



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

**RENAL TRANSPLANT ALICILARINDA GREFT FONKSİYON
BELİRTECİ OLARAK SERUMDA TNF- α , sTNFR I, sTNFR II,
IL-18, IL-6, sVCAM-1, sICAM-1, CRP, SİSTATİN C VE
KREATİNİN DÜZEYLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Deniz BUDAK

Antalya, 2013



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

**RENAL TRANSPLANT ALICILARINDA GREFT FONKSİYON
BELİRTECİ OLARAK SERUMDA TNF- α , sTNFR I, sTNFR II,
IL-18, IL-6, sVCAM-1, sICAM-1, CRP, SİSTATİN C VE
KREATİNİN DÜZEYLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Deniz BUDAK

Tez Danışmanı: Prof.Dr. Gültekin YÜCEL

“Kaynakça gösterilerek tezimden yararlanılabilir ”

Antalya, 2013

**Bu çalışma Akdeniz Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Yönetim
Birimi tarafından 2010.04.0103.024 Proje No ile desteklemiştir.**

TEŞEKKÜR

Tez çalışmam esnasında bana her konuda destek veren değerli danışman hocam Prof.Dr. Gültekin YÜCEL'e, tez çalışmamı yapabilmem için bana tüm olanakları sağlayan Prof.Dr. S.Halide AKBAŞ'a, Akdeniz Üniversitesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı'ndaki eğitimim süresince yetişmemde emeği geçen değerli hocalarım Prof.Dr. Tomris ÖZBEN TOMASI, Prof. Dr. Saadet GÜMÜŞLÜ, Prof.Dr. Yakup ALICIGÜZEL, Prof.Dr. Akın YEŞİLKAYA, Prof.Dr. Aslı BAYKAL ATAMAN, Prof.Dr. Mutay ASLAN, Prof.Dr. Sebahat ÖZDEM, Yrd.Doç.Dr. Dicle KİPMEN KORGUN'a,

Tez çalışmam esnasında katkılarından dolayı değerli hocam Prof.Dr. Gültekin SÜLEYMANLAR ve Uzm.Dr. Vural Taner YILMAZ'a,

Tez çalışmamın her aşamasında bana yardımcı olan Dr. Havva UÇAR, Hatice ÇELİK, Merkez Laboratuvarı ve Nefroloji Bilim Dalı Organ Nakli Ünitesi'nde büyük özveri ile çalışan arkadaşlarıma,

Asistanlığım süresince her konuda yardımlarını esirgemeyen Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı'nda beraber çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma

en içten teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
Simgeler ve Kısaltmalar Dizini	v
Şekiller Dizini	vii
Tablolar Dizini	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Böbreklerin Anatomisi	3
2.1.1. Nefronun yapısı	5
2.2. Glomerüler Filtrasyon	6
2.2.1. Renal klerens	6
2.2.2. Kreatinin	7
2.2.3. Cockcroft ve Gault formülü	9
2.2.4. Böbrek hastalığında diyet modifikasyonu çalışması	10
2.2.5. The Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration formülü	10
2.2.6. Glomerüler filtrasyon hızının normal değerleri ve varyasyonları	11
2.3. Akut Böbrek Yetmezliği	11
2.4. Kronik Böbrek Yetmezliği	11
2.5. Son Dönem Böbrek Yetmezliği Olan Hastalar İçin Tedavi Seçenekleri	12
2.6. Böbrek Nakli	13
2.6.1. Canlı vericiden yapılan naklin avantajları	13
2.6.2. Dezavantajları	14
2.6.3. Verici adayı olmayı engelleyen durumlar	14
2.7. Böbrek Naklinde İmmünoloji	14
2.8. Allogreft Rejeksiyon Tipleri	16
2.8.1. Hiperakut rejeksiyon	16
2.8.2. Akut rejeksiyon	16
2.8.2.1. Hücre aracılı akut rejeksiyon	16
2.8.2.2. Antikor aracılı akut rejeksiyon	17
2.9. Kronik Allogreft Nefropatisi	18
2.10. Böbrek Nakli Sonrası İlk Hafta	18
2.10.1. İyi greft fonksiyonu (Immediate Graft Function - IGF)	18
2.10.2. Yavaş greft fonksiyonu (Slow Graft Function - SGF)	18
2.10.3. Gecikmiş greft fonksiyonu (Delayed Graft Function - DGF)	19
2.11. Böbrek Naklinde İmmünsupresif Tedavi	19
2.11.1. Kalsinörin inhibitörleri	20

2.11.1.1. Siklosporin A (CSA)	20
2.11.1.2. Takrolimus (FK506)	20
2.11.2. Anti-metabolitler	21
2.11.2.1. Azatiyoprin	21
2.11.2.2. Mikofenolat mofetil/mikofenolik asit (MMF/MFA)	21
2.11.3. Kortikosteroidler	21
2.11.3.1. Prednizon, metil-prednizolon	21
2.11.4. mTOR inhibitörleri	22
2.11.4.1. Sirolimus – RAPA	22
2.11.4.2. Everolimus	22
2.11.5. Poliklonal antikorlar	22
2.11.5.1. Anti timosit globulin (ATG)	22
2.11.5.2. Intra venöz immünglobulin (IVIG)	23
2.11.6. Monoklonal antikorlar	23
2.11.6.1. Muromonab-CD3 (OKT3)	23
2.11.6.2. Basiliksimab ve Daklizumab	23
2.12. Sistatin C	24
2.12.1. Sistatin C - bazlı glomeruler filtrasyon hız hesaplamaları	26
2.13. C Reaktif Protein	27
2.14. Tümör nekrozis faktör alfa ve solubl reseptörleri	28
2.15. İnterlökin – 18	32
2.16. İnterlökin – 6	33
2.17. İmmünglobulin süper ailesi	35
2.17.1. İntersellüler adezyon molekülü-1 (CD54)	35
2.17.2. Vasküler hücre adezyon molekülü-1 (CD106)	36
3. GEREÇ VE YÖNTEM	37
3.1. Hasta Grubu	37
3.1.1. Dışlama kriterleri	37
3.1.2. Değerlendirme ve izlem sırasında kullanılan parametreler	38
3.2. Serum Toplanması	39
3.3. Kimyasal Malzemeler	39
3.4. Kullanılan Cihazlar	39
3.5. Yöntemler	40
3.5.1. Kreatinin	40
3.5.2. Sistatin C	40
3.5.3. C-reaktif protein	40
3.5.4. Tümör nekrozis faktör alfa	41
3.5.5. Soluble tümör nekrozis faktör reseptör I	41
3.5.6. Soluble tümör nekrozis faktör reseptör II	41
3.5.7. İnterlökin-18	41

3.5.8. İnterlökin-6	41
3.5.9. Soluble intersellüler adezyon molekülü-1	41
3.5.10. Soluble vasküler hücre adezyon molekülü-1	42
3.6. İstatistiksel Analiz	42
4. BULGULAR	43
4.1. Tüm Hasta Serum Seviyeleri	46
4.2. Tüm Hasta Tahmini Glomeruler Filtrasyon Hız Hesaplamaları	49
4.3. Tüm Hasta Serum Seviyeleri Ve Tahmini Glomeruler Filtrasyon Hız Hesaplamalarının Korelasyon Bulguları	51
4.4. SGF Grubunun Serum Seviyeleri	56
4.5. SGF Grubu Tahmini Glomeruler Filtrasyon Hız Hesaplamaları	59
4.6. IGF Grubu Serum Seviyeleri	60
4.7. IGF Grubu Takiplerinde Tahmini Glomeruler Filtrasyon Hız Hesaplamaları	63
4.8. R+HG Serum Seviyeleri	65
4.9. R+HG Tahmini Glomeruler Filtrasyon Hız Hesaplamaları	67
4.10. R-HG Serum Seviyeleri	68
4.11. R-HG Tahmini Glomeruler Filtrasyon Hız Hesaplamaları	71
4.12. İyi Greft Fonksiyonu, İyi Greft Fonksiyonu Olmayan Hasta Gruplarının Grafikleri	73
4.13. Rejeksiyon Geçirmiş Ve Rejeksiyon Geçirmemiş Hasta Gruplarının Grafikleri	80
4.14. ROC Analizi	86
5. TARTIŞMA	91
6. SONUÇLAR	112
7. ÖZET	114
8. ABSTRACT	116
9. KAYNAKLAR	118

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ABY	Akut böbrek yetmezliği
AFP	Akut faz protein
ATG	Anti timosit globulin
ATN	Akut tübüler nekroz
ATP	Adenozin trifosfat
BUN	Kan üre nitrojeni
C&G	Cockgrouft-Gault
CAN	Kronik allogreft nefropatisi
Ccr	Kreatinin klerensi
CDC	Kompleman bağımlı sitotoksiste
CKD-EPI	Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
CMV	Cytomegalovirus
CRP	Serum C-reaktif protein
CSA	Siklosporin A
Cyc C	Sistatin C
Da	Dalton
DGF	Delayed Graft Function (Gecikmiş Greft Fonksiyonu)
FADD	Fas assosiye ölüm domain
FKBP-12	Takrolimus bağlayan spesifik bir protein-12
GFH	Glomerüler filtrasyon hızı
GM-CSF	Granülosit-makrofaj uyarıcı faktör
HD	Hemodiyaliz
HLA	Human Leukocyte Antigen (İnsan Lökosit Antijen)
ICE	İntrasellüler sistein proteaz
IFN- α	İnterferon-alfa
IFN- γ	İnterferon-gamma
IGF	Immediate Graft Function (İyi Greft Fonksiyonu)
IGF-HG	İyi greft fonksiyonu hasta grubu
IgM	İmmünglobulin M
IL-6	İnterleukin-6
IVIG	Intra venöz immünglobulin
İMPDH	İnozin monofosfat dehidrogenaz enzimi
K/DOQI	Kidney Disease Outcomes Quality Initiative
KBY	Kronik böbrek yetmezliği

KDIGO	Kidney Disease Improving Global Outcome
LFA-1	Leukocyte Function Associated Antigen
LPS	Lipopolisakkarit
MDRD	The Modification of Diet in Renal Disease (Böbrek hastalığında diyet modifikasyonu çalışması)
MFA	Mikofenolik asit
MHC	Major histokompatibilite kompleksleri
MMF	Mikofenolat mofetil
mTOR	Mammalian target of rapamycin
NF-AT	Nuclear factor of activated T cells (Aktive T hücreleri nükleer faktörü)
NK	Doğal öldürücü lenfositler
NKF-KDOQI	National Kidney Foundation
NFκB	Nükleer faktör kapa beta
NÖ	Nakil öncesi
NS	Nakil sonrası
PD	Periton diyaliz
PLA2	Fosfolipaz A2
R+HG	Akut rejeksiyon geçirmiş hasta grubu
R-HG	Akut rejeksiyon geçirmemiş hasta grubu
ROC	Receiver Operating Characteristic
SDBY	Son dönem böbrek yetmezliği
SGF	Slow Graft Function (Yavaş Greft Fonksiyonu)
SGF-HG	Yavaş greft fonksiyonu hasta grubu
SPSS	Statistical Package for Social Sciences
Tc	Sitotoksik T hücreleri
TGF	Tümör Büyüme Faktörü
Th	Yardımcı T lenfosit
TNF-α	Tümör nekrosis faktör alfa
TNFR I	Tip 1 TNF reseptörü
TNFR II	Tip 2 TNF reseptörü
TRADD	TNF reseptör assosiye ölüm domain
TRAF-2	TNF reseptör assosiye faktör 2
VLA	Very Late Antigen

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Sekil</u>	<u>Sayfa</u>
2.1. Böbrek anatomisi	4
2.2. Böbreğin arter ve venleri	4
2.3. Nefronun yapısı	5
2.4. Kreatinin sentezi	7
2.5. Hücre içi sinyal yolları	29
4.1. IGF, SGF ve R+HG'larının NÖ ve NS 7.gün, 1.ay, 3.ay kreatinin serum değerleri (ortalama±standart hata)	73
4.2. IGF, SGF ve R+HG'larının NÖ ve NS 7.gün, 1.ay, 3.ay sistatin C serum değerleri (ortalama±standart hata)	73
4.3. IGF, SGF ve R+HG'larının NÖ ve NS 7.gün, 1.ay, 3.ay CRP serum değerleri (ortalama±standart hata)	74
4.4. IGF, SGF ve R+HG'larının NÖ ve NS 7.gün, 1.ay, 3.ay TNF-α serum değerleri (ortalama±standart hata)	74
4.5. IGF, SGF ve R+HG'larının NÖ ve NS 7.gün, 1.ay, 3.ay sTNFR I serum değerleri (ortalama±standart hata)	75
4.6. IGF, SGF ve R+HG'larının NÖ ve NS 7.gün, 1.ay, 3.ay sTNFR II serum değerleri (ortalama±standart hata)	75
4.7. IGF, SGF ve R+HG'larının NÖ ve NS 7.gün, 1.ay, 3.ay IL-18 serum değerleri (ortalama±standart hata)	76
4.8. IGF, SGF ve R+HG'larının NÖ ve NS 7.gün, 1.ay, 3.ay IL-6 serum değerleri (ortalama±standart hata)	76
4.9. IGF, SGF ve R+HG'larının NÖ ve NS 7.gün, 1.ay, 3.ay sVCAM serum değerleri (ortalama±standart hata)	77
4.10. IGF, SGF ve R+HG'larının NÖ ve NS 7.gün, 1.ay, 3.ay sICAM serum değerleri (ortalama±standart hata)	77
4.11. IGF, SGF ve R+HG'larının NÖ ve NS 7.gün, 1.ay, 3.ay MDRD formülüne göre hesaplanmış GFR (ml/dk/1.73 m ²) değerleri (ortalama±standart hata)	78
4.12. IGF, SGF ve R+HG'larının NÖ ve NS 7.gün, 1.ay, 3.ay C&G formülüne göre hesaplanmış GFR (ml/dk/1.73 m ²) değerleri (ortalama±standart hata)	78

<u>Sekil</u>	<u>Sayfa</u>
4.13. IGF, SGF ve R+HG'larının NÖ ve NS 7.gün, 1.ay, 3.ay CKD-EPI formülüne göre hesaplanmış GFR (ml/dk/1.73 m ²) değerleri (ortalama±standart hata)	79
4.14. IGF, SGF ve R+HG'larının NÖ ve NS 7.gün, 1.ay, 3.ay Larsson formülüne göre hesaplanmış GFR (ml/dk/1.73 m ²) değerleri (ortalama±standart hata)	79
4.15. IGF, SGF ve R+HG'larının NÖ ve NS 7.gün, 1.ay, 3.ay Rule formülüne göre hesaplanmış GFR (ml/dk/1.73 m ²) değerleri (ortalama±standart hata)	79
4.16. R+HG ve R-HG'larının NÖ ve NS 7.gün, 1.ay, 3.ay kreatinin serum değerleri (ortalama±standart hata)	80
4.17. R+HG ve R-HG'larının NÖ ve NS 7.gün, 1.ay, 3.ay sistatin C serum değerleri (ortalama±standart hata)	80
4.18. R+HG ve R-HG'larının NÖ ve NS 7.gün, 1.ay, 3.ay CRP serum değerleri (ortalama±standart hata)	81
4.19. R+HG ve R-HG'larının NÖ ve NS 7.gün, 1.ay, 3.ay TNF-α serum değerleri (ortalama±standart hata)	81
4.20. R+HG ve R-HG için hastaların NÖ ve NS 7.gün, 1.ay, 3.ay sTNF-RI serum değerleri (ortalama±standart hata)	82
4.21. R+HG ve R-HG için hastaların NÖ ve NS 7.gün, 1.ay, 3.ay sTNF-RII serum değerleri (ortalama±standart hata)	82
4.22. R+HG ve R-HG için hastaların NÖ ve NS 7.gün, 1.ay, 3.ay IL-18 serum değerleri (ortalama±standart hata)	83
4.23. R+HG ve R-HG için hastaların NÖ ve NS 7.gün, 1.ay, 3.ay IL-6 serum değerleri (ortalama±standart hata)	83
4.24. R+HG ve R-HG için hastaların NÖ ve NS 7.gün, 1.ay, 3.ay sVCAM serum değerleri (ortalama±standart hata)	84
4.25. R+HG ve R-HG için hastaların NÖ ve NS 7.gün, 1.ay, 3.ay sICAM serum değerleri (ortalama±standart hata)	84
4.26. R+HG ve R-HG için hastaların NÖ ve NS 7.gün, 1.ay, 3.ay MDRD formülü ile hesaplanmış GFR değerleri (ortalama±standart hata)	85
4.27. R+HG ve R-HG için hastaların NÖ ve NS 7.gün, 1.ay, 3.ay C&G formülü ile hesaplanmış GFR değerleri (ortalama±standart hata)	85

<u>Sekil</u>	<u>Sayfa</u>
4.28. R+HG ve R-HG için hastaların NÖ ve NS 7.gün, 1.ay, 3.ay CKD-EPI formülü ile hesaplanmış GFR değerleri (ortalama±standart hata)	85
4.29. R+HG ve R-HG için hastaların NÖ ve NS 7.gün, 1.ay, 3.ay Larsson formülü ile hesaplanmış GFR değerleri (ortalama±standart hata)	86
4.30. R+HG ve R-HG için hastaların NÖ ve NS 7.gün, 1.ay, 3.ay Rule formülü ile hesaplanmış GFR değerleri (ortalama±standart hata)	86
4.31. GFR'nin değişikliklerin tam ve doğru belirlemede anlamlı bulunan, NS 3.ay serum sTNFR II, sistatin C ve kreatinin için ROC eğrisi	87
4.32. Akut rejeksiyonun tespit edilmesinde NS 7.gün TNF- α , sTNFR I, sTNFR II, sVCAM-1, sistatin C ve kreatinin için ROC eğrisi	88
4.33. Akut rejeksiyonun tespit edilmesinde NS 1.ay serum TNF- α , sTNFR I, sTNFR II, IL-6 için ROC eğrisi	88

TABLOLAR DİZİNİ

<u>Tablo</u>	<u>Sayfa</u>
2.1. National Kidney Foundation Kidney Disease Qutcome Quality Initiative (K/DOQI) Kronik Böbrek Yetmezliği Evrelemesi	12
4.1. NS alıcı greft fonksiyonuna göre gruplandırılmış, böbrek nakli alıcı ve vericilerin demografik özellikleri	43
4.2. NS rejeksiyon atağı geçiren ve geçirmeyen böbrek nakli alıcıları ve vericilerinin demografik özellikleri	45
4.3. Hastaların NÖ ve NS serum değerleri (ortalama±standart hata olarak verilmiştir)	48
4.4. Hastaların NÖ ve NS serum seviyelerinin ortanca (min-max) değerleri	48
4.5. Hastaların NÖ, NS 7.gün, 1.ay, 3.ay serum değerleri arasındaki, istatistiksel farklar	49
4.6. Hastaların NÖ ve NS GFR hesaplamaları (ortalama±standart hata olarak verilmiştir)	50
4.7. Hastaların NÖ ve NS GFR hesaplamalarının ortanca (min-max) değerleri	50
4.8. Hastaların NÖ, NS 7.gün, 1.ay, 3.ay GFR hesaplamalarının istatistiksel farkları	50
4.9. Tüm hastaların NÖ'si serum seviyeleri ve GFR hesaplamalarının korelasyonu	52
4.10. Tüm hastaların NS'sı 7.gün serum seviyeleri ve GFR hesaplamalarının korelasyonu	53
4.11. Tüm hastaların NS'sı 1.ay serum seviyeleri ve GFR hesaplamalarının korelasyonu	55
4.12. Tüm hastaların NS'sı 3.ay serum seviyeleri ve GFR hesaplamalarının korelasyonu	56
4.13. SGF-HG'nun NÖ ve NS serum değerleri (ortalama±standart hata olarak verilmiştir)	57
4.14. SGF-HG'nun NÖ ve NS serum seviyelerinin ortanca (min-max) değerleri	58
4.15. SGF-HG'nun NÖ, NS 7.gün, 1.ay, 3.ay serum değerleri arasındaki, istatistiksel farklar	58

<u>Tablo</u>	<u>Sayfa</u>
4.16. SGF-HG'nun NÖ ve NS, GFR hesaplamaları (ortalama±standart hata olarak verilmiştir)	59
4.17. SGF-HG'nun NÖ ve NS, GFR hesaplamalarının ortanca (min-max) değerleri	60
4.18. SGF-HG'nun NÖ, NS 7.gün, 1.ay, 3.ay GFR hesaplamalarının istatistiksel farkları	60
4.19. IGF-HG'nun NÖ ve NS serum değerleri (ortalama±standart hata olarak verilmiştir)	61
4.20. IGF-HG'nun NÖ ve NS serum seviyelerinin ortanca (min-max) değerleri	62
4.21. IGF-HG'nun NÖ, NS 7.gün, 1.ay, 3.ay serum değerleri arasındaki istatistiksel farklar	63
4.22. IGF-HG'nun NÖ ve NS, GFR hesaplamaları (ortalama±standart hata olarak verilmiştir)	63
4.23. IGF-HG'nun NÖ ve NS, GFR hesaplamalarının ortanca (min-max) değerleri	64
4.24. IGF-HG'nun NÖ, NS 7.gün, 1.ay, 3.ay GFR hesaplamaları arasındaki istatistiksel farklar	64
4.25. R+HG'nun NÖ ve NS, serum değerleri (ortalama±standart hata olarak verilmiştir)	65
4.26. R+HG'nun NÖ ve NS serum seviyelerinin ortanca (min-max) değerleri	66
4.27. R+HG'nun NÖ, NS 7.gün, 1.ay, 3.ay serum seviyeleri arasındaki istatistiksel farklar	67
4.28. R+HG'nun NÖ ve NS GFR hesaplamaları (ortalama±standart hata olarak verilmiştir)	67
4.29. R+HG'nun NÖ ve NS GFR hesaplamalarının ortanca (min-max) değerleri	68
4.30. R+HG'nun NÖ, NS 7.gün, 1.ay, 3.ay GFR hesaplamaları arasındaki istatistiksel farklar	68
4.31. R-HG'nun NÖ ve NS serum değerleri (ortalama±standart hata olarak verilmiştir)	69

<u>Tablo</u>	<u>Sayfa</u>
4.32. R-HG'nun NÖ ve NS serum seviyelerinin ortanca (min-max) değerleri	70
4.33. R-HG'nun NÖ, NS 7.gün, 1.ay, 3.ay serum seviyeleri arasındaki istatistiksel farklar	71
4.34. R-HG'nun NÖ ve NS GFR hesaplamaları (ortalama±standart hata olarak verilmiştir)	71
4.35. R-HG'nun NÖ ve NS GFR hesaplamalarının ortanca (min-max) değerleri	72
4.36. R-HG'nun NÖ, NS 7.gün, 1.ay, 3.ay GFR hesaplamaları arasındaki istatistiksel farklar	72
4.37. GFR'nin değişikliklerin tam ve doğru belirlemede anlamlı bulunan, NS 3.ay serum sTNFR II, sistatin C ve kreatinine ait eğri altında kalan alanlar ve cutoff değerler	87
4.38. Akut rejeksiyonun tespitinde NS 7.gün TNF- α , sTNFR I, sTNFR II, sVCAM-1, sistatin C ve kreatinine ve 1.ay serum TNF- α , sTNFR I, sTNFR II, IL-6'ya ait eğri altında kalan alanlar ve cutoff değerler	89
4.39. Kreatinin, sistatin C, sTNFR I ve sTNFR II serum seviyelerine göre 3.ay GFR değerlendirmesi	90

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kronik böbrek yetmezliği (KBY), nefron sayısında ve fonksiyonlarında ilerleyici ve geri dönüşümsüz azalma ile sonuçlanan; sıklıkla son dönem böbrek yetmezliğine (SDBY) götüren pek çok etyolojik sebebi olan patofizyolojik bir süreçtir (1,2). SDBY gelişen hastalarda uygulanan iki tedavi yöntemi vardır: Diyaliz ve böbrek nakli. Diyaliz yöntemleri (hemodiyaliz ve periton diyalizi), böbreğin tüm fonksiyonlarını yerine getirememektedir ki, bu da zaman içinde hasta morbidite ve mortalitesinde önemli rol oynamaktadır. Başarılı yapılmış böbrek naklinde ise hasta normal sağlıklı yaşama geri dönmektedir (3,4).

Böbrek nakli, böbreğin işlevlerini yerine koyma tedavileri arasındaki en iyi seçenektir. Böbrek naklindeki en önemli olay aktarılan organdaki farklı antijenlerin alıcı tarafından tanınması ve o antijenlere karşı immün yanıtla takılan organın reddidir. Organ transplantlarının reddi, hücresel ve antikorlara bağımlı immün yanıtların her ikisinin de greftteki İnsan Lökosit Antijen (Human Leukocyte Antigen-HLA)'lerini hedefleyerek rol oynadığı karmaşık bir immunolojik olgudur. Bu duruma rejeksiyon denmektedir (5). Böbrek nakli sonrasında greft kaybının en önemli nedeni rejeksiyonlardır (6). Bu nedenle böbrek naklinden sonraki sağkalım başarısında, nakil sonrası uygulanan immünsüpresif tedavilerdeki ilerlemeler, nakil öncesi alıcı-verici arasında yapılan immünolojik testler ve nakil sonrası greftin rejeksiyon açısından takibinde kullanılan teknolojilerdeki gelişmeler önemli rol oynamaktadır.

Böbrek nakil alıcılarında greft fonksiyonunu değerlendirmede, ekonomik bir test olması ve her yerde çalışılabilirliği nedeniyle, serum kreatinin düzeylerinin takibi sıklıkla kullanılmaktadır. Fakat, yapılan çalışmalarda; kreatininin yüksek oranda bireysel değişiklikler gösterdiği ve inflamatuvar süreçlerden etkilendiği gözlenmiştir (7). Bunun için daha güvenilir ve güncel belirteçler arayışı devam etmektedir.

SDBY kronik inflamatuvar bir durumdur. Serum CRP, TNF- α ve IL-6 düzeyleri inflamasyonun göstergesi olarak sıklıkla kullanılmaktadır. SDBY hastalarının normal popülasyona göre 10 kat daha yüksek serum proinflamatuvar sitokin düzeylerine sahip olduğu bilinmektedir. Hemodiyaliz (HD) hastalarının %35-60'ında inflamasyon bulgularına rastlanırken, bu oran prediyaliz hastalarında biraz daha düşüktür (8). SDBY hastalarında görülen inflamasyonun ve artmış serum proinflamatuvar sitokin düzeylerinin çeşitli nedenleri vardır. SDBY hastalarında ağız boşluğu ve dişeti infeksiyonları gibi

persistan infeksiyonların varlığı, sitokin klirensinde azalma, bunun yanında HD hastalarında greft ve fistül infeksiyonları, biyouyumsuz diyalizat ve membran kullanımı inflamasyona neden olurken, periton diyaliz (PD) hastalarında ise peritonitler, kontamine diyalizattan endotoksine maruz kalma inflamasyona neden olmaktadır (9,10).

Böbrek nakli olan hastalarda, nakil sonrası (NS), stabil dönemde CRP, TNF- α , ve IL-6 gibi inflamasyon markır seviyelerinin normal düzeylere geldiği, rejeksiyon vakalarında ise önemli seviyede yükseldiği, birçok çalışmada gösterilmiştir (11,12,13). Böbrek nakli sonrası sTNFR I, sTNFR II, sICAM-1 ve sVCAM-1'in ölçümlerinin, rejeksiyon episodlarının erken teşhisi ve acil tedavisini sağlayabileceği öne sürülmektedir (14,15).

Bu tez çalışmasında, nakil öncesi (NÖ) ve NS 7. gün, 1. ay, 3. ayda alınan hasta serumlarında TNF- α , sTNFR I, sTNFR II, IL-18, IL-6, sVCAM-1, sICAM-1, CRP düzeyleri ile sistatin C ve kreatinin düzeyleri ölçülecektir. Nakil sonrası elde edilen sonuçlar, hastanın NÖ alınan örneklerinden elde edilen sonuçlarla ve böbrek hastalığında diyet modifikasyonu çalışması (MDRD), Cockgrouft-Gault (C&G), Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) ve sistatin C bazlı (Cyc C-bazlı) formüller kullanılarak hesaplanan glomerüler filtrasyon hızı (GFH) değerleri ile karşılaştırılacaktır. Sonuçların anlamlı çıkması halinde greft fonksiyonu takibinde bu belirteçler kullanılabilir, greft fonksiyon bozukluğunda bu parametreler yol gösterici olacak, tedaviye daha erken başlanabilecektir. Renal biyopsinin rejeksiyon tanısında altın standart olduğu bilinmektedir. Ancak invaziv bir yöntem olması nedeniyle bazı hastalarda yapılamamaktadır. Rejeksiyon ile parametreler arasında olası ilişki bulunduğu takdirde invaziv bir yöntem olan biyopsi gerekliliği de azaltılmış olacaktır.

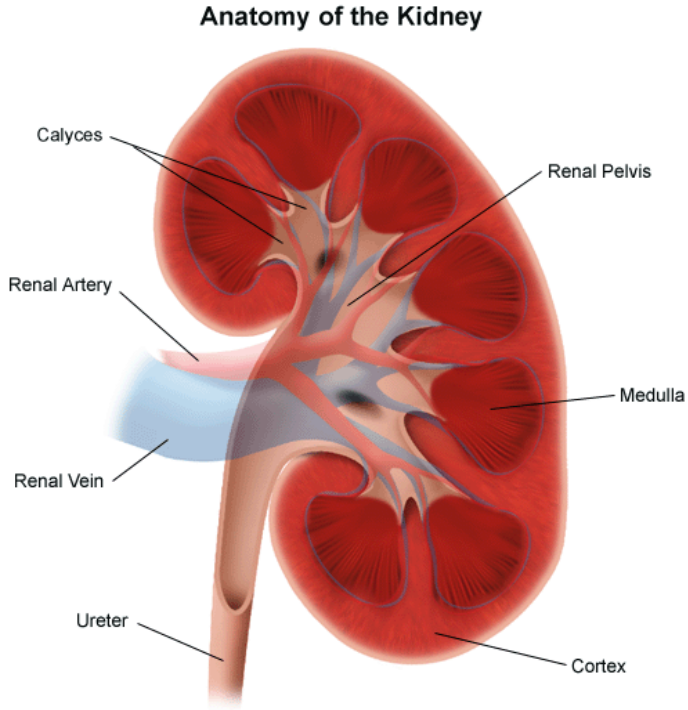
2. GENEL BİLGİLER

2.1. Böbreklerin Anatomisi

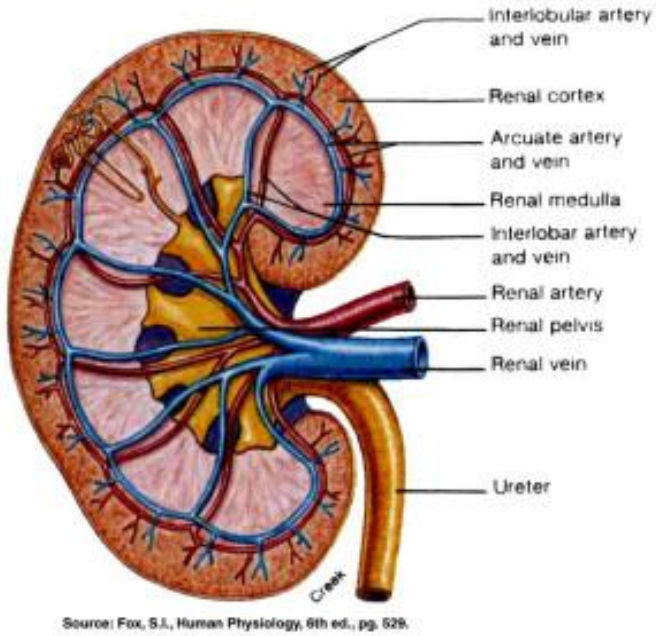
Böbrekler, karın arka bölgesinde retroperitoneal konumdadırlar. Kolumna vertebralis'in hemen lateralindeki ekstraperitoneal bağ dokusu içinde uzanırlar. Sırtüstü pozisyonda, böbreklerin üst kutupları T12. vertebra, alt kutupları L3. vertebra hizasındadır. Sağ böbrek karaciğerle ilişkisinden dolayı soldan daha aşağıdadır. Böbrekler şekil ve hacim olarak benzer olmalarına rağmen sol böbrek, sağ böbreğe göre daha uzun ve incedir. Orta hatta da daha yakındır (16). Yetişkin bir kişide, bir böbreğin ortalama ağırlığı 130-150 gr, boyutları 3x6x12 cm'dir (17).

Böbreğin makroskopik incelenmesinde dışta korteks, içte medulla olmak üzere iki ayrı bölge seçilebilir. Şekil 2.1'de böbreğin makroskopik anatomisi gösterilmiştir. Korteks ve medulla, böbreğin fonksiyonel birimleri olan nefronlardan, kan damarlarından, lenfatiklerden ve sinirlerden oluşur. Böbreğin medullası, renal piramidler ile 8-18 konik yoğunluğa ayrılır. Her bir piramidin tabanı kortikomeduller sınırdan başlar. Apeksi, papilla ile sonlanır ve kalikse uzanır. Pelvis, üreterin yukarıda genişlemiş bölgesi olarak belirir ve idrarı pelvisten idrar kesesine taşır. Böbrekte pelvis iki ya da üç sonu açık kese ile sonlanır. Bunlara major kaliksler denir. Her bir major kaliks, minor kalikslere ayrılır, her bir papilladan idrarı toplar. Kalikslerin, pelvis ve üreterlerin duvarlarının içerdiği düz kas kasılarak idrarı, idrar kesesine doğru ilerletir.

Böbreklerdeki kan akımı, istirahatta kardiyak output'un yaklaşık %25'idir. Bununla birlikte böbrekler total vücut ağırlığının %0.5'ini oluşturur. Şekil 2.2'de görüldüğü gibi, renal arter dalları, interlober arter, arkuat arter, interlobular arter ve glomerüler kapillerlere ulaşan afferent arteryollere dallanır. Glomerüler kapillerler efferent arteryollerle birleşir. Bunlarda ikinci kapiller ağ olan ve nefronlara kan temin eden peritübüler kapillerlere ulaşır. Venöz sistem damarları arteryel damarlar ile paralel seyrederek interlobular ven, arkuat ven, interlobar ven ve renal veni oluşturur (18).



Şekil 2.1. Böbrek anatomisi.

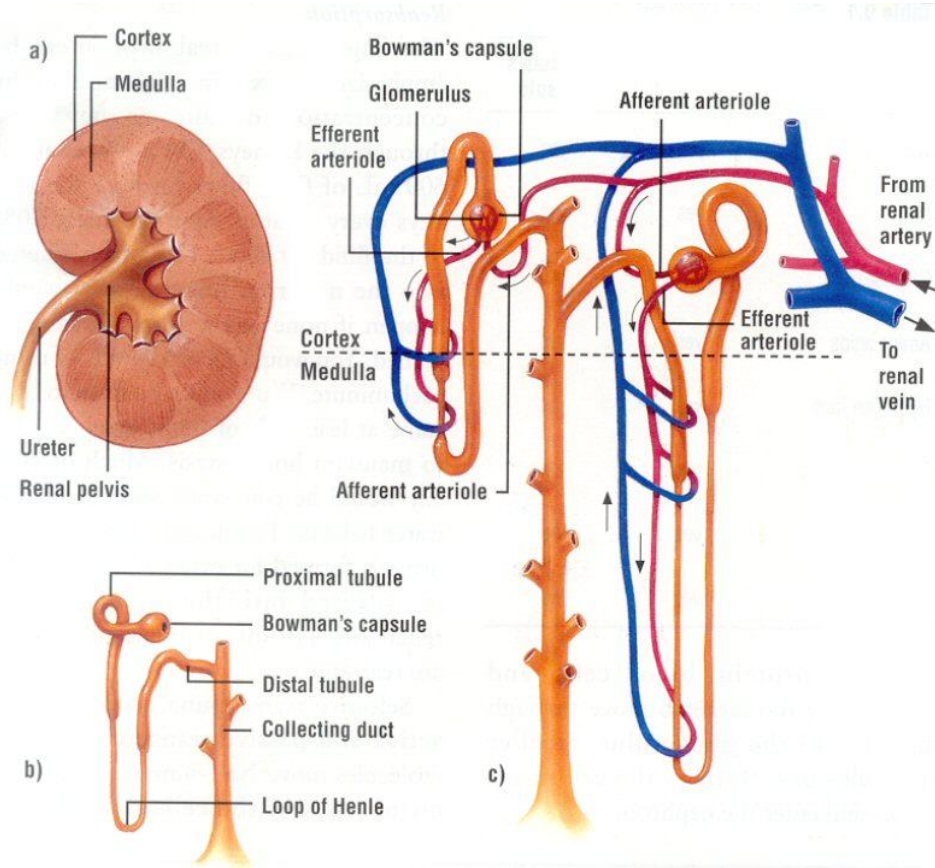


Şekil 2.2. Böbreğin arter ve venleri.

2.1.1. Nefronun yapısı

Böbreğin fonksiyonel birimi nefrondur. Her iki böbrekte yaklaşık 2 milyon nefron vardır. Her nefron tek başına idrar yapma yeteneğine sahiptir. Şekil 2.3’de görüldüğü gibi nefronda iki kapiller yumak

- 1) Glomerül
- 2) Peritübüler kapillerler bulunmaktadır.



Şekil 2.3. Nefronun yapısı.

Glomerüller sisteme kan, afferent arteryolden, peritübüler kapiller sisteme ise efferent arteryolden gelmektedir. Bu nedenle glomerüler kapiller sistem yüksek basınçlı yatak, peritübüler sistem ise düşük basınçlı yatak olarak adlandırılır.

Nefronun temel işlevi istenmeyen maddeleri böbrek içinden geçtiği süre içinde plazmadan temizlemektir. Bunun için etkili olan temel mekanizmalar:

1. **Glomerüler filtrasyon:** Glomerüldeki kanın plazmasının önemli bir bölümünü (genellikle 1/5'ini) glomerüler membrandan tubüler sistem içine filtre eder.
2. **Tübüler reabsorbsiyon:** Bu filtre edilen sıvı tübüllerde seyrederken başta su olmak üzere gereken maddeler peritübüler kapiller ağdaki plazma içine

reabsorbe edilir. İstenmeyen maddeler geri emilmez ve idrar oluşumuna katkıda bulunur.

3. **Tübüler sekresyon:** İstenmeyen maddelerin idrarla atılmasını sağlayan önemli bir mekanizmada sekresyondur. Plazmadaki bazı maddeler tübüleri döşeyen epitelyum hücrelerince doğrudan tübüler sıvı içine sekrete edilirler (19).

2.2. Glomerüler Filtrasyon

İdrar oluşumunun ilk basamağı glomerüler ultrafiltrasyondur. Su ve küçük moleköl ağırlıklı maddeler (sodyum, üre gibi) glomerüler kapiller duvardan kolayca geçerken kanın şekilli elemanları ve proteinler kapiller lümen içinde kalırlar. Glomerüler ultra filtrat aslında proteinden yoksun plazmadan ibarettir. İki böbrekteki tüm nefronlarda dakikada meydana gelen süzöntü miktarına glomerüler filtrasyon hızı (GFH) denir (20). GFH normal bir erişkinde 125 ml/dk/1.73 m² vücut alanıdır. Başka bir deyişle, GFH= 125 ml/dk/1,73 m², 1 dakikada 125 ml plazma, o maddeden temizlenmiş demektir. Günde üretilen glomeruler filtrat miktarı yaklaşık 150-180 litredir (125 ml/dakika × 1440 dakika), ama %99’undan fazlası reabsorbe edilir ve geri kalanı idrar olarak atılır.

Glomeruler filtrasyon değerinölölümü, böbrek yetersizliğı derecesinin saptanması, ilaç dozunun ayarlanması, kronik diyaliz tedavisine başlangıç zamanının ve tedaviye yanıtın belirlenmesi açısından önemlidir (21,22).

2.2.1. Renal klerens

Klerens, böbrek fonksiyonlarının anlaşılması, ölçüm ve hesaplanmasında, kısaca böbrek hastalıklarının değeriendirilmesindeki temel kavramdır. Birim zamanda belirli bir maddeden temizlenen plazma miktarı o maddenin “Plazma Klerensi” olarak adlandırılır ve aşağıdaki formülle ifade edilir:

$$\text{Plazma Klerensi} = \text{İdrar miktarı (ml/dk)} \times \text{İdrar konsantrasyonu} / \text{plazma konsantrasyonu}$$

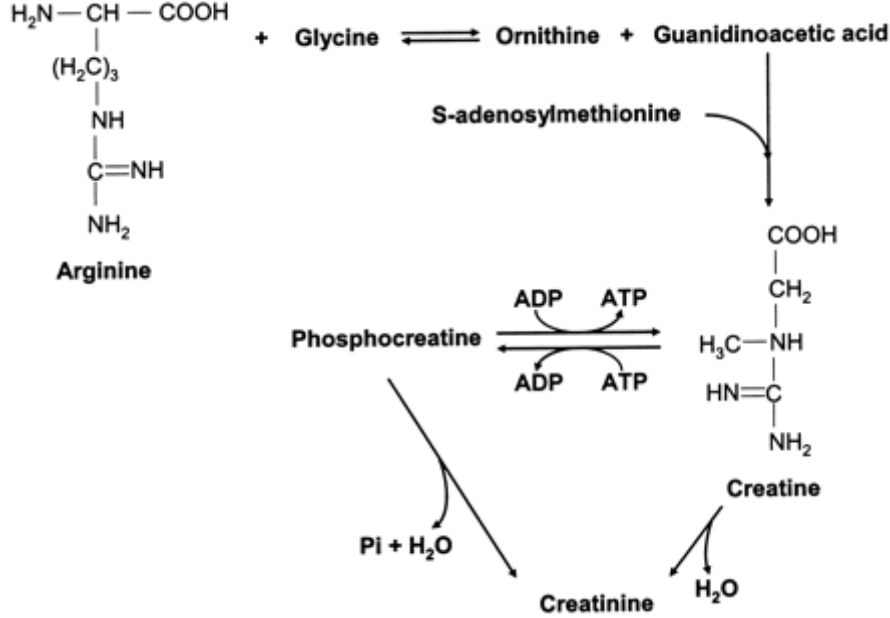
Klerensi ölçülen madde, su kadar etkin bir şekilde glomerüllerden filtre oluyor ve plazmada herhangi bir değışime uğramadan tübüler sistemden geçiyorsa, bu maddenin plazma klerensinin ölçülmesi GFH’nı yansıtacaktır (23). Klerens ölçümü için kullanılacak olan ideal markır dolaşımda serbestçe bulunmalı, glomeruler bazal membrandan serbestçe filtre olmalı, nefron boyunca sekrete olmamalı, geri emilmemeli, sabit hızda endojen olarak üretilmeli ve kolayca ölçülebilir olmalıdır (24).

Klerens çalışmalarında kullanılan belli başlı yöntemler aşağıdaki başlıklar altında incelenmiştir:

- 1) Endojen Kreatinin ve Kreatinin Klerensinin Ölçümü
- 2) Kan Üre Konsantrasyonunun Ölçümü
- 3) İnülin Klerensinin Ölçümü
- 4) Radyoizotopik Yöntemler

2.2.2. Kreatinin

Kreatinin özellikle çizgili kaslarda bulunan kreatin ve fosfokreatinin bir metabolitidir (25). 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. Şekil 2.4’de kreatinin sentezi gösterilmiştir. 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.



Şekil 2.4. Kreatinin sentezi.

Fosfokreatin ve kreatinin birbirlerine dönüşümü kas kontraksiyonu ile ilgili metabolik olayların belirli bir özelliğidir. Çizgili kaslarda kreatinin belirli bir oranı (günde ~%1-2’si) spontan ve geri dönüşümsüz olarak anhibrit formu kreatinine dönüşür

(26). Kreatininin molekül ağırlığı 133 Da'dur. Serum kreatinin düzeyi kişinin kas kitlesine bağlı olup günden güne fazla bir değişkenlik göstermez (25). Kas kitlesi, total vücut kreatin havuzunun %98'ini oluşturmaktadır. Cinsiyet, ırk ve yaşa bağlı vücut kompozisyonunda olan değişiklikler, egzersiz, kas hastalıkları kreatinin oluşum hızını etkileyerek, plazma kreatinin konsantrasyonu ve idrarla kreatinin atılımını değiştirmektedir. Diyetle alınan kreatin beslenme alışkanlığına göre de değişiklik göstermektedir (27).

Günde erkeklerde 20-26 mg/kg, kadınlarda 14-22 mg/kg kreatinin idrarla atılır. Serum düzeyleri erkeklerde 0.7-1.3 mg/dl, kadınlarda 0.6-1.1 mg/dl'dir (28).

Kreatinin küçük bir molekül olup kanda proteine bağlı değildir, bu nedenle glomerülden serbestçe filtre olur, ancak değişen miktarlarda proksimal tübülüslerden sekrete edilmektedir. Bu sekresyon oranı kişiden kişiye farklılık gösterebileceği gibi aynı kişide farklı zamanlarda değişiklik gösterebilir. Böbrek fonksiyonları kreatinin filtrasyon, sekresyon ve atılım düzeyini etkileyen önemli bir faktördür (25).

Böbrek nakli alıcılarında, serum kreatinin düzeyleri nakil öncesi, yüksek seviyelerde bulunmaktadır. Böbrek nakli sonrası stabil hastalarda, serum kreatinin düzeylerinde, belirgin şekilde düşme görülmekle beraber, nakil öncesi serum kreatinin seviyesi ile arasındaki fark anlamlı bulunmaktadır (29).

Serum kreatinin düzeyi, NS hastalarda, greft fonksiyonunu değerlendirmek için kullanılan iyi bir markıdır. Fakat, yapılan çalışmalarda; kreatininin yüksek oranda bireysel değişiklikler gösterdiği; özellikle kas kitlesi değişikliklerinden, cinsiyet, yaş, fazla miktarda protein alımı gibi diyetel faktörler, fiziksel aktivite, bazı ilaçlar (simetidin, trimetoprim tübüler sekresyonu inhibe ederek) ve inflamatuvar süreçlerden etkilendiği gözlenmiştir (30). Ayrıca böbrek fonksiyonlarındaki hızlı değişikliklerde (iskemik akut renal yetmezlik gibi) GFH ile korelasyonunun iyi olmadığı bilinmektedir (31). Bu nedenlerden dolayı böbrek nakli sonrası erken dönemde greft yetmezliği ve rejeksiyon tanısının hızlı konulabilmesi için belirteç arayışı devam etmektedir.

Kreatinin klerensi (Ccr) klinik pratikte GFH değerini ölçmek için en sık kullanılan yöntemdir. Esas olarak iskelet kasından oldukça sabit bir hızda plazmaya geçen kreatininin plazma konsantrasyonu, sabit olma meylinindedir. İnulin gibi kreatininde glomerüllerden serbestçe filtre olur, tübülüslerde reabsorbe ve metabolize edilmez. Ancak değişen miktarlarda proksimal tübülüslerdeki organik asit pompası ile sekrete edilmektedir. Bu nedenle normal böbrek fonksiyonlu kişilerde atılan kreatinin miktarı

glomerüllerden geçen kreatinin miktarını yaklaşık %10-20 geçer. Ccr, bu yüzden gerçek GFH'dan %10-20 daha fazladır (25).

Ccr aşağıdaki formül kullanılarak 24 saatlik idrar biriktirilmesiyle hesaplanır:

$$\text{Kreatinin Klirensi (ml/dk)} = \frac{\text{İdrar kreatinin (mg/dl)} \times \text{Günlük idrar volümü (ml)}}{\text{Plazma kreatinin (mg/dl)} \times 1440}$$

Ccr ölçümü aralıklı idrar toplanması ile birlikte bu sürede tek kan örneği gerektirmektedir (32). Birçok hastanın eksik idrar toplaması (özellikle yaşlılar ve çocuklar), Ccr testinin hassasiyetini ve tekrarlanabilirliğini önemli ölçüde azaltmaktadır (33). Klinikte, plazma kreatinin değerlerinden idrar ölçümü gerekmeden, Ccr'nin hızlı bir şekilde tahmini faydalıdır. GFH klinikte yatak başında serum kreatinin düzeyi ve bazı klinik değişkenler (cinsiyet, yaş, vücut ağırlığı, boy gibi) kullanılarak hesaplanabilir. Bu amaçla çeşitli formüller bildirilmiştir (34). 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 (35,36).

2.2.3. Cockcroft ve Gault formülü

Bu formülde serum kreatinin düzeyi ile birlikte hastanın yaşı ve yağsız vücut ağırlığı kullanılır. Klinik durumu kararlı denge içinde olan hastalarda aşağıda tanımlanmış olan formülle serum kreatinin düzeyinden (mg/dl), Ccr (ml/dk) hesaplanabilir. Bu formülle bulunan değer kadınlarda %15 (değer 0,85 ile çarpılır), felçli hastalarda %20-40 (değer 0,80-0,60 ile çarpılır) azaltılmalıdır.

Hepatik yetmezliği, ödemi, kas kitlesinde kayıp ya da obezitesi olanlarda doğru sonuçlar vermez. Böbrek yetmezliği belirli bir dengede olan hastalarda kullanılması önerilir (34).

$$\text{GFH}_{\text{C\&G}} = \frac{(140 - \text{yaş}) \times \text{İdeal kilo (kg)} \times F}{\text{Serum kreatinin} \times 72} \quad \text{ml/dk/1.73 m}^2$$

Kadın ise F=0,85
Erkek ise F=1

Yağsız vücut ağırlığının hesaplanmasında aşağıdaki formüllerden yararlanılabilir:

$$\text{Yağsız vücut ağırlığı (erkek)} = 50 + 2,3 \times (\text{boy} - 152,4)$$

2.2.4. Böbrek hastalığında diyet modifikasyonu çalışması

MDRD çalışmasından çıkarılan bu eşitlik (formül), Ccr'den çok GFH'nın tahmin edilmesini sağlamaktadır. Bu formülde serum kreatinin seviyesi ve kan üre nitrojeni (BUN) yanı sıra albumin düzeyi, yaş, cinsiyet ve ırk göz önünde bulundurulurken, eşitliğin bazı avantajları vardır. Boy, kilo ve renal etyolojinin bilinmesi gerekmez ve idrar toplanması gerekmemektedir. Etnik faktörün eşitlikte yer alması kronik renal hastalık prevalansının siyah ırkta yüksek olduğu dikkate alınırsa oldukça önemlidir.

Yaşlı, gebe ve çocuklarda, kas kitlesi azalmış, karaciğer yetmezliği yada malnutrisyonu olanlarda korelasyon iyi olmayabilir (37). Dünyada 2 ayrı MDRD eşitliği kullanılmaktadır: 4 değişkenli ve 6 değişkenli.

4 değişkenli MDRD formülü:

$$GFH_{MDRD} = 175 \times (\text{serum kreatinin})^{-1.154} \times (\text{yaş})^{-0.203} \times 0,742 \text{ (kadın ise)} \times 1,212 \text{ (siyah ise)} \text{ ml/dk/1.73m}^2$$

6 değişkenli MDRD formülü:

$$GFH_{MDRD} = 170 \times (\text{serum kreatinin})^{-0.999} \times (\text{yaş})^{-0.176} \times (\text{BUN})^{-0.17} \times (\text{Alb})^{0.318} \times 0,762 \text{ (kadın ise)} \\ \times 1,18 \text{ (siyah ise)} \text{ ml/dk/1.73m}^2$$

2.2.5. The Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration formülü

$$GFH_{CKD-EPI} : 141 \times \min(\text{serum kreatinin}/\kappa, 1)^a \times \max(\text{serum kreatinin}/\kappa, 1)^{-1.209} \times 0.993^{\text{yaş}} \times \\ 1.018 \text{ [kadın ise]} \times 1.159 \text{ [siyah ise]}$$

$$\begin{array}{ll} \kappa: \text{kadın ise} & 0.7 \\ \kappa: \text{erkek ise} & 0.9 \end{array} \quad \begin{array}{ll} a: \text{kadın ise} & -0.329 \\ a: \text{erkek ise} & -0.411 \end{array}$$

Klinikte CKD-EPI formülünün kullanımı giderek yaygınlaşmaktadır. Yapılan çalışmalarda MDRD formülüne göre daha fazla doğruluğa sahip olduğu görülmüştür (38,39).

2.2.6. Glomerüler filtrasyon hızının normal değerleri ve varyasyonları

GFH yaş, cinsiyet ve vücut ölçüsünden etkilenebilir. Bu yüzden diğer bireylerin vücut yüzey alanına göre ayarlanarak diğer bireylerle ve referans aralıkları ile karşılaştırılmalıdır. Geleneksel olarak GFH, yetişkinler için 1.73 m²'lik vücut yüzey alanına göre belirtilir. Yüzey alanı bireyin boyu ve ağırlığından hesaplanabilir.

Yeni doğanın GFH'ı yetişkin yüzey alanı değerinin neredeyse yarısına göre hesaplanır. Bu, yaklaşık 2 yaşına kadar giderek artarak yetişkin düzeyine yaklaşır ve daha sonra 40 yaşına gelinceye kadar sabittir (40). 40 yaşından sonra her bir dekat için 10 ml/dk/1.73 m² düşmektedir. 80 yaşında ortalama GFH değeri genç yetişkinin neredeyse yarısı kadardır. Gebelik boyunca GFH ilk üç aylık dönemde yaklaşık %50 yükselirken doğum sonrası hızla normale döner.

GFH'nın diürenal ritmi vardır. Öğleden sonra, gece yarısı değerinden %10 daha fazladır. Yüksek proteinli diyet veya aminoasit infüzyonu da GFH'nı yükseltebilir. Egzersiz süresince GFH'da geçici bir düşüş meydana gelir (41).

