelemesi 21

3.3.2. İdrar N-GAL İncelemesi 22

3.4 Akut Böbrek Hasarının Değerlendirilmesi 23

3.5 İstatistiksel Analiz 24

4. BULGULAR 25

4.1 Hastaların Demografik Özellikleri 25

4.2 Transplantasyon Öncesi Laboratuar Bulguları 27

4.3 Takip Süresince Zaman Bağımlı Değişkenler 27

4.4 Akut Böbrek Hasarı Insidansı 29

4.5 Serum Sistatin-C ve İdrar NGAL Sonuçları 31

4.6 Akut Böbrek Hasarı Gelişimini Etkileyen ve Öngören Faktörler 36

5.TARTIŞMA 39

6. SONUÇ 45

7. KAYNAKLAR 47

8. TÜRKÇE ÖZET 52

9. İNGİLİZCE ÖZET 53

10. ÖZGEÇMİŞ 54

11. ETİK KURUL ONAYI 66

KISALTMALAR

ABH: Akut Böbrek Hasarı

AHKHN: Allojenik Hematopoetik Kök Hücre Nakli

ADOQI: Acute Dialysis Quality Initiative

AKIN: Acute Kidney Injury Network

ATG: Anti timosit globulin

AML: Akut Myeloid Lösemi

AA: Aplastik Anemi

ALL: Akut Lenfositik Lösemi

BUN: Kan Üre Nitrojeni

BFL: Bifenotipik Lösemi

GVHH: Graft versus Host Hastalığı

GFH: Glomeruler Fitrasyon Hızı

HKHN: Hematopoetik Kök Hücre Nakli

HCT-CI: Hematopoietic Stem Cell Transplantation-Specific Comorbidity Index

HH: Hodgkin Hastalığı

HDL: Yüksek Dansiteli Lipoprotein

Kr: Kreatinin

KML: Kronik Myelositik Lösemi

LDL: Düşük dansiteli Lipoprotein

MDRD: Modified Diet in Renal Disease

MDS: Miyelodisplastik Sendrom

MM: Multiple Myelom

NHL: Nonhodgkin Lenfoma

NGAL: Nötrofil Jelatinaz İlişkili Lipokallin

PNH: Paroksismal Nokturnal Hemoglobinuri

RIFLE: Risk, Injury, Failure, Loss, End Stage Renal Disease

SOS: Sinuzoidal Obstruksiyon Sendromu

SPSS: Statistical Package for the Social Sciences

TBI: Total Vücut Işınlaması

TG: Trigliserit

ŞEKİLLER

ŞEKİL 1 Hematopoetik kök hücre nakli: Otolog ve allojenik nakil basit şekilsel sunum

ŞEKİL 2 Transplantasyon sonrası ilk 30 gün takip kreatinin düzeyleri

ŞEKİL 3 Transplantasyon sonrası ilk 30 gün takip kreatinin klirens düzeyleri

ŞEKİL 4 Akut Böbrek Hasarı Gelişen ve Gelişmeyen Gruplar arasında takip süresince haftalık kreatinin düzeyleri karşılaştırması

ŞEKİL 5 Altıncı gün de bakılan idrar N-GAL ve 24 saat sonra bakılan kreatinin klirensi arasındaki İlişki

TABLOLAR

Tablo 1 Allojenik Hematopoetik Kök Hücre Naklinde Akut Böbrek Hasarı Gelişiminde Rol Oynayan Risk Faktörleri

Tablo 2 AKIN ve *RIFLE* Kriterleri

Tablo 3 AKIN Kriterleri

Tablo 4 Hastaların Demografik Özellikleri

Tablo 5 AHKHN Öncesi Bazal Laboratuvar Parametreleri

Tablo 6 Takip Süresince serum Sistatin-C ve İdrar N-GAL düzeyleri

Tablo 7 Serum Sistatin- C ve Serum kreatinin Düzeyleri Arasındaki İlişki

Tablo 8 Serum Sistatin- C ve Kreatinin Klirensi Düzeyleri Arasındaki İlişki

Tablo 9 İdrar N-GAL ve Serum Kreatinin Düzeyleri Arasındaki İlişki

Tablo 10 İdrar N-GAL ve Kreatinin Klirensi Düzeyleri Arasındaki İlişki

Tablo 11 Akut Böbrek Hasarı Gelişimini Etkileyen Risk Faktörleri (Tek Değişkenli Cox Modeli)

Tablo 12 Akut Böbrek Hasarı Gelişimini Öngören Faktörler (Tek Değişkenli Cox Modeli)

Tablo 13 Akut Böbrek Hasarı Gelişimini Öngören Faktörler (Çok Değişkenli Cox Modeli*)

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Hematopoetik kök hücre nakli (HKHN) kemik iliği veya immun sistemi herhangi bir etmenle zarar görmüş kişilerde, hematopoetik sistemin yeniden rejenerasyonunu sağlamak amacıyla *pluripotent* kök hücrelerin alıcıya nakledilmesidir[1]. Hematopoetik kök hücre nakli, hem malign olmayan immun yetmezlikler hem de hematolojik veya solid organ maligniteleri gibi birçok hastalıkta günümüzde yaygın bir tedavi modeli olarak kullanılmaktadır[2]. Hematopoetik kök hücre nakli, donör kaynağına göre singenik, otolog ve allojenik, akrabalık ilişkilerine göre akraba ve akraba dışı olarak uygulanır.

Kök hücre naklinin tipi, hastanın primer hastalığı, yaşı, hastalık durumu ve komorbiditeleri gibi unsurlar göz önüne alınarak, bazı skorlama sistemleri ile hastalar değerlendirilip karar verilir. *Hematopoietic stem cell transplantation-spesific comorbidity index* (HCT-CI) transplantasyona hazırlanan hastaların risk skorlamasında ve bireysel tedavi kararı aşamasında yarar sağlamaktadır[3].

Kök hücre naklinde kullanılan hazırlama rejimleri, hastanın altta yatan hastalığını eradike etmek ve allojenik nakil serilerinde nakil yapılan iliğin rejeksiyonunu engellemek amacı ile hastaya yeterli düzeyde immünsupresyon sağlamak için planlanan kemoterapi ve/veya radyoterapi protokolleri olup, yoğunlaştırılmış (myeloablatif) veya yoğunluğu azaltılmış rejimler (nonmyeloablatif) olarak ikiye ayrılır. Hastanın genel değerlendirilmesi sonucuna göre hangi rejimin verileceğine karar verilir[4, 5].

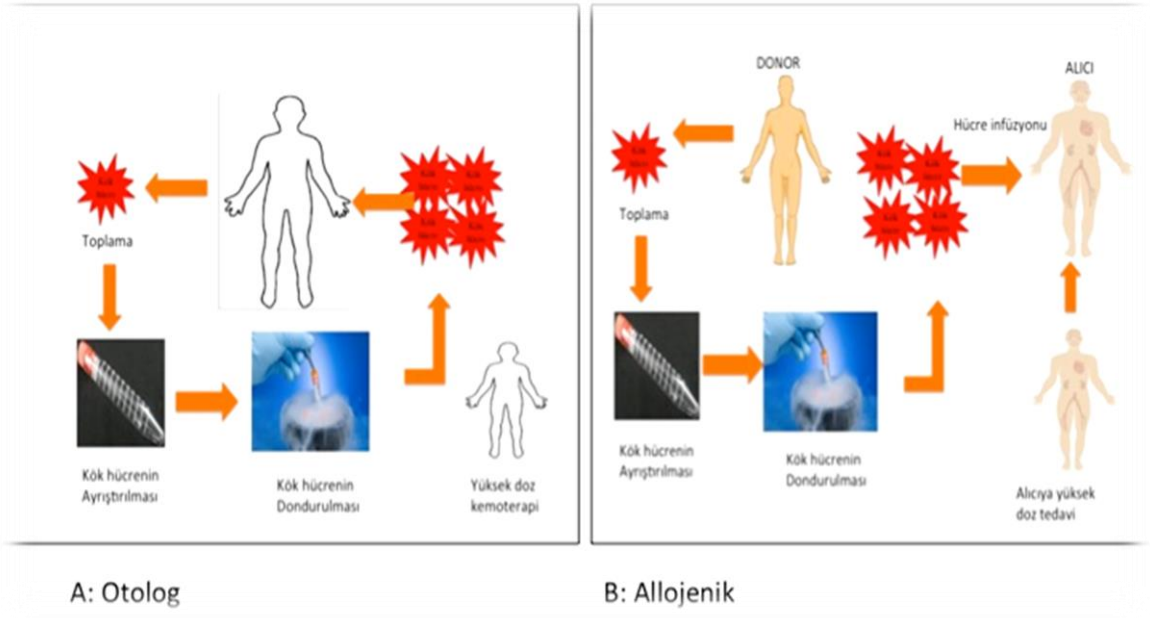
Hematopoetik kök hücre naklinin erken ve geç dönemde görülen birçok komplikasyonu mevcuttur. Akut böbrek hasarı (ABH), bu komplikasyonlar içinde sık rastlananlardan bir tanesidir. Hematopoetik kök hücre nakli ilişkili ABH, genellikle HKHN nakli sonrası ilk 100 günde ortaya çıkan kreatinin düzeyindeki artma olarak tanımlanmaktadır[6]. Hematopoetik kök hücre nakli sonrası ABH insidansı ortalama % 21-% 73 arasında geniş bir aralıkta bildirilmektedir[6-9]. Transplantasyon sonrası ABH'nın, uzun dönemde hem kronik böbrek hastalığı gelişmesi açısından hem de hastalıktan bağımsız artmış mortalite için risk faktörü olması nedeniyle, bu hasta grubunda renal fonksiyonların takibi ve dikkatle değerlendirilmesi önemlidir[10-13].

Bu çalışmada, allojenik HKHN yapılmış hasta grubunda, akut böbrek hasarı (ABH) insidansı ve bu hasta grubunda ABH'nın erken göstergesi olarak serum sistatin-C düzeyi ve idrar nötrofil jelatinaz ilişkili lipokallin (N-GAL) düzeylerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.Hematopoetik Kök Hücre Nakli

Hematopoetik kök hücre nakli, kemik iliği veya immun sistemi herhangi bir etmenle zarar görmüş kişilerde, hematopoetik sistemin yeniden rejenerasyonunu sağlamak amacıyla, *pluripotent* kök hücrelerin alıcıya nakledilmesidir[1] (Şekil1). Kök hücrenin hastanın kendisinden (otolog) ya da başka bir kişiden (allojenik) alınarak ilk kez kullanılması tarihi 45 yıl öncesine dayanmakta [14], günümüzde ise hem malign olmayan immun yetmezlikler, hem de hematolojik veya solid organ maligniteleri gibi birçok hastalıkta yaygın bir tedavi modeli olarak kullanılmaktadır[2].



Şekil 1: Hematopoetik Kök Hücre Nakli: Otolog ve allojenik nakil basit şekilsel sunum

2.1.1.Kök Hücre Kaynakları

Iliak krestden harvest yöntemi ile toplanan kemik iliği uzun yıllar HKHN için temel kaynağı oluşturmuştur. Ancak 1990' lı yıllarda, periferik kandan elde edilen kök hücreler HKHN' de kaynak olarak kemik iliğinin yerini almaya başlamıştır[15]. Kök hücreler belli mobilizasyon rejimleri ile kemik iliğinden periferik kana yönlendirilmekte ve periferik kandan aferez yöntemi ile toplanmaktadır. Periferik kanın malign hücre içerme olasılığının daha az olması, yüksek sayıda kök hücrenin toplanabilmesi ve myeloablatif tedaviden sonra periferal kök hücre naklinde daha kısa süreli sitopeni olması, periferik kök hücrelerinin kullanımının, kemik iliği kök hücrelerine kıyasla avantajları arasındadır[16]. Kordon kanı da hematopoetik kök hücrelerden zengin diğer bir kaynak olup, transplantasyonda kullanılabilmektedir.

2.1.2.Kök Hücre Nakli Çeşitleri

i.Singenik: Tek yumurta ikizleri gibi genetik olarak tam uyumlu bireyler arasında yapılır.

ii.Otolog: Hastanın kendisinden toplanan hematopoetik kök hücrelerin yüksek doz kemoterapi ve/veya radyoterapi sonrası hastanın kendisine geri verilmesi esasına dayanır. Özellikle *graft versus host hastalığı* (GVHH) riskinin olmaması ve yaşlı hastalarda uygulanabilmesi avantajları arasındadır. Otolog HKHN yüksek doz kemoterapiye cevap veren tümörlerde de kullanılmaktadır[17].

iii.Allojenik: Allojenik Hematopoetik kök hücre nakli (AHKHN), ikiz olmayan akrabalardan ya da akraba dışı bireylerden alınan kök hücrelerin

kullanılması esasına dayanmaktadır[18]. Standart olarak, AHKHN'de, hematopoetik büyüme hormonları ile *engraft* oluşumunun hızlandırılması ve donör hücrelerinin hastaya infüzyonu sonrası hematolojik düzelmenin sağlanması hedeflenmektedir[19]. Allojenik kök hücre naklinin en önemli komplikasyonu olan GVHH riskini azaltmak amaçlı olarak, hastalara hücre infüzyonu sırasında immunsupresif tedaviler uygulanmaktadır[20].

2.1.3.Allojenik Hematopoetik Kök Hücre Naklinde Hasta Seçimi

Allojenik HKHN uygulanmasından önceki hastalık evresi, hem relaps riski, hem yüksek toksisite riski hem de immünolojik komplikasyonların riski açısından önem taşımaktadır. Eğer AHKHN, erken evrede yapılacak olursa GVHH' na daha az sıklıkla rastlanmaktadır.

Allojenik hematopoetik kök hücre nakli, akut lösemi hastaları için birinci veya ikinci remisyondan sonra, lenfoid neoplaziler için çoklu tedaviler (otolog kök hücre nakli de dahil olmak üzere) sonrasında başarısızlık var ise uygulanmaktadır. Myelodisplastik sendrom (MDS) hastalarında ise blastik evreye geçene kadar beklenmesi önerilmektedir. Kronik myelositik lösemi (KML) hastalarında, kronik faz transplantasyon için önerilen fazdır.

Allojenik kök hücre nakli, tedaviye bağlı morbidite ve mortalite riskinin çok yüksek olması nedeniyle zayıf prognoza (konvansiyonel tedavi ile 5 yılda % 50' den az sağ kalım) sahip olan hasta gruplarına uygulanmaktadır. *Hematopoietic stem cell transplantation- spesific comorbidity index* (HCT-CI) transplantasyona hazırlanan hastaların risk skorlamasında ve bireysel tedavi kararı açısından yarar

sağlamaktadır[3]. Örneğin; yüksek hastalık, düşük transplant skoru olan hastalar öncelikle HKHN' e, düşük hastalık riski ve yüksek transplant skoru olan hastalar ise diğer tedavi seçeneklerine yönlendirilebilmektedir[14].

2.1.4.Hazırlama Rejimleri

Nakilden hemen önce hastaya uygulanan tedavi rejimidir. Hastanın altta yatan hastalığını eradike etmek ve allojenik nakil serilerinde nakil yapılan iliğin rejeksiyonunu engellemek amacı ile hastada yeterli düzeyde immünsupresyon sağlamak için planlanır. Otolog hematopoetik kök hücre naklinde hazırlama rejimi olarak verilen kemoterapide asıl amaç, tümör kitlesini yok etmektir. Hücre infüzyonu, kemoterapiye bağlı gelişen aplazi süresini kısıtlamak amaçlı yapılmaktadır.

Allojenik hematopoetik kök hücre naklinde ise kemik iliği baskılayıcı çok yüksek doz kemoterapi ve total vücut radyoterapisi (TBI) uygulanmasının, yeni engraft için serbest ortam sağlamak adına gerekli olduğu düşünülmekle birlikte, son yıllarda tedavi dozlarının engraftın rejeksiyonunu engelleyecek düzeyde kullanılmasının yeterli olduğu söylenmektedir[21].

