



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

**RENAL TRANSPLANTASYON SONRASINDA
GREFT FONKSİYONUN ÖNGÖRÜLMESİNDE
HÜCRE SİKLUSU BİYOBELİRTEÇLERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Nurullah ÖZSARI

Antalya, 2022



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

**RENAL TRANSPLANTASYON SONRASINDA
GREFT FONKSİYONUN ÖNGÖRÜLMESİNDE
HÜCRE SİKLUSU BİYOBELİRTEÇLERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Nurullah ÖZSARI

Tez Danışmanı: Prof. Dr. S. Halide AKBAŞ

“Kaynak gösterilerek tezimden yararlanılabilir”

Antalya, 2022

Bu çalışma, Akdeniz Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından TTU-2020-5454 numaralı proje no ile desteklenmiştir.

TEŞEKKÜR

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı'ndaki uzmanlık eğitimim süresince yardımlarını ve desteklerini esirgemeyen, tezimin planlanması, projelendirilmesi ve sonuçlarının değerlendirilmesinde bilgi ve tecrübeleri ile katkıda bulunan, Anabilim Dalı Başkanımız ve tez danışmanım değerli hocam Sayın Prof. Dr. S. Halide AKBAŞ'a,

Uzmanlık eğitimim süresince, öğrenimime katkıda bulunan Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı'ndaki tüm değerli hocalarıma,

Tez çalışmalarım boyunca, klinik değerlendirmeler konusunda bilgi ve tecrübelerini paylaşan, yardımlarını esirgemeyen Nefroloji Bilim Dalı öğretim üyesi Doç. Dr. Vural Taner YILMAZ'a

Eğitimim süresince birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm asistan arkadaşlarıma,

Çalışmalarımda emeği geçen tüm Merkez Laboratuvarı ve Nefroloji Bilim Dalı Organ Nakli Ünitesi çalışanlarına,

En içten teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
Simgeler ve Kısaltmalar Dizini	v
Tablolar Dizini	vii
Şekiller Dizini	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Böbreğin Yapısı ve Fonksiyonları	4
2.1.1. Böbreğin Anatomik Yapısı ve Kanlanması	4
2.1.2. Nefronun Yapısı ve Fizyolojisi	6
2.1.3. Böbreğin Fonksiyonları	10
2.2. Böbrek Fonksiyonlarının Değerlendirilmesi	14
2.2.1. Tübüler Fonksiyon Testleri	14
2.2.2. Glomerüler Fonksiyon Testleri	15
2.3. Böbrek Yetmezliği	22
2.3.1. Akut Böbrek Hasarı	22
2.3.2. Kronik Böbrek Hastalığı	23
2.4. Son Dönem Böbrek Hastalığı Tedavi Yöntemleri	24
2.4.1. Hemodiyaliz	29
2.4.2. Periton Diyalizi	29
2.4.3. Renal Transplantasyon	30
2.5. Renal Transplantasyon İmmünolojisi	34
2.6. Renal Transplantasyonda İmmünsüpresif Tedavi	36
2.6.1. İndüksiyon Tedavisi	37
2.6.2. İdame Tedavi	38
2.7. Renal Transplant Alıcılarında Greft Fonksiyonunun Değerlendirilmesi	39
2.7.1. Patolojik Değerlendirme	39
2.7.2. Görüntüleme Yöntemleri ile Değerlendirme	40
2.7.3. Biyokimyasal Değerlendirme	40
3. GEREÇ VE YÖNTEM	54

3.1. Hasta Seçimi	54
3.2. Laboratuvar Çalışmaları	54
3.2.1. Örneklerin Toplanması ve Saklanması	54
3.2.2. Kullanılan Malzemeler	55
3.2.3 Kullanılan Cihazlar	56
3.2.4 Ölçüm Yöntemleri	56
3.2.5 İstatistiksel Analiz	61
4. BULGULAR	63
4.1. Hastaların Demografik Verilerinin Değerlendirilmesi	63
4.2. Hastaların Laboratuvar Sonuçlarının Değerlendirilmesi	66
4.3. Hastalara Ait Parametrelerin Korelasyonları	89
4.4. ROC Analizleri	94
5. TARTIŞMA	98
6. SONUÇLAR	111
7. ÖZET	116
8. ABSTRACT	118
9. KAYNAKLAR	120

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ABH	Akut Böbrek Hasarı
ACE	Angiotensin Converting Enzyme
ADH	Antidiüretik Hormon
ALG	Anti-Lenfosit Globulin
ANP	Atrial Natriüretik Peptid
ATG	Anti-Timosit Globulin
AUC	Eğri Altında Kalan Alan
AZA	Azatioprin
BUN	Kan Üre Azotu
CD	Yüzey farklılaşma antijenleri/Cluster of Differentiation
CDK	Siklin Bağımlı Kinaz
C-G	Cockcroft-Gault (C-G)
CKD-EPI	The Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
CRP	C Reaktif Protein
Cr-EDTA	Krom Etilendiamintetraasetik Asit
CsA	Siklosporin A
Da	Dalton
DGF	Gecikmiş Greft Fonksiyonu
DM	Diyabetes Mellitus
DSA	Donör Spesifik Antikor
EGF	Erken greft fonksiyonu
ELISA	Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
FKBP-12	FK506 bağlayıcı protein-12
FK506	Takrolimus
GFH	Glomerüler Filtrasyon Hızı
HD	Hemodiyaliz
HLA	Human Leucocyte Antigen
HT	Hipertansiyon
IGFBP-7	Insulin-like Growth Factor-Binding Protein-7

IL	İnterlökin
IMPDH	İnozin monofosfat dehidrogenaz
IQR	Interquartile Range/Q1-Q3/Çeyrekler Açıklığı
KBH	Kronik Böbrek Hastalığı
kDa	Kilo Dalton
KDIGO	Kidney Disease: Improving Global Outcomes
MDRD	The Modification of Diet in Renal Disease
MFA	Mikofenolik Asit
MHC	Major histocompatibility complex
MMF	Mikofenolat Mofetil
mOsm	miliOsmol
mTOR	Mammalian target of rapamycin
mTORC	Mammalian target of rapamycin complex
NaCl	Sodyum klorür
NFAT	Aktive T hücrelerinin nükleer faktörü
NGAL	Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin
OKT3	Muronomab-CD3
Ort.	Ortalama
PD	Periton Diyalizi
PRA	Panel Reaktif Antikor
ROC	Receiver Operating Characteristic
RRT	Renal replasman tedavileri
SD	Standart Sapma
SDBH	Son Dönem Böbrek Hastalığı
SGF	Yavaş Greft Fonksiyonu
SPSS	Statistical Package for Social Sciences
TIMP-2	Tissue Inhibitor of Metalloproteinase-2
TCR	T Hücre Reseptörü
Tc-DTPA	Teknetyum dietilentriaminpentaasetik asit
TND	Türk Nefroloji Derneği
TNF	Tümör Nekrozis Faktör

TABLOLAR DİZİNİ

<u>Tablo</u>	<u>Sayfa</u>
2.1. Yaş ve cinsiyete göre serum kreatinin ve kreatinin klirensi referans aralıkları	19
2.2. KDIGO kılavuzuna göre KBH tanı kriterleri	24
2.3. GFH göre KBH evreleri	24
2.4. Albüminüri'ye göre KBH sınıflaması	25
2.5. Nedene yönelik KBH sınıflaması	25
2.6. Hemodiyaliz, periton diyalizi ve renal transplantasyon programına ilk kez giren hastaların SDBH etiyoloji sıklıkları	27
2.7. 2020 yılında, renal transplantasyon yapılan hastaların SDBH etiyojisine göre dağılımı	28
2.8. Renal transplantasyon kontraendikasyonları	31
4.1. Çalışmaya Katılan Hastaların SDBH Nedenleri	63
4.2. Çalışmaya Katılan Hastaların Demografik verileri	65
4.3. Hastaların Transplantasyon Sonrası Serum Sonuçları (ortalama $\pm$ SD)	66
4.4. Hastaların Transplantasyon Sonrası Serum Sonuçları [ortanca (Q1-Q3) ve min-max]	67
4.5. Hastaların Transplantasyon Sonrası İdrar Sonuçları (ortalama $\pm$ SD)	70
4.6. Hastaların Transplantasyon Sonrası İdrar Sonuçları (ortalama $\pm$ SEM)	70
4.7. Hastaların Transplantasyon Sonrası İdrar Sonuçları [ortanca (Q1-Q3) ve min-max]	72

4.8.	GFH _{CKD-EPI} <20 ve GFH _{CKD-EPI} ≥20 Gruplarının 1.gün Serum Sonuçları (ort. ± SD)	77
4.9.	GFH _{CKD-EPI} <20 ve GFH _{CKD-EPI} ≥20 Gruplarının 1.gün Serum Sonuçları (ortanca ve min-max)	78
4.10.	GFH _{CKD-EPI} <20 ve GFH _{CKD-EPI} ≥20 Gruplarının 1.gün İdrar Sonuçları (ortalama ± SD)	79
4.11.	GFH _{CKD-EPI} <20 ve GFH _{CKD-EPI} ≥20 Gruplarının 1.gün İdrar Sonuçları (ortalama ± SEM)	79
4.12.	GFH _{CKD-EPI} <20 ve GFH _{CKD-EPI} ≥20 Gruplarının 1.gün İdrar Sonuçları (ortanca ve min-max)	81
4.13.	GFH _{CKD-EPI} <60 ve GFH _{CKD-EPI} ≥60 Gruplarının 7.gün Serum Sonuçları (ort. ± SD)	82
4.14.	GFH _{CKD-EPI} <60 ve GFH _{CKD-EPI} ≥60 Gruplarının 7.gün Serum Sonuçları (ortanca ve min-max)	83
4.15.	GFH _{CKD-EPI} <60 ve GFH _{CKD-EPI} ≥ 60 Gruplarının 7.gün İdrar Sonuçları (ortalama ± SD)	84
4.16.	GFH _{CKD-EPI} <60 ve GFH _{CKD-EPI} ≥ 60 Gruplarının 7.gün İdrar Sonuçları (ortalama ± SEM)	84
4.17.	GFH _{CKD-EPI} <60 ve GFH _{CKD-EPI} ≥60 Gruplarının 7.gün İdrar Sonuçları (ortanca ve min-max)	86
4.18.	Tüm Hastalarda; 1.gün Ölçülen Parametrelere ait Korelasyonlar	89
4.19.	Tüm Hastalarda; 1.gün Ölçülen Parametrelere ait Korelasyonlar	91
4.20.	Tüm hastalarda; Güncel Greft Fonksiyon Biyobelirteçlerinin 1.gün Sonuçlarının Korelasyonları	92
4.21.	Tüm hastalarda; Güncel Greft Fonksiyon Biyobelirteçlerinin 7.gün Sonuçlarının Korelasyonları	93

- 4.22.** Transplantasyon Sonrasında 1.gün $\text{GFH}_{\text{CKD-EPI}} < 20$ (mL/dk/1,73 m²) için ROC Analizi ile Anlamlı Bulunan Parametrelerinin Tanısal Değerleri **94**
- 4.23.** Transplantasyon Sonrasında 7.gün $\text{GFH}_{\text{CKD-EPI}} < 60$ (mL/dk/1,73 m²) için ROC Analizi ile Anlamlı Bulunan Parametrelerinin Tanısal Değerleri **96**



ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Sekil</u>	<u>Sayfa</u>
2.1. Böbreğin anatomik yapısı	5
2.2. Nefronun yapısı	6
2.3. Glomerülün yapısı	8
2.4. Türkiye’de RRT gerektiren SDBH insidansı ve prevalansı	27
2.5. İmmünsüpresif ilaçların etki mekanizmaları	37
2.6. TIMP-2 ve IGFBP-7 Etki Mekanizması	53
4.1. Çalışmaya Katılan Hastaların SDBH Nedenleri (%)	64
4.2. Çalışmaya Katılan Hastaların Renal Transplantasyon Öncesi Tedavileri (%)	64
4.3. Hastaların 1. ve 7. gün Serum Kreatinin Sonuçları	68
4.4. Hastaların 1. ve 7. gün GFH _{CKD-EPI} Sonuçları	68
4.5. Hastaların 1. ve 7. gün Serum BUN Sonuçları	69
4.6. Hastaların 1. ve 7. gün Serum CRP Sonuçları	69
4.7. Hastaların 1. ve 7. gün İdrar Protein Sonuçları	74
4.8. Hastaların 1. ve 7. gün İdrar Protein/Kreatinin Sonuçları	74
4.9. Hastaların 1. ve 7. gün İdrar NGAL Sonuçları	75
4.10. Hastaların 1. ve 7. gün İdrar TIMP-2 Sonuçları	75
4.11. Hastaların 1. ve 7. gün İdrar TIMP-2 x IGFBP-7 Sonuçları	76
4.12. 1. ve 7. Gün Gruplarının Hasta Sayısı (n)	77
4.13. GFH _{CKD-EPI} <60 ve GFH _{CKD-EPI} ≥60 Gruplarının İdrar TIMP-2 Sonuçları	88
4.14. GFH _{CKD-EPI} <60 ve GFH _{CKD-EPI} ≥60 Gruplarının İdrar TIMP-2/osmolalite Sonuçları	88
4.15. GFH _{CKD-EPI} <60 ve GFH _{CKD-EPI} ≥60 Gruplarının İdrar TIMP-2 x IGFBP-7 Sonuçları	89

4.16.	1.gün $GFH_{CKD-EPI} < 20$ (mL/dk/1,73 m ²) için Anlamlı Bulunan Parametrelerin ROC eğrileri	95
4.17.	7.gün $GFH_{CKD-EPI} < 60$ (mL/dk/1,73 m ²) için Anlamlı Bulunan Parametrelerinin ROC eğrileri	97



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kronik böbrek hastalığı (KBH), tüm dünya genelinde insidansı ve prevalansı giderek artış eğiliminde olan, morbiditesi ve mortalitesi yüksek, erken tanı oranı düşük olan ve yaşam kalitesini etkileyen bir halk sağlığı problemidir. KBH, nefron sayılarının ve fonksiyonlarının progresif ve irreversibl azalması sonucu, böbreklerin anatomik ve fonksiyonel yetersizliğidir (1,2). Pek çok etiyolojik nedeni olan ve genellikle son dönem böbrek hastalığı (SDBH) ile sonuçlanan patofizyolojik bir süreçtir. Ülkemizde etiyolojisi belirsiz KBH vakaları dışında en sık KBH nedenleri arasında; diabetes mellitus, hipertansiyon ve glomerülonefrit bulunmaktadır (1).

