



T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

**RENAL TRANSPLANT ALICILARINDA GREFT
FONKSİYON BELİRTECİ OLARAK SERUM VE İDRARDA
IL-18 (INTERLEUKIN-18), SCD30 (SOLUBLE CD30),
NGAL (NEUTROPHIL GELATINASE-ASSOCIATED
LIPOCALIN), SİSTATİN C VE KREATİNİN
DÜZEYLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Havva UÇAR

Antalya, 2012



T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

**RENAL TRANSPLANT ALICILARINDA GREFT
FONKSİYON BELİRTECİ OLARAK SERUM VE İDRARDA
IL-18 (INTERLEUKIN-18), SCD30 (SOLUBLE CD30),
NGAL (NEUTROPHIL GELATINASE-ASSOCIATED
LIPOCALIN), SİSTATİN C VE KREATİNİN
DÜZEYLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Havva UÇAR

Tez Danışmanı: Prof.Dr. S. Gültekin YÜCEL

“Kaynakça gösterilerek tezinden yararlanılabilir ”

Antalya, 2012

**Bu çalışma Akdeniz Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Yönetim
Birimi tarafından 2009.04.0103.015 Proje No ile desteklemiştir.**

TEŞEKKÜR

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalındaki uzmanlık eğitimim süresince, yardımlarını ve desteklerini esirgemeyen, tezimin hazırlanması sırasında bilgi ve tecrübeleri ile katkıda bulunan, bana yardımcı olan Anabilim Dalı Başkanımız ve tez danışmanım değerli hocam Sayın Prof.Dr. S.Gültekin YÜCEL'e, bu araştırmanın planlanması, projelendirilmesi ve sonuçlarının değerlendirilmesinde katkıda bulunan, yardımlarını esirgemeyen değerli hocam Sayın Prof.Dr. S.Halide AKBAŞ'a, eğitimim süresince öğrenimime katkıda bulunan Anabilim Dalındaki değerli hocalarıma,

Bilgi ve tecrübesiyle bu araştırmaya katkıda bulunan Nefroloji Bilim Dalı ve Organ Nakli Merkezi öğretim üyesi Sayın Prof.Dr. Gültekin SÜLEYMANLAR'a, yardımlarını esirgemeyen nefroloji uzmanı Dr. Vural Taner YILMAZ'a

Eğitimim süresince birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm asistan arkadaşlarıma,

Çalışmalarım sırasında birlikte olduğum Merkez Laboratuvarı çalışanlarına ve tez çalışmam sırasında yardımlarını esirgemeyen Organ Nakli Merkezi çalışanlarına,

Sevgileri ve destekleri ile her zaman yanımda olan aileme

En içten teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
Simgeler ve Kısaltmalar Dizini	vi
Şekiller Dizini	viii
Tablolar Dizini	xii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Böbreklerin Anatomik Yapısı Ve Fizyolojisi	4
2.2. Böbreklerin Fonksiyonları	6
2.2.1. Ekskretuar (Atılım) fonksiyonu	6
2.2.1.1. İdrar oluşumu	6
2.2.1.2. Atık ürünlerin uzaklaştırılması	7
2.2.2. Regülatuar fonksiyonları	7
2.2.2.1. Vücut-Sıvı elektrolit dengesinin korunması ve sürdürülmesi	7
2.2.2.2. Proteinlerin vücutta tutulumu	8
2.2.3. Endokrin ve metabolik fonksiyonlar	9
2.3. Böbrek Fonksiyon Testleri	9
2.3.1. Tübüler fonksiyon testleri	9
2.3.1.1. Konsantrasyon testleri	9
2.3.1.2. Tübüler fonksiyon bozukluklarının incelenmesinde kullanılan diğer parametreler	9
2.3.2. Glomerüler fonksiyon testleri	10
2.3.2.1. İnülin klirensi	11
2.3.2.2. Sistatin C klirensi	12
2.3.2.3. Kreatinin klirensi	12
2.4. Böbrek Yetmezliği	15
2.4.1. Akut böbrek yetmezliği (ABY)	15
2.4.2. Kronik böbrek yetmezliği (KBY)	16
2.5. Son Dönem Böbrek Yetmezliğinde Renal Replasman Tedavisi	20
2.5.1. Hemodiyaliz	21
2.5.2. Periton diyalizi	21
2.5.3. Renal transplantasyon	21
2.5.3.1. Alıcı ve verici uyumu	24
2.5.3.2. HLA değerlendirmesi	24
2.5.3.3. Çapraz karşılaştırma (LCM)	24
2.5.3.4. ABO kan grubu karşılaştırılması	25
2.6. İmmünsupresif Tedavi	26
2.6.1. Kortikosteroidler	28
2.6.2. Anti-proliferatif ilaçlar	29
2.6.2.1. Azatioprin (AZA)	29
2.6.2.2. Mikofenolat mofetil / mikofenolik asit (MMF / MFA)	30
2.6.3. Kalsinörin inhibitörleri	30

2.6.3.1. Siklosporin A (CsA)	31
2.6.3.2. Takrolimus (FK506)	33
2.6.4. mTOR inhibitörleri	33
2.6.4.1. Sirolimus	33
2.6.4.2. Everolimus	34
2.6.5. Poliklonal antikorlar	35
2.6.5.1. Anti-timosit globulin (ATG)	35
2.6.5.2. Anti-lenfosit globulin (ALG)	35
2.6.6. Monoklonal antikorlar	36
2.6.6.1. Muronomab-CD3 (OKT3)	36
2.6.6.2. Basiliksimab ve Daklizumab	36
2.6.7. Böbrek nakli sonrası immünsupresif ilaçların kullanım amaçları	36
2.6.7.1. İndüksiyon tedavisinde kullanılan ilaçlar	36
2.6.7.2. Akut rejeksiyon tedavisi ve profilaksisinde kullanılan immünsupresif ilaçlar	36
2.6.8. İmmünsupresyonun görülebilecek önemli yan etkileri	37
2.6.8.1. Nefrotoksisite	37
2.6.8.2. Hipertansiyon	37
2.6.8.3. Hiperlipidemi	37
2.6.8.4. Sitomegalovirüs ve diğer enfeksiyonlar	38
2.7. Renal Transplantasyonun Komplikasyonları	38
2.7.1. Graft fonksiyon bozuklukları	39
2.7.1.1. DGF (Gecikmiş graft fonksiyonu)	39
2.7.1.2. SGF (Yavaş graft fonksiyonu)	39
2.7.1.3. EGF (Erken graft fonksiyonu)	39
2.7.2. Rejeksiyon	39
2.7.2.1. Hiperakut rejeksiyon	40
2.7.2.2. Akut rejeksiyon	40
2.7.2.3. Kronik rejeksiyon	42
2.8. Renal Transplantasyonda Graft Fonksiyonunu Değerlendirmede Kullanılan Belirteçler	44
2.8.1. IL-18 (Interleukin-18)	44
2.8.2. sCD30 (Soluble CD30)	45
2.8.3. NGAL (Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin)	45
2.8.4. Sistatin C	46
2.8.5. Kreatinin	49
3. MATERYAL VE METOD	52
3.1. Hasta Seçimi Ve Takibi	52
3.2. Laboratuvar Çalışmaları	52
3.2.1. Kullanılan cihaz ve gereçler	52
3.2.2. Hasta örnekleri	53
3.2.3. Yöntemler	54
3.2.3.1. Kreatinin analizi	54
3.2.3.2. Sistatin C analizi	54
3.2.3.3. IL-18 (Interleukin-18) analizi	54
3.2.3.4. sCD30 (Soluble CD30) analizi	55
3.2.3.5. NGAL (Neutrophil gelatinase-associated lipocalin) analizi	55
3.2.4. Glomerüler filtrasyon hızı (GFH) hesaplanması	55
3.2.4.1. Kreatinin bazlı GFH formülleri	55
3.2.4.2. Sistatin bazlı GFH formülleri	56
3.3. İstatistiksel Yöntem	56

4. BULGULAR	57
4.1. Glomerüler Filtrasyon Hızı (GFH) Değerleri	62
4.1.1. GFH_{MDRD}	62
4.1.2. $GFH_{CKD-EPI}$	66
4.1.3. GFH_{C-G}	70
4.1.4. $GFH_{Larsson}$	74
4.1.5. GFH_{Rule}	78
4.1.6. GFH değerlerinin korelasyonu	82
4.2. Biyobelirteçler	85
4.2.1. IL-18 (Interleukin-18) düzeyleri	85
4.2.1.1. IL-18 serum düzeyleri	85
4.2.1.2. İdrar IL-18 düzeyleri	88
4.2.1.3. İdrar IL-18 / İdrar kreatinin değerleri	92
4.2.1.4. IL-18 değerlerinin, üç aylık GFH_{MDRD} ortalama değerleriyle ilişkisi	96
4.2.1.5. IL-18 değerlerinin korelasyonu	97
4.2.2. sCD30 (Soluble CD30) düzeyleri	103
4.2.2.1. sCD30 serum düzeyleri	103
4.2.2.2. İdrar sCD30 düzeyleri	106
4.2.2.3. İdrar sCD30/ idrar kreatinin değerleri	110
4.2.2.4. sCD30 değerlerinin, üç aylık GFH_{MDRD} ortalama değerleriyle ilişkisi	113
4.2.2.5. sCD30 değerlerinin korelasyonu	114
4.2.3. NGAL (Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin) düzeyleri	118
4.2.3.1. NGAL serum düzeyleri	118
4.2.3.2. İdrar NGAL düzeyleri	122
4.2.3.3. İdrar NGAL / İdrar kreatinin değerleri	125
4.2.3.4. NGAL değerlerinin, üç aylık GFH_{MDRD} ortalama değerleriyle ilişkisi	129
4.2.3.5. NGAL değerlerinin korelasyonu	130
4.2.4. Sistatin C düzeyleri	134
4.2.4.1. Sistatin C serum düzeyleri	134
4.2.4.2. İdrar Sistatin C düzeyleri	138
4.2.4.3. İdrar Sistatin C / İdrar kreatinin değerleri	142
4.2.4.4. Sistatin C değerlerinin, üç aylık GFH_{MDRD} ortalama değerleriyle ilişkisi	146
4.2.5. Kreatinin düzeyleri	147
4.2.5.1. Kreatinin serum düzeyleri	147
4.2.5.2. İdrar kreatinin düzeyleri	150
4.2.5.3. Kreatinin değerlerinin, üç aylık GFH_{MDRD} ortalama değerleriyle ilişkisi	154
4.3. IL-18, sCD30 ve NGAL değerlerinin ilişkisi	155
4.3.1. Serum IL-18, sCD30 ve NGAL değerlerinin ilişkisi	155
4.3.2. İdrar IL 18, sCD30 ve NGAL değerlerinin ilişkisi	156
4.4. ROC Eğrileri	158
4.4.1. GFH_{MDRD} 60 referans alınan ROC eğrileri	159
4.4.2. Akut rejeksiyon gelişmeyen hasta değerleri referans alınan ROC eğrileri	162

5. TARTIŞMA	166
6. SONUÇLAR	184
7. ÖZET	189
8. ABSTRACT	191
9. KAYNAKLAR	193

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ABD	Amerika Birleşik Devletleri
ABY	Akut böbrek yetmezliği
ADH	Antidiüretik hormon
ALG	Antilenfosit globulin
AR	Akut rejeksiyon
ATG	Antitimosit globulin
AZA	Azatioprin
BN	Böbrek nakli
BUN	Kan üre azotu
C-G	Cockcroft-Gault
CAPD	Sürekli ayaktan periton diyalizi
CCPD	Sürekli siklik periton diyalizi
CKD-EPI	The Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
CMV	Sitomegalovirus
CNI	Kronik kalsinörin inhibitör
CsA	Siklosporin A
DGF	Gecikmiş greft fonksiyonu
DM	Diabetes Mellitus
DNA	Deoksiribonükleik asit
DNP	Diyabetik nefropati
EGF	Erken greft fonksiyonu
ELISA	Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
GFH	Glomerüler filtrasyon hızı
HD	Hemodiyaliz
HLA	Human Leucocyte Antigen
IFN	Interferon
IL-18	Interleukin-18
İMPDH	inozin monofosfat dehidrogenaz
KAN	Kronik allogreft nefropatisi
KVH	Kardiyovasküler hastalıklar
LCM	Çapraz karşılaştırma
MDRD	The Modification of Diet in Renal Disease

MFA	Mikofenolik asit
MHC	Doku uygunluğu kompleksi
MMF	Mikofenolat mofetil
MPGN	Membrana proliferatif glomerülonefrit
mTRO	Mammalian target of rapamycin
NF-ATc	Nükleer faktör aktivasyonu
NGAL	Neutrophil gelatinase-associated lipocalin
NK	Naturel killer
NKF	National Kidney Foundation
sCD30	Soluble CD30
SD	Standart sapma
SE	standart hata
SDBY	Son dönem böbrek yetmezliği
SGF	Yavaş greft fonksiyonu
SLE	Sistemik Lupus Eritamozis
SPSS	Statistical Package for Social Sciences
PD	Periton diyalizi
PT	Pretransplant
PTH	Parathormon
RAS	Renin anjiyotensin sistemi
RNA	Ribonucleic acid
RRT	Renal replasman tedavisi
TA	Tansiyon arteriyal
TMB	Tetramethylbenzidine
VUR	Veziko üretral reflü

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Sekil</u>	<u>Sayfa</u>
2.1. Böbreğin makroskopik görünümü	4
2.2. Nefron ve bölümleri	6
2.3. Böbreklerde plazma elektrolitlerinin düzenlenmesi	8
2.4. İmmüsupresif ilaçlar ve etki yerleri	27
2.5. Kreatinin sentezi	49
4.1. Çalışmaya katılan hastaların KBY nedenleri (% olarak)	58
4.2. Çalışmaya katılan hastaların renal transplantasyon öncesi diyaliz tedavileri(% olarak)	58
4.3. GFH _{MDRD} AR, EGF, SGF grupları (Ortalama±SE)	64
4.4. GFH _{MDRD} AR, akut rejeksiyon gelişmeyen hastalar (Ortalama±SE)	64
4.5. GFH _{MDRD} AR, EGF, SGF grupları (Medyan)	65
4.6. GFH _{MDRD} AR, akut rejeksiyon gelişmeyen hastalar (Medyan)	65
4.7. GFH _{CKD-EPI} AR, EGF, SGF grupları (Ortalama±SE)	67
4.8. GFH _{CKD-EPI} AR, akut rejeksiyon gelişmeyen hastalar (Ortalama±SE)	68
4.9. GFH _{CKD-EPI} AR, EGF, SGF grupları (Medyan)	69
4.10. GFH _{CKD-EPI} AR, akut rejeksiyon gelişmeyen hastalar (Medyan)	69
4.11. GFH _{C-G} AR, EGF, SGF grupları (Ortalama±SE)	72
4.12. GFH _{C-G} AR, akut rejeksiyon gelişmeyen hastalar (Ortalama±SE)	72
4.13. GFH _{C-G} AR, EGF, SGF grupları (Medyan)	73
4.14. GFH _{C-G} AR, akut rejeksiyon gelişmeyen hastalar (Medyan)	73
4.15. GFH _{Larsson} AR, EGF, SGF grupları (Ortalama±SE)	76
4.16. GFH _{Larsson} AR, akut rejeksiyon gelişmeyen hastalar (Ortalama±SE)	76
4.17. GFH _{Larsson} AR, EGF, SGF grupları (Medyan)	77
4.18. GFH _{Larsson} AR, akut rejeksiyon gelişmeyen hastalar (Medyan)	77
4.19. GFH _{Rule} AR, EGF, SGF grupları (Ortalama±SE)	80
4.20. GFH _{Rule} AR, akut rejeksiyon gelişmeyen hastalar (Ortalama±SE)	80

<u>Sekil</u>	<u>Sayfa</u>
4.21. GFH _{Rule} AR, EGF, SGF grupları (Medyan)	81
4.22. GFH _{Rule} AR, akut rejeksiyon gelişmeyen hastalar (Medyan)	81
4.23. Serum IL-18 AR, EGF, SGF grupları (Ortalama±SE)	87
4.24. Serum IL-18 AR, akut rejeksiyon gelişmeyen hastalar (Ortalama±SE).	87
4.25. Serum IL-18 AR, EGF, SGF grupları (Medyan)	88
4.26. Serum IL-18 AR, akut rejeksiyon gelişmeyen hastalar (Medyan)	88
4.27. İdrar IL-18 AR, EGF, SGF grupları (Ortalama±SE)	91
4.28. İdrar IL-18 AR, akut rejeksiyon gelişmeyen hastalar (Ortalama±SE)	91
4.29. İdrar IL-18 AR, EGF, SGF grupları (Medyan)	92
4.30. İdrar IL-18 AR, akut rejeksiyon gelişmeyen hastalar (Medyan)	92
4.31. İdrar IL-18 / İdrar kreatinin AR, EGF, SGF grupları (Ortalama±SE)	95
4.32. İdrar IL-18 / İdrar kreatinin AR, akut rejeksiyon gelişmeyen hastalar (Ortalama±SE)	95
4.33. İdrar IL-18/ İdrar Kreatinin AR, EGF, SGF grupları (Medyan)	96
4.34. İdrar IL-18 / İdrar Kreatinin AR, akut rejeksiyon gelişmeyen hastalar (Medyan)	96
4.35. Serum sCD30 AR, EGF, SGF grupları (Ortalama±SE)	105
4.36. Serum sCD30 AR, akut rejeksiyon gelişmeyen hastalar (Ortalama±SE)	105
4.37. Serum sCD30 AR, EGF, SGF grupları (Medyan)	106
4.38. Serum sCD30 AR, akut rejeksiyon gelişmeyen hastalar (Medyan)	106
4.39. İdrar sCD30 AR, EGF, SGF grupları (Ortalama±SE)	108
4.40. İdrar sCD30 AR, akut rejeksiyon gelişmeyen hastalar (Ortalama±SE)	108
4.41. İdrar sCD30 AR, EGF, SGF grupları (Medyan)	109
4.42. İdrar sCD30 AR, akut rejeksiyon gelişmeyen hastalar (Medyan)	109
4.43. İdrar sCD30 / İdrar kreatinin AR, EGF, SGF grupları (Ortalama±SE)	112

<u>Sekil</u>	<u>Savfa</u>
4.44. İdrar sCD30 / İdrar kreatinin AR, akut rejeksiyon gelişmeyen hastalar (Ortalama±SE)	112
4.45. İdrar sCD30/ İdrar Kreatinin AR, EGF, SGF grupları (Medyan)	113
4.46. İdrar sCD30 / İdrar kreatinin AR, akut rejeksiyon gelişmeyen hastalar (Medyan)	113
4.47. Serum NGAL AR, EGF, SGF grupları (Ortalama±SE)	120
4.48. Serum NGAL AR, akut rejeksiyon gelişmeyen hastalar (Ortalama±SE)	120
4.49. Serum NGAL AR, EGF, SGF grupları (Medyan)	121
4.50. Serum NGAL AR, akut rejeksiyon gelişmeyen hastalar (Medyan)	121
4.51. İdrar NGAL AR, EGF, SGF grupları (Ortalama±SE)	124
4.52. İdrar NGAL AR, akut rejeksiyon gelişmeyen hastalar (Ortalama±SE)	124
4.53. İdrar NGAL AR, EGF, SGF grupları (Medyan)	125
4.54. İdrar NGAL AR, akut rejeksiyon gelişmeyen hastalar (Medyan)	125
4.55. İdrar NGAL / idrar kreatinin AR, EGF, SGF grupları (Ortalama±SE)	128
4.56. İdrar NGAL / İdrar kreatinin AR, akut rejeksiyon gelişmeyen hastalar (Ortalama±SE)	128
4.57. İdrar NGAL / İdrar kreatinin AR, EGF, SGF grupları (Medyan)	129
4.58. İdrar NGAL / İdrar kreatinin AR, akut rejeksiyon gelişmeyen hastalar (Medyan)	129
4.59. Serum Sistatin C AR, EGF, SGF grupları (Ortalama±SE)	136
4.60. Serum Sistatin C AR, akut rejeksiyon gelişmeyen hastalar (Ortalama±SE)	137
4.61. Serum Sistatin C AR, EGF, SGF grupları (Medyan)	137
4.62. Serum Sistatin C AR, akut rejeksiyon gelişmeyen hastalar (Medyan)	138
4.63. İdrar Sistatin C AR, EGF, SGF grupları (Ortalama±SE)	140
4.64. İdrar Sistatin C AR, akut rejeksiyon gelişmeyen hastalar (Ortalama±SE)	140
4.65. İdrar Sistatin C AR, EGF, SGF grupları (Medyan)	141
4.66. İdrar Sistatin C AR, akut rejeksiyon gelişmeyen hastalar (Medyan)	141

<u>Sekil</u>	<u>Sayfa</u>
4.67. İdrar Sistatin C / İdrar Kreatinin AR, EGF, SGF grupları (Ortalama±SE)	144
4.68. İdrar Sistatin C / İdrar Kreatinin AR, akut rejeksiyon gelişmeyen hastalar (Ortalama±SE)	144
4.69. İdrar Sistatin C / İdrar Kreatinin AR, EGF, SGF grupları (Medyan)	145
4.70. İdrar Sistatin C / İdrar Kreatinin AR, akut rejeksiyon gelişmeyen hastalar (Medyan)	145
4.71. Serum Kreatinin AR, EGF, SGF grupları (Ortalama±SE)	149
4.72. Serum Kreatinin AR, akut rejeksiyon gelişmeyen hastalar (Ortalama±SE)	149
4.73. Serum Kreatinin AR, EGF, SGF grupları (Medyan)	150
4.74. Serum Kreatinin AR, akut rejeksiyon gelişmeyen hastalar (Medyan)	150
4.75. İdrar Kreatinin AR, EGF, SGF grupları (Ortalama±SE)	152
4.76. İdrar Kreatinin AR, akut rejeksiyon gelişmeyen hastalar (Ortalama±SE)	153
4.77. İdrar Kreatinin AR, EGF, SGF grupları (Medyan)	153
4.78. İdrar Kreatinin AR, akut rejeksiyon gelişmeyen hastalar (Medyan)	154
4.79. 7. gün Serum NGAL ROC eğrisi	160
4.80. 1. ay İdrar Kreatinin ROC eğrisi	160
4.81. 1. ay İdrar Sistatin C / İdrar Kreatinin ROC eğrisi	161
4.82. 3. ay Serum Sistatin C ve Kreatinin ROC eğrisi	161
4.83. 1. gün Serum Sistatin C ROC eğrisi	163
4.84. 1. gün İdrar Sistatin C ve Kreatinin ROC eğrisi	163
4.85. 7. gün Serum IL 18, Sistatin C ve Kreatinin ROC eğrisi	164
4.86. 7. gün İdrar Sistatin C ROC eğrisi	164
4.87. 7. gün İdrar Sistatin C / İdrar Kreatinin ROC eğrisi	165
4.88. 1. ay Serum Kreatinin ROC eğrisi	165

TABLOLAR DİZİNİ

<u>Tablo</u>	<u>Sayfa</u>
2.1. Glomerüler filtrasyon hızı belirteçleri	11
2.2. Kreatin klirensinin normal değerleri	13
2.3. Kronik böbrek yetmezliğinin evreleri	17
2.4. KBY'nin nedenleri (% olarak)	18
2.5. Ülkemizdeki kronik hemodiyaliz programında izlenmekte olan hastalarda KBY nedenleri (% olarak)	19
2.6. Ülkemizdeki renal transplantasyon yapılmış olan hastalarda KBY nedenleri (% olarak)	20
2.7. Renal transplantasyon kontrendikasyonları	25
2.8. Renal transplantasyon sonrası kullanılan immünsupresif ilaçlar	28
2.9. Banff sınıflandırması	43
2.10. Sitokinlerin sınıflandırılması	44
2.11. Sistatin süper ailesi	46
4.1. Çalışmaya katılan hastaların KBY nedenleri(% olarak)	57
4.2. Çalışmaya katılan SGF, EGF ve tüm hastaların demografik verileri	60
4.3. Çalışmaya katılan AR, AR gelişmeyen ve tüm hastaların demografik verileri	61
4.4. Tüm hastalarda GFH _{MDRD} değerleri (Ortalama±SE)	62
4.5. Greft fonksiyonunu gösteren GFH _{MDRD} değerleri (Ortalama±SE)	63
4.6. Greft fonksiyonunu gösteren GFH _{MDRD} değerleri (Medyan)	65
4.7. Tüm hastalarda GFH _{CKD-EPI} değerleri (Ortalama±SE)	66
4.8. Greft fonksiyonunu gösteren GFH _{CKD-EPI} değerleri (Ortalama±SE)	67
4.9. Greft fonksiyonunu gösteren GFH _{CKD-EPI} değerleri (Medyan)	68
4.10. Tüm hastalarda GFH _{C-G} değerleri (Ortalama±SE)	70
4.11. Greft fonksiyonunu gösteren GFH _{C-G} değerleri (Ortalama±SE)	71
4.12. Greft fonksiyonunu gösteren GFH _{C-G} değerleri (Medyan)	73
4.13. Tüm hastalarda GFH _{Larsson} değerleri (Ortalama±SE)	74
4.14. Greft fonksiyonunu gösteren GFH _{Larsson} değerleri (Ortalama±SE)	75

<u>Tablo</u>	<u>Sayfa</u>
4.15. Greft fonksiyonunu gösteren $GFH_{Larsson}$ değerleri (Medyan)	77
4.16. Tüm hastalarda GFH_{Rule} değerleri (Ortalama $\pm$ SE)	78
4.17. Greft fonksiyonunu gösteren GFH_{Rule} değerleri (Ortalama $\pm$ SE)	79
4.18. Greft fonksiyonunu gösteren GFH_{Rule} değerleri (Medyan)	81
4.19. Tüm hastaların GFH_{MDRD} , $GFH_{CKD-EPI}$, GFH_{C-G} , $GFH_{Larsson}$ ve GFH_{Rule} değerleri (Ortalama $\pm$ SE)	81
4.20. Pretransplant GFH_{MDRD} , $GFH_{CKD-EPI}$, GFH_{C-G} , $GFH_{Larsson}$ ve GFH_{Rule} değerlerinin birbirleriyle korelasyonu	82
4.21. 1. gün GFH_{MDRD} , $GFH_{CKD-EPI}$, GFH_{C-G} , $GFH_{Larsson}$ ve GFH_{Rule} değerlerinin birbirleriyle korelasyonu	83
4.22. 7. gün GFH_{MDRD} , $GFH_{CKD-EPI}$, GFH_{C-G} , $GFH_{Larsson}$ ve GFH_{Rule} değerlerinin birbirleriyle korelasyonu	83
4.23. 1. ay GFH_{MDRD} , $GFH_{CKD-EPI}$, GFH_{C-G} , $GFH_{Larsson}$ ve GFH_{Rule} değerlerinin birbirleriyle korelasyonu	84
4.24. 3. ay GFH_{MDRD} , $GFH_{CKD-EPI}$, GFH_{C-G} , $GFH_{Larsson}$ ve GFH_{Rule} değerlerinin birbirleriyle korelasyonu	84
4.25. Tüm hastalarda IL-18 serum değerleri (Ortalama $\pm$ SE)	85
4.26. Greft fonksiyonunu gösteren serum IL-18 düzeyleri (Ortalama $\pm$ SE)	86
4.27. Greft fonksiyonunu gösteren Serum IL-18 düzeyleri (Medyan)	87
4.28. Tüm hastalarda İdrar IL-18 değerleri (Ortalama $\pm$ SE)	88
4.29. Greft fonksiyonunu gösteren İdrar IL-18 düzeyleri (Ortalama $\pm$ SE)	90
4.30. Greft fonksiyonunu gösteren İdrar IL-18 düzeyleri (Medyan)	91
4.31. Tüm hastalarda İdrar IL-18 / İdrar kreatinin değerleri (Ortalama $\pm$ SE)	92
4.32. Greft fonksiyonunu gösteren İdrar IL-18 / İdrar kreatinin değerleri (Ortalama $\pm$ SE)	94
4.33. Greft fonksiyonunu gösteren İdrar IL-18 / İdrar kreatinin değerleri (Medyan)	95
4.34. IL-18 medyan değerleri ve 3 aylık ortalama GFH_{MDRD} değerleri ile greft fonksiyonunun değerlendirilmesi	97
4.35. IL-18, Sistatin C, Kreatinin Ve GFH_{MDRD} değerleri (Ortalama $\pm$ SE)	97

<u>Tablo</u>	<u>Sayfa</u>
4.36. Pretranspt IL-18, Sistatin C, Kreatinin ve GFH _{MDRD} değerlerinin birbirleriyle korelasyonu	98
4.37. 1. gün IL-18, Sistatin C, Kreatinin Ve GFH _{MDRD} değerlerinin birbirleriyle korelasyonu	99
4.38. 7. gün IL-18, Sistatin C, Kreatinin ve GFH _{MDRD} değerlerinin birbirleriyle korelasyonu	100
4.39. 1. ay IL-18, Sistatin C, Kreatinin ve GFH _{MDRD} değerlerinin birbirleriyle korelasyonu	101
4.40. 3. ay IL-18, Sistatin C, Kreatinin ve GFH _{MDRD} değerlerinin birbirleriyle korelasyonu	102
4.41. Tüm hastalarda sCD30 serum değerleri (Ortalama±SE)	103
4.42. Greft fonksiyonunu gösteren serum sCD30 düzeyleri (Ortalama±SE)	104
4.43. Greft fonksiyonunu gösteren serum sCD30 düzeyleri (Medyan)	105
4.44. Tüm hastalarda idrar sCD30 değerleri (Ortalama±SE)	106
4.45. Greft fonksiyonunu gösteren idrar sCD30 düzeyleri (Ortalama±SE)	108
4.46. Greft fonksiyonunu gösteren idrar sCD30 düzeyleri (Medyan)	109
4.47. Tüm hastalarda idrar sCD30/ İdrar kreatinin değerleri (Ortalama±SE)	110
4.48. Greft fonksiyonunu gösteren idrar sCD30/ İdrar kreatinin değerleri (Ortalama±SE)	111
4.49. Greft fonksiyonunu gösteren idrar sCD30 / İdrar kreatinin değerleri (Medyan)	112
4.50. sCD30 medyan değerleri ve üç aylık ortalama GFH _{MDRD} değerleri ile greft fonksiyonunun değerlendirilmesi	114
4.51. sCD30, Sistatin C, Kreatinin ve GFH _{MDRD} değerlerinin korelasyonu (Ortalama±SE)	114
4.52. Pretransplant sCD30, Sistatin C, Kreatinin Ve GFH _{MDRD} değerlerinin birbirleriyle korelasyonu	115
4.53. 1. gün sCD30, Sistatin C, Kreatinin ve GFH _{MDRD} değerlerinin birbirleriyle korelasyonu	116
4.54. 7. gün sCD30, Sistatin C, Kreatinin ve GFH _{MDRD} değerlerinin birbirleriyle korelasyonu	116

<u>Tablo</u>	<u>Sayfa</u>
4.55. 1. ay sCD30, Sistatin C, Kreatinin ve GFH _{MDRD} değerlerinin birbirleriyle korelasyonu	117
4.56. 3. ay sCD30, Sistatin C, Kreatinin ve GFH _{MDRD} değerlerinin birbirleriyle korelasyonu	118
4.57. Tüm hastalarda NGAL serum değerleri (Ortalama±SE)	118
4.58. Greft fonksiyonunu gösteren serum NGAL düzeyleri (Ortalama±SE)	120
4.59. Greft fonksiyonunu gösteren serum sCD30 düzeyleri (Medyan)	123
4.60. Tüm hastalarda idrar NGAL değerleri (Ortalama±SE)	124
4.61. Greft fonksiyonunu gösteren idrar NGAL düzeyleri (Ortalama±SE)	123
4.62. Greft fonksiyonunu gösteren idrar NGAL düzeyleri (Medyan)	124
4.63. Tüm hastalarda idrar NGAL/ Kreatinin idrar değerleri (Ortalama±SE)	125
4.64. Greft fonksiyonunu gösteren idrar NGAL / idrar kreatinin değerleri (Ortalama±SE)	127
4.65. Greft fonksiyonunu gösteren idrar NGAL / İdrar kreatinin düzeyleri (Medyan)	128
4.66. NGAL medyan değerleri ve üç aylık ortalama GFH _{MDRD} değerleri ile greft fonksiyonunun değerlendirilmesi	130
4.67. NGAL, Sistatin C, Kreatinin ve GFH _{MDRD} değerleri (Ortalama±SE)	130
4.68. Pretransplant NGAL İle Sistatin C, Kreatinin ve GFH _{MDRD} değerlerinin korelasyonu	131
4.69. 1. gün NGAL ile Sistatin C, Kreatinin ve GFH _{MDRD} değerlerinin korelasyonu	132
4.70. 7. gün NGAL ile Sistatin C, Kreatinin ve GFH _{MDRD} değerlerinin korelasyonu	132
4.71. 1. ay NGAL ile Sistatin C, Kreatinin ve GFH _{MDRD} değerlerinin korelasyonu	133
4.72. 3. ay NGAL ile Sistatin C, Kreatinin ve GFH _{MDRD} değerlerinin korelasyonu	134
4.73. Tüm hastalarda Sistatin C serum değerleri (Ortalama±SE)	134

<u>Tablo</u>	<u>Sayfa</u>
4.74. Greft fonksiyonunu gösteren serum Sistatin C düzeyleri (Ortalama $\pm$ SE)	136
4.75. Greft fonksiyonunu gösteren Serum Sistatin C düzeyleri (Medyan)	137
4.76. Tüm hastalarda İdrar Sistatin C değerleri (Ortalama $\pm$ SE)	138
4.77. Greft fonksiyonunu gösteren İdrar Sistatin C düzeyleri (Ortalama $\pm$ SE)	140
4.78. Greft fonksiyonunu gösteren İdrar Sistatin C düzeyleri (Medyan)	141
4.79. Tüm hastalarda İdrar Sistatin C / Kreatinin İdrar değerleri (Ortalama $\pm$ SE)	142
4.80. Greft fonksiyonunu gösteren İdrar Sistatin C / İdrar Kreatinin değerleri (Ortalama $\pm$ SE)	143
4.81. Greft fonksiyonunu gösteren İdrar Sistatin C / İdrar Kreatinin değerleri (Medyan)	145
4.82. Sistatin C medyan değerleri ve üç aylık ortalama GFH _{MDRD} değerleri ile greft fonksiyonunun değerlendirilmesi	146
4.83. Tüm hastalarda Kreatinin Serum değerleri (Ortalama $\pm$ SE)	147
4.84. Greft fonksiyonunu gösteren Serum Kreatinin düzeyleri (Ortalama $\pm$ SE)	148
4.85. Greft fonksiyonunu gösteren Serum Kreatinin düzeyleri (Medyan)	149
4.86. Tüm hastalarda İdrar Kreatinin değerleri (Ortalama $\pm$ SE)	150
4.87. Greft fonksiyonunu gösteren İdrar Kreatinin düzeyleri (Ortalama $\pm$ SE)	152
4.88. Greft fonksiyonunu gösteren İdrar Kreatinin düzeyleri (Medyan)	153
4.89. Kreatinin medyan değerleri ve üç aylık ortalama GFH _{MDRD} değerleri ile greft fonksiyonunun değerlendirilmesi	154
4.90. Tüm hastalarda Serum IL 18, sCD30 ve NGAL değerleri (Ortalama $\pm$ SE)	155
4.91. Pretransplant Serum IL-18, sCD30 ve NGAL değerlerinin birbirleriyle korelasyonu	155
4.92. 1. gün Serum IL-18, sCD30 ve NGAL değerlerinin birbirleriyle korelasyonu	155
4.93. 7. gün Serum IL-18, sCD30 ve NGAL değerlerinin birbirleriyle korelasyonu	156

<u>Tablo</u>	<u>Sayfa</u>
4.94. 1. ay Serum IL-18, sCD30 ve NGAL değerlerinin birbirleriyle korelasyonu	156
4.95. 3. ay Serum IL 18, sCD30 ve NGAL değerlerinin birbirleriyle korelasyonu	156
4.96. Tüm hastalarda İdrar IL-18, sCD30 ve NGAL değerleri (Ortalama $\pm$ SE)	157
4.97. Pretransplant İdrar IL 18, sCD30 ve NGAL değerlerinin birbirleriyle korelasyonu	157
4.98. 1. gün İdrar IL 18, sCD30 ve NGAL değerlerinin birbirleriyle korelasyonu	157
4.99. 7. gün İdrar IL 18, sCD30 ve NGAL değerlerinin birbirleriyle korelasyonu	158
4.100. 1. ay İdrar IL 18, sCD30 ve NGAL değerlerinin birbirleriyle korelasyonu	158
4.101. 3. ay İdrar IL 18, sCD30 ve NGAL değerlerinin birbirleriyle korelasyonu	158
4.102. Greft fonksiyonunu değerlendirmek için GFH _{MDRD} 60 referans alınarak IL 18, sCD30, NGAL, Sistatin C ve Kreatinin'in ROC eğrisiyle tanısal değeri	159
4.103. Greft fonksiyonunu değerlendirmek için akut rejeksiyon gelişmeyen hasta değerleri referans alınarak IL 18, sCD30, NGAL, Sistatin C ve Kreatinin'in ROC eğrisiyle tanısal değeri	162

1. GİRİŞ

Kronik böbrek yetmezliği, böbrek dokusunun ilerleyici, geri dönüşümsüz hasarı sonucu oluşan anatomik ve fonksiyonel yetersizliği olarak tanımlanmaktadır (1,2,3). Fonksiyonel nefron kitlesinin kaybı ile birlikte giden kalıcı glomerüler filtrasyon hızı (GFH) azalması durumudur. İlerleme hızı akut böbrek yetmezliği (ABY) ataklarıyla şiddetlenir. Kronik böbrek yetmezliği nedenleri; diabetes mellitus (en sık), ikinci sıklıkla hipertansiyon, glomerülonefrit, kronik piyelonefrit, intersitisyel nefrit ve obstrüksiyondur. Hastalara uygulanan konservatif tedavi yaklaşımları yetersiz kalır (2,3,4). Bu hastalarda hemodiyaliz, periton diyalizi, hemofiltrasyon ve transplantasyon tedavileri uygulanır. Bu tedavi yaklaşımları içinde en etkilisi ve ideali renal transplantasyon tedavisidir (1,2,3,5,6). Hastalara daha uzun ve kaliteli yaşam sağlaması nedeniyle seçkin bir tedavi yöntemidir (2,3). Canlı ve kadavra donörlerden yapılır (2,34,7). Hasta sağkalım oranı daha fazladır (8,9). Üremik komplikasyonlar daha az görülmekte ve yaşam kalitesi daha iyi olmaktadır. Yıllık maliyet açısından daha avantajlıdır (10,11). Renal transplantasyon sonrasında en önemli komplikasyon, nakledilen organdaki farklı antijenlerin alıcı tarafından tanınması ve o antijenlere karşı immün yanıtla bağlı olarak takılan organın reddidir. Bu duruma rejeksiyon denmektedir (12-15). Renal transplantasyon sonrasında greft kaybının en önemli nedeni rejeksiyonlardır. Greft fonksiyonu bozulmuştur (16).

Organ transplantasyonlarının rejeksiyonu, hücresel ve antikor bağımlı immün yanıtın greftteki HLA antijenlerini hedefleyerek rol oynadığı, karmaşık bir immünnolojik olaydır. Nakil öncesi öngörülebilir risk faktörlerinin belirlenmesi, greftin prognozu için çok önemlidir (12-15).

Renal transplantasyon, böbrek yetmezliğinin son döneminde olan hastalar için önemli ve hayat kurtarıcı bir tedavi yöntemi olmakla birlikte, transplantasyonu takip eden dönemlerde erken ya da geç komplikasyonlar ortaya çıkabilmektedir. Transplantasyondan sonraki ilk iki ayda ortaya çıkan komplikasyonlar genellikle erken komplikasyonlar olarak kabul edilmektedir. Transplantasyon sonrası erken komplikasyonlar, alt gruplara ayrılabilir. Bunlar; greft yaşamı ve fonksiyonu ile ilişkili olanlar (greft trombozu, renal arter daralması, infeksiyonlar, operasyon sonrası kanamalar, idrar kaçırma, üretral obstrüksiyon, greftin akut rejeksiyonu) ve cerrahi yaralara karşı gelişenler (yara infeksiyonu ya da yara açılması ve lenfösel) şeklindedir (17).

Rejeksiyon, vücudun greftte karşı immün yanıtıdır ve greft kaybının en önemli nedenidir (18). Böbrek biyopsisi, rejeksiyon tanısında altın standart olmasına rağmen invaziv olması nedeniyle sık uygulanamamaktadır (19).

Renal transplantasyon sonrasında greft fonksiyonlarının takibinde rejeksiyon ataklarının erken belirlenmesi amacıyla yaygın olarak kullanılan biyokimyasal parametreler, serum kreatinin düzeyi ölçümü ve kreatinin klirensi tayinidir (1,20).

Pretransplant hastalarda serum kreatinin düzeyi yüksek olarak ölçülmektedir (1,21,22). Transplantasyondan sonra 24 saat içinde serum kreatinin düzeyleri belirgin şekilde düşmektedir (20,23).

Renal transplantasyon hastalarında greft fonksiyonunu değerlendirmede, ekonomik bir test olması ve her yerde çalışılabilirliği nedeniyle, serum kreatinin düzeylerinin takibi sıklıkla kullanılmaktadır.

Ancak, yapılan çalışmalarda kreatininin yüksek oranda bireysel değişiklikler gösterdiği, özellikle kas kitlesi değişikliklerinden, kas metabolizması, cinsiyet, yaş, fazla miktarda protein alımı gibi diyetel faktörler, fiziksel aktivite ve inflamatuvar süreçlerden etkilendiği gözlenmiştir (24-27). Ayrıca, GFH (Glomerüler filtrasyon hızı)'nin yani normal renal fonksiyonun %50'nin altına inmesiyle kreatinin düzeyi değişmektedir (24,28,29). Kreatinin kolay bulunabilir ve ucuz olmasına rağmen ideal bir belirteç değildir.

Yukarda saydığımız nedenlerden dolayı, böbrek fonksiyonlarındaki akut değişikliklerde kreatinin çok da güvenilir bir belirteç değildir. Bunun için daha güvenilir ve güncel belirteçler arayışı devam etmektedir (28). Sistatin C, kreatinine göre vücut kitlesi değişikliklerinden daha az etkilenir. Bu nedenle bozulmuş renal fonksiyonu duyarlı bir biçimde gösteren, serum kreatininine yerine kullanılan, erken bir indikatördür (30).

Transplantasyon öncesi dönemde, serum kreatininden farklı olarak, sistatin C düzeyinde daha belirgin bir yükselme görülür. Böbrek transplantasyonu sonrasında, serum sistatin C konsantrasyonunun kreatinine göre daha hızlı normale döndüğü de gözlenmiştir. Bütün bu çalışmalar, böbrek transplantasyonunun takibinde, sistatin C'nin kreatinine göre tercih edilmesi gerektiğini desteklemektedir (31).

Günümüzde renal transplantasyondan sonra, greft rejeksiyonunun tanısında ve böbrek fonksiyonlarının takibinde yeni belirteçler üzerinde çalışılmaktadır. Bu belirteçler arasında IL-18 (Interleukin-18), sCD30 (soluble CD30) ve NGAL (Neutrophil gelatinase-associated lipocalin) önem taşımaktadır.

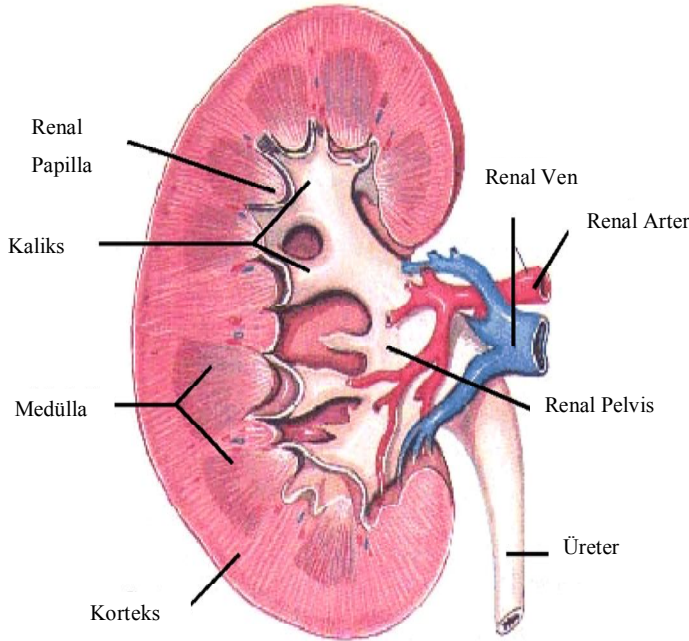
Renal transplantasyonda greft fonksiyonunu değerlendirmede en uygun belirtecin belirlenmesi amacıyla yaptığımız çalışmada, renal transplantasyon alıcılarında transplantasyon öncesi ve transplantasyon sonrası 1. gün, 7. gün, 1. ay ve 3. ay’da serum ve idrarda IL-18, sCD30, NGAL, sistatin C ve kreatinin düzeylerini değerlendirdik. Belirteçler arasındaki ilişkiyi araştırdık. Tüm parametrelerin, yaygın kullanılan MDRD, Cockcroft-Gault, CKD-EPI ve sistatin bazlı formüller (32-35) kullanarak GFH’sini hesapladık ve birbirleriyle olan korelasyonlarını değerlendirdik. Transplantasyon sonrası erken dönemde de böbrek fonksiyonlarını değerlendirmiş olduk.

Renal transplantasyondan sonra greft fonksiyonu ve rejeksiyonun takibinde kullanılacak belirteçlerle, daha erken dönemde tanı konulup, rejeksiyon tedavisine daha erken başlanabilecektir. Hastanede yatma süresi kısılacağı için, hastane enfeksiyonlarına daha az maruz kalacaktır. Transplant hastalarına uygulanan normal tedavi prosedürü dışında ek tedavilere daha az ihtiyaç duyulacaktır. Hastanede yatma süresi az olacağı için hastanın psikolojisi de olumlu yönde etkilenecektir. Böylece transplant hastalarının yaşam süreleri artırılıp, daha kaliteli bir yaşam sürebileceklerdir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Böbreklerin Anatomik Yapısı ve Fizyolojisi

Böbrekler retroperitoenal bölgede bulunan her biri yaklaşık 120-150 gram ağırlığında olan organlardır (2,4,36,37). Yetişkin bir insan böbreği yaklaşık 12 cm uzunluğundadır. Böbreğin makroskopik incelenmesinde en dışta fibröz bir kapsül, kapsülün altında korteks ve en içte medulla bulunur. Korteksde glomerüller, proksimal ve distal tübülüsler bulunur. Medullada ise toplayıcı kanallar, Henle kulpları ve vasa rectalar bulunur. Medullada bulunan toplayıcı kanallar sırasıyla küçük kaliks, büyük kaliks ve pelvise açılır. Her böbreğin medya kısmında hilum denilen, böbrek arter, ven, lenfatiklerinin, sinirlerinin ve üreterlerinin girip çıktığı bir bölge vardır (Şekil 2.1). Her bir böbrek parankimi bağ dokusuyla birbirine bağlı nefronlardan oluşur. Nefronlardan gelen idrar pelviste toplanır ve üreteropelvik birleşme yerinden üreter içine akar. Üreterler her bir böbrekte oluşan idrarı, üretradan dışarı atılınca kadar depolandığı mesaneye taşır (2,4,36,37,38).



Şekil 2.1. Böbreğin makroskopik görünümü.

Böbrek fonksiyonunun temel anatomik yapısı nefrondur. Kanın filtre edildiği glomerülü oluşturan kapiller yumaktan ve sıvı tuzların filtre edilip temizlendiği renal tübüllerden oluşur. Her bir böbrek yaklaşık bir milyon nefrondan oluşur. Her iki böbrekte

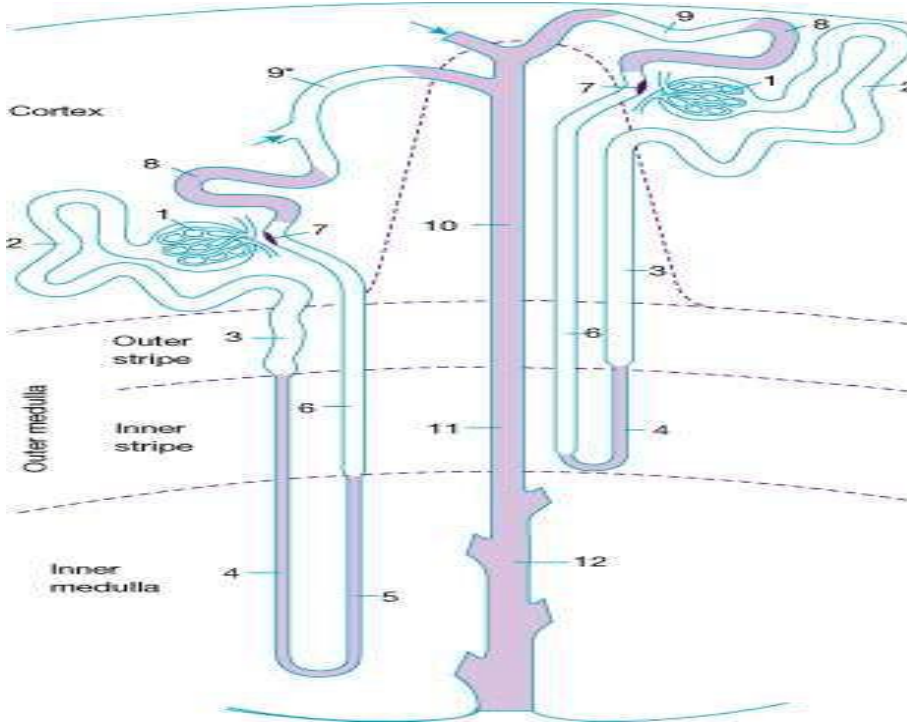
yaklaşık iki milyon nefron vardır ve her nefron tek başına idrar yapma yeteneğine sahiptir.

Bir nefronda;

1. Glomerüllerde sıvı kandan filtre olur
2. Renal tübüllerde filtre edilen sıvı idrara dönüşür (4,38).

Böbreklerin anatomik yapılarına göre fonksiyonları (Şekil 2.2) (4,38,39):

1. **Glomerül:** Glomerüller özelleşmiş bir kılcıl damar ağından oluşmuştur. Glomerül, renal tübülün kör ve genişlemiş ucu tarafından oluşturulan Bowman kapsülü ile sarılmıştır. Bowman kapsülü proksimal kıvrımlı tübülün başlangıcını oluşturur. Bowman kapsülü olarak bilinen renal tübülün genişlemiş son bölümü tarafından çevrelenmiş kapiller yumaklardır. Kapiller yumak ve mezangium, podosit denen epitelyal hücrelerce sarılmıştır. Bowman kapsülünün katları arasında yer alan ve tübüler alana açılan bölge idrar boşluğudur.
2. **Proksimal Tübül:** Kortekste lokalizedir. Proksimal tübül, nefronun metabolik olarak en aktif bölümü olup, glomerüler filtrat hacminin %60-80; filtre edilmiş sodyum ve klorun %70'inin; böbrekten atılan hidrojenin %90'ının; sülfat, fosfat, bikarbonat, glukoz ve potasyumun büyük bir bölümünün geri Emilimini sağlar. Proksimal tübül önce Henlenin aşağı doğru inen ince koluna boşalır.
3. **Henle Kulpu:** Kortikomedüller birleşim yerinde lokalizedir. Henle kulpunun ana görevi hipotonik ve konsantre idrar üretimini sağlamaktır. Distal tübül, yukarı doğru çıkan Henle kulpunu toplayıcı tübülle birleştirir. Na^+ , K^+ , Cl^- , H^+ atılımında ve geri Emiliminde görev alır.
4. **Distal Tübül:** Kortekstedir. Glomerüllerden filtre edilen sodyum, klor ve suyun az bir kısmı distal tübülde geri emilmektedir. Antidiüretik hormona (ADH) yanıt veren distal tübülün, ADH varlığında suya geçirgenliği artmakta, yokluğunda ise azalmaktadır. Potasyum distal tübülde geri emilmekte ve salgılanmaktadır. Aldosteron distal tübülde, aktif sodyum geri Emilimini ve potasyum salgılanmasını uyarmaktadır. Hidrojen, amonyak ve ürik asit salgısı distal tübülde gerçekleşir.
5. **Toplayıcı Kanal:** İki veya daha fazla distal tübülün oluşmuştur. Korteks ve medulladan geçerek idrarı drene ederler.



Şekil 2.2. Nefron ve bölümleri. 1) Glomerül ve Bowman kapsülü, 2) Proksimal kıvrımlı tübül, 3) Proksimal düz tübül, 4) Henle kulpu ince inen kol, 5) Henle kulpu ince çıkan kol, 6) Henle kulpu kalın çıkan kol, 7) Makula densa, 8) Distal kıvrımlı tübül, 9) Bağlayıcı tübül, 10) Kortikal toplayıcı kanal, 11) Dış medüller toplayıcı kanal, 12) İç medüller toplayıcı kanal.

2.2. Böbreklerin Fonksiyonları

Böbrekler, vücut için önemli, değişik işlevleri olan vital organlardır (2,4,37). Böbreklerin 3 önemli fonksiyonu vardır. Bunlardan birincisi atılım fonksiyonu (idrar oluşumu), ikincisi regülatuar fonksiyon (sıvı-elektrolit dengesi) ve üçüncüsü metabolik fonksiyondur (hormonların yapım ve yıkımı, glukoneogenez).

2.2.1. Atılım (Ekskretuar) Fonksiyonu

2.2.1.1. İdrar Oluşumu

Kanla perfüze olan böbreklerden idrar oluşumu iki basamaklı bir olaydır ve her bir basamak, nefronun anatomik olarak ayrı iki segmenti tarafından yerine getirilir. Glomerüllerden plazmanın filtrasyonu, tübülüslerde selektif reabsorbsiyon ve sekresyonudur. İdrar, böbrekler tarafından salgılanan, üreterlerden geçen, mesanede depolanan ve üretra yoluyla dışarı atılan bir sıvıdır. Sağlıklı bireylerde steril ve berraktır, açık sarı renkte, hafif asit pH'sı ve karakteristik bir kokusu vardır. İdrar, içinde çözünmüş bileşiklere ek olarak hücresel parçalar, tam hücreler, proteinöz atıklar ve kristaller içerir (2,4,36,37).

2.2.1.2. Atık Ürünlerin Uzaklaştırılması

Su ve küçük moleköl ağırlıklı maddeler (sodyum ve üre gibi) glomerüler kapiller duvardan kolayca geçerken, kanın şekilli elemanları ve proteinler kapiller lümen içinde kalır. Glomerüler filtrasyon membranı, 50–60 Å çapında porları olan yarı-geçirgen bir zar gibi davranır. İnülin (5,2 kDa) veya daha düşük moleköl ağırlıklı maddeler, bu membrandan serbestçe filtre olur. Moleköl büyüklüğü arttıkça, filtrata geçen miktar da progresif olarak azalır. Myoglobin (17 kDa) inüline göre daha az filtre olurken, albuminin (69 kDa) filtrasyonu çok düşük düzeylerde dir. Molekölün büyüklüğü dışında, elektriksel yükü, şekli ve deformabilitesi de makromoleküllerin glomerüler kapiller duvardan filtrasyonunu etkiler. Fizyolojik pH'larda negatif yüklü (anyonik) olan plazma proteinlerinin, glomerüler kapiller duvardan filtrasyonu engellenir. Bu durum, bazal membran yapısında bulunan heparan sülfat ve epitel tabakasının ayaksı uzantılarını örten siyaloprotein yapısındaki proteoglikanların, polianyonik gruplar içermesinden kaynaklanır (2,4,36,37).

Böbrekler metabolik artık ürünlerin (üre, kreatinin, ürik asit gibi) atılımını, ekzojen maddelerin (ilaçlar, toksinler ve metabolitleri) detoksifikasyon ve atılımını sağlar. Kandaki üre, kan üre azotu (BUN) olarak tanımlanır. Karaciğerde fazla amino asit metabolize edildiğinde, üre oluşumu ve BUN düzeyleri artmaktadır. Kolay filtre olan ürenin %40-50 kadarı proksimal tübüllerde geri emilmektedir. Glomerüllerden serbestçe filtre olan kreatinin, tübüllerden geri emilime uğramamaktadır. Bu özelliğinden dolayı GFH tahmininde, kreatinin klirensi kullanılır. Ürik asit, pürin bazlarının oksidasyonu ile oluşur ve plazma düzeyi de ğişkindir. Tamamen filtre edilen plazma uratları proksimal tübüllerde geri emilir ve distal tübüllerden salgılanır (4,37,38).

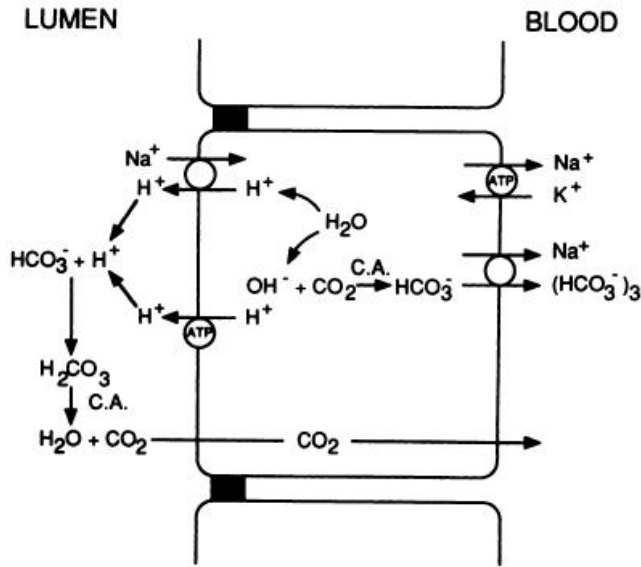
2.2.2. Düzenleyici (Regülatuar) Fonksiyonları

2.2.2.1. Vücut Sıvı-Elektrolit Dengesinin Korunması ve Sürdürülmesi

Böbreğin düzenleyici fonksiyonu, sıvı-elektrolit dengesinin sağlanmasıdır. Böbrek bu görevi birinci olarak total vücut suyunun ve plazma osmolalitesinin idamesi ile su dengesini kontrol ederek, ikinci olarak asit-baz ve elektrolit (sodyum, klorür, kalsiyum vb.) dengesini sağlayarak yerine getirir. Böbrekler, vücut sıvılarının miktarını ve elektrolit içeriklerini düzenlemede önemli rol oynamaktadır. Vücut sıvı ve iyon içeriğindeki sapmalar genel olarak idrar atılımındaki uygun de ğişikliklerle düzeltilmektedir. Elektrolit fazlalığında böbrek yolu ile bunların idrarla atılımı sağlanırken, azlığında ise bu elektrolitler böbrekler tarafından tutulmaktadır. Böbreklerde elektrolit dengesi tübüler geri emilim ile

düzenlenmektedir. Geri emilim işlemi genel olarak proksimal kıvrımlı tübülde gerçekleşir. Ultrafiltratta bulunan sodyum, klor ve suyun %75'i; bikarbonat, fosfat, kalsiyum ve potasyumun ise çoğu proksimal kıvrımlı tübülde geri emilir. Bikarbonat, geri emilim miktarı, GFH ve H^+ salgılanma hızına bağlıdır. Geri emilen fosfat miktarı, kalsiyum konsantrasyonu ve kısmen de PTH'nın distal tübül hücre üzerine olan etkisiyle kontrol edilir. Glukoz ve amino asitler hücre içi aktif taşıma sistemleri aracılığıyla proksimal tübülden geri emilirler (Şekil 2.3) (4,36,37). Tübül sıvıda bulunan su içeriğinin yaklaşık %70'i proksimal tübülde, %5'i Henle kulpunda, %10'u distal tübülde, geriye kalanı ise toplayıcı kanallardan geri emilir (4,40).

Asit-baz dengesinin ve vücut sıvılarının pH kontrolü, akciğer ve böbrekler tarafından gerçekleştirilir. Bu organlar doku katabolizmasının yan ürünü olan fazla miktardaki H^+ atılımını gerçekleştirirler. Böbreklerden filtre edilen HCO_3^- ise normal vücut pH'sını sağlamak için gerektiği zaman böbreklerden geri emilir (4,38,40).



Şekil 2.3. Böbreklerde plazma elektrolitlerinin düzenlenmesi.

2.2.2.2. Proteinlerin Vücutta Tutulumu

Normal fizyolojik koşullarda böbrekler, vücut proteinlerinin dengesinin sağlanmasına yardımcı olmaktadır. Filtre edilen proteinlerin büyük bir kısmı, proksimal tübüllerden geri emilerek dolaşıma geri dönmektedir. Normal koşullarda günlük idrara çok az (<200 mg) protein atılmaktadır. İdrar ile günlük albumin atılımı da (< 20 mg) çok azdır (38,39).

2.2.3. Endokrin ve Metabolik Fonksiyonlar

Böbrekler, hem kendileri hormon sentezler, hem de herhangi bir yerde üretilen veya aktive edilen hormonların hedef bölgesidir. Ayrıca insülin ve aldosteron gibi hormonlar böbreklerde yıkıma uğrar. D vitamininin aktif formu $1,25(\text{OH})_2 \text{D}_3$ (kalsitriol)'dür ve böbrekte bulunan bir enzim olan $1-\alpha$ -Hidroksilaz tarafından üretilir (4,36,37). Aktif enzim olan $1-\alpha$ -Hidroksilaz, sadece proksimal tübüler hücrelerde bulunmaktadır (38,39).

Böbreklerden salgılanan renin, ekstrasellüler sıvı hacmi azalınca su ve Na^+ tutulmasını sağlar. Eritropoetin böbrekteki özel hücreler tarafından üretilen, kemik iliğinde kırmızı kan hücrelerinin üretimini düzenleyen, glikoprotein yapısında bir hormondur. Prostaglandinler ve tromboksanlar böbreklerde de sentezlenirler (4,36,37).

Böbrekler özellikle peptit yapılı hormonların katabolizmasında görev alır, yıkılımı gerçekleşir. Bu hormonlar; insülin, glukagon, parathormon (PTH), kalsitonin, prolaktin, büyüme hormonu, vazopressin ve gastrointestinal hormonlardır. Düşük molekül ağırlıklı proteinlerin (hafif zincirler ve β_2 -mikroglobülin) yıkımı da gerçekleşir. Ayrıca böbrek glukoneogenez ve lipid metabolizmasında da rol oynar (36,37,41).

2.3. Böbrek Fonksiyon Testleri

Böbrek fonksiyonları, tübüler ve glomerüler fonksiyon testleri ile belirlenir.

2.3.1. Tübüler Fonksiyon Testleri

2.3.1.1. Konsantrasyon Testleri

İdrarın konsantre edilebilmesi, su tutulması ve yeterli GFH için, renal plazma akışı ile elektrokimyasal gradiente karşı tuz pompalayabilen sağlıklı tübüler hücreler gereklidir. Bu nedenle böbreklerin konsantre ve dilüe etme yetenekleri ölçümü, renal fonksiyon bozukluğunun erken dönemde tanısında duyarlı bir yöntemdir. Bu amaçla idrar özgül ağırlığı ve osmolalite ölçümü; sıvı kısıtlamasından sonra konsantre edebilme, sıvı yüklenmesinden sonra ise seyreltme yeteneğinin ölçütü olarak kullanılmaktadır (38,39).

2.3.1.2. Tübüler Fonksiyon Bozukluklarının İncelenmesinde Kullanılan Diğer Parametreler

Rutin idrar analizi, idrarda $\alpha 1$ -mikroglobulin, retinol bağlayıcı protein, β_2 -mikroglobulin, sodyum düzeylerinin ölçümü, sodyumun serum osmolalitesine oranı ve idrar osmolalitesinin serum osmolalitesine oranının belirlenmesini içermektedir. Ayrıca tübüler

kaynaklı enzimlerden, N-Asetilglukozaminidaz ölçümü de tübüler hasarın duyarlı bir göstergesidir (4,38,39).

2.3.2. Glomerüler Fonksiyon Testleri

Glomerüler kapillerler, proteinlere karşı geçirgen değildir. Bundan dolayı glomerüler filtrat denen filtrasyon sıvısı, esas olarak proteinsizdir ve eritrosit dahil hücresel eleman içermez (4,42,43).

GFH, bir maddenin böbrekler tarafından belirli bir zamanda temizlendiği plazma miktarı olarak tanımlanır. Sadece glomerüller tarafından filtre edilen maddenin klerensi, GFH ölçümünde kullanılabilir. GFH, böbrek plazma akımının yaklaşık %20'si kadar olup, erişkin bir insanda 125 mL/dk (70-140) olup, 40 yaşından sonra her yıl ortalama 1 mL/dk azalır. GFH, böbreğin işlevsel kapasitesinin en güvenilir ölçüsü olarak kabul edilir ve çoğunlukla işlevsel nefron sayısının bir göstergesi olarak değerlendirilir (36,41,42).

Böbrek hastalıklarının erken evresinde GFH düşmeye başlar. Klinikte ilerleyen böbrek hastalıklarının takibinde ve böbrek fonksiyon bozukluğunun önlenmesi için gerekli tedavinin planlanmasında, GFH'nin doğru tayin edilmesi çok önemlidir. GFH'nin seri olarak ölçümü böbrek hastalığının gidişi hakkında bilgi verir. GFH'nin derecesi, böbreğin filtrasyon hızını dikkate alarak tedavide kullanılan ilaçların dozlarını ayarlama olanağı da sağlar (4,36,37,41,42,44).

GFH ölçümü ile glomerüllerde harabiyet olup olmadığı, varsa harabiyetinin derecesini belirlemek ve böbrek hastalığının ilerlemesini değerlendirmek mümkündür. Klinikte GFH hesaplanırken klirens formülleri kullanılır. Klirens ölçümü için kullanılacak olan madde, dolaşımda serbestçe bulunmalı, glomerüler bazal membrana serbestçe filtre olmalı, nefron boyunca sekrete edilmemeli ve geri emilmemeli, ayrıca sabit hızda endojen üretilmeli ve kolaylıkla ölçülebilir olmalıdır (4,38,42). Klinikte klirens ölçümünde çeşitli endojen ve ekzojen belirteçler kullanılır (Tablo 2.1) (4). Endojen belirteçlere örnek olarak, kreatinin, üre ve düşük molekül ağırlıklı proteinler; ekzojen belirteçlere ise inülin ve ioheksol örnek verilebilir. Endojen moleküller, enjeksiyon gerektirmediği ve sadece tek bir kan örneği yeterli olduğu için daha avantajlıdır (4,38,42,43).

Tablo 2.1. Glomerüler filtrasyon hızı belirteçleri.

1.Ekzojen Maddeler	Avantajları	Dezavantajları
A. Radyoaktif İşaretli Maddeler		
• ⁵¹ Cr-EDTA	İzotopik (basit ölçüm)	Zaman alıcıdır. ⁹⁹ Tc'dan daha zor bulunur. Ekstrarenal klirensi=0.79ml/dk/10 kg
• ¹³¹ I-İyodoasetat	İzotopik	Daha fazla zaman gerektirir
• ¹³¹ I -Hippurat	İzotopik	%30 proteine bağlanır
• ⁹⁹ Tc -DTPA	İzotopik	Zaman alıcıdır, proteinlere bağlanabilir.
B. Nonradyoaktif Maddeler		
• İnülin	Altın standarttır	Zaman alıcı zor bir testtir. Analizin spesifitesi düşüktür. Dengede bir plazma düzeyi için sabit infüzyon gerektirmesi pratik değildir. Ekstrarenal klirensi=0.83 ml/dk/10 kg
• İohexsol	İzotopik	Pahalı bir yöntemdir. En doğru ölçümü HPLC ile yapılır. Ekstrarenal Klirensi=0.87 ml/dk/10 kg
2. Endojen Maddeler	Avantajları	Dezavantajları
• Kreatinin	Ucuz, kolay	Duyarlılık ve özgüllüğü düşük
• Üre	Ucuz, kolay	Duyarlılık ve özgüllüğü düşük
• β_2 -Mikroglobulin	Salgılanmaz, geri emilir	Üretim hızı böbrek dışı faktörlerden etkilenir. Üretimi renal etkilerden bağımsızdır.
• Retinol Bağlayıcı Protein	Salgılanmaz, geri emilir	Üretim hızı böbrek dışı faktörlerden etkilenir. Üretimi renal etkilerden bağımsızdır. Serbest filtrasyonu β_2 -mikroglobulinden daha azdır.
• α_1 -Mikroglobulin	Salgılanmaz, geri emilir	Üretim hızı böbrek dışı faktörlerden etkilenir. Üretimi renal etkilerden bağımsızdır. Serbest filtrasyonu RBP'den daha azdır.
• Sistatin C	Salgılanmaz, geri emilir	İmmünojenik ölçüm gerektirir. Kreatininden daha sensitif ve spesifiktir.

Radyoaktif işaretli maddeler de, glomerüler filtrasyon belirteci olarak kullanılmaktadır. ¹²⁵I- iyotalamat, ⁵¹Cr- EDTA, ^{99m}Tc- DPTA ideal belirteç olma kriterlerini doldururlar. İnülin klirensiyle benzer sonuçlar verirler. Güvenilir ve klinikte nispeten uygulanabilir olmasına rağmen pahalıdır ve hasta radyasyona maruz kalmaktadır. Çocuklarda ve gebelerde uygulanmaz. İyotalamat (iyonik) ve iohexsol (non-iyonik) gibi non-radyoaktif kontrast maddelerin, HPLC methodu ve X-ray floresans analizi ile plazma ve idrarda ölçümü ile de GFH hesaplanır. Bunlardan iohexsol daha az allerjik potansiyel taşır ve teorik olarak daha az nefrotoksiktir. Sağlıklı bireyde veya renal patolojisi olanlarda inülin klirensiyle benzer sonuçlar verir (45-51).

2.3.2.1. İnsülin klirensi

İnülinin molekül ağırlığı 5,2 kDa'dır. Yaklaşık 30 D-fruktoz kalıntısının $\alpha(1\rightarrow2)$ glikozid bağıyla bağlanmasından oluşan küçük bir moleküldür. D-fruktoz ünitelerinden

oluşan bir polisakkarittir. Renal tübüler reabsorbsiyon ve sekresyonunun olmaması, tamamen glomerüler filtrasyon ile atılması nedeniyle inülin, GFH ölçümü için ideal ajan olarak kabul edilir (4,52).

Inülin kan proteinlerine minimal düzeyde bağlanır. Biyolojik yarı ömrü yendoğanda 10,5 saat, bir yaş üzeri ve erişkinde 2-4 saat olup, herhangi bir organ veya dokuda metabolize olmaz. Vücutta başlıca böbreklerden glomerüler filtrasyonla ve eser miktarda biliyer sistemden atılır. Çok yüksek dozlarda kullanılmadıkça hiçbir yan etkisi yoktur. Tamamına yakın bölümünün glomerüler filtrasyonla böbreklerden atılması nedeniyle, inülin kullanılarak yapılan çalışmalar, GFH ölçümü için “altın standart” olarak kabul edilir (53-56). Genç erkek ve kadındaki normal değerleri 125 ve 130 mL/dk/1.73 m²’dir. 30-40 yaşlarından sonra değerler her dekatta 10 mL/dk/1.73 m² azalır. Ölçüm metodu ise pratik klinik kullanıma uygun değildir. Sürekli infüzyon, bazense kateterizasyon ve yatak istirahatı gerektirir (45,47,57).

2.3.2.2. Sistatin C klirensi

Sistatin C, 13 kD moleküler ağırlıkta olup, tüm çekirdekli hücreler tarafından üretilen nonglikozile bir peptittir. Düşük moleküler ağırlıklı olan sistatin C, sabit üretime sahiptir ve serum konsantrasyonu esasen GFH tarafından belirlenir (58). Serum Sistatin C’nin, serum kreatinine göre daha üstün bir GFH ajanı olduğu gösterilmiştir (59). Son zamanlarda yapılan çalışmalarda özellikle sistatin C’nin GFH değişimlerini çok daha sensitif ve spesifik olarak gösterdiği bildirilmiştir (60).

2.3.2.3. Kreatinin klirensi

GFH ölçümünde altın standart, eksojen maddelerin klirensinin ölçümüdür. Ancak eksojen maddelerin kullanıldığı teknik pahalı olup, uygulanmaları pratik değildir ve geç sonuç alınır. Bu nedenle rutin olarak GFH ölçümünde endojen parametreler tercih edilir.

Kreatinin endojen olarak yapıp, vücut sıvılarına sabit bir hızla salıverildiğinden ve plazma düzeyleri dar sınırlar içerisinde korunduğundan dolayı kreatinin klirensi rutinde GFH’nin bir göstergesi olarak kullanılır (36,37,44).

GFH’nin ölçümü, serum kreatinin veya 24 saatlik idrar kreatinin klirensinin ölçümüyle sağlanır. Normal serum kreatinin düzeyi 0,8-1,2 mg/dl (kadınlarda bir miktar daha az) arasında değişir. Serum kreatinin ile GFH arasında ters ilişki olduğundan, serum kreatinin düzeyindeki bir artış genellikle böbrek hastalığını gösterir. GFH’deki her %50’lik azalma, serum kreatininin ikiye katlanmasıyla beraber gider. Kreatinin düzeyinin 1-2 mg/dl’den

itibaren ikiye katlanması böbrek fonksiyonlarında %50'lik azalmaya işaret eder. Serum kreatinin düzeyinin 4 mg/dl'ye çıkması böbrek fonksiyonlarının normalin %25'i düzeyine kadar gerilediğini gösterir (44).

Sağlıklı bir insanda kreatininin tübüler sekresyonu %10-15'tir. İlerlemiş böbrek yetmezliğinde bu oran %40'lara kadar çıkabilir. Bu nedenle 24 saatlik idrar toplanarak yapılan kreatinin klirens hesaplaması, gerçek GFH'den daha yüksek çıkacaktır (36,37,44).

Kreatinin klirensi, klinik pratikte GFH değerini ölçmek için en sık kullanılan yöntemdir. İnülin gibi kreatinin de glomerüllerde serbestçe filtre olur, tübülüslerde reabsorbe ve metabolize edilmez. Ancak, GFH azalmasıyla filtre edilemeyen kreatinin, proksimal tübülüslerdeki organik asit pompaları aracılığıyla progresif olarak artan miktarda sekrete edilir. Bunun için klinikte, proksimal tübülüslerden sekresyonu engelleyen Simetidin tedavisi ile modifiye Kreatinin Klirensi veya Üre Klirensi'nde, kreatinin düzeyindeki abartılı artış oranında azalma görüldüğü için, Kreatinin Klirensi ile Üre Klirensi ortalaması GFH tahmini için yarar sağlar (4,41,42).

GFH'yi daha iyi yansıtabileceği için serum kreatinini kullanılarak çeşitli formüller oluşturulmuştur (42,43,61,62).

2.3.2.3.a. 24 Saat İdrar Toplanarak Hesaplanabilir Kreatinin Klirens Formülü

$$\text{GFH (Kreatinin Klirensi)} \quad \frac{(\text{mL/dakika}/1.73 \text{ m}^2)}{=} = \frac{\text{İdrar Kreatinin (mg/dl)} \times \text{Günlük İdrar Hacmi (ml)}}{\text{Serum Kreatinin (mg/dl)} \times 1440}$$

Kreatinin klirensinin normal sınırları erkeklerde 125±25 mL/dk, kadınlarda 95±25 mL/dk'dır. 45-50 yaşından sonra her yıl için 1 mL/dk düşme olur (41).

Kreatinin klirensinin normal değerleri Tablo 2.2'de verilmiştir (42,63,64).

Tablo 2.2. Kreatin klirensinin normal değerleri.

Yaş (yıl)	Erkek Normal Değerleri (mL/dk/1.73 m ²)	Kadın Normal Değerleri (mL/dk/1.73 m ²)
20-30	88-146	81-134
30-40	82-140	75-128
40-50	75-133	30-122
50-60	68-126	64-116
60-70	61-120	58-110
70-80	55-113	52-105

Kreatinin Klirensinin Dezavantajları (63):

1. İdrarın tam olarak toplanamaması (Özellikle yaşlı hastalarda).
2. Nefron kaybına rağmen sağlam olanlarda kompensatris hipertrofi ve hiperfiltrasyon artışı, primer hastalık devam etmesine rağmen total GFH düşmesini engeller.
3. Çeşitli glomerüler hastalıklarda, progresif glomerüler hasara rağmen, arterioler direnç değişiklikleri yoluyla artan glomerüler kapiller hidrostatik basınç, GFH düşmesini engeller.
4. GFH düştükçe, proksimal tübüllerden organik baz sekresyon pompası ile kreatinin sekresyonu artar.

Klinik pratikte GFH, serum kreatinin ve bazı klinik değişkenler (vücut ağırlığı, yaş, cinsiyet) kullanılarak çeşitli formüllerle hesaplanabilir. En çok kullanılan formüller Cockcroft-Gault (C-G), The Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) ve The Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) denklemleridir. Bu formüller içinde en yaygın kullanılanı MDRD formülüdür (42,43,61,62).

2.3.2.3.b. MDRD (The Modification of Diet in Renal Disease) Formülü

Son yıllarda Kreatinin Klirensi'ni hesaplamak için MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) formülünün kullanımı giderek yaygınlaşmaktadır (42,43).

$$\text{GFH (Kreatinin Klirensi)} \left(\frac{\text{mL}}{\text{dk}} / 1.73 \text{ m}^2 \right) = 186 \times [\text{Scr}(\text{serum kreatinin düzeyi, mg/dl})]^{-1.154} \times [\text{yaş}]^{0.203} \times (\text{kadın hasta ise } 0.742)$$

Bulunan değer siyah ırkta 1.21 ile çarpılır(42). MDRD formülü ile hesaplanan glomerüler filtrasyon değeri, C-G formülü ile hesaplanan GFH değerinden biraz düşüktür.

2.3.2.3.c. C-G (Cockcroft-Gault) Formülü (61)

$$\text{GFH(Kreatinin Klirensi)} \left(\frac{\text{mL}}{\text{dakika}} / 1.73 \text{ m}^2 \right) = \frac{(140 - \text{Yaş}) \times \text{Vücut Ağırlığı}}{\text{Serum Kreatinin(mg/dl)} \times 72}$$

Bu formülle bulunan değer kadınlarda %15, felçli hastalarda %20-40 azaltılmalıdır. Bu formül böbrek yetmezliğinin belirli bir dengede olduğu hastalar için geçerlidir. Kan kreatinin düzeyi ölçümünü ve kreatinin tübüler sekresyonunu etkileyen faktörler kreatinin klirensini etkiler. Böbrek fonksiyonlarının hızla değiştiği hastalarda (örn: Akut böbrek yetmezliği)

kullanılamaz. Akut böbrek yetmezliğinin gelişme veya düzelme dönemlerindeki gibi böbrek fonksiyonlarının hızla değiştiği hastalarda, bu formülün kullanılması sakıncalı olabilir. Böyle hastalarda 24 saat idrar toplanarak, GFH'nin hesaplanması daha doğrudur (39,42,43,65).

2.3.2.3.d. CKD-EPI (The Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration)

Formülü

GFH (Kreatinin Klirensi) (mL/dakika/1.73 m²) = [141 x min(Scr /κ, 1)^a x max(Scr / κ, 1)^{-1.209} x 0.993^{yaş}] x 1.018 [kadın ise] x 1.159 [siyah ırk],

[K: kadın için 0.7, erkek için 0.9; a: kadın için -0.329, erkek için -0.411; Scr(serum kreatinin)](62,66).

GFH değerinin hesaplanmasında, MDRD ve CKD-EPI yaştan etkilenmektedir. C-G vücut ağırlığı ve vücut kitle indeksinden etkilenir. Genel olarak, MDRD ve CKD-EPI değerleri birbirine çok yakın olsa da, CKD-EPI sonuçları daha güvenilirdir (67).

2.4. Böbrek Yetmezliği

Böbrekler çeşitli nedenlerle fonksiyonlarını kaybedebilirler. Böbreklerin fonksiyonlarının kaybı sonucunda, metabolik atık maddeler vücutta birikir, vücuttan sıvı atılımı azalır ve vücut sıvılarında çözünmüş olan maddelerin konsantrasyonları değişir. Endokrin ve metabolik fonksiyonların kaybına bağlı hastalıklar meydana gelir. Nefronlar, öncelikle glomerül veya tübül ya da her ikisine birden zarar veren toksik, anoksik veya immunolojik yaralanmalar sonucu kaybedilirler. Böbreklerin yaralanmaya yanıt olarak işlevsel kapasitelerini artırma yetenekleri vardır. Bu nedenle böbreğin işlevsel kütlesinde önemli miktardaki azalma (%50-60), belirgin bir biyokimyasal değişim ya da önemli bir belirti açığa çıkmadan gerçekleşebilir. İşlevsel değişimlerin, en duyarlı ve özgül belirteci GFH ölçümüdür (38,63). Böbrek fonksiyon kaybı geri dönüşümlü özellikte ise akut böbrek yetmezliğinden (ABY), geri dönüşümsüz ve ilerleyici özellikte ise kronik böbrek yetmezliğinden (KBY) söz edilir (3).

2.4.1. Akut Böbrek Yetmezliği (ABY)

ABY, GFH'nin ani azalma ve azotlu atık madde retansiyonu ile karakterize bir hastalıktır ve genellikle geri dönüşümlüdür. ABY, sıklıkla iskemik veya nefrotoksik olaylar

sonucunda, yaygın olarak hastane ortamında oluşan bir hastalıktır. ABY hızlı gelişir ve bu nedenle kontrol edilmesi zor olan hızlı bir sıvı, asit-baz ve elektrolit dengesizliği ortaya çıkar ve ölüm oranı yüksektir. ABY'de GFH düşüşü KBY'ye göre oldukça hızlıdır ve günler ile haftalar içinde gelişir (61,68).

Akut böbrek yetmezliği, kritik hastalarda önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Son yıllarda gelişen destek sistemlerine ve tedavilere rağmen, morbidite ve mortalitesi yüksek düzeylerini korumaktadır (69).

2.4.2. Kronik Böbrek Yetmezliği (KBY)

Kronik böbrek yetmezliği (KBY), GFH'de azalma olsun veya olmasın, böbrekte 3 aydan uzun süren yapısal veya işlevsel bozukluklarla giden; idrar, kan ya da görüntüleme yöntemleri ile saptanan bir hasar olması veya GFH'nin 3 aydan uzun bir süre 60 mL/dk/1.73 m²'den düşük olması olarak tanımlanmaktadır (70). Kronik böbrek yetmezliği (KBY), bütün dünyada giderek insidansı ve prevalansı artan önemli bir halk sağlığı sorunudur. KBY'nin yükselen prevalansı nedeniyle, böbrek yetmezliğinin önlenmesi üzerine araştırmalara odaklanılmıştır. Tanı ve takibinde laboratuvar testleri önemli bir yer tutmaktadır (71,72).

Klinik gidiş, tipik olarak sürekli ve belirti vermeyen nefron fonksiyon kaybıdır. Sonuçta son dönem böbrek yetmezliğine (SDBY) yol açar. Böbrek hasarı, normal GFH ile birlikte olsa bile KBY olarak tanımlanır. Çünkü böbrek hasarı KBY'nin majör sonlanım noktaları için kötü prognostik faktördür (1,3). Böbrek hasarı sıklıkla, böbrek biyopsisi olmadan bazı klinik ve laboratuvar bulgularıyla tespit edilir. KBY, çeşitli hastalıklara bağlı olarak nefronların ilerleyici ve düzelmesi mümkün olmayan kaybı ile karakterize bir hastalıktır. GFH, genellikle aylar veya yıllar içinde giderek azalır ve bu azalma temelde yatan nedene göre büyük değişkenlik gösterir. Böbrek yetmezliği olan bir kişide; üç ay veya daha uzun süren azotemi, uzun süreli üremik belirti ve bulgular, anemi, hiperfosfatemi, hipokalsemi, idrar sedimentinde geniş silendirler ve radyolojik incelemelerde bilateral küçük böbrekler kronik hastalığın göstergesidir. Bu özellikler KBY'yi ABY'den ayırt etmede kullanılır (73).

Kronik böbrek hastalığının en sık nedeni hipertansiyon ve diabetes mellitus olduğundan, devamlılık gösteren proteinüri, hasarın temel göstergelerinden birisidir. Diğer hasar bulguları:

- a) İdrar sedimentindeki anormallikler (tübüler hücreler, silendirler).
- b) Görüntüleme yöntemlerindeki anormallikler (hidronefroz, böbrek boyutlarında

asimetri, polikistik böbrek hastalığı, küçük ekojenik böbrekler).

c) Kan ve idrar kimyasal ölçümlerindeki bozukluklardır.

Bunun yanı sıra, kardiyovasküler sistem, gastrointestinal sistem, nörolojik, immünolojik, hematolojik ve endokrin sisteme ait çeşitli patolojiler de bu hasarın oluşmasında rol alır (3,43).

KBY'nin erken evresinde böbreğin fonksiyonel rezervinde azalma vardır, klinik belirti veya bulgu yoktur. Orta evrede böbrek yetersizliğinde azotemi oluşur ve bazı klinik belirtiler ortaya çıkabilir. Ancak hastalar çoğunlukla asemptomatiktir. Orta evrede bol su içme, poliüri ve noktüri başlamıştır, fakat bu olaylar genellikle yavaş geliştiği için hasta durumun farkında değildir. Geri dönüşümü mümkün olan faktörlerin giderilmesi ile hastalar genellikle eski durumlarına geri dönerler. İleri evreye ulaşmış böbrek yetmezliğinde, GFH 30 mL/dk'nın altına düşmüştür. Böbreğin atım, biyosentez ve regülasyon fonksiyonlarının büyük ölçüde bozulması klinik belirti ve bulguların ortaya çıkmasına neden olur (38,43,74,75).

NKF (National Kidney Foundation) sınıflamasına göre, KBY böbrek fonksiyonlarının derecesine göre 5 evreye ayrılmıştır (Tablo 2.3) (3,70).

Tablo 2.3. Kronik böbrek yetmezliğinin evreleri.

Evre	Tanım	GFH (mL/dk/1,73 m ²)
1	Böbrek hasarı (Normal veya artmış GFH ile)	≥90
2	Hafif KBY	60-89
3	Orta derecede KBY	30-59
4	Ağır derecede KBY	15-29
5	Son dönem böbrek yetmezliği (SDBY)	<15

KBY, değişen süreler içerisinde ilerleyici nefron kaybı sonucu, son dönem böbrek yetmezliğine (SDBY) ilerleyebilir. Kronik böbrek yetmezliği ilerleyici karakterdedir. Fonksiyon kaybının oranına göre klinik ve laboratuvar bulgular ortaya çıkar (39,77,78). İlk dönemde normal veya artmış GFH ile birlikte böbrek hasarı var, plazma üre ve kreatinin düzeyleri normaldir. Bu maddelerin kan düzeyinin artması için, normal fonksiyonun %50 kadarının kaybı gerekir (38,43,74,75,76). İkinci döneminde, hafif böbrek yetmezliği ile karakterizedir. Basit olarak kreatinin klirensi ile belirlenebilen GFH düşüklüğü dışında, kronik böbrek yetmezliğinin belirgin klinik ve laboratuvar bulgusu yoktur. Üçüncü döneminde orta derecede klinik belirtiler GFH ile belirlenebilir. Ayrıca bu evrede kalsiyum ve fosfor anormallikleri gözlenir. GFH düşüklüğünün yanı sıra BUN-kreatinin yüksekliği,

anemi, polidipsi-noktüri de klinik tabloya eklenir (orta derecede renal yetmezlik). Dördüncü dönemde, ikinci dönemde gözlenen değişiklikler daha da belirgin hale gelir. Bunlara ek olarak kalsiyum düşüklüğü, fosfat yüksekliği, asidoz ve ürik asit yüksekliği eklenmiştir. İlerleyen anemi, asidoz, diğer klinik ve biyokimyasal belirtiler ile belirgin böbrek yetmezliği ortaya çıkmaktadır (ağır renal yetmezlik). Beşinci dönem, üremi dönemi olup bu dönemde yukarıdaki bulguların yanı sıra sistemlere ait bozukluklar klinik tabloya eklenmiştir. Renal yetmezliğin tüm bulguları belirginleşmiştir. Hastalar renal replasman tedavilerine ihtiyaç duyarlar (son dönem böbrek yetmezliği). SDBY’de, böbrek fonksiyonlarının ileri derecede kaybı sonucu giderek artan azotemi ve hemen hemen her organ sistemi ile ilgili belirti ve bulgular ortaya çıkar (2,3,38,43,74,75,77). Bununla birlikte bu evrelerin birbirilerine geçişinde enfeksiyonlar, kontrolsüz hipertansiyon, nefrotoksik ilaç kullanımı ve hipo-hipervolemi gibi bazı presipitan faktörler de rol oynayabilir (3,79).

Canlılarda böbrek dokusunda azalma olduğu zaman, geri kalan nefronlarda bir adaptasyon oluşur. Sağlam kalan nefronlarda büyüme ve GFH’de artma olur. Bu sebepten dolayı KBY’nin orta derecedeyken teşhis edilmesi hastalığın ilerlememesi açısından oldukça önemlidir (3,79, 80).

KBY’nin Amerika Birleşik Devletlerindeki en sık rastlanan iki nedeni diyabetik nefropati (DNP) ve hipertansiyondur. Buna karşın, diğer ülkelerin çoğunda glomerülonefritler ve piyelonefrit, KBY’nin en önemli nedenleridir. Ülkemizde ise son yıllarda yapılan çalışmalarda, KBY’li olguların %20-25’inde etiyolojinin belirsiz olduğu, önde gelen belirli nedenler arasında sırasıyla DNP, kronik glomerülonefrit, hipertansiyon ve kronik piyelonefritin bulunduğu gözlenmiştir. KBY’nin değişik ülkelerdeki nedenleri Tablo 2.4’de verilmiştir (3,64).

Tablo 2.4. KBY’nin nedenleri (% olarak) (70).

Hastalık	Avrupa	A.B.D.	Türkiye
Diabetes mellitus	12	44.9	21.9
Hipertansiyon	10	26.8	14.8
Glomerülonefrit	25	8.8	19.3
Kistik böbrek hastalıkları	8	2.3	5.0
Ürolojik nedenler	19	1.7	7.1
Diğer nedenler	11	11.1	7.8
Etiyolojisi belirsiz	15	4.3	23.8

Ülkemizde Türk Nefroloji Derneği, Türkiye’de Nefroloji – Diyaliz Ve Transplantasyon 2010 raporlarına göre, SDBY etiyolojisinde diabetes mellitus en sık rastlanan nedendir. İkinci sırada hipertansiyon vardır (81). Böbrek nakli olmuş tüm hastalar, böbrek fonksiyonlarına bakılmaksızın KBY hastası olarak kabul edilirler. Evre 1–4 KBY’li hastaların sayısı, SDBY’li hastalardan yaklaşık 50 kat daha fazladır (82). SDBY’ne ulaşmadan önce alınacak tedbirler ve tedavi stratejileriyle hastalığın ilerleyici seyri yavaşlatılabilir, hatta SDBY’ne ulaşması önlenabilir. Tansiyon Arteriyal (TA) kontrolü, kan şekeri kontrolü, renin anjiyotensin sistemi (RAS) blokajı ve nefrotoksik ajanlara dikkat edilmelidir (83). KBY’nin en ciddi formu SDBY’dir. Bu aşamaya gelmiş hastaların tek yaşam şansı organ nakli veya diyaliz tedavisidir (84).

Ülkemizde Türk Nefroloji Derneği’nin 2010 kayıtlarına göre, 52.111 hasta SDBY tanısı ile renal replasman tedavisi görmektedir. Kronik böbrek yetmezliğinin yaygınlığı, Türk Nefroloji Derneği kayıtlarına göre milyon nüfus başına 853 olarak saptanmıştır (bu sayıya çocuk hastalar dahildir) (81).

Ülkemizde SDBY’nin etiyolojisinde; kronik hemodiyaliz programında izlenmekte olan hastalarda; diyabet %30’luk oranla birinci sırada, hipertansiyon %27,2’lik oranla ikinci sırada yer almaktadır. Türkiye’deki kronik hemodiyaliz programında izlenmekte olan hastalarda KBY nedenleri (% olarak) Tablo 2.5’de gösterilmiştir (81).

Tablo 2.5. Ülkemizdeki kronik hemodiyaliz programında izlenmekte olan hastalarda KBY nedenleri (% olarak).

	Sayı	%
Diabetes Mellitus	11966	30,5
Tip 1 DM	1744	4,4
Tip 2 DM	10252	26,1
Hipertansiyon	10681	27,2
Glomerülonefrit	2939	7,5
Polikistik Böbrek Hastalıkları	1930	4,9
Piyelonefrit	1236	3,2
Amiloidoz	806	2,1
Renal Vasküler Hastalık	319	0,8
Diğer	3562	9,1
Etiyoloji Bilinmiyor	5376	13,7
Kayıp (Bilgi yok)	392	1,0
Toplam	39237	100,0

Renal transplantasyon yapılan hastalarda da, SDBY nedeni olarak %19,4'lük oranla hipertansiyon birinci sırada, %14,7'lik oranla glomerülonefrit ikinci sırada ve %8,6'lık oranla Diabetes Mellitus üçüncü sıradadır. 2010 yılı içinde BTx yapılan hastalarda etiyolojik nedenlere göre dağılım Tablo 2.6'da gösterilmiştir (81).

Tablo 2.6. Ülkemizdeki renal transplantasyon yapılmış olan hastalarda KBY nedenleri (% olarak).

	Sayı	%
Hipertansiyon	226	19,4
Glomerülonefrit	171	14,7
Diabetes Mellitus	100	8,6
Tip 1 DM	34	2,9
Tip 2 DM	66	5,7
Piyelonefrit	59	5,1
Polikistik Böbrek Hastalıkları	45	3,9
Amiloidoz	33	2,8
Renal Vasküler Hastalık	1	0,1
Diğer	219	18,8
Etiyoloji Bilinmiyor	300	25,8
Kayıp (Bilgi yok)	10	0,9
Toplam	1164	100

2.5. Son Dönem Böbrek Yetmezliğinde Renal Replasman Tedavisi

Renal replasman tedavisi (RRT), son dönem böbrek yetmezliğinde eksik olanı yerine koyma tedavileri olarak tanımlanan diyaliz ve böbrek transplantasyonudur (85). Serum kreatinin düzeyi 4 mg/dl'ye yaklaşmaya başlayınca, hasta renal replasman tedavisi açısından değerlendirilmelidir. Diyabetik olmayan böbrek hastalığında, kreatinin düzeyi 8-20 mg/dl olunca diyaliz gerekir. Ancak diyabetiklerin üremik semptom toleransı daha az olduğundan, bu düzeylerin oldukça altında renal replasman tedavisine başlamak gerekir (86,87).

Üremiye bağlı ağır anemi, halsizlik, egzersiz intoleransı, kaşıntı, aşırı iştahsızlık, ağır asidoz, volüm fazlalığına bağlı hipertansiyon, üremik perikardit, semptomatik hiponatremi gibi mutlak diyaliz endikasyonları tedaviye başlama zamanını tayin eder (88). Bu aşamada tedavide üç ana seçenek bulunmaktadır. Bunlar; 1) Hemodiyaliz (HD), 2) Periton diyalizi (PD) ve 3) Böbrek naklidir (BN). SDBY bulunan hastalar her üç tedaviden de zaman içerisinde yararlanmak durumunda kalabilirler (89).

2.5.1. Hemodiyaliz

Tüm dünyada SDBY’liği tedavisinde seçilen asıl tekniktir. ABD’de hastaların %87’si tedaviye hemodiyaliz ile başlamaktadır. Diyaliz merkezinde yapıldığı zaman, hemodiyaliz tedavisi tipik olarak 2,5-5 saat sürmekte ve haftada 3 kez yapılmaktadır (8). Kreatinin klirensi 50-60 ml/dk düzeyine indiğinde başta anemi, renal osteodistrofi olmak üzere birçok sorun ortaya çıkmaktadır. Kreatinin klirensi 10-15 ml/dk değerine indiğinde ise hastalarda diyaliz başlanması gerekebilir (90).

2.5.2. Periton Diyalizi

Periton diyalizi(PD), peritonu endojen bir diyaliz membranı olarak kullanarak, sıvı ve solüt transportunu sağlayarak hemodiyalize alternatif oluşturur. Sürekli ayaktan periton diyalizi (CAPD) veya sürekli siklik periton diyalizi (CCPD) olarak yapılır. PD, özel bir diyaliz sıvısının, 1500-3000 ml olacak şekilde yer çekiminin etkisiyle periton boşluğuna verilmesi ve belirli bir bekleme süresinden sonra boşaltma işleminin yapılmasından oluşur. Periton membranı yarı geçirgen, diyaliz membranı olarak, solüt yükün ekstrasellüler sıvıdan difüzyonla diyalizata geçmesine izin verir. Küçük moleküllerin geçisi hemodiyalize göre göreceli olarak daha az etkiliyken, yüksek moleküllü solütlerin geçisi daha iyidir (91,92,93).