Yoğunlaştırılmış (myeloablatif) hazırlama rejimleri, tek ajan yada kombine ajanlarla yapılmakta olup, kemik iliğindeki hematopoetik hücreleri hasarlayarak bir ile üç hafta içinde derin pansitopeni ile sonuçlanmaktadır. Myeloablatif rejim kullanımında amaç, kanseri eradike etmek ve engraft devamlılığı için bazal immunsupresyon sağlamaktır[4]. Total vücut ışınlaması ise, myeloablatif ve kemoterapinin ulaşamayacağı bölgelere kadar ulaşabilen bir immunsupresyon

tekniği olup bölünmüş dozlarda uygulanarak toksisitesinin azaltılması hedeflenir [1]. Bölünmüş dozlarda TBI ile siklofosfamid kombinasyonu 1980' li yıllardan beri standart hazırlama rejimi olarak kullanılmıştır[1]. Total vücut ışınlamasının yarattığı toksik etkilerden dolayı zaman içerisinde radyasyonsuz rejimler de ortaya atılmıştır. Günümüzde sık kullanılan myeloablatif rejimler; siklofosfamid+total vücut ışınlaması, busulfan+siklofosfamid ve busulfan+fludarabin içeren kombinasyonlardır[1].

Yoğunluğu azaltılmış (nonmyeloablatif) rejimlerde ise temel prensip verici T hücrelerinin alıcıdaki tümör ile (graft versus tümör etkisi) savaşmasıdır. Amaç allojenik engrafmana immunolojik direnci ortadan kaldırmak için immünsupresyonun sağlanmasıdır. Düşük doz TBI ile beraber immunsupresif ilaçlar (fludarabin gibi) ve takibinde donör lenfosit infüzyonu (graft-versus-tümör etkisini devam ettirmek amaçlı) gibi protokolleri içeren nonmyeloablatif rejimler daha çok yaşlı ve diğer organ disfonksiyonu bulunan hastalarda tercih edilmektedir. [5].

2.1.5.Hematopoetik Kök Hücre Naklinin Komplikasyonları

Erken Dönem Komplikasyonlar: Erken dönemde mukozit en ciddi problemlerin başında gelmektedir. Tedavide kullanılan yüksek doz sitotoksik ajanlar, mitotik aktivitesi yüksek olan tümör hücrelerini hedeflerken, diğer yandan mitotik aktivitesi yüksek olan sindirim sistemi mukozasını da etkileyerek mukozit tablosunu oluşturmaktadırlar [22]. Orofarengeal ve intestinal mukozit tablosunun, hastanın konforunu, sıvı alımını ve beslenmesini belirgin derecede bozan önemli

bir komplikasyon olması nedeniyle, hastanın beslenme ve sıvı desteği bu dönemde dikkatle verilmeli ve sekonder enfeksiyonlar ile akut böbrek hasarı açısından hasta sıkı takip edilmelidir.

Erken dönemde önemli ve sık karşılaşılan bir diğer komplikasyon, ağrılı hepatomegali, sarılık, hipervolemi tablosu ile karakterize eski adıyla '*Venookluzif Hastalık*' yeni adıyla '*Sinuzoidal Obstruksiyon Sendromu*' (SOS)' dur[23]. Ciddi SOS hastalarında renal yetmezlik ve solunum yetmezliği tabloları görülebilmektedir. Total vücut ışınlaması, siklofosfamid, busulfan ve birçok diğer hazırlama rejimleri SOS' a neden olabilmektedir. Bu korkulan komplikasyon, doz azaltımlarının en önemli nedenidir. Etkin bir tedavisi olmaması nedeniyle korunma çok kritiktir. Hazırlama rejimlerinde fludarabinin, siklofosfamid yerine kullanılması ya da doz azaltılmış tedaviler sayesinde, son yıllarda SOS görülme sıklığının azaldığı bildirilmektedir[24].

Mortalitesi yüksek bir diğer komplikasyon ise patogenezinde donör lenfositlerinin, alıcı akciğerine olan direkt saldırısının düşünüldüğü transplant ilişkili akciğer hasarıdır. Mortalite oranı % 60 olarak bildirilmektedir[25].

Bir diğer komplikasyon, hasta kaybının en sık nedenlerinden biri olan enfeksiyonlardır. Hazırlama rejimlerinin neden olduğu mukozit tablosu, kateterler, nötropeni ve yaygın immun yetmezlik tablosu enfeksiyon riskini artırmaktadır. Azaltılmış dozların kullanıldığı nonmyeloablatif rejimler sayesinde her ne kadar erken dönem enfeksiyon riskinin azaldığı bildirilse de, geç dönem de riskin benzer olduğu söylenmektedir[1].

Graft versus Host Hastalığı, allojenik kök hücre naklinin en önemli komplikasyonudur[1]. Cilt, gastrointestinal sistem ya da karaciğerde görülebilmektedir. Bulantı, kusma, karın ağrısı, diyare, sarılık klinik olarak rastlanabilecek bulgularıdır. GVHH riskinin metotreksat ve kalsinörin inhibitörleri (siklosporin ve takrolimus) profilaksi tedavileri ile azaldığı bildirilmektedir[26]. Dozu azaltılmış total lenfoid ışınlama ve anti-timosit globülin kullanımı GVHH riskini azaltıcı diğer yaklaşımlardır[20]. GVHH gelişen hastalarda tedavide yüksek doz prednizon (1-2 mg/kg/gün) klinik cevaba göre haftalar veya aylarca kullanılabilmektedir[1]. Yanıtsız olan hasta gruplarında, Anti-T hücre antikorları, alemtuzumab, anti-tümör nekroz faktör alfa, sirolimus ve mikofenolat mofetil gibi diğer ajanlar kullanılabilmektedir.

Geç Dönem Komplikasyonları: Transplantasyon sonrası uzun dönem yaşayan birçok hasta genellikle aktif ve sağlıklıdır. Uzun dönemdeki en önemli komplikasyon kronik GVHH' dir. Hastalık, genellikle self-toleransın kaybına bağlı olarak ortaya çıkmakta, skleroderma, sjögren sendromu, bronşiyolit, keratokonjunktivitis sicca, özefagial darlık, malabsorpsiyon, kolestaz, sitopeni, immunsupresyon gibi tablolarla görülebilmektedir[27].

Geç dönemde görülebilecek diğer önemli komplikasyonlar, infertilite, çocuklukta büyüme ve gelişme problemleri, artmış sekonder malignite riskidir.

2.1.6. Komplikasyonların Önlenmesinde Kullanılan Profilaksiler

Graft versus host hastalığının profilaksisinde genellikle immunsupresyon olarak kalsinörin inhibitörleri (siklosporin, takrolimus), mikofenolat mofetil ile beraber metotreksat kullanılabilmektedir. Profilaksi genellikle +80. Güne kadar devam etmektedir. Enfeksiyonlar için ise asiklovir, trimetoprim-sulfametoksazol, ofloksasin, flukonazol ve viremik hastalarda pre-emptif gansiklovir ya da foskarnet kullanılabilmektedir[28].

2.2 Akut Böbrek Hasarı ve Hematopoetik Kök Hücre Nakli

Dünya çapında yıllık ortalama 30.000- 40.000 civarında kök hücre nakli yapıldığı rapor edilmektedir. Kök hücre nakli sonrasında hasta sağ kalımlarında yüz güldürücü yanıtlar olmasına rağmen, renal hasar sık karşılaşılan ve sonuçları etkileyen önemli bir komplikasyondur[11].

Akut böbrek hasarı, genellikle HKHN sonrası ilk 100 günde ortaya çıkan kreatinin düzeyindeki artma olarak tanımlanmaktadır[6]. HKHN sonrası ABH insidansı ortalama % 21-% 73 arasında geniş bir aralıkta bildirilmektedir[6-9].

Myeloablatif rejimlerin uygulandığı allojenik kök hücre nakli yapılan hastalarda, ABH genellikle ilk 2-4 hafta içinde ortaya çıkmaktadır[9, 29]. Bir çok retrospektif çalışma ile, allojenik ve otolog kök hücre nakli sonrası, ABH insidansı değerlendirilmiş ve özellikle allojenik nakil sonrasında ABH sıklığının daha fazla olduğu bildirilmiştir[28].Yüz kırk hastanın retrospektif olarak incelendiği bir çalışmada, AHKHN yapılan hastalarda ABH insidansının % 27, otolog nakil yapılan grupta % 12 oranda olduğu görülmüştür. Aynı zamanda

allojenik nakilli olan hastaların daha fazla diyalize gereksinimi olduğu saptanmıştır[9]. Ülkemizden yapılan, 47 hastanın prospektif olarak transplantasyon sonrası ilk 100 gün takip edildiği bir başka çalışmada ise otolog nakil (% 52) ile karşılaştırıldığında, AHKHN yapılan grupta % 91 insidans oranı ile istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek ABH geliştiği bildirilmiştir[30].

Yapılan çalışmalar, AHKHN'nın, otolog kök hücre nakline göre daha ağır renal hasar ile ilişkili olduğunu göstermiştir[8, 31]. Özellikle otolog kök hücre nakli sonrası GVHH riski olmayışı nedeniyle kalsinörin inhibitörlerinin kullanılmaması, bu farkı yaratan önemli nedenlerden biri olarak ileri sürülmektedir[32, 33]. Ayrıca, SOS kullanılan hazırlama rejimlerine bağlı olarak AHKHN' de daha sık karşımıza çıkmaktadır[6, 23].

Nonmyeloablatif rejimlerin kullanıldığı AHKHN'de ise daha yaşlı, daha fazla komorbiditeleri olan hastalar seçilmesine rağmen ABH insidansı, myeloablatif rejim alan hasta gruplarına göre daha düşüktür[34]. Myeloablatif rejimlerin uygulandığı AHKHN hastalarının tam tersine, bu hasta grubunda ABH ilk 3 ayda herhangi bir zamanda ortaya çıkabilmektedir[34]. Akut böbrek hasarı gelişimi için risk faktörü olarak myeloablatif ve nonmyeloablatif rejim alan AKHN hastalarını karşılaştıran bir çalışmada, myeloablatif rejimde kullanılan hazırlama rejimlerinin ABH insidansını 4.8 kat artırdığı saptanmıştır[8].

2.2.1. Allojenik Hematopetik Kök Hücre Naklinde ABH Gelişiminde Rol Oynayan Risk Faktörleri

Hematopoetik kök hücre nakli sonrası gelişen ABH patogenezinde rol oynadığı düşünülen etmenler Tablo 1' de sıralanmıştır.

Tablo 1: Allojenik Hematopoetik Kök Hücre Naklinde Akut Böbrek Hasarı Gelişiminde Rol Oynayan Risk Faktörleri
Tümör Lizis Sendromu
Sepsis
Nefrotoksik İlaçlar
Sinuzoidal obstrüksiyon sendromu
Transplant İlişkili Trombotik mikroanjiopati

AHKHN: Allojenik hematopetik kök hücre nakli, ABH: Akut böbrek hasarı

Tümör Lizis Sendromu: Genellikle sitotoksik tedaviler sonrası kemoterapiye çok duyarlı, yüksek tümör yükünün lizisi sonucu, hücre içinde bulunan ürik asit, nükleik asitler ve fosforun sistemik dolaşıma geçişi ile ortaya çıkan bir sendromdur[35, 36].Bu sendromda renal hasar, hiperürisemi ve hiperfosfatemiye bağlı olarak ortaya çıkan tubuler disfonksiyondur. Tümör lizisi esnasında gelişen hiperürisemi, renal vasküler ve tübüler hasara neden olan pro-oksidatif ve inflamatuar mediatörlerin üretiminden sorumlu tutulmaktadır. Aynı zamanda hiperfosfatemi ile renal tubuler bölgede kalsiyum pirofosfat depolanması da renal hasarda önemli rolü bulunmaktadır.[37-39]. Hematopoetik kök hücre nakli

sırasında reziduel hastalığı olan özellikle lenfoproliferatif hastalığı olan gruplarda karşımıza çıkabilir

Sepsis: Transplantasyon sonrası gelişen sepsis en önemli hasta kaybı nedenlerindendir. Sepsiste erken dönemde oluşan sistemik arteriolar vazodilatasyon ve kapiller kaçak, renal hipoperfüzyona neden olmaktadır. Daha geç dönemde ortaya çıkan vazokonstrüksiyon ise renal perfüzyonu daha da azaltmaktadır[40]. Aynı zamanda, etkene yönelik kullanılan geniş spektrumlu antimikrobiyal ajanların çoğu nefrotoksiktir.

İlaçlar: Kalsinorin inhibitörleri (siklosporin, takrolimus) AHKHN' de GVHH' yı engellemek amaçlı sıklıkla kullanılmaktadır. Bu grup ilaçlar, potent vazokonstrüktor etkileri nedeniyle nefrotoksik olarak bilinmektedirler. Bununla birlikte, bazı çalışmalarda, siklosporinin kan düzeyi ile ABH arasında ilişki saptanmamıştır[10, 29]. Transplantasyon sonrası hastaların enfeksiyöz ajanlarla sık karşılaşması nedeniyle nefrotoksik nitelikte antibiyotikler birçok hastada sıklıkla kullanılabilmektedir. Özellikle antifungal tedavilerden amphoterisin B' nin hem konvansiyonel hem de lipozomal formları distal tübüllere olan direkt toksisiteleri, renal vazokonstruktor etki ile renal perfüzyonu azaltmaları ve sonuç olarak glomeruler filtrasyon hızını (GFH) azaltmaları sebebiyle sıklıkla ABH' ya neden olmaktadır[6].

Hepatik Sinuzoidal Obstrüksiyon Sendromu: Sinuzoidal obstrüksiyon sendromu (SOS), özellikle myeloablatif AHKHN' de karşımıza çıkan radyo-kemoterapiye bağlı gelişen, sinüzoidal endotelial hasar ile karakterize akut portal

hipertansiyon tablosudur. Özellikle yüksek doz siklofosfamid ve ≥ 12 Gy TBI tedavileri sonrasında görülebilmektedir. Sinuzoidal obstruksiyon sendromu, transplantasyondan birkaç gün sonra, sıvı retansiyonu, idrar sodyum atılımında azalma, periferal ödem ve kilo artışı ile kendisini gösterir. En önemli semptom ve bulguları, hepatomegali, sağ üst kadran ağrısı, asit, serum aminotransferaz ve bilirubin düzeylerinde yükselmedir. Bu bulgular genellikle renal yetmezlikten önce oluşur. Sinuzoidal obstrüksiyona bağlı oluşan portal hipertansiyon renal hipoperfüzyona neden olur. [6, 23]

Hematopoetik Kök Hücre Nakli İlişkili Trombotik Mikroanjiopati: Trombotik mikroanjiopatiler, trombotik trombositopenik purpura ve hemolitik üremik sendromu kapsayan hastalıklardır. Genellikle transplantasyon sonrası ilk 20-90.günlerde görülebilir. Etyoloji, siklosporin, yüksek doz kemoterapi, TBI yada GVHH' nın direkt yarattığı endotelial hasar olarak bilinmektedir [41-43]. Klasik trombotik mikroanjiopatilerin aksine, transplantasyon sonrası gelişen trombotik mikroanjiopatide plazmaferez tedavisine yanıt alınmamakta, bu durumdan ise patogenetik mekanizmanın farklı olması sorumlu tutulmaktadır. Bu nedenle, transplantasyon sonrası trombotik mikroanjiopatilerde tedavi, altta yatan etkeni ortadan kaldırmaya yönelik olmalıdır[41].

Albüminuri: Literatürde, +100. günde albuminuri insidansı % 64 olarak bildirilmektedir[44]ve akut GVHH ile ilişkilendirilmektedir. GVHH' da ortaya çıkan inflamasyon ile tubuler hasar meydana gelmekte, bu da subklinik olarak albüminuriye neden olabilmektedir[44].

2.2.2. Hematopoetik Kök Hücre Nakli Hastalarında Akut böbrek Hasarı Tanımlaması

Geçmişte ABH'nın nicel tanımlaması ile ilgili fikir birliği olmaması nedeniyle, AHKHN' de ABH insidansını değerlendiren çalışmalarda farklı tanımlamalar kullanılmıştır [34, 45]. *Acute Dialysis Quality Initiative* (ADOQI) grubunun öncelikle RIFLE (*Risk, Injury, Failure, Loss, End Stage Renal Disease)* sonrasında da AKIN(*Acute Kidney Injury Network*) belirlemesi ile ABH tanımlaması standardize edilmiş (Tablo 2) , AHKHN hastalarında da bu kriterlerin kullanılması hastaların ortak bir dilde değerlendirilebilmesine olanak sağlamıştır[46, 47].