SDBH, ileri derecede böbrek fonksiyon kaybı veya böbrek hasarı sonucu; üremi bulgularının ve belirtilerinin giderek arttığı ve böbrek dışında birçok sistemin etkilendiği KBH'nin son evresidir. SDBH gelişen hastalarda renal replasman tedavi (RRT) uygulamalarına ihtiyaç duyulur. Renal replasman tedavileri; hemodiyaliz, periton diyalizi ve renal transplantasyondur. Ülkemizde Türk Nefroloji Derneği'nin 2020 yılında yayınladığı rapora göre; en sık uygulanan RRT yöntemi hemodiyaliz (%78,31) olup, bunu sırasıyla renal transplantasyon (%11,56) ve periton diyalizi (%10,13) takip etmektedir (3). Hemodiyaliz ve periton diyalizinde gelişmeler olmasına rağmen, son yıllarda cerrahi tekniklerde, immünsüpresif tedavilerde ve enfeksiyonların kontrolünde sağlanan gelişmeler ile renal transplantasyon, SDBH'nin en seçkin renal replasman tedavisi haline gelmiştir. Diyaliz tedavileri, böbrek fonksiyonlarının %10-15'ini yerine getirirken; renal transplantasyon, böbrek fonksiyonlarının yaklaşık tamamını yerine getirilebilmektedir. Bununla birlikte tüm yaş gruplarında renal transplantasyon, diyaliz tedavilerine göre; hastaların yaşam kalitesini ve beklenen yaşam süresini artırdığı için RRT arasında en iyi seçenektir (4,5).

Renal transplantasyon başarısında, hastaların greft fonksiyonunun yakından takip edilmesi ve hastalarda gelişebilecek greft fonksiyon bozukluğunun erken teşhis ve tedavi edilmesi çok önemlidir. Renal transplantasyon sonrası greft

fonksiyon değerlendirmesinde; görüntüleme ve laboratuvar (biyokimyasal ve patolojik) tanı yöntemleri kullanılabilmektedir. Görüntüleme yöntemleri arasında greft fonksiyonunu değerlendirmek için dinamik böbrek sintigrafi kullanılmaktadır. Bu görüntülemenin yapılabilmesi amacıyla intravenöz yoldan radyoaktif madde verilmesi gerekir. Bu nedenle rutinde transplantasyon sonrası ilk haftada greft fonksiyonlarının takibinde tercih edilen bir yöntem değildir. Renal biyopsi, greft rejeksiyonu ve gecikmiş greft fonksiyonu tanısında altın standart yöntemdir; fakat biyopsi materyali invaziv bir işlemle alındığından ve işleme bağlı komplikasyon gelişme riskinin yüksek olmasından sık uygulanamamaktadır. Renal transplantasyon sonrası greft fonksiyonunun takibinde kullanılan biyokimyasal testlerin başında, serum kreatinin düzeyi, kreatinin bazlı GFH (glomerüler filtrasyon hızı) hesaplaması ve idrar total protein düzeyi gelmektedir.

Renal transplantasyon sonrası ilk haftada greftin fonksiyonu, serum kreatinin dzeyinine göre erken greft fonksiyonu, yavaş greft fonksiyonu ve gecikmiş greft fonksiyonu olarak sınıflandırılmaktadır. Gecikmiş greft fonksiyonu görülen greftlerde greft sağkalımı daha düşük olmaktadır. Serum kreatinin düzeyi greft fonksiyonunun belirlenmesinde çok yaygın kullanılmasına rağmen; yaş, cinsiyet, etnisite, vücut kas kitlesi, diyet, egzersiz ve bazı ilaçların kullanımı gibi faktörlerden etkilendiği için yüksek bireysel ve bireyler arası değişkenlik gösterir. Bu limitasyonlar nedeniyle greft fonksiyonlarının değerlendirilmesinde ve izleminde yetersiz kalmaktadır (6). Günümüzde renal transplantasyondan sonra, greft fonksiyonlarının ve rejeksiyon ataklarının izleminde güvenilir ve geçerli biyobelirteçlerin bulunmasınem kazanmıştır. Bu alanda güncel biyobelirteçlerin tanımlanması amacıyla genomik, proteomik ve metabolomik analiz çalışmaları yapılmaktadır (7,8,9).

Bu çalışmanın amacı, renal transplantasyon sonrası ilk hafta içinde greft fonksiyonunu değerlendirmede TIMP-2 (Tissue Inhibitor of Metalloproteinase-2), IGFBP-7 (Insulin-like Growth Factor-Binding Protein-7) ve NGAL (Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin) biyobelirteçlerinin rolünü belirlemek ve bu biyobelirteçlerin; serum kreatinin, BUN, CRP, idrar kreatinin ve idrar total protein parametreleriyle ilişkisini incelemektir. Çalışma kapsamında renal

transplantasyon yapılan 80 alıcıya ait serum ve idrar örnekleri, transplantasyon sonrası 1. gün ve 7. gün toplandı. İdrarda TIMP-2, IGFBP-7, NGAL, total protein, kreatinin ve osmolalite düzeylerinin ve serumda kreatinin, BUN, CRP düzeylerinin analizleri gerçekleştirildi. İdrar NGAL, TIMP-2 ve IGFBP-7 düzeyleri, idrar kreatinin ve idrar osmolalite sonuçlarına oranlanarak ayrıca hesaplandı. Kreatinin bazlı CKD-EPI (The Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) ve MDRD (The Modification of Diet in Renal Disease) formülleri kullanılarak tahmini GFH hesaplamaları yapıldı. Böylece TIMP-2, IGFBP-7 ve NGAL biyobelirteçlerinin transplantasyon sonrası ilk hafta içinde greft fonksiyonunu değerlendirmedeki duyarlılıkları, özgüllükleri ve güvenilirlikleri istatistiksel yöntemler eşliğinde karşılaştırıldı.

Çalışma sonuçlarımızın renal transplant alıcılarında ilk haftadaki greft fonksiyonlarının değerlendirilmesinde kreatinin ile TIMP-2, IGFBP-7 ve NGAL biyobelirteçlerini karşılaştırması açısından literatüre katkıda bulunması beklenmektedir.

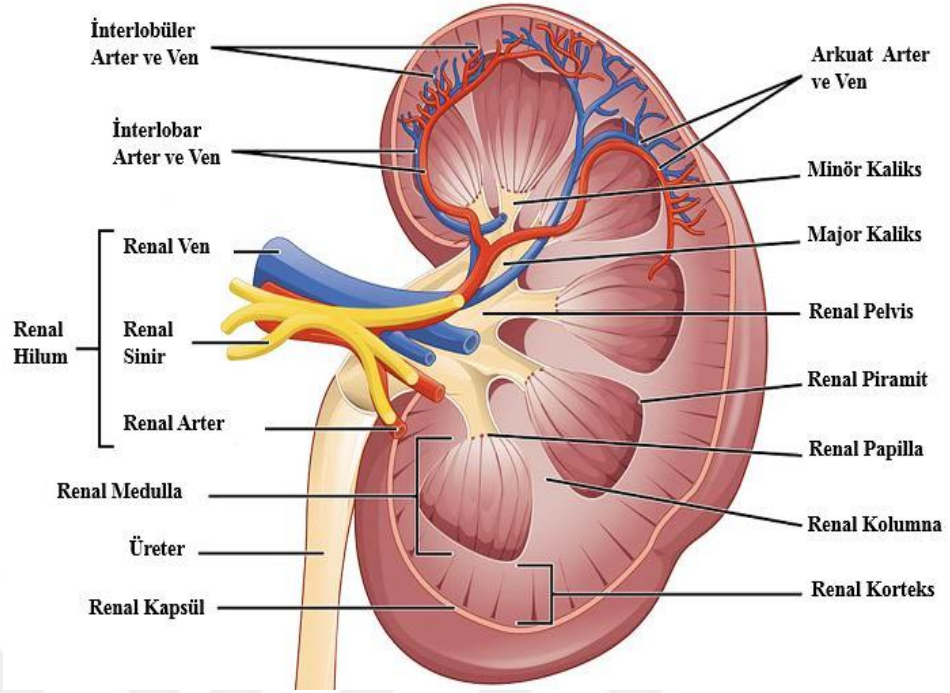
2. GENEL BİLGİLER

2.1. Böbreğin Yapısı ve Fonksiyonları

2.1.1. Böbreğin Anatomisi ve Kanlanması

Böbrekler, anatomik olarak retroperitoneal yerleşimli organlardır. Kolumna vertebralis'in her iki tarafında ve psoas kasının laterinde ekstraparitoneal bağ dokusu içinde yer alırlar. Her bir böbreğin yetişkin bir insandaki boyutları ortalama 3x6x12 cm civarındadır ve yaklaşık ağırlığı 130-180 gr arasındadır. Sırtüstü pozisyonda, böbrekler T11-L3 vertabralar arasında olup, genellikle sağ böbrek karaciğer basısı nedeniyle sol böbreğe göre 1-2 cm daha aşağıda yer alır (10).

Böbreklerin longitudinal kesitine makroskopik olarak bakıldığında; en dışta fibröz bir kapsül, kapsülün altında korteks ve en içte medulla bulunur. Korteks ve medulla kısmında, böbreğin fonksiyonel birimleri olan nefronlar, kan damarları, lenfatikler ve sinirler yer alır. Renal kortekste glomerüller, proksimal ve distal tübüller, renal medullada ise toplayıcı kanallar, henle kulpları ve vasa recta bulunur. Renal medulla, tabanı kortikomedüller sınırdan başlayan ve papilla adı verilen apeks ile sonlanan ortalama 12-18 adet konik yapıyı piramitten oluşur. Medullada bulunan 15 veya daha fazla toplayıcı kanal papilla renalis'e, papilla renalisler minör kalikslerin içerisine açılır. İki veya üç minör kaliksin bir araya gelmesiyle majör kaliksler, iki veya üç majör kaliksin bir araya gelmesiyle de pelvis renalis oluşur. Pelvis renalis, üreterin genişlemiş üst kısmıdır ve nefronlardan gelen idrarı üreteropelvik bileşken üreter içine aktarır. Üreterler de idrarı, idrarın üretra tarafından dışarıya atılana kadar vücutta depolandığı mesaneye taşır. İdrarın mesaneye aktarılması kalikslerin, pelvis ve üreterlerin duvarlarında yer alan düz kaslar aracılığıyla gerçekleşir (11). Böbreğin anatomik yapısı Şekil 2.1'de gösterilmiştir.

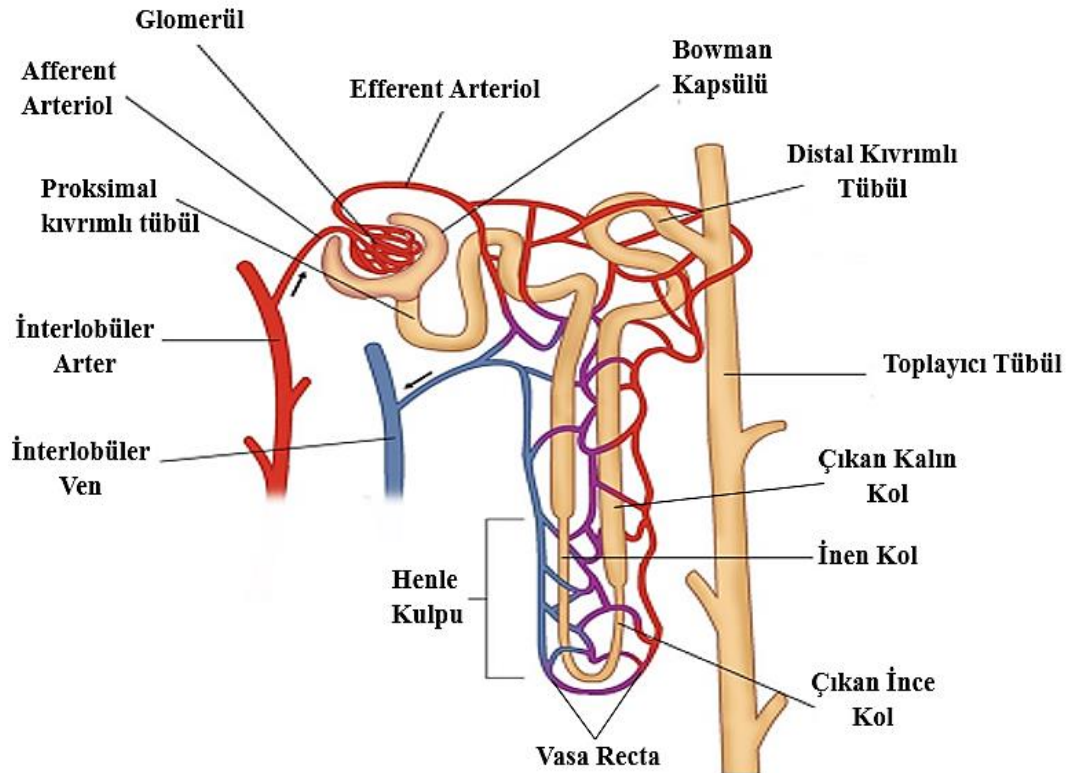


Şekil 2.1. Böbreğin anatomik yapısı

Her bir böbreğin medial yüzünde hilus renalis adı verilen kısımdan böbreğe ait arter, ven, lenfatikler, sinirler ve pelvis renalis geçmektedir. Böbrekler, istirahat durumunda kardiyak outputun yaklaşık % 25 ile kanlanmaktadır. Böbrekleri, L1 vertebra seviyesinde abdominal aortadan lateral olarak ayrılan renal arter besler. Renal arter, anterior ve posterior dallara, daha sonra bu dallar da üst, orta ve alt olarak lobar dallara ayrılır. Böbrek parankimini içerisinde interlobar arter adını alan bu arterler de arkuat arterlere ayrılır. Arkuat arterlerden dallanan interlobüler arterler, korteks içerisinde perifere doğru ilerler ve glomerüler kapillerlere ulaşan afferent arteriollere dallanır. Glomerüler kapillerler bowman kapsülü içerisinde afferent arteriol ile efferent arterioller arasında yer almaktadır. Efferent arteriol, ikinci kapiller ağ olan ve nefronların kanlanmasını sağlayan peritübüler kapillere ve vasa rektaya dallanır. Vasa rektalar U çizerek renal kortekte venöz damarları meydana getirir. Venöz damarlar, arteriyel damarlarla paralel seyrederek interlobüler ven, arkuat ven, interlobar ven ve renal veni oluşturur (11,12).

2.1.2. Nefronun Yapısı ve Fizyolojisi

Böbreğin anatomik yapısında yer alan fonksiyonel birime nefron denilmektedir. Her bir böbrek içerisinde tek başına idrar oluşturma işlevine sahip olan yaklaşık 1 milyon nefron yer almaktadır. Nefron, glomerül ve peritübüler kapillerler olmak üzere iki kapiller ağ sistemi bulunmaktadır. Nefronlar; glomerül ve tübüler sistem olmak üzere iki kısımdan oluşur. Nefron, glomerül ve Bowman kapsülü, proksimal tübül, Henle kulpu, distal tübül, kortikal ve medüller toplayıcı kanaldan oluşmaktadır. Bowman kapsülü ve glomerül yapısına Malpighi cisimciği denilmektedir. Süperfisiyal, midkortikal ve jukstaglomerüler nefron olmak üzere üç tip nefron vardır. Renal korteks; glomerül, proksimal tübül, az sayıda Henle kulpu ve distal tübül içerirken, renal medulla ise; Henle kulplarının çoğunu, toplayıcı kanalları ve vasa rectaları içermektedir (13). Nefronun yapısı Şekil 2.2’de gösterilmiştir.