2.3. Akut Böbrek Yetmezliği

GFH'da akut azalma ve nitrojenli artık madde retansiyonu ile karakterize olan bir sendromdur. Daha önceden böbrek fonksiyonu normal olan hastalarda akut böbrek yetmezliği (ABY) genellikle reversibledir. Reversibilite, ABY'ni KBY'den ayıran önemli bir özelliktir. Önceden kronik böbrek parankim hastalığı olanlarda ABY, KBY üzerinde gelişebilir. ABY, temelde yatan hastalığın ağırlığı ve önemli komplikasyonları dolayısıyla yüksek morbidite ve mortaliteye sahiptir (25).

2.4. Kronik Böbrek Yetmezliği

KBY, çeşitli hastalıklara bağlı olarak glomerüler filtrasyonun azalması sonucu, nefronların ilerleyici ve geri dönüşümsüz bir şekilde kaybı ile karakterize, böbreğin sıvı-solüt dengesini ayarlama ve metabolik-endokrin fonksiyonlarında kronik ve ilerleyici bozukluk olan bir hastalıktır (42).

KBY'nin tanımı ve evrelerine ilişkin kılavuz 2002 yılında National Kidney Foundation (NKF-KDOQI) tarafından yayınlanmıştır. 2004 yılında da Kidney Disease Improving Global Outcome (KDIGO) Tartışma Konferansında modifiye edilmiştir.

K/DOQI (Kidney Disease Outcomes Quality Initiative) kılavuzlarına göre KBY'nin evreleri ve bu evrelerdeki klinik yaklaşım Tablo 2.1'de özetlenmiştir (43).

Tablo 2.1. National Kidney Foundation Kidney Disease Outcome Quality Initiative (K/DOQI) Kronik Böbrek Yetmezliği Evrelemesi.

KBY Evresi	KBY Tanım	GFH (ml/dk)	Sınıflandırma	Klinik Yaklaşım
1	Yüksek / normal GFH'li böbrek hasarı	≥ 90	Albuminüri / proteinüri hematüri	Tarama, KBY riskinin azaltılması
2	Hafif düzeyde azalmış GFH'li böbrek hasarı	60 – 89	Albuminüri / proteinüri hematüri	İlerleme hızının tahmin edilmesi
3	Orta düzeyde azalmış GFH'li böbrek hasarı	30 – 59	Kronik böbrek yetmezliği	Komplikasyonların tanımı ve tedavisi
4	Şiddetli düzeyde azalmış GFH	15 – 29	Kronik – geç böbrek yetmezliği	Böbrek yerine koyma tedavisi hazırlık
5	Böbrek yetmezliği	< 15	Son dönem böbrek yetmezliği, üremi	Böbrek yerine koyma tedavisi

Bu sınıflandırmaya göre kronik böbrek hastalığının, SDBY olarak adlandırılan en şiddetli evresinde GFH dakikada 15 ml'den azdır (44). SDBY ise endojen renal fonksiyonunun irreversible kaybı ile karakterize hayatı tehdit eden üremiden korunmak için hastaya devamlı diyaliz veya transplantasyon gibi renal replasman tedavilerinin uygulandığı klinik bir tablo oluşturur (1).

Son 20 yılda SDBY insidansında dramatik bir artış olmuştur, bununla birlikte KBY etyolojisinde rölatif bir değişme olmuştur. Geçmişte KBY'ne götüren en sık sebep glomerülonefrit iken günümüzde ise en sık sebepler diyabet ve hipertansiyondur. Bu etyolojik değişimde glomerülonefritlerin daha efektif tedavisi ve korunması ve diyabetik ve hipertansif hastaların yaşam sürelerinin uzaması etkili olmuştur. Bununla birlikte ilerlemiş KBY hastalarının önemli bir kısmında etyolojik neden bulunamaz (1).

2.5. Son Dönem Böbrek Yetmezliği Olan Hastalar İçin Tedavi Seçenekleri

SDBY olan hastalarda böbrek işlevini yerine koyma tedavileri HD, PD ya da böbrek naklidir. SDBY'li hastalar her üç tedaviden de zaman içerisinde yararlanmak durumunda kalabilirler (45).

HD, yarı geçirgen bir membran aracılığıyla hastanın kanı ve uygun diyaliz solüsyonu arasında sıvı-solüt değişimini esas alan bir tedavi şeklidir. Hastanın kanının antikoagülasyonla vücut dışında bir makine yardımıyla yarı geçirgen bir membrandan

geçirilerek sıvı-solüt içeriğinin yeniden düzenlenip hastaya verilmesi işlemidir. Tüm dünyada SDBY tedavisindeki en yaygın tekniktir (44,46).

PD, HD tedavisine bir alternatiftir. Böbrek fonksiyonlarının kesintisiz olarak herhangi bir kuvvete veya alete gerek duyulmadan yerine konulması düşüncesinden gelişmiştir. Periton boşluğundaki çözücü ve su absorpsiyonu periton zarındaki kapiller dolaşım ve lenfatikler yardımıyla olur. Periton zarı toksik maddeleri filtre eden yarı geçirgen zar vazifesi görür (46).

SDBY için en iyi tedavi seçeneği böbrek naklidir. Çünkü diğer tedavi şekillerindeki aksine böbrek fonksiyonlarının bazıları değil tamamı yerine getirilir (47).

2.6. Böbrek Nakli

İlk başarılı deneysel böbrek nakli 1902'de Avusturya'da Viyana Tıp Okulu'nda hayvanlarda gerçekleştirilmiştir. 1933'de ilk insandan insana böbrek nakli yapılmıştır. Boston Peter Bent Brigham Hastanesi'nde 1954'de Joseph E Murray ve arkadaşları, ikiz kardeşlerin birinden diğerine ilk gerçek başarılı böbrek naklini gerçekleştirmişlerdir. Türkiye'de ilk başarılı organ nakli ise 3 Kasım 1975 yılında Dr. Mehmet Haberal ve ekibince Hacettepe Üniversitesi Hastanesi'nde bir anneden oğluna yapılan canlıdan, canlıya böbrek nakli olmuştur. Bunu 1978 yılında aynı ekibin kadavradan yaptığı ilk böbrek nakli izlemiştir (48,49).

Günümüzde böbrek nakilleri canlı vericili veya kadavra vericili yapılmaktadır. Donör değerlendirilmesinde temel amaç vericiden alıcıya geçecek enfeksiyon, malignensi veya renal hastalık olmaması, eğer canlı verici ise canlı vericinin bu işten zarar görmemesidir.

2.6.1. Canlı vericiden yapılan naklin avantajları

- Daha iyi greft sağ kalımı
- Daha az gecikmiş greft fonksiyonu
- Minimum diyalizde bekleme süresi
- Daha iyi immunolojik uyum
- Daha az immunosupresif tedavi
- Elektif cerrahi yapılması
- Vericinin duygusal kazanımı

2.6.2. Dezavantajları

- Aile ve potansiyel vericilerde psikolojik stres
- Vericide kontrast madde toksisitesi ve diğer tetkiklerin komplikasyon riski
- Operatif mortalite (5/8000)
- Major postoperatif komplikasyonlar (%2)
- Minör postoperatif komplikasyonlar (%5)
- Vericide uzun dönemde proteinüri riski
- Tek böbreğe travma riski
- Tanı konulamayan kalıtsal veya kalıtsal olmayan böbrek hastalığı riski

2.6.3. Verici adayı olmayı engelleyen durumlar

- Yaş <18
- Hipertansiyon
- Diabetes veya bozuk oral glukoz tolerans testi (OGTT)
- Proteinüri >250 mg/gün
- Böbrek taş hastalığı
- Ccr < 80 ml/dk
- Mikroskopik hematüri
- Ürolojik anomaliler, atnalı böbrek gibi
- Kanama diyatezi öyküsü
- Psikiyatrik sorunlar

Kadavradan yapılan nakillerde greft sağkalımı ortalama 8-12 yıl arasında değişirken, canlıdan yapılan nakillerde 14-20 yıl arasında değişir (50).

Böbrek naklinde giderek artan başarıda en önemli etken yeni geliştirilen immunosupresif ilaçlardır. İmmunosupresif ilaçlar dışında başarıyı etkileyen faktörler arasında alıcının yaşı, vericinin yaşı, donörün kadavra veya canlı oluşu, HLA uyumu, kan grubu uyumu, soğuk iske mi zamanı, altta yatan hastalık sayılabilir.

2.7. Böbrek Naklinde İmmünoloji

Bağıışıklık sisteminin görevi kendinden olmayanı fark etmek ve patojen olarak algılamak, kendine ait olan hücre ve proteinleri ise tanı maktır (tolerans). Yabancı antijenler, immun cevaba neden olurlar. Böbrek naklinde en önemli immunolojik

engeller şunlardır; major histokompatibilite kompleksleri (MHC), minör histokompatibilite kompleksleri, ABO kan grubu antijenleri, monosit endotelyal hücre antijenleridir (51).

ABO kan grubu antijenleri tüm hücrelerde temsil edilir ve kendisinde olmayan antijene karşı hiperakut rejeksiyon geliştirirler. Böbrek naklinde ABO kan uyumu, kan naklindeki gibidir. O genel verici, AB genel alıcıdır. Uyumsuz nakillerde hiperakut rejeksiyon gelişir.

MHC genleri insanlarda 6. kromozomun uzun kolunda yer alır ve bu genler kendinden olanı olmayanı tanımlama ile görevlidirler. T lenfositlerin antijeni tanınması için bu antijenin MHC geni ile kompleks oluşturması gereklidir. MHC genleri üç gruba ayrılır:

Sınıf I MHC: peptid yapıdaki antijenlerin sitotoksik T hücrelerine (Tc) sunumunda görev alır. İnsanda A, B, C genlerini kodlarlar.

Sınıf II MHC: antijen sunan hücrelerce (makrofajlar, dentritik hücreler, B hücreleri) ifade edilen glikoproteinlerdir. İşlenmiş antijenik yapıdaki peptidlerin yardımcı T lenfositlere (Th) sunumunda görevlidirler. DR, DP, DQ bölgeleriyle kodlanırlar.

Sınıf III MHC: kompleman sisteminin bazı ürünleri, TNF ve ısı şok proteinlerini kodlarlar.

Günümüze kadar yapılan çalışmalarda anlaşılmıştır ki en önemli uyum DR ve B genleri arasındaki uyumdur. Özellikle DR uyumsuzluğu uzun dönemde, organ sağ kalımında etkili olmaktadır. HLA uyumu araştırılırken A, B, DR lokuslarında; biri anneden, diğeri babadan gelen altı antijenin fenotipi değerlendirilir. Vericinin alıcıdan farklı olan HLA sayısı uyumsuzluk oranı olarak belirtilir. Kadavra organ nakillerinde bu uyum daha da önemlidir. Çünkü canlı vericide soğuk iskemide zamanı gibi diğere nakledilen böbrek (greft) sağ kalımını etkileyen faktörler en aza indirgenmektedir.

Nakil öncesi anti-HLA'larını belirlemek için çapraz karşılaştırma testi yapılmalıdır (52). Yalancı pozitif karşılaştırma sonuçları alınabilir. Bu özellikle otoimmün hastalığı olan ve dolaşımda Immünglobulin M (IgM) sınıfına ait otoantijen-antikor bulunanlarda görülür. Ancak bunlar akut rejeksiyona çoğunlukla katkıda bulunmazlar.

Anti-HLA antikorları alıcı serumunun, kan vericilerinden alınan lenfositlere, kompleman bağımlı sitotoksikite (CDC) testinde verdikleri reaksiyona göre değerlendirilirler (53).

Böbrek naklinden sonra grefte karşı immun cevap baskılanmalıdır, eğer immünosupresyon yapılamazsa, vücut yabancı antijenlere karşı immün mekanizmayı devreye sokar ve nakledilen böbrekte rejeksiyon olur.

2.8. Allograft Rejeksiyon Tipleri

Rejeksiyon, greft yetmezliğinin en önemli sebebidir. Genel olarak rejeksiyonun hiperakut, akut ve kronik olmak üzere 3 temel şekli gözlenir. Hepsisi birbirinden farklı olmakla birlikte, akut ve kronik rejeksiyon aynı anda olabilir (54).

2.8.1. Hiperakut rejeksiyon

Bu rejeksiyonun nedeni alıcıda nakil öncesi oluşmuş sitotoksik anti-HLA sınıf I veya anti-ABO kan grubu antikorlarının bulunmasıdır. Nakledilen organın damarlarındaki vasküler klemplerin alınmasından sonraki ilk birkaç dakikadan birkaç saate kadar olan sürede gelişir. Bu antikorlar nakledilen organın arteriyollerinin endotel yüzeyine yapışarak ve komplemanları aktive ederek, greft damarlarının trombozu ve tıkanmasını da içeren şiddetli damar hasarına neden olurlar. Genellikle bu reaksiyon greft kaybı ile sonuçlanır. Nakil öncesi sitotoksik antikorların nakil öncesi çapraz karşılaştırma ile belirlenmesi sonucu büyük oranda engellenebilen bir reaksiyondur (55).

2.8.2. Akut rejeksiyon

Akut rejeksiyondan sorumlu olan iki immüнопатolojik mekanizma vardır: hücre aracılı immünite ve antikor-aracılı (hüморal) immünite. Bu iki rejeksiyon şekli arasındaki ayrım önemlidir (44).

Akut rejeksiyonların yaklaşık %90'ı daha ziyade hücre aracılığında, %5-10'u ise hüморal immün yanıtlar aracılığında gelişmektedir. Yapılan çalışmalar, CD4+ T hücrelerin akut rejeksiyonun başlamasında, CD8+ T hücrelerin ise rejeksiyonun daha sonraki evrelerinde önemli olduğuna işaret etmektedir (44).

2.8.2.1. Hücre aracılı akut rejeksiyon

Hücre aracılı akut rejeksiyon, erken rejeksiyonun en yaygın şeklidir ve tübulo-interstisyel, vasküler formları vardır. Işık mikroskopisi ve C4d immün boyamayı

içeren immünfloresan mikroskopisi, bu lezyonların ve greft disfonksiyonu tanısının konulmasında temel yöntemlerdir. Tübülointerstisyel hücre aracılı akut rejeksiyonda birincil anomaliler interstisyumdur. İnterstisyum yaygın olarak ödemli, az miktarda monosit ve plazma hücresi ile çoğu transforme olmuş lenfositler tarafından infiltrate olarak gözlenir. Peritübüler kapiller dilate olmuş ve lenfositlerle doludur. Tübülit denen karakteristik bir lezyon meydana gelir. Bu lezyonda lenfositler ve monositler, tübül duvarları ve boşluğuna kadar yayılırlar. Tübül duvarların hücreleri ve bazal membranları hasar görmüş ve sürekliliğini kaybetmiş olabilir. Hücre aracılı vasküler rejeksiyonda, lenfositler, monositler ve köpük hücreleri arteriyel endoteli zayıflatabilirler. Endotelyal hücreler, şişkin ve sıklıkla vakuollüdür ancak arter duvarı nekrozu bu tip rejeksiyonun karakteristik bir özelliği değildir. Bu tip vasküler rejeksiyon genelde tübülointerstisyel rejeksiyon ile birlikte meydana gelir. Akut hücre aracılı rejeksiyon başarılı bir şekilde tedavi edildiğinde, interstisyel inflamatuvar infiltrat hızla azalırken ödem, tübül inflamasyonu ve hücre hasarı bir süre daha kalabilir (44).

Subklinik rejeksiyon hiçbir klinik rejeksiyon belirti veya bulgusu olmaksızın ya da rejeksiyonun başarılı tedavisinden sonra hastaların %30'unda görülebilen akut hücre aracılı rejeksiyonun morfolojik bir halidir (44).

2.8.2.2. Antikor aracılı akut rejeksiyon

Rejeksiyonun seyrek görülen bir şeklidir. Klasik vasküler tip ve vasküler katılımın olmadığı tip olmak üzere iki tipi vardır. Klasik vasküler tip, yaygın olmayan bir rejeksiyon tipidir ve birincil olarak duvarda fibrinoid nekroz ile lenfosit, monosit ve nötrofil proliferasyonunu da içeren nekrotizan arteritle karakterizedir. Hiperakut rejeksiyon da antikor aracılıdır ancak başlangıçta inflamatuvar ya da fibrinoid bir bileşenin olmaması ile antikor-aracılı vasküler rejeksiyondan ayrılır (56).

Antikor aracılı akut rejeksiyonun daha yaygın olan şekli, peritübüler kapillerde kompleman bileşeni C4d'nin yaygın olarak bulunduğu vasküler olmayan tiptir. C4d'nin böbrek allogreft rejeksiyonu ile ilişkili olduğu ilk olarak 1990'ların başında ortaya çıkmış, sonrasında ise vericiye özgü antikorların varlığı ve humoral rejeksiyonla ilişkili olduğu bulunmuştur. C4d boyamasının öneminin anlaşılması, rejeksiyon sürecinde antikorların rollerinin kavranmasında önemli bir adım olmuştur. C4d, humoral rejeksiyon varlığının ayak izi olarak tanımlanır (57). C4d, klasik kompleman kaskadına katılan C4'ün bir ürünüdür. C4d, peritübüler kapiller endoteline veya bazal membran

kollajenine kovalent olarak bağlanır ve hümoral rejeksiyonla ilişkili kompleman aktivasyonu için bir belirteçtir (58).

2.9. Kronik Allograft Nefropatisi

Kronik allograft nefropatisi (CAN) terimi kronik rejeksiyon yerine tercih edilen bir terimdir.

Aylardan yıllara kadar uzayan süren içinde yavaş yavaş gelişmekte ve giderek artan böbrek işlev kaybına götürmektedir. Temelinde hem immün, hemde immün olmayan mekanizmalar yer alır. Glomeruler skleroz, tübüler atrofi, glomeruler bazal membran yırtılması ve interstisyel fibrozisle karakterizedir (55).

2.10. Böbrek Nakli Sonrası İlk Hafta

Böbrek nakli olmuş bir bireye nakil sonrası nasıl bir tedavi yaklaşımı uygulanacağı ile ilgili karar büyük oranda allograft fonksiyonun nakil sonrası ilk bir haftadaki kalitesi ile belirlenir.

2.10.1. İyi greft fonksiyonu (Immediate Graft Function - IGF)

Canlı donörlerden nakil olan hastaların çoğunluğunda ideal koşullarda nakil sonrası greft fonksiyonu ve diürez çok iyidir, diyalize gerek duyulmaz, serum kreatinin seviyesi hızlıca düşer (serum kreatinin seviyesi 2.5 mg/dl'nin altına düşebilir) ve hasta nakil sonrası ilk bir hafta içerisinde sabit böbrek fonksiyonuna sahip olur. M kemmek greft fonksiyonu olan hastalar için hem idrar hacmi hem de serum kreatinin seviyelerinin günlük takibi erken rejeksiyon, kalsinörin inhibitör toksisitesi veya altta yatan diğer patolojik olayları görmek açısından faydalı belirteçlerdir (44).

2.10.2. Yavaş greft fonksiyonu (Slow Graft Function - SGF)

Graft fonksiyonu yavaş olan hastalar oligürik değillerdir ancak serum kreatinin seviyelerindeki günlük düşüşler azdır. Bu hastalar çoğunlukla diyalize ihtiyaç duymaz fakat böbrek fonksiyonu nakilden sonraki ilk bir hafta içerisinde normale dönmemektedir. Bu hastalarda idrar hacmi ve günlük serum kreatinin konsantrasyonları komplikasyon gelişimini izlemek açısından faydalı belirteçlerdir. Serum kreatinin konsantrasyonunun yüksek seviyede kalması veya yükselmesi durumunda ileri tetkikler yapılmalıdır. Bu hastalarda fonksiyonun yavaş iyileşmesinin fizyopatolojisinde

çoğunlukla, siklosporin ya da takrolimus toksisitesi ile de artabilen, akut tübüler nekroz (ATN) yatmaktadır. ATN, sinerjistik olarak etki gösteren immünolojik ve nefrotoksik saldırılarla meydana gelen iskemik bir hasardır. Günler ya da haftalar içerisinde kendiliğinden çözülebilen nispeten selim bir durumdur (44).

2.10.3. Gecikmiş greft fonksiyonu (Delayed Graft Function - DGF)

Yeni nakledilmiş bir böbrek iyi fonksiyon görmüyorsa gecikmiş greft fonksiyonundan söz edilebilir. Bu hastaların çoğu oligüriktir ve diyalize gereksinim duyarlar. Sıklığı bazı merkezlerde %10 iken, bazılarında ise %50 gibi yüksek orandadır. Canlı donörden nakillerde gecikmiş greft fonksiyonu istisnai bir durumdur ve çoğunlukla ciddi bir komplikasyona işaret eder (44).

Hassanain ve ark. yaptıkları çalışmada kadavra kaynaklı vericiden nakil olan, 583 böbrek nakli alıcısının NS greft fonksiyonuna göre 5 yıllık greft sağkalımına bakmışlar ve 5 yıllık greft sağkalımı IGF grubu için %85, SGF grubu için %76 ve DGF-grubu için %54 bulmuşlar ($p < 0,02$) (59).

2.11. Böbrek Naklinde İmmüsupresif Tedavi

İmmüsupresif tedavi protokolleri aşağıdaki şekilde özetlenebilir (69):

1) İndüksiyon protokolleri

Standart indüksiyon: Kortikosteroid

Azatiyoprin veya MMF

Siklosporin A (CSA) veya takrolimus

Antikor indüksiyonu: OKT3 ya da ATG

2) İdame protokolleri: Nakil sonrası erken ve geç dönemde kullanılır.

CSA veya takrolimus

MMF

Prednizolon

3) Anti-rejeksiyon tedavisi

İntravenöz metilprednizolon

OKT3

ATG

İnsancıllaştırılmış anti-CD25

2.11.1. Kalsinörin inhibitörleri

2.11.1.1. Siklosporin A (CSA): Siklosporin 'tolypocladium inflatum gams' isimli fungustan elde edilen 1203 kilo Dalton (kDa) ağırlığında ve 11 aminoasitten oluşan siklik bir polipeptittir. Nötraldir ve organik çözücüler ile lipitlerde çözünür. Molekülün 11, 1, 2 ve 3. pozisyonlarındaki amino asitler, immünsüpresif etkisini gösterebilmesi için gereklidirler. CD4⁺ T lenfositlerde reseptörün antijenle uyarılması sonucu başlatılan sinyal zincirinde yer alan ve kalsiyuma bağımlı bir enzim olan kalsinörini selektif bir şekilde inhibe ederek etki gösterirler. CSA, hücre içi reseptörü siklofiline bağlanır ve kalsinörinin fosfataz aktivitesini inhibe eder. Kalsinörinin fosfataz aktivitesinin inhibisyonu, İnterlökin (IL)-2 gen transkripsiyonunu sağlayan NF-AT'nin (aktive T hücreleri nükleer faktörü-nuclear factor of activated T cells) sitoplazmadan nükleusa göçü engellenmiş olur. Kalsinörinin inhibisyonu, T hücre aktivasyonu ile proliferasyonunu sağlayacak olan pek çok sitokin geninin (IL-2, IL-4), İnterferon (IFN)- γ ve TNF- α ekspresyonunu ve CD40 ligand, H-ras ve cmyc gibi proto-onkogenlerin transkripsiyonunu da bozar. Ayrıca IL-2 ve sitotoksik T lenfosit oluşumunu inhibe eden Tümör Büyüme Faktörü (TGF)-b'nin ekspresyonunu artırır. CSA, hücre döngüsünün G0'dan G1 evresine geçişine etki eder. Siklosporinin olgun T lenfositleri üzerine etkisi bulunmadığından tercihen organ nakli sonrasında en erken süre içerisinde tedaviye başlanmalıdır. Akut rejeksiyonu güçlü bir şekilde önleyebildiği halde kronik rejeksiyon üzerine etkinliği düşüktür. Siklosporinin immünsüpresif özellikleri arasında süpresör T lenfositlerin fonksiyonunu bozmadığı ve doğal öldürücü (NK) lenfositleri inhibe etmediği belirtilmiştir. Siklosporinin en ciddi yan etkileri nefrositotoksisite, nörotoksisite ve hepatotoksisitedir (44,61,62).

2.11.1.2. Takrolimus (FK506): Laboratuvar tasarımıındaki adı FK506 olarak bilinen takrolimus 'streptomyces tsukubaensis'ten izole edilen makrolid türevi bir antibiyotik bileşendir.

Siklosporinin yaptığına benzer bir şekilde CD4⁺ T lenfositleri inhibe ederken sitoplazmik reseptör olarak takrolimus bağlayan spesifik bir protein-12 (FKBP-12) 'ye bağlanarak bir kompleks oluşturur. Yapı ve bağlanma yerleri farklı olsa da hem takrolimus hem de siklosporin ortak bir yolağın inhibisyonu ile benzer bir etki gösterir. Takrolimus hücre döngüsünün G0'dan G1 evresine geçişine etki eder. Takrolimusun yan etkileri de benzer etki mekanizmasından dolayı siklosporininkilere benzerdir (44,61,62).

2.11.2. Anti-Metabolitler

2.11.2.1. Azatiyoprin: İnozin monofosfat dehidrogenaz (İMPDH) enzimini baskılayarak adenozin monofosfat sentezini bozar. Klonal genişlemede mitozun farklı dönemlerinde DNA sentezini bozar. Doz bağımlı olarak kemik iliği supresyonu yapar. Diğer yan etkileri arasında kolestatik hepatit, karaciğer yetmezliği, skuamöz ve bazal hücreli cilt kanseri gelişimi, hipersensitivite (nadiren) sayılabilir. Kan düzeyi takibi yapılmaz ve yan etkilerine göre doz ayarlaması yapılır (63).

2.11.2.2. Mikofenolat mofetil/mikofenolik asit (MMF/MFA): MMF'in aktif formu olan MFA İMPDH enziminin selektif ve geri dönüşümlü inhibitörüdür. İMPDH de nova pürin sentezinde hız kısıtlayıcı enzimdir. T ve B hücre proliferasyonunu, antikor yapımını bloke ederler ve sitotoksik T hücre oluşumunu engellerler. En sık görülen yan etkileri lökopeni, diyare, enfeksiyonlardır (64). Yüksek dozda kullanımı cytomegalovirus (CMV) enfeksiyonu riskini artırır. Yapılan araştırmalarda azatiyoprine göre MMF, akut hücrel rejeksiyondaki azalmadan bağımsız olarak CAN oranını %27 azalttığı gösterilmiştir (65). Bunun MMF'in selektif anti-proliferatif ve anti-adezyon etkilerinden kaynaklandığı düşünülmektedir (66).

2.11.3. Kortikosteroidler

2.11.3.1. Prednizon, metil-prednizolon: Yeni immunsupresiflere rağmen halen steroidler indüksiyon, idame ve rejeksiyon tedavisinde önemli yer tutmaktadır. B ve T lenfositler, endotelyal hücreler ve makrofajlar üzerindeki etkileriyle bağışıklığı baskırlar. IL-1,IL-2,IL-3, IL-6 ve interferon-alfa (IFN- α) transkripsiyonunu engellerler. Nakilden sonra ilk üç-beş gün IV veya PO yüksek dozlarda, günler veya haftalar içinde giderek azalan dozlarda devam edilir. İdame tedavisinde günlük sabit, düşük dozlarda veya gün aşırı olmak üzere farklı şekilde kullanılmaktadır. Etkili olmalarına rağmen yan etki profilleride oldukça geniştir. Osteoporoz, hipertansiyon, hiperlipidemi, insülin direnci, aseptik nekroz ve Cushingoid görünüm bunlardan bazılarıdır (67).

2.11.4. mTOR inhibitörleri

2.11.4.1. Sirolimus-RAPA: Rapamisin olarak da bilinen ve yapısal olarak takrolimusa benzeyen makrolid bir antibiyotik bileşen olup, 'streptomyces hygroscopicus'tan elde edilmektedir. IL-1,IL -2,IL -3,IL -4, IL-6,IL -7, IL-12 veIL -15 gibi sitokinlere ek olarak alloantijenlerle de uyarılan T hücre proliferasyonunu bloke eder. Ayrıca B hücrelerinin antijen ve sitokinle sağlanan proliferasyon ve farklılaşmasını da engeller. Etki mekanizması genelde sinyal iletimi ve hücre döngüsünde G1'den S evresine ilerlemeyi bloke etmektedir.

IL-2 gibi sitokinler ve CD28-B7.1 gibi es-uyaran proteinler, RAPA'nın hedefi olarak bilinen bir kinazı (mTOR) aktive ederler. Bu aktivasyon hücre döngüsünün ilerlemesi için gerekli bir adımdır. RAPA, FKBP12 ile bir kompleks oluşturur. RAPA/FKBP12 kompleksi belirli proteinlerin fosforilasyonunu düzenleyen mTOR (mammalian target of rapamycin)'a bağlanır. mTOR inhibisyonu translasyon aktivitesi, DNA sentezi ve protein sentezinde azalmaya neden olarak hücre döngüsünün G1'den S fazına geçişini bloke eder. Başka bir deyişle kalsinörin inhibitörleri T hücre aktivasyonunun erken safhasındaki sinyal iletimini inhibe ederken, sirolimus geç safhalardaki sinyal iletimini inhibe etmektedir. mTOR inhibitörlerinin ana kullanım alanı, idame immünsüpresyon tedavisinde kalsinörin inhibitörüne bağlı nefrositotoksisite ve tümör varlığındadır (68).

2.11.4.2. Everolimus: RAD olarak da bilinen everolimus, sirolimusa benzer bir bileşendir. Ancak yarı ömrü daha kısadır. Kalp transplantı hastalarında kardiyak allograft vaskülopati insidansını ve şiddetini azaltmada everolimus azatiyoprinden daha etkindir (69).

2.11.5. Poliklonal antikorlar

2.11.5.1. Anti timosit globulin (ATG): At veya tavşandan elde edilirler. Lenfositler özellikle de T lenfositlerin yüzey antijenleri bu antikorlar tarafından maskelenebilmekte, hücreler ya eritilerek yok edilmekte veya retikuloendotelial sistem aracılığıyla dolaşımdan temizlenmektedir. Lenfosit sayısını (özellikle T lenfositleri) baskırlar. Lenfosit ve trombosit sayısını doz azaltılmasını gerektirecek kadar azaltabilirler. Şiddetli ilk doz reaksiyonu sık görülmemekle birlikte nadir de olsa anafilaksi riski taşıdığı için hasta monitörize edilerek tedavi verilmelidir (70).

2.11.5.2. Intra venöz immünglobulin (IVIG): İlk olarak hümmoral immün yetmezlik hastalıklarının tedavisi için geliştirilmiş olan havuzlanmış insan gama globulin preparatları bugün artık pek çok otoimmün ve inflamatuvar hastalığın tedavisinde kullanılmaktadır. IVIG'in etki mekanizması karmaşıktır. Yüksek oranda sensitize hastalarda IVIG, anti-HLA'yı inhibe eder. Anti-HLA, reaktif T ve B hücrelerinin uzun süreli süpresyonuna veya elimine edilmesine neden olur. IgG sentezi için gerekli olan sitokin sinyalizasyonu inhibe edilir. Ayrıca alloimmünizasyon, T hücre reseptörünün blokajı yoluyla inhibe edilir. IVIG immünsüpresan aktivitesinden ziyade immün düzenleyici etkisiyle tanınır ve kullanımında immünsüpresyonun bilindik komplikasyonları yoktur (71).

2.11.6. Monoklonal antikorlar

2.11.6.1. Muromonab-CD3 (OKT3): İmmünglobulin G yapısında bir antikordur. T hücrelerinin bir parçası olan CD3 molekülünün 20 kd.luk alt ünitesine bağlanarak T hücreleri ile etkileşime girer. Bu etkileşimle aktivasyonunu yitiren CD3, T hücre reseptörünün hücre yüzeyinden kaybolmasına neden olur. Reseptörünü kaybeden T hücre etkisiz hale gelmekte ve bir saat içinde opsonize edilerek retikuloendotelyal sistem tarafından dolaşımdan temizlenmektedir. Ayrıca OKT3 naturel killer T hücrelerinin de işlevini bozar. CD3 reseptörü dışında, T hücrelerinin diğer yüzey belirteçlerini de (CD4, CD8, CD11) azaltır. İlk uygulama sırasında ciddi allerjik reaksiyonlar görülebilir (72).

2.11.6.2. Basiliksimab ve Daklizumab: Anti-CD25 antikorları olup T lenfositlerdeki IL-2 reseptörlerinin alfa zincirini hedef alırlar. Aktif T lenfositleri üzerinde ki CD25 reseptörüne spesifik olarak yüksek afinite ile bağlanırlar. T hücre proliferasyonu için sinyal görevi gören, IL-2'nin bağlanmasını engellerler. Rekombinant olarak geliştirilmiş olup, insancıllaştırılmış monoklonal antikorlardır. Yarı ömürleri uzundur. İlk doz reaksiyonu ve miyelosüpresyon yapmazlar (72,73).

2.12. Sistatin C

Sistatin C, γ -trace ya da post- γ globulin olarak adlandırılan nonglikolize, 122 aa içeren, 13 kDa ağırlığında, düşük molekül ağırlıklı bir protein olup, sistein proteinaz inhibitörlerinden sistatin süper ailesinin bir üyesidir (74).

Sistatinler endojen proteaz inhibitörleridirler. Katepsin B, H, K, L ve S gibi sistein proteaz C1 ailesinin proteolitik aktivitesini düzenlerler (75). Proteinlerin normal fizyolojik durumlar veya inflamasyon, kanser gibi patolojik durumlara bağlı yıkımlarında, katepsinler ve onların inhibitörleri arasındaki dengenin düzenlenmesinde, sistatin C önemli bir yere sahiptir. İnsan sistein proteazları peptid ve proteinlerin intraselüler katabolizmasında, prohormonların proteolitik olarak parçalanmasında, kollajen katabolizmasında, malign hücrelerin normal sağlıklı dokulara penetrasyonunda rol alır (76).

Mikroorganizmalardaki sistein proteazın mikroorganizmanın çoğalmasında ve dokulara penetrasyonunda aktif olarak rol oynadığı sanılmaktadır. Bu nedenle sistatinlerin, sistein proteinazların bu zararlı etkilerini düzenlemekte ve bölgesel olarak sınırlandırmakta anahtar rol oynadığı düşünülmektedir. Sistatin moleküllerinin her birinin ayrı spesifik inhibitör aktivitesi bulunduğu düşünülmektedir. Çeşitli biyolojik sıvılarda bir veya birden fazla tipte sistatin molekülü bulunmaktadır (76).

Sistatin protein ailesi üç tip inhibitör içerir. Tip 1'de sistatin A ve B vardır. Bunlar hücre içi proteaz inhibitörleri olmakla beraber bazı vücut sıvılarında düşük seviyede bulunabilirler (77,78,79). Sistatin C, D, E/M, F, S, SA ve SN tip 2 sistatinlerdir. Bahsi geçen sistatin türevlerinin sinyal peptidleriyle birlikte üretilmelerinden dolayı muhtemelen hücre dışı fonksiyonlara sahip oldukları düşünülmektedir (80). Sistatin C, genel olarak lizozomal sistein proteazlara karşı tüm sistatinler içerisinde en kuvvetli inhibe edici aktiviteye sahiptir. Ayrıca sistatin C insan dokularında ve vücut sıvılarında çok geniş dağılım gösterir. Tip 3 sistatinler L ve H kininojenden oluşmaktadır. Sistatin C ve α_2 -makroglobulinle birlikte, sistein proteazların en önemli plazma inhibitörleridirler (78).

Sistatin C, vücuttaki çekirdekli hücrelerin hemen hepsinde yapılır. En yüksek konsantrasyonda seminal plasma, serebrospinal sıvı ve sütte bulunur (78). Yapımı inflamatuvar olaylardan etkilenmez, bu nedenle akut faz proteini değildir. Gen yapısı bilinmektedir. Sistatin C geni dokuların çoğunda gösterilebilmektedir (81,82).

Sistatin C'nin normal plazma konsantrasyonu 0.6-2.5 mg/L'dir. Düşük molekül ağırlıklı olması ve fizyolojik pH'da pozitif elektrik yüküne sahip olması nedeniyle glomerüllerden kolayca süzülebilmektedir. Glomerüler filtrata geçtikten sonra proksimal tübülüslerden reabsorbe olur. Geri emilen sistatin C'nin tamamı burada katabolize edilir. Bu nedenle sistatin C'nin normalde idrar konsantrasyonu 0.03-0.3 mg/L dir (83).

Sistatin C tayini için alınan plazma ve serum örnekleri, buzdolabında veya dondurulmuş olarak aylarca saklanabilir (84). Sistatin C'nin kan örneklerindeki stabilitesinin iyi olmasının nedeni, kanda α_2 -makroglobulin, α_1 -antitripsin, kininojen gibi proteinaz inhibitörlerinin ve transferin gibi doğal koruyucuların yüksek konsantrasyonda bulunmasıdır. Sistatin C, idrarda stabil değildir. Mesanede bulunan veya idrara dışarıdan bulaşmış mikroorganizmalarla veya değişik nedenlerle zarar görmüş böbrek dokusundan açığa çıkan proteolitik enzimlerle parçalanır. Alınan idrar örneğinde sistatin C'yi tam olarak stabil hale getirmek mümkün değildir (76).

Sistatin C, kreatinine göre vücut kitlesi değişikliklerinden daha az etkilenir. Bu nedenle bozulmuş renal fonksiyonu duyarlı bir biçimde gösteren, serum kreatinini yerine kullanılan, erken bir indikatördür (85,86).

Böbreğin fonksiyonel kapasitesinin en sensitif ve spesifik ölçüsü GFH'dır. Dolayısıyla GFH'da saptanan düşüş fonksiyonel böbrek hastalığının en erken bulgusudur (87). Endojen yöntemlerden en çok kullanılan Ccr, GFH 50 ml/dk/1,73m²'nin altına düşmedikçe bulgu vermez, serum kreatinin konsantrasyonu değişmez (88). Bundan dolayı GFH'daki hafif ve orta derecedeki değişimleri saptamada kreatinin analizinin hassas olmadığı kabul edilmektedir (89). Bu nedenle GFH için alternatif bazı biyokimyasal parametreler arayışına girilmiştir.

Bunun için molekül ağırlığı 30 kDa'dan düşük olan β_2 mikroglobulin, retinol bağlayıcı protein, α_1 -mikroglobulin, Tamm-Horsfall proteini ve sistatin C gibi proteinler düşünülmüştür. Ancak düşük molekül ağırlıklı proteinlerin birçoğunun serum konsantrasyonları, GFH'dan bağımsız olarak inflamatuvar, immünolojik ve neoplastik bozukluklarda artmaktadır (26,90).

Sistatin C ise bu faktörlerden etkilenmez, gün içerisinde belirgin diurnal ritmi yoktur, düşük molekül ağırlığı ve bazik pH'ından (yaklaşık 9.0) dolayı glomerüllerden kolayca filtre olur, proksimal tübüllerden tamamına yakını geri emilerek katabolize edilir. Sistatin C serum düzeyleri yaşa ve cinsiyete bağlı olarak değişiklik göstermez. Bu yüzden GFH için yeni bir markır olarak kullanılması söz konusudur (33,91).

Serum sistatin C düzeylerinin akut böbrek yetmezliği gibi hızlı GFH azalmalarında yapılan çalışmalarda kreatinine göre daha erken bulgu verdiği, daha kullanışlı olduğu bildirilmiştir (92,93).

Sistatin C böbrek nakli hastalarında incelenmiş, GFH ve transplant rejeksiyon değerlendirilmesinde yararlı bir markır olabileceği ileri sürülmüştür (94,95,96).

Plazma sistatin C düzeylerinin koroner kalp hastalıklarında ve sekonder kardiyovasküler olaylar açısından risk ve prognoz değerlendirilmesinde kullanışlı bir markır olabileceği bildirilmiştir(97).

Sistatin C'nin kan düzeyinin stabil olması, glomerüllerden serbestçe filtre olması, tübülüslerde tamamen katabolize olması ve tübülüslerden sekrete edilmemesi nedeniyle GFH tayininde iyi bir gösterge olabileceğini göstermektedir (76,98,99). Gönüllü böbrek vericilerinde serum sistatin C seviyesi ile kreatinin-bazlı formüllerle hesaplanan GFH hızı arasında, korelasyon bulunmuş ve GFH tayin etmede iyi bir markır olabileceği belirtilmiştir (100).

NÖ dönemde serum kreatininde olduğu gibi sistatin C düzeylerinde de belirgin bir yükselme görülür. Ancak NS'da, serum sistatin C düzeylerinin kreatinine göre daha hızlı normale döndüğü de gözlenmiştir (101).

Böbrek nakli yapılmış hastalarda serum sistatin C seviyesinin, rejeksiyonun ve diğer fonksiyon bozukluklarının erken saptanmasında, serum kreatinin seviyesinden daha iyi bir belirteç olduğu gösterilmiştir (102). Bu nedenlerden dolayı NS dönemde, böbrek fonksiyonlarının izlenmesinde iyi bir markır olabileceği düşünülmektedir (29).

Sistatin C tayini için nefelometrik ve turbidimetrik yöntemler kullanılmaktadır (103,104).

2.12.1. Sistatin C - bazlı glomeruler filtrasyon hız hesaplamaları

GFH<60 ml/min/1.73 m² olan hastalarda renal fonksiyonların değerlendirilmesinde kreatinin –bazlı formüllerle karşılaştırıldığında sistatin C-bazlı (Cys C-bazlı)hesaplamaların daha üstün olduğu gösterilmiştir (105).

Obez kişilerde eGFH hesaplamasında, kreatinin-bazlı formüller ile karşılaştırıldığında Cys C-bazlı formüllerin kullanılmasının daha sensitif ve spesifik olduğu gösterilmiştir (86,106).

$$GFH_{Larsson}=77.24 \times Cys\ C^{-1.2623}$$

$$GFH_{Rule}=76.6 \times Cys\ C^{-1.16}$$

2.13. C Reaktif Protein

CRP 5 çeşit alt birimden oluşan polimerik yapıda bir proteindir. İnsan CRP'si fosfokoline bağlanma spesifitesi olan, Ca^{+2} bağlayıcı bir akut faz protein (AFP)'inidir (107,108). Hastaların serumunda bulunan Streptokokküs Pnömonia hücre duvarındaki C-polisakkaridine bağlanma özelliği vardır. Protein elektroforezinde yavaş γ ile orta β arasında bir bölgeye göç etmektedir. Sentez yeri karaciğerdir. Proinflamatuvar ve antiinflamatuvar etkilere sahip olan bir AFP'inidir (109). CRP sadece çeşitli bakteri, mantar, protozaal parazitlerde bulunan polisakkaride değil, kalsiyum iyonlarının varlığında fosforilkolin, lesitin gibi fosfatidilkolinler ve nükleik asitler gibi polianyonlara da bağlanabilmektedir. Bu şekilde bazı yabancı patojenleri ve hasar gören hücredeki fosfolipid bileşenlerini tanıyabilmektedir (110). CRP fosfokolin içeren polisakkaridlere de bağlanabilmektedir. CRP polivalan bir ligand ile kompleksleştiği zaman, C1q ile başlayan klasik kompleman yolunu uyarmaktadır (108). Son yıllarda yapılan çalışmalar, kompleman sisteminde yer alan faktör H'nin CRP'ye bağlandığını ve bu bağlanmanın alternatif yolu ve C5 konvertazları güçlendirdiğini göstermektedir (111). CRP antikorlar gibi opsonizasyonu, fagositozu, inflamatuvar tepkimenin bir yanıtı olarak invaze olan hücrelerin lizisini başlatabilmektedir (108). Monositlerde ise inflamatuvar sitokinleri ve koagülasyon mekanizmasının başlamasında önemli bir role sahip doku faktörünü indüklemektedir (108,110,112,113).

Son olarak CRP'nin yüksek afinite ile Fc reseptörüne bağlandığı gösterilmiştir. Bu bağlanmanın CRP bağımlı fagositozda rol aldığı sanılmaktadır (108). CRP'nin temel işlevi, muhtemelen hasarlı dokudan açığa çıkan, potansiyel olarak toksik, otojen substansları tanımak, onlara bağlanmak, zehirsizleştirmek ya da kandan uzaklaştırmaktır. CRP opsonizasyon işlemi sırasında metabolize olmaktadır.

CRP'nin antiinflamatuvar etkileri, nötrofillerin endotel hücrelerine adezyonunu ve nötrofillerde süperoksid oluşumunu engellemesi, mononükleer hücrelerde IL-1 reseptör antagonistinin sentezini uyarması gibi mekanizmalarla açıklanmaktadır (114).

CRP düzeyleri akut myokard infarktüsü, stres, travma, enfeksiyon, inflamasyon, cerrahi sonrası ya da neoplastik proliferasyonda dramatik bir artış göstermektedir. Yükselme 6-8 saat içinde başlamakta, 24-48 saat içinde en üst düzeylere ulaşmakta ve normal değerlerin 2000 katına kadar çıkabilmektedir. Klinikte CRP tayini, organik bir hastalığın varlığını taramak, romatoid artrit gibi inflamatuvar hastalıkların aktivitesini saptamak, sistemik lupus eritematozus ile karışabilen enfeksiyonları tanımak, böbrek dokusu alıcılarında doku reddini saptamak, yeni doğanda septisemi ve menenjit takip

etmek amacı ile kullanılmaktadır. Son yıllarda yapılan çalışmalar CRP'nin indirekt bir kardiyovasküler risk faktörü olduğunu da göstermektedir (109,115). Aterosklerozda CRP için öne sürülen ligandlar lipoproteinler iken, iskemik miyokardiyumda, fosfolipaz A2 (PLA2) ile açığa çıkan lizofosfolipidler olduğu ileri sürülmektedir. Liganda bağlanan CRP, klasik kompleman yolunu aktive etmekte, inflamasyonun güçlenmesine yol açmakta ve miyokardiyumdaki doku hasarına katkıda bulunmaktadır (109).

Çalışmalarda serum CRP seviyesinin, KBY ve diyaliz hastalarında, sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında yüksek olduğu bulunmuştur (116,117,118,119).

Böbrek nakli hastalarında, NÖ serum CRP seviyesinin akut rejeksiyon, kronik allograft disfonksiyon ve kardiyovasküler mortalite riskini belirlemede öngörücü olduğu çalışmalarda gösterilmiştir (120,121,122).

Böbrek nakli alıcılarında serum CRP seviyesi, allograft rejeksiyonu geçiren ve geçirmeyen hastalar arasında karşılaştırılmıştır. Allograft rejeksiyon geçirenlerde, NÖ ve NS serum CRP seviyesi, önemli derecede yüksek bulunmuştur. Nakil öncesi yüksek serum CRP seviyesinin, akut rejeksiyon episodları için bir risk faktörü olduğu ve NS böbrek nakli hastalarının izleminde markır olarak kullanılabileceği belirtilmiştir (123).

2.14. Tümör nekrozis faktör alfa ve solubl reseptörleri

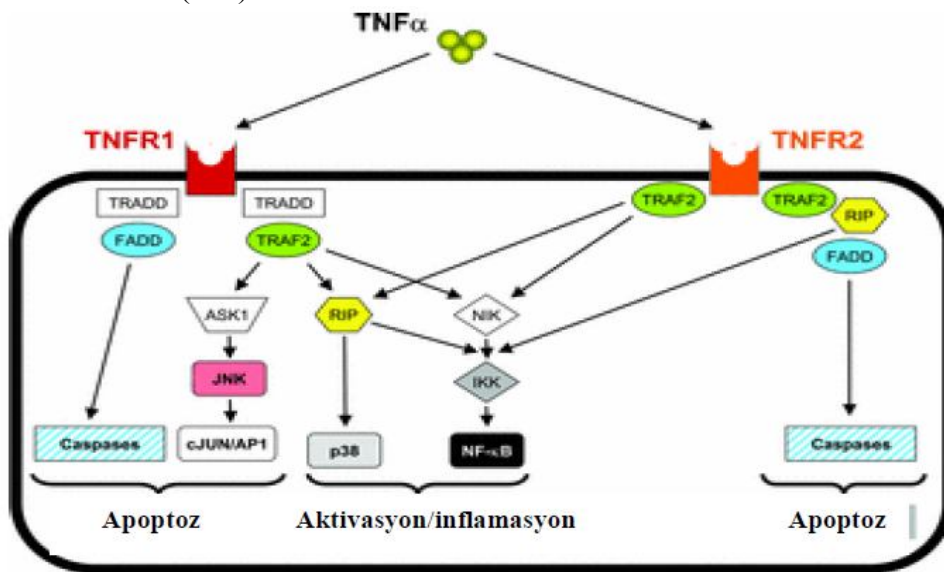
TNF- α , ilk kez 1975 yılında Carswell ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır. İlk tanımlandığı dönemde endotoksinler ile indüklenen ve sarkomlarda hemorojik nekroza neden olan bir glikoprotein olarak tariflenen TNF- α 'nın zaman içinde birçok inflamatuvar, enfeksiyöz ve malign olayda rol oynadığı tespit edilmiştir (124).

TNF- α , çok sayıda sitokin tarafından oluşturulan peptid mediyatör ailesinin bir üyesidir. Bu aileye ait diğer üyeler arasında lenfotoksin- α , Fas ligand ve CD40 ligand yer alır. TNF- α doğal ve kazanılmış immünite, hücre proliferasyonu ve apoptoziste rol oynayan ve önemli proinflamatuvar özelliklere sahip olan bir sitokindir. Bu sitokin başta makrofaj ve monositler olmak üzere, T hücreleri, düz kaslar, adipositler ve fibroblastlar tarafından üretilmektedir (124).

TNF- α hücre içinde N terminali olan tip II transmembranöz bir proteindir. Başlangıçta plazma membranında yerleşen 26 kDa molekül ağırlığında pro- TNF- α 'nin hücre dışı domaini TNF- α converting enzyme (TACE, ADAM- 17) tarafından kesilir ve 17 kDa molekül ağırlığında solubl form oluşur. Biyolojik aktiviteleri birbirlerinden tamamen farklı olan bu iki tip TNF- α 'nın trimerik formları aktiftir (125).

TNF- α biyolojik aktivitesini farklı 2 reseptöre bağlanarak gerçekleştirir. Bu reseptörler tip 1 TNF reseptörü (TNFR I) ve tip 2 TNF reseptörüdür (TNFR II). TNFR I eritrositler dışında hemen her hücre tipinde mevcuttur ve ligandı solubl TNF- α 'dır. TNFR II ise asıl olarak hematopoetik hücrelerde eksprese olur ve ligandı membrana bağlı TNF- α 'dır. TNF reseptörlerinin ekspresyonları farklı hücre tiplerinde ve normal ya da hastalıklı dokularda farklılık göstermektedir. TNF reseptörleri hücre membranına bağlı halde bulunabileceği gibi TACE tarafından kesilmiş solubl halde de bulunabilir. Solubl TNF reseptörü bir TNF- α bağlayıcısı gibi davranır ve TNF- α 'ya bağlanıp onun biyolojik aktivitesini inhibe etmek için hücre yüzey molekülü ile yarışır. Bu etkisinin tersine solubl-TNF reseptörü ayrıca timerik TNF- α 'ya bağlanıp onu stabilize eder. Böylece hem TNF- α 'nın yarılanma ömrünü uzatır hem de TNF- α 'nın yavaş salınımını sağlayan bir kaynak gibi davranır (124,126).

TNF- α 'nın TNFR I ve TNFR II'ye bağlanma afinitesi ve bağlandıktan sonra aktive edilen hücre içi sinyal yolları Şekil 2.5'de görüldüğü gibi birbirinden oldukça farklıdır. Uyarılmayı takiben TNFR I'in hücre içi domaini TNF reseptör assosiye ölüm domain (TRADD)proteinine bağlanır. Bu bağlanma sonucunda ya Fas assosiye ölüm domain (FADD) proteini aracılığıyla apoptozis indüklenir, ya da TNF reseptör assosiye faktör 2 (TRAF-2) aracılığıyla proinflamatuvar yolak uyarılır ve nükleer faktör kapa beta (NF κ B) aktivasyonu meydana gelir. Ancak TNFR II TRADD/FADD yolağını aktive edemez. Etkisini yalnızca TRAF2 aracılığı ile gösterir. Sonuç olarak bir hücrede TNF- α ile uyarılmayı takiben ortaya çıkan net sonuç bu iki reseptörün birbiri ile iletişimi sonucu belirlenir (125).



Şekil 2.5. TNF- α 'nın hücre içi sinyal yolları.

TNF- α , proinflamatuvar ve programlı hücre ölümü yollarını TNFR I aracılığı ile gerçekleştirirken doku tamiri ve anjiyogenez fonksiyonunu TNFR II aracılığı ile yapmaktadır (124).

Sağlıklı kişilerin serum ve dokularında TNF- α ekspresyonu tespit edilememektedir. Ancak organizma inflamatuvar ya da enfeksiyöz bir uyarı ile karşılaştığında TNF- α üretimi gerçekleşmektedir. TNF- α 'nın majör biyolojik rolü bakteriyel, viral ya da paraziter enfeksiyonlara karşı organizmayı savunmaktır. Adaptif immünitede TNF- α ve TNFR I önemli rol oynar. Bunlar organizmanın patojene maksimum yanıt vermesini sağlar. TNFR I, T hücre aktivasyonunda bir kostimulatördür ve aktif T hücreleri tarafından eksprese edilir. TNF- α 'nın en önemli fonksiyonu ise doğal immün sistem tarafından gerçekleştirilen inflamatuvar reaksiyonu başlatmasıdır (127).