2.5.3. Renal Transplantasyon

Kronik böbrek yetmezliğinin en ileri aşaması olan son dönem böbrek yetmezliği, ‘üremik sendrom’ da denilen, azotlu madde ve diğer yıkım ürünlerinin toksik etkilerine bağlı belirti ve bulguların tespit edilebilir bir hale geldiği klinik durumdur. Üremik sendrom renal klirensin yaklaşık olarak 10 mL/dk civarına düştüğü sırada meydana gelir. Eğer 12-15 mL/dk aralığında replasmana başlanılırsa, hastalarda ağır üreminin getireceği risklerden korunmuş ve yaşam beklentilerine olumlu katkı sağlanmış olur. Özellikle diyabetiklerde 15 mL/dk’lık bir klirensin replasmana başlanması için yeterli olduğu kabul edilmektedir. Bu noktaya ulaşmış bir hastada eğer eş, akraba gibi bir böbrek vericisi var ise ya da kadavra donörü temini mümkün ise seçkin bir tedavi şekli olan “preemptif böbrek transplantasyonu” uygulanmalıdır (94).

Böbrek transplantasyonu, renal replasman tedavisi olarak SDBY olan hastaların çoğunda tercih edilen bir tedavidir (95). SDBY olan olgularda, mutlu ve kaliteli bir yaşam sağlamak için seçilecek hedef sağaltım renal tranplantasyondur. Bu hastalarda fonksiyon gören transplante böbrek diyalizden daha iyi, fizyolojik, sosyal ve fiziksel rehabilitasyon

sağlar. Çünkü gerek canlı vericiden, gerekse kadavradan yapılan başarılı böbrek transplantasyonlarında, diyaliz tedavilerinde olduğu gibi böbrek fonksiyonlarından bazıları değil tamamı yerine getirilir. Hem tüm böbrek fonksiyonları yerine getirildiğinden, hem de hastalar için sürekli diyaliz işlemlerinin oluşturduğu fiziksel ve psikolojik zorluklar ortadan kalktığından dolayı yaşam kalitesi daha iyidir (96). Ayrıca böbrek nakli, diğer tedavi seçenekleri ile karşılaştırıldığında hem daha ucuz, hem de hasta mortalite ve morbiditesi daha düşüktür. Ülkemizde böbrek naklinin ilk yıllar içerisindeki maliyeti ortalama 24.000 Amerikan Doları, sonraki yıllarda ise 10.028 Amerikan Doları iken, hemodiyaliz ve periton diyalizinin yıllık maliyeti ortalama 24.000 Amerikan Doları olup, bu maliyetin sonraki yıllarda da azalmadan devam ettiği bildirilmiştir (89).

Renal transplantasyon canlı veya kadavra vericiden yapılabilir. Renal transplantasyon ile 1 yıllık greft yaşamı canlı vericide %70-95 ve kadavra vericide %50-80'dir. Beş yıllık greft yaşamı canlı vericide %60-90 ve kadavra vericide %40-60'dır (97,98). Kadavra transplantasyonu, canlı donör transplantasyonundan daha kötü bir surviye sahiptir (8). İnsan dışında bir canlıdan transplantasyon (xenotransplantation) şu anda mümkün olmamakla birlikte çalışmalar ümit vericidir. Ülkemizde yapılan renal transplantasyonda vericilerin yaklaşık %20-30'u kadavra iken (ne yazık ki) bu oran Batı ülkelerinde yaklaşık %80'dir. Böbrek nakli, yüksek kalitede yaşam yılları sağlayan modern tıptaki önemli bir ilerleme olarak kabul edilmektedir. Böbrek naklinin son dönem böbrek hastalığında, hem sağladığı yaşam kalitesi, hem miktarı, hem de maliyet etkinliği açısından diyaliz tedavilerinden daha iyi olan bir tedavi şeklidir (97,98, 99).

Esas olarak nakil, canlı hücre ya da dokuların bir donörden alıcıya transferi ve alıcıda fonksiyonlarını yapacak bir durumda tutulmaları ile ilgili işlemleri kapsar. Nakil, aynı anda birkaç tıp dalından ekiplerin, organize ve beraber çalışmasının gerekli olduğu bir disiplinler topluluğudur (99).

Başarılı yapılmış böbrek naklinde ise hasta normal sağlıklı yaşama geri dönecektir. Diyalize giren SDBY hastaları ile böbrek nakli olmuş hastaların karşılaştırıldığı bir çalışmada, böbrek naklinin 4 yılın sonunda tüm sebeplere bağlı ölüm oranını %68 oranında azalttığı gösterilmiştir (8,93). Günümüzde böbrek naklinin en önemli dezavantajı, organ reddinin önlenmesi için verilen immün baskılayıcı ilaçların neden olduğu komplikasyonlardır (93,100).

Türkiye'de gerek pediatrik gerekse erişkin popülasyonda canlı transplant daha fazla olmasına rağmen kadavra donörü daha azdır. Son yıllarda kadavra donörü oranında da bir

artma olduğu gözlenmektedir (101). Beyin ölümü olan ve kalbi çalışan hastalar verici olmalarına engel bir hastalık (böbrek hastalığı öyküsü, kanser, aktif enfeksiyon) yoksa, kadavra transplantasyon için verici olabilirler (102). Diyabet, hipertansiyon prevalansının ve yaşlı popülasyonun giderek artması, gelecek yıllarda SDBY prevalansında artacağına işaret etmektedir. Yeni bir yöntem bulunana kadar transplantasyon ve diyaliz tüm dünyada giderek daha sık uygulanan tedaviler olacaktır (94).

Ayrıca böbrek nakli ile bir yıllık hasta sağ kalım oranı %90-98, beş yıllık hasta sağ kalım oranı ise %80-90 iken; HD hastalarında birinci ve beşinci yıl sonunda hasta sağ kalım oranları %84 ve %55 bulunmuştur. PD hastalarında ise, birinci ve beşinci yıl sonunda sağ kalım oranları %93 ve %81 olarak bulunmuştur (103).

Transplantasyon yapılabilmesi için alıcının hayatı tehdit eden ekstrarenal komplikasyonlarının olmaması gerekir. Primer oksalozis, tedavi edilemeyen psikoz ve immünsupresif tedavi ile progresyon gösterebilecek herhangi bir hastalığın varlığı transplantasyona engeldir. Transplantasyona rağmen, böbrek yetmezliğine neden olan altta yatan hastalık tekrarlayabilir. Diyabetik nefropati %100, membranoproliferatif glomerülonefrit tip II %90-100, Henoch-Schonlein purpurası %75-90, immunglobulin A nefropatisi %40-50, fokal segmental glomeruloskleroz %25-50, membranoproliferatif glomerülonefrit tip I %20- 30, antiglomeruler bazal membran nefriti %10-25, hemolitik üremik sendrom ve trombotik trombositopenik purpura %10-25, membranöz nefropati %5-10 oranında transplante böbrekte tekrarlar (104,105).

Böbrek naklinde en başarılı sonuç, doku uygunluk antijenlerinde tam uyum olan vericilerden yapılan nakillerde olmaktadır (106,107). Gerekli hazırlıklardan sonra vericiden alınan böbrek koruyucu sıvıdaki işlemi takiben, alıcının iliak fossasına retroperitoneal olarak yerleştirilir. Renal arter, ven ve üreterin uygun teknikle anastomozu yapılır (101,108).

2.5.3.1. Alıcı ve Verici Uyumu

Böbrek transplantasyonu yapılması için alıcı ile verici arasında doku grubu olarak bilinen HLA sisteminde uyum olmalıdır (106,107). Canlı verici 1. veya 2. dereceden akraba olabilir; tam doku uygunluğu olan kardeşler tercih edilir ama doku uygunluğu tam olmayanlar da verici olabilir. Alıcının takılan böbreği kabul etmesini, minör doku uygunluk antijenleri de etkilemektedir. Hastanın primer böbrek hastalığı, yapılan kan transfüzyon sayısı ve daha önceki transplantasyonlar da başarıyı etkileyen faktörlerdir (101,108).

ABO kan grubu, HLA A, B ve DR fenotipleri böbrek transplantasyonu için bekleyen

tüm adaylarda belirlenmelidir. Böbrek transplantlarının hiperakut rejeksiyonunu engellemek için her böbrek transplantasyonundan önce, çapraz doku (HLA) uyumu böbrek transplantasyonunda çok önemli bir konudur (109).

2.5.3.2. HLA Değerlendirmesi

HLA uyumu çok önemli olup, özellikle nakilden sonra rejeksiyon hızına etki eden bu antijenlerin üzerinde odaklanılmalıdır. HLA A, HLA B ve HLA DR fenotipleri tüm alıcılarda ve vericilerde kontrol edilmelidir. Kadavra vericilerine ait böbrekler, HLA lokusunda en az sayıda uyumsuzluğu olan alıcıya transplante edilmelidir. Aynı koşullar canlı verici transplantasyonu için de geçerlidir, ancak kadavra böbrek transplantasyonuna göre HLA uyumunun greft sonucuna etkisi daha azdır. Çünkü canlı verici transplantasyonunda, greft rejeksiyonuna ilişkin diğer risk faktörleri (örn. Soğuk iskemi zamanı) minimuma indirilebilir (13).

Bir naklin sonucu, HLA uyumsuzluğunun sayısı ile bağlantılıdır. Transplant uyumsuzluğu, alıcının CD4 ve CD8, T hücrelerinin proliferasyonu ve aktivasyonu ile birlikte B hücre allo-antikor üretiminin aktivasyonuna yol açar. Bu sellüler ve humoral greft rejeksiyonuna neden olur (110).

Organ transplantasyonlarında, maksimum doku uygunluğu başarıyı etkileyen en önemli faktörlerdendir. İnsanlardaki başlıca doku uygunluğu kompleksi (MHC), 6. kromozomun kısa koluna yerleşmiştir. MHC kompleksi üzerinde HLA (insan lökosit antijeni) genetik bölgesi bulunmaktadır. HLA bölgesindeki antijenler 1.sınıf (A, B, C) ve 2.sınıf (D, DR, DP, DQ) olmak üzere ikiye ayrılır. Böbrek transplantasyonunda önemli olan A, B ve DR antijenleridir. Her insanda ikişer tane bulunur (107). Vericide, alıcıda olmayan A, B, DR antijenleri arttıkça, alıcının böbreği reddetme olasılığı da artmaktadır. Kadavra donörü transplantasyonunda 1.sınıf antijen uyumu önemlidir. Ancak ikinci transplantasyonlarda, HLA-DR uyumu ve ilk transplantasyon süresi ile greft sağkalımı arasında anlamlı bir korelasyon vardır (111,112,113).

2.5.3.3. Çapraz Karşılaştırma (LCM)

Alıcının serumunda, vericinin doku antijenlerine karşı antikorlar varsa, hastanın duyarlaşmasından söz edilir. Alıcının serumu, vericinin lenfositleri ile karşılaştırılır (LCM). Pozitifliğinde yapılacak olan transplantasyonda, hiperakut rejeksiyon olur. Böbrek transplant T hücrelerinin hiperakut rejeksiyonunu engellemek için her böbrek transplantasyonundan önce, çapraz karşılaştırma testi yapılmalıdır. Çapraz karşılaştırma alıcının serumunda,

potansiyel vericinin lenfositlerine karşı oluşan HLA-allo-antikorlarını belirler. Rutin olarak, bir lenfositotoksiste testi kullanılır (kompleman aracılı). T ve B hücre çapraz karşılaştırmaları yapılır. B hücre çapraz karşılaştırılması sınıf II antijenleri için daha duyarlıdır (HLA-DR antijenleri). Yalancı pozitif çapraz karşılaştırma sonuçları alınabilir. Bu özellikle otoimmün hastalığı olan ve dolaşımda IgM sınıfına ait otoantijen-antikor bulunan hastalarda rastlanabilir (114).

2.5.3.4. ABO kan grubu karşılaştırılması

Renal transplantasyon yapılabilmesi için alıcı ile verici arasında ABO kan grubu sisteminde uyum olmalıdır. Uyum kuralları kan transfüzyonu gibidir (O grubu genel verici, AB grubu genel alıcı). Rh sisteminin ise bir önemi yoktur (106,107). ABO antijenleri güçlü transplant antijenleri olarak davrandığından (örn. renal vasküler endotel ekspresyonu), ABO uyumsuzluğu, erken hiperaktif akut rejeksiyona yol açar ve bu nedenle mutlaka engellenmelidir. Greftte, verici B hücrelerinin bulunmasından dolayı nakil sonrası hemolitik hastalık riski yüksek olsa da, O(sıfır) kan grubuna sahip potansiyel vericilerin böbrekleri, A, B veya AB alıcılarında kullanılabilir. Renal transplantasyon sonrası, alıcı - verici arasında ABO kan grubu uyumu olanlarda hemoliz seyrek olmakla birlikte, ABO kan grubu uyumsuzluğu olanlarda hemoliz oluşabilir. Alıcı ve verici arasında ABO kan grubu uyumsuz olan canlı vericili böbrek nakli sonrası hastalarda, hemolitik aneminin önemli bir risk faktörü olduğu saptanmıştır (115).

ABO ve doku uygunluk sistemi uyumu olan hastalarda, bazı durumlarda renal transplantasyon kontrendikedir (Tablo 2.7) (107).

Tablo 2.7. Renal transplantasyon kontrendikasyonları.

- | |
|---|
| <ul style="list-style-type: none">• HLA antijenlerine karşı sitotoksik antikor varlığı (Pozitif T hücresi cross-match)• Metastatik veya tedavi edilmemiş kanser• Aktif infeksiyon• Aktif AIDS• Şiddetli böbrek dışı hastalık (Kalp, karaciğer, akciğer)• Aktif vaskülit veya glomerülonefrit• Düzeltilemez alt üriner sistem hastalığı• Aktif peptik ülser• Uyumsuzluk• Psikiyatrik hastalık• İleri şişmanlık• Kalıcı pıhtılaşma hastalığı |
|---|

2.6. İmmüsupresif Tedavi

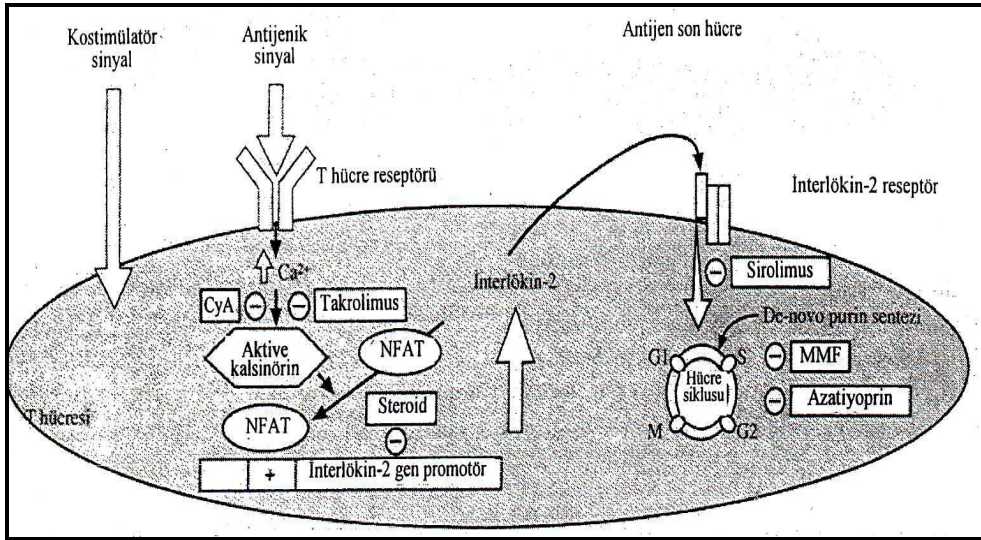
İmmüsupresif ilaçlar ve immüsupresif tedavi, günümüzde organ nakli konusunda en hızlı ve yoğun gelişmelerin yaşandığı bir alandır. Antijen tanınmasında ve red olayının oluşmasında kilit pozisyonunda bulunan T hücrelerinin, antijeni fark etme ve çoğalma, diferansiye ve klonize olma, antikor yapımı işlevinin baskılanmasıdır. Organ nakillerindeki ilerlemeler büyük oranda, immün nedenlere bağlı allogreft reddini önleyen immüsupresyon tekniklerindeki gelişmelere paralel olmuştur. İmmüsupresyonda esas amaç, alıcıda ilaçların minimal yan etkiyle, grefte karşı farmakolojik spesifik bir tolerans oluşturarak red olayının oluşumunu (Antijeni tanıma-kostimülasyon-proliferasyon) engellemektir. Günümüzde kullanılan immüsupresif ilaçlarla oluşturulan protokollerin, selektif özellikleri gittikçe artmaktadır. İlaçların tek başına kullanılmaları, istenmeyen yan etkilerini arttırmaktadır. Farklı grup ilaçların kombine kullanımları, hem sinerjik etki sağlamakta, hem de doz azaltımını mümkün kılarak istenmeyen yan etkileri önlemekte, böylece optimal greft yaşamı ve transplantla yaşamın kalitesinde artma mümkün olmaktadır. İmmüsupresif ajanlar allogreft alıcılarında etkilerini, immüsupresyon yaparak, immün yetersizliğe bağlı enfeksiyon, malignite gibi komplikasyonlar çıkararak gösterirler. Ayrıca, bu ilaçlara bağlı en sık görülen yan etkilerden biri de nefrotoksisitedir. Nefrotoksisite, transplantasyondan sonraki 6 ya da 12 ay içinde gerçekleşen bozulmuş greft fonksiyonu, kronik rejeksiyon ve geç greft kaybının güçlü bir risk faktörüdür. Günümüzde kullanılan immüsupresif ilaçların çoğu, özellikle de kalsinörin inhibitörleri, greft fonksiyonunun bozulmasına neden olmakta, tanımlanması ve kronik rejeksiyondan ayrılması güç olan lezyonlar üretmektedir (116,117,118).

En iyi tedavi, sadece donör antijenlerine spesifik olarak oluşacak T lenfositlerin aktivasyonunun suprese edilip, diğer T hücre klonlarına zarar vermeyen protokollerdir (119).

Bütün Başarılı İmmüsupresif Protokollerin Ortak Hedefleri (119)

1. T hücre aktivasyonunu önlemek,
2. Sitokinlerin yapımına ya da sitokin-reseptör ilişkisiyle aktivasyon ve klonizasyona mani olmak,
3. Endotel hücre aktivasyonunu, antijen ekspresyonunu önlemektir.

İmmüsupresif ilaçların T lenfositlerde değişik etki mekanizmaları olup, bunlar Şekil 2.4'de gösterilmiştir.



Şekil 2.4. İmmünesupresif ilaçlar ve etki yerleri.

Nakil sonrası erken dönemde akut rejeksiyon (doku reddi) riski nedeniyle, yüksek doz immünbaskılayıcı ajanlarla tedaviye başlanır, idamede ilaçların dozları azaltılır. İmmünbaskılayıcı tedavide en önemli amaç, rejeksiyonun orkestra sefi olan CD4 T hücrelerinin baskılanmasıdır. Bu amaçla glukokortikoidler, kalsinörin inhibitörleri (Siklosporin ve Takrolimus) ve antiproliferatif ajanlar (Azatioprin, Mikofenolat Mofetil) kombine şekilde verilirler. Son yıllarda ise, bir makrolid antibiyotik olan ve Takrolimus ile yapısal benzerliği olan, fakat farklı etki mekanizmasına sahip Sirolimus'un kullanımı yaygınlaşmaktadır (8,93,100,120).

Bu yeni geliştirilen ilaçların greft ve hasta sağkalımına ilişkin prospektif randomize çalışma verileri bulunmaktadır. Siklosporin ve Takrolimus'un uzun dönem etkisi ve güvenilirliği etkin olarak belgelenmiştir. Sirolimus ile Takrolimus'un erken nakil sonrası dönemde birlikte kullanımı, kısa ve uzun vadede Siklosporin ile kombinasyonuna göre etkinlik ve güvenilirlik açısından benzer bulunmuştur (121).

1980'lerde profilaktik immünesupresyon, özellikle ABD'de, böbrek transplantasyonundan sonra antitimosit globulin (ATG) gibi biyolojik ajanların kullanıldığı, indüksiyon tedavilerinin ortaya çıkmasında rol oynamıştır. Üçlü tedavi Siklosporin, Azatioprin ve Prednizolon'dan oluşur. Ama kısa bir süre önce MMF, Azatioprin'in yerini almıştır. 1997'den bu yana, poliklonal (ATG) veya monoklonal (OKT3) indüksiyon tedavisi, CD25'e karşı monoklonal antikorlar (Daklizumab ve Basiliksimab) ile yer değiştirme eğilimi göstermiştir. Bu ilaçlar transplantasyondan sonra kısa süreli uygulanırlar ve güvenlidirler. Graft rejeksiyon oranları genellikle indüksiyon tedavisiyle azalmıştır. Ancak

indüksiyon tedavisi alan hastalarda, bu tedaviyi kullanmayanlara göre uzun dönem greft sağ kalımının daha iyi olduğunu gösteren kesin bir kanıt yoktur. Randomize kontrollü çalışmalarda, akut sellüler rejeksiyonu yaklaşık %50 oranında azalttıkları gözlenmiştir (122,123). Postoperatif viral infeksiyon ve kanser (transplant sonrası Lenfoproliferatif hastalık) oluşma riski, indüksiyon tedavisi alan duyarlı hastalarda bu tedaviyi almayanlara göre artmıştır.

Modern immünosupresyonun temel amaçları (124)

- a) Risk ve akut rejeksiyon sonucunu minimize etmek,
- b) İmmünosupresif ajanların, özellikle de kortikosteroidlerin neden olduğu komorbidite (hastalığın sürekliliği) riskini azaltmak,
- c) Kronik rejeksiyonun neden olduğu geç greft kaybını azaltmaktır.

Tüm bu amaçlara, kalsinörin inhibitörleri olan Siklosporin ve Takrolimus'un uygulanması ile ve özellikle de bu ilaçlar daha yeni immünosupresif ajanlarla kombine halde verildiğinde ulaşmak mümkün olabilmektedir (124).

Günümüzde organ naklinde kullanımda olan çok sayıda immünosupresif ilaç vardır, bunlar Tablo 2.8'de gösterilmiştir.

Tablo 2.8. Renal transplantasyon sonrası kullanılan immünosupresif ilaçlar.

Kortikosteroidler	Prednizolon, Prednizon ve Metil prednizolon
Anti-Proliferatif İlaçlar	Azatioprin, Mikofenolat Mofetil ve Mikofenolat Sodyum
Kalsinörin İnhibitörleri	Siklosporin A, Takrolimus
mTOR İnhibitörleri	Sirolimus, Everolimus
Poliklonal Antikorlar	Anti-Lenfosit Globulin (ALG), Anti-Timosit Globulin (ATG)
Monoklonal Antikorlar	Muronomab-CD3 (OKT3), Basiliksimab, Daklizumab

2.6.1. Kortikosteroidler

Steroidler, IL-2 üretimini baskılayarak T hücre proliferasyonunu engellerler. Ayrıca IL-1 ve IL-6 gen indüksiyonunu ve monositlerin inflamasyon alanına göçünü engellerler (125). Steroidler, Azatioprin (AZA) ile birlikte 1980'lerin başlarında immünosupresif tedavinin temelini oluşturmuştur. Yeni immünosupresif ilaçların popüler olduğu günümüzde dahi steroidler, hem indüksiyon, hem akut rejeksiyon tedavisinde, hem de idame tedavide önemli yer tutmaktadır. Her organ nakli merkezi, kendi deneyimlerine göre bir steroid uygulama politikası izler. Genellikle ilk 3 gün yüksek doz verilir ve kademeli olarak doz azaltılır. İlk 3 ayın sonunda 10 mg/gün, 6.ayın sonunda 7,5–5 mg/gün dozunda idame ettirilir (126).

Antiinflamatuvar özellikleriyle, antijen prezentasyonunu inhibe eder. Sitokin yapımını bozar. Özellikle yüksek dozda T hücre kaynaklı sitokin yapımını etkiler ve proliferasyonlarını durdurur. Aktive makrofajları suprese ederek toksik etkilerini durdurur ve apoptozunu artırır. APC(antijen sunan hücreler) kostimülasyon fonksiyonunu bozar. MHC ekspresyonunu azaltarak, dolaşımdaki lenfositleri azaltıp etki ederler. Prostoglandin yapımına negatif etki yaparak, TNF-alfa ve IFN-gama'nın makrofaj ve transplante edilen greft üzerine etkilerinin çoğunu geri çevirir. Bu etkiler akut rejeksiyonlardaki kullanımında özellikle görülür. Akut rejeksiyonların erken tanıyla geri çevrilmesinde, tedavi edilmesinde, İV bolus steroid kullanımı etkili olmaktadır. Prednizolon, Siklosporin veya Takrolimus'la birlikte alındığında, hem bu ilaçların dozu azaltılabilmiş hem de rejeksiyon oranları azalmıştır (122,123).

Prednizolon ve prednizon, solid organ transplantasyonlarında indüksiyon ve idame immünsupresif tedavinin ayrılmaz bileşenleridir. Steroidler immünsupresyonu sağlamada oldukça etkili olmasına karşın, yan etkileri oldukça çoktur. Bunlar hipertansiyon, diyabet, infeksiyonlara yatkınlık, aseptik nekroz, osteoporoz ve Cushingoid görünüm olarak sıralanabilir (126,127).

2.6.2. Anti-Proliferatif İlaçlar

2.6.2.1. Azatioprin (AZA)

Azatioprin, etkinliği ile ilgili kanıtlar 1960'lı yıllara dayanır. Kalsinörin inhibitörlerinin devreye girmesine rağmen, AZA halen birçok merkezde 3'lü tedavinin bir bileşeni olarak kullanılmaktadır (128).

Azatiopirin, DNA ve RNA sentezini önleyen pürin sentez inhibitörü, pürin analogu non-spesifik bir antiproliferatif ajandır. Klonal genişlemede, mitozun değişik devrelerinde, DNA sentezini engeller. Hücredeki genetik materyel bu ortamda kopyalanamadığından, hücre bölünmesi olmaz. Mononükleer ve granülosit hücre proliferasyonunu da azaltır. Düşük dozlarda, daha çok lenfosit proliferasyonunu baskılayıcı etkisi ön plandadır. Lenfokin sentezinde etkisi yoktur. Maksimum etkisi, immün cevabın başlama evresinde kullanıldığında elde edilir. IL-2 üzerinden etkisi olmadığından kalsinörin inhibitörleri ile kullanılabilir. AZA, doz bağımlı olarak kemik iliği supresyonu yapar. Ayrıca AZA kullanımına bağlı kolestatik hepatit, karaciğer yetmezliği ve nadiren hipersensitivite reaksiyonları görülebilir. İlacın kullanımını kısıtlayan en önemli yan etki, doza bağlı kemik iliği baskılanması ve lökopenidir (106,107).

2.6.2.2. Mikofenolat Mofetil / Mikofenolik Asit (MMF / MFA)

Bir prodrogdur. Bu ilaç 1970’lerde romatoid artrit tedavisinde kullanılan Mikofenolik Asit’e dayanarak oluşturulmuştur. 1995’den itibaren tüm dünyada yaygın olarak kullanıma girmiştir. İkinci kuşak selektif bir de-novo pürin sentez inhibitorüdür. MMF’in aktif formu olan MFA (Mikofenolik asit) inozin monofosfat dehidrogenaz (IMPDH) enziminin selektif ve geri dönüşümlü inhibitörüdür. Dolayısıyla lenfosit işlevi ve proliferasyonu için gerekli olan pürin metabolizmasında, guanozin monofosfat sentezinin hızını inhibe ederek etki gösterir (122,123,129).

IMPDH, de-novo pürin sentezinde hız sınırlayıcı enzimdir. Tip 1 ve 2 olmak üzere 2 formu vardır. Tip 1 esas olarak lökositlerde, Tip 2 ise özellikle aktive lenfositlerde bulunur. MMF, tip 2 izoformunu daha fazla inhibe eder, bu bakımdan AZA’dan ayrılır. MMF invitro olarak T ve B hücre proliferasyonunu bloke eder, antikor oluşumunu engeller ve sitotoksik T hücre oluşumunu inhibe eder. MMF’in selektif anti-proliferatif ve anti-adezyon etkilerinden dolayı, akut rejeksiyonu, antikor üretimini ve damarlardaki intimal proliferasyonu baskılar. Bunlardan dolayı da bu ilaçların, böbrek nakli hastalarında kronik rejeksiyonu engelleyebileceği düşünülmektedir (130).

İmmüsupresif etkisinin güçlü olması sayesinde kalsinörin inhibitörleri ile kombine edildiğinde, bu grup ilaçların dozunun azaltılmasına imkan vererek nefrotoksisite ve diğer yan etkilerini azaltma olanağı vermektedir. MMF’nin, biyopsi ile kanıtlanan akut rejeksiyon insidansını düşürdüğü büyük, çok merkezli, randomize, prospektif, kontrollü çalışmalarla gösterilmiştir (131,132,133).

MMF kullanırken en sık görülen yan etkiler; hematolojik ve gastrointestinal sistem üzerindedir. Lökopeni ve diyare oldukça sık görülüp, bu nedenle sık olarak ilaç doz değişikliğine gidilmektedir (134).

2.6.3. Kalsinörin İnhibitörleri

Kalsinörin inhibitörleri (CNI) Siklosporin A ve Takrolimus, çoğu böbrek nakli için immüsupresyon tedavisinin temelini oluşturur. Kalsinörin inhibitörleri tedavi protokolleri, uzun yıllardan beri kullanılmasına rağmen minimal toksisite ile optimize etkinlikleri için araştırmalar devam etmektedir (135). Kalsinörin inhibitörleri (CNI) ile yapılan immüsupresyon tedavisi, böbrek transplantasyonunda görülen akut rejeksiyon insidansını azaltmış ve kısa vadede greft sağkalım oranlarında artış göstermiştir (136).

Gen transkripsiyonunu inhibe ederek IL-2 sentezini bloke ederler. İmmüsupresif etkileri sitoplazmik reseptör proteinleri ile birleşerek kompleks bir yapı oluşturmaları ile oluşur. Siklosporin A sitoplazmik reseptörü Siklofilin, Takrolimus da Takrolimus-Binding Protein(FKBP) ile birleşerek kalsinörini inhibe eder. Kalsinörin normalde fosfataz gibi davranır ve aktive T hücrelerinin nükleer faktörü gibi regülatuar proteinleri defosforile eder. Böylece bu proteinlerin nükleer membran geçişi kolaylaşır. Kalsinörin inhibe edilmesiyle, T hücrelerini aktive eden bazı önemli sitokin genlerinin ekspresyonu bozulur. Sonuçta IL-2, IL-4, IFN- γ ve TNF- α gibi sitokinlerin kalsinörin inhibisyonu ile üretimi ve lenfosit proliferasyonu azalmış olur. Bunlar içinde en önemlisi IL-2'dir. Çünkü doku reddinde önemli bir rolü vardır. Her iki ajan da, aktive T hücrelerinin hücre siklusunun S fazına girmelerine engel olur. Sitotoksik etkileri yoktur ve eritroid veya myeloid seri üzerinde olumsuz etkileri yoktur (108,137).

Kalsinörin inhibitörlerinin (CNI) metabolizması, esas olarak karaciğer içinde sitokrom P450 3A enzim sistemi tarafından gerçekleştirilir. Ayrıca CNI'lerinin her ikisi de bağırsak sitokrom P450 3A4 tarafından ve bağırsak mukozasında P-glikoprotein countertransport tarafından metabolize edilir. Kalsinörin inhibitörlerinin verilmesinden sonra ilk emilme aşaması gerçekleşir. İlacın verilmesinden sonra ilk 2-3 saat içinde kan konsantrasyonları yüksek seviyeye (Cmax) ulaşır (133,135).

2.6.3.1. Siklosporin A (CsA)

Fungal kaynaklı, 11 aminoasitli bir makroliddir. Ana etki olarak T helper üzerine etki eder. IL-2 Lenfokin yapımını kontrol eden genler üzerinden, Lenfokin yapımını suprese eder. T hücre reseptörünün uyarılmasıyla oluşacak IL-2 gen transkripsiyonu inhibe edilerek, sitokin yapımı (IL-2) önlenir. Böylece hücre gelişimi ve diferensiasyonu (G0, G1 safhasında) engellenmiş olur. Siklosporin A, kalsiyuma bağımlı IL-2 üretimini engelleyen, siklik bir peptiddir. Siklosporin A, Siklofilin denilen spesifik T hücre yüzey reseptörlerine bağlanır ve hücre içine girerek aktive olur. Hücre içinde Siklofilin ile kompleks oluşturup, kalsinörin isimli enzimin aktivitesini ve bu yolla nükleer faktör (NF-ATc) aktivasyonunu engeller. Hücre içi kalsiyum kullanımını bloke ederek, nükleer faktörlerce IL-2 yapım ve sekresyonunu inhibe eder. Böylece diğer T hücrelerinin olgunlaşmasını, aktivasyonunu ve hücre yüzeylerinde IL-2 reseptör ekspresyonunu durdurur. Bu inhibisyon, antijene cevap olarak oluşan kalsiyum kullanımını gerektiren T hücre aktivasyonu ve kaskatın oluşumunu sınırlı bir düzeyde bırakır. Yine CD4 hücrelerinden sitokin salınımını engeller ve böylece

sitotoksik T hücre öncüllerinin oluşumu ve proliferasyonu baskılanır (138,139).

İlk kez 1978 yılında kullanıma girmiş ve akut rejeksiyon ataklarının engellenmesi ve özellikle kadavradan yapılan nakillerde greft ömrünü uzatmada devrim yaratmıştır. Siklosporin A'nın farmakokinetik özellikleri önemli oranda kişisel farklılıklar gösterir, bu nedenle verilecek olan doz kan düzeylerine göre ayarlanır. Hastaların takibinde önceki yıllarda ilaç alınmadan hemen önce ölçülen çukur düzeyi (C0) kullanılırken, son yıllarda ilaç alındıktan 2 saat sonra bakılan kan düzeyine (C2) göre takip edilmektedir (139,140).

Siklosporin A (CsA), akut rejeksiyonun insidans ve şiddetini azaltarak, greftin yaşamda kalışını iyileştirerek böbrek transplantasyonunun başarısını geliştirmektedir. CsA'nın etkisi ve güvenilirliğini saptamak için uzun dönem çalışmaları sürmektedir. Farklı alanlarda etki gösteren bu immünosupresanların, kombine şekilde uygun kullanımları ile transplantasyon immünitelerinin daha spesifik baskılanması, hastalar için daha yararlı olmaktadır (141). Tüm transplant hastalarının tedavisi için Siklosporin A, yaygın olarak diğer çeşitli ilaçlarla birlikte kullanılmaktadır. Siklosporin A ile Mikofenolat Mofetil kombinasyonunun, akut rejeksiyon olaylarını anlamlı derecede azalttığı gösterilmiştir (142,143). Siklosporin A, steroidin yanında AZA veya Mikofenolat Mofetil (MMF) ile birlikte kullanılmaktadır. Günümüz pratiğinde, merkezler genellikle CsA-AZA-steroid veya CsA-MMF-steroid'den oluşan üçlü tedaviyi uygulamaktadır (144).

Siklosporin A ile olan ilaç etkileşimlerini göz önüne almak, transplantasyon sonrası komplikasyonların ya da ilaçla indüklenen yan etkilerin önlenmesi açısından önemlidir. Siklosporin A, güçlü ve organ transplantasyonları ile otoimmün bozukluklarda yaygın olarak kullanılan bir ilaç olmakla birlikte, klinik kullanımını kritik bir şekilde sınırlayan ciddi yan etkileri bulunmaktadır (145). CsA'nın en sık görülen yan etkileri; nefrotoksisite, malignite gelişimi, nörotoksisite, kılınma, gingival hipertrofi ve hepatotoksisitedir (144). Son zamanlarda CsA'nın uzun süreli kullanımının transforming growth factor-beta (TGF- β) üzerinden interstisyel fibrozisi arttırdığı ve bunun greft ömrünü azalttığı düşünülmektedir. Nefrotoksisite, CsA'ya bağlı yan etkiler arasında en ciddi olanı ve en yaygın görülenidir. Siklosporin A nefrotoksisitesinin moleküler mekanizmasını anlayabilmek amacı ile yapılan araştırmalarda, reaktif oksijen radikallerinin (ROS) etkenlerden biri olduğu bulunmuştur (146,147).

Siklosporin A, böbrek greft sağ kalımında örnek alınacak iyileşme sağlamış, pankreas, kalp, karaciğer ve akciğer transplantasyonunda da başarılı sonuçlar alınmasına yol açmıştır. Günümüz uygulamaları, kabul edilebilir 10 yıllık greft sağkalımının yakalanmasını

hedeflemektedir. İlaç endüstrisi transplantasyon amaçlı nefrotoksik olmayan, ama güçlü, seçici immünosupresifler için araştırmalarını sürdürmektedir (122,123).

2.6.3.2. Takrolimus (FK506)

Takrolimus, temel olarak kalsinörin inhibisyonu yoluyla immünsupresif etki gösteren bir makroliddir. Kalsinörin fosfataz inhibitörü olan Takrolimus, T lenfosit aktivasyonu ve lenfokin gen transkripsiyon blokleri, IL-2 sentez inhibitörüdür. Metabolizasyonu karaciğerde sitokrom P-450 3A4 enzim sistemi üzerinden olur. Temel olarak, hücresel immünite sistemini bloke eder. Etki mekanizması CsA ile benzerdir, ancak CsA'dan 10 ile 100 kat daha etkindir (148,149,150). Böbrek transplantasyonunda, Takrolimus (FK 506)'un allograft rejeksiyonunun önlenmesinde ve graft yaşamını uzatmada umut verici bir ajan olduğu gösterilmiştir (151).

Takrolimus'un da farmakokinetik özellikleri, önemli oranda kişisel farklılıklar gösterir. Bu nedenle verilecek olan doz, kan düzeylerine göre ayarlanır. Takrolimus'un yan etkileri, Siklosporin A ile benzerdir. Yan etkiler doza bağlıdır ve dozun azaltılması ile büyük ölçüde geri dönüşümlüdür. Takrolimus'un en sık görülen yan etkileri nefrotoksisite, nörotoksisite, diyabet, hiperlipidemi, hipertansiyon ve diyaredir (152).

Siklosporin A ya da Takrolimus ile yapılan çalışmalar sonucunda, her iki gruptaki hastaların %60-70'inde 2 yıl kadar sonra kronik histolojik hasar olduğu saptanmıştır (153).

2.6.4. mTOR İnhibitörleri

mTOR inhibitörleri, nefrotoksik etkisi olmayan ve aktive T hücrelerinin çoğalmasını düzenleyen, hücre içi sinyal iletim yolunun blokajı ile hücre çoğalması ve migrasyonunu önleyici kapasiteye sahip immünsupresan ilaçlardır. Renal greft disfonksiyonunu potansiyel koruyucu rolü ile birlikte, hastanın kardiyovasküler durumunu da iyileştirir ve aynı zamanda büyük ölçüde anjiyogenez oranlarını azaltarak kanser oranını azaltır (136).

2.6.4.1. Sirolimus

Sirolimus, onkogeneze ve immün yanıtta hücre bölünmesine aracılık eden, transdüksiyon sinyallerini uyaran, büyüme faktörünü engelleyerek etkisini gösteren, güçlü bir m-TOR inhibitörüdür (154).

Sirolimus, 1999'dan itibaren nakil hastalarının tedavisinde immünsupresif olarak kullanılmaya başlanmıştır. Sirolimus hidrofobik, lipofilik bir makrosiklik laktondur. Yapısal olarak CsA ve Takrolimus'a benzemekle birlikte, farklı etki mekanizması vardır. Sirolimus

bir mTOR (mammalian target of rapamycin) inhibitörüdür. TOR sitozolik bir enzimdir; T ve B lenfositlerinin çoğalması ve antikor üretiminde önemli role sahiptir. Sirolimus, FK bağlayıcı proteine ve daha sonra bu kompleks mTOR proteinine bağlanarak, mTOR aktivasyonunu engeller. Bunun sonucunda IL-2 etkisi ile oluşacak T hücre çoğalması önlenir. Farmakokinetik özellikleri önemli oranda kişisel farklılıklar gösterir. Bu nedenle verilecek olan doz kan düzeylerine göre ayarlanır (155). Nefrotoksik olmayan, rejeksiyon için geniş çaplı antiproliferatif etki gösteren bu ilacın, Siklosporin A ile sinerjistik olarak çalıştığı ve eş güçte olduğu bulunmuştur (156).

Sirolimus, insan plazma proteinlerine %92 oranında bağlanır. Sirolimus, hem sitokrom P450 3A4 (CYP3A4), hem de P-glikoprotein substratıdır. Sirolimus geniş çapta o-demetilasyon ve/veya hidroksilasyona uğrayarak metabolize edilir (157,158).

Yeni immünosupresif olan Sirolimus, lenfosit proliferasyonunu ve farklılaşmasını baskılar. Hem kalsiyum bağımlı, hem de kalsiyum bağımlı olmayan metabolik yolları inhibe eder ve T hücre proliferasyonunu tetikleyen sitokin sinyallerini bloke eder. Benzer etkiler B hücrelerinde de görülür. Sirolimus'un CsA ile kombine kullanıldığı çalışmalarda, akut rejeksiyonu önlemede etkili olduğu ancak, kombine kullanımda nefrotokside riskinde artma olduğu gözlenmiştir. En sık görülen yan etkileri; hiperlipidemi, lökopeni, trombositopeni ve diyaredir (105,122,123,159,160).

Sirolimus ile Takrolimus'un nakil sonrası erken dönemde birlikte kullanımı ve Sirolimus ile Siklosporin A kombinasyon tedavisi, kısa ve uzun vadede etkinlik ve güvenilirlik açısından benzer bulunmuştur (121).

2.6.4.2. Everolimus

Everolimus, mTOR inhibitörü grubundan bir immünsupresif ilaçtır. Etkinliğini T hücre siklusunda G1'den S fazına geçişin ilerlemesini önleyerek, T hücre aktivitesini bloke ederek gösterir. İmmünsupresif etkisine ek olarak, doku tamiri için gerekli olan fibroblast growth factör (FGF)'ü inhibe eder, böylelikle yara iyileşmesini geciktirir. Everolimus'un klinik gelişimi, böbrek nakli hastalarında Sirolimus ile benzerlik gösterir. Yan etki spektrumu Sirolimusa benzerdir; metabolik, hematolojik, dermatolojik yan etkileri belirgindir (160).

Kalsinörin inhibitörleriyle yapılan immünsupresif tedavinin yan etkisi olarak, greft fibrozisi, kardiyovasküler hastalıklar ve post-transplant malignitelerde bir artış olduğuna inanılmaktadır. Everolimus ile yapılan immünsupresif tedavinin CNI tedavisine göre üstünlüğü, tedavi komplikasyonu olarak greft fibrozisi, kardiyovasküler hastalıklar ve kanser

gözlenmemesidir. Everolimus, renal transplant alıcılarında yapılan immünoterapide önemli bir ajan olma potansiyeline sahiptir (161).

2.6.5. Poliklonal Antikorlar

Poliklonal antikorlar antilenfosit globulin (ALG) ve antitimosit globulin (ATG), rejeksiyonun hem tedavisinde, hem de prolaksisinde kullanılabilir. Bunlar dolaşımdaki lenfositlere bağlanarak hücrenin lizisine yol açar. Ayrıca T hücre reseptörlerini maskeleyerek, lenfosit fonksiyonlarını önler. Bu ilaçların uygulanmasından sonra, lenfositolize bağlı olarak sitokinlerin dolaşıma geçmesi sonucunda, erken dönemde ateş ve titreme görülebilir. Bunun yanında bulantı, kusma, diyare, miyalji, artralji, eritematöz döküntü ve trombositopeni de olabilir. Enfeksiyonlara duyarlılık artar (107).

2.6.5.1. Anti-Timosit Globulin (ATG)

Genellikle at veya tavşandan elde edilen oldukça güçlü immünsupresif ilaçlardır. ATG, lenfositlerde komplemana bağlı hücre ölümünü sağlar ve lenfosit fonksiyonlarını baskılar, supresör hücrelerin sayısını artırır. İndüksiyon veya akut rejeksiyon tedavisinde kullanılırlar. Bazı alerjik reaksiyonlara yol açmaları ve güçlü miyelosupresif olmaları nedeniyle, hastanede dikkatli olarak hasta monitörize edilerek verilmeleri gerekmektedir (162,163).

2.6.5.2. Anti-Lenfosit Globulin (ALG)

İmmün mekanizmanın elemanlarına karşı oluşmuş antikorlar, red profilaksisi ve reddin geri döndürülmesinde kullanılmaktadır. Sirkulasyondaki ve dokudaki lenfositleri, selektif olarak azaltarak ya da opsonize ederek etki ederler. En önemli problemi kseno kaynaklı olması dolayısıyla immünojenik olmalarıdır. İnsan lenfoid hücreleri ile hayvanların immünizasyonundan elde edilmektedir. Hayvan serumunun IgG fraksiyonu, kuvvetli bir immünosupresif ajandır ve T lenfosit sayısını belirgin olarak düşürücü etki yapar. Proliferatif fonksiyonu da azaltır. Klasik tedaviye cevap vermeyen akut rejeksiyon ataklarında kullanıldığı gibi, bazı merkezlerde profilaktik olarakta kullanılmaktadır. Bu uygulama hem konvansiyonel (steroid, azatioprin), hem de CsA protokolüne girmektedir. Özellikle kadavra transplantasyonunda, böbreğin nonfonksiyonel olduğu erken devrede farkedilemeyecek olan ve genellikle geri dönüşlü olmayan, akut rejeksiyonları önlemede çok önemlidir. Çünkü bu devrede AZA ve CsA dozları da arttırılamamaktadır (164).

2.6.6. Monoklonal Antikorlar

Monoklonal antikorlar, T hücre antijen reseptörünün sabit zincirine karşı oluşturulmuş antikorlardır. Bu grupta yeralan ilaçlar, Muronomab-CD3 (OKT3), Basiliksimab ve Daklizumab'dır (107).

2.6.6.1. Muronomab-CD3 (OKT3)

OKT3, T lenfosit yüzeyindeki CD3 reseptörüne karşı geliştirilmiş monoklonal antikordur. CD3 proteinleri, antijenin bağlanma bölgesindeki sinyalleri hücre içine göndererek, immün yanıtta çok önemli bir rol oynamaktadır. OKT3, CD3'e bağlanarak T hücrelerinin tüm fonksiyonlarını bozar(107).

2.6.6.2. Basiliksimab Ve Daklizumab

Basiliksimab ve Daklizumab, CD25'e karşı geliştirilmiş monoklonal antikorlardır. Rejeksiyon açısından düşük ve orta riskli hastalarda indüksiyonda kullanılırlar. Aktive T hücrelerinin yüzeyinde, antijen sunumuna yanıt olarak beliren IL-2 reseptörlerinin α zincirine bağlanarak, IL-2 aracılıklı cevapları engeller. IL-2 reseptörlerini taşıyan aktif T lenfositlerin üzerindeki CD25 reseptörüne, spesifik olarak yüksek afinite ile bağlanırlar. Böylece T hücre proliferasyonu için sinyal ödevini gören, IL-2'nin bağlanmasını engellerler (107,165).

2.6.7. Böbrek Nakli Sonrası İmmüsupresif İlaçların Kullanım Amaçları

- 1) İndüksiyon tedavisi,
- 2) Akut rejeksiyon tedavisi ve proflaksisi

2.6.7.1. İndüksiyon Tedavisinde Kullanılan İlaçlar

İndüksiyon tedavisi, canlı ve kadavradan yapılan nakillerden sonra başlangıçtan itibaren 1-2 hafta süre ile güçlü ajanlarla uygulanan tedavidir. Burada monoklonal veya poliklonal antikorlar kullanılır. Bunlar Anti-Lenfosit Globulin (ALG), Anti-Timosit Globulin (ATG), Muronomab- CD3 (OKT3) ile interlökin-2 (IL-2) reseptör blokerleri (Basiliksimab, Daklizumab) olarak sıralanabilir (129).

2.6.7.2. Akut Rejeksiyon Tedavisi ve Proflaksisinde Kullanılan İmmüsupresif İlaçlar

Akut rejeksiyon tedavisi ve proflaksisinde kullanılır. Hastanın durumunun stabil olarak

devam etmesi sağlanır. Burada kullanılan ilaçlar, Kortikosteroidler, Siklosporin A (CsA), Takrolimus (FK506), Mikofenolat Mofetil / Mikofenolik Asit (Mmf / Mfa), Azatioprin (AZA), Sirolimus ve Everolimus'dur.

2.6.8. İmmüsupresyonun Görülebilecek Önemli Yan Etkileri

2.6.8.1. Nefrotoksisite

Nefrotoksisite, transplantasyondan sonraki 6 ya da 12 ay içinde gerçekleşen bozulmuş greft fonksiyonu, kronik rejeksiyon ve geç greft kaybının güçlü bir risk faktörüdür. Günümüzde kullanılan immünosupresif ilaçların çoğu, özellikle de kalsinörin inhibitörleri, greft fonksiyonunun bozulmasına neden olmakta, tanımlanması ve kronik rejeksiyondan ayrılması güç olan lezyonlar üretmektedir (116,117,118).

2.6.8.2. Hipertansiyon

Hipertansiyon, renal transplant alıcıları arasında yaygındır. Fakat, özellikle kalsinörin inhibitörlerinin kullanımı hipertansiyonun şiddet ve yaygınlığını artırmaktadır. Hipertansiyon, arteriyal duvarların kalınlığında bir artışa, iskemi ve glomerüloskleroza yol açacak şekilde damar lümeninin çapında bir azalmaya neden olabilmekte ya da intraglomerüler hidrostatik basıncı artırmak yolu ile direkt olarak glomerüle hasar verebilmektedir. Çeşitli klinik çalışmalar, transplantasyon sonrası hipertansiyonun greft fonksiyonunda hızlı bir gerileme ve normotansif hastalarla karşılaştırıldığında, yüksek oranda diyalize geri dönüş olabileceğinin işaretini verdiği bildirilmiştir (166,167,168). Deneysel hayvanlarda antihipertansif ilaç tedavisi, üriner protein salgılama hızını azaltmakta ve greftin yaşamasına katkıda bulunmaktadır (169).

2.6.8.3. Hiperlipidemi

Hiperlipidemi, Takrolimus ile tedavi olan hastalarda daha az belirgin görünmesine rağmen, Siklosporin A ile tedavide yaygın olan bir yan etkidir. Birçok klinik çalışma, kolesterol düzeylerinin artması ve kronik rejeksiyon arasında bir ilişki olduğunu bildirmişlerdir (170).

2.6.8.4. Sitomegalovirüs ve Diğer Enfeksiyonlar

Solid organ transplantasyonları sonrası en sık karşılaşılan fırsatçı patojen, Sitomegalovirüs (CMV)'dür. Genel popülasyonda çoğunlukla asemptomatik seyreden CMV enfeksiyonu, yoğun immünosupresif tedavi alan transplantasyonlu hastalarda, ciddi hastalık tablolarına neden olabilmekte ve bu durum greft kaybı ya da mortalite risklerinin artmasına neden olmaktadır. Hastalığın ortaya çıkışı, çift taraflı CMV serolojisi ve hastaların posttransplant dönemde almış oldukları immünosupresif tedavi protokolleri ile yakından ilişkilidir (171).

Uzamış Sitomegalovirüs (CMV) enfeksiyonunun, kronik rejeksiyonu artırdığı gözlenmiştir. Organ transplant alıcıları, immünosupresyonun ve/veya greft tarafından viral taşınmanın sonucu olarak oluşan viral reaktivasyon nedeni ile CMV hastalığına meyillidirler (172,173).

2.7. Renal Transplantasyonun Komplikasyonları

Renal transplantasyon, böbrek yetmezliğinin son döneminde olan hastalar için önemli ve hayat kurtarıcı bir tedavi yöntemi olmakla birlikte, transplantasyonu takip eden dönemlerde erken ya da geç komplikasyonlar ortaya çıkabilmektedir. Transplantasyondan sonraki ilk iki ayda ortaya çıkan komplikasyonlar genellikle erken komplikasyonlar olarak kabul edilmektedir. Transplantasyon sonrası erken komplikasyonlar, alt gruplara ayrılabilir. Bunlar, greft yaşamı ve fonksiyonu ile ilişkili olanlar (greft trombozu, renal arter daralması, enfeksiyonlar, operasyon sonrası kanamalar, idrar kaçırma, üreteral obstrüksiyon, greftin akut rejeksiyonu) ve cerrahi yaralara bağlı gelişenler (yara enfeksiyonu ya da yara açılması ve lenfositel) şeklindedir (17,174).

Geç komplikasyonlar ise, kardiyovasküler hastalıklar, kronik allograft nefropatisi, kilo artışı, enfeksiyonlar, hipertansiyon, hiperlipidemi ile tümörler, osteoporoz ve yara iyileşmesinde gecikme gibi cerrahi problemleri içermektedir (175).

Grefte karşı immün sistemin cevabı 3 safhaya ayrılır: 1) Yabancı antijenlerin tanımı, 2) Antijene karşı spesifik lenfositlerin aktivasyonu ve 3) Graft rejeksiyon safhasıdır. Allograft bir immün cevap başlatır, bunun mediatörleri ise alloreaktif proteinlerdir(176). İmmün sistemin birincil görevi, enfeksiyonlara karşı koruma sağlamaktır. Bu fonksiyonun temelinde yatan şey immün sistemin kendinden olmayan(non-self) antijenleri ayırma kapasitesidir. Bu sistem mikrobik enfeksiyonlara karşı savaşır, ancak kendi dokularına reaksiyon vermez. Allograftın immün cevabı non-self antijenlere örnektir (177).

2.7.1. Greft Fonksiyon Bozuklukları

2.7.1.1. DGF (Gecikmiş greft fonksiyonu)

Böbrek nakli yapılmış hastaya, böbrek naklini takip eden ilk hafta içinde en az bir kere hemodiyaliz yapılması “DGF” olarak tanımlanmıştır (178,179).

2.7.1.2. SGF (Yavaş greft fonksiyonu)

Böbrek nakli sonrası 7. günde, serum kreatininde %70’in altında azalma saptanması “SGF” olarak tanımlanmıştır (178,179).

2.7.1.3. EGF (Erken greft fonksiyonu)

Böbrek nakli sonrası 7. günde, serum kreatininde %70 ve üstünde azalma olanlar ise “EGF” olarak tanımlanmıştır (178,179).

2.7.2. Rejeksiyon

Rejeksiyon, vücudun grefte karşı immün yanıtıdır ve greft kaybının en önemli nedenidir(107). Allogreft reddinde, MHC tarafından antijen prezentasyonu, T hücre aktivasyonu, sitotoksitenin, lökosit, endotel ilişkisinin ve sitokinlerin iltihabı reaksiyondaki rolleri önemlidir. Greft alıcısı, allogrefti yabancı, vücutta zarar verebilir kabul ederek, korunmak için immün mekanizmayı devreye sokar. Hedef, farklı olan allo MHC antijenleridir. Allogreftte red olayının olduğu hedef, vasküler endotel ve özelleşmiş parankimal hücrelerdir (108).

MCH’nin, tüm mikrobik olayların immün cevabında rol oynadığı bilinmektedir. Ancak aynı anda transplantasyon antijeni olarak da tanımlanmaktadır ve bu safhada kritik bir rol oynamaya devam edecek gibi görünmektedir. Greft yetmezliği, çoğunlukla hasta ölümü ya da SDBY için hastanın yeni bir tedaviye (kronik diyaliz veya yeni organ nakli) başlama gereksinimi şeklinde tanımlanmaktadır. Renal transplantasyon yapılmış hastalarda geç dönemde (>1 yıl) en önemli greft kaybı sebepleri, kronik allogreft nefropatisi (KAN), greft fonksiyonları normal iken gelişen kardiyovasküler hastalıklar (KVH), enfeksiyonlar ve neoplastik hastalıklardır (137,180,181).

Transplant rejeksiyonu, transplant alıcısındaki immün sistemin, nakledilen organ ya da dokuya atak yapması ile meydana gelmektedir. Bu durum, normal sağlıklı insanın immün sisteminin yabancı dokuları tanıyabilmeleri, bakteri ve virüsler gibi infektif organizmaları parçalama girişiminde bulunmalarına benzer şekilde, yabancı dokuları da parçalama girişiminde bulunmaları nedeni ile ortaya çıkmaktadır. Rejeksiyon, alıcının donör dokusuna

karşı göstermiş olduğu immünolojik bir yanıttır. En sık olarak transplantasyonun ilk üç ayı içinde gelişir. Günümüzdeki potent immünsupresif ilaçlara rağmen greft kayıplarının primer nedeni rejeksiyonlardır. Mekanizmalarına ve başlama zamanına göre üç tip rejeksiyon (hiperakut, akut ve kronik) tanımlanmıştır (106,107).

2.7.2.1. Hiperakut Rejeksiyon

Hiperakut rejeksiyon, sıklıkla transplantasyondan sonraki dakikalar ve saatler içinde gelişir. Greft fonksiyonunun hızla kaybına neden olan bir durumdur. Alıcının kanında donör antijenlerine karşı önceden oluşmuş antikorlar, hiperakut rejeksiyondan sorumludur. Bu antikorlar kan transfüzyonu, gebelik, ABO uyumsuzluğu ve önceki transplantasyonlara bağlı olarak gelişir (106,107).

HLA antikorlarının uyumsuzluğuna bağlı gelişen rejeksiyondur (182). Alıcının kanında, vericinin HLA antijenine karşı sitotoksik antikor vardır. Bu olayda NK (naturel killer) hücreleri rol oynar. Tip II aşırı duyarlılık reaksiyonudur. Transplantasyon sırasında aktarılan grefte karşı antikorlar hazır olduğu için hiperakut red olayı ortaya çıkar. Antikorlar çok hızlı şekilde antijenlerle reaksiyona girerler (106,183). Masiv hücre infiltrasyonu, parankimatöz hemoraji ve mikrovasküler trombotik oklüzyon meydana gelir (184). Donöre karşı, önceden mevcut olan antikora sahip (örn; ABO kan grubu antikorları) alıcılardaki bir çeşit tamamlayıcı yanıttır (185). Kompleman sistemi ve pıhtılaşma kaskadı aktifleşir, vasküler tromboz ve oklüzyonla sonlanır. Damarlarda ve glomerüllerde, başlangıçta nötrofil infiltrasyonu daha sonra yaygın trombosit-fibrin birikimi oluşur. Sonuçta, total kortikal nekroz ve irreversibl böbrek yetmezliği oluşur. İleri doku hasarı meydana gelir, hasarın geriye dönüşü yoktur. Greft nefrektomi gerektirir. Ameliyat öncesi dönemde yapılan lenfosit “crossmatch” testi, bu komplikasyonu önlemede büyük önem taşır (106,107).

2.7.2.2. Akut Rejeksiyon

Alıcı ile verici arasındaki antijenik farklılıktan kaynaklanan, sıklıkla hücresel ve seyrek olarak da humoral immün yanıtın bir sonucudur (106). Hedef, parankim hücreleri ve vasküler endotel hücreleridir. Genellikle transplantasyondan sonraki ilk 3-6 ay içerisinde gelişen ve en sık rastlanan rejeksiyon tipidir (186,187). Hücresel immün yanıtla oluşan rejeksiyonda, genellikle greft bölgesinde infiltre olan T lenfositler, NK (naturel killer) hücreleri ve makrofajlar vardır. Özellikle CD8 sitotoksik T lenfositleri, akut hücresel rejeksiyonda en önemli hücre tipini oluşturur (188). Glomerüller ve peritübüler kapillerlerde

çok sayıda mononükleer hücreler bulunur. Bunlar tübülleri infiltre ederek odaksal tübüller nekroza yol açarlar (189).

Hasta immünsupresif ilaç kullanmıyorsa, genellikle transplantasyondan sonraki 5 veya 10 gün içerisinde, akut rejeksiyon meydana gelmektedir. Bununla birlikte, tüm transplant alıcılarına immünsupresan uygulanıyor olması nedeni ile akut rejeksiyonun gelişimi aylar sürebilmektedir. Akut rejeksiyon, eğer tanımlanamaz ve uygun şekilde tedavi edilemezse, transplantı parçalayabilmektedir. Eğer hemen tanı konur ve anında tedavi edilirse bu tek bir reaksiyon sorun değildir. Fakat tekrarlayan reaksiyonlar, kronik rejeksiyon ve greft yetmezliği ile ilişkilidir (190).

Akut rejeksiyon, genellikle transplantasyonun ilk haftasından sonra başlamaktadır ve çoğunlukla tüm transplantlarda belirli derecelerde meydana gelmektedir (benzer ikizler hariç) (191,192). Akut rejeksiyonun transplantasyondan bir hafta sonra meydana gelmesinin nedeni, rejeksiyon başlamadan önce, rejeksiyonda görevli T hücrelerinin farklılaşmasının ve allogreftte yanıt olarak gelişen antikorların üretilmesi gereğidir. Bu T hücreleri, allogreft dokunun nekrozuna neden olacak şekilde, greft hücrelerinin yok olmasına ya da diğer inflamatuvar hücrelerin yerini dolduran sitokinlerin üretimine neden olmaktadır. Akut rejeksiyon riski, transplantasyondan sonraki ilk 3 ayda en yüksek seviyededir ve koruma tedavisinde kullanılan immünsupresif ajanlarla bu risk düşürülebilmektedir (193).

Akut rejeksiyondaki primer histolojik değişiklikler, intersitisyum, tübülüs ve kan damarlarında oluşur. İntersitisyumda yaygın ödem ve lenfosit infiltrasyonu karakteristiktir. Lenfositlerin tübülüs hücreleri arasına ve lümenine girmesi tanısal açıdan çok önemli bir bulgudur. Seyrek olarak oluşan antikor aracılı akut rejeksiyonda, damarlarda nötrofilik infiltrasyon ve mural fibrinoid nekroz görülür (194,195). Klinik belirtileri arasında greftte büyüme ve duyarlılık, ateş, hipertansiyon, oligüri ve böbrek yetmezliği sayılabilir (18,106,107). Erken tanı, tedavinin başarısı için çok önemlidir. Erken tanı ve tedavi ile böbrekte meydana gelen hasar düzelebilir (194,195). İmmünsupresif ilaçların dozu arttırılarak, red geri döndürülebilir (18,106,107).

Tanıda, klinik belirtilerin yanısıra renkli Doppler USG, böbrek sintigrafisi ve böbrek biyopsisi önemli araçlardır. Kesin tanı allogreft biyopsisi ile konulur. Tedavide önce yüksek doz steroid, yanıt alınamazsa poliklonal antikorlar (ATG, ALG), OKT3 kullanılır. Akut rejeksiyon sıklıkla geri döner ancak, kronik rejeksiyon ve kısa greft ömrü ile ilişkilidir (106,107).

2.7.2.3. Kronik Rejeksiyon

Kronik rejeksiyon, nakilden sonra aylar içerisinde immün ve nonimmün nedenlerle gelişir. Greftte fonksiyon gören ünitelerin sayısı giderek azalır, ateroskleroza benzer vasküler lezyonlar ve fibröz dokuda artış gelişir ve bilinen reddi geri döndüren tedavi protokollerine cevap vermez (176,196).

Başlangıcı, transplantasyonu izleyen ilk aylara kadar uzanabilirse de, belirtiler çoğu kez transplantasyondan yıllar sonra görülür. Bazı hastalarda, transplantasyon sonrası akut rejeksiyon atağı olmadan greft fonksiyonları giderek bozulur (106,107). Kronik rejeksiyonda, genellikle arteriel hipertansiyon ve proteinüri ile birlikte greft fonksiyonları giderek azalır (197).

Klinikde, sıklıkla masif proteinüri, nefrotik sendrom, hipertansiyon ve böbrek fonksiyon bozukluğu ile kendini gösterir. Gelişiminde immün ve immün olmayan nedenler rol oynadığından, günümüzde daha çok kronik allogreft nefropatisi (KAN) tanımlaması kullanılmaktadır. Primer histolojik değişiklikler, arterler ve glomerüllerde bulunur. En ciddi etkilenme, interlobüler ve arkuat arterlerde görülür. Vasküler değişikliklere sekonder olarak progresif intersitisyel fibrozis ve tübüler atrofi gelişir. Kronik rejeksiyonun oluşumunda esas olarak humoral, bir ölçüde sellüler mekanizmaların rol oynadığı düşünülmektedir (106,107).

Kronik rejeksiyon, transplantın internal kan damarlarının fibrozisi ile ilişkili organ transplantlarında, fonksiyonun uzun dönem kaybını tanımlamak amacı ile de kullanılan bir terimdir (180). KAN, transplant sonrası ilk üç ayın ardından tümüyle her evrede görülebilen greft disfonksiyonunun ve ilk on yıl içindeki greft kaybının en yaygın nedenidir. KAN klinik olarak, transplantasyonun ilk üç ayından sonra proteinüri ve hipertansiyon ile birlikte, renal fonksiyonda değişen oranlarda gözlenen ağır bir kötüleşme ile karakterizedir (198-201). Malesef KAN'de arterlerin fibrointimal kalınlaşması, intersitisyel fibrozisin çeşitli dereceleri, tübüler atrofi, peritübüler kapiller membranın ayrılması, glomerüler mezanşiyal genişlemeyi içine alan glomerüler değişiklikler, glomerüler temelli membran dublikasyonu ve glomerüler sklerozis ile karakterize olmasına rağmen, histolojik karakteristikleri nonspesifiktir. Benzer kronik değişiklikler ile ilişkili diğer koşullar, “greftte karşı kronik ya da tekrarlayan immün reaksiyona ilave olarak, renal iskemi, hipertansiyon, ilaç etkileri, enfeksiyon ve artmış üreteral basınç”ın sonucudur (202,203,204).

Kronik rejeksiyon geri dönüşümsüzdür ve etkili bir şekilde tedavi edilememektedir. Tedavi seçenekleri sınırlıdır. Akut rejeksiyon bulgusu varsa steroid, kalsinörin inhibitör toksisitesi bulguları varsa ilaçların dozunun azaltılması veya kesilmesi denenebilir. Greft

kaybı ile sonuçlanabilir. Tek belirleyici tedavi, yeniden transplantasyondur (106,107,198,199,200).

Rejeksiyon tanısı için genellikle böbrek biyopsisi yapılır. Günümüzde, böbrek biyopsisinde izlenen rejeksiyon bulgularını değerlendirmek, yorumlamak için Banff sınıflandırması kullanılır (Tablo 2.9) (107,203,205).

Tablo 2.9. Banff sınıflandırması.

1. Normal
2. Antikor Aracılıklı Rejeksiyon: Kısmen donöre karşı saptanan antikorlar ve C4d pozitifliğine bağlı rejeksiyon. Tip I: Minimal inflamasyonla birlikte akut tübüler nekroz benzeri histoloji. Tip II: Marjinasyon ve/veya trombozla birlikte kapiller glomerüleneftit. Tip III: Arteriyel transmural inflamasyon/ fibrinoid değişiklikler.
3. Sınırdaki Değişiklikler: İntimal arterit olmaksızın, hafif tübülitis (1-4 mononükleer hücre/ tübüler kesit) ve intersitisyumun en az %10-23'ünde tutulum vardır. Bu bulgular akut rejeksiyon için şüpheli fakat tanı koydurucu değildir.
4. Akut Hücresel Rejeksiyon: Tip IA: Belirgin intersitisyel inflamasyon (parankimin %25'inden fazlası etkilenir) ve orta derecede tübülitis (> 4 mononükleer hücre/ tübüler kesit). Tip IB: Belirgin intersitisyel inflamasyon (parankimin %25'inden fazlası etkilenir) ve şiddetli tübülitis (> 10 mononükleer hücre/ tübüler kesit). Tip IIA: En az bir arteriyel kesitte hafif-orta derecede arterit. Tip IIB: Luminal alanın %25'inden fazlasının kaybolması ile ilişkili şiddetli arterit. Tip III: Transmural arterit, ve/veya arteriel fibrinoid değişiklikler ve damardaki lenfositik inflamasyonla ilişkili medial düz kas hücrelerinde nekroz.
5. Kronik Allogreft Nefropatisi: Alloimmün hasarla olan veya olmayan fibrozis.

Böbrek biyopsisi, rejeksiyon tanısında altın standart olmasına rağmen invaziv olması nedeniyle sık uygulanamamaktadır (5).

Renal transplantasyon sonrasında greft fonksiyonlarının takibinde rejeksiyon ataklarının erken belirlenmesi amacıyla yaygın olarak kullanılan biyokimyasal parametreler, serum kreatinin düzeyi ölçümü ve kreatinin klirensi tayinidir (20).

2.8. Renal Transplantasyonda Greft Fonksiyonunu Değerlendirmede Kullanılan Belirteçler

2.8.1. IL-18 (Interleukin-18)

İnterlökin-18 (IL-18), IL-1 ailesinden yeni tanımlanmış, proinflamatuvar bir sitokindir ve ilk olarak IFN-gama indükleyici faktör olarak adlandırılmıştır. 24 kDa'lık inaktif öncül protein olarak sentezlenir (pro-IL-18), kaspaz-1 tarafından 18 kDa'lık biyolojik aktif formuna kesilir (51,206,207). Pro-IL-18, kaspaz-1 dışında lökositler tarafından salınan proteinaz-3 gibi ekstraselüler enzimler tarafından da kesilebilir (207,208).

Aktive monosit/makrofajlardan salgılanan, otoimmün, inflamatuvar ve enfeksiyöz hastalıklarda önemli rol oynayan ve son yıllarda üzerinde çok durulan bir sitokindir (Tablo 2.10). Ayrıca hem TH1, hem de TH2 hücrelerini stimüle etme kapasitesine sahip olan tek sitokindir (209).

Tablo 2.10. Sitokinlerin sınıflandırılması.

Proinflamatuvar Sitokinler	Tıp 1 Sitokinler	Tıp 2 Sitokinler	Tıp 3 Sitokinler
IL-1	IL-12	IL-4	TGF- β
TNF- α	IFN- γ	IL-6	
	IL-2	IL-10	
	TNF- β		

IL-18, TH1 lenfositlerin gelişimini indükleyerek, IFN-gama üretimini artırır. Aynı zamanda NK (Naturel killer) hücreleri ve adezyon moleküllerinin ekspresyonunu regüle eder. Ayrıca makrofajlardan TNF- α ve IL-1 salınımını ve NO(nitrik oksit) üretimini artırır (210). IL-18 yardımcı T hücre fonksiyonlarını düzenler. Serumda IL-18 bağlayan protein bulunmaktadır ve IL-18 kanda bu proteine bağlı şekilde taşınır. Bu proteinin, böbrek yetersizliğinde atılımı azaldığı için, serum IL-18 bağlayan protein seviyesi artmakta, IL-18 seviyesi düşmektedir (211,212).

Böbrek transplantasyonu yapılmış akut rejeksiyonlu hastaların serum ve böbrek parankiminde, IL-18 bilinenden daha yüksek bulunmuştur. İnflamasyonda ve rejeksiyon sırasında sitokin ürünleri arttığından, bu gibi durumlarda tübüler epitel hücrelerinin, IL-18'in ana kaynağı olduğu öne sürülmektedir (213).

2.8.2. sCD30 (Soluble CD30)

CD4 hücrelerinden salınır ve TH2 aktivite göstergesidir. Pretransplantasyon döneminde yüksek sCD30 düzeyi ve posttransplantasyon dönemde enfeksiyonların etkisiyle sCD30'un artması arasında bir korelasyon vardır. Pretransplant sCD30 düzeyi yüksekliği ile artmış serum kreatinini arasında da korelasyon bildirilmektedir (214). TNFR (tümör nekrozis faktör reseptör) ailesinin bir üyesi olan CD30 molekülü, 120 kDa ağırlığında olan hücre yüzey glikoproteinidir. Aktive olmuş CD4-TH2 ve CD8'in hücre yüzeylerinde, yanısıra bazı lenfoma hücrelerinde eksprese edilir. Aktivasyondan sonra CD30, hücre yüzeyinden salınır ve böylece onun sCD30 (soluble CD30) formu dolaşımda ölçülebilir (194,215,216).

Pretransplant dönemdeki hastalarda, sCD30 düzeyleri kontrollere göre yüksek bulunmuştur. Posttransplant 1. gün ve devamında 14. güne kadar yapılan ölçümlerde ise serum sCD30 düzeyinin böbrek fonksiyonları ile uyumlu bir şekilde azaldığı gözlenmiştir (217). Otoimmün bozukluklarda ve bir inflamasyon durumunda sCD30'un dolaşımdaki düzeyi yükselmektedir. Bu nedenle pretransplant dönemde serum sCD30 düzeyleri yüksekliğinin, posttransplant dönemde akut sellüler rejeksiyon ve kötü greft sonuçlarıyla ilgili olabileceği bildirilmektedir (194,215,216).

2.8.3. NGAL (Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin)

NGAL, nötrofil granüllerinde bulunan 25 kDa büyüklüğünde bir glikoproteindir (218). NGAL, çeşitli patolojik durumlarda renal tübüler hücrelerden, hepatositlerden ve immün hücrelerden eksprese ve sekrete edilir. Bakteriostatik etkileri vardır (219). İnflamasyon alanlarındaki bakteriyel ürünleri çöpçülere sunar (220). Bir inflamasyon modülatörüdür (221,222). NGAL, Lipokalin 2 olarak da bilinmekte olup Lipokalin süperailisine dahildir (223). İlk olarak SV-40(Simian virüs 40) ile enfekte primer fare böbrek hücrelerinde 24p3 lokalizasyonunda tespit edilmiştir (224). Daha sonra insandaki homolog proteini, nötrofillerin spesifik granüllerinde bulunmuştur (218,225). Bu MMP-9(Matriks Metalloproteinaz-9) ile benzer aktivasyon içermektedir ve degradasyondan sonra da korunmaktadır (226,227). Çalışmalarda NGAL'in bakterilerden üretilen formilpeptidlere, lipopolisakkaritlere ve katekolat tip ferrik sideroforlar içeren küçük lipofilik substantlara bağlanabildiği belirtilmiştir (228). Bundan dolayı doğal immün sistemin efektör moleküllerinden biri gibi fonksiyon yapabilir. Çalışmalarda NGAL'in, son zamanlarda hücre homeostazında önemli bir modülatör olduğu ortaya çıkmıştır (229,230). Makrofaj ve

epitelyal hücrelerden NGAL ekspresyonunun regülasyonuna, son zamanlarda NF-kB aktivasyonu da dahil edilmiştir (231,232). Lipokalin ailesinin bir üyesi olan NGAL, idrarla kolayca atılır ve saptanır. Çünkü, NGAL bozunmaya dirençli küçük bir moleküldür (233).

Böylece NGAL, akut renal hasar için erken sensitif ve non invaziv bir biyobelirteç özelliği kazanır (234). Üriner NGAL (Neutrophil gelatinase-associated lipocalin)'in, iskemik reperfüzyon hasarına bağlı gecikmiş greft fonksiyonunun erken bir biyolojik belirteci olabileceği düşünülmektedir (28,235). NGAL, akut renal yetmezlikte erken dönemde, yeni bir belirteç olarak önerilmektedir. NGAL, sistatin C gibi sekrete edilerek idrarda bulunmaktadır (231,235).

Nefrotoksisite veya iskemik hasardan sonra insan böbreğinin kortikal tübüllerinde, kanda ve idrarda NGAL birikmektedir (236). NGAL düzeyi, pretransplantasyon dönemde ve akut rejeksiyon durumunda yükselmektedir. Böbrek transplantasyonunda akut zedelenmeyi gösteren bir biyobelirteç olarak ölçülmektedir (237). Transplantasyondan sonra NGAL düzeyinde, postoperatif birinci günde dramatik bir düşüş olmaktadır. Daha sonraki günlerde de daha az olarak düşmeye devam etmektedir (28).

2.8.4. Sistatin C

Sistatin C, 122 aminoasitli, 13 kDa ağırlığında, nonglikozile polipeptidli bir sistein proteaz inhibitörüdür. γ -trace ya da post- γ globulin olarak adlandırılan sistatin C, düşük molekül ağırlıklı bir protein olup, sistatin süper ailesinin bir üyesidir (25,46,238-245).

Sistatin süper ailesi 3 protein ailesine bölünmüştür (Tablo 2.11) (246,247,248).

Tablo 2.11. Sistatin süper ailesi.

Aile 1	Aile 2	Aile 3
Sistatin A Sistatin B	Sistatin C Sistatin D Sistatin S Sistatin SU= SN Sistatin SA	Düşük Molekül Ağırlıklı Kininojen (LMWK) Yüksek Molekül Ağırlıklı Kininojen (HMWK)

Aile 1 üyeleri genel olarak intrasellüler, aile 2 üyeleri ekstrasellüler, aile 3 ise intravasküler dağılmıştır. Yapılan çalışmalarda sistatin A, epidermal hücrelerde ve polimorfonükleer lokositlerde bulunmuştur. Sistatin B, skuamöz epitel hücrelerinde ve lenfositlerde bulunmuştur. Sistatin C de, özellikle adrenal medullada, pankreas

adacıklarında, tiroid bezinde ve adenohipofizde yoğun olarak bulunmuştur. Ayrıca beyin kortikal nöronlarında da varlığı tespit edilmiştir. Sistatin C, bütün dokularda ve biyolojik sıvılarda ölçülebilir miktarlardadır (249) Sistatin S, tükürük ve gözyaşı gibi temel sekresyonlarda bulunur (250).

Sistatin C, vücuttaki tüm çekirdekli hücrelerde, sabit bir hızda sentezlenir. Sentezinden sorumlu gen, 20. kromozom üzerindedir. Bütün ekstrasellüler sıvılarda, katepsin B, H, K, L ve S gibi papain süper ailesi sistein proteazların, dönüşümlü non-kovalent yarışmalı inhibitörüdür (239,251,252). Kısaca patojenlerden salgılanan ekzojen veya lizozomlardan açığa çıkan endojen proteazlardan, organizmayı koruma görevini üstlenmiştir (251).

Sistatinler, endojen ve ekzojen sistein proteaz aktivitesini düzenler. Sistein proteazların, zarar verici proteolitik etkilerini düzenlemede ve lokal olarak sınırlamada rol oynadıklarına inanılmaktadır (246,249). Sistatin C'nin, inflamatuvar süreçte kuvvetli bir düzenleyici olabileceği ve viral, bakteriyel enfeksiyonlara karşı savunmada rol oynadığı iddia edilmektedir. Hem kemotaktik, hemde kemokinetik etkisi olduğu görülmüştür. Sistatin C, lökosit kemotaksisini, fagositozunu modüle etmekte ve böylece inflamatuvar süreçte düzenleyici rol oynadığı öne sürülmektedir (240,246,247).

Sistemik dolaşımında sistatin C, sabit hızla üretilmekte ve elimine edilmektedir. Serum düzeyleri, yaş, cinsiyet, inflamatuvar ve immünolojik süreçler, vücut kas kitlesi gibi diğer faktörlerden etkilenmemektedir (43,239,240). Sistatin C, hemen hemen tüm vücut sıvılarında fizyolojik pH'da pozitif yüklü, isoelektrik noktası (pI) 9,3 olan temel bir mikroproteindir. Küçük molekül ağırlığı, bazik pH'ı ve sabit oluşum hızı nedeniyle glomerüllerden serbestçe filtre edilir, sekrete edilmez ve tübüler epitel hücrelerinde reabsorbe edilip hızla böbreklerden metabolize olur. Küçük molekül yapısı nedeniyle diğer proteinlere göre glomerüllerden daha iyi süzülür. Proksimal tübülden tamamına yakını geri emilerek tübülüs hücrelerinde katabolize edilir. Tüm vücut sıvılarında yer almasına rağmen serebrospinal sıvı, seminal plazmada yüksek konsantrasyonda, kolostrum, asit mayı, tükürük ve plevral sıvıda düşük konsantrasyonda bulunur (16,239,240,243). Serum sistatin C seviyesinin, GFH ile iyi korele olduğunu belirten bir çok çalışma yayınlanmıştır (239,240,243).

İnsan sistein proteazları, peptid ve proteinlerin intrasellüler katabolizmasında, prohormonların proteolitik sürecinde, kollajen katabolizmasında ve normal dokunun malign hücrelerle penetrasyonunda da önemli rol oynar. Sistatin C, ölü hücrelerden sızan intrasellüler enzimlerin bağ dokuyu hasarlamasını engeller (240,252,253).

Vücut kas kitlesi azalmış ya da hızlı değişikliğe uğramış hasta grupları (yaşlılar ve çocuklar) ya da glomerüler filtrasyon hızının kesin tayininin kritik olduğu renal transplant hastaları için, sistatin C gibi yeni bir filtrasyon belirtecinin gelişimi faydalı olacaktır (239,243,254,255,256). Bir yaşından sonra sistatin C konsantrasyonu sabittir. Normal serum sistatin C düzeyi 0,53-0,95 mg/L'dir. Normal plazma konsantrasyonu 1,0 mg/L (0,6- 2,5 mg/L)'dir (16,243). Üriner konsantrasyonu ise çok düşüktür (0,03-0,3 mg/L) (239,240,243). Serum kreatininin aksine sistatin C, yenidoğan hatta fetusun GFH'sinin hesaplanmasında kullanılabilir. Serum sistatin C, gestasyonal yaştan bağımsız olduğu için prematürelde de kullanılabilir (239,243,254).

Sistatin C'nin bilinen tek atılım yolu böbreklerdir. Böbrek hastalıklarında serum düzeyleri artmaktadır. Glomerülonefritte on kat, böbrek tübüler hastalıklarında ise daha fazla artmaktadır (258). Yüksek doz glukokortikoid sistatin C yapımını artırırken, düşük ya da orta doz etkisizdir (243,253).

Sistatin C, renal transplant hastalarında incelenmiş, GFH ve transplant rejeksiyon değerlendirilmesinde yararlı bir belirteç olabileceği ileri sürülmüştür. Sistatin C, böbrek işlevleri azalmış hastalarda GFH ölçümünde güvenle kullanılabilecek endojen bir maddedir (259,260). Sistatin C, GFH'deki değişikliklerin izlenmesinde serum kreatinine göre daha duyarlı ve özgül bir parametredir (239,260,261).

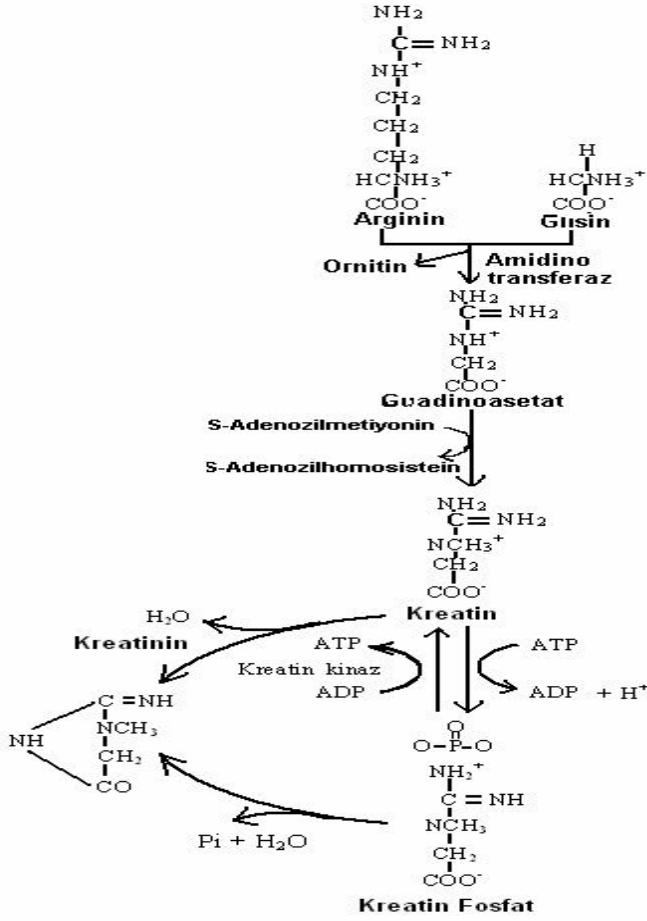
Serum sistatin C düzeylerinin, akut böbrek yetmezliği gibi hızlı GFH azalmalarında yapılan çalışmalarda, kreatinine göre daha erken bulgu verdiği, daha kullanışlı olduğu bildirilmiştir (262,263). Bundan dolayı renal transplantasyonda da bu amaçla kullanımı uygundur.

Sistatin C, kreatinine göre vücut kitlesi değişikliklerinden daha az etkilendiğinden, bozulmuş renal fonksiyonu duyarlı bir biçimde gösteren, serum kreatininini yerine kullanılan, erken bir indikatördür (30). Pretransplantasyon dönemde serum kreatinininden farklı olarak, sistatin C düzeyinde daha belirgin bir yükselme görülür. Böbrek transplantasyonu sonrasında, serum sistatin C konsantrasyonunun kreatinine göre daha hızlı normale döndüğü de gözlenmiştir. Transplantasyon olgularında akut rejeksiyon durumunda, sistatin C ile serum kreatinin düzeyleri arasında korelasyon bulunmuştur (31).

Bütün bu çalışmalar; böbrek transplantasyonu takibinde, sistatin C'nin kreatinine göre tercih edilmesi gerektiğini desteklemektedir.

2.8.5. Kreatinin

Kreatinin, özellikle çizgili kaslarda bulunan kreatin ve fosfokreatinin bir metabolitidir (Şekil 2.5) (63,264,265).



Şekil 2.5. Kreatinin sentezi.

Kreatin, böbrekler, karaciğer ve pankreasta enzim aracılıklı iki reaksiyon ile sentezlenir. İlk reaksiyonda arginin ve glisin transamidasyonu ile guanidoasetat, ikinci reaksiyonda S-Adenozil metiyonin metil donörü olarak kullanılarak, guanidoasetat metilasyonu ile kreatin oluşur. Sonrasında kreatin, kan ile çizgili kaslar ve beyine giderek burada fosforillenir ve yüksek enerjili fosfokreatini oluşturur. Bu işlem için bir ATP harcanır. Kreatin ve fosfokreatin spontan olarak kreatinine dönüşür (42,266). Kreatinin, 113 Da ağırlığındadır, çizgili kaslarda bulunan kreatin ve fosfokreatin'in bir metabolitidir (42,264,267). Total vücut kreatinin'in %98'i kaslardadır ve bunun %60-70'i fosfokreatindir (42,267).

Endojenik kreatinin üretim oranı, kas kitlesiyle, yaş ve cinsiyetle doğrudan orantılıdır. Serum kreatinin kas kitlesini yansıtır ve olağan koşullarda günlük değişim çok azdır. Kreatinin, endojen oluştuğundan ve vücut sıvılarında sabit bir hızla salındığından, plazma düzeyleri dar sınırlar içinde korunur ve renal klirensi GFH'nin bir göstergesi olarak ölçülmektedir. Kreatinin klirensini ölçmek için kan ve idrar örneği kullanılır. Yapım hızı kas kitlesi ile ilişkili olduğundan, erkeklerdeki serum kreatinin düzeyleri kadınlardakinden daha yüksektir. Yetişkinlerde normal serum kreatinin düzeyleri erkeklerde 0,8-1,3 mg/dl, kadınlarda 0,6-1,0 mg/dl'dir. Kreatinin, kas hücrelerinin yıkımı sonucu oluşur ve günde erkeklerde 20-26 mg/kg, kadınlarda 14-22 mg/kg idrarla atılır (42,264,266).

Kreatinin, küçük bir molekül olup kanda proteine bağlı değildir, bu nedenle glomerülden serbestçe filtre olur. Ayrıca değişen miktarlarda proksimal tübülüslerden sekrete edilmektedir. Bu sekresyon oranı aynı kişide değişik zamanlarda farklı olabileceği gibi kişiden kişiye de değişmektedir. Serum kreatinini etkileyen böbrek dışı nedenler de vardır. Diyetle fazla miktarda et alınması, steroid gibi anabolik ilaçların kullanılması, rabdomiyoliz ve sürekli ağır egzersiz kreatinin yapımını artırırken; kas kitlesi kaybı (malnütrisyon, kaşeksi) ve siroz kreatinin yapımını azaltır (21,264). Kronik böbrek yetmezliği ve şiddetli proteinüri varlığında, kreatinin tübüler sekresyonu daha da artar. Bu nedenlerle kreatinin klirensinin hesaplanması, bize renal fonksiyonun yaklaşık değerini verecektir. Hesaplı olması ve uygulama kolaylığı nedeniyle serum kreatininin takibi, renal fonksiyon tayininde sık kullanılmıştır (27,42,241).

Glukoz, ürik asit, ketonlar, plazma proteinleri, sefalosporinler jaffe metodu kullanıldığında, yüksek kreatinin değerlerine neden olur. Simetidin, triamteren, spironolakton, amilorid, probenecid, trimetoprim gibi ilaçlar, kreatinin tübüler sekresyonunu azaltarak, serum kreatinini artırır ve klirensi azaltırlar. Kas kitlesinin kaybı halinde (kronik glukokortikoid tedavisi, hipertroidizm, ALS, progresif müsküler distrofi, polimiyelit, parapleji, quadripleji, yaşlanmayla) kreatinin üretimi azalır. Diyetle protein alımının azlığı, kas kitlesini azaltarak ya da bundan bağımsız olarak kreatinin havuzunu etkiler. Travma ve febril durumlarda kreatinin atılımı artar. Diyabetik hastalarda, kreatinin tübüler sekresyonu artar ve böylece klirens değeri normalden daha yüksek bulunur. (27,45,42,238,239,241,245, 268,269,270).

Kreatinin, böbrek yetmezliği belirli bir dengede olan hastalarda kullanılması önerilir (42,45,49,242,268,269,271). Serum kreatinin konsantrasyonu kullanılarak, GFH_{MDRD} (The Modification of Diet in Renal Disease) formülü ile GFH tahmini için daha doğru bir formül

geliştirilmek istenmiştir (269,272). Bu eşitliğin bazı avantajları vardır. Boy, kilo ve renal etyolojinin bilinmesi gerekmez. Etnik faktörün eşitlikte yer alması, kronik renal hastalık prevalansının siyah ırkta yüksek olduğu dikkate alınır ve 24 saat idrar toplamayı gerektirmez. Yaşlı, gebe ve çocuklarda, kas kitlesi azalmış, karaciğer yetmezliği ya da malnutrisyonu olanlarda korelasyon iyi olmayabilir (269,272,273).

Renal transplantasyon hastalarında greft fonksiyonunu değerlendirmede, ekonomik bir test olması ve her yerde çalışılabilirliği nedeniyle, serum kreatinin düzeylerinin takibi sıklıkla kullanılmaktadır. Renal transplantasyonda, pretransplant hastalarda serum kreatinin düzeyi yüksek olarak ölçülmektedir (22). Transplantasyondan sonra 24 saat içinde serum kreatinin düzeyleri belirgin şekilde düşmektedir (20,23).

Serum kreatinin, pratikliği ve giderinin düşüklüğü nedeniyle böbrek fonksiyonunun standart laboratuvar ölçüsü olarak kullanılmaktadır. Ancak GFH'nin iyi bir göstergesi olduğunu söylemek zordur. Hafif ve orta derecede böbrek yetmezliğinin saptanmasında sıklıkla yetersiz kalmaktadır (264).

Kreatinin kolay bulunabilir ve ucuz olmasına rağmen, yukarıda saydığımız nedenlerden dolayı, böbrek fonksiyonlarındaki akut değişikliklerde çok da güvenilir ve ideal bir belirteç değildir (28). Bunun için daha güvenilir ve güncel belirteçler arayışı devam etmektedir.

Günümüzde böbrek transplantasyonundan sonra, greft rejeksiyonunun tanısında ve böbrek fonksiyonlarının takibinde yeni belirteçler üzerinde çalışılmaktadır. Bu belirteçler arasında sistatin C, IL-18 (Interleukin-18), sCD30 (Soluble CD30) ve NGAL (Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin) önem taşımaktadır.

3. MATERYAL VE METOD

3.1. Hasta Seçimi ve Takibi

Bu çalışmaya, Eylül 2009-Ekim 2010 tarihleri arasında Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Organ Nakli Merkezi'nde, canlı vericiden böbrek transplantasyonu yapılmış olan, yerel etik kurul ve hasta onayı alınan 50 (13 kadın-37 erkek) hasta katıldı. Hastalarla ilgili yaş, cinsiyet, HLA uyumu, primer hastalığı ve diyaliz süresi gibi demografik bilgiler toplanarak kaydedildi. Bu hastaların yaş ortalaması (yaş ortalaması $\pm$ SD) 38,12 $\pm$ 13,36 yıl olarak bulundu. Alıcı ve verici vücut kitle indeksi (VKİ) = Ağırlık (kg)/ boy² (m²) formülü kullanılarak hesaplandı. Posttransplant dönemde elde edilen sonuçlar, hastanın pretransplant (PT) dönemde alınan örneklerden elde edilen sonuçlarıyla karşılaştırıldı.

Hastalara, transplantasyon operasyonundan önce Prednizolon+Takrolimus/ Siklosporin A başlandı. Transplantasyon yapıldıktan sonra, Prednizolon dozu azaltılarak yedi gün içinde kesildi. Takrolimus/Siklosporin + Mikofenolik Asit/ Mikofenolat Mofetil + Basiliksimab/Everolimus/Sirolimus tedavi protokolüyle devam edildi. Akut rejeksiyon gelişen hastalara ATG ve prednizolon tedavisi uygulandı. 17 hastaya Takrolimus + Mikofenolik Asit/Mikofenolat Mofetil + Basiliksimab/Everolimus/Sirolimus ve 33 hastaya da Siklosporin + Mikofenolik Asit/Mikofenolat Mofetil + Basiliksimab/Everolimus/Sirolimus immünsupresif tedavi protokolü uygulandı.

Hastaların periyodik olarak fizik muayeneleri, serum biyokimyasal parametreleri, ilaç düzeyleri ve hematolojik incelemeleri yapılarak, poliklinikten takip edildiler.

3.2. Laboratuvar Çalışmaları

3.2.1. Kullanılan Cihaz ve Gereçler

1. Disposbl enjektör 10 ml'lik
2. Mavi pipet ucu
3. Sarı pipet ucu
4. Otomatik pipet Eppendorf P- 200 μ l, P- 1000 μ l
5. 10 ml'lik disposble plastik tüp (santrifüj edilebilir)
6. Sarı veya kırmızı kapaklı jelli tüp
7. Ependorf 1,5 ml'lik
8. 12 x 75 polisteren tüp

9. Labor-İldam Sanyo (-80°) buzdolabı
10. Balon Joje
11. Santrifüj (Hettich Rotina 35)
12. Vorteks (Rx3 Velp-Scientifica)
13. Heidolph-Rotamax 120 (Rotator shaker) karıştırıcı
14. Soğutmalı santrifüj (Ependorf Centrifuge 5403)
15. Sirio S SEAC ELISA mikro plate okuyucu cihazı
16. Kreatinin otoanalizör çalışma kiti
17. Sistatin C nefelometrik çalışma kiti
18. IL-18 (Interleukin-18) ELISA manuel çalışma kiti
19. sCD30 (Soluble CD30) ELISA manuel çalışma kiti
20. NGAL (Neutrophil gelatinase-associated lipocalin) ELISA manuel çalışma kiti
21. Cobas 8000 otoanalizörü
22. Dade Behring BN II nefelometre cihazı

3.2.2. Hasta Örnekleri

Çalışma kapsamına alınan kişilerden, 8 ml jelli biyokimya tüpüne, venöz kan örnekleri alındı. Alınan kan örnekleri santrifüj edilip hazırlandıktan sonra analiz yapılınca kadar -80°C’de saklandı. Spot idrarlar, 10 ml olacak şekilde, plastik idrar kabına sabah 2. idrar örneği alındı. Alınan idrar örnekleri santrifüj edilip hazırlandıktan sonra analiz yapılınca kadar -80°C’de saklandı.

Çalışmada, pretransplant (PT) dönem 50 (n=50) ve posttransplant 1.gün, 7. gün, 1. ay ve 3.ayda 50 (n=50) hastanın serumlarında ve idrarlarında IL-18 (Interleukin-18), sCD30 (soluble CD30), NGAL (neutrophil gelatinase-associated lipocalin) düzeyleri ile sistatin C ve kreatinin düzeyleri ölçüldü. Serum ve idrar sistatin C düzeyleri, nefelometrik yöntemle Dade Behring BN II nefelometre cihazında ölçüldü. Serum ve idrar kreatinin analizleri, modifiye Jaffe yöntemiyle Roche kitleri kullanılarak, Cobas 8000 otoanalizöründe ölçüldü. IL-18 (Interleukin-18), NGAL (neutrophil gelatinase-associated lipocalin) ve sCD30 (soluble CD30) analizleri ELISA yöntemiyle manuel olarak ölçüldü. İdrarda ölçülen parametreler, idrar kreatinin’ine oranlanarak da ayrıca verildi. GFH hesabı için, kreatinin bazlı MDRD, Cockcroft-Gault, CKD-EPI ve sistatin bazlı Larson, Rule formülleri kullanıldı (274).