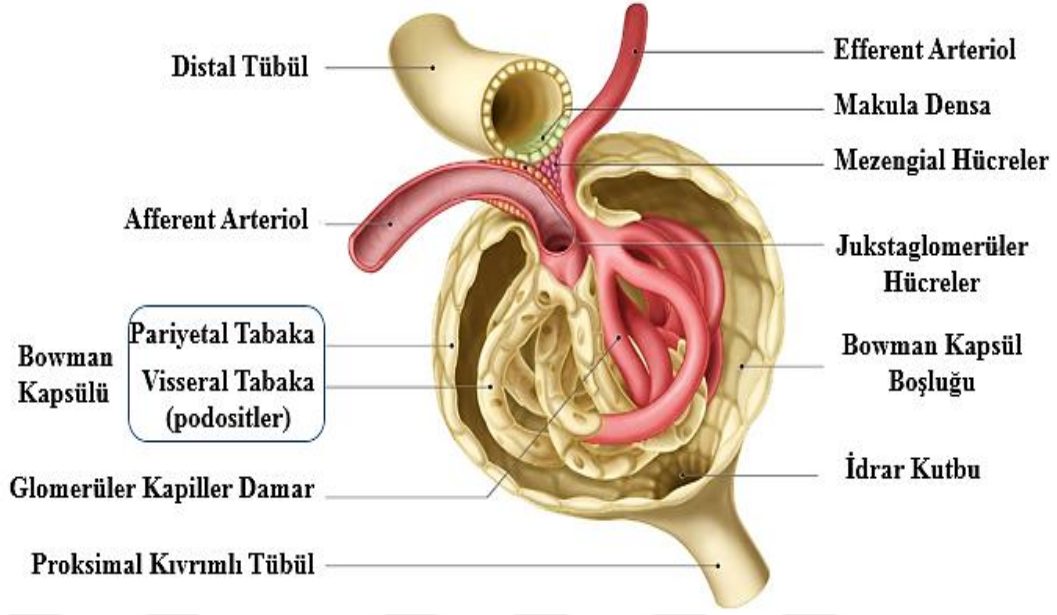


Şekil 2.2. Nefronun Yapısı

Glomerül:

Afferent ve efferent arteriollerden oluşan kapiller ağ sistemine glomerül denilmektedir. Glomerül, kör ve genişlemiş renal tübülüs tarafından oluşturulan bowman kapsülü ile çevrelenmektedir. Yapısında, üç ana hücre (epitelyal, mezengial ve endotelyal hücre) ve filtrasyonda görev alan glomerüler bazal membran ve mezengial matriks bulunmaktadır. Glomerüler kapillerlerin iç kısmını tek katlı endotel hücreleri oluşturur ve bu hücreler ortalama 50-100 nm çapında fenestrasyonlara (pencere) sahiptir. Endotel hücrelerinin yüzeyi, podokaliksin ve negatif yüklü glikoproteinler ile kaplı olduğundan kuvvetli negatif özellik gösterir. Glomerül bazal membran(GBM) endotel hücrelerini dıştan çevreler. GBM elektron mikroskobu ile incelendiğinde; içten dışa doğru lamina rara interna, lamina densa ve lamina rara externa olmak üzere 3 katmanı olduğu görülür. GBM'in esas yapısını, tip 4 kollajenin alfa 3,4,5 alt birimleri oluşturur. Buna ek olarak yapısında proteoglikanlar (heparan sülfat, agrin ve perlekan gibi) ve laminin bulunmaktadır. Yapısında bulunan proteoglikanlar GBM'in negatif yüklü olmasına sebep olurlar. GBM'in dışında visseral epitel hücreleri(podosit) ve bowman kapsülü dış kısmında pariyetal epitel hücreleri yer alır. Podositler glomerüler kapilleri dıştan ayaksı çıkıntılarla çevrelemektedir. Komşu podositler arasında yaklaşık 30-40 nm genişliğinde filtrasyon aralığı mevcuttur. Slit diyafram olarak adlandırılan proteinöz yapılarla filtrasyon aralıkları kaplanır. Podositlerin yüzeyi proteoglikan tabaka (podoendin ve podokaliksin gibi) örtülü olduğundan podositler negatif yüke sahiptir. Mezengial hücreler ve mezengial matriks, mezengiumu oluşturur. Mezengial hücreler hem mezengial hücreler arasını dolduracak matriksi sentezler hem de fagositik özellik gösterir. Ayrıca vazoaaktif maddelere yanıt olarak düz kas gibi davranarak filtrasyon hızını düzenler (14).

Glomerüler filtrasyon membranı, semipermeabl bir membrandır. Membran yapısında 50-60 Å (Ångström) çapında porlar bulunur. Membrandan su ve küçük moleküller rahatlıkla geçerken; ortalama 60-70 kDa ve daha büyük moleküllerin, proteinlerin, şekilli kan elemanlarının ve negatif yüklü moleküllerin membrandan geçişi engellenmektedir (11). Glomerülün yapısı Şekil 2.3'te gösterilmiştir.



Şekil 2.3. Glomerülün yapısı

Tübülüsler:

Glomerülü dıştan proksimal renal tübülün devamı olan bowman kapsülü sarar. Glomerülden bowman kapsülü aralığına geçen ultrafiltrat, proksimal tübüle aktarılır. Sırasıyla proksimal tübül, henle kulpu, distal tübül, toplayıcı tübülden geçen filtrat, idrarı oluşturur. Oluşan idrar üreterlerle mesaneye taşınır ve üretra yoluyla dışarı atılır.

Renal kortekste yer alan proksimal tübül, önce kıvrımlı ve sonrasında düz kısımdan oluşur. Düz kısım, henle kulpunun inen kalın kolu olarak da adlandırılmaktadır. Bowman kapsülünde yer alan tek katlı yassı epitel, proksimal tübülde alçak prizmatik veya kübik epitele dönüşür. Proksimal tübül epitelin lümene bakan yüzeyinde emilim alanını arttıran mikrovillüsler, fırçamsı kenarı oluşturur. Metabolik olarak en aktif nefron bölümünü oluşturan proksimal tübül; ultrafiltrat hacminin %60-80'inin; filtre edilen Na^+ (sodyum) ve Cl^- (klorür)'ün %70'inin, H^+ (hidrojen)'nin %90'ının, K^+ (potasyum), PO_4^{3-} (fosfat), HCO_3^- (bikarbonat), glukoz ve aminoasitlerin büyük bir bölümünün geri emilimini sağlar. Ayrıca kreatinin, paraaminohippürük asit, penisilin gibi maddelerin tübüler sekresyonu burada gerçekleşmektedir.

Proksimal tübül kortikomedüller bileşkede yer alan henle kulpu ile devam eder. Henle kulpu korteksten medullaya doğru indikten sonra U şeklinde bir dönüş yaparak tekrar kortekse doğru çıkar. Henle kulpu üç bölümden oluşmaktadır; inen kol, çıkan ince kol ve çıkan kalın kol'dur. İnce kolun lümeni tek katlı yassı epitel ile kaplı iken, çıkan kolun lümeni tek katlı kübik epitel ile kaplıdır. Henle kulpunun inen kolu elektrolitlere geçirgen olmayıp suya geçirgen olduğundan suyun geri emilimi bu bölümde gerçekleşir. Henle kulpunun çıkan kolu, inen kolunun aksine suya geçirgen değildir. Bu bölümde yer alan Na-2Cl-K pompası ile lümen içindeki tuz (NaCl) geri emilerek medüller intertisyuma atılır. Böylece henle kulpu idrarın konsantrasyon ve dilüsyonunun ayarlandığı esas yer özelliğini kazanır. Jukstamedüller nefronların henle kulpları çok uzun olduğundan hipertonic idrar üretiminde yer alırlar (15). Ayrıca henle kulpunun çıkan kolunda Tamm Horsfall proteini sentezlenip lümene salgılanır (14).

Distal tübül, kortekste henle kulpunun devamı niteliğindedir. Lüminal yüzeyi tek katlı kübik epitelle kaplıdır ve fırçamsı kenarın olmamasıyla proksimal tübülden ayrılır. Na^+ , Cl^- ve suyun az bir kısmı geri emilmektedir. ADH'a (antidiüretik hormon/vazopressin) duyarlı olan distal tübül hücrelerinde; ADH varlığında suyun geçirgenliği artarken, yokluğunda ise suyun geçirgenliği azalmaktadır. Distal düz tübülün üst kısmı afferent ve efferent arteriol arasından geçer. İki arteriol arasından geçen tübül hücreleri farklılaşarak prizmatik epitele dönüşür. Bu özel hücreler, makula densa olarak adlandırılır. Makula densa, mezengium, afferent ve efferent arteriol duvar hücreleri; jukstaglomerüler aparatı meydana getirir. Bu aparatın görevi, yapısındaki kemoreseptörler ve baroreseptörler aracılığıyla kan basıncını dengelemektir (15,16). Jukstaglomerüler aparatta bulunan arteriol duvar hücreleri renin içeren granüllere sahiptir. Lümen içindeki Cl konsantrasyonunu saptayan makula densa hücreleri renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi üzerinde etkilidir ve dolaylı olarak glomerüler hemodinamiği düzenler. Bu mekanizma "tübüloglomerüler geribildirim" olarak adlandırılır (14).

İki veya daha fazla distal kıvrımlı tübül, bağlayıcı tübül aracılığıyla toplayıcı kanallara bağlanır. Kortikal, dış medüller ve iç medüller bölümlerden oluşan toplayıcı kanallar idrar dansitesinin ayarlandığı son kısımdır. Renal

kortekste toplayıcı kanal duvarları kübik epitel ile örtülü iken, medullaya doğru prizmatik epitele dönüşmektedir (15). Toplayıcı kanalda özelleşmiş esas ve interkalar hücreler bulunmaktadır. İnterkalar hücrelerin tip A ve tip B olmak üzere iki tipi vardır. Na/K ATPaz pompası yoluyla Na^+ geri emiliminde ve K^+ sekresyonunda esas hücreler görev alırken, H^+ sekresyonunda tip A ve HCO_3^- sekresyonunda tip B interkalar hücreler görev alır. Aldosteron, esas hücreler üzerinde etkilidir ve Na ve suyun geri emilimini artırır (11). Ayrıca, esas hücrelerin lüminal yüzeyinde aquaporin-2 kanalları bulunur. ADH, aquaporin-2 kanalları üzerinde etki gösterir ve dolayısıyla esas hücrelerin suya geçirgenliğini artırır. İç medulla kısmında toplayıcı kanallar bir araya gelerek papiller kanalları oluştururlar. Papiller kanallarda renal papillaya açılır (14).

2.1.3. Böbreğin Fonksiyonları

Böbrekler, vücut için önemli, farklı işlevleri olan hayati organlardır (11,17,18). Böbreklerin atılım (ekskretuar) fonksiyonu, düzenleyici (regülatuar) fonksiyonu ve metabolik fonksiyonu olmak üzere üç önemli fonksiyonu vardır. Ekstretuar fonksiyon, idrar oluşumu; regülatuar fonksiyon, sıvı-elektrolit dengesi; metabolik fonksiyon ise, bazı hormonların salınımı ve yıkılması ve glukoneogenez işlemidir.

I. Atılım (Ekskretuar) Fonksiyonu

İdrar Oluşumu

Glomerüllerden kan plazmasının filtrasyonu ile oluşan ultrafiltratın tübüllerde selektif geri emilimi ve sekresyonuyla idrar oluşur. Günlük ortalama 180 litre ultrafiltratın renal tübüllerde son şekli verilerek yaklaşık 1,5 litre/gün idrar oluşturulur. İdrar, sağlıklı insanlarda karakteristik kokusu olan, steril, saman (açık sarı) renkli ve berrak bir sıvıdır. İdrar içerisinde çözünmüş moleküller dışında, hücreler, hücresel yapılar, protein yapılı bileşikler ve kristaller bulunur. İdrar; böbreklerin nefronları tarafından üretilir, üreterler yoluyla mesanede depolanır ve üretra yoluyla da dışarı atılır (11,17,18,19).

Atık Ürünlerin Uzaklaştırılması

Sodyum, potasyum gibi iyonlar, üre gibi küçük molekül ağırlıklı bileşikler ve özellikle su molekülleri glomerüler yapıda filtrasyona uğrar. Ancak; ortalama 60-70 kDa ve daha büyük moleküller, proteinler ve kanın şekilli elemanları kapiller damar içerisinde kalır. Glomerüler filtrasyon membranı, semipermeabl bir membrandır. Membran yapısında 50-60 Å (Ångström) çapında porlar bulunur. Molekül büyüklüğü artarsa filtrasyona uğrayan miktar da progresif olarak azalır. Glomerüler filtrasyon membranında molekülün büyüklüğü dışında, elektriksel yükü ve şekli geçişi etkiler. Bazal membran yapısında bulunan heparan sülfat ve podositlerde bulunan proteoglikanlar ve polianyonik gruplar filtrasyon membranını negatif yüklerle kaplanmasına neden olur. Böylece fizyolojik pH'da negatif yüklü plazma proteinlerinin glomerüler kapiller duvardan geçişi engellenir (11,17,18,19).

Böbrekler kreatinin, üre, ürik asit gibi endojen metabolik atık ürünlerin atılımını, bazı ilaç ve toksinler gibi ekzojen metabolitlerin detoksifikasyonu ve atılımını sağlar. Kreatinin, glomerüllerden serbestçe filtre olur ve tübüllerden geri emilime uğramaz. Bu özelliği sebebiyle ortalama glomerüler filtrasyon hızı (GFH) tahmininde ve kreatinin klirensi hesaplamada kullanılır. Vücutta amino asit katabolizması sonrası açığa çıkan amonyak, karaciğerde üreye dönüştürülür ve böbrekler tarafından vücuttan uzaklaştırılır. Küçük molekül ağırlığından dolayı glomerüllerden kolayca filtre olan üre, %40-50 değişen miktarlarda proksimal ve distal tübüllerden geri emilime uğrar. Ürik asit, pürin bazlarının metabolitidir. Ultrafiltrat içerisindeki ürik asit proksimal tübüllerde reabsorbe ve distal tübüllerde sekresyon edilir (17,18,19).