Doğal immün sistemde bakteriyel patojenler toll- like reseptörler ve NF κ B aracılığı ile TNF- α üretimini stimüle eder. Üretimi artan TNF- α hem kemokin, sitokin ve endotel adezyon moleküllerini etkileyerek nötrofil, makrofaj ve lenfositlerin aktivasyon ve göçünü sağlar hem de NF κ B'yi aktive ederek kendisinin ve granülosit-makrofaj uyarıcı faktör (GM-CSF), IL-8 gibi sitokinlerin üretimini artırmak suretiyle inflamatuvar kaskadı tetikler. Etkin ve kontrollü bir inflamatuvar yanıt için TNF α 'nın doğru yerde, doğru zamanda ve uygun miktarda üretilmesi gerekmektedir. Organizmada TNF- α üretimi farklı zamanlarda farklı hücreler tarafından gerçekleştirilmektedir. Örneğin, lipopolisakkarit(LPS) ile uyarılmayı takiben asıl olarak monosit ve makrofajlar, bakteriyel yükün fazla olduğu durumlarda T hücreleri ve erken alerjik yanıtta mast hücreleri TNF- α sentezlemektedir (128).

Uygunsuz ya da artmış TNF- α üretimi organizmaya zarar verebilmektedir. Kanser, kronik infeksiyon ve kronik inflamasyon durumlarında ortaya çıkan anoreksi, kilo kaybı ve protein yıkımı gibi durumlardan TNF- α sorumludur. Ayrıca endotoksinler nedeniyle ortaya çıkan şok, vital organ disfonksiyonu, inatçı stres hormonu salınımı ve buna bağlı ölümlerde de sorumlu mediyatör TNF- α 'dır (125).

Her ne kadar TNF reseptörleri birçok hücre ve dokuda eksprese olsa da TNF- α 'nın birçok proinflamatuvar etkisi vasküler endotel ve endotel-lökosit etkileşimi üzerinden olmaktadır. TNF- α IL-8, MCP-1 ve IP-10 gibi çeşitli kemokinlerin sentezini ve endotel hücrelerinde E-selektin, ICAM-1 ve VCAM-1 gibi adezyon moleküllerinin ekspresyonunu artırır. Sonuç olarak TNF- α antijenden tamamen bağımsız olarak birçok

farklı lökosit grubunu harekete geçirir. İnflamasyonun klasik triadının ortaya çıkmasından da TNF- α – endotel hücre ilişkisi sorumludur. TNF- α siklooksijenaz 2 ekspresyonunu ve endotelden PGI₂ üretimini artırır. Bunun sonucunda artmış lokal kan akımına bağlı olarak rubor ve kalor meydana gelir. Tumor ise TNF- α aracılı artmış vasküler permeabilite nedeniyle makromolekül ve sıvının damar duvarından trans-endotelyal olarak dışarı çıkması nedeniyle olur (129).

Kronik inflamasyonun kansere neden olabileceği son dönemlerde üzerinde önemle durulan bir konudur. İnflamasyon ile ilintili kanserlerde ana rolü oynayan kimyasal mediyatörlerden birisi TNF- α 'dır. TNF- α hem kanser gelişimini başlatmakta, hem de tümör progresyonunu artırmaktadır. TNF- α 'nın tümörojenik etkisinin tersine antitümör etkisi de vardır. TNF- α antitümör etkisini tümör damarlanmasını bozarak hemorajik nekroz oluşturarak ve antitümör etkinlik gösteren T hücrelerinin ortama gelmesini sağlayarak yapar (130).

Yapılan çalışmalarda KBY hastalarında, serum sTNFR II seviyesinin yüksekliğinin, böbrek fonksiyonlarının azalma derecesi ile orantılı olduğu gösterilmektedir (131). Prediyaliz dönemindeki üremik hastalarda, renal fonksiyonların azalması ile birlikte, plazma TNF reseptör seviyelerinin arttığı bununla beraber plazma TNF reseptör seviyeleri ile plazma kreatinin seviyesi arasında lineer korelasyonun olduğu gösterilmektedir. Uzun dönem HD tedavisi alan hastalarda, plazma TNF reseptör seviyeleri yüksek bulunmaktadır (132).

Böbrek nakli hastalarında NÖ ve NS 3. ayda alınan serum örneklerinde TNF- α seviyelerine bakılmıştır. Hastalar, NS kronik allograft nefropati (CAN) geçiren ve geçirmeyenler olarak iki gruba ayrıldıklarında, TNF- α seviyeleri arasında fark istatistiksel anlamlı bulunmaktadır (133).

Böbrek nakli sonrası serum TNF- α ve sTNFR II seviyeleri ile serum kreatinin seviyesi arasında korelasyon olduğu ve GFH ile negatif korelasyonun olduğu görülmektedir (134). Böbrek nakli sonrası diyaliz gerektirecek kadar böbrek fonksiyon bozukluğunda sTNFR II seviyesi yükselmektedir. Böbrek fonksiyonlarının düzelmesi ile normal seviyeye inmektedir. Bu durum sTNFR II seviyesinin böbrek fonksiyonları ile güçlü ilişkisi olduğunu göstermektedir (135). sTNFR I ve sTNFR II düzeyleri akut rejeksiyonun ilk günü yükselmektedir. Böylelikle sTNFR I ve sTNFR II'nin, kreatinine göre daha erken dönemde yükseldiği vurgulanmaktadır (14).

2.15. İnterlökın-18

IL-18 yeni tanımlanmış IL-1 ailesinden proinflatuar bir sitokindir (136). İlk kez fare karaciğerinde sırasıyla *P. acnes* bakterisi ve lipopolisakkarit maruziyetinden sonra saptanmıştır (137). Başlangıçta interferon gama (IFN- γ) indükleyici faktör olarak adlandırılan IL-18, IFN- γ 'nın güçlü bir uyarıcısıdır ve konak savunmasında önemli bir etkiye sahiptir. Ayrıca hücre içinde yaşayan mikroorganizmalara karşı gelişen immün yanıtta da kritik bir role sahiptir. IL-18 konak immün yanıtının oluşması ve düzenlenmesinde önemli roller üstlenmektedir. Bu nedenle de IL-18'in pek çok inflamatuar ve otoimmün hastalığın patogeneğinde rol oynadığı gösterilmiştir (136,137). IL-18, inaktif öncü molekül olan prointerlökın-18'den intrasellüler sistein proteaz (ICE) ya da daha çok bilinen adıyla kaspaz-1 enzimi aracılığıyla aktif formuna dönüşür. Aynı enzim IL-1 β 'nın aktif formuna dönüştürülmesi işlemini de meydana getirir (136). Renal hasarlanmada proksimal tübül hücrelerinden salınır. Ancak interkaler hücreler ve iskemik hasarlanma sonrasında makrofajlardan da salındığına dair kanıtlar mevcuttur (138,139).

IL-18 son zamanlarda hem tanısal bir araç hem de tedavi edici bir silah olarak kullanılmaktadır. Özellikle kanser tedavisinde hedefe yönelik tedavinin umut vaat eden faktörlerinden biridir (136,137).

Hayvan modellerinde oluşturulan iskemik renal hasardan sonra IL-18'in üriner atılımında artış saptanmıştır. IL-18 +/- ratlar ile IL-18 antiserumu verilen ratlarda ise iskemik hasarın 2 kat daha az olduğu gözlenmiştir (140). Başka bir çalışmada bir kaspaz-1 inhibitörü olan OPH-001 ile kaspaz-1 aktivitesinin inhibe edilmesi ile de aynı olumlu etkiler gözlenmiştir (140).

Yoğun bakım şartlarında ABY gelişen erişkin solunum yetmezliği sendromu olan hastalarda, serum kreatinin seviyesinde artış saptanmadan 48 saat önce üriner IL-18 düzeylerinin artışı saptanmıştır (141). Böbrek nakli sonrası 36 ay boyunca greft fonksiyonu çok iyi olan hastalarda yapılan bir çalışmada, serum IL-18 seviyesinin, serum kreatinin seviyesi ile korele olduğu, GFH ile arasında negatif korelasyonun bulunduğu tespit edilmiş (134). Böbrek nakli yapılan hastaların aynı gün alınan idrarlarında üriner IL-18 düzeyi yüksek olan alıcılarda, yüksek olmayanlarla karşılaştırıldığında, daha sonra gecikmiş greft fonksiyonu geliştiği saptanmıştır (142). IL-18, böbreği tutan pek çok hastalıkta örneğin iskemi/reperfüzyon hasarı, allograft rejeksiyonu, otoimmün hastalıklar, enfeksiyon, nefrotik sendrom, ilaç ilişkili nefropati

ve malignenside aktif rol oynamaktadır (136,137). Böbrek nakli yapılacak hastalarda serum IL-18 seviyesi, kontrol grubundan anlamlı derecede yüksek bulunmuş. Böbrek nakli sonrası serum IL-18 seviyesinin azalmaya başladığı görülmüş. Bununla beraber hastalardan akut rejeksiyon geçirenlerde, IL-18 serum seviyesinin yüksek olduğu saptanmış (143).

2.16. İnterlökin-6

IL-6 immün sistem dışı çoğu hücrede ve immünregulasyonda anahtar bir rol oynayan yaklaşık 26 kD luk, pleotropik bir sitokindir. IL-6'nın en iyi tanımlanan etkileri hepatositler ve B lenfositleri üzerine olup, akut faz yanıtına katkıda bulunan birçok plazma proteininin hepatositler tarafından sentezine neden olur (144,145). Dört α -helikal uzun zincir içermektedir. İnsan IL-6'sı ilk kez, fitohemaglutinin veya antijen ile uyarılmış periferik mononükleer hücrelerin kültür süpernatantlarında B hücre farklılaşma faktörü olarak bulunmuştur. 1985 yılında insan IL-6'sı saflaştırılmış ve 1986'da IL-6 DNA'sının aminoasid dizisi ortaya konmuştur. T ve B hücre fonksiyonlarının ayarlanması, Ig sekresyonu, akut faz inflamasyon reaksiyonları, hematopoez gibi birçok biyolojik etkisi vardır.

IL-6 ve reseptörü kromozomal yerleşimi 7p21-14 (IL-6) genleriyle kodlanmaktadır. IL-6; T ve B lenfositleri, monositler/makrofajlar, fibroblastlar, endotelyal hücreler, epitelyal hücreler, mast hücreleri, nöronal hücreler, astrositler, mikrogliya, mezengial hücreler, osteoblastlar, epidermal langerhans hücreleri, dentritik hücreler ve keratinositler gibi çok geniş bir hücre grubu tarafından üretilmektedir (146,147).

Hedef hücreye bağlı olarak büyümeyi uyaran, büyümeyi inhibe eden ve farklılaşmayı sağlayan etkinliğe sahiptir. Sitokinler arası zengin iletişim ağı IL-6 üretimini düzenler (148). Glioblastlar ya da astrositlerin IL-1 ile uyarılmaları sonucu, IL-6 mRNA'sının ekspresyonunun indüklendiği gözlenmiştir. Bu durum IL-6'nın sinir hücreleri üzerine etkili olabileceğini düşündürmektedir (148,149).

IL-6'nın etkileri sınıflandırılırsa:

1. IL-6, T ve B lenfosit gelişimi ve farklılaşmasını uyararak antikor üretimini artırır.
2. Doğal öldürücü (Naturel killer-NK) hücre etkinliğini artırır.
3. IL-6, çeşitli AFP'lerinin (CRP, C1 esterase inhibitör, C3, α 1-antitripsin, α -asit glikoprotein, fibrinojen ve haptoglobulin gibi) üretimini artırır.
4. IL-6, prostaglandin E₂ (PGE₂)'ye bağımlı bir mekanizma yoluyla ateşe neden olur ve hipotalamus-hipofiz-adrenal aksını etkinleştirir. Hipofiz bezinden ACTH ve böbreküstü bezinden glukokortikosteroidlerin salınmasına neden olur,
5. IL-6'nın B lenfositlerden Ig üretimini artırır,
6. Granülosit-makrofaj uyarıcı faktör (GM-CSF) ile sinerjik etki yaparak hematopoietik progenitor hücrelerin granülositlere dönüşümünde önemli bir rol üstlenir,
7. IL-2 üretimi ve IL-2 reseptörlerinin etkinliğini arttırdığı kaydedilmektedir.
8. IL-6, nötrofil ve makrofajların olgunlaşmasını ve sitotoksik T lenfositler ile NK hücrelerin farklılaşmasını sağlar.
9. Nöron farklılaşması ve gelişiminde önemli bir rol üstlenir. Beyin serotonin ve triptofan metabolizmasını arttırdığı bildirilmiştir.
10. IL-6, T lenfosit çoğalması, IL-2 üretimi ve sitotoksik T lenfosit farklılaşmasında IL-1 ile sitotoksik T lenfosit farklılaşmasında IL-2 ile ve megakaryosit kolonilerinin sayısını artırmada ise IL-3 ile sinerjik etki gösterir.
11. IL-6'nın tek başına periferik kan trombosit sayısını arttırdığı da bildirilmektedir (150).

IL-6'nın, immün ve akut faz cevabında, hematopoezde, nöronların fonksiyonunda ve gelişmesinde rol oynadığı gösterilmiştir. Hem nöronlar hem de mikroglialar tarafından salgılanır ve SSS'de nörotrofik bir faktör olarak görev alır. Örneğin IL-6 T hücrelerini IL-2 üretmesi için indükler ve IL-2R'i baskılar (151).

IL-6'nın kardiyovasküler olaylarla ilişkili olduğunu düşündüren çalışmalar da vardır. Yapılan bir çalışmada IL-6'nın kararsız anjina pektorisli hastalarda artmış mortalitenin güçlü bir prediktörü olduğu gösterilmiştir (152).

İnflamasyon markırlarından olan IL-6 serum seviyesinin, böbrek nakli hastalarında uzun dönem greft sağkalımı ile ilişkili olduğu belirtilmiştir (153). Böbrek nakli hastalarının, NÖ döneminde serum IL-6 seviyesi yüksek bulunurken, NS greft fonksiyonun stabil olduğu dönemde serum IL-6 seviyesinin düşük olduğu bildirilmiştir. Akut rejeksiyon ve kronik rejeksiyon atağında tekrar yükseldiği konusunda da çalışmalar vardır (13,154,155).

2.17. İmmünglobulin süper ailesi

Yapısal olarak Ig'lere benzediği için bu adı almıştır. Yapısal olarak bir transmembran kısım ve stoplazmik kuyruktan meydana gelirler. Bu aile molekül çeşitliliği bakımından oldukça zengindir. Ailenin her üyesi, değişik miktarlarda Ig benzeri domain içerirler. Antijen tanıma ve hücre adezyonunda önemli rolleri vardır (156).

2.17.1. İntersellüler adezyon molekülü-1 (CD54)

Endotel hücresi, lenfositler, monositler, düz kas hücreleri ve makrofajlarda eksprese edilen Ig süper ailesinin bir üyesidir (157). Beş Ig benzeri domain içerir. Bu domainlerden ilk ikisi LFA-1 (Leukocyte Function Associated Antigen) için bağlanma bölgesidir. Üçüncü domain ise; Mac-1 (Macrophage Antigen-1)'in bağlanma bölgesini oluşturur (158). Endotel hücrelerinde, ICAM-1 yapısal olarak az miktarlarda eksprese edilmektedir. IL-1, TNF- α , IFN- γ (İnterferon), LPS (Lipopolisakkarit) gibi mediyatörlerle endotel hücrelerinin uyarılması sonucu ICAM-1 ekspresyonu artmaktadır (159). Bu artış akut ve kronik inflamasyon alanlarında ve tümoral hücrelerde daha çok belirgindir (160).

Uyarı sonucu, ICAM-1'in hücre yüzeyinde belirmesi, 2-4 saatte başlar ve 12-16 saat süreyle plato çizer. Ortamda sitokin varlığında ise, 24-72 saat kadar devam eder. ICAM-1 molekülleri eozinofiller, T lenfositler ve nötrofillerin göçünde önemlidir (161). ICAM-1'in fonksiyonu; antijen sunan hücreler ve T hücreleri arasındaki ilişkilerde önemli bir sinyal mekanizmasını oluşturmaktadır. Bu nedenle ICAM-1'in karşıt ligandı LFA-1 ile ilişkisi çok sayıda inflamatuvar hastalıklarda önemlidir (162). Ekstrasellüler kısmının proteolitik ayrılması ile solubl (sICAM-1) formu oluşur. Bunun plazma düzeyleri hastalıklarda inflamasyonun önemiyle paralellik gösterir (160).

Diyalize henüz girmeyen kronik böbrek yetmezliği hastalarında, devamlı ambulator peritoneal diyaliz hastalarında ve kronik HD hastalarında sICAM-1'in serum seviyesi yükselmektedir. sICAM-1 seviyesinin bu yüksekliği muhtemelen klirens yetersizliğini göstermektedir (163). Böbrek nakli sonrası, akut rejeksiyon tanısından 3-4 gün öncesinde serum sICAM-1 seviyesi artmaktadır. Bu nedenle NS dönemde olası rejeksiyon atağı sırasında, sICAM-1 seviyesinin ölçülmesinin, rejeksiyon tanısında klinik önemi olabileceği düşünülmektedir (15).

2.17.2. Vasküler hücre adezyon molekülü-1 (CD106)

Ig süper ailesinin bir diğer üyesidir ve endotel hücresi, kemik iliği stromal hücreler, embriyonik doku ve sinovyal dokuda exprese olur (164).

Uyarılmamış endotelde yapısal olarak bulunmaz. IL-1, IL-4 ve TNF- α gibi sitokinlerin uyarısıyla 2-4 saat sonra hücre yüzeyinde belirir. IL-4 seçici olarak VCAM-1'in belirmesine sebep olur ve VLA-4 (Very Late Antigen) aracılığıyla eozinofillerin ortamda birikmesini sağlar (165). VCAM molekülü, damar endotelial duvarında lökositlerin göçü ve adezyonunu sağlarlar (166). ICAM-1 ve VCAM-1'in her ikisi de immun yanıt ve iltihap durumlarında hayati rol oynarlar. VCAM-1 birçok hücre tipi tarafından eksprese edilebilen Ig benzeri bir transmembran proteindir. VCAM-1'in bağlandığı karşı ligandı VLA-4 tür ve nötrofiller hariç tüm lökositlerde bulunurlar. VCAM-1 / VLA-4 yolu, çeşitli allerjik ve iltihap hastalıklarına ilaveten otoimmun hastalıkların patojenik işlemlerinde de anahtar rolü oynamaktadır (165). VCAM-1; yapısı altı ve yedi domainli olmak üzere iki formda bulunur. Bu iki form da, yapı olarak birbirine benzer özelliktedir. Ancak tek farkları altı domainli formunda dördüncü Ig domainin olmamasıdır. Bu durumda altı domainli formunda tek ligand bağlanma bölgesi 1.Ig domainidir (158).

sVCAM-1'in idrar düzeylerindeki artışı allograft rejeksiyonun tipi ve şiddeti hakkında bilgi sağlayabileceği konusunda çalışmalar vardır. Böbrek nakli sonrası sVCAM-1'in idrar konsantrasyonunun seri ölçümlerinin, rejeksiyon episodlarının erken teşhisi ve acil tedavisini sağlayabileceği öne sürülmektedir (167,168).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hasta Grubu

Bu çalışmaya, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Nefroloji Bilim Dalı Organ Nakli Ünitesi'nde takip edilen, Eylül 2010-Haziran 2011 tarihleri arasında canlı vericiden böbrek nakli olmuş hastalar, bilgilendirilmiş onayı da alınarak dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen hastalar NS'sı greft fonksiyonu durumuna göre üç gruba, NS'sı rejeksiyon atağı geçirip, geçirmemelerine göre ise iki gruba ayrılarak değerlendirildi. Hastaların NS'sı greft fonksiyonunu belirlemek ve hasta grubu oluşturmak için; NS'sı ilk hafta serum kreatinin seviyeleri, NÖ'si serum kreatinin seviyeleri ile karşılaştırıldı. Nakil sonrası ilk hafta ölçülen serum kreatinin seviyesi, NÖ'si seviyenin %70'inden daha az düşüklük gösteren hastalar, yavaş greft fonksiyonu hasta grubunu (SGF-HG), %70'ine eşit ve daha fazla düşmüş olan hastalar iyi greft fonksiyonu hasta grubunu (IGF-HG) oluşturdu. Nakil sonrası ilk hafta oligürik olan ve diyalize gereksinim duyan hastalar gecikmiş greft fonksiyonu hasta grubuna (DGF-HG) dahil edildi (169). Hasta grubuna 18 yaşından büyük olan hastalar dahil edildi.

Çalışma, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'na sunulularak; 2010.04.0103.024 numarası ile onay alındı.

Çalışmaya dahil olan transplantasyon hastalarına immun baskılayıcı tedavi protokolü olarak; kalsinörin inhibitörü (tacrolimus), mikofenolat mofetil, everolimus veya basiliximab içeren üçlü protokol uygulandı. İzlem esnasında meydana gelen akut rejeksiyon atakları ATG ile tedavi edildi.

3.1.1. Dışlama kriterleri

1. Kadavra donörden nakil
2. Daha önce böbrek nakli öyküsünün olması
3. Başka organ yetmezliğinin olması
4. Remisyonda malignitesi olması
5. Ayrıca NS böbrek dışı organ nakil gerekliliği tespit edilen, immunsupresif tedavi protokolü değiştirilen, greft kaybı ve/veya nefrektomi durumunda bu hastalar çalışma dışı bırakıldı.

3.1.2. Değerlendirme ve izlem sırasında kullanılan parametreler

- _ Yaş ve cinsiyet
- _ Ağırlık, boy. Hastaların vücut kitle indeksi, BMI=Ağırlık (kg) / boy² (metre) formülü kullanılarak hesaplandı.
- _ HLA mismatch
- _ SDBY sebebi (HT, DM)
- _ Diyaliz süresi ve tipi
- _ NÖ ve NS 7.gün, 1.ay, 3. ayda ölçülen biyokimyasal parametreler (TNF- α , sTNFR I, sTNFR II, IL-18, IL-6, sVCAM-1, sICAM-1, CRP, sistatin C, kreatinin düzeyleri ve MDRD, C&G, CKD-EPI ve Cys C-bazlı formüller kullanılarak hesaplanan GFH değerleri).

GFH'nın hesaplanmasında çeşitli formüller kullanıldı. Bunlar (34, 37):

1. $GFH_{MDRD} = 175 \times (\text{serum kreatinin})^{-1.154} \times (\text{yaş})^{-0.203} \times 0,742 \text{ (kadın ise)} \times 1,212 \text{ (siyah ise)} \text{ ml/dk/1.73m}^2$

2. $GFH_{C\&G} = \frac{(140-\text{yaş}) \times \text{İdeal kilo(kg)} \times F}{\text{Serum kreatinin} \times 72} \text{ ml/dk /1.73m}^2$ Kadın ise F=0,85
Erkek ise F=1

3. $GFH_{CKD-EPI} : 141 \times \min(\text{serum kreatinin}/\kappa, 1)^a \times \max(\text{serum kreatinin} / \kappa, 1)^{-1.209} \times 0.993^{\text{yaş}}$
 $\times 1.018 \text{ [kadın ise]} \times 1.159 \text{ [siyah ise]} (38).$

κ : kadın ise 0.7 a: kadın ise -0.329
 κ : erkek ise 0.9 a: erkek ise -0.411

4. $GFH_{Larsson} = 77.24 \times \text{Cys C}^{-1.2623} \text{ ml/dk/1.73m}^2 (106)$

5. $GFH_{Rule} = 76.6 \times \text{Cys C}^{-1.16} \text{ ml/dk/1.73m}^2 (106)$

3.2. Serum Toplanması

Çalışma kapsamına alınan kişilerden, NÖ'si ve NS'sı 7. gün, 1. ay, 3. aydaki venöz kan örnekleri 8 mL jelli biyokimya tüpüne alındı. Örnekler 4000 rpm'de 4 dakika santrifüj edilerek, serumları ependorf tüplerine ayrıldıktan sonra çalışma yapılncaya kadar -80°C'de muhafaza edildi.

3.3. Kimyasal Malzemeler

1. Kreatinin otoanalizör çalışma kiti	Roche
2. Sistatin C nefelometrik çalışma kiti	Siemens
3. CRP otoanalizör çalışma kiti	Roche
4. TNF- α ELISA manuel çalışma kiti	İnvitrogen
5. sTNFR I ELISA manuel çalışma kiti	İnvitrogen
6. sTNFR II ELISA manuel çalışma kiti	İnvitrogen
7. IL-18 ELISA manuel çalışma kiti	MBL
8. IL-6 ELISA manuel çalışma kiti	İnvitrogen
9. sICAM-1 ELISA manuel çalışma kiti	İnvitrogen
10. sVCAM-1 ELISA manuel çalışma kiti	İnvitrogen
11. Distile su	

3.4. Kullanılan Cihazlar

1. Roche-Modüler P 8000 otoanalizörü
2. Dade Behring BN II nefelometre cihazı
3. ELISA mikro plate okuyucu cihazı (Sirio-S EAC)
4. Santrifüj (Hettich Rotina 35)
5. Vorteks (Rx³ Velp-Scientifica)
6. Soğutmalı santrifüj (Ependorf Centrifuge 5403)
7. Rotator shaker (Heidolph-Rotamax 120)
8. Derin dondurucu (Labar-İldam Sanyo -80°C)
9. Buzdolabı (Vestel +4°C)
10. Otomatik pipet (Handy Step-Brand)
11. Multichannel pipet (Genex Beta 50-250 μ l)
12. Otomatik pipet (Eppendorf P-20 μ l, P- 200 μ l, P- 1000 μ l)

13. Otomatik Pipet Ucu (2, 10,100 ve 1000µl)
14. Kurutma kağıdı
15. 1000 ve 100 ml'lik cam mezur
16. Balon joje
17. Ependorf 1,5 ml'lik
18. 10 ml'lik disposble plastik tüp (santrifüj edilebilir)
19. Sarı veya kırmızı kapaklı jelli tüp

3.5. Yöntemler

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji Bilim Dalı Transplantasyon Ünitesinde takip edilen, canlı vericiden böbrek nakli olmuş 50 hastaya analizler, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Merkez Laboratuvarında yapıldı.

3.5.1. Kreatinin

Serum kreatinin düzeyleri, ticari kitler kullanılarak, kinetik kolorimetrik ölçüm yöntemiyle, Cobas 8000 otoanalizöründe ölçüm yapıldı (Roche, Kreatinin Katalog No: 05168597 190).

Serum kreatinin seviyesi için referans aralığı kadın: 0,50-0,90 mg/dl, erkek: 0,70-1,20 mg/dl, sensitivite 0,17 mg/dl idi.

3.5.2. Sistatin C

Serum sistatin C düzeyleri, ticari kitler kullanılarak, particle- enhanced immunonefelometrik (PENIA) yöntem ile Dade Behring BN II nefelometre cihazında ölçüldü (Siemens, Sistatin C Katalog No: OQNM).

Serum sistatin C seviyesi için referans aralığı 0,53-0,95 mg/L, sensitivite 0,005 mg/L idi.

3.5.3. C-reaktif protein

Serum CRP düzeyi, ticari kitler kullanılarak, kantitatif olarak immünotürbidimetrik yöntem ile Dade Behring BN II nefelometre cihazında ölçüldü (Roche, CRP Katalog No: 05172373 190).

Serum CRP seviyesi için beklenen değer 0,53-0,95 mg/L, sensitivite 0,05 mg/L idi.

3.5.4. Tümör nekrozis faktör alfa

Serum TNF- α düzeyleri ticari kitler kullanılarak Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) yöntemi ile ölçüldü (İnvitrogen, TNF- α Katalog No: KHC 3011).

Serum TNF- α seviyesi için sensitivite 1,7 pg/ml idi.

3.5.5. Soluble tümör nekrozis faktör reseptör I

Serum sTNFR I düzeyleri ticari kitler kullanılarak ELISA yöntemi ile ölçüldü (İnvitrogen, sTNFR I Katalog No:KAC1761).

Serum sTNFR I seviyesi için referans aralığı 0,3-2,9 ng/ml, sensitivite 50 pg/ml idi.

3.5.6. Soluble tümör nekrozis faktör reseptör II

Serum sTNFR II düzeyleri ticari kitler kullanılarak ELISA yöntemi ile ölçüldü (İnvitrogen, sTNFR II Katalog No:KAC1771).

Serum sTNFR II seviyesi için referans aralığı 1,91-8,51 ng/ml, sensitivite 0,1 ng/ml idi.

3.5.7. İnterlökin-18

Serum IL-18 düzeyleri, ticari kitler kullanılarak ELISA yöntemi ile ölçüldü (MBL, IL-18 Katalog No:7620).

Serum IL-18 seviyesi için referans aralığı 36,1- 257,8 pg/ml, sensitivite 12,5 pg/ml idi.

3.5.8. İnterlökin-6

Serum IL-6 düzeyleri ticari kitler kullanılarak ELISA yöntemi ile ölçüldü (İnvitrogen, IL-6 Katalog No:KHC00601).

Serum IL-6 seviyesi için referans aralığı 1,4-14,1 pg/ml, sensitivite < 2 pg/ml idi.

3.5.9. Soluble intersellüler adezyon molekülü-1

Serum sICAM-1 düzeyleri ticari kitler kullanılarak ELISA yöntemi ile ölçüldü (İnvitrogen, sICAM-1 Katalog No: KHS5411).

Serum sICAM-1 seviyesi için referans aralığı 129,9-297,4 ng/ml, sensitivite 0,33 ng/ml idi.

3.5.10. Soluble vasküler hücre adezyon molekülü-1

Serum sVCAM-1 düzeyleri, ticari kitler kullanılarak ELISA yöntemi ile ölçüldü (Invitrogen, sVCAM-1 Katalog No:KHT0602).

Serum sVCAM-1 seviyesi için referans aralığı 394-812 ng/ml, sensitivite <0,5 ng/ml idi.

3.6. İstatistiksel Analiz

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, standart sapma, 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 off) noktaları ROC analizi yapılarak belirlenmiştir. Analizlerde farklılıkların belirlenmesi için %95 anlamlılık düzeyi (ya da $\alpha=0.05$ hata payı) kullanılmıştır. $P < 0,05$ anlamlı olarak değerlendirildi.

4. BULGULAR

Tez çalışmasına SDBY tanısı konmuş ve canlı kaynaklı vericiden böbrek nakli olmuş, toplam 50 hasta dahil edildi. Hastaların yaş ortalaması $38,36 \pm 12,88$ yıl (yaş aralığı: 19–63; K/E:17/33) olarak bulundu. Dört (%8) hasta, böbrek nakli sonrası ilk haftada greft fonksiyon yetersizliği nedeniyle diyalize gereksinim duydu ve bu hastalar DGF-HG’nu oluşturdu. Onüç (%26) hastanın nakil sonrası serum kreatin seviyesi takibinde, günlük düşüşlerin az olduğu görülerek (diyalize ihtiyaç duymamış) SGF-HG’na dahil edildi. Otuzüç (%66) hastanın, nakil sonrası serum kreatin seviyesinin hızlı düştüğü ve diürezi iyi olduğu görülerek IGF-HG’na dahil edildi. Böbrek nakli sonrası alıcı greft fonksiyonuna göre gruplandırılan, alıcı ve vericilerin demografik özelliklere göre dağılımları Tablo 4.1’de görülmektedir.

Tablo 4.1. NS alıcı greft fonksiyonuna göre gruplandırılmış, böbrek nakli alıcı ve vericilerin demografik özellikleri.

		Tüm (n=50)	DGF (n=4)	SGF (n=13)	IGF (n=33)
Verici	Yaş	46,66±10,65	52,25±11,32	45,08±12,52	46,61±9,89
	Cinsiyet				
	Erkek	19 (38)	3 (75)	3 (23,1)	13 (39,4)
	Kadın	31 (62)	1 (25)	10 (76,9)	20 (60,6)
Alıcı	Yaş	38,36±12,88	41,75±11,29	34,92±11,59	39,3±13,59
	Cinsiyet				
	Erkek	33 (66)	2 (50)	9 (69,2)	22 (66,7)
	Kadın	17 (34)	2 (50)	4 (30,8)	11 (33,3)
	BMI (kg/m ²)	23,57±4,17	22,52±3,16	24,41±4,62	23,37±4,16
	Diyaliz tipi				
	Preemptif	9 (18)	0.	2 (15,4)	7 (21,2)
	PD	3 (6)	0.	0.	3 (9,1)
	HD	38 (76)	4 (100)	11 (84,6)	23 (69,7)
	Diyaliz süresi (ay)	18 (0-204)	8,5 (1-44)	12 (0-72)	24 (0-204)
	SDBY sebebi				
	HT	10 (20)	2 (50)	4 (30,8)	4 (12,1)
	DM	6 (12)	0.	3 (23,1)	3 (9,1)
	HLA mismatch				
	0.	9 (18)	1 (25)	3 (23,1)	5 (15,2)
	1-5	39 (78)	3 (75)	9 (69,2)	27 (81,8)
	6.	2 (4)	0.	1 (7,7)	1 (3)
	HLA-DR mismatch olmayan	16 (32)	1 (25)	6 (46,2)	9 (27,3)
	Taburcu serum Cr, mg/dl	1,55±1,11	3,53±3,22	1,68±0,77	1,27±0,34
	3.ay serum Cr, mg/dl	1,21±0,36	1,54±0,8	1,2±0,24	1,18±0,32
	>2	2 (4)	1 (25)	0.	1 (3)
	3.ay GFH, ml/dk/1.73 m ²	70±18,54	54,25±21,17	70,31±15,41	71,79±18,99
	<60	14 (28)	2 (50)	4 (30,8)	8 (24,2)

Değişkenler ortalama±SD, sayılar n (%), diyaliz süreleri ortanca (min-max) olarak verilmiştir. SGF-HG ve IGF-HG demografik verileri arasında anlamlı fark bulunamadığı için p değerleri tabloda gösterilmemiştir (DGF grubu hasta sayısı yeterli olmadığı için istatistiği yapılamamıştır).

Böbrek nakli vericilerinin yaş ortalaması $46,66 \pm 10,65$ (yaş aralığı: 19-67, K/E:31/19 olarak hesaplandı. Böbrek nakli alıcı ve vericilerin yaş ve cinsiyetleri açısından SGF-HG, IGF-HG arasında anlamlı fark bulunamadı ($p > 0,05$). Hastalardan SGF-HG'nun BMI $24,41 \pm 4,62$ kg/m², IGF-HG'nun BMI $23,37 \pm 4,16$ kg/m² olarak hesaplanırken, iki grup arasında anlamlı fark tespit edilemedi ($p > 0,05$).

Hastaların NÖ diyaliz süreleri SGF-HG için 12 (0-72) ay, IGF-HG için 24 (0-204) ay iken, gruplar arasında diyaliz süreleri arasında anlamlı veri elde edilemedi ($p > 0,05$). Hastaların 38'i NÖ dönemde hemodiyaliz, 3'ü ise periton diyalizi ile tedavi olmuştu. Dokuz hastaya ise pre-emptif böbrek nakli yapılmış olup bu hastalar NÖ hiç diyalize girmemişti.

Hastaların SDBY sebebi, 10 (%20)'unun HT, 6 (%12)'sinin ise DM idi.

Hastaların 2'si HLA uyumu 6 olan vericilerden, 39'u ise HLA uyumu 1-5 arasında olan vericilerden, 9'u hiç HLA uyumu saptanmayan vericilerden nakil oldu. Nakil olan 16 hasta ve vericisi arasında HLA-DR uyumu yoktu. Böbrek nakli alıcı ve vericileri arasındaki HLA uyumu değerlendirildiğinde, SGF-HG ve IGF-HG arasındaki istatistiksel fark anlamlı bulunmadı.

Hastaların NS taburcu oldukları gün serum kreatinin seviyeleri, SGF-HG için $1,68 \pm 0,77$ mg/dl, IGF-HG için $1,27 \pm 0,34$ mg/dl ölçüldü. Üçüncü ay serum kreatinin seviyesi SGF-HG için $1,2 \pm 0,24$ mg/dl, IGF-HG için $1,18 \pm 0,32$ mg/dl ölçüldü. Hasta gruplarının serum kreatinin seviyeleri arasında anlamlı fark bulunamadı ($p > 0,05$). Üçüncü ay serum kreatinin seviyesinin 2 mg/dl'nin üzerinde olduğu IGF-HG'da bir hasta bulunurken, SGF-HG'da bu değerlerde hasta tespit edilmedi.

Hastaların 3. ay MDRD formülüne göre GFH'ı, SGF-HG'da $70,31 \pm 15,41$ ml/dk/1.73m², IGF-HG'da $71,79 \pm 18,99$ ml/dk/1.73 m² hesaplanırken, iki grubun GFH'ları arasındaki fark anlamlı bulunmadı ($p > 0,05$). Üçüncü ay GFH'ı SGF-HG'da 4 (%30,8) hastada, IGF-HG'da 8 (%24,2) hastada 60 ml/dk/1,73 m²'nin altında hesaplandı.

Böbrek nakli sonrası hastalardan 6 (%12)'si akut rejeksiyon atağı geçirdi (2 hasta nakil sonrası ilk hafta diyaliz tedavisi almıştı). Akut rejeksiyon tanısı, kreatinin yüksekliği ile birlikte renkli dopler renal ultrasonografi ile konulmuştu. Bu hastalar ile rejeksiyonlu hasta grubu (R+HG) oluşturuldu. Rejeksiyon atağı geçirmemiş 44 (%88) hasta ile rejeksiyonsuz hasta grubu (R-HG) oluşturuldu. Böbrek nakli sonrası rejeksiyon

atağı geçiren ve geçirmeyen olarak gruplandırılmış alıcıların ve vericilerinin demografik özelliklere göre dağılımları Tablo 4.2’de görülmektedir.

Tablo 4.2. NS rejeksiyon atağı geçiren ve geçirmeyen böbrek nakli alıcıları ve vericilerinin demografik özellikleri.

		Tüm(n= 50)	R+HG (n=6)	R-HG (n=44)	P
Verici	Yaş	46,66±10,65	53,33±9,2	45,75±10,6	
	Cinsiyet				
	Erkek	19 (38)	3 (50)	16 (36,4)	
	Kadın	31 (62)	3 (50)	28 (63,6)	
Alıcı	Yaş	38,36±12,88	42,5±13,53	37.80±12,85	
	Cinsiyet				
	Erkek	33 (66)	3 (50)	30 (68,2)	
	Kadın	17 (34)	3 (50)	14 (31,8)	
	BMI (kg/m ²)	23,57±4,17	27,26±3,91	23,07±3,99	0,016
	Diyaliz tipi				
	Preemptif	9 (18)	1 (16,7)	8 (18,2)	
	PD	3 (6)	0.	3 (6,8)	
	HD	38 (76)	5 (83,3)	33 (75)	
	Diyaliz süresi				
	(ay)	18 (0-204)	9,5 (0-44)	21 (0-204)	
	SDBY sebebi				
	HT	10 (20)	2 (33,3)	8 (18,2)	
	DM	6 (12)	0.	6 (13,6)	
	HLA mismatch				
	0.	9 (18)	1 (16,7)	8 (18,2)	
	1-5	39 (78)	5 (83,3)	34 (77,3)	
	6.	2 (4)	0.	2 (4,5)	
	HLA-DR mismatch olmayan	16 (32)	3 (50)	13 (29,5)	
	Taburcu serum Cr, mg/dl	1,55±1,11	3,46±2,47	1,29±0,35	
	3.ay serum Cr,mg/dl	1,21±0,36	1,46±0,66	1,18±0,3	
	>2	2 (4)	1 (16,7)	1 (2,3)	
	3.ay GFH,ml/dk/1,73 m ²	70±18,54	55,33±17,55	72±17,93	
	<60	14 (28)	4 (66,7)	10 (22,7)	0,044

Değişkenler ortalama±SD, sayılar n (%) verilmiştir. Diyaliz süreleri ortanca (min-max) olarak verilmiştir. Sadece anlamlı olan p değerleri verilmiştir.

Böbrek nakli alıcı ve vericilerinin yaş ve cinsiyetleri açısından, R+HG ve R-HG arasında anlamlı fark bulunamadı (p>0,05). R+HG’nun BMI 27,26±3,91 kg/m², R-HG’nun BMI 23,07±3,99 kg/m² hesaplandı. R+HG’nun BMI, R-HG’na göre anlamlı derecede yüksek bulundu (p=0,016).

Hastaların NÖ diyaliz süreleri R+HG için 9,5 (0-44) ay, R-HG için 21 (0-204) ay iken, hasta gruplarının diyaliz süreleri ve aldıkları diyaliz tipi arasında anlamlı veri elde edilemedi (p>0,05).

Böbrek nakli alıcı ve vericileri arasındaki HLA uyumu açısından, R+HG ve R-HG arasındaki istatistiksel fark anlamlı değildi ($p>0,05$).

Hastaların NS taburcu oldukları gün serum kreatinin seviyeleri, R+HG için $3,46\pm2,47$ mg/dl, R-HG için $1,29\pm0,35$ mg/dl ölçüldü. Üçüncü ay serum kreatinin seviyesi R+HG için $1,46\pm0,66$ mg/dl, R-HG için $1,18\pm0,3$ mg/dl ölçüldü. Hasta gruplarının serum kreatinin seviyeleri arasında anlamlı fark bulunamadı ($p>0,05$).

Hastaların 3.ay MDRD formülüne göre hesaplanmış GFH'ı, R+HG'unda $55,33\pm17,55$ ml/dk/1.73 m², R-HG 'da $72\pm17,93$ ml/dk/1.73 m² hesaplanırken, grupların 3.ay GFH'ları arasındaki fark anlamlı bulunmadı ($p>0,05$). Üçüncü ay GFH<60 ml/dk/1.73 m² olan hastalar R+HG'nda, R-HG'ndan anlamlı derecede yüksek bulundu ($p=0,044$).

4.1. Tüm Hasta Serum Seviyeleri

Hastaların NÖ ve NS 7. gün, 1. ay, 3. ayda alınan hasta serumlarında ölçülen TNF- α , sTNFR I, sTNFR II, IL-18, IL-6, sVCAM-1, sICAM-1, CRP, sistatin C ve kreatinin seviyelerinin ortalama değerleri Tablo 4.3.'de, ortanca (min-max) değerleri Tablo 4.4'de gösterilmiştir.

Hastaların NÖ serum **kreatinin** seviyeleri yüksek bulundu. Böbrek nakli sonrası 7.gün anlamlı derecede düşmeye başlayıp, 1 ay ve 3.ay serum kreatinin seviyelerinde de bu anlamlı düşüklüğün devam ettiği bulundu ($p=0,001$). NS 7. gün serum kreatinin seviyesi 1.ay, 3.ay serum seviyesinden anlamlı derecede yüksek bulundu ($p=0,009$). Hastaların NS 1.ay ile 3.ay serum kreatinin seviyeleri arasında ise anlamlı bir fark tespit edilmedi ($p>0,05$). Hastaların serum TNF- α , sTNFR I, sTNFR II, IL-18, IL-6, sVCAM-1, sICAM-1, CRP, sistatin C ve kreatinin seviyelerine ait NÖ, NS 7.gün, 1.ay ve 3.ay arasındaki istatistiksel farkın p değerleri Tablo 4.5'de gösterilmiştir. Hastaların NÖ yüksek olan serum **sistatin C** seviyesi NS'ı düşmeye başlayarak, NS 7.gün, 1.ay ve 3.ay serum seviyesinden anlamlı derecede yüksek bulundu ($p=0,001$). NS 7. gün sistatin C seviyesi 1.ay ve 3.ay serum seviyesinden anlamlı derecede yüksek bulundu (sırasıyla $p=0,01$ ve $p=0,001$). Bunlara ek olarak NS 1.ay serum sistatin C seviyesi, 3.ay serum seviyesinden anlamlı derecede yüksek bulundu ($p=0,001$). Hastaların NÖ serum **CRP** seviyesi, NS 7.gün serum seviyesinden anlamlı derecede düşük bulundu ($p=0,005$). NÖ serum CRP seviyesi ile NS 1.ay ve 3.ay serum seviyesi arasında istatistiksel fark anlamlı bulunmadı ($p>0,05$). NS 7.gün serum CRP seviyesi, 1.ay ve 3.ay serum seviyesinden

anlamli derecede yu'ksek bulundu (sirasıyla $p=0,001$ ve $p=0,036$). NS 1.ay ile 3.ay serum CRP seviyeleri arasındaki fark istatistiksel anlamli değildi ($p>0,05$). Hastaların NÖ serum **TNF- α** seviyesi, NS 7.gün, 1.ay, 3.ay serum seviyesinden anlamli derecede yu'ksek bulundu ($p=0,001$). NS 7.gün serum TNF- α seviyesi, 1.ay serum seviyesinden anlamli derecede yu'ksek bulundu ($p=0,012$). Diğer serum TNF- α seviye takipleri arasında istatistiksel fark anlamli bulunmadı ($p>0,05$). Hastaların NÖ serum **sTNFR I** seviyesi, NS 7.gün, 1.ay ve 3.ay serum seviyesinden anlamli derecede yu'ksek bulundu ($p=0,001$). NS 7.gün serum sTNFR I seviyesi, 1.ay ve 3.ay serum seviyesinden anlamli derecede yu'ksek bulundu (sirasıyla $p=0,012$ ve $p=0,006$). NS 1.ay serum sTNFR I seviyesi ile 3.ay serum seviyesi arasında ise anlamli bir veri elde edilemedi ($p>0,05$). Hastaların NÖ serum **sTNFR II** seviyesi, NS 7. gün, 1.ay ve 3.ay serum seviyesinden anlamli derecede yu'ksek bulundu ($p=0,001$). NS 7.gün serum sTNFR II seviyesi, 1.ay, 3.ay serum seviyesinden anlamli derecede yu'ksek bulundu ($p=0,001$). NS 1.ay ile 3.ay serum sTNFR II seviyeleri arasında istatistiksel anlamli fark bulunmadı ($p>0,05$). Hastaların NÖ **IL-18** serum seviyesi, NS 7.gün serum seviyesinden anlamli derecede yu'ksek bulundu ($p=0,01$). NÖ IL-18 serum seviyesi ile NS 1.ay ve 3.ay serum seviyeleri arasındaki fark anlamli bulunmadı ($p>0,05$). Serum IL-18'in NS'ı 7.gün düzeyi, 1.ay ve 3.ay serum düzeyinden anlamli derecede d'uğuk bulundu (sirasıyla $p=0,043$ ve $p=0,001$). NS 1.ay IL-18 serum seviyesi, 3.ay serum seviyesinden anlamli derecede d'uğuk bulundu ($p=0,03$). Hastaların NÖ **IL-6** serum seviyesi, NS 7.gün serum seviyesinden anlamli derecede d'uğuk bulunurken, NS 1.ay, 3.ay ile arasında istatistiksel anlamli fark bulunmadı (sirasıyla $p=0,004$ ve $p>0,05$). NS 7.gün IL-6 seviyesi, 1.ay serum seviyesinden anlamli derecede yu'ksek bulundu ($p=0,016$). NS 7.gün ile 3.ay, 1.ay ile 3.ay IL-6 serum seviyeleri arasında anlamli bir veri elde edilemedi ($p>0,05$). Hastaların NÖ **sVCAM** serum seviyesi, NS 7.gün, 1.ay, 3.ay serum seviyelerinden anlamli derecede yu'ksek bulundu ($p=0,001$). NS diğer sVCAM serum seviye takipleri arasında anlamli veri elde edilemedi ($p>0,05$). Hastaların NÖ'si yu'ksek olan **sICAM** serum seviyeleri, NS 7.gün'de anlamli derecede azalmaya bağlayıp, 1.ay, 3.ay serum seviyelerinde de bu azalışın devam ettiği g'or'ul'du ($p=0,001$). NS 7.gün sICAM serum seviyesi ile 1.ay ve 3.ay, NS'ı 1.ay sICAM serum seviyesi ile 3.ay serum seviyesi arasındaki fark anlamli bulundu ($p=0,001$).

Tablo 4.3. Hastaların NÖ ve NS serum değerleri (ortalama±standart hata olarak verilmiştir).

	NÖ	NS 7.gün	NS 1.ay	NS 3.ay	p
Kreatinin(mg/dl)	6,55±0,42	1,55±0,15	1,21±0,05	1,21±0,05	0,001
Sistatin-C(mg/L)	6,1±0,24	1,85±0,13	1,58±0,05	1,44±0,04	0,001
CRP(mg/L)	0,78±0,13	1,43±0,22	0,44±0,19	0,64±0,28	0,005
TNF-α(pg/ml)	28,29±2,23	14,26±1,42	9,96±0,9	11,45±1,56	0,001
sTNFR-I(ng/ml)	42,38±6,97	6,13±0,84	4±0,21	3,83±0,19	0,001
sTNFR-II(ng/ml)	51,79±3,08	17,6±1,81	10,99±0,69	9,92±0,57	0,001
IL-18(pg/ml)	565,01±42,31	440,97±37,97	540,6±47,54	649,58±59,24	0,014
IL-6(pg/ml)	5,6±0,76	9,76±1,54	5,36±0,98	6,32±1,54	0,042
sVCAM(ng/ml)	2221±139,14	1367,6±106,71	1492,8±104,57	1459,6±101,22	0,001
siCAM(ng/ml)	364,44±21,9	233,02±12,09	174,52±12,94	127,42±12,03	0,001

Tablo 4.4. Hastaların NÖ ve NS serum seviyelerinin ortanca (min-max) değerleri.

	NÖ	NS 7 gün	NS 1.ay	NS 3.ay
Kreatinin(mg/dl)	1,92	0,71	0,54	0,66
	13,5	7,78	2,3	2,7
	6,01	1,36	1,20	1,19
Sistatin-C(mg/L)	3,41	1,02	1,03	0,92
	11,2	6,43	2,91	2,89
	5,76	1,59	1,54	1,37
CRP(mg/L)	0	0,05	0,01	0
	4,31	9,11	9,67	13,52
	0,51	1,06	0,09	0,11
TNF-α(pg/ml)	5,67	1,87	0,4	0,85
	94,55	46,18	36,7	73
	26,07	12,78	9,22	9,53
sTNFR-I (ng/ml)	6,98	2,22	1,53	1,91
	277,95	41,07	9,11	8,92
	30,85	4,97	3,67	3,52
sTNFR-II (ng/ml)	14,92	6,6	4,62	4,75
	102,02	72,7	30,6	27,03
	47,13	13,52	10,00	8,58
IL-18(pg/ml)	131,3	0	75,3	98,65
	1645	1213,2	1251,15	1922,2
	516,87	385,40	426,67	560,25
IL-6(pg/ml)	0,27	0,44	0,22	0,22
	25	54,13	33,43	72,63
	3,94	6,18	2,96	3,45
sVCAM (ng/ml)	525	0	384	613
	5332	3778	3524,5	3638
	2141,25	1143,50	1348,00	1330,25
siCAM(ng/ml)	182	84	43	11
	958	461	421	397
	316,50	223,00	172,00	128,00

Tablo 4.5. Hastaların NÖ, NS 7.gün, 1.ay, 3.ay serum değerleri arasındaki, istatistiksel farklar.

	p ¹	p ²	p ³	p ⁴	p ⁵	p ⁶
Kreatinin	0,001	0,001	0,001	0,009	0,009	
Sistatin-C	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001
CRP	0,005			0,001	0,036	
TNF- α	0,001	0,001	0,001	0,012		
sTNFR-I	0,001	0,001	0,001	0,012	0,006	
sTNFR-II	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001	
IL-18	0,001			0,043	0,001	0,03
IL-6	0,004			0,016		
sVCAM	0,001	0,001	0,001			
sICAM	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001

P¹ NÖ - NS'1 7.gün
P² NÖ - NS'1 1.ay
P³ NÖ - NS'1 3.ay

P⁴ NS'1 7.gün – 1.ay
P⁵ NS'1 7.gün – 3.ay
P⁶ NS'1 1.ay – 3.ay

Sadece p<0,05 değerleri verilmiştir.

4.2. Tüm Hasta Tahmini Glomeruler Filtrasyon Hız Hesaplamaları

Hastaların MDRD, C&G,CKD-EPI, Larsson, Rule formüllerine göre NÖ ve NS GFH hesaplamalarının ortalama değerleri Tablo 4.6'da, ortanca (min-max) değerleri Tablo 4.7'de gösterilmiştir.

Hastaların **MDRD**, **C&G**, **CKD-EPI** formüllerine göre hesaplanan NÖ GFH'ları benzer şekilde, NS 7.gün, 1.ay, 3.ay GFH'dan anlamlı derecede düşük bulundu (p=0,001). NS 7.gün GFH'ı, 1.ay ve 3.ay GFH'dan anlamlı derecede düşük bulundu (p=0,001). NS 1.ay ile 3.ay GFH'ları arasında istatistiksel fark anlamlı bulunmadı (p>0,05). Hastaların MDRD, C&G,CKD-EPI, Larsson, Rule formüllerine göre GFH hesaplamalarına ait NÖ, NS 7.gün, 1.ay ve 3.ay arasındaki istatistiksel farkın p değerleri Tablo 4.8'de gösterilmiştir. Hastaların **Larsson** formülüne göre hesaplanan, NÖ düşük bulunan GFH'ı, NS 7.günde anlamlı derecede artmaya başlayıp, 1.ay ve 3.ay'da da bu artışın devam ettiği görüldü (p=0,001). NS 7.gün GFH'ı, 1.ay ve 3.ay'dan, NS 1.ay GFH'ı, 3.ay GFH'dan anlamlı derecede düşük bulundu (sırasıyla p=0,004, p=0,001). Hastaların **Rule** formülüne göre hesaplanan NÖ GFH'ları, NS 7.gün, 1.ay, 3.ay GFH'dan anlamlı derecede düşük bulundu (p=0,001). NS 7.gün GFH'ı, 1.ay ve 3.ay GFH'dan anlamlı derecede düşük bulundu (sırasıyla p=0,003 ve p=0,001). NS 1.ay, 3.ay GFH'ından anlamlı derecede düşük bulundu (p=0,001).

Tablo 4.6. Hastaların NÖ ve NS GFH hesaplamaları (ortalama±standart hata olarak verilmiştir).