3.2.3. Yöntemler

3.2.3.1. Kreatinin Analizi

Serum ve idrar kreatinin analizleri, otoanalizör kreatinin çalışma kiti (modifiye Jaffe yöntemiyle) Roche Diagnostics kullanılarak, kinetik kolorimetrik ölçüm yöntemiyle Cobas 8000 otoanalizöründe ölçüm yapıldı.

Deneyin Prensibi: Kreatinin'in alkali ortamda pikrik asit ile birleşerek, turuncu-kırmızı renkli bir bileşik oluşturması ve bu bileşiğin absorbansının spektrofotometrede 500 nm'de okunmasıdır (24,275).

3.2.3.2. Sistatin C Analizi

Serum ve idrar sistatin C düzeyleri, N-Latex Cystatin C kiti kullanılarak (referans aralığı: 0,53-0,95 mg/L), particle-enhanced immunonefelometrik yöntemle Dade Behring BN II nefelometre cihazında ölçüldü.

Deneyin Prensibi: Sistatin C'ye karşı oluşturulmuş polisteren partiküllerle kaplı antikorları içeren kit içeriğinin, sistatin C içeren örnekle karşılaştığında aglütinasyon oluşması esasına dayanmaktadır. Nefelometrede saçılan ışığın yoğunluğu, örnekteki sistatin C konsantrasyonuna bağlıdır ve sistatin C konsantrasyonu standartlar yardımı ile hesaplanır (24,25).

3.2.3.3. IL-18 (Interleukin-18) Analizi

Serum ve idrar IL-18 düzeyleri, Human IL-18 ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) Bender MedSystems / BMS267-2 manuel çalışma kiti kullanılarak ölçüm yapıldı.

Deneyin Prensibi: Daha önceden kuyucuklara emdirilmiş anti-IL-18 monoklonal antikor, örnekte veya standartta bulunan IL-18 ile bağlandı. Biotin bağlanmış monoklonal anti-IL-18 antikorunun ortama eklenmesiyle, yakalanmış olan IL-18'lere bağlandı. Streptavidin-HRP ortama eklenerek ve biyotin-anti-IL-18 konjugatına bağlandı. Daha sonra HRP ile reaktif hale geçen tetramethylbenzidine (TMB) substratı eklendi. Örnekte bulunan IL-18 miktarıyla doğru orantılı olarak renkli ürün oluştu. Ortama fosforik asit eklenerek reaksiyon durduruldu ve oluşan renkli ürünün 450 nm dalga boyundaki absorbansı okundu (213,235,276).

3.2.3.4. sCD30 (Soluble CD30) Analizi

Serum ve idrar sCD30 düzeyleri, Human sCD30 ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) Bender MedSystems / BMS240 manuel çalışma kiti kullanılarak ölçüm yapıldı.

Deneyin Prensibi: Daha önceden kuyucuklara emdirilmiş anti-sCD30 monoklonal antikor, örnekte veya standartta bulunan sCD30 ile bağlandı. Biotin bağlanmış monoklonal anti-sCD30 antikorunun, ortama eklenmesiyle yakalanmış olan sCD30'lara bağlandı. Streptavidin-HRP ortama eklenerek ve biyotin-anti-sCD30 konjugatına bağlandı. Kuyucuklara HRP ile reaktif hale geçen tetramethylbenzidine (TMB) substratı eklendi. Serum ve idrarda bulunan sCD30 miktarıyla doğru orantılı olarak renkli ürün oluştu. Ortama fosforik asit eklenerek reaksiyon durduruldu ve oluşan renkli ürünün 450 nm dalga boyundaki absorbansı okundu (214,215,277).

3.2.3.5. NGAL (Neutrophil gelatinase-associated lipocalin) Analizi

Serum ve idrar NGAL düzeyleri, Human NGAL ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) Hycult (Biotech) HK330 çalışma kiti kullanılarak ölçüm yapıldı.

Deneyin Prensibi: Solid bağlı spesifik antikorlar adsorbe ettirilmiş kullanıma hazır 96 well'lik plate'ler ile sandviç metoduna göre ölçüm yapıldı. Örnekler ve standartlar solid bağlı spesifik antikorlarla yakalandı. Biotinylated işaretli antikorlar, yakalanmış olan human NGAL ile bağlandı. Streptavidin-peroksidaz konjugatı da biotinylated işaretli antikor ile bağlandı. Streptavidin-peroksidaz konjugatı, substrat tetramethylbenzidine (TMB) ile reaksiyona girdi. Daha sonra bu reaksiyon sitrik asit eklenmesiyle durduruldu. Oluşan ürünün 450 nm dalga boyundaki absorbansı okundu (237,278).

3.2.4. Glomerüler Filtrasyon Hızı (GFH) Hesaplanması

3.2.4.1. Kreatinin Bazlı GFH Formülleri

3.2.4.1.a. GFH_{MDRD} (mL/ dk/1.73 m²)= $186 \times [\text{Scr}(\text{serum kreatinin düzeyi, mg/dl})]^{-1.154} \times [\text{yaş}]^{-0.203} \times (\text{kadın hasta ise } 0.742)$ (42,272,279).

3.2.4.1.b. GFH_{C-G} (mL/dk/1.73 m²)= $[140 - \text{yaş}(\text{yıl})] \times \text{İdeal kilo(kg)} / 72 \times \text{Scr}(\text{mg/dl}) \times (0.85 \text{ eğer kadınsa})$ (42,271,279).

3.2.4.1.c. GFH_{CKD-EPI} (mL/dk/1.73 m²)= $[141 \times \min(\text{Serum Kreatinin/K}, 1)^a \times \max(\text{Serum Kreatinin} / \text{K}, 1)^{-1.209} \times 0.993^{\text{yaş}}] \times 1.018 [\text{kadın ise}] \times 1.159 [\text{siyah ırk}]$, (K: kadın için 0.7, erkek için 0.9; a: kadın için -0.329, erkek için -0.411 (34,62,66).

3.2.4.2. Sistatin Bazlı GFH Formülleri

3.2.4.2.a. $GFH_{Larsson}(mL/dk/1.73\ m^2) = 77,24 \times Cys\ C^{-1,2623}$ (Dade Behring Cys C calibration) (33,279,280).

3.2.4.2.b. $GFH_{Rule}(mL/dk/1.73\ m^2) = 76,6 \times Cys\ C^{-1,16}$ (280).

3.3. İstatistiksel Yöntem

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için Statistical Package for Social Sciences (SPSS) for Windows 20. 0 programı kullanılarak analiz edildi. Örneklemi tanımlamak için frekans dağılımı, ortalama (mean), standart sapma (SD), standart hata (SE) ve medyan (ortanca) gibi tanımlayıcı istatistikler kullanıldı. Her grup için zamana göre değişimlerinin analizinde, tekrarlı ölçümlerde varyans analizi kullanıldı. Gruplar arası sürekli değişkenlerin karşılaştırılmasında, dağılım varsayımlarına göre iki ortalama arası fark testi ya da Mann-Whitney U testi kullanılırken, kategorik değişkenlerin analizinde Ki-kare testi kullanıldı. Sürekli değişkenler arasındaki ilişki dağılım varsayımına göre Spearman ya da Pearson Korelasyon analizi kullanılarak belirlendi. Her zaman periyodu için GFH_{MDRD} 60 ve akut rejeksiyon gelişmeyen hasta değerleri referans alınarak tüm belirteçler için duyarlılık, seçicilik değerleri ve kesim (cut of) noktaları ROC analizi yapılarak belirlendi. Analizlerde farklılıkların belirlenmesi için %95 anlamlılık düzeyi (ya da $\alpha=0.05$ hata payı) kullanıldı. $P < 0,05$ anlamlı olarak değerlendirildi.

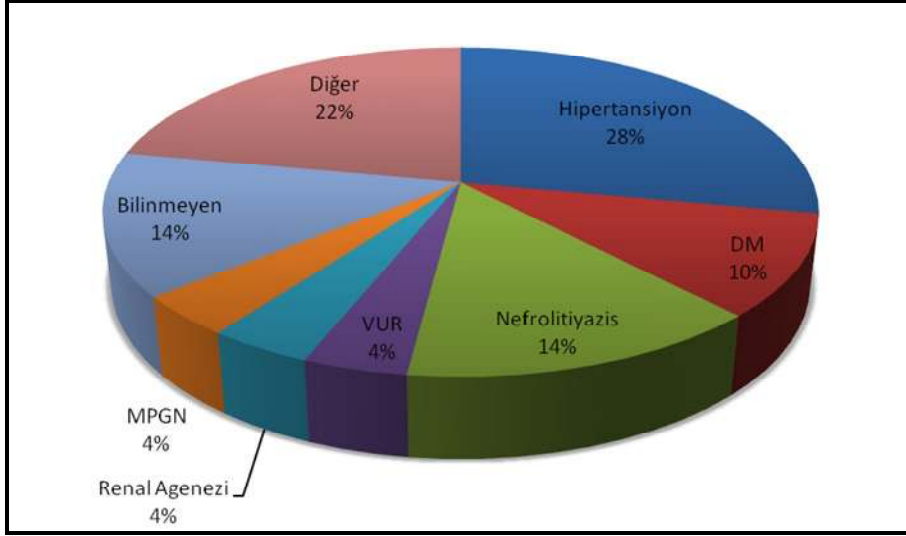
4. BULGULAR

Çalışmaya, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Organ Nakli Merkezi'nde, canlı vericiden böbrek transplantasyonu yapılmış olan 50 hasta katılmıştır. Hastaların 37'si (%74) erkek, 13'ü (%26) kadındır. Bu hastaların yaş ortalaması yıl olarak (yaş ortalaması $\pm$ SD) 38,12 $\pm$ 13,36'dır. Vericilerin 28 (% 56)'i erkek, 22 (% 44)'si kadın ve yaş ortalaması yıl olarak (yaş ortalaması $\pm$ SD) 43,06 $\pm$ 12,36'dır.

Bu hastaların KBY etiyolojileri; 14 (%28) hipertansiyon, 5 (%10) Diabetes Mellitus (DM), 7 (%14) nefrolitiazis, 7 (%14) bilinmeyen, 2 (%4) veziko üretral reflü (VUR), 2 (%4) renal agenezi, 2 (%4) membrana proliferatif glomerülonefrit (MPGN), 1 (%2) nefrotik sendrom, 1 (%2) hipoplazik böbrek, 1 (%2) Sistemik Lupus Eritamozis (SLE), 1 (%2) nefrokalsinozis, 1 (%2) FSGN, 1 (%2) kronik sklerozan GN, 1 (%2) polikistik böbrek, 1 (%2) atrofik böbrek, 1 (%2) DM + hipertansiyon, 1 (%2) hipertansiyon + SLE ve 1 (%2) membranöz GN'dir. En sık KBY nedenleri; 14 (%28) hastada hipertansiyon, 7 (%14) nefrolitiazis, 7 (%14) bilinmeyen ve 5 (%10) DM'dur (Tablo 4.1) (Şekil 4.1).

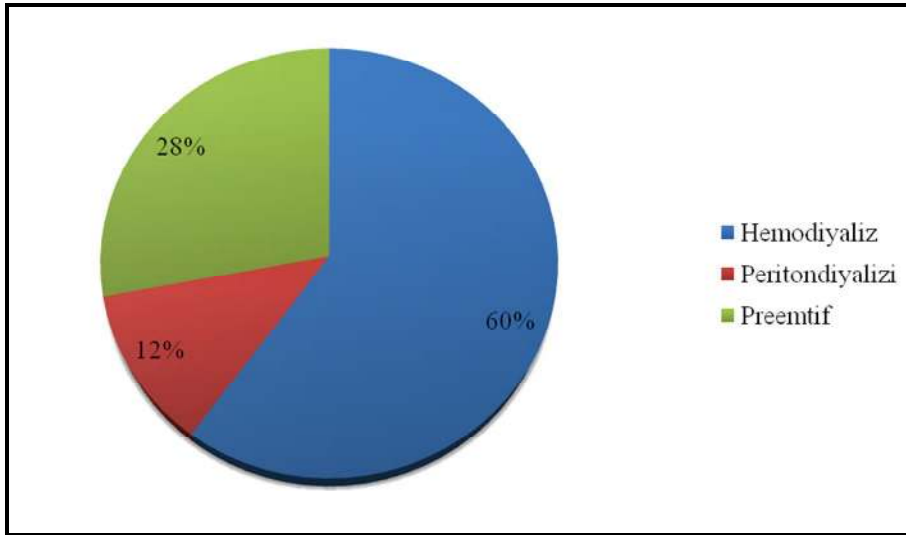
Tablo 4.1. Çalışmaya katılan hastaların KBY nedenleri(% olarak).

	Sayı	%
Hipertansiyon	14	28
Diabetes Mellitus (DM)	5	10
Nefrolitiazis	7	14
Veziko Üretral Reflü (VUR)	2	4
Renal Agenezi	2	4
Membrana Proliferatif Glomerülonefrit (MPGN)	2	4
Etiyolojisi Bilinmeyen	7	14
Diğer	11	22
Toplam	50	100



Şekil 4.1. Çalışmaya katılan hastaların KBY nedenleri(% olarak).

Çalışmaya katılan hastalarımızın böbrek nakli öncesi, hastaların 30 (%60)'u hemodiyaliz (HD) tedavisi, 6 (%12)'sı periton diyalizi (PD) tedavisi almış, 14 (%28) hastaya ise preemtif böbrek nakli yapılmıştır (Şekil 4.2).



Şekil 4.2. Çalışmaya katılan hastaların renal transplantasyon öncesi diyaliz tedavileri(% olarak).

Çalışmaya katılan hastaları, greft fonksiyonlarına göre gruplara ayırdık. Böbrek naklini takip eden ilk hafta içinde en az bir kere hemodiyaliz yapılması DGF (gecikmiş greft fonksiyonu) olarak tanımlandı. Pretransplant dönemdeki serum kreatinin düzeylerinde, transplantasyon sonrası 7. günde, serum kreatininde %70'in altında azalma saptanması SGF (yavaş greft fonksiyonu), %70 ve üstünde azalma olanlar ise EGF (erken greft fonksiyonu) olarak tanımlanmıştır. DGF gelişen hastamız olmadı. 6 (%12) hastayı SGF ve 44 (%88) hastayı da EGF olarak değerlendirdik.

Çalışmaya katılan hastalarımızın rejeksiyon durumu da değerlendirildi. 12 (%24) hastada akut rejeksiyon (AR) gelişti. Akut rejeksiyon tanısı, kreatinin yüksekliği ile birlikte renkli dopler renal ultrasonografi ve biyopsi ile konmuştur. Geri kalan 38 (%76) hastada akut rejeksiyon gelişmemiştir (AR gelişmeyen).

SGF gelişen hastalarda, EGF grubundaki hastalara göre taburcu edilirken ölçülen serum kreatinin düzeyleri daha yüksekti. SGF gelişen hastalarla EGF grubundaki hastalar arasında, taburcu edilirken ölçülen serum kreatinin değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulundu ($p < 0,05$). Ayrıca akut rejeksiyon gelişen hasta grubunda da, akut rejeksiyon gelişmeyenlere göre taburcu edilirken ölçülen serum kreatinin düzeyleri yüksekti. Akut rejeksiyon gelişen (AR) hasta grubuyla, akut rejeksiyon gelişmeyenler (AR gelişmeyen) arasında taburcu edilirken ölçülen serum kreatinin değerleri arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardı ($p=0,001$). Çalışmaya alınan hastaların demografik bilgilerini ve greft fonksiyonunu gösteren bulgular, Tablo 4.2. ve Tablo 4.3'de gösterilmiştir. Sadece anlamlı olanların p değerleri verilmiştir.

Tablo 4.2. Çalışmaya katılan SGF, EGF ve tüm hastaların demografik verileri.

		Tüm Hastalar (n=50)	SGF (n= 6)	EGF (n=44)	p Değeri
Verici	Yaş	43, 1±12,5	45,2±14,3	42,8±12,4	
	Cinsiyet				
	Erkek	28(56)	5(83)	23(52)	
	Kadın	22(44)	1(17)	21(48)	
	VKİ	26,6±4,5	25,1±5,2	26,8±4,5	
Alıcı	Yaş	38,1±13,4	37,7±12,0	38,2 ±13,6	
	Cinsiyet				
	Erkek	37(74)	4(67)	33(75)	
	Kadın	13(26)	2(33)	11(25)	
	VKİ	24,3±4,7	25,2 ±7,8	24,2 ±4,2	
	Diyaliz Tedavisi				
	HD	30(60)	3(50)	27(61)	
	PD	6(12)	0(0)	6(14)	
	Preemptif	14(28)	3(50)	11(25)	
	KBY Nedeni				
	HT	14(28)	0(0)	14(32)	
	DM	5(10)	3(50)	2(5)	
	İmmüsupresif Tedavi				
	Siklosporin	17(34)	2(33)	15(34)	
	Tacrolimus	33(66)	4(67)	29(66)	
	HLA Uyumu				
	0	9(18)	0(0)	9(21)	
	1-5	40(80)	6(100)	34(77)	
	6	1(2)	0(0)	1(2)	
	Taburcu Serum Kreatinin, mg/dl	1,5±1,0	3,2±2,2	1,3±0,4	p < 0,05
	3. Ay Serum Kreatinin, mg/dl	1,4±0,3	1,4±0,4	1,3±0,3	
	>2	0(0)	0(0)	0(0)	
	3.AyGFH _(MDRD) mL/dk/1,7m ²	62,3±16,5	60,8±27,0	62,5±15,0	
	< 60	22(44)	4(67)	18(41)	

Tablo 4.3. Çalışmaya katılan AR, AR gelişmeyen ve tüm hastaların demografik verileri.

		Tüm Hastalar (n=50)	AR (n=12)	AR gelişmeyen (n=38)	p Değeri
Verici	Yaş	43, 1±12,5	46,9±12,7	41,8±12,3	
	Cinsiyet				
	Erkek	28(56)	8(67)	20(53)	
	Kadın	22(44)	4(33)	18(47)	
	VKi	26,6±4,5	25,8 ±4,2	26,9±4,6	
Alıcı	Yaş	38,1±13,4	41,3 ±14,8	37,1±12,9	
	Cinsiyet				
	Erkek	37(74)	11(92)	26(68)	
	Kadın	13(26)	1(8)	12(32)	
	VKi	24,3±4,7	25,1 ±5,6	24,1 ±4,4	
	Diyaliz Tedavisi				
	HD	30(60)	9(75)	21(55)	
	PD	6(12)	0(0)	6(16)	
	Preemptif	14(28)	3(25)	11(29)	
	KBY Nedeni				
	HT	14(28)	4(33)	10(26)	
	DM	5(10)	3(25)	2 (5)	
	İmmüsupresif Tedavi				
	Siklosporin	17(34)	5(42)	12(32)	
	Tacrolimus	33(66)	7(58)	26(68)	
	HLA Uyumu				
	0	9(18)	4(33)	5(13)	
	1-5	40(80)	8(67)	32(84)	
	6	1(2)	0(0)	1(3)	
	Taburcu Serum Kreatinin, mg/dl	1,5±1,0	2,5±1,7	1,2±0,4	p < 0,01
	3. Ay Serum Kreatinin, mg/dl	1,4±0,3	1,5±0,3	1,3±0,3	
	>2	0(0)	0(0)	0(0)	
	3. Ay GFH _(MDRD) mL/dk/1,7m ²	62,3±16,5	58,1±20,1	63, 6±15,3	
	< 60	22(44)	8(67)	14(37)	

4.1. Glomerüler Filtrasyon Hızı (GFH) Değerleri

4.1.1. GFH_{MDRD}

GFH_{MDRD} değerleri, tüm hastalarda ortalama $\pm$ SE olarak verildi (Tablo 4.4).

Tablo 4.4. Tüm hastalarda GFH_{MDRD} değerleri (Ortalama $\pm$ SE).

GFH _{MDRD} (mL/ dk/ 1,73 m ²) Tüm Hastalar(n=50)	Ortalama (Mean)	Standart Hata (SE)	En Düşük Değer (Min.)	En Yüksek Değer (Max.)
PT	9,06	0,54	3,00	20,00
1. gün	35,82	3,19	8,00	137,00
7. gün	63,58	3,33	12,00	116,00
1. ay	63,92	2,88	34,00	114,00
3. ay	62,26	2,33	35,00	101,00

Tüm hastalarda, GFH_{MDRD} değerlerinde zamana göre artma yönünde anlamlı bir değişim gözlemlendi (p= 0,001). Pretransplant değerleri ile 1. gün (p= 0,001), 7. gün (p= 0,001), 1. ay (p= 0,001) ve 3. ay (p= 0,001) değerleri arasında artma yönünde anlamlı bir fark vardı. Ayrıca, 1. gün değerleri ile 7. gün (p= 0,001), 1. ay (p= 0,001) ve 3. ay (p= 0,001) değerleri arasında da artma yönünde anlamlı bir fark gözlemlendi (Tablo 4.5).

Akut rejeksiyon gelişmeyen hasta grubunda, GFH_{MDRD} değerlerinde zamana göre artma yönünde anlamlı bir değişim gözlemlendi (p= 0,001). Pretransplant değerleri ile 1. gün (p= 0,001), 7. gün (p= 0,001), 1. ay (p= 0,001) ve 3. ay (p= 0,001) değerleri arasında artma yönünde anlamlı bir fark vardı. Ayrıca, 1. gün değerleri ile 7. gün (p= 0,001), 1. ay (p= 0,001) ve 3. ay (p= 0,001) değerleri arasında da artma yönünde anlamlı bir fark gözlemlendi (Tablo 4.5).

Akut rejeksiyon gelişen grupta, GFH_{MDRD} değerlerinde zamana göre artma yönünde anlamlı bir değişim gözlemlendi (p=0,001). Pretransplant değerleri ile 1. gün (p= 0,003), 7. gün (p= 0,001), 1. ay (p= 0,001) ve 3. ay (p= 0,001) değerleri arasında artma yönünde anlamlı bir fark vardı. Ayrıca, 1. gün değerleri ile 1. ay (p= 0,008) ve 3. ay (p= 0,004) değerleri arasında da artma yönünde anlamlı bir fark gözlemlendi (Tablo 4.5).

EGF grubunda, GFH_{MDRD} değerlerinde zamana göre artma yönünde anlamlı bir değişim gözlemlendi (p= 0,001). Pretransplant değerleri ile 1. gün (p= 0,001), 7. gün (p= 0,001), 1. ay (p= 0,001) ve 3. ay (p= 0,001) değerleri arasında artma yönünde anlamlı bir fark vardı. Ayrıca, 1. gün değerleri ile 7. gün (p= 0,001), 1. ay (p= 0,001), 3. ay (p= 0,004) ve 7. gün değerleri ile 3. ay (p= 0,046) değerleri arasında da artma yönünde anlamlı bir fark gözlemlendi (Tablo 4.5).

SGF grubunda, GFH_{MDRD} değerlerinde zamana göre artma yönünde anlamlı bir değişim gözlemlendi ($p=0,039$). Pretransplant değerleri ile 1. gün ($p=0,017$), 7. gün ($p=0,044$), 1. ay ($p=0,009$) ve 3. ay ($p=0,008$) değerleri arasında artma yönünde anlamlı bir fark vardı (Tablo 4.5).

AR ve SGF grubu hastalarda, GFH_{MDRD} değerleri daha düşük seyretmiştir. GFH_{MDRD} değerleri, AR gelişmeyen ve EGF grubu hastalar 7. günde belirgin bir artış gözlenirken, AR ve SGF grubu hastalarda 1. ayda belirgin bir artış gözlenmiştir.

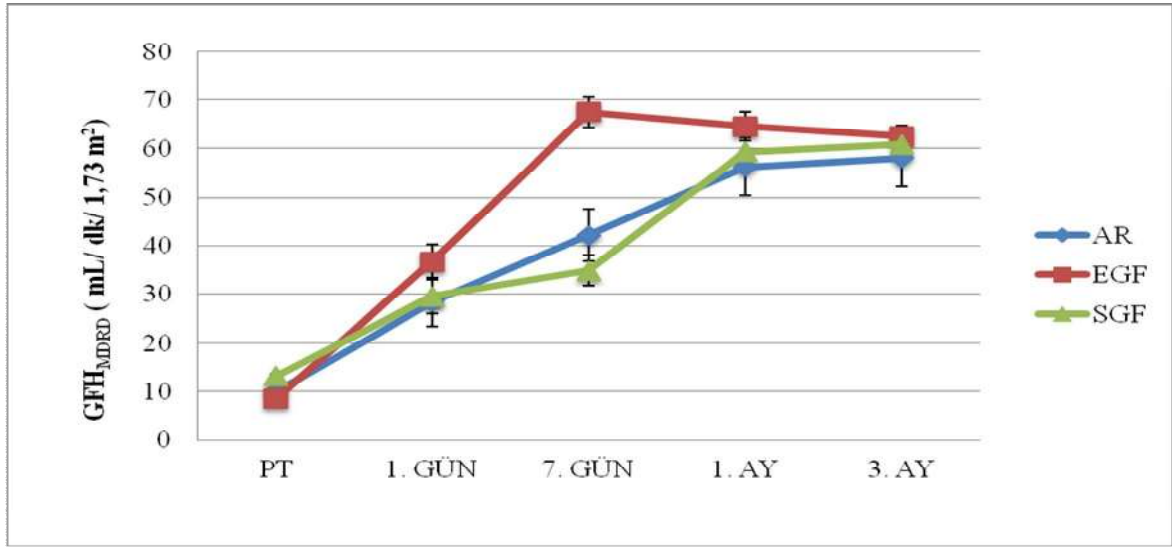
Verilerle ilgili bilgiler, ortalama $\pm$ SE olarak ve p değerleri Tablo 4.5'te verilmiştir.

Tablo 4.5. Greft fonksiyonunu gösteren GFH_{MDRD} değerleri (Ortalama $\pm$ SE).

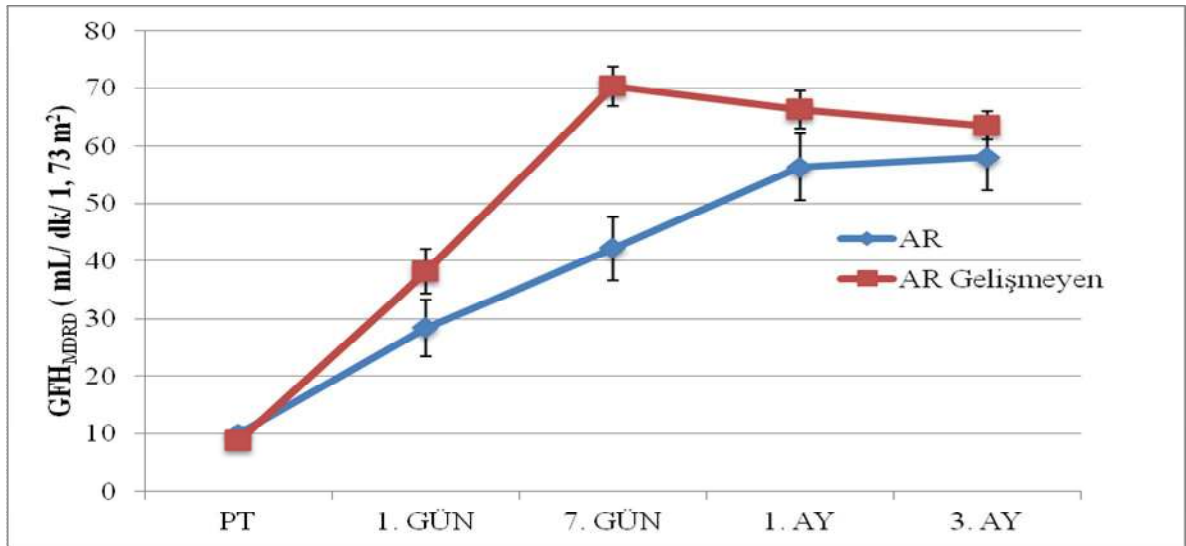
GFH_{MDRD} (mL/dk/1,73 m ²)	Tüm Hastalar (n=50)	AR Gelişmeyen (n= 38)	AR (n= 12)	EGF (n= 44)	SGF (n= 6)
PT	9,06 $\pm$ 0,54	8,79 $\pm$ 0,62	9,92 $\pm$ 1,14	8,50 $\pm$ 0,51	13,17 $\pm$ 1,92
1. gün	35,82 $\pm$ 3,19**	38,16 $\pm$ 3,84**	28,42 $\pm$ 4,94**	36,68 $\pm$ 3,53**	29,50 $\pm$ 5,90*
7. gün	63,58 $\pm$ 3,33**	70,34 $\pm$ 3,37**	42,17 $\pm$ 5,45**	67,50 $\pm$ 3,17**	34,83 $\pm$ 9,14*
1. ay	63,92 $\pm$ 2,88**	66,32 $\pm$ 3,26**	56,33 $\pm$ 5,83**	64,55 $\pm$ 2,94**	59,33 $\pm$ 11,38**
3. ay	62,26 $\pm$ 2,33**	63,58 $\pm$ 2,48**	58,08 $\pm$ 5,80**	62,45 $\pm$ 2,26**	60,83 $\pm$ 11,02**
p değeri	0,001	0,001	0,001	0,001	0,039

* $p < 0,05$ ve ** $p < 0,01$.

Greft fonksiyonlarına göre oluşturulan AR, EGF, SGF ve AR gelişmeyen grupların GFH_{MDRD} değerlerinin karşılaştırılması, ortalama $\pm$ SE olarak grafiklerle gösterilmiştir. AR, EGF ve SGF gruplarının karşılaştırmalı grafiği Şekil 4.3'de, AR ve AR gelişmeyen grupların karşılaştırmalı grafiği Şekil 4.4'de gösterilmiştir.



Şekil 4.3. GFH_{MDRD} AR, EGF, SGF grupları (Ortalama $\pm$ SE).

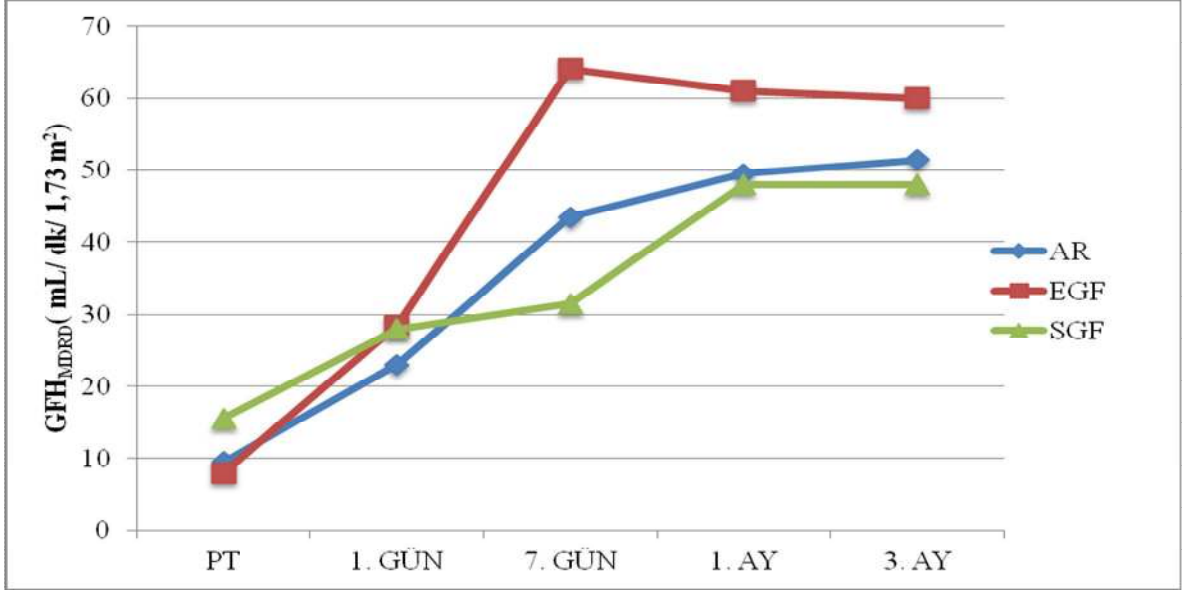


Şekil 4.4. GFH_{MDRD} AR, akut rejeksiyon gelişmeyen hastalar (Ortalama $\pm$ SE).

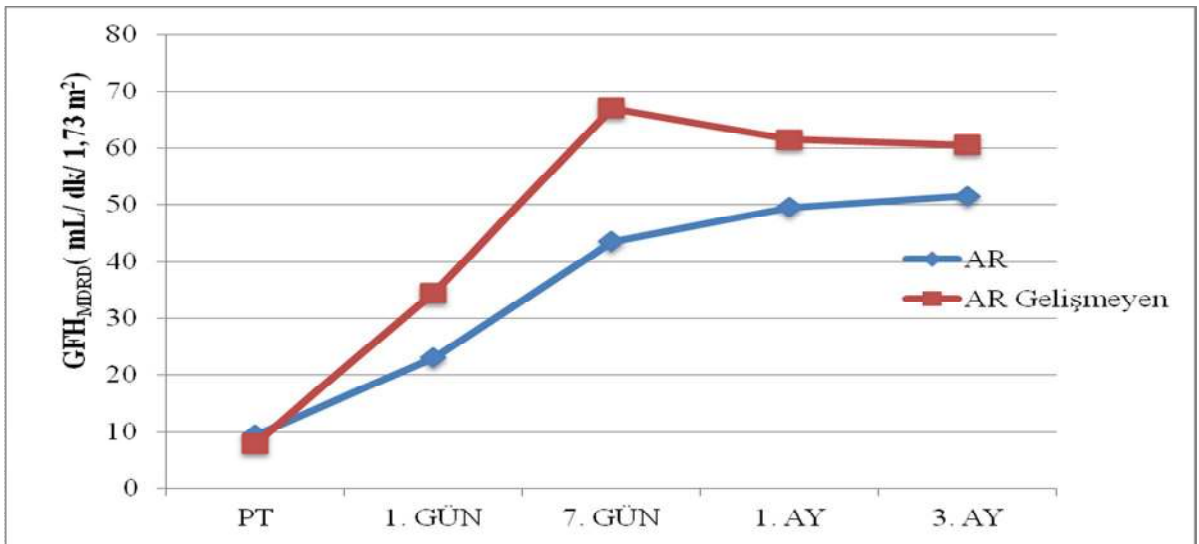
Greft fonksiyonlarına göre oluşturulan AR, EGF, SGF, AR gelişmeyen grupların ve tüm hastaların GFH_{MDRD} medyan değerleri Tablo 4.6'da verilmiştir. AR, EGF ve SGF gruplarının medyan karşılaştırılmalı grafiği Şekil 4.5'de, AR ve AR gelişmeyen grupların medyan karşılaştırılmalı grafiği Şekil 4.6'da gösterilmiştir.

Tablo 4.6. Greft fonksiyonunu gösteren GFH_{MDRD} değerleri (Medyan).

GFH_{MDRD} (mL/ dk/ 1,73 m ²)	Tüm Hastalar (n= 50)	AR Gelişmeyen (n= 38)	AR (n= 12)	EGF (n= 44)	SGF (n= 6)
PT	8,50	8,00	9,50	8,00	15,50
1. gün	28,50	34,50	23,00	28,50	28,00
7. gün	62,00	67,00	43,50	64,00	31,50
1. ay	59,00	61,50	49,50	61,00	48,00
3. ay	60,00	60,50	51,50	60,00	48,00



Şekil 4.5. GFH_{MDRD} AR, EGF, SGF grupları (Medyan).



Şekil 4.6. GFH_{MDRD} AR, akut rejeksiyon gelişmeyen hastalar (Medyan).

4.1.2. GFH_{CKD-EPI}

GFH_{CKD-EPI} değerleri, tüm hastalarda ortalama $\pm$ SE olarak verildi (Tablo 4.7).

Tablo 4.7. Tüm hastalarda GFH_{CKD-EPI} değerleri (Ortalama $\pm$ SE).

GFH _{CKD-EPI} (mL/ dk/ 1,73 m ²) Tüm Hastalar(n= 50)	Ortalama (Mean)	Standart Hata (SE)	En Düşük Değer (Min.)	En Yüksek Değer (Max.)
PT	8,72	0,56	2,00	20,00
1. gün	36,58	3,28	8,00	133,00
7. gün	66,60	3,64	11,00	126,00
1. ay	66,96	3,17	35,00	122,00
3. ay	65,20	2,60	37,00	107,00

Tüm hastalarda, GFH_{CKD-EPI} değerlerinde zamana göre artma yönünde anlamlı bir değişim gözlemlendi (p= 0,001). Pretransplant değerleri ile 1. gün (p= 0,001), 7. gün (p= 0,001), 1. ay (p= 0,001) ve 3. ay (p= 0,001) değerleri arasında artma yönünde anlamlı bir fark vardı. Ayrıca, 1. gün değerleri ile 7. gün (p= 0,001), 1. ay (p= 0,001) ve 3. ay (p= 0,001) değerleri arasında da artma yönünde anlamlı bir fark gözlemlendi (Tablo 4.8).

Akut rejeksiyon gelişmeyen hasta grubunda, GFH_{CKD-EPI} değerlerinde zamana göre artma yönünde anlamlı bir değişim gözlemlendi (p= 0,001). Pretransplant değerleri ile 1. gün (p= 0,001), 7. gün (p= 0,001), 1. ay (p= 0,001) ve 3. ay (p= 0,001) değerleri arasında artma yönünde anlamlı bir fark vardı. Ayrıca, 1. gün değerleri ile 7. gün (p= 0,001), 1. ay (p= 0,001) ve 3. ay (p= 0,001) değerleri arasında da artma yönünde anlamlı bir fark gözlemlendi (Tablo 4.8).

Akut rejeksiyon gelişen grupta, GFH_{CKD-EPI} değerlerinde zamana göre artma yönünde anlamlı bir değişim gözlemlendi (p=0,001). Pretransplant değerleri ile 1. gün (p= 0,003), 7. gün (p= 0,001), 1. ay (p= 0,001) ve 3. ay (p= 0,001) değerleri arasında artma yönünde anlamlı bir fark vardı. Ayrıca, 1. gün değerleri ile 1. ay (p= 0,009) ve 3. ay (p= 0,004) değerleri arasında da artma yönünde anlamlı bir fark gözlemlendi (Tablo 4.8).

EGF grubunda, GFH_{CKD-EPI} değerlerinde zamana göre artma yönünde anlamlı bir değişim gözlemlendi (p= 0,001). Pretransplant değerleri ile 1. gün (p= 0,001), 7. gün (p= 0,001), 1. ay (p= 0,001) ve 3. ay (p= 0,001) değerleri arasında artma yönünde anlamlı bir fark vardı. Ayrıca, 1. gün değerleri ile 7. gün (p= 0,001), 1. ay (p= 0,001), 3. ay (p= 0,001) ve 7. gün değerleri ile 3. ay (p= 0,041) değerleri arasında da artma yönünde anlamlı bir fark gözlemlendi (Tablo 4.8).

SGF grubunda, $\text{GFH}_{\text{CKD-EPI}}$ değerlerinde zamana göre artma yönünde anlamlı bir değişim gözlemlendi ($p=0,049$). Pretransplant değerleri ile 1. gün ($p=0,014$), 7. gün ($p=0,042$), 1. ay ($p=0,009$) ve 3. ay ($p=0,009$) değerleri arasında artma yönünde anlamlı bir fark vardı (Tablo 4.8).

AR ve SGF grubu hastalarda, $\text{GFH}_{\text{CKD-EPI}}$ değerleri daha düşük seyretmiştir. $\text{GFH}_{\text{CKD-EPI}}$ değerleri, AR gelişmeyen ve EGF grubu hastalar 7. günde belirgin bir artış gözlenirken, AR ve SGF grubu hastalarda 1. ayda belirgin bir artış gözlenmiştir.

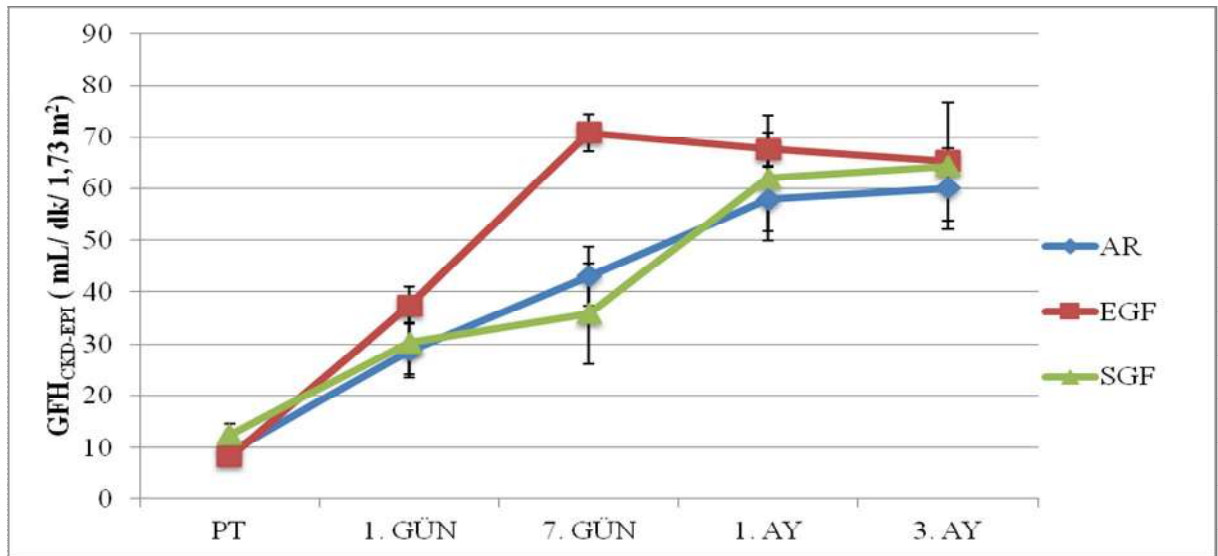
Verilerle ilgili bilgiler, ortalama $\pm$ SE olarak ve p değerleri Tablo 4.8’de verilmiştir.

Tablo 4.8. Greft fonksiyonunu gösteren $\text{GFH}_{\text{CKD-EPI}}$ değerleri (Ortalama $\pm$ SE).

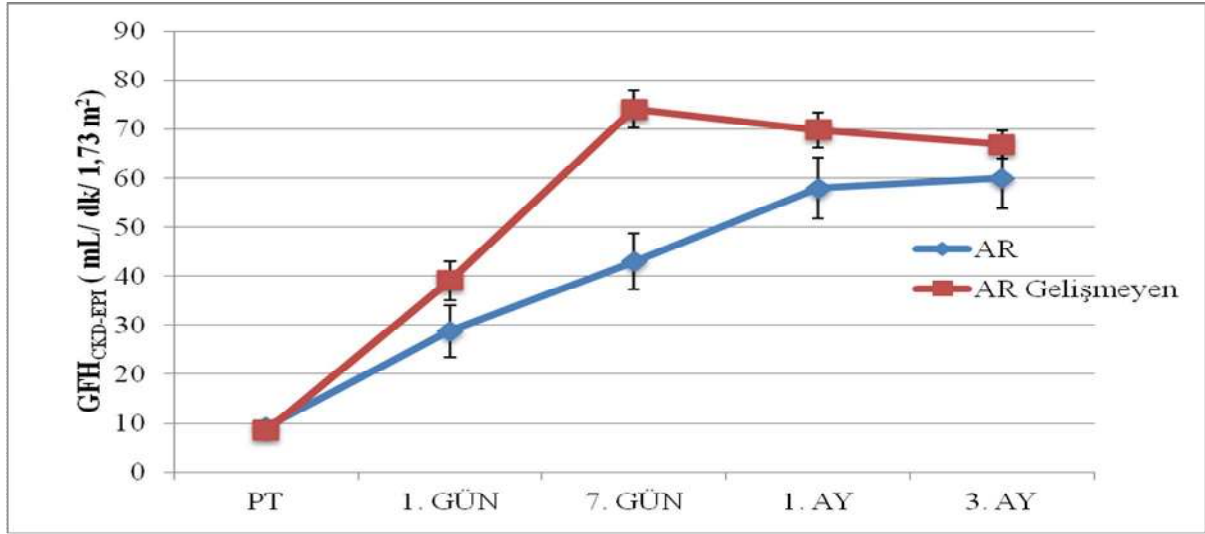
$\text{GFH}_{\text{CKD-EPI}}$ (mL/ dk/ 1,73 m ²)	Tüm Hastalar (n= 50)	AR Gelişmeyen (n= 38)	AR (n= 12)	EGF (n= 44)	SGF (n= 6)
PT	8,72 $\pm$ 0,56	8,55 $\pm$ 0,65	9,25 $\pm$ 1,12	8,20 $\pm$ 0,53	12,50 $\pm$ 2,03
1. gün	36,58 $\pm$ 3,28**	39,05 $\pm$ 3,93**	28,75 $\pm$ 5,30**	37,43 $\pm$ 3,63**	30,33 $\pm$ 6,15*
7. gün	66,60 $\pm$ 3,64**	74,05 $\pm$ 3,71**	43,00 $\pm$ 5,73**	70,80 $\pm$ 3,50**	35,83 $\pm$ 9,70*
1. ay	66,96 $\pm$ 3,17**	69,82 $\pm$ 3,60**	57,92 $\pm$ 6,20**	67,64 $\pm$ 3,26**	62,00 $\pm$ 12,06**
3. ay	65,20 $\pm$ 2,60**	66,84 $\pm$ 2,78**	60,00 $\pm$ 6,29**	65,32 $\pm$ 2,53**	64,33 $\pm$ 12,12**
p değeri	0,001	0,001	0,001	0,001	0,049

* $p < 0,05$ ve ** $p < 0,01$.

Greft fonksiyonlarına göre oluşturulan AR, EGF, SGF ve AR gelişmeyen grupların $\text{GFH}_{\text{CKD-EPI}}$ değerlerinin karşılaştırılması, ortalama $\pm$ SE olarak grafiklerle gösterilmiştir. AR, EGF ve SGF gruplarının karşılaştırmalı grafiği Şekil 4.7’de, AR ve AR gelişmeyen grupların karşılaştırmalı grafiği Şekil 4.8’de gösterilmiştir.



Şekil 4.7. $\text{GFH}_{\text{CKD-EPI}}$ AR, EGF, SGF grupları (Ortalama $\pm$ SE).

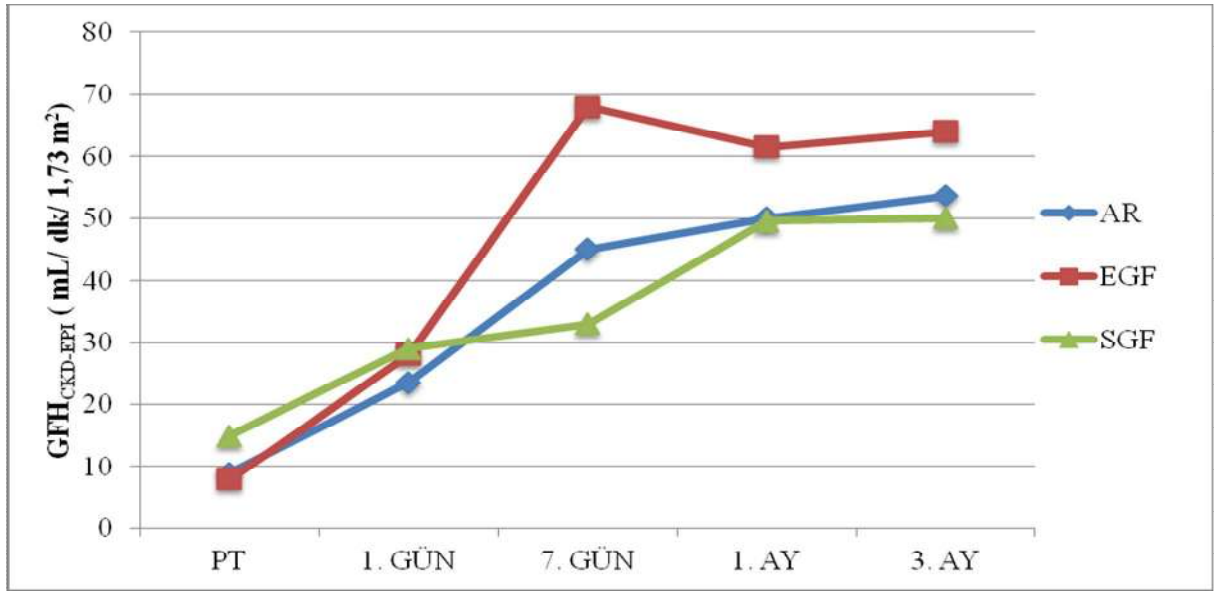


Şekil 4.8. GFH_{CKD-EPI} AR, akut rejeksiyon gelişmeyen hastalar (Ortalama±SE).

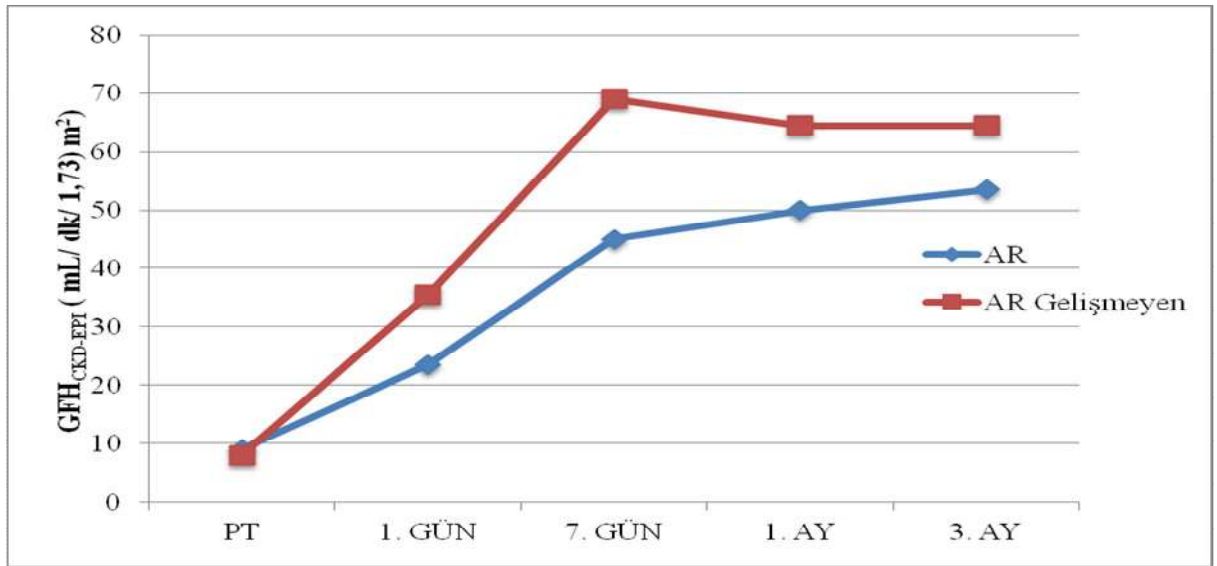
Greft fonksiyonlarına göre oluşturulan AR, EGF, SGF, AR gelişmeyen grupların ve tüm hastaların GFH_{CKD-EPI} medyan değerleri Tablo 4.9’da verilmiştir. AR, EGF ve SGF gruplarının medyan karşılaştırmalı grafiği Şekil 4.9’da, AR ve AR gelişmeyen grupların medyan karşılaştırmalı grafiği Şekil 4.10’da gösterilmiştir.

Tablo 4.9. Greft fonksiyonunu gösteren GFH_{CKD-EPI} değerleri (Medyan).

GFH _{CKD-EPI} (mL/ dk/ 1,73 m ²)	Tüm Hastalar (n= 50)	AR Gelişmeyen (n= 38)	AR (n= 12)	EGF (n= 44)	SGF (n= 6)
PT	8,00	8,00	9,00	8,00	15,00
1. gün	28,00	35,50	23,50	28,00	29,00
7. gün	65,00	69,00	45,00	68,00	33,00
1. ay	59,00	64,50	50,00	61,50	49,50
3. ay	63,50	64,50	53,50	64,00	50,00



Şekil 4.9. GFH_{CKD-EPI} AR, EGF, SGF grupları (Medyan).



Şekil 4.10. GFH_{CKD-EPI} AR, akut rejeksiyon gelişmeyen hastalar (Medyan).

4.1.3. GFH_{C-G}

GFH_{C-G} değerleri, tüm hastalarda ortalama±SE olarak verildi (Tablo 4.10).

Tablo 4.10. Tüm hastalarda GFH_{C-G} değerleri (Ortalama±SE).

GFH _{C-G} (mL/ dk/ 1,73 m ²) Tüm Hastalar (n= 50)	Ortalama (Mean)	Standart Hata (SE)	En Düşük Değer (Min.)	En Yüksek Değer (Max.)
PT	13,20	0,81	5,00	33,40
1. gün	43,34	3,45	16,00	150,90
7. gün	70,21	3,34	11,30	129,40
1. ay	70,39	2,60	35,70	125,80
3. ay	69,45	2,37	41,10	110,50

Tüm hastalarda, GFH_{C-G} değerlerinde zamana göre artma yönünde anlamlı bir değişim gözlemlendi (p= 0,001). Pretransplant değerleri ile 1. gün (p= 0,001), 7. gün (p= 0,001), 1. ay (p= 0,001) ve 3. ay (p= 0,001) değerleri arasında artma yönünde anlamlı bir fark vardı. Ayrıca, 1. gün değerleri ile 7. gün (p= 0,001), 1. ay (p= 0,001) ve 3. ay (p= 0,001) değerleri arasında da artma yönünde anlamlı bir fark gözlemlendi (Tablo 4.11).

Akut rejeksiyon gelişmeyen hasta grubunda, GFH_{C-G} değerlerinde zamana göre artma yönünde anlamlı bir değişim gözlemlendi (p= 0,001). Pretransplant değerleri ile 1. gün (p= 0,001), 7. gün (p= 0,001), 1. ay (p= 0,001) ve 3. ay (p= 0,001) değerleri arasında artma yönünde anlamlı bir fark vardı. Ayrıca, 1. gün değerleri ile 7. gün (p= 0,001), 1. ay (p= 0,001) ve 3. ay (p= 0,001) değerleri arasında da artma yönünde anlamlı bir fark gözlemlendi (Tablo 4.11).

Akut rejeksiyon gelişen grupta, GFH_{C-G} değerlerinde zamana göre artma yönünde anlamlı bir değişim gözlemlendi (p=0,001). Pretransplant değerleri ile 1. gün (p= 0,001), 7. gün (p= 0,001), 1. ay (p= 0,001) ve 3. ay (p= 0,001) değerleri arasında artma yönünde anlamlı bir fark vardı. Ayrıca, 1. gün değerleri ile 7.gün (0,040), 1. ay (p= 0,002) ve 3. ay (p= 0,001) değerleri arasında da artma yönünde anlamlı bir fark gözlemlendi (Tablo 4.11).

EGF grubunda, GFH_{C-G} değerlerinde zamana göre artma yönünde anlamlı bir değişim gözlemlendi (p= 0,001). Pretransplant değerleri ile 1. gün (p= 0,001), 7. gün (p= 0,001), 1. ay (p= 0,001) ve 3. ay (p= 0,001) değerleri arasında artma yönünde anlamlı bir fark vardı. Ayrıca, 1. gün değerleri ile 7. gün (p= 0,001), 1.ay (p= 0,001) ve 3. ay (p= 0,001) değerleri arasında da artma yönünde anlamlı bir fark gözlemlendi (Tablo 4.11).

SGF grubunda, GFH_{C-G} değerlerinde zamana göre artma yönünde anlamlı bir değişim gözlemlendi ($p= 0,022$). Pretransplant değerleri ile 1. gün ($p= 0,008$), 7. gün ($p=0,035$), 1. ay ($p=0,001$) ve 3. ay ($p=0,003$) değerleri arasında artma yönünde anlamlı bir fark vardı. Ayrıca, 1. gün değerleri ile 1. ay değerleri arasında da artma yönünde anlamlı bir fark gözlemlendi ($p= 0,041$) (Tablo 4.11).

AR ve SGF grubu hastalarda, GFH_{C-G} değerleri daha düşük seyretmiştir. GFH_{C-G} değerleri, AR gelişmeyen ve EGF grubu hastalar 7. günde belirgin bir artış gözlenirken, AR ve SGF grubu hastalarda 1. ayda belirgin bir artış gözlenmiştir.

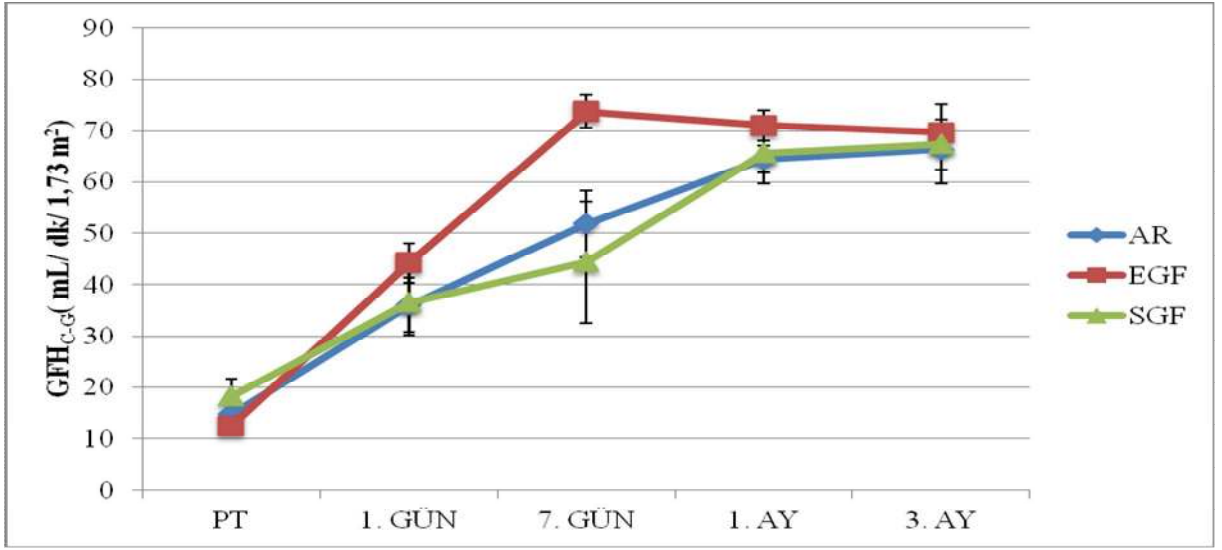
Verilerle ilgili bilgiler, ortalama $\pm$ SE olarak ve p değerleri Tablo 4.11’de verilmiştir.

Tablo 4.11. Greft fonksiyonunu gösteren GFH_{C-G} değerleri (Ortalama $\pm$ SE).

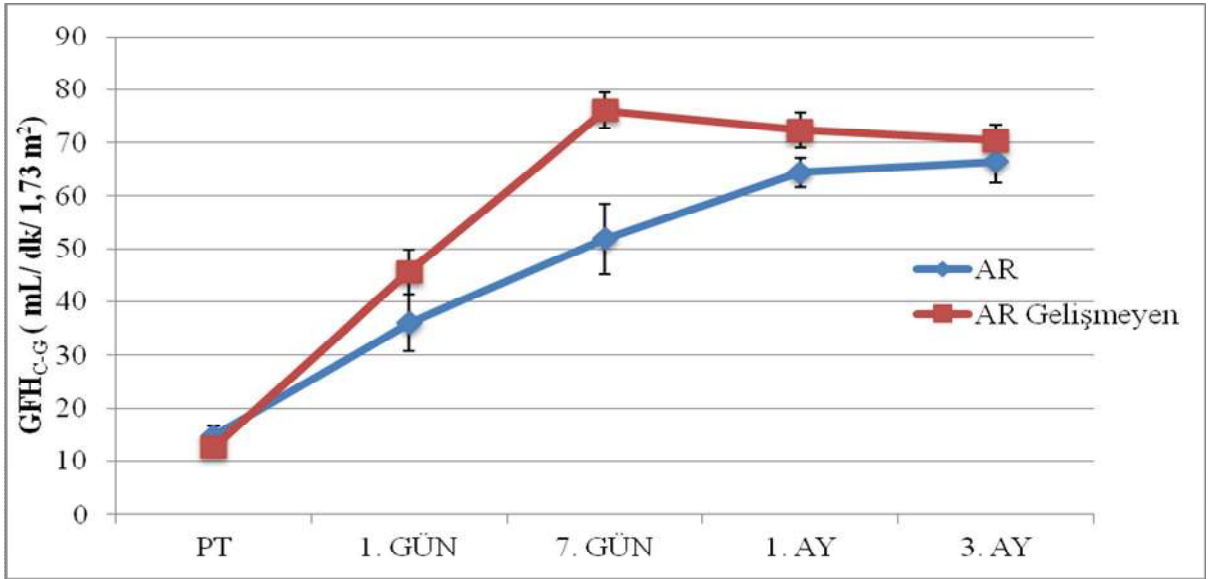
GFH_{C-G} (mL/ dk/ 1,73 m ²)	Tüm Hastalar (n= 50)	AR Gelişmeyen (n= 38)	AR (n= 12)	EGF (n= 44)	SGF (n= 6)
PT	13,20 $\pm$ 0,81	12,71 $\pm$ 0,88	14,74 $\pm$ 1,92	12,50 $\pm$ 0,76	18,32 $\pm$ 3,35
1. gün	43,34 $\pm$ 3,45**	45,64 $\pm$ 4,19**	36,05 $\pm$ 5,27**	44,25 $\pm$ 3,82**	36,65 $\pm$ 6,46**
7. gün	70,21 $\pm$ 3,34**	76,01 $\pm$ 3,40**	51,84 $\pm$ 6,57**	73,72 $\pm$ 3,13**	44,42 $\pm$ 11,85*
1. ay	70,39 $\pm$ 2,60**	72,28 $\pm$ 3,27**	64,42 $\pm$ 2,66**	71,03 $\pm$ 2,85**	65,67 $\pm$ 5,98**
3. ay	69,45 $\pm$ 2,37**	70,40 $\pm$ 2,88**	66,43 $\pm$ 3,90**	69,73 $\pm$ 2,51**	67,43 $\pm$ 7,78**
p değeri	0,001	0,001	0,001	0,001	0,022

* $p < 0,05$ ve ** $p < 0,01$.

Greft fonksiyonlarına göre oluşturulan gruplar AR, EGF, SGF ve AR gelişmeyen grupların GFH_{C-G} değerlerinin karşılaştırılması ortalama $\pm$ SE olarak grafiklerle gösterilmiştir. AR, EGF ve SGF gruplarının karşılaştırmalı grafiği Şekil 4.11’de, AR ve AR gelişmeyen grupların karşılaştırmalı grafiği Şekil 4.12’de gösterilmiştir.



Şekil 4.11. GFH_{C-G} AR, EGF, SGF grupları (Ortalama±SE).

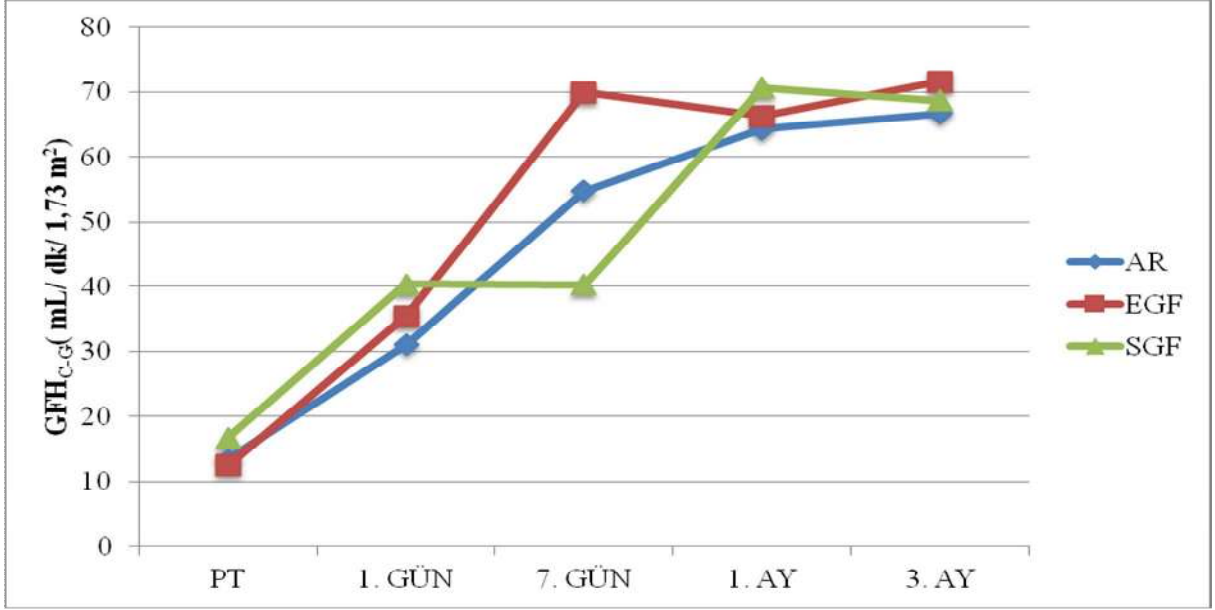


Şekil 4.12. GFH_{C-G} AR, akut rejeksiyon gelişmeyen hastalar (Ortalama±SE).

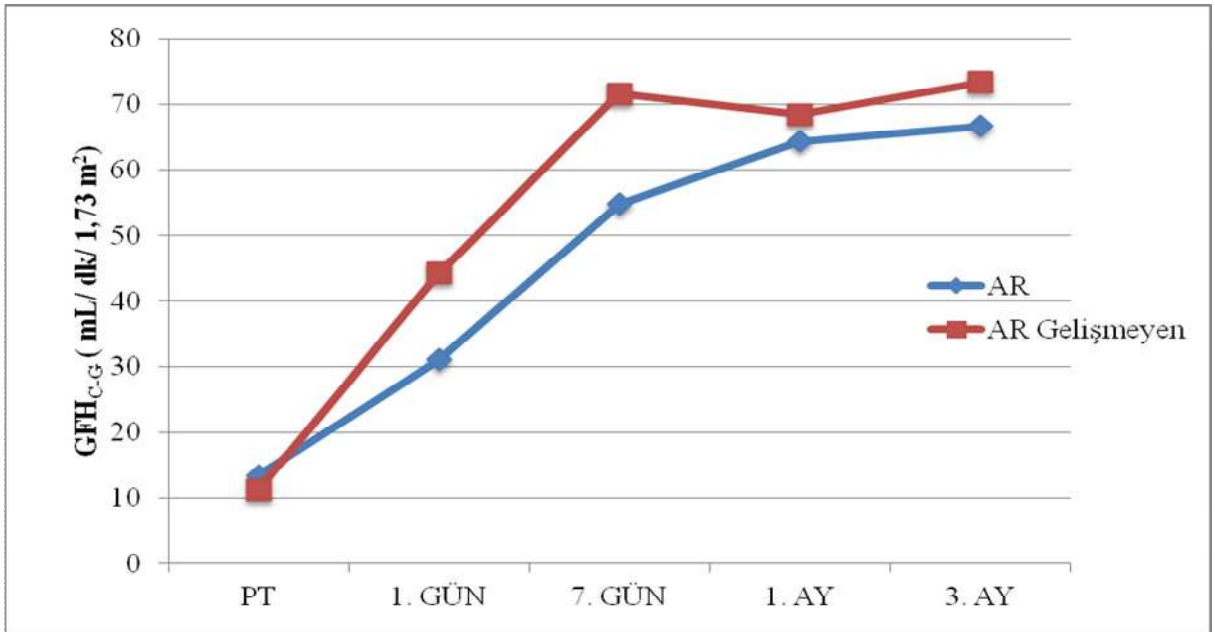
Greft fonksiyonlarına göre oluşturulan AR, EGF, SGF, AR gelişmeyen grupların ve tüm hastaların GFH_{C-G} medyan değerleri Tablo 4.12’de verilmiştir. AR, EGF ve SGF gruplarının medyan karşılaştırılmalı grafiği Şekil 4.13’de, AR ve AR gelişmeyen grupların medyan karşılaştırılmalı grafiği Şekil 4.14’de gösterilmiştir.

Tablo 4.12. Greft fonksiyonunu gösteren GFH_{C-G} değerleri (Medyan).

GFH_{C-G} (mL/ dk/ 1,73 m ²)	Tüm Hastalar (n= 50)	AR Gelişmeyen (n= 38)	AR (n= 12)	EGF (n= 44)	SGF (n= 6)
PT	12,90	11,20	13,40	12,50	16,70
1. gün	36,65	44,30	31,05	44,25	40,35
7. gün	69,85	71,60	54,80	73,72	40,30
1. ay	67,00	68,45	64,30	71,02	70,65
3. ay	70,10	73,35	66,70	69,73	68,65



Şekil 4.13. GFH_{C-G} AR, EGF, SGF grupları (Medyan).



Şekil 4.14. GFH_{C-G} AR, akut rejeksiyon gelişmeyen hastalar (Medyan).

4.1.4. GFH_{Larsson}

GFH_{Larsson} değerleri, tüm hastalarda ortalama±SE olarak verildi (Tablo 4.13).

Tablo 4.13. Tüm hastalarda GFH_{Larsson} değerleri (Ortalama±SE).

GFH _{Larsson} (mL/ dk/ 1,73 m ²) Tüm Hastalar (n= 50)	Ortalama (Mean)	Standart Hata (SE)	En Düşük Değer (Min.)	En Yüksek Değer (Max.)
PT	9,44	0,57	3,50	22,30
1. gün	49,41	2,95	10,40	109,20
7. gün	40,21	2,26	6,20	89,50
1. ay	47,61	1,76	27,80	83,50
3. ay	45,70	1,64	27,00	77,20

Tüm hastalarda, GFH_{Larsson} değerlerinde zamana göre artma yönünde anlamlı bir değişim gözlemlendi (p= 0,001). Pretransplant değerleri ile 1. gün (p= 0,001), 7. gün (p= 0,001), 1. ay (p= 0,001) ve 3. ay (p= 0,001) değerleri arasında artma yönünde anlamlı bir fark vardı. Ayrıca, 1. gün değerleri ile 7. gün (p= 0,001), 1. ay (p= 0,001) ve 3. ay (p= 0,004) değerleri arasında da artma yönünde anlamlı bir fark gözlemlendi (Tablo 4.14).

Akut rejeksiyon gelişmeyen hasta grubunda, GFH_{Larsson} değerlerinde zamana göre artma yönünde anlamlı bir değişim gözlemlendi (p= 0,001). Pretransplant değerleri ile 1. gün (p= 0,001), 7. gün (p= 0,001), 1. ay (p= 0,001) ve 3. ay (p= 0,001) değerleri arasında artma yönünde anlamlı bir fark vardı. Ayrıca, 1. gün değerleri ile 7. gün (p= 0,003) ve 7. gün değerleri ile 1. ay (p= 0,007) değerleri arasında da artma yönünde anlamlı bir fark gözlemlendi (Tablo 4.14).

Akut rejeksiyon gelişen grupta, GFH_{Larsson} değerlerinde zamana göre artma yönünde anlamlı bir değişim gözlemlendi (p=0,001). Pretransplant değerleri ile 1. gün (p= 0,001), 7. gün (p= 0,001), 1. ay (p= 0,001) ve 3. ay (p= 0,001) değerleri arasında artma yönünde anlamlı bir fark vardı. Ayrıca, 1. gün değerleri ile 7. gün (p= 0,027) ve 7. gün değerleri ile 1. ay (p= 0,001), 3. ay (p= 0,004) değerleri arasında da artma yönünde anlamlı bir fark gözlemlendi (Tablo 4.14).

EGF grubunda, GFH_{Larsson} değerlerinde zamana göre artma yönünde anlamlı bir değişim gözlemlendi (p= 0,001). Pretransplant değerleri ile 1. gün (p= 0,001), 7. gün (p= 0,001), 1. ay (p= 0,001) ve 3. ay (p= 0,001) değerleri arasında artma yönünde anlamlı bir fark vardı. Ayrıca, 1. gün değerleri ile 7. gün (p= 0,001) ve 7. gün değerleri ile 1. ay (p= 0,001), 3. ay (p= 0,022) değerleri arasında da artma yönünde anlamlı bir fark gözlemlendi (Tablo 4.14).

SGF grubunda, $GFH_{Larsson}$ değerlerinde zamana göre artma yönünde anlamlı bir değişim gözlemlendi ($p= 0,011$). Pretransplant değerleri ile 1. gün ($p= 0,011$), 7. gün ($p=0,049$), 1. ay ($p=0,001$) ve 3. ay ($p=0,001$) değerleri arasında artma yönünde anlamlı bir fark vardı. Ayrıca, 1. gün değerleri ile 7. gün değerleri arasında da artma yönünde anlamlı bir fark gözlemlendi ($p= 0,017$) (Tablo 4.14).

Bütün hasta gruplarında $GFH_{Larsson}$ değerlerinde 1. günde belirgin bir artış gözlenirken, 7. günde tekrar bir düşme gözlenmiştir. Daha sonra 1. ayda tekrar artış olmuştur. AR ve SGF grubu hastalarda, $GFH_{Larsson}$ değerleri daha düşük seyretmiş, özellikle 7. gündeki azalma bu gruplarda daha belirgin olarak gözlenmiştir.

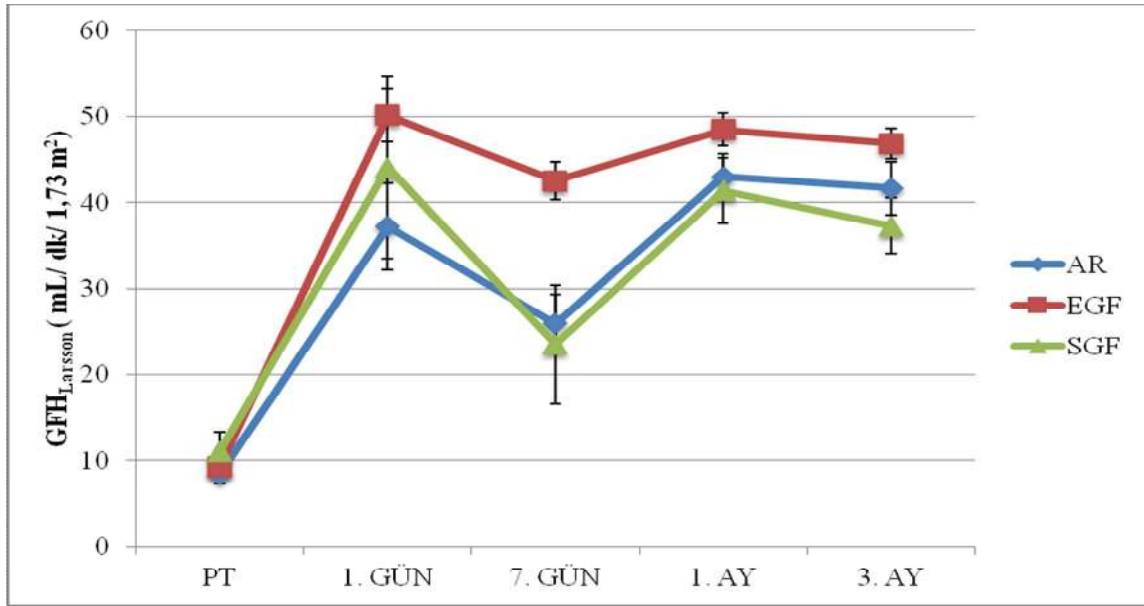
Verilerle ilgili bilgiler, ortalama $\pm$ SE olarak ve p değerleri Tablo 4.14’de verilmiştir.

Tablo 4.14. Greft fonksiyonunu gösteren $GFH_{Larsson}$ değerleri (Ortalama $\pm$ SE).

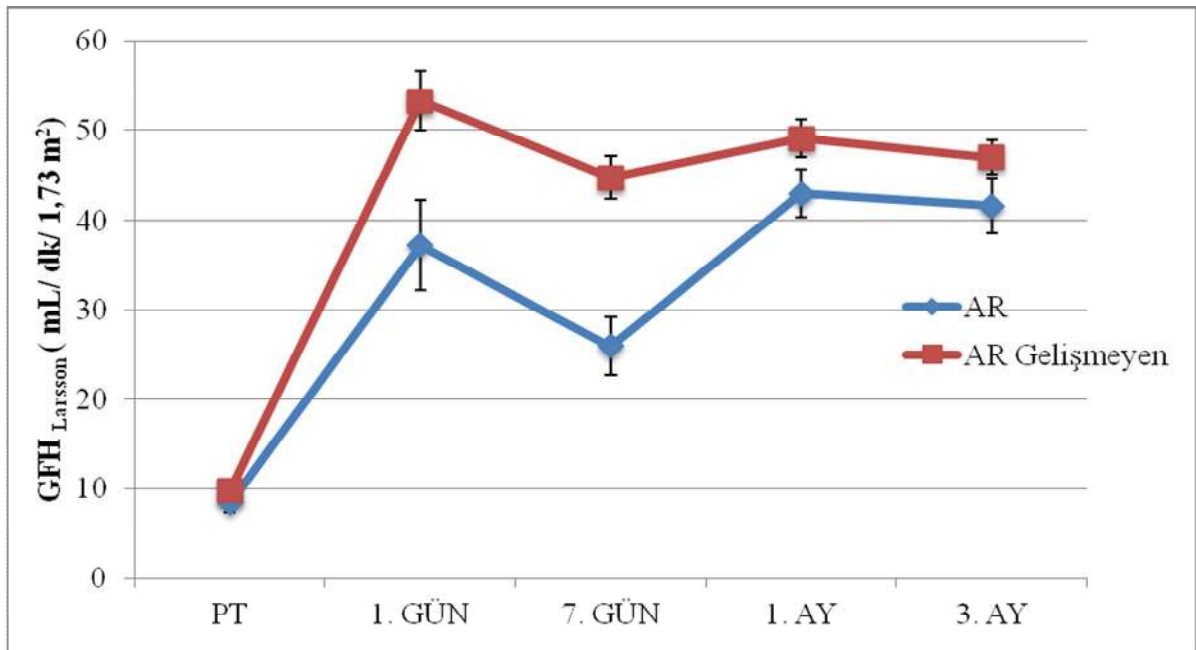
$GFH_{Larsson}$ (mL/ dk/ 1,73 m ²)	Tüm Hastalar (n= 50)	AR Gelişmeyen (n= 38)	AR (n= 12)	EGF (n= 44)	SGF (n= 6)
PT	9,44 $\pm$ 0,57	9,77 $\pm$ 0,68	8,39 $\pm$ 0,98	9,22 $\pm$ 0,58	11,03 $\pm$ 2,29
1. gün	49,41 $\pm$ 2,95**	53,26 $\pm$ 3,33**	37,20 $\pm$ 5,04**	50,14 $\pm$ 3,06**	44,03 $\pm$ 10,60*
7. gün	40,21 $\pm$ 2,26**	44,71 $\pm$ 2,36**	25,95 $\pm$ 3,32**	42,48 $\pm$ 2,21**	23,53 $\pm$ 6,85
1. ay	47,61 $\pm$ 1,76**	49,08 $\pm$ 2,12**	42,96 $\pm$ 2,64**	48,47 $\pm$ 1,91**	41,32 $\pm$ 3,79**
3. ay	45,70 $\pm$ 1,64**	46,99 $\pm$ 1,91**	41,62 $\pm$ 3,03**	46,85 $\pm$ 1,75**	37,27 $\pm$ 3,24**
p değeri	0,001	0,001	0,001	0,001	0,011

* $p < 0,05$ ve ** $p < 0,01$.

Greft fonksiyonlarına göre oluşturulan AR, EGF, SGF ve AR gelişmeyen grupların $GFH_{Larsson}$ değerlerinin karşılaştırılması, ortalama $\pm$ SE olarak grafiklerle gösterilmiştir. AR, EGF ve SGF gruplarının karşılaştırılmalı grafiği Şekil 4.15’de, AR ve AR gelişmeyen grupların karşılaştırılmalı grafiği Şekil 4.16’da gösterilmiştir.



Şekil 4.15. GFH_{Larsson} AR, EGF, SGF grupları (Ortalama±SE).

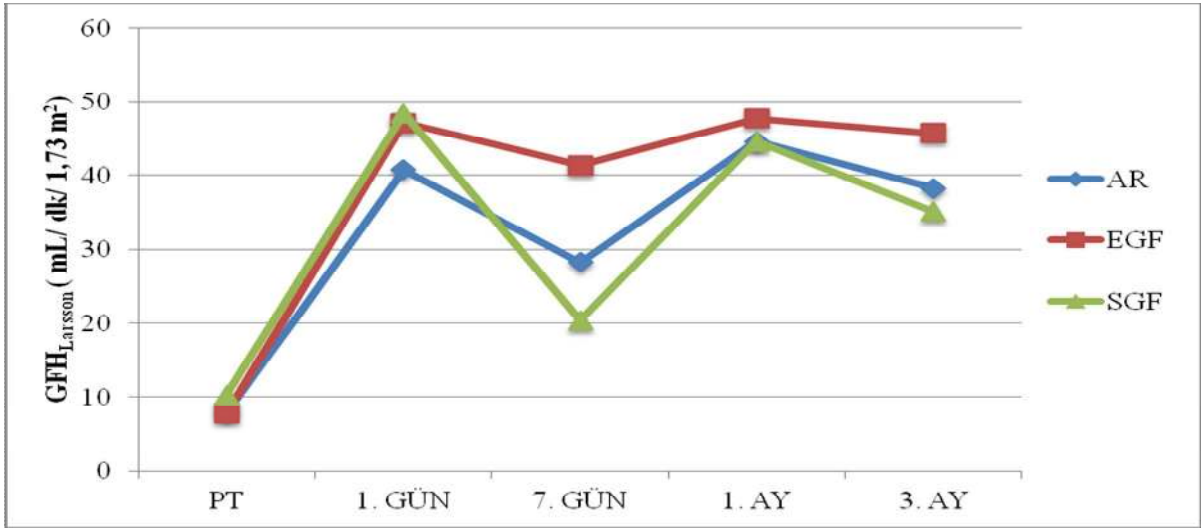


Şekil 4.16. GFH_{Larsson} AR, akut rejeksiyon gelişmeyen hastalar (Ortalama±SE).

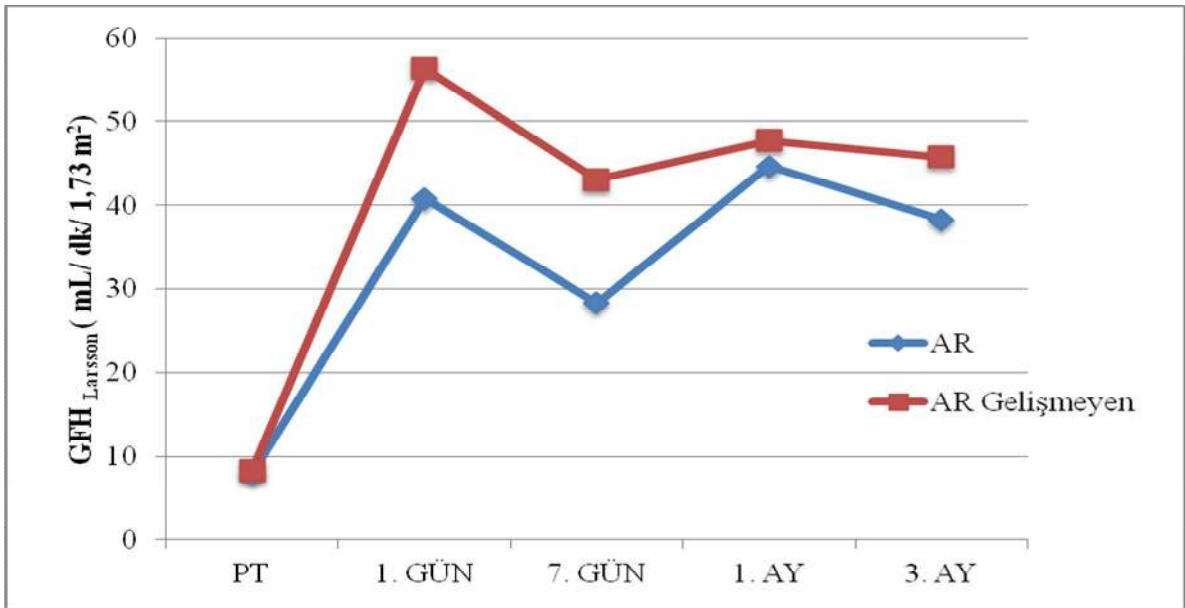
Greft fonksiyonlarına göre oluşturulan AR, EGF, SGF, AR gelişmeyen grupların ve tüm hastaların GFH_{Larsson} medyan değerleri Tablo 4.15’de gösterilmiştir. AR, EGF ve SGF gruplarının medyan karşılaştırılmalı grafiği Şekil 4.17’de, AR ve AR gelişmeyen grupların medyan karşılaştırılmalı grafiği Şekil 4.18’de gösterilmiştir.

Tablo 4.15. Greft fonksiyonunu gösteren $GFH_{Larsson}$ değerleri (Medyan).

$GFH_{Larsson}$ (mL/ dk/ 1,73 m ²)	Tüm Hastalar (n= 50)	AR Gelişmeyen (n= 38)	AR (n= 12)	EGF (n= 44)	SGF (n= 6)
PT	8,25	8,25	7,90	7,75	10,25
1. gün	47,10	56,30	40,75	47,10	48,40
7. gün	39,95	43,00	28,30	41,35	20,45
1. ay	47,10	47,70	44,60	47,70	44,60
3. ay	44,30	45,70	38,25	45,70	35,15



Şekil 4.17. $GFH_{Larsson}$ AR, EGF, SGF grupları (Medyan).



Şekil 4.18. $GFH_{Larsson}$ AR, akut rejeksiyon gelişmeyen hastalar (Medyan).

4.1.5. GFH_{Rule}

GFH_{Rule} değerleri tüm hastalarda, ortalama±SE olarak verildi (Tablo 4.16).

Tablo 4.16. Tüm hastalarda GFH_{Rule} değerleri (Ortalama±SE).

GFH _{Rule} (mL/ dk/ 1,73 m ²) Tüm Hastalar(n= 50)	Ortalama (Mean)	Standart Hata (SE)	En Düşük Değer (Min.)	En Yüksek Değer (Max.)
PT	11,02	0,61	4,50	24,40
1. gün	50,47	2,79	12,20	105,30
7. gün	41,79	2,18	7,50	87,70
1. ay	48,99	1,66	29,90	82,30
3. ay	47,18	1,56	29,10	76,60

Tüm hastalarda, GFH_{Rule} değerlerinde zamana göre artma yönünde anlamlı bir değişim gözlendi (p= 0,001). Pretransplant değerleri ile 1. gün (p= 0,001), 7. gün (p= 0,001), 1. ay (p= 0,001) ve 3. ay (p= 0,001) değerleri arasında artma yönünde anlamlı bir fark vardı. Ayrıca, 1. gün değerleri ile 7. gün (p= 0,001), 1. ay (p= 0,001) ve 3. ay (p= 0,003) değerleri arasında da artma yönünde anlamlı bir fark gözlendi (Tablo 4.17).

Akut rejeksiyon gelişmeyen hasta grubunda, GFH_{Rule} değerlerinde zamana göre artma yönünde anlamlı bir değişim gözlendi (p= 0,001). Pretransplant değerleri ile 1. gün (p= 0,001), 7. gün (p= 0,001), 1. ay (p= 0,001) ve 3. ay (p= 0,001) değerleri arasında artma yönünde anlamlı bir fark vardı. Ayrıca 1. gün değerleri ile 7. gün (p= 0,003) ve 7. gün değerleri ile 1. ay (p= 0,006) değerleri arasında da artma yönünde anlamlı bir fark gözlendi (Tablo 4.17).

Akut rejeksiyon gelişen grupta, GFH_{Rule} değerlerinde zamana göre artma yönünde anlamlı bir değişim gözlendi (p=0,001). Pretransplant değerleri ile 1. gün (p= 0,001), 7. gün (p= 0,001), 1. ay (p= 0,001) ve 3. ay (p= 0,001) değerleri arasında artma yönünde anlamlı bir fark vardı. Ayrıca, 1. gün değerleri ile 7. gün (p= 0,029) ve 7. gün değerleri ile 1. ay (p= 0,001), 3. ay (p= 0,004) değerleri arasında da artma yönünde anlamlı bir fark gözlendi (Tablo 4.17).

EGF grubunda, GFH_{Rule} değerlerinde zamana göre artma yönünde anlamlı bir değişim gözlendi (p= 0,001). Pretransplant değerleri ile 1. gün (p= 0,001), 7. gün (p= 0,001), 1. ay (p= 0,001) ve 3. ay (p= 0,001) değerleri arasında artma yönünde anlamlı bir fark vardı. Ayrıca, 1. gün değerleri ile 7. gün (p= 0,001) ve 7. gün değerleri ile 1. ay (p= 0,001), 3. ay (p= 0,020) değerleri arasında da artma yönünde anlamlı bir fark gözlendi (Tablo 4.17).

SGF grubunda, GFH_{Rule} değerlerinde zamana göre artma yönünde anlamlı bir değişim gözlemlendi ($p= 0,010$). Pretransplant değerleri ile 1. gün ($p= 0,010$), 7. gün ($p=0,047$), 1. ay ($p=0,001$) ve 3. ay ($p=0,001$) değerleri arasında artma yönünde anlamlı bir fark vardı. Ayrıca 1. gün değerleri ile 7. gün ($p= 0,017$) ve 7. gün değerleri ile 1. ay ($p=0,023$) değerleri arasında da artma yönünde anlamlı bir fark gözlemlendi (Tablo 4.17).

Bütün hasta gruplarında GFH_{Rule} değerlerinde 1. günde belirgin bir artış gözlenirken, 7. günde tekrar bir düşme gözlenmiştir. Daha sonra 1. ayda tekrar artış olmuştur. AR ve SGF grubu hastalarda, GFH_{Rule} değerleri daha düşük seyretmiş, özellikle 7. gündeki azalma bu gruplarda daha belirgin olarak gözlenmiştir.

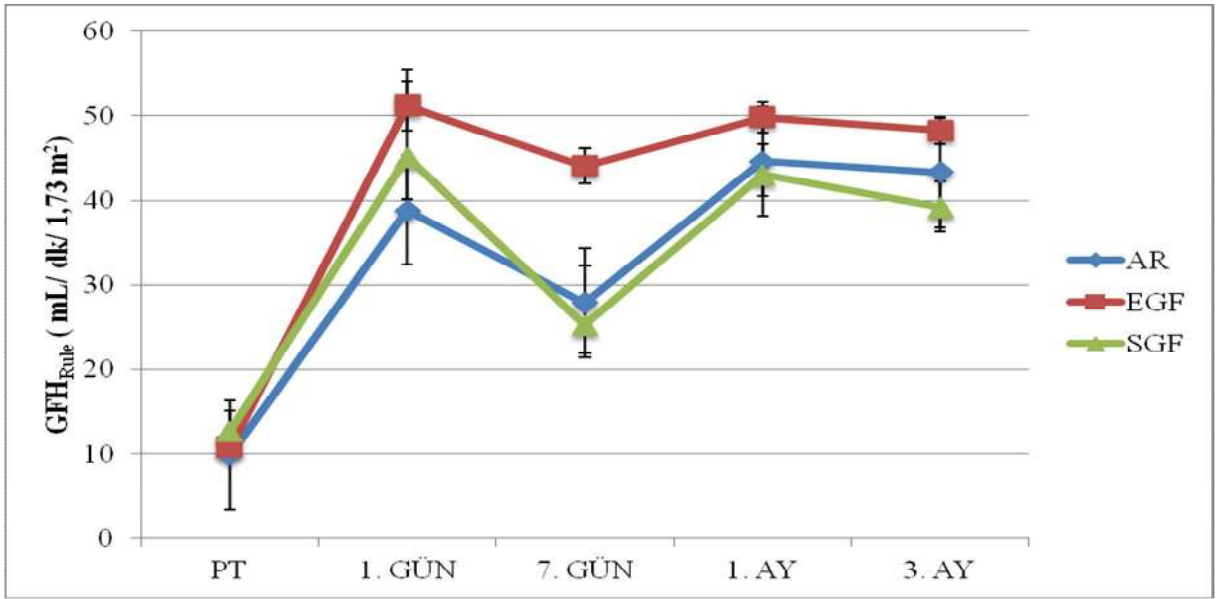
Verilerle ilgili bilgiler, ortalama $\pm$ SE olarak ve p değerleri Tablo 4.17’de verilmiştir.

Tablo 4.17. Greft fonksiyonunu gösteren GFH_{Rule} değerleri (Ortalama $\pm$ SE).

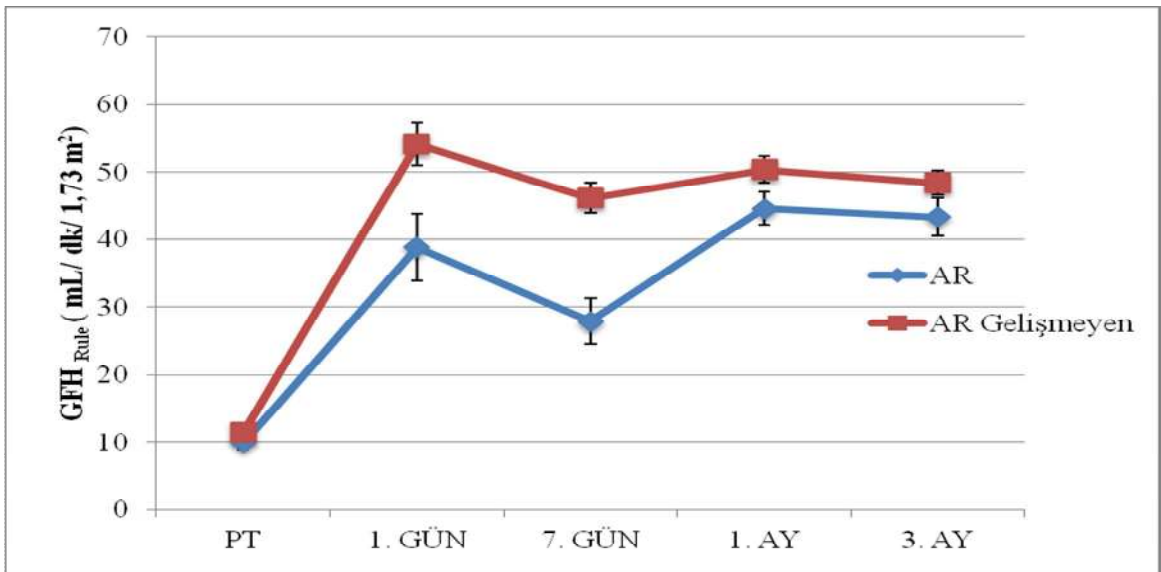
GFH_{Rule} (mL/ dk/ 1,73 m ²)	Tüm Hastalar (n= 50)	AR Gelişmeyen (n= 38)	AR (n= 12)	EGF (n= 44)	SGF (n= 6)
PT	11,02 $\pm$ 0,61	11,38 $\pm$ 0,73	9,90 $\pm$ 1,06	10,80 $\pm$ 0,61	12,68 $\pm$ 2,44
1. GÜN	50,47 $\pm$ 2,79**	54,16 $\pm$ 3,12**	38,80 $\pm$ 4,93**	51,20 $\pm$ 2,88**	45,10 $\pm$ 10,27*
7. GÜN	41,79 $\pm$ 2,18**	46,17 $\pm$ 2,24**	27,89 $\pm$ 3,37**	44,04 $\pm$ 2,10**	25,27 $\pm$ 6,92*
1. AY	48,99 $\pm$ 1,66**	50,38 $\pm$ 2,00**	44,60 $\pm$ 2,53**	49,80 $\pm$ 1,80**	43,03 $\pm$ 3,66**
3. AY	47,18 $\pm$ 1,56**	48,41 $\pm$ 1,81**	43,29 $\pm$ 2,88**	48,27 $\pm$ 1,66**	39,15 $\pm$ 3,11**
p değeri	0,001	0,001	0,001	0,001	0,01

*p < 0,05 ve **p < 0,01.

Greft fonksiyonlarına göre oluşturulan AR, EGF, SGF ve AR gelişmeyen grupların GFH_{Rule} değerlerinin karşılaştırılması, ortalama $\pm$ SE olarak grafiklerle gösterilmiştir. AR, EGF ve SGF gruplarının karşılaştırılmalı grafiği Şekil 4.19’da, AR ve AR gelişmeyen grupların karşılaştırılmalı grafiği Şekil 4.20’de gösterilmiştir.



Şekil 4.19. GFH_{Rule} AR, EGF, SGF grupları (Ortalama $\pm$ SE).