II. Düzenleyici (Regülatuar) Fonksiyonlar

Vücut Sıvı-Elektrolit Dengesinin Korunması ve Sürdürülmesi

Vücudun sıvı-elektrolit dengesinin korunması ve dengenin devam ettirilmesi böbreğin düzenleyici fonksiyonudur. Böbrek bu işlevini, öncelikle total vücut suyunun ve plazma osmolalitesinin sürdürülmesi için su dengesini

kontrol altında tutarak, sonrasında elektrolit ve asit-baz dengesini sağlayarak yerine getirir. Vücut sıvı ihtiyacına göre idrar osmolaritesi, 30-1400 mOsm/L arasında değişebilmektedir. Vücut sıvı ve iyon düzeyindeki artma/azalma idrar atılımında geri emilim veya sekresyonla düzeltilmektedir. Geri emilim büyük bir oranda proksimal kıvrımlı tübülde gerçekleşir. Ultrafiltrat içerisindeki Na^+ 'un, Cl^- 'ün ve suyun yaklaşık %75'i; HCO_3^- 'in, PO_4^{3-} 'in, Ca^{+2} 'un ve K^+ 'un ise çoğu proksimal kıvrımlı tübülde geri emilir. Glomerüler filtrasyon ve tübüler geri emilim hızına göre suyun ve Na^+ 'un idrarla atılan miktarı değişiklik gösterir. Basınç diürezi ve natriürezi, su ve Na^+ dengesinin ayarlanmasında en güçlü mekanizmalardan biridir. Kan basıncı artışına paralel idrar miktarındaki artış, basınç diürezi olarak adlandırılırken; kan basıncı artışına paralel Na^+ atılımındaki artış, basınç natriürezi olarak adlandırılır. GFH ve H^+ sekresyon hızına bağlı olarak HCO_3^- geri emilim miktarı değişmektedir. Distal tübüler Ca^{+2} ve PO_4^{3-} 'in geri emilim miktarları, kısmen paratiroid hormon (PTH) tarafından kontrol edilir. Glukoz ve amino asitler aktif transport ile proksimal tübülden geri emilirler (17,21).

Sempatik sinir sistemi ve bazı hormonlar vücut sıvı dengesinin kontrolünde görev almaktadırlar. Sempatik sinir sistemi, renal arteriollerin vazokonstriksiyonunu ve renin, anjiyotensin II ve aldosteron salınımını artırarak suyun ve sodyumun idrarla atılımını azaltır. Renin, aldosteron, ADH ve ANP (Atriyal Natriüretik Peptid) hormonları, sıvı-elektrolit dengesinde yer almaktadır. Jusktaglomerüler hücrelerde prorenin sentezlenir ve depolanır. Arter basıncı azaldığında inaktif prorenin enzimi aktif formu olan renine parçalanır. Renin kan dolaşımına salınarak, anjiyotensinojen'den anjiyotensin I oluşumunu sağlar. Anjiyotensin I'den anjiyotensin II dönüşümü de akciğer damar endotelinde ACE (Angiotensin Converting Enzyme/Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim) tarafından gerçekleştirilir. Anjiyotensin II, efferent arteriollerde vazokonstriksiyona neden olur. Doğrudan proksimal tübüllerde, dolaylı olarak da aldosteron salınımını uyarak distal ve toplayıcı tübüllerde su ve Na^+ geri emilimini artırır. Aldosteron ayrıca distal ve toplayıcı tübüllerde potasyum sekresyonunu artırmaktadır. Hipotalamusta sentezlenen ADH gerekli durumlarda dolaşıma salınmak üzere hipofizin arka lobunda depolanır. ADH, distal ve toplayıcı tübüllerden su geri

emilimini arttırmaktadır. Kan sıvı hacmi arttığında, kalp atriyumlarından ANP salgılanarak distal ve toplayıcı tübüllerden suyun ve Na^+ 'un geri emilimi inhibe edilir (22).

Akciğer ve böbrekler, asit-baz dengesinden ve böylece vücut sıvılarının pH'dan sorumludurlar. Karbonhidratların ve lipidlerin katabolizması sonucunda yaklaşık 15000 mmol/gün CO_2 (volatil asit) açığa çıkarken, protein katabolizması sonucunda ise, ortalama 50-100 mmol/ gün non-volatil asit meydana gelir. Açığa çıkan asitli moleküller kan pH'ını azaltma eğiliminde iken; akciğer ve böbrek kompanzasyon mekanizmaları ve kimyasal tampon sistemleri aracılığıyla kan pH'ı normal sınırlarda (7,35-7,45) tutulmaktadır. Akciğerler CO_2 'in, böbrekler ise non-volatil asitlerin (ürat, sülfat, fosfat asitleri) vücuttan atılımında görev almaktadır. Renal tübüllerde HCO_3^- geri emilimi ve H^+ sekresyonu meydana gelir. Sekrete edilen H^+ iyonu, tübül lümenindeki organik anyonlar veya fosfat tuzları ile birleşerek idrarla atılır. Ayrıca ultrafiltrattan ve peritübüler kapillerden tübül hücrelerine geçen glutaminden, HCO_3^- ve NH_3 (amonyak) oluşturulur. Oluşturulan HCO_3^- kana verilirken, tübül lümen içerisinde NH_3 'te H^+ ile birleşmesi sonucu NH_4^+ (amonyum) şeklinde idrarla atılır. İdrar pH'ı 4,5-10 arasında değişiklik gösterirken, böbrekler tampon mekanizmalarıyla kan pH'ını 7,35-7,45 arasında dengelerler. Ortalama idrar pH'ı 5-6,5 arasındadır (17,20).

Proteinlerin Vücutta Tutulumu

Böbrek glomerülerinden filtre edilen plazma proteinleri, proksimal kıvrımlı tübüllerden büyük bir oranda reabsorbe edilmesiyle dolaşım sistemine tekrar verilir. Böylece böbrekler kan onkotik basıncının dengelenmesine katkı sağlarlar. Sağlıklı bireylerde çok az da olsa günlük <200 mg protein ve <20 mg albümin idrarla atılmaktadır (20,23).

III. Endokrin ve Metabolik Fonksiyonlar

Sistemik ve lokal etkili bazı hormonlar böbreklerde sentezlenmekte ve dolaşıma salınmaktadır. Ayrıca, peptid yapılı hormonların büyük çoğunluğu böbrekler tarafından katabolize edilmektedir. Renin; jukstaglomerüler aparatın granüler hücrelerinde ve eritropoetin, bradikinin, kallikrein, nitrik oksit, endotelin,

tromboksanlar ve prostaglandinler interstisyumda ve peritübüler kapiller endotel hücrelerinde sentezlenir. Proksimal tübül hücrelerinde bulunan 1- α hidroksilaz enzimi, 25-OH kolekalsiferolü, D vitaminin aktif formu olan 1,25-dihidroksi kolekalsiferole dönüştürür. Glukagon, insülin, parathormon (PTH), kalsitonin, büyüme hormonu (GH), prolaktin (PRL), ADH ve gastrointestinal sistemden salınan peptid hormonları, böbrekler tarafından katabolize edilen peptid hormonları arasında yer almaktadırlar. İmmunoglobulin hafif zincirleri ve β 2-mikroglobülin gibi düşük molekül ağırlıklı proteinler de böbreklerde katabolize edilmektedir. Bunlarla birlikte böbrekler; glukoneogenez ve lipid metabolizmasında da görev almaktadır (11,18,19).

2.2. Böbrek Fonksiyonlarının Değerlendirilmesi

Klinik uygulamada üriner sistemin yapı ve fonksiyonlarının incelenmesinde anamnez ve fizik muayene sonrası; radyolojik görüntülemeler, histopatolojik incelemeler ve özellikle laboratuvar testleri istenmektedir. Böbrek fonksiyonlarını değerlendirmede kullanılan tübüler ve glomerüler fonksiyon testleri, laboratuvar testleri arasında yer almaktadır.

2.2.1. Tübüler Fonksiyon Testleri

Böbrekler, idrarı sıvı kısıtlaması sonrası konsantre ve sıvı yüklenmesi sonrası ise dilüe edebilme yeteneğine sahiptir. Bu fonksiyon bozukluğunun erkenden teşhis edilebilmesi için tübüler reabsorpsiyonu değerlendiren idrar osmolalite ve spesifik gravidite(dansite) ölçümleri yapılmaktadır. İdrar osmolalitesi ve dansitesi, idrar içerisindeki suda çözünen madde miktarına bağlı olarak değişmektedir (20,23). Sıvı kısıtlama testi ve Fishberg konsantrasyon testinde, sıvı kısıtlaması yapılan hastadan ardışık idrar örneği alınır. Böbreklerin konsantrasyon performansını değerlendiren sıvı kısıtlama testinde, idrar osmolalitesi; Fisherberg konsantrasyon testinde, idrar dansitesi ölçümü yapılmaktadır. Mosenthal testinde, sıvı kısıtlaması rejimi uygulanmayan hastadan

24 saatlik idrar örneği toplanır ve hastanın idrar hacmi ve idrar dansitesi ölçülür. Osmolar klirens, böbrek konsantrasyon kapasitesini değerlendiren bir diğer testtir ve birim zamanda böbrekler tarafından temizlenen plazma volümü olarak ifade edilir. İdrar osmolalitesi, serum osmolalitesine bölünür ve zamana göre idrar hacmi ile çarpılarak osmolar klirens değeri bulunur.

Tübüler sekresyon fonksiyonlarının değerlendirilmesi için amonyum tuzlarının ve titre edilebilir asitlerinin idrarda ölçümü gerçekleştirilir. Oral amonyum klorür testinde, hastaya amonyum klorür verildikten sonra, 8-10 saatlik sürede, ardışık ikişer saatlik aralarla idrar örnekleri alınır ve idrarda pH, amonyum ve titre edilebilir asit ölçümü yapılır. Test öncesi ve test sonrası HCO_3^- düzeyleri de dikkate alınır (24).

Tübüler fonksiyon değerlendirmesinde kullanılan güncel parametrelerin içerisinde; tam idrar tetkiki, α -1 mikroglobulin, β -2 mikroglobulin, retinol bağlayıcı protein, N-asetil glukozaminidaz, idrar Na^+ , NGAL, IL-18 düzeylerinin ölçümleri yer almaktadır (17,23).

2.2.2. Glomerüler Fonksiyon Testleri

Böbrekler, suyu ve suda çözünen maddeleri reabsorbe edebilmek ve metabolik atık molekülleri vücuttan uzaklaştırmak için yeterli miktarda böbrek kan akımına ihtiyaç duyarlar. Glomerüllerin kapiller duvarından, şekilli hücresel elemanlar, proteinler, kalsiyum ve yağ asitlerinin proteinlere bağlı kısımları filtre olmaz (17,25,26). GFH, birim zamanda filtre olan plazma miktarı olup, ortalama böbrek plazma akımının %20'sine karşılık gelir. Glomerüllerden yaklaşık 180 L/gün (125 mL/dk) plazma filtre olur. GFH'nin normal referans aralığı 70-145 mL/dk'dır. Normal şartlarda GFH; yaş, cinsiyet ve vücut yüzey alanı ile değişebilir, bununla birlikte ilaçlar, beslenme şekli, hamilelik de GFH'ı etkiler. Ayrıca gece yarısı GFH, gün içi GFH'a göre %10 daha düşüktür. 20- 30 yaş aralığında sağlıklı bireylerde ortalama GFH düzeyi erkeklerde 130 mL/dk/1,73 m² ve kadınlarda 120 mL/dk/1,73m²'dir. 40 yaşından sonra GFH düzeyi yılda ortalama 1 mL/dk/1,73 m² azalır (11,19,25).

GFH'nin direk olarak ölçümü yapılamadığından ideal bir filtrasyon belirtecinin böbreklerden klirensi ile GFH tahmini yapılmaktadır. Böbreğin bir maddeyi plazmadan uzaklaştırma kapasitesine böbrek klirensi denmektedir. İdeal bir filtrasyon belirteci; kanda serbestçe dolaşabilmeli, glomerüllerden serbestçe filtre olmalı, tübüllerden geri emilime veya sekresyona uğramamalı, böbrekte sentezlenmemeli veya metabolize olmamalı, vücuda toksik olmamalı, atılım sürecinde değişikliğe uğramamalı ve en önemlisi kolay ölçülebilir olmalıdır. Tıbbi laboratuvarlarda GFH'ı belirlemek için, endojen ve ekzojen belirteçler kullanılarak klirens ölçümleri yapılmaktadır. Endojen belirteçler, vücutta metabolize edilen bazı proteinlerden veya metabolitlerden oluşur. Normal şartlarda belirli bir serum konsantrasyon düzeyine sahiptirler ve glomerüllerden serbestçe filtre olurlar. Ancak tübüler sekresyon veya geri emilime uğrayabilmeleri nedeniyle idrardan atılan miktarları değişebilir. Endojen maddelerden en sık kullanılanı kreatinindir. Endojen maddelere örnek olarak, üre, sistatin C, α -1 mikroglobulin, β -2 mikroglobulin ve retinol bağlayıcı protein verilmektedir. Ekzojen maddeler ise, radyoizotop işaretli olanlar [51 Cr-EDTA (krom etilendiamintetraasetik asit), 99 TcDTPA (teknezyum dietilentriaminpentaasetik asit), 125I-iyotalamat, 125I-diatrizoat] ve radyoizotop işaretli olmayanlar (iyotalamat, iyoheksol, inülin) olarak iki kategoride sınıflandırılır. 5,2 kDa ağırlığında fruktoz polimeri olan inülin, ekzojen filtrasyon belirteçlerinin arasında ilk çalışılan moleküldür. Ayrıca belirtilen ideal belirteç özelliklerinin tümünü üzerinde taşıdığından GFH ölçümünde altın standart molekül olarak bilinmektedir. Diğer ekzojen maddeler de farklı yollarla vücuda verilir fakat GFH'ı ölçmede inülin kadar etkili değildir ve bazıları vücuda zarar verebilmektedir. Her ne kadar ekzojen maddeler GFH'ı daha doğru ölçse de, ölçümdeki teknik zorluklar ve maliyet açısından endojen maddeler daha avantajlıdır (25). GFH; bir maddenin böbrek klirensi direkt belirlenirse, "ölçülen (measured) GFH", bir veya birkaç maddenin böbrek klirensi formül kullanılarak hesaplanırsa, "tahmin edilen (estimated) GFH" olarak adlandırılır (24).

I. İnülin Klirensi

İnülin, ekzojen filtrasyon belirteci olarak kullanılan ve 5,2 kDa molekül ağırlığında fruktoz polimeridir. Aşırı dozlarda vücuda verilmediği sürece toksik etkisi yoktur. Gastrointestinal sistemden absorbe edilmediği için, hastaya intravenöz yoldan (IV) infüzyon şeklinde verilmelidir. Vücutta metabolize edilmeyen inülin, vücuda verilen miktarın tamamına yakın bölümü glomerüllerden kolayca filtre olur, tübüler geri emilime ve sekresyona uğramamaktadır. GFH ölçümü için “altın standart” metot olarak kabul edilir. Ancak rutin ve periyodik ölçümler için pratik bir yöntem değildir (24). Sürekli IV infüzyon, bazense idrar kateterizasyonu ve yatak istirahati gerektirir. İnülin klirensi, genç bireylerdeki normal değerleri 125- 130 mL/dk/1,73 m²’dir. 40 yaşından sonra inülin klirensi yılda ortalama 1 mL/dk/1,73 m² azalır (27,28,29).