	NÖ	NS 7.gün	NS 1.ay	NS 3.ay	p
MDRD(ml/dk/1.73m ²)	12,26±1,04	61,16±3,04	70,68±3	70±2,62	0,001
C&G(ml/dk/1.73m ²)	16,23±1,11	65,58±2,48	75,49±2,39	75,67±2,39	0,001
CKD-EPI(ml/dk/1.73m ²)	12,06±1,09	64,34±3,38	73,94±3,04	73,68±2,82	0,001
Larsson(ml/dk/1.73m ²)	8,71±0,41	42,28±2,1	46,56±1,79	51,55±1,7	0,001
Rule(ml/dk/1.73m ²)	10,27±0,44	43,81±2,02	47,98±1,7	52,72±1,61	0,001

Tablo 4.7. Hastaların NÖ ve NS GFH hesaplamalarının ortanca (min-max) değerleri.

	NÖ	NS 7.gün	NS 1.ay	NS 3.ay
MDRD(ml/dk/1.73m ²)	4	9	30	30
	33	113	155	118
	10,00	61,50	70,00	67,00
C&G (ml/dk/1.73m ²)	6,7	13,3	38,3	38,2
	35,2	116,2	120,3	117,5
	13,45	66,75	73,65	74,75
CKD-EPI(ml/dk/1.73m ²)	4	9	31	31
	34	124	137	125
	10,00	65,00	73,50	70,00
Larsson(ml/dk/1.73m ²)	3,66	7,37	20,06	20,23
	16,42	75,33	74,41	85,81
	8,47	42,84	44,61	51,91
Rule(ml/dk/1.73m ²)	4,65	8,85	22,19	22,37
	18,46	74,86	74,02	84,38
	10,05	44,57	46,25	53,17

Tablo 4.8. Hastaların NÖ, NS 7.gün, 1.ay, 3.ay GFH hesaplamalarının istatistiksel farkları.

	p ¹	p ²	p ³	p ⁴	p ⁵	p ⁶
MDRD	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001	
C&G	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001	
CKD-EPI	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001	
Larsson	0,001	0,001	0,001	0,004	0,001	0,001
Rule	0,001	0,001	0,001	0,003	0,001	0,001

P¹ NÖ - NS'1 7.gün

P² NÖ - NS'1 1.ay

P³ NÖ - NS'1 3.ay

P⁴ NS'1 7.gün - 1.ay

P⁵ NS'1 7.gün - 3.ay

P⁶ NS'1 1.ay - 3.ay

Sadece p<0,05 değerleri verilmiştir.

4.3. Tüm Hasta Serum Seviyeleri Ve Tahmini Glomeruler Filtrasyon Hız Hesaplamalarının Korelasyon Bulguları

Tüm hastaların NÖ serum seviyeleri ve GFH hesaplamalarının korelasyon bulguları Tablo 4.9’da gösterilmiştir (Larsson ve Rule değerleri aynı olması nedeniyle birlikte gösterilmiştir). Hastaların **NÖ, sistatin C** serum seviyesi ile TNF- α , sTNFR I, sTNFR II, IL-18, sVCAM, sICAM serum seviyeleri arasında orta düzeyde pozitif korelasyon vardı (sırasıyla $r=0,521$ $p=0,001$, $r=0,698$ $p=0,001$, $r=0,598$ $p=0,001$, $r=0,311$ $p=0,028$, $r=0,552$ $p=0,001$, $r=0,344$ $p=0,014$). NÖ **CRP** serum seviyesi ile TNF- α , IL-6, sICAM serum seviyesi arasında orta düzeyde pozitif korelasyon vardı (sırasıyla $r=0,399$ $p=0,004$, $r=0,509$ $p=0,001$, $r=0,492$ $p=0,001$). NÖ **TNF- α** serum seviyesi ile sTNFR I, sTNFR II, IL-6, sVCAM, sICAM serum seviyeleri arasında orta düzeyde pozitif korelasyon vardı (sırasıyla $r=0,634$, $r=0,747$, $r=0,449$, $r=0,469$, $r=0,481$ $p=0,001$). NÖ **sTNFR I** serum seviyesi ile sTNFR II, sVCAM, sICAM serum seviyeleri arasında orta düzeyde pozitif korelasyon vardı (sırasıyla $r=0,795$, $r=0,543$, $r=0,430$ $p=0,001$). NÖ **sTNFR II** serum seviyesi ile IL-6 serum seviyesi arasında pozitif korelasyon ($r=0,292$ $p=0,042$), sVCAM, sICAM serum seviyeleri ile arasında orta düzeyde pozitif korelasyon vardı (sırasıyla $r=0,555$, $r=0,470$ $p=0,001$). NÖ **IL-18** serum seviyesi ile sICAM serum seviyesi arasında pozitif korelasyon vardı ($r=0,398$ $p=0,004$). NÖ **IL-6** serum seviyesi ile sICAM serum seviyesi arasında pozitif korelasyon vardı ($r=0,373$ $p=0,008$). NÖ **sVCAM** serum seviyesi ile sICAM serum seviyesi arasında orta düzeyde pozitif korelasyon vardı ($r=0,485$ $p=0,001$). NÖ, **MDRD** formülü ile hesaplanmış GFH ile serum kreatinin seviyesi arasında güçlü negatif korelasyon ($r=-0,947$ $p=0,001$), CKD-EPI ve C&G formülleri ile hesaplanmış GFH ile güçlü pozitif korelasyon (sırasıyla $r=0,993$, $r=0,905$ $p=0,001$), serum CRP seviyesi ile arasında pozitif korelasyon vardı ($r=0,299$ $p=0,035$). NÖ, **C&G** formülü ile hesaplanmış GFH ile serum kreatinin seviyesi arasında güçlü negatif korelasyon ($r=-0,852$ $p=0,001$), CKD-EPI formülü ile hesaplanmış GFH ile güçlü pozitif korelasyon ($r=0,910$ $p=0,001$), CRP ve IL-6 serum seviyesi ile arasında pozitif korelasyon vardı (sırasıyla $r=0,367$ $p=0,009$; $r=0,297$ $p=0,039$). NÖ **CKD-EPI** formülü ile hesaplanmış GFH ile serum kreatinin seviyesi arasında güçlü negatif korelasyon vardı ($r=-0,948$ $p=0,001$). NÖ **Larsson ve Rule** formülü ile hesaplanmış GFH ile serum sistatin C seviyesi arasında çok güçlü negatif korelasyon ($r=-1$ $p=0,001$), TNF- α , sTNFR I, sTNFR II, sVCAM serum seviyesi ile orta düzeyde negatif korelasyon (sırasıyla $r=-0,521$, $r=-0,698$, $r=-0,598$, $r=-0,552$ $p=0,001$), serum IL-18 serum seviyesi ile arasında negatif korelasyon vardı ($r=-0,311$, $p=0,028$).

Tablo 4.9. Tüm hastaların NÖ'si serum seviyeleri ve GFH hesaplamalarının korelasyonu.

NÖ	Kreatinin	Sistatin C	CRP	TNF- α	TNFR-I	TNFR-II	IL-18	IL-6	sVCAM	sICAM	MDRD	C&G	CKD-EPI	Larsson-Rule
	r	r	r	r	r	r	r	r	r	r	r	r	r	r
Kreatinin											-0,947	-0,852	-0,948	
Sistatin-C				0,521	0,698	0,598	0,311		0,552	0,344				-1
CRP				0,399				0,509		0,492	0,299	0,367		
TNF- α		0,521	0,399		0,634	0,747		0,449	0,469	0,481				-0,521
sTNFR-I		0,698		0,634		0,795			0,543	0,430				-0,698
sTNFR-II		0,598		0,747	0,795			0,292	0,555	0,470				-0,598
IL-18		0,311								0,398				-0,311
IL-6			0,509	0,449		0,292				0,373		0,297		
sVCAM		0,552		0,469	0,543	0,555				0,485				-0,552
sICAM		0,344	0,492	0,481	0,430	0,470	0,398	0,373	0,485					
MDRD	-0,947		0,299									0,905	0,993	
C&G	-0,852		0,367					0,297				0,905	0,910	
CKD-EPI	-0,948											0,993	0,910	
Larsson-Rule		-1		-0,521	-0,698	-0,598	-0,311		-0,552					

Sadece $p < 0,05$ olan, r değerleri verilmiştir.

Tüm hastaların NS 7.gün serum seviyeleri ve GFH hesaplamalarının korelasyon bulguları Tablo 4.10'da gösterilmiştir. Hastaların **NS'ı 7.gün** serum **kreatinin** seviyesi ile sistatin C serum seviyesi arasında güçlü pozitif korelasyon ($r = 0,895$ $p = 0,001$), sTNF-RI, sTNF-RII ile arasında pozitif korelasyon vardı (sırasıyla $r = 0,331$ $p = 0,019$, $r = 0,367$ $p = 0,009$). NS 7.gün **sistatin C** serum seviyesi ile TNF- α , sTNF-RI, sTNF-RII serum seviyesi arasında orta düzeyde pozitif korelasyon vardı (sırasıyla $r = 0,388$ $p = 0,006$, $r = 0,412$ $p = 0,003$, $r = 0,451$ $p = 0,001$). NS 7.gün serum **CRP** seviyesi ile sTNF-RI ve IL-6 serum seviyesi arasında pozitif korelasyon vardı (sırasıyla $r = 0,311$ $p = 0,028$, $r = 0,477$ $p = 0,001$). NS 7.gün **TNF- α** serum seviyesi ile sTNF-RI, sTNF-RII, sVCAM serum seviyeleri arasında pozitif korelasyon vardı (sırasıyla $r = 0,383$ $p = 0,007$, $r = 0,677$ $p = 0,001$, $r = 0,341$ $p = 0,016$). NS 7.gün **sTNF-RI** serum seviyesi ile sTNF-RII, sVCAM serum seviyeleri arasında orta düzeyde pozitif korelasyon vardı (sırasıyla $r = 0,672$ $p = 0,001$, $r = 0,436$ $p = 0,002$). NS 7.gün **sTNF-RII** serum seviyesi ile IL-18 ve sVCAM serum seviyeleri arasında zayıf düzeyde pozitif korelasyon vardı (sırasıyla $r = 0,350$ $p = 0,013$, $r = 0,292$ $p = 0,04$). NS 7.gün IL-18 serum seviyesi ile sICAM serum seviyesi arasında pozitif korelasyon vardı ($r = 0,346$ $p = 0,014$). NS 7.gün **MDRD** formülü ile hesaplanmış GFH ile kreatinin ve sistatin C serum seviyeleri arasında güçlü negatif korelasyon (sırasıyla $r = -0,940$, $r = -0,900$ $p = 0,001$), TNF- α , sTNF R I, sTNF RII serum

seviyeleri ile negatif korelasyon (sırasıyla $r = -0,367$ $p = 0,01$, $r = -0,417$ $p = 0,003$, $r = -0,449$ $p = 0,001$), CKD-EPI, Larsson-Rule, C&G formülü ile hesaplanmış GFH ile arasında güçlü pozitif korelasyon vardı (sırasıyla $r = 0,997$, $r = 0,907$, $r = 0,797$ $p = 0,001$). NS 7.gün C&G formülü ile hesaplanmış GFH ile kreatinin ve sistatin C serum seviyeleri arasında negatif korelasyon (sırasıyla $r = -0,617$, $r = -0,710$ $p = 0,001$), sTNFR I ve sTNFR II serum seviyeleri ile negatif korelasyon (sırasıyla $r = -0,359$ $p = 0,011$, $r = -0,292$ $p = 0,040$), CKD-EPI, Larsson-Rule formülü ile hesaplanmış GFH ile arasında pozitif korelasyon vardı (sırasıyla $r = 0,667$, $r = 0,710$ $p = 0,001$). NS 7.gün CKD-EPI formülü ile hesaplanmış GFH ile kreatinin ve sistatin C serum seviyeleri arasında güçlü negatif korelasyon (sırasıyla $r = -0,936$, $r = -0,904$ $p = 0,001$), sTNF- α , sTNFR I ve sTNFR II serum seviyeleri ile orta düzeyde negatif korelasyon (sırasıyla $r = -0,374$ $p = 0,008$, $r = -0,430$ $p = 0,002$, $r = -0,453$ $p = 0,001$), Larsson-Rule, formülü ile hesaplanmış GFH ile arasında güçlü pozitif korelasyon vardı ($r = 0,904$ $p = 0,001$). NS 7.gün Larsson-Rule formülü ile hesaplanmış GFH ile kreatinin ve sistatin C serum seviyeleri arasında güçlü negatif korelasyon (sırasıyla $r = -0,895$, $r = -1$ $p = 0,001$), sTNF- α , sTNFR I ve sTNFR II serum seviyeleri ile orta düzeyde negatif korelasyon vardı (sırasıyla $r = -0,388$ $p = 0,006$, $r = -0,412$ $p = 0,003$, $r = -0,451$ $p = 0,001$).

Tablo 4.10. Tüm hastaların NS'sı 7.gün serum seviyeleri ve GFH hesaplamalarının korelasyonu.

NS 7.gün	Kreatinin	Sistatin C	CRP	TNF- α	sTNFR-I	sTNFR-II	IL-18	IL-6	sVCAM	sICAM	MDRD	C&G	CKD-EPI	Larsson-Rule
	r	r	r	r	r	r	r	r	r	r	r	r	R	r
Kreatinin		0,895			0,331	0,367					-0,940	-0,617	-0,936	-0,895
Sistatin-C	0,895			0,388	0,412	0,451					-0,900	-0,710	-0,904	-1
CRP					0,311			0,477						
TNF- α		0,388			0,383	0,677			0,341		-0,367		-0,374	-0,388
sTNFR-I	0,331	0,412	0,311	0,383		0,672			0,436		-0,417	-0,359	-0,430	-0,412
sTNFR-II	0,367	0,451		0,677	0,672		0,350		0,292		-0,449	-0,292	-0,453	-0,451
IL-18						0,350				0,346				
IL-6			0,477											
sVCAM				0,341	0,436	0,292								
sICAM							0,346							
MDRD	-0,940	-0,900		-0,367	-0,417	-0,449						0,797	0,997	0,907
C&G	-0,617	-0,710			-0,359	-0,292					0,797		0,667	0,710
CKD-EPI	-0,936	-0,904		-0,374	-0,430	-0,453					0,997	0,667		0,904
Larsson-Rule	-0,895	-1		-0,388	-0,412	-0,451					0,907	0,710	0,904	1

Sadece $p < 0,05$ olan, r değerleri verilmiştir.

Tüm hastaların NS 1.ay serum seviyeleri ve GFH hesaplamalarının korelasyon bulguları Tablo 4.11’de gösterilmiştir. Hastaların **NS 1.ay kreatinin** serum seviyesi ile sistatin C, sTNFR I, sTNFR II serum seviyeleri arasında pozitif korelasyon vardı (sırasıyla $r=0,782$ $p=0,001$, $r=0,442$ $p=0,001$, $r=0,396$ $p=0,004$) NS 1.ay **sistatin C** serum seviyesi ile sTNFR I ve sTNFR II serum seviyeleri arasında orta düzeyde pozitif korelasyon vardı (sırasıyla $r=0,429$ $p=0,002$, $r=0,466$ $p=0,001$). NS 1.ay **CRP** serum seviyesi ile TNF- α , sTNFR II, IL-18, IL-6 serum seviyeleri arasında pozitif korelasyon vardı (sırasıyla $r=0,379$ $p=0,007$, $r=0,494$ $p=0,001$, $r=0,457$, $p=0,001$, $r=0,349$ $p=0,013$). NS 1.ay **TNF- α** serum seviyesi ile sTNFR I, sTNFR II, sVCAM serum seviyeleri arasında orta düzeyde pozitif korelasyon vardı (sırasıyla $r=0,482$, $r=0,618$, $r=0,595$ $p=0,001$). NS 1.ay **sTNFR I** serum seviyesi ile sTNFR II, IL-18, sVCAM serum seviyeleri arasında pozitif korelasyon vardı (sırasıyla $r=0,722$ $p=0,001$, $r=0,414$ $p=0,003$, $r=0,316$ $p=0,025$). NS 1.ay **sTNFR II** serum seviyesi ile IL-18, IL-6, sVCAM serum seviyeleri arasında pozitif korelasyon vardı (sırasıyla $r=0,572$ $p=0,001$, $r=0,299$ $p=0,035$, $r=0,417$ $p=0,003$). NS 1.ay **IL-18** serum seviyesi sVCAM serum seviyesi arasında pozitif korelasyon vardı ($r=0,294$ $p=0,039$). NS 1.ay **MDRD** formülü ile hesaplanmış GFH ile kreatinin, sistatin C, sTNFR I, sTNFR II serum seviyeleri arasında negatif korelasyon (sırasıyla $r=-0,894$, $r=-0,730$, $r=-0,491$, $r=-0,480$ $p=0,001$), CKD-EPI ile çok güçlü, Larsson-Rule, C&G formülü ile hesaplanmış GFH ile arasında orta düzeyde pozitif korelasyon vardı (sırasıyla $r=0,980$, $r=0,680$, $r=0,693$ $p=0,001$). NS 1.ay **C&G** formülü ile hesaplanmış GFH ile kreatinin ve sistatin C serum seviyeleri arasında orta düzeyde negatif korelasyon (sırasıyla $r=-0,549$, $r=-0,501$ $p=0,001$), CKD-EPI, Larsson-Rule, formülü ile hesaplanmış GFH ile arasında orta düzeyde pozitif korelasyon vardı (sırasıyla $r=0,676$, $r=0,501$ $p=0,001$). NS 1.ay **CKD-EPI** formülü ile hesaplanmış GFH ile kreatinin ve sistatin C serum seviyeleri arasında güçlü negatif korelasyon (sırasıyla $r=-0,900$, $r=-0,745$ $p=0,001$), sTNFR I ve sTNFR II serum seviyeleri ile orta düzeyde negatif korelasyon (sırasıyla $r=-0,505$, $r=-0,493$ $p=0,001$), Larsson-Rule formülü ile hesaplanmış GFH ile arasında pozitif korelasyon vardı ($r=0,745$ $p=0,001$). NS 1.ay **Larsson ve Rule** formülü ile hesaplanmış GFH ile kreatinin ve sistatin C serum seviyeleri arasında güçlü negatif korelasyon (sırasıyla $r=-0,782$, $r=-1$ $p=0,001$), sTNFR I ve sTNFR II serum seviyeleri ile orta düzeyde negatif korelasyon vardı (sırasıyla $r=-0,429$ $p=0,002$, $r=-0,466$ $p=0,001$).

Tablo 4.11. Tüm hastaların NS'sı 1.ay serum seviyeleri ve GFH hesaplamalarının korelasyonu.

NS 1.ay	Kreatinin	Sistatin C	CRP	TNF- α	sTNFR-I	sTNFR-II	IL-18	IL-6	sVCAM	sICAM	MDRD	C&G	CKD-EPI	Larsson-Rule
	r	r	r	r	r	r	r	r	r	r	r	r	r	r
Kreatinin		0,782			0,442	0,396					-0,894	-0,549	-0,900	-0,782
Sistatin-C	0,782				0,429	0,466					-0,730	-0,501	-0,745	-1
CRP				0,379		0,494	0,457	0,349						
TNF- α			0,379		0,482	0,618			0,595					
sTNFR-I	0,442	0,429		0,482		0,722	0,414		0,316		-0,491		-0,505	-0,429
sTNFR-II	0,396	0,466	0,494	0,618	0,722		0,572	0,299	0,417		-0,480		-0,493	-0,466
IL-18			0,457		0,414	0,572			0,294					
IL-6			0,349			0,299								
sVCAM				0,595	0,316	0,417	0,294							
sICAM														
MDRD	-0,894	-0,730			-0,491	-0,480						0,693	0,980	0,680
C&G	-0,549	-0,501									0,693		0,676	0,501
CKD-EPI	-0,900	-0,745			-0,505	-0,493					0,980	0,676		0,745
Larsson-Rule	-0,782	-1			-0,429	-0,466					0,680	0,501	0,745	

Sadece p<0,05 olan, r değerleri verilmiştir.

Tüm hastaların NS 3.ay serum seviyeleri ve GFH hesaplamalarının korelasyon bulguları Tablo 4.12'de gösterilmiştir. Hastaların **NS 3.ay kreatinin** serum seviyesi ile sistatin C, sTNFR I, sTNFR II serum seviyeleri arasında pozitif korelasyon vardı (sırasıyla r=0,724 p= 0,001, r= 0,281 p= 0,048, r= 0,471 p= 0,001). NS 3.ay serum **sistatin C** değerleri ile sTNFR I ve sTNFR II değerleri arasında pozitif korelasyon vardı (sırasıyla r= 0,375 p= 0,007, r= 0,409 p= 0,003). NS 3.ay serum **CRP** seviyesi ile sTNFR I, sTNFR II, IL-18 serum seviyeleri arasında pozitif korelasyon vardı (sırasıyla r= 0,371 p= 0,008, r= 0,359 p= 0,011, r= 0,373 p= 0,008). NS 3.ay serum **TNF- α** seviyesi ile sTNFR I, sTNFR II, sVCAM serum seviyeleri arasında orta düzeyde pozitif korelasyon vardı (sırasıyla r=0,505 p=0,001, r=0,471 p=0,001, r=0,417 p=0,003). NS 3.ay serum **sTNFR I** seviyesi ile sTNFR II, IL-18 serum seviyeleri arasında orta düzeyde, sVCAM serum seviyesi arasında pozitif korelasyon vardı (sırasıyla r=0,477, r=0,481 p=0,001, r=0,296 p=0,037). NS 3.ay **sTNFR II** serum seviyesi ile IL-18, IL-6 serum seviyeleri arasında pozitif korelasyon vardı (sırasıyla r=0,371 p=0,009, r=0,386 p=0,006) NS 3.ay **MDRD** formülü ile hesaplanmış GFH ile kreatinin, sistatin C ve sTNFR II serum seviyeleri arasında negatif korelasyon (sırasıyla r= - 0,862, r= - 0,666, r= - 0,500 p=0,001), CKD-EPI çok güçlü, Larsson-Rule, C&G formülü ile hesaplanmış GFH ile arasında pozitif korelasyon vardı (sırasıyla r=0,995, r=0,738,

$r=0,681$ $p=0,001$). NS 3.ay **C&G** formülü ile hesaplanmış GFH ile kreatinin ve sistatin C serum seviyeleri arasında orta düzeyde negatif korelasyon (sırasıyla $r=-0,519$, $r=-0,442$ $p=0,001$), CKD-EPI, Larsson-Rule formülü ile hesaplanmış GFH ile arasında orta düzeyde pozitif korelasyon vardı (sırasıyla $r=0,690$, $r=0,442$ $p=0,001$). NS 3.ay **CKD-EPI** formülü ile hesaplanmış GFH ile kreatinin ve sistatin C serum seviyeleri arasında negatif korelasyon (sırasıyla $r=-0,863$, $r=-0,682$ $p=0,001$), sTNFR I, sTNFR II serum seviyeleri ile negatif korelasyon (sırasıyla $r=-0,295$ $p=0,037$, $r=-0,513$ $p=0,001$), Larsson-Rule formülü ile hesaplanmış GFH ile arasında pozitif korelasyon vardı ($r=0,682$ $p=0,001$). NS 3.ay **Larsson- Rule** formülü ile hesaplanmış GFH ile kreatinin ve sistatin C serum seviyeleri arasında güçlü negatif korelasyon (sırasıyla $r=-0,724$, $r=-1$ $p=0,001$), sTNFR I ve sTNFR II serum seviyeleri ile orta düzeyde negatif korelasyon vardı (sırasıyla $r=-0,375$ $p=0,007$, $r=-0,409$ $p=0,003$).

Tablo 4.12. Tüm hastaların NS'sı 3.ay serum seviyeleri ve GFH hesaplamalarının korelasyonu.

NS 3.ay	Kreatinin	Sistatin C	CRP	TNF- α	sTNFR-I	sTNFR-II	IL-18	IL-6	sVCAM	sICAM	MDRD	C&G	CKD-EPI	Larsson-Rule
	r	r	r	r	r	r	r	r	r	r	r	r	R	r
Kreatinin		0,724			0,281	0,471					-0,862	-0,519	-0,863	-0,724
Sistatin-C	0,724				0,375	0,409					-0,666	-0,442	-0,682	-1
CRP					0,371	0,359	0,373							
TNF- α					0,505	0,471			0,417					
sTNFR-I	0,281	0,375	0,371	0,505		0,477	0,481		0,296				-0,295	-0,375
sTNFR-II	0,471	0,409	0,359	0,471	0,477		0,371	0,386			-0,500		-0,513	-0,409
IL-18			0,373		0,481	0,371								
IL-6						0,386								
sVCAM				0,417	0,296									
sICAM														
MDRD	-0,862	-0,666				-0,500						0,681	0,995	0,738
C&G	-0,519	-0,442									0,681		0,690	0,442
CKD-EPI	-0,863	-0,682			-0,295	-0,513					0,995	0,690		0,682
Larsson-Rule	-0,724	-1			-0,375	-0,409					0,738	0,442	0,682	

Sadece $p<0,05$ olan, r değerleri verilmiştir.

4.4. SGF Grubunun Serum Seviyeleri

Yavaş greft fonksiyonu hasta grubunun NÖ ve NS 7. gün, 1. ay, 3. ayda alınan hasta serumlarında ölçülen TNF- α , sTNFR I, sTNFR II, IL-18, IL-6, sVCAM-1, sICAM-1, CRP, sistatin C ve kreatinin seviyelerinin ortalama değerleri Tablo 4.13'de, ortanca (min-max) değerleri Tablo 4.14'de gösterilmiştir. SGF-HG'da, NÖ **kreatinin**,

sTNFR I ve sTNFR II serum seviyeleri benzer şekilde NS 7.gün, 1.ay, 3.ay serum seviyelerinden anlamlı derecede yüksek bulundu ($p=0,001$). NS serum kreatinin, sTNFR I ve sTNFR II seviye takipleri arasında anlamlı veri elde edilemedi ($p>0,05$). SGF-HG'nun serum TNF- α , sTNFR I, sTNFR II, IL-18, IL-6, sVCAM-1, sICAM-1, CRP, sistatin C ve kreatinin seviyelerine ait NÖ, NS 7.gün, 1.ay ve 3.ay arasındaki istatistiksel farkın p değerleri Tablo 4.15'de gösterilmiştir. Yavaş greft fonksiyonu hasta grubunda NÖ yüksek olan serum **sistatin C** seviyesi NS 7.günde düşmeye başladı. NÖ serum sistatin C seviyesi, NS 7.gün, 1.ay, 3.ay serum seviyelerinden ($p=0,001$), NS 7.gün serum seviyesi 3.ay serum seviyesinden anlamlı derecede yüksek bulundu ($p=0,006$). NS diğer serum sistatin C seviye takipleri arasında anlamlı veri elde edilemedi ($p>0,05$). Yavaş greft fonksiyonu hasta grubunda **CRP, IL-6, IL-18** serum seviye takipleri arasında istatistiksel fark anlamlı bulunamadı ($p>0,05$). SGF-HG'unda NÖ serum **TNF- α** seviyesi, NS 7.gün, 1.ay, 3.ay serum seviyelerinden anlamlı derecede yüksek bulundu (sırasıyla $p=0,001$, $p=0,006$, $p=0,004$). NS diğer serum TNF- α seviye takipleri arasında anlamlı fark bulunamadı ($p>0,05$). SGF-HG'unda NÖ serum **sVCAM** seviyesi, NS 7.gün, 1.ay, 3.ay serum seviyelerinden anlamlı derecede yüksek bulundu (sırasıyla $p=0,001$, $p=0,003$, $p=0,001$). NS diğer serum sVCAM seviye takipleri arasında anlamlı veri elde edilemedi ($p>0,05$). SGF-HG'unda NÖ serum **sICAM** seviyesi, NS 7.gün, 1.ay, 3.ay serum seviyelerinden, NS 7.gün serum seviyesi 1.ay ve 3.ay serum seviyesinden anlamlı derecede yüksek bulundu (sırasıyla $p=0,005$, $p=0,001$, $p=0,001$, $p=0,016$, $p=0,004$).

Tablo 4.13. SGF-HG'nun NÖ ve NS serum değerleri (ortalama $\pm$ standart hata olarak verilmiştir).

	NÖ	NS 7.gün	NS 1.ay	NS 3.ay	P
Kreatinin(mg/dl)	3,82 $\pm$ 0,36	1,46 $\pm$ 0,12	1,34 $\pm$ 0,09	1,2 $\pm$ 0,07	0,001
Sistatin-C(mg/L)	6,17 $\pm$ 0,51	1,83 $\pm$ 0,14	1,71 $\pm$ 0,15	1,5 $\pm$ 0,06	0,001
CRP(mg/L)	0,95 $\pm$ 0,16	2,12 $\pm$ 0,76	1,11 $\pm$ 0,85	1,12 $\pm$ 0,39	>0,05
TNF- α (pg/ml)	30,09 $\pm$ 3,71	11,45 $\pm$ 2,42	12,99 $\pm$ 2,81	10,35 $\pm$ 1,9	0,013
sTNFR-I(ng/ml)	32,7 $\pm$ 4,65	5,18 $\pm$ 0,56	4,44 $\pm$ 0,57	4,4 $\pm$ 0,58	0,001
sTNFR-II(ng/ml)	53,54 $\pm$ 6,47	15,63 $\pm$ 1,8	12,3 $\pm$ 1,3	10,98 $\pm$ 0,96	0,001
IL-18(pg/ml)	652,07 $\pm$ 123,74	473,58 $\pm$ 96,98	753,75 $\pm$ 95,92	900,83 $\pm$ 154,47	>0,05
IL-6(pg/ml)	6,4 $\pm$ 1,07	7,98 $\pm$ 1,24	7,71 $\pm$ 3,49	10,89 $\pm$ 6,32	>0,05
sVCAM(ng/ml)	2412,09 $\pm$ 261,98	1448,27 $\pm$ 295,62	1606,45 $\pm$ 231	1495,22 $\pm$ 282,29	0,007
sICAM(ng/ml)	412,09 $\pm$ 39,43	276,72 $\pm$ 18,05	167,54 $\pm$ 34,62	135,45 $\pm$ 33,15	0,001

Tablo 4.14. SGF-HG'nun NÖ ve NS serum seviyelerinin ortanca (min-max) değerleri.

	NÖ	NS 7.gün	NS 1.ay	NS 3.ay
Kreatinin(mg/dl)	2	0,72	0,78	0,75
	5,64	1,95	1,7	1,55
	3,95	1,63	1,34	1,21
Sistatin-C(mg/L)	3,52	1,13	1,03	1,09
	9,83	2,63	2,91	1,81
	6,17	1,85	1,60	1,51
CRP(mg/L)	0,18	0,36	0,01	0,04
	1,95	9,11	9,67	3,9
	0,80	1,01	0,22	0,53
TNF- α (pg/ml)	11,45	1,87	2,45	1,87
	48,66	27,47	36,7	25,6
	30,12	8,12	12,18	8,50
sTNFR-I(ng/ml)	9,15	2,22	2,21	2,25
	50,91	8,98	9,11	8,92
	40,32	5,25	4,03	3,79
sTNFR-II(ng/ml)	30,4	8,99	7,62	6,28
	96,37	26,94	22,09	15,9
	47,44	13,58	10,62	12,24
IL-18(pg/ml)	131,3	0	292,6	347,8
	1645	1205,9	1178,3	1922,2
	618,20	403,00	839,75	698,20
IL-6(pg/ml)	2,42	2	0,22	0,54
	14,46	15,15	33,43	72,63
	5,07	8,00	2,03	4,11
sVCAM(ng/ml)	1402	439,5	642	642
	4003	3778	2992	3638
	2174,00	1042,00	1372,50	1323,50
sICAM(ng/ml)	292	207	47	38
	666	386	361	397
	338,00	273,00	131,00	80,00

Tablo 4.15. SGF-HG'nun NÖ, NS 7.gün, 1.ay, 3.ay serum değerleri arasındaki, istatistiksel farklar.

	p ¹	p ²	p ³	p ⁴	p ⁵	p ⁶
Kreatinin	0,001	0,001	0,001			
Sistatin-C	0,001	0,001	0,001		0,006	
CRP						
TNF- α	0,001	0,006	0,004			
sTNFR-I	0,001	0,001	0,001			
sTNFR-II	0,001	0,001	0,001			
IL-18						
IL-6						
sVCAM	0,001	0,003	0,001			
sICAM	0,005	0,001	0,001	0,016	0,004	

p¹ NÖ - NS'1 7.günp² NÖ - NS'1 1.ayp³ NÖ - NS'1 3.ayp⁴ NS'1 7.gün – 1.ayp⁵ NS'1 7.gün – 3.ayp⁶ NS'1 1.ay – 3.ay

Sadece p<0,05 değerleri verilmiştir.

4.5. SGF Grubu Tahmini Glomeruler Filtrasyon Hız Hesaplamaları

Yavaş greft fonksiyonu hasta grubunun MDRD, C&G, CKD-EPI, Larsson, Rule formüllerine göre NÖ ve NS GFH hesaplamalarının ortalama değerleri Tablo 4.16’da, ortanca (min-max) değerleri Tablo 4.17’de gösterilmiştir.

Tablo 4.16. SGF-HG'nun NÖ ve NS, GFH hesaplamaları (ortalama±standart hata olarak verilmiştir).

	NÖ	NS 7.gün	NS 1.ay	NS 3.ay	p
MDRD(ml/dk/1.73m ²)	20,09±2,02	60,63±6,98	64,54±5,36	71,81±4,85	0,001
C&G(ml/dk/1.73m ²)	25,2±1,78	65,34±4,41	70,85±4,74	77,8±4,74	0,001
CKD-EPI(ml/dk/1.73m ²)	20,09±2,26	64,27±8,09	68,36±6,29	76,27±5,61	0,001
Larsson(ml/dk/1.73m ²)	8,62±0,99	39,74±4,37	43,22±4,4	47,61±3	0,001
Rule(ml/dk/1.73m ²)	10,16±1,06	41,41±4,17	44,75±4,19	49,03±2,83	0,001

Yavaş greft fonksiyonu hasta grubunda **MDRD** formülüne göre hesaplanan, NÖ GFH’ları 7.gün, 1.ay, 3.ay GFH’dan anlamlı derecede düşük bulundu (p=0,001). NS diğer takipler arasındaki fark istatistiksel anlamlı değildi (p>0,05). Hastaların serum TNF- α , sTNFR I, sTNFR II, IL-18, IL-6, sVCAM-1, sICAM-1, CRP, sistatin C ve kreatinin seviyelerine ait NÖ, NS 7.gün, 1.ay ve 3.ay arasındaki istatistiksel farkın p değerleri Tablo 4.18’de gösterilmiştir. Yavaş greft fonksiyonu hasta grubunda **C&G** formülüne göre hesaplanan NÖ GFH’ları, NS 7.gün, 1.ay, 3.ay GFH’dan anlamlı derecede düşük bulundu (p=0,001). NS 7.gün GFH’ı 3.ay GFH’dan, 1.ay GFH’ı 3.ay GFH’dan anlamlı derecede düşük bulundu (p=0,015, p=0,045). Yavaş greft fonksiyonu hasta grubunda **CKD-EPI** formülüne göre hesaplanan, NÖ GFH’ları 7.gün, 1.ay, 3.ay GFH’dan anlamlı derecede düşük bulundu (p=0,001). NS 7.gün GFH’ı 3.ay GFH’dan (p=0,032), 1.ay GFH’ı 3.ay GFH’dan anlamlı derecede düşük bulundu (p=0,043). Yavaş greft fonksiyonu hasta grubunda **Larsson ve Rule** formülüne göre hesaplanan GFH’ı benzer şekilde NÖ, NS’sı 7.gün, 1.ay, 3.ay GFH’dan anlamlı derecede düşük bulundu (p=0,001). NS 7.gün GFH’ı 3.ay GFH’dan anlamlı derecede düşük bulundu (p=0,033). NS diğer takipler arasındaki fark istatistiksel anlamlı değildi (p>0,05).

Tablo 4.17. SGF-HG'nun NÖ ve NS, GFH hesaplamalarının ortanca (min-max) değerleri.

	NÖ	NS 7.gün	NS 1.ay	NS 3.ay
MDRD(ml/dk/1.73m ²)	13	33	46	44
	32	104	100	99
	19,00	51,00	59,00	73,00
C&G(ml/dk/1.73m ²)	19,2	49,5	38,3	47,2
	35,2	97,2	88,1	99,8
	21,90	61,10	71,20	75,40
CKD-EPI(ml/dk/1.73m ²)	12	34	47	47
	34	116	110	110
	19,00	54,00	60,00	74,00
Larsson(ml/dk/1.73m ²)	4,31	22,79	20,06	36,52
	15,77	66,2	74,41	69,28
	7,77	35,53	42,68	45,91
Rule(ml/dk/1.73m ²)	5,41	24,95	22,19	38,49
	17,79	66,47	74,02	69,31
	9,28	37,52	44,41	47,49

Tablo 4.18. SGF-HG'nun NÖ, NS 7.gün, 1.ay, 3.ay GFH hesaplamalarının istatistiksel farkları.

	p ¹	p ²	p ³	p ⁴	p ⁵	p ⁶
MDRD	0,001	0,001	0,001			
C&G	0,001	0,001	0,001		0,015	0,045
CKD-EPI	0,001	0,001	0,001		0,032	0,043
Larsson	0,001	0,001	0,001		0,033	
Rule	0,001	0,001	0,001		0,033	

p¹ NÖ - NS'1 7.günp² NÖ - NS'1 1.ayp³ NÖ - NS'1 3.ayp⁴ NS'1 7.gün - 1.ayp⁵ NS'1 7.gün - 3.ayp⁶ NS'1 1.ay - 3.ay

Sadece p<0,05 değerleri verilmiştir.

4.6. IGF Grubu Serum Seviyeleri

İyi greft fonksiyonu hasta grubunun NÖ ve NS 7. gün, 1. ay, 3. ayda alınan hasta serumlarında ölçülen TNF- α , sTNFR I, sTNFR II, IL-18, IL-6, sVCAM-1, sICAM-1, CRP, sistatin C ve kreatinin seviyelerinin ortalama değerleri Tablo 4.19'da, ortanca (min-max) değerleri Tablo 4.20'de gösterilmiştir.

Tablo 4.19. IGF-HG'nun NÖ ve NS serum değerleri (ortalama±standart hata olarak verilmiştir).

	NÖ	NS 7.gün	NS 1.ay	NS 3.ay	p
Kreatinin(mg/dl)	7,7±0,48	1,25±0,05	1,12±0,05	1,18±0,05	0,001
Sistatin-C(mg/L)	6,12±0,34	1,57±0,06	1,48±0,04	1,37±0,04	0,001
CRP(mg/L)	0,67±0,19	0,99±0,14	0,18±0,05	0,57±0,43	>0,05
TNF-α(pg/ml)	27,44±3,18	13,21±1,64	8,48±0,85	12,42±2,4	0,001
sTNFR-I(ng/ml)	44,75±10,33	4,65±0,27	3,56±0,16	3,61±0,18	0,001
sTNFR-II(ng/ml)	50,92±4,12	13,78±0,87	9,33±0,46	9,44±0,79	0,001
IL-18(pg/ml)	531,32±45,61	420,06±36,81	438,41±51,94	550,86±66,18	>0,05
IL-6(pg/ml)	5,05±0,95	9,01±1,9	4,36±0,93	5,33±0,99	>0,05
sVCAM(ng/ml)	2110,22±168,56	1256,46±102,82	1436,64±142,86	1408,35±116,43	0,001
sICAM(ng/ml)	353,35±29,34	209,16±13,53	175,58±16,04	121,83±14,83	0,001

İyi greft fonksiyonu hasta grubunda NÖ **kreatinin** serum seviyesi, NS 7.gün, 1.ay, 3.ay serum seviyelerinden, NS 7.gün serum seviyesi, 1.ay serum seviyesinden anlamlı derecede yüksek bulundu ($p=0,001$). NS diğer serum kreatinin seviye takipleri arasında anlamlı veri elde edilemedi ($p>0,05$). Hastaların serum TNF- α , sTNFR I, sTNFR II, IL-18, IL-6, sVCAM-1, sICAM-1, CRP, sistatin C ve kreatinin seviyelerine ait NÖ, NS 7.gün, 1.ay ve 3.ay arasındaki istatistiksel farkın p değerleri Tablo 4.21'de gösterilmiştir. İyi greft fonksiyonu hasta grubunda NÖ **sistatin C** serum seviyesi, NS 7.gün, 1.ay, 3.ay serum seviyelerinden anlamlı derecede yüksek bulundu ($p=0,001$). NS 7.gün, 3.ay serum seviyesinden, NS 1.ay, 3.ay serum seviyesinden anlamlı derecede yüksek bulundu ($p=0,001$, $p=0,005$). Nakil sonrası diğer serum sistatin C seviye takipleri arasında anlamlı veri elde edilemedi ($p>0,05$). İyi greft fonksiyonu hasta grubunda **CRP, IL-6, IL-18** serum seviye takipleri arasındaki fark anlamlı bulunmadı ($p>0,05$). İyi greft fonksiyonu hasta grubunda NÖ **TNF- α** serum seviyesi, NS 7.gün, 1.ay, 3.ay serum seviyelerinden, NS 7.gün, 1.ay serum seviyesinden anlamlı derecede yüksek bulundu ($p=0,001$, $p=0,001$, $p=0,002$, $p=0,016$). Nakil sonrası diğer serum TNF- α seviye takipleri arasında anlamlı veri elde edilemedi ($p>0,05$). İyi greft fonksiyonu hasta grubunda **sTNFR I ve sTNFR II** serum seviyeleri benzer şekilde NÖ, NS 7.gün, 1.ay, 3.ay serum seviyelerinden, NS 7.gün, 1.ay ve 3.ay serum seviyesinden anlamlı derecede yüksek bulundu ($p=0,001$). İyi greft fonksiyonu hasta grubunda NÖ **sVCAM** serum seviyesi, NS 7.gün, 1.ay, 3.ay serum seviyelerinden anlamlı derecede yüksek bulundu ($p=0,001$). Nakil sonrası diğer serum sVCAM seviye takipleri arasında anlamlı veri elde edilemedi ($p>0,05$). İyi greft fonksiyonu hasta grubunda NÖ **sICAM** serum seviyesi, NS 7.gün,

1.ay, 3.ay serum seviyelerinden ($p=0,001$), NS 7.gün, 1.ay ve 3.ay serum seviyelerinden ($p=0,018$, $p=0,001$), NS 1.ay, 3.ay serum seviyesinden anlamlı derecede yüksek bulundu ($p=0,001$).

Tablo 4.20. IGF-HG'nun NÖ ve NS serum seviyelerinin ortanca (min-max) değerleri.

	NÖ	NS 7.gün	NS 1.ay	NS 3.ay
Kreatinin(mg/dl)	3,89	0,71	0,54	0,66
	13,5	1,93	1,68	2,03
	7,38	1,34	1,08	1,19
Sistatin-C(mg/L)	3,41	1,02	1,06	0,92
	11,2	2,42	2,17	2,25
	5,51	1,51	1,45	1,31
CRP (mg/L)	0	0,05	0,01	0
	4,31	3,02	1,27	13,52
	0,12	0,59	0,05	0,06
TNF- α (pg/ml)	5,67	2,48	0,4	0,85
	94,55	39,45	20,73	73
	24,03	10,62	7,18	10,10
sTNFR-I (ng/ml)	6,98	2,27	2,1	1,91
	277,95	7,76	5,8	5,67
	30,52	4,46	3,38	3,38
sTNFR-II (ng/ml)	14,92	6,6	4,62	4,75
	102,02	26,42	14,41	27,03
	47,00	13,08	9,40	7,86
IL-18 (pg/ml)	176,3	113,15	75,3	98,65
	1292	915,6	1251,15	1861,4
	478,00	384,60	371,20	477,30
IL-6 (pg/ml)	0,27	0,62	0,35	0,22
	20,65	46,55	24,95	25,33
	3,21	5,26	2,54	3,23
sVCAM(ng/ml)	525	661,5	384	655,5
	4911	3609	3524,5	3047,5
	2122,00	1067,50	1075,50	1121,00
sICAM(ng/ml)	182	84	43	11
	958	397	421	350
	294,00	199,00	173,00	123,00

Tablo 4.21. IGF-HG'nun NÖ, NS 7.gün, 1.ay, 3.ay serum değerleri arasındaki istatistiksel farklar.

	p ¹	p ²	p ³	p ⁴	p ⁵	p ⁶
Kreatinin	0,001	0,001	0,001	0,001		
Sistatin-C	0,001	0,001	0,001		0,001	0,005
CRP						
TNF- α	0,001	0,001	0,002	0,016		
sTNFR-I	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001	
sTNFR-II	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001	
IL-18						
IL-6						
sVCAM	0,001	0,001	0,001			
sICAM	0,001	0,001	0,001	0,018	0,001	0,001

P¹ NÖ - NS'1 7.gün P⁴ NS'1 7.gün – 1.ay
 P² NÖ - NS'1 1.ay P⁵ NS'1 7.gün – 3.ay
 P³ NÖ – NS'1 3.ay P⁶ NS'1 1.ay – 3.ay
 Sadece p<0,05 değerleri verilmiştir.

4.7. IGF Grubu Takiplerinde Tahmini Glomeruler Filtrasyon Hız Hesaplamaları

İyi greft fonksiyonu hasta grubunun MDRD, C&G, CKD-EPI, Larsson, Rule formüllerine göre NÖ ve NS GFH hesaplamalarının ortalama değerleri Tablo 4.22'de, ortanca (min-max) değerleri Tablo 4.23'de gösterilmiştir.

Tablo 4.22. IGF-HG'nun NÖ ve NS, GFH hesaplamaları (ortalama±standart hata olarak verilmiştir).

	NÖ	NS 7.gün	NS 1.ay	NS 3.ay	p
MDRD(ml/dk/1.73m ²)	8,74±0,51	66,77±2,82	76,41±3,83	72,06±3,47	0,001
C&G(ml/dk/1.73m ²)	12,11±0,67	70,47±2,31	79,36±3,07	76,28±3,2	0,001
CKD-EPI(ml/dk/1.73m ²)	8,42±0,51	70,26±31,98	79,74±3,68	75,71±3,69	0,001
Larsson(ml/dk/1.73m ²)	8,79±0,54	46,31±2,17	48,93±2,02	53,97±2,13	0,001
Rule(ml/dk/1.73m ²)	10,35±0,59	47,75±2,06	50,26±1,9	55,01±2	0,001

İyi greft fonksiyonu hasta grubunda **MDRD ve CKD-EPI** formülüne göre hesaplanan NÖ GFH'ı benzer şekilde, 7.gün, 1.ay, 3.ay GFH'dan, NS 7.gün, 1.ay GFH'ından anlamlı derecede düşük bulundu (p=0,001). Nakil sonrası diğer takipler arasındaki fark istatistiksel anlamlı değildi (p>0,05). Hastaların serum TNF- α , sTNFR I, sTNFR II, IL-18, IL-6, sVCAM-1, sICAM-1, CRP, sistatin C ve kreatinin seviyelerine ait NÖ, NS 7.gün, 1.ay ve 3.ay arasındaki istatistiksel farkın p değerleri Tablo 4.24'de

gösterilmiştir. İyi greft fonksiyonu hasta grubunda **C&G** formülüne göre hesaplanan NÖ GFH'ı, 7.gün, 1.ay, 3.ay GFR'dan ($p=0,001$), NS 7.gün, 1.ay ve 3.ay GFH'ından anlamlı derecede düşük bulundu ($p=0,001$, $p=0,028$). İyi greft fonksiyonu hasta grubunda **Larsson ve Rule** formülüne göre hesaplanan NÖ GFH'ı benzer şekilde, 7.gün, 1.ay, 3.ay GFH'dan ($p=0,001$), NS 7.gün, 3.ay GFH'ından, NS 1.ay, 3.ay GFH'dan anlamlı derecede düşük bulundu ($p=0,002$).

Tablo 4.23. IGF-HG'nun NÖ ve NS, GFH hesaplamalarının ortanca (min-max) değerleri.

	NÖ	NS 7.gün	NS 1.ay	NS 3.ay
MDRD(ml/dk/1.73m ²)	4	42	52	38
	15	113	155	118
	8,00	63,00	75,00	67,00
C&G(ml/dk/1.73m ²)	6,7	53,2	49,4	41,2
	23,9	116,2	120,3	117,5
	11,30	70,20	78,50	75,00
CKD-EPI(ml/dk/1.73m ²)	4	41	52	39
	15	124	137	125
	8	66	80	70
Larsson(ml/dk/1.73m ²)	3,66	25,31	29,05	27,75
	16,42	75,33	71,76	85,81
	8,96	45,91	48,32	54,93
Rule(ml/dk/1.73m ²)	4,65	27,48	31,18	29,9
	18,46	74,86	71,59	84,38
	10,58	47,49	49,78	56,00

Tablo 4.24. IGF-HG'nun NÖ, NS 7.gün, 1.ay, 3.ay GFH hesaplamaları arasındaki istatistiksel farklar.

	p ¹	p ²	p ³	p ⁴	p ⁵	p ⁶
MDRD	0,001	0,001	0,001	0,001		
C&G	0,001	0,001	0,001	0,001	0,028	
CKD-EPI	0,001	0,001	0,001	0,001		
Larsson	0,001	0,001	0,001		0,002	0,002
Rule	0,001	0,001	0,001		0,002	0,002

P¹ NÖ - NS'1 7.gün

P² NÖ - NS'1 1.ay

P³ NÖ - NS'1 3.ay

P⁴ NS'1 7.gün - 1.ay

P⁵ NS'1 7.gün - 3.ay

P⁶ NS'1 1.ay - 3.ay

Sadece $p<0,05$ değerleri verilmiştir.

4.8. R+HG Serum Seviyeleri

Rejeksiyon geçiren hasta grubunun NÖ ve NS 7. gün, 1. ay, 3. ayda alınan hasta serumlarında ölçülen TNF- α , sTNFR I, sTNFR II, IL-18, IL-6, sVCAM-1, sICAM-1, CRP, sistatin C ve kreatinin seviyelerinin ortalama değerleri Tablo 4.25’de, ortanca (min-max) değerleri Tablo 4.26’da gösterilmiştir.

Tablo 4.25. R+HG’nun NÖ ve NS, serum değerleri (ortalama $\pm$ standart hata olarak verilmiştir).

	NÖ	NS 7.gün	NS 1.ay	NS 3.ay	p
Kreatinin(mg/dl)	7,12 $\pm$ 1,15	3,46 $\pm$ 1,01	1,54 $\pm$ 0,21	1,46 $\pm$ 0,26	0,007
Sistatin-C(mg/L)	6,04 $\pm$ 0,51	3,49 $\pm$ 0,79	1,89 $\pm$ 0,23	1,71 $\pm$ 0,24	0,008
CRP(mg/L)	1,04 $\pm$ 0,32	2,11 $\pm$ 0,91	0,72 $\pm$ 0,4	0,2 $\pm$ 0,09	>0,05
TNF- α (pg/ml)	30,79 $\pm$ 5,96	26,53 $\pm$ 6,04	13,73 $\pm$ 2,07	9,25 $\pm$ 1,94	0,032
sTNFR-I(ng/ml)	55,96 $\pm$ 21,6	15,93 $\pm$ 5,76	6,03 $\pm$ 0,68	4,09 $\pm$ 0,6	>0,05
sTNFR-II(ng/ml)	58,31 $\pm$ 8,06	43,05 $\pm$ 9,18	18,59 $\pm$ 3,22	10,95 $\pm$ 1,8	0,001
IL-18(pg/ml)	596,91 $\pm$ 145,59	602,35 $\pm$ 163,95	656,4 $\pm$ 141,05	740,28 $\pm$ 139,06	>0,05
IL-6(pg/ml)	7,57 $\pm$ 3,63	14,16 $\pm$ 8,26	6,84 $\pm$ 1,93	2,94 $\pm$ 0,46	>0,05
sVCAM(ng/ml)	2419,5 $\pm$ 642,9	1754,16 $\pm$ 479,64	1625,08 $\pm$ 196,91	1526,75 $\pm$ 329,29	>0,05
sICAM(ng/ml)	365,5 $\pm$ 71,71	289 $\pm$ 54,59	171,33 $\pm$ 33,6	130,16 $\pm$ 28,76	0,009

Rejeksiyon geçiren hasta grubunda NÖ **kreatinin** serum seviyesi, NS 1.ay ve 3.ay serum seviyelerinden ($p=0,005$, $p=0,006$), NS 7.gün, 3.ay serum seviyesinden anlamlı derecede yüksek bulundu ($p=0,045$). Diğer serum kreatinin seviye takipleri arasında anlamlı veri elde edilemedi ($p>0,05$). Hastaların serum TNF- α , sTNFR I, sTNFR II, IL-18, IL-6, sVCAM-1, sICAM-1, CRP, sistatin C ve kreatinin seviyelerine ait NÖ, NS 7.gün, 1.ay ve 3.ay arasındaki istatistiksel farkın p değerleri Tablo 4.27’de gösterilmiştir. Rejeksiyon geçiren hasta grubunda NÖ **sistatin C** serum seviyesi, NS 1.ay ve 3.ay serum seviyelerinden anlamlı derecede yüksek bulundu ($p=0,002$). Nakil sonrası 7.gün, 1.ay ve 3.ay serum sistatin C seviyesinden anlamlı derecede yüksek bulundu ($p=0,038$, $p=0,031$). Diğer serum sistatin C seviye takipleri arasındaki fark anlamlı bulunmadı ($p>0,05$). Rejeksiyon geçiren hasta grubunda **CRP, IL-6, IL-18, sVCAM, sTNFR I** serum seviye takipleri arasındaki fark anlamlı bulunmadı ($p>0,05$). Rejeksiyon geçiren hasta grubunda NÖ **TNF- α** serum seviyesi, NS 3.ay serum seviyesinden, NS 7.gün, 3.ay serum seviyesinden anlamlı derecede yüksek bulundu ($p=0,001$, $p=0,02$). Nakil sonrası diğer serum TNF- α seviye takipleri arasında anlamlı veri elde edilemedi ($p>0,05$). Rejeksiyon geçiren hasta grubunda NÖ **sTNFR II** serum seviyesi, NS 1.ay ve 3.ay

serum seviyelerinden ($p=0,007$, $p=0,002$), NS 7.gün, 3.ay serum seviyesinden anlamlı derecede yüksek bulundu ($p=0,009$). Rejeksiyon geçiren hasta grubunda NÖ sICAM serum seviyesi, NS 1.ay ve 3.ay serum seviyelerinden ($p=0,032$, $p=0,008$), NS 7.gün, 3.ay serum seviyesinden ($p=0,009$) anlamlı derecede yüksek bulundu ($p=0,001$). Diğer sICAM seviyeleri arasında anlamlı veri elde edilemedi ($p>0,05$).