TABLO 2: *AKIN* ve *RIFLE* KRİTERLERİ

AKIN [47]		**RIFLE [46]**	
GFH Kriterleri		**GFH Kriterleri**	
Evre 1	sKr≥ 0.3 mg/dl artış ya da bazal kreatinden 1.5-1.9 kat artış	**Risk**	sKr x1.5 GFH >% 25 azalma (1-7 gün)
Evre 2	sKr≥2-2.9 kat artış	**Injury**	GFH>%50 azalma s Kr x2
Evre 3 sKr≥3 kat artış yada sKr> 4 mg/dL olan hastalarda akut 0.5 mg/dL artış RRT ihtiyacı		**Failure**	GFH>%75 azalma sKr x3 sKr=4 mg/dl—0.5 mg/dL kr artışı
		Loss	4 haftadan uzn süren ABH
		ESRD	3 aydan uzun süren renal fonksiyon bozukluğu

skre; serum kreatinin, RRT; Renal replasman tedavisi; GFH; glomeruler filtrasyon hızı, ABH;Akut böbrek hasarı

Ancak, bu yöntemlerin erken tanı ile ilişkili oluşturduğu sorunlar, ABH tanısında gecikme ile hem kronik böbrek hastalığına ilerleme, hem de mortalite

riskinin artışı, ABH' da yeni tanısal belirteçlerin arayışını başlatmıştır. Akut ve/veya kronik böbrek hasarında renal fonksiyonları değerlendirmek amaçlı yeni belirteçler tıp-bilim dünyasına sunulmaktadır[48]. Bunların içerisinde sistatin-C güvenilir sonuçlar yansıtması nedeniyle sık kullanılmaya başlanmıştır. Sistatin-C, 13 kDa ağırlığında düşük molekül ağırlıklı bir protein olup, kapiller endotel, glomeruler bazal membran ve visseral epitelden oluşan glomerular filtrasyon bariyerinden tamamen filtre olmakta ve tamamına yakını proksimal tubülden geri emilmektedir[49]. Bu nedenle bu protein sadece glomeruler filtrasyonun bir göstergesi olmayıp, aynı zamanda renal disfonksiyonun erken evrelerini de gösterebilmektedir. Allojenik HKHN hastalarında sistatin-C düzeyi, Muto ve arkadaşları tarafından daha önce çalışılmış ve renal disfonksiyonun değerlendirilmesinde kreatinin düzeyine göre daha üstün bir belirteç olduğu bildirilmiştir[50].

Yeni belirteçler içerisinde diğer gelecek vaat eden belirteçler, serum ve idrar nötrofil jelatinaz ilişkili lipokallin (N-GAL), idrar IL-18 ve *Kidney Injury Molecul-1* olarak sayılabilir.

Nötrofil jelatinaz ilişkili lipokallin, lipokallin protein ailesine ait idrarda ekskresyona uğrayan, idrarda saptanabilen 25 kDa ağırlığında, parçalanmaya dirençli bir proteindir[51]. Nötrofil jelatinaz ilişkili lipokallin, iskemik ya da toksik hasar ile yüksek oranda renal kortikal tubüllerde, kanda ve idrarda birikebilmekte ve bu özelliğiyle akut böbrek hasarının tanısında erken kullanılabilecek, sensitif ve non-invaziv bir belirteç olarak gözükmektedir. [52,

53]. Fakat, HKHN hasta grubundaki kullanılabilirliği ile ilgili literatürde veri mevcut değildir.

2.2.3.Hematopoetik Kök Hücre Nakli Sonrası Gelişen Akut Böbrek Hasarı ve Uzun Dönem Sonuçları

Myeloablatif ve nonmyeloablatif AHKHN sonrası kronik böbrek yetmezliği insidansı yapılan serilerde % 3.6-89 arasında bildirilmektedir[13]. Kronik böbrek yetmezliği gelişmesi için başlıca risk faktörleri arasında, cinsiyet, yaş, renal hastalık öyküsü, HKHN tipi, TBI, akut GVHH, SOS gelişimi, nefrotoksik ajanlara maruziyet, post-transplant ABH öyküsü ve uzun dönem siklosporin kullanımı olarak sayılabilir [13, 54, 55].

Genel popülasyonda, ABH ile kısa ve uzun dönem mortalite arasında kuvvetli ilişki olduğu bilinmektedir[56, 57]. Myeloablatif ve non-myeloablatif HKHN sonrasında ABH gelişen hastalarda da primer tanıdan bağımsız, kısa ve uzun dönem artmış mortalite riskleri bildirilmiştir[10-12].

Özellikle AHKHN hasta grubunda, ilk 2-4 hafta yüksek oranda saptanan akut böbrek hasarının, hem mortaliteyi artırıcı etkisi, hem de uzun dönemde kronik böbrek hastalığı gelişimi için risk oluşturması göz önüne alındığında, daha duyarlı belirteçler kullanılarak hasarın önceden belirlenmesi ve böylece ilerleyici fonksiyon bozukluğu oluşmadan müdahale edilmesi, komplikasyonların önlenmesi açısından büyük önem taşımaktadır.

Bu çalışmada, AHKHN olan hastalarda akut böbrek hasarı gelişme insidansının (AKIN evrelemesini kullanarak) incelenmesi ve bu hasta grubunda

serum sistatin-C düzeyi ve idrar N-GAL düzeylerinin erken dönemde renal fonksiyon bozukluğunu belirlemedeki etkinliğinin araştırılması planlanmıştır.

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma, Etik Kurul onayı alındıktan sonra Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Kemik İliği Transplantasyon Ünitesinde Aralık 2009- Haziran 2011 yılları arasında allojenik kök hücre nakli yapılmak üzere yatırılan hastalarla yapılmıştır.

3.1.Hastalar

Çalışmaya Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Kemik İliği Transplantasyon Ünitesi'ne allojenik kök hücre nakli yapılmak üzere yatırılan 50 hasta dâhil edilmiştir. Çalışmaya kabul edilen hastalardan bilgilendirilmiş onam formu alındıktan sonra, dosya numaraları, yaş, cinsiyet, primer hastalık, tanı tarihi ve transplantasyona giriş hastalık durumu bilgileri kaydedilmiştir. Hastalara yapılacak kök hücre naklinin tipi, donör akrabalığının olup olmadığı ve uygulanacak olan hazırlama rejimi kaydedilmiştir.

3.2.Hazırlama Rejimleri ve Profilaksi Tedavileri

Myeloablatif rejim kullanılan hastalarda üç farklı rejim uygulanmıştır. Siklofosfamid+ Busulfan protokolünde, siklofosfamid 60 mg/kg/gün (-7, -6 günlerde) ile Busulfan 0.8 mg/kg/x4 gün (-5, -4, -3, -2 günlerde); TBI+Siklofosfamid protokolünde, TBI 2x200 cGy/gün (-6,-5,-4. günlerde) ile siklofosfamid 60 mg/kg/gün (-3,-4. günlerde); TBI+siklofosfamid+tiotepa protokolünde, TBI 2x200 cGy/gün (-7, -5. günlerde), siklofosfamid 60 mg/kg/gün (-4, -3. günlerde) ve tiotepa 3000 mg/m^2/gün (-2 gün); Tiotepa+melfalan+fludarabin protokolünde ise tiotepa 10 mg/m^2/gün (-7.gün),

melfalan 140 mg/m^2/gün (-8. gün) ve fludarabin 40 mg/m^2/gün (-6,-5,-4 ve -3. günlerde) uygulanmıştır.

Nonmyeloablatif rejim uygulanan hastalarda ise kullanılan rejimler; ATG+siklofosfamid+fludarabin protokolünde, ATG 2.5 mg/kg/gün (-6, -3. günlerde), siklofosfamid 300 mg/m^2/gün (-6, -3. Günlerde) ve fludarabin 30 mg/m^2/gun (-6, -3. günlerde); Fludarabin+melfalan protokolünde, fludarabin 30 mg/m^2 (-6, -2. gün), melfalan 140 mg/m^2/gün (-2. gün); Fludarabin+ATG+Busulfan protokolünde ise fludarabin 30 mg/m^2/gün (-10, -5. gün), Busulfan 0.8 mg/kg/x4 gün ve ATG 2.5 mg/kg/gün (-4, -3, -2 ve -1. günler) olarak uygulanmıştır.

Graft versus host hastalığı profilaksisi amaçlı olarak hastalar intravenöz siklosporin (5 mg/kg/gün) sıfırıncı saat ilaç kan düzeyi 200-300 ng/mL olacak şekilde ayarlanmıştır. Aktif GVHH saptanmadığı takdirde + 80. günde kesilmiştir. Ayrıca methotrexate 15 mg/m^2 +1. gün ve 10 mg/m^2 +3, +6, +11. günlerde uygulanmıştır.

Enfeksiyon profilaksisine yönelik olarak flukanazol, ofloksasin, trimetoprim-sulfmetaksozol ve asiklovir tedavileri verilmiştir.

3.3. Laboratuar İncelemeleri

Hastaların hepsinden -7. gün, infüzyongünü (0. gün), +7, +14, +21 ve +28. günlerde hemoglobin, beyaz küre, trombosit düzeyleri, kan üre nitrojeni (BUN), kreatinin, sodyum, potasyum, kalsiyum, fosfor, total protein, albumin düzeyleri, kreatinin klerensleri ve tam idrar tetkiki kaydedilmiştir. Ayrıca +6, +13, +20 ve

+27. günlerde ek olarak kan kreatinin düzeyi ve kreatinin klerensleri kaydedilmiştir. Hastalardan nakil öncesi 24 saatlik idrar toplanarak volüm, kreatinin, protein düzeyleri kaydedilmiştir. Haftalık takiplerde kreatinin klerensi 'Modified Diet in Renal Disease' (MDRD) eşitliğine göre hesaplanmıştır[58].

3.3.1. Serum Sistatin-C İncelemesi

Hastaların hepsinden -7. gün, infüzyon günü (0. gün), +6, +13, +20 ve +27. günlerde olmak üzere toplam 6 kez jelli tüpe 5 ml periferik venöz kan alınmıştır. Kan örnekleri 3000 devirde 5 dakika santrifüj edilerek, serum örneği ayrılmış ve daha sonra çalışılmak üzere -80 Celcius derecede saklanmıştır.

Sistatin-C Çalışma Protokolu:

Serum Sistatin-C düzeyleri,BioVendor marka (BioVendor− Laboratorni medicina a.s. Czech Republic) ELISA kitleri kullanılmış ve üretici firmanın öngördüğü prosedürle çalışılmıştır.Standartlar, kalite kontroller ve serumlar, poliklonal antikorlarla (anti-human cyctatin C) kaplı kuyucuklara pipetlenip inkübe edilerek antijen-antikor bağlanması sağlanmıştır. Sonrasında, Sistatin-C için *horseradish peroksidaz* (HRP) ile konjuge edilmiş poliklonal anti-human sistatin-C antikoru pipetlenmiş ve mikroplakaya bağlanmış olan sistatin-C ile reaksiyona girmesi sağlanmıştır. Kromojenik solüsyon olan TMB eklenerek renk oluşumu başlatılmış ve uygun inkübasyon süreleri sonunda reaksiyon durdurularak absorbanslar ELISA mikroplaka okuyucuyla 450 nm'de okunmuştur. Standartlardan yola çıkılarak çizilen grafik yardımıyla numune konsantrasyonları hesaplanmıştır.

3.3.2. İdrar N-GAL İncelemesi

Hastaların hepsinden -7. gün, infüzyon günü (0. gün), +6, +13, +20 ve +27. günlerde olmak üzere toplam 6 kez sabah ilk idrar örnekleri alınmıştır. İdrar örnekleri, daha sonra çalışılmak üzere -80 Celcius derecede saklanmıştır

<u>İdrar N-GAL Çalışma Protokolu</u>

İdrar NGAL düzeylerinin tayini için BioVendor marka (BioVendor− Laboratorni medicina a.s. Czech Republic) ELISA kitleri kullanılmış ve üretici firmanın öngördüğü prosedürle çalışılmıştır. Standartlar, kalite kontroller ve numuneler (idrar), poliklonal antikorlarla (anti-human lipocalin-2) kaplı kuyucuklara pipetlenip inkübe edilerek antijen-antikor bağlanması sağlanmıştır. Mikroplakaya bağlanmış olan NGAL'in, öncelikle biotinle-işaretlenmiş poliklonal anti-human lipocalin-2 antikoruyla, sonra da streptavidin-HRP konjugatıyla bağlanması sağlanmıştır. Kromojenik solüsyon olan TMB eklenerek renk oluşumu başlatılmış ve uygun inkübasyon süreleri sonunda reaksiyon durdurularak absorbanslar ELISA mikroplaka okuyucuyla 450nm'de okunmuştur. Standartlardan yola çıkılarak çizilen grafik yardımıyla numune konsantrasyonları hesaplanmıştır.

3.4 Akut Böbrek Hasarının Değerlendirilmesi

Hastalar, akut böbrek hasarı açısından ilk 30 gün takip edilmiştir. Renal disfonksiyon AKIN kriterlerinin GFH alt kriterlerine göre belirlenmiştir[47]. AKIN kriterleri Tablo 3'de özetlenmiştir.

Tablo 3: AKIN Kriterleri[47]

Evreleme	**GFH Kriterleri**
Evre 1	sKr≥ 0.3 mg/dl artış ya da bazal kreatininden 1.5-1.9 kat artış
Evre 2	sKr≥2-2.9 kat artış
Evre 3	sKr≥3 kat artışyada sKr> 4 mg/dL olan hastalarda akut 0.5 mg/dL artış

ABHN: Akut kidney injury Network, GFH: Glomeruler filtrasyon hızı, Kr: kreatinin

3.5 İstatistiksel Analiz

Bu çalışmada elde edilen veriler SPSS 16 istatistik programında çalışılmıştır. Hasta gruplarının özellikleri için tanımlayıcı istatistik yapılmıştır. Kategorik değerler ki kare, kategorik olmayan değerler is Mann-Whitney U testi ile karşılaştırılmıştır. Hastaların takip süresince alınan haftalık kreatinin, kreatinin klerensi, kan sistatin-c ve idrar N-GAL düzeyleri arasındaki fark non parametrik Friedman testi ile incelenmiştir. Hastaların glomerular filtrasyon hızları ile serum sistatin-C ve idrar NGAL düzeylerindeki korelasyon spearman korelasyon analizi ile değerlendirilmiştir. Akut böbrek hasarını etkileyen faktörleri belirlemek için zaman bağımlı değişkenler göz önüne alınarak cox regresyon modeli uygulanmıştır. Gruplar arasındaki farkın belirlenmesinde Log-rank analizi yapılmıştır. P değerinin anlamlılık sınırı 0.05 olarak alınmıştır.

4.BULGULAR

4.1 Hastaların Demografik Özellikleri

Bu çalışmaya Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Kemik İliği Transplantasyon Ünitesinde Aralık 2009- Haziran 2011 yılları arasında allojenik kök hücre nakli yapılmak üzere yatırılan toplam 50 hasta alındı. Hastaların ortanca yaşı 29 (min-maks, 18-62) olup 35' i erkek, 15' i kadın idi (Tablo 4).

Primer hastalıklara bakıldığında 13 hasta akut miyeloid lösemi, 13 hasta akut lenfositik lösemi, 5 hasta non-hodgkin lenfoma, 5 hasta myelodisplastik sendrom, 5 hasta aplastik anemi, 2 hasta paroksismal nokturnal hemoglobinuri, 4 hasta multiple myelom, 1 hasta hodgkin hastalığı, 1 hasta bifenotipik lösemi ve 1 hasta kronik myelositik lösemi idi (Tablo 4).

Dört hastaya akrabadışı AHKHN yapıldı. Otuz hastaya myeloablatif, 20 hastaya nonmyeloablatif AHKHN yapıldı. Transplantasyona giriş hastalık durumlarına bakıldığında ise hastaların % 61,4' ü tam remisyonda, % 4.5' i minimal yanıt, %34.1' i aktif hastalığa sahipti (Tablo 4). Takipte 4' ü +14. günde, 1' i + 7. günde olmak üzere 5 hastada SOS gelişti. 4 hastada hepatik, 6 hastada gastrointestinal sistem ve 7 hastada cilt GVHH gelişti.