II. Sistatin C klirensi

Sistatin C, 13 kDa ağırlığında, vücuttaki tüm çekirdekli hücrelerden sentezlenen, sistein proteaz inhibitör ailesinden ve 122 aminoasitten oluşan nonglikozile bir peptittir. Sistatin C, vücutta sabit hızda üretilir ve serum konsantrasyonu temel olarak GFH tarafından belirlenir (30). Glomerüllerden serbestçe filtrasyona uğrar; bunun %99’u proksimal tübülde yıkılır. Bu nedenle idrarda çok az miktarda katabolize edilmeyen (intakt) sistatin C bulunur. Tübüler sekresyona uğradığına ve böbrek dışı ekskresyonu olduğuna dair araştırma verileri bulunmaktadır.

Serum sistatin C düzeyleri, sağlıklı genç erişkinlerde 0.85- 1.12 mg/L aralığındadır. 50 yaşa kadar genellikle serum düzeyi sabit olmakla beraber, sonrasında progresif olarak serum düzeyi artar. İleri yaş, erkek cinsiyet, beyaz ırk, yağ kitlesi, hipoalbuminemi, diyabet varlığı, inflamasyon, tiroid hastalıkları ve bazı maligneteler gibi faktörler serum sistatin C düzeyinin artmasına neden olurlar (14).

Yapılan çalışmalarda; böbrek fonksiyonları hafif derecede bozulduğunda serum sistatin C düzeyinin, serum kreatinine göre daha erken yükseldiği tespit edilmiştir. Bu nedenle serum sistatin C, serum kreatinine göre daha üstün bir GFH belirteci olduğu gösterilmiştir (31). Güncel çalışmalarda özellikle serum sistatin C’nin serum kreatinine göre böbrek fonksiyon değişimlerini çok daha sensitif ve

spesifik olarak gösterdiği bildirilmiştir (32). Ancak kreatinin ölçümüne göre maliyeti yüksek olduğundan serum sistatin C ölçümü rutinde yaygın olarak kullanılmaz.

III. Kreatinin Klirensi (Ccr)

Kreatinin, beslenmeyle alınan hayvansal proteinlerden ve çizgili kastaki kreatin ve fosfokreatin metabolizması sonucu sentezlenir ve bundan dolayı vücuttaki üretimi kas kitlesi ile doğru orantılıdır. Ayrıca yaş, cinsiyet, etnisite gibi faktörlerden, bazı hastalıklardan (nefrotik sendrom, orak hücreli anemi gibi) ve ilaç (antibiyotik gibi) kullanımından serum kreatinin düzeyi etkilenir (33). Erkeklerde günlük 20-25 mg/kg, kadınlarda 15-20 mg/kg arasında kreatinin idrarla atılır. Serum kreatinin düzeyleri erkeklerde 0.7-1.3 mg/dL, kadınlarda 0.6-1.1 mg/dL'dir (14,34).

113 g/mol (dalton) moleküler ağırlığa sahip kreatinin, plazma proteinlerine bağlanmaz ve glomerüllerden kolayca filtre olur. Böbrek tübüllerinden geri emilime uğramaz; fakat proksimal tübülden sekresyona uğrar (35). Sekrete edilen miktar; sağlıklı bireylerde idrardaki kreatininin %10-15 iken, böbrek yetmezliği ilerledikçe bu oran %40'lara kadar çıkabilmektedir. Kreatinin tübüler sekresyonunu arttıran veya azaltan çeşitli durumlar vardır. Kronik böbrek hastalığında, nefrotik sendromda ve orak hücreli anemide kreatinin tübüler sekresyonu arttığından GFH daha yüksek hesaplanır. Özellikle kreatinin tübüler sekresyonun arttığı durumlarda GFH yüksek olarak hesaplandığından böbrek fonksiyon bozukluğu gözden kaçırılabilir. Trimetoprim, simetidin ve fibrinik asit türevleri gibi ilaçlar kreatinin tübüler sekresyonunu engelleyerek kreatinin serum düzeyini 0,5 mg/dL'ye kadar artışa neden olabilirler. Klinikte bu ilaçları kullananlarda yanlışlıkla böbrek fonksiyon bozukluğu teşhisi konulabilir. Tübüler sekresyonunun arttığı durumda 24 saatlik idrar kreatinin klirensinin hesaplanması, tübüler sekresyonunun engellendiği durumda ise modifiye kreatinin klirensinin hesaplanması veya üre ve kreatinin klirensinin birlikte değerlendirilmesi ile daha doğru GFH ölçümü yapılabilecektir.

Serum kreatinin düzeyinin ölçümünde alkaline pikrat veya Jaffe reaksiyon yöntemi kullanılır. Bu klasik yöntem, kolorimetrik ölçüme dayandığından diyabetik ketoasidozda açığa çıkan asetoasetat gibi kromojenler varlığında ve bazı ilaçların (sefalosporin gibi) kullanımında hatalı sonuçlara neden olabilir. Günümüzde serum ve idrar kreatinin düzeyi ölçümlerinde enzimatik yöntemler kullanıldığından hata payı azalmıştır (14,17,36).

GFH ölçümünde altın standart yöntem, ekzojen belirteçlerle klirens ölçümü olmasına rağmen; maliyet açısından uygun olmasından ve kolayca ölçülebilmesinden dolayı rutinde en sık kullanılan yöntem, kreatinin klirensidir. 1938'den beri yapılan araştırmalarda, kreatinin klirensinin ve inülin klirensinin yakın değerlere sahip olduğu gösterilmiştir (37). Kreatinin klirensinin avantajları arasında; kreatinin böbrek tübülleri tarafından reabsorbe edilmemesi, beslenmeyle kan kreatinin düzeylerinin değişmemesi, idrar ve serum/plazma örneklerinde ölçülebilir olması ve idrar akım hızından etkilenmemesi yer almaktadır. Özellikle yaşlı hastalarda 24 saatlik idrarın tam olarak toplanamamasından ve akut böbrek hasarı durumlarında serum kreatinin düzeyi sabit olmamasından dolayı GFH ölçümünde kreatinin klirensi yöntemi kullanılmaz (38). Yetişkinler için kreatinin klirensinin normal referans değerleri, erkeklerde ortalama 125 ± 25 mL/dk/1,73 m² iken, kadınlarda ortalama 95 ± 25 mL/dk/1,73 m² 'dir. 45-50 yaş sonrası, kreatinin klirensi değerlerinde yıllık ortalama 1 mL/dk/1,73 m² azalma gözlenir (11). Kreatinin klirensinin normal değerleri Tablo 2.1.'de verilmiştir (24).

Tablo 2.1. Yaş ve cinsiyete göre serum kreatinin ve kreatinin klirensi referans aralıkları

Cinsiyet	Yaş (Yıl)	Serum Kreatinin (mg/dL)	Kreatinin Klirensi (mL/dk/1,73 m ²)
Erkek	10	0,5-0,8	60-130
	20	0,8-1,3	80-135
	40	0,9-1,4	75-130
	60	1,0-1,45	45-100
	80	0,7-1,4	30-80

Kadın	10	0,5-0,8	60-130
	20	0,7-1,1	70-120
	40	0,8-1,2	60-110
	60	0,8-1,25	45-95
	80	0,8-1,3	30-80

Kreatinin klirensi değerleri, aynı bireyde dahi % 15-20 arasında değişiklik gösterebildiğinden daha doğru ölçüm için 24 saatlik idrar örneklerinde kreatinin klirensi hesaplaması tercih edilmektedir (39). Ancak 24 saatlik idrar örneğinin toplanması, pratik ve kolay uygulanabilir olmadığından; serum kreatinin düzeylerinin ve çeşitli klinik faktörlerinin (yaş, cinsiyet, ırk, vücut ağırlığı gibi) kullanıldığı formüller geliştirilmiştir. Cockcroft-Gault (C-G), The Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) ve The Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) en sık kullanılan formüllerdir (40,41). Ancak serum kreatininini temel alan formüllerin çoğunda çocuklar, gebeler, çok küçük veya büyük kitleli kişiler, malnütrisyonlular, amputasyon gibi farklı özelliklere sahip olan kişiler için etkin düzenlemeler yoktur.

1- 24 saatlik idrar toplanarak hesaplanan kreatinin klirens formülü:

$$\text{GFH (Kreatinin Klirensi)} = \frac{\text{İdrar Kreatinin (mg/dL)} \times \text{Günlük İdrar Hacmi (mL)}}{\text{Serum Kreatinin (mg/dL)} \times 1440}$$

(mL/dk/1,73 m²)

2- Serum kreatinin düzeyi ile hesaplanan kreatin klirens formülleri

C-G Formülü:

$$\text{GFH (Kreatinin Klirensi)} = \frac{(140 - \text{Yaş}) \times \text{Vücut Ağırlığı}}{72 \times \text{Serum Kreatinin (mg/dL)}}$$

(mL/dk/1,73 m²)

Serum Kreatinin (mg/dL) X 72

1970’li yıllarda kullanılmaya başlanılan formülde serum kreatinine ek olarak yaş ve kilo verisi yer alır. Kadınlarda kas kitlesi erkeklere göre %15 daha az olduğu varsayılarak, çıkan sonuç 0,85 ile çarpılarak düzeltme yapılır (14).

MDRD Formülü:

$$\text{GFH (Kreatinin Klirensi)} = 186 \times [\text{Scr (serum kreatinin düzeyi, mg/dl)}]^{-1,154} \times \frac{1}{(\text{mL/dk/1,73 m}^2) [\text{yaş}]^{-0,203} \times (\text{kadın ise } 0,742) \times (\text{siyah ırk ise } 1,212)}$$

Formül çalışma grubunda yer alan kişilerin; ortalama GFH 40 ml/dk/1,73 m² ve ortalama yaşı 51’idi. Bu kişiler diyabeti olmayan ve beyaz ırktan seçilmiştir. Orijinal formülde albümin ve BUN düzeyleri de hesaba katılırdı. Daha sonraki araştırmalarda çeşitli ırklar, nakil olan hastalar, diyabetik hastalar gibi farklı gruplar da dahil edilerek formüle son şekli verilmiştir (14).

CKD-EPI Formülü:

$$\text{GFH (Kreatinin Klirensi)} = [141 \times \min(\text{Scr} / \kappa, 1)^a \times \max(\text{Scr} / \kappa, 1)^{-1,209} \times 0,993^{\text{yaş}}] \times 1,018 [\text{kadın ise}] \times 1,159 [\text{siyah ırk}]$$

(mL/dk/1,73 m²)

[K: kadın için 0,7 erkek için 0,9 a: kadın için -0,329 erkek için -0,411
Scr (serum kreatinin düzeyi)]

2009 yılında oluşturulan bu formül, normal popülasyon verilerinin kullanıldığı geniş bir araştırmanın sonucudur. Özellikle GFH; >60 ml/dk/1.73 m² olanlarda ve yaşlı, diyabetik, obez ve transplant hastası gibi özel gruplarda MDRD’ye göre daha doğru sonuç verdiği çalışmalarla gösterilmiştir. Düşük GFH ve düşük vücut kitle endeksi (<20 kg/m²) olan hastalarda ise; MDRD formülü daha üstün olduğu gösterilmiştir (14).

Serum kreatinin düzeyinin hesaba katıldığı formüller, böbrek fonksiyonlarının stabil olduğu bireyler için geçerlidir. Akut böbrek hasarının gelişme ve iyileşme evrelerinde olduğu gibi, böbrek fonksiyonlarının hızla değişim gösterdiği hastalarda bu hesaplamaların güvenilirliği azalmaktadır. Serum kreatinin düzeyi belirli bir dengede olmayan hastalarda, 24 saatlik idrarda kreatinin klirensi formülü tercih edilirse daha doğru GFH sonuca ulaşılır (25,36).

2.3. Böbrek Yetmezliği

Toksik, anoksik veya immünolojik gibi etkenlerle böbrek glomerüllerinin veya tübüllerinin zarar görmesi sonucu, böbrek fonksiyon kaybına; böbrek yetmezliği denilmektedir. Böbrek yetmezliği tanısı ve takibi için böbrek fonksiyonunun en sensitif ve spesifik belirteci olan GFH kullanılır. Sağlıklı bir erişkinde ortalama GFH 125 mL/dk/1,73 m² iken, böbrek yetmezliği olan hastalarda GFH 80 mL/dk/1,73 m²'nin altına düşer. Böbreklerin atılım, düzenleyici, endokrin ve metabolik fonksiyonlarında bozulma, çeşitli klinik tabloların meydana gelmesine neden olmaktadır. Böbrek yetmezliği, fonksiyon kaybının ortaya çıkış süresine ve ilerleme sürecine göre akut ve kronik böbrek yetmezliği olmak üzere iki kategoride incelenir (2). Günümüzde akut böbrek yetmezliği yerine akut böbrek hasarı (ABH) ve kronik böbrek yetmezliği yerine de kronik böbrek hastalığı (KBH) tanımlamaları daha yaygın olarak kullanılmaktadır.

2.3.1. Akut Böbrek Hasarı (ABH)

Akut böbrek hasarı, böbrek fonksiyonlarının saatler-günler içerisinde azalması sonucu, kreatinin ve üre gibi metabolik atık ürünlerinin vücuttan atılamaması ile karakterize bir hastalıktır. Kreatinin ve üre yüksekliğine ek olarak bazı klinik vakalarda; hiperkalemi, metabolik asidoz, anormal sıvı dengesi, oligüri ve diğer organ tutulumları saptanabilmektedir. Kronik böbrek hastalığından en önemli farkı genellikle geri dönüşümlü olmasıdır.