Tablo 4.26. R+HG'nun NÖ ve NS serum seviyelerinin ortalama (min-max) değerleri.

	NÖ	NS 7.gün	NS 1.ay	NS 3.ay
Kreatinin(mg/dl)	3,02	0,9	0,89	0,81
	11,07	7,78	2,3	2,7
	7,70	3,00	1,46	1,40
Sistatin-C(mg/L)	4,4	1,28	1,13	1,16
	7,67	6,43	2,68	2,89
	6,07	2,95	1,72	1,55
CRP(mg/L)	0,14	0,61	0,1	0,05
	1,82	6,58	2,58	0,62
	1,16	1,10	0,21	0,07
TNF- α (pg/ml)	19,54	14,72	4,6	4,47
	58,78	46,18	19,02	16,21
	26,15	19,24	15,64	7,56
sTNFR-I(ng/ml)	19,11	6,8	4,3	2,75
	161,7	41,07	8,99	6,78
	40,38	7,95	5,71	3,82
sTNFR-II(ng/ml)	32,16	18,34	12,02	6,93
	82,33	72,7	30,6	18,94
	58,64	35,18	15,27	9,90
IL-18(pg/ml)	191,3	68,35	353,3	344,2
	1222	1213,2	1207,35	1224,85
	561,10	526,70	510,52	652,75
IL-6(pg/ml)	1	0,44	3,65	1
	25	54,13	16,22	4,11
	5,16	5,35	5,21	3,08
sVCAM(ng/ml)	1246,5	0	1055,5	613
	5332	3217	2202	2848
	1748,25	1699,25	1671,00	1565,50
sICAM(ng/ml)	189	108	88	40
	676	461	296	209
	311,00	279,50	160,50	138,50

Tablo 4.27. R+HG'nun NÖ, NS 7.gün, 1.ay, 3.ay serum seviyeleri arasındaki istatistiksel farklar.

	p ¹	p ²	p ³	p ⁴	p ⁵	p ⁶
Kreatinin		0,005	0,006		0,045	
Sistatin-C		0,002	0,002	0,038	0,031	
CRP						
TNF- α			0,001		0,02	
sTNFR-I						
sTNFR-II		0,007	0,002		0,009	
IL-18						
IL-6						
sVCAM						
siCAM		0,032	0,008		0,009	

p¹ NÖ - NS'1 7.gün

p² NÖ - NS'1 1.ay

p³ NÖ - NS'1 3.ay

p⁴ NS'1 7.gün - 1.ay

p⁵ NS'1 7.gün - 3.ay

p⁶ NS'1 1.ay - 3.ay

Sadece p<0,05 değerleri verilmiştir.

4.9. R+HG Tahmini Glomeruler Filtrasyon Hız Hesaplamaları

Rejeksiyon geçiren hasta grubunun MDRD, C&G, CKD-EPI, Larsson, Rule formüllerine göre NÖ ve NS GFH hesaplamalarının ortalama değerleri Tablo 4.28'de, ortanca (min-max) değerleri Tablo 4.29'da gösterilmiştir.

Tablo 4.28. R+HG'nun NÖ ve NS GFH hesaplamaları (ortalama±standart hata olarak verilmiştir).

	NÖ	NS 7.gün	NS 1.ay	NS 3.ay	p
MDRD(ml/dk/1.73m ²)	9,83±2,46	29,5±9,2	50,33±6,2	55,33±7,16	0,002
C&G(ml/dk/1.73m ²)	15,4±2,99	39,56±9,92	64,78±6,25	70,83±7,58	0,001
CKD-EPI(ml/dk/1.73m ²)	9,66±2,56	30,16±9,66	52,16±6,37	58±7,73	0,001
Larsson(ml/dk/1.73m ²)	8,42±0,95	23,86±7,35	38,78±6,39	43,53±5,76	0,003
Rule(ml/dk/1.73m ²)	9,97±1,03	25,6±7,25	40,47±6,11	45,06±5,55	0,003

Rejeksiyon geçiren hasta grubunda **MDRD ve CKD-EPI** formülüne göre hesaplanan NÖ GFH'ı benzer şekilde, 1.ay, 3.ay GFH'dan (p=0,002), NS 7.gün, 1.ay ve 3.ay GFH'ından anlamlı derecede düşük bulundu (p=0,005, p=0,002). Hastaların GFH hesaplamalarına ait NÖ, NS 7.gün, 1.ay ve 3.ay arasındaki istatistiksel farkın p değerleri Tablo 4.30'da gösterilmiştir. Rejeksiyon geçiren hasta grubunda **C&G** formülüne göre hesaplanan NÖ GFH'ı, NS 1.ay ve 3.ay GFH'dan (p=0,001, p=0,002), NS 7.gün, 1.ay ve 3.ay GFH'ından anlamlı derecede düşük bulundu (p=0,006, p=0,003). Rejeksiyon

geçiren hasta grubunda **Larsson ve Rule** formülüne göre hesaplanan GFH'ı benzer şekilde NÖ, 1.ay ve 3.ay GFH'dan ($p=0,006$, $p=0,002$), NS 7.gün, 1.ay ve 3.ay GFH'ından anlamlı derecede düşük bulundu ($p=0,001$, $p=0,003$).

Tablo 4.29. R+HG'nun NÖ ve NS GFH hesaplamalarının ortanca (min-max) değerleri.

	NÖ	NS 7.gün	NS 1.ay	NS 3.ay
MDRD(ml/dk/1.73m ²)	5	9	30	30
	19	70	71	79
	6,50	26,00	53,00	55,50
C&G(ml/dk/1.73m ²)	9,9	13,3	44,9	38,2
	27,5	81,9	82,9	91
	11,45	37,40	70,75	73,90
CKD-EPI(ml/dk/1.73m ²)	5	9	31	31
	20	73	74	83
	6,00	25,50	55,00	56,50
Larsson(ml/dk/1.73m ²)	5,9	7,37	22,25	20,23
	11,9	56,56	66,2	64,04
	7,95	19,68	38,98	44,29
Rule(ml/dk/1.73m ²)	7,21	8,85	24,41	22,37
	13,73	57,53	66,47	64,48
	9,48	21,80	40,86	45,95

Tablo 30. R+HG'nun NÖ, NS 7.gün, 1.ay, 3.ay GFH hesaplamaları arasındaki istatistiksel farklar.

	p ¹	p ²	p ³	p ⁴	p ⁵	p ⁶
MDRD		0,002	0,002	0,005	0,002	
C&G		0,001	0,002	0,006	0,003	
CKD-EPI		0,002	0,002	0,005	0,002	
Larsson		0,006	0,002	0,001	0,003	
Rule		0,006	0,002	0,001	0,003	

P¹ NÖ - NS'1 7.gün P⁴ NS'1 7.gün – 1.ay
 P² NÖ - NS'1 1.ay P⁵ NS'1 7.gün – 3.ay
 P³ NÖ – NS'1 3.ay P⁶ NS'1 1.ay – 3.ay

Sadece $p<0,05$ değerleri verilmiştir.

4.10. R-HG Serum Seviyeleri

Rejeksiyon geçirmeyen hasta grubunun NÖ ve NS 7. gün, 1. ay, 3. ayda alınan hasta serumlarında ölçülen TNF- α , sTNFR I, sTNFR II, IL-18, IL-6, sVCAM-1, sICAM-1, CRP, sistatin C ve kreatinin seviyelerinin ortalama değerleri Tablo 4.31'de, ortanca (min-max) değerleri Tablo 4.32'de gösterilmiştir.

Tablo 4.31. R-HG'nun NÖ ve NS serum değerleri (ortalama±standart hata olarak verilmiştir).

	NÖ	NS 7.gün	NS 1.ay	NS 3.ay	p
Kreatinin(mg/dl)	6,47±0,45	1,29±0,05	1,17±0,04	1,18±0,04	0,001
Sistatin-C(mg/L)	6,11±0,27	1,63±0,05	1,53±0,05	1,4±0,03	0,001
CRP(mg/L)	0,75±0,14	1,34±0,22	0,4±0,21	0,7±0,32	0,046
TNF-α(pg/ml)	27,95±2,43	12,86±1,3	9,44±0,96	11,75±1,75	0,001
sTNFR-I(ng/ml)	40,52±7,41	4,79±0,24	3,73±0,19	3,79±0,2	0,001
sTNFR-II(ng/ml)	50,9±3,34	14,13±0,76	9,95±0,5	9,78±0,61	0,001
IL-18(pg/ml)	560,66±44,48	418,96±36,71	524,81±50,62	636,92±64,94	0,022
IL-6(pg/ml)	5,32±0,72	9,16±1,39	5,16±1,08	6,79±1,74	>0,05
sVCAM(ng/ml)	2193,95±135,56	1314,89±102,76	1474,78±116,12	1450,47±107,38	0,001
sICAM(ng/ml)	364,29±23,23	225,38±11,43	174,95±14,11	127,04±13,21	0,001

Rejeksiyon geçirmeyen hasta grubunda NÖ **kreatinin** serum seviyesi, NS 7.gün, 1.ay ve 3.ay serum seviyelerinden ($p=0,001$), NS 7.gün, 1.ay ve 3.ay serum seviyelerinden anlamlı derecede yüksek bulundu ($p=0,001$, $p=0,005$). Hastaların serum TNF- α , sTNFR I, sTNFR II, IL-18, IL-6, sVCAM-1, sICAM-1, CRP, sistatin C ve kreatinin seviyelerine ait NÖ, NS 7.gün, 1.ay ve 3.ay arasındaki istatistiksel farkın p değerleri Tablo 4.33'de gösterilmiştir. Rejeksiyon geçirmeyen hasta grubunda NÖ **sistatin C** serum seviyesi, NS 7.gün, 1.ay ve 3.ay serum seviyelerinden anlamlı derecede yüksek bulundu ($p=0,001$). Nakil sonrası 7.gün, 3.ay serum seviyesinden, NS 1.ay, 3.ay serum sistatin C seviyesinden anlamlı derecede yüksek bulundu ($p=0,001$). Rejeksiyon geçirmeyen hasta grubunda NÖ serum **CRP** seviyesi, NS 7.gün serum seviyesinden anlamlı derecede düşük bulundu ($p=0,015$). NS 7.gün, 1.ay serum seviyesinden anlamlı derecede yüksek bulundu ($p=0,001$). Diğer serum CRP seviyeleri arasındaki fark anlamlı değildi ($p>0,05$). Rejeksiyon geçirmeyen hasta grubunda, NÖ **TNF- α** serum seviyesi, NS 7.gün, 1.ay ve 3.ay serum seviyesinden ($p=0,001$), NS 7.gün, 1.ay serum seviyesinden anlamlı derecede yüksek bulundu ($p=0,045$). Rejeksiyon geçirmeyen hasta grubunda NÖ **sTNFR I ve sTNFR II** serum seviyesi benzer şekilde, NS 7.gün, 1.ay ve 3.ay serum seviyelerinden, NS 7.gün, 1.ay ve 3.ay serum seviyelerinden anlamlı derecede yüksek bulundu ($p=0,001$). Rejeksiyon geçirmeyen hasta grubunda NÖ **IL-18** serum seviyesi, NS 7.gün serum seviyesinden anlamlı derecede yüksek bulundu ($p=0,007$). Nakil sonrası 7.gün, 1.ay ve 3.ay serum seviyesinden ($p=0,04$, $p=0,003$), NS 1.ay, 3.ay serum seviyesinden anlamlı derecede düşük bulundu ($p=0,046$). Rejeksiyon geçirmeyen hasta grubunda **IL-6** serum seviye takipleri arasındaki fark anlamlı

bulunmadı ($p>0,05$). Rejeksiyon geçirmeyen hasta grubunda NÖ **sVCAM** serum seviyesi, NS 7.gün, 1.ay ve 3.ay serum seviyelerinden anlamlı derecede yüksek bulundu ($p=0,001$). Nakil sonrası diğer serum sVCAM seviye takipleri arasında anlamlı veri elde edilemedi ($p>0,05$). Rejeksiyon geçirmeyen hasta grubunda NÖ **sICAM** serum seviyesi, NS 7.gün, 1.ay ve 3.ay serum seviyelerinden, NS 7.gün, 1.ay ve 3.ay serum seviyesinden, NS 1.ay, 3.ay serum seviyesinden anlamlı derecede yüksek bulundu ($p=0,001$).

Tablo 4.32. R-HG'nun NÖ ve NS serum seviyelerinin ortanca (min-max) değerleri.

	NÖ	NS 7.gün	NS 1.ay	NS 3.ay
Kreatinin(mg/dl)	1,92	0,71	0,54	0,66
	13,5	1,95	1,7	2,03
	5,92	1,35	1,18	1,19
Sistatin-C(mg/L)	3,41	1,02	1,03	0,92
	11,2	2,63	2,91	2,25
	5,68	1,55	1,50	1,34
CRP(mg/L)	0	0,05	0,01	0
	4,31	9,11	9,67	13,52
	0,45	1,00	0,06	0,12
TNF- α (pg/ml)	5,67	1,87	0,4	0,85
	94,55	39,45	36,7	73
	26,07	10,11	8,22	9,98
sTNFR-I(ng/ml)	6,98	2,22	1,53	1,91
	277,95	8,98	9,11	8,92
	29,89	4,62	3,43	3,45
sTNFR-II(ng/ml)	14,92	6,6	4,62	4,75
	102,02	26,94	22,09	27,03
	46,53	13,23	9,59	8,58
IL-18(pg/ml)	131,3	0	75,3	98,65
	1645	1205,9	1251,15	1922,2
	516,87	384,12	409,72	550,90
IL-6(pg/ml)	0,27	0,62	0,22	0,22
	20,65	46,55	33,43	72,63
	3,68	6,53	2,60	3,60
sVCAM(ng/ml)	525	439,5	384	642
	4911	3778	3524,5	3638
	2167,25	1094,25	1267,50	1292,00
sICAM(ng/ml)	182	84	43	11
	958	397	421	397
	316,50	216,50	172,00	128,00

Tablo 4.33. R-HG'nun NÖ, NS 7.gün, 1.ay, 3.ay serum seviyeleri arasındaki istatistiksel farklar.

	p ¹	p ²	p ³	p ⁴	p ⁵	p ⁶
Kreatinin	0,001	0,001	0,001	0,001	0,005	
Sistatin-C	0,001	0,001	0,001		0,001	0,001
CRP	0,015			0,001		
TNF- α	0,001	0,001	0,001	0,045		
sTNFR-I	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001	
sTNFR-II	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001	
IL-18	0,007			0,04	0,003	0,046
IL-6						
sVCAM	0,001	0,001	0,001			
sICAM	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001

P¹ NÖ - NS'ı 7.gün P⁴ NS'ı 7.gün – 1.ay
P² NÖ - NS'ı 1.ay P⁵ NS'ı 7.gün – 3.ay
P³ NÖ – NS'ı 3.ay P⁶ NS'ı 1.ay – 3.ay

Sadece p<0,05 değerleri verilmiştir.

4.11. R-HG Tahmini Glomeruler Filtrasyon Hız Hesaplamaları

Rejeksiyon geçirmeyen hasta grubunun MDRD, C&G, CKD-EPI, Larsson, Rule formüllerine göre NÖ ve NS GFH hesaplamalarının ortalama değerleri Tablo 4.34'de, ortanca (min-max) değerleri Tablo 4.35'de gösterilmiştir.

Tablo 4.34. R-HG'nun NÖ ve NS GFH hesaplamaları (ortalama $\pm$ standart hata olarak verilmiştir).

	NÖ	NS 7.gün	NS 1.ay	NS 3.ay	p
MDRD(ml/dk/1.73m ²)	12,59 $\pm$ 1,14	65,47 $\pm$ 2,65	73,45 $\pm$ 3,09	72 $\pm$ 2,7	0,001
C&G(ml/dk/1.73m ²)	16,34 $\pm$ 1,2	69,13 $\pm$ 1,99	76,95 $\pm$ 2,53	73,33 $\pm$ 2,53	0,001
CKD-EPI(ml/dk/1.73m ²)	12,38 $\pm$ 1,19	69 $\pm$ 3,01	76,9 $\pm$ 3,1	75,81 $\pm$ 2,92	0,001
Larsson(ml/dk/1.73m ²)	8,75 $\pm$ 0,45	44,8 $\pm$ 1,9	47,63 $\pm$ 1,81	52,64 $\pm$ 1,73	0,001
Rule(ml/dk/1.73m ²)	10,31 $\pm$ 0,49	46,29 $\pm$ 1,81	49 $\pm$ 1,72	53,76 $\pm$ 1,63	0,001

Rejeksiyon geçirmeyen hasta grubunda **MDRD, C&G, Larsson ve Rule** formüllerine göre hesaplanan GFH'ı benzer şekilde NÖ, NS 7.gün, 1.ay ve 3.ay GFH'dan, NS 7.gün, 1.ay ve 3.ay GFH'ından anlamlı derecede düşük bulundu (p=0,001). Hastaların serum TNF- α , sTNFR I, sTNFR II, IL-18, IL-6, sVCAM-1, sICAM-1, CRP, sistatin C ve kreatinin seviyelerine ait NÖ, NS 7.gün, 1.ay ve 3.ay arasındaki istatistiksel farkın p değerleri Tablo 4.36'da gösterilmiştir. Rejeksiyon

geçiren hasta grubunda **CKD-EPI** formülüne göre hesaplanan NÖ GFH'ı, NS 7.gün, 1.ay ve 3.ay GFH'dan ($p=0,001$), NS 7.gün, 1.ay ve 3.ay GFH'ından anlamlı derecede düşük bulundu ($p=0,001$, $p=0,011$).

Tablo 4.35. R-HG'nun NÖ ve NS GFH hesaplamalarının ortanca (min-max) değerleri.

	NÖ	NS 7.gün	NS 1.ay	NS 3.ay
MDRD(ml/dk/1.73m ²)	4	33	46	38
	33	113	155	118
	10,50	63,00	71,00	67,50
C&G(ml/dk/1.73m ²)	6,7	49,5	38,3	41,2
	35,2	116,2	120,3	117,5
	13,85	69,40	76,20	74,75
CKD-EPI(ml/dk/1.73m ²)	4	34	47	39
	34	124	137	125
	10,00	66,00	75,00	71,50
Larsson(ml/dk/1.73m ²)	3,66	22,79	20,06	27,75
	16,42	75,33	74,41	85,81
	8,61	44,25	46,10	53,13
Rule(ml/dk/1.73m ²)	4,65	24,95	22,19	29,9
	18,46	74,86	74,02	84,38
	10,20	45,90	47,67	54,31

Tablo 4.36. R-HG'nun NÖ, NS 7.gün, 1.ay, 3.ay GFH hesaplamaları arasındaki istatistiksel farklar.

	p ¹	p ²	p ³	p ⁴	p ⁵	p ⁶
MDRD	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001	
C&G	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001	
CKD-EPI	0,001	0,001	0,001	0,001	0,011	
Larsson	0,001	0,001	0,001		0,001	0,001
Rule	0,001	0,001	0,001		0,001	0,001

P¹ NÖ - NS'1 7.gün

P² NÖ - NS'1 1.ay

P³ NÖ - NS'1 3.ay

P⁴ NS'1 7.gün – 1.ay

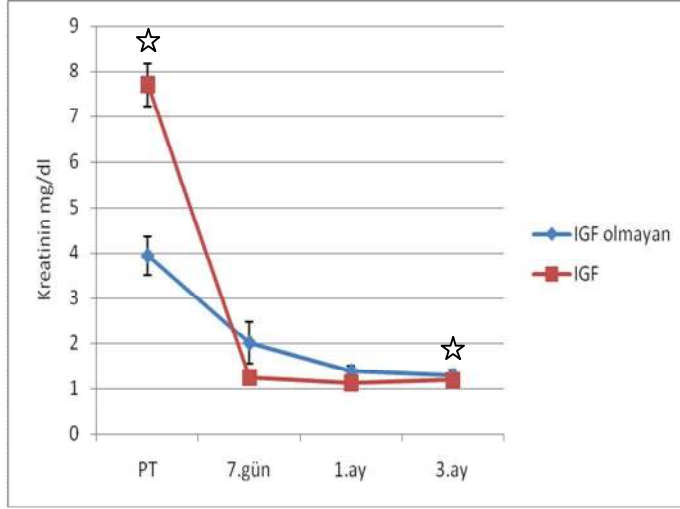
P⁵ NS'1 7.gün – 3.ay

P⁶ NS'1 1.ay – 3.ay

Sadece $p<0,05$ değerleri verilmiştir.

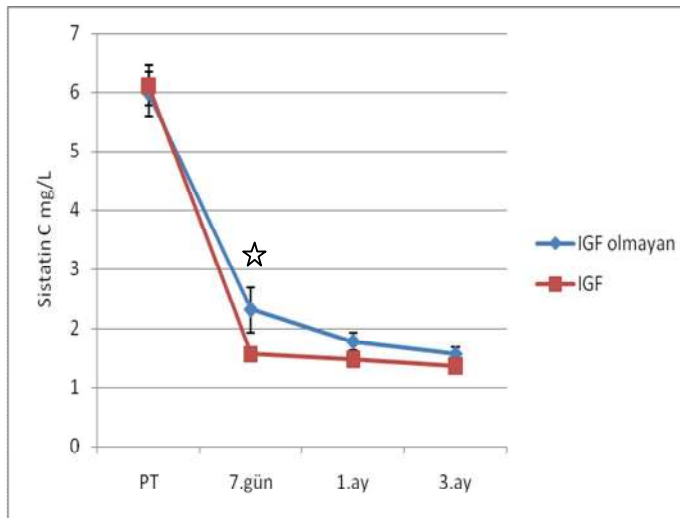
4.12. İyi Greft Fonksiyonu ve İyi Greft Fonksiyonu Olmayan Hasta Gruplarının Grafikleri

SGF-HG ve DGF-HG'ları, IGF olmayan hasta grubu olarak tanımlanmıştır. Hasta gruplarının grafikleri, serum seviyeleri ve GFH'larının ortalama±standart hata'larına göre çizilmiştir. (Şekil 4.1 - 4.15).



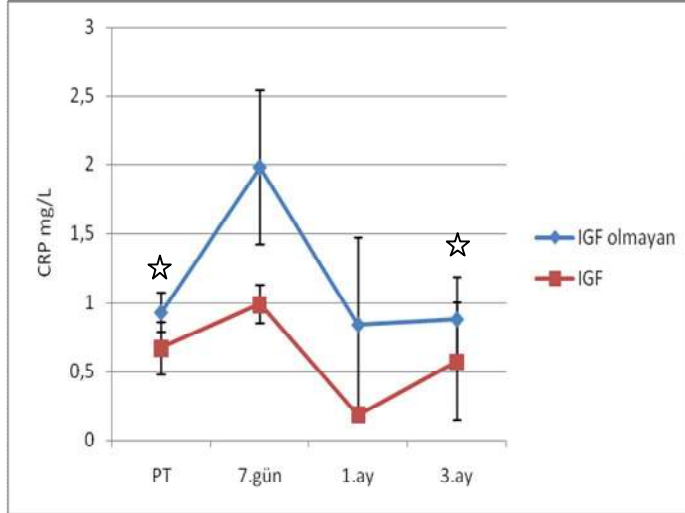
Şekil 4.1. IGF ve IGF olmayan HG'larının NÖ ve NS 7.gün, 1.ay, 3.ay kreatinin serum değerleri (ortalama±standart hata).

IGF+HG'nun NÖ serum kreatinin seviyesini, IGF olmayan-HG'nun serum seviyesinden anlamlı derecede yüksek tespit ettik ($p=0,0001$). IGF olmayan-HG'nun NS 1.ay serum kreatinin seviyesini, IGF-HG'nun serum seviyesinden anlamlı derecede yüksek tespit ettik ($p=0,03$).



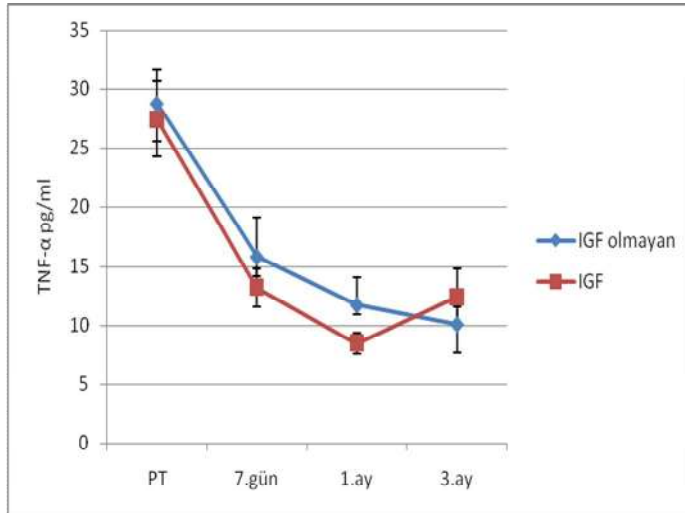
Şekil 4.2. IGF ve IGF olmayan HG'larının NÖ ve NS 7.gün, 1.ay, 3.ay sistatin C serum değerleri (ortalama±standart hata).

IGF olmayan-HG'nun NS 7.gün serum sistatin C seviyesini, IGF-HG'nun serum seviyesinden anlamlı derecede yüksek tespit ettik ($p=0,03$).

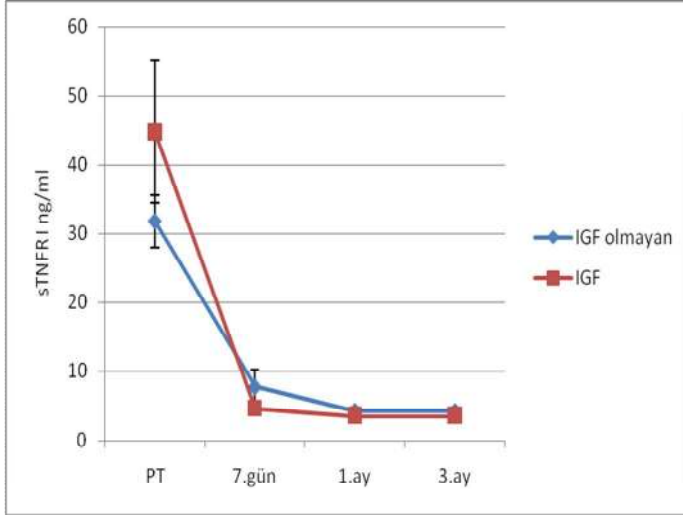


Şekil 4.3. IGF ve IGF olmayan HG'larının NÖ ve NS 7.gün, 1.ay, 3.ay CRP serum değerleri (ortalama±standart hata).

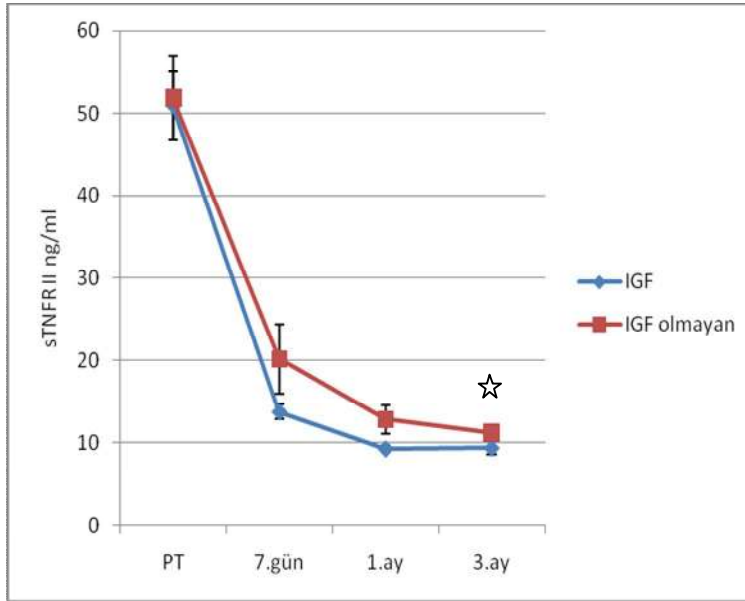
IGF olmayan-HG'nun NÖ ve NS 3.ay serum CRP seviyesini, IGF-HG'nun serum seviyesinden anlamlı derecede yüksek tespit ettik (sırasıyla $p=0,009$ ve $p=0,003$).



Şekil 4.4. IGF, IGF olmayan HG'larının NÖ ve NS 7.gün, 1.ay, 3.ay TNF-α serum değerleri (ortalama±standart hata).

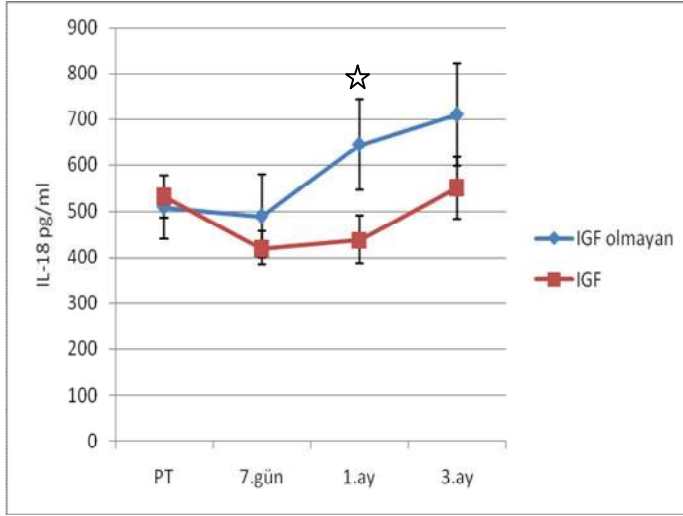


Şekil 4.5. IGF, IGF olmayan HG'larının NÖ ve NS 7.gün, 1.ay, 3.ay sTNFR I serum değerleri (ortalama±standart hata).



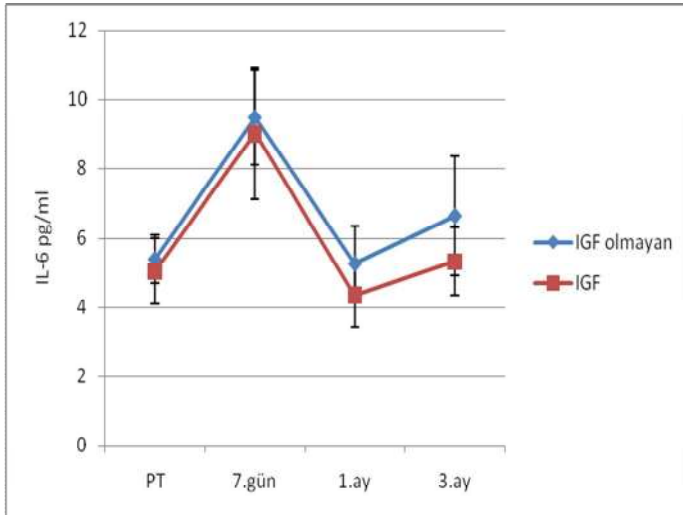
Şekil 4.6. IGF, IGF olmayan HG'larının NÖ ve NS 7.gün, 1.ay, 3.ay sTNFR II serum değerleri (ortalama±standart hata).

IGF olmayan-HG'nun NS 3.ay serum sTNFR II seviyesini, IGF-HG'nun serum seviyesinden anlamlı derecede yüksek tespit ettik (sırasıyla $p=0,046$).

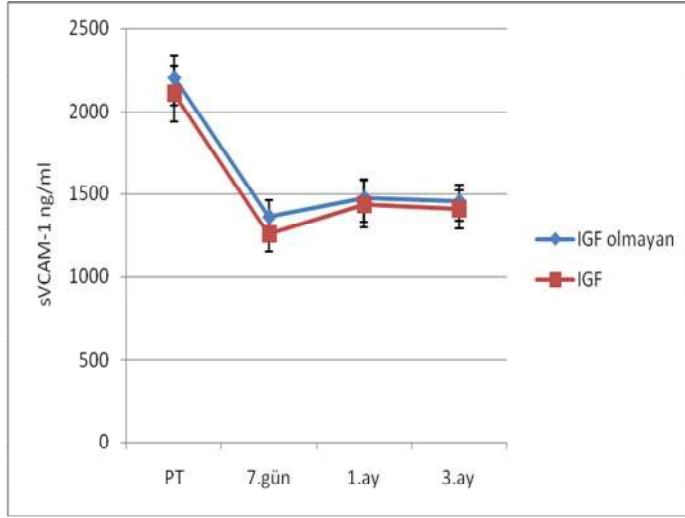


Şekil 4.7. IGF, IGF olmayan HG'larının NÖ ve NS 7.gün, 1.ay, 3.ay IL-18 serum değerleri (ortalama±standart hata).

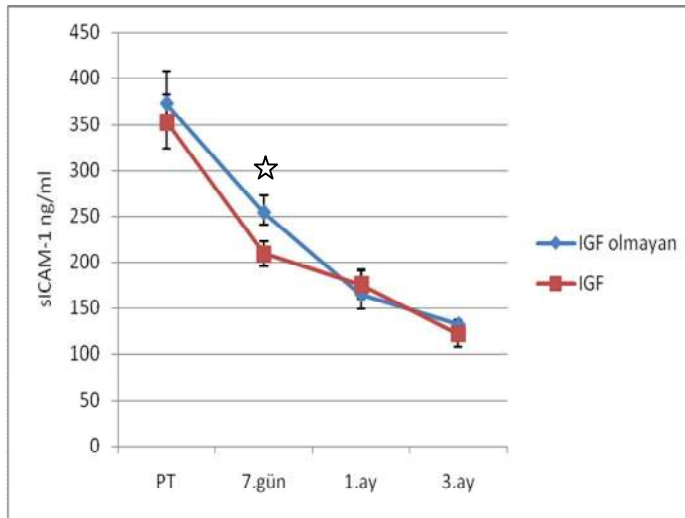
IGF olmayan-HG'nun NS 1.ay serum IL-18 seviyesini, IGF-HG'nun serum seviyesinden anlamlı derecede yüksek tespit ettik (sırasıyla $p=0,03$).



Şekil 4.8. IGF, IGF olmayan HG'larının NÖ ve NS 7.gün, 1.ay, 3.ay IL-6 serum değerleri (ortalama±standart hata).

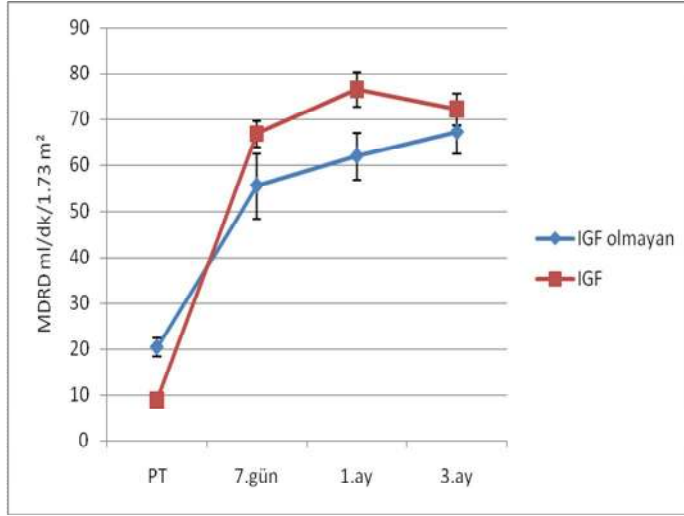


Şekil 4.9. IGF, IGF olmayan HG'larının NÖ ve NS 7.gün, 1.ay, 3.ay sVCAM-1 serum değerleri (ortalama±standart hata).

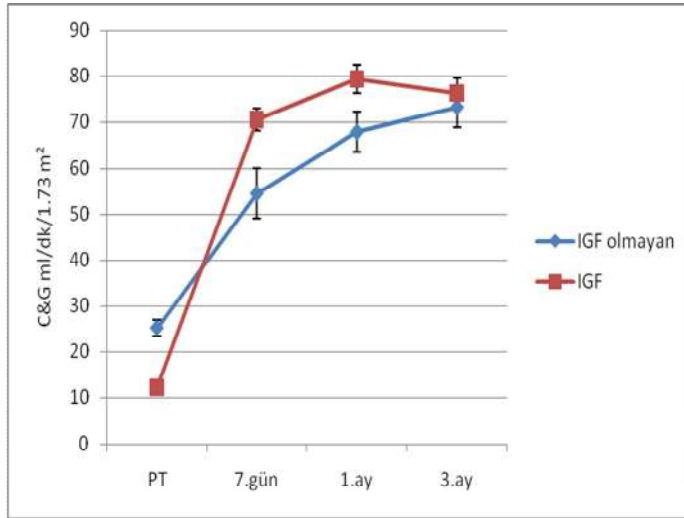


Şekil 4.10. IGF, IGF olmayan HG'larının NÖ ve NS 7.gün, 1.ay, 3.ay sICAM-1 serum değerleri (ortalama±standart hata).

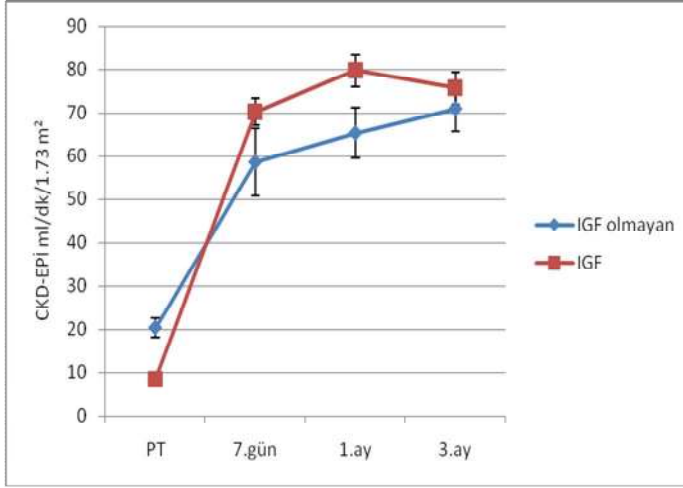
IGF olmayan-HG'nun NS 7.gün serum sICAM-1 seviyesini, IGF-HG'nun serum seviyesinden anlamlı derecede yüksek tespit ettik (sırasıyla p=0,04).



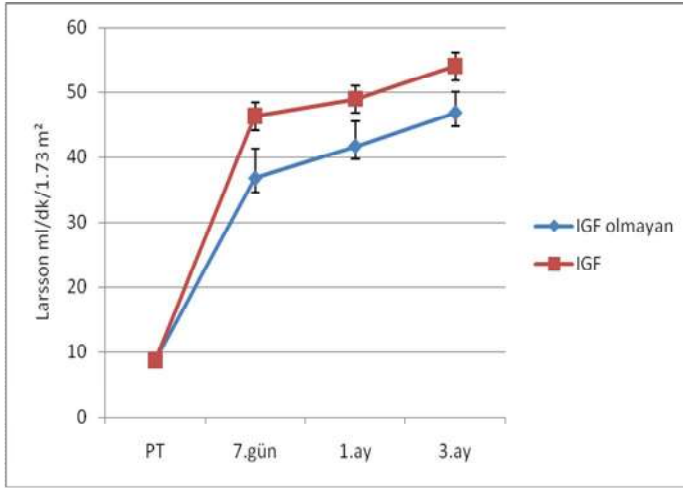
Şekil 4.11. IGF, IGF olmayan HG'larının NÖ ve NS 7.gün, 1.ay, 3.ay MDRD formülüne göre hesaplanmış GFR (ml/dk/1.73 m²) değerleri (ortalama±standart hata).



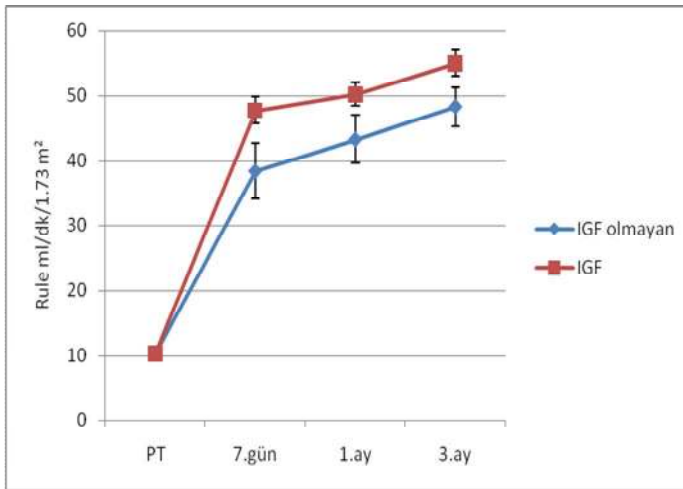
Şekil 4.12. IGF, IGF olmayan HG'larının NÖ ve NS 7.gün, 1.ay, 3.ay C&G formülüne göre hesaplanmış GFH (ml/dk/1.73 m²) değerleri (ortalama±standart hata).



Şekil 4.13. IGF ve IGF olmayan HG'larının NÖ ve NS 7.gün, 1.ay, 3.ay CKD-EPI formülüne göre hesaplanmış GFH (ml/dk/1.73 m²) değerleri (ortalama±standart hata).



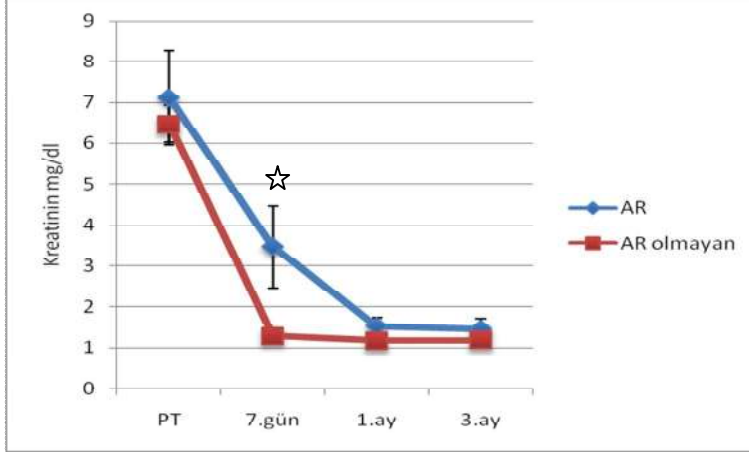
Şekil 4.14. IGF ve IGF olmayan HG'larının NÖ ve NS 7.gün, 1.ay, 3.ay Larsson formülüne göre hesaplanmış GFH (ml/dk/1.73 m²) değerleri (ortalama±standart hata).



Şekil 4.15. IGF ve IGF olmayan HG'larının NÖ ve NS 7.gün, 1.ay, 3.ay Rule formülüne göre hesaplanmış GFH (ml/dk/1.73 m²) değerleri (ortalama±standart hata).

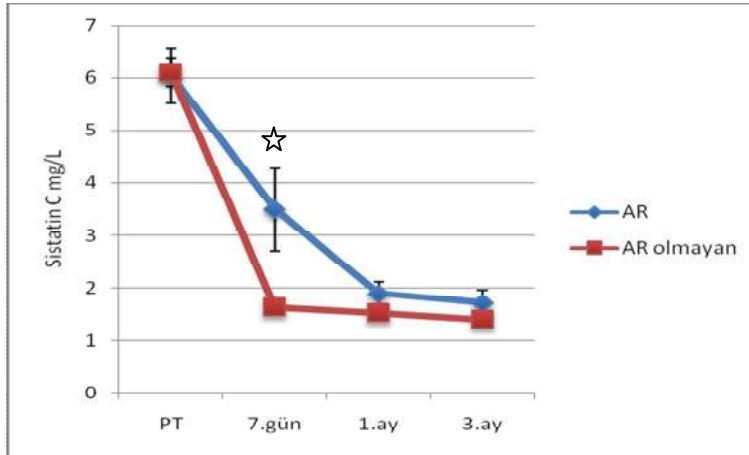
4.13. Rejeksiyon Geçirmiş Ve Rejeksiyon Geçirmemiş Hasta Gruplarının Grafikleri

Hasta gruplarının grafikleri, serum seviyeleri ve GFH'lerinin ortalama±standart hata'larına göre çizilmiştir (Şekil 4.16 -4.30).



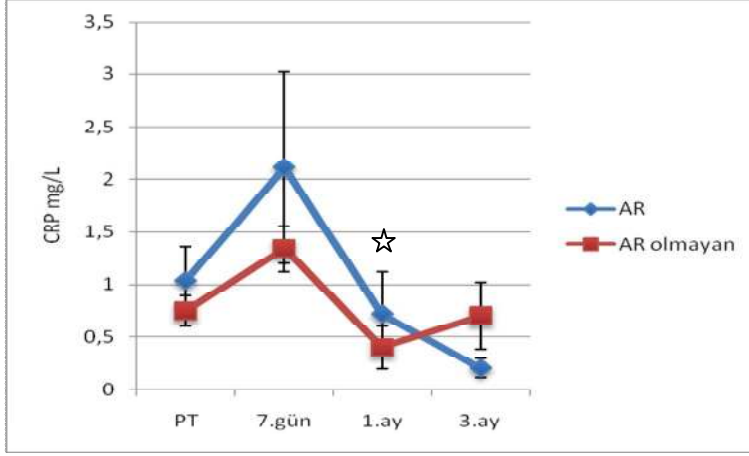
Şekil 4.16. R+HG ve R-HG'lerinin NÖ ve NS 7.gün, 1.ay, 3.ay kreatinin serum değerleri (ortalama±standart hata).

R+HG'nun NS 7.gün serum kreatinin seviyesini, R-HG'nun serum seviyesinden anlamlı derecede yüksek tespit ettik ($p=0,006$).



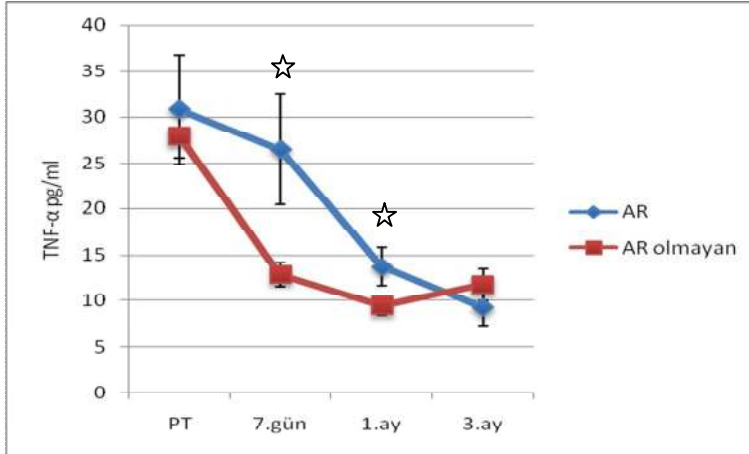
Şekil 4.17. R+HG ve R-HG'lerinin NÖ ve NS 7.gün, 1.ay, 3.ay sistatin C serum değerleri (ortalama±standart hata).

R+HG'nun NS 7.gün serum sistatin C seviyesi, R-HG'nun serum seviyesinden anlamlı derecede yüksek tespit ettik ($p=0,009$).



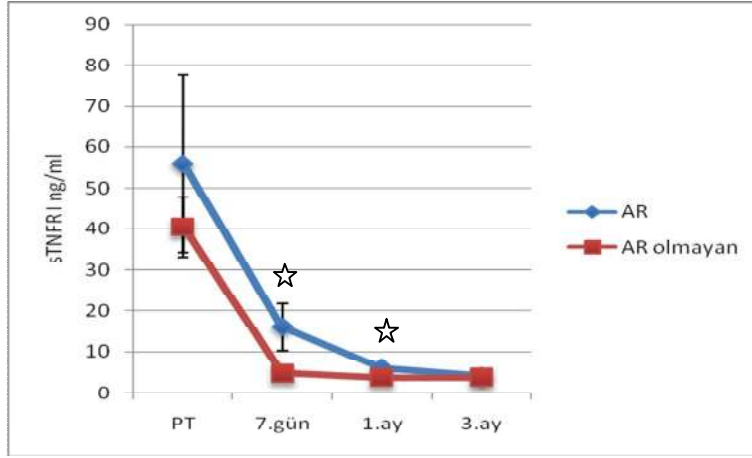
Şekil 4.18. R+HG ve R-HG'lerinin NÖ ve NS 7.gün, 1.ay, 3.ay CRP serum değerleri (ortalama±standart hata).

NS 1.ay serum CRP seviyesini R+HG'da, R-HG'na göre anlamlı derecede yüksek olduğunu tespit ettik ($p=0,049$).



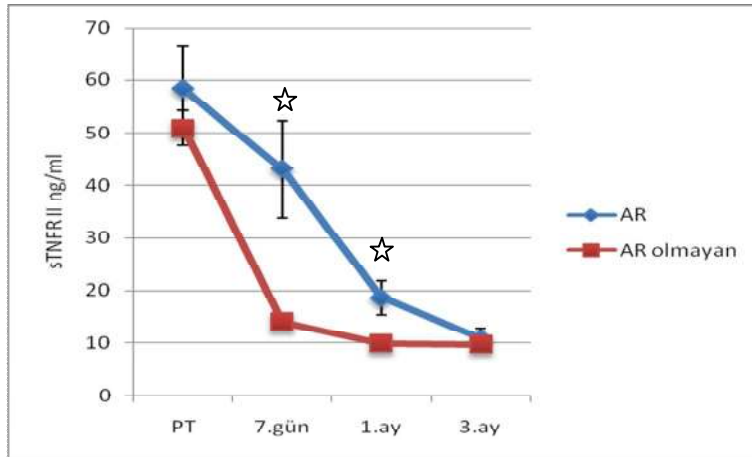
Şekil 4.19. R+HG ve R-HG'lerinin NÖ ve NS 7.gün, 1.ay, 3.ay TNF- α serum değerleri (ortalama±standart hata).

NS 7.gün ve 1.ay serum TNF- α seviyesini R+HG'da, R-HG'na göre anlamlı derecede yüksek olduğunu tespit ettik (sırasıyla $p=0,012$, $p=0,049$).



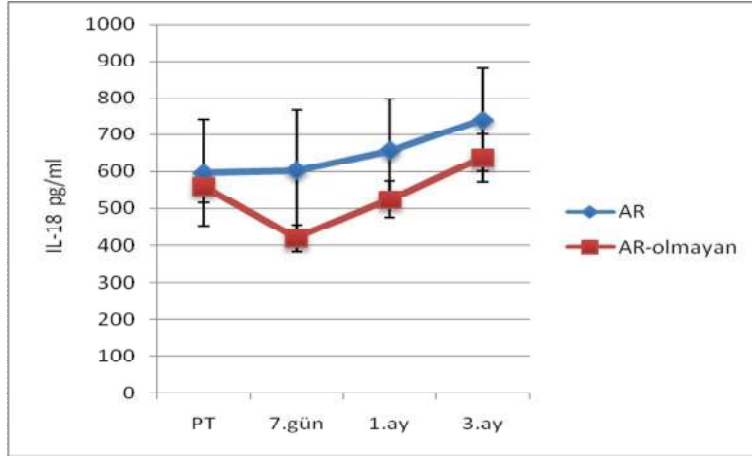
Şekil 4.20. R+HG ve R-HG için hastaların NÖ ve NS 7.gün, 1.ay, 3.ay sTNF-RI serum değerleri (ortalama±standart hata).

NS 7.gün ve 1.ay serum sTNF-RI seviyesini R+HG'da, R-HG'na göre anlamlı derecede yüksek olduğunu tespit ettik (sırasıyla $p=0,001$, $p=0,002$).



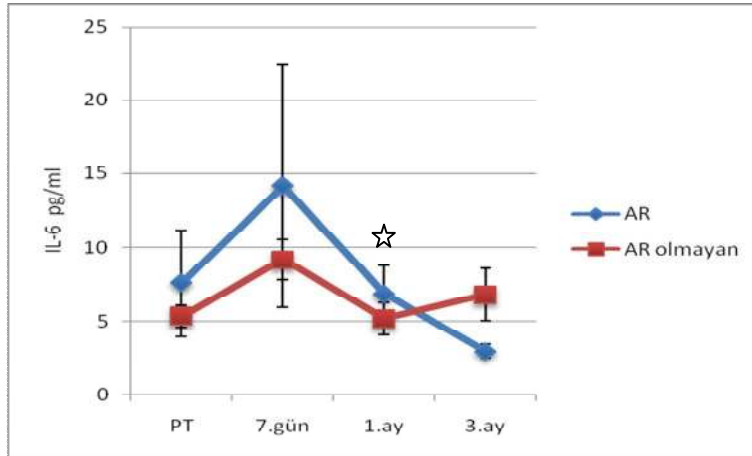
Şekil 4.21. R+HG ve R-HG için hastaların NÖ ve NS 7.gün, 1.ay, 3.ay sTNF-RII serum değerleri (ortalama±standart hata).

NS 7.gün ve 1.ay serum sTNF-RII seviyesini R+HG’da, R-HG’na göre anlamlı derecede yüksek olduğunu tespit ettik (sırasıyla $p=0,001$, $p=0,001$).