Tablo 4: Hastaların Demografik Özellikleri	
Özellikler	n= 50
Yaş (yıl; ortanca, min-maks)	29 (18-62)
Cinsiyet (n) (E/K)	35/15
Primer Hastalık (n, %)	
AML	13 (%26)
NHL	5 (%10)
MDS	5 (%10)
AA	5 (%10)
ALL	13 (%26)
PNH	2 (%4)
MM	4 (%1)
HH	1 (%2)
BFL	1 (%2)
KML	1 (%2)
AHKHN TİPİ (n, %)	
Myeloablatif	30 (% 60)
nonmyeloablatif	20 (%40)
Transplantasyon Sırasında Hastalık Durumu (n, %)	
Tam yanıt	27 (%61.4)
Minimal yanıt	2 (% 4.5)
Aktif hastalık	15 (% 34.1)
HCT-CI (%)	
0	% 15.8
1,2	% 63.2
3,4,5	% 21
Hazırlama Rejimleri	
Myeloablatif	
Siklofosfamid+Busulfan	18 (%36)
TBI+Siklofosfamid	11 (%22)
TBI+siklofosfamid+Tiotepa	1 (%2)
Tiotepa+Melfalan+Fludarabin	1 (%2)
Nonmyeloablatif	
ATG+Siklofosfamid+Fludarabin	6 (%12)
Fludarabin+Melfalan	11 (%22)
Fludarabin+ATG+Busulfan	2 (%4)

E; erkek, K:kadın, AML: akut miyeloid lösemi, NHL: nonhodgkin lenfoma, MDS:myelodisplastiksendrom, AA: aplastik anemi, ALL: akut lenfositik lösemi, PNH: paroksismal nokturnal hemgolobinuri, MM: multiple myelom, HH: hodgkin lenfoma, BFL: bifenositik lösemi, KML: kronik myelositik lösemi, AHKH: allojenkl hematopetik kök hücre nakli, HCT-CI: Hospital cell transplantation comorbidity index, TBI: total vücut ışınlaması, ATG: anti-timosit globulin

4.2 Transplantasyon Öncesi Laboratuar Bulguları

Hastaların transplantasyon öncesi bazal laboratuar parametreleri Tablo 5' de özetlenmiştir.

Tablo 5: AHKHN Öncesi Bazal Laboratuar Parametreleri	
	n=50
Bun (ortanca; min-maks) (mg/dL)	11.75 (4-91)
Kreatinin(ortanca;min-maks) (mg/dL)	0.60 (0.44-1.1)
24 saatlik idrar proteinuri (ortanca; min-maks)	171 (39, 779)
24 saatlik idrar proteinuri grupları	
<150 mg/gün	21 (% 42.8)
150-300 mg/gün	14 (% 28.6)
>300 mg/gün	14 (% 28.6)
Kreatinin Klerensi (MDRD) (ortalama±ss)(ml/dk/1.73m2)	147± 31.3
Ürik asid (ortalama±ss) mg/dL	3.65 ±1.57
Albumin (ortalama ±ss) (g/dL)	3.57±0.48
Kolesterol Düzeyleri (mg/dL)	
LDL Kolesterol(ortalama ±ss)	83±32.6
HDL Kolesterol(ortalama ±ss)	34.2±11.7
TG(ortanca; min-maks)	137 (45, 546)

AHKHN: Allojenik hematopoetik kök hücre nakli, LDL: düşük dansiteli lipoprotein, HDL: yüksek dansiteli lipoprotein, TG: trigliserit,ss: Standart sapma

4.3 Takip Süresince Zaman Bağımlı Değişkenler

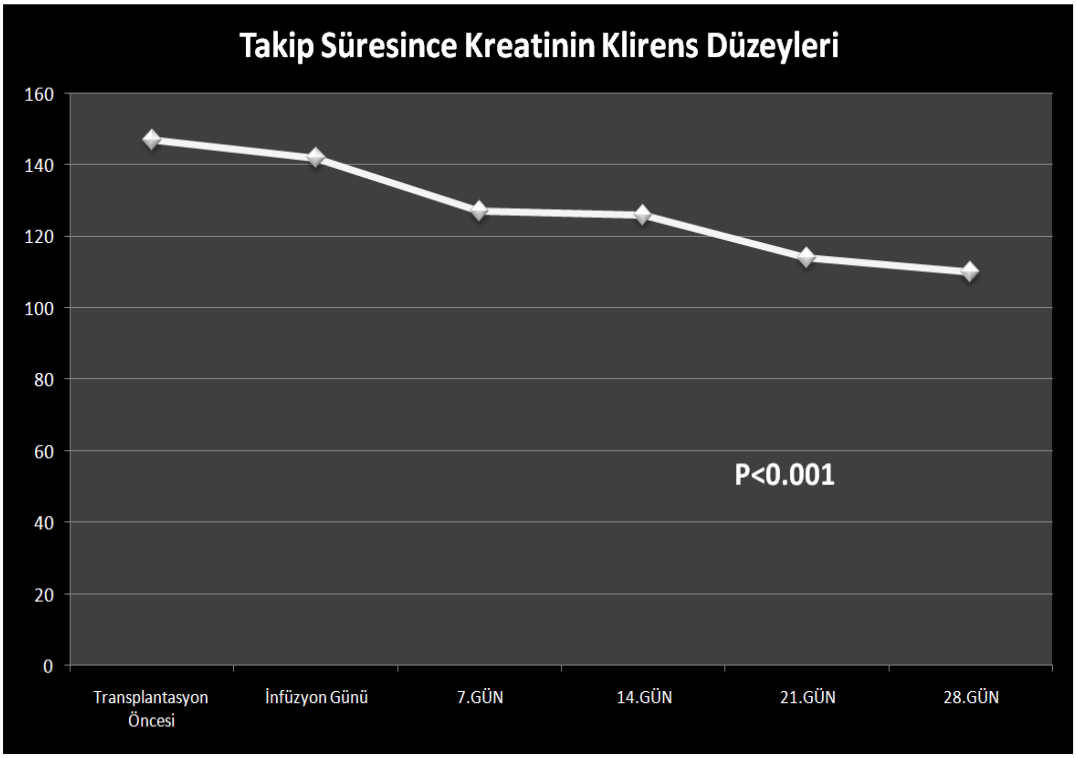
Hastaların ortanca takip süresi 25 gün (min-maks 7- 30) idi. Takip süresince transplantasyon öncesi, infüzyon günü, transplantasyon sonrası +7, +14, +21 ve +28. günlerde bakılan kan kreatinin düzeylerinde anlamlı farklılık saptandı. Hastaların +28. gün kreatinin düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti (Şekil 2).



Şekil 2:Transplantasyon sonrası ilk 30 gün takip kreatinin düzeyleri: Hastaların takipteki kreatinin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede farklılık mevcuttu ($p<0.01$).

Ölçülen ortanca kreatinin düzeyleri; transplantasyon öncesi 0.60 mg/dL (min-maks,; 0.44-1.1), infüzyon günü 0.61mg/dL (min-maks; 0.41-0.96), +7. gün 0.66mg/dL (min-maks; 0.39-1.65), +14. gün 0.67 mg/dL (min-maks; 0.44-1.25), +21. gün 0.68 mg/dL (min-maks; 0.5-1.8) ve + 28. gün 0.73 mg/dL (min-maks; 0.47-1.44) olarak saptandı ($p<0.001$). Tüm gruplar bir önceki ölçümler ile karşılaştırıldığında kreatinin düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı artış saptandı. (Sırasıyla; $p=0.018$, $p=0.001$, $p=0.05$, $p=0.002$ ve $p=0.003$).

Takip süresince MDRD formülüne göre bakılan kretinin klerensleri; transplantasyon öncesi 147± 31.3 ml/dk, infüzyon günü 142 ± 37.7 ml/dk, +7. gün 127± 43.1 ml/dk, +14. gün 126± 41 ml/dk, +21. gün 114 ± 35 ml/dk ve +28. gün 110 ± 30.3 ml/dk olarak saptandı. Bakılan kreatinin klerensleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu ($p<0.001$) (Şekil 3).

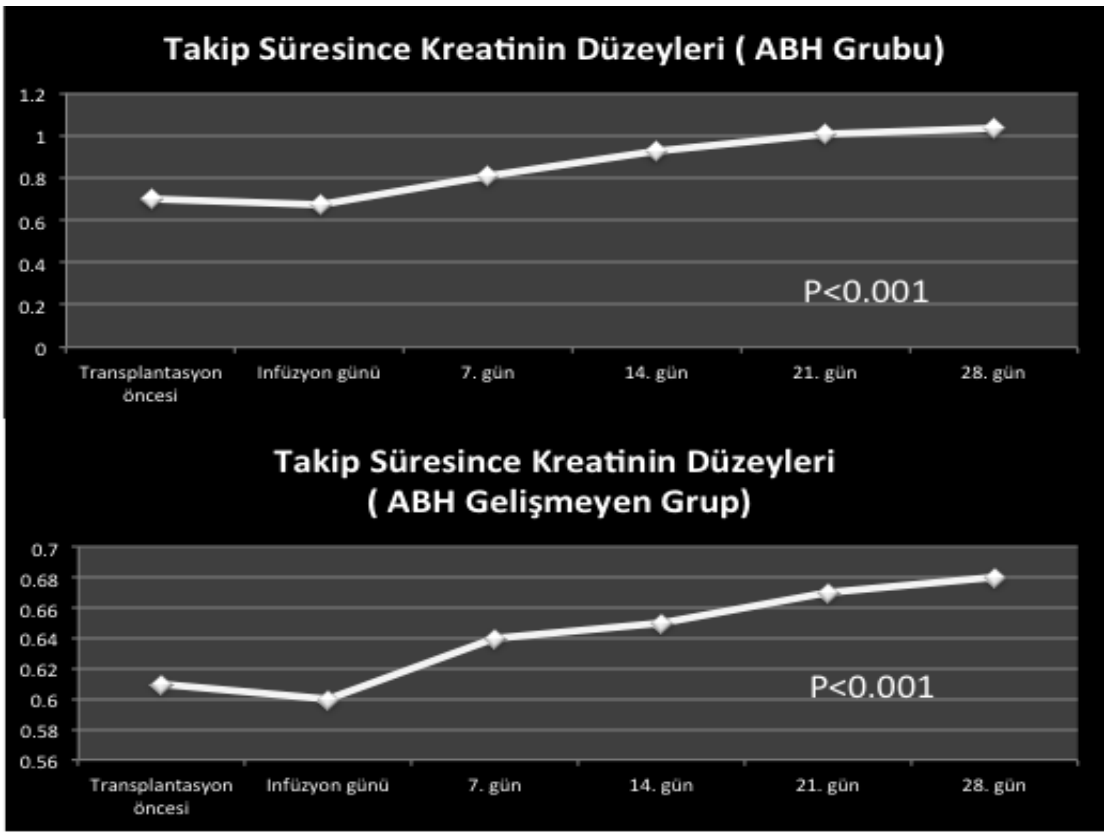


Sekil 3: Transplantasyon sonrası ilk 30 gün takip kretinin klerens düzeyleri

4.4 Akut Böbrek Hasarı İnsidansı

Ortanca 25 günlük takipte toplam 19 hastada (%38) ABH meydana geldi. ABH ortanca 25. günde (+7- +28. günlerde) görüldü. AKIN sınıflama yöntemiyle bakıldığında 10 hasta da Evre 1, 7 hasta da Evre 2, 2 hasta da Evre 3 düzeyinde ABH mevcuttu. Sadece bir hastanın hemodiyaliz ihtiyacı oldu. Transplantasyonun tipine göre, ABH insidansı, myeloablatif nakil yapılan hasta grubunda % 55, nonmyeloablatif grupta ise % 26. 7 olarak saptandı. Bu fark istatistiksek olarak anlamlı idi (p=0.042). ABH görülen hastalar evrelerine göre incelendiğinde myeloablatif grupta, 5 hastada Evre 1, 4 hastada Evre 2, 2 hastada Evre 3 ABH mevcut iken, non myeloablatif grupta, 5 hastada Evre 1, 3 hastada Evre 2 ABH saptandı.

Takip süresince ABH grubunda da, ABH gelişmeyen grupta da kreatinin düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı artış eğilimi mevcuttu, ancak bu artış ABH grubunda daha belirgin düzeyde saptandı(Her iki grup için; p<0.001) (Şekil 4).



Şekil 4:Akut Böbrek Hastalığı Gelişen ve Gelişmeyen Gruplar arasında takip süresince haftalık kreatinin düzeyleri karşılaştırması: *Hem ABH hem de ABH gelişmeyen grupta istatistiksel olarak anlamlı kreatinin artışı mevcuttu (Friedman; p<0.001, her iki grup için) ABH gelişen grupta, pre-tansplant kreatinin düzeyi 0.7 (0.44-1.09) mg/dL, infüzyon günü 0.67 (0.45-1.26) mg/dL, +7. gün 0.81 (0.39-1.87) mg/dL, +14. gün 0.93 (0.52-2.6) mg/dL, + 21. gün 1.01 (0.5-2.6) mg/dL ve +28. gün 1.03 (0.62-1.44) mg/dL saptandı. ABH gelişmeyen gruptaki takiplere bakıldığında ise pre-transplant 0.61 (0.5-1.1) mg/Ll, infüzyon günü 0.6 (0.41-0.96) mg/dL, +7. gün 0.64 (0.44-0.96) mg/dL, +14. günde 0.65 (0.44-1.06) mg/dL, +21. günde 0.67 (0.5-1) mg/dL ve +28. günde 0.68 (0.47-0.92) mg/dL olarak saptandı. Non-ABH grubunda takipler her ne kadar hasar düzeyinde olmasa da takip suresince artış gösterdiği dikkati çekmiştir.*

Akut böbrek hasarı gelişen grup ile gelişmeyen grup bazal kreatinin, kreatinin klerensi, proteinuri, yaş, HDL kolesterol, LDL kolesterol, TG düzeyleri ve cinsiyet açısından karşılaştırıldığında, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Transplant öncesi proteinuri düzeyleri her ne kadar

ABH gelişen grupta daha yüksek bulunsa da ikili karşılaştırmalarda istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmedi (p=0.252).

4.5 Serum Sistatin-C ve İdrar NGAL Sonuçları

Hastalardan serum sistatin-c ve idrar N-GAL düzeyleri, kreatinin takiplerinden 24 saat önce alındı. Hastaların takipleri, Tablo 6' da özetlenmiştir.

Tablo 6: Takip Süresince serum Sistatin-C ve İdrar N-GAL düzeyleri

	Nakil öncesi	İnfüzyon günü	+6. gün	+13. gün	+20. gün	+27. gün	p
ABH							
Sis-C (mg/L)	0.71±0.2	0.81±0.2	0.97±0.5	1.07±0.6	1.64±1.3	2.09±1.2	**<0.001**
N-GAL (ng/mL)	2.6 (2.1-5.2)	9.1 (2.1-80)	9.9 (2.2-44)	17.7 (2.2-85)	8.2 (2-36)	9.41 (2.3-29)	**0.003**
Non-ABH							
Sis-C (mg/L)	0.71±0.1	0.69±0.1	0.87±0.3	0.74±0.1	0.78±0.1	0.87±0.3	**0.001**
N-GAL (ng/mL)	2.5 (2.1-33)	3.2 (2.1-18)	4.9 (2.1-75)	8.1 (2.2-58)	3.5 (2.3-3.2)	3.9 (2.2-19)	**0.015**

ABH: akut böbrek hasarı; N-GAL: notrofil jelatinaz ilişkili lipokallin; Sis-C; sistatin-C normal dağılan veriler ortalama±ss, normal dağılmayanlar ise ortanca (min-maks) olarak verilmiştir.

Serum Sistatin- C ve idrar N-GAL düzeyleri 24 saat sonraki kreatinin takipleriyle beraber incelendiğinde; kan sistatin-C düzeyleri ile 24 saat sonra bakılan kan kreatinin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon izlenmiştir (Tablo 7).