ABH etiyojisine göre, prerenal, intrarenal ve postrenal olarak sınıflandırılabilir. Tüm ABH vakalarının %40-55'ini prerenal ABH oluşturur ve bu nedenle en sık ABH etkenidir. Böbrekler kardiyak outputun yaklaşık % 25'ini aldığı için herhangi bir nedenle renal doku perfüzyonunda azalma olursa prerenal akut böbrek hasarı ortaya çıkar. Böbrek parankiminde hasar yoktur. Bu nedenle böbreğin doku perfüzyonu hızlı bir şekilde gerçekleştirilse renal fonksiyon da düzelir. Hipovolemi (kanama, renal kayıp, gastrointestinal kayıp), kardiyak debide azalma, renal vazokonstriksiyon, sistemik vazodilatasyon, artmış intraabdominal basınç başlıca prerenal ABH sebepleri arasında yer almaktadır. İntarenal ABH, nefrotoksik veya iskemik nedenlerle oluşabilir. Nefrotoksinler endojen (hemoglobin, miyoglobin) veya ekzojen (ilaç, kontrast madde gibi) olabilir. Böbreğin 4 ana yapısı olan glomerüller, tübüller, interstisyum veya intrarenal kan damarlarında hasar gözlenmektedir. Glomerülonefrit, SLE (sistemik lupus eritematozus), infektif endokardit ve wegener hastalığı; glomerüle, şiddetli/uzamış iskemi ve nefrotoksinler; tübüle, bazı ilaçlar ve renal enfeksiyon; interstisyuma, malign hipertansiyon, eklampsi, preeklampsi ve HÜS/TTP (hemolitik üremik sendrom/trombotik trombositopenik purpura); renal vasküler damara hasar verebilen renal ve sistemik hastalıklar veya etkenlerdir. Üreter, mesane veya üretrada obstrüksiyon sonucu postrenal ABH oluşur. Mesane boynunun yapısal veya fonksiyonel obstrüksiyonu postrenal ABH'ın en sık nedenidir. Obstrüksiyon görülen hastaların %5'inde ABH gelişir (11,14,42).

2.3.2. Kronik Böbrek Hastalığı (KBH)

KBH, tüm dünya genelinde insidansı ve prevalansı giderek artış eğiliminde olan, morbiditesi ve mortalitesi yüksek, erken tanı oranı düşük, yaşam kalitesini düşüren önemli bir halk sağlığı problemidir. Dünya çapında ortalama KBH prevalansı %10-15'dir. Ülkemizdeki yapılan bir çalışmada; KBH prevalansı, %15.7'dir. Yani her 6-7 kişiden birisinde farklı evrelerde KBH görülmektedir (43). NKF/KDOQI (National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative -Ulusal Böbrek Vakfı / Böbrek Hastalığı Sonuçları Kalite İnisiyatifi)'nın yaptığı KBH tanıma göre; renal veya sistemik hastalıklar

nedeniyle, ≥ 3 aydan daha uzun süreli böbrek fonksiyon kaybı/böbrek hasarı veya GFH'nın <60 ml/dk/1,73 m² 'nin altında seyretmesi sonucunda böbrek fonksiyonlarının ilerleyici ve irreversibl kaybı olarak ifade edilmektedir (44).

Türkiye'de tanısı konulan KBH vakalarının, yaklaşık %20'nin etiyolojisi belirsizdir. Diabetes mellitus, kronik glomerülonefrit, hipertansiyon ise; en sık KBH nedenleri arasındadır. Amerika Birleşik Devletleri'nde en sık nedenler; diabetes mellitus (%44,9) ve hipertansiyon (%26,8) iken, bazı toplumlarda KBH en sık nedenleri; pyelonefrit, glomerülonefrit ve interstisyel nefrit'tir. Diğer nedenler arasında; akut böbrek hasarı, nefrotoksik ilaçlar, sistemik enfeksiyonlar, otoimmün hastalıklar, idrar yolu hastalıkları (taş, enfeksiyon, obstrüksiyon, tümör), sosyodemografik özellikler (yaş, çevre şartları gibi), düşük doğum ağırlığı ve böbrek kütlelerinde azalma yer almaktadır (11).

KBH'nda fonksiyonel kaybı gösteren belirteç GFH'nın <60 ml/dk/1,73 m² iken, yapısal hasarı gösteren belirteçler arasında; biyopsiyle saptanan patolojik anormallikler, görüntüleme yöntemleriyle tespit edilen anormallikler, renal tübüler bozukluk, idrar sedimenti anormallikleri, renal transplantasyon hikayesi ve albüminüri (≥ 30 mg/gün) yer almaktadır. KDIGO tarafından 2012 yılında yayınlanan kılavuza göre KBH tanı kriterleri Tablo 2.2'de verilmiştir.

Tablo 2.2. KDIGO kılavuzuna göre KBH tanı kriterleri

Böbrek Hasar Belirteçleri	Albüminüri (≥ 30 mg/24 saat veya Albümin/Kreatinin ≥ 30 mg/g) İdrar sediment anormallikleri Tübüler bozukluklara bağlı anormallikler Histolojik olarak saptanmış anormallikler Görüntüleme yöntemleriyle saptanmış yapısal anormallikler Renal transplantasyon hikayesi
GFH	GFH <60 ml/dk/1,73 m ²

KDIGO tarafından 2012 yılında yayınlanan kılavuzda önceki sınıflamalara ek olarak GFH dışında, albüminüri ve KBH nedeni katılarak 3

kategoride evreleme yapılmıştır Tablo 2.3'te GFH göre, Tablo 2.4'te albüminüri'ye göre ve Tablo 2.5'te nedene yönelik KBH sınıflaması verilmiştir (45).

Tablo 2.3. GFH göre KBH evreleri

Evre	Tanımı	GFH Kategorisi	GFH İsimlendirmesi	GFH (mL/dk/1,73m ²)
1	Böbrek Hasarı	G1	Normal veya yüksek	≥90
2	Hafif KBH	G2	Hafifçe azalmış	60-89
3	Orta derecede KBH	G3a	Hafif-orta derecede azalmış	45-59
		G3b	Orta-ağır derecede azalmış	30-44
4	Ağır derecede KBH	G4	Ağır derecede azalmış	15-29
5	SDBY	G5	Böbrek yetmezliği	<15

Tablo 2.4. Albüminüri'ye göre KBH sınıflaması

Kategori	AER (mg/gün)	ACR (mg/mmol)	ACR (mg/g)	İsimlendirme
A1	<30	<3	<30	Normal-hafif artmış
A2	30-300	3-30	30-300	Orta derecede artmış
A3	>300	>30	>300	Ağır derecede artmış

AER: Albümin Ekskresyon Oranı ACR: Albümin/Kreatinin Oranı

Tablo 2.5. Nedene yönelik KBH sınıflaması

	Böbreği etkileyen sistemik hastalıklar	Primer böbrek hastalıkları
Glomerüler hastalıklar	DM, sistemik otoimmün hastalıklar, enfeksiyonlar, neoplaziler, ilaçlar	Fokal, diffüz, kresentik glomerülo nefrit, MNP, FSGS, MDH,
Tübülointerstisyel hastalıklar	Sistemik enfeksiyonlar, sistemik otoimmün hastalıklar, ilaçlar, sarkoidoz, ürik asit, çevresel toksinler, neoplazi	Nefrolitiazis, üriner enfeksiyonlar, obstrüksiyon
Vasküler hastalıklar	Hipertansiyon, ateroskleroz, iskemi, kolesterol embolisi,	ANCA ilişkili böbrek sınırlı vaskülit, fibromusküler displazi

	sistemik vaskülitler, sistemik skleroz, mikroanjiopati	
Kistik ve konjenital hastalıklar	PKBH, Fabry hastalığı, Alport sendromu	Renal displazi, medüller kistik hastalık, podositopatiler

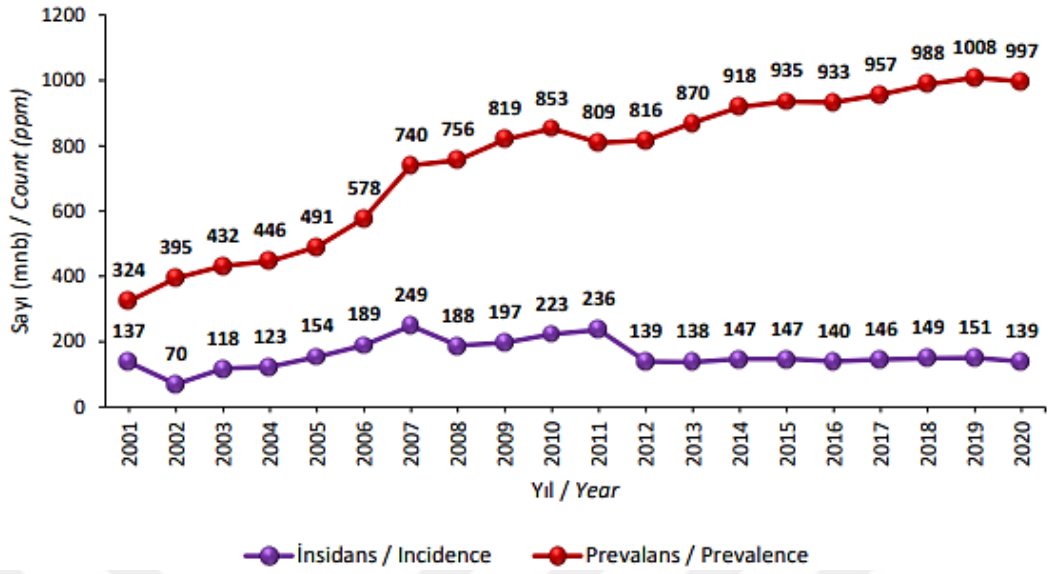
PKBH: Polikistik böbrek hastalığı MNP: Membranöz nefropati FSGS: Fokal segmental glomerüloskleroz MDH: Minimal değişim hastalığı ANCA: Antinötrofilik sitoplazmik antikor

KBH ilerleyici özellikte olduğu için, fonksiyon kaybı veya renal hasar oranına göre klinik belirtiler ve laboratuvar bulguları ortaya çıkmaktadır. GFH'a göre 1. evrede böbreğin atılım, düzenleyici, metabolik ve endokrin fonksiyonları bozulmadığı için, klinik belirtiler gözlenmez, sadece fonksiyonel kapasitede azalma vardır. Serum kreatinin ve üre düzeyleri normal değerlerdedir. Bu parametrelerinin kandaki düzeylerinin artması için normal böbrek fonksiyonunun en az %50'sinin kaybı olmalıdır. 2.evrede GFH düşüklüğü dışında belirgin klinik belirti ve laboratuvar bulgusu yoktur. Orta evrede (3.evre) azotemi görülür ve poliüri, noktüri, polidipsi, anemi gibi klinik belirtiler ortaya çıkmaya başlar. İleri evrede (4.evre) böbrek fonksiyonlarının büyük bir oranda bozulması sonucu; hiperpotasemi, hipervolemi, kalsiyum ve 1,25 dihidroksi kolekalsiferol düşüklüğü, fosfat, üre, kreatinin, ürik asit ve PTH yüksekliği, metabolik asidoz ve anemi gibi laboratuvar ve klinik bulgular belirgin bir şekilde ortaya çıkar. Ayrıca idrar analizinde, geniş silendirler, oval yağ cisimcikleri, renal tübüler hücreler ve dismorfik eritrositler gözlenebilirken, radyolojik görüntülemelerde bilateral böbrek atrofisi görülmektedir. Son dönem böbrek hastalığı (SDBH), ileri derecede böbrek fonksiyon kaybı veya böbrek hasarı sonucu; üremi bulgularının ve belirtilerinin giderek arttığı ve böbrek dışında birçok sistemin etkilendiği evredir (5.evre). Böbrek dokusu hasarı sonrası fonksiyonel nefronlarda azalma olursa geriye kalan nefronlarda intraglomerüler basıncın yükselmesi nedeniyle hem glomerüler ve tübüler hipertrofi hem de GFH'da artış meydana gelir. Bu nedenden dolayı KBH orta evredeyken tanısının konulması, hastalığın ilerlememesi bakımından oldukça önemlidir. Bununla birlikte KBH'nın ilerlemesinde ve dolaylı olarak evrelerin giderek artmasında; kontrolsüz hipertansiyon, enfeksiyonlar, nefrotoksik ilaç kullanımı, hiperlipidemi ve hipovolemi/hipervolemi gibi bazı sekonder faktörler de rol oynayabilir. KBH'na eşlik eden bu faktörlere yönelik konservatif (anemi tedavisi, asit-baz ve elektrolit

düzey kontrolü gibi), antilipidemik, antihipertansif, nütrisyonel tedaviler (protein kısıtlamalı beslenme) ve diyaliz gibi renal replasman tedavileri uygulanabilmektedir (44).

2.4. Son Dönem Böbrek Hastalığı Tedavi Yöntemleri

SDBH’da eksik olanı yerine koyma olarak tanımlanan renal replasman tedavilerine (RRT) ihtiyaç duyulur. Hemodiyaliz, periton diyalizi ve renal transplantasyon; RRT yöntemleri içerisinde yer almaktadırlar. TND (Türk Nefroloji Derneği) 2020 yılı raporuna göre toplam 11.596 vakada (çocuk hastalar dahil) en sık uygulanan RRT yöntemi hemodiyaliz (%78,31) olup, bunu sırasıyla renal transplantasyon (%11,56) ve periton diyalizi (%10,13) takip etmektedir (46). RRT endikasyonları; elektrolit bozuklukları (hiperkalemi, hiperkalsemi, hiperfosfatemi, hiponatremi, hipokalemi,), progresif üremik ensefalopati, perikardit veya plörit, nöropati, kanama diyatezi, tedaviye dirençli hipertansiyon, diüretiğe dirençli hipervolemi, metabolik asidoz, dirençli bulantı-kusma ve malnütrisyonudur (47). TND’nin 2020 yılında yayınladığı raporda Türkiye’de RRT gerektiren SDBH insidansı/prevalansı, milyon nüfus başına 138,7/996,8 (çocuk hastalar dahil) olarak saptanmıştır. RRT gerektiren SDBH’nın prevalansı yıllar içinde kararlı bir şekilde artış eğiliminde iken, insidansta yatay bir seyir vardır. Türkiye’de RRT gerektiren SDBH prevalans ve insidans değerleri Şekil 2.4’de gösterilmiştir (46).



Şekil 2.4. Türkiye’de RRT gerektiren SDBH insidansı ve prevalansı

TND’nin, Türkiye’de Nefroloji, Diyaliz ve Transplantasyon 2020 yılı raporunda yer alan verilere göre, hemodiyaliz, periton diyalizi ve renal transplantasyon programına ilk kez giren hastaların SDBH etiyoloji sıklıkları Tablo 2.6’da yer almaktadır (çocuk hastalar dahil değildir).

Tablo 2.6. Hemodiyaliz, periton diyalizi ve renal transplantasyon programına ilk kez giren hastaların SDBH etiyoloji sıklıkları

RRT Etiyoloji	Hemodiyaliz	Periton Diyalizi	Renal Transplantasyon
Diabetes Mellitus	36,63	25	18,91
Hipertansiyon	27,51	22,02	16,9
Glomerülonefrit	5,87	9,33	19,2
Diğer	6,38	8,21	8,02
Bilinmeyen	14,74	27,24	20,06

Ülkemizde 2020 yılında kronik hemodiyaliz tedavisi alan SDBH olan hastaların etiyolojisinde; diabetes mellitus %36,46’lık oranla ilk sırada, hipertansiyon %26,65’lik oranla ikinci sırada yer almaktadır. Periton diyalizinde ise ilk sırada hipertansiyon (%27,45), ikinci sırada diabetes mellitus (%24,28) yer almaktadır. Renal transplantasyon yapılan hastaların SDBH etiyolojileri arasında

en sık görülenleri; diabetes mellitus (%20.94), glomerülonefrit (%20.35) ve hipertansiyon (%18.48)'dur. %16.49 gibi büyük bir oranda da etiyolojisi bilinmeyen vakalardan oluşmaktadır. Ülkemizde 2020 yılı içinde 20 merkezde renal transplantasyon yapılan hastaların SDBH etiyolojisine göre dağılımı Tablo 2.7'de gösterilmiştir(46).