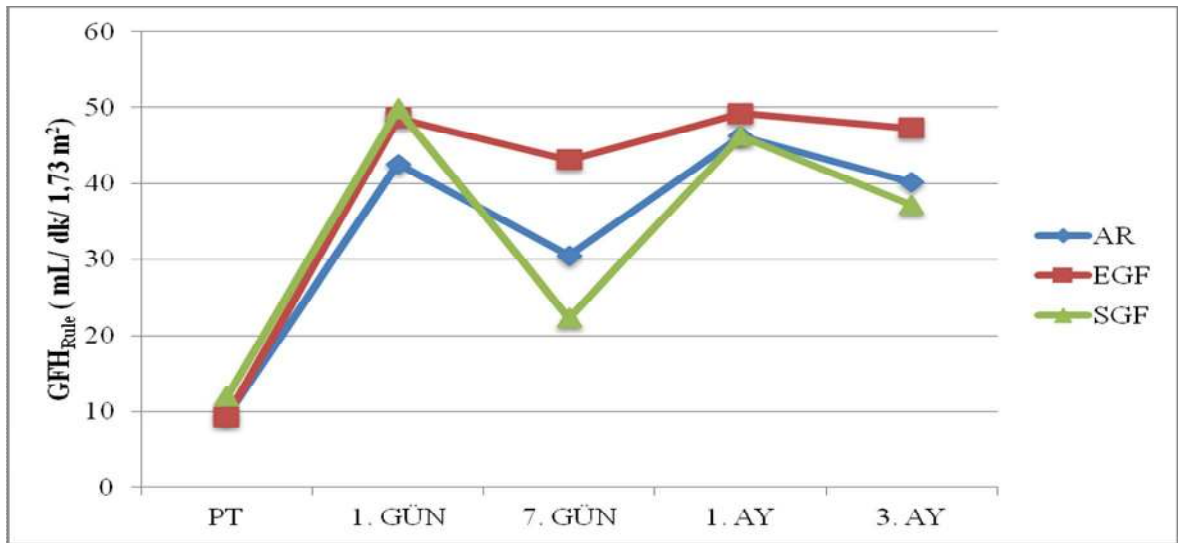


Şekil 4.20. GFH_{Rule} AR, akut rejeksiyon gelişmeyen hastalar (Ortalama $\pm$ SE).

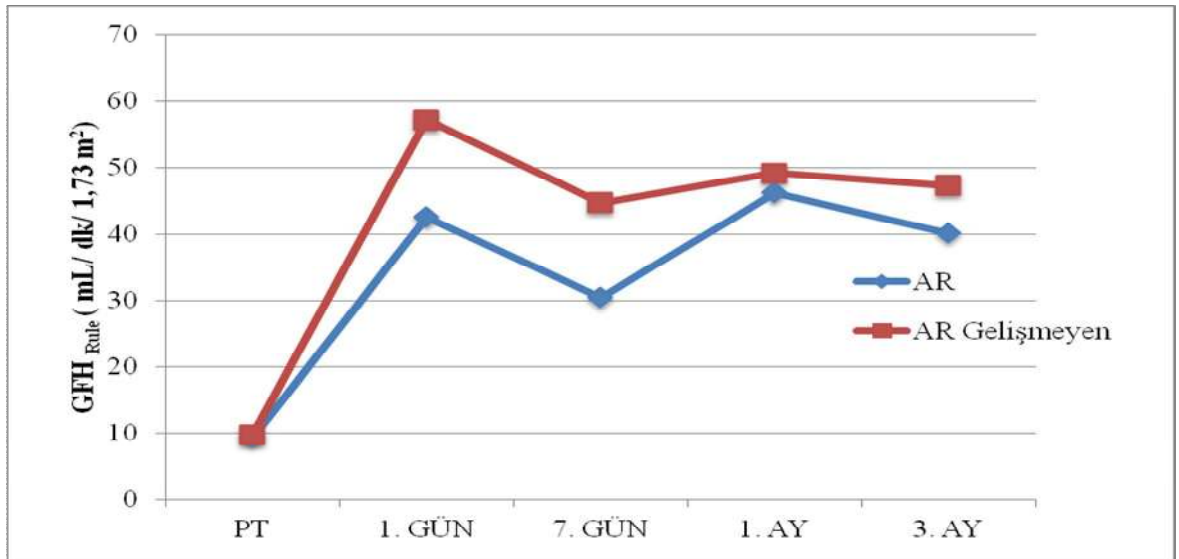
Greft fonksiyonlarına göre oluşturulan AR, EGF, SGF, AR gelişmeyen grupların ve tüm hastaların GFH_{Rule} medyan değerleri Tablo 4.18’de verilmiştir. AR, EGF ve SGF gruplarının medyan karşılaştırılmalı grafiği Şekil 4.21’de, AR ve AR gelişmeyen grupların medyan karşılaştırılmalı grafiği Şekil 4.22’de gösterilmiştir.

Tablo 4.18. Greft fonksiyonunu gösteren GFH_{Rule} değerleri (Medyan).

GFH_{Rule} (mL/ dk/ 1,73 m ²)	Tüm Hastalar (n= 50)	AR Gelişmeyen (n= 38)	AR (n= 12)	EGF (n= 44)	SGF (n= 6)
PT	9,80	9,80	9,40	9,25	11,95
1. gün	48,60	57,25	42,60	48,60	49,80
7. gün	41,85	44,70	30,45	43,15	22,35
1. ay	48,60	49,20	46,25	49,20	46,25
3. ay	45,95	47,30	40,15	47,30	37,15



Şekil 4.21. GFH_{Rule} AR, EGF, SGF grupları (Medyan).



Şekil 4.22. GFH_{Rule} AR, akut rejeksiyon gelişmeyen hastalar (Medyan).

Akut rejeksiyon gelişmeyen hasta grubu ile EGF grubu hastaların GFH değerleri, AR ve SGF grubu hastalara göre transplantasyon sonrası tüm zaman dilimlerinde daha yüksek seyretti. Transplantasyon sonrası, kreatinin bazlı GFH’lerde 7. günde, sistatin bazlı GFH’lerde 1. günde belirgin bir artış gözlemlendi. Transplantasyon sonrası tüm zaman dilimlerinde, sistatin bazlı GFH değerleri, kreatinin bazlı GFH değerlerine göre daha düşük seyretti.

4.1.6. GFH Değerlerinin Korelasyonu

Tüm hastalara ait veriler ortalama $\pm$ SE olarak ve p değerleri Tablo 4.19’da verilmiştir.

Tablo 4.19. Tüm hastaların GFH_{MDRD}, GFH_{CKD-EPI}, GFH_{C-G}, GFH_{Larsson} ve GFH_{Rule} değerleri (Ortalama $\pm$ SE).

Tüm Hastalar (n= 50)	GFH _{MDRD}	GFH _{CKD-EPI}	GFH _{C-G}	GFH _{Larsson}	GFH _{Rule}
PT	9,06 $\pm$ 0,54	8,72 $\pm$ 0,56	13,20 $\pm$ 0,81	9,44 $\pm$ 0,57	11,02 $\pm$ 0,61
1. gün	35,82 $\pm$ 3,19**	36,58 $\pm$ 3,28**	43,34 $\pm$ 3,45**	49,41 $\pm$ 2,95**	50,47 $\pm$ 2,79**
7. gün	63,58 $\pm$ 3,33**	66,60 $\pm$ 3,64**	70,21 $\pm$ 3,34**	40,21 $\pm$ 2,26**	41,79 $\pm$ 2,18**
1. ay	63,92 $\pm$ 2,88**	66,96 $\pm$ 3,17**	70,39 $\pm$ 2,60**	47,61 $\pm$ 1,76**	48,99 $\pm$ 1,66**
3. ay	62,26 $\pm$ 2,33**	65,20 $\pm$ 2,60**	69,45 $\pm$ 2,37**	45,70 $\pm$ 1,64**	47,18 $\pm$ 1,56**
p değeri	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001

*p < 0,05 ve **p < 0,01.

Pretransplant, GFH_{MDRD} ile GFH_{CKD-EPI} (r= 0.988, p= 0.001), GFH_{C-G} (r= 0.874, p= 0.001), GFH_{Larsson} (r= 0.710, p= 0.001) ve GFH_{Rule} (r=0.704, p= 0.001) arasında anlamlı güçlü bir korelasyon gözlemlendi. GFH_{CKD-EPI} ile GFH_{C-G} (r= 0.885, p= 0.001), GFH_{Larsson} (r= 0.737, p= 0.001) ve GFH_{Rule} (r=0.732, p= 0.001) arasında da anlamlı güçlü bir korelasyon vardı. GFH_{C-G} ile GFH_{Larsson} (r= 0.746, p= 0.001) ve GFH_{Rule} (r=0.743, p= 0.001) arasında da anlamlı güçlü bir korelasyon gözlemlendi. GFH_{Larsson} ile GFH_{Rule} arasında da anlamlı güçlü bir korelasyon vardı (r= 1.000, p= 0.001) (Tablo 4.20).

Tablo 4.20. Pretransplant GFH_{MDRD}, GFH_{CKD-EPI}, GFH_{C-G}, GFH_{Larsson} ve GFH_{Rule} değerlerinin birbirleriyle korelasyonu.

PT(n= 50)	GFH _{MDRD}	GFH _{CKD-EPI}	GFH _{C-G}	GFH _{Larsson}	GFH _{Rule}
GFH _{MDRD}	r = 1.000, p = .	0.988**, 0.001	0.874**, 0.001	0.710**, 0.001	0.704**, 0.001
GFH _{CKD-EPI}	0.988**, 0.001	1.000, .	0.885**, 0.001	0.737**, 0.001	0.732**, 0.001
GFH _{C-G}	0.874**, 0.001	0.885**, 0.001	1.000, .	0.746**, 0.001	0.743**, 0.001
GFH _{Larsson}	0.710**, 0.001	0.737**, 0.001	0.746**, 0.001	1.000, .	1.000**, .
GFH _{Rule}	0.704**, 0.001	0.732**, 0.001	0.743**, 0.001	1.000**, .	1.000, .

*r→ orta düzeyde korelasyon, **r→ güçlü korelasyon.

1. gün, GFH_{MDRD} ile GFH_{CKD-EPI} ($r = 0.988$, $p = 0.001$), GFH_{C-G} ($r = 0.885$, $p = 0.001$), GFH_{Larsson} ($r = 0.666$, $p = 0.001$) ve GFH_{Rule} ($r = 0.666$, $p = 0.001$) arasında anlamlı güçlü bir korelasyon gözlemlendi. GFH_{CKD-EPI} ile GFH_{C-G} ($r = 0.885$, $p = 0.001$), GFH_{Larsson} ($r = 0.670$, $p = 0.001$) ve GFH_{Rule} ($r = 0.670$, $p = 0.001$) arasında da anlamlı güçlü bir korelasyon vardı. GFH_{C-G} ile GFH_{Larsson} ($r = 0.539$, $p = 0.001$) ve GFH_{Rule} ($r = 0.539$, $p = 0.001$) arasında da anlamlı güçlü bir korelasyon gözlemlendi. GFH_{Larsson} ile GFH_{Rule} arasında da anlamlı güçlü bir korelasyon vardı ($r = 1.000$, $p = 0.001$) (Tablo 4.21).

Tablo 4.21. 1. gün GFH_{MDRD}, GFH_{CKD-EPI}, GFH_{C-G}, GFH_{Larsson} ve GFH_{Rule} değerlerinin birbirleriyle korelasyonu.

1. gün (n= 50)	GFH _{MDRD}	GFH _{CKD-EPI}	GFH _{C-G}	GFH _{Larsson}	GFH _{Rule}
GFH _{MDRD}	$r = 1.000$, $p = .$	0.998**, 0.001	0.885**, 0.001	0.666**, 0.001	0.666**, 0.001
GFH _{CKD-EPI}	0.998**, 0.001	1.000, .	0.885**, 0.001	0.670**, 0.001	0.670**, 0.001
GFH _{C-G}	0.885**, 0.001	0.885**, 0.001	1.000, .	0.539**, 0.001	0.539**, 0.001
GFH _{Larsson}	0.666**, 0.001	0.670**, 0.001	0.539**, 0.001	1.000, .	1.000**, .
GFH _{Rule}	0.666**, 0.001	0.670**, 0.001	0.539**, 0.001	1.000**, .	1.000, .

* $r \rightarrow$ orta düzeyde korelasyon, ** $r \rightarrow$ güçlü korelasyon

7. gün, GFH_{MDRD} ile GFH_{CKD-EPI} ($r = 0.997$, $p = 0.001$), GFH_{C-G} ($r = 0.828$, $p = 0.001$), GFH_{Larsson} ($r = 0.834$, $p = 0.001$) ve GFH_{Rule} ($r = 0.838$, $p = 0.001$) arasında anlamlı güçlü bir korelasyon gözlemlendi. GFH_{CKD-EPI} ile GFH_{C-G} ($r = 0.828$, $p = 0.001$), GFH_{Larsson} ($r = 0.846$, $p = 0.001$) ve GFH_{Rule} ($r = 0.849$, $p = 0.001$) arasında da anlamlı güçlü bir korelasyon vardı. GFH_{C-G} ile GFH_{Larsson} ($r = 0.709$, $p = 0.001$) ve GFH_{Rule} ($r = 0.715$, $p = 0.001$) arasında da anlamlı güçlü bir korelasyon gözlemlendi. GFH_{Larsson} ile GFH_{Rule} arasında da anlamlı güçlü bir korelasyon vardı ($r = 1.000$, $p = 0.001$) (Tablo 4.22).

Tablo 4.22. 7. gün GFH_{MDRD}, GFH_{CKD-EPI}, GFH_{C-G}, GFH_{Larsson} ve GFH_{Rule} değerlerinin birbirleriyle korelasyonu.

7. gün (n= 50)	GFH _{MDRD}	GFH _{CKD-EPI}	GFH _{C-G}	GFH _{Larsson}	GFH _{Rule}
GFH _{MDRD}	$r = 1.000$, $p = .$	0.997**, 0.001	0.828**, 0.001	0.834**, 0.001	0.838**, 0.001
GFH _{CKD-EPI}	0.997**, 0.001	1.000, .	0.828**, 0.001	0.846**, 0.001	0.849**, 0.001
GFH _{C-G}	0.828**, 0.001	0.828**, 0.001	1.000, .	0.709**, 0.001	0.715**, 0.001
GFH _{Larsson}	0.834**, 0.001	0.846**, 0.001	0.709**, 0.001	1.000, .	1.000**, 0.001
GFH _{Rule}	0.838**, 0.001	0.849**, 0.001	0.715**, 0.001	1.000**, 0.001	1.000, .

* $r \rightarrow$ orta düzeyde korelasyon, ** $r \rightarrow$ güçlü korelasyon

1. ay, GFH_{MDRD} ile $GFH_{CKD-EPI}$ ($r = 0.992$, $p = 0.001$), GFH_{C-G} ($r = 0.700$, $p = 0.001$), $GFH_{Larsson}$ ($r = 0.553$, $p = 0.001$) ve GFH_{Rule} ($r = 0.553$, $p = 0.001$) arasında anlamlı güçlü bir korelasyon gözlemlendi. $GFH_{CKD-EPI}$ ile GFH_{C-G} ($r = 0.729$, $p = 0.001$), $GFH_{Larsson}$ ($r = 0.548$, $p = 0.001$) ve GFH_{Rule} ($r = 0.548$, $p = 0.001$) arasında da anlamlı güçlü bir korelasyon vardı. GFH_{C-G} ile $GFH_{Larsson}$ ($r = 0.527$, $p = 0.001$) ve GFH_{Rule} ($r = 0.527$, $p = 0.001$) arasında da anlamlı güçlü bir korelasyon gözlemlendi. $GFH_{Larsson}$ ile GFH_{Rule} arasında da anlamlı güçlü bir korelasyon vardı ($r = 1.000$, $p = 0.001$) (Tablo 4.23).

Tablo 4.23. 1. ay GFH_{MDRD} , $GFH_{CKD-EPI}$, GFH_{C-G} , $GFH_{Larsson}$ ve GFH_{Rule} değerlerinin birbirleriyle korelasyonu.

1. ay (n= 50)	GFH_{MDRD}	$GFH_{CKD-EPI}$	GFH_{C-G}	$GFH_{Larsson}$	GFH_{Rule}
GFH_{MDRD}	$r = 1.000$, $p = .$	0.992^{**} , 0.001	0.700^{**} , 0.001	0.553^{**} , 0.001	0.553^{**} , 0.001
$GFH_{CKD-EPI}$	0.992^{**} , 0.001	1.000 , $.$	0.729^{**} , 0.001	0.548^{**} , 0.001	0.548^{**} , 0.001
GFH_{C-G}	0.700^{**} , 0.001	0.729^{**} , 0.001	1.000 , $.$	0.527^{**} , 0.001	0.527^{**} , 0.001
$GFH_{Larsson}$	0.553^{**} , 0.001	0.548^{**} , 0.001	0.527^{**} , 0.001	1.000 , $.$	1.000^{**} , $.$
GFH_{Rule}	0.553^{**} , 0.001	0.548^{**} , 0.001	0.527^{**} , 0.001	1.000^{**} , $.$	1.000 , $.$

* $r \rightarrow$ orta düzeyde korelasyon, ** $r \rightarrow$ güçlü korelasyon.

3. ay, GFH_{MDRD} ile $GFH_{CKD-EPI}$ ($r = 0.995$, $p = 0.001$), GFH_{C-G} ($r = 0.618$, $p = 0.001$), $GFH_{Larsson}$ ($r = 0.478$, $p = 0.001$) ve GFH_{Rule} ($r = 0.480$, $p = 0.001$) arasında anlamlı güçlü bir korelasyon gözlemlendi. $GFH_{CKD-EPI}$ ile GFH_{C-G} ($r = 0.624$, $p = 0.001$), $GFH_{Larsson}$ ($r = 0.486$, $p = 0.001$) ve GFH_{Rule} ($r = 0.488$, $p = 0.001$) arasında da anlamlı güçlü bir korelasyon vardı. GFH_{C-G} ile $GFH_{Larsson}$ ($r = 0.411$, $p = 0.001$) ve GFH_{Rule} ($r = 0.415$, $p = 0.001$) arasında da anlamlı güçlü bir korelasyon gözlemlendi. $GFH_{Larsson}$ ile GFH_{Rule} arasında da anlamlı güçlü bir korelasyon vardı ($r = 1.000$, $p = 0.001$) (Tablo 4.24).

Tablo 4.24. 3. ay GFH_{MDRD} , $GFH_{CKD-EPI}$, GFH_{C-G} , $GFH_{Larsson}$ ve GFH_{Rule} değerlerinin birbirleriyle korelasyonu.

3. ay (n= 50)	GFH_{MDRD}	$GFH_{CKD-EPI}$	GFH_{C-G}	$GFH_{Larsson}$	GFH_{Rule}
GFH_{MDRD}	$r = 1.000$, $p = .$	0.995^{**} , 0.001	0.618^{**} , 0.001	0.478^{**} , 0.001	0.480^{**} , 0.001
$GFH_{CKD-EPI}$	0.995^{**} , 0.001	1.000 , $.$	0.624^{**} , 0.001	0.486^{**} , 0.001	0.488^{**} , 0.001
GFH_{C-G}	0.618^{**} , 0.001	0.624^{**} , 0.001	1.000 , $.$	0.411^{**} , 0.003	0.415^{**} , 0.003
$GFH_{Larsson}$	0.478^{**} , 0.001	0.486^{**} , 0.001	0.411^{**} , 0.003	1.000 , $.$	1.000^{**} , 0.001
GFH_{Rule}	0.480^{**} , 0.001	0.488^{**} , 0.001	0.415^{**} , 0.003	1.000^{**} , 0.001	1.000 , $.$

* $r \rightarrow$ orta düzeyde korelasyon, ** $r \rightarrow$ güçlü korelasyon.

4.2. Biyobelirteçler

4.2.1. IL-18 (Interleukin-18) Düzeyleri

4.2.1.1. Serum IL-18 Düzeyleri

IL-18'in serum değerleri, tüm hastalarda ortalama $\pm$ SE olarak verildi (Tablo 4.25).

Tablo 4.25. Tüm hastalarda IL-18 serum değerleri (Ortalama $\pm$ SE).

Serum IL-18 (pg/ml) Tüm Hastalar(n= 50)	Ortalama (Mean)	Standart Hata (SE)	En Düşük Değer (Min.)	En Yüksek Değer (Max.)
PT	721,22	80,25	0,24	2377,80
1. gün	644,90	84,19	0,20	2671,20
7. gün	523,36	75,47	0,10	1801,40
1. ay	460,98	83,27	0,16	2441,80
3. ay	292,33	52,20	0,30	1732,00

Tüm hastalarda, serumda ölçülen IL-18 düzeylerinde zamana göre azalma yönünde anlamlı bir değişim gözlemlendi ($p= 0,001$). Pretransplant serum IL-18 düzeyleri ile 1. gün serum IL-18 düzeyleri arasında anlamlı bir değişim gözlenmedi ($p > 0,05$). Pretransplant serum IL-18 düzeyleri ile 7. gün ($p= 0,040$), 1. ay ($p= 0,021$), 3. ay ($p= 0,001$) serum IL-18 düzeyleri arasında azalma yönünde anlamlı bir değişim vardı. Ayrıca, 1. gün serum IL-18 düzeyleri ile 3. ay ($p= 0,001$), 7. gün serum IL-18 düzeyleri ile 3. ay ($p= 0,008$) ve 1. ay serum IL-18 düzeyleri ile 3. ay ($p= 0,028$) serum IL-18 düzeyleri arasında da azalma yönünde anlamlı bir fark gözlemlendi (Tablo 4.26).

Akut rejeksiyon gelişmeyen hasta grubunda, serumda ölçülen IL-18 düzeylerinde zamana göre azalma yönünde anlamlı bir değişim gözlemlendi ($p= 0,007$). Pretransplant serum IL-18 düzeyleri ile 1. gün, 7. gün ve 1. ay serum IL-18 düzeyleri arasında anlamlı bir değişim gözlenmedi ($p > 0,05$). Pretransplant serum IL-18 düzeyleri ile 3. ay serum IL-18 düzeyleri arasında azalma yönünde anlamlı bir değişim vardı ($p=0,001$). Ayrıca, 1. gün serum IL-18 düzeyleri ile 3. ay ($p= 0,012$) serum IL-18 düzeyleri arasında da azalma yönünde anlamlı bir fark gözlemlendi (Tablo 4.26).

Akut rejeksiyon gelişen grupta, serumda ölçülen IL-18 düzeylerinde zamana göre azalma yönünde anlamlı bir değişim gözlemlendi ($p=0,017$). Pretransplant serum IL-18 düzeyleri ile 1. gün, 7. gün ve 1. ay serum IL-18 düzeyleri arasında anlamlı bir değişim gözlenmedi ($p > 0,05$). Pretransplant serum IL-18 düzeyleri ile 3. ay serum IL-18 düzeyleri arasında azalma yönünde anlamlı bir değişim vardı ($p=0,004$). Ayrıca, 1. gün serum IL-18

düzeyleri ile 3. ay ($p= 0,012$) ve 7. gün serum IL 18 düzeyleri ile 3. ay ($p=0,004$) serum IL-18 düzeyleri arasında da azalma yönünde anlamlı bir fark gözlemlendi (Tablo 4.26).

EGF grubunda, serumda ölçülen IL-18 düzeylerinde zamana göre azalma yönünde anlamlı bir değişim gözlemlendi ($p= 0,004$). Pretransplant serum IL-18 düzeyleri ile 1. gün, 7. gün ve 1. ay serum IL-18 düzeyleri arasında anlamlı bir değişim gözlemlenmedi ($p >0,05$). Pretransplant serum IL-18 düzeyleri ile 3. ay serum IL-18 düzeyleri arasında azalma yönünde anlamlı bir değişim vardı ($p=0,001$). Ayrıca, 1. gün serum IL-18 düzeyleri ile 3. ay ($p= 0,001$) ve 7. gün serum IL-18 düzeyleri ile 3. ay ($p= 0,03$) serum IL-18 düzeyleri arasında da azalma yönünde anlamlı bir fark gözlemlendi (Tablo 4.26).

SGF grubunda, serumda ölçülen IL-18 düzeylerinde zamana göre anlamlı bir değişim gözlemlenmedi ($p > 0,05$) (Tablo 4.26).

AR ve SGF grubu hastaların pretransplant dönem serum IL-18 düzeyleri, AR gelişmeyen ve EGF grubu hastalara göre belirgin olarak yüksekti. Pretransplant dönemde yüksek olan serum IL-18 düzeyleri, akut rejeksiyon gelişmeyen ve EGF grubu hastalarda transplantasyon sonrası 1. günden itibaren azalmaya başlamış ve en fazla azalma 3. ayda olmuştur. AR hasta grubunda 1. ayda belirgin bir azalma gözlemlenmiş, 3. ayda da devam etmiştir. SGF grubunda da bir azalma gözlemlenmiş fakat istatistiksel olarak anlamlı bir azalma olmamıştır.

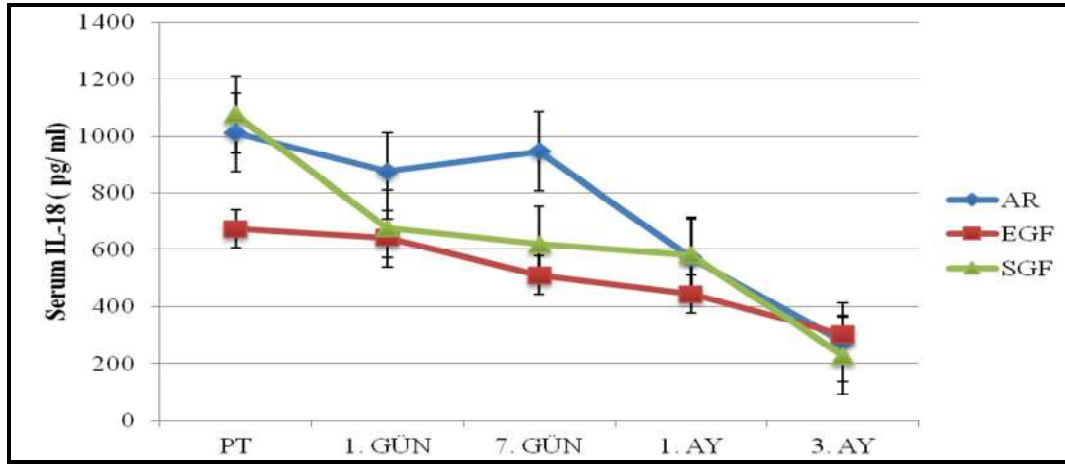
Verilerle ilgili bilgiler, ortalama $\pm$ SE olarak ve p değerleri Tablo 4.26'da verilmiştir.

Tablo 4.26. Greft fonksiyonunu gösteren serum IL-18 düzeyleri (Ortalama $\pm$ SE).

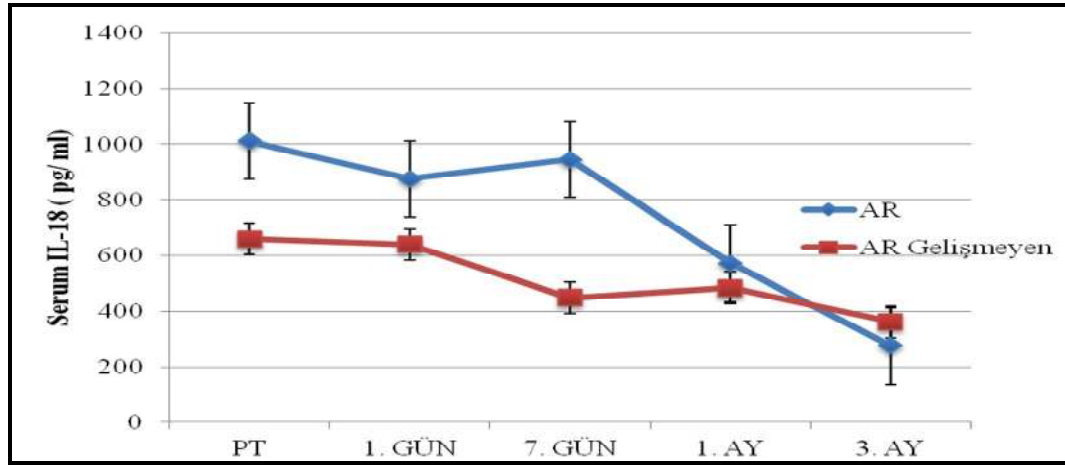
Serum IL-18 (pg/ ml)	Tüm Hastalar (n= 50)	AR Gelişmeyen (n=38)	AR (n= 12)	EGF (n= 44)	SGF (n= 6)
PT	721,22 $\pm$ 80,25	660,42 $\pm$ 83,75	1011,71 $\pm$ 227,03	673,03 $\pm$ 75,71	1074,60 $\pm$ 368,93
1. gün	644,90 $\pm$ 84,19	639,74 $\pm$ 117,01	875,19 $\pm$ 201,34	640,73 $\pm$ 93,49	675,53 $\pm$ 165,57
7. gün	523,36 $\pm$ 75,47*	448,28 $\pm$ 85,79	945,44 $\pm$ 180,01	510,38 $\pm$ 82,44	618,59 $\pm$ 185,60
1. ay	460,98 $\pm$ 83,27*	484,32 $\pm$ 95,24	572,09 $\pm$ 193,98	444,65 $\pm$ 85,28	580,76 $\pm$ 323,02
3. ay	292,33 $\pm$ 52,20**	361,72 $\pm$ 67,81**	275,32 $\pm$ 69,26**	301,19 $\pm$ 57,15**	227,33 $\pm$ 124,86
p değeri	0,001	0,007	0,017	0,004	0,090

* $p < 0,05$ ve ** $p < 0,01$.

Greft fonksiyonlarına göre oluşturulan AR, EGF, SGF ve AR gelişmeyen grupların serum IL-18 düzeylerinin karşılaştırılması, ortalama $\pm$ SE değerleri grafiklerle gösterilmiştir. AR, EGF ve SGF gruplarının karşılaştırmalı grafiği Şekil 4.23'de, AR ve AR gelişmeyen grupların karşılaştırmalı grafiği Şekil 4.24'de gösterilmiştir.



Şekil 4.23. Serum IL-18 AR, EGF, SGF grupları (Ortalama±SE).

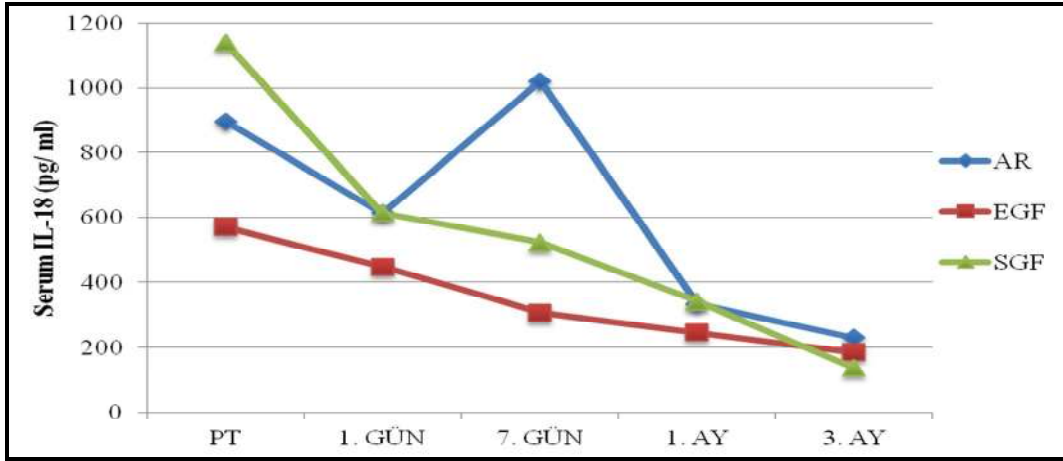


Şekil 4.24. Serum IL-18 AR, akut rejeksiyon gelişmeyen hastalar (Ortalama±SE).

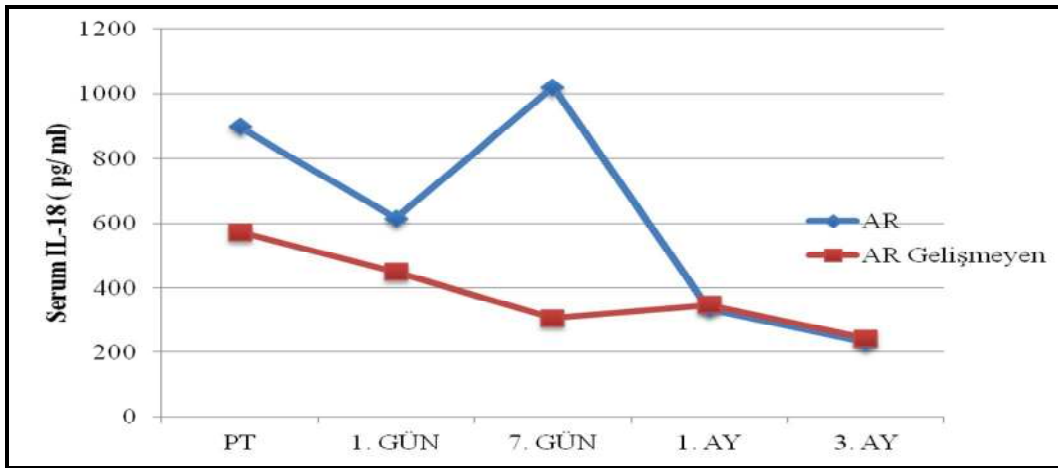
Greft fonksiyonlarına göre oluşturulan AR, EGF, SGF, AR gelişmeyen grupların ve tüm hastaların serum IL-18 düzeylerinin medyan değerleri tablo 4.27’de verilmiştir. AR, EGF ve SGF gruplarının medyan karşılaştırılmalı grafiği Şekil 4.25’de, AR ve AR gelişmeyen grupların medyan karşılaştırılmalı grafiği Şekil 4.26’da gösterilmiştir.

Tablo 4.27. Greft fonksiyonunu gösteren Serum IL-18 düzeyleri (Medyan).

Serum IL-18 (pg/ ml)	Tüm Hastalar (n= 50)	AR Gelişmeyen (n= 38)	AR (n= 12)	EGF (n= 44)	SGF (n= 6)
PT	603,51	571,50	896,96	571,50	1139,76
1. gün	507,47	448,70	614,15	448,70	614,15
7. gün	371,34	307,32	1019,72	307,32	523,43
1. ay	283,31	347,40	334,00	245,95	342,00
3. ay	173,92	243,28	229,95	184,60	136,56



Şekil 4.25. Serum IL-18 AR, EGF, SGF grupları (Medyan).



Şekil 4.26. Serum IL-18 AR, akut rejeksiyon gelişmeyen hastalar (Medyan).

4.2.1.2. İdrar IL-18 Düzeyleri

İdrar IL-18 değerleri, tüm hastalarda ortalama $\pm$ SE olarak verildi (Tablo 4.28).

Tablo 4.28. Tüm hastalarda İdrar IL-18 değerleri (Ortalama $\pm$ SE).

İdrar IL-18 (pg/ ml) Tüm Hastalar(n=50)	Ortalama(Mean)	Standart Hata(SE)	En Düşük Değer(Min.)	En Yüksek Değer(Max.)
PT	419,39	191,70	0,54	5475,40
1. gün	259,72	42,76	0,16	1355,70
7. gün	138,31	30,80	0,03	1006,70
1. ay	120,63	28,12	0,03	985,56
3. ay	107,56	25,31	0,01	641,40

Tüm hastalarda, idrarda ölçülen IL-18 düzeylerinde zamana göre azalma yönünde anlamlı bir değişim gözlemlendi ($p=0,006$). Pretransplant idrar IL-18 düzeyleri ile 1. gün ve 1. ay idrar IL-18 düzeyleri arasında anlamlı bir değişim gözlenmedi ($p > 0,05$). Pretransplant idrar IL-18 düzeyleri ile 7. gün ($p=0,002$) ve 3. ay ($p=0,006$) idrar IL-18 düzeyleri arasında azalma yönünde anlamlı bir değişim vardı. Ayrıca, 1. gün idrar IL-18 düzeyleri ile 7. gün ($p=0,027$), 1. ay ($p=0,003$) ve 3. ay ($p=0,006$) idrar IL-18 düzeyleri arasında da azalma yönünde anlamlı bir fark gözlemlendi (Tablo 4.29).

Akut rejeksiyon gelişmeyen hasta grubunda, idrarda ölçülen IL-18 düzeylerinde zamana göre azalma yönünde anlamlı bir değişim gözlemlendi ($p=0,027$). Pretransplant idrar IL-18 düzeyleri ile 1. gün ve 1. ay idrar IL-18 düzeyleri arasında anlamlı bir değişim gözlenmedi ($p > 0,05$). Pretransplant idrar IL-18 düzeyleri ile 7. gün ($p=0,049$) ve 3. ay ($p=0,006$) idrar IL-18 düzeyleri arasında azalma yönünde anlamlı bir değişim vardı. Ayrıca, 1. gün idrar IL-18 düzeyleri ile 7. gün ($p=0,003$) ve 3. ay ($p=0,016$) idrar IL-18 düzeyleri arasında da azalma yönünde anlamlı bir fark gözlemlendi (Tablo 4.29).

Akut rejeksiyon gelişen grupta, idrarda ölçülen IL-18 düzeylerinde zamana göre, azalma yönünde anlamlı bir değişim gözlemlendi ($p=0,035$). Pretransplant idrar IL-18 düzeyleri ile 1. gün ve 3. ay idrar IL-18 düzeyleri arasında anlamlı bir değişim gözlenmedi ($p > 0,05$). Pretransplant idrar IL-18 düzeyleri ile 7. gün ($p=0,043$) ve 1. ay ($p=0,043$) idrar IL-18 düzeyleri arasında azalma yönünde anlamlı bir değişim vardı. Ayrıca, 1. gün idrar IL-18 düzeyleri ile 1. ay idrar IL-18 düzeyleri arasında da azalma yönünde anlamlı bir fark gözlemlendi ($p=0,028$) (Tablo 4.29).

EGF grubunda, idrarda ölçülen IL-18 düzeylerinde zamana göre azalma yönünde anlamlı bir değişim gözlemlendi ($p=0,019$). Pretransplant idrar IL-18 düzeyleri ile 1. gün ve 1. ay idrar IL-18 düzeyleri arasında anlamlı bir değişim gözlenmedi ($p > 0,05$). Pretransplant idrar IL-18 düzeyleri ile 7. gün ($p=0,003$) ve 3. ay ($p=0,002$) idrar IL-18 düzeyleri arasında azalma yönünde anlamlı bir değişim vardı. Ayrıca, 1. gün idrar IL-18 düzeyleri ile 7. gün ($p=0,023$), 1. ay ($p=0,012$) ve 3. ay ($p=0,013$) idrar IL-18 düzeyleri arasında da azalma yönünde anlamlı bir fark gözlemlendi (Tablo 4.29).

SGF grubunda, idrarda ölçülen IL-18 düzeylerinde zamana göre anlamlı bir değişim gözlenmedi ($p > 0,05$) (Tablo 4.29).

Pretransplant idrar IL-18 düzeyleri, ortalama $\pm$ SE hesaplamalarına göre AR ve SGF grubu hastalarda, EGF grubu hastalara göre daha düşüktü. İdrar IL-18 düzeyleri medyan hesaplamalara göre pretransplant dönemde AR ve SGF grubu hastalarda, akut rejeksiyon

gelişmeyen ve EGF grubu hastalara göre yüksekti. Transplantasyon sonrası 1. günde, SGF’li ve akut rejeksiyon gelişmeyen hastalarda idrar IL-18 düzeyleri arttı. Akut rejeksiyon gelişmeyen hastalarda idrar IL-18 düzeyleri (PT 123,01 pg/ ml; 1. gün 220,60 pg/ ml) SGF’li hastalara (PT 235,30 pg/ ml; 1. gün 341,05 pg/ ml) göre düşüktü. Akut rejeksiyon gelişmeyen hastalarda idrar IL-18 düzeyleri 1. günde hafif bir artış gösterdikten sonra, EGF grubu hastalarla birlikte idrar IL-18 düzeyleri, transplantasyon sonrası 1. günden itibaren azalmaya başladı ve 7. günde belirgin bir azalma gözlemlendi. EGF grubu hastalarda 1. ayda hafif bir artış görüldü sonra 3. ayda tekrar azaldı. AR ve SGF grubu hastaların idrar IL-18 düzeyleri 1. günde arttı daha sonra azaldı. AR grubu hastalarda, 1. ayda belirgin bir azalma gözlemlendi ve sonrasında hafif artarak 3. ayda diğer hastalarla aynı seviyeye geldi. SGF grubu hastalarda istatistiksel olarak anlamlı bir azalma gözlenmedi. Transplantasyon sonrası tüm zaman dilimlerinde, AR grubu hastalarda 1. ay hariç ve SGF’li hastaların idrar IL-18 düzeyleri diğer gruplara göre yüksek seyretti.

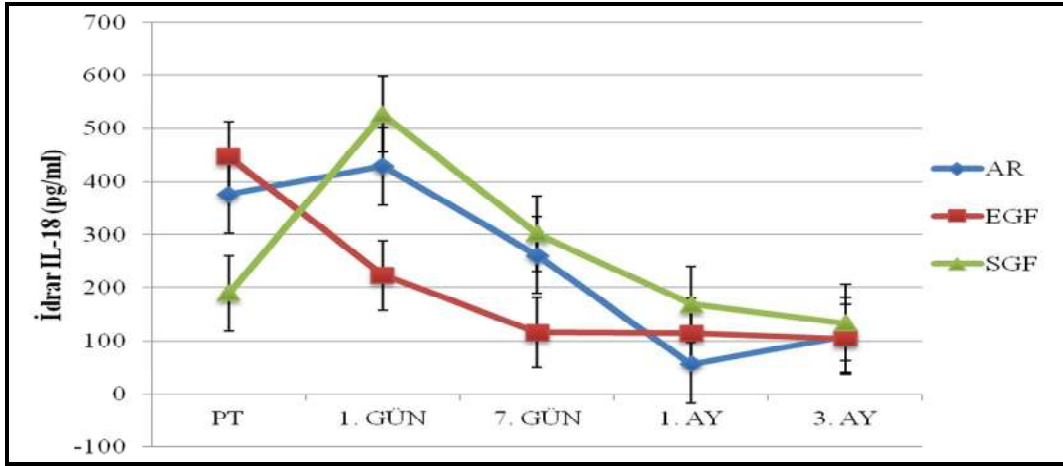
Verilerle ilgili bilgiler, ortalama±SE olarak ve p değerleri Tablo 4.29’da verilmiştir.

Tablo 4.29. Greft fonksiyonunu gösteren İdrar IL-18 düzeyleri (Ortalama±SE).

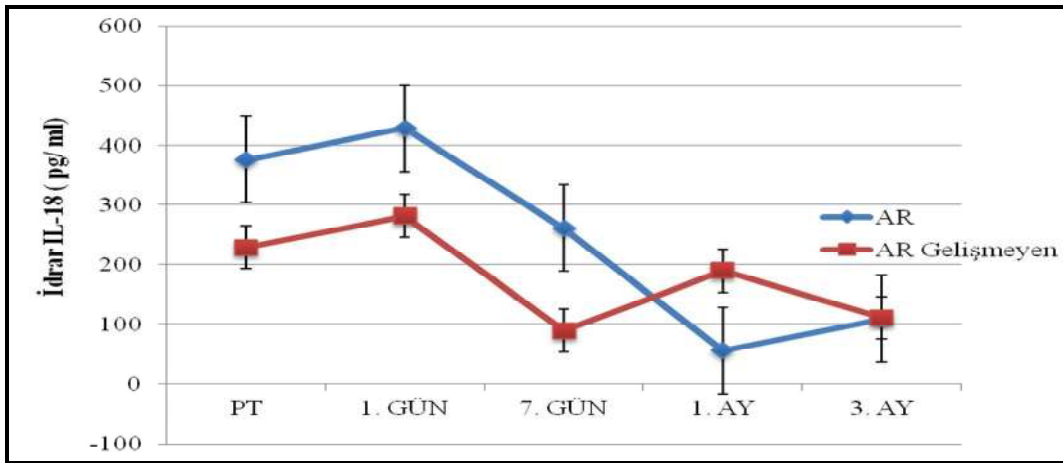
İdrar IL-18 (pg/ ml)	Tüm Hastalar (n= 50)	AR Gelişmeyen (n= 38)	AR (n= 12)	EGF (n= 44)	SGF (n= 6)
PT	419,39±191,70	228,80±62,23	375,24±79,36	446,96±214,27	189,65±98,68
1. gün	259,72±42,76	281,68±54,07	428,70±122,55	223,31±35,14	526,79±235,03
7. gün	138,31±30,80**	89,26±19,47*	261,02±96,08**	116,01±27,81**	301,80±150,48
1. ay	120,63±28,12	189,59±56,47	55,74±42,62**	114,05±28,99	168,92±105,12
3. ay	107,56±25,31**	110,94±33,28**	109,21±46,81	103,92±26,56**	134,26±87,40
p değeri	0,006	0,027	0,035	0,019	0,351

*p < 0,05 ve **p < 0,01.

Greft fonksiyonlarına göre oluşturulan gruplar AR, EGF, SGF ve akut rejeksiyon gelişmeyen hastaların idrar IL-18 düzeylerinin karşılaştırılması ortalama±SE değerleri grafiklerle gösterilmiştir. AR, EGF ve SGF gruplarının karşılaştırılmalı grafiği Şekil 4.27’de, AR ve akut rejeksiyon gelişmeyen grupların karşılaştırılmalı grafiği Şekil 4.28’de gösterilmiştir.



Şekil 4.27. İdrar IL-18 AR, EGF, SGF grupları (Ortalama±SE).

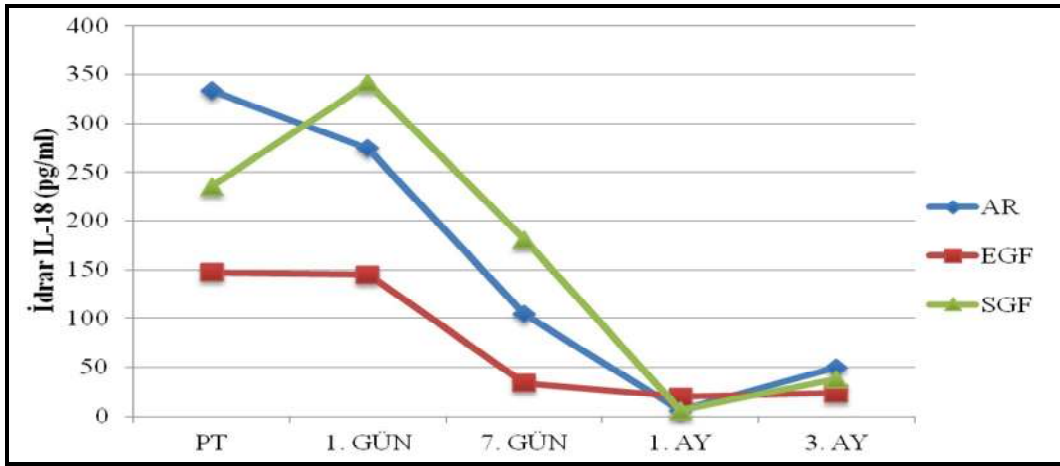


Şekil 4.28. İdrar IL-18 AR, akut rejeksiyon gelişmeyen hastalar (Ortalama±SE).

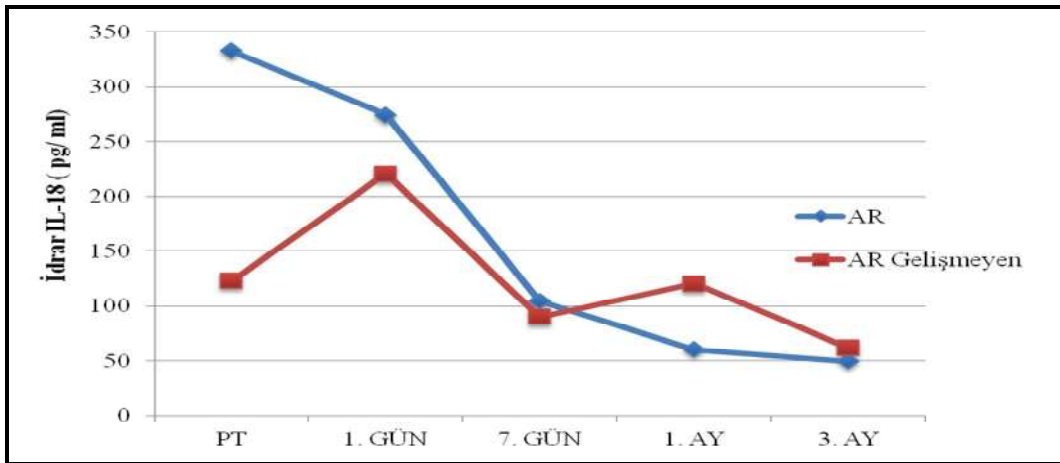
Greft fonksiyonlarına göre oluşturulan gruplar AR, EGF, SGF, akut rejeksiyon gelişmeyen hastaların ve tüm hastaların idrar IL-18 düzeylerinin medyan değerleri Tablo 4.30'da verilmiştir. AR, EGF ve SGF gruplarının medyan karşılaştırılmalı grafiği Şekil 4.29'da, AR ve akut rejeksiyon gelişmeyen grupların medyan karşılaştırılmalı grafiği Şekil 4.30'da gösterilmiştir.

Tablo 4.30. Greft fonksiyonunu gösteren İdrar IL-18 düzeyleri (Medyan).

İdrar IL-18 (pg/ml)	Tüm Hastalar (n= 50)	AR Gelişmeyen (n= 38)	AR (n= 12)	EGF (n= 44)	SGF (n= 6)
PT	149,40	123,01	333,10	147,00	235,30
1. gün	168,70	220,60	274,45	144,85	341,05
7. gün	62,15	90,15	104,28	33,82	180,44
1. ay	15,52	120,55	6,04	19,68	5,78
3. ay	23,20	61,99	49,63	23,21	37,98



Şekil 4.29. İdrar IL-18 AR, EGF, SGF grupları (Medyan).



Şekil 4.30. İdrar IL-18 AR, akut rejeksiyon gelişmeyen hastalar (Medyan).

4.2.1.3. İdrar IL-18 / İdrar Kreatinin Değerleri

İdrar IL-18 / idrar kreatinin değerleri, tüm hastalarda ortalama $\pm$ SE olarak verildi (Tablo 4.31).

Tablo 4.31. Tüm hastalarda İdrar IL-18 / İdrar kreatinin değerleri (Ortalama $\pm$ SE).

İdrar IL-18 / İdrar Kreatinin (pg/ mg) Tüm Hastalar	Ortalama (Mean)	Standart Hata (SE)	En Düşük Değer (Min.)	En Yüksek Değer (Max.)
PT	666,74	343,25	0,40	9812,54
1. gün	908,17	145,70	0,75	3781,58
7. gün	395,04	114,48	0,06	4010,76
1. ay	253,91	64,52	0,06	2027,72
3. ay	143,80	34,57	0,03	1103,57

Tüm hastalarda, idrar IL-18 / idrar kreatinin değerlerinde zamana göre azalma yönünde anlamlı bir değişim gözlemlendi ($p = 0,001$). Pretransplant idrar IL-18 / idrar kreatinin değerleri ile 1. gün ($p = 0,032$) ve 3. ay ($p = 0,014$) idrar IL-18 / idrar kreatinin değerleri arasında azalma yönünde anlamlı bir değişim vardı. Pretransplant idrar IL-18 / idrar kreatinin değerleri ile 7. gün ve 1. ay idrar IL-18 / idrar kreatinin değerleri arasında anlamlı bir değişim gözlenmedi ($p > 0,05$). Ayrıca, 1. gün idrar IL-18 / idrar kreatinin değerleri ile 7. gün ($p = 0,009$), 1. ay ($p = 0,001$) ve 3. ay ($p = 0,001$) idrar IL-18 / idrar kreatinin değerleri arasında da azalma yönünde anlamlı bir fark vardı. 7. gün idrar IL-18 / idrar kreatinin değerleri ile 3. ay idrar IL-18 / idrar kreatinin değerleri arasında da azalma yönünde anlamlı bir fark gözlemlendi ($p = 0,043$) (Tablo 4.32).

Akut rejeksiyon gelişmeyen hasta grubunda, idrar IL-18 / idrar kreatinin değerlerinde zamana göre azalma yönünde anlamlı bir değişim gözlemlendi ($p = 0,001$). Pretransplant idrar IL-18 / idrar kreatinin değerleri ile 3. ay idrar IL-18 / idrar kreatinin değerleri arasında azalma yönünde anlamlı bir değişim bir vardı ($p = 0,012$). Pretransplant idrar IL-18 / idrar kreatinin değerleri ile 1. gün, 7. gün ve 1. ay idrar IL-18 / idrar kreatinin değerleri arasında anlamlı bir değişim gözlenmedi ($p > 0,05$). Ayrıca, 1. gün idrar IL-18 / idrar kreatinin değerleri ile 7. gün ($p = 0,003$), 1. ay ($p = 0,002$) ve 3. ay ($p = 0,001$) idrar IL-18 / idrar kreatinin değerleri arasında da azalma yönünde anlamlı bir fark vardı. 1. ay idrar IL-18 / idrar kreatinin değerleri ile 3. ay idrar IL-18 / idrar kreatinin değerleri arasında da azalma yönünde anlamlı bir fark gözlemlendi ($p = 0,049$) (Tablo 4.32).

Akut rejeksiyon gelişen grupta, idrar IL-18/ idrar kreatinin değerlerinde zamana göre, azalma yönünde anlamlı bir değişim gözlemlendi ($p = 0,040$). Pretransplant idrar IL-18 / idrar kreatinin değerleri ile 1. ay idrar IL-18 / idrar kreatinin değerleri arasında azalma yönünde anlamlı bir değişim vardı ($p = 0,043$). Pretransplant idrar IL-18 / idrar kreatinin değerleri ile 1. gün, 7. gün ve 3. ay idrar IL-18 / idrar kreatinin değerleri arasında anlamlı bir değişim gözlenmedi ($p > 0,05$). Ayrıca, 1. gün idrar IL-18 / idrar kreatinin değerleri ile 1. ay ($p = 0,001$) ve 3. ay ($p = 0,009$) idrar IL-18 / idrar kreatinin değerleri arasında da azalma yönünde anlamlı bir fark gözlemlendi (Tablo 4.32).

EGF grubunda, idrarda IL-18 / idrar kreatinin değerlerinde zamana göre azalma yönünde anlamlı bir değişim gözlemlendi ($p = 0,001$). Pretransplant idrar IL-18 / idrar kreatinin değerleri ile 1. gün ($p = 0,048$), 7. gün ($p = 0,048$) ve 3. ay ($p = 0,006$) idrar IL-18 / idrar kreatinin değerleri arasında azalma yönünde anlamlı bir değişim vardı. Pretransplant idrar IL-18 / idrar kreatinin değerleri ile 1. ay idrar IL-18 / idrar kreatinin değerleri arasında

anlamli bir değişim gözlenmedi ($p > 0,05$). Ayrıca, 1. gün idrar IL-18 / idrar kreatinin değerleri ile 7. gün ($p= 0,001$), 1. ay ($p= 0,001$) ve 3. ay ($p= 0,001$) idrar IL-18 / idrar kreatinin değerleri arasında da azalma yönünde anlamli bir fark gözlendi (Tablo 4.32).

SGF grubunda, idrar IL-18 / idrar kreatinin değerlerinde zamana göre anlamli bir değişim gözlenmedi ($p > 0,05$) (Tablo 4.32).

Pretransplant dönemde, idrar IL-18 / idrar kreatinin oranı ortalama değerleri EGF grubu ve akut rejeksiyon gelişmeyen hastalarda, AR ve SGF grubu hastalara göre daha yüksekti. Transplantasyon sonrası 1. günde bir artış vardı. Akut rejeksiyon gelişmeyen, EGF ve AR grubu hastalarda, transplantasyon sonrası 1. günden itibaren azalmaya başladı ve 7. günde belirgin bir azalma gözlendi. SGF grubu hastalarda transplantasyon sonrası istatistiksel olarak anlamli bir azalma gözlenmedi. İdrar IL-18 / idrar kreatinin oranı, AR grubu hastalarda transplantasyon sonrası 1. ay hariç ve SGF grubu hastalarda transplantasyon sonrası tüm zaman dilimlerinde, akut rejeksiyon gelişmeyen ve EGF grubu hastalara göre daha yüksek seviyede seyretti.

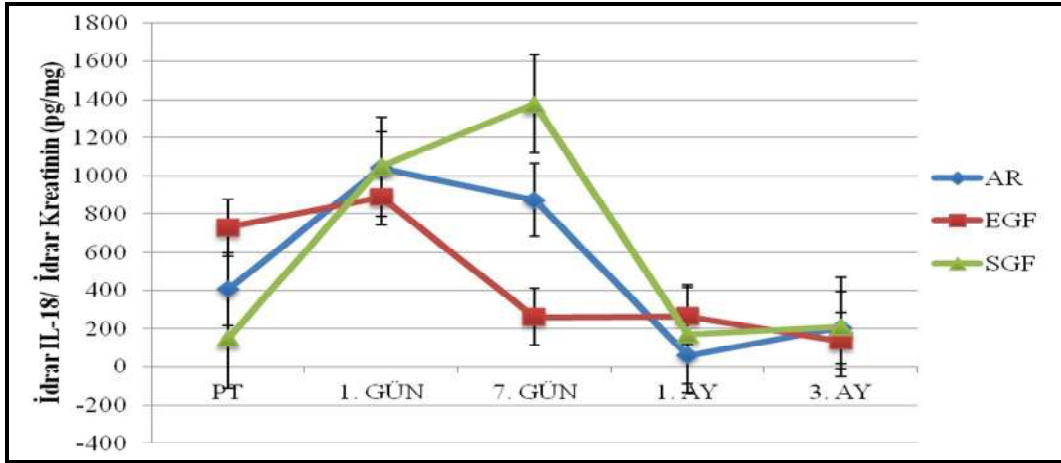
Verilerle ilgili bilgiler, ortalama $\pm$ SE olarak ve p değerleri Tablo 4.32’de verilmiştir.

Tablo 4.32. Greft fonksiyonunu gösteren İdrar IL-18 / İdrar kreatinin değerleri (Ortalama $\pm$ SE).

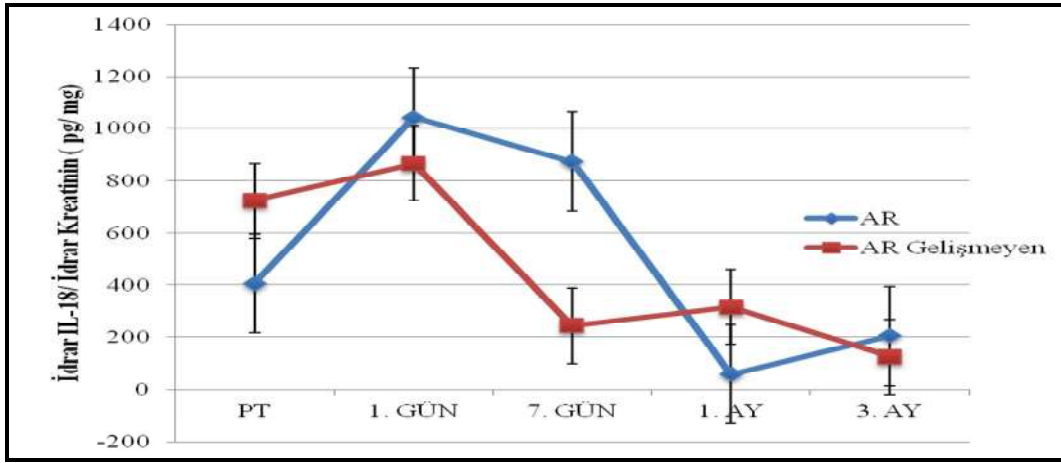
İdrar IL-18 / İdrar Kreatinin (pg/ mg)	Tüm Hastalar (n= 50)	AR Gelişmeyen (n= 38)	AR (n= 12)	EGF (n= 44)	SGF (n= 6)
PT	666,74 $\pm$ 343,25	723,39 $\pm$ 417,89	406,19 $\pm$ 120,92	728,63 $\pm$ 3 83,23	151,06 $\pm$ 97,84
1. gün	908,17 $\pm$ 145,70*	866,00 $\pm$ 179,74	1041,72 $\pm$ 218,57	889,29 $\pm$ 158,57*	1046,63 $\pm$ 378,84
7. gün	395,04 $\pm$ 1114,48	243,86 $\pm$ 75,12	873,77 $\pm$ 394,60	261,35 $\pm$ 71,15*	1375,40 $\pm$ 729,75
1. ay	253,91 $\pm$ 64,52	315,47 $\pm$ 81,91	58,97 $\pm$ 35,47*	265,35 $\pm$ 72,15	170,00 $\pm$ 100,06
3. ay	143,80 $\pm$ 34,57*	124,76 $\pm$ 38,04*	204,09 $\pm$ 79,55	134,97 $\pm$ 35,40**	208,53 $\pm$ 132,60
p değeri	0,001	0,001	0,040	0,001	0,215

*p < 0,05 ve **p < 0,01.

Greft fonksiyonlarına göre oluşturulan AR, EGF, SGF ve AR gelişmeyen grupların idrar IL-18 / idrar kreatinin değerlerinin karşılaştırılması ortalama $\pm$ SE olarak grafiklerle gösterilmiştir. AR, EGF ve SGF gruplarının karşılaştırılmalı grafiği Şekil 4.31’de, AR ve AR gelişmeyen grupların karşılaştırılmalı grafiği Şekil 4.32’de gösterilmiştir.



Şekil 4.31. İdrar IL-18 / İdrar kreatinin AR, EGF, SGF grupları (Ortalama±SE).

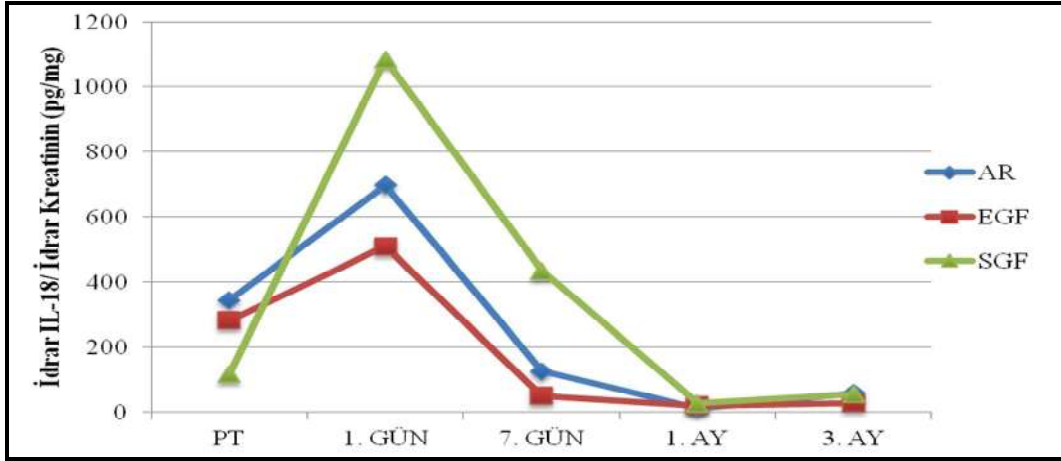


Şekil 4.32. İdrar IL-18 / İdrar kreatinin AR, akut rejeksiyon gelişmeyen hastalar (Ortalama±SE).

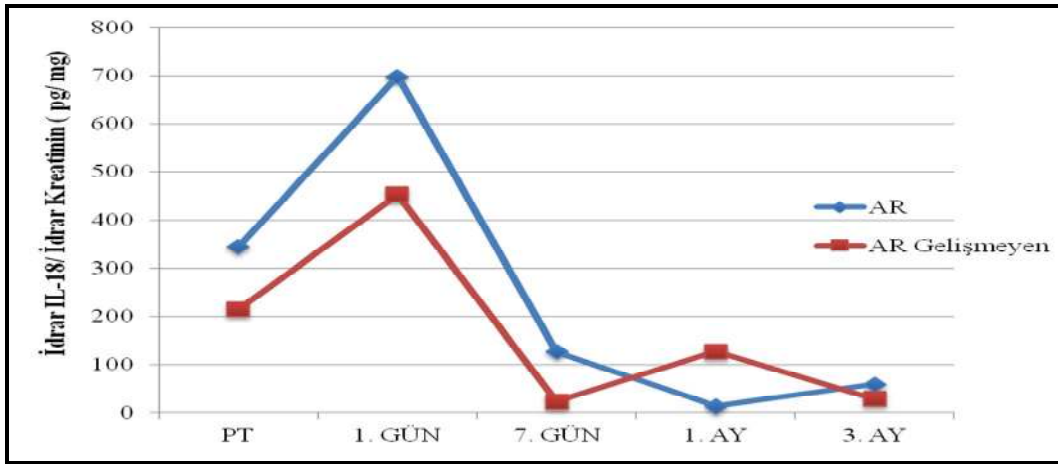
Greft fonksiyonlarına göre oluşturulan AR, EGF, SGF, AR gelişmeyen grupların ve tüm hastaların idrar IL-18 / idrar kreatinin oranlarının medyan değerleri Tablo 4.33'de verilmiştir. AR, EGF ve SGF gruplarının medyan karşılaştırılmalı grafiği Şekil 4.33'de, AR ve AR gelişmeyen grupların medyan karşılaştırılmalı grafiği Şekil 4.34'de gösterilmiştir.

Tablo 4.33. Greft fonksiyonunu gösteren İdrar IL-18 / İdrar kreatinin değerleri (Medyan).

İdrar IL-18 / İdrar Kreatinin (pg/ mg)	Tüm Hastalar (n= 50)	AR Gelişmeyen (n= 38)	AR (n= 12)	EGF (n= 44)	SGF (n= 6)
PT	248,27	214,50	344,53	281,54	117,70
1. gün	523,22	453,16	698,14	509,41	1083,72
7. gün	91,08	22,20	126,18	49,97	435,28
1. ay	20,61	127,00	12,66	20,61	27,50
3. ay	29,58	28,00	57,83	28,06	55,57



Şekil 4.33. İdrar IL-18/ İdrar Kreatinin AR, EGF, SGF grupları (Medyan).



Şekil 4.34. İdrar IL-18 / İdrar Kreatinin AR, akut rejeksiyon gelişmeyen hastalar (Medyan).

4.2.1.4. IL-18 Değerlerinin, Üç Aylık GFH_{MDRD} Ortalama Değerleriyle İlişkisi

IL-18'in üçüncü ay ortalama GFH_{MDRD} değerleri ve serum IL-18, idrar IL-18 düzeyleri ve idrar IL-18 / idrar kreatinin oranı medyan değerleri ile greft fonksiyonu değerlendirilmiştir. Pretransplant idrar IL-18 değerleri istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,036$). Bunun dışındaki değerlerde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamamıştır. Anlamlı olanların p değerleri verilmiştir (Tablo 4.34).

Tablo 4.34. IL-18 medyan değerleri ve 3 aylık ortalama GFH_{MDRD} değerleri ile greft fonksiyonunun değerlendirilmesi.

	Zaman	Biyobelirteç ≤ Medyan 3. Ay GFH _{MDRD} ortalama±SE	Biyobelirteç > Medyan 3. Ay GFH _{MDRD} ortalama±SE	p Değeri
Serum IL-18, pg/ml	Pretransplant	60,72±2,85	63,80±3,73	< 0,05
	1. Gün	60,60±2,67	63,92± 3,86	
	7. Gün	59,88±2,78	64,64±3,75	
	1. Ay	63,32±3,22	61,20±3,44	
	3. Ay	60,20±3,08	64,32±3,52	
İdrar IL-18, pg/ml	Pretransplant	65,14±4,53	53,86±3,89	
	1. Gün	62,56 ±2,84	61,96±3,77	
	7. Gün	63,20±3,25	61,32±3,40	
	1. Ay	60,56± 3,22	63,96±3,41	
	3. Ay	61,68 ±3,23	62,84±3,43	
İdrar IL-18/ İdrar Kreatinin, pg/mg	Pretransplant	58,64 ±4,36	60,36±4,64	
	1. Gün	63,72 ±2,75	60,80±3,81	
	7. Gün	62,76±3,33	61,76±3,34	
	1. Ay	59,52±2,94	65,00±3,60	
	3. Ay	59,88±3,18	64,64±3,42	

4.2.1.5. IL-18 Değerlerinin Korelasyonu

Tüm hastalara ait veriler ile ilgili bilgiler, ortalama±SE ve p değerleri Tablo 4.35’de verilmiştir.

Tablo 4.35. Tüm hastaların IL-18, Sistatin C, Kreatinin Ve GFH_{MDRD} değerleri (Ortalama±SE).

Tüm Hastalar (n= 50)	Serum IL-18 (pg/ ml)	İdrar IL-18 (pg/ ml)	Serum Sistatin C (mg/ L)	İdrar Sistatin C (mg/ L)	Serum Kreatinin (mg/ dl)	İdrar Kreatinin (mg/dl)	GFH _{MDRD} (mL/ dk/ 1,73 m ²)
PT	721,22±80,25	419,39±191,70	5,93 ±0,26	5,00±0,74	7,99±0,50	88,69±13,42	9,06±0,54
1. gün	644,90±84,19	259,72±42,76	1,68 ±0,12**	2,10±0,32**	2,71±0,21**	30,67±1,92**	35,82±3,19**
7. gün	523,36±75,47*	138,31±30,80**	1,99 ±0,16**	1,05±0,28**	1,55±0,14**	58,10±4,83**	63,58±3,33**
1. ay	460,98±83,27*	120,63±28,12	1,54 ±0,04**	0,38±0,09**	1,35±0,05**	61,30±5,56*	63,92±2,88**
3. ay	292,33±52,20**	107,56±25,31**	1,58 ±0,04**	0,29±0,04**	1,36±0,05**	83,54±8,10	62,26±2,33**
p değeri	0,001	0,006	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001

*p < 0,05 ve **p < 0,001.

Pretransplant

Serum IL-18 değerleri ile idrar IL-18, serum sistatin C, idrar sistatin C, serum kreatinin, idrar kreatinin ve GFH_{MDRD} değerleri arasında bir korelasyon gözlenmedi.

İdrar IL-18 değerleri ile serum sistatin C, idrar sistatin C, serum kreatinin, idrar kreatinin ve GFH_{MDRD} değerleri arasında da bir korelasyon gözlenmedi.

Serum sistatin C değerleri ile idrar sistatin C ($r= 0.791$, $p= 0.001$) ve serum kreatinin ($r= 0.701$, $p= 0.001$) değerleri arasında pozitif yönde anlamlı güçlü bir korelasyon gözlemlendi. Serum sistatin C değerleri ile GFH_{MDRD} değerleri arasında negatif yönde anlamlı güçlü bir korelasyon gözlemlendi ($r= -0.709$, $p= 0.001$). Serum sistatin C değerleri ile idrar kreatinin değerleri arasında korelasyon gözlenmedi.

İdrar sistatin C değerleri ile serum kreatinin değerleri arasında pozitif yönde anlamlı güçlü bir korelasyon gözlemlendi ($r= 0.564$, $p= 0.002$). İdrar sistatin C değerleri ile GFH_{MDRD} değerleri arasında negatif yönde anlamlı güçlü bir korelasyon gözlemlendi ($r= -0.547$, $p= 0.003$). İdrar sistatin C değerleri ile idrar kreatinin değerleri arasında korelasyon gözlenmedi.

Serum kreatinin değerleri ile idrar kreatinin değerleri arasında korelasyon gözlenmedi. Serum kreatinin değerleri ile GFH_{MDRD} değerleri arasında negatif yönde anlamlı güçlü bir korelasyon gözlemlendi ($r= -0.912$, $p= 0.001$).

İdrar kreatinin değerleri ile GFH_{MDRD} değerleri arasında bir korelasyon gözlenmedi.

Pretransplant korelasyon verileri Tablo 4.36’da gösterilmiştir.

Tablo 4.36. Pretranspt IL-18, Sistatin C, Kreatinin ve GFH_{MDRD} değerlerinin birbirleriyle korelasyonu.

PT n= 50	Serum IL-18	İdrar IL-18	Serum Sistatin C	İdrar Sistatin C	Serum Kreatinin	İdrar Kreatinin	GFH_{MDRD}
Serum IL-18	$r = 1.000$, $p = .$	0.222, 0.256	0.161, 0.265	-0.021, 0.915	0.054, 0.711	0.164, 0.403	0.025, 0.866
İdrar IL-18	0.222, 0.256	1.000, .	0.248, 0.203	0.227, 0.246	0.163, 0.406	0.195, 0.319	-0.261, 0.180
Serum Sistatin C	0.161, 0.265	0.248, 0.203	1.000, .	0.791**, 0.001	0.701**, 0.001	0.064, 0.746	-0.709**, 0.001
İdrar Sistatin C	-0.021, 0.915	0.227, 0.246	0.791**, 0.001	1.000, .	0.564**, 0.002	-0.092, 0.641	-0.547**, 0.003
Serum Kreatinin	0.054, 0.711	0.163, 0.406	0.701**, 0.001	0.564**, 0.002	1.000, .	-0.156, 0.427	-0.912**, 0.001
İdrar Kreatinin	0.164, 0.403	0.195, 0.319	0.064, 0.746	-0.092, 0.641	-0.156, 0.427	1.000, .	0.117, 0.555
GFH_{MDRD}	0.025, 0.866	-0.261, 0.180	-0.709**, 0.001	-0.547**, 0.003	-0.912**, 0.001	0.117, 0.555	1.000, .

* $r \rightarrow$ orta düzeyde korelasyon, ** $r \rightarrow$ güçlü korelasyon.

1. gün

Serum IL-18 değerleri ile idrar IL-18, serum sistatin C, idrar sistatin C, serum kreatinin, idrar kreatinin ve GFH_{MDRD} değerleri arasında bir korelasyon gözlenmedi.

İdrar IL-18 değerleri ile idrar sistatin C ($r= 0.305$, $p= 0.031$) ve idrar kreatinin ($r= 0.292$, $p= 0.040$) değerleri arasında pozitif yönde orta düzeyde bir korelasyon gözlemlendi. İdrar IL-18 değerleri ile serum sistatin C, serum kreatinin ve GFH_{MDRD} arasında bir korelasyon gözlenmedi.

Serum sistatin C değerleri ile idrar sistatin C ($r= 0.602$, $p= 0.001$), serum kreatinin ($r= 0.644$, $p= 0.001$) ve idrar kreatinin ($r= 0.406$, $p= 0.003$) değerleri arasında pozitif yönde anlamlı güçlü bir korelasyon gözlemlendi. Serum sistatin C değerleri ile GFH_{MDRD} değerleri arasında negatif yönde anlamlı güçlü bir korelasyon gözlemlendi ($r= -0.666$, $p= 0.001$).

İdrar sistatin C değerleri ile serum kreatinin ($r=0. 0513$, $p=0.001$) ve idrar kreatinin ($r=0.560$, $p=0.001$) değerleri arasında pozitif yönde anlamlı güçlü bir korelasyon gözlemlendi. İdrar sistatin C değerleri ile GFH_{MDRD} değerleri arasında negatif yönde anlamlı güçlü bir korelasyon gözlemlendi ($r= -0.436$, $p= 0.002$).

Serum kreatinin değerleri ile idrar kreatinin değerleri arasında pozitif yönde anlamlı güçlü bir korelasyon gözlemlendi ($r= 0.519$, $p= 0.001$). Serum kreatinin değerleri ile GFH_{MDRD} değerleri arasında negatif yönde anlamlı güçlü bir korelasyon gözlemlendi ($r=-0.950$, $p=0.001$).

İdrar kreatinin değerleri ile GFH_{MDRD} değerleri arasında negatif yönde anlamlı güçlü bir korelasyon gözlemlendi ($r= -0.496$, $p= 0.001$). 1. gün korelasyon verileri Tablo 4.37’de gösterilmiştir.

Tablo 4.37. 1. gün IL-18, Sistatin C, Kreatinin Ve GFH_{MDRD} değerlerinin birbirleriyle korelasyonu.

1. gün n= 50	Serum IL-18	İdrar IL-18	Serum Sistatin C	İdrar Sistatin C	Serum Kreatinin	İdrar Kreatinin	GFH_{MDRD}
Serum IL-18	$r = 1.000$, $p = .$	-0.061, 0.673	0.073, 0.614	-0.102, 0.480	-0.016, 0.913	-0.042, 0.774	0.041, 0.779
İdrar IL-18	-0.061, 0.673	1.000, .	0.191, 0.185	0.305*, 0.031	0.199, 0.167	0.292*, 0.040	-0.195, 0.174
Serum Sistatin C	0.073, 0.614	0.191, 0.185	1.000, .	0.602**, 0.001	0.644**, 0.001	0.406**, 0.003	-0.666**, 0.001
İdrar Sistatin C	-0.102, 0.480	0.305*, 0.031	0.602**, 0.001	1.000, .	0.513**, 0.001	0.560**, 0.001	-0.436**, 0.002
Serum Kreatinin	-0.016, 0.913	0.199, 0.167	0.644**, 0.001	0.513**, 0.001	1.000, .	0.519**, 0.001	-0.950**, 0.001
İdrar Kreatinin	-0.042, 0.774	0.292*, 0.040	0.406**, 0.003	0.560**, 0.001	0.519**, 0.001	1.000, .	-0.496**, 0.001
GFH_{MDRD}	0.041, 0.779	-0.195, 174	-0.666**, 0.001	-0.436**, 0.002	-0.950**, 0.001	-0.496**, 0.001	1.000, .

* $r \rightarrow$ orta düzeyde korelasyon, ** $r \rightarrow$ güçlü korelasyon.

7. gün

Serum IL-18 değerleri ile idrar IL-18 değerleri arasında pozitif yönde anlamlı orta düzeyde bir korelasyon gözlemlendi ($r = 0.319$, $p = 0.024$). Serum IL-18 değerleri ile serum sistatin C, idrar sistatin C, serum kreatinin, idrar kreatinin ve GFH_{MDRD} değerleri arasında bir korelasyon gözlenmedi.

İdrar IL-18 değerleri ile serum sistatin C, idrar sistatin C, serum kreatinin, idrar kreatinin ve GFH_{MDRD} değerleri arasında da bir korelasyon gözlenmedi.

Serum sistatin C değerleri ile idrar sistatin C ($r = 0.632$, $p = 0.001$) ve serum kreatinin ($r = 0.759$, $p = 0.001$) değerleri arasında pozitif yönde anlamlı güçlü bir korelasyon gözlemlendi. Serum sistatin C değerleri ile GFH_{MDRD} değerleri arasında negatif yönde anlamlı güçlü bir korelasyon gözlemlendi ($r = -0.814$, $p = 0.001$). Serum sistatin C değerleri ile idrar kreatinin değerleri arasında korelasyon gözlenmedi.

İdrar sistatin C değerleri ile serum kreatinin değerleri arasında pozitif yönde anlamlı güçlü bir korelasyon gözlemlendi ($r = 0.690$, $p = 0.001$). İdrar sistatin C değerleri ile GFH_{MDRD} değerleri arasında negatif yönde anlamlı güçlü bir korelasyon gözlemlendi ($r = -0.602$, $p = 0.001$).

Serum kreatinin değerleri ile idrar kreatinin değerleri arasında korelasyon gözlenmedi. Serum kreatinin değerleri ile GFH_{MDRD} değerleri arasında negatif yönde anlamlı güçlü bir korelasyon gözlemlendi ($r = -0.886$, $p = 0.001$).

İdrar kreatinin değerleri ile GFH_{MDRD} değerleri arasında bir korelasyon gözlenmedi. 7. gün korelasyon verileri Tablo 4.38’de gösterilmiştir.

Tablo 4.38. 7. gün IL-18, Sistatin C, Kreatinin ve GFH_{MDRD} değerlerinin birbirleriyle korelasyonu.

7. gün n= 50	Serum IL-18	İdrar IL-18	Serum Sistatin C	İdrar Sistatin C	Serum Kreatinin	İdrar Kreatinin	GFH_{MDRD}
Serum IL-18	$r = 1.000$, $p = .$	0.319^* , 0.024	0.275 , 0.053	0.038 , 0.791	0.231 , 0.106	-0.130 , 0.369	-0.276 , 0.053
İdrar IL-18	0.319^* , 0.024	1.000 , $.$	0.158 , 0.273	0.096 , 0.509	0.105 , 0.469	-0.069 , 0.634	-0.227 , 0.113
Serum Sistatin C	0.275 , 0.053	0.158 , 0.273	1.000 , $.$	0.632^{**} , 0.001	0.759^{**} , 0.001	0.072 , 0.618	-0.814^{**} , 0.001
İdrar Sistatin C	0.038 , 0.791	0.096 , 0.509	0.632^{**} , 0.001	1.000 , $.$	0.690^{**} , 0.001	0.147 , 0.308	-0.602^{**} , 0.001
Serum Kreatinin	0.231 , 0.106	0.105 , 0.469	0.759^{**} , 0.001	0.690^{**} , 0.001	1.000 , $.$	0.084 , 0.561	-0.886^{**} , 0.001
İdrar Kreatinin	-0.130 , 0.369	-0.069 , 0.634	0.072 , 0.618	0.147 , 0.308	0.084 , 0.561	1.000 , $.$	-0.114 , 0.432
GFH_{MDRD}	-0.276 , 0.053	-0.227 , 0.113	-0.814^{**} , 0.001	-0.602^{**} , 0.001	-0.886^{**} , 0.001	-0.114 , 0.432	$r = 1.000$, $p = .$

* $r \rightarrow$ orta düzeyde korelasyon, ** $r \rightarrow$ güçlü korelasyon.

1. ay

Serum IL-18 değerleri ile idrar IL-18, serum sistatin C, idrar sistatin C, serum kreatinin, idrar kreatinin ve GFH_{MDRD} değerleri arasında bir korelasyon gözlenmedi.

İdrar IL-18 değerleri ile serum sistatin C, idrar sistatin C, serum kreatinin, idrar kreatinin ve GFH_{MDRD} değerleri arasında da bir korelasyon gözlenmedi.

Serum sistatin C değerleri ile idrar sistatin C ($r = 0.469$, $p = 0.001$) ve serum kreatinin ($r = 0.572$, $p = 0.001$) değerleri arasında pozitif yönde anlamlı güçlü bir korelasyon gözlemlendi. Serum sistatin C değerleri ile GFH_{MDRD} değerleri arasında negatif yönde anlamlı güçlü bir korelasyon gözlemlendi ($r = -0.553$, $p = 0.001$). Serum sistatin C değerleri ile idrar kreatinin değerleri arasında korelasyon gözlenmedi.

İdrar sistatin C değerleri ile serum kreatinin değerleri arasında pozitif yönde anlamlı güçlü bir korelasyon gözlemlendi ($r = 0.497$, $p = 0.001$). İdrar sistatin C değerleri ile GFH_{MDRD} değerleri arasında negatif yönde anlamlı güçlü bir korelasyon gözlemlendi ($r = -0.403$, $p = 0.004$). İdrar sistatin C değerleri ile idrar kreatinin değerleri arasında korelasyon gözlenmedi.

Serum kreatinin değerleri ile idrar kreatinin değerleri arasında korelasyon gözlenmedi. Serum kreatinin değerleri ile GFH_{MDRD} değerleri arasında negatif yönde anlamlı güçlü bir korelasyon gözlemlendi ($r = -0.845$, $p = 0.001$)

İdrar kreatinin değerleri ile GFH_{MDRD} değerleri arasında bir korelasyon gözlenmedi.

1. ay korelasyon verileri Tablo 4.39’da gösterilmiştir.

Tablo 4.39. 1. ay IL-18, Sistatin C, Kreatinin ve GFH_{MDRD} değerlerinin birbirleriyle korelasyonu.

1. ay n= 50	Serum IL-18	İdrar IL-18	Serum Sistatin C	İdrar Sistatin C	Serum Kreatinin	İdrar Kreatinin	GFH _{MDRD}
Serum IL-18	$r = 1.000$, $p = .$	-0.035, 0.808	0.187, 0.193	-0.091, 0.531	-0.011, 0.940	0.161, 0.265	-0.048, 0.738
İdrar IL-18	-0.035, 0.808	1.000, .	-0.241, 0.092	-0.099, 0.496	-0.147, 0.309	0.030, 0.835	0.102, 0.480
Serum Sistatin C	0.187, 0.193	-0.241, 0.092	1.000, .	0.469**, 0.001	0.572**, 0.001	0.074, 0.609	-0.553**, 0.001
İdrar Sistatin C	-0.091, 0.531	-0.099, 0.496	0.469**, 0.001	1.000, .	0.497**, 0.001	0.241, 0.092	-0.403**, 0.004
Serum Kreatinin	-0.011, 0.940	-0.147, 0.309	0.572**, 0.001	0.497**, 0.001	1.000, .	0.151, 0.296	-0.845**, 0.001
İdrar Kreatinin	0.161, 0.265	0.030, 0.835	0.074, 0.609	0.241, 0.092	0.151, 0.296	1.000, .	-0.188, 0.191
GFH _{MDRD}	-0.048, 0.738	0.102, 0.480	-0.553**, 0.001	-0.403**, 0.004	-0.845**, 0.001	-0.188, 0.191	1.000, .

* $r \rightarrow$ orta düzeyde korelasyon, ** $r \rightarrow$ güçlü korelasyon.

3. ay

Serum IL-18 değerleri ile idrar IL-18, serum sistatin C, idrar sistatin C, serum kreatinin, idrar kreatinin ve GFH_{MDRD} değerleri arasında bir korelasyon gözlenmedi.

İdrar IL-18 değerleri ile idrar kreatinin değerleri arasında anlamlı orta düzeyde bir korelasyon gözlemlendi ($r= 0.341$, $p= 0.015$). İdrar IL-18 değerleri ile serum sistatin C, idrar sistatin C, serum kreatinin ve GFH_{MDRD} değerleri arasında bir korelasyon gözlenmedi.

Serum sistatin C değerleri ile idrar sistatin C değerleri arasında anlamlı orta düzeyde bir korelasyon gözlemlendi ($r= 0.321$, $p= 0.023$). Serum sistatin C değerleri ile serum kreatinin değerleri arasında pozitif yönde anlamlı güçlü bir korelasyon gözlemlendi ($r= 0.532$, $p= 0.001$). Serum sistatin C değerleri ile GFH_{MDRD} değerleri arasında negatif yönde anlamlı güçlü bir korelasyon gözlemlendi ($r= -0.572$, $p= 0.001$). Serum sistatin C değerleri ile idrar kreatinin değerleri arasında korelasyon gözlenmedi.

İdrar sistatin C değerleri ile serum kreatinin değerleri arasında pozitif yönde anlamlı orta düzeyde bir korelasyon gözlemlendi ($r= 0.312$, $p= 0.027$). İdrar sistatin C değerleri ile idrar kreatinin ve GFH_{MDRD} değerleri arasında korelasyon gözlenmedi.

Serum kreatinin değerleri ile idrar kreatinin değerleri arasında korelasyon gözlenmedi. Serum kreatinin değerleri ile GFH_{MDRD} değerleri arasında negatif yönde anlamlı güçlü bir korelasyon gözlemlendi ($r= -0.799$, $p= 0.001$).

İdrar kreatinin değerleri ile GFH_{MDRD} değerleri arasında bir korelasyon gözlenmedi.

3. ay korelasyon verileri Tablo 4.40'da gösterilmiştir.

Tablo 4.40. 3. ay IL-18, Sistatin C, Kreatinin ve GFH_{MDRD} değerlerinin birbirleriyle korelasyonu.

3. ay n= 50	Serum IL-18	İdrar IL-18	Serum Sistatin C	İdrar Sistatin C	Serum Kreatinin	İdrar Kreatinin	GFH _{MDRD}
Serum IL-18	$r = 1.000$, $p = .$	-0.088, 0.545	0.072, 0.620	0.031, 0.832	0.024, 0.871	-0.102, 0.482	0.156, 0.278
İdrar IL-18	-0.088, 0.545	1.000, .	-0.119, 0.409	0.035, 0.808	-0.056, 0.698	0.341*, 0.015	0.088, 0.542
Serum Sistatin C	0.072, 0.620	-0.119, 0.409	1.000, .	0.321*, 0.023	0.532**, 0.001	0.112, 0.440	-0.572**, 0.001
İdrar Sistatin C	0.031, 0.832	0.035, 0.808	0.321*, 0.023	1.000, .	0.312*, 0.027	0.059, 0.683	-0.259, 0.070
Serum Kreatinin	0.024, 0.871	-0.056, 0.698	0.532**, 0.001	0.312*, 0.027	1.000, .	0.024, 0.871	-0.799**, 0.001
İdrar Kreatinin	-0.102, 0.482	0.341*, 0.015	0.112, 0.440	0.059, 0.683	0.024, 0.871	1.000, .	-0.247, 0.084
GFH_{MDRD}	0.156, 0.278	0.088, 0.542	-0.572**, 0.001	-0.259, 0.070	-0.799**, 0.001	-0.247, 0.084	1.000, .

* $r \rightarrow$ orta düzeyde korelasyon, ** $r \rightarrow$ güçlü korelasyon.

4.2.2. sCD30 (Soluble CD30) Düzeyleri

4.2.2.1. Serum sCD30 Düzeyleri

sCD30'un serum değerleri, tüm hastalarda ortalama $\pm$ SE olarak verildi (Tablo 4.41).

Tablo 4.41. Tüm hastalarda sCD30 serum değerleri (Ortalama $\pm$ SE).

Serum sCD30 (ng/ml) Tüm Hastalar (n= 50)	Ortalama (Mean)	Standart Hata (SE)	En Düşük Değer (Min.)	En Yüksek Değer (Max.)
PT	138,90	8,25	60,72	302,28
1. gün	94,81	5,91	27,24	246,58
7. gün	42,17	3,59	5,88	110,92
1. ay	35,30	3,41	4,72	121,52
3. ay	38,99	3,95	3,42	147,76

Tüm hastalarda, serumda ölçülen sCD30 düzeylerinde zamana göre azalma yönünde anlamlı bir değişim gözlemlendi (p= 0,001). Pretransplant serum sCD30 düzeyleri ile 1. gün(p= 0,001), 7. gün(p= 0,001), 1. ay(p= 0,001) ve 3. ay(p= 0,001) serum sCD30 düzeyleri arasında azalma yönünde anlamlı bir değişim vardı. Ayrıca, 1. gün serum sCD30 düzeyleri ile 7. gün(p= 0,001), 1. ay(p= 0,001) ve 3. ay(p= 0,001) serum sCD30 düzeyleri arasında da azalma yönünde anlamlı bir fark gözlemlendi (Tablo 4.42).

Akut rejeksiyon gelişmeyen hasta grubunda, serumda ölçülen sCD30 düzeylerinde zamana göre azalma yönünde anlamlı bir değişim gözlemlendi (p= 0,001). Pretransplant serum sCD30 düzeyleri ile 1. gün(p= 0,001), 7. gün(p= 0,001), 1. ay(p= 0,001) ve 3. ay(p= 0,001) serum sCD30 düzeyleri arasında azalma yönünde anlamlı bir değişim vardı. Ayrıca, 1. gün serum sCD30 düzeyleri ile 7. gün(p= 0,001), 1. ay(p= 0,001) ve 3. ay(p= 0,001) serum sCD30 düzeyleri arasında da azalma yönünde anlamlı bir fark gözlemlendi (Tablo 4.42).

Akut rejeksiyon gelişen grupta, serumda ölçülen sCD30 düzeylerinde zamana göre azalma yönünde anlamlı bir değişim gözlemlendi (p= 0,001). Pretransplant serum sCD30 düzeyleri ile 1. gün(p= 0,001), 7. gün(p= 0,001), 1. ay(p= 0,001) ve 3. ay(p= 0,001) serum sCD30 düzeyleri arasında azalma yönünde anlamlı bir değişim vardı. Ayrıca, 1. gün serum sCD30 düzeyleri ile 7. gün(p= 0,001), 1. ay(p= 0,001) ve 3. ay(p= 0,001) serum sCD30 düzeyleri arasında da azalma yönünde anlamlı bir fark gözlemlendi (Tablo 4.42).

EGF grubunda, serumda ölçülen sCD30 düzeylerinde zamana göre azalma yönünde anlamlı bir değişim gözlemlendi (p= 0,001). Pretransplant serum sCD30 düzeyleri ile 1. gün(p= 0,001), 7. gün(p= 0,001), 1. ay(p= 0,001) ve 3. ay(p= 0,001) serum sCD30 düzeyleri

arasında azalma yönünde anlamlı bir değişim vardı. Ayrıca, 1. gün serum sCD30 düzeyleri ile 7. gün(p= 0,001), 1.ay(p= 0,001) ve 3. ay(p= 0,001) serum sCD30 düzeyleri arasında da azalma yönünde anlamlı bir fark gözlemlendi (Tablo 4.42).

SGF grubunda, serumda ölçülen sCD30 düzeylerinde zamana göre azalma yönünde anlamlı bir değişim gözlemlendi (p= 0,001). Pretransplant serum sCD30 düzeyleri ile 1. gün serum sCD30 düzeyleri arasında bir değişim gözlemlenmedi (p > 0,05). Pretransplant serum sCD30 düzeyleri ile 7. gün (p= 0,004), 1. ay (p= 0,003) ve 3. ay (p= 0,002) serum sCD30 düzeyleri arasında azalma yönünde anlamlı bir değişim vardı. Ayrıca, 1. gün serum sCD30 düzeyleri ile 7. gün (p= 0,005), 1. ay (p= 0,001) ve 3. ay (p= 0,002) serum sCD30 düzeyleri arasında da azalma yönünde anlamlı bir fark gözlemlendi (Tablo 4.42).

Pretransplant dönemde yüksek olan serum sCD30 düzeyleri, transplantasyon sonrası 1. günden itibaren azalmaya başladı ve en fazla azalma 7. günde oldu. Serum sCD30 düzeyleri 1. ay ve 3. ay'da bu şekilde stabil olarak seyretti. SGF gelişen hasta grubunda serum sCD30 düzeyleri bir miktar yüksek seyretti, fakat diğer gruplarla aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu.

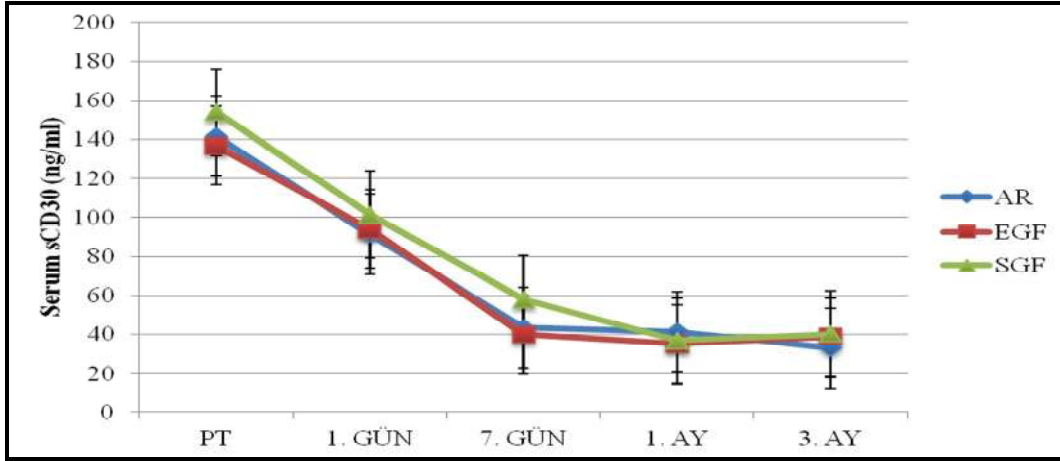
Verilerle ilgili bilgiler, ortalama±SE olarak ve p değerleri Tablo 4.42'de verilmiştir.

Tablo 4.42. Greft fonksiyonunu gösteren serum sCD30 düzeyleri (Ortalama±SE).

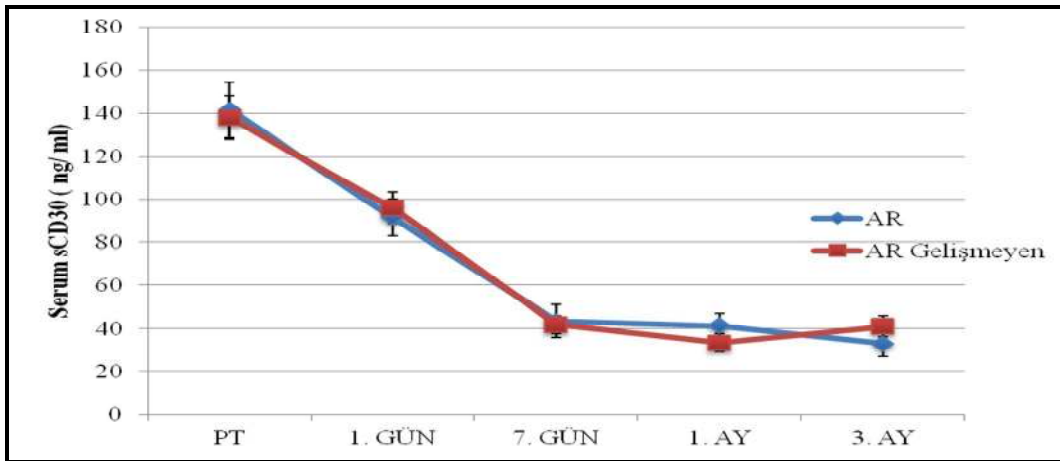
Serum sCD30 (ng/ ml)	Tüm Hastalar (n= 50)	AR Gelişmeyen (n= 38)	AR (n= 12)	EGF (n= 44)	SGF (n= 6)
PT	138,90±8,25	138,04±10,13	141,59 ±13,03	136,84 ±8,83	153,97±24,43
1. gün	94,81±5,91**	95,88±7,34**	91,42±8,49**	93,91 ±6,48**	101,45±13,86
7. gün	42,17±3,59**	41,77±4,15**	43,40±7,47**	39,99 ±3,71**	58,07±11,38**
1. ay	35,30±3,41**	33,38±4,13**	41,36±5,52**	35,09 ±3,80**	36,79±6,37**
3. ay	38,99±3,95**	40,91±4,81**	32,93±6,20**	38,84±4,24**	40,13±11,67**
p değeri	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001

* p < 0,05 ve **p < 0,01.