Tablo 7: Serum Sistatin- C ve Serum kreatinin DüzeyleriArasındaki İlişki						
	Nakil öncesi Sistatin-C	Infüzyon Sistatin-C	+6. gün Sistatin-C	+13.gün Sistatin-C	+20.gün Sistatin-C	+27.gün Sistatin-C
Nakil Öncesi Kreatinin	r=0.496 p<0.001	-	-	-	-	-
Infüzyon Kreatinin	-	r=0.616 p<0.01	-	-	-	-
+7. gün Kreatinin	-	-	r=0.665 p<0.001	-	-	-
+14.gün Kreatinin	-	-	-	r=0.777 p<0.001	-	-
+21.gün Kreatinin	-	-	-	-	r=0.786 p<0.01	-
+28.gün Kreatinin	-	-	-	-	-	r=0.773 P<0.001

Bakılan kan sistatin-C düzeyleri ile 24 saat sonra hesaplanan kreatinin klerensi düzeyleri arasında da istatistiksel olarak anlamlı negatif korelasyon izlenmiştir (Tablo 8).

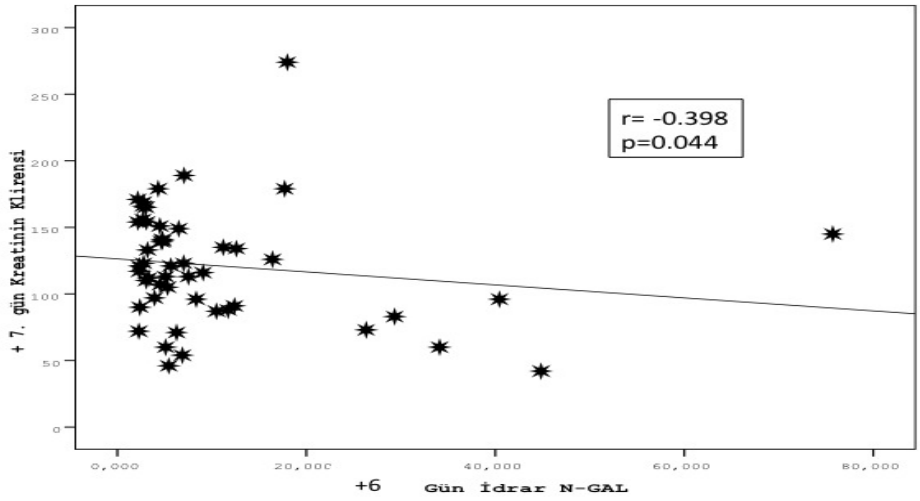
Tablo 8: Serum Sistatin- C ve Kreatinin Klerensi Düzeyleri Arasındaki İlişki						
	Nakil öncesi Sistatin-C	Infüzyon Sistatin-C	+6. gün Sistatin-C	+13.gün Sistatin-C	+20.gün Sistatin-C	+27.gün Sistatin-C
Nakil öncesi Kr Kle	r-0.747 p<0.001	-	-	-	-	-
Infüzyon Kr Kle	-	r-0.770 p<0.01	-	-	-	-
+7. gün Kr Kle	- -		r-0.715 p<0.001	-	-	-
+14.gün Kr Kle	-	-	-	r-0.860 p<0.001	-	-
+21.gün Kr Kle	-	-	-	-	r-0.915 p<0.01	-
+28.gün Kr Kle	-	-	-	-	-	r-0.898 P<0.001

Kr Kli: Kreatinin klerensi

Bakılan idrar N-GAL düzeyleri ile 24 saat sonra bakılan kan kreatinin düzeyleri arasında her ne kadar pozitif ilişki saptansa da, bu ilişki istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır (Tablo 9).

Tablo 9: İdrar N-GAL ve Serum Kreatinin Düzeyleri Arasındaki İlişki						
	Nakil öncesi N-GAL	Infüzyon günü N-GAL	+6. gün N-GAL	+13.gün N-GAL	+20.gün N-GAL	+27.gün N-GAL
Nakil öncesi Kreatinin	r=0.114 p=0.436	-	-	-	-	-
Infüzyon Kreatinin	-	r=0.06 p=0.968	-	-	-	-
+7. gün Kreatinin	-	-	r=0.197 p=0.174	-	-	-
+14.gün Kreatinin	-	-	-	r=0.120 p=0.420	-	-
+21.gün Kreatinin	-	-	-	-	r=0.039 p=795	-
+28.gün Kreatinin	-	-	-	-	-	r=0.055 P=0.742

Bakılan idrar N-GAL düzeyleri ile 24 saat sonra hesaplanan kreatinin klerensleri arasında negatif korelasyon izlense de korelasyon sadece 6. gün bakılan değerler arasında istatistiksel anlamlılığa ulaşmıştır (Şekil 5) (Tablo 10).



Şekil 5: Altıncı günde bakılan idrar N-GAL ve 24 saat sonra bakılan kreatinin klerensi Arasındaki İlişki

Tablo 10: İdrar N-GAL ve Kreatinin Klerensi Düzeyleri Arasındaki İlişki

	Nakil öncesi N-GAL	İnfüzyon günü N-GAL	+6. gün N-GAL	+13.gün N-GAL	+20.gün N-GAL	+27.gün N-GAL
Nakil öncesi Kr Kle	r-0.182 p=0.210	-	-	-	-	-
Infüzyon Kre Kle	-	r -0.014 p=0.925	-	-	-	-
+7. gün Kr Kle	-	-	**r -0.398 p=0.044**	-	-	-
+14.gün Kr Kle	-	-	-	r -0.018 p=904	-	-
+21.gün Kr Kle	-	-	-	-	r -0.053 p=725	-
+28.gün Kr Kle	-	-	-	-	-	r -0.111 P=0.502

Kr Kle: Kreatinin Klerensi

4.6 Akut Böbrek Hasarı Gelişimini Etkileyen ve Öngören Faktörler

Akut böbrek hasarını etkileyen faktörleri belirlemek amaçlı yapılan tek değişkenli analizlerin özeti Tablo 11' de verilmiştir. Hazırlama rejimi olarak non-myeloablatif transplantasyon uygulamasının myeloablatif rejim uygulanması ile karşılaştırılmasında myeloablatif olmayan rejim uygulamasının koruyucu olduğu ve SOS gelişiminin akut böbrek hasarı gelişimini açısından istatistiksel olarak yüksek risk oluşturduğu saptanmıştır. Çok değişkenli analizde de sadece SOS gelişimi bağımsız bir risk faktörü olarak saptanmıştır [4.973 (%95 güven aralığı) (1.485, 16.648) p=0.009].

Tablo 11: Akut Böbrek Hasarı Gelişimini Etkileyen Risk Faktörleri (Tek Değişkenli Cox Modeli)

	RR (%95 Guven Araligi)	P
Yaş	1.013 (0.976, 1.052)	0.484
Kadın cinsiyet	0.610 (0.202, 1.840)	0.380
Transplantasyon Tipi		
Non-myeloablatif	0.447 (0.180, 1.114)	0.084
Transplantasyona Giriş Hastalık Durumu		
Minimal yanıt	1.733 (0.628, 4.785)	0.289
Aktif Hastalık	2.342 (0.292, 18.792)	0.423
SOS gelişimi	4.325 (1.395, 13.404)	**0.001**
Antifungal Tedavi	1.013 (0.407, 2.520)	0.979
Akut GVHH gelişimi	1.228 (0.446, 3.232)	0.678
Siklosporin düzeyi	1.000 (0.992, 1.009)	0.941

SOS: sinüzoidal obstrüksiyon sendromu, GVHH: Graft versus host hastalığı

Akut böbrek hasarını öngörücü etkenlere baktığımızda ise ≥ 0.9 mg/L serum sistatin-C düzeyilerinin istatistiksel olarak anlamlı derecede öngörücü olduğu görülmüştür (Tablo 12).

İdrar N-GAL düzeyleri için ABH' yı öngörücü etkisini değerlendirme amaçlı olarak transplantasyon öncesi ve tüm seri incelemelerde ölçülen değerler kullanılarak *Receiver operating characteristic* (ROC) eğrisi yapıldığında, ROC eğrisinde saptanan kesim noktası idrar N-GAL düzeyi için 10.6ng/mL(86.7 sensitivite ve % 64 spesifitede) olarak saptandı. ROC analizi incelendiğinde [0.616 (%95 güvenaralığı) (0.433, 0.799)] idrar N-GAL düzeylerinin ABH'yı zayıf düzeyde öngördüğü saptandı.

Tablo 12: Akut Böbrek Hasarı Gelişimini Öngören Faktörler (Tek Değişkenli Cox Modeli)

	RR (%95 Güven Aralığı)	P
Nakil öncesi kreatinin düzeyi	3.992 (0.259, 61.5)	0.321
Nakil öncesi kreatinin klerensi	0.994 (0.980, 1.008)	0.410
Kan Sistatin-C düzeyi takipleri		
13. gün>0.9	2.666 (1.009, 7.004)	**0.048**
20. gün>0.9	4.752 (1.639, 13.778)	**0.004**
27.gün>0.9	6.489 (1.777, 23.702)	**0.005**
İdrar N-GAL Takipleri		
13. gün	1.019 (0.975, 1.066)	0.399
20.gün	1.025 (0.950, 1.105)	0.522
27.gün	0.994 (0.882, 1.119)	0.318

N-GAL: notrofil jelatinaz ilişkili lipokallin

Akut böbrek hasarını öngören faktörleri değerlendirmek amaçlı yaptığımız yaş, transplantasyon tipi ve cinsiyete göre ayarlanan çok değişkenli regresyon modelinde ise; >0.9 mg/L olarak saptanan kan sistatin-C düzeylerinin bağımsız öngörücü faktör olarak saptandı. Artmış N-GAL düzeyleri ise her ne kadar artmış risk oranı gösterse de bu oranlar istatistiksel anlamlılığa ulaşmadı (Tablo 13).

Tablo 13: Akut Böbrek Hasarı Gelişimini Gelişimini Öngören Faktörler (Çok Değişkenli Cox Modeli*)

	RR (%95 GüvenAralığı)	P
Nakil öncesi Kreatinin düzeyi	4.106 (0.086, 195.1)	0.479
Nakil öncesi Kreatinin Klerensi	0.992 (0.975, 1.010)	0.400
Kan Sistatin-C düzeyi Takipleri		
13. gün>0.9	2.620 (0.923, 7.433)	0.07
20. gün>0.9	6.413 (1.945, 21.131)	**0.002**
27.gün>0.9	6.508 (1.725, 24.551)	**0.006**
İdrar N-GAL Takipleri		
13. gün	1.015 (0.995, 1.025)	0.140
20.gün	1.013 (0.961, 1.067)	0.637
27.gün	1.031 (0.969, 1.097)	0.330

*SOS: sinüzoidal obstrüksiyon sendromu, , N-GAL: notrofil jelatinaz ilişkili lipokallin, *Çok değişkenli Cox modeli; yaş, cinsiyet, transplantasyon tipine göre bağımsız değişkenler kullanılarak yapılmıştır.*

5.TARTIŞMA

Kök hücre nakli ile başlayan baskılanmış immun sistem ve kullanılan toksik ilaçlar nedeniyle, organ yetmezliği açısından çok yüksek risk altında olan bu özel hasta populasyonunda, ABH'nın mortalite ile direkt ilişkisinin gösterilmesi nedeniyle, ABH' yı mümkün olduğunca erken dönemde belirleyerek, uygun tedaviye erken başlamak, hasta sağ kalımını artırmak açısından büyük önem taşımaktadır.

Akut böbrek hasarının tanımlanmasında geçmişte faklı tanımlamalar kullanılmakla birlikte, 2004 yılında RIFLE[46] ve 2007 tarihinden sonra ise AKIN[47] kriterlerinin tanımlanması ile standart kriterler tanımlamada kullanılmaya başlanmıştır. Çalışmamızda, akut böbrek hasarını belirlemek için AKIN[47] kriterleri kullanılmış ve bu kriterlere göre ABH insidansı % 38 saptanmıştır. Literatürde AHKHN sonrası, ABH insidansını ve uzun dönem sonuçlarıyla olan ilişkisini inceleyen çalışmalar mevcuttur. Ancak, bu hasta grubunda ABH değerlendirmesini, AKIN kriterleri ile yapan az sayıda çalışma vardır. Lopes ve arkadaşlarının retrospektif yaptıkları 5 yıllık izlem çalışmasında, ABH insidansını % 53.6 oranında saptamışlardır [59]. RIFLE ve AKIN kriterlerinin karşılaştırıldığı başka bir çalışmada ise, her ne kadar RIFLE kriterlerinin AKIN kriterlerine göre daha duyarlı olduğu belirtilse de, RIFLE kriterlerinin daha önce ABH belirlenmesinde kullanılan evreleme sisteminden daha üstün olmadığı gösterilmiştir[60]. Lopes ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada, AKIN sınıflandırmasının AHKHN hastalarında, ABH değerlendirilmesinde önemli bir tanısal yöntem olduğu gösterilmiştir[61].

Çalışmamızda saptadığımız ABH yüzdesi önceki çalışmalarla karşılaştırıldığında bir miktar düşük saptanmasının nedeni, diğer çalışmaların 100 günlük süreçte gelişen ABH sıklığını göstermesi, bizim çalışmamızın ise ilk 30 günü kapsamasından kaynaklanmaktadır.

Allojenik kök hücre nakli öncesi renal fonksiyonların, ABH gelişimi üzerine etkisi ile ilgili literatürde karmaşık sonuçlar mevcuttur. İki çalışmada, düşük bazal serum kreatinin düzeyleri ile ABH arasında ilişki saptanmıştır [6, 7]. Bu durum, her iki çalışmada da net bir yorum bulunmamakla birlikte, kas kitlesinin azlığının ABH açısından önemli bir risk faktörü olabileceğini düşündürmüştür. Başka bir çalışmada ise düşük kreatinin klerens değerleri risk faktörü olarak saptanmıştır[62]. Bizim çalışmamızda her ne kadar istatistiksel anlamlılığa ulaşmasa da bazal yüksek kreatinin değerlerinin, ABH riskini 3.9 kat artırdığı ve bazal yüksek kreatinin klerensinin ise koruyucu olduğu görülmüştür. Çalışmamızda dikkati çeken başka bir önemli nokta, AKIN sınıflama sistemine göre, ABH gelişmeyen grupta olan hastaların takipleri süresince kreatinin düzeylerinde anlamlı yükselme eğiliminin saptanmasıdır. Bu bulgu göstermektedir ki, klinik olarak aşikâr hale gelmese de, AHKHN sürecinde hastalarda subklinik bir renal hasar ortaya çıkmaktadır. Bu hastaların daha uzun süreli izlemi söz konusu olduğunda ABH görülme sıklığının artacağının bir göstergesi olarak da düşünülebilir.

Allojenik hematopoetik kök hücre nakli sonrası erken dönemde oluşan komplikasyonların hemen hepsi renal disfonksiyon ile ilişkilendirilebilir. Yapılan çalışmalarda GVHH, SOS, siklosporin toksisitesi önemli risk faktörleri olarak

bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda siklosporin bir etken olarak saptanmamıştır. Bu noktada, hastaların tümünde profilaksi olarak siklosporin ve metotraksat kullanılması ve kan düzeylerinin eşit aralıkta tutulmaya çalışılması neden olarak düşünülebilir. *Graft versus host hastalığı*, AHKHN'nin diğer önemli komplikasyonu olup, yapılan çalışmalarda ABH açısından önemli bir etken olarak gösterilmiştir[7, 63]. Her ne kadar istatistiksel anlamlılığa ulaşmasa da literatüre uygun olarak bizim çalışmamızda da, GVHH gelişiminin ABH riskini 1.2 kat artırdığı saptanmıştır. Allojenik kök hücre nakli ilişkili komplikasyonların içerisinde en korkulanı olan SOS, literatürde Mc Donald ve arkadaslarının yaptıkları çalışma ile uyumlu olarak (4.9 kat risk artışı) olarak bizim çalışmamızda da ABH gelişimi için 4.9 kat artmış risk yarattığı gösterilmiştir [64]. Çalışmamızda myeloablatif rejim alan 5 hastada SOS gelişmiş ve hepsinde de ABH epizodu ortaya çıkmıştır. Sinüzoidal obstrüksiyon sendromunda prognozu belirleyen en önemli faktör renal etkilenim olup, bu hasta grubunda etkin konservatif tedavinin erken dönemde yapılması prognoz açısından büyük önem taşımaktadır.