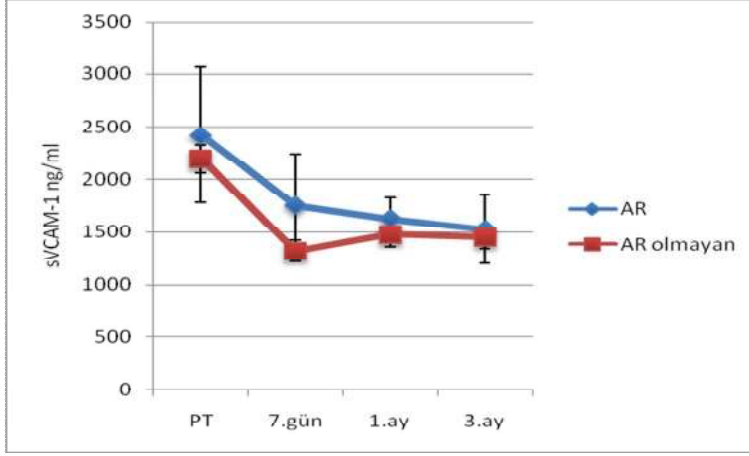
Şekil 4.22. R+HG ve R-HG için hastaların NÖ ve NS 7.gün, 1.ay, 3.ay IL-18 serum değerleri (ortalama±standart hata).

R+HG ve R-HG arasında NÖ ve NS 7.gün, 1.ay, 3.ay serum IL-18 seviyeleri arasında fark anlamlı değildi ($p>0,05$).



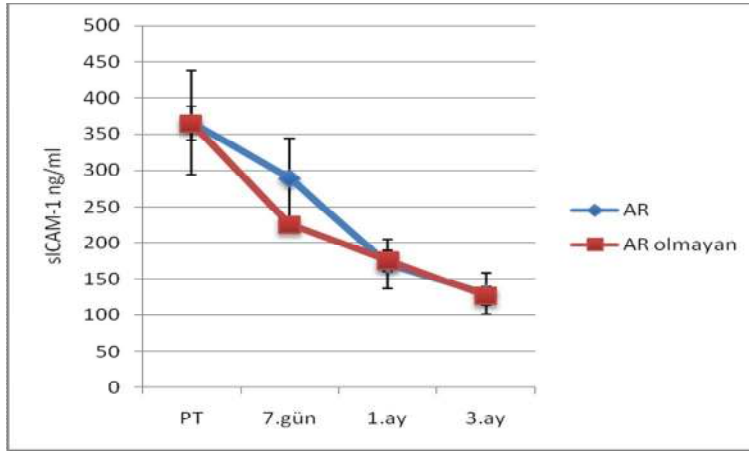
Şekil 4.23. R+HG ve R-HG için hastaların NÖ ve NS 7.gün, 1.ay, 3.ay IL-6 serum değerleri (ortalama±standart hata).

NS 1.ay serum IL-6 seviyesini R+HG’da, R-HG’na göre anlamlı derecede yüksek olduğunu tespit ettik ($p=0,032$).



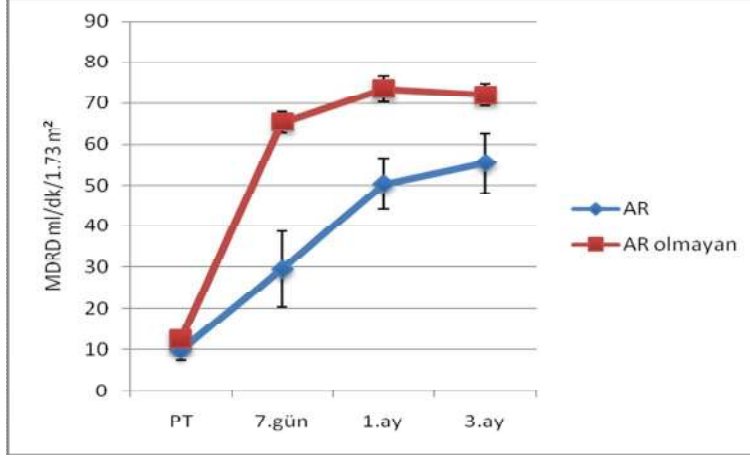
Şekil 4.24. R+HG ve R-HG için hastaların NÖ ve NS 7.gün, 1.ay, 3.ay sVCAM-1 serum değerleri (ortalama±standart hata).

R+HG ve R-HG arasında NÖ ve NS 7.gün, 1.ay, 3.ay serum sVCAM-1 seviyeleri arasında fark anlamlı değildi ($p>0,05$).

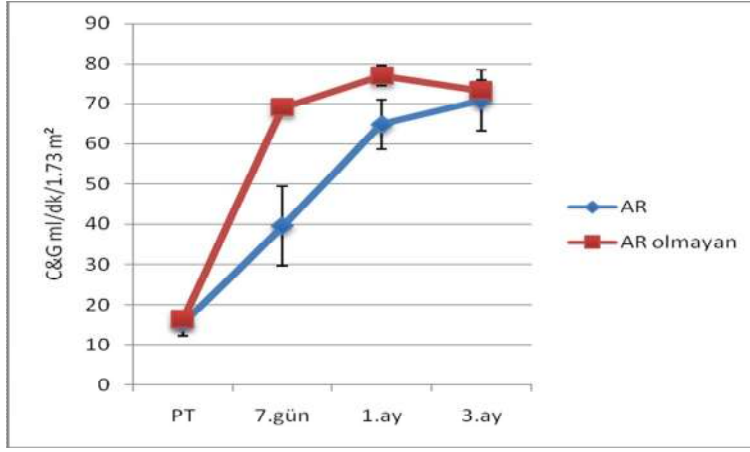


Şekil 4.25. R+HG ve R-HG için hastaların NÖ ve NS 7.gün, 1.ay, 3.ay sICAM-1 serum değerleri (ortalama±standart hata).

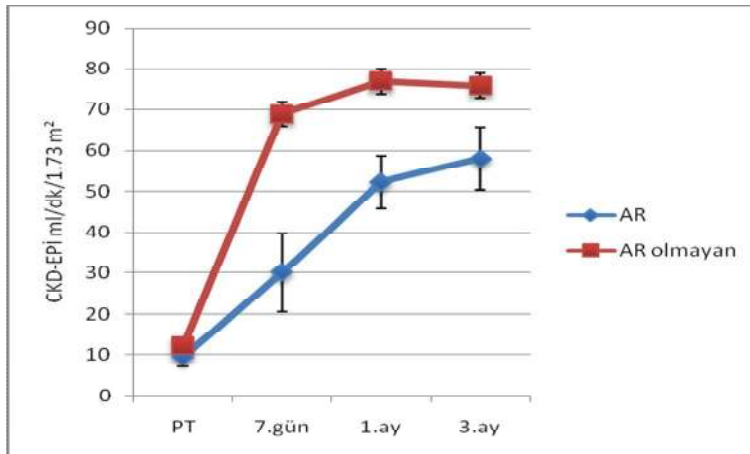
R+HG ve R-HG arasında NÖ ve NS 7.gün, 1.ay, 3.ay serum sICAM-1 seviyeleri arasında fark anlamlı değildi ($p>0,05$).



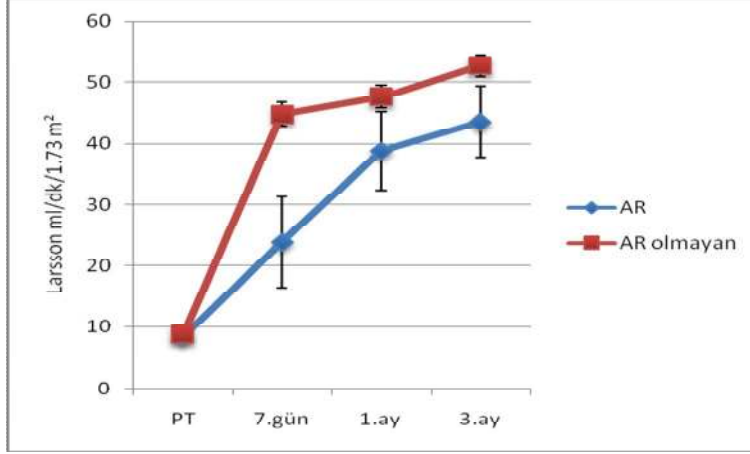
Şekil 4.26. R+HG ve R-HG için hastaların NÖ ve NS 7.gün, 1.ay, 3.ay MDRD formülü ile hesaplanmış GFH (ml/dk/1.73 m²) değerleri (ortalama±standart hata).



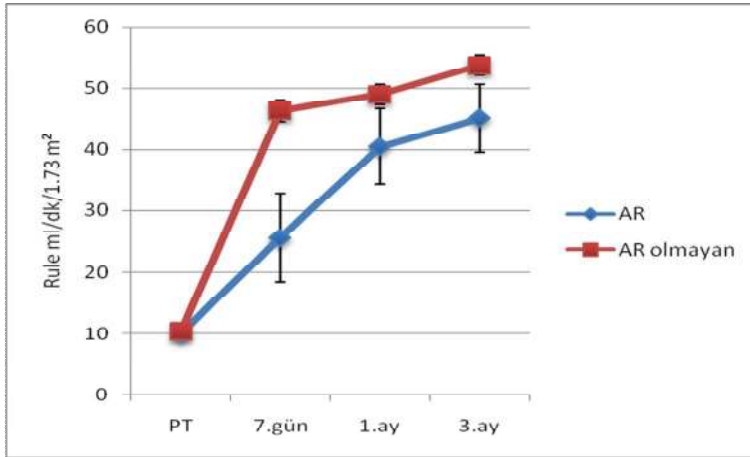
Şekil 4.27. R+HG ve R-HG için hastaların NÖ ve NS 7.gün, 1.ay, 3.ay C&G formülü ile hesaplanmış GFH (ml/dk/1.73 m²) değerleri (ortalama±standart hata).



Şekil 4.28. R+HG ve R-HG için hastaların NÖ ve NS 7.gün, 1.ay, 3.ay CKD-EPI formülü ile hesaplanmış GFH (ml/dk/1.73 m²) değerleri (ortalama±standart hata).



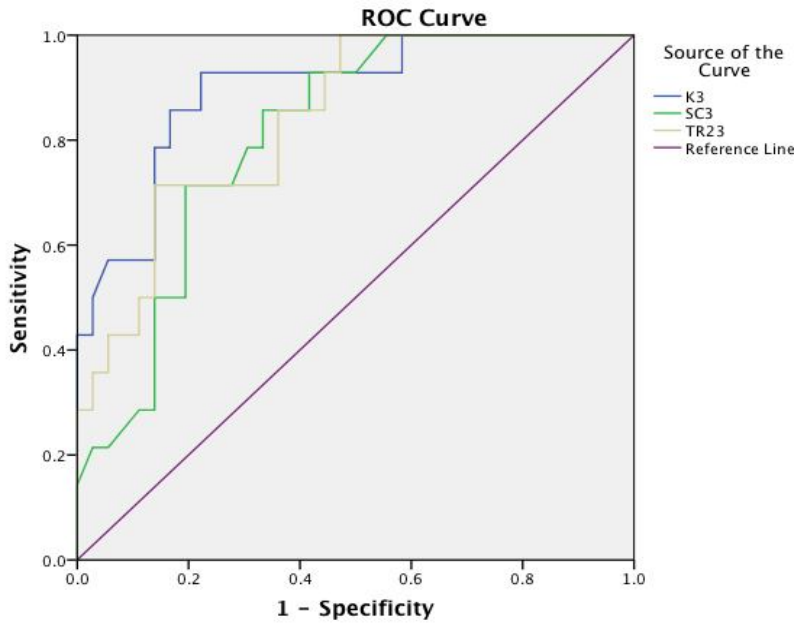
Şekil 4.29. R+HG ve R-HG için hastaların NÖ ve NS 7.gün, 1.ay, 3.ay Larsson formülü ile hesaplanmış GFH (ml/dk/1.73 m²) değerleri (ortalama±standart hata).



Şekil 4.30. R+HG ve R-HG için hastaların NÖ ve NS 7.gün, 1.ay, 3.ay Rule formülü ile hesaplanmış GFH (ml/dk/1.73 m²) değerleri (ortalama±standart hata).

4.14. ROC Analizi

Serum TNF- α , sTNFR I, sTNFR II, IL-18, IL-6, sVCAM-1, sICAM-1, CRP, sistatin C ve kreatinin seviyelerinin glomeruler filtrasyon hızındaki değişiklikleri tam ve doğru belirlemesindeki performansı için ROC (Receiver Operating Characteristic) eğrisi kullanıldı. GFH için <60 ml/dk/1.73 m² referans alınarak, serum TNF- α , sTNFR I, sTNFR II, IL-18, IL-6, sVCAM-1, sICAM-1, CRP, sistatin C ve kreatinin seviyeleri için eğrinin altında kalan alan (AUC) hesaplandı ve karşılaştırıldı. Anlamlı olarak bulunan, NS 3.ay serum sistatin C, kreatinin ve sTNFR II seviyeleri için ROC eğrisi Şekil 4.31’de, eğri altında kalan alanlar ve cutoff değerler Tablo 4.37’de gösterildi ($p < 0,05$).



Diagonal segments are produced by ties.

K3, kreatinin; SC3, sistatin C; TR23, sTNFR II

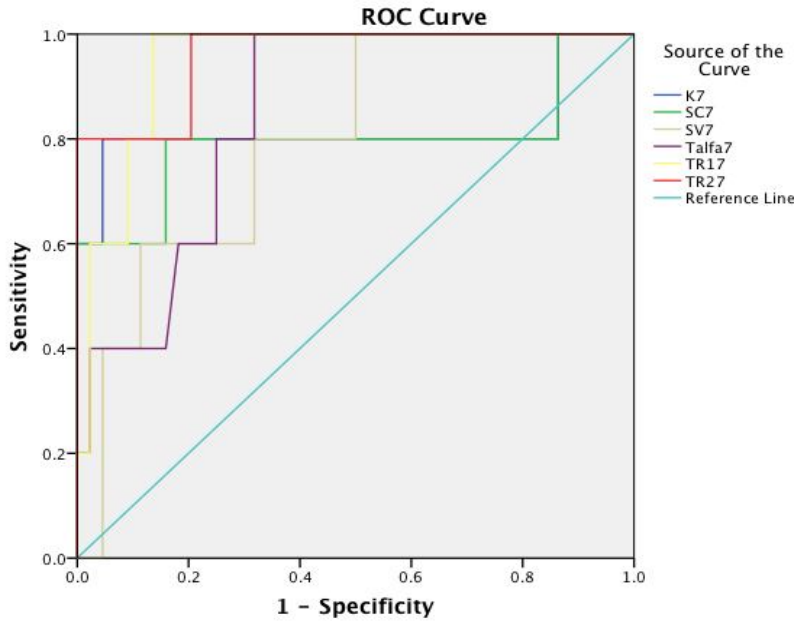
Şekil 4.31. GFH'nin değişikliklerin tam ve doğru belirlenmesinde anlamlı bulunan, NS 3.ay serum sTNFR II, sistatin C ve kreatinin için ROC eğrisi.

Tablo 4.37. GFH'nin değişikliklerin tam ve doğru belirlenmesinde anlamlı bulunan, NS 3.ay serum sTNFR II, sistatin C ve kreatinine ait eğri altında kalan alanlar ve cutoff değerler.

Zaman		Cutoff	AUC(%95)	SH	Sensitivite	Spesifite	LR+	LR-	p
NS 3.ay	Kreatinin	1,23	0,892(0,786-0,997)	0,054	0,77	0,92	10,89	0,24	0,001
NS 3.ay	Sistatin C	1,38	0,817(0,697-0,936)	0,061	0,66	0,85	4,67	0,39	0,001
NS 3.ay	sTNFR II	11,46	0,833(0,711-0,956)	0,062	0,86	0,71	3,01	0,19	0,001

Serum TNF- α , sTNFR I, sTNFR II, IL-18, IL-6, sVCAM-1, sICAM-1, CRP, sistatin C ve kreatinin seviyelerinin akut rejeksiyonun tanısındaki performanslarını belirlemek için ROC eğrisi kullanıldı. R-HG referans alınarak, serum TNF- α , sTNFR I, sTNFR II, IL-18, IL-6, sVCAM-1, sICAM-1, CRP, sistatin C ve kreatinin seviyeleri için eğrinin altında kalan alan (AUC) hesaplandı ve karşılaştırıldı. Akut rejeksiyonun tespit edilmesinde NS 7.gün serum TNF- α , sTNFR I, sTNFR II, sVCAM-1, sistatin C ve kreatinin seviyeleri, NS 1.ay serum TNF- α , sTNFR I, sTNFR II, IL-6 seviyeleri anlamlı bulundu ($p < 0,05$). Akut rejeksiyonun tespit edilmesinde NS 7.gün serum TNF- α , sTNFR I, sTNFR II, sVCAM-1, sistatin C ve kreatinin seviyeleri için ROC eğrisi Şekil 432'de, NS 1.ay serum TNF- α , sTNFR I, sTNFR II, IL-6 seviyeleri için ROC eğrisi Şekil

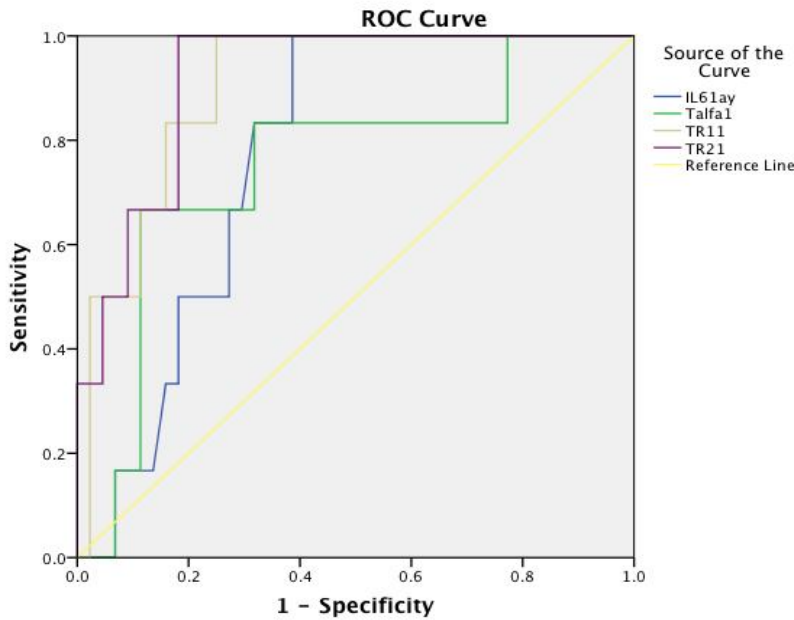
4.33’de gösterilirken, parametrelere ait eğri altında kalan alanlar ve cutoff değerler Tablo 4.38’de gösterildi.



Diagonal segments are produced by ties.

K7, kreatinin; SC7 sistatin C; SV7, sVCAM; Talfa7, TNF- α ; TR17, sTNFR I; TR27, sTNFR II.

Şekil 4.32. Akut rejeksiyonun tespit edilmesinde NS 7.gün TNF- α , sTNFR I, sTNFR II, sVCAM-1, sistatin C ve kreatinin için ROC eğrisi.



Diagonal segments are produced by ties.

IL6, IL-6; Talfa1, TNF- α ; TR11, sTNFR I; TR21, sTNFR II

Şekil 4.33. Akut rejeksiyonun tespit edilmesinde NS 1.ay serum TNF- α , sTNFR I, sTNFR II, IL-6 için ROC eğrisi.

Tablo 4.38. Akut rejeksiyonun tespitinde NS 7.gün TNF- α , sTNFR I, sTNFR II, sVCAM-1, sistatin C ve kreatinine ve 1.ay serum TNF- α , sTNFR I, sTNFR II, IL-6'ya ait eğri altında kalan alanlar ve cutoff değerler.

Zaman		Cutoff	AUC(%95)	SH	Sensitivite	Spesifite	LR+	LR-	p
NS 7.gün	Kreatinin	1,81	0,82(0,52-1)	0,15	0,95	0,83	5,73	0,05	0,019
NS 7.gün	Sistatin C	2,06	0,80(0,50-1)	0,15	0,84	0,83	5,05	0,19	0,03
NS 7.gün	TNF- α	16,9	0,84(0,70-0,98)	0,069	0,8	0,75	-	0,32	0,012
NS 7.gün	TNFR I	7,03	0,96(0,90-1)	0,029	0,84	0,91	-	0,14	0,001
NS 7.gün	TNFR II	17,91	0,95(0,87-1)	0,042	1	0,8	6	0	0,001
NS 7.gün	sVCAM	1067,5	0,80(0,63-0,97)	0,08	0,5	1	-	0,5	0,027
NS 1.ay	TNF- α	14,72	0,75(0,53-0,96)	0,11	0,88	0,66	2,66	0,17	0,049
NS 1.ay	TNFR I	4,17	0,90(0,80-0,99)	0,049	0,75	1	-	0,25	0,002
NS 1.ay	TNFR II	11,9	0,91(0,83-1)	0,043	0,81	1	-	0,18	0,001
NS 1.ay	IL-6	3,15	0,77(0,63-0,90)	0,068	0,61	1	-	0,39	0,032

Çalışmamızda NÖ, NS 7.gün, 1.ay, 3.ay takibimizdeki TNF- α , sTNFR I, sTNFR II, IL-18, IL-6, sVCAM-1, sICAM-1, CRP, sistatin C ve kreatinin serum seviyelerinin ortanca değerlerine göre, NS 3.ay MDRD formülüne göre hesaplanmış GFH'nı karşılaştırdık. Kreatinin, sistatin C, sTNFR I ve sTNFR II serum seviyelerine göre anlamlı bulunan zamanlar ve p değerleri Tablo 4.39'da gösterilmiştir.

Tablo 4.39. Kreatinin, sistatin C, sTNFR I ve sTNFR II serum seviyelerine göre 3.ay GFH değerlendirmesi.

		Marker $\leq$ ortanca	Marker $>$ ortanca	p
		3.ay GFR ortalama $\pm$ SD	3.ay GFR ortalama $\pm$ SD	
Kreatinin	NÖ	69,03 $\pm$ 17,14	71,04 $\pm$ 20,26	
	7.gün	79,48 $\pm$ 18,90	60,52 $\pm$ 12,54	0,001
	1.ay	80,26 $\pm$ 17,66	58,87 $\pm$ 12,03	0,001
	3.ay	82,44 $\pm$ 16,14	57,56 $\pm$ 10,88	0,001
Sistatin-C	NÖ	63,64 $\pm$ 15,73	76,36 $\pm$ 19,23	0,014
	7.gün	78,48 $\pm$ 18,82	61,52 $\pm$ 14,05	0,001
	1.ay	78,88 $\pm$ 18,49	61,12 $\pm$ 13,98	0,001
	3.ay	80,88 $\pm$ 17,17	59,12 $\pm$ 12,65	0,001
sTNFR-I	NÖ	65,28 $\pm$ 13,64	74,72 $\pm$ 21,65	0,041
	7.gün	73,12 $\pm$ 19,32	66,88 $\pm$ 17,55	
	1.ay	72,00 $\pm$ 19,34	68,00 $\pm$ 17,86	
	3.ay	76,40 $\pm$ 19,41	63,60 $\pm$ 15,47	0,013
sTNFR-II	NÖ	68,32 $\pm$ 16,14	71,68 $\pm$ 20,86	
	7.gün	74,84 $\pm$ 17,38	65,16 $\pm$ 18,72	
	1.ay	72,34 $\pm$ 18,41	67,12 $\pm$ 16,23	
	3.ay	77,84 $\pm$ 15,83	62,15 $\pm$ 13,82	0,002

Sadece anlamlı olan p değerleri verilmiştir.

NS 7.gün, 1.ay, 3.ay serum kreatinin ve sistatin C değerleri, ortancanın altında olan hastaların 3.ay GFH'ları, ortancanın üstünde olanların GFH'dan anlamlı derecede yüksek bulduk. Bunlara zıt olarak NÖ sistatin C ve sTNFR I değerleri, ortancanın üstünde olan hastaların 3.ay GFH'larını, ortancanın altında olanların GFH'dan anlamlı derecede yüksek tespit ettik.

NS 3.ay serum sTNFR I ve sTNFR II değerleri, ortancanın altında olan hastaların 3.ay GFH'ları, ortancanın üstünde olanların GFH'dan anlamlı derecede yüksek bulduk.

5. TARTIŞMA

SDBY glomerüler filtrasyon değeriindeki azalmanın sonucu böbreğin sıvı-solüt dengesini ayarlama ve metabolik, endokrin fonksiyonlarda kronik, ilerleyici bozulma hali olarak tanımlanabilir (170). SDBY gelişen hasta sayısı ülkemizde ve tüm dünyada giderek artmaktadır (171). Bu hastalarda böbrek fonksiyonlarını yerine koyma tedavisi olarak HD, PD ve böbrek nakli yöntemlerinden biri uygulanabilir. Böbrek nakli yaşam kalitesini düzeltmesi ve diyaliz tedavilerinin sağlık sistemi üzerindeki mali yükünü azaltması nedeniyle en iyi tedavi yöntemi olarak kabul edilmektedir (172).

İmmünsüpresyon protokollerindeki gelişmelere rağmen pek çok hasta bu ilaçlarla ilişkili komplikasyonlarla karşı karşıya kalmaktadır. Nakil sonrası erken rejeksiyon ve enfeksiyon, morbidite ve mortalitenin temel sebepleri olup, ilaç toksisitesi, kronik rejeksiyon ve maligniteler baş edilmesi gereken uzun dönem komplikasyonlardır. Tüm bu sorunlar doğrudan ya da dolaylı olarak, rejeksiyon riskini öngörebilen ve nakilden sonra meydana gelen rejeksiyonları en kısa sürede saptayabilecek ideal markır eksikliği ile ilişkilendirilebilir.

Bizim bu çalışmamızda böbrek nakli hastalarında greft fonksiyonlarının optimal değerlendirilmesinde kullanılabilecek ve akut rejeksiyonu predikte edecek en ideal parametrelerin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Çalışmamıza dahil ettiğimiz 50 böbrek nakli alıcısının (%66 erkek, %34 kadın) yaş ortalaması $38,36 \pm 12,88$ yıl (yaş aralığı: 19–63) olarak, literatür ile uyumludur (173).

Kadavra verici kaynaklı nakillerde DGF riski (%30), canlı vericili nakillere göre oldukça fazla görülmektedir. (174,175). Çalışmamızda DGF (4 hasta) vakalarımızın az olmasının nedeninin, canlı vericiden nakil olan hastaları çalışmamıza dahil etmemiz olabileceğini düşünüyoruz.

Yapılan çalışmalarda, NS DGF'lu alıcılarda, akut rejeksiyon riskinin arttığı tespit edilmiş (176,177). Bizim çalışmamızda da bu verilerle uyumlu olarak, DGF 4 hastamızdan ikisi (%50) daha sonra akut rejeksiyon tanısı ile tedavi aldı.

Weissenbacher ve ark. çalışmasında, BMI 18.5, 18.5-24.9, 25-29.9, ≥ 30 kg/m² olan böbrek nakli alıcılarında, DGF hızını sırasıyla %25.2, %29.8, %40.9 ve %52.6 olduğunu tespit etmişler ($p < 0,0001$) (178). Gore ve ark. çalışmasında, BMI ≥ 35 kg/m² olan böbrek nakli alıcılarını, BMI 18.5-24.9 kg/m² olanlar ile karşılaştırdıklarında, akut rejeksiyon riskinin BMI ≥ 35 kg/m² olan grupta artmış olduğunu tespit etmişler

(p=0,006) (179). Ditunno ve ark. çalışmasında BMI>30 kg/m² olan böbrek nakli alıcılarında akut rejeksiyon riskinin artmış olduğunu bulmuşlar (p=0,01) (180). Yapılan çalışmalarla uyumlu olarak hastalarımızı BMI açısından gruplar arasında karşılaştırdığımızda, R+HG'nun BMI'ni (27,26±3,91), R-HG'ndan (23,07±3,99) anlamlı derecede yüksek bulduk (p=0,016).

Jani ve ark. böbrek nakli alıcılarında yaptıkları çalışmada, akut rejeksiyon grubunun GFH'nı, böbrek fonksiyonu iyi olan kontrol grubunun GFH'dan anlamlı derecede düşük bulmuşlar (p<0,001) (181). Çalışmamızda NS 3.ay GFH < 60 olan hasta sayısını, gruplar arasında karşılaştırdık. NS 3.ay GFH<60 olan hastaların oranının R+HG (4 hasta; %66,7)'da, R-HG (10 hasta; %22,7)'na göre anlamlı derecede yüksek olduğunu tespit ettik (p=0,044).

Serum kreatinin düzeyi, böbrek fonksiyon hakkında oldukça kaba bir fikir vermektedir. Kreatinin, kas hücrelerinde kreatinin ve fosfokreatininin enzimatik yıkımından sürekli olarak üretilir (182). Sürekli aynı diyetin uygulandığı kişide bile kreatinin ekskresyon hızı küçük farklılıklar gösterir (183). Klasik kalorimetrik yöntemlerle ölçüm yapıldığı zaman serum, plazma ve idrardaki kreatinin miktarı glikoz, protein, ürat ve pirüvat gibi maddelerle olan çapraz reaksiyon nedeniyle normalde vücut sıvılarında bulunan miktardan yaklaşık %20 kadar yüksek ölçülebilmektedir(182). Kreatinin, kas kitlesi, yaş ve cinsiyete göre de değişiklikler gösterdiğinden böbrek fonksiyonlarının tayini için hassas bir parametre değildir (184). Ayrıca kreatinin tübüler sekresyona da uğrar (184,185). Atiyeh idrarda mevcut olan kreatinin %10, Wright ise %20 kadarının proksimal tübülden sekrete olduğunu rapor etmiştir (183,186). Sistatin C'nin gün içerisinde belirgin diurnal ritmi yoktur, düşük molekül ağırlığı ve bazik pH'ından (yaklaşık 9.0) dolayı glomerüllerden kolayca filtre olur, proksimal tübüllerden tamamına yakını geri emilerek katabolize edilir. Sistatin C serum düzeyleri yaşa ve cinsiyete bağlı olarak değişiklik göstermez. Bu yüzden GFH için yeni bir markır olarak kullanılması söz konusudur (33,91).

Geramizadeh ve ark. 60 böbrek nakli alıcısında yaptıkları çalışmada, hastaların serum kreatinin seviyesinin NS 5.güne kadar giderek azaldığını görmüşler. Fakat serum sistatin C seviyesinde bu günlerde azalma tespit edememişler. Bununla birlikte NS 5. gün için serum sistatin C düzeyi ile steroid dozu arasında korelasyon saptamışlar (r=0,625, p<0,05). NS 7.günden sonra ise sistatin C ile kreatinin klirensi arasında korelasyon olduğunu görmüşler (r=0,625, p<0,001) (173). Pöge ve ark. yaptığı

çalışmada, böbrek nakli olan 22 hasta, NS 14 gün izlenmiş. NÖ ve NS alınan serum örneklerinde, kreatinin ve sistatin C düzeylerine bakılmış. Böbrek nakli sonrasında kreatinin seviyelerinde yavaş düşme görülürken, serum sistatin C seviyelerinde çok hızlı azalma, beraberinde 3.günde tekrar artma tespit edilmiş. Bu artmanın nedeni ilk hafta uygulanan yüksek doz steroid dozuna bağlanmış. Bu nedenle NS erken dönemde serum sistatin C seviyesinin, greft fonksiyonunu ve GFH'yi yansıtmadığı belirtilmiş. Rejeksiyon geçiren hastalarda, metilprednizolon tedavisi ile kreatinin düzeyinde azalma, sistatin C seviyesinde ise artma gösterilmiş ve artma steroid dozuna bağlanmış. Bu nedenle, rejeksiyonun erken tanısında kullanılmaması üzerinde durulmuş (187). Bizim çalışmamızda NS ilk serum örneği 7.günde alındığı için, verilen steroid dozunun serum sistatin C seviyesi üzerine olası etkileri çalışmamızda gözlenmedi.

Koçak ve ark. yaptıkları çalışmada, 35 böbrek nakli alıcısının NÖ kreatinin ve sistatin C serum seviyelerini, NS 7.gün düzeylerinden anlamlı derecede yüksek bulmuşlar ($p=0,001$) (29). Lima ve ark. yaptıkları çalışmada, 23 böbrek nakli alıcısında NÖ, NS 1.ay ve 6.ay serum örneklerinde kreatinin, sistatin C seviyelerine bakmışlar. NÖ kreatinin ve sistatin C serum seviyelerini, NS 1.ay ve 6.ay serum seviyelerinden anlamlı derecede yüksek bulmuşlar ($p<0,0001$) (188). Bizim çalışmamızda bu verilerle uyumlu olarak hastalarımızın NÖ kreatinin ve sistatin C serum seviyelerini, NS 7.gün, 1.ay ve 3.ay serum seviyelerinden anlamlı derecede yüksek bulduk($p=0,001$). Bununla birlikte NS 7.gün serum kreatinin ve sistatin C seviyesi, 1.ay ve 3.ay seviyesinden anlamlı derecede yüksekti (sırasıyla $p=0,009$ $p=0,001$). IGF-HG ve SGF-HG'unda NS 7.gün, 1.ay, 3.ay serum kreatinin ve sistatin C seviyelerini, NÖ seviyelerine göre anlamlı derecede düşük bulduk ($p=0,001$).

Liu ve ark. çalışmasında R-HG'nun NS 1,3,5,7,14,30,90.gün serum kreatinin ve sistatin C seviyelerini NÖ seviyelerinden anlamlı derecede düşük bulmuşlar ($p<0,01$), R+HG'nun NS 1, 3, 5, 14, 30, 90. gün serum kreatinin seviyesini NÖ seviyesinden anlamlı derecede düşük bulmuşlar ($p<0,05$), fakat NS 7.gün serum kreatinin seviyesi ile NÖ seviyesi arasında fark bulamamışlar ($p>0,05$). R+HG'nun NS 1, 3, 14, 30, 90. gün serum sistatin C seviyesini, NÖ seviyesinden anlamlı derecede düşük bulmuşlar ($p<0,05$) fakat NS 5 ve 7.gün serum sistatin C seviyesini, NÖ seviyesinden farklı bulamamışlar ($p<0,05$) (189). Bizim çalışmamızda da uyumlu olarak R-HG'nun NS 7.gün, 1.ay ve 3.ay serum kreatinin ve sistatin C serum seviyelerini, NÖ seviyelerinden anlamlı derecede düşük bulduk ($p=0,001$) R+HG'da NS 1.ay ve 3.ay serum kreatinin

(sırasıyla $p=0,005$ ve $p=0,006$) ve sistatin C ($p=0,002$) serum seviyeleri, NÖ serum seviyelerinden anlamlı derecede düşüktü. Fakat R+HG'da NS 7.gün kreatinin ve sistatin C serum seviyeleri, NÖ seviyelerinden istatistiksel olarak farklı değildi ($p>0,05$).

Lebkowska ve ark. böbrek nakli alıcılarında yaptıkları çalışmada, NS 1, 3, 6, 10.gün serum kreatinin ve sistatin C düzeylerine bakmışlar. DGF olan ve DGF olmayan hastaların serum kreatinin ve sistatin C seviyelerini karşılaştırdıklarında, DGF olan hastaların NS 1, 3, 6, 10. gün serum değerlerini, DGF olmayan hastaların serum değerlerinden anlamlı derecede yüksek bulmuşlar ($p<0,05$) (190). Burkhardt ve ark.20 böbrek nakli alıcısında yaptıkları çalışmada, R+HG'nun NS 1, 4, 6, 7, 11, 13. günlerdeki serum kreatinin seviyesi ile R-HG'nun serum seviyesi arasında istatistiksel fark bulamamışlar ($p>0,05$) (191). Bu çalışma sonuçları ile zıt olarak çalışmamızda R+HG'nun NS 7.gün serum kreatinin ve sistatin C seviyesinin, R-HG'nun serum seviyesinden anlamlı derecede yüksek olduğunu tespit ettik (sırasıyla $p=0,006$, $p=0,009$). Roshdy ve ark. yaptıkları 91 böbrek nakli alıcısını kapsayan bir diğer çalışmada ise, akut rejeksiyon geçiren hastaların NS 2.ay serum kreatinin seviyesinin, akut rejeksiyon geçirmeyenlere göre anlamlı derecede yüksek seyrettiğini tespit etmişler ($p<0,05$). İki grubun NÖ serum kreatinin seviyesi arasında anlamlı fark bulamamışlar ($p>0,05$) (123). Çalışmamızda hastaların akut rejeksiyonu geçirme zamanı NS 1-6. günler arası olması nedeniyle, R+HG'nun NS 7.gün serum kreatinin ve sistatin C seviyelerinin, R-HG'dan anlamlı derecede yüksek olduğunu düşünüyoruz.

Lee ve ark. böbrek nakli alıcıları ile yaptıkları çalışmada, DGF tanısında serum kreatinin seviyesinin performansını belirlemek için ROC eğrisi analizinde, NS 5.gün AUC 0,84, NS 14.gün AUC 0,86 bulmuşlar (192). Çalışmamızda akut rejeksiyon olanlar ile olmayanların ayırımı için kullandığımız ROC eğrisinde anlamlı bulduğumuz NS 7.gün kreatinin AUC 0,82 ($p=0,019$), sensitivite %95, spesifite %83. NS 7.gün sistatin C AUC 0,80 ($p=0,03$), sensitivite %84, spesifite %83 bulduk.

Jaisuresh ve ark. sağlıklı böbrek vericileri ile yaptıkları çalışmada, serum kreatinin ve sistatin C seviyeleri arasında önemli derecede korelasyon bulmuşlar ($r = 0,864$ $p <0,001$) (100). Le Bricon ve ark. 30 böbrek nakli alıcısını kapsayan çalışmalarında, NS 0-20 gün arasında serum kreatinin ve sistatin C seviyesi arasında güçlü pozitif korelasyon tespit etmişler ($r=0,741$ $p <0,0001$) (193). Xu ve ark. böbrek nakli alıcılarında yaptıkları çalışmada, NÖ ve NS serum kreatinin ile sistatin C seviyeleri arasında güçlü korelasyon olduğunu görmüşler (sırasıyla $r=0,849$ $r=0,940$ $p<0,05$) (194).

Bizim çalışmamızda, serum kreatinin ve sistatin C seviyeleri arasında benzer korelasyon bulguları elde ettik. NS 7.gün, 1.ay, 3.ay serum kreatinin ile sistatin C seviyeleri arasında güçlü korelasyon tespit ettik (sırasıyla $r=0,895$ $p=0,001$, $r=0,782$ $p=0,001$, $r=0,724$ $p=0,001$) NÖ serum kreatinin ile sistatin C seviyeleri arasında korelasyon yoktu.

GFH renal fonksiyonun değerlendirilmesi için gereklidir. Optimum GFH belirteci yaş, ağırlık, kas kitlesinden bağımsız olmalı, tubuler sekresyon ve reabsorbsiyona uğramamalı ve sabit hızda endojen üretilmelidir. Cr- EDTA ve inülin gibi eksojen maddelerin renal klirensi GFH'nin değerlendirilmesi için altın standarttır. Ancak maliyet ve uygulanmasının zor olması nedeniyle bu maddelerin yerine kreatinin ve sistatin C kullanılarak hesaplanan GFH ile renal fonksiyonun değerlendirilmesi yaygın olarak kullanılmaktadır (106,195). Hesaplanmış GFH (estimated GFH = eGFH) gerçek GFH olmamakla birlikte eksojen bir madde ile ölçülmüş GFH (measured GFH = mGFH) ile yüksek korelasyon göstermektedir (196). Yapılan çalışmalarda GFH'nin kreatinin-bazlı hesaplamaları ile Cyc-bazlı hesaplamaların birbirine üstünlüğünün olmadığı gösterilmiş (197).

Çalışmamızda hastalarımızın kreatinin-bazlı ve Cyc- bazlı formüllerle hesapladığımız NÖ GFH'ları, NS 7.gün, 1.ay, 3.ay GFH'dan anlamlı derecede düşüktü ($p=0,001$). IGF-HG ve SGF-HG'larında, NÖ GFH'ları, NS 7.gün, 1.ay, 3.ay GFH'dan anlamlı derecede düşüktü ($p=0,001$).

R-HG'nun NÖ GFH'ları, NS 7.gün, 1.ay, 3.ay GFH'dan anlamlı derecede düşüktü ($p=0,001$). R+HG'nun NÖ GFH'ları, NS 1.ay, 3.ay GFH'dan anlamlı derecede düşüktü ($p<0,006$). Fakat NS 7.gün GFH'ları, NÖ GFH'dan farklı değildi ($p>0,05$).

Jaisuresh ve ark. sağlıklı böbrek vericileri ile yaptıkları çalışmada serum kreatinin ile $GFH_{C\&G}$ ($r = - 0,67$ $p < 0,001$), serum kreatinin ile GFH_{MDRD} ($r = -0,64$ $p<0,001$), serum sistatin C ile $GFH_{C\&G}$ ($r = - 0,50$ $p =0,002$), serum sistatin C ile GFH_{MDRD} ($r = - 0,59$ $p<0,001$) arasında negatif yönde korelasyon olduğunu bulmuşlar (100). Risch ve ark. böbrek nakli alıcıları ile yaptıkları çalışmada $GFH_{C\&G}$ ile serum kreatinin ve sistatin C seviyesi arasında negatif yönde, korelasyon tespit etmişler($r=-0,67$ $p<0,05$, $r=-0,83$ $p<0,05$) (102). Bizim çalışmamızda hastaların serum kreatinin ve sistatin C seviyeleri ile GFH arasındaki korelasyon bulguları, bu çalışmalarının verileriyle uyumludur. Serum kreatinin ile GFH_{MDRD} arasında NÖ ($r=-0,947$ $p=0,001$), NS 7.gün ($r= - 0,940$ $p= 0,001$), NS 1.ay ($r= - 0,894$ $p= 0,001$), NS 3.ay ($r= - 0,862$ $p= 0,001$) negatif yönde güçlü korelasyon tespit ettik. Serum kreatinin ile $GFH_{C\&G}$ arasında NÖ

($r=-0,852$ $p=0,001$), NS 7.gün ($r=-0,617$ $p=0,001$), NS 1.ay ($r=-0,549$ $p=0,001$), NS 3.ay ($r=-0,519$ $p=0,001$) negatif yönde korelasyon tespit ettik. Serum sistatin C ile GFH_{MDRD} arasında NS 7.gün ($r=-0,900$ $p=0,001$), NS 1.ay ($r=-0,730$ $p=0,001$), NS 3.ay ($r=-0,666$ $p=0,001$) negatif yönde korelasyon tespit ettik. Serum sistatin C ile $GFH_{C\&G}$ arasında NS 7.gün ($r=-0,710$ $p=0,001$), NS 1.ay ($r=-0,501$ $p=0,001$), NS 3.ay ($r=-0,442$ $p=0,001$) negatif yönde korelasyon tespit ettik. NÖ dönemde serum sistatin C ile kreatininde olduğu gibi serum sistatin C ile GFH_{MDRD} ve $GFH_{C\&G}$ arasında korelasyon yoktu.

Rothenbacher ve ark.65 yaş ve üstü, 1471 kişiden oluşan çalışmada, serum kreatinin seviyesi ile $GFH_{CKD-EPI}$, Cyc-bazlı formüller arasında negatif yönde (sırasıyla $r=-0,96$ $r=-0,60$ $p<0,001$), serum sistatin C seviyesi ile $GFH_{CKD-EPI}$, Cyc-bazlı formüller arasında negatif yönde (sırasıyla $r=-0,60$ $r=-1,00$ $p<0,001$) ve $GFH_{CKD-EPI}$ ile Cyc-bazlı formüller arasında pozitif yönde ($r=0,60$ $p=0,001$) korelasyon tespit etmişler (198). Bu çalışma ile uyumlu olarak bizim çalışmamızda, serum kreatinin seviyesi ile $GFH_{CKD-EPI}$ arasında NÖ($r=-0,948$ $p=0,001$), NS 7.gün ($r=-0,936$ $p=0,001$), NS 1.ay ($r=-0,90$ $p=0,001$), NS 3.ay ($r=-0,863$ $p=0,001$) negatif yönde güçlü korelasyon bulduk. Serum kreatinin seviyesi ile Cyc-bazlı formüller arasında NS 7.gün ($r=-0,895$ $p=0,001$), NS 1.ay ($r=-0,782$ $p=0,001$), NS 3.ay ($r=-0,724$ $p=0,001$) negatif yönde güçlü korelasyon bulduk. NÖ serum kreatinin seviyesi ile Cyc-bazlı formüller arasında korelasyon yoktu. Serum sistatin C seviyesi ile $GFH_{CKD-EPI}$ arasında NS 7.gün ($r=-0,904$ $p=0,001$), NS 1.ay ($r=-0,745$ $p=0,001$), NS 3.ay ($r=-0,682$ $p=0,001$) negatif yönde korelasyon bulduk. NÖ serum sistatin C seviyesi ile $GFH_{CKD-EPI}$ arasında korelasyon yoktu. Serum sistatin C seviyesi ile Cyc-bazlı formüller arasında ($r=-1,00$ $p=0,001$) negatif yönde güçlü korelasyon bulduk. $GFH_{CKD-EPI}$ ile Cyc-bazlı formüller arasında NS 7.gün ($r=0,904$ $p=0,001$), NS 1.ay ($r=0,745$ $p=0,001$), NS 3.ay ($r=0,682$ $p=0,001$) pozitif yönde güçlü korelasyon bulduk. $GFH_{CKD-EPI}$ ile Cyc-bazlı formüller arasında NÖ korelasyon yoktu.

Öztürk ve ark. yaptığı bir çalışmada 64 kadın,42 erkek olmak üzere, 106 Tip 2 DM’li hastanın GFH ’larını kreatinin-bazlı üç farklı formülle hesaplamışlar. $GFH_{C\&G}$ ile $GFH_{CKD-EPI}$ için $r=0,812$ ($p<0,01$), $GFH_{CKD-EPI}$ ile GFH_{MDRD} için $r=0,929$ ($p<0,01$), GFH_{MDRD} ile $GFH_{C\&G}$ için $r=0,761$ ($p<0,01$) olan pozitif korelasyonlar saptamışlar (199). Böbrek nakli alıcılarında yaptığımız çalışmada NÖ ve NS hesapladığımız GFH ’lerin korelasyonunu; $GFH_{C\&G}$ ile $GFH_{CKD-EPI}$ için NÖ $r=0,910$, NS 7.gün $r=0,667$, NS 1.ay $r=0,676$, NS 3.ay $r=0,690$ ($p=0,001$), $GFH_{CKD-EPI}$ ile GFH_{MDRD} için NÖ

$r=0,993$, NS 7.gün $r=0,997$, NS 1.ay $r=0,980$, NS 3.ay $r=0,995$ ($p=0,001$), GFH_{MDRD} ile $GFH_{C\&G}$ için NÖ $r=0,905$, NS 7.gün $r=0,797$, NS 1.ay $r=0,693$, NS 3.ay $r=0,681$ ($p=0,001$) bulduk. Korelasyon sonuçlarımız, Öztürk ve ark. yaptığı çalışma ile uyumludur.

Savaj ark. yaptıkları 70 böbrek nakli alıcısını kapsayan çalışmalarında Cyc-bazlı formüller arasında ve kreatinin-bazlı formüller arasında güçlü korelasyon bulmuşlar (sırasıyla $r=0,99$, $r=0,83$ $p=0,01$). GFH_{Rule} ile GFH_{MDRD} ve $GFH_{C\&G}$ arasında, $GFH_{Larsson}$ ile GFH_{MDRD} ve $GFH_{C\&G}$ arasında pozitif yönde korelasyon tespit etmişler (sırasıyla $r=0,459$ $p=0,001$, $r=0,246$ $p=0,04$, $r=0,457$ $p=0,001$, $r=0,243$ $p=0,04$) (200). Bizim çalışmamızda Cyc-bazlı formüller arasında ve kreatinin-bazlı formüller arasında, bu çalışma ile benzer güçlü korelasyonlar tespit ettik (sırasıyla $r=1,00$ $p=0,001$, $r=0,667-0,997$ $p=0,001$). $GFH_{Rule-Larsson}$ ile GFH_{MDRD} ve $GFH_{C\&G}$ arasında NS 7.gün (sırasıyla $r=0,907$, $r=0,710$ $p=0,001$), 1.ay (sırasıyla $r=0,680$, $r=0,501$ $p=0,001$) ve 3.ay (sırasıyla $r=0,738$, $r=0,442$ $p=0,001$) pozitif yönde korelasyon tespit ettik. Bununla beraber $GFH_{Rule-Larsson}$ ile GFH_{MDRD} ve $GFH_{C\&G}$ arasında NÖ korelasyon yoktu.

Isaac ve ark. çalışmasında, NÖ dönemde idrar sistatin C düzeyleri ile NS 3 aylık greft fonksiyonu arasında ilişkinin varlığı gösterilmiş (201). Bizim çalışmamızda uyumlu olarak tablo'da görüldüğü gibi NÖ, NS 7.gün, 1.ay ve 3.ay serum sistatin C değerlerini kullandığımızda, NS 3.ay GFH ortalamaları arasında istatistiksel farkı anlamlı bulduk ($p<0,014$). Serum kreatinin seviyeleri için, NS 7.gün, 1.ay, 3.ay değerlerini kullandığımızda, NS 3.ay GFH ortalamaları arasında istatistiksel farkı anlamlı bulduk ($p<0,001$).

Krishnamurthy ve ark. yaptıkları çalışmada, GFH'ndaki değişiklikleri tam ve doğru belirlemesindeki, serum kreatinin ve sistatin C'nin performansı için ROC eğrisini kullanmışlar. GFH için $60 \text{ ml/dk/1.73 m}^2$ referans alarak, serum kreatinin için AUC 0,834, sensitivite %83, spesifite %54, serum sistatin C için AUC 0,968, sensitivite %95, spesifite %93 bulmuşlar (202). Risch ve ark. çalışmasında da GFH için $60 \text{ ml/dk/1.73 m}^2$ referans alınarak serum kreatinin için sensitivite %80, spesifite %44, serum sistatin C için sensitivite %70, spesifite %89 bulmuşlar (102). Çalışmamızda anlamlı bulduğumuz NS 3.ay kreatinin için AUC 0,892($p=0,001$), NS 3.ay sistatin C için AUC 0,817 ($p=0,001$) bulduk. Risch çalışması ile uyumlu olarak serum kreatinin için sensitivite %77, spesifite %92, serum sistatin C için sensitivite %66, spesifite %85 tespit ettik. Değerlerin biraz farklılık göstermesinin nedeni olarak Krishnamurthy çalışmasında GFH

için DTPA klirensini kullanmaları, bizim çalışmamızda MDRD formülünü kullanmamız olabileceğini düşünüyoruz.

Bir akut faz proteini olan CRP'nin, böbrek nakli yapıldığında klinik bulgular ve kreatinin ile birlikte değerlendirildiğinde, akut allograft rejeksiyonunun erken tanısında faydalı olabileceği öne sürülmüştür (12).

Herhangi bir cerrahi travma sonrasında takip eden 6 saat içinde CRP serum seviyesinin artmış miktarlarda olduğu, plazma seviyelerinin 8 saatte ikiye katlandığı ve yaklaşık 50 saat içinde pik yaptığı görülmüştür. Böbrek nakli sonrasında, cerrahi travmaya bağlı olarak CRP serum seviyesinin yükseldiği görülmüştür. Yapılan çalışmalarda bu yükselmenin 1 ile 3.günlerde pik yaptığı, 1.haftadan sonra belirgin bir düşme olup, NÖ seviyelerine indiği gözlenmiştir (12,203,204). Bundan dolayı erken NS dönemden itibaren başlayarak CRP serum seviyelerinin düzenli ölçümü, herhangi bir yükselme gözlemlendiğinde, hızlı ve uygun tedavinin planlanması açısından uyarıcıdır. Bizim yaptığımız çalışmada da literatür ile uyumlu olarak, NS 7.gün CRP serum seviyelerinde, NÖ serum seviyelerine göre anlamlı bir yükselme olduğunu ($p=0,005$), NS 1.ayda, NÖ serum seviyelerine indiği tesbit ettik. NS 1.ay, 3.ay serum CRP seviyeleri, NÖ seviyeden farklı değildi ($p>0,05$). Çalışmamızda IGF-HG ve SGF-HG'lerinin NÖ serum CRP seviyeleri ile NS 7.gün, 1.ay, 3.ay serum seviyeleri arasında fark bulamadık ($p>0,05$).

Çalışmamızda R-HG'da NS 7.gün serum CRP seviyesi, NÖ seviyeden anlamlı derecede yüksek ($p=0,015$) olmakla beraber, NS 1.ay serum CRP seviyesini, NÖ seviyeye düşüğünü tespit ettik. NS 1.ay, 3.ay serum CRP seviyesi ile NÖ seviye arasındaki fark anlamlı değildi ($p>0,05$), R+HG'da ise NS 7.gün, 1.ay, 3.ay serum CRP seviyesi, NÖ seviyeden farklı değildi ($p>0,05$).

Reek ve ark. yaptığı, 134 böbrek nakli alıcısını kapsayan çalışmalarında, hastaları NS 30 gün izlemişler. Bu sürede, DGF olan hastaların ortalama serum CRP seviyesini, greft fonksiyonu iyi olan hastalara göre önemli derecede yüksek bulmuşlar ($p=0,001$) (203). Fink ve ark. böbrek nakli alıcılarında yaptıkları çalışmada, CAN geçiren hastaların NÖ ortalama serum CRP seviyelerini, kontrol grubu ortalamalarına göre anlamlı derecede yüksek saptamışlar ($p=0,01$) (121). Roshdy ve ark. çalışmasında, akut rejeksiyon geçiren hastaların NÖ ve NS 2.ay serum CRP seviyelerinin, akut rejeksiyon geçirmeyenlere göre anlamlı derecede yüksek seyrettiğini tespit etmişler ($p<0,05$) (123). Esposito ve ark. çalışmasında akut rejeksiyon geçiren hastaların NS 6.ay serum CRP

seviyesini, geçirmeyenlere göre anlamlı derecede yüksek bulmuşlar ($p<0,0005$) (205). Bu çalışmalar ile uyumlu olarak çalışmamızda da R+HG'da NS 1.ay serum CRP seviyeleri, R-HG'na göre anlamlı derecede yüksek seyrettiğini tespit ettik ($p=0,049$). İki grubun NÖ ve NS 7.gün, 3.ay serum CRP seviyeleri arasında fark anlamlı değildi ($p>0,05$).