Greft fonksiyonlarına göre oluşturulan AR, EGF, SGF ve AR gelişmeyen grupların serum sCD30 düzeylerinin karşılaştırılması ortalama±SE değerleri grafiklerle gösterilmiştir. AR, EGF ve SGF gruplarının karşılaştırılmalı grafiği Şekil 4.35'de, AR ve AR gelişmeyen grupların karşılaştırılmalı grafiği Şekil 4.36'da gösterilmiştir.



Şekil 4.35. Serum sCD30 AR, EGF, SGF grupları (Ortalama±SE).

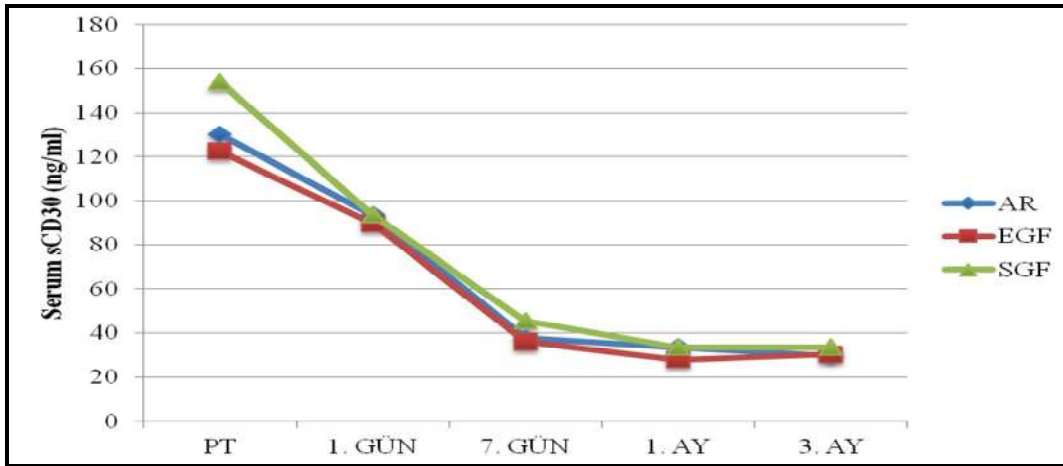


Şekil 4.36. Serum sCD30 AR, akut rejeksiyon gelişmeyen hastalar (Ortalama±SE).

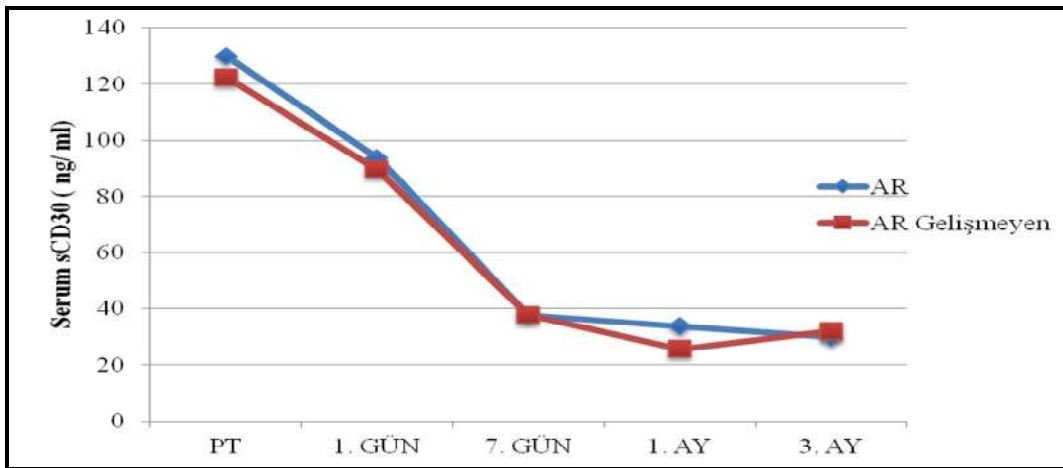
Greft fonksiyonlarına göre oluşturulan AR, EGF, SGF, AR gelişmeyen grupların ve tüm hastaların serum sCD30 düzeylerinin medyan değerleri Tablo 4.43’de verilmiştir. AR, EGF ve SGF gruplarının medyan karşılaştırılmalı grafiği Şekil 4.37’de, AR ve AR gelişmeyen grupların medyan karşılaştırılmalı grafiği Şekil 4.38’de gösterilmiştir.

Tablo 4.43. Greft fonksiyonunu gösteren serum sCD30 düzeyleri (Medyan).

Serum sCD30 (ng/ ml)	Tüm Hastalar (n= 50)	AR Gelişmeyen (n= 38)	AR (n= 12)	EGF (n= 44)	SGF (n= 6)
PT	125,30	122,42	130,10	122,42	153,96
1. gün	89,56	89,56	93,72	89,56	93,72
7. gün	37,60	37,60	37,60	36,04	45,58
1. ay	30,48	25,78	33,64	27,92	33,64
3. ay	31,30	32,00	29,80	30,98	33,74



Şekil 4.37. Serum sCD30 AR, EGF, SGF grupları (Medyan).



Şekil 4.38. Serum sCD30 AR, akut rejeksiyon gelişmeyen hastalar (Medyan).

4.2.2.2. İdrar sCD30 Düzeyleri

İdrar sCD30 değerleri, tüm hastalarda ortalama $\pm$ SE olarak verildi (Tablo 4.44).

Tablo 4.44. Tüm hastalarda idrar sCD30 değerleri (Ortalama $\pm$ SE).

İdrar sCD30 (ng/ ml) Tüm Hastalar (n= 50)	Ortalama (Mean)	Standart Hata (SE)	En Düşük Değer (Min.)	En Yüksek Değer (Max.)
PT	26,25	3,82	1,56	80,83
1. gün	17,22	2,87	1,22	135,38
7. gün	14,84	1,52	0,34	57,60
1. ay	12,70	1,50	0,02	42,32
3. ay	16,01	2,73	0,38	128,12

Tüm hastalarda, idrarda ölçülen sCD30 düzeylerinde zamana göre azalma yönünde anlamlı bir değişim gözlemlendi ($p= 0,001$). Pretransplant idrar sCD30 düzeyleri ile 1. gün ($p=0,004$), 7. gün ($p=0,001$), 1. ay ($p= 0,001$) ve 3. ay ($p=0,005$) idrar sCD30 düzeyleri arasında anlamlı bir değişim vardı (Tablo 4.45).

Akut rejeksiyon gelişmeyen hasta grubunda, idrarda ölçülen sCD30 düzeylerinde zamana göre azalma yönünde anlamlı bir değişim gözlemlendi ($p= 0,001$). Pretransplant idrar sCD30 düzeyleri ile 1. gün ($p=0,029$), 7. gün ($p=0,008$) ve 1. ay ($p=0,007$) idrar sCD30 düzeyleri arasında anlamlı bir değişim vardı. Pretransplant idrar sCD30 düzeyleri ile 3. ay idrar sCD30 düzeyleri arasında bir değişim gözlemlenmedi ($p > 0,05$). Ayrıca, 7. gün idrar sCD30 düzeyleri ile 1. ay idrar sCD30 düzeyleri arasında da azalma yönünde anlamlı bir fark gözlemlendi ($p= 0,030$) (Tablo 4.45).

Akut rejeksiyon gelişen grupta, pretransplant idrar sCD30 düzeyleri ile 1. gün ($p= 0,043$), 7. gün ($p=0,043$) ve 3. ay ($p=0,043$) idrar sCD30 düzeyleri arasında azalma yönünde anlamlı bir değişim vardı. Pretransplant idrar sCD30 düzeyleri ile 1. ay idrar sCD30 düzeyleri arasında anlamlı bir değişim gözlemlenmedi ($p > 0,05$) (Tablo 4.45).

EGF grubunda, idrarda ölçülen sCD30 düzeylerinde zamana göre azalma yönünde anlamlı bir değişim gözlemlendi ($p= 0,001$). Pretransplant idrar sCD30 düzeyleri ile 1. gün ($p= 0,010$), 7. gün ($p= 0,002$), 1. ay ($p= 0,004$) ve 3. ay ($p= 0,017$) idrar sCD30 düzeyleri arasında azalma yönünde anlamlı bir değişim vardı (Tablo 4.45).

SGF grubunda, idrarda ölçülen sCD30 düzeylerinde zamana göre anlamlı bir değişim gözlemlenmedi ($p > 0,05$) (Tablo 4.45).

Pretransplant idrar sCD30 düzeyleri, ortalama $\pm$ SE hesaplamalarına göre SGF grubu hastalarda, EGF, AR ve AR gelişmeyen hastalara göre daha düşüktü. EGF, AR ve AR gelişmeyen hastalarda idrar sCD30 düzeyleri 1. günden itibaren azalırken, SGF grubu hastaların idrar düzeyleri 1. günde arttı. Daha sonra azalmaya başladı, 7. günde diğer gruplarla aynı seviyeye düştü. İdrar sCD30 düzeyleri SGF grubu dışındaki hastalarda geri kalan zaman dilimlerinde (1. ay ve 3. ay) aynı seviyede stabil olarak seyretti. SGF grubu hastalarda idrar sCD30 düzeyi diğer hastalara göre 7. gün ve 1. ayda daha düşük seyretti, 3. ayda diğer hasta gruplarının idrar sCD30 düzeyleriyle aynı seviyeye geldi. Medyan hesaplamalara göre de AR grubu hastaların düzeyleri diğer gruplara göre yüksekti. 1. günde diğer gruplarla birlikte azaldı ve stabil olarak seyretti.

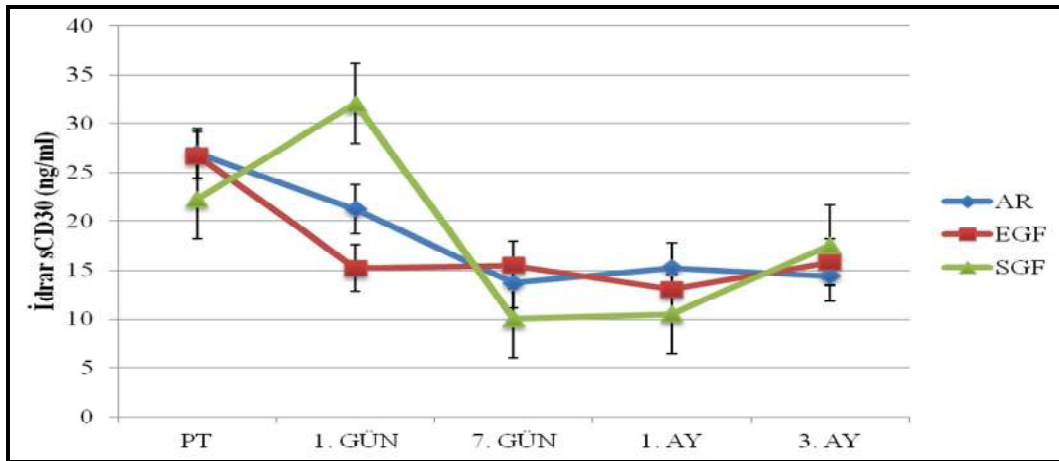
Verilerle ilgili bilgiler, ortalama $\pm$ SE olarak ve p değerleri Tablo 4.45’de verilmiştir.

Tablo 4.45. Greft fonksiyonunu gösteren idrar sCD30 düzeyleri (Ortalama±SE).

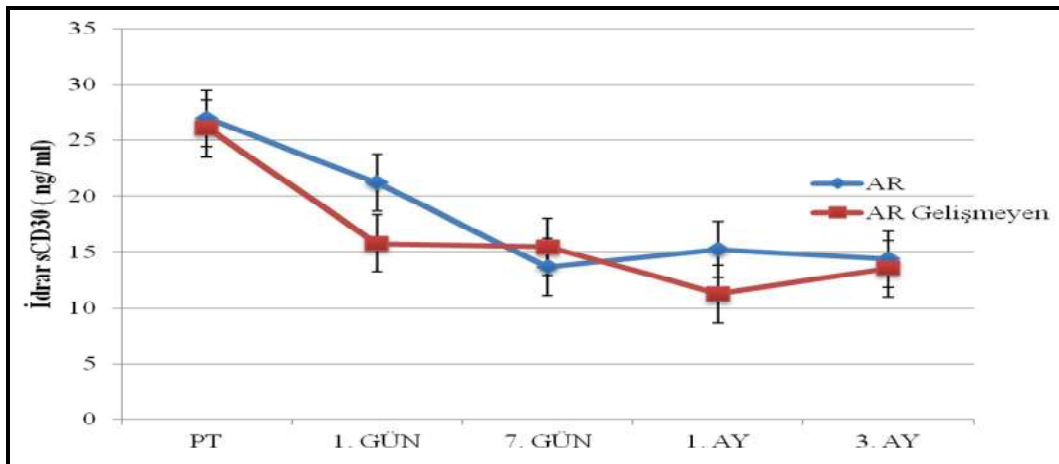
İdrar sCD30 (ng/ ml)	Tüm Hastalar (n= 50)	AR Gelişmeyen (n= 38)	AR (n= 12)	EGF (n= 44)	SGF (n= 6)
PT	26,25±3,82	26,10±4,60	26,95±3,77	26,73±4,26	22,26±3,96
1. gün	17,22±2,87**	15,77±1,99*	21,22±10,50*	15,21±1,75*	32,00±20,72
7. gün	14,84±1,52**	15,46±1,83**	13,67±2,86*	15,49±1,67**	10,08 ±2,96
1. ay	12,70±1,50**	11,26±1,52**	15,23±3,57	13,00±1,61**	10,53±4,34
3. ay	16,01±2,73**	13,51±1,56	14,38±4,04*	15,81± 2,95*	17,54±7,57
p değeri	0,005	0,001	0,043	0,001	0,312

* p < 0,05 ve **p < 0,01.

Greft fonksiyonlarına göre oluşturulan AR, EGF, SGF ve AR gelişmeyen grupların idrar sCD30 düzeylerinin karşılaştırılması ortalama±SE değerleri grafiklerle gösterilmiştir. AR, EGF ve SGF gruplarının karşılaştırılmalı grafiği Şekil 4.39’da, AR ve AR gelişmeyen grupların karşılaştırılmalı grafiği Şekil 4.40’da gösterilmiştir.



Şekil 4.39. İdrar sCD30 AR, EGF, SGF grupları (Ortalama±SE).

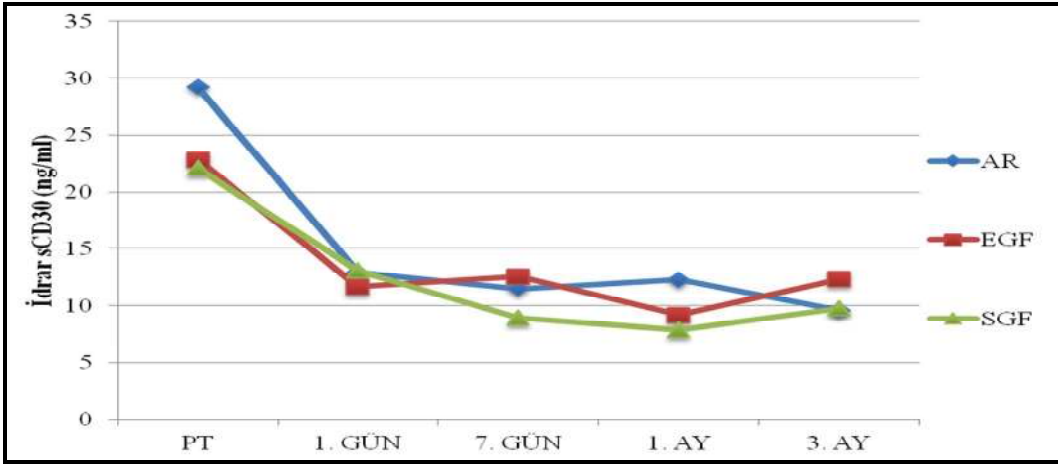


Şekil 4.40. İdrar sCD30 AR, akut rejeksiyon gelişmeyen hastalar (Ortalama±SE).

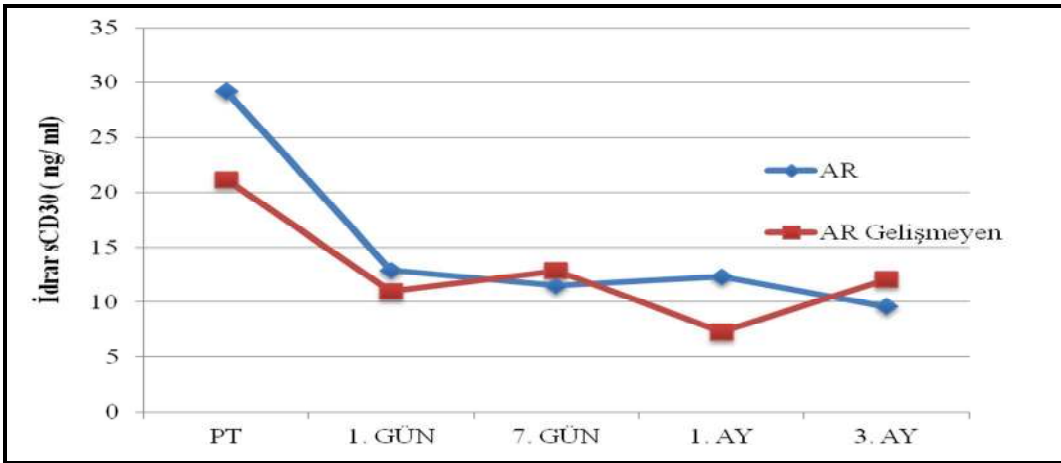
Greft fonksiyonlarına göre oluşturulan AR, EGF, SGF, AR gelişmeyen grupların ve tüm hastaların idrar sCD30 düzeylerinin medyan değerleri Tablo 4.46’da gösterilmiştir. AR, EGF ve SGF gruplarının medyan karşılaştırılmalı grafiği Şekil 4.41’de, AR ve AR gelişmeyen grupların medyan karşılaştırılmalı grafiği Şekil 4.42’de gösterilmiştir.

Tablo 4.46. Greft fonksiyonunu gösteren idrar sCD30 düzeyleri (Medyan).

İdrar sCD30 (ng/ ml)	Tüm Hastalar (n= 50)	AR Gelişmeyen (n=38)	AR (n= 12)	EGF (n= 44)	SGF (n= 6)
PT	22,45	21,16	29,20	22,80	22,09
1. gün	12,26	10,97	12,92	11,66	13,09
7. gün	12,58	12,89	11,48	12,58	8,93
1. ay	9,17	7,33	12,31	9,17	7,88
3. ay	12,34	12,07	9,59	12,34	9,77



Şekil 4.41. İdrar sCD30 AR, EGF, SGF grupları (Medyan).



Şekil 4.42. İdrar sCD30 AR, akut rejeksiyon gelişmeyen hastalar (Medyan).

4.2.2.3. İdrar sCD30/ İdrar Kreatinin Değerleri

İdrar sCD30 / idrar kreatinin değerleri, tüm hastalarda ortalama±SE olarak Tablo 4.47’de verildi.

Tablo 4.47. Tüm hastalarda idrar sCD30/ İdrar kreatinin değerleri (Ortalama±SE).

İdrar sCD30 / İdrar kreatinin (ng/ mg) Tüm hastalar (n= 50)	Ortalama (Mean)	Standart Hata (SE)	En Düşük Değer (Min.)	En Yüksek Değer (Max.)
PT	36,78	6,14	2,63	144,86
1. gün	61,36	8,45	4,80	262,28
7. gün	30,87	4,10	0,77	177,98
1. ay	23,51	2,78	0,24	81,18
3. ay	23,68	3,41	0,48	109,90

Tüm hastalarda, idrar sCD30/ idrar kreatinin değerlerinde zamana göre azalma yönünde anlamlı bir değişim gözlemlendi ($p= 0,001$). Pretransplant idrar sCD30/ idrar kreatinin değerleri ile 1. gün ve 7. gün idrar sCD30/ idrar kreatinin değerleri arasında anlamlı bir değişim gözlemlenmedi ($p > 0,05$). Pretransplant idrar sCD30/ idrar kreatinin değerleri ile 1. ay ($p= 0,016$) ve 3. ay ($p= 0,029$) idrar sCD30/ idrar kreatinin değerleri arasında azalma yönünde anlamlı bir değişim vardı. Ayrıca, 1. gün idrar sCD30/ idrar kreatinin değerleri ile 7. gün ($p= 0,001$), 1. ay ($p= 0,001$) ve 3. ay ($p= 0,001$) idrar sCD30/ idrar kreatinin değerleri arasında azalma yönünde anlamlı bir fark gözlemlendi (Tablo 4.48).

Akut rejeksiyon gelişmeyen hasta grubunda, idrarda sCD30 / idrar kreatinin değerlerinde zamana göre azalma yönünde anlamlı bir değişim gözlemlendi ($p= 0,001$). Pretransplant idrar sCD30 / idrar kreatinin değerleri ile 1. ay idrar sCD30 / idrar kreatinin değerleri arasında azalma yönünde anlamlı bir değişim vardı ($p=0,023$). Pretransplant idrar sCD30/ idrar kreatinin değerleri ile 1. gün, 7. gün ve 3. ay idrar sCD30 / idrar kreatinin değerleri arasında anlamlı bir değişim gözlemlenmedi ($p >0,05$). Ayrıca, 1. gün idrar sCD30 / idrar kreatinin değerleri ile 7. gün ($p= 0,001$), 1. ay ($p= 0,001$) ve 3. ay ($p= 0,001$) idrar sCD30 / idrar kreatinin değerleri arasında da azalma yönünde anlamlı bir fark gözlemlendi (Tablo 4.48).

Akut rejeksiyon gelişen grupta, idrar sCD30 / idrar kreatinin değerlerinde zamana göre istatistiksel olarak anlamlı bir değişim gözlemlenmedi ($p > 0,05$) (Tablo 4.48).

EGF grubunda, idrarda sCD30 / idrar kreatinin değerlerinde zamana göre azalma yönünde anlamlı bir değişim gözlemlendi ($p= 0,001$). Pretransplant idrar sCD30/ idrar kreatinin

değerleri ile 1. ay idrar sCD30 / idrar kreatinin değerleri arasında azalma yönünde anlamlı bir değişim vardı ($p= 0,023$). Pretransplant idrar sCD30 / idrar kreatinin değerleri ile 1. gün, 7. gün ve 3. ay idrar sCD30 / idrar kreatinin değerleri arasında anlamlı bir değişim gözlenmedi ($p > 0,05$). Ayrıca, 1. gün idrar sCD30 / idrar kreatinin değerleri ile 7. gün ($p= 0,001$), 1. ay ($p= 0,001$) ve 3. ay ($p= 0,001$) idrar sCD30 / idrar kreatinin değerleri arasında da azalma yönünde anlamlı bir fark gözlemlendi (Tablo 4.48).

SGF grubunda, idrarda sCD30 / idrar kreatinin değerlerinde zamana göre istatistiksel olarak anlamlı bir değişim gözlenmedi ($p > 0,05$) (Tablo 4.48).

Pretransplant idrar sCD30/ idrar kreatinin değerleri AR ve SGF grubu hastalarda, EGF ve akut rejeksiyon gelişmeyen hastalara göre daha düşüktü. Bütün hasta gruplarında transplantasyon sonrası 1. günde idrar sCD30/ idrar kreatinin değerlerinde bir artış gördük. Daha sonra idrar sCD30 / idrar kreatinin değerleri 1. günden itibaren azaldı. AR ve SGF grubu hastaların idrar sCD30 / idrar kreatinin değerleri yüksek olarak devam etti. Bütün hasta gruplarının idrar sCD30 / idrar kreatinin değerleri renal transplantasyon sonrası 3. ayda birbirine yakın değerlere düştü.

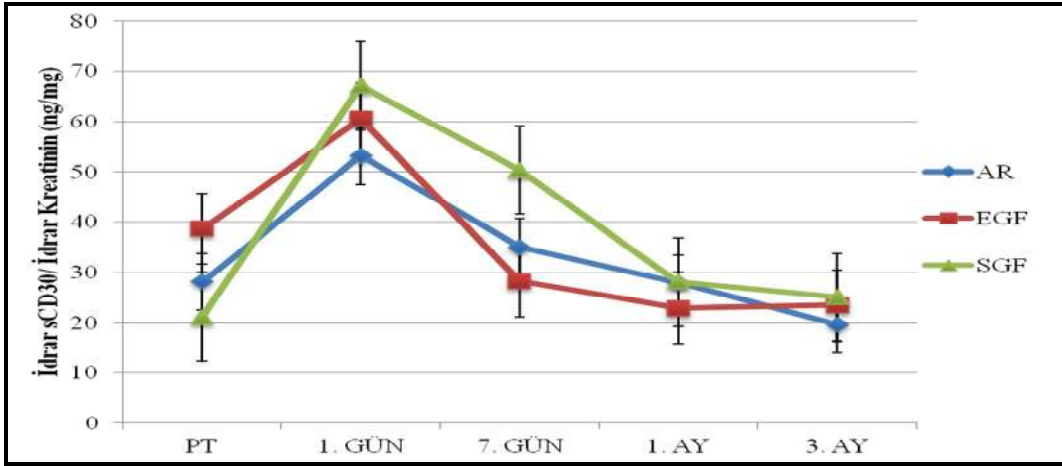
Verilerle ilgili bilgiler, ortalama $\pm$ SE olarak ve p değerleri Tablo 4.48’de verilmiştir.

Tablo 4.48. Greft fonksiyonunu gösteren idrar sCD30/ İdrar kreatinin değerleri (Ortalama $\pm$ SE).

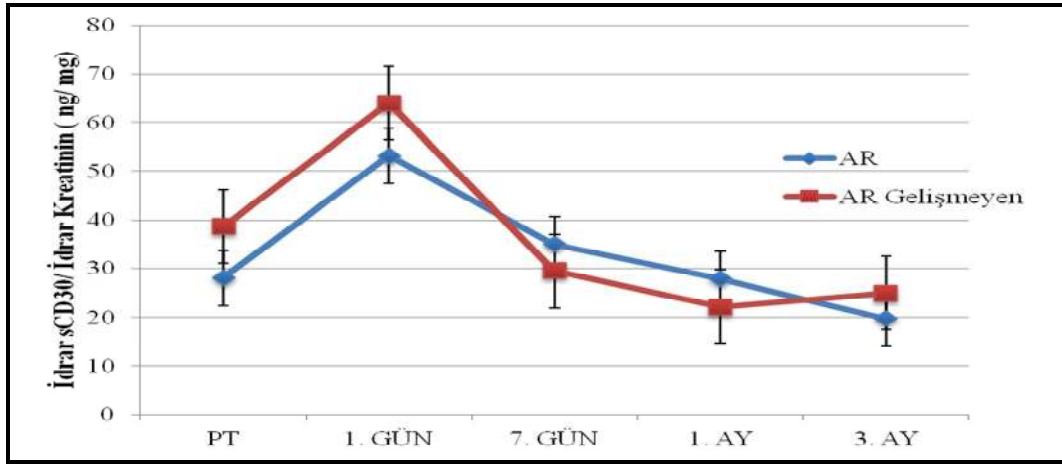
İdrar sCD30 / İdrar Kreatinin (ng/ mg)	Tüm Hastalar (n= 50)	AR Gelişmeyen (n= 38)	AR (n= 12)	EGF (n= 44)	SGF (n= 6)
PT	36,78 $\pm$ 6,14	38,66 $\pm$ 7,35	28,12 $\pm$ 6,13	38,65 $\pm$ 6,77	21,19 $\pm$ 6,10
1. gün	61,36 $\pm$ 8,45	63,95 $\pm$ 9,57	53,16 $\pm$ 18,50	60,57 $\pm$ 8,70	67,14 $\pm$ 32,45
7. gün	30,87 $\pm$ 4,10	29,55 $\pm$ 3,53	35,04 $\pm$ 13,30	28,21 $\pm$ 3,02	50,34 $\pm$ 26,62
1. ay	23,51 $\pm$ 2,78*	22,13 $\pm$ 3,22*	27,90 $\pm$ 5,57	22,89 $\pm$ 2,89*	28,13 $\pm$ 10,11
3. ay	23,68 $\pm$ 3,41*	24,94 $\pm$ 4,12	19,69 $\pm$ 5,76	23,49 $\pm$ 3,61	25,06 $\pm$ 11,37
p değeri	0,001	0,001	0,156	0,001	0,294

*p < 0,05 ve **p < 0,01.

Greft fonksiyonlarına göre oluşturulan AR, EGF, SGF ve AR gelişmeyen grupların idrar sCD30 / idrar kreatinin değerlerinin karşılaştırılması ortalama $\pm$ SE olarak grafiklerle gösterilmiştir. AR, EGF ve SGF gruplarının karşılaştırılmalı grafiği Şekil 4.43’de, AR ve AR gelişmeyen grupların karşılaştırılmalı grafiği Şekil 4.44’de gösterilmiştir.



Şekil 4.43. İdrar sCD30 / İdrar kreatinin AR, EGF, SGF grupları (Ortalama±SE).

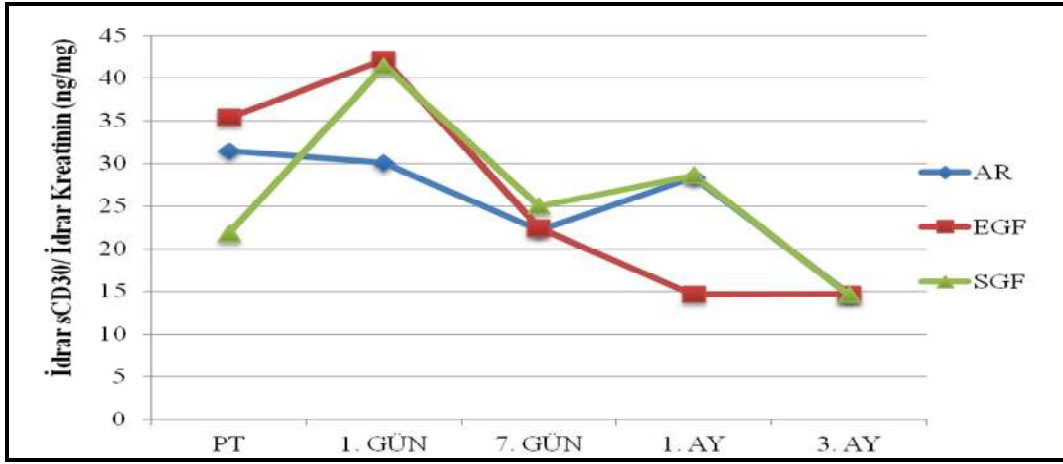


Şekil 4.44. İdrar sCD30 / İdrar kreatinin AR, akut rejeksiyon gelişmeyen hastalar (Ortalama±SE).

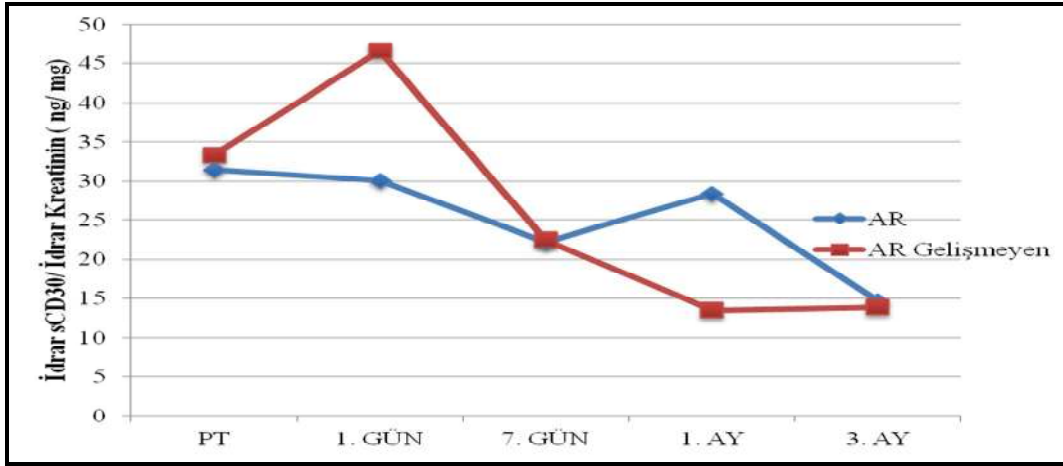
Greft fonksiyonlarına göre oluşturulan AR, EGF, SGF, AR gelişmeyen grupların ve tüm hastaların idrar sCD30 / idrar kreatinin oranlarının medyan değerleri Tablo 4.49'da verilmiştir. AR, EGF ve SGF gruplarının medyan karşılaştırılmalı grafiği Şekil 4.45'de, AR ve AR gelişmeyen grupların medyan karşılaştırılmalı grafiği Şekil 4.46'da gösterilmiştir.

Tablo 4.49. Greft fonksiyonunu gösteren idrar sCD30 / İdrar kreatinin değerleri (Medyan).

İdrar sCD30 / İdrar Kreatinin (ng/ mg)	Tüm Hastalar (n= 50)	AR Gelişmeyen (n= 38)	AR (n= 12)	EGF (n= 44)	SGF (n= 6)
PT	33,00	33,29	31,42	35,37	21,83
1. gün	42,12	46,60	30,04	42,12	41,40
7. gün	22,41	22,51	22,15	22,41	25,01
1. ay	15,52	13,50	28,39	14,59	28,61
3. ay	14,64	13,90	14,64	14,64	14,63



Şekil 4.45. İdrar sCD30/ İdrar Kreatinin AR, EGF, SGF grupları (Medyan).



Şekil 4.46. İdrar sCD30 / İdrar kreatinin AR, akut rejeksiyon gelişmeyen hastalar (Medyan).

4.2.2.4. sCD30 Değerlerinin, Üç Aylık GFH_{MDRD} Ortalama Değerleriyle İlişkisi

sCD30'un üçüncü ay ortalama GFH_{MDRD} değerleri ve serum sCD30, idrar sCD30 düzeyleri ve idrar sCD30 / idrar kreatinin oranı medyan değerleri ile greft fonksiyonu değerlendirilmiştir. 1. gün idrar sCD30 değerleri istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,033$). Bunun dışındaki değerlerde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamamıştır. Anlamlı olanların p değerleri verilmiştir (Tablo 4.50).

Tablo 4.50. sCD30 medyan değerleri ve üç aylık ortalama GFH_{MDRD} değerleri ile greft fonksiyonunun değerlendirilmesi.

	Zaman	Biyobelirteç ≤ Medyan 3. ay GFH _{MDRD} ortalama±SE	Biyobelirteç > Medyan 3. ay GFH _{MDRD} ortalama±SE	p değeri
Serum sCD30, ng/ml	Pretransplant	62,32±3,06	62,20±3,59	< 0,05
	1. gün	60,64±2,48	63,88±3,99	
	7. gün	62,40±2,90	62,12±3,72	
	1. ay	63,04±3,00	61,48±3,63	
	3. ay	60,68±3,13	63,84±3,51	
İdrar sCD30, ng/ml	Pretransplant	61,57±4,77	57,43±4,14	
	1. gün	57,32± 2,63	67,20±3,65	
	7. gün	61,36±3,09	63,16 ±3,56	
	1. ay	62,80±3,19	61,72±3,48	
	3. ay	58,72± 2,59	65,80± 3,81	
İdrar sCD30 / İdrar Kreatinin, ng/mg	Pretransplant	61,43± 4,87	57,57±4,03	
	1. gün	58,48±2,57	66,04±3,80	
	7. gün	57,4 ±2,37	67,12±3,83	
	1. ay	62,00±2,93	62,52±3,70	
	3. ay	58,56±2,42	65,96±3,90	

4.2.2.5. sCD30 Değerlerinin Korelasyonu

Tüm hastalara ait veriler ile ilgili bilgiler, ortalama±SE ve p değerleri Tablo 4.51’de verilmiştir.

Tablo 4.51. Tüm hastaların sCD30, Sistatin C, Kreatinin ve GFH_{MDRD} değerleri (Ortalama±SE).

Tüm Hastalar (n= 50)	Serum sCD30 (ng/ ml)	İdrar sCD30 (ng/ ml)	Serum Sistatin C (mg/ L)	İdrar Sistatin C (mg/ L)	Serum Kreatinin (mg/ dl)	İdrar Kreatinin (mg/ dl)	GFH _{MDRD} (mL/ dk/ 1,73 m ²)
PT	138,90±8,25	26,25±3,82	5,93 ±0,26	5,00±0,74	7,99±0,50	88,69±13,42	9,06±0,54
1. gün	94,81±5,91**	17,22±2,87**	1,68 ±0,12**	2,10±0,32**	2,71±0,21**	30,67±1,92**	35,82±3,19**
7. gün	42,17±3,59**	14,84±1,52**	1,99 ±0,16**	1,05±0,28**	1,55±0,14**	58,10±4,83**	63,58±3,33**
1. ay	35,30±3,41**	12,70±1,50**	1,54 ±0,04**	0,38±0,09**	1,35±0,05**	61,30±5,56*	63,92±2,88**
3. ay	38,99±3,95**	16,01±2,73**	1,58 ±0,04**	0,29±0,04**	1,36±0,05**	83,54±8,10	62,26±2,33**
p değeri	0,001	0,005	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001

*p < 0,05 ve **p < 0,001.

Pretransplant

Serum sCD30 değerleri ile idrar sCD30 ($r=0.485$, $p=0.009$), serum sistatin C ($r=0.471$, $p=0.001$) ve serum kreatinin ($r=0.404$, $p=0.004$) değerleri arasında pozitif yönde anlamlı güçlü bir korelasyon gözlemlendi. Serum sCD30 değerleri ile GFH_{MDRD} değerleri arasında negatif yönde anlamlı orta düzeyde bir korelasyon gözlemlendi ($r=-0.358$, $p=0.011$). Serum sCD30 değerleri ile idrar sistatin C ve idrar kreatinin değerleri arasında anlamlı bir korelasyon gözlemlenmedi.

İdrar sCD30 değerleri ile idrar kreatinin değerleri arasında pozitif yönde, anlamlı, orta düzeyde bir korelasyon gözlemlendi ($r=0.398$, $p=0.036$). İdrar sCD30 değerleri ile serum sistatin C, idrar sistatin C, serum kreatinin ve GFH_{MDRD} değerleri arasında anlamlı bir korelasyon gözlemlenmedi.

Pretransplant sCD30 korelasyon verileri Tablo 4.52’de gösterilmiştir.

Tablo 4.52. Pretransplant sCD30 ile Sistatin C, Kreatinin Ve GFH_{MDRD} değerlerinin korelasyonu.

Pretransplant n= 50	Serum sCD30	İdrar sCD30	Serum Sistatin C	İdrar Sistatin C	Serum Kreatinin	İdrar Kreatinin	GFH_{MDRD}
Serum sCD30	$r=1.000$, $p=.$	0.485^{**} , 0.009	0.471^{**} , 0.001	0.186 , 0.343	0.404^{**} , 0.004	0.089 , 0.654	-0.358^{*} , 0.011
İdrar sCD30	0.485^{**} , 0.009	1.000 , $.$	0.197 , 0.314	0.253 , 0.194	-0.105 , 0.594	0.398^{*} , 0.036	0.078 , 0.695
Serum Sistatin C	0.471^{**} , 0.001	0.197 , 0.314	1.000 , $.$	0.791^{**} , 0.001	0.701^{**} , 0.001	0.064 , 0.746	-0.709^{**} , 0.001
İdrar Sistatin C	0.186 , 0.343	0.253 , 0.194	0.791^{**} , 0.001	1.000 , $.$	0.564^{**} , 0.002	-0.092 , 0.641	-0.547^{**} , 0.003
Serum Kreatinin	0.404^{**} , 0.004	-0.105 , 0.594	0.701^{**} , 0.001	0.564^{**} , 0.002	1.000 , $.$	-0.156 , 0.427	-0.912^{**} , 0.001
İdrar Kreatinin	0.089 , 0.654	0.398^{*} , 0.036	0.064 , 0.746	-0.092 , 0.641	-0.156 , 0.427	1.000 , $.$	0.117 , 0.555
GFH_{MDRD}	-0.358^{*} , 0.011	0.078 , 0.695	-0.709^{**} , 0.001	-0.547^{**} , 0.003	-0.912^{**} , 0.001	0.117 , 0.555	1.000 , $.$

* $r \rightarrow$ orta düzeyde korelasyon, ** $r \rightarrow$ güçlü korelasyon.

1. gün

Serum sCD30 değerleri ile serum kreatinin değerleri arasında pozitif yönde, anlamlı, orta düzeyde bir korelasyon gözlemlendi ($r=0.282$, $p=0.048$). Serum sCD30 değerleri ile idrar sCD30, serum sistatin C, idrar sistatin C, idrar kreatinin ve GFH_{MDRD} değerleri arasında anlamlı bir korelasyon gözlemlenmedi.

İdrar sCD30 değerleri ile serum sistatin C, idrar sistatin C, serum kreatinin, idrar kreatinin ve GFH_{MDRD} değerleri arasında anlamlı bir korelasyon gözlemlenmedi.

1. gün sCD30 korelasyon verileri Tablo 4.53’de gösterilmiştir.

Tablo 4.53. 1. gün sCD30 ile Sistatin C, Kreatinin ve GFH_{MDRD} değerlerinin korelasyonu.

1. gün n= 50	Serum sCD30	İdrar sCD30	Serum Sistatin C	İdrar Sistatin C	Serum Kreatinin	İdrar Kreatinin	GFH _{MDRD}
Serum sCD30	r = 1.000, p = .	0.265, 0.063	0.272, 0.056	0.240, 0.093	0.282*, 0.048	0.079, 0.585	-0.219, 0.126
İdrar sCD30	0.265, 0.063	1.000, .	-0.012, 0.936	0.114, 0.430	0.087, 0.550	0.141, 0.329	-0.056, 0.698
Serum Sistatin C	0.272, 0.056	-0.012, 0.936	1.000, .	0.602**, 0.001	0.644**, 0.001	0.406**, 0.003	-0.666**, 0.001
İdrar Sistatin C	0.240, 0.093	0.114, 0.430	0.602**, 0.001	1.000, .	0.513**, 0.001	0.560**, 0.001	-0.436**, 0.002
Serum Kreatinin	0.282*, 0.048	0.087, 0.550	0.644**, 0.001	0.513**, 0.001	1.000, .	0.519**, 0.001	-0.950**, 0.001
İdrar Kreatinin	0.079, 0.585	0.141, 0.329	0.406**, 0.003	0.560**, 0.001	0.519**, 0.001	1.000, .	-0.496**, 0.001
GFH _{MDRD}	-0.219, 0.126	-0.056, 0.698	-0.666**, 0.001	-0.436**, 0.002	-0.950**, 0.001	-0.496**, 0.001	1.000, .

*r→ orta düzeyde korelasyon, **r→ güçlü korelasyon.

7. gün

Serum sCD30 değerleri ile idrar sCD30 değerleri arasında pozitif yönde, anlamlı, güçlü bir korelasyon gözlemlendi ($r = 0.421$, $p = 0.002$). Serum sCD30 değerleri ile serum kreatinin değerleri arasında pozitif yönde, anlamlı, orta düzeyde bir korelasyon gözlemlendi ($r = 0.292$, $p = 0.039$). Serum sCD30 değerleri ile serum sistatin C, idrar sistatin C, idrar kreatinin ve GFH_{MDRD} değerleri arasında anlamlı bir korelasyon gözlemlenmedi.

İdrar sCD30 değerleri ile idrar kreatinin değerleri arasında pozitif yönde, anlamlı, güçlü bir korelasyon gözlemlendi ($r = 0.458$, $p = 0.001$). İdrar sCD30 değerleri ile serum sistatin C, idrar sistatin C, serum kreatinin ve GFH_{MDRD} değerleri arasında anlamlı bir korelasyon gözlemlenmedi.

7. gün sCD30 korelasyon verileri Tablo 4.54’de gösterilmiştir.

Tablo 4.54. 7. gün sCD30 ile Sistatin C, Kreatinin ve GFH_{MDRD} değerlerinin korelasyonu.

7. gün n= 50	Serum sCD30	İdrar sCD30	Serum Sistatin C	İdrar Sistatin C	Serum Kreatinin	İdrar Kreatinin	GFH _{MDRD}
Serum sCD30	r = 1.000, p = .	0.421**, 0.002	0.193, 0.179	0.229, 0.109	0.292*, 0.039	0.053, 0.715	-0.164, 0.254
İdrar sCD30	0.421**, 0.002	1.000, .	0.035, 0.809	0.130, 0.368	0.082, 0.573	0.458**, 0.001	-0.030, 0.837
Serum Sistatin C	0.193, 0.179	0.035, 0.809	1.000, .	0.632**, 0.001	0.759**, 0.001	0.072, 0.618	-0.814**, 0.001
İdrar Sistatin C	0.229, 0.109	0.130, 0.368	0.632**, 0.001	1.000, .	0.690**, 0.001	0.147, 0.308	-0.602**, 0.001
Serum Kreatinin	0.292*, 0.039	0.082, 0.573	0.759**, 0.001	0.690**, 0.001	1.000, .	0.084, 0.561	-0.886**, 0.001
İdrar Kreatinin	0.053, 0.715	0.458**, 0.001	0.072, 0.618	0.147, 0.308	0.084, 0.561	1.000, .	-0.114, 0.432
GFH _{MDRD}	-0.164, 0.254	-0.030, 0.837	-0.814**, 0.001	-0.602**, 0.001	-0.886**, 0.001	-0.114, 0.432	1.000, .

*r→ orta düzeyde korelasyon, **r→ güçlü korelasyon.

1. ay

Serum sCD30 değerleri ile idrar sCD30 değerleri arasında pozitif yönde, anlamlı, güçlü bir korelasyon gözlemlendi ($r=0.426$, $p= 0.002$). Serum sCD30 değerleri ile idrar sistatin C değerleri arasında pozitif yönde, anlamlı, orta düzeyde bir korelasyon gözlemlendi ($r=0.301$, $p=0.034$). Serum sCD30 değerleri ile serum sistatin C, serum kreatinin, idrar kreatinin ve GFH_{MDRD} değerleri arasında anlamlı bir korelasyon gözlemlenmedi.

İdrar sCD30 değerleri ile serum sistatin C ($r= 0.300$, $p= 0.034$) ve idrar sistatin C ($r=0.347$, $p= 0.014$) değerleri arasında pozitif yönde, anlamlı, orta düzeyde bir korelasyon gözlemlendi. İdrar sCD30 değerleri ile idrar kreatinin değerleri arasında pozitif yönde, anlamlı, güçlü bir korelasyon gözlemlendi ($r= 0.385$, $p= 0.006$). İdrar sCD30 değerleri ile serum kreatinin ve GFH_{MDRD} değerleri arasında anlamlı bir korelasyon gözlemlenmedi.

1. ay sCD30 korelasyon verileri Tablo 4.55’de gösterilmiştir.

Tablo 4.55. 1. ay sCD30 ile Sistatin C, Kreatinin ve GFH_{MDRD} değerlerinin korelasyonu.

1. Ay n= 50	Serum sCD30	İdrar sCD30	Serum Sistatin C	İdrar Sistatin C	Serum Kreatinin	İdrar Kreatinin	GFH_{MDRD}
Serum sCD30	$r = 1.000$, $p = .$	0.426^{**} , 0.002	0.232 , 0.105	0.301^{*} , 0.034	0.238 , 0.096	-0.075 , 0.603	-0.118 , 0.415
İdrar sCD30	0.426^{**} , 0.002	1.000 , $.$	0.300^{*} , 0.034	0.347^{*} , 0.014	0.236 , 0.099	0.385^{**} , 0.006	-0.141 , 0.330
Serum Sistatin C	0.232 , 0.105	0.300^{*} , 0.034	1.000 , $.$	0.469^{**} , 0.001	0.572^{**} , 0.001	0.074 , 0.609	-0.553^{**} , 0.001
İdrar Sistatin C	0.301^{*} , 0.034	0.347^{*} , 0.014	0.469^{**} , 0.001	1.000 , $.$	0.497^{**} , 0.001	0.241 , 0.092	-0.403^{**} , 0.004
Serum Kreatinin	0.238 , 0.096	0.236 , 0.099	0.572^{**} , 0.001	0.497^{**} , 0.001	1.000 , $.$	0.151 , 0.296	-0.845^{**} , 0.001
İdrar Kreatinin	-0.075 , 0.603	0.385^{**} , 0.006	0.074 , 0.609	0.241 , 0.092	0.151 , 0.296	1.000 , $.$	-0.188 , 0.191
GFH_{MDRD}	-0.118 , 0.415	-0.141 , 0.330	-0.553^{**} , 0.001	-0.403^{**} , 0.004	-0.845^{**} , 0.001	-0.188 , 0.191	1.000 , $.$

* $r \rightarrow$ orta düzeyde korelasyon, ** $r \rightarrow$ güçlü korelasyon.

3. ay

Serum sCD30 değerleri ile idrar sCD30 değerleri arasında pozitif yönde, anlamlı, güçlü bir korelasyon gözlemlendi ($r= 0.527$, $p= 0.001$). Serum sCD30 değerleri ile serum sistatin C değerleri arasında pozitif yönde, anlamlı, orta düzeyde bir korelasyon gözlemlendi ($r=0.315$, $p= 0.026$). Serum sCD30 değerleri ile idrar sistatin C, serum kreatinin, idrar kreatinin ve GFH_{MDRD} değerleri arasında anlamlı bir korelasyon gözlemlenmedi.

İdrar sCD30 değerleri ile serum sistatin C, idrar sistatin C, serum kreatinin, idrar kreatinin ve GFH_{MDRD} değerleri arasında anlamlı bir korelasyon gözlemlenmedi.

3. ay sCD30 korelasyon verileri Tablo 4.56’da gösterilmiştir.

Tablo 4.56. 3. ay sCD30 ile Sistatin C, Kreatinin ve GFH_{MDRD} değerlerinin korelasyonu.

3. Ay n= 50	Serum sCD30	İdrar sCD30	Serum Sistatin C	İdrar Sistatin C	Serum Kreatinin	İdrar Kreatinin	GFH _{MDRD}
Serum sCD30	r = 1.000, p = .	0.527**, 0.001	0.315*, 0.026	0.083, 0.564	-0.057, 0.695	-0.090, 0.535	0.115, .0426
İdrar sCD30	0.527**, 0.001	1.000, .	0.124, 0.392	0.063, 0.663	-0.101, 0.485	0.190, 0.187	0.178, 0.216
Serum Sistatin C	0.315*, 0.026	0.124, 0.392	1.000, .	0.321*, 0.023	0.532**, 0.001	0.112, 0.440	-0.572**, 0.001
İdrar Sistatin C	0.083, 0.564	0.063, 0.663	0.321*, 0.023	1.000, .	0.312*, 0.027	0.059, 0.683	-0.259, 0.070
Serum Kreatinin	-0.057, 0.695	-0.101, 0.485	0.532**, 0.001	0.312*, 0.027	1.000, .	0.024, 0.871	-0.799**, 0.001
İdrar Kreatinin	-0.090, 0.535	0.190, 0.187	0.112, 0.440	0.059, 0.683	0.024, 0.871	1.000, .	-0.247, 0.084
GFH _{MDRD}	0.115, .0426	0.178, 0.216	-0.572**, 0.001	-0.259, 0.070	-0.799**, 0.001	-0.247, 0.084	1.000, .

*r→ orta düzeyde korelasyon, **r→ güçlü korelasyon.

4.2.3. NGAL (Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin) Düzeyleri

4.2.3.1. Serum NGAL Düzeyleri

NGAL'in serum değerleri, tüm hastalarda ortalama±SE olarak verildi (Tablo 4.57).

Tablo 4.57. Tüm hastalarda NGAL serum değerleri (Ortalama±SE).

Serum NGAL (ng/ ml) Tüm Hastalar (n= 50)	Ortalama (Mean)	Standart Hata (SE)	En Düşük Değer (Min.)	En Yüksek Değer (Max.)
PT	37,98	1,58	12,36	68,47
1. gün	40,84	1,80	17,86	76,77
7. gün	29,94	1,56	3,13	48,44
1. ay	30,43	1,21	11,77	47,75
3. ay	27,82	1,75	4,20	67,20

Tüm hastalarda, serumda ölçülen NGAL düzeylerinde zamana göre azalma yönünde anlamlı bir değişim gözlemlendi (p= 0,001). Pretransplant serum NGAL düzeyleri ile 1. gün serum NGAL düzeyleri arasında azalma yönünde anlamlı bir değişim gözlenmedi (p > 0,05). Pretransplant serum NGAL düzeyleri ile 7. gün (p= 0,001), 1. ay (p= 0,001) ve 3. ay (p= 0,001) serum NGAL düzeyleri arasında azalma yönünde anlamlı bir değişim vardı. Ayrıca, 1. gün serum NGAL düzeyleri ile 7. gün (p= 0,001), 1. ay (p= 0,001) ve 3. ay (p= 0,001) serum NGAL düzeyleri arasında da azalma yönünde anlamlı bir fark gözlemlendi (Tablo 4.58).

Akut rejeksiyon gelişmeyen hasta grubunda, serumda ölçülen NGAL düzeylerinde zamana göre azalma yönünde anlamlı bir değişim gözlemlendi (p= 0,001). Pretransplant serum NGAL düzeyleri ile 1. gün serum NGAL düzeyleri arasında anlamlı bir değişim gözlenmedi

($p > 0,05$). Pretransplant serum NGAL düzeyleri ile 7. gün ($p = 0,003$), 1. ay ($p = 0,001$) ve 3. ay ($p = 0,001$) serum NGAL düzeyleri arasında azalma yönünde anlamlı bir değişim vardı. Ayrıca, 1. gün serum NGAL düzeyleri ile 7. gün ($p = 0,001$), 1. ay ($p = 0,001$) ve 3. ay ($p = 0,001$) serum NGAL düzeyleri arasında da azalma yönünde anlamlı bir fark gözlemlendi (Tablo 4.58).

Akut rejeksiyon gelişen grupta, serumda ölçülen NGAL düzeylerinde zamana göre azalma yönünde anlamlı bir değişim gözlemlendi ($p = 0,005$). Pretransplant serum NGAL düzeyleri ile 1. gün serum NGAL düzeyleri arasında anlamlı bir değişim gözlenmedi ($p > 0,05$). Pretransplant serum NGAL düzeyleri ile 7. gün ($p = 0,010$), 1. ay ($p = 0,017$) ve 3. ay ($p = 0,016$) serum NGAL düzeyleri arasında azalma yönünde anlamlı bir değişim vardı. Ayrıca 1.gün serum NGAL düzeyleri ile 7. gün ($p = 0,033$), 1. ay ($p = 0,035$) ve 3. ay ($p = 0,014$) serum NGAL düzeyleri arasında azalma yönünde anlamlı bir fark gözlemlendi (Tablo 4.58).

EGF grubunda, serumda ölçülen NGAL düzeylerinde zamana göre azalma yönünde anlamlı bir değişim gözlemlendi ($p = 0,004$). Pretransplant serum NGAL düzeyleri ile 1. gün serum NGAL düzeyleri arasında anlamlı bir değişim gözlenmedi ($p > 0,05$). Pretransplant serum NGAL düzeyleri ile 7. gün ($p = 0,001$), 1. ay ($p = 0,001$) ve 3. ay ($p = 0,001$) serum NGAL düzeyleri arasında azalma yönünde anlamlı bir değişim vardı. Ayrıca, 1. gün serum NGAL düzeyleri ile 7. gün ($p = 0,001$), 1. ay ($p = 0,001$) ve 3. ay ($p = 0,001$) serum NGAL düzeyleri arasında da azalma yönünde anlamlı bir fark gözlemlendi (Tablo 4.58).

SGF grubunda, serumda ölçülen NGAL düzeylerinde zamana göre istatistiksel olarak anlamlı bir değişim gözlenmedi ($p > 0,05$) (Tablo 4.58).

Pretransplant dönemde yüksek olan serum NGAL düzeyleri, AR gelişmeyen, EGF ve SGF grubu hastalarda 1. günde artış gösterdi, daha sonra azalmaya başladı, SGF grubu hariç 7. günde bu azalma daha belirgin hale geldi ve en fazla azalma 3. ayda gözlemlendi. AR gelişen hastalarda, pretransplant serum NGAL düzeyleri diğer gruplara göre daha yüksekti ve 7. güne kadar böyle seyretti. SGF gelişen hastalarda transplantasyon sonrası NGAL düzeyleri diğer gruplara göre yüksek seyretti. Tüm grupların serum NGAL düzeyleri 3. ayda birbirine yakın değerlere düştü.

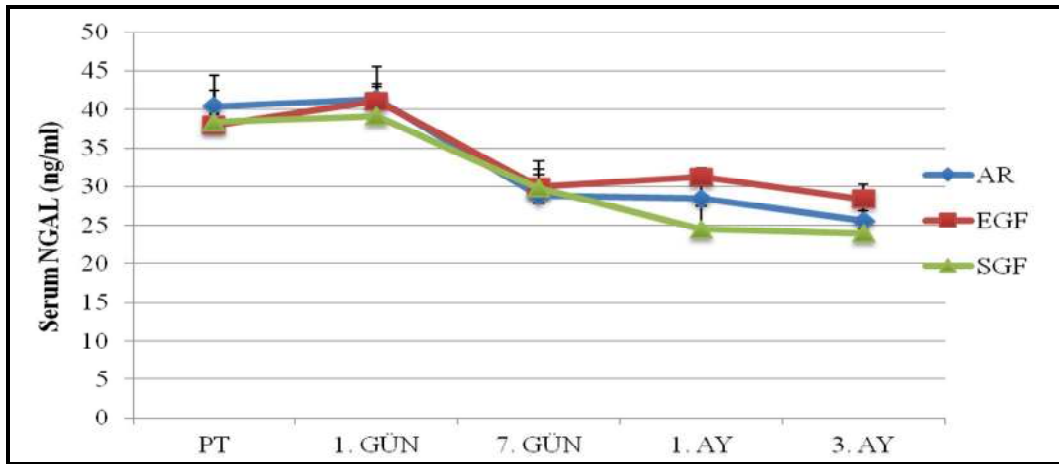
Verilerle ilgili bilgiler, ortalama $\pm$ SE olarak ve p değerleri Tablo 4.58’de verilmiştir.

Tablo 4.58. Greft fonksiyonunu gösteren serum NGAL düzeyleri (Ortalama±SE).

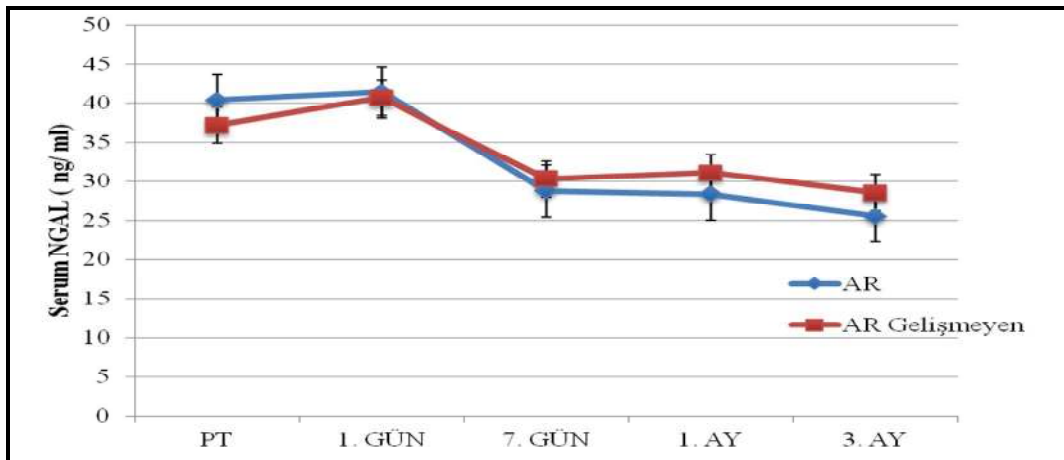
Serum NGAL (ng / ml)	Tüm Hastalar (n= 50)	AR Gelişmeyen (n= 38)	AR (n= 12)	EGF (n= 44)	SGF (n= 6)
PT	37,98±1,58	37,22±1,65	40,39±4,10	37,93±1,50	38,32±7,95
1. gün	40,84±1,80	40,67±2,01	41,37±4,15	41,08±1,90	39,11±6,07
7. gün	29,94±1,56**	30,31±1,76**	28,79±3,50*	29,96±1,67**	29,79±4,92
1. ay	30,43±1,21**	31,07±1,28**	28,38±3,00*	31,24±1,22**	24,49±4,04
3. ay	27,82±1,75**	28,53±2,12**	25,58±2,90*	28,35±1,93**	23,99±3,61
p değeri	0,001	0,001	0,005	0,001	0,167

p < 0,05 ve **p < 0,01.

Greft fonksiyonlarına göre oluşturulan AR, EGF, SGF ve AR gelişmeyen grupların serum NGAL düzeylerinin karşılaştırılması ortalama±SE değerleri grafiklerle gösterilmiştir. AR, EGF ve SGF gruplarının karşılaştırılmalı grafiği Şekil 4.47’de, AR ve AR gelişmeyen grupların karşılaştırılmalı grafiği Şekil 4.48’de gösterilmiştir.



Şekil 4.47. Serum NGAL AR, EGF, SGF grupları (Ortalama±SE).

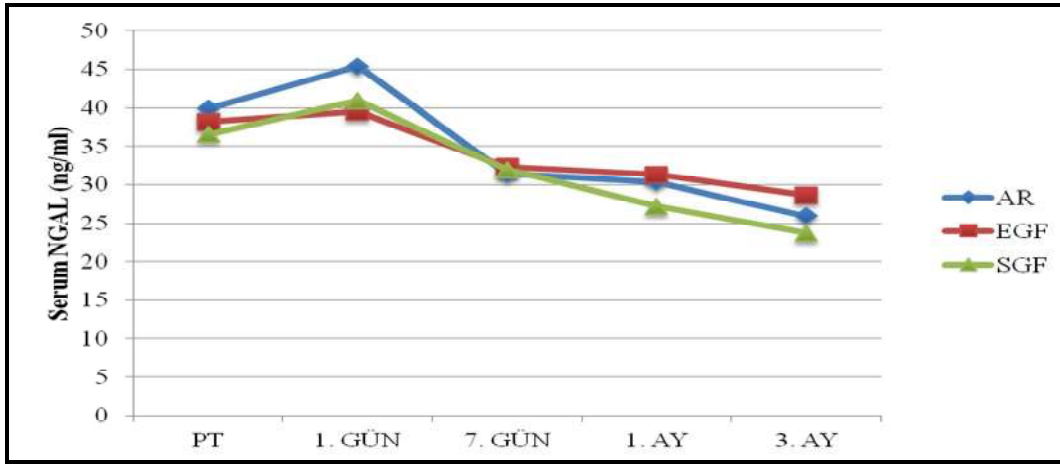


Şekil 4.48. Serum NGAL AR, akut rejeksiyon gelişmeyen hastalar (Ortalama±SE).

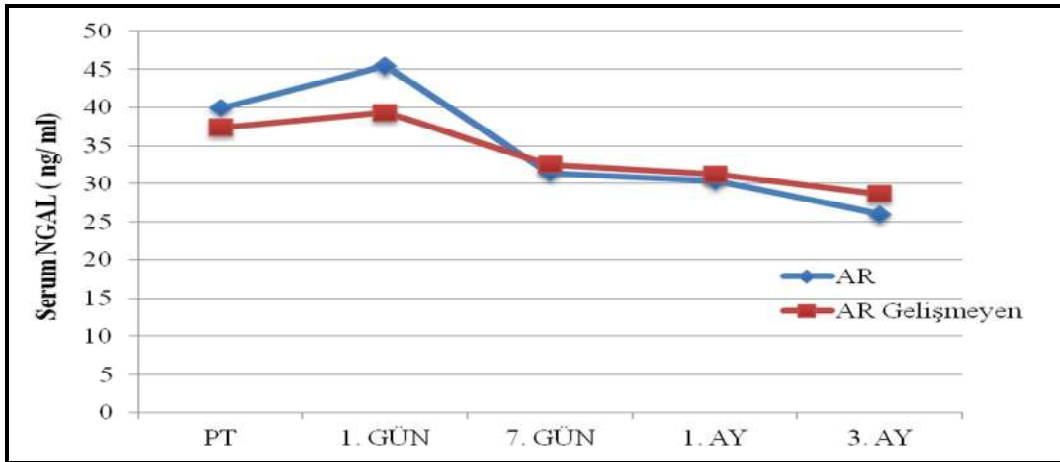
Greft fonksiyonlarına göre oluşturulan AR, EGF, SGF, AR gelişmeyen grupların ve tüm hastaların serum NGAL düzeylerinin medyan değerleri Tablo 4.59’da verilmiştir. AR, EGF ve SGF gruplarının medyan karşılaştırılmalı grafiği Şekil 4.49’da, AR ve AR gelişmeyen grupların medyan karşılaştırılmalı grafiği Şekil 4.50’de gösterilmiştir.

Tablo 4.59. Greft fonksiyonunu gösteren serum sCD30 düzeyleri (Medyan).

Serum NGAL (ng/ ml)	Tüm Hastalar (n= 50)	AR Gelişmeyen (n= 38)	AR (n= 12)	EGF (n= 44)	SGF (n= 6)
PT	37,94	37,84	39,89	38,18	36,59
1. gün	39,52	39,28	45,42	39,52	40,91
7. gün	32,31	32,53	31,40	32,31	31,96
1. ay	30,62	31,27	30,33	31,27	27,21
3. ay	28,54	28,63	25,98	28,63	23,70



Şekil 4.49. Serum NGAL AR, EGF, SGF grupları (Medyan).



Şekil 4.50. Serum NGAL AR, akut rejeksiyon gelişmeyen hastalar (Medyan).

4.2.3.2. İdrar NGAL Düzeyleri

İdrar NGAL değerleri, tüm hastalarda ortalama $\pm$ SE olarak verildi (Tablo 4.60).

Tablo 4.60. Tüm hastalarda idrar NGAL değerleri (Ortalama $\pm$ SE).

İdrar NGAL (ng/ ml) Tüm Hastalar (n= 50)	Ortalama (Mean)	Standart Hata (SE)	En Düşük Değer (Min.)	En Yüksek Değer (Max.)
PT	32,65	2,10	17,77	67,12
1. gün	24,95	1,66	4,44	59,33
7. gün	24,72	1,70	5,25	66,16
1. ay	12,21	1,25	0,10	38,10
3. ay	11,88	1,54	0,10	53,30

Tüm hastalarda, idrarda ölçülen NGAL düzeylerinde zamana göre azalma yönünde anlamlı bir değişim gözlemlendi ($p= 0,001$). Pretransplant idrar NGAL düzeyleri ile 1. gün ($p=0,001$), 7. gün ($p=0,001$), 1. ay ($p= 0,001$) ve 3. ay ($0,001$) idrar NGAL düzeyleri arasında azalma yönünde anlamlı bir değişim vardı. Ayrıca, 1. gün idrar NGAL düzeyleri ile 1. ay ($p= 0,001$), 3. ay ($0,001$) ve 7. gün idrar NGAL düzeyleri ile 1. ay ($p= 0,001$), 3. ay ($0,001$) idrar NGAL düzeyleri arasında da azalma yönünde anlamlı bir fark gözlemlendi (Tablo 4.61).

Akut rejeksiyon gelişmeyen hasta grubunda, idrarda ölçülen NGAL düzeylerinde zamana göre azalma yönünde anlamlı bir değişim gözlemlendi ($p= 0,001$). Pretransplant idrar NGAL düzeyleri ile 1. gün ($p= 0,002$), 7. gün ($p= 0,002$), 1. ay ($p= 0,001$) ve 3. ay ($p= 0,001$) idrar NGAL düzeyleri arasında azalma yönünde anlamlı bir değişim vardı. Ayrıca, 1. gün idrar NGAL düzeyleri ile 1. ay ($p= 0,001$) ve 3. ay ($p= 0,001$) idrar NGAL düzeyleri arasında da azalma yönünde anlamlı bir fark vardı. 7. gün idrar NGAL düzeyleri ile 1. ay ($p= 0,001$) ve 3. ay ($p=0,001$) idrar NGAL düzeyleri arasında da azalma yönünde anlamlı bir fark gözlemlendi (Tablo 4.61).

Akut rejeksiyon gelişen grupta, idrarda ölçülen NGAL düzeylerinde zamana göre azalma yönünde anlamlı bir değişim gözlemlendi ($p= 0,043$). Pretransplant idrar NGAL düzeyleri ile 1. gün ve 1. ay idrar NGAL düzeyleri arasında anlamlı bir değişim gözlemlenmedi ($p > 0,05$). Pretransplant idrar NGAL düzeyleri ile 7. gün ($p=0,043$) ve 3. ay ($p=0,043$) idrar NGAL düzeyleri arasında azalma yönünde anlamlı bir değişim vardı. Ayrıca 1. gün idrar NGAL düzeyleri ile 1. ay ($p= 0,012$), 3. ay ($p= 0,001$) ve 7. gün idrar NGAL düzeyleri ile 1. ay ($p= 0,028$), 3. ay ($p= 0,001$) idrar NGAL düzeyleri arasında da azalma yönünde anlamlı

bir fark gözlemlendi (Tablo 4.61).

EGF grubunda, idrarda ölçülen NGAL düzeylerinde zamana göre azalma yönünde anlamlı bir değişim gözlemlendi ($p=0,001$). Pretransplant idrar NGAL düzeyleri ile 1. gün ($p=0,001$), 7. gün ($p=0,001$), 1. ay ($p=0,001$) ve 3. ay ($p=0,001$) idrar NGAL düzeyleri arasında azalma yönünde anlamlı bir değişim vardı. Ayrıca, 1. gün idrar NGAL düzeyleri ile 1. ay ($p=0,001$), 3. ay ($p=0,001$) ve 7. gün idrar NGAL düzeyleri ile 1. ay ($p=0,001$), 3. ay ($p=0,001$) idrar NGAL düzeyleri arasında da azalma yönünde anlamlı bir fark gözlemlendi (Tablo 4.61).

SGF grubunda, idrarda ölçülen NGAL düzeylerinde zamana göre istatistiksel olarak anlamlı bir değişim gözlemlenmedi ($p > 0,05$) (Tablo 4.61).

AR gelişmeyen ve EGF grubu hastalarda idrar NGAL düzeyleri, transplantasyon sonrası 1. günden itibaren azalmaya başladı ve 1. ayda belirgin şekilde düştü. AR gelişen hastalarda, 7. günde azalmaya başladı ve diğer gruplara göre yüksek seyretti. SGF grubu hastaların yüksek olan idrar NGAL düzeyleri 1. günde de yüksekliğini korudu daha sonra azalmaya başladı ve 1. ayda belirgin şekilde azaldı. 3. ayda bütün hasta gruplarının idrar NGAL düzeyleri düştü. SGF grubu hastaların idrar NGAL düzeyleri, diğer gruplara göre yüksek seyretti.

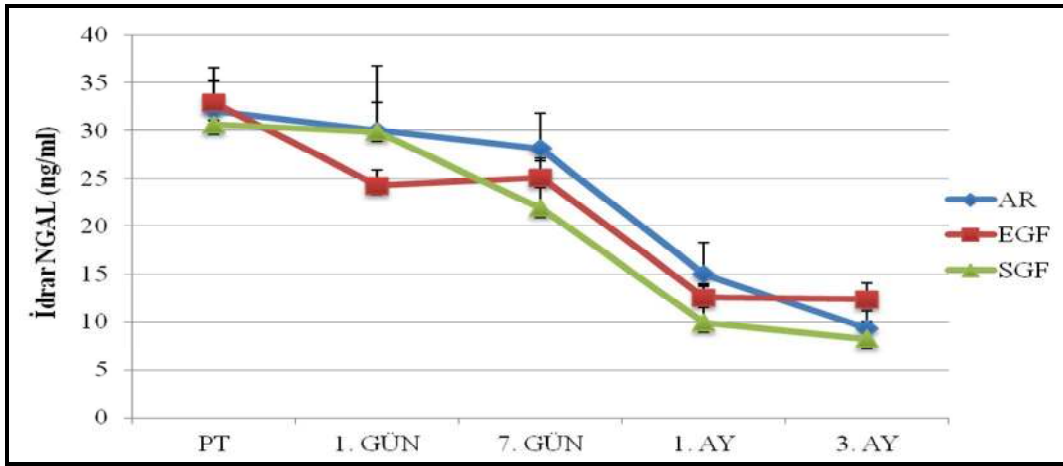
Verilerle ilgili bilgiler, ortalama $\pm$ SE olarak ve p değerleri Tablo 4.61’de verilmiştir.

Tablo 4.61. Greft fonksiyonunu gösteren idrar NGAL düzeyleri (Ortalama $\pm$ SE).

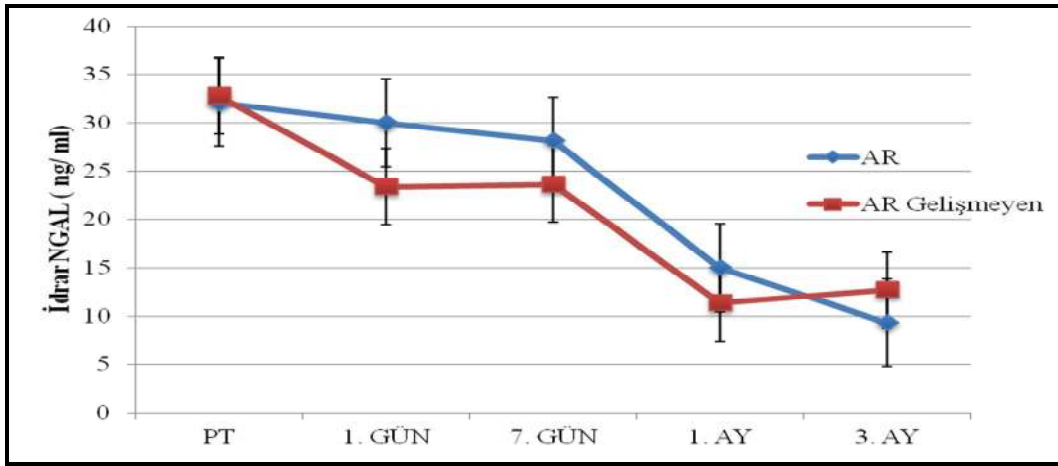
İdrar NGAL (ng/ ml)	Tüm hastalar (n= 50)	AR gelişmeyen (n= 38)	AR (n= 12)	EGF (n= 44)	SGF (n= 6)
PT	32,65 $\pm$ 2,10	32,78 $\pm$ 2,48	32,07 $\pm$ 3,16	32,89 $\pm$ 2,27	30,65 $\pm$ 5,92
1. gün	24,95 $\pm$ 1,66**	23,36 $\pm$ 1,91**	29,98 $\pm$ 3,06	24,28 $\pm$ 1,65**	29,84 $\pm$ 6,90
7. gün	24,72 $\pm$ 1,70**	23,64 $\pm$ 1,90**	28,12 $\pm$ 3,74*	25,10 $\pm$ 1,78**	21,93 $\pm$ 5,94
1. ay	12,21 $\pm$ 1,25**	11,33 $\pm$ 1,27**	15,00 $\pm$ 3,26*	12,53 $\pm$ 1,33**	9,91 $\pm$ 3,81
3. ay	11,88 $\pm$ 1,54**	12,69 $\pm$ 1,94**	9,30 $\pm$ 1,81	12,37 $\pm$ 1,73**	8,26 $\pm$ 1,74
p değeri	0,001	0,001	0,043	0,001	0,109

* $p < 0,05$ ve ** $p < 0,01$.

Greft fonksiyonlarına göre oluşturulan AR, EGF, SGF ve AR gelişmeyen grupların idrar NGAL düzeylerinin karşılaştırılması ortalama $\pm$ SE değerleri grafiklerle gösterilmiştir. AR, EGF ve SGF gruplarının karşılaştırılmalı grafiği Şekil 4.51’de, AR ve AR gelişmeyen grupların karşılaştırılmalı grafiği Şekil 4.52’de gösterilmiştir.



Şekil 4.51. İdrar NGAL AR, EGF, SGF grupları (Ortalama±SE).

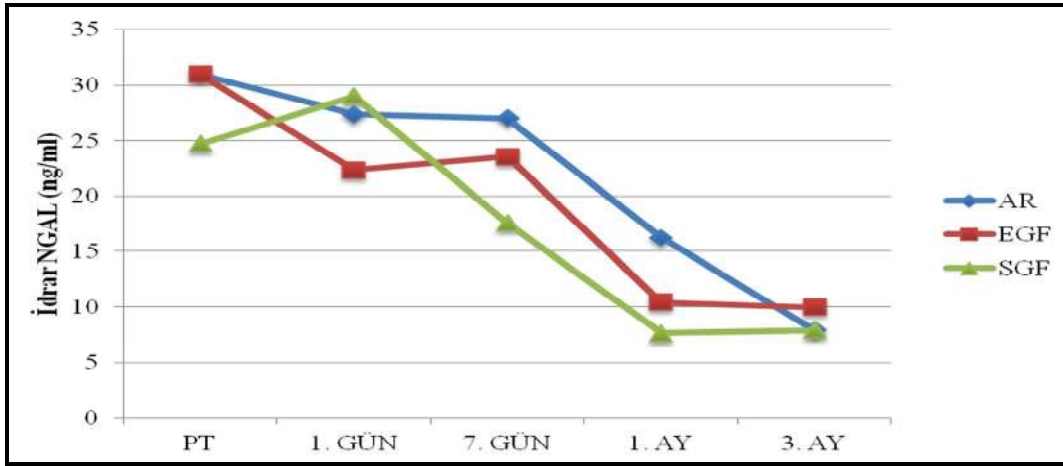


Şekil 4.52. İdrar NGAL AR, akut rejeksiyon gelişmeyen hastalar (Ortalama±SE).

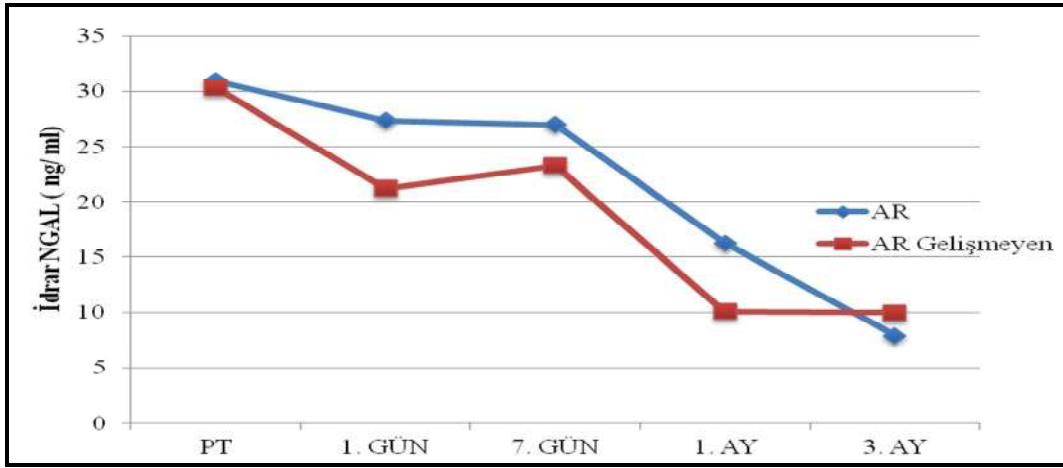
Greft fonksiyonlarına göre oluşturulan AR, EGF, SGF, AR gelişmeyen grupların ve tüm hastaların idrar NGAL düzeylerinin medyan değerleri Tablo 4.62’de verilmiştir. AR, EGF ve SGF gruplarının medyan karşılaştırılmalı grafiği Şekil 4.53’de, AR ve AR gelişmeyen grupların medyan karşılaştırılmalı grafiği Şekil 4.54’de gösterilmiştir.

Tablo 4.62. Greft fonksiyonunu gösteren idrar NGAL düzeyleri (Medyan).

İdrar NGAL (ng/ ml)	Tüm Hastalar (n= 50)	AR Gelişmeyen (n= 38)	AR (n= 12)	EGF (n= 44)	SGF (n= 6)
PT	30,66	30,33	30,98	30,98	24,73
1. gün	23,17	21,20	27,37	22,34	29,01
7. gün	23,42	23,28	27,01	23,55	17,56
1. ay	10,18	10,06	16,25	10,40	7,61
3. ay	9,79	9,97	7,89	9,97	7,89



Şekil 4.53. İdrar NGAL AR, EGF, SGF grupları (Medyan).



Şekil 4.54. İdrar NGAL AR, akut rejeksiyon gelişmeyen hastalar (Medyan).

4.2.3.3. İdrar NGAL / İdrar Kreatinin Değerleri

İdrar NGAL / idrar kreatinin değerleri, tüm hastalarda ortalama±SE olarak verildi (Tablo 4.63).

Tablo 4.63. Tüm hastalarda idrar NGAL/ Kreatinin idrar değerleri (Ortalama±SE).

İdrar NGAL / İdrar Kreatinin (ng/ mg) Tüm Hastalar (n= 50)	Ortalama (Mean)	Standart Hata(SE)	En Düşük Değer (Min.)	En Yüksek Değer (Max.)
PT	55,72	8,46	9,02	212,10
1. gün	91,68	7,46	18,07	309,15
7. gün	57,25	8,51	11,59	427,25
1. ay	27,29	5,25	0,58	253,78
3. ay	19,94	3,00	0,28	92,37

Tüm hastalarda, idrar NGAL / idrar kreatinin değerlerinde zamana göre azalma yönünde anlamlı bir değişim gözlemlendi ($p = 0,001$). Pretransplant idrar NGAL / idrar kreatinin değerleri ile 1. gün ($p = 0,003$), 1. ay ($p = 0,001$) ve 3. ay ($p = 0,001$) idrar NGAL / idrar kreatinin değerleri arasında azalma yönünde anlamlı bir değişim vardı. Pretransplant idrar NGAL / idrar kreatinin değerleri ile 7. gün idrar NGAL / idrar kreatinin değerleri arasında anlamlı bir değişim gözlenmedi ($p > 0,05$). Ayrıca, 1. gün idrar NGAL / idrar kreatinin değerleri ile 7. gün ($p = 0,002$), 1. ay ($p = 0,001$) ve 3. ay ($p = 0,001$) idrar NGAL / idrar kreatinin değerleri arasında da azalma yönünde anlamlı bir fark vardı. 7. gün idrar NGAL / idrar kreatinin değerleri ile 1. ay ($p = 0,003$) ve 3. ay ($p = 0,001$) idrar NGAL / idrar kreatinin değerleri arasında da azalma yönünde anlamlı bir fark gözlemlendi (Tablo 4.64).

Akut rejeksiyon gelişmeyen hasta grubunda, idrar NGAL / idrar kreatinin değerlerinde zamana göre azalma yönünde anlamlı bir değişim gözlemlendi ($p = 0,001$). Pretransplant idrar NGAL / idrar kreatinin değerleri ile 1. gün ($p = 0,021$), 1. ay ($p = 0,001$) ve 3. ay ($p = 0,001$) idrar NGAL / idrar kreatinin değerleri arasında azalma yönünde anlamlı bir değişim vardı. Pretransplant idrar NGAL / idrar kreatinin değerleri ile 7. gün idrar NGAL / idrar kreatinin değerleri arasında anlamlı bir değişim gözlenmedi ($p > 0,05$). Ayrıca, 1. gün idrar NGAL / idrar kreatinin değerleri ile 7. gün ($p = 0,001$), 1. ay ($p = 0,001$) ve 3. ay ($p = 0,001$) idrar NGAL / idrar kreatinin değerleri arasında da azalma yönünde anlamlı bir fark vardı. 7. gün idrar NGAL / idrar kreatinin değerleri ile 1. ay ($p = 0,001$) ve 3. ay ($p = 0,001$) idrar NGAL / idrar kreatinin değerleri arasında da azalma yönünde anlamlı bir fark gözlemlendi (Tablo 4.64).

Akut rejeksiyon gelişen grupta, idrar NGAL / idrar kreatinin değerlerinde zamana göre istatistiksel olarak anlamlı bir değişim gözlenmedi ($p > 0,05$) (Tablo 4.64).

EGF grubunda, idrar NGAL / idrar kreatinin değerlerinde zamana göre azalma yönünde anlamlı bir değişim gözlemlendi ($p = 0,001$). Pretransplant idrar NGAL / idrar kreatinin değerleri ile 1. gün ($p = 0,005$), 1. ay ($p = 0,002$) ve 3. ay ($p = 0,001$) idrar NGAL / idrar kreatinin değerleri arasında azalma yönünde anlamlı bir değişim vardı. Pretransplant idrar NGAL / idrar kreatinin değerleri ile 7. gün idrar NGAL / idrar kreatinin değerleri arasında anlamlı bir değişim gözlenmedi ($p > 0,05$). Ayrıca, 1. gün idrar NGAL / idrar kreatinin değerleri ile 7. gün ($p = 0,001$), 1. ay ($p = 0,001$) ve 3. ay ($p = 0,001$) idrar NGAL / idrar kreatinin değerleri arasında azalma yönünde anlamlı bir fark vardı. 7. gün idrar NGAL / idrar kreatinin değerleri ile 1. ay ($p = 0,002$) ve 3. ay ($p = 0,001$) idrar NGAL / idrar kreatinin değerleri arasında da azalma yönünde anlamlı bir fark gözlemlendi (Tablo 4.64).

SGF grubunda, idrar NGAL / idrar kreatinin değerlerinde zamana göre istatistiksel olarak anlamlı bir değişim gözlenmedi ($p > 0,05$) (Tablo 4.64).

Pretransplant idrar NGAL / idrar kreatinin değerleri, AR ve SGF grubu hastalarda, EGF ve AR gelişmeyen hastalara göre daha düşüktü. Bütün hasta gruplarında transplantasyondan sonra 1. günde idrar NGAL / idrar kreatinin değerlerinde bir artış gördük. Bu artış EGF grubu ve AR gelişmeyen hastalarda daha fazlaydı. EGF ve AR gelişmeyen hastaların idrar NGAL / idrar kreatinin değerleri, transplantasyondan sonra 1. günden itibaren azaldı. Ortalama $\pm$ SE değerlendirilmelerine göre, AR'li hastaların da idrar NGAL / idrar kreatinin değerleri 7. güne kadar yüksek olarak devam etti daha sonra azalmaya başladı, SGF grubu hastaların idrar NGAL / idrar kreatinin değerlerinin artışı devam etti. SGF'li hastaların değerleri 7. günde en yüksekti. Daha sonra SGF'li hasta değerleri de azaldı. AR grubu hasta değerleri, AR gelişmeyen ve EGF'li hasta değerlerine göre tüm zaman dilimlerinde yüksekti. Bütün hasta gruplarında 1. günde idrar NGAL / idrar kreatinin değerlerinde bir artış görüldü. Daha sonra 1. günden itibaren azalmaya başladı. AR ve SGF grubu hastaların idrar NGAL / idrar kreatinin değerleri, EGF ve AR gelişmeyen hastalara göre yüksek seyretti.

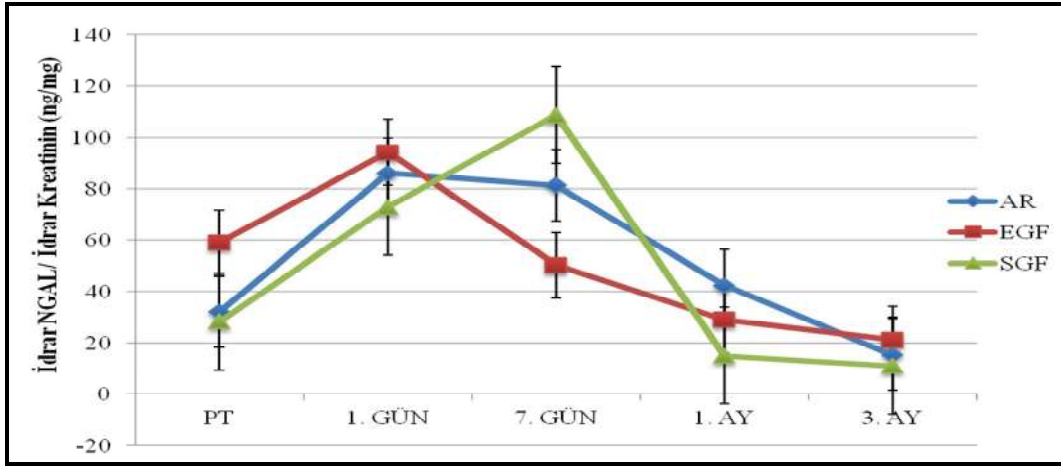
Verilerle ilgili bilgiler, ortalama $\pm$ SE olarak ve p değerleri Tablo 4.64'de verilmiştir.

Tablo 4.64. Greft fonksiyonunu gösteren idrar NGAL / idrar kreatinin değerleri (Ortalama $\pm$ SE).

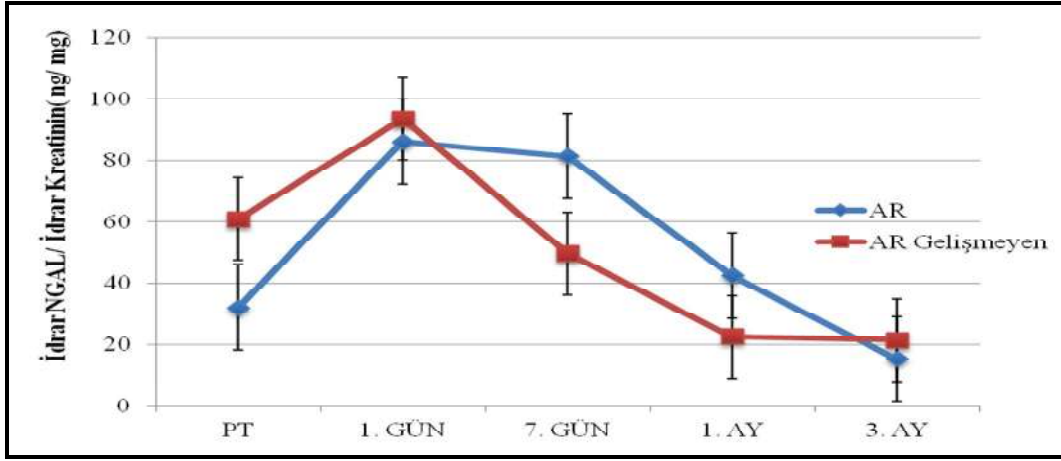
İdrar NGAL / İdrar Kreatinin (ng/ mg)	Tüm Hastalar (n= 50)	AR Gelişmeyen (n= 38)	AR (n= 12)	EGF (n= 44)	SGF (n= 6)
PT	55,72 $\pm$ 8,46	60,85 $\pm$ 9,98	32,13 $\pm$ 4,37	59,00 $\pm$ 9,25	28,36 $\pm$ 6,67
1. gün	91,68 $\pm$ 7,46**	93,45 $\pm$ 9,36*	86,07 $\pm$ 9,74	94,24 $\pm$ 8,26**	72,96 $\pm$ 12,81
7. gün	57,25 $\pm$ 8,51	49,64 $\pm$ 4,78	81,35 $\pm$ 32,11	50,22 $\pm$ 4,28	108,85 $\pm$ 64,47
1. ay	27,29 $\pm$ 5,25**	22,53 $\pm$ 2,83**	42,39 $\pm$ 19,99	28,97 $\pm$ 5,92**	15,04 $\pm$ 3,26
3. ay	19,94 $\pm$ 3,00**	21,41 $\pm$ 3,79**	15,28 $\pm$ 3,39	21,14 $\pm$ 3,36**	11,09 $\pm$ 2,39
p değeri	0,001	0,001	0,082	0,001	0,191

p < 0,05 ve **p < 0,01.

Greft fonksiyonlarına göre oluşturulan AR, EGF, SGF ve AR gelişmeyen grupların idrar NGAL / idrar kreatinin değerlerinin karşılaştırılması ortalama $\pm$ SE olarak grafiklerle gösterilmiştir. AR, EGF ve SGF gruplarının karşılaştırılmalı grafiği Şekil 4.55'de, AR ve AR gelişmeyen grupların karşılaştırılmalı grafiği Şekil 4.56'da gösterilmiştir.



Şekil 4.55. İdrar NGAL / idrar kreatinin AR, EGF, SGF grupları (Ortalama±SE).

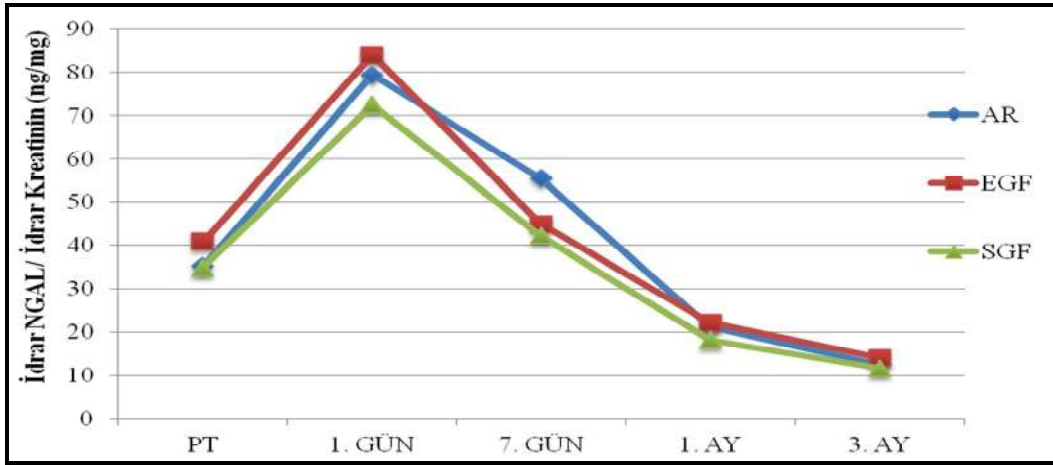


Şekil 4.56. İdrar NGAL / İdrar kreatinin AR, akut rejeksiyon gelişmeyen hastalar (Ortalama±SE).

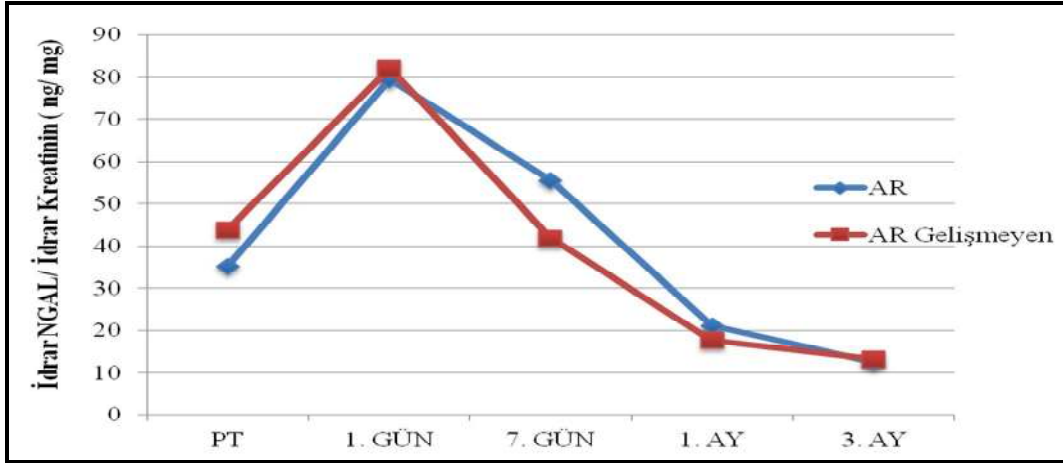
Greft fonksiyonlarına göre oluşturulan AR, EGF, SGF, AR gelişmeyen grupların ve tüm hastaların idrar NGAL / idrar kreatinin oranlarının medyan değerleri Tablo 4.65’de verilmiştir. AR, EGF ve SGF gruplarının medyan karşılaştırılmalı grafiği Şekil 4.57’de, AR ve AR gelişmeyen grupların medyan karşılaştırılmalı grafiği Şekil 4.58’de gösterilmiştir.

Tablo 4.65. Greft fonksiyonunu gösteren idrar NGAL / İdrar kreatinin değerleri (Medyan).