Çalışmamızda, renal fonksiyon bozukluğunun erken dönem göstergesi olarak değerlendirilmek üzere ilk otuz gün seriler halinde haftalık kan sistatin-C düzeyleri bakılmıştır. Sistatin- C bilindiği üzere tüm nükleuslu hücrelerden salınmakta, sadece glomeruler filtrasyon ile atılmakta ve tubuler sistemden reabsorbe olmaktadır. Yapılan çalışmalar, ılımlı glomeruler filtrasyon hızı bozulmalarında dahi kan sistatin-C düzeyinin, kan kreatinin düzeyinden daha hassas bir belirteç olduğunu göstermiştir[49]. Böbrek ve karaciğer nakilli hasta

gruplarında yapılan çalışmalarda, serum sistatin-C düzeylerinin renal disfonksiyon göstergesi olarak hassas bir belirteç olduğu bildirilmiştir[65]. Hazar ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada ise pediatrik HKHN hastalarında, serum sistatin-C düzeylerinin, DTPA bazlı GFH ölçümü kadar hassas olduğu raporlanmıştır[66]. Çalışmamızda, seri ölçülmüş olan serum sistatin- C düzeyleri ile kan kreatinin ve kreatinin klerensleri arasında güçlü korelasyon saptanmıştır. Bu bulgular, daha önce Muto ve arkadaşlarının yaptığı, 75 AHKHN hastasının retrospektif incelemesinde saptanan bulgularla benzerdir[50]. Bu çalışmada serum sistatin-c düzeyi ile transplantasyon öncesi GFH arasında anlamlı ilişki olduğu gösterilmiştir ($r - 0.682$ $p<0.001$). Bizim çalışmamızda ise tranplantasyon öncesi korelasyon katsayısı daha yüksek ($r=-0.747$ $p<0.001$) olarak saptanmıştır. Ayrıca regresyon modeline bakıldığında 0.9 mg/L' nin üzerindeki kan sistatin-C düzeylerinin ABH için güçlü bir öngörücü belirteç olduğu görülmüştür. Bu bulgular göstermektedir ki, serum sistatin- C düzeyi, kreatinin düzeyinin daha henüz artış göstermediği (kör alan), fakat renal hasarın subklinik düzeyde başladığı süreçte artış göstermesi nedeniyle, AHKHN yapılan bu özel hasta grubunda, renal fonksiyonların takibinde ve bozulmanın erken tanısında hassas bir belirteç olarak kullanılabilir.

Serum sistatin- C düzeyi ile idrar N-GAL düzeyinin birlikte renal fonksiyonu değerlendirdiği literatürde çok az sayıda çalışma vardır. Bizim çalışmamız, prospektif olarak yeni bir renal hasar belirteci olan idrar N-GAL düzeylerinin AHKHN hastalarında, renal fonksiyon değerlendirilmesinde kullanıldığı ilk çalışmadır. Çalışmamızda, kan sistatin- C düzeylerinde olduğu

gibi, seri ölçümler yapılan idrar N-GAL düzeylerinde, takip süresince ABH gelişmeyen grupta dahil olmak üzere artışlar izlenmiştir. Korelasyon analizlerinde ise her ne kadar idrar N-GAL düzeyi ile kan kreatinin düzeyi arasında pozitif korelasyon izlense de bu sonuçlar istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır. Kreatinin klerensi ölçümleri ile ise negatif korelasyon saptanmış olup, sadece 1. haftada bakılan korelasyon analizinde anlamlı sonuçlar elde edilmiştir. Regresyon analizine bakıldığında, artmış idrar N-GAL düzeylerinin istatistiksel olarak anlamlı olmasa da, artmış risk göstergesi olduğu gözlenmiştir. Allojenik hematopoetik kök hücre naklinde ortaya çıkan renal hasar tablosunun patogenezi oldukça karmaşıktır. NGAL düzeylerinin birçok faktörden etkilenebilmesi nedeniyle, kullanılan ilaçlara bağlı direkt nefrotoksik etki, SOS' da ortaya çıkan portal hipertansiyon, renal hipoperfuzyon, enfeksiyonlara bağlı oluşan sepsis ve yarattığı renal hemodinami değişimleri, idrar NGAL ölçümlerinin ABH tanımlanmasında kullanımını zorlaştırabilir. Ayrıca istatistiksel olarak anlamlılık düzeyine erişilememesinde, hasta sayısının az olmasının da katkısı olabilir.

Çalışmamızı sınırlandıran en önemli nokta, tek merkezli olması ve literatüre göre daha az sayıda hasta içermesidir. En önemli gücü ise prospektif dizaynı, ABH tanımlaması olarak AKIN sınıflandırma sisteminin kullanılmış olması ve eş zamanlı olarak kan sistatin-C ve idrar N-GAL düzeylerine bakılmış olmasıdır.

Özetle; tüm parametreler gözönüne alındığında, AHKHN yapılan hastaların ABH gelişmesi açısından yüksek risk altında olduğu gözlenmiştir. Bu hasta grubunda renal hasarın erken dönemde belirlenmesi ve zamanında müdahalesi uzun dönem sağkalımı açısından büyük önem taşımaktadır. Bu nedenle, renal

disfonksiyonun erken dönemde belirlenmesinde kan sistatin-C düzeyi hassas bir belirteç olarak bu özel hasta grubunda kullanılabilir. İdrar N-GAL düzeyinin kullanılabilirliğini değerlendirmek amaçlı olarak daha geniş çapta çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. SONUÇ

Bu çalışmadaki sonuçlar aşağıda özetlenmiştir.

1. Hastaların ortanca 23 günlük (min- maks, 7-30) takibinde toplam 19 hastada ABH meydana geldi. AKIN sınıflandırma yöntemine göre 10 hastada Evre 1, 7 hastada Evre 2, 2 hastada Evre 3 düzeyde ABH saptanmıştır.
2. Transplantasyon tipine göre bakıldığında, myeloablatif transplantasyon yapılan hastalarda ABH insidans % 55, non-myeloablatif grupta % 26.7 saptanmıştır. Myeloablatif grupta 5 hastada Evre 1, 4 hastada Evre 2, 2 hastada Evre 3 ABH saptanırken, nonmyeloablatif grupta 5 hastada Evre 1, 3 hastada Evre 2 düzeyde ABH saptanmıştır.
3. Hastaların transplantasyon öncesi, infüzyon günü, transplantasyon sonrası +7, +14, +21. ve +28. günlerde bakılan kreatinin düzeyleri hem ABH gelişen hem de gelişmeyen grupta istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yükselme eğilimde olduğu görülmüştür ($p<0.001$).
4. Transplantasyon öncesi, infüzyon günü, +6. gün, +20. gün ve+ 27. günlerde bakılan kan sistatin-C düzeyleri incelendiğinde, 24 saat sonra bakılan kan kreatinin düzeyleri ile pozitif, kreatinin klerensleri ile negatif korelasyonda olduğu görülmüştür. İdrar N-GAL düzeyleri incelendiğinde ise kan kreatinin düzeyleri ile her ne kadar pozitif ilişki saptansa da bu ilişki istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır. Kreatinin klerensleri ile arasında izlenen negatif korelasyon ise sadece 1. haftada bakılan korelasyon analizinde istatistiksel anlamlılığa ulaşmıştır ($p=0.044$). Ancak

bu sonuç tek bir veri olması nedeniyle anlmalı olarak değerlendirilmemiştir.

5. Aku böbrek hastalığını etkileyen faktörleri incelemek için yapılan tek değişkenli regresyon analizinde; sinüzoidal obstrüksiyon sendromu gelişimi [4,325 (1.395, 13.404) p+0.001] istatistiksel olarak anlamlı risk faktörü olarak saptanmıştır. Çok değişkenli modelde de, SOS gelişimi bağımsız risk faktörü olarak saptanmıştır [4.973 (1.485, 16.648) p=0.009].
6. Seri halde bakılan kan sistatin-C düzeylerinden +13.gün [2.666 (1.009, 7.004) p=0.048], +20. gün[4.752 (1.639, 13.778) p=0.004] ve+27. gün [6.489 (1.777, 23.702) p=0.005] istatistiksel olarak anlamlı öngörücü faktörler olarak saptanmıştır. N-GAL düzeyleri ise her ne kadar yüksek risk gösterse bu oranlar istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır.
7. Çok değişkenli regresyon analizinde, 20. gün[6.413 (1.945, 21.131 p=0.002] ve 27. günlerdeki [6.508 (1.725, 24.551) p=0.006] sistatin-C düzeyleri ABH gelişimi için bağımsız öngörücü faktör olarak saptanmıştır. N-GAL düzeyleri ise her ne kadar yüksek risk gösterse bu oranlar istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır.

7. KAYNAKLAR

1. Copelan EA: **Hematopoietic stem-cell transplantation**. *N Engl J Med* 2006, **354**(17):1813-1826.
2. Roncarolo MG, Gregori S, Lucarelli B, Ciceri F, Bacchetta R: **Clinical tolerance in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation**. *Immunol Rev* 2011, **241**(1):145-163.
3. Sorror ML, Maris MB, Storb R, Baron F, Sandmaier BM, Maloney DG, Storer B: **Hematopoietic cell transplantation (HCT)-specific comorbidity index: a new tool for risk assessment before allogeneic HCT**. *Blood* 2005, **106**(8):2912-2919.
4. Lake RA, Robinson BW: **Immunotherapy and chemotherapy--a practical partnership**. *Nat Rev Cancer* 2005, **5**(5):397-405.
5. McSweeney PA, Niederwieser D, Shizuru JA, Sandmaier BM, Molina AJ, Maloney DG, Chauncey TR, Gooley TA, Hegenbart U, Nash RA *et al*: **Hematopoietic cell transplantation in older patients with hematologic malignancies: replacing high-dose cytotoxic therapy with graft-versus-tumor effects**. *Blood* 2001, **97**(11):3390-3400.
6. Hingorani SR, Guthrie K, Batchelder A, Schoch G, Aboulhosn N, Manchion J, McDonald GB: **Acute renal failure after myeloablative hematopoietic cell transplant: incidence and risk factors**. *Kidney Int* 2005, **67**(1):272-277.
7. Kersting S, Dorp SV, Theobald M, Verdonck LF: **Acute renal failure after nonmyeloablative stem cell transplantation in adults**. *Biol Blood Marrow Transplant* 2008, **14**(1):125-131.
8. Parikh CR, Schrier RW, Storer B, Diaconescu R, Sorror ML, Maris MB, Maloney DG, McSweeney P, Storb R, Sandmaier BM: **Comparison of ARF after myeloablative and nonmyeloablative hematopoietic cell transplantation**. *Am J Kidney Dis* 2005, **45**(3):502-509.
9. Lopes JA, Jorge S, Silva S, de Almeida E, Abreu F, Martins C, do Carmo JA, Lacerda JF, Prata MM: **Acute renal failure following myeloablative autologous and allogeneic hematopoietic cell transplantation**. *Bone Marrow Transplant* 2006, **38**(10):707.
10. Parikh CR, McSweeney PA, Korular D, Ecder T, Merouani A, Taylor J, Slat-Vasquez V, Shpall EJ, Jones RB, Bearman SI *et al*: **Renal dysfunction in allogeneic hematopoietic cell transplantation**. *Kidney Int* 2002, **62**(2):566-573.
11. Kersting S, Koomans HA, Hene RJ, Verdonck LF: **Acute renal failure after allogeneic myeloablative stem cell transplantation: retrospective analysis of incidence, risk factors and survival**. *Bone Marrow Transplant* 2007, **39**(6):359-365.
12. Parikh CR, Yarlagadda SG, Storer B, Sorror M, Storb R, Sandmaier B: **Impact of acute kidney injury on long-term mortality after nonmyeloablative hematopoietic cell transplantation**. *Biol Blood Marrow Transplant* 2008, **14**(3):309-315.
13. Ellis MJ, Parikh CR, Inrig JK, Kanbay M, Patel UD: **Chronic kidney disease after hematopoietic cell transplantation: a systematic review**. *Am J Transplant* 2008, **8**(11):2378-2390.
14. Passweg JR, Halter J, Bucher C, Gerull S, Heim D, Rovo A, Buser A, Stern M, Tichelli A: **Hematopoietic stem cell transplantation: a review and**

recommendations for follow-up care for the general practitioner. *Swiss Med Wkly* 2012, **142**:w13696.

15. Svenberg P, Remberger M, Svennilson J, Mattsson J, Leblanc K, Gustafsson B, Aschan J, Barkholt L, Winiarski J, Ljungman P *et al*: **Allogenic stem cell transplantation for nonmalignant disorders using matched unrelated donors**. *Biol Blood Marrow Transplant* 2004, **10**(12):877-882.
16. Cutler C, Antin JH: **Peripheral blood stem cells for allogeneic transplantation: a review**. *Stem Cells* 2001, **19**(2):108-117.
17. Blume KG, Thomas ED: **A review of autologous hematopoietic cell transplantation**. *Biol Blood Marrow Transplant* 2000, **6**(1):1-12.
18. Appelbaum FR: **The use of bone marrow and peripheral blood stem cell transplantation in the treatment of cancer**. *CA Cancer J Clin* 1996, **46**(3):142-164.
19. Djulbegovic B, Seidenfeld J, Bonnell C, Kumar A: **Nonmyeloablative allogeneic stem-cell transplantation for hematologic malignancies: a systematic review**. *Cancer Control* 2003, **10**(1):17-41.
20. Lowsky R, Takahashi T, Liu YP, Dejbakhsh-Jones S, Grumet FC, Shizuru JA, Laport GG, Stockerl-Goldstein KE, Johnston LJ, Hoppe RT *et al*: **Protective conditioning for acute graft-versus-host disease**. *N Engl J Med* 2005, **353**(13):1321-1331.
21. Gyurkocza B, Storb R, Storer BE, Chauncey TR, Lange T, Shizuru JA, Langston AA, Pulsipher MA, Bredeson CN, Maziarz RT *et al*: **Nonmyeloablative allogeneic hematopoietic cell transplantation in patients with acute myeloid leukemia**. *J Clin Oncol* 2010, **28**(17):2859-2867.
22. Barasch A, Peterson DE: **Risk factors for ulcerative oral mucositis in cancer patients: unanswered questions**. *Oral Oncol* 2003, **39**(2):91-100.
23. DeLeve LD, Shulman HM, McDonald GB: **Toxic injury to hepatic sinusoids: sinusoidal obstruction syndrome (veno-occlusive disease)**. *Semin Liver Dis* 2002, **22**(1):27-42.
24. Hogan WJ, Maris M, Storer B, Sandmaier BM, Maloney DG, Schoch HG, Woolfrey AE, Shulman HM, Storb R, McDonald GB: **Hepatic injury after nonmyeloablative conditioning followed by allogeneic hematopoietic cell transplantation: a study of 193 patients**. *Blood* 2004, **103**(1):78-84.
25. Cooke KR, Yanik G: **Acute lung injury after allogeneic stem cell transplantation: is the lung a target of acute graft-versus-host disease?** *Bone Marrow Transplant* 2004, **34**(9):753-765.
26. Storb R, Deeg HJ, Pepe M, Appelbaum F, Anasetti C, Beatty P, Bensinger W, Berenson R, Buckner CD, Clift R *et al*: **Methotrexate and cyclosporine versus cyclosporine alone for prophylaxis of graft-versus-host disease in patients given HLA-identical marrow grafts for leukemia: long-term follow-up of a controlled trial**. *Blood* 1989, **73**(6):1729-1734.
27. Stewart BL, Storer B, Storek J, Deeg HJ, Storb R, Hansen JA, Appelbaum FR, Carpenter PA, Sanders JE, Kiem HP *et al*: **Duration of immunosuppressive treatment for chronic graft-versus-host disease**. *Blood* 2004, **104**(12):3501-3506.
28. Kogon A, Hingorani S: **Acute kidney injury in hematopoietic cell transplantation**. *Semin Nephrol* 2010, **30**(6):615-626.