Krzanowski ve ark. yaptıkları çalışmada, böbrek nakli alıcılarını, NS 36 ay boyunca takip etmişler. Durumu stabil seyreden 20 nakil hastasında, serum hsCRP seviyesi ile kreatinin arasında korelasyon olduğunu tespit etmişler (134). Teppo ve ark. yaptıkları çalışmada, böbrek nakli sonrası 6 aylık dönemde, serum CRP değerlerinin ortalaması 4,16 mg/l olan hastalarda serum CRP seviyesi ile kreatinin klirensinin negatif yönde korelasyonu olduğunu tespit etmişler ($r = -0,682$, $p < 0,01$) (206). Lin ve ark. Tip 2 DM hastalarda yaptıkları çalışmada GFH_{MDRD} ile CRP arasında negatif yönlü çok zayıf korelasyon bulmuşlar ($r=-0,09$, $p=0,02$) (207). Rothenbacher ve ark. çalışmasında serum CRP seviyesi ile kreatinin, sistatin C, GFH_{MDRD}, GFH_{CKD-EPI} ve Cyc-bazlı formüller arasında zayıf düzeyde korelasyon tespit etmişler (sırasıyla $r=0,13$ $r=0,24$ $r=-0,14$ $r=-0,13$ $r=0,25$ $p<0,001$)(198). Bizim çalışmamızda NÖ ve NS serum CRP seviyesi ile serum kreatinin, sistatin C seviyesi, GFH_{CKD-EPI} ve Cyc C-bazlı formüller arasında korelasyon tespit edemedik. Bu çalışma ile zıt olarak, NÖ serum CRP seviyesi ile GFH_{MDRD} ve GFH_{C&G} arasında pozitif yönde korelasyon bulduk (sırasıyla $r=0,299$ $p=0,035$, $r=0,367$ $p=0,009$).

Yapılmış çalışmalarda serum IL-6 seviyesinin, cerrahi sonrası ilk günden itibaren yükseldiği gösterilmiş (208,209). Yoshimura ve ark. çalışmasında infeksiyon ve rejeksiyon geçirmeyen böbrek nakli alıcılarında, NS ilk günde serum IL-6 seviyesinin arttığını ve NS 10-14. günlerde ise azalmaya başladığını tespit etmişler (210). Çalışmamızda uyumlu olarak NS 7.gün serum IL-6 seviyesi, NÖ seviyeden anlamlı derecede yüksekti ($p=0,004$). NS 1.ay serum IL-6 seviyesinin, NÖ seviyeye düştüğünü tespit ettik. Lima ve ark. yaptıkları çalışmada, 23 böbrek nakli alıcılarında, NÖ serum IL-6 seviyeleri ile NS 1.ay ve 6.ay arasında fark tespit edememişler ($p>0,05$) (188). Bu çalışma ile uyumlu olarak çalışmamızda, NÖ serum IL-6 seviyesi ile NS 1.ay ve 3.ay arasında anlamlı fark yoktu ($p>0,05$). IGF-HG ve SGF-HG'larının NÖ serum IL-6 seviyesi ile NS 7.gün, 1.ay, 3.ay arasında istatistiksel fark yoktu ($p>0,05$).

Çalışmamızda R-HG ve R+HG'larının NÖ serum IL-6 seviyesi ile NS 7.gün, 1.ay, 3.ay arasında anlamlı veri elde edemedik ($p>0,05$).

Waiser ve ark. yaptıkları çalışmada, böbrek nakli sonrası 2 ay içinde geçirilen rejeksiyon atağı sırasında, böbrek nakli alıcıların serum ve idrar IL-6 seviyesini, kontrol grubundan anlamlı derecede yüksek tespit etmişler (sırasıyla $p<0,05$, $p<0,005$) (211). Reinhold ve ark. böbrek nakli alıcılarında yaptığı bir çalışmada, 8 hasta erken akut rejeksiyon (NS 14.gün biyopsi yapılan) grubunu, 9 hasta geç rejeksiyon (NS 3.ayda biyopsi yapılan) grubunu, 18 hasta (NS 14.gün ve 3.ay biyopsi yapılan) rejeksiyon geçirmemiş kontrol grubunu oluşturmuş. Biyopsi yapıldığı sırada alınan idrar örneklerinde IL-6, sIL-6R düzeyleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında erken rejeksiyon grubunda anlamlı derecede yüksek bulunmuş ($p=0,01$). Bununla beraber sIL-6R idrar düzeyi kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, geç rejeksiyon grubunda anlamlı derecede yüksek bulunmuş ($p<0,05$) (167). Berber ve ark. yaptığı bir çalışmada böbrek nakli yapılan 35 hastanın NÖ serum IL-6 seviyeleri 15 sağlıklı kontrol ile karşılaştırılmış. Rejeksiyon geçiren hastaların NÖ serum IL-6 seviyeleri, sağlıklı kontrol grubundan anlamlı derecede yüksek saptamışlar (154). De Serres ve ark. Böbrek nakli alıcılarında yaptıkları çalışmada, rejeksiyon geçiren hastaların biyopsi yapılmadan önce alınan serum örneğinde IL-6 seviyesini, rejeksiyon geçirmeyen hastalardan anlamlı derecede yüksek bulmuşlar ($p=0,005$) (155). Bizim çalışmamızda uyumlu olarak R+HG'nun NS 1.ay serum IL-6 seviyesini, R-HG'dan anlamlı derecede yüksek tespit ettik ($p=0,032$).

De Serres ve ark. çalışmasında akut rejeksiyon olan ve olmayanların ayrılmasında serum IL-6 seviyesinin performansını belirlemek için ROC eğrisini kullanmışlar. Serum IL-6 seviyesi için AUC 0,79 ($p= 0,005$), sensitivite %88, spesifite %50 bulmuşlar (155). Raasveld ve ark. çalışmasında serum IL-6 seviyesinin, akut rejeksiyon tanısı için sensitivite %84, spesifite %85 bulmuşlar (212). Waiser ve ark. çalışmasında IL-6 seviyesinin, akut rejeksiyon tanısı için sensitivite %54, spesifite %70 bulmuşlar (211). Bizim çalışmamızda uyumlu olarak, anlamlı bulduğumuz NS 1.ay serum IL-6 seviyesi için AUC 0,77 ($p=0,032$) sensitivite %61, spesifite 1 bulduk.

Lima ve ark. yaptıkları çalışmada, 23 böbrek nakli alıcılarında NS 6.ay serum sistatin C ile IL-6 seviyesi arasında negatif yönde korelasyon tespit etmişler ($r=-0,38$ $p<0,05$) (188). Krzanowski ve ark. çalışmasında NS greft fonksiyonu stabil olan böbrek nakli alıcılarında, serum IL-6 ile kreatinin seviyesi arasında korelasyon tespit etmişler (134). Bu çalışmalarla uyumsuz olarak çalışmamızda, NÖ ve NS serum IL-6 seviyesi ile kreatinin ve sistatin C seviyeleri arasında korelasyon tespit edemedik.

Panichi ve ark. yaptıkları çalışmada, 103 pre-diyaliz KBY hastasında IL-6 ile kreatinin klirensi arasında korelasyon tespit etmişler ($r = -0,55$, $p < 0,0001$) (213). Bizim çalışmamızda NÖ serum IL-6 seviyesi ile GFH_{C&G} arasında pozitif yönde korelasyon bulduk($r=0,297$ $p=0,039$)NÖ ve NS diğer kreatinin-bazlı ve Cyc-bazlı formüller ile hesapladığımız GFH ile serum IL-6 seviyesi arasında korelasyon yoktu.

Panichi ve ark. yaptıkları çalışmada, 103 pre-diyaliz KBY hastasında CRP ile IL-6 arasında korelasyon tespit etmişler ($r = 0,35$ $p < 0,0004$) (213). Cerrahinin doku hasarı ve inflamatuvar uyaran olduğu bilinmektedir. Herhangi bir doku hasarı ve inflamatuvar uyaran olduğunda, IL-6'nın ana etkisi CRP, $\alpha 1$ -antitripsin, kompleman faktörleri gibi akut faz proteinlerinin hepatik sentezini uyarmaktır (214). Çalışmamızda bu bilgilerle uyumlu olarak NÖ ve NS 7.gün, 1.ay serum CRP ile IL-6 seviyeleri arasında korelasyon tespit ettik (sırasıyla $r=0,509$ $p=0,001$, $r=0,477$ $p=0,001$, $r=0,349$ $p=0,013$).

Liu ve ark. yaptıkları çalışmada 90 böbrek nakli alıcısı ve 30 sağlıklı kişiden oluşan kontrol grubunda serum IL-18 seviyesine bakmışlar. Böbrek nakli alıcılarında, NÖ serum IL-18 seviyesini, sağlıklı kontrol grubundan önemli derecede yüksek bulmuşlar ($p<0,01$) NS 1.gün serum IL-18 seviyesinde artış tespit etmişler. Sonrasında azalmaya başlayarak, NS 10. günde normal seviyeye geldiğini saptamışlar (143). Bu çalışma ile uyumlu olarak, çalışmamızda hastalarımızın NS 7.gün IL-18 seviyesini, NÖ seviyesinden anlamlı derecede düşük bulduk ($p=0,001$). NS 1.ay ve 3.ay IL-18 serum seviyesi ile NÖ seviye arasında fark yoktu ($p>0,05$). IGF-HG ve SGF-HG'lerinin NÖ serum IL-18 seviyesi ile NS 7.gün, 1.ay, 3.ay seviyesi arasında fark yoktu ($p>0,05$).

Çalışmamızda R-HG'nun NS 7.gün IL-18 serum seviyesini, NÖ seviyesinden anlamlı derecede düşük bulduk ($p=0,007$) R-HG'nun NS 1.ay ve 3.ay IL-18 seviyesi, NÖ seviyesinden farklı değildi ($p>0,05$) R+HG'nun ise NS 7.gün, 1.ay, 3.ay IL-18 seviyesi, NÖ seviyesinden farklı değildi ($p>0,05$).

Parikh ve ark. yaptıkları çalışmada, canlı vericiden nakil olan hasta grubunda, kadavradan nakil olup, greft fonksiyonu iyi olan hasta grubunda ve kadavradan nakil olup DGF olan hasta grubunda idrar IL-18 seviyelerini değerlendirmişler. Grupların NS 0.gün idrar IL-18 seviyesini, anlamlı derecede farklı bulmuşlar ve en yüksek seviyeyi DGF hasta grubunda tespit etmişler ($p<0,0001$), DGF tespit etmedeki performans için çizilen ROC eğrisinde, 0.gün idrar IL-18 için AUC 0,9 tespit etmişler (142). Hall ve ark. yaptıkları çalışmada 91 böbrek nakli alıcısında, NS IL-18'in idrarda atılım düzeyine bakmışlar. SGF grubunda NS 0.saat, 6. saat, 12.saat, 18.saat, 1.gün ve 2.gün idrarla IL-

18 atılımını, IGF grubundan anlamlı derecede yüksek bulmuşlar (215). Lee ve ark. 59 böbrek nakli alıcısını kapsayan çalışmalarında, IGF ve DGF hasta gruplarında NÖ ve NS 1,5,14.günlerde serum IL-18 seviyesini karşılaştırmışlar. Bu günlerde, iki grup arasında anlamlı fark tespit edememişler ($p>0,05$) (192). Striz ve ark. NS akut rejeksiyon geçiren hastaların serum IL-18 seviyesini, akut rejeksiyon geçirmeyenlerden anlamlı derecede yüksek olduğunu tespit etmişler ($p<0,0001$) (216). Kim ve ark. yaptıkları çalışmada, 226 böbrek nakli alıcısında (R+HG n=37, R-HG n=189) serum IL-18 düzeyine bakmışlar. Akut rejeksiyon geçiren hastaların serum IL-18 düzeyini, akut rejeksiyon geçirmeyenlerden anlamlı derecede yüksek bulmuşlar (217). Bu çalışmalarla zıt olarak bizim çalışmamızda R-HG'nun serum IL-18 seviyesi ile R+HG'nun seviyesi arasında anlamlı veri elde edemedik ($p>0,05$).

Krzanowski ve ark. çalışmasında böbrek nakli alıcılarında NS IL-18 ile kreatinin arasında korelasyon olduğunu tespit etmişler (134). Çalışmamızda NÖ, NS 7.gün, 1.ay, 3.ay serum IL-18 seviyesi ile kreatinin seviyesi arasında korelasyon yoktu. NÖ serum IL-18 ile sistatin C seviyesi ve GFH_{Larsson-Rule} arasında korelasyon tespit ettik (sırasıyla $r=0,311$ $p=0,028$, $r=-0,311$ $p=0,028$).

Çalışmamızda serum IL-18 ile CRP seviyesi arasında NS 1.ay ($r=0,457$ $p=0,001$), 3.ay ($r=0,373$ $p=0,008$) pozitif yönde korelasyon tespit ettik. Serum IL-18 ile sTNFR I seviyesi arasında NS 1.ay ($r=0,414$ $p=0,003$), 3.ay ($r=0,481$ $p=0,001$) pozitif yönde korelasyon tespit ettik. Serum IL-18 ile sTNFR II seviyesi arasında NS 7.gün ($r=0,35$ $p=0,013$), 1.ay ($r=0,572$ $p=0,001$), 3.ay ($r=0,371$ $p=0,009$) pozitif yönde korelasyon tespit ettik. Serum IL-18 ile sICAM-1 seviyesi arasında NÖ ($r=0,398$ $p=0,004$), NS 7.gün ($r=0,346$ $p=0,014$) pozitif yönde korelasyon tespit ettik. Serum IL-18 ile sVCAM-1 seviyesi arasında NS 1.ay ($r=0,294$ $p=0,039$) pozitif yönde korelasyon tespit ettik.

TNF- α , 17-kDA ağırlığında inflamasyon mediatörü bir polipeptiddir. İki spesifik membran-bağlı reseptörü ile etkileşerek geniş biyolojik etkilere neden olur. TNF- α 'nın, renal I-R (iskemi-reperfüzyon) hasarı ve birçok inflamatuvar böbrek hastalığının patogeneziinde etkili olduğu bilinmektedir (218,219). Wiggins ve ark. 16 böbrek nakli alıcısında yaptıkları çalışmada NÖ yüksek olan serum TNF- α seviyesinin NS 1. ve 2.günde belirgin azaldığını, diğer belirgin azalmanın NS 8.günde olduğunu tespit etmişler. Bu azalmayı muhtemel operasyon sırasında verilen bolus metilprednizolon dozuna bağlamışlar (220). Lima ve ark. 23 böbrek nakli alıcısında, NÖ serum TNF- α seviyelerini, NS 1.ay serum seviyelerinden anlamlı derecede yüksek bulmuşlar

($p<0,0001$) (188). Bu çalışmalarla uyumlu olarak, çalışmamızda hastaların TNF- α serum seviyesinin, NS 7.gün anlamlı derecede düşmeye başladığını tespit ettik. Hastaların NÖ serum TNF- α seviyesi, NS 7.gün, 1.ay ve 3.ay seviyesinden anlamlı derecede yüksekti ($p=0,001$). IGF-HG ve SGF-HG'lerinin, NÖ serum TNF- α seviyesi, NS 7.gün, 1.ay ve 3.ay seviyesinden anlamlı derecede yüksek tespit ettik ($p<0,007$). Çalışmamızda R-HG'nun NS 7.gün, 1.ay ve 3.ay serum TNF- α seviyelerinin, NÖ seviyeye göre anlamlı derecede düştüğünü tespit ettik ($p=0,001$). R+HG'da ise NS 7.gün ve 1.ay serum TNF- α seviyesi ile NÖ seviyesi arasında anlamlı fark bulamadık ($p>0,05$). NS 3.ay'da TNF- α serum seviyesinin, NÖ seviyeye göre anlamlı derecede azaldığını tespit ettik ($p=0,001$).

Wiggins ve ark. çalışmasında DGF hasta grubu NS 1.gün serum TNF- α seviyesinin, IGF hasta grubu seviyesinden anlamlı derecede yüksek olduğunu saptamışlar ($p<0,05$) (220). Sancho ve ark. yaptığı 207 böbrek nakli alıcısını içeren çalışmada, 23 hastaya biyopsi ile CANTanısı konulmuş. Hastaların NS 3.ay serum TNF- α seviyelerine bakılmış. CAN geçirenlerin NS 3.ay TNF- α serum seviyeleri, CAN geçermeyenlere göre anlamlı derecede yüksek bulunmuş ($p=0,032$) (133). Sonkar ve ark. hemodiyaliz tedavisi alan 21 KBY hastası, NS greft fonksiyonu iyi olan (serum kreatinin <2 mg/dl) 18 böbrek nakli alıcısı, rejeksiyon tanısı ile biyopsi yapılan 11 böbrek nakli alıcısı ve 20 kişiden oluşan sağlıklı kontrol grubunu kapsayan çalışmalarında, grupların serum TNF- α seviyelerini karşılaştırmışlar. Serum TNF- α seviyeleri KBY hastalarında >30 pg/ml, stabil böbrek nakli alıcılarında 16-30 pg/ml (%66.7), biyopsi yapılan böbrek nakli alıcılarında >30 pg/ml, sağlıklı kontrol grubunda ise ≤ 15 pg/ml ölçülmüş. Stabil böbrek nakli alıcıları ile KBY hastaları, rejeksiyonlu böbrek nakli alıcıları ve sağlıklı kontrol grubunun serum TNF- α seviyeleri arasındaki fark anlamlı bulunmuş ($p<0,05$). Rejeksiyonlu böbrek nakli alıcıları ile KBY hastaları, stabil böbrek nakli alıcıları ve sağlıklı kontrol grubunun serum TNF- α seviyeleri arasındaki fark anlamlı bulunmuş ($p<0,05$). Bununla beraber biyopsi yapılan böbrek nakli alıcılarının histolojik bulguları ile serum TNF- α seviyeleri korele bulunmuş (11). Wiggins ve ark. çalışmasında rejeksiyon geçiren ve geçermeyen hasta gruplarının ikisinde de NÖ yüksek olan serum TNF- α seviyesinin NS 1. ve 2.günde azaldığını görmüşler. Sonrasında rejeksiyon geçiren hastaların serum TNF- α seviyesinin yükseldiğini tespit etmişler. Rejeksiyon geçiren hastaların NS 3-6 günler arasında serum TNF- α seviyesinin rejeksiyon geçermeyen hastalardan anlamlı derecede yüksek olduğunu saptamışlar ($p=0,01$). Rejeksiyon geçiren hastalarda serum TNF- α seviyesinin artmasının, rejeksiyon

kliniğinin ortaya çıkışından 2 gün önce olduğunu tespit etmişler. Rejeksiyon için tedavinin başlamasıyla serum TNF- α seviyesinin belirgin seviyede azaldığını ve bu azalmanın nedeninin, verilen steroid dozuna cevap olabileceğini belirtmişler (220). Glukokortikoidlerin TNF gen transkripsiyonunu inhibe ettiği ve TNF sentezini baskıladığı bilinmektedir (221,222). De Serres ve ark. böbrek nakli alıcılarında yaptıkları çalışmada, rejeksiyon geçiren hastaların biyopsi yapılmadan önce alınan serum örneğinde TNF- α seviyesini, rejeksiyon geçirmeyen hastalardan anlamlı derecede yüksek bulmuşlar ($p=0,001$) (155). Bu çalışmalarla uyumlu olarak çalışmamızda R+HG'nun NS 7.gün ve 1.ay serum TNF- α seviyesini, R-HG'nun seviyesinden anlamlı derecede yüksek olduğunu tespit ettik (sırasıyla $p=0,012$ ve $p=0,049$).

De Serres ve ark. çalışmasında akut rejeksiyon olan ve olmayanların ayrılmasında serum TNF- α seviyesinin performansını belirlemek için ROC eğrisini kullanmışlar. Serum TNF- α seviyesi için AUC 0,86 ($p=0,001$) bulmuşlar (155). Bu çalışma ile uyumlu olarak, bizim çalışmamızda anlamlı bulduğumuz NS 7.gün serum TNF- α seviyesi için AUC 0,84 ($p=0,012$) sensitivite %80, spesifite %75 bulduk. Bununla beraber NS 1.ay serum TNF- α seviyesi için AUC 0,75 ($p=0,049$) sensitivite %88, spesifite %66 bulduk.

Dörge ve ark. 25 böbrek nakli alıcısında yaptıkları çalışmada NS kreatinin ile TNF- α arasında korelasyon olmadığını görmüşler (223). Bu çalışma ile uyumlu olarak çalışmamızda, serum kreatinin seviyesi ile TNF- α arasında korelasyon bulamadık. Bizim çalışmamızla zıt olarak, Krzanowski ve ark. çalışmasında böbrek nakli alıcılarında NS TNF- α ile kreatinin arasında korelasyon olduğunu tespit etmişler (134). Palermo ve ark. kadavra kaynaklı vericiden böbrek nakli olan 33 hastada yaptıkları çalışmada, serum kreatinin ile TNF- α arasında korelasyon tespit etmişler ($r=0,66$ $p=0,001$) (224).

Lima ve ark. yaptıkları çalışmada, 23 böbrek nakli alıcısında NÖ sistatin C ile TNF- α arasında negatif yönde korelasyon tespit etmişler ($r=-0,44$ $p<0,05$) (188). Bu çalışma ile zıt olarak çalışmamızda, NÖ ve NS 7.gün serum sistatin C seviyesi ile TNF- α arasında pozitif yönde korelasyon bulduk (sırasıyla $r=0,521$ $p=0,001$ ve $r=0,388$ $p=0,006$).

Cottone ve ark. 15 KBY hastası ve 15 böbrek nakli alıcısında yaptıkları çalışmada serum TNF- α seviyesi GFH arasında negatif yönde korelasyon olduğunu tespit etmişler ($r= -0,912$; $p < 0,001$) (225). Palermo ve ark. çalışmasında serum TNF- α seviyesi ile GFH_{MDRD} arasında negatif yönde korelasyon tespit etmişler ($r=-0,66$ $p=0,001$) (224). Bizim çalışmamızda NÖ serum TNF- α seviyesi ile GFH_{Larsson-Rule} arasında ve NS 7.gün

serum TNF- α seviyesi ile GFH_{Larsson-Rule}, GFH_{MDRD}, GFH_{CKD-EPI} arasında negatif yönde korelasyon tespit ettik (sırasıyla $r=-0,521$ $p=0,001$, $r=-0,388$ $p=0,006$, $r=-0,367$ $p=0,01$, $r=-0,374$ $p=0,008$).

Cueto-Manzano ark. 37 böbrek nakli alıcısında yaptıkları çalışmada, serum TNF- α seviyesi ile IL-6 arasında NÖ ve NS 12.ay ve 18.ay pozitif korelasyon olduğunu tespit etmişler (sırasıyla $r=0,34$ $p=0,04$, $r=0,65$ $p=0,01$, $r=0,55$ $p=0,02$) (226). Bu çalışma ile uyumlu olarak çalışmamızda, serum TNF- α seviyesi ile IL-6 arasında NÖ dönemde korelasyon olduğunu tespit ettik ($r=0,449$ $p=0,001$). Buna karşın çalışmamızda NS dönemde, serum TNF- α seviyesi ile IL-6 arasında korelasyon bulamadık. Çalışmamızda serum TNF- α ile CRP seviyesi arasında NÖ ($r=0,399$ $p=0,004$), NS 1.ay ($r=0,379$ $p=0,007$) pozitif yönde korelasyon tespit ettik.

Odamaki ve ark. 331 HD hastasında yaptıkları çalışmada TNF- α ile reseptörleri arasında pozitif korelasyon tespit etmişler ($p55: r=0,37$ $p<0,02$, $p80: r=0,83$ $p<0,01$) (227). Çalışmamızda serum TNF- α seviyesi ile sTNFR I ve sTNFR II arasında NÖ (sırasıyla $r=0,634$ $p=0,001$, $r=0,747$ $p=0,001$), NS 7.gün (sırasıyla $r=0,383$ $p=0,007$, $r=0,677$ $p=0,001$), 1.ay (sırasıyla $r=0,482$ $p=0,001$, $r=0,618$ $p=0,001$), 3.ay (sırasıyla $r=0,505$ $p=0,001$, $r=0,471$ $p=0,001$) takibimizde pozitif yönde korelasyon tespit ettik.

Palermo ve ark. çalışmasında serum TNF- α seviyesi ile sICAM-1 ve sVCAM-1 arasında korelasyon tespit etmişler (sırasıyla $r=0,924$ $p=0,001$, $r=0,934$ $p=0,001$) (224). Bizim çalışmamızda, serum TNF- α seviyesi ile sICAM-1 arasında sadece NÖ takibimizde korelasyon tespit ettik ($r=0,481$ $p=0,001$). Serum TNF- α seviyesi ile sVCAM-1 arasında ise NÖ, NS 7.gün, 1.ay, 3.ay takibimizde korelasyon tespit ettik (sırasıyla $r=0,469$ $p=0,001$, $r=0,341$ $p=0,016$, $r=0,595$ $p=0,001$, $r=0,417$ $p=0,003$).

Kato ve ark. yaptıkları çalışmada sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, HD hastalarında serum sTNFR I ve sTNFR II seviyesini önemli derecede yüksek bulmuşlar (228). Halwachs ve ark. yaptıkları çalışmada böbrek nakli alıcılarının NÖ serum sTNFR seviyelerini, kontrol grubu seviyesine göre anlamlı derecede yüksek olduğunu tespit etmişler. NS böbrek fonksiyonun düzelmesi ile birlikte serum sTNFR seviyelerinin düştüğünü saptamışlar (135). Lambert ve ark. 60 böbrek nakli alıcısında yaptıkları çalışmada, NÖ sTNFR seviyesinin yüksek olduğunu, NS böbrek fonksiyonlarının düzelmesiyle birlikte normal düzeylere indiğini tespit etmişler (229). Diller ve ark. 70 böbrek nakli alıcısını, NS stabil böbrek fonksiyonları olan ve rejeksiyon geçirmiş hastalar olarak iki gruba ayırmışlar. İki grupta da NÖ serum sTNFR II seviyesini yüksek

bulmuşlar. NS 6.günde stabil böbrek fonksiyonları olan grupta, serum sTNFR II seviyesinin anlamlı derecede azaldığını ($p<0,01$), rejeksiyon geçirmiş grubun serum seviyesinde ise farklılık bulamamışlar (230). Çalışmamızda hastaların NÖ serum sTNFR I ve sTNFR II seviyesi, NS 7.gün, 1.ay, 3.ay serum seviyesinden anlamlı derecede yüksekti ($p=0,001$). Benzer şekilde IGF-HG ve SGF-HG'lerinin NÖ serum sTNFR I ve sTNFR II seviyesi, NS 7.gün, 1.ay, 3.ay serum seviyesinden anlamlı derecede yüksekti ($p=0,001$).

R-HG'nun NÖ serum sTNFR I ve sTNFR II seviyesi, NS 7.gün, 1.ay, 3.ay serum seviyesinden anlamlı derecede yüksekti ($p=0,001$), R+HG'nda ise NÖ sTNFR I seviyesi, NS 7.gün, 1.ay, 3.ay serum seviyesinden istatistiksel olarak farklı değildi ($p>0,05$) R+HG'nda NÖ serum sTNFR II seviyesi, NS 1.ay, 3.ay serum seviyesinden anlamlı derecede yüksekti (sırasıyla $p=0,007$, $p=0,002$) NÖ serum sTNFR II seviyesi ile NS 7.gün serum seviyesi arasında fark yoktu ($p>0,05$).

Dörge ve ark. çalışmasında, rejeksiyon hastalarında (biyopsi yapılmış) serum TNF- α ve sTNFR II seviyesinin anlamlı derecede artmış olduğunu, serum sTNFR I seviyesinin ise değişmediğini tespit etmişler (sırasıyla $p < 0,02$, $p < 0,01$, $p>0,05$) (223). Reinhold ve ark. böbrek nakli alıcılarında yaptığı bir çalışmada, biyopsi yapıldığı sırada alınan idrar örneklerinde sTNFR I düzeyini, kontrol grubu ile karşılaştırdıklarında, erken rejeksiyon grubunda anlamlı derecede yüksek bulmuşlar ($p=0,01$) (167). Keil ve ark. çalışmasında böbrek nakli sonrası greft fonksiyonu stabil olan hastaların serum sTNFR seviyeleri ile sağlıklı gönüllülerin seviyeleri arasında fark olmadığını, akut rejeksiyon geçirenlerin serum seviyesinin ise anlamlı derecede yüksek olduğunu tespit etmişler (sırasıyla $p>0,05$, $p<0,0001$). Rejeksiyon geçiren hastaların serum sTNFR düzeyinin, verilen yüksek doz metilprednizolon tedavisinden 3 gün sonra rejeksiyon öncesi seviyeye düştüğünü saptamışlar (231). Bu çalışmalarla uyumlu olarak çalışmamızda R+HG'nun NS 7.gün ve 1.ay sTNFR I (sırasıyla $p=0,001$, $p=0,002$), sTNFR II (sırasıyla $p=0,001$, $p=0,001$) serum seviyelerini, R-HG'nun serum seviyelerinden anlamlı derecede yüksek olduğunu tespit ettik.

Reinhold ve ark. çalışmasında akut rejeksiyon olan ve olmayanların ayrılmasında idrar sTNFR I seviyesinin performansını belirlemek için ROC eğrisini kullanmışlar. NS 14.günde yapılan biyopsi ile erken rejeksiyon tanısı alan hastalarda idrar sTNFR I seviyesi için AUC 0,823 ($p=0,01$) sensitivite %75, spesifite %89 bulmuşlar (167). Çalışmamızda uyumlu olarak, anlamlı bulduğumuz NS 7.gün serum sTNFR I seviyesi

için AUC 0,96 (p=0,001) sensitivite %84, spesifite 91%, serum sTNFR II seviyesi için AUC 0,95 (p=0,001) sensitivite 1, spesifite %80 bulduk. Bununla beraber NS 1.ay serum sTNFR I seviyesi için AUC 0,90 (p=0,002) sensitivite %75, spesifite 1, serum sTNFR II seviyesi için AUC 0,91 (p=0,001) sensitivite %81, spesifite 1 bulduk.

Krzanowski ve ark. çalışmasında böbrek nakli alıcılarında, NS serum sTNFR II ile kreatinin seviyesi arasında korelasyon olduğunu tespit etmişler (134). Dörge ve ark. çalışmasında NS serum kreatinin ile sTNFR I ve sTNFR II seviyeleri arasında güçlü korelasyon tespit etmişler (sırasıyla $r = 0,7$ $p < 0,001$, $r = 0,7$ $p < 0,001$) (223). Bu çalışma ile uyumlu olarak çalışmamızda NS 7.gün, 1.ay, 3.ay serum kreatinin seviyesi ile sTNFR I arasında korelasyon saptadık (sırasıyla $r=0,331$ $p=0,019$, $r=0,442$ $p=0,001$, $r=0,281$ $p=0,048$). Bununla beraber NS 7.gün, 1.ay, 3.ay serum kreatinin seviyesi ile sTNFR II arasında korelasyon saptadık (sırasıyla $r=0,367$ $p=0,009$, $r=0,396$ $p=0,004$, $r=0,471$ $p=0,001$). Çalışmamızda serum sTNFR I ile sistatin C seviyesi arasında NÖ ($r=0,698$ $p=0,001$), NS 7.gün ($r=0,412$ $p=0,003$), 1.ay ($r=0,429$ $p=0,002$), 3.ay ($r=0,375$ $p=0,007$) takibimizde pozitif yönde korelasyon tespit ettik. Çalışmamızda serum sTNFR II ile sistatin C seviyesi arasında NÖ ($r=0,598$ $p=0,001$), NS 7.gün ($r=0,451$ $p=0,001$), 1.ay ($r=0,466$ $p=0,001$), 3.ay ($r=0,409$ $p=0,003$) takibimizde pozitif yönde korelasyon tespit ettik.

Lin ve ark. yaptığı Tip 2 DM olan 732 erkek hastayı kapsayan çalışmada, GFH_{MDRD} ile sTNFR II arasında negatif yönlü korelasyon saptamışlar ($r=-0,39$ $p<0,0001$) (207). Lin ve ark. yaptığı bir diğer çalışmada, 516 tip 2 diabet hastasını 11 yıl boyunca izlemişler. Serum örnekleri toplanarak, sTNFR II seviyesi ve kreatinin seviyelerine bakılmış. GFH azalması ile sTNFR II seviyesinin arttığını göstermişler. Özellikle BMI>30 kg/m² olan kadınlarda sTNFR II seviyesi ile GFH arasında, daha güçlü korelasyon olduğunu saptamışlar (232). GFH ile sTNFR II negatif ilişkisinin nedeninin, bilateral nefrektomize rat modellerinde yapılan çalışmada, renal disfonksiyonda inflamatuvar sitokin olan sTNFR II'nin klerensinin azalmasından olabileceği rapor edilmiş (233). Bizim çalışmamızda uyumlu olarak serum sTNFR I seviyesi ile GFH_{MDRD} arasında NS 7.gün ($r=-0,417$ $p= 0,003$), 1.ay ($r=-0,491$ $p=0,001$) takibimizde negatif yönde korelasyon tespit ettik. Serum sTNFR II seviyesi ile GFH_{MDRD} arasında NS 7.gün ($r=-0,449$ $p= 0,001$), 1.ay ($r=-0,480$ $p=0,001$), 3.ay ($r=-0,500$ $p=0,001$) takibimizde negatif yönde korelasyon tespit ettik. Çalışmamızda serum sTNFR I ve sTNFR II seviyesi ile GFH_{CKD-EPI} arasında NS 7.gün (sırasıyla $r=-0,430$ $p=$

0,002, $r=-0,453$ $p=0,001$), 1.ay (sırasıyla $r=-0,505$ $p=0,001$, $r=-0,493$ $p=0,001$), 3.ay (sırasıyla $r=-0,295$ $p=0,037$, $r=-0,513$ $p=0,001$) takibimizde negatif yönde korelasyon tespit ettik. Çalışmamızda serum sTNFR I ve sTNFR II seviyesi ile GFH_{C&G} arasında sadece NS 7.gün (sırasıyla $r=-0,359$ $p=0,011$, $r=-0,292$ $p=0,04$) takibimizde negatif yönde korelasyon tespit ettik. Çalışmamızda serum sTNFR I ve sTNFR II seviyesi ile GFH_{Larsson-Rule} arasında NÖ (sırasıyla $r=-0,698$ $p=0,001$, $r=-0,598$ $p=0,001$), NS 7.gün (sırasıyla $r=-0,412$ $p=0,003$, $r=-0,451$ $p=0,001$), 1.ay (sırasıyla $r=-0,429$ $p=0,002$, $r=-0,466$ $p=0,001$), 3.ay (sırasıyla $r=-0,375$ $p=0,007$, $r=-0,409$ $p=0,003$) takibimizde negatif yönde korelasyon tespit ettik.

Çalışmamızda NÖ, NS 3.ay serum sTNFR I değerlerini kullandığımızda, NS 3.ay GFH ortalamaları arasında istatistiksel farkı anlamlı bulduk (sırasıyla $p=0,041$, $p=0,013$). Serum sTNFR II seviyeleri için, NS 3.ay değerlerini kullandığımızda, NS 3.ay GFH ortalamaları arasında istatistiksel farkı anlamlı bulduk ($p=0,002$).

GFH'ndaki değişiklikleri tam ve doğru belirlemesindeki, serum sTNFR I ve sTNFR II seviyelerinin performansı için ROC eğrisini kullandık. GFH için 60 ml/dk/1.73 m² referans alarak, NS 3.ay serum sTNFR II seviyesi için, GFH'daki değişiklikleri belirlemesindeki performansını anlamlı bulduk ($p=0,001$). NS 3.ay AUC 0,833, sensitivite %86, spesifite %71 saptadık.

Çalışmamızda serum sTNFR I ile CRP seviyesi arasında NS 7.gün ($r=0,311$ $p=0,028$), 3.ay ($r=0,371$ $p=0,008$) takibimizde, serum sTNFR II ile CRP seviyesi arasında NS 1.ay ($r=0,494$ $p=0,001$), 3.ay ($r=0,359$ $p=0,011$) takibimizde pozitif yönde korelasyon tespit ettik. Serum sTNFR I ile IL-6 seviyesi arasında NÖ ve NS korelasyon yoktu. Serum sTNFR II ile IL-6 seviyesi arasında NÖ ($r=0,292$ $p=0,042$), NS 1.ay ($r=0,299$ $p=0,035$), 3.ay ($r=0,386$ $p=0,006$) takibimizde pozitif yönde korelasyon tespit ettik.

Çalışmamızda serum sTNFR I ile IL-18 seviyesi arasında NS 1.ay ($r=0,414$ $p=0,003$), 3.ay ($r=0,481$ $p=0,001$) takibimizde, serum sTNFR II ile IL-18 seviyesi arasında NS 7.gün ($r=0,350$ $p=0,013$), 1.ay ($r=0,572$ $p=0,001$), 3.ay ($r=0,371$ $p=0,009$) takibimizde pozitif yönde korelasyon tespit ettik.

Çalışmamızda serum sTNFR I ile sVCAM-1 seviyesi arasında NÖ ($r=0,543$ $p=0,001$), NS 7.gün ($r=0,436$ $p=0,002$), NS 1.ay ($r=0,316$ $p=0,025$), 3.ay ($r=0,296$ $p=0,037$) takibimizde, serum sTNFR II ile sVCAM-1 seviyesi arasında NÖ ($r=0,555$

p=0,001), NS 7.gün (r=0,292 p=0,04), 1.ay (r=0,417 p=0,003) takibimizde pozitif yönde korelasyon tespit ettik.

Çalışmamızda serum sTNFR I ve sTNFR II ile sICAM-1 seviyesi arasında sadece NÖ (sırasıyla r=0,430 p=0,001, r=0,470 p=0,001) takibimizde pozitif yönde korelasyon tespit ettik.

Kas-Delen ve ark. 46 böbrek nakli alıcısında yaptıkları çalışmada, NS 15.gün sICAM-1 ve sVCAM-1 serum seviyesini, sağlıklı kontrol grubundan yüksek olduğunu tespit etmişler (234). Bricio ve ark. 50 (14; stabil greft fonksiyonu, 18; akut rejeksiyon, 10;CsA toksisitesi, 6;ATN, 2;CMV) böbrek nakli alıcısında yaptıkları çalışmada, hastaların NS ilk gün serum sICAM-1 seviyesinin yüksek olduğunu tespit etmişler. NS greft fonksiyonu iyi olması ile birlikte serum sICAM-1 seviyesinin normal seviyeye düştüğünü belirtmişler (15). Çalışmamızda hastaların NÖ sICAM-1 ve sVCAM-1 serum seviyesini, NS 7.gün, 1.ay, 3.ay serum seviyesinden anlamlı derecede yüksek olduğunu tespit ettik (p=0,001) IGF-HG, SGF-HG'larının NÖ sICAM-1 ve sVCAM-1 serum seviyesini, NS 7.gün, 1.ay, 3.ay serum seviyesinden anlamlı derecede yüksek olduğunu tespit ettik (p<0,005).

Çalışmamızda R-HG'nun NÖ sICAM-1 ve sVCAM-1 serum seviyesini, NS 7.gün, 1.ay, 3.ay serum seviyesinden anlamlı derecede yüksek olduğunu tespit ettik (p=0,001). R+HG'nun NÖ sICAM-1 serum seviyesini, NS 1.ay, 3.ay serum seviyesinden anlamlı derecede yüksek olduğunu tespit ettik (sırasıyla p=0,032 p=0,008). NÖ sICAM-1 serum seviyesi ile NS 7.gün serum seviyesi arasında fark yoktu (p>0,05) R+HG'nun NÖ sVCAM-1 serum seviyesi ile NS 7.gün, 1.ay, 3.ay serum seviyesi arasında fark yoktu (p>0,05).

Teppo ve ark. 136 böbrek nakli alıcısını NS 6 ay izlemişler. Hastalardan, 36 kişi akut rejeksiyon geçirmiş, 106 kişinin greft fonksiyonu stabil seyretmiş. NS ilk hafta, nakil olan hastalarda sICAM-1/kreatinin oranı, sağlıklı kontrol grubundan anlamlı derecede yüksek bulunmuş (p<0,01). Sonrasında, greft fonksiyonu stabil olan alıcılarda sICAM-1/kreatinin oranında değişiklik gözlenmezken, rejeksiyon geçiren hastalarda birkaç gün öncesinden bu oranın 2,5 kat arttığını tespit etmişler (p<0,01) (235). Alcalde ve ark. çalışmasında KBY (n=33), HD (n=20), greft fonksiyonu stabil olan (n=6), steroid tedavisine cevap veren (n=8), steroide rezistans OKT3 tedavisine cevap veren (n=9) hasta grubunda ve 23 sağlıklı kontrol grubunda serum sICAM-1 ve sVCAM-1 seviyelerine bakmışlar. Serum sICAM-1 seviyesinin, KBY ve HD hasta gruplarında,

diğerlerinden yüksek olduğunu saptamışlar. Serum sVCAM-1 seviyesini kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, bütün gruplarda yüksek olduğunu tespit etmişler. Rejeksiyon öncesi ve sonrası dönem ile karşılaştırdıklarında akut rejeksiyon sırasında serum sICAM-1 seviyesinin yükselmediğini görmüşler. Sadece OKT3 tedavine cevap veren grupta, rejeksiyon sırasında serum sVCAM-1 seviyesinin arttığını tespit etmişler ($p<0,05$) (236). Rouschop ve ark. çalışmasında, R+HG'da NÖ serum sICAM-1 seviyesi ile R-HG seviyesi arasında anlamlı fark bulamamışlar ($p>0,05$) (237). Çalışmamızda NÖ ve NS serum sICAM-1 ve sVCAM-1 seviyelerini değerlendirdiğimizde R+HG ile R-HG'ları arasında istatistiksel fark bulamadık.

Yapılan çalışmalarda diyaliz tedavisi almayan KBY hastalarında ve continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD), HD hastalarında sVCAM-1 ve sICAM-1 serum seviyeleri, sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuş. Bununla beraber diyaliz tedavisi almayan KBY hastalarında serum kreatinin seviyeleri ile sVCAM-1 ve sICAM-1 serum seviyeleri arasında güçlü lineer korelasyon tespit edilmiş (163). Boratyńska ve ark. yaptıkları çalışmada NS böbrek fonksiyonları stabil olan, $GFH>60$ ml/dk/1,73 m² olan böbrek nakli alıcısını NS 30 ay izlemişler. Bu çalışma sonucunda kreatinin ile sVCAM-1 arasında korelasyon olduğunu tespit etmişler ($p<0,01$) (238). Alcalde ve ark. çalışmasında serum kreatinin düzeyi ile sICAM-1 ve sVCAM-1 arasında korelasyon olduğunu belirlemişler (sırasıyla $r = 0,30$, $r = 0,22$ $p<0,05$) (236). Palermo ve ark. çalışmasında serum sICAM-1 ve sVCAM-1 seviyesi ile kreatinin arasında korelasyon tespit etmişler (sırasıyla $r=0,625$ $p=0,001$, $r=0,700$ $p=0,001$) (224). Bu çalışmalarla uyumsuz olarak çalışmamızda NÖ ve NS takibimizde serum kreatinin ile sICAM-1 ve sVCAM-1 seviyesi arasında korelasyon yoktu. Bununla beraber serum sistatin C ile sICAM-1 ve sVCAM-1 seviyesi arasında sadece NÖ (sırasıyla $r=0,344$ $p=0,014$, $r=0,552$ $p=0,001$) takibimizde pozitif yönde korelasyon tespit ettik.

Palermo ve ark. çalışmasında serum sICAM-1 ve sVCAM-1 seviyesi ile GFH_{MDRD} arasında negatif yönde korelasyon tespit etmişler (sırasıyla $r=-0,606$ $p=0,001$, $r=-0,660$ $p=0,001$) (224). Çalışmamızda sadece NÖ takibimizde serum sVCAM-1 seviyesi ile $GFH_{Larsson-Rule}$ ($r=-0,552$ $p=0,001$) negatif yönde korelasyon tespit ettik.

Çalışmamızda serum sICAM-1 ile CRP ve IL-6 seviyesi arasında NÖ (sırasıyla $r=0,492$ $p=0,001$, $r=0,373$ $p=0,008$) takibimizde pozitif yönde korelasyon tespit ettik.

Kas-Deelen ve ark. çalışmasında NS 50.gün takiplerinde, sVCAM-1 ile sICAM-1 arasında korelasyon tespit etmişler ($r= 0,50$ $p<0,001$) (234). Palermo ve ark. çalışmasında

serum sICAM-1 ile sVCAM-1 seviyesi arasında korelasyon tespit etmişler ($r=0,930$ $p=0,001$) (224). Çalışmamızda uyumlu olarak serum sICAM-1 ile sVCAM-1 seviyesi arasında NÖ ($r=0,485$ $p=0,001$) takibimizde korelasyon tespit ettik.

Reinhold ve ark. çalışmasında akut rejeksiyon olan ve olmayanların ayrılmasında idrar sVCAM-1 seviyesinin performansını belirlemek için ROC eğrisini kullanmışlar. NS 14.günde yapılan biyopsi ile erken rejeksiyon tanısı alan hastalarda idrar sVCAM-1 seviyesi için AUC 0,906 ($p=0,001$) sensitivite %88, spesifite %94 bulmuşlar (167.) Çalışmamızda uyumlu olarak ROC eğrisinde anlamlı bulduğumuz NS 7.gün sVCAM AUC 0,80 ($p=0,027$), sensitivite %50, spesifite 1 bulduk.

6. SONUÇLAR

Böbrek nakli alıcılarının böbrek nakli öncesi BMI'nin tespiti, böbrek nakli sonrası akut rejeksiyon riskinin değerlendirilmesinde, öngörücü faktörlerden biri olabilir.

Çalışmamızda böbrek nakli alıcılarının NS 7.gün, 1.ay, 3.ay serum kreatinin, sistatin C, TNF- α , sTNFR I, sTNFR II, sICAM-1 seviyeleri, NÖ seviyelerinden anlamlı derecede düşüş lük göstermektedir ($p=0,001$).

Böbrek nakli alıcılarının NÖ serum sistatin C seviyesi ile sTNFR I ve sTNFR II seviyeleri arasında güçlü korelasyon olduğu görülmektedir (sırasıyla $r=0,698$, $r=0,598$). NS 7.gün serum kreatinin ve sistatin C seviyeleri ile sTNFR I (sırasıyla $r=0,331$, $r=0,412$) ve sTNFR II (sırasıyla $r=0,367$, $r=0,451$) seviyeleri arasında korelasyon olduğu görülmektedir. NS 1.ay serum kreatinin ve sistatin C seviyeleri ile sTNFR I (sırasıyla $r=0,442$, $r=0,429$) ve sTNFR II (sırasıyla $r=0,396$, $r=0,466$) seviyeleri arasında korelasyon olduğu görülmektedir. NS 3.ay serum kreatinin ve sistatin C seviyeleri ile sTNFR I (sırasıyla $r=0,281$, $r=0,375$) ve sTNFR II (sırasıyla $r=0,471$, $r=0,409$) seviyeleri arasında korelasyon olduğu görülmektedir.

Böbrek nakli öncesi serum TNF- α , sTNFR I, sTNFR II, IL-18, IL-6, sVCAM-1, sICAM-1, CRP, sistatin C ve kreatinin seviyeleri değerlendirildiğinde, R-HG ve R+HG'lerinin arasında fark olmaması nedeniyle, NÖ seviyelerinin, NS akut rejeksiyon atağı için öngörücü olarak gözükmemektedir.

R+HG'da NÖ serum kreatinin, sistatin C, sTNFR II, sICAM-1seviyeleri ile NS 7.gün seviyeleri arasında anlamlı fark bulunmamakla beraber ($p>0,05$), R+HG'da NS 1.ay ve 3.ay serum kreatinin, sistatin C, sTNFR II, sICAM-1seviyelerinin, NÖ seviyelerinden anlamlı derecede düşük olduğu görülmektedir ($p<0,03$). R-HG'da NS 7.gün, 1.ay ve 3.ay serum kreatinin, sistatin C, TNF- α , sTNFR I, sTNFR II, sICAM-1seviyeleri, NÖ seviyelerinden anlamlı derecede düşük olduğu görülmektedir ($p=0,001$).

R+HG'nun NS 7.gün serum kreatinin, sistatin C seviyeleri, R-HG'nun serum seviyelerinden anlamlı derecede yüksek olduğu görülmektedir ($p<0,009$). R+HG'nda NS 7.gün, 1.ay serum TNF- α , sTNFR I, sTNFR II seviyelerinin, R-HG'dan anlamlı derecede yüksek olduğu görülmektedir ($p<0,05$).

GFH'nın doğru belirlenmesi için yaptığımız ROC analizinde, NS 3.ay serum kreatinin (sensitivite %77, spesifite %92), sistatin C (sensitivite %66, spesifite %85) ve sTNFR II (sensitivite %86, spesifite %71) seviyelerinin, akut rejeksiyon tanısı için

yaptığımız ROC analizinde, NS 7.gün serum kreatinin (sensitivite %95, spesifite %83), sistatin C (sensitivite %84, spesifite %83), TNF- α (sensitivite %68, spesifite 1), sTNFR I (sensitivite %86, spesifite 1), sTNFR II (sensitivite 1, spesifite %83), sVCAM (sensitivite %50, spesifite 1) seviyelerinin, NS 1.ay TNF- α (sensitivite %88, spesifite %66), sTNFR I (sensitivite %75, spesifite 1), sTNFR II (sensitivite %81, spesifite 1), IL-6 (sensitivite %61, spesifite 1) seviyelerinin anlamlı olduğu gör÷lmektedir.

Serum sTNFR I ve sTNFR II seviyelerinin böbrek nakli sonrası greft fonksiyonu takibinde ve akut rejeksiyon tanısı için kullanılabilecek belirteçler gibi göz÷kmektedir.

7. ÖZET

RENAL TRANSPLANT ALICILARINDA GREFT FONKSİYON BELİRTECİ OLARAK SERUMDA TNF- α , sTNFR I, sTNFR II, IL-18, IL-6, sVCAM-1, sICAM-1, CRP, SİSTATİN C VE KREATİNİN DÜZEYLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Böbrek naklinde, nakil öncesi (NÖ) ve sonrası risk değerlendirmesinde ve nakil sonrası (NS) greft fonksiyonu takibinde ideal belirtecin kullanılması, erken ve uygun tedavi stratejilerinin belirlenmesi açısından önemlidir.

Serum kreatinin düzeyinin belirlenmesindeki sınırlayıcı faktörler nedeniyle, böbrek nakli sonrası erken dönemde greft yetmezliği ve rejeksiyon tanısının hızlı konulabilmesi için belirteç arayışı devam etmektedir.

Çalışmamızın amacı böbrek nakli alıcılarında, NS greft fonksiyonu takibi ve akut rejeksiyon tanısında serum TNF- α , sTNFR I, sTNFR II, IL-18, IL-6, sVCAM-1, sICAM-1, CRP seviyelerinin kullanılabilirliğini değerlendirmektir. Tez çalışmamıza, canlı vericiden nakil olmuş 50 hasta dahil edildi. Hastaların NÖ ve NS 7. gün, 1. ay, 3. ayda alınan serumlarında TNF- α , sTNFR I, sTNFR II, IL-18, IL-6, sVCAM-1, sICAM-1, CRP, sistatin C ve kreatinin düzeyleri ölçüldü. Serum kreatinin seviyesi kinetik kolorimetrik yöntem ile, serum sistatin C seviyesi particle-enhanced immunonefelometrik (PENIA) yöntem ile, serum CRP seviyesi immünotürbidimetrik yöntem ile, serum TNF- α , sTNFR I, sTNFR II, IL-18, IL-6, sVCAM-1, sICAM-1 seviyeleri Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) yöntemi ile ölçüldü. Hastaların NÖ parametre değerleri ile NS parametre değerleri karşılaştırıldı. Hastalara ait glomerüler filtrasyon hız (GFH) değerleri, böbrek hastalığında diyet modifikasyonu çalışması (MDRD), Cockcroft-Gault (C&G), Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) ve sistatin C bazlı (Cyc-bazlı) formüller kullanılarak hesaplandı.

Çalışmaya dahil olan böbrek nakli alıcıları, NS akut rejeksiyon geçirmiş (R+HG, n=6) ve akut rejeksiyon geçirmemiş (R-HG, n=44) olarak iki gruba ayrıldı.

Hastaların NS 7.gün, 1.ay, 3.ay serum kreatinin, sistatin C, TNF- α , sTNFR I, sTNFR II, sVCAM, sICAM seviyeleri, NÖ seviyelerinden anlamlı derecede düşüktü (p=0,001). R+HG'nda NS 7.gün serum kreatinin, sistatin C, sTNFR II, sICAM-1 seviyeleri ile NÖ seviye arasında istatistiksel fark anlamlı değildi, fakat NS 1.ay, 3.ay

seviyeleri, NÖ seviyelerinden anlamlı derecede düşüktü (sırasıyla $p<0,05$ $p<0,032$). R+HG'da NS 7.gün serum kreatinin ve sistatin C seviyeleri (sırasıyla $p=0,006$ $p=0,009$), NS 1.ay serum CRP ve IL-6 seviyeleri (sırasıyla $p=0,049$ $p=0,032$), NS 7.gün ve 1.ay serum TNF- α (sırasıyla $p=0,012$ $p=0,049$), sTNFR I (sırasıyla $p=0,001$ $p=0,002$), sTNFR II (sırasıyla $p=0,001$ $p=0,001$) seviyeleri, R-HG'dan anlamlı derecede yüksekti.