İdrar NGAL / İdrar Kreatinin (ng/ mg)	Tüm Hastalar (n= 50)	AR Gelişmeyen (n= 38)	AR (n= 12)	EGF (n= 44)	SGF (n= 6)
PT	38,37	43,86	35,18	40,79	34,88
1. gün	82,01	82,01	79,44	83,98	72,47
7. gün	44,89	41,91	55,48	44,89	42,25
1. ay	19,78	17,63	21,09	22,04	18,17
3. ay	12,50	13,20	12,50	14,06	11,67



Şekil 4.57. İdrar NGAL / İdrar kreatinin AR, EGF, SGF grupları (Medyan).



Şekil 4.58. İdrar NGAL / İdrar kreatinin AR, akut rejeksiyon gelişmeyen hastalar (Medyan).

4.2.3.4. NGAL değerlerinin, üç aylık GFH_{MDRD} ortalama değerleriyle ilişkisi

NGAL'in üç aylık ortalama GFH_{MDRD} değerleri ve serum NGAL, idrar NGAL düzeyleri ve idrar NGAL / idrar kreatinin oranı medyan değerleri ile greft fonksiyonu değerlendirildi. İstatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamadı. Anlamlı olanların p

değerleri verildi. (Tablo 4.66).

Tablo 4.66. NGAL medyan değerleri ve üç aylık ortalama GFH_{MDRD} değerleri ile greft fonksiyonunun değerlendirilmesi.

	Zaman	Biyobelirteç ≤ Medyan 3. Ay GFH _{MDRD} ortalama±SE	Biyobelirteç > Medyan 3. Ay GFH _{MDRD} ortalama±SE	p Değeri
Serum NGAL, ng/ml	Pretransplant	67,86±3,24	60,08±3,24	
	1. gün	64,44±3,54	64,44±3,54	
	7. gün	59,64±3,03	64,88±3,54	
	1. ay	60,52±3,20	64,00±3,43	
	3. ay	61,19±3,26	63,42± 3,40	
İdrar NGAL, ng/ml	Pretransplant	62,79±4,47	56,21± 4,35	
	1. gün	63,88±2,83	60,64±3,75	
	7. gün	63,36±3,38	61,16±3,28	
	1. ay	65,40±3,22	59,12±3,33	
	3. ay	62,68±3,22	61,84±3,45	
İdrar NGAL / İdrar Kreatinin, ng/mg	Pretransplant	57,36±3,66	61,64±5,15	
	1. gün	62,64±2,92	61,88±3,71	
	7. gün	59,60 ±2,59	64,92±3,87	
	1. ay	62,36±3,06	62,16±3,59	
	3. ay	61,88±3,08	62,64 ±3,57	

4.2.3.5. NGAL Değerlerinin Korelasyonu

Tüm hastalara ait veriler ile ilgili bilgiler, ortalama±SE ve p değerleri Tablo 4.67’de verilmiştir.

Tablo 4.67. Tüm hastaların NGAL, Sistatin C, Kreatinin ve GFH_{MDRD} değerleri (Ortalama±SE).

Tüm Hastalar (n= 50)	Serum NGAL (ng/ ml)	İdrar NGAL (ng/ ml)	Serum Sistatin C (mg/ L)	İdrar Sistatin C (mg/ L)	Serum Kreatinin (mg/ dl)	İdrar Kreatinin (mg/ dl)	GFH _{MDRD} (mL/ dk/ 1,73 m ²)
PT	37,98±1,58	32,65±2,10	5,93 ±0,26	5,00±0,74	7,99±0,50	88,69±13,42	9,06±0,54
1. gün	40,84±1,80	24,95±1,66**	1,68 ±0,12**	2,10±0,32**	2,71±0,21**	30,67±1,92**	35,82±3,19**
7. gün	29,94±1,56**	24,72±1,70**	1,99 ±0,16**	1,05±0,28**	1,55±0,14**	58,10±4,83**	63,58±3,33**
1. ay	30,43±1,21**	12,21±1,25**	1,54 ±0,04**	0,38±0,09**	1,35±0,05**	61,30±5,56*	63,92±2,88**
3. ay	27,82±1,75**	11,88±1,54**	1,58 ±0,04**	0,29±0,04**	1,36±0,05**	83,54±8,10	62,26±2,33**
p değeri	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001

p < 0,05 ve **p < 0,01.

Pretransplant

Serum NGAL değerleri ile idrar NGAL, serum sistatin C, idrar sistatin C, serum kreatinin, idrar kreatinin ve GFH_{MDRD} değerleri arasında anlamlı bir korelasyon gözlenmedi.

İdrar NGAL değerleri ile serum sistatin C, idrar sistatin C, serum kreatinin, idrar kreatinin ve GFH_{MDRD} değerleri arasında anlamlı bir korelasyon gözlenmedi.

Pretransplant NGAL korelasyon verileri Tablo 4.68’de gösterilmiştir.

Tablo 4.68. Pretransplant NGAL İle Sistatin C, Kreatinin ve GFH_{MDRD} değerlerinin korelasyonu.

PT n= 50	Serum NGAL	İdrar NGAL	Serum Sistatin C	İdrar Sistatin C	Serum Kreatinin	İdrar Kreatinin	GFH_{MDRD}
Serum NGAL	$r = 1.000$, $p = .$	0.320, 0.097	0.194, 0.178	-0.120, 0.542	0.162, 0.262	0.164, 0.404	-0.222, 0.121
İdrar NGAL	0.320, 0.097	1.000, .	0.227, 0.246	0.136, 0.491	0.097, 0.625	-0.125, 0.525	-0.237, 0.224
Serum Sistatin C	0.194, 0.178	0.227, 0.246	1.000, .	0.791,** 0.001	0.701,** 0.001	0.064, 0.746	-0.709,** 0.001
İdrar Sistatin C	-0.120, 0.542	0.136, 0.491	0.791,** 0.001	1.000, .	0.564,** 0.002	-0.092, 0.641	-0.547,** 0.003
Serum Kreatinin	0.162, 0.262	0.097, 0.625	0.701,** 0.001	0.564,** 0.002	1.000, .	-0.156, 0.427	-0.912,** 0.001
İdrar Kreatinin	0.164, 0.404	-0.125, 0.525	0.064, 0.746	-0.092, 0.641	-0.156, 0.427	1.000, .	0.117, 0.555
GFH_{MDRD}	-0.222, 0.121	-0.237, 0.224	-0.709,** 0.001	-0.547,** 0.003	-0.912,** 0.001	0.117, 0.555	1.000, .

* $r \rightarrow$ orta düzeyde korelasyon, ** $r \rightarrow$ güçlü korelasyon.

1. gün

Serum NGAL değerleri ile idrar NGAL, serum sistatin C, idrar sistatin C, serum kreatinin, idrar kreatinin ve GFH_{MDRD} değerleri arasında anlamlı bir korelasyon gözlenmedi.

İdrar NGAL değerleri ile serum sistatin C ($r = 0.631$, $p = 0.001$), idrar sistatin C ($r = 0.635$, $p = 0.001$), serum kreatinin ($r = 0.564$, $p = 0.001$) ve idrar kreatinin ($r = 0.424$, $p = 0.002$) değerleri arasında pozitif yönde anlamlı güçlü bir korelasyon gözlemlendi. İdrar NGAL değerleri ile GFH_{MDRD} değerleri arasında negatif yönde anlamlı güçlü bir korelasyon gözlemlendi ($r = -0.518$, $p = 0.001$).

1. gün NGAL korelasyon verileri Tablo 4.69’da gösterilmiştir.

Tablo 4.69. 1. gün NGAL ile Sistatin C, Kreatinin ve GFH_{MDRD} değerlerinin korelasyonu.

1. gün n= 50	Serum NGAL	İdrar NGAL	Serum Sistatin C	İdrar Sistatin C	Serum Kreatinin	İdrar Kreatinin	GFH _{MDRD}
Serum NGAL	r = 1.000, p = .	-0.005, 0.973	0.198, 0.167	0.037, 0.800	0.155, 0.283	0.068, 0.639	-0.155, 0.283
İdrar NGAL	-0.005, 0.973	1.000, .	0.631**, 0.001	0.635**, 0.001	0.564**, 0.001	0.424**, 0.002	-0.518**, 0.001
Serum Sistatin C	0.198, 0.167	0.631**, 0.001	1.000, .	0.602**, 0.001	0.644**, 0.001	0.406**, 0.003	-0.666**, 0.001
İdrar Sistatin C	0.037, 0.800	0.635**, 0.001	0.602**, 0.001	1.000, .	0.513**, 0.001	0.560**, 0.001	-0.436**, 0.002
Serum Kreatinin	0.155, 0.283	0.564**, 0.001	0.644**, 0.001	0.513**, 0.001	1.000, .	0.519**, 0.001	-0.950**, 0.001
İdrar Kreatinin	0.068, 0.639	0.424**, 0.002	0.406**, 0.003	0.560**, 0.001	0.519**, 0.001	1.000, .	-0.496**, 0.001
GFH _{MDRD}	-0.155, 0.283	-0.518**, 0.001	-0.666**, 0.001	-0.436**, 0.002	-0.950**, 0.001	-0.496**, 0.001	1.000, .

*r→ orta düzeyde korelasyon, **r→ güçlü korelasyon.

7. gün

Serum NGAL değerleri ile idrar NGAL, serum sistatin C, idrar sistatin C, serum kreatinin, idrar kreatinin ve GFH_{MDRD} değerleri arasında anlamlı bir korelasyon gözlenmedi.

İdrar NGAL değerleri ile serum sistatin C (r= 0.312, p= 0.027) ve idrar kreatinin (r=0.339, p=0.016) değerleri arasında pozitif yönde, anlamlı, orta düzeyde bir korelasyon gözlemlendi. İdrar NGAL değerleri ile idrar sistatin C, serum kreatinin ve GFH_{MDRD} değerleri arasında anlamlı bir korelasyon gözlenmedi.

7. gün NGAL korelasyon verileri Tablo 4.70’de gösterilmiştir.

Tablo 4.70. 7. gün NGAL ile Sistatin C, Kreatinin ve GFH_{MDRD} değerlerinin korelasyonu.

7. Gün n= 50	Serum NGAL	İdrar NGAL	Serum Sistatin C	İdrar Sistatin C	Serum Kreatinin	İdrar Kreatinin	GFH _{MDRD}
Serum NGAL	r = 1.000, p = .	0.153, 0.290	-0.088, 0.543	0.094, 0.518	0.024, 0.871	0.174, 0.226	-0.024, 0.870
İdrar NGAL	0.153, 0.290	1.000, .	0.312*, 0.027	0.243, 0.089	0.180, 0.210	0.339*, 0.016	-0.109, 0.451
Serum Sistatin C	-0.088, 0.543	0.312*, 0.027	1.000, .	0.632**, 0.001	0.759**, 0.001	0.072, 0.618	-0.814**, 0.001
İdrar Sistatin C	0.094, 0.518	0.243, 0.089	0.632**, 0.001	1.000, .	0.690**, 0.001	0.147, 0.308	-0.602**, 0.001
Serum Kreatinin	0.024, 0.871	0.180, 0.210	0.759**, 0.001	0.690**, 0.001	1.000, .	0.084, 0.561	-0.886**, 0.001
İdrar Kreatinin	0.174, 0.226	0.339*, 0.016	0.072, 0.618	0.147, 0.308	0.084, 0.561	1.000, .	-0.114, 0.432
GFH _{MDRD}	-0.024, 0.870	-0.109, 0.451	-0.814**, 0.001	-0.602**, 0.001	-0.886**, 0.001	-0.114, 0.432	1.000, .

*r→ orta düzeyde korelasyon, **r→ güçlü korelasyon.

1. ay

Serum NGAL değerleri ile idrar sistatin C değerleri arasında negatif yönde, anlamlı, güçlü bir korelasyon gözlendi ($r = -0.397$, $p = 0.004$). Serum NGAL değerleri ile idrar NGAL, serum sistatin C, serum kreatinin, idrar kreatinin ve GFH_{MDRD} değerleri arasında anlamlı bir korelasyon gözlenmedi.

İdrar NGAL değerleri ile idrar sistatin C değerleri arasında pozitif yönde, anlamlı, güçlü bir korelasyon gözlendi ($r = 0.501$, $p = 0.001$). İdrar NGAL değerleri ile serum sistatin C, serum kreatinin, idrar kreatinin ve GFH_{MDRD} değerleri arasında anlamlı bir korelasyon gözlenmedi.

1. ay NGAL korelasyon verileri Tablo 4.71’de gösterilmiştir.

Tablo 4.71. 1. ay NGAL ile Sistatin C, Kreatinin ve GFH_{MDRD} değerlerinin korelasyonu.

1. ay n= 50	Serum NGAL	İdrar NGAL	Serum Sistatin C	İdrar Sistatin C	Serum Kreatinin	İdrar Kreatinin	GFH_{MDRD}
Serum NGAL	$r = 1.000$, $p = .$	-0.139, 0.335	-0.058, 0.691	-0.397**, 0.004	-0.172, 0.233	0.185, 0.199	0.096, 0.506
İdrar NGAL	-0.139, 0.335	1.000, .	0.273, 0.055	0.501**, 0.001	0.225, 0.116	0.272, 0.056	-0.173, 0.229
Serum Sistatin C	-0.058, 0.691	0.273, 0.055	1.000, .	0.469**, 0.001	0.572**, 0.001	0.074, 0.609	-0.553**, 0.001
İdrar Sistatin C	-0.397**, 0.004	0.501**, 0.001	0.469**, 0.001	1.000, .	0.497**, 0.001	0.241, 0.092	-0.403**, 0.004
Serum Kreatinin	-0.172, 0.233	0.225, 0.116	0.572**, 0.001	0.497**, 0.001	1.000, .	0.151, 0.296	-0.845**, 0.001
İdrar Kreatinin	0.185, 0.199	0.272, 0.056	0.074, 0.609	0.241, 0.092	0.151, 0.296	1.000, .	-0.188, 0.191
GFH_{MDRD}	0.096, 0.506	-0.173, 0.229	-0.553**, 0.001	-0.403**, 0.004	-0.845**, 0.001	-0.188, 0.191	1.000, .

* $r \rightarrow$ orta düzeyde korelasyon, ** $r \rightarrow$ güçlü korelasyon.

3. ay

Serum NGAL değerleri ile idrar NGAL, serum sistatin C, idrar sistatin C, serum kreatinin, idrar kreatinin ve GFH_{MDRD} değerleri arasında anlamlı bir korelasyon gözlenmedi.

İdrar NGAL değerleri ile idrar sistatin C değerleri arasında pozitif yönde, anlamlı, orta düzeyde bir korelasyon gözlendi ($r = 0.358$, $p = 0.011$). İdrar NGAL değerleri ile serum sistatin C, serum kreatinin, idrar kreatinin ve GFH_{MDRD} değerleri arasında anlamlı bir korelasyon gözlenmedi.

3. ay NGAL korelasyon verileri Tablo 4.72’de gösterilmiştir.

Tablo 4.72. 3. ay NGAL ile Sistatin C, Kreatinin ve GFH_{MDRD} değerlerinin korelasyonu.

3. ay n= 50	Serum NGAL	İdrar NGAL	Serum Sistatin C	İdrar Sistatin C	Serum Kreatinin	İdrar Kreatinin	GFH _{MDRD}
Serum NGAL	r = 1.000, p = .	-0.126, 0.385	-0.066, 0.647	0.109, 0.452	-0.014, 0.925	0.044, 0.764	0.055, 0.705
İdrar NGAL	-0.126, 0.385	1.000, .	0.263, 0.065	0.358*, 0.011	0.053, 0.714	0.043, 0.766	-0.098, .498
Serum Sistatin C	-0.066, 0.647	0.263, 0.065	1.000, .	0.321*, 0.023	0.532**, 0.001	0.112, 0.440	-0.572**, 0.001
İdrar Sistatin C	0.109, 0.452	0.358*, 0.011	0.321*, 0.023	1.000, .	0.312*, 0.027	0.059, 0.683	-0.259, 0.070
Serum Kreatinin	-0.014, 0.925	0.053, 0.714	0.532**, 0.001	0.312*, 0.027	1.000, .	0.024, 0.871	-0.799**, 0.001
İdrar Kreatinin	0.044, 0.764	0.043, 0.766	0.112, 0.440	0.059, 0.683	0.024, 0.871	1.000, .	-0.247, 0.084
GFH _{MDRD}	0.055, 0.705	-0.098, .498	-0.572**, 0.001	-0.259, 0.070	-0.799**, 0.001	-0.247, 0.084	1.000, .

*r→ orta düzeyde korelasyon, **r→ güçlü korelasyon.

4.2.4. Sistatin C Düzeyleri

4.2.4.1. Serum Sistatin C Düzeyleri

Sistatin C'nin serum değerleri, tüm hastalarda ortalama±SE olarak verildi (Tablo 4.73).

Tablo 4.73. Tüm hastalarda serum Sistatin C değerleri (Ortalama±SE).

Serum Sistatin C (mg/ L) Tüm Hastalar (n= 50)	Ortalama(Mean)	Standart Hata(SE)	En Düşük Değer(Min.)	En Yüksek Değer(Max.)
PT	5,93	0,26	2,68	11,50
1. gün	1,68	0,12	0,76	4,89
7. gün	1,99	0,16	0,89	7,40
1. ay	1,54	0,04	0,94	2,25
3. ay	1,58	0,04	1,00	2,30

Tüm hastalarda, serumda ölçülen sistatin C düzeylerinde zamana göre azalma yönünde anlamlı bir değişim gözlemlendi (p= 0,001). Pretransplant serum sistatin C düzeyleri ile 1. gün (p= 0,001), 7. gün (p= 0,001), 1. ay (p= 0,001) ve 3. ay (p= 0,001) serum sistatin C düzeyleri arasında azalma yönünde anlamlı bir değişim vardı. Ayrıca, 1. gün serum sistatin C düzeyleri ile 7. gün serum sistatin C düzeyleri arasında da azalma yönünde anlamlı bir fark vardı (p= 0,016). 7. gün serum sistatin C düzeyleri ile 1. ay (p= 0,003) ve 3. ay (p= 0,007) serum sistatin C düzeyleri arasında da azalma yönünde anlamlı bir fark gözlemlendi (Tablo 4.74).

Akut rejeksiyon gelişmeyen hasta grubunda, serumda ölçülen sistatin C düzeylerinde zamana göre azalma yönünde anlamlı bir değişim gözlemlendi ($p= 0,001$). Pretransplant serum sistatin C düzeyleri ile 1. gün ($p= 0,001$), 7. gün ($p= 0,001$), 1. Ay ($p= 0,001$) ve 3. ay ($p= 0,001$) serum sistatin C düzeyleri arasında azalma yönünde anlamlı bir değişim vardı. Ayrıca, 1. gün serum sistatin C düzeyleri ile 7. gün serum sistatin C düzeyleri arasında da anlamlı bir fark vardı ($p= 0,015$). 7. gün serum sistatin C düzeyleri ile 1. ay ($p= 0,001$) ve 3. ay ($p= 0,036$) serum sistatin C düzeyleri arasında da azalma yönünde anlamlı bir fark gözlemlendi (Tablo 4.74).

Akut rejeksiyon gelişen grupta, serumda ölçülen sistatin C düzeylerinde zamana göre azalma yönünde anlamlı bir değişim gözlemlendi ($p= 0,001$). Pretransplant serum sistatin C düzeyleri ile 1. gün ($p= 0,001$), 7. gün ($p= 0,001$), 1. ay ($p= 0,001$) ve 3. ay ($p= 0,001$) serum sistatin C düzeyleri arasında azalma yönünde anlamlı bir değişim vardı. Ayrıca, 7. gün serum sistatin C düzeyleri ile 1. ay ($p= 0,020$) ve 3. ay ($p= 0,025$) serum sistatin C düzeyleri arasında da azalma yönünde anlamlı bir fark gözlemlendi (Tablo 4.74).

EGF grubunda, serumda ölçülen sistatin C düzeylerinde zamana göre azalma yönünde anlamlı bir değişim gözlemlendi ($p= 0,001$). Pretransplant serum sistatin C düzeyleri ile 1. gün ($p= 0,001$), 7. gün ($p= 0,001$), 1. ay ($p= 0,001$) ve 3. ay ($p= 0,001$) serum sistatin C düzeyleri arasında azalma yönünde anlamlı bir değişim vardı. Ayrıca, 7. gün serum sistatin C düzeyleri ile 1. ay ($p= 0,001$) ve 3. ay ($p= 0,003$) serum sistatin C düzeyleri arasında da azalma yönünde anlamlı bir fark gözlemlendi (Tablo 4.74).

SGF grubunda, serumda ölçülen sistatin C düzeylerinde zamana göre azalma yönünde anlamlı bir değişim gözlemlendi ($p= 0,006$). Pretransplant serum sistatin C düzeyleri ile 1. gün ($p= 0,002$), 1. ay ($p= 0,011$) ve 3. ay ($p= 0,013$) serum sistatin C düzeyleri arasında azalma yönünde anlamlı bir değişim vardı. Pretransplant serum sistatin C düzeyleri ile 7. gün serum sistatin C düzeyleri arasında anlamlı bir değişim gözlemlenmedi ($p > 0,05$). Ayrıca, 1. gün serum sistatin C düzeyleri ile 7. gün serum sistatin C düzeyleri arasında da anlamlı bir fark gözlemlendi ($p= 0,036$) (Tablo 4.74).

Pretransplant dönemde serum sistatin C düzeyleri, AR gelişmeyen ve EGF grubu hastalara göre AR grubu hastalarda daha yüksek, SGF grubu hastalarda daha düşüktü. Pretransplant dönemde yüksek olan serum sistatin C düzeyleri, 1. günde azaldı ve bu düşüş çok belirgindi. AR gelişmeyen ve EGF grubu hastalarda, 7. gün, 1. ay ve 3. ayda aynı düzeyde stabil olarak seyretti. AR ve SGF grubu hastaların serum sistatin C düzeylerinde 7. günde bir artış gözlemlendi. SGF grubu hastalarda bu artış daha belirgindi. Daha sonra 1. ayda

azaldı ve 3. ayda stabil olarak seyretti. 3. ayda bütün hasta gruplarının serum sistatin C düzeyleri azaldı ve birbirine yakın değerlere düştü.

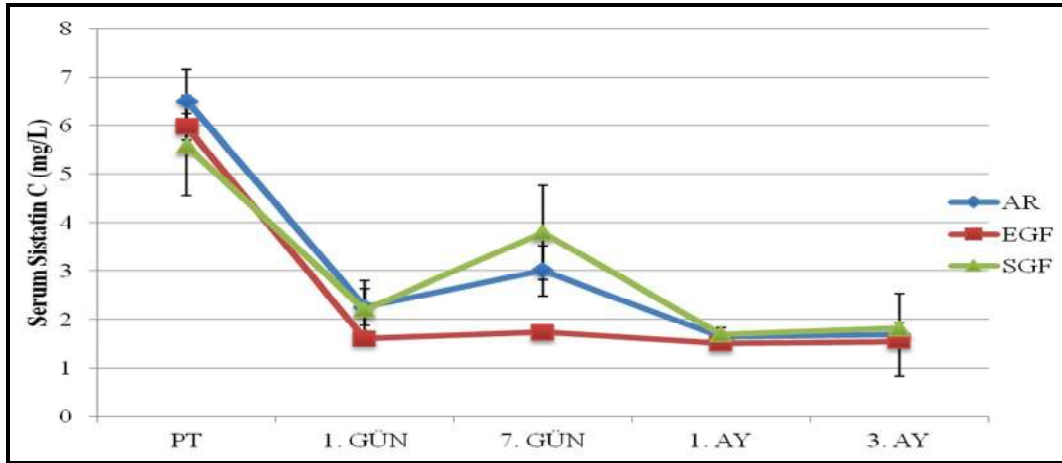
Verilerle ilgili bilgiler, ortalama $\pm$ SE olarak ve p değerleri Tablo 4.74’de verilmiştir.

Tablo 4.74. Greft fonksiyonunu gösteren serum Sistatin C düzeyleri (Ortalama $\pm$ SE).

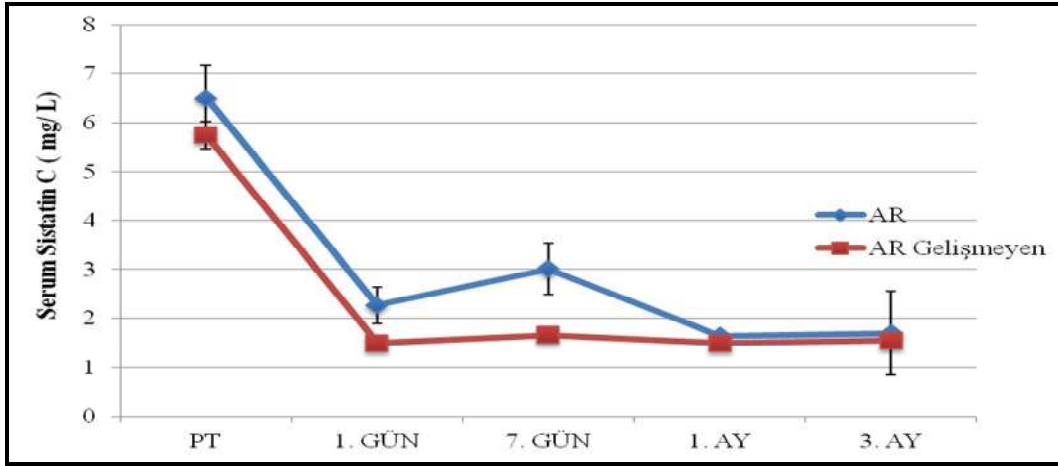
Serum Sistatin C (mg/ L)	Tüm Hastalar (n= 50)	AR Gelişmeyen (n= 38)	AR (n= 12)	EGF (n= 44)	SGF (n= 6)
PT	5,93 $\pm$ 0,26	5,75 $\pm$ 0,28	6,51 $\pm$ 0,66	5,98 $\pm$ 0,27	5,59 $\pm$ 1,03
1. gün	1,68 $\pm$ 0,12**	1,50 $\pm$ 0,08**	2,26 $\pm$ 0,38**	1,61 $\pm$ 0,10**	2,21 $\pm$ 0,60**
7. gün	1,99 $\pm$ 0,16**	1,66 $\pm$ 0,08**	3,01 $\pm$ 0,52**	1,74 $\pm$ 0,07**	3,80 $\pm$ 0,97
1. ay	1,54 $\pm$ 0,04**	1,50 $\pm$ 0,05**	1,65 $\pm$ 0,09**	1,51 $\pm$ 0,05**	1,70 $\pm$ 0,14*
3. ay	1,58 $\pm$ 0,04**	1,55 $\pm$ 0,05**	1,69 $\pm$ 0,86**	1,55 $\pm$ 0,05**	1,82 $\pm$ 0,11*
p değeri	0,001	0,001	0,001	0,001	0,006

p < 0,05 ve **p < 0,01.

Greft fonksiyonlarına göre oluşturulan AR, EGF, SGF ve AR gelişmeyen grupların serum sistatin C düzeylerinin ortalama $\pm$ SE olarak karşılaştırılması grafiklerle gösterilmiştir. AR, EGF ve SGF gruplarının karşılaştırmalı grafiği Şekil 4.59’da, AR ve AR gelişmeyen grupların karşılaştırmalı grafiği Şekil 4.60’da gösterilmiştir.



Şekil 4.59. Serum Sistatin C AR, EGF, SGF grupları (Ortalama $\pm$ SE).

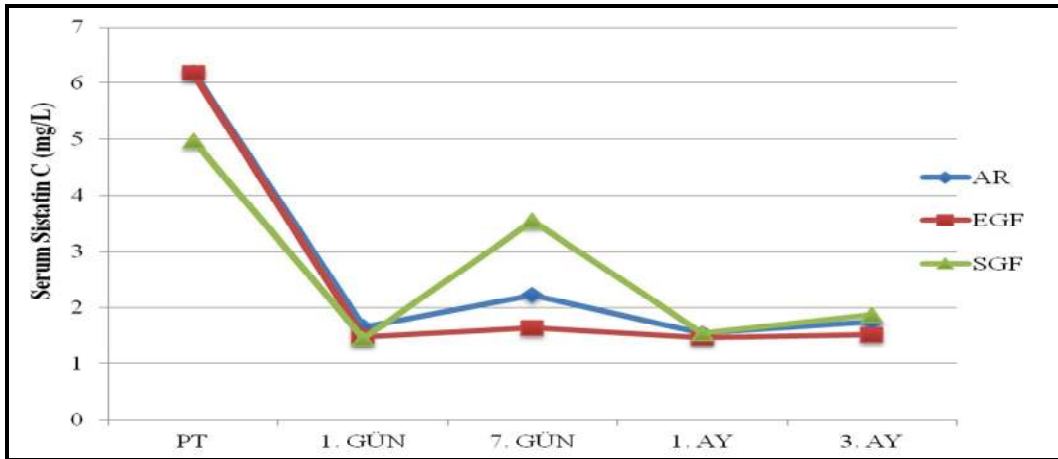


Şekil 4.60. Serum Sistolik C AR, akut rejeksiyon gelişmeyen hastalar (Ortalama±SE).

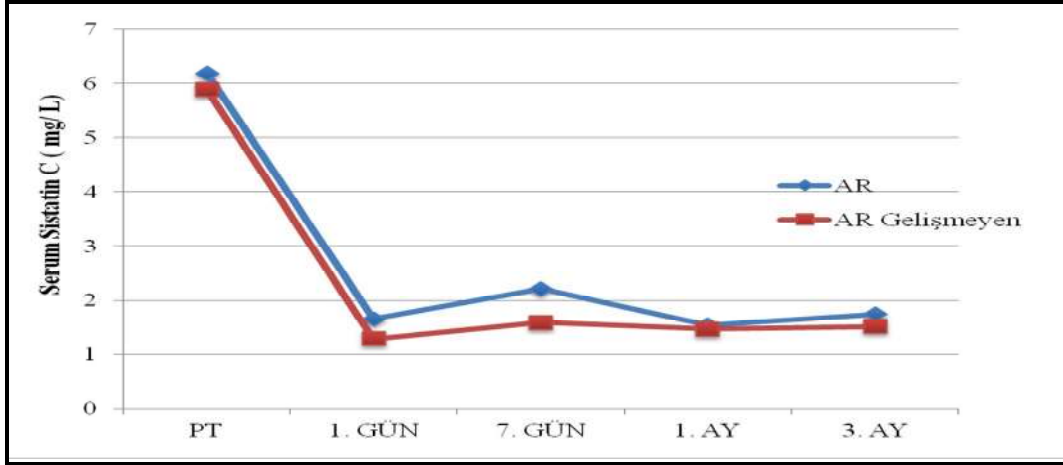
Greft fonksiyonlarına göre oluşturulan AR, EGF, SGF, AR gelişmeyen grupların ve tüm hastaların serum sistatin C düzeylerinin medyan değerleri Tablo 4.75’de gösterilmiştir. AR, EGF ve SGF gruplarının medyan karşılaştırılmalı grafiği Şekil 4.61’de, AR ve AR gelişmeyen grupların medyan karşılaştırılmalı grafiği Şekil 4.62’de gösterilmiştir.

Tablo 4.75. Greft fonksiyonunu gösteren Serum Sistolik C düzeyleri (Medyan).

Serum Sistolik C (mg/ L)	Tüm Hastalar (n= 50)	AR Gelişmeyen (n= 38)	AR (n= 12)	EGF (n= 44)	SGF (n= 6)
PT	5,89	5,89	6,20	6,17	4,97
1. gün	1,48	1,29	1,66	1,48	1,45
7. gün	1,69	1,59	2,22	1,64	3,54
1. ay	1,48	1,47	1,55	1,47	1,55
3. ay	1,56	1,52	1,75	1,52	1,87



Şekil 4.61. Serum Sistolik C AR, EGF, SGF grupları (Medyan).



Şekil 4.62. Serum Sistatin C AR, akut rejeksiyon gelişmeyen hastalar (Medyan).

4.2.4.2. İdrar Sistatin C Düzeyleri

İdrar sistatin C değerleri, tüm hastalarda ortalama $\pm$ SE olarak verildi (Tablo 4.76).

Tablo 4.76. Tüm hastalarda İdrar Sistatin C değerleri (Ortalama $\pm$ SE).

İdrar Sistatin C (mg/ L) Tüm Hastalar (n= 50)	Ortalama(Mean)	Standart Hata(SE)	En Düşük Değer (Min.)	En Yüksek Değer (Max.)
PT	5,00	0,74	0,24	14,50
1. gün	2,10	0,32	0,24	10,90
7. gün	1,05	0,28	0,24	7,55
1. ay	0,38	0,09	0,24	4,58
3. ay	0,29	0,04	0,24	1,89

Tüm hastalarda, idrarda ölçülen sistatin C düzeylerinde zamana göre azalma yönünde anlamlı bir değişim gözlemlendi ($p= 0,001$). Pretransplant idrar sistatin C düzeyleri ile 1. gün ($p= 0,001$), 7. gün ($p= 0,001$), 1. ay ($p= 0,001$) ve 3. ay ($p= 0,001$) idrar sistatin C düzeyleri arasında azalma yönünde anlamlı bir değişim vardı. Ayrıca, 1. gün idrar sistatin C düzeyleri ile 7. gün ($p= 0,004$), 1. ay ($p= 0,001$) ve 3. ay ($p= 0,001$) idrar sistatin C düzeyleri arasında da azalma yönünde anlamlı bir fark vardı. 7. gün idrar sistatin C düzeyleri ile 1. ay ($p= 0,010$) ve 3. ay ($p= 0,006$) idrar sistatin C düzeyleri arasında da azalma yönünde anlamlı bir fark gözlemlendi (Tablo 4.77).

Akut rejeksiyon gelişmeyen hasta grubunda, idrarda ölçülen sistatin C düzeylerinde zamana göre azalma yönünde anlamlı bir değişim gözlemlendi ($p= 0,001$). Pretransplant idrar sistatin C düzeyleri ile 1. gün ($p= 0,001$), 7. gün ($p= 0,001$), 1. ay ($p= 0,001$) ve 3. ay ($p=$

0,001) idrar sistatin C düzeyleri arasında azalma yönünde anlamlı bir değişim vardı. Ayrıca, 1. gün idrar sistatin C düzeyleri ile 7. gün ($p= 0,001$), 1. ay ($p= 0,001$) ve 3. ay ($p= 0,001$) idrar sistatin C düzeyleri arasında da azalma yönünde anlamlı bir fark vardı. 7. gün idrar sistatin C düzeyleri ile 1. ay ($p= 0,043$) ve 3. ay ($p= 0,037$) idrar sistatin C düzeyleri arasında da azalma yönünde anlamlı bir fark gözlemlendi (Tablo 4.77).

Akut rejeksiyon gelişen grupta, idrarda ölçülen sistatin C düzeylerinde zamana göre azalma yönünde anlamlı bir değişim gözlemlendi ($p= 0,043$). Pretransplant idrar sistatin C düzeyleri ile 1. gün ($p= 0,043$), 7. gün ($p= 0,043$), 1. ay ($p= 0,042$) ve 3. ay ($p= 0,042$) idrar sistatin C düzeyleri arasında azalma yönünde anlamlı bir değişim vardı. Ayrıca, 1. gün idrar sistatin C düzeyleri ile 1. ay ($p= 0,001$) ve 3. ay ($p= 0,001$) idrar sistatin C düzeyleri arasında da azalma yönünde anlamlı bir fark vardı. 7. Gün idrar sistatin C düzeyleri ile 1. ay ($p= 0,049$) ve 3. ay ($p= 0,048$) idrar sistatin C düzeyleri arasında da azalma yönünde anlamlı bir fark gözlemlendi (Tablo 4.77).

EGF grubunda, idrarda ölçülen sistatin C düzeylerinde zamana göre azalma yönünde anlamlı bir değişim gözlemlendi ($p= 0,001$). Pretransplant idrar sistatin C düzeyleri ile 1. gün ($p= 0,001$), 7. gün ($p= 0,001$), 1. ay ($p= 0,001$) ve 3. ay ($p= 0,001$) idrar sistatin C düzeyleri arasında azalma yönünde anlamlı bir değişim vardı. Ayrıca, 1. gün idrar sistatin C düzeyleri ile 7. gün ($p= 0,001$), 1. ay ($p= 0,001$) ve 3. ay ($p= 0,001$) idrar sistatin C düzeyleri arasında da azalma yönünde anlamlı bir fark vardı. 7. gün idrar sistatin C düzeyleri ile 1. ay ($p= 0,028$) ve 3. ay ($p= 0,017$) idrar sistatin C düzeyleri arasında da azalma yönünde anlamlı bir fark gözlemlendi (Tablo 4.77).

SGF grubunda, idrarda ölçülen sistatin C düzeylerinde zamana göre istatistiksel olarak anlamlı bir değişim gözlenmedi ($p > 0,05$) (Tablo 4.77).

Pretransplant idrar sistatin C düzeyleri, AR ve SGF grubu hastalarda, EGF ve AR gelişmeyen hastalara göre daha düşüktü. EGF, AR ve AR gelişmeyen hastalarda idrar sistatin C düzeyleri 1. günden itibaren azalırken, SGF grubu hastaların idrar düzeyleri 1. günde artmaya başladı ve 7. günde en fazla artışı gösterdi. Daha sonra azalmaya başladı ve 1. ayda diğer gruplarla aynı seviyeye düştü. AR grubu hastaların idrar sistatin C düzeyleri, AR gelişmeyen ve EGF grubu hastalara göre 1. günden itibaren yüksek seyretti ve 1. ayda diğer grupların düzeyleriyle aynı seviyeye düştü, stabil olarak seyretti. 3. ayda bütün hasta gruplarının idrar sistatin C düzeyleri azaldı ve birbirine yakın değerlere düştü

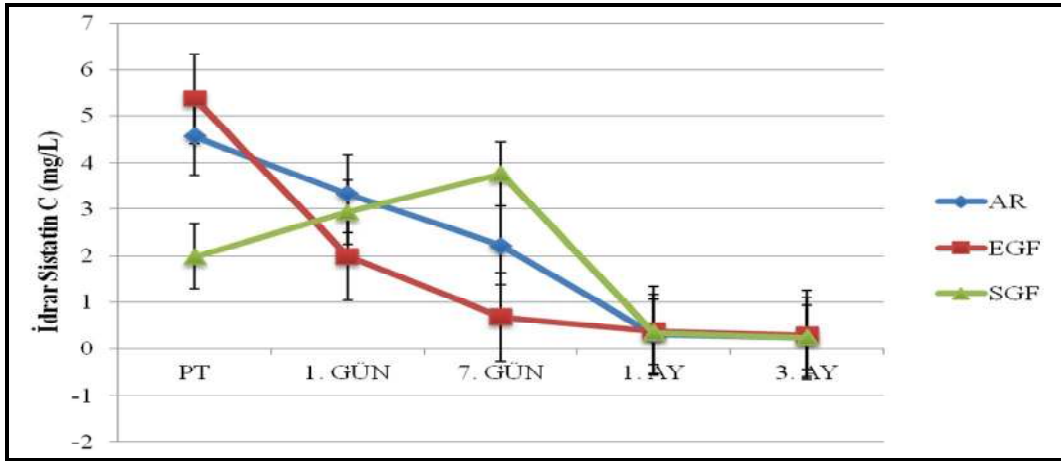
Verilerle ilgili bilgiler, ortalama $\pm$ SE olarak ve p değerleri Tablo 4.77’de verilmiştir.

Tablo 4.77. Greft fonksiyonunu gösteren idrar sistatin C düzeyleri (Ortalama±SE).

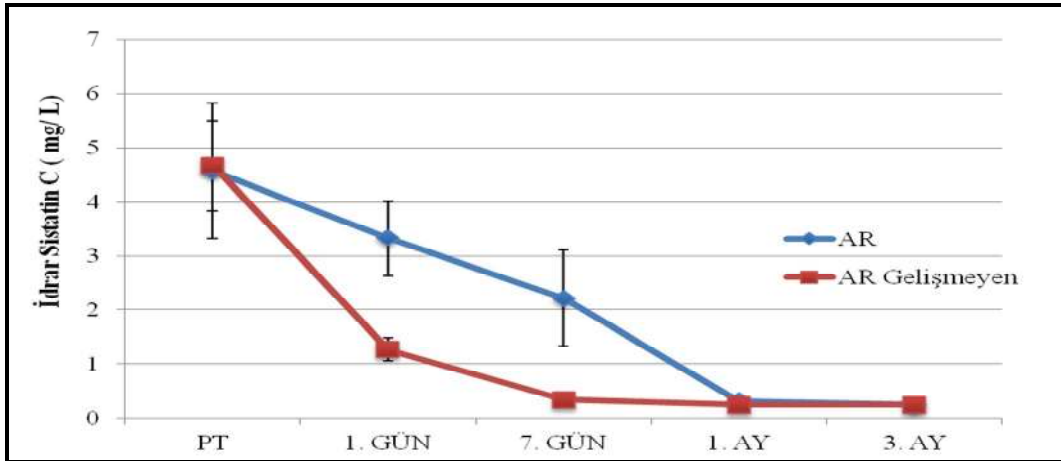
İdrar Sistatin C (mg/ L)	Tüm Hastalar (n= 50)	AR Gelişmeyen (n= 38)	AR (n= 12)	EGF (n= 44)	SGF (n= 6)
PT	5,00±0,74	4,67±0,84	4,57±1,25	5,37±0,80	1,98±0,92
1. gün	2,10±0,32**	1,27±0,21**	3,33±0,69*	1,99±0,32**	2,94±1,24
7. gün	1,05±0,28**	0,33±0,04**	2,22±0,89*	0,69±0,18**	3,76±1,58
1. ay	0,38±0,09**	0,24±0,004**	0,31±0,06*	0,39±0,10**	0,36±0,12
3. ay	0,29±0,04**	0,24±0,002**	0,24±0,004*	0,30±0,04**	0,25±0,01
p değeri	0,001	0,001	0,043	0,001	0,066

P* < 0,05 ve **p < 0,01.

Greft fonksiyonlarına göre oluşturulan AR, EGF, SGF ve AR gelişmeyen grupların idrar sistatin C düzeylerinin ortalama±SE olarak karşılaştırılması grafiklerle gösterilmiştir. AR, EGF ve SGF gruplarının karşılaştırılmalı grafiği Şekil 4.63’de, AR ve AR gelişmeyen grupların karşılaştırılmalı grafiği Şekil 4.64’de gösterilmiştir.



Şekil 4.63. İdrar Sistatin C AR, EGF, SGF grupları (Ortalama±SE).

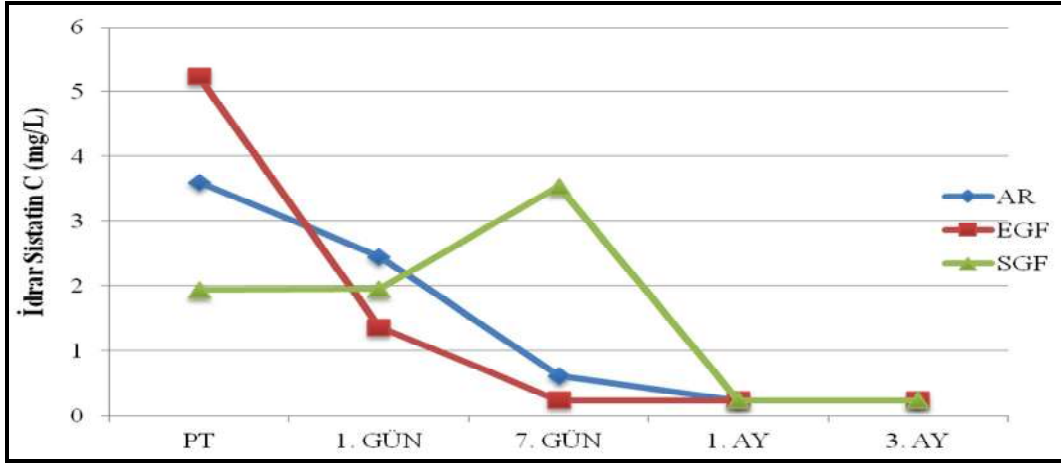


Şekil 4.64. İdrar Sistatin C AR, akut rejeksiyon gelişmeyen hastalar (Ortalama±SE).

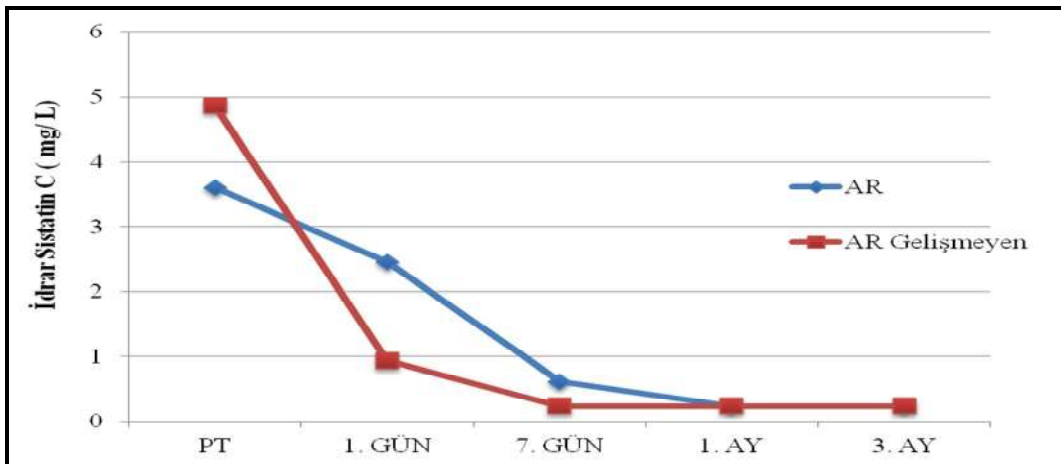
Greft fonksiyonlarına göre oluşturulan AR, EGF, SGF, AR gelişmeyen grupların ve tüm hastaların idrar sistatin C düzeylerinin medyan değerleri Tablo 4.78’de verilmiştir. AR, EGF ve SGF gruplarının medyan karşılaştırılmalı grafiği Şekil 4.65’de, AR ve AR gelişmeyen grupların medyan karşılaştırılmalı grafiği Şekil 4.66’da gösterilmiştir.

Tablo 4.78. Greft fonksiyonunu gösteren İdrar Sistatin C düzeyleri (Medyan).

İdrar Sistatin C (mg/ L)	Tüm Hastalar (n= 50)	AR Gelişmeyen (n= 38)	AR (n= 12)	EGF (n= 44)	SGF (n= 6)
PT	5,02	4,86	3,60	5,23	1,94
1. gün	1,37	0,94	2,46	1,37	1,95
7. gün	0,24	0,24	0,62	0,24	3,54
1. ay	0,24	0,24	0,24	0,24	0,24
3. ay	0,24	0,24	0,24	0,24	0,24



Şekil 4.65. İdrar Sistatin C AR, EGF, SGF grupları (Medyan).



Şekil 4.66. İdrar Sistatin C AR, akut rejeksiyon gelişmeyen hastalar (Medyan).

4.2.4.3. İdrar Sistatin C / İdrar Kreatinin Değerleri

İdrar sistatin C / idrar kreatinin değerleri, tüm hastalarda ortalama $\pm$ SE olarak verildi (Tablo 4.79).

Tablo 4.79. Tüm hastalarda İdrar Sistatin C / İdrar Kreatinin değerleri (Ortalama $\pm$ SE).

İdrar Sistatin C / İdrar Kreatinin (mg/ g) Tüm Hastalar (n= 50)	Ortalama (Mean)	Standart Hata (SE)	En Düşük Değer (Min.)	En Yüksek Değer (Max.)
PT	9,81	2,08	0,13	41,47
1. gün	6,53	0,79	0,74	26,31
7. gün	3,35	1,41	0,16	62,66
1. ay	0,77	0,12	0,10	5,28
3. ay	0,48	0,05	0,08	1,82

Tüm hastalarda, idrar sistatin C / idrar kreatinin değerlerinde zamana göre azalma yönünde anlamlı bir değişim gözlemlendi ($p= 0,001$). Pretransplant idrar sistatin C / idrar kreatinin değerleri ile 1. gün ($p= 0,039$), 7. gün ($p= 0,001$), 1. ay ($p= 0,001$) ve 3. ay ($p= 0,001$) idrar sistatin C / idrar kreatinin değerleri arasında anlamlı bir değişim vardı. Ayrıca, 1.gün idrar sistatin C / idrar kreatinin değerleri ile 7. gün ($p= 0,001$), 1. ay ($p= 0,001$) ve 3. ay ($p= 0,001$) idrar sistatin C / idrar kreatinin değerleri arasında da azalma yönünde anlamlı bir fark gözlemlendi (Tablo 4.80).

Akut rejeksiyon gelişmeyen hasta grubunda, idrar sistatin C / idrar kreatinin değerlerinde zamana göre azalma yönünde anlamlı bir değişim gözlemlendi ($p= 0,001$). Pretransplant idrar sistatin C / idrar kreatinin değerleri ile 1. gün ($p= 0,037$), 7. gün ($p= 0,001$), 1. ay ($p= 0,001$) ve 3. ay ($p= 0,001$) idrar sistatin C / idrar kreatinin değerleri arasında azalma yönünde anlamlı bir değişim vardı. Ayrıca, 1. gün idrar sistatin C / idrar kreatinin değerleri ile 7. gün ($p= 0,001$), 1. ay ($p= 0,001$) ve 3.ay ($p= 0,001$) idrar sistatin C / idrar kreatinin değerleri arasında da azalma yönünde anlamlı bir fark vardı. 1. ay idrar sistatin C/ idrar kreatinin değerleri ile 3.ay idrar sistatin C / idrar kreatinin değerleri arasında da azalma yönünde anlamlı bir fark gözlemlendi ($p= 0,026$) (Tablo 4.80).

Akut rejeksiyon gelişen grupta, idrar sistatin C / idrar kreatinin değerlerinde zamana göre istatistiksel olarak anlamlı bir değişim gözlenmedi ($p > 0,05$) (Tablo 4.80).

EGF grubunda, idrar sistatin C / idrar kreatinin değerlerinde zamana göre azalma yönünde anlamlı bir değişim gözlemlendi ($p= 0,001$). Pretransplant idrar sistatin C / idrar

kreatinin değerleri ile 1. gün ($p= 0,029$), 7. gün ($p= 0,001$), 1. ay ($p= 0,001$) ve 3. ay ($p= 0,001$) idrar sistatin C / idrar kreatinin değerleri arasında anlamlı bir değişim vardı. Ayrıca, 1. gün idrar sistatin C / idrar kreatinin değerleri ile 7. gün ($p= 0,001$), 1. ay ($p= 0,001$) ve 3. ay ($p= 0,001$) idrar sistatin C / idrar kreatinin değerleri arasında da azalma yönünde anlamlı bir fark gözlendi (Tablo 4.80).

SGF grubunda, idrar sistatin C / idrar kreatinin değerlerinde zamana göre istatistiksel olarak anlamlı bir değişim gözlenmedi ($p > 0,05$) (Tablo 4.80).

Pretransplant idrar sistatin C / idrar kreatinin değerleri SGF grubu hastalarda, EGF, AR gelişmeyen ve AR grubu hastalara göre daha düşüktü ve Ortalama $\pm$ SE değerlendirmelerine göre AR gelişmeyen ve EGF grubu hastalarla, AR grubunun değerleri birbirine yakındı. AR gelişmeyen, AR ve EGF grubu hastalarda yüksek olan pretransplant idrar sistatin C / idrar kreatinin değerleri, 1. günden itibaren azaldı. SGF grubunda, 1. günde artmaya başladı ve 7. günde en fazla artışı gösterdi. AR ve SGF grubu hastaların idrar sistatin C / idrar kreatinin değerleri, AR gelişmeyen ve EGF grubu hastalara göre yüksek seyretti. Medyan değerlendirmelerine göre pretransplant idrar sistatin C / idrar kreatinin değerleri, AR ve SGF grubu hastalarda AR gelişmeyen ve EGF grubu hastalara göre daha düşüktü.

AR gelişmeyen ve EGF grubu hastalarda idrar sistatin C / idrar kreatinin değerleri, 1. günden itibaren azalmaya başladı ve 7. günde belirgin bir düşüş grld. AR ve SGF grubu hastalarda da 1. günden sonra azalmaya başladı, AR grubu hasta değerleri 7. günde, SGF grubu hasta değerleri 1. ayda AR gelişmeyen ve EGF grubu hastalarla aynı seviyeye düştü. 3. ayda bütün hasta gruplarının idrar sistatin C / idrar kreatinin değerleri azaldı ve birbirine yakın değerlere düştü.

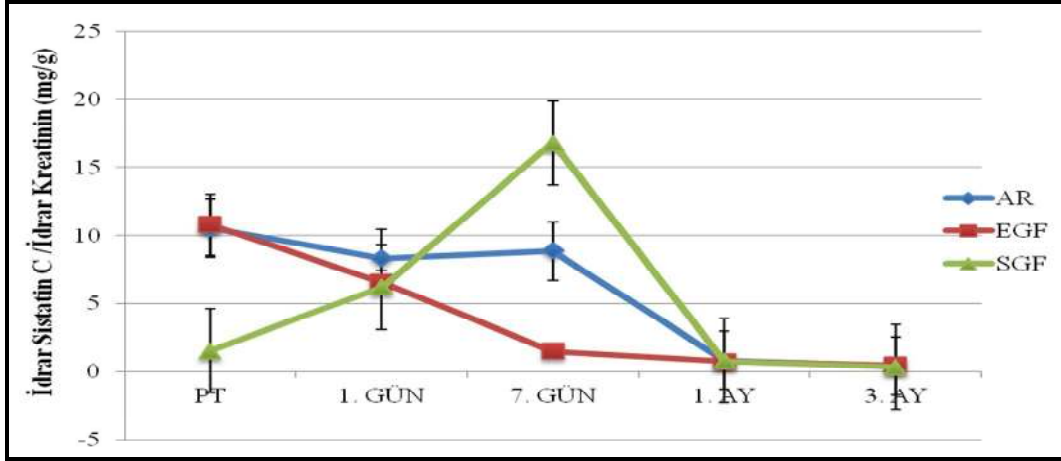
Verilerle ilgili bilgiler, ortalama $\pm$ SE olarak ve p değerleri Tablo 4.80’de verilmiştir.

Tablo 4.80. Greft fonksiyonunu gösteren İdrar Sistatin C / İdrar Kreatinin değerleri (Ortalama $\pm$ SE).

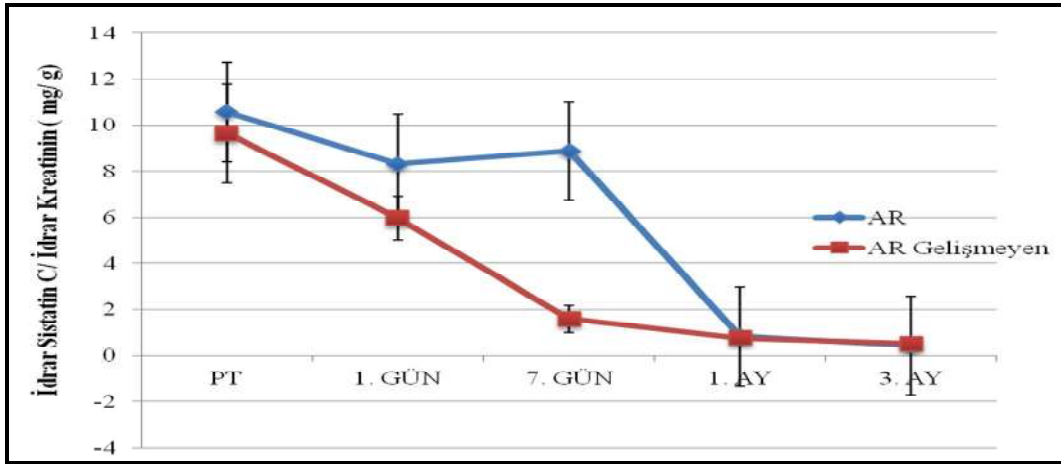
İdrar Sistatin C/ İdrar Kreatinin (mg/g)	Tüm Hastalar (n= 50)	AR Gelişmeyen (n= 38)	AR (n= 12)	EGF (n= 44)	SGF (n= 6)
PT	9,81 $\pm$ 2,08	9,65 $\pm$ 2,14	10,55 $\pm$ 6,90	10,80 $\pm$ 2,25	1,54 $\pm$ 0,64
1. gün	6,53 $\pm$ 0,79*	5,96 $\pm$ 0,94*	8,33 $\pm$ 1,31	6,58 $\pm$ 0,86*	6,21 $\pm$ 2,04
7. gün	3,35 $\pm$ 1,41**	1,60 $\pm$ 0,60**	8,88 $\pm$ 5,44	1,51 $\pm$ 0,52**	16,80 $\pm$ 10,25
1. ay	0,77 $\pm$ 0,12**	0,75 $\pm$ 0,15**	0,84 $\pm$ 0,22	0,76 $\pm$ 0,14**	0,81 $\pm$ 0,18
3. ay	0,48 $\pm$ 0,05**	0,50 $\pm$ 0,06**	0,42 $\pm$ 0,09	0,50 $\pm$ 0,06**	0,35 $\pm$ 0,03
p değeri	0,001	0,001	0,115	0,001	0,181

* $p < 0,05$ ve ** $p < 0,01$.

Greft fonksiyonlarına göre oluşturulan AR, EGF, SGF ve AR gelişmeyen grupların idrar sistatin C/ıdrar kreatinin değerlerinin ortalama $\pm$ SE olarak karşılaştırılması grafiklerle gösterilmiştir. AR, EGF ve SGF gruplarının karşılaştırılmalı grafiği Şekil 4.67’de, AR ve AR gelişmeyen grupların karşılaştırılmalı grafiği Şekil 4.68’de gösterilmiştir.



Şekil 4.67. İdrar Sistatin C / İdrar Kreatinin AR, EGF, SGF grupları (Ortalama $\pm$ SE).

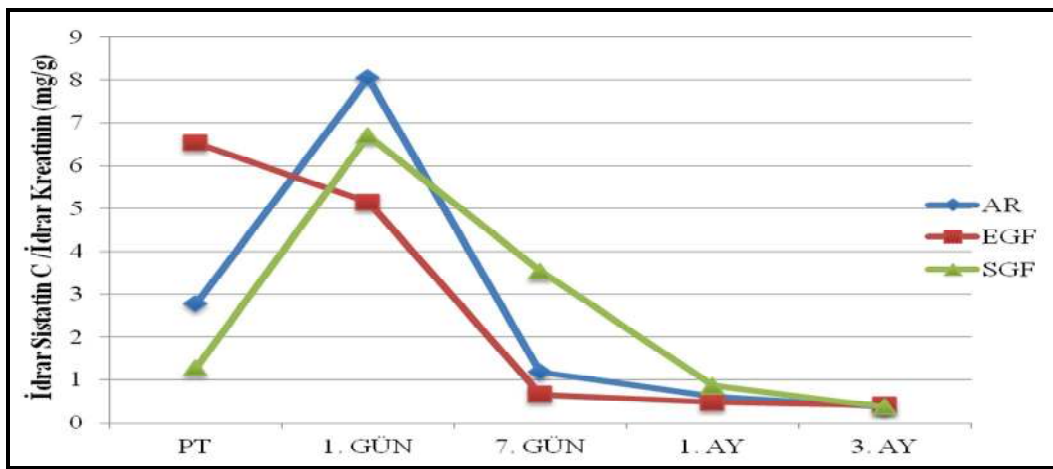


Şekil 4.68. İdrar Sistatin C / İdrar Kreatinin AR, akut rejeksiyon gelişmeyen hastalar (Ortalama $\pm$ SE).

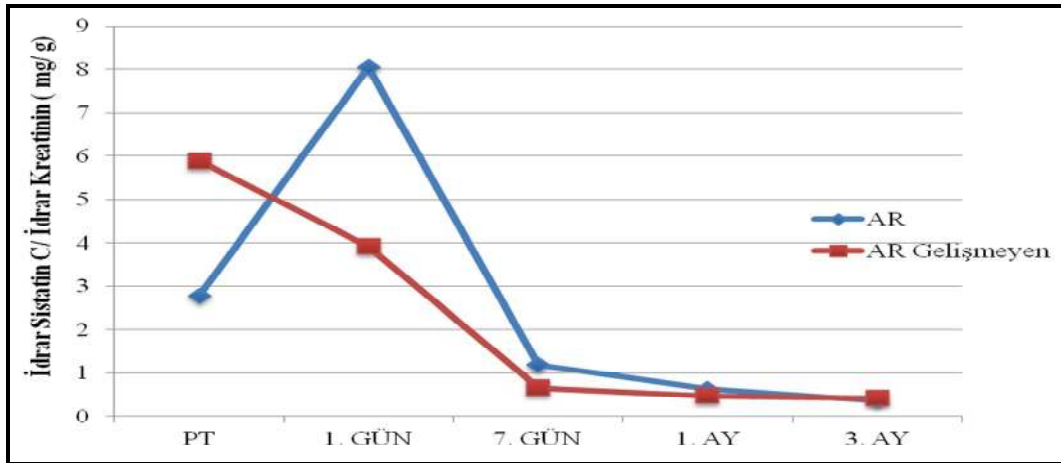
Greft fonksiyonlarına göre oluşturulan AR, EGF, SGF, AR gelişmeyen grupların ve tüm hastaların idrar sistatin C / idrar kreatinin oranlarının medyan değerleri Tablo 4.81’de verilmiştir. AR, EGF ve SGF gruplarının medyan karşılaştırılmalı grafiği Şekil 4.69’da, AR ve AR gelişmeyen grupların medyan karşılaştırılmalı grafiği Şekil 4.70’de gösterilmiştir.

Tablo 4.81. Greft fonksiyonunu gösteren İdrar Sistatin C / İdrar Kreatinin değerleri (Medyan).

İdrar Sistatin C/ İdrar Kreatinin (mg/ g)	Tüm Hastalar (n= 50)	AR Gelişmeyen (n= 38)	AR (n= 12)	EGF (n= 44)	SGF (n= 6)
PT	5,84	5,89	2,77	6,53	1,27
1. gün	5,15	3,92	8,05	5,15	6,70
7. gün	0,71	0,66	1,18	0,66	3,54
1. ay	0,48	0,48	0,63	0,48	0,86
3. ay	0,41	0,42	0,37	0,42	0,38



Şekil 4.69. İdrar Sistatin C / İdrar Kreatinin AR, EGF, SGF grupları (Medyan).



Şekil 4.70. İdrar Sistatin C / İdrar Kreatinin AR, akut rejeksiyon gelişmeyen hastalar (Medyan).

4.2.4.4. Sistatin C Değerlerinin, Üç Aylık GFH_{MDRD} Ortalama Değerleriyle İlişkisi

Sistatin C'nin üç aylık ortalama GFH_{MDRD} değerleri ve serum sistatin C, idrar sistatin C düzeyleri ve idrar sistatin C / idrar kreatinin oranı medyan değerleri ile greft fonksiyonu değerlendirilmiştir. Sistatin C'nin üç aylık ortalama GFH_{MDRD} değerleri ile serum sistatin C 1. gün, 7. gün, 1. ay ve 3. ay değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur ($p < 0,01$). Sistatin C'nin üç aylık ortalama GFH_{MDRD} değerleri ile idrar sistatin C 1. ay değerlerinde de istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur ($p < 0,01$). Sistatin C'nin üç aylık ortalama GFH_{MDRD} değerleri ile pretransplant serum sistatin C; idrar sistatin C pretransplant, 1. gün, 7. gün ve 3. ay; idrar sistatin C/ idrar kreatinin oranı pretransplant, 1. gün, 7. gün, 1. ay ve 3. ay değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamamıştır. Anlamlı olanların p değerleri verilmiştir (Tablo 4.82).

Tablo 4.82. Sistatin C medyan değerleri ve üç aylık ortalama GFH_{MDRD} değerleri ile greft fonksiyonunun değerlendirilmesi.

	Zaman	Biyobelirteç $\leq$ Medyan 3. Ay GFH _{MDRD} ortalama $\pm$ SE	Biyobelirteç $>$ Medyan 3. Ay GFH _{MDRD} ortalama $\pm$ SE	p değeri
Serum Sistatin C, mg/L	Pretransplant	63,88 $\pm$ 3,29	60,64 $\pm$ 3,35	
	1. gün	69,19 $\pm$ 3,00	54,75 $\pm$ 2,98	$< 0,01$
	7. gün	68,72 $\pm$ 3,04	55,80 $\pm$ 3,09	$< 0,01$
	1. ay	67,12 $\pm$ 2,78	57,40 $\pm$ 3,56	$< 0,01$
	3. ay	68,56 $\pm$ 2,43	55,96 $\pm$ 3,61	$< 0,01$
İdrar Sistatin C, mg/L	Pretransplant	57,79 $\pm$ 3,61	61,21 $\pm$ 5,21	
	1. gün	64,16 $\pm$ 3,42	60,36 $\pm$ 3,21	
	7. gün	63,94 $\pm$ 2,86	59,00 $\pm$ 4,06	
	1. ay	64,52 $\pm$ 2,46	45,67 $\pm$ 1,20	$< 0,01$
	3. ay	63,30 $\pm$ 2,43	50,25 $\pm$ 6,37	
İdrar Sistatin C/ İdrar Kreatinin, mg/g	Pretransplant	58,43 $\pm$ 3,90	60,57 $\pm$ 5,02	
	1. gün	65,12 $\pm$ 3,41	59,40 $\pm$ 3,16	
	7. gün	60,96 $\pm$ 3,03	63,56 $\pm$ 3,60	
	1. ay	60,73 $\pm$ 2,72	63,92 $\pm$ 3,91	
	3. ay	60,30 $\pm$ 3,37	64,57 $\pm$ 3,19	

4.2.5. Kreatinin Düzeyleri

4.2.5.1. Serum Kreatinin Düzeyleri

Kreatininin serum değerleri, tüm hastalarda ortalama $\pm$ SE olarak verildi (Tablo 4.83).

Tablo 4.83. Tüm hastalarda Kreatinin Serum değerleri (Ortalama $\pm$ SE).

Serum Kreatinin (mg/ dl) Tüm Hastalar (n= 50)	Ortalama (Mean)	Standart Hata (SE)	En Düşük Değer (Min.)	En Yüksek Değer (Max.)
PT	7,99	0,50	3,03	19,36
1. gün	2,71	0,21	0,60	8,00
7. gün	1,55	0,14	0,70	6,27
1. ay	1,35	0,05	0,72	2,30
3. ay	1,36	0,05	0,80	2,07

Tüm hastalarda, serumda ölçülen kreatinin düzeylerinde zamana göre azalma yönünde anlamlı bir değişim gözlemlendi ($p= 0,001$). Pretransplant serum kreatinin düzeyleri ile 1. gün ($p= 0,001$), 7. gün ($p= 0,001$), 1. ay ($p= 0,001$) ve 3. ay ($p= 0,001$) serum kreatinin düzeyleri arasında azalma yönünde anlamlı bir değişim vardı. Ayrıca, 1. gün serum kreatinin düzeyleri ile 7. gün ($p= 0,001$), 1. ay ($p= 0,001$) ve 3. ay ($p= 0,001$) serum kreatinin düzeyleri arasında da azalma yönünde anlamlı bir fark gözlemlendi (Tablo 4.84).

Akut rejeksiyon gelişmeyen hasta grubunda, serumda ölçülen kreatinin düzeylerinde zamana göre azalma yönünde anlamlı bir değişim gözlemlendi ($p= 0,001$). Pretransplant serum kreatinin düzeyleri ile 1. gün ($p= 0,001$), 7. gün ($p= 0,001$), 1. ay ($p= 0,001$) ve 3. ay ($p= 0,001$) serum kreatinin düzeyleri arasında azalma yönünde anlamlı bir değişim vardı. Ayrıca, 1. gün serum kreatinin düzeyleri ile 7. gün ($p= 0,001$), 1. ay ($p= 0,001$) ve 3. ay ($p= 0,001$) serum kreatinin düzeyleri arasında da azalma yönünde anlamlı bir fark gözlemlendi (Tablo 4.84).

Akut rejeksiyon gelişen grupta, serumda ölçülen kreatinin düzeylerinde zamana göre azalma yönünde anlamlı bir değişim gözlemlendi ($p= 0,001$). Pretransplant serum kreatinin düzeyleri ile 1. gün ($p= 0,001$), 7. gün ($p= 0,001$), 1. ay ($p= 0,001$) ve 3. ay ($p= 0,001$) serum kreatinin düzeyleri arasında azalma yönünde anlamlı bir değişim vardı. Ayrıca, 1. gün serum kreatinin düzeyleri ile 1. ay ($p= 0,004$) ve 3. ay ($p= 0,006$) serum kreatinin düzeyleri arasında da azalma yönünde anlamlı bir fark gözlemlendi (Tablo 4.84).

EGF grubunda, serumda ölçülen kreatinin düzeylerinde zamana göre azalma yönünde anlamlı bir değişim gözlemlendi ($p= 0,001$). Pretransplant serum kreatinin düzeyleri ile 1. gün

(p= 0,001), 7. gün (p= 0,001), 1. ay (p= 0,001) ve 3. ay (p= 0,001) serum kreatinin düzeyleri arasında azalma yönünde anlamlı bir değişim vardı. Ayrıca, 1. gün serum kreatinin düzeyleri ile 7. gün (p= 0,001), 1. ay (p= 0,001) ve 3. ay (p= 0,001) serum kreatinin düzeyleri arasında da azalma yönünde anlamlı bir fark gözlemlendi (Tablo 4.84).

SGF grubunda, serumda ölçülen kreatinin düzeylerinde zamana göre azalma yönünde anlamlı bir değişim gözlemlendi (p= 0,024). Pretransplant serum kreatinin düzeyleri ile 1. gün (p= 0,012), 1. ay (p= 0,028) ve 3. ay (p= 0,028) serum kreatinin düzeyleri arasında azalma yönünde anlamlı bir değişim vardı. Pretransplant serum kreatinin düzeyleri ile 7. gün serum kreatinin düzeyleri arasında anlamlı bir değişim gözlemlenmedi (p > 0,05) (Tablo 4.84).

Pretransplant dönemde yüksek olan serum kreatinin düzeyleri, 1. günden itibaren azalmaya başladı. AR gelişmeyen ve EGF grubu hastalarda en fazla azalma 7. günde oldu. Serum kreatinin düzeyleri 1. ay ve 3. ay'da bu şekilde stabil olarak seyretti. AR ve SGF grubu hastaların serum kreatinin düzeylerindeki azalma daha yavaştı ve AR gelişmeyen ve EGF grubu hastaların serum kreatinin düzeylerine göre daha yüksekti. SGF gelişen hasta grubunda, serum kreatinin düzeylerinde 1. güne göre 7. günde bir artış gözlemlendi. Daha sonra azalmaya başladı. AR ve SGF grubu hastaların serum kreatinin düzeylerinde en fazla azalma 1. ayda oldu. 3. ayda bütün hasta gruplarının serum kreatinin düzeyleri azaldı ve birbirine yakın değerlere düştü.

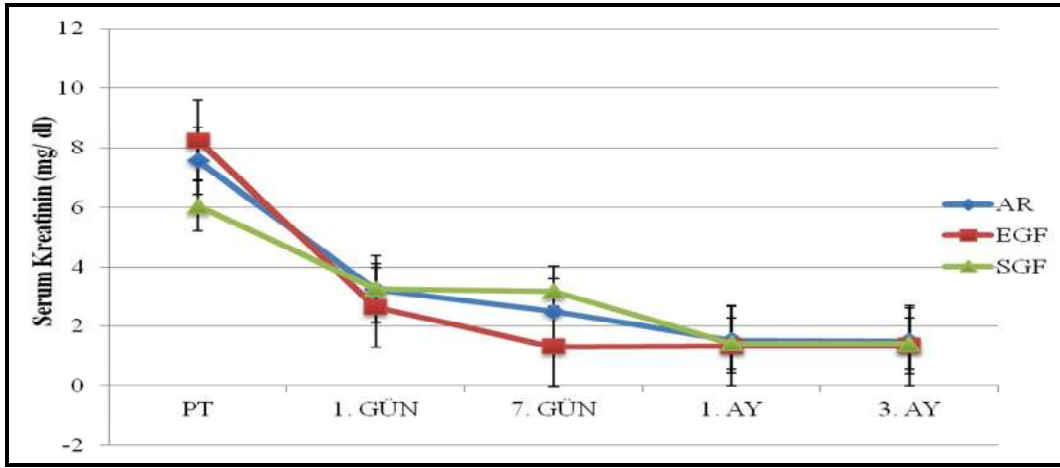
Verilerle ilgili bilgiler, ortalama±SE olarak ve p değerleri Tablo 4.84'de verilmiştir.

Tablo 4.84. Greft fonksiyonunu gösteren Serum Kreatinin düzeyleri (Ortalama±SE).

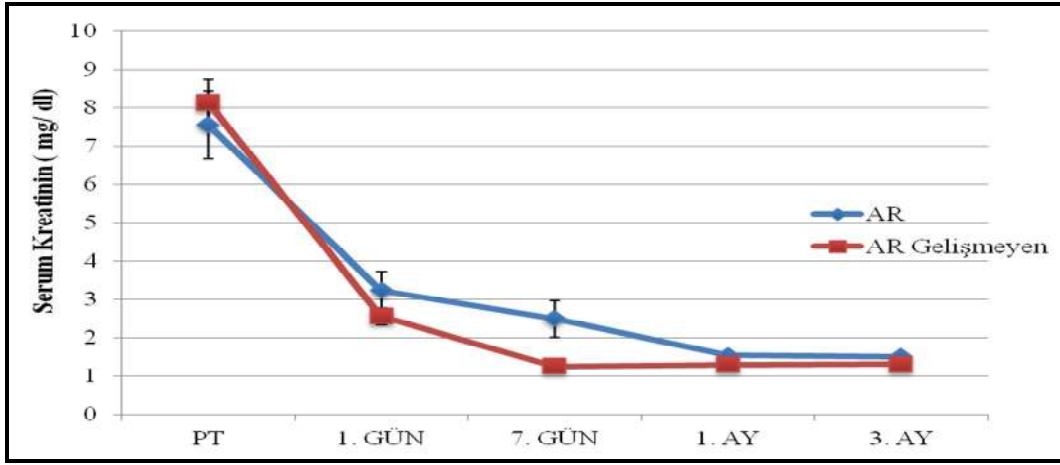
Serum Kreatinin (mg/ dl)	Tüm Hastalar (n= 50)	AR Gelişmeyen (n= 38)	AR (n= 12)	EGF (n= 44)	SGF (n= 6)
PT	7,99±0,50	8,13±0,60	7,56±0,88	8,26±0,52	6,05±1,57
1. gün	2,71±0,21**	2,55±0,22**	3,24±0,49**	2,64±0,19**	3,26±1,01*
7. gün	1,55±0,14**	1,25±0,06**	2,49±0,48**	1,32±0,06**	3,18±0,91
1. ay	1,35±0,05**	1,29±0,06**	1,54±0,09**	1,34±0,05**	1,43±0,13*
3. ay	1,36±0,05**	1,31±0,05**	1,51±0,10**	1,35±0,05**	1,42±0,16*
p değeri	0,001	0,001	0,001	0,001	0,024

*p < 0,05 ve **p < 0,01.

Greft fonksiyonlarına göre oluşturulan AR, EGF, SGF ve AR gelişmeyen grupların serum kreatinin düzeylerinin ortalama±SE karşılaştırılması grafiklerle gösterilmiştir. AR, EGF ve SGF gruplarının karşılaştırılmalı grafiği Şekil 4.71'de, AR ve AR gelişmeyen grupların karşılaştırılmalı grafiği Şekil 4.72'de gösterilmiştir.



Şekil 4.71. Serum Kreatinin AR, EGF, SGF grupları (Ortalama±SE).

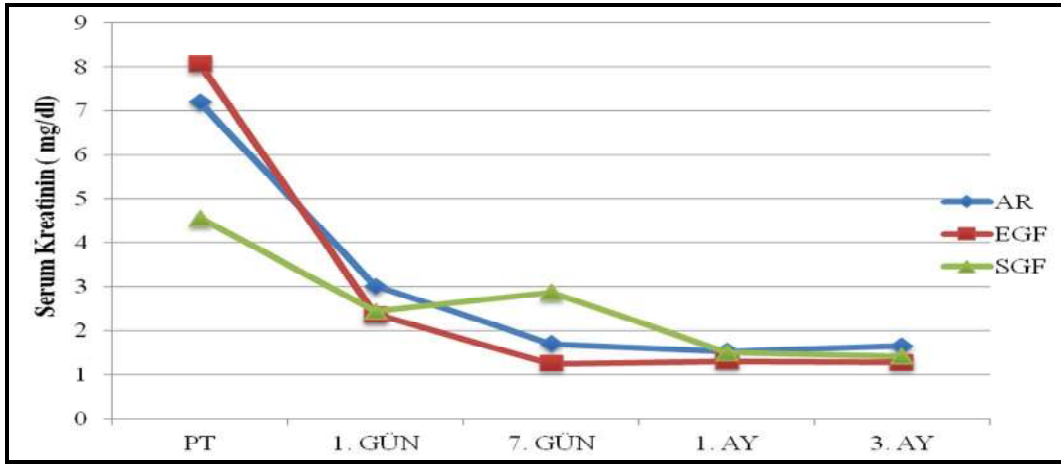


Şekil 4.72. Serum Kreatinin AR, akut rejeksiyon gelişmeyen hastalar (Ortalama±SE).

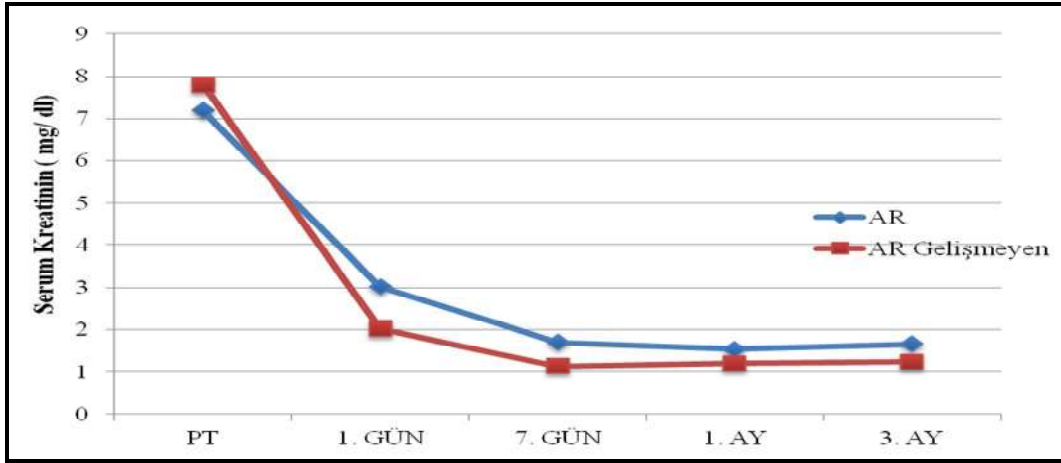
Greft fonksiyonlarına göre oluşturulan AR, EGF, SGF, AR gelişmeyen grupların ve tüm hastaların serum kreatinin düzeylerinin medyan değerleri Tablo 4.85’de verilmiştir. AR, EGF ve SGF gruplarının medyan karşılaştırılmalı grafiği Şekil 4.73’de, AR ve AR gelişmeyen grupların medyan karşılaştırılmalı grafiği Şekil 4.74’de gösterilmiştir.

Tablo 4.85. Greft fonksiyonunu gösteren serum kreatinin düzeyleri (Medyan).

Serum Kreatinin (mg/ dl)	Tüm Hastalar (n= 50)	AR Gelişmeyen (n= 38)	AR (n= 12)	EGF (n= 44)	SGF (n= 6)
PT	7,53	7,80	7,19	8,07	4,56
1. gün	2,37	2,03	3,02	2,37	2,44
7. gün	1,29	1,14	1,70	1,26	2,88
1. ay	1,34	1,20	1,54	1,32	1,51
3. ay	1,29	1,25	1,66	1,29	1,43



Şekil 4.73. Serum Kreatinin AR, EGF, SGF grupları (Medyan).



Şekil 4.74. Serum Kreatinin AR, akut rejeksiyon gelişmeyen hastalar (Medyan).

4.2.5.2. İdrar Kreatinin Düzeyleri

İdrar kreatinin değerleri, tüm hastalarda ortalama±SE olarak verildi (Tablo 4.86).

Tablo 4.86. Tüm hastalarda İdrar Kreatinin değerleri (Ortalama±SE).

İdrar Kreatinin (mg/ dl) Tüm hastalar (n= 50)	Ortalama (Mean)	Standart Hata (SE)	En Düşük Değer (Min.)	En Yüksek Değer (Max.)
PT	88,69	13,42	14,30	318,00
1. gün	30,67	1,92	5,80	62,20
7. gün	58,10	4,83	10,90	165,50
1. ay	61,30	5,56	8,20	236,84
3. ay	83,54	8,10	17,60	294,90

Tüm hastalarda, idrarda ölçülen kreatinin düzeylerinde zamana göre anlamlı bir değişim gözlemlendi ($p= 0,001$). Pretransplant idrar kreatinin düzeyleri ile 1. gün ($p= 0,001$), 7. gün ($p= 0,001$), 1. ay ($p= 0,001$) ve 3. ay ($p= 0,001$) idrar kreatinin düzeyleri arasında anlamlı bir değişim vardı. Ayrıca, 1. gün idrar kreatinin düzeyleri ile 1. ay ($p= 0,001$) ve 3. ay ($p= 0,001$) idrar kreatinin düzeyleri arasında artma yönünde anlamlı bir fark vardı. 7. gün idrar kreatinin düzeyleri ile 1. ay ($p= 0,001$) ve 3. ay ($p= 0,001$) idrar kreatinin düzeyleri arasında da artma yönünde anlamlı bir fark gözlemlendi (Tablo 4.87).

Akut rejeksiyon gelişmeyen hasta grubunda, idrarda ölçülen kreatinin düzeylerinde zamana göre istatistiksel olarak anlamlı bir değişim gözlemlendi ($p= 0,020$). Pretransplant idrar kreatinin düzeyleri ile 1. gün ($p= 0,001$) ve 7. gün ($p= 0,021$) idrar kreatinin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir değişim vardı. Pretransplant idrar kreatinin düzeyleri ile 1. ay ve 3. ay idrar kreatinin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlemlenmedi ($p > 0,05$) (Tablo 4.87).

Akut rejeksiyon gelişen grupta, idrarda ölçülen kreatinin düzeylerinde zamana göre istatistiksel olarak anlamlı bir değişim gözlemlendi ($p= 0,046$). Pretransplant idrar kreatinin düzeyleri ile 7. gün ($p= 0,043$) ve 1. ay ($p= 0,043$) idrar kreatinin düzeyleri arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir değişim vardı. Pretransplant idrar kreatinin düzeyleri ile 1. gün ve 3. ay kreatinin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlemlenmedi ($p > 0,05$). Ayrıca, 1. gün idrar kreatinin düzeyleri ile 1. ay ($p= 0,012$) ve 3. ay ($p= 0,001$) idrar kreatinin düzeyleri arasında da artma yönünde anlamlı bir fark gözlemlendi (Tablo 4.87).

EGF grubunda, idrarda ölçülen kreatinin düzeylerinde zamana göre istatistiksel olarak anlamlı bir değişim gözlemlendi ($p= 0,011$). Pretransplant idrar kreatinin düzeyleri ile 1. gün ($p= 0,001$) ve 7. gün ($p= 0,010$) idrar kreatinin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir değişim vardı. Pretransplant idrar kreatinin düzeyleri ile 1. ay ve 3. ay idrar kreatinin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir değişim gözlemlenmedi ($p > 0,05$). Ayrıca, 1. gün idrar kreatinin düzeyleri ile 1. ay ($p= 0,001$) ve 3. ay ($p= 0,001$) idrar kreatinin düzeyleri arasında da artma yönünde anlamlı bir fark vardı. 7. gün idrar kreatinin düzeyleri ile 1. ay ($p= 0,001$) ve 3. ay ($p= 0,001$) idrar kreatinin düzeyleri arasında da artma yönünde anlamlı bir fark gözlemlendi (Tablo 4.87).

SGF grubunda, idrarda ölçülen kreatinin düzeylerinde zamana göre istatistiksel olarak anlamlı bir değişim gözlemlenmedi ($p > 0,05$) (Tablo 4.87).

Pretransplant İdrar kreatinin düzeyleri, SGF ve AR grubu hastalarda, EGF ve AR gelişmeyen hastalara göre daha yüksekti. Bütün hasta gruplarında 1. günde idrar kreatinin

düzeyleri düştü ve SGF grubu hastalarda bu düşüş 7. günde de devam etti. Daha sonra idrar kreatinin düzeyleri arttı. AR gelişmeyen ve EGF grubu hastaların idrar kreatinin düzeylerinde, diğer gruplara göre 1. ayda belirgin bir artış görüldü. AR ve SGF grubu hastaların idrar kreatinin düzeylerinde artış daha yavaştı ve 3. aydaki artışın düzeyi daha düşüktü.

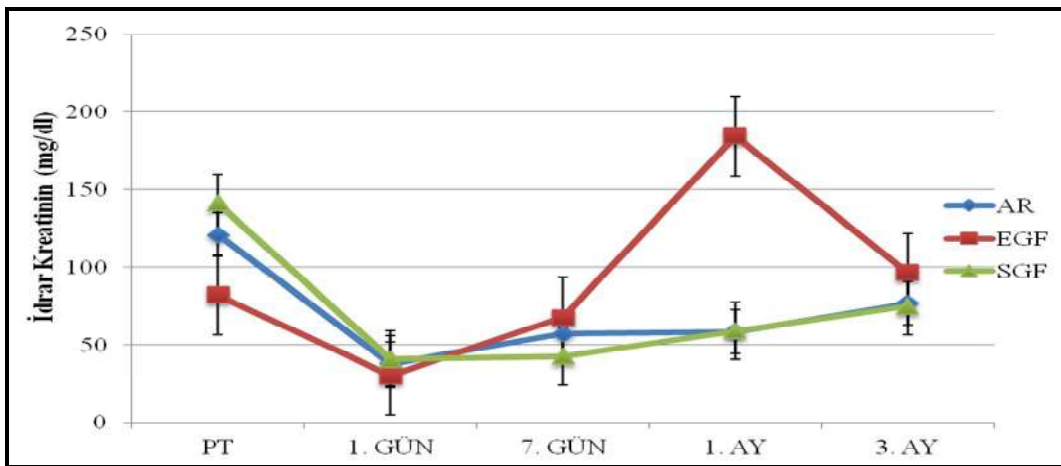
Verilerle ilgili bilgiler, ortalama±SE olarak ve p değerleri Tablo 4.87’de verilmiştir.

Tablo 4.87. Greft fonksiyonunu gösteren İdrar Kreatinin düzeyleri (Ortalama±SE).

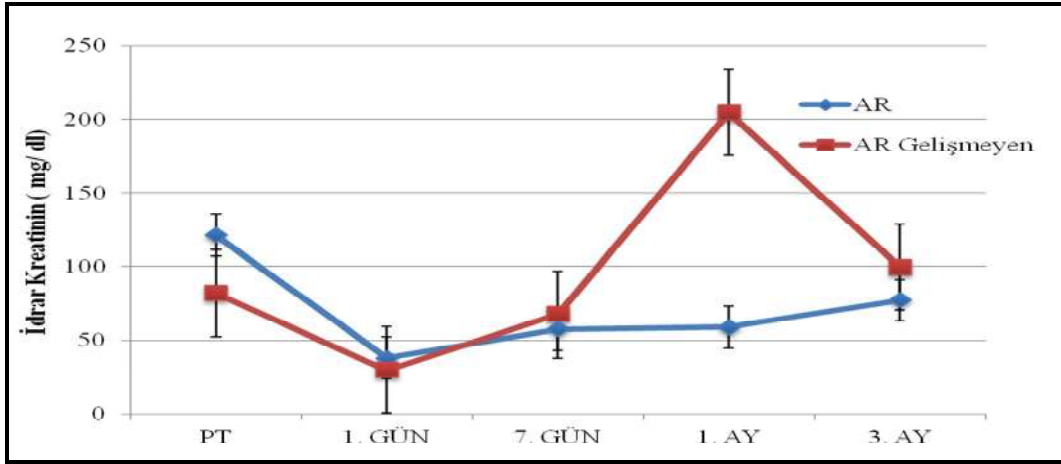
İdrar Kreatinin (mg/dl)	Tüm Hastalar (n= 50)	AR Gelişmeyen (n= 38)	AR (n= 12)	EGF (n= 44)	SGF (n= 6)
PT	88,69±13,42	81,63±13,83	121,16±40,61	82,37±12,70	141,40±70,80
1. gün	30,67±1,92**	29,74±2,13**	37,96±4,05*	30,43±1,97**	41,08±6,42
7. gün	58,10±4,83**	67,33±10,06*	57,21±10,17*	67,90±8,73*	42,90±17,56
1. ay	61,30±5,56*	204,74±142,22	58,64±10,84	184,46 ±122,85	59,21±17,87
3. ay	83,54±8,10	99,52±16,70	77,03±9,74	96,69±14,63	75,25±7,94
p değeri	0,001	0,02	0,046	0,011	0,221

*p < 0,05 ve **p < 0,01.

Greft fonksiyonlarına göre oluşturulan AR, EGF, SGF ve AR gelişmeyen grupların idrar kreatinin düzeylerinin ortalama±SE olarak karşılaştırılması grafiklerle gösterilmiştir. AR, EGF ve SGF gruplarının karşılaştırılmalı grafiği Şekil 4.75’de, AR ve AR gelişmeyen grupların grafiği Şekil 4.76’da gösterilmiştir.



Şekil 4.75. İdrar Kreatinin AR, EGF, SGF grupları (Ortalama±SE).

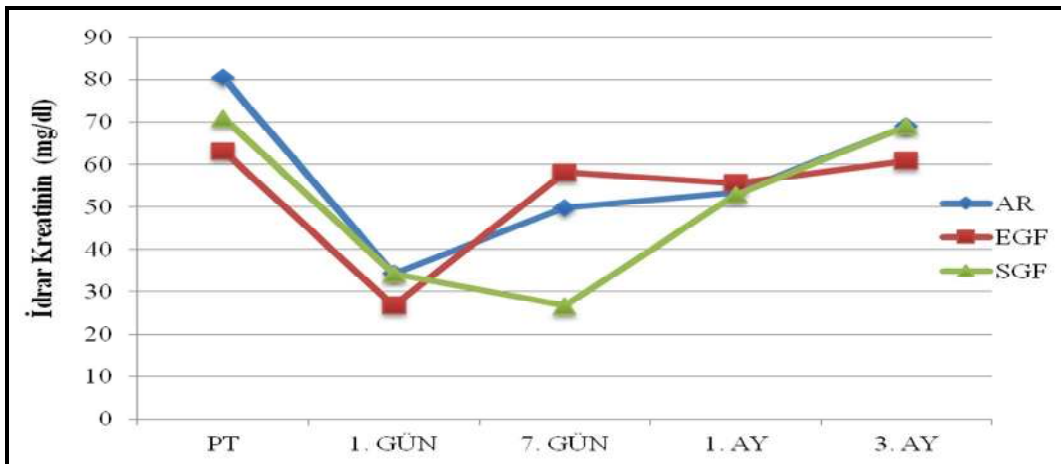


Şekil 4.76. İdrar Kreatinin AR, akut rejeksiyon gelişmeyen hastalar (Ortalama±SE).

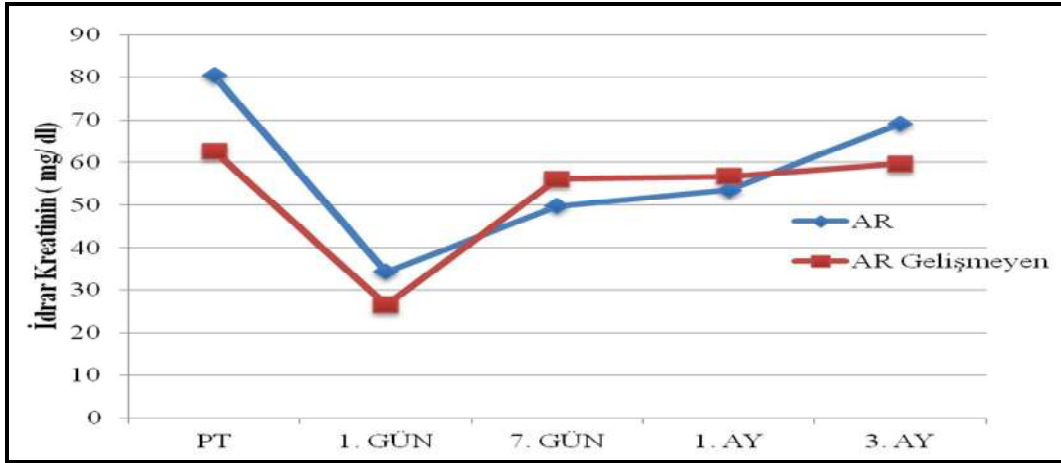
Greft fonksiyonlarına göre oluşturulan AR, EGF, SGF, AR gelişmeyen grupların ve tüm hastaların idrar kreatinin düzeylerinin medyan değerleri Tablo 4.88’de verilmiştir. AR, EGF ve SGF gruplarının medyan karşılaştırılmalı grafiği Şekil 4.77’de, AR ve AR gelişmeyen grupların medyan karşılaştırılmalı grafiği Şekil 4.78’de gösterilmiştir.

Tablo 4.88. Greft fonksiyonunu gösteren İdrar Kreatinin düzeyleri (Medyan).

İdrar Kreatinin (mg/ dl)	Tüm Hastalar (n= 50)	AR Gelişmeyen (n= 38)	AR (n= 12)	EGF (n= 44)	SGF (n= 6)
PT	66,60	62,60	80,40	63,20	70,90
1. gün	27,25	26,55	34,30	26,75	34,20
7. gün	54,65	56,10	49,75	58,20	26,70
1. ay	55,13	56,78	53,54	55,72	52,91
3. ay	60,90	59,65	69,00	60,90	69,00



Şekil 4.77. İdrar Kreatinin AR, EGF, SGF grupları (Medyan).



Şekil 4.78. İdrar Kreatinin AR, akut rejeksiyon gelişmeyen hastalar (Medyan).

4.2.5.3. Kreatinin Değerlerinin, Üç Aylık GFH_{MDRD} Ortalama Değerleriyle İlişkisi

Kreatinin'in üç aylık ortalama GFH_{MDRD} değerleri, serum kreatinin ve idrar kreatinin düzeyleri medyan değerleri ile greft fonksiyonu değerlendirilmiştir. Kreatinin'in üç aylık ortalama GFH_{MDRD} değerleri ile serum kreatinin 7. gün, 1. ay ve 3. ay değerleri istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0,01$). Kreatinin'in üç aylık ortalama GFH_{MDRD} değerleri ile idrar kreatinin 1. ay değerleri de istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0,05$). Üç aylık ortalama GFH_{MDRD} değerleri ile serum kreatinin pretransplant ve 1. gün; idrar kreatinin pretransplant, 1. gün, 7. gün ve 3. ay değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamamıştır. Anlamlı olanların p değerleri verilmiştir (Tablo 4.89).

Tablo 4.89. Kreatinin medyan değerleri ve üç aylık ortalama GFH_{MDRD} değerleri ile greft fonksiyonunun değerlendirilmesi.

	Zaman	Biyobelirteç $\leq$ Medyan 3. Ay GFH_{MDRD} Ortalama $\pm$ SE	Biyobelirteç $>$ Medyan 3. Ay GFH_{MDRD} Ortalama $\pm$ SE	p Değeri
Serum Kreatinin, mg/dl	Pretransplant	65,80 $\pm$ 3,44	58,72 $\pm$ 3,06	
	1. gün	62,58 $\pm$ 2,97	61,92 $\pm$ 3,77	
	7. gün	67,27 $\pm$ 3,07	56,83 $\pm$ 3,33	$< 0,01$
	1. ay	70,07 $\pm$ 3,09	53,09 $\pm$ 2,65	$< 0,01$
	3. ay	73,12 $\pm$ 3,01	51,40 $\pm$ 1,83	$< 0,01$
İdrar Kreatinin, mg/dl	Pretransplant	63,50 $\pm$ 4,87	55,50 $\pm$ 3,79	
	1. gün	63,72 $\pm$ 3,14	60,80 $\pm$ 3,49	
	7. gün	65,04 $\pm$ 3,80	59,48 $\pm$ 2,68	
	1. ay	67,08 $\pm$ 3,57	57,44 $\pm$ 2,73	$< 0,05$
	3. ay	64,20 $\pm$ 2,89	60,32 $\pm$ 3,69	

4.3. IL-18, sCD30 ve NGAL Değerlerinin İlişkisi

4.3.1. Serum IL-18, sCD30 ve NGAL Değerlerinin İlişkisi

Tüm hastalara ait serum IL-18, sCD30 ve NGAL değerleri ile ilgili bilgiler, ortalama±SE olarak ve p değerleri Tablo 4.90’da verilmiştir.