Tablo 2.7. 2020 yılında, renal transplantasyon yapılan hastaların SDBH etiyolojisine göre dağılımı

		Sayı	%
Glomerülonefrit		67	19,2
Diabetes mellitus	Tip 1	9	2,58
	Tip 2	57	16,33
Hipertansiyon		59	16,9
Polikistik böbrek hastalıkları		22	6,3
Obstrüktif nefropati		21	6,02
Amiloidoz		12	3,44
Tübülointerstisyel nefrit		3	0,86
Renal vasküler hastalık		1	0,29
Diğer		28	8,02
Etiyolojisi bilinmeyen		70	20,06
Toplam		349	100

2.4.1. Hemodiyaliz (HD)

Ülkemizde en sık uygulanan RRT yöntemi hemodiyaliz'dir. Hem ABH hem de KBH tedavisinde kullanılır. HD, böbreklerin üre, kreatinin ve üremik toksinler gibi metabolizma artıklarının vücuttan atılımı, asit/baz ve sıvı-elektrolit dengesini sağlama fonksiyonlarını kısmen yerine getirebilmektedir. Üremik ensefalopati-nöropati, üremik perikardit-plörit, üremik kanamalar ve tedaviye dirençli hipertansiyon-hipervolemi mutlak diyaliz endikasyonlarıdır; bilişsel fonksiyonlarda bozulma, tedaviye dirençli hiperpotasemi-hiperfosfatemi-hipervolemi-asidoz, genel durum bozukluğu, malnütrisyon göreceli diyaliz endikasyonlardır.

Damar giriş yolu, antikoagülasyon, HD cihazı, diyalizat, diyalizer ana tedavi gereksinimleridir. HD işleminde diffüzyon ve ultrafiltrasyon kullanılır.

Difüzyon işleminde; hasta kanı semipermeabl membran aracılığıyla (dializer), içerisindeki çözünen maddelerinin konsantrasyonları istenildiği gibi düzenlenebilen bir solüsyona (dializat) temas eder. Kan ve dializatta çözünen maddeler, konsantrasyon düzeyinin yüksek olduğu taraftan dializer aracılığıyla konsantrasyon düzeyinin düşük olduğu tarafa geçer (difüzyon). Albümin, immünoglobulinler ve kan hücreleri membrandaki porlardan geçemez. Ultrafiltrasyon işleminde; Kanın hidrostatik basıncı artırılarak, kanın su içeriği dializat tarafına itirilerek uzaklaştırılır (ultrafiltrasyon). dializata geçer. Böylece vücuttan atılamayan ekstraselüler sıvı ultrafiltrasyon yöntemiyle uzaklaştırılmış olur (5).

2.4.2. Periton Diyalizi (PD)

Hemodiyalize alternatif bir yöntemdir. Tüm dünyada ve ülkemizde kullanımı giderek yaygınlaşan RRT seçeneklerinden biridir. Hemodiyalizden farklı olarak bir cihaza, damar yolu girişine, antikoagülasyona ve özel bir membrana ihtiyaç duyulmaz. Periton zarı doğal bir membran işlevi görür (48,49). Periton boşluğuna kateter yoluyla verilen dializat ile periton kapillerindeki kanın periton aracılığıyla belli bir sürede temasa geçmesi ve süre bitiminde dializatın boşaltılması işlemine, periton diyalizi denir. Hemodiyalize benzer şekilde difüzyon ve ultrafiltrasyon esaslarına dayanmaktadır (48,50).

2.4.3. Renal Transplantasyon

Son yıllarda cerrahi tekniklerde, immünsüpresif tedavilerde ve enfeksiyonların kontrolünde sağlanan gelişmeler ile renal transplantasyon, son dönem böbrek hastalığının en seçkin renal replasman tedavisi olarak bilinmektedir. Diyaliz tedavileri böbreğin metabolik ve endokrin fonksiyonlarını yerine getirmezken, atılım ve düzenleyici fonksiyonlarını ise kısmen yerine getirmektedir. Bu nedenle diyaliz tedavileri ile böbrek fonksiyonlarının %10-15'i yerine konulabilirken, renal transplantasyonu ile böbrek fonksiyonlarının tamamına yakın oranlarda yerine konulabilmektedir. Bununla birlikte tüm yaş

gruplarında renal transplantasyon, diyaliz tedavilerine göre; hastaların yaşam kalitesini ve beklenen yaşam süresini artırır, hasta morbidite ve mortalitesi daha düşüktür, daha iyi fiziksel, sosyal ve fizyolojik rehabilitasyon sağlar ve maliyeti daha düşüktür (5,51,52).

Renal transplantasyonda kadavralardan veya canlı vericilerden (donör) sağlanan böbrekler kullanılmaktadır. Günümüzde 1 yıllık böbrek greft sağkalımı canlı donör transplantasyonlarında yaklaşık %97 iken, kadavra transplantasyonlarında %92 civarındadır (5). Kadavradan yapılan transplantasyonlarda greft sağkalımı ortalama 8-12 yıl arasında değişirken, canlıdan yapılan transplantasyonlarda 14-20 yıl arasında değişir (53). Gelişmiş ülkelerde kadavradan renal transplantasyon daha sık iken; gelişmekte olan ülkelerde canlı donörden renal transplantasyon daha siktir (54). TND'nin 2020 yılı verilerine göre; ülkemizde yetişkilerde (≥ 18 yaş) yapılan 2499 renal transplantasyonun 2250'si (%90,04) canlı donörlerden, 249'u (%9,96) kadavra donörlerinden gerçekleştirilmiştir. Ülkemizde yaklaşık 30.000 SDBH hastası renal transplantasyon için organ beklemektedir (46).

Renal transplantasyonun tek endikasyonu son dönem böbrek hastalığıdır. Akut böbrek hasarında renal transplantasyon uygulanmaz (5). Renal transplantasyon için kontraendikasyon durumları Tablo 2.8'de gösterilmiştir (11).

Tablo 2.8. Renal transplantasyon kontraendikasyonları

Mutlak Kontraendikasyonlar	Rölatif Kontraendikasyonlar
Dissemine malignite	Donör dokusuna karşı oluşmuş duyarlılık (cross-match pozitifliği)
HIV enfeksiyonu	Aktif enfeksiyon
Diğer son dönem organ hastalıkları	Vezikal veya üreteral anormallikler
Kontrol edilemeyen psikoz	Devam eden metabolik hastalıklar
Aktif madde bağımlılığı	Koroner arter hastalığı
	Serebrovasküler hastalık
	Ağır yaygın damar hastalığı

	Aktif peptik ülser Önceki tedavilere uyumsuzluk hikayesi Yetersiz sosyal destek
--	---

KBH olup GFH'ı 30 mL/dk/1,73 m² 'in altına düşen hastaların renal transplantasyon konusunda deneyimli bir transplant merkezi tarafından değerlendirilmesi uygundur. Eğer hastanın tedavisi için transplantasyon kararı verilirse renal transplantasyona hazırlık süreci başlatılır. Renal transplantasyon için hazırlanan hastalar (alıcılar) preemptif veya uzun yıllardır diyaliz tedavisi almakta olabilir. Alıcılar, transplantasyon öncesi ek hastalıklar açısından taranır ve olası sağlık sorunları saptanırsa tedavisi başlanarak çözümlenmeye çalışılır. Bu değerlendirmelerle operasyonun teknik olarak (üriner sistem, damarsal yapılar) mümkün olup olmadığı anlaşılabilir, perioperatif dönemdeki komplikasyonlar azaltılabilir ve transplantasyon sonrası erken dönemde hasta ve greft kayıpları önlenir (55).

Aktif enfeksiyon veya malignitesi olan hastalara transplantasyon sonrası uygulanan immünsüpresif tedavi, hastalıkların hızlı ilerlemesine neden olabileceğinden bu hasta grubunda transplantasyondan kaçınılmalıdır. Tedavi uygulanan maligniteli hastalarda tedavi sonrası belirli bir süre beklenmeli, nüks olasılığı açısından incelendikten sonra transplantasyon yapılabilir. Alıcıda saptanan metastatik tümörler, transplantasyon için mutlak kontrendikasyondur. Alıcılar, donör böbreğine karşı hiperakut rejeksiyona neden olabilecek antikorların varlığı açısından immünolojik olarak da değerlendirilir. Bu antikorlar; Sınıf I (A,B,C) veya Sınıf II (DR, DQ, DP) insan lökosit antijenlerine (HLA) karşı antikorlar ve ABO kan grubu antijenlerine karşı antikorlardır (5).

Donörler, canlı veya kadavra verici kaynaklı olabilir. Canlı donörlerden yapılan renal transplantasyonlarının allograft 1 yıllık sağkalım süresi, kadavradan transplantasyonlara göre %5-10 daha iyidir. Bunun nedenleri arasında; canlı donör böbreklerinin transplantasyon öncesi daha ayrıntılı değerlendirilmesi ve soğuk iskemi süresinin kısa olması sayılabilir (4,5).

Ülkemizdeki renal transplantasyonlarının büyük bir bölümünü canlı vericili transplantasyonlar oluşturmaktadır. Organ ve Doku Nakli Hizmetleri Yönetmeliği'ne göre en az iki yıllık eş veya dördüncü dereceye kadar (dördüncü derece dâhil) akraba nakillerine izin verilmektedir. Akraba dışı canlıdan organ nakli, naklin yapılacağı ilde oluşturulan Etik Komisyon'unda karar verilir (55).

Canlı donörlerinin renal transplantasyon sonrası morbidite ve mortaliteye neden olabilecek sağlık sorunu olmamalıdır. Bu nedenle canlı donörlerin anamnez, fizik muayene, laboratuvar testleri ve görüntüleme teknikleri ile genel sistem değerlendirmeleri yapılır (5,55). Canlı donörlerde tıbbi kontraendikasyon durumları arasında; <18 yaş, ikili antihipertansif tedaviye rağmen kan basıncı kontrol altına alınamayanlar, hedef organ hasarı bulguları olan hipertansiyon hastaları, diabetes mellitus (DM) tanılı hastalar veya taramada DM tanısı konulanlar, proteinüri (>250 mg/gün), mikroskopik hematüri, böbrek taş hastalığı, kanama diyatezi öyküsü, kreatinin klirensi <80 mL/dk, atnalı böbrek gibi ürolojik anomaliler, HIV pozitif hastalar, tedavisi ile kür sağlanana kadar aktif enfeksiyon ve malignitesi olan hastalar ve psikolojik sorunları olan adaylar sayılabilir (55).

Beyin ölümü gerçekleşen ve dolaşım sistemi aktif olan hastalar, renal transplantasyon için donör olmalarına engel bir hastalık (aktif enfeksiyon, malignite ve böbrek hastalığı öyküsü) yoksa kadavra donörü olabilirler (56). Özellikle kadavra donörleri enfeksiyon (HIV, Hepatit B, C gibi) ve malignite açısından incelenmelidir. Mevcut transplantasyon sayıları ihtiyacı karşılayamadığından, kadavradan transplantasyonlarda, marjinal donörlerden (akut böbrek hasarı, diyabetik hastalar, ılımlı kronik böbrek hastalığı olan vb.) alınan böbrekler de kullanılabilir. Kadavra donörüne ait böbrekler, 10 kriterle göre değerlendirilir. Donörün yaş, etnisite, boy, kilo, diyabet ve hipertansiyon varlığı, hepatit C serolojisi, serum kreatinin, kardiyak arrest sonrası organ alımının olması ve ölüm nedeni kriterlerine göre hesaplanır. Bu hesaplamada yaygın olarak KDPI (Kidney Donor Profile Index) kullanılmaktadır. Bu indekse göre 0-100 arasında puan verilerek, kadavra organının olası greft kaybı riski hesaplanmaktadır. Düşük KDPI puanı, daha yüksek allogreft yaşam süresi ile ilişkilidir (5).

TND'nin, 2020 yılı verilerine göre; diyaliz hastaları çoğunlukla 45- 64 yaş aralığında yer alırken, renal transplant uygulanan hastalarının büyük bir bölümü 25-44 yaş aralığında (%45,62) yer almaktadır. Yapılan transplantasyonlarının %90,04'ü canlı donörlerden yapılmıştır. Canlı donörler içinde, ilk sırada birinci derece akrabalar (%33,96) yer alırken; bunu sırasıyla ikinci derece akrabalar (%22) ve eşler (%21,73) izlemektedir. Transplantasyon öncesi, hastaların %34,65'i hemodiyaliz, %3,56'sı periton diyaliz tedavisi almaktadır. %53,62'sinde ise preemptif transplantasyon uygulanmıştır. Transplantasyon yapılan hastaların büyük bir kısmı birinci yılın sonunda fonksiyonel greft (%92,72) ile izlenirken; %1,28'i diyalize geri dönmüş ve %6'sı hayatını kaybetmiştir (46).

Yeni geliştirilen immünsüpresif ajanlar, renal transplantasyonda giderek artan başarıda en önemli faktördür. Bununla birlikte başarıyı etkileyen faktörler arasında; donör tipi, alıcının ve vericinin yaşı, kan grubu uyumu, HLA uyumu ve soğuk iskemi süresi sayılabilir.

2.5. Renal Transplantasyon İmmünolojisi

İmmün sistemin görevi, kendine ait antijenleri tanımak (tolerans), yabancı antijenleri saptamak ve yabancı antijenlere karşı immün yanıt oluşturmaktır. Renal transplantasyonda başlıca immünolojik antijenler; ABO kan grubu antijenleri, majör ve minör histokompatibilite kompleksleri, monosit ve endotelial hücre antijenleridir (57).

Alıcı-donör ABO kan grubu uyumu değerlendirmeli ve çapraz karşılaştırma (cross-match) yapılmalıdır. Renal transplantasyonda alıcı-donör arasında ABO kan grubu uyumu mutlak şarttır. ABO kan grubu antijenleri böbrek damar endotel hücrelerin yüzeyinde eksprese olur. Bu nedenle kan transfüzyonu için geçerli olan kurallar, transplantasyon için de geçerlidir (AB grubu genel alıcı, O grubu genel verici). Böbrekte bulunan damar endotel hücrelerinin yüzeylerinde Rh faktörü eksprese edilmediğinden alıcı-verici arasındaki Rh uyumsuzluğu, allogreft rejeksiyonu açısından risk oluşturmaz. ABO kan grubu uyumsuzluğu

durumunda transplantasyon yapılması, hemaglutinasyon sonucu hiperakut rejeksiyonlara ve hemolitik anemilere neden olmaktadır (58,59).