29. Zager RA, O'Quigley J, Zager BK, Alpers CE, Shulman HM, Gamelin LM, Stewart P, Thomas ED: **Acute renal failure following bone marrow transplantation: a retrospective study of 272 patients**. *Am J Kidney Dis* 1989, **13**(3):210-216.
30. Caliskan Y, Besisik SK, Sargin D, Ecder T: **Early renal injury after myeloablative allogeneic and autologous hematopoietic cell transplantation**. *Bone Marrow Transplant* 2006, **38**(2):141-147.
31. Gruss E, Bernis C, Tomas JF, Garcia-Canton C, Figuera A, Motellon JL, Paraiso V, Traver JA, Fernandez-Ranada JM: **Acute renal failure in patients following bone marrow transplantation: prevalence, risk factors and outcome**. *Am J Nephrol* 1995, **15**(6):473-479.
32. Brukamp K, Doyle AM, Bloom RD, Bunin N, Tomaszewski JE, Cizman B: **Nephrotic syndrome after hematopoietic cell transplantation: do glomerular lesions represent renal graft-versus-host disease?** *Clin J Am Soc Nephrol* 2006, **1**(4):685-694.
33. Reddy P, Johnson K, Uberti JP, Reynolds C, Silver S, Ayash L, Braun TM, Ratanatharathorn V: **Nephrotic syndrome associated with chronic graft-versus-host disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation**. *Bone Marrow Transplant* 2006, **38**(5):351-357.
34. Parikh CR, Sandmaier BM, Storb RF, Blume KG, Sahebi F, Maloney DG, Maris MB, Nieto Y, Edelstein CL, Schrier RW *et al*: **Acute renal failure after nonmyeloablative hematopoietic cell transplantation**. *J Am Soc Nephrol* 2004, **15**(7):1868-1876.
35. Hande KR, Garrow GC: **Acute tumor lysis syndrome in patients with high-grade non-Hodgkin's lymphoma**. *Am J Med* 1993, **94**(2):133-139.
36. Boles JM, Dutel JL, Briere J, Mialon P, Robasckiewicz M, Garre M: **Acute renal failure caused by extreme hyperphosphatemia after chemotherapy of an acute lymphoblastic leukemia**. *Cancer* 1984, **53**(11):2425-2429.
37. Linck D, Basara N, Tran V, Vucinic V, Hermann S, Hoelzer D, Fauser AA: **Peracute onset of severe tumor lysis syndrome immediately after 4 Gy fractionated TBI as part of reduced intensity preparative regimen in a patient with T-ALL with high tumor burden**. *Bone Marrow Transplant* 2003, **31**(10):935-937.
38. Deliliers GL, Annaloro C: **Hyperuricemia and bone marrow transplantation**. *Contrib Nephrol* 2005, **147**:105-114.
39. Mughal TI, Ejaz AA, Foringer JR, Coiffier B: **An integrated clinical approach for the identification, prevention, and treatment of tumor lysis syndrome**. *Cancer Treat Rev* 2010, **36**(2):164-176.
40. Schrier RW, Wang W: **Acute renal failure and sepsis**. *N Engl J Med* 2004, **351**(2):159-169.
41. Nakamae H, Yamane T, Hasegawa T, Nakamae M, Terada Y, Hagihara K, Ohta K, Hino M: **Risk factor analysis for thrombotic microangiopathy after reduced-intensity or myeloablative allogeneic hematopoietic stem cell transplantation**. *Am J Hematol* 2006, **81**(7):525-531.
42. Daly AS, Hasegawa WS, Lipton JH, Messner HA, Kiss TL: **Transplantation-associated thrombotic microangiopathy is associated with transplantation from unrelated donors, acute graft-versus-host disease and venoocclusive disease of the liver**. *Transfus Apher Sci* 2002, **27**(1):3-12.

43. Holler E, Kolb HJ, Hiller E, Mraz W, Lehmacher W, Gleixner B, Seeber C, Jehn U, Gerhartz HH, Brehm G *et al*: **Microangiopathy in patients on cyclosporine prophylaxis who developed acute graft-versus-host disease after HLA-identical bone marrow transplantation**. *Blood* 1989, **73**(7):2018-2024.
44. Hingorani SR, Seidel K, Lindner A, Aneja T, Schoch G, McDonald G: **Albuminuria in hematopoietic cell transplantation patients: prevalence, clinical associations, and impact on survival**. *Biol Blood Marrow Transplant* 2008, **14**(12):1365-1372.
45. Schrier RW, Parikh CR: **Comparison of renal injury in myeloablative autologous, myeloablative allogeneic and non-myeloablative allogeneic haematopoietic cell transplantation**. *Nephrol Dial Transplant* 2005, **20**(4):678-683.
46. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P: **Acute renal failure - definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group**. *Crit Care* 2004, **8**(4):R204-212.
47. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG, Levin A: **Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury**. *Crit Care* 2007, **11**(2):R31.
48. Parikh CR, Devarajan P: **New biomarkers of acute kidney injury**. *Crit Care Med* 2008, **36**(4 Suppl):S159-165.
49. Coll E, Botey A, Alvarez L, Poch E, Quinto L, Saurina A, Vera M, Piera C, Darnell A: **Serum cystatin C as a new marker for noninvasive estimation of glomerular filtration rate and as a marker for early renal impairment**. *Am J Kidney Dis* 2000, **36**(1):29-34.
50. Muto H, Ohashi K, Ando M, Akiyama H, Sakamaki H: **Cystatin C level as a marker of renal function in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation**. *Int J Hematol* 2010, **91**(3):471-477.
51. Mori K, Lee HT, Rapoport D, Drexler IR, Foster K, Yang J, Schmidt-Ott KM, Chen X, Li JY, Weiss S *et al*: **Endocytic delivery of lipocalin-siderophore-iron complex rescues the kidney from ischemia-reperfusion injury**. *J Clin Invest* 2005, **115**(3):610-621.
52. Parikh CR, Jani A, Mishra J, Ma Q, Kelly C, Barasch J, Edelstein CL, Devarajan P: **Urine NGAL and IL-18 are predictive biomarkers for delayed graft function following kidney transplantation**. *Am J Transplant* 2006, **6**(7):1639-1645.
53. Hemdahl AL, Gabrielsen A, Zhu C, Eriksson P, Hedin U, Kastrup J, Thoren P, Hansson GK: **Expression of neutrophil gelatinase-associated lipocalin in atherosclerosis and myocardial infarction**. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006, **26**(1):136-142.
54. Dieterle A, Gratwohl A, Nizze H, Huser B, Mihatsch MJ, Thiel G, Tichelli A, Signer E, Nissen C, Speck B: **Chronic cyclosporine-associated nephrotoxicity in bone marrow transplant patients**. *Transplantation* 1990, **49**(6):1093-1100.
55. Weiss AS, Sandmaier BM, Storer B, Storb R, McSweeney PA, Parikh CR: **Chronic kidney disease following non-myeloablative hematopoietic cell transplantation**. *Am J Transplant* 2006, **6**(1):89-94.
56. Hoste EA, Clermont G, Kersten A, Venkataraman R, Angus DC, De Bacquer D, Kellum JA: **RIFLE criteria for acute kidney injury are associated with hospital mortality in critically ill patients: a cohort analysis**. *Crit Care* 2006, **10**(3):R73.

57. Bagshaw SM, Laupland KB, Doig CJ, Mortis G, Fick GH, Mucenski M, Godinez-Luna T, Svenson LW, Rosenal T: **Prognosis for long-term survival and renal recovery in critically ill patients with severe acute renal failure: a population-based study**. *Crit Care* 2005, **9**(6):R700-709.
58. Levey AS, Coresh J, Greene T, Stevens LA, Zhang YL, Hendriksen S, Kusek JW, Van Lente F: **Using standardized serum creatinine values in the modification of diet in renal disease study equation for estimating glomerular filtration rate**. *Ann Intern Med* 2006, **145**(4):247-254.
59. Lopes JA, Goncalves S, Jorge S, Raimundo M, Resende L, Lourenco F, Lacerda JF, Martins C, Carmo J, Lacerda JM *et al*: **Contemporary analysis of the influence of acute kidney injury after reduced intensity conditioning haematopoietic cell transplantation on long-term survival**. *Bone Marrow Transplant* 2008, **42**(9):635.
60. Ando M, Mori J, Ohashi K, Akiyama H, Morito T, Tsuchiya K, Nitta K, Sakamaki H: **A comparative assessment of the RIFLE, AKIN and conventional criteria for acute kidney injury after hematopoietic SCT**. *Bone Marrow Transplant* 2010, **45**(9):1427-1434.
61. Lopes JA, Jorge S, Silva S, de Almeida E, Abreu F, Martins C, Alves do Carmo J, Lacerda JF, Prata MM: **Prognostic utility of the acute kidney injury network (AKIN) criteria for acute kidney injury in myeloablative haematopoietic cell transplantation**. *Bone Marrow Transplant* 2007, **40**(10):1005-1006.
62. Fadia A, Casserly LF, Sanchorawala V, Seldin DC, Wright DG, Skinner M, Dember LM: **Incidence and outcome of acute renal failure complicating autologous stem cell transplantation for AL amyloidosis**. *Kidney Int* 2003, **63**(5):1868-1873.
63. Hahn T, Rondeau C, Shaukat A, Jupudy V, Miller A, Alam AR, Baer MR, Bambach B, Bernstein Z, Chanan-Khan AA *et al*: **Acute renal failure requiring dialysis after allogeneic blood and marrow transplantation identifies very poor prognosis patients**. *Bone Marrow Transplant* 2003, **32**(4):405-410.
64. McDonald GB, Hinds MS, Fisher LD, Schoch HG, Wolford JL, Banaji M, Hardin BJ, Shulman HM, Clift RA: **Veno-occlusive disease of the liver and multiorgan failure after bone marrow transplantation: a cohort study of 355 patients**. *Ann Intern Med* 1993, **118**(4):255-267.
65. Poge U, Gerhardt T, Woitas RP: **Equations to estimate GFR using serum cystatin C in kidney transplant recipients**. *Am J Kidney Dis* 2008, **52**(2):383-384.
66. Hazar V, Gungor O, Guven AG, Aydin F, Akbas H, Gungor F, Tezcan G, Akman S, Yesilipek A: **Renal function after hematopoietic stem cell transplantation in children**. *Pediatr Blood Cancer* 2009, **53**(2):197-202.

8.TÜRKÇE ÖZET

Akut böbrek hastalığı (ABH) hem kronik böbrek hastalığı gelişimi, hem de mortaliteyi artırıcı etkisi nedeniyle çok önemli bir komplikasyondur. Bu nedenle, hastalara erken dönemde tanı konulması ve gereken önlemlerin alınması büyük önem taşımaktadır. Allojenik Hematopoetik kök hücre nakli (AHKHN) sonrası ABH en sık rastlanan komplikasyonlardan biridir. Bu çalışmaya Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kemik İliği Nakli Ünitesine AHKHN yapılmak üzere yatırılmış 50 hasta dahil edilmiştir. Hastalardan -7. gün, infüzyon günü (0. gün), +7, +14, +21 ve +28. günlerde kan biyokimyasal parametreleri ve kreatinin klirensi; -7. gün, infüzyon günü (0. gün), +6, +13, +20 ve +27. günlerde ise kan sistatin C ve idrar N-GAL düzeyleri bakılmıştır. Ortanca 23 günlük takipte toplam 19 hastada ABH meydana gelmiştir. AKIN klasifikasyon yöntemine göre 10 hasta da Evre 1, 7 hasta da Evre 2, 2 hasta da Evre 3 ABH saptanmıştır. Seri halde bakılan kan sistatin-C düzeyleri incelendiğinde, kan kreatinin düzeyleri ile pozitif, kreatinin klerensleri ile negatif korelasyon saptanmıştır ($p<0.001$). İdrar N-GAL düzeyleri ile kan kreatinin düzeyleri arasında her ne kadar pozitif ilişki saptansa da, bu ilişki istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır. Akut böbrek hastalığını etkileyen faktörleri incelemek için yapılan çok değişkenli regresyon analizinde, sinüzoidal obstrüksiyon sendromu gelişimi bağımsız risk faktörü olarak saptanmıştır. Serum sistatin- C düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı olarak öngörücü belirteç olarak saptanırken, yüksek idrar N-GAL düzeyleri ile anlamlı ilişki saptanmamıştır.

Sonuç olarak, AHKHN yapılan hasta grubunda erken süreçte, ABH gelişiminin değerlendirilmesi için sistatin-C düzeyleri kullanılabilir. Ancak, idrar N-GAL düzeyinin bu hasta grubunda kullanılabilirliğini değerlendirmek açısından daha geniş çapta çalışmalara ihtiyaç vardır

9.İNGİLİZCE ÖZET(Early Diagnostic Markers for Detection of AKI in the Setting of Allogenic Hematopoietic Stem Cell Transplantation)

Acute kidney injury (AKI) is an important complication due to the its close association with chronic kidney disease and mortality. Hence, early diagnosis and management of AKI is important for prevention of long-term poor outcomes. Acute kidney injury is a common complication after allogenic hematopoietic stem cell transplantation (AHSCT).Fifty patients hospitalized at Gazi University Faculty of Medicine Bone Marrow Transplantation Department for AHSCT were included in this study. Serial measurement of serum creatinine and creatinine clerance were obtained at the days of pre-transplant, infusion day, +7.+14,+21 and +28th days. Also blood and urine samples were obtained for measuring blood cystatine-C and urine N-GAL at the days of pre-transplant, infusion day, +6.+13,+20 and +27th days. During the median follow up of 25 days, AKI developed in 19 patients. Ten of them had stage 1, 7 had stage 2 and 2 had stage 3 AKI according to the AKIN classification. The serial measurement of blood cystatine-C levels showed significant positive correlation with serum creatinine levels and significant negative correlation with creatinine clearance levels at each time point ($p<0.001$ for both analyses). Although there was a positive correlation between urinary N-GAL and creatinine levels and negative corelation with creatinine clearance, these associations did not reach statistical significance. Multivariate cox regression model showed that sinusoidal obstruction syndrome was independent risk factor for AKI. Blood cystatine-C levels were independent predictor for AKI. Although higher urine N-GAL levels were seem to be predictor, it did not reach statistical significance. As a result, blood cystatine-C level may be useful marker for early detection of AKI at the AHSCT setting. However, larger studies are needed for evaluation of urine N-GAL levels in this patient group.

10. ÖZGEÇMİŞ

İSİM: Serpil Muge DEGER

DOĞUM TARİHİ: 1978

EĞİTİM:

1996-2002: Gazi Universitesi Tıp Fakültesi

2002-2008: Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları ABD

2008- : Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları ABD NefrolojiBilim Dalı

2010-2012: Vanderbilt Üniversitesi, Nefroloji Departmanı(Research Fellow)

ÜYESİ OLDUĞU BİLİMSEL KURULUŞLAR

2008 – Turkish Society of Hypertension and Renal Disease

2009 – Turkish Society of Nephrology

2009 – International Society of Nephrology

2009 – European Dialysis and Transplant Association

2010 – American Society of Nephrology

ARAŞTIRMA PROGRAMI

ISN fellowship program September 2010- March 2012- Vanderbilt University Medical center Department of Nephrology and Hypertension

YAYINLAR

YURT DIŞI

1. Deger SM, Sundell MB, Siew ED, Egbert P, Ellis CD, Sha F, Ikizler TA, Hung AM. Insulin resistance and protein metabolism in Chronic Hemodialysis Patients J Ren Nutr.2012 Nov 27.doi:pii: S1051-2276(12)00198-7. 10.1053/j.jrn.2012.08.013. [Epub ahead of print]

2. Deger SM, Erten Y, Pasaoglu OT, Derici UB, Reis KA, Onec K, Pasaoglu H The effects of iron on FGF23-mediated Ca-P metabolism in CKD patients. Clin Exp Nephrol.2012 Nov 20. [Epub ahead of print]

3.Siew ED, Deger SM. Recent Advances in Acute Kidney Injury Epidemiology. Curr pin Nephrol Hypertens. 2012 May;21(3):309-17.

4.Mutluay R, Deger SM, Bahadir E, Durmaz AO, Citil R, Sindel S Uric acid is an important predictor for hypertensive early atherosclerosisAdv Ther. 2012 Mar;29(3):276-86. doi: 10.1007/s12325-012-0006-z. Epub 2012 Mar 2.

5.Deger SM, Reis KA, Guz G, Bali M, Erten Y.A case of an accelerated uremic neuropathy.Ren Fail. 2011;33(3):371-2.

6.Deger SM, Mutluay R, Derici U, Mandiralioglu F, Arinsoy T, Sindel S. Can

calcium, phosphate, calcium phosphate product and intact parathyroid hormone levels be appropriately controlled in dialysis patients?Med Princ Pract. 2011;20(1):85-9. Epub 2010 Dec 13.