Tablo 4.90. Tüm hastalarda Serum IL 18, sCD30 ve NGAL değerleri (Ortalama±SE).

SERUM Tüm hastalar (n= 50)	Serum IL 18 (pg/ ml)	Serum sCD30 (ng/ ml)	Serum NGAL (ng/ ml)
PT	721,22±80,25	138,90±8,25	37,98±1,58
1. gün	644,90±84,19	94,81±5,91**	40,84±1,80
7. gün	523,36±75,47*	42,17±3,59**	29,94±1,56**
1. ay	460,98±83,27*	35,30±3,41**	30,43±1,21**
3. ay	292,33±52,20**	38,99±3,95**	27,82±1,75**
p değeri	0,001	0,001	0,001

*p < 0,05 ve **p < 0,01.

Pretransplant, serum IL-18 değerleri ile sCD30 değerleri arasında anlamlı orta düzeyde bir korelasyon gözlemlendi (r= 0.320, p= 0.024). Serum sCD30 değerleri ile NGAL değerleri arasında da anlamlı orta düzeyde bir korelasyon vardı(r= 0.357, p= 0.011). Serum IL-18 değerleri ile NGAL değerleri arasında korelasyon gözlenmedi (Tablo 4.91).

Tablo 4.91. Pretransplant Serum IL-18, sCD30 ve NGAL değerlerinin birbirleriyle korelasyonu.

SERUM PT n= 50	Serum IL-18	Serum sCD30	Serum NGAL
Serum IL-18	r = 1.000, p = .	0.320*, 0.024	0.173, 0.228
Serum sCD30	0.320*, 0.024	1.000, .	0.357*, 0.011
Serum NGAL	0.173, 0.228	0.357*, 0.011	1.000, .

*r→ orta düzeyde korelasyon, **r→ güçlü korelasyon.

1. gün, serum IL-18, sCD30 ve NGAL değerleri arasında anlamlı bir korelasyon gözlenmedi (Tablo 4.92).

Tablo 4.92. 1. gün Serum IL-18, sCD30 ve NGAL değerlerinin birbirleriyle korelasyonu.

SERUM 1. gün n= 50	Serum IL-18	Serum sCD30	Serum NGAL
Serum IL-18	r = 1.000, p = .	-0.013, 0.929	0.012, 0.932
Serum sCD30	-0.013, 0.929	1.000, .	0.063, 0.665
Serum NGAL	0.012, 0.932	0.063, 0.665	1.000, .

7. gün, serum IL-18, sCD30 ve NGAL değerleri arasında anlamlı bir korelasyon gözlenmedi (Tablo 4.93).

Tablo 4.93. 7. gün Serum IL-18, sCD30 ve NGAL değerlerinin birbirleriyle korelasyonu.

SERUM 7. gün n= 50	Serum IL-18	Serum sCD30	Serum NGAL
Serum IL-18	r = 1.000, p = .	-0.173, 0.229	-0.190, 0.186
Serum sCD30	-0.173, 0.229	1.000, .	0.174, 0.226
Serum NGAL	-0.190, 0.186	0.174, 0.226	1.000, .

1. ay, serum IL-18, sCD30 ve NGAL değerleri arasında anlamlı bir korelasyon gözlenmedi (Tablo 4.94).

Tablo 4.94. 1. ay Serum IL-18, sCD30 ve NGAL değerlerinin birbirleriyle korelasyonu.

SERUM 1. ay n= 50	Serum IL-18	Serum sCD30	Serum NGAL
Serum IL-18	r = 1.000, p = .	-0.145, 0.317	0.079, 0.585
Serum sCD30	-0.145, 0.317	1.000, .	-0.007, 0.962
Serum NGAL	0.079, 0.585	-0.007, 0.962	1.000, .

3. ay, serum IL-18, sCD30 ve NGAL değerleri arasında anlamlı bir korelasyon gözlenmedi (Tablo 4.95).

Tablo 4.95. 3. ay Serum IL 18, sCD30 ve NGAL değerlerinin birbirleriyle korelasyonu.

SERUM 3. ay n= 50	Serum IL-18	Serum sCD30	Serum NGAL
Serum IL-18	r = 1.000, p = .	0.147, 0.309	0.263, 0.065
Serum sCD30	0.147, 0.309	1.000, .	-0.006, 0.968
Serum NGAL	0.263, 0.065	-0.006, 0.968	1.000, .

4.3.2. İdrar IL-18, sCD30 ve NGAL değerlerinin ilişkisi

Tüm hastalara ait idrar IL-18, sCD30 ve NGAL değerleri ile ilgili bilgiler, ortalama±SE olarak ve p değerleri Tablo 4.96’da verilmiştir.

Tablo 4.96. Tüm hastalarda İdrar IL-18, sCD30 ve NGAL değerleri (Ortalama±SE).

İDRAR Tüm Hastalar (n= 50)	İdrar IL-18 (pg/ ml)	İdrar sCD30 (ng/ ml)	İdrar NGAL (ng/ ml)
PT	419,39±191,70	26,25±3,82	32,65±2,10
1. gün	259,72±42,76	17,22±2,87**	24,95±1,66**
7. gün	138,31±30,80**	14,84±1,52**	24,72±1,70**
1. ay	120,63±28,12	12,70±1,50**	12,21±1,25**
3. ay	107,56±25,31**	16,01±2,73**	11,88±1,54**
p değeri	0,006	0,005	0,001

*p < 0,05 ve **p < 0,01.

Pretransplant, idrar sCD30 değerleri ile NGAL değerleri arasında anlamlı orta düzeyde bir korelasyon gözlemlendi (r= 0.378, p= 0.047). idrar IL-18 değerleri ile sCD30 ve NGAL değerleri arasında anlamlı bir korelasyon gözlenmedi (Tablo 4.97).

Tablo 4.97. Pretransplant İdrar IL-18, sCD30 ve NGAL değerlerinin birbirleriyle korelasyonu.

İDRAR PT n= 50	İdrar IL-18	İdrar sCD30	İdrar NGAL
İdrar IL-18	r = 1.000, p = .	0.369, 0.053	0.289, 0.136
İdrar sCD30	0.369, 0.053	1.000, .	0.378*, 0.047
İdrar NGAL	0.289, 0.136	0.378*, 0.047	1.000, .

*r→ orta düzeyde korelasyon, **r→ güçlü korelasyon.

1. gün, idrar IL-18 değerleri ile idrar NGAL değerleri arasında anlamlı orta düzeyde bir korelasyon gözlemlendi (r= 0.321, p= 0.023). İdrar IL-18 değerleri ile sCD30 ve idrar sCD30 değerleri ile NGAL değerleri arasında anlamlı bir korelasyon gözlenmedi (Tablo 4.98).

Tablo 4.98. 1. gün İdrar IL-18, sCD30 ve NGAL değerlerinin birbirleriyle korelasyonu.

İDRAR 1. gün n= 50	İdrar IL-18	İdrar sCD30	İdrar NGAL
İdrar IL-18	r = 1.000, p = .	-0.069, 0.635	0.321*, 0.023
İdrar sCD30	-0.069, 0.635	1.000, .	0.118, 0.415
İdrar NGAL	0.321*, 0.023	0.118, 0.415	1.000, .

*r→ orta düzeyde korelasyon, **r→ güçlü korelasyon.

7. gün, idrar sCD30 değerleri ile NGAL değerleri arasında anlamlı güçlü bir korelasyon gözlemlendi (r=0.405, p=0.004). İdrar IL-18 değerleri ile sCD30 ve NGAL değerleri arasında anlamlı bir korelasyon gözlenmedi (Tablo 4.99).

Tablo 4.99. 7. gün İdrar IL-18, sCD30 ve NGAL değerlerinin birbirleriyle korelasyonu.

İDRAR 7. gün n= 50	İdrar IL-18	İdrar sCD30	İdrar NGAL
İdrar IL-18	r = 1.000, p = .	-0.011, .939	0.155, 0.282
İdrar sCD30	-0.011, .939	1.000, .	0.405**, 0.004
İdrar NGAL	0.155, 0.282	0.405**, 0.004	1.000, .

*r→ orta düzeyde korelasyon, **r→ güçlü korelasyon.

1. ay, idrar sCD30 değerleri ile NGAL değerleri arasında anlamlı orta düzeyde bir korelasyon gözlemlendi (r= 0.331, p= 0.019). İdrar IL-18 değerleri ile sCD30 ve NGAL değerleri arasında anlamlı bir korelasyon gözlenmedi (Tablo 4.100).

Tablo 4.100. 1. ay İdrar IL-18, sCD30 ve NGAL değerlerinin birbirleriyle korelasyonu.

İDRAR 1. ay n= 50	İdrar IL-18	İdrar sCD30	İdrar NGAL
İdrar IL-18	r = 1.000, p = .	0.090, 0.534	0.109, 0.452
İdrar sCD30	0.090, 0.534	1.000, .	0.331*, 0.019
İdrar NGAL	0.109, 0.452	0.331*, 0.019	1.000, .

*r→ orta düzeyde korelasyon, **r→ güçlü korelasyon.

3. ay, idrar IL-18, sCD30 ve NGAL değerleri arasında anlamlı bir korelasyon gözlenmedi (Tablo 4.101).

Tablo 4.101. 3. ay İdrar IL-18, sCD30 ve NGAL değerlerinin birbirleriyle korelasyonu.

İDRAR 3. ay n= 50	İdrar IL-18	İdrar sCD30	İdrar NGAL
İdrar IL 18	r = 1.000, p = .	0.029, 0.840	0.206, 0.151
İdrar sCD30	0.029, 0.840	1.000, .	-0.006, 0.967
İdrar NGAL	0.206, 0.151	-0.006, 0.967	1.000, .

4.4. ROC Analizleri

Çalışmamızdaki belirteçler, tüm hastalarda GFH_{MDRD} 60 (60 ml/ dk/ 1.73 m²) referans alınarak, glomerüler filtrasyonlarına göre greft fonksiyonları değerlendirilmiştir. Ayrıca akut rejeksiyon gelişmeyen hasta değerleri referans alınarak, akut rejeksiyon gelişen hastaların değerleri de ROC eğrisi ile değerlendirilmiştir.

4.4.1. GFH_{MDRD} 60 ROC Analizleri

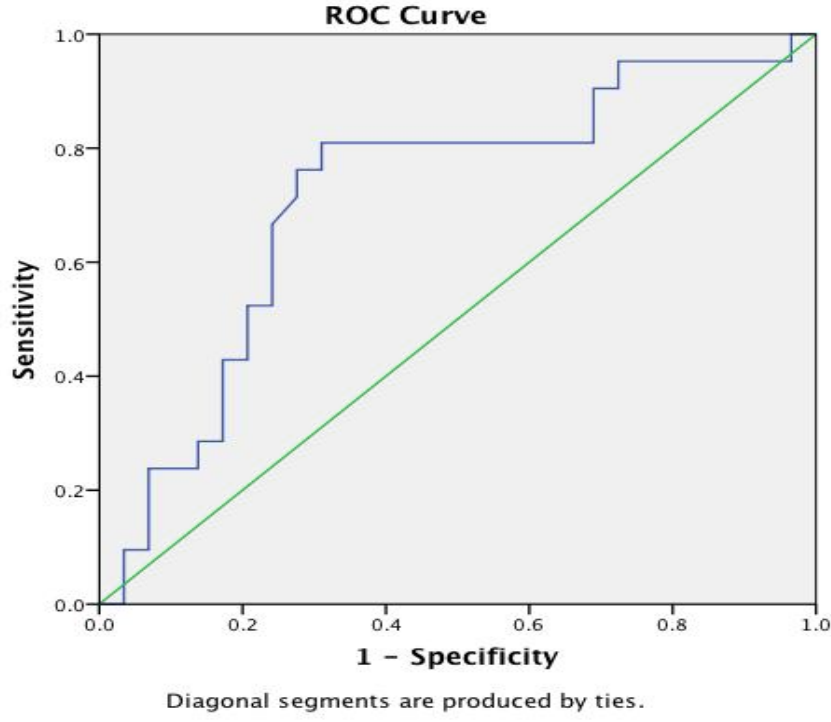
Renal transplantasyon yapılmış hastalarda greft fonksiyonunu değerlendirmek için GFH_{MDRD} 60 referans alınarak belirteçler ROC eğrisi ile değerlendirilmiştir. Belirteçlerin ROC eğrisine göre elde edilen verileri Tablo 4.102’de gösterilmiştir.

Tablo 4.102. GFH_{MDRD} 60 İçin IL-18, sCD30, NGAL, sistatin C ve kreatinin’in ROC eğrisiyle tanısal değeri.

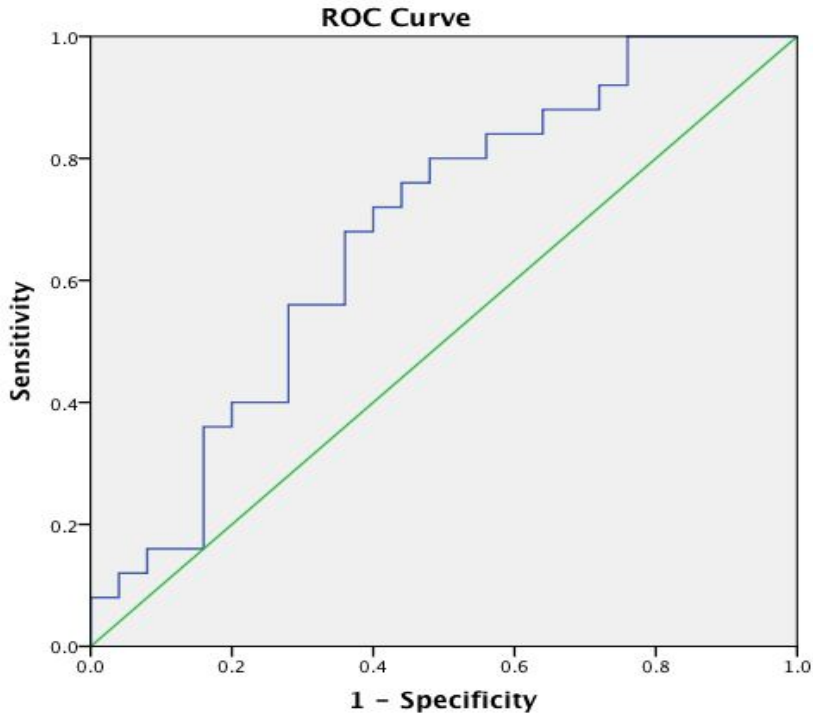
GFH _{MDRD} 60 Referans	Cut-Of Değeri	AUC (%95 Güven Aralığı)	Sensivite (Duyarlılık)	Spesifite (Seçicilik)	p Değeri
7. gün Serum NGAL (ng/ml)	30,27	0,715(0,566-0,864)	0,69	0,81	0,010
1. ay İdrar Kreatinin (mg/ dl)	43,85	0,677(0,527-0,827)	0,52	0,80	0,032
1. ay İdrar Sistatin C / İdrar Kreatinin (mg/ g)	0,46	0,668(0,517-0,819)	0,68	0,60	0,042
3. ay Serum Sistatin C (mg/ L)	1,53	0,817(0,694-0,941)	0,75	0,82	0,001
3. ay Serum Kreatinin (mg/dl)	1,46	0,929(0,854-1,000)	1,00	0,82	0,001

GFH_{MDRD} 60 referans alınarak ROC eğrisi ile değerlendirme yapıldığında, istatistiksel olarak 7. gün serum NGAL, 1. ay idrar kreatinin, 1. ay idrar sistatin C / İdrar kreatinin değeri, 3. ay serum sistatin C ve 3. ay serum kreatinin değerlerinin temsil ettiği eğrinin altında kalan alanın(AUC) her biri, renal klirensin tahmini açısından anlamlı bulundu.

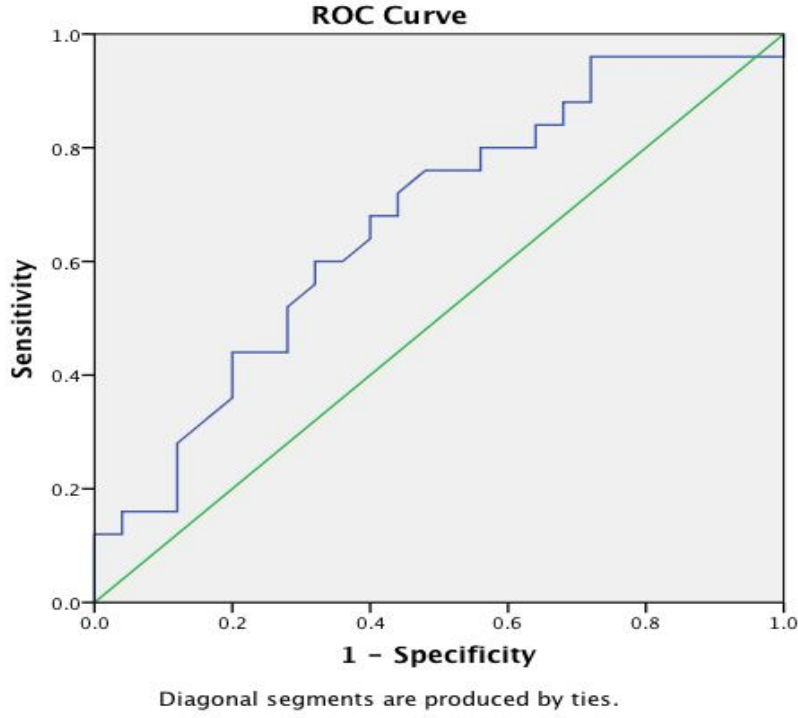
GFH_{MDRD} 60 referans alınarak ROC eğrisi ile değerlendirme yapıldığında, ROC eğrisinin altında kalan alan AUC±SE olarak, 7. gün serum NGAL için ROC eğrisinin altında kalan alan 0,715±0,076 (p= 0,010) (Şekil 4.79), 1. ay idrar kreatinin için ROC eğrisinin altında kalan alan 0,677±0,077 (p < 0,05) (Şekil 4.80), 1. ay idrar sistatin C / idrar kreatinin oranı için ROC eğrisinin altında kalan alan 0,668±0,077 (p < 0,05) (Şekil 4.81), 3. ay serum sistatin C için ROC eğrisinin altında kalan alan 0,817±0,063 (p < 0,01) ve 3. ay serum kreatinin için ROC eğrisinin altında kalan alan 0,929±0,038 (p < 0,01) (Şekil 4.82) değerleri bulundu.



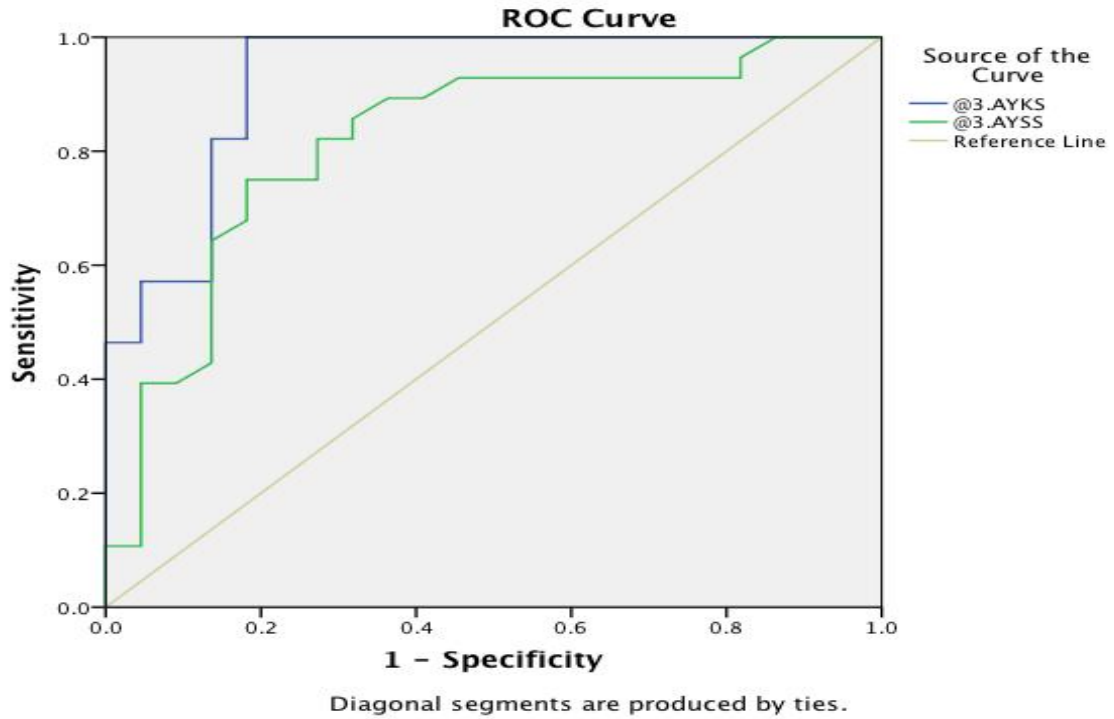
Şekil 4.79. GFH_{MDRD} 60 için 7. gün Serum NGAL ROC eğrisi.



Şekil 4.80. GFH_{MDRD} 60 için 1. ay İdrar Kreatinin ROC eğrisi.



Şekil 4.81. GFH_{MDRD} 60 için 1. ay İdrar Sistatin C / İdrar Kreatinin ROC eğrisi.



Şekil 4.82. GFH_{MDRD} 60 için 3. ay Serum Sistatin C ve Kreatinin ROC eğrisi.

4.4.2. Akut Rejeksiyon ROC Analizleri

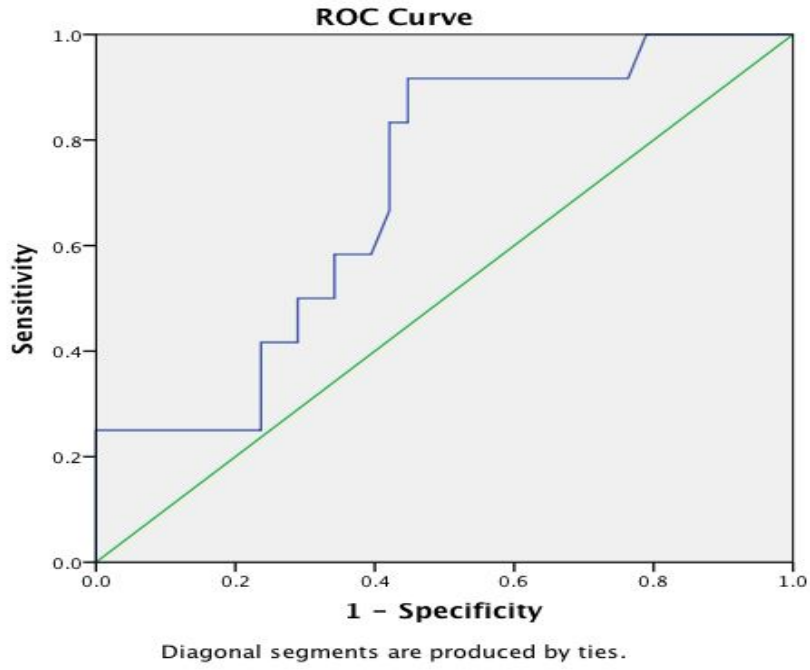
Renal transplantasyon yapılmış hastalarda, greft fonksiyonunu değerlendirmek için akut rejeksiyon gelişmeyen hasta değerleri de referans alınarak ROC eğrisi ile istatistiksel değerlendirme yapılmış, ROC eğrisine göre elde edilen veriler Tablo 4.103’de gösterilmiştir.

Tablo 4.103. Akut rejeksiyon için L-18, sCD30, NGAL, sistatin C ve kreatinin’in ROC eğrisiyle tanısal değeri.

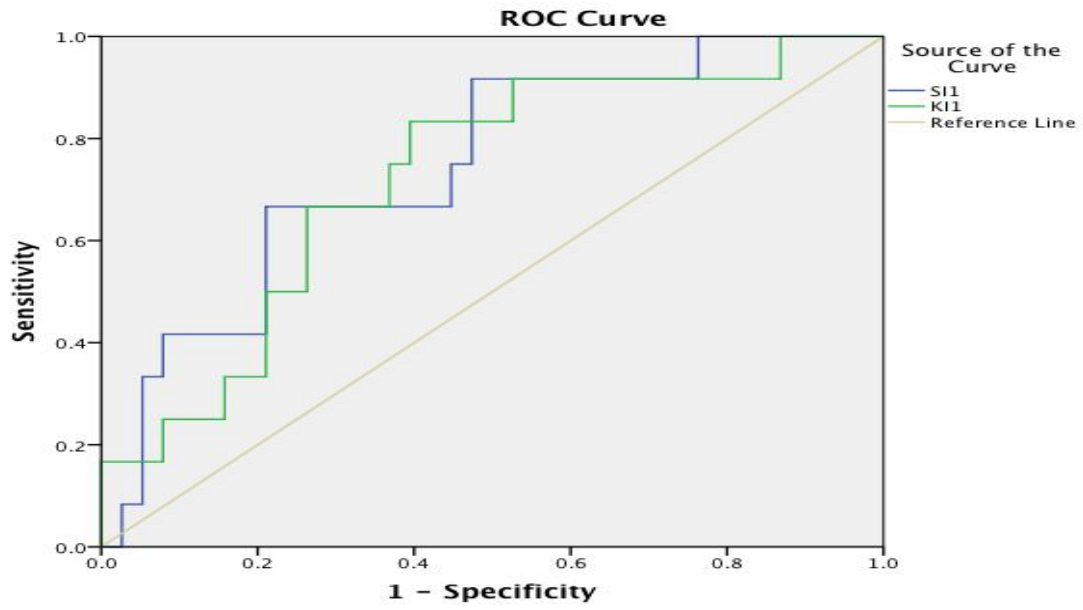
Akut Rejeksiyon Gelişmeyen Hasta Değerleri Referans	Cut Of Değeri	AUC (%95 Güven Aralığı)	Sensivite (Duyarlılık)	Spesifite (Seçicilik)	p değeri
1. gün Serum Sistatin C	1,37	0,702 (0,544-0,860)	0,92	0,55	0,037
1. gün İdrar Sistatin C	1,87	0,746 (0,591-0,900)	0,67	0,79	0,011
1. gün İdrar Kreatinin	27,1	0,721 (0,561-0,882)	0,83	0,61	0,022
7. gün Serum IL-18	488,8	0,785 (0,639-0,932)	0,75	0,74	0,003
7. gün Serum Sistatin C	1,65	0,865 (0,764-0,966)	1,00	0,63	0,001
7. gün İdrar Sistatin C	0,24	0,723 (0,546-0,899)	0,67	0,76	0,021
7. gün İdrar Sistatin C / İdrar Kreatinin	1,08	0,692 (0,525-0,859)	0,58	0,79	0,047
7. gün Serum Kreatinin	1,28	0,839 (0,726-0,952)	1,00	0,66	0,001
1. ay Serum Kreatinin	1,2	0,721 (0,558-0,885)	0,92	0,53	0,022

Akut rejeksiyon gelişmeyen hasta değerleri referans alınarak ROC eğrisi ile değerlendirme yapıldığında istatistiksel olarak; 1. gün serum sistatin C, idrar sistatin C ve idrar kreatinin; 7. gün serum IL-18, serum sistatin C, idrar sistatin C, idrar sistatin C / idrar kreatinin ve serum kreatinin; 1. ay serum kreatinin değerlerinin temsil ettiği eğrinin altında kalan alanın (AUC) her biri akut rejeksiyon gelişmesinin tahmini açısından anlamlıdır.

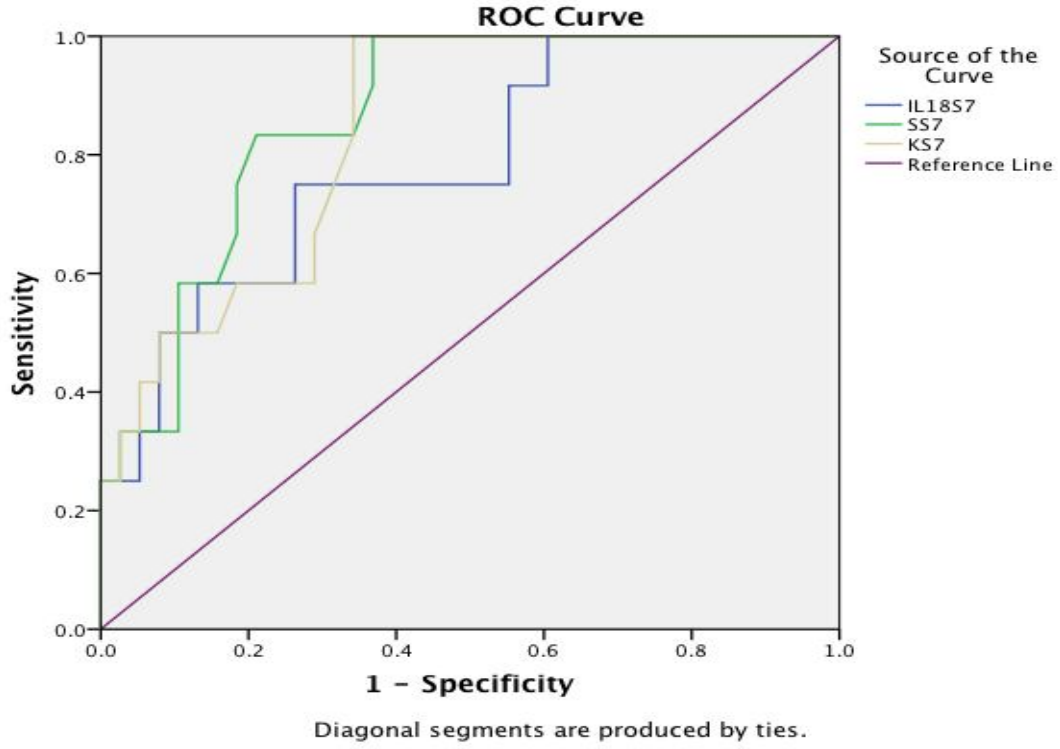
Akut rejeksiyon gelişmeyen hasta değerleri referans alınarak ROC eğrisi ile değerlendirme yapıldığında, ROC eğrisinin altında kalan alan $AUC \pm SE$ olarak, 1. gün serum sistatin C için ROC eğrisinin altında kalan alan $0,702 \pm 0,081$ ($p < 0,05$) (Şekil 4.83), idrar sistatin C için $0,746 \pm 0,079$ ($p < 0,05$) ve idrar kreatinin için $0,721 \pm 0,082$ ($p < 0,05$) (Şekil 4.84); 7. gün serum IL- 18 için ROC eğrisinin altında kalan alan $0,785 \pm 0,075$ ($p < 0,01$), serum sistatin C için $0,865 \pm 0,052$ ($p < 0,01$) ve serum kreatinin için $0,839 \pm 0,038$ ($p < 0,01$) (Şekil 4.85), 7. gün idrar sistatin C için $0,723 \pm 0,090$ ($p < 0,05$) (Şekil 4.86), idrar sistatin C / idrar kreatinin oranı için $0,692 \pm 0,085$ ($p < 0,05$) (Şekil 4.87); 1. ay serum kreatinin için ROC eğrisinin altında kalan alan $0,721 \pm 0,083$ ($p < 0,05$) (Şekil 4.88) bulundu.



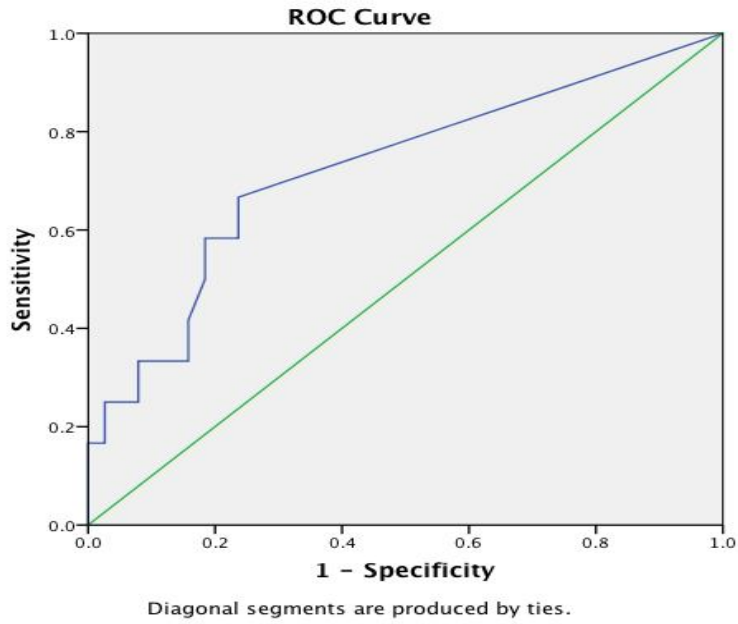
Şekil 4.83. Akut rejeksiyon için 1. gün serum sistatin C ROC eğrisi.



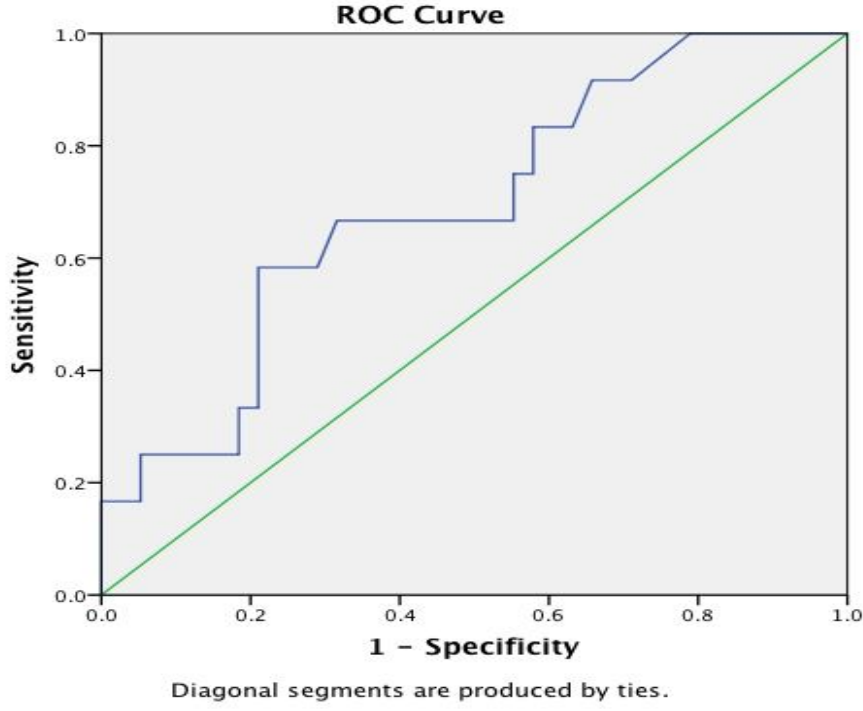
Şekil 4.84. Akut rejeksiyon için 1. gün idrar sistatin C ve kreatinin ROC eğrisi.



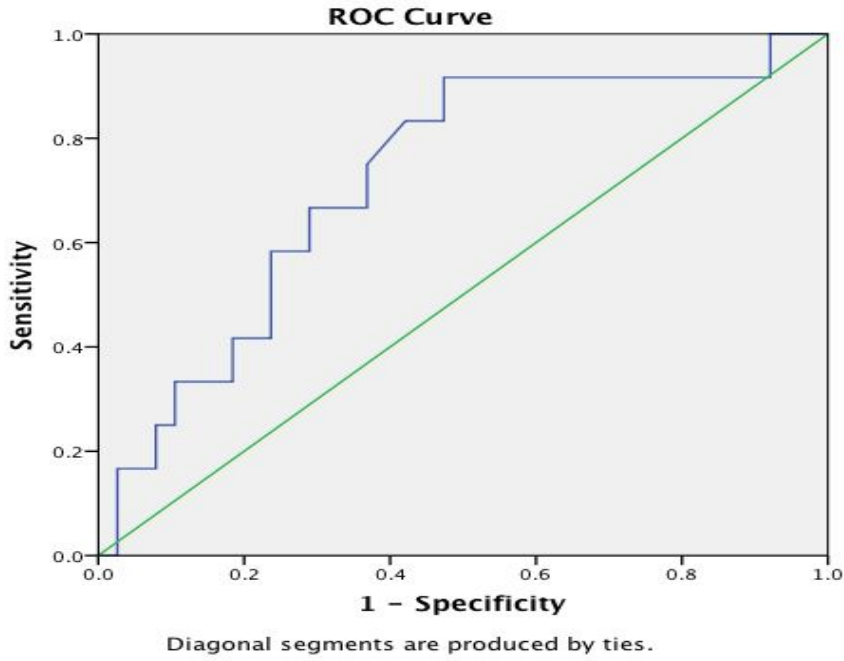
Şekil 4.85. Akut rejeksiyon için 7. gün serum IL-18, sistatin C ve kreatinin ROC eğrisi.



Şekil 4.86. Akut rejeksiyon için 7. gün idrar sistatin C ROC eğrisi.



Şekil 4.87. Akut rejeksiyon için 7. gün idrar sistatin C / idrar kreatinin ROC eğrisi.



Şekil 4.88. Akut rejeksiyon için 1. ay serum kreatinin ROC eğrisi.

5. TARTIŞMA

Renal transplantasyon, KBY'nin son döneminde olan hastalar için tercih edilen bir renal replasman tedavisidir (17). Trasplantasyon, hastaların hayatlarını kurtaran ve yaşam kalitesini yükselten bir tedavi yöntemidir. Böbrek naklinin başarısı gelişmeye devam ettikçe, uzun dönem greft fonksiyonu olan renal transplant alıcıları, bu konudaki çalışmaların önemi giderek artan bir parçası haline gelmişlerdir. Uzun dönem fonksiyon gören grefte sahip renal transplant alıcılarının bu sürekli artan popülasyonu, böbrek fonksiyonunun düzelmesiyle, iş gücüne geri dönebilme, kronik böbrek yetmezliğinin başlamasından önce mevcut olan fiziksel aktivite düzeylerine ulaşma ve daha önemlisi diyalize ihtiyaç duymama durumlarını kapsayan birçok yararı konusunda bize bilgi vermektedir. Renal transplantasyonun, renal yetmezliğin son döneminde olan hastaların ölüm oranını yeteri kadar azaltmasına rağmen, transplantasyondan sonraki yaklaşık 3-4 aylık sürede, belirli faktörler renal transplantasyonun geniş kapsamlı başarısını engellemektedir (8). Buna rağmen son yıllarda renal transplantasyon sonrası greft ömrü giderek artmaktadır (281).

Transplante organ sayısının çok yeterli olmaması nedeniyle, transplantasyon yapılmış greftlerin izleminde etkili ve uygun tanısal parametreler gerekmektedir (178). Renal transplantasyondan sonra, greft fonksiyonu ve rejeksiyonun takibinde kullanılacak yeni belirteçler üzerinde çalışmalar devam etmektedir. Böylece daha erken dönemde tanı konulup, tedaviye daha erken başlanabilecektir. Transplant alıcılarının, hastanede yatma süresi kısılacağı için hastane enfeksiyonlarına daha az maruz kalacaklardır. Transplant hastalarına uygulanan normal tedavi prosedürü dışında, ek tedavilere daha az ihtiyaç duyulacaktır. Hastanede yatma süresi az olacağı için hastanın psikolojisi de olumlu yönde etkilenecektir. Böylece transplant hastalarının yaşam süreleri artırılıp, daha kaliteli bir yaşam sürebileceklerdir.

Renal transplantasyon hastalarında greft fonksiyonunu değerlendirmede, ekonomik bir test olması ve her yerde çalışılabilirliği nedeniyle, serum kreatinin düzeylerinin takibi sıklıkla kullanılmaktadır. Yapılan çalışmalarda kreatininin yüksek oranda bireysel değişiklikler gösterdiği, hafif ve orta derecede böbrek yetmezliğinin saptanmasında sıklıkla yetersiz kaldığı gözlenmiştir(24,28,29,264). Bundan dolayı ideal bir belirteç olamayacağı sonucuna varılmıştır(24,28,29). Bunun için daha güvenilir ve güncel belirteç arayışı devam etmektedir(28).

Çalışmamızda, canlı vericiden renal transplantasyon yapılmış hastalarda, greft fonksiyonunu değerlendirmek için günümüzde kullanılan kreatinin ile yeni güncel belirteçlerden olan sistatin C, IL-18, sCD30, NGAL'in serum ve idrar düzeylerini inceledik. Bu belirteçlerin, pretransplant dönemdeki düzeyleri ile renal transplantasyon sonrası 1. ve 7. gün, 1. ve 3. ay düzeylerini karşılaştırdık. Bu belirteçlerin birbirleriyle olan korelasyonunu değerlendirdik. Her zaman periyodunda, GFH_{MDRD} 60 ve akut rejeksiyon için tüm belirteçlerin ROC analizini yaptık. Analizlerde farklılıkların belirlenmesi için %95 anlamlılık düzeyi (ya da $\alpha=0.05$ hata payı) kullanılmış, $p < 0,05$ anlamlı olarak değerlendirilmiştir.

Çalışmaya, canlı vericiden böbrek transplantasyonu yapılmış olan 50 hasta katılmıştır. Hastaların 37 (%74)'si erkek, 13 (%26)'ü kadındır. Bu hastaların yaş ortalaması yıl olarak (yaş ortalaması $\pm$ SD) $38,12\pm13,36$ 'dır. Vericilerin 28 (% 56)'i erkek, 22 (% 44)'si kadın ve yaş ortalaması yıl olarak (yaş ortalaması $\pm$ SD) $43,06\pm12,36$ 'dır.

Çalışmamızda renal transplantasyon yapılmış hastaların KBY etiyojileri, en sık hipertansiyon (%28), diğer nedenler (%22), etiyojisi bilinmeyen (%14) ve DM (%10)'dur Türk Nefroloji Derneği'nin yayınlamış olduğu Türkiye'de Nefroloji-Diyaliz Ve Transplantasyon 2010 raporunda, renal transplantasyon yapılmış hastaların KBY etiyojileri en sık etiyojisi bilinmeyen (%25,8) hipertansiyon (%19,4), diğer nedenler (%18,8) ve DM (%8,6)'dur (81,282). Son dönem böbrek yetmezliği tablosunu oluşturan primer hastalıklara baktığımız zaman, dünya ve özellikle ABD literatüründe ilk sırayı diyabetik nefropatinin aldığını diğer hastalıkların onu izlediği görülmektedir. Daha önceki yıllarda ülkemizde de diyabetik nefropati ilk sırada yer alırken (3), son yıllarda yeni tanı koyulan SDBY hastalarının etiyojisinde hipertansiyon ilk sıraya yerleşmiştir (81,282). Bizim çalışmamızda da, bu verilerle uyumlu olarak renal transplantasyon yapılmış hastalarda en sık KBY etiyojisi hipertansiyon olarak gözlenmiştir.

Çalışmamızda, greft fonksiyonunu tanısal açıdan gösteren GFH'leri hesapladık. GFH hesaplamalarında, kreatinin bazlı GFH_{MDRD} (42,272,279), $GFH_{CKD-EPI}$ (34,62,66) ve GFH_{C-G} (42,271,279); sistatin bazlı $GFH_{Larsson}$ (33,279,280) ve GFH_{Rule} (280) formüllerini kullandık. Pretransplant GFH değerleri ile renal transplantasyon sonrası 1. ve 7. gün, 1. ve 3. ay GFH değerlerini karşılaştırdık ve aralarındaki ilişkiyi inceledik. Sistatin bazlı GFH değerleri, kreatinin bazlı GFH değerlerine göre tüm zaman dilimlerinde daha düşük seyretmiş fakat aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir. Kreatinin bazlı ve sistatin bazlı GFH'ler arasında pozitif yönde anlamlı güçlü bir korelasyon gözlemledik.

Levey ve ark.'ları yaptıkları çalışmada, $GFH_{CKD-EPI}$ 'nin GFH_{MDRD} 'den daha doğru sonuç verdiğini göstermişler ve rutin klinikte kullanılabileceğini söylemişlerdir (34). GFH_{MDRD} formülü ile böbrek yetmezliğinin belirli bir dengede olduğu hastalarda, sadece serum kreatinine bakarak glomerüler filtrasyon değeri hesaplanabilir. Bu formülü kullanırken serum kreatinin düzeyini değiştiren faktörlerin yanıltıcı etkileri unutulmamalıdır (178).

Hall ve ark.'ları yaptıkları çalışmada, SGF grubu hastalar ile EGF grubundaki hastalar arasında, taburcu edilirken ölçülen serum kreatinin değerleri arasında anlamlı bir farklılık bulmuşlar ($p < 0,05$) (178,179). Bizim çalışmamızda da bu çalışmayla uyumlu olarak, hasta taburcu edilirken ölçülen serum kreatinin değerlerinde, SGF grubu ile EGF grubu hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulduk ($p < 0,05$). Ayrıca, AR gelişen hasta grubuyla, AR gelişmeyenler arasında da, taburcu edilirken ölçülen serum kreatinin değerleri arasında anlamlı bir farklılık vardı ($p < 0,01$).

Çalışmamızda, AR gelişmeyen ve EGF grubu hastalarda pretransplant GFH değerleri ile renal transplantasyon sonrası 1. ve 7. gün, 1. ve 3. ay GFH değerleri karşılaştırıldığında, zamana göre artma yönünde anlamlı bir değişim vardı ($p = 0,001$). Akut rejeksiyon gelişen ve SGF grubu hastalarda, AR gelişmeyen ve EGF grubu hastalara göre GFH değerlerindeki artışlar daha yavaş ve daha düşük seviyede seyretti. AR gelişmeyen ve EGF grubu hastalarda, kreatinin bazlı GFH'lerde en fazla artış 7. günde, sistatin bazlı GFH'lerde en fazla artışın 1. günde olduğu görüldü. Böbrek fonksiyonlarını değerlendirmede, sistatin bazlı GFH'lerin daha erken dönemde bilgi verebileceğini gözlemledik.

Mjörnstedt ve ark.'ları yaptıkları çalışmada, AR gelişen hastalarda GFH ölçümünü renal transplantasyon sonrası 7. hafta ve 12. ayda yapmışlar. AR gelişen hastalarda GFH değerlerini daha düşük bulmuşlardır. Uygulanan tedaviyle, GFH değerlerinin artma yönünde düzeldiğini görmüşlerdir (283). Hall ve ark.'ları yaptıkları çalışmalarda, 3.ay GFH değerlerine göre yaptıkları değerlendirmede, EGF'li hastalara göre SGF'li hastaların GFH değerlerini daha düşük bulmuşlardır (178,179).

Odutayo ve ark.'şının yaptığı çalışmada, GFH için CysC'nin akut değişikliklerde serum kreatinininden daha iyi bir yaklaşım sağladığı gösterilmiştir (284).

Zahran ve ark.'ları, renal transplantasyon yapılmış 103 stabil hastada, inülin klirensini referans alarak yaptıkları çalışmada, serum kreatinin ve serum CysC düzeyleri arasında pozitif yönde güçlü bir korelasyon buldular ($r = 0.830$, $p < 0.0001$). Serum kreatinin düzeyleri ile inülin klirensi ($r = -0.570$, $p < 0.001$) ve serum CysC düzeyleri ile inülin klirensi ($r = -$

0.530, $p<0.001$) arasında negatif yönde güçlü bir korelasyon saptadılar. Çalışmalarında, kreatinin bazlı GFH ile sistatin bazlı GFH'nin birbirlerine üstünlüğü olmadığını buldular (280). Öztürk ve ark.'ları 106 Tip 2 DM'lu hastada yaptıkları çalışmada, GFH_{MDRD} ile $GFH_{CKD-EPI}$ ($r=0.929$, $p<0.01$), GFH_{MDRD} ile GFH_{C-G} ($r=0.761$, $p<0.01$), GFH_{C-G} ile $GFR_{CKD-EPI}$ ($r=0.812$, $p<0.01$) arasında pozitif korelasyonlar saptadılar (62). Kuan ve ark.'ları yaptıkları çalışmada, GFH_{MDRD} değerleri ile GFH_{C-G} değerleri arasında korelasyon olduğunu göstermişlerdir (285). Larsson ve ark.'ları yaptıkları çalışmada, plazma kreatinin (Cockcroft-Gault) ve CysC klirenslerini İohexsol klirensi ile karşılaştırıp, kreatinin klirensi ile İohexsol klirensi ($r=0.840$, $p<0.0001$) ve sistatin C ve İohexsol klirensi ($r=0.910$, $p<0.0001$) arasında güçlü bir korelasyon bulmuşlardır (286). Pöge ve ark.'ları da yaptıkları çalışmada, böbrek transplantasyonundan sonra GFH hesaplamaları için sistatin bazlı formüllerin, kreatinin bazlı formüllerden daha iyi bir performans sağladığını gözlemişlerdir (287). Bargnoux ve ark.'ları yaptıkları çalışmada, sistatin C'nin GFH tayininde kritik düzey olan 60 mL/dak/1.73 m² için daha iyi olduğunu göstermişlerdir (288). Bevc ve ark.'nın yaptıkları çalışmada da, CysC'ye dayalı GFH ve $GFH_{CKD-EPI}$ formülünün yapılan karşılaştırmalar sonucu birbirleriyle korelasyon gösterdiğini, GFH içinde güvenilir bir belirteç olduğunu buldular (72). Bargnoux ve ark.'larının yaptıkları başka bir çalışmada da, sistatin C ve kreatinine dayalı algoritmaların kullanılmasının, böbrek transplantasyonunda GFH için güvenilir bir tahmin sağladığını gösterdiler (289). Lesley ve ark.'ları da yaptıkları çalışmada, kreatinin ve sistatin bazlı GFH'lerin birlikte kullanılmasının daha yararlı olacağını düşünmüşlerdir (290).

Çalışmamızda, pretransplant dönemde yüksek olan serum IL-18 düzeyleri, AR gelişmeyen ve EGF grubu hastalarda transplantasyon sonrası tüm zaman dilimlerinde azalmış ve en fazla azalma 3. ayda olmuştur. AR hasta grubunda, azalma daha yavaş ve geç olmuştur. SGF grubunda, transplantasyon sonrası tüm zaman dilimlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma gözlenmemiştir. AR ve SGF grubu hastalarda, transplantasyon sonrası 3. ay hariç diğer tüm zaman dilimlerinde serum IL-18 düzeyleri yüksek seyretmiştir.

Çalışmamızda, AR gelişmeyen ve EGF grubu hastalarda idrar IL-18 düzeyleri, transplantasyon sonrası tüm zaman dilimlerinde azalmış ve en belirgin azalma 7. günde gözlenmiştir. AR ve SGF grubu hastaların idrar IL-18 düzeyleri, transplantasyon sonrası 1. günde artmış, 1. ayda belirgin bir azalma gözlenmiş fakat SGF grubu hastalarda istatistiksel olarak anlamlı bir azalma gözlenmemiştir. AR ve SGF grubu hastalarda, transplantasyon sonrası 1. ay hariç diğer tüm zaman dilimlerinde idrar IL-18 düzeyleri diğer gruplara göre

yüksek seyretmiştir.

Çalışmamızda, bütün hasta gruplarında, transplantasyon sonrası 1. günde idrar IL-18/ idrar kreatinin değerlerinde bir artış görülmüş, daha sonra azalmaya başlamıştır. AR gelişmeyen ve EGF grubu hastalarda, transplantasyon sonrası tüm zaman dilimlerinde azalma görülmüş, en belirgin azalma 7. günde gözlenmiştir. AR hasta grubunda, azalma daha yavaş ve geç olmuştur. SGF grubu hastalarda transplantasyon sonrası istatistiksel olarak anlamlı bir azalma gözlenmemiştir. İdrar IL-18/ idrar kreatinin değerleri, AR ve SGF'li hastalarda transplantasyon sonrası 1. ay hariç tüm zaman dilimlerinde yüksekti.

Çalışmamızda, akut rejeksiyon için ROC eğrisi ile değerlendirme yapıldığında, 7. gün serum IL-18 için ROC eğrisinin altında kalan alan $0,785 \pm 0,075$ ($AUC \pm SE$, $p < 0,01$) değerleri, akut rejeksiyon gelişmesinin tahmini açısından anlamlı bulunmuştur.

Lee ve ark.'ları renal transplantasyon yapılmış 59 hastada yaptıkları çalışmada, 14 hastada DGF ve 45 hastada IGF (EGF) gelişmiş. Serum örneklerini, transplantasyon öncesi ve transplantasyondan sonra 1, 5, ve 14. günde toplamışlar. Yaptıkları ölçümde, her iki grup arasında IL-18 konsantrasyonlarında bir farklılık bulamamışlardır. Yaptıkları ROC analizinde de, IGF ve DGF grubunu karşılaştırdıklarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlememişler (95). Bizim çalışmamızda, SGF ($p < 0,090$) ve EGF ($p < 0,004$) grupları arasında serum IL-18 konsantrasyonlarında anlamlı bir farklılık vardı. Yaptığımız ROC analizinde, renal transplantasyon sonrası 7. gün serum IL-18 düzeylerinde, AR gelişmeyen gruba, AR grubunu karşılaştırdığımızda, istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gördük. Lee ve ark.'larının yaptığı çalışmayla bizim çalışmamız arasındaki uyumsuzluk, ölçümlerin yapıldığı zaman dilimlerinden ve değerlendirme yaptığımız grupların farklı olmasından kaynaklanabilir.

Liu ve ark.'ları yaptıkları çalışmada, renal transplantasyondan sonra 1. günde ölçülen serum IL-18 düzeyini yüksek bulmuşlar. Daha sonra 10. günde yapılan ölçümde, serum IL-18 düzeyinin azaldığını ve stabilize olduğunu görmüşler. Ancak AR gelişen hastalarda, IL-18 düzeyi yüksekliğini korumuş. Böbrek nakli sonrası akut böbrek rejeksiyonu gelişen hastalarda, erken dönemde ve ayırıcı tanı için serum IL-18 düzeylerini ardışık izlemenin yararlı bir yöntem olduğunu gözlemlemişlerdir (291). Bizim çalışmamızda da, bu çalışmayla uyumlu olarak serum IL-18 düzeyleri 1. günde artmış, EGF ve AR gelişmeyen hastalarda serum IL-18 düzeyleri 7. günde yaptığımız ölçümde azalmış, diğer zaman dilimlerinde bu azalma devam etmiştir. Serum IL-18 düzeyleri, SGF gelişen hastalarımızda transplantasyon sonrası tüm zaman dilimlerinde yüksekliğini korumuş, AR'li hastalarımızda da azalma çok

yavaş ve geç olmuştur.

İdrar IL-18'in, ABH gelişmiş erişkin kritik hastalarda kötü klinik sonuçları tahmin etmede uygun bir belirteç olabileceği ileri sürülmüştür (292). Akut greft disfonksiyonu, kısa ve uzun vadede hem ciddi sonuçlara yol açan iskemik hasar, hem de immünolojik yaralanmaya neden olabilir. Erken transplantasyon sonrası dönemlerde, akut böbrek hasarı fark edilmeden ortaya çıkabilir. Farklı zaman dilimlerinde immün ve immün olmayan yaralanmalar için yeni biyobelirteçlere ihtiyaç vardır. Bu yeni biyobelirteçlerin uygulanması böbrek nakli sonrası böbrek hasarının tanı ve takibinde duyarlılığı artırabilir (293).

Kim ve ark.'ları renal transplantasyon yapılmış hastalarda yaptıkları başka bir çalışmada da, AR gelişmiş hastaları, AR gelişmeyen hastalarla karşılaştırdıklarında, serum IL-18 düzeyini AR gelişen grupta yüksek bulmuşlardır (294). Bizim çalışmamızda da bu çalışmayla uyumlu olarak AR gelişmiş hastalarda, AR gelişmeyenlere göre serum IL-18 düzeyleri yüksek bulunmuştur.

Çalışmamızda, pretransplant dönemde yüksek olan serum sCD30 düzeyleri, bütün hasta gruplarında transplantasyon sonrası tüm zaman dilimlerinde azalmış ve en belirgin azalma 7. günde olmuştur. SGF gelişen hasta grubunda, diğer gruplara göre bir miktar yüksek seyretmiş, fakat aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir.

Çalışmamızda, pretransplant dönemde yüksek olan idrar sCD30 düzeyleri, AR gelişmeyen, EGF ve AR grubu hastalarda, transplantasyon sonrası tüm zaman dilimlerinde azalmış ve en belirgin azalma 1. günde gözlenmiştir. AR hasta grubunda, azalma daha yavaş ve geç olmuştur. SGF grubu hastalarda, idrar sCD30 düzeylerinde zamana göre istatistiksel olarak anlamlı bir azalma gözlenmemiştir.

Çalışmamızda, bütün hasta gruplarında transplantasyon sonrası 1. günde idrar sCD30/ idrar kreatinin değerlerinde bir artış görülmüştür. AR gelişmeyen ve EGF grubu hastalarda, transplantasyon sonrası tüm zaman dilimlerinde azalma görülmüş ve en belirgin azalma 7. günde gözlenmiştir. AR ve SGF grubu hastaların idrar sCD30/ idrar kreatinin değerleri, yüksek olarak devam etmiş, istatistiksel anlamlı bir azalma görülmemiştir.

Süsal ve ark.'ları yaptıkları çalışmada, renal transplantasyon öncesi yüksek olan serum sCD30 düzeylerinin, transplantasyon sonrası azaldığını görmüşler (295). Platt ve ark.'ları yaptıkları çalışmada, nakil sonrası ilk 6 ayda en az bir rejeksiyon atağı gelişen hastalarda, transplantasyon öncesi serum sCD30 düzeylerini, rejeksiyon atağı gelişenlerde daha yüksek bulmuşlardır. Bu ilişkiye rağmen, serum sCD30'un bireysel olarak rejeksiyon belirteci olarak yeterli olmadığını gözlemlemişlerdir (296). Kovac ve ark.'ları da yaptıkları

çalışmada, serum sCD30 düzeylerinin greft sağ kalımını etkilemediğini gözlemlemişlerdir (297). Halim ve ark.'ları yaptıkları çalışmada, pretransplant dönemde yüksek olan serum sCD30 düzeylerinde transplantasyon sonrası dönemde önemli bir düşüş görmüşlerdir. AR ve AR gelişmeyen gruplar arasında, serum sCD30 düzeyinin seri ölçümlerinde bir farklılık görmemişlerdir (298). Bizim çalışmamızda da, bu çalışmalarla uyumlu olarak pretransplant dönemde yüksek olan serum sCD30 düzeyleri, transplantasyondan sonra azalmıştır. Transplantasyon sonrası AR gelişen hastalarla, AR grubu hastaların serum sCD30 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamamıştır.

Zheng ve ark.'ları renal transplantasyon yapılmış hastalarda yaptıkları çalışmada, AR gelişmiş hastalarda renal transplantasyon sonrası serum sCD30 düzeylerini yüksek bulmuşlardır (299). Cervelli ve ark.'ları yaptıkları çalışmada, transplantasyon öncesi yüksek olan serum sCD30 düzeylerinin, AR gelişen hastalarda transplantasyondan sonra da yüksek olduğunu gözlemişlerdir. AR gelişmeyen hastalarda transplantasyon sonrası serum sCD30 düzeyleri azalmıştır. Serum sCD30'un, kreatininden daha güvenilir, noninvaziv bir belirteç olabileceğini sonucuna varmışlardır (300). Süsal ve ark.'ları yaptıkları başka bir çalışmada da, 3899 kadavra donörden nakil yapılmış ve 5 yıl takip ettikleri hastalarda, pretransplant dönemde yüksek olan serum sCD30 düzeylerinin AR gelişen hastalarda yüksekliğin devam ettiğini, stabil seyreden hastalarda azaldığını gözlemişlerdir (277).

Mevcut klinik uygulamalarda, organ transplantasyonunda immünsupresif ajanların izlenmesi ilaç kan seviyelerinin ölçümü ile sınırlıdır. İmmünsupresif ilaçların biyolojik etkisini ölçmek ve red gelişme riski olan hastaların belirlenmesi için sCD30 ile ilgili çalışmalar yapılmaktadır. Böbrek nakli sonrası greft kaybı tahminini sağladığı gösterilmiştir. İmmünsupresif tedavi takibi, geri dönüşü olmayan greft kaybını önlemek ve uzun dönemde greft ömrünü iyileştirmek için serum sCD30 düzeyinin kontrollü çalışmalarla değerlendirilmesi gerekmektedir (301).

Çalışmamızda, pretransplant dönemde yüksek olan serum NGAL düzeyleri, AR gelişmeyen, EGF ve SGF grubu hastalarda 1. günde artış gösterdi. AR gelişmeyen ve EGF grubu hastalarda daha sonra azalmaya başladı, 7. günde bu azalma daha belirgin hale geldi ve en fazla azalma 3. ayda gözlemlendi. AR gelişen hastalarda pretransplant serum NGAL düzeyleri diğer gruplara göre daha yüksekti ve 7. güne kadar böyle seyretti. SGF gelişen hasta grubunda, serum NGAL düzeylerinde zamana göre azalma yönünde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı.

Çalışmamızda, pretransplant dönemde yüksek olan idrar NGAL düzeylerinde AR gelişmeyen ve EGF grubu hastalarda, transplantasyon sonrası tüm zaman dilimlerinde azalma görülmüş ve en belirgin düşme 1. ayda gözlenmiştir. AR grubu hastalarda, transplantasyon sonrası 7. günde azalma görülmüştür. SGF grubu hastalarda, pretransplant dönemde idrar NGAL düzeyleri diğer gruplara göre daha düşüktü. SGF grubunda, idrar NGAL düzeylerinde transplantasyon sonrası tüm zaman dilimlerine istatistiksel olarak anlamlı bir azalma olmadı. AR grubu ve SGF grubu hastalarda transplantasyon sonrası idrar NGAL düzeyleri diğer gruplara göre yüksek seyretmiştir.

Çalışmamızda, bütün hasta gruplarında, transplantasyon sonrası 1. günde idrar NGAL/ idrar kreatinin değerlerinde bir artış görülmüştür. EGF ve AR gelişmeyen hastaların idrar NGAL/ idrar kreatinin değerleri, transplantasyon sonrası diğer zaman dilimlerinde azalmıştır. AR ve SGF grubu hastalarda idrar NGAL/ idrar kreatinin değerlerinde istatistiksel anlamlı bir azalma gözlenmemiştir.

Lee ve ark.'larının yaptıkları çalışmada, renal transplantasyondan sonra serum NGAL düzeyleri IGF(EGF) olanlara göre DGF olan hastalarda anlamlı derecede yüksekti. Yaptıkları ROC analizinde, IGF grubu hastalarda 1. gün ROC eğrisinin altında kalan alanı (AUC), serum NGAL için 0.86 ve kreatinin için 0.65 olarak bulmuşlardır. NGAL'in tek başına duyarlılığının kreatininden daha yüksek olduğunu gözlemişler. Serum NGAL'in, böbrek nakli greft disfonksiyonunun erken ve duyarlı bir göstergesi olabileceğini bildirmişlerdir (95). Bataille ve ark.'larının renal transplantasyon yapılmış hastalarda yaptıkları çalışmada, transplantasyon öncesi ve transplantasyon sonrası 12. saat, 1, 3 ve 7. günde plazma NGAL düzeylerini ölçmüşler. DGF gelişen hastalarda, stabil hastalara göre plazma NGAL düzeyini yüksek bulmuşlardır. DGF gelişmesini tahmin etmede kreatininden daha iyi bir belirteç olduğunu gözlemişlerdir (302).

Malyszko ve ark.'ları yaptıkları çalışmada, kronik böbrek hastalarında ve transplantasyon yapılmış hastalarda gelişen akut böbrek yetmezliklerinde, serum NGAL düzeylerinin yükseldiğini gözlemlemişlerdir (237). Kusaka ve ark.'larının yaptıkları çalışmada, böbrek nakli yapılmış hastalarda DGF gelişenlerde, NGAL düzeyinde belirgin bir düşme olmazken, stabil seyreden hastalarda idrar çıkışıyla birlikte serum NGAL düzeyi ve kreatinin düzeyinin azaldığını gözlemişlerdir (303). Bizim çalışmamızda da, SGF gelişen hastalarda transplantasyon sonrası serum NGAL düzeyinde anlamlı bir düşme olmazken, stabil seyreden hastalarda serum NGAL ve kreatinin düzeyleri azalmıştır.

Heyne ve ark.'ları renal transplantasyon yapılmış hastalarda yaptıkları çalışmada, AR gelişen hastalarda idrar NGAL düzeyi yüksek seyrederken, stabil seyreden hastalarda belirgin olarak düşmüştür. Yaptıkları ROC analizinde de eğri altında kalan alan 0.980 (AUC), akut rejeksiyon gelişmesinin tahmini için anlamlı bulunmuştur (304).

Parikh ve ark.'ları renal transplantasyon yapılmış hastalarda yaptıkları çalışmada, DGF gelişen hastalarda böbrek nakli sonrası genellikle 2-4. günde serum kreatinin düzeyinin en yüksek olduğunu gözlemişler. Transplantasyon öncesi, idrar NGAL ve IL-18 değerleri DGF grubu hastalarda yüksekti. DGF grubunda, idrar NGAL veya IL-18 için yapılan ROC analizinde eğri altında kalan alan (AUC) 0.900 olarak bulunmuş. Transplantasyon sonrası dönemde de, DGF grubu hastalarda idrar NGAL ve IL-18 düzeylerini yüksek bulmuşlardır. İdrar NGAL ve IL-18'in, DGF'yi erken tahmin etmek için uygun biyobelirteçler olduğunu göstermişlerdir (235). Bizim çalışmamızda da, transplantasyon öncesi yüksek olan idrar NGAL ve İdrar IL-18 düzeyleri, SGF grubu hastalarda transplantasyon sonrası dönemde yüksekti.

Transplantasyon sonrası akut böbrek hasarı (ABH) gelişebilmekte ve bu da akut rejeksiyon ataklarına neden olmaktadır. Akut böbrek hasarı yaygın ve ciddi bir durumdur. Şu anda serum kreatinin ölçümü gibi fonksiyonel belirteçlere bağlı olarak tanı konmaktadır. Ne yazık ki kreatinin ABH tanısında gecikmiş ve güvenilmez bir göstergedir. NGAL, gelecek vaad eden ABH için yeni bir biyobelirteçtir. NGAL, ABH'da diyaliz gereksinimi, mortalite gibi klinik sonuçların tahmini ve erken tanı için plazma ve idrarda iyi bir belirteç olabilir (306, 307).

Çalışmamızda, pretransplant dönemde yüksek olan serum sistatin C düzeyleri, bütün hasta gruplarında transplantasyon sonrası 1. günde belirgin şekilde düştü. AR ve SGF grubu hastaların serum sistatin C düzeylerinde, 7. günde bir artış gözlemlendi ve SGF grubu hastalarda bu artış daha belirgindi. AR ve SGF grubu hastaların serum sistatin C düzeyleri 1. ayda azaldı ve 3. ayda bütün hasta gruplarının serum sistatin C düzeyleri birbirine yakın değerlere düştü.

Çalışmamızda, pretransplant dönemde yüksek olan idrar sistatin C düzeyleri EGF, AR ve AR gelişmeyen hastalarda, transplantasyon sonrası tüm zaman dilimlerinde azalmıştır. AR gelişmeyen ve EGF grubu hastalarda 7. gün, AR grubu hastalarda 1. ayda belirgin azalma gözlenmiştir. SGF grubu hastaların idrar sistatin C düzeyleri 1. günde artmaya başlamış ve 7. günde en fazla artış görülmüştür. SGF grubu hastaların idrar sistatin C düzeyleri, daha sonra azalmaya başlamış 1. ayda diğer gruplarla aynı seviyeye düşmüştür.

AR grubu hastaların serum sistatin C düzeyleri, AR gelişmeyen ve EGF grubu hastalara göre transplantasyon sonrası 1. günden itibaren yüksek seyretmiş ve 1. ayda diğer gruplarla aynı seviyeye düşmüştür. SGF grubunda, idrar sistatin C düzeylerinde zamana göre istatistiksel olarak anlamlı bir değişim gözlenmemiştir.

Çalışmamızda, pretransplant dönemde bütün gruplarda idrar sistatin C / idrar kreatinin değerleri yüksekti. AR gelişmeyen ve EGF grubu hastalarda yüksek olan pretransplant idrar sistatin C / idrar kreatinin değerleri, transplantasyon sonrası tüm zaman dilimlerinde azalmış ve en belirgin düşme 1. günde gözlenmiştir. Pretransplant dönemde diğer gruplara göre düşük olan SGF grubu idrar sistatin C / idrar kreatinin değerleri, transplantasyon sonrası 1.günde artmaya başlamış ve 7. günde en fazla artış görülmüştür. Transplantasyon sonrası AR ve SGF grubu hastaların idrar sistatin C / idrar kreatinin değerleri, biraz azalmış fakat AR gelişmeyen ve EGF grubu hastalara göre yüksek seyretmiş. AR ve SGF grubu hastalarda idrar sistatin C / idrar kreatinin değerlerinde istatistiksel anlamlı bir azalma gözlenmemiştir.

Hall ve ark.'larının yaptıkları çalışmada, kadavra donörden renal transplantasyon yapılmış 78 hastada serumda biyobelirteçlerin ölçümünü yapmışlar. 26 hastada DGF, 29 hastada SGF ve 23 hastada IGF gelişmiş. Transplantasyondan sonra 1. gün serum kreatinin düzeylerinde gruplar arasında bir değişiklik olmazken, serum sistatin C düzeyleri gruplar arasında istatistiksel olarak farklı bulunmuş. Serum NGAL ve IL-18 düzeylerinde, gruplar arasında farklılık bulunmamış. Transplantasyon sonrası 1. gün serum sistatin C için yapılan ROC analizinde, eğri altındaki alan (AUC), DGF ve IGF grubu hastalarda sırasıyla, 0.83 ve 0.85 olarak bulunmuş. DGF ve non-IGF (DGF veya SGF) tahmininde serum sistatin C ölçümünün yararlı olabileceğini gözlemişler. Transplantasyon sonrası 1. gün serum kreatinin kullanarak, DGF ve non-IGF tahmininde ROC analizinde eğri altındaki alan, DGF ve non-IGF için sırasıyla, 0.65 ve 0.53 olarak bulunmuş. Serum sistatin C'nin, kadavra donörden yapılmış böbrek nakli sonrası, erken greft fonksiyonunun bir göstergesi olarak, serum kreatininden daha iyi bir belirteç olduğu sonucuna varmışlardır (179).

Bizim çalışmamızda, transplantasyon sonrası serum sistatin C düzeylerinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu. Serum NGAL ve IL-18 düzeylerinde, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulduk. SGF gelişen hastalarda, transplantasyon sonrası serum NGAL ve IL-18 düzeylerinde anlamlı bir azalma olmazken, EGF gelişen hastalarda anlamlı bir azalma gözledik. Hall ve ark.'larının yaptığı çalışmayla bizim çalışmamız arasındaki uyumsuzluk, bizim çalışmamızda transplantasyonlarımızı canlı vericiden yapmış olmamızdan kaynaklanabilir. Bunun yanında bizim çalışmamızda da bu

çalışmayla uyumlu olarak transplantasyon sonrası gruplar arasında serum kreatinin düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu.

Renal transplantasyon yapılmış hastalarda, renal fonksiyon değişikliklerini değerlendirmek için serum sistatin C, kreatinin'den daha duyarlı bir belirteçdir ve transplantasyon sonrası akut rejeksiyon ataklarını tahmin etmek için kullanılabilir (308).

Hall ve ark.'ları renal transplantasyon yapılmış hastalarda yaptıkları bir çalışmada, DGF gelişen hastalarda idrar sistatin C düzeyleri, en yüksek bulunmuştur. SGF grubu hastalarda da idrar sistatin C düzeyleri IGF(EGF) gelişen hastalara göre daha yüksek seyretmiştir. İdrar sistatin C / idrar kreatinin oranı, DGF gelişen grupta, tüm zaman aralıklarında SGF ve IGF gruplarından istatistiksel olarak farklı bulunmuştur. Yaptıkları ROC analizinde eğri altında kalan alanın (AUC) idrar sistatin C için 0,69 (0,57–0,81) ve idrar sistatin C / idrar kreatinin oranı için 0,74 (0,62–0,86) arasında değişen değerleriyle DGF'nin tespit edilmesinde orta derecede bir yararı olduğunu göstermişlerdir (178).

Bizim çalışmamızda DGF gelişen hastamız olmadığı için SGF grubu ile EGF grubunu ve AR gelişmeyen ile AR grubunu karşılaştırdık. Bu çalışmayla uyumlu olarak transplantasyon sonrası SGF gelişen grupta idrar sistatin C düzeyleri ve idrar sistatin C / idrar kreatinin oranında istatistiksel olarak anlamlı bir azalma görülmezken, EGF grubunda transplantasyon sonrası idrar sistatin C düzeyleri ve idrar sistatin C / idrar kreatinin oranında istatistiksel olarak anlamlı bir azalma gördük. Transplantasyon sonrası AR gelişmeyen grupta, idrar sistatin C / idrar kreatinin oranında istatistiksel olarak anlamlı bir azalma olurken, AR gelişen grupta istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlemedik. Akut rejeksiyon için yaptığımız ROC analizinde, eğri altındaki alan (AUC) 1.gün idrar Sistatin C için 0,746 (0,591-0,900), 7. gün idrar sistatin C için 0,723 (0,546-0,899) ve 7. gün idrar sistatin C / idrar kreatinin oranı için 0,692 (0,525-0,859) değerlerinin her birini akut rejeksiyon gelişmesinin tahmini açısından istatistiksel olarak anlamlı bulduk.

Lebkowska ve ark.'ları renal transplantasyon yapılmış hastalarda yaptıkları çalışmada, renal transplantasyon öncesi ve renal transplantasyon sonrası 1, 3, 6 ve 10. günde serum NGAL ve sistatin C düzeylerini ölçmüşler. Bunlarla birlikte serum kreatinin düzeyleri de değerlendirilmiş. Renal transplantasyonu takip eden 1. günde serum NGAL düzeyinde anlamlı bir azalma gözlemişler. Transplantasyon sonrası 3. günde serum sistatin C düzeyindeki azalma da anlamlı bulunmuş. DGF grubu hastalarda, serum NGAL ve Sistatin C düzeylerinde azalma olmadığını görmüşlerdir (28).

Böbreğin iskemik veya nefrotoksik hasarına yanıt olarak bozulmuş tübüler geri emilimini, süzölmüş moleköller veya tübüler hücre proteinlerinin serbest katabolizmasına bağılı mevcut böbrek hasarında idrarın duyarlı ve özgül belirteçler içerebileceğini gözlemişlerdir. İdrarda umut verici hasar belirteçleri NGAL, KIM-1 ve IL-18'dir. GFH belirlenmesinde serum sistatin C, serum kreatinin'den daha iyi bir belirteç olabileceğı düşünölmektedir (309). Tüböler yaralanma sonrası, ABY'nin tesbiti için idrar veya serumda ölçölməsi, glomeröler filtrasyon hızının hesaplanmasına bu belirteçlerin katkıda bulunduğı öne sürölmüşür ve renal replasman tedavisi için gerekli olduğı sonucuna varılmışdır (310).

Çalışmamızda, pretransplant dönemde yüksek olan serum kreatinin düzeyleri, bütün hasta gruplarında renal transplantasyon sonrası tüm zaman dilimlerinde azaldı. AR gelişmeyen ve EGF grubu hastalarda serum kreatinin düzeylerinde en fazla azalma 7. günde oldu. AR ve SGF grubu hastaların serum kreatinin düzeylerindeki azalma daha yavaştı ve diğör grupların serum kreatinin düzeylerine göre daha yüksekti. AR ve SGF grubu hastaların serum kreatinin düzeylerinde en fazla azalma 1. ayda olmuştur.

Çalışmamızda, AR gelişmeyen ve EGF grubu hastaların idrar kreatinin düzeylerinde diğör gruplara göre transplantasyon sonrası 1. ayda belirgin bir artış göröldü. AR ve SGF grubu hastaların idrar kreatinin düzeylerinde artış daha geç ve yavaştı. AR ve SGF grubu hastaların idrar kreatinin düzeylerinde 3. aydaki artış, diğör gruplara göre daha düşöktü.

Ishikawa ve ark.'larının daha önceki yıllarda yapmış oldukları çalışmada, renal transplantasyon sonrası gelişen AR atağında, serum kreatinin düzeyinin yükseldiğini gözlemişler. Serum kreatinin düzeyinin, rejeksiyon durumunun iyi bir göstergesi olabileceğini sonucuna varmışlar (311). Hosgood ve ark.'ları canlı vericiden renal tarnasplantasyon yapılmış hastalarda yaptıkları çalışmada, serum kreatinin için yaptıkları ROC analizinde eğri altındaki alanı (AUC) 0,735 bulmuşlardır. Serum kreatinin, kötü greft sonucunu göstermek için basit prognostik bir belirteç olarak kullanılabileceğı sonucuna varmışlardır (267).

Bizim çalışmamızda, akut rejeksiyon için yaptığımız ROC analizinde, eğri altındaki alan (AUC) 7. gün serum kreatinin 0,839 (0,726-0,952) ve 1. ay serum kreatinin 0,721 (0,558-0,885) değörlerinin her birini akut rejeksiyon gelişmesinin tahmini açısından istatistiksel olarak anlamlı bulduk. GFH_{MDRD} 60 için yaptığımız ROC analizinde, eğri altındaki alan (AUC) 3. ay serum kreatinin 0,929 (0,854-1,000) değörünü renal klirensin tahmini açısından istatistiksel olarak anlamlı bulduk.

Hall ve ark.'larının renal transplantasyon yapılmış hastalarda yaptıkları bir başka çalışmada da, greft iyileşme durumlarına göre hastaları, gecikmiş greft fonksiyonu (DGF), yavaş greft fonksiyonu (SGF) ve erken greft fonksiyonu (EGF) olarak sınıflandırmışlar. Tüm zaman dilimlerinde idrar IL-18 düzeylerini ölçmüşler. İdrar NGAL ve IL-18 düzeylerinde tüm zaman dilimlerinde gruplar arasında anlamlı farklılık görmüşler. Renal transplantasyondan sonra 7. günde serum kreatininindeki düşme orta derece olmuştur. İlk hafta içinde diyaliz ihtiyacı gösteren hastalarda idrar NGAL, IL-18 ve serum kreatinin düzeyleri yüksek olarak ölçülmüş. İdrar NGAL ve IL-18'in ilk hafta içinde diyaliz ihtiyacı gösteren ve 3. ayda greft fonksiyonunun iyileşmesini gösterme bakımından erken dönemde, noninvaziv ve doğru prediktör olduğunu gözlemlemişlerdir (312). Bizim çalışmamızda da, tüm zaman dilimlerinde, SGF ve EGF gruplarında idrar NGAL ve IL-18 düzeylerinde anlamlı farklılık vardı.

Akut ve kronik böbrek hastalıklarının sıklığı sürekli artmakta ve salgın boyutlarına ulaşmaktadır. Erken tedavi yaklaşımı ile önemli ölçüde bu hastalarda morbidite ve mortalite oranları düşebilir. Ancak, erken non-invaziv biyobelirteçlerin yokluğu nedeniyle, böbrek hastalıklarını teşhis etme gecikmekte, zamanında etkili ve uygun tedavi yapılamamaktadır. Son birkaç yıldır böbrek hastalıkları için çeşitli spesifik biyobelirteçler keşfedildi ve en güvenilir temsilcisinin de NGAL olabileceği kabul edildi. Serum ve idrar NGAL konsantrasyonları kreatininden önce artmaktadır. NGAL, ABH olan hastalarda yüksek mortalite oranını azaltmak ve böbrek hastalığının erken tanısı için güçlü bir belirteç olabilir (313).

Coca ve ark.'ları, akut böbrek hasarı (ABH) tanısının genellikle serum kreatinin değişikliklerine dayalı olarak konulduğunu gözlemişler. Ancak kreatininin böbrek fonksiyonlarında akut bozulmalarda zayıf bir belirteç olduğunu görmüşlerdir. Serum sistatin C, idrar NGAL ve IL-18'in ABH'nın erken tanısı için en iyi belirteçlerden olduğunu gözlemişlerdir (314). Koyner ve ark.'nın yaptıkları çalışmada, idrar NGAL ve sistatin C'nin ABH'nın erken tanısı ve klinik prognozunun belirlenmesinde kullanılabileceğini gözlemişlerdir. İdrar biyobelirteçlerinin, erken ABH'nın tanısında ve ABH'nın klinik prognozunun belirlenmesinde önemli bir yeri olduğunu görmüşlerdir (315). Kumaresan ve ark.'larının yapmış oldukları çalışmada, serum sistatin C düzeyinin, genç ve yaşlı KBH'da GFH ile kreatininden daha yüksek korelasyon gösterdiğini gözlemişler. Bundan dolayı, KBH'da sistatin C'nin kreatinin için iyi bir alternatif belirteç olacağını düşünmüşlerdir (316).

Çalışmamızda, pretransplant dönemde serum sCD30 değerleri ile idrar sCD30 ($r=0.485$, $p=0.009$), serum sistatin C ($r= 0.471$, $p= 0,001$) ve serum kreatinin ($r= 0.404$, $p= 0.004$) değerleri arasında pozitif yönde anlamlı güçlü bir korelasyon gözlemlendi. Serum sCD30 değerleri ile GFH_{MDRD} değerleri arasında negatif yönde anlamlı orta düzeyde bir korelasyon vardı ($r= -0.358$, $p= 0.011$). İdrar sCD30 değerleri ile idrar kreatinin değerleri arasında pozitif yönde, anlamlı, orta düzeyde bir korelasyon gözlenmiştir ($r=0.398$, $p=0.036$). Serum sistatin C değerleri ile idrar sistatin C ($r= 0.791$, $p= 0.001$) ve serum kreatinin ($r= 0.701$, $p= 0.001$) değerleri arasında da pozitif yönde anlamlı güçlü bir korelasyon gözlemlendi. Serum sistatin C değerleri ile GFH_{MDRD} değerleri arasında negatif yönde anlamlı güçlü bir korelasyon vardı ($r= -0.709$, $p= 0.001$). İdrar sistatin C değerleri ile serum kreatinin değerleri arasında pozitif yönde anlamlı güçlü bir korelasyon gözlemlendi ($r= 0.564$, $p= 0.002$). İdrar sistatin C değerleri ile GFH_{MDRD} değerleri arasında negatif yönde anlamlı güçlü bir korelasyon vardı ($r= -0.547$, $p= 0.003$) . Serum kreatinin değerleri ile GFH_{MDRD} değerleri arasında negatif yönde anlamlı güçlü bir korelasyon gözlenmiştir ($r= -0.912$, $p= 0.001$). Ayrıca serum IL-18 değerleri ile sCD30 değerleri arasında anlamlı orta düzeyde bir korelasyon gözlemlendi ($r= 0.320$, $p= 0.024$). Serum sCD30 değerleri ile NGAL değerleri arasında da anlamlı orta düzeyde bir korelasyon vardı ($r= 0.357$, $p= 0.011$). İdrar sCD30 değerleri ile NGAL değerleri arasında anlamlı orta düzeyde bir korelasyon gözlenmiştir ($r= 0.378$, $p= 0.047$).

López-Hoyos ve ark.'ları yaptıkları çalışmada, transplantasyon öncesi ve transplantasyon sonrası tüm zaman dilimlerinde yaptıkları ölçümlerde, serum sCD30 ile serum kreatinin düzeyleri arasında anlamlı bir korelasyon olduğunu gözlemişler ($r= 0.454$, $p= 0.013$) (215).

Çalışmamızda, transplantasyon sonrası 1. günde, İdrar IL-18 değerleri ile idrar sistatin C ($r= 0.305$, $p= 0.031$) ve idrar kreatinin ($r= 0.292$, $p= 0.040$) değerleri arasında pozitif yönde orta düzeyde bir korelasyon gözlemlendi. Serum sCD30 değerleri ile serum kreatinin değerleri arasında pozitif yönde, anlamlı orta düzeyde bir korelasyon vardı ($r= 0.282$, $p= 0.048$). İdrar NGAL değerleri ile serum sistatin C ($r= 0.631$, $p= 0.001$), idrar sistatin C ($r= 0.635$, $p= 0.001$), serum kreatinin ($r= 0.564$, $p= 0.001$) ve idrar kreatinin ($r= 0.424$, $p= 0.002$) değerleri arasında pozitif yönde anlamlı güçlü bir korelasyon gözlenmiştir. İdrar NGAL değerleri ile GFH_{MDRD} değerleri arasında negatif yönde anlamlı güçlü bir korelasyon vardı ($r= -0.518$, $p= 0.001$). Serum sistatin C değerleri ile idrar sistatin C ($r= 0.602$, $p= 0.001$), serum kreatinin ($r= 0.644$, $p= 0.001$) ve idrar kreatinin ($r= 0.406$, $p= 0.003$) değerleri

arasında pozitif yönde anlamlı güçlü bir korelasyon gözlemlendi. Serum sistatin C değerleri ile GFH_{MDRD} değerleri arasında negatif yönde anlamlı güçlü bir korelasyon vardı ($r = -0.666$, $p = 0.001$). İdrar sistatin C değerleri ile serum kreatinin ($r = 0.0513$, $p = 0.001$) ve idrar kreatinin ($r = 0.560$, $p = 0.001$) değerleri arasında pozitif yönde anlamlı güçlü bir korelasyon gözlemlenmiştir. İdrar sistatin C değerleri ile GFH_{MDRD} değerleri arasında negatif yönde anlamlı güçlü bir korelasyon vardı ($r = -0.436$, $p = 0.002$). Serum kreatinin değerleri ile GFH_{MDRD} değerleri arasında negatif yönde anlamlı güçlü bir korelasyon gözlemlendi ($r = -0.950$, $p = 0.001$). İdrar IL-18 değerleri ile idrar NGAL değerleri arasında da anlamlı orta düzeyde bir korelasyon gözlemlenmiştir ($r = 0.321$, $p = 0.023$).

Hall ve ark.'larının yaptıkları bir başka çalışmada da, transplantasyon sonrası 1. gün ve tüm zaman dilimlerinde idrar NGAL düzeyleri ile idrar IL-18 düzeyleri arasında orta düzeyde bir korelasyon olduğunu gözlediler (317).

Çalışmamızda, transplantasyon sonrası 7. günde, serum IL-18 değerleri ile idrar IL-18 değerleri arasında pozitif yönde anlamlı bir korelasyon gözlemlendi ($r = 0.319$, $p = 0.024$). Serum sCD30 değerleri ile idrar sCD30 değerleri arasında pozitif yönde, anlamlı güçlü bir korelasyon vardı ($r = 0.421$, $p = 0.002$). Serum sCD30 değerleri ile serum kreatinin değerleri arasında pozitif yönde, anlamlı orta düzeyde bir korelasyon gözlemlenmiştir ($r = 0.292$, $p = 0.039$). İdrar NGAL değerleri ile serum sistatin C ($r = 0.312$, $p = 0.027$) değerleri arasında pozitif yönde, anlamlı, orta düzeyde bir korelasyon gözlemlendi. Serum sistatin C değerleri ile idrar sistatin C ($r = 0.632$, $p = 0.001$) ve serum kreatinin ($r = 0.759$, $p = 0.001$) değerleri arasında da pozitif yönde anlamlı güçlü bir korelasyon gözlemlenmiştir. Serum sistatin C değerleri ile GFH_{MDRD} değerleri arasında negatif yönde anlamlı güçlü bir korelasyon vardı ($r = -0.814$, $p = 0.001$). İdrar sistatin C değerleri ile serum kreatinin değerleri arasında pozitif yönde anlamlı güçlü bir korelasyon gözlemlendi ($r = 0.690$, $p = 0.001$). İdrar sistatin C değerleri ile GFH_{MDRD} değerleri arasında da negatif yönde anlamlı güçlü bir korelasyon vardı ($r = -0.602$, $p = 0.002$). Serum kreatinin değerleri ile GFH_{MDRD} değerleri arasında negatif yönde anlamlı güçlü bir korelasyon gözlemlenmiştir ($r = -0.886$, $p = 0.001$). İdrar sCD30 değerleri ile NGAL ($r = 0.405$, $p = 0.004$) ve kreatinin ($r = 0.458$, $p = 0.001$) değerleri arasında anlamlı güçlü bir korelasyon vardı.

Çalışmamızda transplantasyon sonrası 1. ayda, serum sCD30 değerleri ile idrar sCD30 değerleri arasında pozitif yönde, anlamlı güçlü bir korelasyon gözlemlendi ($r = 0.426$, $p = 0.002$). Serum sCD30 değerleri ile idrar sistatin C değerleri arasında pozitif yönde, anlamlı, orta düzeyde bir korelasyon gözlemlenmiştir ($r = 0.301$, $p = 0.034$). İdrar sCD30 değerleri ile serum

sistatin C ($r= 0.300$, $p= 0.034$) ve idrar sistatin C ($r=0.347$, $p= 0.014$) değerleri arasında pozitif yönde, anlamlı orta düzeyde bir korelasyon vardı. İdrar NGAL değerleri ile idrar sistatin C ($r= 0.501$, $p= 0.001$), serum sistatin C değerleri ile idrar sistatin C ($r= 0.469$, $p= 0.001$) ve serum kreatinin ($r= 0.572$, $p= 0.001$) değerleri arasında da pozitif yönde anlamlı güçlü bir korelasyon gözlenmiştir. Serum sistatin C değerleri ile GFH_{MDRD} değerleri arasında negatif yönde anlamlı güçlü bir korelasyon vardı ($r= -0.553$, $p= 0.001$). İdrar sistatin C değerleri ile serum kreatinin değerleri arasında pozitif yönde anlamlı güçlü bir korelasyon gözlendi ($r= 0.497$, $p= 0.001$). İdrar sistatin C değerleri ile GFH_{MDRD} ($r= -0.403$, $p= 0.004$) ve serum kreatinin değerleri ile GFH_{MDRD} ($r= -0.845$, $p= 0.001$) değerleri arasında negatif yönde anlamlı güçlü bir korelasyon vardı. İdrar sCD30 değerleri ile NGAL değerleri arasında da anlamlı orta düzeyde bir korelasyon gözlendi ($r= 0.331$, $p= 0.019$).

Çalışmamızda transplantasyon sonrası 3. ayda, idrar IL-18 ile idrar kreatinin ($r= 0.341$, $p= 0.015$) değerleri arasında da pozitif yönde, anlamlı, orta düzeyde bir korelasyon vardı. Serum sCD30 değerleri ile idrar sCD30 değerleri arasında pozitif yönde, anlamlı, güçlü bir korelasyon gözlendi ($r= 0.527$, $p= 0.001$). Serum sCD30 değerleri ile serum sistatin C değerleri arasında pozitif yönde, anlamlı, orta düzeyde bir korelasyon vardı ($r=0.315$, $p= 0.026$). İdrar NGAL değerleri ile idrar sistatin C değerleri arasında pozitif yönde, anlamlı, orta düzeyde bir korelasyon gözlenmiştir ($r= 0.358$, $p= 0.011$). Serum sistatin C değerleri ile idrar sistatin C değerleri arasında anlamlı orta düzeyde korelasyon gözlendi ($r= 0.321$, $p= 0.023$). Serum sistatin C değerleri ile serum kreatinin değerleri arasında pozitif yönde anlamlı güçlü bir korelasyon vardı ($r= 0.532$, $p= 0.001$). Serum sistatin C değerleri ile GFH_{MDRD} değerleri arasında da negatif yönde anlamlı güçlü bir korelasyon gözlendi ($r= -0.572$, $p= 0.001$). İdrar sistatin C değerleri ile serum kreatinin değerleri arasında pozitif yönde anlamlı orta düzeyde bir korelasyon gözlenmiştir ($r= 0.312$, $p= 0.027$). Serum kreatinin değerleri ile GFH_{MDRD} değerleri arasında negatif yönde anlamlı güçlü bir korelasyon vardı ($r= -0.799$, $p= 0.001$).

Paskalev ve ark.'ları renal transplantasyon yapılmış hastalarda yaptıkları çalışmada, serum sistatin C düzeyi ile kreatinin klirensi ($r = 0.66$) ve serum kreatinin (0.56) değerleri arasında güçlü bir korelasyon gözlemişler (29). Lebkowska ve ark.'larının yaptıkları çalışmada, transplantasyondan önce, serum NGAL değerleri ile serum kreatinin ($r= 0.44$, $p< 0.001$) ve sistatin C ($r=.51$, $p<.001$) değerleri ilişkiliydi. Serum NGAL'ı, serum kreatinin ve sistatin C ile pozitif ilişkiliyken, idrar volümüyle negatif ilişkiliydi (28).

Bolignano ve ark.'ları yaptıkları çalışmada, ABH'nın önceden tahmin edilmesinde, NGAL düzeylerinde ortaya çıkan artışın, özellikle serum kreatininden daha iyi olduğunu gözlemişlerdir. Serum NGAL ve idrar NGAL düzeyleri ile GFH ters, serum kreatinin ile aynı yönde korele olduğunu görmüşlerdir (318).

NGAL, sistatin C ve IL-18 gibi belirteçlerin, akut böbrek hasarı veya kronik böbrek hastalığının etiyojilerini ayırt etmede de yardımcı olabileceği düşünülmektedir (319).

Canlı vericiden renal transplantasyon yapılmış hastalarda yapılan bir çalışmada, transplantasyon öncesi ve transplantasyon sonrası dönemde, serum sistatin C düzeyleri ile serum kreatinin düzeyleri benzer bulunmuştur (320).

Klinikde bir böbrek hasarını tanımlamak için serum kreatinin değişiklikleri önemli olmuştur. Ancak serum kreatinin değişiklikleri, böbrek yaralanmasından sonra geç ortaya çıkmakta, kreatinin üretimindeki ve tübüler salgılanmadaki değişikliklerden etkilenmektedir. ABH'nın böbrek fonksiyonlarında değişiklikler nedeniyle, mortalitede belirgin artışa neden olduğu kabul edilmiştir. Sonucunu belirlemede ve tedavinin uygulanmasında kullanılabilecek belirteçlere ihtiyaç vardır. ABH için idrar belirteci olarak mikroalbuminüri, KIM-1, NAG, NGAL, sistatin C ve IL-18 üzerinde çalışılmaktadır. Gelecekte, genomik ve proteomik çalışmaların bulguları insan hastalıklarından sorumlu özgün genlerin keşfine yol açacaktır (321,322).

Akut rejeksiyon, hasta ve allogreft sağkalımı üzerinde önemli bir etkiye neden olabilir. Böbrek naklinde yaygın tıbbi bir sorundur. Böbrek allogreft biyopsisi, böbrek transplant disfonksiyonunun nedenini değerlendirmek için "altın standart" olarak devam etmektedir. Biyopsi bulguları, klinik sonuçlar ve greft sağkalımı ile ilişkilidir. Ancak, allogreft biyopsisi için de sınırlamalar vardır. Bunlar kanama riski, komşu organ yaralanması ve yanlış tanılara yol açacak örnekleme hatasıdır. Günümüzde bu konuyla ilgili birçok önemli biyolojik buluşlar olmuştur. Bu alanda sitokinlerle, başlıca sCD30 ve IL-18 olmak üzere proteomik ve genomik başarılı çalışmalar yapılmaktadır. Renal transplantasyonda yeni biyobelirteçlerin keşfi, renal transplantasyon alanında gelecekte gittikçe gelişecek olan önemli bir alandır (323).

Günümüzde, böbrek hasarı tanısında biyobelirteçlerin tanımlanması ve onaylanması için, birçok çalışma yapılmaktadır. Özellikle böbrek nakillerinde sıralı allogreft biyopsi sayısı sınırlıdır ve bir tarama aracı olarak kullanılamaz. Çünkü çeşitli böbrek bölmeleri ve altta yatan patofizyoloji arasındaki iyi bir ayırım yapmak güçtür. İstenen biyobelirteçler doku hasarı ile doğrulanmış olmalıdır. Erken tübüler hasar belirteçleri, son olarak NGAL, IL-18,

sCD30, perforin ve granzim B'dir (276).

Renal transplantasyon sonrası oluşan böbrek hasarının klinik tanısı için yeni biyobelirteçlerin gerekli olduğuna inanılmaktadır. Yeni biyobelirteçler, organ nakli sırasında çok erken prognostik belirteçler olarak hizmet edebilir. Transplantasyon sırasında yaralanmayı, fonksiyon bozukluğu (daha doğrusu gecikmiş veya yavaş greft fonksiyonu tanımlamak) daha erken değerlendirilir ve ek olarak nakil sonrası biyopsilerin yerini alabilir. Sonuçta, noninvaziv biyobelirteçler büyük ölçekli terapötik çalışmaların gelişmesine yardımcı olacaktır. Böbreğin yapısal doku hasarı için KIM-1, NGAL, IL-18; proksimal tübüler fonksiyon için idrar sistatin C ve filtrasyon fonksiyonu / idrar akış için üriner kreatinin gibi biyobelirteçlerin araştırmaları devam edecektir. ABH'nın önlenmesi ve tedavisi için kullanılacak bu belirteçler için gelecekte kontrollü biyolojik doğrulama çalışmalarının yapılması zorunlu olacaktır. Bu çalışmaların, renal transplantasyon alanında daha fazla bir ivme kazanması gerekmektedir (324).