GFH'nın doğru belirlenmesi için yaptığımız ROC analizinde, NS 3.ay serum kreatinin (sensitivite %77, spesifite %92), sistatin C (sensitivite %66, spesifite %85) ve sTNFR II (sensitivite %86, spesifite %71) seviyelerini anlamlı bulduk. Akut rejeksiyon tanısı için yaptığımız ROC analizinde, NS 7.gün serum kreatinin (sensitivite %95, spesifite %83), sistatin C (sensitivite %84, spesifite %83), TNF- α (sensitivite %80, spesifite 75%), sTNFR I (sensitivite %84, spesifite 91%), sTNFR II (sensitivite 1, spesifite %80), sVCAM (sensitivite %50, spesifite 1) seviyelerini, NS 1.ay TNF- α (sensitivite %88, spesifite %66), sTNFR I (sensitivite %75, spesifite 1), sTNFR II (sensitivite %81, spesifite 1), IL-6 (sensitivite %61, spesifite 1) seviyelerini anlamlı bulduk.

Çalışmamızda NS greft fonksiyonu takibinde ve akut rejeksiyon tanısında, serum sTNFR I ve sTNFR II seviyelerinin belirlenmesi, rutinde yaygın kullanılan serum kreatinin ve sistatin C seviyelerine göre iyi alternatif belirteçler gibi gözükmemektedir. Geniş çalışmalar yapılması ile pratikte kullanılabilmeleri mümkün olabilir.

Anahtar kelimeler: Böbrek nakli, akut rejeksiyon, sTNFR I ve sTNFR II.

8. ABSTRACT

INVESTIGATION OF LEVELS OF TNF- α , sTNFR I, sTNFR II, IL-18, IL-6, sVCAM-1, sICAM-1, CRP, CYSTATIN C AND CREATINE IN SERUM AS A GRAFT FUNCTION MARKER IN RENAL TRANSPLANT RECIPIENTS

In kidney transplant, routine use of an ideal marker has crucial importance for the risk assesment during pre-transplantation (PreT) and post-transplantation (PostT) period and following up the graft function during PostT period and planning of early and proper treatment but such an ideal marker has not been explored yet.

Searches for new and effective markers have been going on for the diagnosis of graft inability and rejection in the earliest period after kidney transplantation because of limited value of serum creatinine and cystatin C.

The aim of this study was to discover the availability of these rum levels of TNF- α , sTNFR I, sTNFR II, IL-18, IL-6, sVCAM-1, sICAM-1, CRP, cystatin C, and creatinine for evaluating of PostT graft function and acute rejection in renal recipients. Fifty patients who were transplanted from alive donors were subjects of this study. The serum levels of TNF- α , sTNFR I, sTNFR II, IL-18, IL-6, sVCAM-1, sICAM-1, CRP, cystatin C, and creatinine were measured in PreT period and during PostT period on 7th day, in first and 3rd monthes.

Serum creatinine, cystatin C, CRP, TNF- α , sTNFR I, sTNFR II, IL-18, IL-6, sVCAM-1, sICAM-1 were measured by kinetic colorimetric assay, PENIA, immunoturbidimetric assay, and ELISA methods. The difference between PreT and PostT measurements was compared. Patients' glomerular filtration rate (GFH) were calculated using modification of diet in renal disease (MDRD), Cockgrouft-Gault (C&G), Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) and cystatin C based formules.

Renal recipients were divided into two groups: PostT acute rejection (AR group, n=6) and without PostT acute rejection (NAR group, n=44). Serum levels of cystatin C, creatinine, TNF- α , sTNFR I, sTNFR II, sVCAM, sICAM measured after transplantation, on 7th day, in first month, and 3rd monthes were found to be significantly lower than corresponding pre-transplantation levels (p=0,001). There was no statistically significant difference between pre-transplantation and post-transplantation levels of creatinine,

cystatin C, sTNFR II, sICAM-1 in renal recipients with AR on 7th day, but serum levels determined in first month and 3rd months were found to be lower than those measured in pre-transplantation period ($p<0,05$, $p<0,032$, respectively). In AR group, serum levels of creatinine and cystatin C measured on 7th day ($p=0,006$ $p=0,009$, respectively), levels of CRP and IL-6, measured in first month ($p=0,049$ $p=0,032$, respectively), serum levels of TNF- α , sTNFR I, sTNFR II measured on 7th day and in first month ($p=0,012$ $p=0,049$ for TNF- α , $p=0,001$ $p=0,002$ for sTNFR I, $p=0,001$ $p=0,002$ for sTNFR II) were found to be significantly higher than those measured in NAR group.

ROC analysis for GFH confirmation, in PostT 3rd month for creatinine (sensitivity 77%, specificity 92%), cystatin C (sensitivity 66%, specificity 85%) and sTNFR II (sensitivity 86%, specificity 71%) exhibited significant differences. ROC analysis for acute rejection diagnosis, on 7th day for creatinine (sensitivity 95%, specificity 83%), cystatin C (sensitivity 84%, specificity 83%), TNF- α (sensitivity 80%, specificity 75%), sTNFR I (sensitivity 84%, specificity 91%), sTNFR II (sensitivity 1, specificity 80%), sVCAM (sensitivity 50%, specificity 1) and in first month for TNF- α (sensitivity 88%, specificity 66%), sTNFR I (sensitivity 75%, specificity 1), sTNFR II (sensitivity 81%, specificity 1), IL-6 (sensitivity 61%, specificity 1) also pointed out significant differences.

In conclusion, our results showed that the determination of serum sTNFR I and sTNFR II levels may be a good alternative markers to common markers such as serum creatinine and cystatin C to follow up graft function and for acute rejection diagnosis levels. Further studies are needed to establish the role of serum sTNFR I and sTNFR II levels in future.

Key words: Kidney transplantation, acute rejection, sTNFR I and sTNFR II.

9. KAYNAKLAR

- 1 Skorecki K, Green J, Brenner BM. Kronik Böbrek Yetmezliği. In Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, et al (eds). Harrison İç Hastalıklar Prensipleri, Çev. ed. Sağlık Y. Cilt 2 270. B. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri 2004; 1551–62
- 2 Levey AS, Eckardt KU, Tsukamoto Y, Levin A, Coresh J, Rossert J, et al. Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 2005; 67(6): 2089-100.
- 3 Magee CC, Pascual M. Update in Renal Transplantation. *Arch Intern Med* 2004; 164: 1373–88.
- 4 Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL. Comparison of mortality in all patients on dialysis, patient on dialysis awaiting transplantation, and recipient of a first cadaveric transplant. *N Engl J Med* 1999; 341: 1725–30.
- 5 Starzl TE, Marchioro TL, Porter KA. The use of heterologous antilymphoid agents in canine renal and liver homotransplantation and in human renal homotransplantation. *Surg Gynecol Obstet* 1967; 124: 301-8.
- 6 Bayazit Y, Arıdoğan İA, Tansuğ Z, Yaman M, Doran Ş, Erken U. 147 Hastada Renal Transplantasyon Sonuçları. *Türk Üroloji Dergisi* 2001; 27(2): 184-9.
- 7 Rennke HG, Denker BM. Böbrek fizyopatolojisi, Temel bilgiler. Çev. Ed: Ecder T. 2008 2. baskı; I: 24.
- 8 Heimbürger O, Qureshi AR, Blazer WS, Berglund L, Stenvinkel P. Hand-grip muscle strength, lean body mass, and plasma proteins as marker of nutritional status in patients with chronic renal failure close to start to dialysis therapy. *Am J Kidney Dis* 2000; 6: 1213-25.
- 9 Stenvinkel P. The role of inflammation in the anaemia of end stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 1: 36-40.
- 10 Memoli B, Postiglione L, Cianciaruso B. Role of different dialysis membranes in the release of interleukin-6-soluble receptor in uremic patients. *Kidney Int* 2000; 58: 417-24.
- 11 Sonkar GK, Usha Singh RG. Evaluation of serum tumor necrosis factor alpha and its correlation with histology in chronic kidney disease, stable renal transplant and rejection cases. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2009; 20(6): 1000-4.
- 12 Oyen O, Wergeland R, Bentdal O. Serial ultrasensitive CRP measurement may be useful in rejection diagnosis after kidney transplantation. *Transplant Proc* 2001; 33(4): 2481-3
- 13 Karczewski M, Karczewski J, Poniedziałek B, Wiktorowicz K, Smietanska M, Glyda M. Distinct cytokine patterns in different states of kidney allograft function. *Transplant Proc* 2009; 41(10): 4147-9.
- 14 Oliveira JG, Xavier P, Sampaio SM, Mendes AA, Pestana M. sTNFRI and sTNFRII synthesis by fine-needle aspiration biopsy sample cultures is significantly associated with acute rejection in kidney transplantation. *Transplantation* 2001; 27; 71(12): 1835-9.
- 15 Bricio T, Rivera M, Molina A, Martin A, Burgos J, Mampaso F. Soluble adhesion molecules in renal transplantation. *Ren Fail* 1996; 18(1): 75-83.
- 16 Drake RL, Vogl Wayne, Mitchell AW (eds). Gray's anatomy. Çeviri: Yıldırım M. Gray's anatomy, Ankara Güneş Kitabevi 2007; 320-1.
- 17 Yıldırım M. Topografik Anatomi, İstanbul Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. Şti 2004: 258.2

- 18 Koeppen BM, Stanton BA (eds). Renal Physiology, St. Louis: Mosby 2001; 3-4.
- 19 Akpolat T, Utaş C, Süleymanlar G. Nefroloji El Kitabı, İstanbul Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. Şti 1996; 1-5.
- 20 İliçin G, Ünal S, Biberoğlu K, Akalın S, Süleymanlar G. Temel İç Hastalıkları, Ankara Güneş Yayınevi 1998; 779-84.
- 21 Akpolat T, Danacı M. Böbrek hastalıklarında tanı yöntemleri. In: Akpolat T, Utaş C, Süleymanlar G, ed. Nefroloji el kitabı. 3. baskı. İstanbul Nobel Tıp Kitabevi 1996; 22-45.
- 22 Burtis CA, Ashwood ER, Bruns DE. Kidney Function and Disease. Tietz Fundamentals of Clinical Chemistry, sixth edition 2008; 631-74.
- 23 Guyton AC, Hall JE (eds). Textbook of Medical Physiology. Philadelphia: Saunders 1996; 321.
- 24 Manjunath G, Sarnak MJ, Levey AS. Estimating the glomerular filtration rate Postgrad Med 2001; 110: 55-62.
- 25 İliçin G, Biberoğlu K, Süleymanlar G, Ünal S. İç Hastalıkları 2. Baskı Güneş Kitabevi 2003.
- 26 Burtis CA, Ashwood ER. Tietz Fundamentals of Clinical chemistry. Saunders Company, Türkçesi Palme Yayıncılık 2005.
- 27 Davenport A. Clinical investigaion of renal disease. “Oxford Textbook of Medicine” Vol. 3 (Ed. WA David, MC Timothy, DF John ve BJ Edward)’ de, 4th Edition, Oxford University Press, New York-Oxford 2003; 238-9.
- 28 Akpolat T, Arık N. Nefroloji El Kitabı. Hekimler Yayın Birliğı 1996.
- 29 Koçak H, Oner-İyidoğan Y, 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(1): 14-9.
- 30 Star R, Hostetter T, Hortin GL. New markers for kidney disease. Clin Chem 2002; 48(9): 1375-6.
- 31 Moran SM, Myers BD. Course of acute renal failure studied by a model of creatinine kinetics. Kidney Int 1985; 27(6): 928-37.
- 32 Johnson RJ, Freehally J (eds). Comprehensive Clinical Nephrology, Edinburgh Mosby 2003; 27-32.
- 33 Laterza OF, Price CP, Scott MG. Cystatin C: an improved estimator of glomerular filtration rate ? Clin Chem 48; 5: 699-707.
- 34 Manjunath G, Sarnak MJ, Levey AS. Prediction equations to estimate glomerular filtration rate: an update Curr Opin Nephrol Hypertens 2001; 785-92
- 35 White SL, Polkinghorne KR, Atkins RC, Chadban SJ. Comparison of the prevalence and mortality risk of CKD in Australia using the CKD Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) and Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) Study GFR estimating equations: the AusDiab (Australian Diabetes, Obesity and Lifestyle) Study. Am J Kidney Dis 2010; 55(4): 660-70.
- 36 MacIsaac RJ, Tsalamandris C, Thomas MC, Premaratne E, Panagiotopoulos S, Smith TJ, et al. Estimating glomerular filtration rate in diabetes: a comparison of cystatin-C- and creatinine-based methods. Diabetologia 2006; 49: 1686-9.

- 37 Levey AS, Greene T, Beck GJ, Caggiula AW, Kusek JW, Hunsicker LG, et al. 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.
- 38 Levey AS, Stevens LA. A New Equation to Estimate Glomerular Filtration Rate. Ann Intern Med 2009; 150: 604-12.
- 39 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.
- 40 Piepsz A, Pintelon H, Ham HR. Estimation of normal chromium-51 EDTA clearance in children. Eur J Nucl Med 1994; 21: 12-6.
- 41 Brochner-Mortensen J. Current status on Assessment and Measurement of GFR. Clin Physiol 1985; 5: 1-17.
- 42 Akaoglu E, Süleymanlar G. Kronik böbrek yetmezliği. In: İliçin G, Ünal S, Biberoglu K, Akalın S ve Süleymanlar G (Eds). Temel İç Hastalıkları Cilt 1, Ankara Güneş Kitabevi 1996; 769-76.
- 43 Lewey AS, Eckardt KU, Isukamoto Y, Levin A. Definition and classification of chronic kidney disease: A position statement from Kidney Improving Global Outcomes (KDIGO). Kidney International 2005; 67: 2089-100.
- 44 Danovitch GM. Böbrek Nakli El Kitabı. Tuncay Karpuzoğlu, çeviri editörü. Üçüncü baskı. Ankara Güneş Kitabevi 2003; 1-16, 17-38, 62, 110, 163-81, 290-312.
- 45 Reilly RF, Perazella MA. Chronic kidney disease: a new approach to an old problem. Conn Med 2002; 66: 579-83.
- 46 William L, Henrich MD. Principles And Practice Of Dialysis. 2nd ed. Philadelphia: Wolter Kluwer Company 1999; 180-234.
- 47 Matas AJ, Gillingham KJ, Humar A, Kandaswaswamy R, Sutherland DER, Payne WD, et al. 2202 kidney transplant recipients with 10 years of graft function: what happens next? Am J Transplant 2008; 8: 2410-9.
- 48 Morris PJ. A medical miracle of the 20th century. N Engl J Med 2004; 351: 2678-80
- 49 Haberal M, Emiroğlu R, Dalgıç A, Karakaylı H, Moray G, Bilgin N. The impact of cyclosporine on the development of immunosuppressive therapy. Transplant Proc 2004; 36: 143-7.
- 50 Nane İ. Renal Transplantasyon Öncesinde Alıcı ve Verici Adaylarının Değerlendirilmesi. Klinik Gelişim 2008; 21: 201-6.
- 51 Chandreker A. Transplantation immunobiology. Brenner 2004.
- 52 Kasiske BL. The evaluation of renal transplant candidates: clinical practice guidelines. Patient Care and Education Committee of the American Society of Transplant Physicians. J Am Soc Nephrol 1995; 6(1): 1-34.
- 53 Susal C and Opelz G. Options for immunologic support of renal transplantation through the HLA and immunology laboratories. Am J Transplant 2007; 7(6): 1450-6.
- 54 Braun WE. Renal transplantation: basic concepts and evolution of therapy. J Clin Apher 2003; 18: 141-52.
- 55 Delves PJ, Roitt IM. The immune system. First of two parts. N Engl J Med 2000; 343(1): 37-49.

- 56 Singh N, Pirsch J, Samaniego M. Antibody-mediated rejection: treatment alternatives and outcomes. *Transplant Rev* 2009; 23: 34-6.
- 57 Mauiyyedi S, Crespo M, Collins AB. Acute humoral rejection in kidney transplantation: II. Morphology, immunopathology and pathologic classification. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 779-87.
- 58 Feucht HE. Significance of donor-specific antibodies in acute rejection. *Transplant Proc* 2005; 14: 592-8.
- 59 Hassanain M, Tchervenkov JI, Cantarovich M, Metrakos P, Paraskevas S, Keith D, et al. Recovery of graft function early posttransplant determines long-term graft survival in deceased donor renal transplants. *Transplant Proc* 2009; 41(1): 124-6.
- 60 Gaston RS. Maintenance immunosuppression in the renal transplant patient: An overview. *Am J Kidney Dis* 2001; 38: 25-35.
- 61 Denton MD, Magee CC, Sayegh MH. Immunosuppressive strategies in transplantation. *Lancet* 1999; 353: 1083-91.
- 62 Vincenti F, Jensik SC, Filo RS, Miller J, Pirsch J. A long-term comparison of tacrolimus (FK506) and cyclosporine in kidney transplantation: evidence for improved allograft survival at five years. *Transplantation* 2002; 73: 775-82.
- 63 Gaston RS. Current and evolving immunosuppressive regimens in kidney transplantation. *Am J Kidney Dis* 2006; 47(4 Suppl 2): 3-21.
- 64 Davies NM. Gastrointestinal side effects of mycophenolic acid in renal transplant patients: a reappraisal. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22(9): 2440-8.
- 65 Ojo AO. Mycophenolate mofetil reduces late renal allograft loss independent of acute rejection. *Transplantation* 2000; 69(11): 2405-9.
- 66 Srinivas TR. The impact of mycophenolate mofetil on long-term outcomes in kidney transplantation. *Transplantation* 2005; 80(2 Suppl): 211-20.
- 67 Morales JM. Immunosuppressive treatment and progression of histologic lesions in kidney allografts. *Kidney Int Suppl* 2005; 99: 124-30.
- 68 Podder H, Stepkowski SM, Napoli KL, Clark J, Verani RR, Chou TC ve ark. Pharmacokinetic interactions augment toxicities of sirolimus/cyclosporine combinations. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 1059-71.
- 69 Pascual J. Everolimus in clinical practice-renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 8-23.
- 70 Hardinger KL. Rabbit antithymocyte globulin induction therapy in adult renal transplantation. *Pharmacotherapy* 2006; 26(12): 1771-83.
- 71 Al-Uzri AY, Seltz B, Yorgin PD, Spier CM, Andreoni K. Successful renal transplantation outcome after intravenous gamma-globulin treatment of a highly sensitized pediatric recipient. *Pediatr Transplant* 2002; 6: 161-5.
- 72 Danovitch GM. Immunosuppressive medications for renal transplantation: a multiple choice question. *Kidney Int* 2001; 59(1): 388-402.
- 73 Kapic E, Becic F, Kusturica J. Basiliximab, mechanism of action and pharmacological properties. *Med Arh* 2004; 58(6): 373-6.
- 74 Grubb AO. Cystatin C for GFR. *Adr Clin Chem* 2001; 35: 53-9.
- 75 Grubb A, Löfberg H. Human γ -trace, a basic microprotein: Amino acid sequence and presence in the adenohypophysis. *Proc Natl Acad Sci* 1982; 79: 3024.

- 76 Grubb A. Diagnostic value of analysis of cystatin C and protein HC in biological fluids. *Clinical Nephrology* 1992; 38: 20-7.
- 77 Jarvinen, M. Purification and some characteristics of the human epidermal SHprotease inhibitor. *J Invest Dermatol* 1978; 72: 114-8.
- 78 Abrahamson M, Barrett AJ, Salvesen G. Isolation of six cysteine proteinase inhibitors from human urine. *J Biol Chem* 1986; 261: 11282-9
- 79 Kartasova T, Cornelissen BJC, Belt P. Effects of UV, 4NQO and TPA on gene expression in cultured human epidermal keratinocytes. *Nucleic Acid Res* 1987; 15: 5945-62.
- 80 Abrahamson M, Alvarez-Fernandez M, Nathanson CM. Cystatins. *Biochem Soc Symp* 2003; 70: 179-99
- 81 Abrahamson M, Olafsson I, Palsdottir A. Structure and expression of the human cystatin C gene. *Biochem J* 1990; 268: 87.
- 82 Evangelopoulos AA, Vallianou NG, Bountziouka V, Katsagoni C, Bathrellou E, Vogiatzakis ED, et al. Association between serum cystatin C, monocytes and other inflammatory markers. *Intern Med J* 2011 Apr 6. doi: 10.1111/j.1445-5994.2011.02500.x.
- 83 Löfberg H, Grubb A. Quantitation of γ -trace in human biological fluids: Indications for production in the central nervous system. *Scand J Clin Lab Invest* 1979; 39: 619-26.
- 84 Erlandsen EJ, Randers E, Kristensen JH. Evaluation of the N Latex Cystatin C assay on the Dade Behring Nephelometer II system. *Scand J Clin Lab Invest* 1999; 59: 1-8.
- 85 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: 217–23.
- 86 Marwyne MN, Loo CY, Halim AG, Norella K, Sulaiman T, Zaleha MI. Estimation of glomerular filtration rate using serum cystatin C in overweight and obese subjects. *Med J Malaysia* 2011; 66(4): 313-7.
- 87 Coll E, Botey A, Alvarez L. Serum cystatin C as a new marker for noninvasive estimation of glomerular filtration rate and as a marker for early renal impairment. *American Journal of Kidney Diseases* 2000; 36(1): 29-34.
- 88 Risch L, Blumberg A, Huber AR. Assessment of renal functions in renal transplant patients using cystatin C. A comparison to other renal functions markers and estimates. *Renal Failure* 2001; 23(3-4): 439-48.
- 89 Swan SK. The search continues-an ideal marker of GFR. *Clin Chem* 1997; 43: 6.
- 90 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 Invest* 1985; 45: 97-101.
- 91 Randers E, Krue S, Erlandsen EJ. Serum cystatin C as an endogen marker of renal functions – a review. *Clin Chem Lab Med* 1999; 37(4): 389-95.
- 92 Herget-Rosenthal S, Pietruck F, Volbracht L. Serum cystatin C a superior marker of rapidly reduced glomerular filtration after uninnephrectomy in kidney donors compared to creatinine. *Clin Nephrol* 2005; 64(1): 41-6.
- 93 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.
- 94 Hariharan S, Kasiske B, Matas A. Surrogate markers for long-term renal allograft survival. *Am J Transplant* 2004; 4(7): 1179-83.

- 95 Liu X, Zeng B, Xu J. Alteration of cystatin C in cerebrospinal fluid of patients with sciatica revealed by proteomical approach. *Saudi Med J* 2005; 26(11): 1699-704.
- 96 Jovanovic D, Krstivojevic P, Obradovic I. Cystatin C as a measure of glomerular filtration in patients with kidney transplants. *Srp Arh Celok Lek (Serbian)* 2003; 131(5-6): 211-4.
- 97 Koenig W, Twardella D, Brenner H, Rathenbacher D. Plasma Concentrations of cystatin C in patients with coronary heart disease and risk for secondary cardiovascular events: more than simply a marker of glomerular filtration rate. *Clin Chem* 2005; 51(12): 321-7.
- 98 Tenstad O, Roald AB, Grubb A, et al. Renal handling of radiolabelled human cystatin C in the rat. *Scand J Clin Lab Invest* 1996; 56: 409-14.
- 99 Jacobsson B, Lignell H, Bergerheim UR. Transthyretin and cystatin C are catabolized in proximal tubular epithelial cells and the proteins are not useful as markers for renal cell carcinoma. *Histopathology* 1995; 26: 559-64.
- 100 Jaisuresh K, Sharma RK, Mehrotra S, Kaul A, Badauria DS, Gupta A, et al. Cystatin C as a marker of glomerular filtration rate in voluntary kidney donors. *Exp Clin Transplant* 2012; 10(1): 14-7.
- 101 Bricon T, Thervet E, Froissart M, Benlakehal M, Bousquet B, Legendre C, Erlich D. 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.
- 102 Risch L, Blumberg A, Huber A. Rapid and accurate assessment of glomerular filtration rate in patients with renal transplants using serum cystatin C. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 1991-6.
- 103 Kyhse-Andersen J, Schmidt C, Nordin G, et al. Serum cystatin C, determined by a rapid, automated particle-enhanced turbidimetric method, is a better marker than serum creatinine for glomerular filtration rate. *Clin Chem* 1994; 40: 1921-6.
- 104 Finney H, Newman DJ, Gruber W, et al. Initial evaluation of cystatin C measurement by particle-enhanced immunonephelometry on the Behring nephelometer systems (BNA, BN II). *Clin Chem* 1997; 43: 1016-22.
- 105 Wagner D, Kniepeiss D, Stiegler P, Zitta S, Bradatsch A, Robatscher M, et al. The assessment of GFR after orthotopic liver transplantation using cystatin C and creatinine-based equations. *Transpl Int* 2012 Feb 28. doi: 10.1111/j.1432-2277.2012.01449.x
- 106 Zahran A, Qureshi M, Shoker A. Comparison between creatinine and cystatin C-based GFR equations in renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22(9): 2659-68. Epub 2007 Apr 30.
- 107 Habif S. İnflamatuvar Yanıtta Akut Faz Proteinleri. *İzmir Atatürk Eğitim Hastanesi Tıp Dergisi* 2005; 43(2): 155-65.
- 108 Szalai A, Agrawal A, Greenough TJ, Volanakis JE. C-reactive protein: structural biology and host defense function. *Clin Chem Lab Med* 1999; 37(3): 265
- 109 Lagrand WK, Visser CA, Hermens WT, Niessen HWM, Verheugt FWA, Wolbink GJ, et al. C-reactive protein as a cardiovascular risk factor. More than an epiphenomenon. *Circulation* 1999; 100: 96.
- 110 Gabay C, Kushner I. Acute phase proteins and other systemic responses to inflammation. *NEJM* 1999; 340(6): 448.
- 111 Mold C, Gewurz H, Duclos TW. Regulation of complement activation by C-reactive protein. *Immunopharmacology* 1999; 42(1-3): 23.

- 112 Whicher J, Biasucci L, Rifai N. Inflammation, the acute phase response and atherosclerosis. *Clin Chem Lab Med* 1999; 37(5): 495.
- 113 Sarraf P, Frederich RC, Turner EM. Multiple cytokines and acute inflammation raise mouse leptin levels potential role in inflammatory anorexia. *J Exp Med* 1997; 185: 171-5.9.
- 114 Zouki C, Beauehamp M, Baron C, Filep JG. Prevention of in vitro neutrophil adhesion to endothelial cells through shedding of L-selectin by C-reactive protein and peptides derived from C-reactive protein. *J Clin Invest* 1997; 100: 522-9.
- 115 Ridker PM, Rifai N, Pfeffer MA, Sacks FM, Moye LA, Goldman S et al. Inflammation, pravastatin and risk of coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *Circulation* 1998; 98: 839
- 116 Bolton CH, Downs LG, Victory JG. Endothelial dysfunction in chronic renal failure: roles of lipoprotein oxidation and pro-inflammatory cytokines. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 1189-97.
- 117 Mezzano D, Pais EO, Aranda E. Inflammation, not hyperhomocysteinemia, is related to oxidative stress and hemostatic and endothelial dysfunction in uremia. *Kidney Int* 2001; 60: 1844-50.
- 118 Papayianni A, Alexopoulos E, Giamalis P. Circulating levels of ICAM-1, VCAM-1, and MCP-1 are increased in haemodialysis patients: association with inflammation, dyslipidaemia, and vascular events. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 435-41.
- 119 Shlipak MG, Fried LF, Crump C. Elevations of inflammatory and procoagulant biomarkers in elderly persons with renal insufficiency. *Circulation* 2003; 107: 87-92.
- 120 Perez RV, Brown DJ, Katznelson SA, Dubin JA, Müller HG, Chang T, et al. Pretransplant systemic inflammation and acute rejection after renal transplantation. *Transplantation* 2000; 69(5): 869-74.
- 121 Fink JC, Onuigbo MA, Blahut SA, Christenson RH, Mann D, Bartlett ST, Weir MR. Pretransplant serum C-reactive protein and the risk of chronic allograft nephropathy in renal transplant recipients: a pilot case-control study. *Am J Kidney Dis* 2002; 39(5): 1096-101.
- 122 Varagunam M, Finney H, Trevitt R, Sharples E, McCloskey DJ, Sinnott PJ, Raftery MJ, Yaqoob MM. Pretransplantation levels of C-reactive protein predict all-cause and cardiovascular mortality, but not graft outcome, in kidney transplant recipients. *Am J Kidney Dis* 2004; 43(3): 502-7.
- 123 Roshdy A, El-Khatib MM, Rizk MN, El-Shehaby AM. CRP and acute renal rejection: a marker to the point. *Int Urol Nephrol* 2012 Jan 3.
- 124 Bradley JR. TNF-mediated inflammatory disease. *Journal of Pathology* 2008; 214: 149-60.
- 125 Popa C, Netea MG, van Riel PL, van der Meer JW, Stalenhoef AF. The role of TNF-alpha in chronic inflammatory conditions, intermediary metabolism, and cardiovascular risk. *Journal of Lipid Research* 2007; 48: 751-62.
- 126 Tracey D, Klareskog L, Sasso EH, Salfeld JG, Tak, PP. Tumor necrosis factor antagonist mechanisms of action: a comprehensive review. *Pharmacology Therapeutics* 2008; 117: 244-79.
- 127 Bouwmeester T, Bauch A, Ruffner H, Angrand PO, Bergamini G, et al. A physical and functional map of the human TNF-alpha/NFkappa B signal transduction pathway. *Nature Cell Biology* 2004; 6: 97-105.
- 128 Simmonds RE, Foxwell BM. Signalling, inflammation and arthritis: NF-kappaB and its relevance to arthritis and inflammation. *Rheumatology* 2008; 47: 584-90.

- 129 Lundberg IE. The role of cytokines, chemokines, and adhesion molecules in the pathogenesis of idiopathic inflammatory myopathies. *Current Rheumatology Reports* 2000; 2: 216-24).
- 130 Daniel D, Wilson NS. Tumor necrosis factor: renaissance as a cancer therapeutic? *Current Cancer Drug Targets* 2008; 8: 124-31.
- 131 Tonelli M, Sacks F, Pfeffer M, Jhangri GS, Curhan G. Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Trial Investigators. Biomarkers of inflammation and progression of chronic kidney disease. *Kidney Int* 2005; 68(1): 237-45.
- 132 Brockhaus M, Bar-Khayim Y, Gurwicz S, Frensdorff A, Haran N. Plasma tumor necrosis factor soluble receptors in chronic renal failure. *Kidney Int* 1992; 42(3): 663-7.
- 133 Sancho A, Pastor MC, Bayés B, Sánchez A, Morales-Indiano C, Doladé M, Romero R, Lauzurica R. Posttransplant inflammation associated with onset of chronic kidney disease. *Transplant Proc* 2010; 42(8): 2896-8.
- 134 Krzanowski M, Stompór T, Kuśnierz-Cabala B, Ignacak E, Sułowicz W, Naskalski JW. [Analysis of selected inflammatory markers in patients with stable renal graft (RTx) 36 months after transplantation] *Przegl Lek* 2006; 63(8): 597-601.
- 135 Halwachs G, Tiran A, Reisinger EC, Zach R, Sabin K, Fölsch B, et al. Serum levels of the soluble receptor for tumor necrosis factor in patients with renal disease. *Clin Investig* 1994; 72(6): 473-6.
- 136 Leslie JA, Rink RC, Meldrum KK. The Role of Interleukin-18 in Renal Injury. *Journal of Surgical Research* 2007. Article in press.
- 137 Nakanishi K, Tomohiro Y. Interleukin-18 is a unique cytokine that stimulates both Th1 and Th2 responses depending on its cytokine milieu. *Cytokine and Growth Factor Reviews* 2001; 12: 53-72.
- 138 Gauer S, Sichler O, Obermüller N. IL-18 is expressed in the intercalated cell of human kidney. *Kidney International* 2007; 72: 1081-7.
- 139 Dursun B, Zhibin H, Faubel S. İskemik ABY’de İL-18’in kaynağı makrofajlardır. Sözlü sunum No: 11. 24. Ulusal Nefroloji, Hipertansiyon, Diyaliz ve Transplantasyon Kongresi. Kasım 2007.
- 140 Melnikov VY, Ecker T, Fantuzzi G. Impaired IL-18 processing protects caspase-1-deficient mice from ischemic acute renal failure. *J Clin Invest* 2001; 107: 1145-52.
- 141 Parikh CR, Abraham E, Marek A. Urine IL-18 is an early diagnostic marker for acute kidney injury and predicts mortality in the intensive care unit. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 3046-52.
- 142 Parikh CR, Jani A, Mishra J. Urine NGAL and IL-18 are Predictive Biomarkers for Delayed Graft Function Following Kidney Transplantation. *American Journal of Transplantation* 2006; 6: 1639-45.
- 143 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. *Xi Bao Yu Fen Zi Mian Yi Xue Za Zhi Chinese* 2008; 24(11): 1082-3.
- 144 Hirano T. The biology of interleukin-6. *Chem Immunol* 1992; 51: 153-80.
- 145 Abbas AK, Lichtman AH, Pober JS. Cytokines. *Cellular and Molecular Immunology* Philadelphia: WB Saunders Company 1994; 240-61.
- 146 Woodrofe MN, Cuzner ML. Cytokine mRNA expression in inflammatory MS lesions, detection by non-radioactive in situ hybridization. *Cytokine* 1993; 5(6): 583-8.

- 147 Licinio L, Kling M, Hauser P. Cytokines and brain function: relevance of interferon induced mood and cognitive changes. *Semin Oncol* 1998; 25: 30-8.
- 148 Akira S, Taga T, Kishimoto T. Interleukin-6 in biology and medicine. *Adv Immunol* 1993; 54: 1-78.
- 149 Kishimoto T. The biology of IL-6. *Blood* 1989; 74: 1-10.
- 150 Önder F, Keskin E. İnterlökinlerin biyolojik etkileri. *Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Dergisi* 2006; 9(1): 127-38.
- 151 Ringheim GE, Burgher KL, Heroux JA. Interleukin-6 mRNA statement by cortical neurons in culture: evidence for neuronal sources of intereukin-6 production in the brain. *J Neuro Immunol* 1995; 63: 113-23.
- 152 Lindmark E, Diderholm E, Wallentin L, Siegbahn A. Relationship between interleukin-6 and mortality patients with unstable coronary artery disease: effects of an early invasive or noninvasive strategy. *JAMA* 2001; 286: 2107-113.
- 153 Dahle DO, Mjøen G, Oqvist B, Scharnagl H, Weihrauch G, Grammer T, et al. Inflammation-associated graft loss in renal transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26(11): 3756-61. Epub 2011 Apr 21.
- 154 Berber I, Yiğit B, Işıtmangil G, Tellioglu G, Ozgezer T, Gülle S, et al. Evaluation of pretransplant serum cytokine levels in renal transplant recipients. *Transplant Proc* 2008; 40(1): 92-3.
- 155 De Serres SA, Mfarrej BG, Grafals M, Riella LV, Magee CN, Yeung MY, Dyer C, et al. Derivation and validation of a cytokine-based assay to screen for acute rejection in renal transplant recipients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012; 7(6): 1018-25. Epub 2012 Apr 12.
- 156 Yang B, Zahang L, Turley EA. Identification of two hyaluronan binding domains in the hyluronon reseoptor RHAMM. *J Biol Chem* 1993; 268: 8617-23.
- 157 Patarroyo M. Leukocyte adhesion in host defense and tissue injury. *Clin Immunol Immunopathol* 1991; 60: 333-6.
- 158 Wilson GA. *Cell Adhesion Molecules Fundamental Facts*, R&D Systems, 1996.
- 159 Dustin ML, Rothlein R, Bhan AK, Dinarello CA, Springer TA. Induction by IL 1 and interferon-gamma: tissue distribution, biochemistry, and function of a natural adherence molecule (ICAM-1). *J Immunol* 1986; 137: 245-54.
- 160 Feldman M. Intercellular adhesion molecules. In: Roitt I, Brastaff J, Male D, eds. *Immunology*, Barselona, Mosby 1996; 143-5.
- 161 Crockard AD, Boylan MT. Corticosteroids Effects on Neutrophil Adhesion Molecules. *Int J Clin Laboratuvar Res* 1998; 28: 110-5.
- 162 Tanaka S, Sakata Y, Morimoto K, Tambe Y, Watanabe Y, Honda G, et al. Influence of naturel and synthetic compounds on cell surface expression of cell adhesion molecules, ICAM-1 and VCAM-. *Planta Med* 67. 2001.
- 163 Bonomini M, Reale M, Santarelli P, Stuard S, Settefrati N, Albertazzi A. Serum levels of soluble adhesion molecules in chronic renal failure and dialysis patients. *Nephron* 1998; 79(4): 399-407.
- 164 Ozaki H, Ishii K, Horivchi H. Combined treatment of TNF and IFN- γ causes redistribution of junctional adhesion molecule in human endothelial cells. *J Immunol* 1999; 163: 553-7.
- 165 Foster CA. VCAM-1 / Alfa 4 integrin adhesion pathway; therapeutic target for allergic inflammatory disorders. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 98: 270-7.

- 166 Blankenberg S, Rupprecht HJ, Bickel C, Peetz D, Hafner G, Tiret L and Meyer J. Circulating cell adhesion molecules and death in patients with coronary artery disease. *Circulation* 2001; 18; 104: 1336-42.
- 167 Reinhold SW, Straub RH, Krüger B, Kaess B, Bergler T, Weingart C, et al. Elevated urinary sVCAM-1, IL6, sIL6R and TNFR1 concentrations indicate acute kidney transplant rejection in the first 2 weeks after transplantation. *Cytokine*. 2012 Mar;57(3):379-88. Epub 2011 Dec 30.
- 168 Lederer SR, Friedrich N, Regenbogen C, Getto R, Toepfer M, Sitter T. Non-invasive monitoring of renal transplant recipients: urinary excretion of soluble adhesion molecules and of the complement-split product C4d. *Nephron Clin Pract* 2003; 94(1): 19-26.
- 169 Hall IE, Koyner JL, Doshi MD, Marcus RJ, Parikh CR. Urine cystatin C as a biomarker of proximal tubular function immediately after kidney transplantation. *Am J Nephrol* 2011; 33(5): 407-13.
- 170 Nadir I, Topçu S, Gültekin F, Yöner Ö. Kronik böbrek yetmezliğinde etyolojik değerlendirme. *Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2002; 24(2): 62-4.
- 171 Lysaght MJ. Maintenance dialysis population dynamics: current trends and longterm implications. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 37-40.
- 172 Ersoy A, İlkaya S, Kar S, Ereğ M, Şenol E, Vuruşkan H. Preemptif ve non-preemptif renal transplant alıcılarının sonuçlarının karşılaştırılması. *Uludağ Tıp Fakültesi Dergisi* 2006; 32: 83-6.
- 173 Geramizadeh B, Azarpira N, Ayatollahi M, Rais-Jalali GA, Aghdai M, Yaghoobi R, et al. Value of serum cystatin C as a marker of renal function in the early post kidney transplant period. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2009; 20(6): 1015-7.
- 174 Szwarc I, Garrigue V, Delmas S, Deleuze S, Chong G, Mourad G. Delayed graft function: a frequent but still unsolved problem in renal transplantation. *Nephrol Ther* 2005; 1(6): 325-34. Epub 2005 Nov 16.
- 175 Molls RR, Savransky V, Liu M, Bevans S, Mehta T, Tuder RM, et al. Keratinocyte-derived chemokine is an early biomarker of ischemic acute kidney injury. *Am J Physiol Renal Physiol* 2006; 290(5): 1187-93. Epub 2005 Dec 20.
- 176 Humar A, Johnson EM, Payne WD, Wrenshall L, Sutherland DE, Najarian JS, et al. Effect of initial slow graft function on renal allograft rejection and survival. *Clin Transplant* 1997; 11(6): 623-7.
- 177 Yarlagağda SG, Coca SG, Formica Jr RN, Poggio ED, Parikh Cr. Association between delayed graft function and allograft and patient survival: A systematic review and meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 1039-47.
- 178 Weissenbacher A, Jara M, Ulmer H, Biebl M, Bösmüller C, Schneeberger S, et al. Recipient and donor body mass index as important risk factors for delayed kidney graft function. *Transplantation* 2012; 15; 93(5): 524-9.
- 179 Gore JL, Pham PT, Danovitch GM, Wilkinson AH, Rosenthal JT, Lipshutz GS, Singer JS. Obesity and outcome following renal transplantation. *Am J Transplant* 2006; 6(2): 357-63.)
- 180 Ditunno P, Lucarelli G, Impedovo SV, Spilotros M, Grandaliano G, Selvaggi FP, et al. Obesity in kidney transplantation affects renal function but not graft and patient survival. *Transplant Proc* 2011; 43(1): 367-72.
- 181 Jani A, Polhemus C, Corrigan G, Kwon O, Myers BD, Pavlakis M. Determinants of hypofiltration during acute renal allograft rejection. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13(3): 773-8.

- 182 Blumenfeld JD, Vaughan ED Jr. Renal Physiology Campell's Urology. Pennsylvania, WB Saunders Company 1998; 97-108.
- 183 Atiyeh BA, Dabbagh SS, Gruskin AB. Evaluation of renal function during childhood. *Pediatr Rev* 1996; 17: 175-80.
- 184 Summerville DA, Clinton SP, Treves ST. The use of radiopharmaceuticals in the measurement of glomerular filtration rate: a review. *Nucl Med Ann* 1990; 191-221.
- 185 Levey AS, Bosch JP, Lewis JB. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. *Ann Intern Med* 1999; 130: 461-70.
- 186 Wright JG, Boddy AV, Highley M. Estimation of glomerular filtration rate in cancer patients. *Br J Cancer* 2001; 84: 452-9.
- 187 Pöge U, Gerhardt T, Bökenkamp A, Stoffel-Wagner B, Klehr HU, Sauerbruch T, Woitas RP. Time Course of Low Molecular Weight Proteins in The Early Kidney Transplantation Period-Influence of Corticosteroids. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 2858-63.
- 188 Lima JR, Salgado JV, Ferreira TC, Oliveira MI, Santos AM, Salgado Filho N. Cystatin C and inflammatory markers in kidney transplant recipients. *Rev Assoc Med Bras* 2011; 57(3): 347-52.
- 189 Liu J. Evaluation of serum cystatin C for diagnosis of acute rejection after renal transplantation. *Transplant Proc* 2012; 44(5): 1250-3.
- 190 Lebkowska U, Malyszko J, Lebkowska A, Koc-Zorawska E, Lebkowski W, Malyszko JS, Kowalewski R. Gacko Neutrophil gelatinase-associated lipocalin and cystatin C could predict renal outcome in patients undergoing kidney allograft transplantation: a prospective study. *M Transplant Proc* 2009; 41(1): 154-7.
- 191 Burkhardt K, Radespiel-Tröger M, Rupperecht HD, Goppelt-Strube M, Riess R, Renders L, et al. An increase in myeloid-related protein serum levels precedes acute renal allograft rejection. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12(9): 1947-57.
- 192 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. *Journal of Clinical Laboratory Analysis* 2012; 26: 295–301
- 193 Le Bricon T, 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: 12; 2243–9.
- 194 Xu H, Lu Y, Teng D, Wang J, Wang L, Li Y. Assessment of glomerular filtration rate in renal transplant patients using serum cystatin C. *Transplant Proc* 2006; 38(7): 2006-8.
- 195 Bölke E, Schieren G, Gripp S, Steinbach G, Peiper M, Orth K. Cystatin C - a fast and reliable biomarker for glomerular filtration rate in head and neck cancer patients. *Strahlenther Onkol* 2011; 187(3): 191-201.
- 196 Premaratne E, Panagiotopoulos S, Smith TJ, Poon A, Jenkins MA, Ratnaike SI, et al. Jerums Estimating glomerular filtration rate in diabetes: a comparison of cystatin-C- and creatinine-based methods. *Diabetologia* 2006; 49: 1686–9.
- 197 Pei XH, He J, Liu Q, Zhu B, Bao LH, Yan CJ, et al. Evaluation of serum creatinine- and cystatin C-based equations for the estimation of glomerular filtration rate in a Chinese population. *Scand J Urol Nephrol* 2012; 46(3): 223-31. Epub 2012 Mar 1.
- 198 Rothenbacher D, Klenk J, Denking M, Karakas M, Nikolaus T, Peter R, Koenig W. Prevalence and determinants of chronic kidney disease in community-dwelling elderly by various estimating equations. *BMC Public Health* 2012; 12(1): 343.

- 199 Öztürk G, Sırmalı R, Giniş Z, Yalçındağ A, Delibaş N. Comparison Of Glomerular Filtration Rate Which Calculated Three Different Formulae In Type 2 Diabetic Patients. *Bozok Tıp Derg* 2011; 3: 1-6.
- 200 Savaj S, Shoushtarizadeh T, Abbasi MA, Razavimanesh SH, Ghods AJ. Estimation of glomerular filtration rate with creatinine-based versus cystatin C-based equations in kidney transplant recipients. *Iran J Kidney Dis* 2009; 3(4): 234-8.
- 201 Isaac E, Hall Jay L, Koynar Mona D, Doshi Richard J, Marcus Chirag R, Parikh a Urine Cystatin C as a Biomarker of Proximal Tubular Function Immediately after Kidney Transplantation. *Am J Nephrol* 2011; 33: 407–13.
- 202 Krishnamurthy N, Arumugasamy K, Anand U, Anand CV, Aruna V, Venu G. Serum cystatin C levels in renal transplant recipients. *Indian J Clin Biochem* 2011; 26(2): 120-4. Epub 2010 Nov 19.
- 203 Reek C, Conrad S, Huland H. The role of C-reactive protein in graft dysfunction after renal transplantation. *J Urol* 1999; 161(5): 1463-6.
- 204 Reek C, Conrad S, Tenschert W, Huland H. Do serum C-reactive protein measurements help to discriminate episodes of renal dysfunction in patients after renal transplantation? *Clin Chim Acta* 2001; 310(1): 57-61.
- 205 Esposito C, Grosjean F, Torreggiani M, Maggi N, Esposito V, Migotto C. Increased asymmetric dimethylarginine serum levels are associated with acute rejection in kidney transplant recipients. *Transplant Proc* 2009; 41(5): 1570-3.
- 206 Teppo AM, Törnroth T, Honkanen E, Grönhagen-Riska C. Elevated serum C-reactive protein associates with deterioration of renal function in transplant recipients. *Clin Nephrol* 2003; 60(4): 248-56.
- 207 Lin J, Hu FB, Rimm EB, Rifai N, Curhan GC. The Association of Serum Lipids and Inflammatory Biomarkers with Renal Function in Men with Type 2 Diabetes Mellitus. *Kidney Int* 2006; 69(2): 336–42.
- 208 Sakamoto K, Arakawa H, Mita S, Ishiko T, Ikei S, Egami H, et al. Elevation of circulating interleukin 6 after surgery: factors influencing the serum level. *Cytokine* 1994; 6(2): 181-6.
- 209 Jawa RS, Anillo S, Huntoon K, Baumann H, Kulaylat M. Interleukin-6 in surgery, trauma, and critical care part II: clinical implications. *J Intensive Care Med* 2011; 26(2): 73-87.
- 210 Yoshimura N, Oka T, Kahan BD. Sequential determinations of serum interleukin 6 levels as an immunodiagnostic tool to differentiate rejection from nephrotoxicity in renal allograft recipients. *Transplantation* 1991; 51(1): 172-6.
- 211 Waiser J, Budde K, Katalinic A, Kuerzdörfer M, Riess R, Neumayer HH. Interleukin-6 expression after renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12(4): 753-9.
- 212 Raasveld MH, Bloemena E, Wilmink JM, Surachno S, Schellekens PT, ten Berge RJ. Interleukin-6 and neopterin in renal transplant recipients: a longitudinal study. *Transpl Int* 1993; 6(2): 89-94.
- 213 Panichi V, Migliori M, De Pietro S, Taccola D, Bianchi AM, Giovannini L, et al. C-reactive protein and interleukin-6 levels are related to renal function in predialytic chronic renal failure. *Nephron* 2002; 91(4): 594-600.
- 214 Giannoudis PV, Hildebrand F, Pape HC. Inflammatory serum markers in patients with multiple trauma. *Review Article* 2004; 86: 313-23.

- 215 Hall IE, Yarlagadda SG, Coca SG, Wang Z, Doshi M, Devarajan P, et al. IL-18 and Urinary NGAL Predict Dialysis and Graft Recovery after Kidney Transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21(1): 189-97. Epub 2009 Sep 17.
- 216 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. *Immunol Lett* 2005; 99(1):30-5. Epub 2005 Feb 26.
- 217 Kim CD, Ryu HM, Choi JY, Choi HJ, 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.
- 218 Donnhoo KK, Shames BD, Harken AH, Meldrum DR. Review article: the role of tumor necrosis factor in renal ischemia-reperfusion injury. *J Urol* 1999; 162: 196-203.
- 219 Azuma H, Nadean K, Takada M, Mackenzie HS, Tilney NL. Cellular and molecular predictors of chronic renal dysfunction after initial ischemia/reperfusion injury of a single kidney. *Transplantation* 1997; 64: 190-7.
- 220 Wiggins MC, Bracher M, Mall A, Hickman R, Robson SC, Kahn D. Tumour necrosis factor levels during acute rejection and acute tubular necrosis in renal transplant recipients. *Transpl Immunol* 2000; 8(3): 211-5.
- 221 Beutler B, Krochin N, Milsark IW, Luedke C, Cerami A. Control of cachectin (tumour necrosis factor) synthesis: mechanisms of endotoxin resistance. *Science* 1986; 232: 977.
- 222 Han J, Thompson P, Beutler B. Dexamethasone and pentoxifylline inhibit endotoxin-induced cachectin/tumour necrosis factor synthesis at separate points in the signaling pathway. *J Exp Med* 1990; 172: 391.
- 223 Dörge SE, Roux-Lombard P, Dayer JM, Koch KM, Frei U, Lonnemann G. Plasma levels of tumor necrosis factor (TNF) and soluble TNF receptors in kidney transplant recipients. *Transplantation* 1994; 58(9): 1000-8.
- 224 Palermo A, Mulè G, Vadalà A, Vaccaro F, Guarneri M, Arsena R, et al. Relationship of transforming growth factor-beta(1) with tumour necrosis factor-alpha and endothelial activation in patients with stable renal transplantation. *Nephrology (Carlton)* 2008; 13(2): 164-70.
- 225 Cottone S, Palermo A, Vaccaro F, Vadala A, Buscemi B, Cerasola G. Oxidative stress and inflammation in long-term renal transplanted hypertensives. *Clin Nephrol* 2006; 66(1): 32-8.
- 226 Cueto-Manzano AM, Morales-Buenrostro LE, González-Espinoza L, González-Tableros N, Martín-del-Campo F, Correa-Rotter R, et al. Markers of inflammation before and after renal transplantation. *Transplantation* 2005; 80(1): 47-51.
- 227 Odamaki M, Kato A, Takita T, Furuhashi M, Maruyama Y, Yonemura K, Hishida A. Role of soluble receptors for tumor necrosis factor alpha in the development of hypoalbuminemia in hemodialysis patients. *Am J Nephrol* 2002; 22(1): 73-80.
- 228 Kato A, Odamaki M, Maruyama Y, Hishida A. Association between circulating leptin and soluble receptors for tumor necrosis factor-alpha in hemodialysis patients. *Clin Nephrol* 2001; 56(5): 370-7.
- 229 Lambert C, Berthoux P, Vindimian M, Hacini J, Berthoux F. Natural serum TNF antagonists in end-stage renal failure and following renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 1994; 9(12): 1791-6.

- 230 Diller R, Winde G, Kötting S, Senninger N, Dietl KH, Spiegel HU. sTNF-RII: is it useful for the early diagnosis of rejection and for prognosis after renal transplantation? *Transpl Int* 2002; 15(7):335-40. Epub 2002 May 16.
- 231 Keil M, Pec MK, Schenn G, Grünberger T, Kramer G, Függer R, et al. Value of serum soluble tumour necrosis factor concentrations in the diagnosis and prognosis of renal graft rejection. *Nephrol Dial Transplant* 1994; 9(7): 815-9.
- 232 Lin J, Hu FB, Mantzoros C, Curhan GC. Lipid and inflammatory biomarkers and kidney function decline in type 2 diabetes. *Diabetologia* 2010; 53(2):263-7. Epub 2009 Nov 18.
- 233 Bemelmans MH, Gouma DJ, Buurman WA. Tissue distribution and clearance of soluble murine TNF receptors in mice. *Cytokine* 1994; 6: 608–15.
- 234 Kas-Deelen AM, Harmsen MC, De Maar EF, Oost-Kort WW, Tervaert JW, Van Der Meer J, et al. Acute rejection before cytomegalovirus infection enhances von Willebrand factor and soluble VCAM-1 in blood. *Kidney Int* 2000; 58(6): 2533-42.
- 235 Teppo AM, von Willebrand E, Honkanen E, Ahonen J, Grönhagen-Riska C. Soluble intercellular adhesion molecule-1 (sICAM-1) after kidney transplantation: the origin and role of urinary sICAM-1? *Transplantation* 2001; 71(8): 1113-9.
- 236 Alcalde G, Merino J, Sanz S, Zubimendi JA, Ruiz JC, Torrijos J, et al. Circulating adhesion molecules during kidney allograft rejection. *Transplantation* 1995; 59(12): 1695-9.
- 237 Rouschop KM, Roelofs JJ, Rowshani AT, Leemans JC, van der Poll T, Ten Berge IJ, et al. Pre-transplant plasma and cellular levels of CD44 correlate with acute renal allograft rejection. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20(10): 2248-54.
- 238 Boratyńska M, Karbowska A, Klinger M. The effect of hyperuricemia on endothelial biomarkers and renal function in kidney allograft recipients. *Transplant Proc* 2010; 42(10): 4074-7.