7.Deger SM, Karakaya F, Derici U, Arinsoy T, Sindel S. Proteinuria associated nutcracker syndrome: an amyloid negative familial mediterrenean fever patient NDT Plus (2010) 3 (6): 599-600.doi: 10.1093/ndtplus/sfq171

8.Mutluay R, Konca C, Erten Y, Paşaoğlu H, Değer SM, Ağirgün C, Derici U, Arinsoy T, Sindel S.Predictive markers of asymptomatic atherosclerosis in end-stage renal disease patients.Ren Fail. 2010 May;32(4):448-54.

9. Deger SM, Ozturk MA, Demirag MD, Aslan S, Goker B, Haznedaroglu S, Onat AM Health-related quality of life and its associations with mood condition in familial Mediterranean fever patients.Rheumatol Int. 2011 May;31(5):623-8. Epub 2010 Jan 5.

10. Deger SM, Emmez H, Bahadirli K, Kale A, Ebinc FA, Turkoglu M, Arinsoy T, Sindel S. A spontaneous spinal epidural hematoma in a hemodialysis patient: a rare entity.Intern Med. 2009;48(24):2115-8. Epub .

11.Deger SM, Mutluay R, Ebinc FA, Arinsoy T, Sindel S. Renal cell carcinoma associated immunosuppressive therapy: a case report with Wegener's granulomatosis.Rheumatol Int. 2009 Nov;30(1):119-21.

12. Konca C, Ozkurt ZN, Deger SM, Aki Z, Yağci M. Extranodal multifocal Rosai-Dorfman disease: response to 2-chlorodeoxyadenosine treatment.Int J

Hematol. 2009 Jan;89(1):58-62. Epub 2008 Nov 20.

13. Suyani E, Ozturk MA, Deger SM, Demirag MD, Goker B, Haznedaroglu S.Decreased bone mineral density in adult familial Mediterranean fever patients: a pilot study.Clin Rheumatol. 2008 Sep;27(9):1171-5. Epub 2008 Jun 14.

14. Colak B, Gurlek B, Yegin ZA, Deger SM, Elbek S, Pasaoglu H, Dogan I, Ozturk MA, Unal S, Guz G.The relationship between the MEFV genotype, clinical features, and cytokine-inflammatory activities in patients with familial mediterranean fever.Ren Fail. 2008;30(2):187-91.

15. Deger SM, Sahin T, Vural C, Aygencel G, Kerem M, Onal B, Tezel E. Wegener's granulomatosis with massive gastrointestinal hemorrhage due to jejunal and colonic involvement: report of a case.Surg Today. 2008;38(2):166-9. Epub 2008 Feb 1.

16. Cindoruk M, Yetkin I, Deger SM, Karakan T, Kan E, Unal S. Influence of H pylori on plasma ghrelin in patients without atrophic gastritis.World J Gastroenterol. 2007 Mar 14;13(10):1595-8.

YURT İÇİ

1-Deger SM, Reis KA. Hiperlipidemi ve Renal Hastaliklar (Hyperlipidemia and Renal Disease) Turkish Nephrology, Dialysis and transplantation Journal. 2006;15 (4):181-185

2-Deger SM, Mutluay R, Suyani E, Derici U, Tekeli L, Ebinc FA, Koc E, Reis KA, Erten Y, Bali M, Arinsoy T, Sindel S. Periton Diyalizi ile Iliskili

Enfeksiyonlarin Onlenmesinde Cikis Yerine Siprofloksasin ve Mupirosin Uygulamasinin Karsilastirilmasi (The comparison of ciprofloxacin and Mupirocin Applications to Exit Site for Prevention of Periton Dialysis-Related infections). Turkiye Klinikleri J Nephrol 2009; 4(1):11-6

3- Deger SM, Derici UB. Kadinlar ve Hipertansiyon (Women and Hypertension) Turkiye Klinikleri J Nephrol –Special Topics 2009;2(3):40-47

4- Mutluay R, Deger SM, Derici U. Kronik Bobrek Yetmezliginde Vaskuler Kalsifikasyon ve Kalsifikasyon Inhibitorleri (Vascular calcifiction in Chronic Renal Failure and Calcification Inhibitors:Review. Turkiye Klinikleri J Med Sci 2010;30(1):323-32

KONGRELERDE SUNUMLAR

ULUSLARARASI

SÖZLÜ SUNUM

1- Deger SM, Sundell MB, Ikizler tA, Hung AM. Diabetes Associated oxidative stress and inflammation Alters the protective Effect of Obesity on Survival in CHD patients. 16th Congress on Nutrition and Metabolism in Renal Disease June 2012, Honolulu, Hawaii, USA

2- Deger SM, Reis KA, Guz G,Bali M, Erten Y A Case of an Accelerated Uremic Neuropathy World Congress of Nephrology April 2011,Vancouver, CANADA

POSTER SUNUMU

1- Deger SM, Ryzhkova L, Siew ED, Booker CA, Sundell MB, Ikizler TA, Hung AM. Body Composition and Diabetic Meabolic Derangements in Chronic Hemodialysis Patients. National kidney Foundation 2012 Spring clinical meeting, 2012, Washington, USA

2-Deger SM, Sundell MB, Siew ED, Egbert P, Ellis CD, Sha F, Ikizler TA, Hung AM. Insulin Resistance and Protein Metabolism in Chronic hemodialysis Patients. National kidney Foundation 2012 Spring clinical meeting, 2012, Washington, USA

3- Deger SM,Erten Y,Pasaoglu OT,Derici U,Reis KA, Onec K, Pasaoglu H. Theeffects of Iron on FGF23 Mediated Ca-P Metabolism in CKDWorld Congress of Nephrology April 2011,Vancouver,CANADA

4- Deger SM, Erten Y, Pasaoglu OT, Ebinc FA, Derici U, Reis KA, Ebinc H, Pasaoglu H,Guz G, Bali M, Arinsoy T.Associaton Between Mineral Metabolism, FGF23 and Arterial Stiffness in Hemodialysis World Congress of Nephrology April 2011,Vancouver, CANADA

5- Mutluay R, Deger SM, Bahadir E, Durmaz AO, Citil R, Sindel STHE Association Between Serum Uric Acid, Proteinuria and Carotid Intima-Media Thickness in Hypertensive PatientsWorld Congress of Nephrology April 2011,Vancouver, CANADA

6- Deger SM, Mutluay R, Ebinc FA, Gonul II, Derici U, Sindel S, Arinsoy T. A Case of the Multiple Malignancies Associated Wegener's Granulomatosis9th Congress of the Balkan Cities Assocation of Nephrology, Dialysis, Transplantation and Artificial Organs, 2009, Antalya, Tukey

7- Deger SM, Mutluay R, Derici U, Mandiralioglu F, Arinsoy T, Sindel SCan we appropriately control serum levels of Ca, P, CaxP and intact parathyroid hormone in Our Dialysis Patients?12th Congress of the International Society for Peritoneal Dialysis June 2008, Istanbul, TURKEY

8- Deger SM, Mutluay R, Suyani E, Derici U, Tekeli L, Ebinç FA, Koç E, Reis KA, Arinsoy T, Sindel S.Exit-site application of ciprofloxacin versus mupirocin for prevention of PD-Related infections12th Congress of the International Society for Peritoneal Dialysis June 2008 Istanbul, TURKEY

9- Colak B, Gurlek B, Yegin ZA, Deger SM, Elbek S, Pasaoglu H, Dogan I, Ozturk MA, Unal S, Guz G. The relationship between the MEFV genotype, clinical features, and cytokine-inflammatory activities in patients with familial mediterranean fever. XLIV Congress of the European Renal Association European Dialysis and Transplantation June 2007Barcelona, SPAIN

10- Suyani E, Ozturk MA, Deger SM, Demirag MD, Goker B, Haznedaroglu SDecreased bone mineral density in adult familial Mediterranean fever patients: a pilot study.Annual European Congress of Rheumatology EULAR 2007Barcelona, SPAIN

ULUSAL

POSTER SUNUMU

1. Deger SM, Kucuk M, Cesur N, Erdem O, Tunccan OG,Guz g. Renal Transplantasyon sonrasi gelisen kutanoz blastomikozis ile BK nefropatisi ve CMV infeksiyon birikteligi 29. Ulusal Nefroloji, Hipertansiyon, Diyaliz ve Transplantasyon Kongresi, Ekim 2012, Antalya, Turkey

2- Ramazanoglu N, Acik L, Altok K, Deger SM, Aksop C. Kronik bobrek Yetmezligi Hastalarinda IL-4 ve IL-6 Gen Polimorfizmi 29. Ulusal Nefroloji, Hipertansiyon, Diyaliz ve Transplantasyon Kongresi, Ekim 2012, Antalya, Turkey

3- Deger SM, Derici UB, Okyay GU, Onec K, Altok K, Guz g, Bali M, Erten Y, Arinsoy T, Sindel S. Kronik Hemodiyaliz hastalarinda hemoglobin degiskenligi: Tedavi Etmeli miyiz? 29. Ulusal Nefroloji, Hipertansiyon, Diyaliz ve Transplantasyon Kongresi, Ekim 2012, Antalya, Turkey

4- Deger SM, Derici UB, Okyay GU, Onec K, Inal S, Altok K, Guz G, Bali M, Erten Y, Arinsoy T, Sindel S. Intravenoz yuksek doz demir ve Askorbik asit tedavisinin fonksiyonel demir eksikligi bulunan hemodiyaliz hastalarinda etkinlik karsilastirmasi. 29. Ulusal Nefroloji, Hipertansiyon, Diyaliz ve Transplantasyon Kongresi, Ekim 2012, Antalya, Turkey

5-Onec K, Erten Y, Pasaoglu O, Ebinc FA, Okyay GU, Inal S, Pasaoglu H, Deger SM, Arinsoy T. Hemodiyaliz ve Periton Diyaliz Hastalarinda Kadmiyum Duzeyi ile Inflamasyon ve Oksidatif Stress Parametrelerinin Karsilastirilmasi

14. Ulusal Hipertansiyon ve Bobrek Hastaliklari Kongresi May 2012, Antalya, Turkey

6- Deger SM, Ebinc FA, Ebinc H, Onec K, Guz G, Bali M, Arinsoy T, Erten Y. Hemodiyaliz Hastalarinda Diyaliz Yeterliligi Kalsiyum Fosfor Metabolizmasi ve Arteryel Duvar Sertligi ArasindABH Iliski

27. Ulusal Nefroloji, Hipertansiyon, Diyaliz ve Transplantasyon Kongresi, 2010, Antalya, Turkey

7-Deger SM, Yildiran G, Onec K, Yagci M, Gonul II, Erten Y. Akut Renal Nekrotizan Vaskulit ile Birliktelik Gosteren Idiopatik Myelofibrozis Olgusu.

27. Ulusal Nefroloji, Hipertansiyon, Diyaliz ve Transplantasyon Kongresi, 2010, Antalya, Turkey

8-Inal S, Onec K, Uludag K, Deger SM, Derici UB, Sindel S. Nedeni Bilinmeyen Ates ile Prezente Olan Behcet Hastaligi

14. Ulusal Hipertansiyon ve Bobrek Hastaliklari Kongresi May 2010, Antalya, Turkey

9-Karakaya F, Deger SM, Inal S, Ebinc FA, Derici U, Arinsoy T, Sindel S. Amilod Negatif Ailevi Akdeniz Atesi Olgusunda Proteinuri Etyolojisinde

Nutcracker Fenomeni. 14. Ulusal Hipertansiyon ve Bobrek Hastaliklari Kongresi May 2010, Antalya, Turkey

10-Okyay GU, Ebinc FA, Uludag K, Deger SM, Boyaci N, Poyraz A, Derici UB, Erten Y, Arinsoy T, Sindel S. Sirolimus Tedavisine Iyi Yanit Alinan Renal Transplantli Kaposi Sarkomu Olgusu.

26. Ulusal Nefroloji, Hipertansiyon, Diyaliz ve Transplantasyon Kongresi, 2010, Antalya, Turkey

11- Deger SM, Emmez H, Bahadirli K, Kale A, Ebinc FA, Turkoglu M, Arinsoy T, Sindel S. Hemodiyaliz Hastasinda Spontan Spinal Epidural Hematom Olgusu

11. Ulusal Hipertansiyon ve Bobrek Hastaliklari Kongresi May 2009, Antalya, Turkey

12-Mutluay R, Derici U, Konca C, Akkiyal F, Gultekin S, Gonen S, Deger SM, Reis KA, Erten Y, Arinsoy T, Sindel S. Kronik Bobrek Yetmezliginde Fetuin-A Kalsifkasyon, Malnutrisyon, Inflamasyon ve Ateroskleroz ile Iliskilidir.

11. Ulusal Hipertansiyon ve Bobrek Hastaliklari Kongresi May 2009, Antalya, Turkey

13- Deger SM, Mutluay R, Derici U, Mandiralioglu F, Arinsoy T, Sindel S. Diyaliz hastalrimizda Ca, P, CaxP ve iPTH Duzeylerini Yeterince Kontrol Edebiliyor muyuz?

10. Ulusal Hipertansiyon ve Bobrek Hastaliklari Kongresi May 2008, Antalya, Turkey

14- Deger SM, Ebinc FA, Mutluay R, Arinsoy T, Sindel S. Wegener Granulomatozu olan olguda gelisen renal hucreli karsinom

24. Ulusal Nefroloji, Hipertansiyon, Diyaliz ve Transplantasyon Kongresi, 2007, Antalya, Turkey

15- Guzel O, Erol C, ABH Z, Deger SM, Yagci M, Senol E. Hematolojik Maligniteli Hastalardan Izole Edilen Gram Pozitif mikroorganizmalarin Dagilim ve Direnc Paternleri

6. Febril Notropeni Sempozyumu, 2005, Ankara, Turkey

16- Cindoruk M, Yetkin I, Deger SM, Karakan T, Kan E, Unal S. Helikobakter pilori infeksiyonunun plazma ghrelin duzeyi uzerine etkisi

29. Turkiye Endokrinoliji ve Metabolizma Hastaliklari Kongresi 2006, Antalya, Turkey

ÇEVİRİLER (İNGİLİZCEDEN TÜRKÇEYE)

1- Deger SM, Sindel S. Kronik Bobrek Yetmezliginde Kardiyovaskuler Hastaliklar. Nefroloji ve Hipertansiyon Tani ve Tedavi Lange 2012,Orjinal Ad: Current Diagnosis& Treatment: Nephrology &Hypertension (2009) Yayinevi: McGraw-Hill Companies Gunes Tip Kitapevi

2- Deger SM, Arinsoy T. Renal Osteodistrofi

Nefroloji ve Hipertansiyon Tani ve Tedavi Lange 2012,Orjinal Ad: Current Diagnosis& Treatment: Nephrology &Hypertension (2009) Yayinevi: McGraw-Hill Companies Gunes Tip Kitapevi

3- Deger SM, Sindel S. Primer (Esansiyel) Hipertansiyon

Nefroloji ve Hipertansiyon Tani ve Tedavi Lange 2012,Orjinal Ad: Current Diagnosis& Treatment: Nephrology &Hypertension (2009) Yayinevi: McGraw-Hill Companies Gunes Tip Kitapevi

4- Erten Y, Deger SM Direncli Hipertansiyon

Nefroloji ve Hipertansiyon Tani ve Tedavi Lange 2012,Orjinal Ad: Current Diagnosis& Treatment: Nephrology &Hypertension (2009) Yayinevi: McGraw-Hill Companies Gunes Tip Kitapevi

ANKARA 2 NO'LU KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURUL BAŞKANLIĞI

Sayı: 95 Tarih: 30.12.2009

Sayın
Prof.Dr.Yasemin Erten
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji Bilim Dalı Öğretim Üyesi

İlgi: 05.11.2009 tarihli dilekçeniz.

Sorumluluğunuzda yürütülecek olan "Allojenik kök hücre nakli sonrası oluşan renal yetmezlikte erken tanı belirteçleri" başlıklı araştırma dosyası, etik kurulumuzun 21 Aralık 2009 tarihli toplantısında görüşülmüş olup, alınan karar örneği ilişikte sunulmuştur.

Bilgilerinize saygı ile rica ederim.

Prof.Dr.İsmail Hakkı Ayhan
Ankara 2 no'lu Klinik Araştırmalar
Etik Kurul Başkanı

Eki: 2 karar örneği