6. SONUÇLAR

Çalışmamızın sonuçlarını şu şekilde özetleyebiliriz:

1. Çalışmamızdaki renal transplantasyon yapılmış hastaların KBY etiyolojileri, en sık hipertansiyon (%28), diğer nedenler (%22), etiyolojisi bilinmeyen (%14) ve DM (%10) olduğunu gördük.
2. Hastalarımızın böbrek nakli öncesi, 30 (%60)'u hemodiyaliz (HD), 6 (%12)'si periton diyalizi (PD) tedavisi almış, 14 (%28) hasta ise preemptiftir. Renal transplantasyon yapılan hastaların, büyük çoğunluğu hala transplantasyon öncesi hemodiyaliz tedavisi almaktadır.
3. Transplantasyondan sonra hiçbir hastamızda DGF gelişmedi. 6 (%12) SGF ve 44 (%88) hastayı da EGF olarak değerlendirdik. Çalışmaya katılan hastalarımızın rejeksiyon durumunu değerlendirdiğimizde, 12 (%24) hastada AR gelişti. AR tanısı, kreatinin yüksekliği ile birlikte renkli dopler renal ultrasonografi ve biyopsi ile konmuştur. Geri kalan 38 (%76) hastada akut rejeksiyon gelişmemiştir. DGF'nin hiç gelişmemesi, SGF ve akut rejeksiyon oranının çok düşük olmasının nedeni, iyi bir immünsupresif tedavi ve postop bakımdır.
4. AR hasta grubunda, AR gelişmeyenlere göre taburcu edilirken ölçülen serum kreatinin düzeyleri yüksekti. AR gelişmeyen ve EGF hasta grubunda, pretransplant GFH değerleri ile renal transplantasyon sonrası 1. gün, 7. gün, 1. ay ve 3. ay GFH değerleri karşılaştırıldığında zamana göre artma yönünde anlamlı bir değişim gözledik.
5. AR ve SGF grubu hastalarda, pretransplant GFH değerleri ile renal transplantasyon sonrası 1. gün, 7. gün, 1. ay ve 3. ay GFH değerleri karşılaştırıldığında, AR gelişmeyen ve EGF'li hastalara göre artışlar daha yavaştı, GFH değerleri de daha düşük seyretti. AR gelişmeyen ve EGF hasta grubunda, kreatinin bazlı GFH'lerde en fazla artış 7. günde, sistatin bazlı GFH'lerde en fazla artışın 1. günde olduğu görüldü. Böbrek fonksiyonlarını değerlendirirken GFH'ye baktığımızda, sistatin C'nin daha erken dönemde bilgi verebileceğini gördük.
6. Transplantasyon sonrası tüm zaman dilimlerinde sistatin bazlı GFH değerleri, kreatinin bazlı GFH değerlerine göre daha düşük seyretti. Bununla birlikte tüm zaman dilimlerinde kreatinin bazlı GFH'ler ile sistatin bazlı GFH'ler arasında anlamlı güçlü bir korelasyon gözledik.

7. GFH_{MDRD}, değerlendirmelerimizde referans alındı. Tüm zaman dilimlerinde, serum kreatinin, serum sistatin C ve idrar sistatin C(3. ay hariç) düzeyleri ile GFH_{MDRD} arasında negatif yönde anlamlı gğl bir korelasyon vardı. 3. ay idrar sistatin C düzeyleri ile GFH_{MDRD} arasında korelasyon gözlenmemiştir.
8. Tüm zaman dilimlerinde, serum kreatinin ile serum sistatin C değerleri ve 3. ay hariç idrar sistatin C değerleri arasında pozitif yönde anlamlı gğl bir korelasyon gözledik. 3. ay serum kreatinin ile idrar sistatin C değerleri arasında pozitif yönde anlamlı, orta düzeyde bir korelasyon vardı. Tüm zaman dilimlerinde, serum sistatin C ile 3. ay hariç idrar sistatin C değerleri C değerleri arasında pozitif yönde anlamlı gğl bir korelasyon gözlendi. 3. ay serum sistatin C ile idrar sistatin C değerleri arasında pozitif yönde anlamlı, orta düzeyde bir korelasyon vardı.
9. Pretransplant dönemde yüksek olan serum IL-18 düzeyi, transplantasyon sonrası 1. günden itibaren azalmaya başlamış ve en fazla azalma 3. ayda olmuştur. SGF hasta grubu serum IL-18 düzeyinde, istatistiksel olarak anlamlı bir azalma olmamıştır. AR ve SGF grubu hastalarda, transplantasyon sonrası 3. ay hariç diğer zaman dilimlerinde serum IL-18 düzeyleri yüksek seyretmiştir. İdrar IL-18 düzeylerinde, transplantasyon sonrası AR gelişmeyen, EGF ve AR grubu hastalarda anlamlı bir azalma gözlenirken, SGF grubu hastalarda istatistiksel olarak anlamlı bir azalma olmamıştır. Transplantasyon sonrası İdrar IL-18 / idrar kreatinin değerlerinde de, AR gelişmeyen, EGF ve AR grubu hastalarda azalma gözlenirken, SGF grubu hastalarda istatistiksel olarak anlamlı bir azalma görmedik.
10. Akut rejeksiyon için ROC eğrisi ile değerlendirme yapıldığında, 7. gün serum IL-18 için ROC eğrisinin altında kalan alanı, akut rejeksiyon gelişmesinin tahmini açısından anlamlı bulduk.
11. Pretransplant dönemde yüksek olan serum sCD30 düzeyleri, transplantasyon sonrası tüm gruplarda azaldı. Transplantasyon sonrası 1. günden itibaren azalmaya başladı ve en fazla azalma 7. günde oldu. SGF gelişen hasta grubunda serum sCD30 düzeyleri bir miktar yüksek seyretti, fakat diğer gruplarla aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. Transplantasyon sonrası idrar sCD30 düzeylerinde SGF grubu hastalarda istatistiksel olarak anlamlı bir azalma gözlenmezken, AR, AR gelişmeyen ve EGF grubu hastalarda azalma gördük. Bütün hasta gruplarında, renal transplantasyon sonrası 1. gün idrar sCD30/ idrar kreatinin değerlerinde bir artış gördük. Daha sonra idrar sCD30/ idrar kreatinin değerleri 1. günden itibaren azaldı.

Transplantasyon sonrası tüm zaman dilimlerinde AR ve SGF grubu hastaların idrar sCD30/ idrar kreatinin değerlerinde, istatistiksel olarak anlamlı bir azalma gözlenmedi.

12. Pretransplant dönemde yüksek olan serum NGAL düzeyleri, AR gelişmeyen, EGF ve SGF grubu hastalarda 1. günde artış gösterdi, daha sonra azalmaya başladı, 7. günde bu azalma daha belirgin hale geldi ve en fazla azalma 3. ayda gözlemlendi. AR gelişen hastalarda, pretransplant serum NGAL düzeyleri diğer gruplara göre daha yüksekti ve 7. güne kadar böyle seyrettikten sonra azaldı. Transplantasyon sonrası SGF grubu hastalarda, serum NGAL ve idrar NGAL düzeylerinde, istatistiksel olarak anlamlı bir azalma gözlemedik. AR gelişmeyen ve EGF grubu hastalarda idrar NGAL düzeyleri 1. günden itibaren azalmaya başladı ve 1. ayda belirgin şekilde düştü. AR gelişen hastalarda da idrar NGAL düzeyi, 7. günde azalmaya başladı fakat AR gelişmeyen ve EGF grubu hastalara göre yüksek seyretti. Ayrıca transplantasyon sonrası idrar NGAL/ idrar kreatinin değerlerinde de, AR ve SGF grubu hastalarda istatistiksel olarak anlamlı bir azalma görmedik. AR gelişmeyen ve EGF grubu hastalarda idrar NGAL/ idrar kreatinin değerlerinde anlamlı bir azalma vardı.
13. GFH_{MDRD} 60 için ROC eğrisi ile değerlendirme yaptığımızda, 7. gün serum NGAL için ROC eğrisinin altında kalan alan renal klirensin tahmini açısından anlamlıydı.
14. Çalışmamızda, pretransplant dönemde yüksek olan serum sistatin C düzeyleri, transplantasyon sonrası bütün hasta gruplarında azaldı. Pretransplant dönemde serum sistatin C düzeyleri, AR gelişmeyen ve EGF grubu hastalara göre AR grubu hastalarda daha yüksekti. Pretransplant dönemde yüksek olan serum sistatin C düzeylerinin, transplantasyon sonrası 1. gündeki düşüşü çok belirgindi. Pretransplant dönemde yüksek olan idrar sistatin C düzeyleri, transplantasyon sonrası AR gelişmeyen, AR ve EGF grubu hastalarda azaldı. SGF grubu hastalarda, pretransplant idrar sistatin C düzeyleri diğer gruplara göre daha düşüktü. SGF grubu hastalarda idrar sistatin C düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma görmedik. Ayrıca, pretransplant dönemde yüksek olan idrar sistatin C/ idrar kreatinin değerleri, transplantasyon sonrası AR gelişmeyen ve EGF grubu hastalarda azalırken, AR ve SGF grubu hastalarda azalmadı. Pretransplant idrar sistatin C / idrar kreatinin değerlerinin SGF grubu hastalarda, diğer gruplara göre daha düşük seyrettiğini gözlemledik.

15. GFH_{MDRD} 60 için ROC eğrisi ile değerlendirme yapıldığında, 3. ay serum sistatin C ve 1. ay idrar sistatin C/ idrar kreatinin oranı için ROC eğrisinin altında kalan alan renal klirensin tahmini açısından istatistiksel olarak anlamlıydı.
16. Akut rejeksiyon için ROC eğrisi ile değerlendirme yapıldığında, 1.gün serum sistatin C, 1. gün idrar Sistatin C, 7. gün serum sistatin C, 7. gün idrar sistatin C ve 7. gün idrar sistatin C/ idrar kreatinin değerleri için ROC eğrisinin altında kalan alanların her birini akut rejeksiyon gelişmesinin tahmini açısından istatistiksel olarak anlamlı bulduk.
17. Pretransplant dönemde yüksek olan serum kreatinin düzeyleri, renal transplantasyon sonrası bütün hasta gruplarında azaldı. AR gelişmeyen ve EGF grubu hastalarda en fazla azalma 7. günde oldu. AR ve SGF grubu hastaların serum kreatinin düzeylerindeki azalma daha geç ve yavaştı, AR gelişmeyen ve EGF grubu hastaların serum kreatinin düzeylerine göre daha yüksek seyretti.
18. Pretransplant dönemde, serum sCD30 değerleri ile idrar sCD30, serum sistatin C ve kreatinin değerleri arasında pozitif yönde anlamlı güçlü bir korelasyon gözledik. Serum sCD30 değerleri ile GFH_{MDRD} değerleri arasında negatif yönde anlamlı orta düzeyde bir korelasyon vardı. Serum sistatin C ile idrar sistatin C değerleri arasında da pozitif yönde anlamlı güçlü bir korelasyon gözlemlendi. Serum IL-18 ile sCD30 değerleri, serum sCD30 ile NGAL değerleri ve idrar sCD30 ile NGAL değerleri arasında anlamlı orta düzeyde bir korelasyon vardı.
19. Transplantasyon sonrası 1. gün, idrar IL-18 değerleri ile sistatin C ve idrar kreatinin, serum sCD30 ile kreatinin değerleri arasında pozitif yönde, anlamlı, orta düzeyde bir korelasyon gözledik. İdrar NGAL değerleri ile serum sistatin C, idrar sistatin C, serum kreatinin ve idrar kreatinin değerleri arasında pozitif yönde anlamlı güçlü bir korelasyon vardı. İdrar NGAL değerleri ile GFH_{MDRD} değerleri arasında negatif yönde anlamlı güçlü bir korelasyon gözledik. Serum sistatin C ile idrar sistatin C ve idrar kreatinin değerleri arasında pozitif yönde anlamlı güçlü bir korelasyon gözlemlendi. İdrar IL-18 ile NGAL değerleri arasında da anlamlı orta düzeyde bir korelasyon vardı.
20. Transplantasyon sonrası 7. gün, serum IL-18 ile idrar IL-18 değerleri, serum sCD30 ile kreatinin değerleri ve idrar NGAL ile serum sistatin C ve idrar kreatinin değerleri arasında pozitif yönde, anlamlı, orta düzeyde bir korelasyon gözledik. Serum sCD30 ile idrar sCD30 değerleri, serum sistatin C ile idrar sistatin C değerleri ve idrar

sCD30 ile NGAL ve kreatinin değerleri arasında da pozitif yönde anlamlı güçlü bir korelasyon vardı.

21. Transplantasyon sonrası 1. ay, serum sCD30 ile idrar sCD30 değerleri, idrar sCD30 ile kreatinin, idrar NGAL ile sistatin C değerleri ve serum sistatin C ile idrar sistatin C değerleri arasında pozitif yönde, anlamlı, güçlü bir korelasyon gözledik. Serum sCD30 ile idrar sistatin C değerleri, idrar sCD30 ile NGAL değerleri, serum ve idrar sistatin C değerleri arasında pozitif yönde, anlamlı, orta düzeyde bir korelasyon vardı.
22. Transplantasyon sonrası 3. ay, serum sCD30 ile idrar sCD30 değerleri arasında pozitif yönde, anlamlı, güçlü bir korelasyon gözlendi. İdrar IL-18 ile idrar kreatinin değerleri, serum sCD30 ile sistatin C değerleri, idrar NGAL ile sistatin C değerleri ve serum sistatin C ile idrar sistatin C değerleri arasında da pozitif yönde, anlamlı, orta düzeyde bir korelasyon vardı.

Sonuç olarak, kreatinin bazlı GFH'ler ile sistatin bazlı GFH'ler arasında anlamlı güçlü bir korelasyon vardır. Sistatin C, kreatinine göre daha güvenilir bir belirteç olduğundan, kreatinin bazlı GFH'ler yerine veya birlikte sistatin bazlı GFH'ler kullanılabilir. Transplantasyon sonrası, serum IL-8, idrar IL-8, idrar sCD30 düzeyleri, serum NGAL, idrar NGAL, idrar sistatin C düzeyleri ve idrar IL- 18/ idrar kreatinin oranı, AR gelişmeyen, AR ve EGF grubu hastalarda anlamlı bir şekilde azalırken, SGF grubu hastalarda istatistiksel olarak anlamlı bir azalma gözlenmemiştir. Ayrıca, idrar sCD30/ idrar kreatinin, idrar NGAL/ idrar kreatinin, idrar sistatin C / idrar kreatinin oranlarında da transplantasyon sonrası dönemde, AR gelişmeyen ve EGF grubu hastalarda anlamlı bir azalma gözlenirken, AR ve SGF grubu hastalarda bu azalma olmamış, yüksek olarak seyretmiştir. İdrarda lçlen belirteçlerin idrar kreatinine oranlanması, sonuçların daha doğru olmasını sağlayabilir.

Renal transplantasyon yapılmış hastalarda, greft fonksiyonunun erken dönemde değerlendirilmesi ve takibi önemlidir. Yeni, duyarlı, noninvaziv belirteçlerle ilgili çalışmalar yapılmaktadır. Bizim alışmamızda, araştırtığımız IL-18, sCD30, NGAL ve sistatin C'nin, renal transplantasyon yapılmış hastaların greft fonksiyonunun değerlendirilmesinde kullanılabileceği kanısına vardık. Gerek daha önceden yapılmış çalışmalar, gerekse bizim çalışmamızda bu belirteçlerin renal transplantasyon yapılmış hastalarda yarar sağlayacağı inancındayız. Bununla birlikte, bu belirteçlerin yeni olması nedeniyle, gelecek çalışmalarda daha detaylı araştırılıp ve desteklenmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

7. ÖZET

RENAL TRANSPLANT ALICILARINDA GREFT FONKSİYON BELİRTECİ OLARAK SERUM VE İDRARDA IL-18 (INTERLEUKIN-18), SCD30 (SOLUBLE CD30), NGAL (NEUTROPHIL GELATINASE-ASSOCIATED LIPOCALIN), SİSTATİN C VE KREATİNİN DÜZEYLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Renal transplantasyon, hastalara daha uzun ve kaliteli yaşam sağlaması nedeniyle KBY'de seçkin bir tedavi yöntemidir. Renal transplantasyon sonrasında greft kaybının en önemli nedeni rejeksiyonlardır. Renal biyopsi, rejeksiyon tanısında altın standart olmasına rağmen invaziv olması nedeniyle sık uygulanamamaktadır. Renal transplantasyonda, greft fonksiyonlarının takibinde yaygın olarak kullanılan biyokimyasal parametreler, serum kreatinin düzeyi ölçümü ve kreatinin klirensi tayinidir. Ancak, kreatininin yüksek oranda bireysel değişiklikler gösterir. Özellikle kas kitlesi değişikliklerinden, kas metabolizması, cinsiyet, yaş, fazla miktarda protein alımı gibi diyetel faktörler, fiziksel aktivite ve inflamatuvar süreçlerden etkilendiği için güvenilir bir belirteç değildir. Bu nedenle daha güvenilir ve güncel belirteç arayışı devam etmektedir. Renal transplantasyon sonrası greft fonksiyonunun değerlendirilmesinde, sistatin C, IL-18, sCD30 ve NGAL gibi belirteçler önem taşımaktadır.

Bizim çalışmamıza, canlı donörden renal transplantasyon yapılan 50 hasta(13 kadın, 37 erkek; yaş ortalaması $\pm$ SD: 38,12 $\pm$ 13,36 yıl) katıldı. Bu hastalara ait serum ve idrar örnekleri, pretransplant dönemde ve transplantasyon sonrası 1. ve 7. gün, 1. ve 3. ayda toplandı. Kreatinin düzeyleri modifiye Jaffe yöntemiyle, sistatin C düzeyleri nefelometrik yöntemle, IL-18 (Interleukin-18), sCD30 (soluble CD30) ve NGAL (neutrophil gelatinase-associated lipocalin) düzeyleri ELISA yöntemiyle ölçüldü. İdrarda ölçülen belirteçler, idrar kreatinin'ine oranlanarak da ayrıca verildi.

Çalışmaya katılan hastaları, greft fonksiyonlarına göre gruplara ayırdık. Böbrek naklini takip eden ilk hafta içinde en az bir kere hemodiyaliz yapılması DGF (gecikmiş greft fonksiyonu) olarak olarak tanımlandı. Pretransplant dönemdeki serum kreatinin düzeylerinde, transplantasyon sonrası 7. günde, serum kreatinininde %70'in altında azalma saptanması SGF (yavaş greft fonksiyonu), %70 ve üstünde azalma olanlar ise EGF (erken greft fonksiyonu) olarak tanımlanmıştır. 50 transplant hastasından, 6 hastayı SGF ve 44 hastayı da EGF olarak değerlendirdik. DGF gelişen hastamız olmadı. Çalışmaya katılan 50

transplant hastasından, 12 hastada akut rejeksiyon (AR) gelişti ve 38 hastada AR gözlenmedi (AR gelişmeyen). Akut rejeksiyon tanısı, kreatinin yüksekliği ile birlikte renkli dopler renal ultrasonografi ve biyopsi ile konmuştur.

Kreatinin bazlı MDRD, Cockcroft-Gault, CKD-EPI ve sistatin bazlı Larson, Rule formülleri kullanılarak GFH hesaplandı. GFH_{MDRD} referans olarak alınmıştır. Kreatinin bazlı GFH'ler ile sistatin bazlı GFH'ler arasında anlamlı güçlü bir korelasyon gözlenmiştir. Sistatin C, kreatinine göre daha güvenilir bir belirteç olduğundan, kreatinin bazlı GFH'ler yerine sistatin bazlı GFH'ler kullanılabilir. Transplantasyon sonrası, serum IL-8 ve NGAL, idrar IL-8, sCD30, NGAL, sistatin C düzeyleri ve idrar IL- 18/ idrar kreatinin oranı, AR gelişmeyen, AR ve EGF grubu hastalarda anlamlı bir şekilde azalırken, SGF grubu hastalarda anlamlı bir azalma gözlenmemiştir. Ayrıca, idrar sCD30 / idrar kreatinin, idrar NGAL / idrar kreatinin, idrar sistatin C / idrar kreatinin oranlarında da transplantasyon sonrası dönemde, AR gelişmeyen ve EGF grubu hastalarda anlamlı bir azalma gözlenirken, AR ve SGF grubu hastalarda bu azalma olmamış, yüksek olarak seyretmiştir. ROC eğrisi ile değerlendirme yapıldı. ROC eğrisinin altında kalan alanı (AUC) (% 95 güven aralığında), 1. gün serum sistatin C 0.702 (0.544- 0.860), idrar sistatin C 0.746 (0.591- 0.900) ve kreatinin 0.721 (0.561-0.882); 7. gün serum IL-18 0.785 (0.639-0.932), sistatin C 0.865 (0.764-0.966) ve kreatinin 0.839 (0.726-0.952), idrar sistatin C 0.723 (0.546- 0.899), idrar sistatin C / idrar kreatinin 0.692 (0.525-0.859); 1. ay serum kreatinin 0.721 (0.558-0.885) akut rejeksiyon gelişmesi açısından anlamlı bulduk. Ayrıca ROC eğrisinin altında kalan alan (AUC) (% 95 güven aralığında), 7. gün serum NGAL 0.715(0.566-0.864); 1. ay idrar kreatinin için 0.677(0.527-0.827) ve idrar sistatin C / idrar kreatinin oranı için 0.668(0.517- 0.819); 3. ay serum sistatin C için 0.817(0.694-0.941) ve serum kreatinin için 0.929(0.854- 1.000) GFH_{MDRD} 60 renal klirens tahmininde anlamlı bulunmuştur.

Sonuç olarak, çalışmamızda elde ettiğimiz bulgular, IL-18, sCD30, NGAL ve sistatin C'nin, renal transplantasyon yapılmış hastaların greft fonksiyonunun değerlendirilmesinde kullanılabileceğini desteklemektedir.

Anahtar Kelimeler: Renal transplantasyon, GFH, akut rejeksiyon, AR gelişmeyen, EGF, SGF, ROC, IL-18, sCD30, NGAL, sistatin C, kreatinin.

8. ABSTRACT

RENAL TRANSPLANT RECIPIENTS AS A PREDICTOR OF GRAFT FUNCTION SERUM AND URINE IL-18 (INTERLEUKIN-18), sCD30 (SOLUBLE CD30), NGAL (NEUTROPHIL GELATINASE-ASSOCIATED LIPOCALIN) COMPARISON OF CYSTATIN C AND CREATININE LEVELS

Renal transplantation is an exclusive method of treatment because it maintains a longer and qualified life to the patients. The most important cause of graft loss after for renal transplantation is the rejections. Renal biopsy is the golden standart for the diagnosis of rejection it is not frequently used owing to being invasive. The biochemical parameters commonly used to follow up graft functions are; measurement of serum creatinine level and creatinine clearance. But creatinine shows up highly individual variation. It is not a reliable indicator because it is affected of muscle mass changes, muscle metabolism, sex, age, dietary factors such as having much protein, phsical activities and inflammatory process, thus, search for a more reliable and actual indicator is going on. Cystatin C, IL-18, sCD30 and NGAL are important to evaluate the graft function after renal transplantation.

In our study, we studied 50 kidney transplant recipients from living donors (13 female, 37 male; mean age $\pm$ SD: 38.12 ± 13.67 year). Serum and urine samples from 50 receivers were collected before transplantation and after transplantation on 1. and 7. day, 1. and 3. month. Levels of serum creatinine, cystatin C, IL-18, sCD30, NGAL and urine creatinine, cystatin C, IL-18, sCD30, NGAL were measured. Also urine indicator concentration / urine creatinine ratios were obtained.

The patients were divided groups depending on postoperative graft reactivation. We defined DGF as any hemodialysis in the first week after transplant, slow graft function (SGF) as a serum creatinine reduction $< 70\%$ by the first week and immediate(early) graft function (IGF) as a reduction $\geq 70\%$. Among 50 recipients, 6 had SGF, and 44 had IGF, no patient had delayed graft function. Of 50 recipients, 12 developed acute rejection(AR) and in 38 patients did not observed AR(non-AR). The diagnosis of acute rejection, the high levels of serum creatinine was determined with color Doppler renal ultrasound and biopsy.

GFR is calculated by using the creatinine based MDRD, Cockcroft-Gault, CKD-EPI and cystatin based Larson, Rule formules. GFR_{MDRD} was accepted as reference. A significant strong corelation was observed between creatinine based GFR and cystatin based

GFR. Because cystatin C is accepted a more reliable indicator than creatinine, cystatine based GFR can be used instead of creatinine based GFR.

After transplantation the levels of serum IL-8 and NGAL, urine IL-8, sCD30, NGAL, cystatin C and urine IL-18/ urine creatinine ratio significantly reduced in the AR, IGF groups and patients who didn't grow up AR(non-AR); but a significant reduction was not observed in SGF group. In addition, during posttransplant period urine sCD30/ urine creatinine, urine NGAL/ urine creatinine, urine cystatin C/urine creatinine ratios were found to be decreased in IGF and non-AR groups but in AR and SGF groups a significant reduction was not detected for these parameters, they all remained high. Were evaluated with the ROC curve. The area under the ROC curve (AUC)(95% CI) for predicting AR at the first day was 0.702 (0.544- 0.860) for serum cystatin C, 0.746 (0.591- 0.900) for urine cystatin C and 0.721 (0.561-0.882) for urine creatinine; at the 7th day was 0.785 (0.639- 0.932) for serum IL-18, 0.865 (0.764-0.966) for serum cystatin C, 0.839 (0.726-0.952) for serum creatinine, 0.723 (0.546- 0.899) for urine cystatin C and 0.692 (0.525-0.859) for urine cystatin C/ urine creatinine; at the first month was 0.721 (0.558-0.885) for serum creatinine showed a significant for the development of acute rejection. Furthermore, the area under the curve (AUC)(95% CI) for predicting to GFR_{MDRD} 60 renal clearance at the 7th day was 0.715(0.566-0.864) for serum NGAL; at the first month was 0.677(0.527- 0.827) for urine creatinine and 0.668(0.517-0.819) for urine cystatin C/ urine creatinine; at the third month was 0.817(0.694-0.941) for serum cystatin C and 0.929(0.854-1.000) for serum creatinine.

As a result, the findings we obtained from this study supports that IL-18, sCD30, NGAL and cystatin C can be used evaluating the graft functions of the renal transplanted patients.

Key words: Renal transplantation, GFR, IGF, SGF, acute rejection, non-AR, ROC, IL-18, sCD30, NGAL, cystatin C, creatinine.

9. KAYNAKLAR

- 1 Courtney AE, Maxwell AP, Fogarty DG. Using estimated glomerular filtration rate (eGFR) to help manage patients with chronic kidney disease. *Ulster Med J* 2007; 76(3): 154-6.
- 2 Erek E, Süleymanlar G. Böbreğin Yapısı ve Fonksiyonları. İliçin G, Biberoğlu K, Süleymanlar G, Ünal S. İç Hastalıkları Cilt 1, 2.Baskı: 2005; 1243-308.
- 3 Yalçın AU, Akpolat T. Kronik Böbrek Yetmezliği. Akpolat T, Utaş C, Süleymanlar G. Nefroloji El Kitabı, 4. Baskı: 2007; 283-323.
- 4 Burtis CA, Ashwood ER, Bruns DE. Kidney Function and Disease. Tietz Fundamentals of Clinical Chemistry, sixth edition: 2008; 631-54.
- 5 Vardareli OE, Özgüven MA, Günalp B. Renal Transplantasyon. Gülhane Askeri Tıp Akademisi Bülteni 1995; 37(3): 329-33.
- 6 Szabo A, Muller V. Causes of late renal transplant dysfunction. *Orv Hetil* 2002; 143(51): 2811-9.
- 7 Hope RA, Longmore JM, Moss PAH, Warrents AN. Oxford Handbook of Clinical Medicine: 1989; 386-7.
- 8 Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL, Ojo AO, Ettenger RE, Agodoa LY, et al. Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. *N Engl J Med* 1999; 341(23): 1725-30.
- 9 Oniscu GC, Brown H, Forsythe JL. Impact of cadaveric renal transplantation on survival in patients listed for transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16(6): 1859-65.
- 10 Rebollo P, Ortega F, Baltar JM, Badía X, Alvarez-Ude F, Díaz-Corte C, Naves M, Navascúes RA, Ureña A, Alvarez-Grande J. Health related quality of life (HRQOL) of kidney transplanted patients: variables that influence it. *Clin Transplant* 2000; 14(3): 199-207.
- 11 4USRDS 2002 yıllık veri raporu.
- 12 Flechner SM. Reviewing the Evidence for De Novo Immunosuppression With Sirolimus. *Transplantation Proceedings* 2008; 40: 25-8.
- 13 Rodríguez LM, Parísa SC, Arbeláez M, Cotesd JM, Süsale C, Torresd Y, García LF. Kidney graft recipients with pretransplantation HLA CLASS I antibodies and high soluble CD30 are at high risk for graft loss. *Human Immunology* 2007; 68: 652-60.
- 14 Zou Y, Stastny P, Süsal C, Döhler B, Opelz G. Antibodies against MICA Antigens and Kidney-Transplant Rejection. *N Engl J Med* 2007; 357: 1293-300.
- 15 Starzl TE, Marchioro TL, Porter KA. The use of heterologous Anti-lymphoid Agents in canine Renal and Liver Homotransplantation and in Human Renal Homotransplantation. *Gynecol Obstet* 1967; 124: 301
- 16 Bayazıt Y, Arıdoğan İA, Tansuğ Z, Yaman M, Doran Ş, Erken U. 147 Hastada Renal Transplantasyon Sonuçları. *Türk Üroloji Dergisi* 2001; 27 (2): 184-189.
- 17 Papadopoulos O, Konofaos P, Chrisostomidis C, Lionaki S, Georgiou P, Vlasıs K, and Kostakis A. Reconstructive Surgery for Kidney Transplant Recipients. *Transplantation Proceedings*, 2005; 37: 4218-4222.
- 18 Akpolat T, Utaş C. Renal Replasman Tedavisi. Akpolat T, Utaş C, Süleymanlar G. Nefroloji El Kitabı, 4. Baskı: 2007, 324-364

- 19 Vardareli E, Öztürk E, Özgüven MA, Günalp B, Bayhan H. Gülhane Askeri Tıp Akademisi Bülteni, 1995; 37 (3): 329-333.
- 20 Ayaz S, Saydam G, Gülay H, Sarıca A, Balk M, Yücel D ve ark. Renal transplantasyon sonrası greft fonksiyonlarının takibinde düşük molekül ağırlıklı proteinlerin önemi. Türk Tıp Araştırma, 1992; 10: 6.,
- 21 Morgan C, Martin A, Shapiro R, Randhawab PS, Kaylera LK. Outcomes After Transplantation of Deceased-Donor Kidneys with Rising Serum Creatinine. American Journal of Transplantation, 2007; 7: 1288–1292
- 22 Moscoso-Solorzano GT, Mastroianni-Kirsztajn G, Ozaki KS, Araujo S, Franco MF, Pacheco-Silva A, et al. Are the current chronic allograft nephropathy grading systems sufficient to predict renal allograft survival? Braz J Med Biol Res, 2008; 41: 10.
- 23 Jia RP, Xie JJ, Luo FY, Zhu JG. Ischemic Preconditioning Improves Rat Kidney Allograft Function After Ischemia/Reperfusion Injury: The Role of Tumor Necrosis Factor-Alpha. Transplantation Proceedings, 2008; 40: 3316–3320.
- 24 Pöge U, Gerhardt T, Bökenkamp A, Stoffel-Wagner B, Klehr HU, Sauerbruch T, et al. Time Course of Low Molecular Weight Proteins in The Early Kidney Transplantation Period-Influence of Corticosteroids. Nephrol Dial Transplant, 2004; 19: 2858-63.
- 25 Bricon TL, Thervet E, Benlakehal M, Bousquet B, Legendre C, Erlich D. Changes in Plasma Cystatin C after Renal Transplantation and Acute Rejection in Adults. Clinical Chemistry, 1999; 45: 2243–2249
- 26 Bellomo R, Kellum JA, Ronco C. Defining acute renal failure: physiological principles. Intensive Care Med, 2004; 30: 33-37
- 27 Perrone RD, Madias NE, Levey AS. Serum creatinine as an index of renal function: new insights into old concepts. Clin Chem, 1992; 38: 1933–53
- 28 Lebkowska U, Malyszko J, Lebkowska A, Koc-Zorawska E, Lebkowski W, Malyszko JS, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin and cystatin C could predict renal outcome in patients undergoing kidney allograft transplantation: a prospective study. Transplant proc. 2009; 41(1): 154-7
- 29 Paskalev E, Lambreva L, Simeonov P, Koicheva N, Beleva B, Genova M, et al. Serum Cystatin C in Renal Transplant Patients. Clinica Chimica Acta, 2001; 310: 53–56
- 30 Chang HR, Kuo WH, Hsieh YS, Yang SF, Lin CC, Lee ML, et al. Circulating matrix metalloproteinase-2 is associated with cystatin C level, posttransplant duration, and diabetes mellitus in kidney transplant recipients. Translational Research, 2008; 151:217–223
- 31 Bricon T, Thervet E, Froissart M, Benlakehal M, Bousquet B, Legendre C, et al. Plasma cystatin C is superior to 24-h creatinine clearance and plasma creatinine for estimation of glomerular filtration rate 3 months after kidney transplantation. Clin Chem. 2000; 46: 1206-7
- 32 Madero M, Sarnak MJ, Stevens LA. Serum cystatin C as a marker of glomerular filtration rate. Curr Opin Nephrol Hypertens, 2006; 15(6): 610-6 *** Stevens LA, Coresh J, Schmid CH, Feldman HI, Froissart M, Kusek J, et al. Estimating GFR using serum cystatin C alone and in combination with serum creatinine: a pooled analysis of 3,418 individuals with CKD. Am J Kidney Dis, 2008; 51(3): 395-406
- 33 Tidman M, Sjöström P, Jones I. A Comparison of GFR estimating formulae based upon s-cystatin C and s-creatinine and a combination of the two. Nephrol Dial Transplant, 2008; 23(1):154-60

- 34 Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF 3rd, Feldman HI, et al. CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med*, 2009; 150(9): 604-12
- 35 Shlipak MG. Cystatin C: Research Priorities Targeted to Clinical Decision Making. *American Journal of Kidney Diseases*, 2008; 51(3): 358-361
- 36 Sungur C, Akpolat T. Böbreklerin Temel Fonksiyonları Ve Düzenlenmesi. Akpolat T, Utaş C, Süleymanlar G. *Nefroloji El Kitabı*, 4. Baskı: 2007;1-35
- 37 Safirstein RL, çeviri: Sipahioğlu M. Renal Yapının Elementleri ve Fonksiyonu. Andreoli and Carpenter's *Cecil Essentials of Medicine 7 th Edition*, 2008; 267-277.
- 38 İşlekel H, Böbrek fonksiyonları ve bozuklukları. In: Onat T, Emerk K, Sözmen EY. *İnsan Biyokimyası*. Palme Yayıncılık, 2002: 37-42
- 39 Kaplan LA, Pesce AJ. Renal Function. *Clinical Chemistry: Theory Analysis Correlation*, 5th ed: 2010; 567-585
- 40 Ricos C, Jimenes CV, Hernandez A (eds). Biological variation in urine samples use for analyte measurements. *Clin Chem*, 1994; 40: 472-477
- 41 Erek E, Süleymanlar G. Böbreğin Yapısı ve Fonksiyonları. Biberoglu K, Süleymanlar G, Ünal S. *İç Hastalıkları Cilt 1*, 2.Baskı: 2005; 1243-1308
- 42 Akpolat T, Danacı M. Böbrek Hastalıklarında Tanı Yöntemleri. Akpolat T, Utaş C, Süleymanlar G. *Nefroloji El Kitabı*, 4. Baskı: 2007;22-51
- 43 Krause MW, Shah SV, Çeviri: Sipahioğlu. Böbrek Hastalığı Olan Hastaya Yaklaşım. Andreoli TE, Carpenter CJC, Griggs RC, Benjamin IJ. *Andreoli and Carpenter's Cecil Essentials of Medicine 7 th Edition*. Çeviri Editörü: Selçuk Mısıktık: 2008;278-284.
- 44 Desai SP, Pratt SI. Lexi-Comp's Clinician's Guide Series(Klinisyenler İçin Laboratuvar Tıbbi Rehberi. Çeviri Editörü: Engin Ulukaya: 2004;489-607
- 45 Manjunath G, Sarnak MJ, Levey AS. Estimating the glomerular filtration rate *Postgrad Med* 2001;110: 55-62
- 46 Price CP, Finney H. Development in the assessment of glomerular filtration rate. *Clin Chim Acta*, 2000;297: 55-66
- 47 Gaspari F, Perico N, Remuzzi G. Measurement of glomerular filtration rate. *Kid Int*, 1997;62(63):151-154
- 48 Swam SK. The search continues – an ideal marker of GFR. *Clin Chem*, 1997; 43: 913-914
- 49 Hoek FJ, Kemperman FAW, Krediet RT. A comparison between sistatin C, plasma creatinine and the cockcroft and gault formula for the estimation of glomerular filtration rate *Nephrol Dial Transp*, 2003; 18: 2024-31
- 50 Tan GD, Lewis AV, James TJ, Altmann P, Taylor RP, Levy JC. Clinical usefulness of cystatin C for the estimation of glomerular filtration rate in type 1 diabetes: reproducibility and accuracy compared with standard measures and iothexol clearance. *Diabetes Care*, 2002; 25(11): 2004-9
- 51 Shemesh O, Golbetz H, Kriss JP, Myers BD. Limitations of creatinine as a filtration marker in glomerulopathic patients. *Kidney Int*, 1985; 28: 830-838.
- 52 Notghi A. Acomparison of simplified and standart method for measurement of glomerular filtration rate and renal tubular function. *The British Journal of Radiology*, 1986; 59: 35-39.
- 53 Barbour G. Comparison of Insulin, Iothalamat and 99mTc-DTPA for Measurement of Glomerüler Filtration Rate. *J Nucl Med*, 1976; 17: 317-320

- 54 Blaufox MD. The Role of Nuclear Medicine in Clinical Urology and Nephrology. J N Med, 1984; 25; 619-625
- 55 Brocner-Mortensen J. Current Status on Assesment and Measurement of GFR. Clinical Physiology, 1985; 5; 1
- 56 Fleming J. Comparison of Radionuclide estimation of GFR using 99mTc-DTPA and 51Cr-EDTA and inulin Clearance in Man. J N Med, 1990; 31; 424-429
- 57 Perlemoine C, Beauvieux MC, Rigalleau V, Baillet L, Barthes N, Derache P, et al. Interest of sistatin C in screening diabetic patients for early impairment of renal function. Metabolism 2003; 52(10): 1258-64.
- 58 Simonsen O, Grubb A, Thysell H. The blood serum concentration of cystatin C (gamma-trace) as a measure of the glomerular filtration rate. Scand J Clin Lab Invest 1985; 45(2): 97-101.
- 59 Pergande M, Jung K. Sandwich enzyme immunoassay of cystatin C in serum with commercially available antibodies. Clin Chem 1993; 39(9): 1885-90.
- 60 Jung YJ, Lee HR, Kwon OJ. Comparison of serum cystatin C and creatinine as a marker for early detection of decreasing glomerular filtration rate in renal transplants. J Korean Surg Soc 2012; 83(2): 69-74.
- 61 Cockcroft DW, Gault MH, Prediction of creatinine clearence from serum creatinine. Nephron. 1976; 16: 31-41
- 62 Öztürk G, Sırmalı R, Giniş Z, Yalçındağ A, Delibaş N. Tip 2 Diabetes Mellitus'lu Hastalarda Üç Farklı Formülle Hesaplanan Glomeruler Filtrasyon Hızının Karşılaştırılması. Bozok Tıp Derg 2011; 3: 1-6
- 63 Burtis CA, Ashwood ER, Bruns DE. Kidney Function and Disease. Tietz Fundamentals of Clinical Chemistry, sixth edition: 2008; 363-72
- 64 Cengiz Ö. Diyabetik Ve Nondiyabetik Orta Derecede Böbrek Yetmezliği Olan Hastalarda Renal Osteodistrofi Parametrelerinin Karşılaştırılması. Atatürk Üniversitesi Biyokimya Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi, Erzurum 2006.
- 65 Önen K. Böbrek hastalıkları tanısı. Klinik Nefroloji. Çağlar Ş. Medikal, 1986: 57-99
- 66 Stevens LA, Schmid CH, Greene T, Zhang YL, Beck GJ, Froissart M et al. Comparative performance of the CKD Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) and the Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) Study equations for estimating GFR levels above 60 mL/min/1.73 m2. Am J Kidney Dis, 2010; 56(3): 486-95
- 67 Michels WM, Grootendorst DC, Verduijn M, Elliott EG, Dekker FW, Krediet RT. Performance of the Cockcroft-Gault, MDRD, and new CKD-EPI formulas in relation to GFR, age, and body size. Clin J Am Soc Nephrol 2010; 5(6): 1003-9.
- 68 Abernethy VE, Lieberthal W. Acute renal failure in the critically ill patient. Crit Care Clin, 2002; 18(2): 203-222
- 69 Çakar N, Şentürk E. Akut böbrek hasarında yeni sınıflama sistemleri ve erken tanı göstergeleri (RIFLE ve AKI). Türk Yoğun Bakım Derneği Derg 2010; 8(1): 1-6.
- 70 National Kidney Foundation. K/DOQI Clinical Practice guidelines for Chronic Kidney Disease: evaluation, classification, and stratification. Am J Kidney Dis 2002; 39(2): 1-266.
- 71 Bakır F, Yıldırım kaya M. Kronik Böbrek Hastalığında Laboratuvar. Türk Klinik Laboratuvar Dergisi 2010; 1(1): 27-31.
- 72 Bevc S, Hojs R, Ekart R, Gorenjak M, Puklavac L. Simple cystatin C formula compared to sophisticated CKD-EPI formulas for estimation of glomerular filtration rate in the elderly. Ther

- Apher Dial 2011; 15(3): 261-8
- 73 Aljama P, Cruz JM, Martin de Francisco AL. New insights in ESRD. *Kidney Int* 2002; 80: 1-27
- 74 Levey A, Coresh J, Bolton K. Clinical practice guidelines for chronic kidney disease: Evaluation classification and stratification. *Kidney Dis* 2002; 39 (1): 46-76.
- 75 David J, Newman MSC, PhD (eds) Tietz basic principles in clinical chemistry. Çev Ed. Aslan D. Klinik kimyada temel ilkeler. Türkiye, Palme Yayıncılık 2005; 308-722
- 76 Hakim RM, Breyer J, Ismail N, Schulman G. Effects of dose of dialysis on morbidity and mortality. *Am J Kidney Dis* 1994; 23(5): 661-9.
- 77 Levey AS, Coresh J, Balk E, Kausz AT, Levin A, Steffes MW, Hogg RJ, Perrone RD, Lau J, Eknoyan G. National kidney foundation practice guidelines for chronic kidney disease: Evaluation, classification and stratification. *Ann Intern Med* 2003; 139: 137-47.
- 78 Jacobson HR. Chronic renal failure; Pathophysiology. *Lancet* 1991; 338: 419-23
- 79 Süleymanlar G. Akut böbrek yetmezliği. İliçin G (eds). İç Hastalıkları. Ankara, Güneş Kitabevi 2003; 1286-7
- 80 Schrier RW, Regal EM. Influence of aldosterone on sodium, water and potassium metabolism in chronic renal disease. *Kidney Int* 1972; 1(3): 156-68
- 81 www.tsn.org.tr/registry/registry 2010
- 82 Coresh J, Astor BC, Greene T, Eknoyan G, Levey AS. Prevalence of chronic kidney disease and decreased kidney function in the adult US population: Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Kidney Dis* 2003; 41(1): 1-12.
- 83 McClellan WM. Epidemiology and Risk Factors for Chronic Kidney Disease. *Med Clin N Am* 2005; 89(3): 419-45.
- 84 Zandi-Nejad K, Brenner BM. Strategies to Retard the Progression of Chronic Kidney Disease. *Med Clin N Am* 2005; 89(3): 489-509.
- 85 Akpolat T, Utaş C. Böbrek Yetmezliği: Genel Bilgiler. Akpolat T, Utaş C. Hemodiyaliz Hekimi El Kitabı. Kayseri: Anadolu Yayıncılık 2001: 1-10.
- 86 Hsueh WA, Moore L, Bryer-Ash M: Contemporary Diagnosis and Management of Type 2 Diabetes. Second edition. Pennsylvania, USA, Handbooks in health Care Co. Türkçe çeviri editörleri: Karpuz H, Karpuz V. Tip 2 Diyabet Güncel Tanı ve Tedavi. İstanbul, Avrupa Tıp Kitapçılık 2004; 264-85.
- 87 Daniels BS, Goetz FC. Diabetes and the kidney. In Davidson JK, ed: Clinical Diabetes Mellitus: A Problem-Oriented Approach. New York: Thieme Medical Publishers Inc 2000; 529-37
- 88 Varela Lema L, Ruano Ravina A. Effectiveness and safety of different hemodialysis modalities: a review. *J Nephrol* 2007; 20(5): 525-42
- 89 Erek E, Süleymanlar G, Serdengeçti K. Nephrology, dialysis and transplantation in Turkey. *Nephrol Dial Transplant*, 2002; 17(12): 2087-93.
- 90 Kopyt N. Management and treatment of chronic kidney disease. *Nurse Pract* 2007; 32(11): 14-23
- 91 Fort J. Chronic renal failure a cardiovascular risk factor. *Kidney International* 2005; 99: 25-9.
- 92 Vlagopoulos PT, Sarnak MJ. Traditional and Nontraditional Cardiovascular risk factors in chronic kidney disease. *Med Clin N Am* 2005; 89: 587-611
- 93 Magee CC, Pascual M. Update in Renal Transplantation. *Arch Intern Med* 2004; 164: 1373-88

- 94 Altaş K. Periton Diyalizi Hastalarında Saptanan Peritonitlerde Kültür Sonuçları İle Peritoneal Lökosit Sayısı Ve Klinik Sonuçların İlişkisi. Uzmanlık Tezi, Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Aile Hekimliği, İstanbul 2008. Türkiye Klinikleri J Int Med Sci 2005, 1(21):11-17: 82-87, :88-92
- 95 Lee EY, Kim MS, Park Y, Kim HS. Serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin and interleukin-18 as predictive biomarkers for delayed graft function after kidney transplantation. J Clin Lab Anal 2012; 26(4): 295-301.
- 96 Böbrek Yetmezliği Olan Yeni Hasta / Son Dönem Böbrek Hastalarında Diyalize Başlama Zamanı, in: Uslan İ. Çev. Ed. Oxford Diyaliz El Kitabı. Nobel Tıp Kitabevleri İstanbul 2002; 60-1
- 97 Garcia GG, Harden P, Chapman J. The Global Role of Kidney Transplantation. Turk Neph Dial Transpl 2012; 21 (1): 1-6
- 98 Malho A, Malheiro J, Fonseca I, Martins LS, Pedroso S, Almeida M, Dias L, Castro Henriques A, Cabrita A. Advantages of Kidney Transplant Precocity in Graft Long-Term Survival. Transplant Proc 2012; 44(8): 2344-7
- 99 National Kidney Foundation. Minestones in organ transplantation. [http:// www.kidney.org/general/news/milestones.cfm](http://www.kidney.org/general/news/milestones.cfm).
- 100 Halloran PF. Immunosuppressive Drugs for Kidney Transplantation. N Engl J Med 2004; 351: 2715–29.
- 101 Erek E, Serdengeçti K, Süleymanlar G. Türkiye’de nefroloji-diyaliz ve transplantasyon. Türk Nefroloji Derneği Yayınları. İstanbul 2002; 31-42.
- 102 Fellström B, Holdaas H, Jardine A: Cardiovascular disease in renal transplantation. Management by statins Transplantation Reviews 2004; 18: 122–8
- 103 Güngör Ö. Böbrek Nakli Hastalarında Tiroid Malignitesi Görülme Sıklığının Araştırılması. Uzmanlık Tezi, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir 2008.
- 104 Kasiske BL. The evaluation of prospective renal transplant recipients and living donors. Surg Clin North Am 1998; 78(1): 27-39.
- 105 Branco F, Cavadas V, Osório L, Carvalho F, Martins L, Dias L, Castro-Henriques A, Lima E. The incidence of cancer and potential role of sirolimus immunosuppression conversion on mortality among a single-center renal transplantation cohort of 1,816 patients. Transplant Proc 2011; 43(1): 137-4.
- 106 Arık N, Sungur C, Ersoy F, Süleymanlar G. Son Dönem Böbrek Yetmezliği Tedavisi. İliçin G, Biberoglu K, Süleymanlar G, Ünal S. İç Hastalıkları Cilt 1, 2.Baskı 2005; 1308-40.
- 107 Ecder T, Akpolat T. Renal Replasman Tedavisi-Renal Transplantasyon. Akpolat T, Utaş C, Süleymanlar G. Nefroloji El Kitabı, 4. Baskı 2007; 349-64.
- 108 Al-Lamki RS, Bradley JR, Pober JS. Endothelial cells in allograft rejection. Transplantation 2008; 86(10): 1340-8.
- 109 Opelz G, Wujciak T, Dohler B. Is HLA matching worth the effort? Collaborative Transplant Study Transplant Proc 1999; 31: 717-20
- 110 Krensky AM, Clayberger C. Transplantation immunology. Pediatr Clin North Am 1994; 41: 819-39.
- 111 Opelz G, Terasaki PI. International study of histocompatibility in renal transplantation. Transplantation 1982; 33(1): 87-95.

- 112 Müller CA, Müller GA. The role of immunogenetics in renal transplantation: HLA-matches and mismatches. *Dtsch Med Wochenschr* 2009; 134(34-35): 1692-6.
- 113 Süsal C, Opelz G. Impact of HLA matching and HLA antibodies in organ transplantation: a collaborative transplant study view. *Methods Mol Biol* 2012; 882: 267-77.
- 114 EBPG (European Expert Group on Renal Transplantation; European Renal Association (ERA-EDTA); European Society for Organ transplantation (ESO). European best practice guidelines for renal transplantation (Part 1). *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15(Suppl 7):1-85.
- 115 Bakr MA, Abbas TM, Mustafa A, Ghoneim MA. Hemolytic anemia after ABO nonidentical living donor kidney transplantation. *Clin Exp Nephrol* 2009; 13(2): 161-5
- 116 Scherer MN, Banas B, Mantouvalou K, Schnitzbauer A, Obed A, Krämer BK, et al. Current concepts and perspectives of immunosuppression in organ transplantation. *Langenbecks Arch Surg* 2007; 392(5): 511-23.
- 117 Gallon LG, Winoto J, Leventhal JR, Parker MA, Kaufman DB. Effect of prednisone versus no prednisone as part of maintenance immunosuppression on long-term renal transplant function. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1(5): 1029-38.
- 118 Tsai MK, Wu FL, Lai IR, Lee CY, Hu RH, Lee PH. Decreased acute rejection and improved renal allograft survival using sirolimus and low-dose calcineurin inhibitors without induction therapy. *Int J Artif Organs* 2009; 32(6): 371-80.
- 119 Beqiraj J. Böbrek Nakilli Hastalarda Sirolimus Ve Takrolimusun Proteinüri Ve Kreatinin Klirensi Üzerine Olan Etkileri. Uzmanlık Tezi, Haydarpaşa Numune Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, 2.Dahiliye Kliniği, İstanbul 2008
- 120 Laupacis A, Keown P, Pus N, Krueger H, Ferguson B, Wong C, et al. A study of the quality of life and cost-utility of renal transplantation. *Kidney Int* 1996; 50(1): 235-42
- 121 Yılmaz VT, Gürkan A, Dinçkan A, Koçak H, Süleymanlar G, Ersoy F. Böbrek Nakli Hastalarında Nakil Sonrası Erken Dönemde Sirolimus-Tacrolimus Kombinasyonu Sirolimus-Siklosporin Kombinasyonundan Üstün müdür? *Turk Neph Dial Transplant* 2012; 21(1): 45-52.
- 122 Vincenti F, Kirkman R, Light S, Bumgardner G, Pescovitz M, Halloran P, Neylan J, Wilkinson A, Ekberg H, Gaston R, Backman L, Burdick J. Interleukin-2-receptor blockage with daclizumab to prevent acute rejection in renal transplantation. Daclizumab Triple Therapy Study Group. *N Engl J Med* 1998; 338: 161-5.
- 123 Kahan BD, Rajagopalan PR, Hall M. Reduction of the occurrence of acute cellular rejection among renal allograft recipients treated with basiliximab, a chimeric anti-interleukin-2-receptor monoclonal antibody. United States Simulect Renal Study Group. *Transplantation* 1999; 67: 276-84.
- 124 Ponticelli C. Calcineurin-inhibitors in renal transplantation. Too precious to be abandoned. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15(9): 1307-9.
- 125 Tang IY, Meier-Kriesche HU, Kaplan B. Immunosuppressive strategies to improve outcomes of kidney transplantation. *Semin Nephrol* 2007; 27(4): 377-92.
- 126 Morales JM. Immunosuppressive treatment and progression of histologic lesions in kidney allografts. *Kidney Int Suppl* 2005; 99: 124-30.
- 127 Bergmann TK, Barraclough KA, Lee KJ, Staatz CE. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Prednisolone and Prednisone in Solid Organ Transplantation. *Clin Pharmacokinet* 2012 Sep 7.
- 128 Wang K, Zhang H, Li Y, Wei Q, Li H, Yang Y, Lu Y. Efficacy of mycophenolate mofetil

- versus azathioprine after renal transplantation: a systematic review. *Transplant Proc* 2004; 36(7): 2071-2.
- 129 Land W, Vincenti F. Toxicity-sparing protocols using mycophenolate mofetil in renal transplantation. *Transplantation* 2005; 80(2): 221-34
 - 130 Srinivas TR, Kaplan B, Schold JD, Meier-Kriesche HU. The impact of mycophenolate mofetil on long-term outcomes in kidney transplantation. *Transplantation* 2005; 80(2 Suppl): 211-20
 - 131 The European Mycophenolate Mofetil Co-operative Study Group. Placebo controlled study of Mycophenolate Mofetil combined with cyclosporine and corticosteroids to the prevention of acute rejection. *Lancet* 1995; 345: 1321-5.
 - 132 The European Mycophenolate Mofetil Co-operative Study Group. Mycophenolate mofetil in renal transplantation: three-year results from the placebo-controlled trial. *Transplantation* 1999; 68: 391-6.
 - 133 de Jonge H, Naesens M, Kuypers DR. New insights into the pharmacokinetics and pharmacodynamics of the calcineurin inhibitors and mycophenolic acid: possible consequences for therapeutic drug monitoring in solid organ transplantation. *Ther Drug Monit* 2009; 31(4): 416-35
 - 134 Davies NM, Grinyó J, Heading R, Maes B, Meier-Kriesche HU, Oellerich M. Gastrointestinal side effects of mycophenolic acid in renal transplant patients: a reappraisal. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22(9): 2440-8
 - 135 Schiff J, Cole E, Cantarovich M. Therapeutic monitoring of calcineurin inhibitors for the nephrologist. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2(2):374-84
 - 136 Franco-Esteve A, Tordera D, De la Sen ML, Jiménez L, Mas P, Muñoz C, Olivares J. mTOR inhibitor monotherapy. A good treatment choice in renal transplantation? *Nefrologia* 2012; 32(5): 631-8.
 - 137 Nashan B. Is acute rejection the key predictor for long-term outcomes after renal transplantation when comparing calcineurin inhibitors? *Transplant Rev (Orlando)* 2009; 23(1): 47-52
 - 138 Bestard O, Cruzado JM, Grinyo JM. Calcineurin-inhibitor-sparing immunosuppressive protocols. *Transplant Proc* 2005; 37(9): 3729-32
 - 139 Pescovitz MD, Barone G, Choc MG Jr, Hricik DE, Hwang DS, Jin JH, et al. Safety and tolerability of cyclosporine micro-emulsion versus cyclosporine: two-year data in primary renal allograft recipients: a report of the Neoral Study Group. *Transplantation* 1997; 63: 778-80
 - 140 Ponticelli C, Tarantino A, Campise M, Montagnino G, Aroldi A, Passerini P. From cyclosporine to the future. *Transplant Proc* 2004; 36(2): 557-60
 - 141 Yoshimura N, Okamoto M, Akioka K, Kaihara S. Optimization of the use of cyclosporine in renal transplantation. *Transplant Proc* 2004; 36(2): 181-5.
 - 141 Halloran P, Mathew T, Tomlanovich S, Groth C, Hooftman L, Barker C. Mycophenolate mofetil in renal allograft recipients: a pooled efficacy analysis of three randomized, double-blind, clinical studies in prevention of rejection. The International Mycophenolate Mofetil Renal Transplant Study Groups. *Transplantation* 1997; 63(1): 39-47
 - 143 Knight SR, Russell NK, Barcena L, Morris PJ. Mycophenolate mofetil decreases acute rejection and may improve graft survival in renal transplant recipients when compared with azathioprine: a systematic review. *Transplantation* 2009; 87(6): 785-94.
 - 144 Seron D, Moreso F. Preservation of renal function during maintenance therapy with cyclosporine. *Transplant Proc* 2004; 36(2): 257-60

- 145 Kahan BD. Cyclosporine. *N Engl J Med* 1989; 321(25): 1725-38
- 146 Parra TDE, Arriba G, Conejo JR, Cantero M, Arribas I, Rodriguez-Puyol D, Rodriguez-Puyol M, Carballo F. Cyclosporine increases local glomerular synthesis of reactive oxygen species in rats: effect of vitamin E on cyclosporine nephrotoxicity. *Transplantation* 1998; 66(10): 1325-9
- 147 Capasso G, Di Gennaro CI, Della Ragione F, Manna C, Ciarcia R, Florio S, Perna A, Pollastro RM, Damiano S, Mazzoni O, Galletti P, Zappia V. In vivo effect of the natural antioxidant hydroxytyrosol on cyclosporine nephrotoxicity in rats. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23(4): 1186-95.
- 148 Webster AC, Woodroffe RC, Taylor RS, Chapman JR, Craig JC. Tacrolimus versus ciclosporin as primary immunosuppression for kidney transplant recipients: meta-analysis and meta-regression of randomised trial data. *BMJ* 2005; 331(7520): 810
- 149 Pirsch JD, Miller J, Deierhoi MH, Vincenti F, Filo RS. A comparison of tacrolimus (FK506) and cyclosporine for immunosuppression after cadaveric renal transplantation. FK506 Kidney Transplant Study Group. *Transplantation* 1997; 63:977-83
- 150 Mayer AD, Dmitrewski J, Squifflet JP, Besse T, Grabensee B, Klein B, et al. Multicenter randomised trial comparing tacrolimus (FK506) and cyclosporine in the prevention of renal allograft rejection: a report of the European Tacrolimus Multicentre Renal Study Group. *Transplantation* 1997; 64: 436-43
- 151 Jensen CW, Jordan ML, Schneck FX, Shapiro R, Tzakis A, Hakala TR, Starzl TE. Pediatric renal transplantation under FK 506 immunosuppression. *Transplant Proc* 1991; 23(6): 3075-7.
- 152 Kokado Y, Takahara S, Kyo M, Ichimaru N, Toki K, Wang JD, Okuyama A. Low-dose tacrolimus (FK 506)-based immunosuppressive protocol in living donor renal transplantation. *Transplant Proc* 1999; 31(1-2): 1151-4.
- 153 Chapman JR, Nankivell BJ. Nephrotoxicity of ciclosporin A: short-term gain, long-term pain? *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21(8):2060-3.
- 154 Kasiske BL, Nashan B, Del Carmen Rial M, Raffaele P, Russ G, Campistol J, Pescovitz MD, Keown PA. A prospective, multinational pharmacoepidemiological study of clinical conversion to sirolimus immunosuppression after renal transplantation. *J Transplant* 2012; 2012: 107-80.
- 155 Chueh SC, Kahan BD. Clinical application of sirolimus in renal transplantation: an update. *Transpl Int* 2005; 18(3): 261-77.
- 156 Johnson RW, Kreis H, Oberbauer Brattstrom C, Claesson K, Eris J. Sirolimus allows early cyclosporine withdrawal in renal transplantation resulting in improved renal function and lower blood pressure. *Transplantation* 2001; 72: 777-86.
- 157 Kuypers DR. Benefit-risk assessment of sirolimus in renal transplantation. *Drug Saf* 2005; 28(2):153-81
- 158 Augustine JJ, Bodziak KA, Hricik DE. Use of sirolimus in solid organ transplantation. *Drugs* 2007; 67(3): 369-91.
- 159 Sanchez-Fructoso AJ. Everolimus: an update on the mechanism of action, pharmacokinetics and recent clinic trials. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2008; 4(6): 80-9.
- 160 Webster AC, Lee VW, Chapman JR, Craig JC. Target o rapamycin inhibitors (sirolimus and everolimus) for primary immunosuppression of kidney transplant recipients: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Transplantation* 2006; 81(9): 1234-48.
- 161 Holdaas H, Midtvedt K, Asberg A. A drug safety evaluation of everolimus in kidney transplantation. *Expert Opin Drug Saf* 2012 Sep 6.

- 162 Kreis H, Mansouri R, Descamps JM, Dandavino R, N'Guyen AT, Bach JF, Crosnier J. Antithymocyte globulin in cadaver kidney transplantation: a randomized trial based on T-cell monitoring. *Kidney Int* 1981; 19(3): 438-44.
- 163 Hardinger KL. Rabbit antithymocyte globulin induction therapy in adult renal transplantation. *Pharmacotherapy* 2006; 26(12): 1771-83.
- 164 Webster AC, Pankhurst T, Rinaldi F, Chapman JR, Craig JC. Monoclonal and polyclonal antibody therapy for treating acute rejection in kidney transplant recipients: a systematic review of randomized trial data. *Transplantation* 2006; 81(7): 953-65.
- 165 Kapic E, Becic F, Kusturica J. Basiliximab, mechanism of action and pharmacological properties. *Med Arh* 2004; 58(6): 373-6
- 166 Modena FM, Hostetter TH, Salahudeen AK, Najarian JS, Matas AJ, Rosenberg ME. Progression of kidney disease in chronic renal transplant rejection. *Transplantation* 1991; 52(2):239-44
- 167 Cheigh JS, Haschemeyer RH, Wang JC, Riggio RR, Tapia L, Stenzel KH, Rubin AL. Hypertension in kidney transplant recipients. Effect on long-term renal allograft survival. *Am J Hypertens* 1989; 2(5):341-8.
- 168 Oko A, Idasiak-Piechocka I, Czekalski S. Post-transplant nephropathy and arterial hypertension. *Przegl Lek* 2001; 58(9): 859-63.
- 169 Benediktsson H, Chea R, Davidoff A, Paul LC. Antihypertensive drug treatment in chronic renal allograft rejection in the rat. Effect on structure and function. *Transplantation* 1996; 62(11): 1634-42.
- 170 Markell MS, Sumrani N, DiBenedetto A, Friedman EA. Effect of early hyperlipidemia on graft and patient survival in cyclosporine-treated renal transplant patients. *Am J Kidney Dis* 1993; 22(1): 233-9.
- 171 Türkmen A, Yıldız A, Ecder T, Aydın AE, Erkoç R, Türk S, Palanduz Ş, Eldegez U, Sever MŞ. Posttransplant Sitomegalovirus Hastalığı. *Türk Nefroloji Diyaliz Ve Transplantasyon Derg* 1998; 1: 35-9
- 172 Lautenschlager I, Soots A, Krogerus L, Kauppinen H, Saarinen O, Bruggeman C, Ahonen J. Effect of cytomegalovirus on an experimental model of chronic renal allograft rejection under triple-drug treatment in the rat. *Transplantation* 1997; 64(3): 391-8.
- 173 Greiner M, Cusini A, Ruesch M, Schiesser M, Ledergerber B, Fehr T, Mueller NJ. A stringent preemptive protocol reduces cytomegalovirus disease in the first 6 months after kidney transplantation. *Infection* 2012 Sep 28.
- 174 Freitas C, Fructuso M, Rocha MJ, Almeida M, Pedroso S, Martins LS, et al. Late venous thrombosis of renal allograft: two cases with different treatment and outcome. *Nefrologia* 2011; 31(1): 115-7.
- 175 Dreno B, Mansat E, Legoux B and Litoux P. Skin cancers in transplant patients. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 1374-9.
- 176 Delves PJ, Roitt IM. The immune system. First of two parts. *N Engl J Med* 2000; 343(1):37-49, 108-17.
- 177 Briscoe DM, Sayegh MH. A rendezvous before rejection: where do T cells meet transplant antigens? *Nat Med* 2002; 8(3): 220-2.
- 178 Hall IE, Koyner JL, Doshi MD, Marcus RJ and Parikh CR. Urine Cystatin C as a Biomarker of Proximal Tubuler Function Immediately After Kidney Transplantation. *Am J Nephrol* 2011; 33:

407–13.

- 179 Hall IE, Doshi MD, Poggio ED and Parikh CR. A Comparison of Alternative Serum Biomarkers With Creatinine for Predicting Allograft Function After Kidney Transplantation. *Transplantation* 2011; 91: 48–56.
- 180 Pascual M, Theruvath T, Kawai T, Tolckoff-Rubin N, Cosimi AB. Strategies to improve long-term outcomes after renal transplantation. *N Engl J Med* 2002; 346(8): 580-90.
- 181 Silkensen JR. Long-term complications in renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11(3): 582-8.
- 182 Halloran PF, Schlaut J, Solez K, Srinivasa NS. The significance of the anti-class I antibody response: clinical and pathologic features of renal transplants with anti-class I-like antibody. *Transplantation* 1992; 53: 550–5.
- 183 Abraham KA, Brown C, Conlon PJ, Donohoe J, Hickey DP, O'Neill D, Keogan MT, Anthony M, Dorman AM, and Walshe J. Plasmapheresis as Rescue Therapy in Accelerated Acute Humoral Rejection. *J Clin Apheresis* 2003; 18: 103–10
- 184 Bergentz SE, Brunus U, Gelin LE, Lewis DH. Operative Blood Flow Measurement in Transplanted Human Kidneys and Subsequent Rejection. *Ann. Surg* 1971; 174(1): 44-7.
- 185 Patel R, Terasaki PI. Significance of the Positive Crossmatch Test in Kidney Transplantation. *N Engl J Med* 1969; 280: 735-9
- 186 Ayed K, Abdallah TB, Bardi R, Abderrahim E and Kheder A. Plasma Levels of Soluble CD30 in Kidney Graft Recipients as Predictors of Acute Allograft Rejection. *Transplantation Proceedings* 2006; 38: 2300–2.
- 187 Nafar M, Farrokhi F, Vaezi M, Entezari AE, Pour-Reza-Gholi F, Firoozan A, Eniollahi B. Pre-transplant and post-transplant soluble CD30 for prediction and diagnosis of acute kidney allograft rejection. *Int Urol Nephrol* 2009;41(3):687-93
- 188 Kahan BD, Van Burren CT, Flechner SM. Clinical and Experimental Studies with Cyclosporine in Renal Transplantation. *Surgery* 1985; 97: 125.
- 189 Yeğin O. Temel İmmünoloji ve İmmün Eksiklik Hastalıkları. Akdeniz Üni Yay Akdeniz Üni Basımevi 1992; 59-75, 99-104, 133-49.
- 190 Starzl TE. Chimerism and tolerance in transplantation. *Proc Natl Acad* 2004; 101: 14607–14.
- 191 Mauiyyedi S, Crespo M, Collins AB, Schneeberger EE, Pascual MA, Saidman SL, et al. Acute humoral rejection in kidney transplantation: II. Morphology, immunopathology, and pathologic classification. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13(3): 779-87.
- 192 Stegall MD, Chedid MF, Cornell LD. The role of complement in antibody-mediated rejection in kidney transplantation. *Nat Rev Nephrol* 2012 Oct 2.
- 193 Manske CL, Thomas W, Wang Y, Wilson RF. Screening diabetic transplant candidates for coronary artery disease: identification of a low risk subgroup. *Kidney Int* 1993; 44(3): 617-21
- 194 Yang JL, Hao HJ, Zhang B, Liu YX, Chen S and Na YQ. Level of Soluble CD30 After Kidney Transplantation Correlates With Acute Rejection Episodes. *Transplantation Proceedings* 2008; 40: 3381–3.
- 195 Süsal C, Pelzl S, Simon T, Opelz G. Advances in pre- and posttransplant immunologic testing in kidney transplantation. *Transplant Proc* 2004; 36(1): 29-34.
- 196 Mandelbrot DA, Sayegh MH. Novel costimulation pathways. *Curr Opin Organ Transplant* 2003; 8: 25-33

- 197 Weimer R, Süsal C, Yildiz S, Streller S, Pelzl S, Staak A, et al. sCD30 and Neopterin as Risk Factors of Chronic Renal Transplant Rejection: Impact of Cyclosporine A, Tacrolimus, and Mycophenolate Mofetil. *Transplantation Proceedings* 2005; 37: 1776–8.
- 198 Halloran PF, Melk A, Barth C. Rethinking chronic allograft nephropathy: the concept of accelerated senescence. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10(1): 167-81.
- 199 Sayegh MH. Why do we reject a graft? Role of indirect allorecognition in graft rejection. *Kidney Int* 1999; 56(5): 1967-79.
- 200 Vazquez MA. Chronic rejection of renal transplants: new clinical insights. *Am J Med Sci* 2000; 320(1): 43-58.
- 201 Kasiske BL, Heim-Duthoy KL, Tortorice KL, Rao KV. The variable nature of chronic declines in renal allograft function. *Transplantation* 1991; 51(2): 330-4.
- 202 Rajavashisth TB, Andalibi A, Territo MC, Berliner JA, Navab M, Fogelman AM, Lusic AJ. Induction of endothelial cell expression of granulocyte and macrophage colony-stimulating factors by modified low-density lipoproteins. *Nature* 1990; 344(6263): 254-7.
- 203 Racusen LC, Solez K, Colvin RB, Bonsib SM, Castro MC, Cavallo T, et al. The Banff 97 working classification of renal allograft pathology. *Kidney Int* 1999; 55(2): 713-23.
- 204 Solez K, Axelsen RA, Benediktsson H, Burdick JF, Cohen AH, Colvin RB, et al. International standardization of criteria for the histologic diagnosis of renal allograft rejection: the Banff working classification of kidney transplant pathology. *Kidney Int* 1993; 44(2): 411-22.
- 205 Shimizu T, Tanabe T, Shirakawa H, Omoto K, Ishida H, Tanabe K. Acute vascular rejection after renal transplantation and isolated v-lesion. *Clin Transplant* 2012; 26(24): 2-8.
- 206 Dinarello CA, Fantuzzi G. Interleukin-18 and host defense against infection, *J Infect Dis* 2003; 187 (Supl. 2): 370–84.
- 207 Sugawara S, Uehara A, Nochi T, Yamaguchi T, Ueda H, Sugiyama A, Hanzawa K, Kumagai K, Okamura H, Takada H. Neutrophil proteinase 3-mediated induction of bioactive IL-18 secretion by human oral epithelial cells. *J Immunol* 2001; 167(11): 6568-75.
- 208 Nakanishi K, Yoshimoto T, Tsutsui H, Okamura H. Interleukin-18 regulates both Th1 and Th2 responses. *Annu Rev Immunol* 2001; 19: 423-74.
- 209 Dinarello CA: IL-18: A TH1-inducing, proinflammatory cytokine and new member of the IL-1 family. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103: 11-24.
- 210 Reddy P. Interleukin-18: recent advances. *Curr Opin Hematol* 2004; 11: 405-10
- 211 Dinarello CA, Novick D, Rubinstein M, Lonnemann G. Interleukin 18 and interleukin binding protein: possible role immunosuppression of chronic renal failure. *Blood Purif* 2003; 21(3): 258-70.
- 212 Dudley J, Simeoni E, Fleury S, Li J, Pagnotta M, Pascual M, Segesser LK and Giuseppe Vassalli G. Gene transfer of interleukin-18-binding protein attenuates cardiac allograft rejection. *Transpl Int* 2007; 20(5): 460–6.
- 213 Striz I, Krasna E, Honsova E, Lacha J, Petrickova K, Jaresova M, et al. Interleukin 18 (IL-18) upregulation in acute rejection of kidney allograft. *Immunology Letters* 2005; 99: 30–5.
- 214 Spiridon C, Nikaein A, Lerman M, Hunt J, Dickerman R, Mack M. CD30, a marker to detect the high-risk kidney transplant recipients. *Clin Transplant* 2008; 22(6): 765-9.
- 215 López-Hoyos M, San Segundo D, Benito MJ, Fernández-Fresnedo G, Ruiz JC, Rodrigo E, et al. Association Between Serum Soluble CD30 and Serum Creatinine Before and After Renal Transplantation. *Transplantation Proceedings* 2008; 40: 2903–5.

- 216 Kovac J, Arnol M, Vidan-Jeras B, Bren AF, Kandus A. Does pretransplant soluble CD30 serum concentration affect deceased-donor kidney graft function 3 years after transplantation? *Transplant Proc* 2008; 40(5): 1357-61.
- 217 Wang D, Wu GJ, Wu WZ, Yang SL, Chen JH, Wang H, et al. Pre- and post-transplant monitoring of soluble CD30 levels as predictor of acute renal allograft rejection. *Transpl Immunol* 2007; 17(4): 278-82.
- 218 Kjeldsen L, Johnsen AH, Sengelov H, Borregaard N. Isolation and primary structure of NGAL, a novel protein associated with human neutrophil gelatinase. *J Biol Chem* 1993; 268: 10425–32
- 219 Schmidt-Ott KM, Mori K, Li JY, et al. Dual action of neutrophil gelatinase-associated lipocalin. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18(2): 407-13.
- 220 Nielsen BS, Borregaard N, Bundgaard JR, et al. Induction of NGAL synthesis in epithelial cells of human colorectal neoplasia and inflammatory bowel diseases. *Gut* 1996; 38: 414–20.
- 221 Allen RA, Erickson RW, Jesaitis AJ. Identification of a human neutrophil protein of Mr 24 000 that binds N-formyl peptides: co-sedimentation with specific granules. *Biochim Biophys Acta* 1989; 991: 123–33.
- 222 Sengelov H, Boulay F, Kjeldsen L, et al. Subcellular localization and translocation of the receptor for N-formylmethionyl leucylphenylalanine in human neutrophils. *Biochem J* 1994; 299: 473-9.
- 223 De-xiu BU, Hemdahl AL, Gabrielsen A, et al. Induction of neutrophil gelatinase-associated lipocalin in vascular injury via activation of nuclear factor-kappaB. *Am J Pathol* 2006; 169(6): 2245–53.
- 224 Hraba-Renevey S, Turler H, Kress M, et al. SV40-induced expression of mouse gene 24p3 involves a post-transcriptional mechanism. *Oncogene* 1989; 4: 601–8.
- 225 Triebel S, Blaser J, Reinke H, Tschesche HA. 25 kDa alpha 2-microglobulin-related protein is a component of the 125 kDa form of human gelatinase. *FEBS Lett* 1992; 314: 386–8.
- 226 Yan L, Borregaard N, Kjeldsen L, Moses MA. The high molecular weight urinary matrix metalloproteinase (MMP) activity is a complex of gelatinase B/MMP-9 and neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL). Modulation of MMP-9 activity by NGAL. *J Biol Chem* 2001; 276: 37258–65.
- 227 Tschesche H, Zolzer V, Triebel S, Bartsch S. The human neutrophil lipocalin supports the allosteric activation of matrix metalloproteinases. *Eur J Biochem* 2001; 268: 1918–28.
- 228 Flo TH, Smith KD, Sato S, et al. Lipocalin 2 mediates an innate immune response to bacterial infection by sequestering iron. *Nature* 2004; 432: 917–21.
- 229 Flower DR. The lipocalin protein family: a role in cell regulation. *FEBS Lett* 1994; 354: 7–11.
- 230 Gwira JA, Wei F, Ishibe S, et al. Expression of neutrophil gelatinase-associated lipocalin regulates epithelial morphogenesis in vitro. *J Biol Chem* 2005; 280: 7875–82.
- 231 Cowland JB, Borregaard N. Molecular characterization and pattern of tissue expression of the gene for neutrophil gelatinase-associated lipocalin from humans. *Genomics* 1997; 45: 17–23.
- 232 Cowland JB, Muta T, Borregaard N. IL-1beta-specific up-regulation of neutrophil gelatinase-associated lipocalin is controlled by IkappaB-zeta. *J Immunol* 2006; 176: 5559–66.
- 233 Mori K, Lee HT, Rapoport D et al. Endocytic delivery of lipocalin-iron complex rescues the kidney from ischemia-reperfusion injury. *J Clin Invest* 2005; 115: 610-21.
- 234 Mishra J, Ma Q, Kell C. Kidney NGAL is a novel early marker of acute renal injury following transplantation. *Pediatr Nephrol* 2006; 21: 856-63.

- 235 Parikh CR, Jani A, Mishra J. Urine NGAL and IL-18 are predictive biomarkers for delayed graft function following kidney transplantation. *Am J Transplant* 2006; 6: 1639-45.
- 236 Herget-Rosenthal S, Marggraf G, Husing J. Early detection of acute renal failure by serum cystatin C. *Kidney Int* 2004; 6: 1115.
- 237 Malyszko JJS. Malyszko JS, Bachorzewska-Gajewska H, Poniatowski B, Dobrzycki S, Mysliwiec M. Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin Is a New and Sensitive Marker of Kidney Function in Chronic Kidney Disease Patients and Renal Allograft Recipients. *Transplantation Proceedings* 2009; 41(1): 158–61.
- 238 Coll E, Botey A, Alvarez L, Poch E, Quinto L, Saurina A, Vera M, Piera C, Darnell A. Serum sistatin C as a new marker for non-invasive estimation of glomerular filtration rate and as a marker for early renal impairment. *Am J of Kidney Diseases* 2000; 36: 29-34.
- 239 Laterza OF, Price CP, Scott MG. Sistatin C: An improved estimator of glomerular filtration rate? *Clin Chem* 2002; 48: 699-707.
- 240 Randers E, Erlandsen EJ. Serum sistatin C as an endogenous marker of the renal function—review. *Clin Chem Lab Med* 1999; 37: 389-95.
- 241 Erlandsen EJ, Randers E, Kristensen JH. Reference intervals for serum Sistatin C and serum creatinine in adults. *Clin Chem Lab Med* 1998; 36: 393-97.
- 242 Uzun H, Özmen Keleş M, Ataman R, Aydın S, Kalender B, Uslu E, et al. Serum sistatin C level as a potentially good marker for impaired kidney function. *Clin Biochemistry* 2005; 38: 792-98.
- 243 Filler G, Bökenkamp A, Hofmann W, Bricon TL, Martinez- Bru C, Grubb A. Sistatin C as a marker of GFR- history, indications, and future research. *Clin Biochemistry* 2005; 38: 1-8.
- 244 Cimerman N, Brguljan PM, Krasovec M, Suskovic S, Kos J. Twenty- four hour variations of sistatin C and total cysteine proteinase inhibitory activity in sera from healthy subjects. *Clin Chim Acta* 2000; 291: 89-95.
- 245 Visvardis G, Griveas I, Zilidou R, Papadopoulou D, Mitsopoulos E, Kyriklidou P, Manou E, Ginikopoulou E, Meimaridou D, Pavlitou A, Sakellariou G. Glomerular filtration rate estimation in renal transplant patients based on serum cystatin-C levels: comparison with other markers of glomerular filtration rate. *Transplant Proc* 2004; 36: 1757-9
- 246 Newman DJ, Thakkar H, Edwards RG. Serum cystatin C measured by automated immunoassay : a more sensitive marker of changes in GFR than serum creatinine. *Kidney Int* 1995; 47(1): 312-8.
- 247 Newman D. More on cystatin C. *Clin Chem* 1999; 45(5): 718-9.
- 248 Oberbauer R, Nenov V, Weidekamm C, Haas M, Szekeres T, Mayer G. Reduction in mean glomerular pore size coincides with the development of large shunt pores in patients with diabetic nephropathy. *Exp Nephrol* 2001; 9(1): 49-53.
- 249 Mussab M, Ruzzante N, Varognolo M, Plebani M. Quantitative automated particleenhanced immunonepholemetric assay for the routanary measurement of human cystatin C. *Clin Chem Lab Med* 1998; 36(11): 859-65.
- 250 Bokenkamp A, Domantezki M, Zinck R, Schumann G. Cystatin C, serum concentrations underestimate glomerular filtration rate in renal transplant recipient. *Clin Chem* 1999; 45(10): 1866-8.
- 251 Mares J, Stejskal D, Vavrousková J, Urbánek K, Herzig R, Hlustík P. Use of cystatin C determination in clinical diagnostics. *Biomed Pap Med* 2003; 147(2): 177-80.
- 252 Grubb A. Diagnostic value of analysis of Cystatin C and protin HC in biological fluids. *Clin*

Nephrology 1992; 38: 20–7).

- 253 Risch L, Herklotz R, Blumberg A, Huber AR. Effects of glucocorticoid immunosuppression on serum sistatin C concentration in renal transplant patients. Clin Chem 2001; 47: 2055-9).
- 254 Randers E, Krue S, Erlandsen EJ, Danielsen H, Hansen LG. Reference interval for serum sistatin C in children. Clin Chem 1999; 45: 1856-8.
- 255 Filler G, Priem F, Lepage N, Sinha P, Vollmer I, Clark H, et al. Beta-trace protein, cystatin C, beta(2)-microglobulin, and creatinine compared for detecting impaired glomerular filtration rates in children. Clin Chem 2002; 48(5): 729-36.
- 256 Stickler D, Cole B, Hock K, Hruska KA, Scott MG. Correlation of plasma concentrations of cystation C and creatinine to inulin clearance in a pediatric population. Clin Chem 1998; 44: 1334-8.
- 257 Woitas RP, Stoffel-Wagner B, Poege U, Schiedermaier P, Spengler U, Sauerbruch T. Low-molecular weight proteins as markers for glomerular filtration rate. Clin Chem 2001; 47(12): 2179-80.
- 258 Uhlmann EJ, Hock KG, Issitt C, Sneeringer MR, Cervelli DR, Gorman RT, Scott MG. Reference intervals for plasma cystatin C in healthy volunteers and renal patients, as measured by the Dade Behring BN II System, and correlation with creatinine. Clin Chem 2001; 47(11): 2031-3.
- 259 Hariharan S, Kasiske B, Matas A, Cohen A, Harmon W, Rabb H. Surrogate markers for long-term renal allograft survival. Am J Transplant 2004; 4(7): 1179-83.
- 260 Yıldız N, Çalışkan S, Kabasakal L, Sever L, Arısoy N. Sistatin C: böbrek işlevleri azalmakta olan çocuklarda glomerüler filtrasyon hızı ölçümünde daha yararlı bir değişken olabilir mi? Türk Ped Arş 2011; 46: 118-23.
- 261 Koçak H, Öner Y, İyidoğan I, Gürdöl F, Koçak T, Nane I, Genç S. Cystatin-C and creatinine as indices of glomerular filtration rate in the immediate follow-up of renal transplant patients. Clin Exp Med 2005; 5: 14–9
- 262 Herget-Rosenthal S, Pietruck F, Volbracht L. Serum cystatin C a superior marker of rapidly reduced glomerular filtration after unnephrectomy in kidney donors compared to creatinine. Clin Nephrol 2005; 64(1):41-6.
- 263 Ahlstrom A, Tallgren M, Peltanen S, Pettila V. Evaluation and predictive power of serum cystatine C in acute renal failure. Clin Nephrol 2004; 62(5): 344-50.
- 264 Erek E, Süleymanlar G. İdrar Analizi Ve Böbrek Fonksiyonlarının İncelenmesi. İlçin G, Biberoglu K, Süleymanlar G, Ünal S. İç Hastalıkları Cilt 1, 2.Baskı: 2005; 1233-51.
- 265 Champe PC, Harvey RA, Ferrier DR. Çeviri Editörü: Ulukaya E. Lippincott's Illustrated Reviews Serisinden: Biyokimya, 3. Baskı: 2007; 275-88.
- 266 Burtis CA, Ashwood ER. Tietz Fundamentals of Clinical Chemistry. Saunders Company, Türkçesi. Palme Yayıncılık 2005.
- 267 Hosgood SA, Barlow AD, Johari Y, Bankart MJ, and Nicholson ML. Early Graft Function Defined by Area Under the Curve Serum Creatinine 7 Days Post-Transplant in a Series of Live Donor Kidney Transplantation. Journal of Surgical Research 2011; 171: 838–43.
- 268 Finney H, Bates CJ, Price CP. Plasma sistatin C determinations in healthy elderly population. Arch Gerontol Geriatr 1999; 29: 75-94.
- 269 Levey AS, Greene T, Beck GJ, Caggiula AW, Kusek JW, Hunsicker LG, Klahr S. Dietary protein restriction and the progression of chronic renal disease; What have all of the result of the

- MDRD study shown? *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 2426-39.
- 270 Mussap M, Vestra MD, Fioretto P, Saller A, Varagnolo M, Nosadini R, Plebani M. Sirtatin C is a more sensitive marker than creatinine for the estimation of GFR in type 2 diabetic patients, *Kidney Int* 2002; 61: 1453-61
 - 271 Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976; 16: 31-4.
 - 272 Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. *Ann of Int Med* 1999; 130: 461-70.
 - 273 Noortgate NJVD, Janssens WH, Delanghe JR, Afschrift MB, Lameire NH. Serum sirtatin C concentration compared with other markers of glomerular filtration rate in the old old. *Am Geriatrics Society* 2002; 1278-82.
 - 274 Chudleigh RA, Ollerton RL, Dunseath G, Peter R, Harvey JN, Luzio S, Owens DR. Use of cystatin C-based estimations of glomerular filtration rate in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2009; 52: 1274-8.
 - 275 Schiel R, Heinrich S, Steiner T, Ott U, Stein G. Post-transplant diabetes mellitus: risk factors, frequency of transplant rejections and long-term prognosis. *Clin Exp Nephrol* 2005; 9: 164-9.
 - 276 Oberbauer R. Biomarkers—A Potential Route for Improved Diagnosis and Management of Ongoing Renal Damage. *Transplantation Proceedings* 2008; 40: 44-7.
 - 277 Süsal C, Pelzl S, Döhler B, Opelz G. Identification of highly responsive kidney transplant recipients using pretransplant soluble CD 30. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13(6): 1650-6.
 - 278 Devarajan P. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL): A new marker of kidney disease. *Scand J Clin Lab Invest* 2008; 241: 89-94.
 - 279 White C, Akbari A, Hussain N, Dinh L, Filler G, Lepage N, Knoll GA. Estimating Glomerular Filtration Rate in Kidney Transplantation: A Comparison between Serum Creatinine and Cystatin C-Based Methods. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 3763-70
 - 280 Zahran A, Qureshi M and Shoker A. Comparison between creatinine and cystatin C-based GFR equations in renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22: 2659-68.
 - 281 Braun WE. Update On Kidney Transplantation: Increasing Clinical Success, Expanding Waiting Lists. *Cleveland Clinic Journal Of Medicine* 2002; 69(6): 501-4.
 - 282 Süleymanlar G, Seyahi N, Altıparmak MR ve Serdengeçti K. Türkiye’de Renal Replasman Tedavilerinin Güncel Durumu: Türk Nefroloji Derneği Kayıt Sistemi 2009 Yılı Rapor Özeti. *Turk Neph Dial Transpl* 2011; 20 (1): 1-6.
 - 283 Mjörnstedt L, Sørensen SS, von Zur Mühlen B, Jespersen B, Hansen JM, Bistrup C, et al. Improved Renal Function After Early Conversion From a Calcineurin Inhibitor to Everolimus: a Randomized Trial in Kidney Transplantation. *Am J Transplant* 2012; 1600-43
 - 284 Odutayo A, Cherney D. Cystatin C and Acute Changes in Glomerular Filtration Rate. *Clin Nephrol* 2012; 78(1): 64-75.
 - 285 Kuan T, Hossain M, Surman J, El Hahas AM and Haylor J. GFR prediction using the MDRD and Cockcroft and Gault equations in patients with end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20(11): 2394-401.
 - 286 Larsson A, Malm J, Grubb A and Hansson LO. Calculation of glomerular filtration rate expressed in mL/min from plasma cystatin C values in mg/L. *Scand J Clin Lab Invest* 2004; 64(1): 25-30.

- 287 Pöge U, Gerhardt T, Stoffel-Wagner B, Palmedo H, Klehr HU, Sauerbruch T and Woitas RP. Cystatin C-based calculation of glomerular filtration rate in kidney transplant recipients. *Kidney Int* 2006; 70: 204–10.
- 288 Bargnoux AS, Serval AC, Piéroni L, Dupuy AM, Badiou S, Garrigue V, et al. Accuracy of GFR Predictive Equations in Renal Transplantation: Validation of a New Turbidimetric Cystatin C Assay on Architect c8000. *Clin Biochem* 2012; 45(1-2): 151-3.
- 289 Bargnoux AS, Cavalier E, Cristol JP, Simon N, Dupuy AM, Garrigue V, Badiou S, Delanaye P, Mourad G. Cystatin C is a reliable marker for estimation of glomerular filtration rate in renal transplantation: validation of a new turbidimetric assay using monospecific sheep antibodies. *Clin Chem Lab Med* 2011; 49(2): 265-709.
- 290 Lesley A, Schmid CH, Tighiouart H, Eckfeldt JH, Feldman HI, Greene T, Kusek JW, Manzi J, Lente FV, Zhang YL, Coresh J and Levey AS. *N Engl J Med* 2012; 367: 20-9.
- 291 Liu Z, Wang LX, Wang FL, Qin WJ, Zhang G, Wang H, Yuan JL. Significance of sequential monitoring of serum IL-18 in renal allograft recipients. 2008; 24(11): 1082-3.
- 292 Siew ED, Ikizler TA, Gebretsadik T, Shintani A, Wickersham N, Bossert F, Peterson JF, et al. Elevated Urinary IL-18 Levels at the Time of ICU Admission Predict Adverse Clinical Outcomes. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5: 1497–505.
- 293 Halawa A. The early diagnosis of acute renal graft dysfunction: a challenge we face. The role of novel biomarkers. *Ann Transplant* 2011; 16(1): 90-8.
- 294 Kim CD, Ryu HM, Choi JY, Choi HJ, Cho JH, et al. Association of G-137C IL-18 promoter polymorphism with acute allograft rejection in renal transplant recipients. *Transplantation* 2008; 86(11): 1610-4.
- 295 Süsal C, Döhler B, Sadeghi M, Salmela KT, Weimer R, Zeier M and Opelz G. Posttransplant sCD30 as a predictor of kidney graft outcome. *Transplantation* 2011; 91(12): 1364-9
- 296 Platt RE, Wu KS, Poole K, Newstead CG and Clark B. Soluble CD30 as a prognostic factor for outcome following renal transplantation. *J Clin Pathol* 2009; 62(7): 662-3.
- 297 Kovac J, Arnol M, Vidan Jeras B, Bren AF and Kandus A. Pretransplant soluble CD30 serum concentration does not affect kidney graft outcomes 3 years after transplantation. *Transplant Proc* 2010; 42(10): 4043-6.
- 298 Halim MA, Al-Otaibi T, Al-Muzairai I, Mansour M, Tawab KA, Awadain WH, et al. Serial soluble CD30 measurements as a predictor of kidney graft outcome. *Transplant Proc* 2010; 42(3):801-3.
- 299 Zheng J, Ding X, Tian X, Jin Z, Pan X, Yan H, et al. Assessment of different biomarkers provides valuable diagnostic standards in the evaluation of the risk of acute rejection. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)* 2012; 20: 1-7
- 300 Cervelli C, Fontecchio G, Scimitarra M, Azzarone R, Famulari A, Pisani F, et al. Evaluation of serum sCD30 in renal transplantation patients with and without acute rejection. *Transplant Proc* 2009; 41(4): 1159-61
- 301 Süsal C, Opelz G. Posttransplant sCD30 as a biomarker to predict kidney graft outcome. *Clin Chim Acta* 2012; 413(17-18): 1350-3.
- 302 Bataille A, Abbas S, Semoun O, Bourgeois E, Marie O, Bonnet F, et al. Plasma Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin in Kidney Transplantation and Early Renal Function Prediction. *Transplantation* 2011; 92: 1024–30.
- 303 Kusaka M, Kuroyanagi Y, Mori T, Nagaoka K, Sasaki H, Maruyama T, et al. Serum neutrophil

- gelatinase-associated lipocalin as a predictor of organ recovery from delayed graft function after kidney transplantation from donors after cardiac death. *Cell Transplant* 2008; 17(1-2): 129-34
- 304 Heyne N, Kemmner S, Schneider C, Nadalin S, Konigsrainer A and Hans-Ulrich Haring HU. Urinary Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin Accurately Detects Acute Allograft Rejection Among Other Causes of Acute Kidney Injury in Renal Allograft Recipients. *Transplantation* 2012; 93: 1252-7..
 - 305 Haase M, Haase-Fielitz A, Bellomo R, Mertens PR. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a marker of acute renal disease. *Curr Opin Hematol* 2010; 22.
 - 306 Devarajan P. Review: Neutrophil gelatinase-associated lipocalin: A troponin-like biomarker for human acute kidney injury. *Nephrology* 2010; 15: 419–28.
 - 307 Giasson J, Li GH, Chen Y. Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL) as a New Biomarker for Non - Acute Kidney Injury (AKI) Diseases. *Inflamm Allergy Drug Targets* 2011; 10(4):272-82. Review.
 - 308 Liu J. Evaluation of serum cystatin C for diagnosis of acute rejection after renal transplantation. *Transplant Proc* 2012; 44(5): 1250-3.
 - 309 Waikar SS, Bonventre JV. Biomarkers for the diagnosis of acute kidney injury. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2007; 16(6): 557-64.
 - 310 Trof RJ, Di Maggio F, Leemreis J, Groeneveld AB. Biomarkers of acute renal injury and renal failure. *Shock* 2006; 26(3): 245-53.
 - 311 Ishikawa A, Flechner SM, Goldfarb DA, Myles JL, Modlin CS, Boparai N, et al. Significance of Serum Creatinine Pattern and Area Under the Creatinine Versus Time Curve During the First Acute Renal Transplant Rejection. *Transplantation Proceedings* 2000; 32: 781–3.
 - 312 Hall IE, Yarlagadda SG, Coca SG, Wang Z, Doshi M, Devarajan P, Han WK, Marcus RJ, and Parikh CR. IL-18 and Urinary NGAL Predict Dialysis and Graft Recovery after Kidney Transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21: 189–97.
 - 313 Abassi Z, Sagi O, Armaly Z, Bishara B. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NAGL): a novel biomarker for acute kidney injury. *Harefuah* 2011;150(2): 111-6.
 - 314 Coca SG, Yalavarthy R, Concato J, Parikh CR. Biomarkers for the diagnosis and risk stratification of acute kidney injury: a systematic review. *Kidney Int.* 2008 May;73(9):1008-16.
 - 315 Koyner JL, Vaidya VS, Bennett MR, Ma Q, Worcester E, Akhter SA, et al. Urinary Biomarkers in the Clinical Prognosis and Early Detection of Acute Kidney Injury. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5: 2154–65.
 - 316 Kumaresan R, Giri P. A Comparison of Serum Cystatin C and Creatinine with Glomerular Filtration Rate in Indian Patients with Chronic Kidney Disease. *Oman Medical Journal* 2011; 26(6): 421-5.
 - 317 Hall IE, Doshi MD, Reese PP, Marcus RJ, Thiessen-Philbrook H and Parikh CR. Association between Peritransplant Kidney Injury Biomarkers and 1-Year Allograft Outcomes. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012; 7: 1224–33.
 - 318 Bolignano D, Lacquaniti A, Coppolino G, Campo S, Arena A, Buemi M. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin reflects the severity of renal impairment in subjects affected by chronic kidney disease. *Kidney Blood Press Res* 2008; 31(4): 255-8.
 - 319 Nickolas TL, Barasch J, Devarajan P. Biomarkers in acute and chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2008; 17(2): 127-32.
 - 320 Lima JR, Salgado JV, Ferreira TC, Oliveira MI, Santos AM and Filho NS. Cystatin C and

- inflammatory markers in kidney transplant recipients. *Rev Assoc Med Bras* 2011; 57(3): 347-52.
- 321 Locka EA and Bonventre JV. Biomarkers In Translation; Past, Present and Future. *Toxicology* 2008; (245): 163–6.
- 322 Ampatzidou F, Koutsogiannidis CP, Ananiadou O, Liosi M, Asteri T and Drossos G. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin as emerging biomarker of acute renal failure in renal transplant patient after coronary artery bypass surgery. *J Cardiovasc Surg (Torino)*, 2012 Jan 17.
- 323 Alachkar N. Serum And Urinary Biomarkers In Acute Kidney Transplant Rejection. *Reviews. Néphrologie & Thérapeutique* 2012; 8: 13–19.
- 324 Hall IE and Parikh CR. Human Models to Evaluate Urinary Biomarkers of Kidney Injury. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5: 2141–3.