T hücrelerinin bir antijene karşı immün yanıt oluşturabilmesi için, antijenin bazı hücrelerde işlenmesi ve hücre membranlarındaki yüzey molekülleri tarafından kendilerine sunulması gerekmektedir. MHC (major histocompatibility complex-major doku uygunluk kompleksi), hücre membranlarında T hücrelerine peptid yapılı antijen sunumunu sağlayan yüzey molekülleridir. 6. kromozomun kısa kolunda, sentromere yakın bölgede yerleşen MHC genleri, yaklaşık 3600 kilobazlık uzunluğa sahip dev bir gen kompleksidir. İnsanlarda MHC molekülleri ilk kez lökositlerde keşfedildiği için HLA(human leukocyte antigen-insan lökosit antijeni) olarak da adlandırılmaktadır. MHC; MHC Sınıf I, MHC Sınıf II ve MHC Sınıf III olmak üzere üç sınıfa ayrılmaktadır. MHC Sınıf I (HLA-A, B ve C), nükleuslu tüm hücrelerin membran yüzeyinde eksprese olmaktadır ve CD8+ sitotoksik T hücrelerine (Tc) endojen kaynaklı antijenlerin sunumunda görev alırlar. MHC Sınıf II (HLA-DP, DQ ve DR), makrofajlarda, dentritik hücrelerde ve B lenfositlerde yer alır ve ekstraselüler kaynaklı antijenleri CD4+ T hücrelerine sunarlar. MHC Class III gen bölgesinde HLA molekülü kodlanmaz, ancak; tümör nekrozis faktör (TNF), HSP-70 (Heat Shock Protein 70), kompleman 2 ve 4 (C2, 4), ve lenfotoksin gibi inflamasyonla ilişkili proteinler kodlanır (57,60). Transplantasyonlarda alıcı-donör arasındaki HLA uyumsuzluğu, rejeksiyon ve greft kaybının başlıca nedenidir. Uzun dönem greft sağkalımı için transplantasyon öncesi alıcı-donör HLA moleküllerinde inceleme yapılması çok önemlidir. Özellikle renal transplantasyonda HLA-A, B, DR lokuslarının tiplendirmesi yapılır. HLA uyumu incelenirken A, B, DR lokuslarında anneden ve babadan kalıtılan altı antijenin fenotipi değerlendirilir. Son zamanlarda transplantasyon öncesi HLA-Cw, DP ve DQ lokusları da tiplendirilmektedir. HLA uyumunda önem sırası; HLA-DR, HLA-B ve HLA-A şeklindedir. HLA uyumsuzluk oranı, donörün alıcıdan farklı olan HLA sayısı olarak hesaplanır (61,62).

Alıcı-donör HLA (Human Leucocyte Antigen) uyumu değerlendirilmesi için çapraz karşılaştırma (cross-match) yapılmalıdır. Transplantasyon öncesi alıcının serumu ile donörün lenfositleri in vitro ortamda karşılaştırılıp, donörün ölü lenfosit oranı analiz edilir [CDC (kompleman bağımlı sitotoksisite)-cross-

match testi]. Ölen lenfosit türüne göre B veya T hücre cross-match testi olarak adlandırılır. Pozitif cross-match testi, donöre ait anti-HLA antikorlarının (Donöre Spesifik Antikor/DSA) varlığını gösterir ve allogreft hiperakut rejeksiyonu öngörür. Anti-HLA antikor varlığı; enfeksiyonlar, aşılama, kan transfüzyonları, gebelik ve daha önceki transplantasyonlara bağlı ortaya çıkabilir. Otoimmün hastalığı olan ve otoantijen antikoru (IgM) bulunan hastalarda, çapraz karşılaştırma testi yalancı pozitif sonuç verebilir. CDC-çapraz karşılaştırma testi ile allogreft hiperakut rejeksiyonu çok nadiren görülmeye başlanmıştır. ABO kan grubu uyumsuzluğu ve çapraz karşılaştırma testinin pozitif olması renal transplantasyon için mutlak immünolojik kontrendikasyonlardır (5).

Panel Reaktif Antikor (PRA) testi, , transplantasyon yapılacak olan hastanın HLA antijenlerine karşı oluşturduğu antikorların, nicel ve nitel olarak sınıflandırılması ve PRA pozitiflik oranının belirlenmesi için uygulanan bir testtir. PRA; kan transfüzyonu, gebelik ve geçirilmiş transplantasyonlar ile donörün antijenlerine karşı alıcıda oluşmuş antikora verilen genel adlandırmadır. Sensitizasyon gelişmesi olarak ifade edilen PRA pozitiflik oranı, yüksek ise; hastanın renal transplantasyon şansını düşüren ve böbrek bekleme listesinde uzun süre kalmasına neden olan bir durumdur (55).

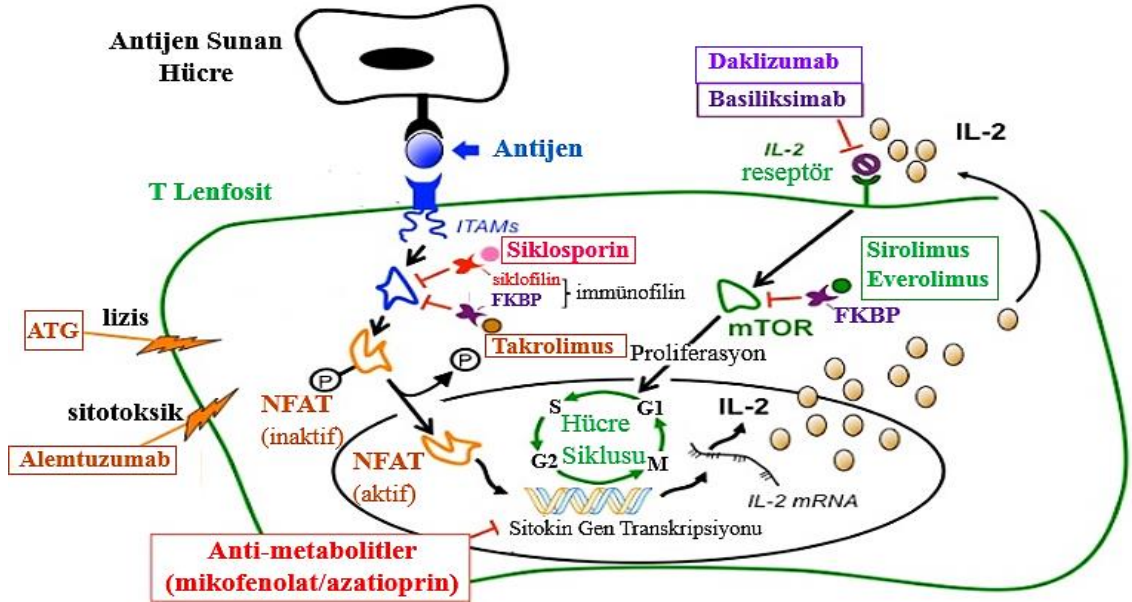
Beklenmedik rejeksiyon gelişen bazı vakalarda, monositlere ve böbrek endotel hücrelerine karşı oluşmuş antikor varlığı saptanmıştır. Bu non-HLA sisteminin, transplantasyon öncesi değerlendirilmesi oldukça zordur. Aynı zamanda oluşan bu antikorlar, greft kayıpları için risk faktörüdür (11).

2.6. Renal Transplantasyonda İmmünsüpresif Tedavi

Tüm solid organ transplantasyonlarında olduğu gibi, renal transplantasyonda da immünsüpresif tedavilere ihtiyaç vardır. İmmünsüpresif tedavinin amacı, donör dokusuna veya organına karşı tolerans oluşturarak, transplantasyon sonrası alıcıda greft rejeksiyonunu önlemektir. Bu nedenle tek yumurta ikizleri hariç pratik olarak tüm böbrek alıcılarında immünsüpresif tedaviler uygulanır. İmmünsüpresif tedavi rejimlerinin rutin olarak kullanılması

ile greft sağkalım oranları artmış ve rejeksiyon oranları azalmıştır (63,64). İmmünsüpresif ajanlar, T hücrelerinin antijeni ayırt etme, poliferasyon, kolonize olma ve antikor oluşturma gibi fonksiyonlarını inhibe eder (65). İmmünsüpresif tedaviler, 1950 yılında steroid kullanımı ile başlamış ve günümüze kadar yapılan araştırmalarla yeni ilaçların keşfi ve uygulanması ile geliştirilmiştir (66).

İmmünsüpresif ilaçların tek başına ve yüksek dozda kullanılmaları alıcıda yan etki görülme olasılığını arttırdığı için rutin uygulamalarda doz azaltımını mümkün kılmak ve sinerjik etki sağlamak adına kombine ilaç tedavi protokolleri geliştirilmiştir. İmmünsüpresif tedaviler kullanım amaçlarına göre; indüksiyon ve idame tedavi olmak üzere iki gruba ayrılmaktadır (5). İmmünsüpresif ilaçların etki mekanizmaları Şekil 2.5'te gösterilmiştir (67).



Şekil 2.5. İmmünsüpresif ilaçların etki mekanizmaları

2.6.1. İndüksiyon Tedavisi

İndüksiyon tedavisi, renal transplantasyon sonrası rejeksiyon riski yüksek olan hastalarda erken dönemde immünsüpresif tedaviyi güçlendirmek, allogreft rejeksiyonunu önlemek ve gecikmiş greft fonksiyonu olan renal transplantasyon hastalarında nefrotoksik etkisi olan kalsinörin inhibitörleri ile erken tedaviden kaçınmak amacıyla renal transplantasyondan hemen önce, transplantasyon

sırasında veya hemen sonrasında profilaktik uygulanan immünsüpresif tedavidir. İndüksiyon tedavisinde kullanılan başlıca ajanlar; antitimosit globulin (ATG), glukokortikoidler, anti IL-2 reseptör monoklonal antikorları, anti lenfosit globulin ve fare anti-CD3 monoklonal antikoru (muromonab-CD3/OKT3)'dur. İndüksiyon tedavisi etkili bir immünsüpresyon sağlarken; kalsinörin inhibitörleri ve steroidler gibi diğer immünsüpresiflerle kombine kullanıldığında diğer immünsüpresiflerin daha düşük dozlarda da etkin olmalarını sağlamaktadır. Birçok araştırmada gösterilmiştir ki; indüksiyon tedavisiyle kombine verilen idame tedavisi, tek başına kullanılan idame tedavisine göre allogreft rejeksiyonu önlemede ve böbrek sağkalımını uzatmada daha başarılıdır (68).

İndüksiyon tedavisinde hastanın immünolojik riski dikkate alınarak hangi ajanın seçileceğine karar verilir. 2009 KDIGO kılavuzuna göre yüksek immünolojik risk faktörleri arasında; bir veya daha fazla HLA uyumsuzluğunun olması, yaşlı donör transplantasyonu, genç alıcı transplantasyonu, Afrikalı-Amerikan etnik köken, ABO kan grubu uyumsuzluğu, 24 saati geçen soğuk iskemi süresi, greft fonksiyonunun gecikmeli başlaması, panel reaktif antikorunun (PRA) > %80'den büyük olması ve donör spesifik antikor (DSA) pozitifliği yer almaktadır. Yüksek riskli hastalarda, anti-timosit globulin (ATG)'nin; anti-IL-2RA (anti CD25) antikorlarına(basiliksimab, daklizumab) ve plaseboya karşı üstün olduğunu gösteren çalışmalar vardır (69). Bu nedenle yüksek riskli hastaların indüksiyon tedavisinde ATG kullanılmalıdır. KDIGO'nun transplantasyon kılavuzuna göre düşük riskli hastaların indüksiyon tedavisinde ise; anti-IL-2RA (basiliksimab, daklizumab) tercih edilmelidir (70).

2.6.2. İdame Tedavi

İdame immünsüpresif tedavi; renal transplantasyon sonrası greft fonksiyonun devamlılığını sağlamak ve akut rejeksiyonu önlemek amacıyla uygulanmaktadır. Özellikle 1. yıldan sonra, greft böbrek fonksiyonları stabil seyreden renal transplantasyon alıcılarına verilen ilaç rejimlerine, idame tedavi denilmektedir. Transplantasyon sonrası ilk 3 ayda akut rejeksiyon riski en yüksek

olduğundan bu süreçte yüksek doz immünsüpresif tedavi verilir. Akut rejeksiyon riski azaldıktan veya ortadan kalktıktan sonra da enfeksiyon ve malignite gelişimini en aza indirmek için immünsüpresif tedavi dozları zamanla azaltılır. Modern immünsüpresif tedavi protokolleri ile akut rejeksiyon oranları %15'in altına düşmüştür (71). Renal transplantasyonda henüz optimum bir immünsüpresif tedavi algoritması bulunmamaktadır. Kombine tedavi protokollerinde kullanılan başlıca immünsüpresif ajanlar ise şunlardır: Glukokortikoidler (ilk tercih oral prednizon), Takrolimus, Everolimus, Sirolimus, Azatioprin, Mikofenolat mofetil(MMF) ile mikofenolat sodyum(EC-MPS), Siklosporin, Belatacept'tir (72,73,74).

Çoğu transplant merkezi; prednizolon, bir tane kalsinörin inhibitörü (siklosporin veya takrolimus) ve bir tane antimetabolit (azatioprin, MMF, EC-MPS) ilaçlardan oluşan üçlü immünsüpresyon idame rejimini uygulamaktadır (74). Bu tedavi rejimi, renal transplantasyon için yayınlanan 2009 KDIGO kılavuz ile uyumludur. mTOR (mammalian target of rapamycin) inhibitörleri (sirolimus ve everolimus) ise; genellikle birinci basamak tedavide tercih edilmez. İkinci basamak tedavi olarak; antimetabolit ilaçları veya kalsinörin inhibitörlerini tolere edemeyen, kalsinörin inhibitör toksisitesi gelişen ya da transplantasyon sonrasında malignite gelişen hastalarda uygulanmaktadır (70).

2.7. Renal Transplant Alıcılarında Greft Fonksiyonunun Değerlendirilmesi

2.7.1. Patolojik Değerlendirme

Renal allogreft yapısındaki bozuklukların patolojik değerlendirmesi üç şekilde yapılmaktadır. Bunlar; ince iğne aspirasyonunun sitolojik incelenmesi, biyopsi materyalinin mikroskopi ve monoklonal antikor tekniği ile incelenmesidir. Biyopsi materyalinin mikroskopik değerlendirilmesinde ışık, elektron, immünfloresan mikroskopisi kullanılmaktadır. Arter kesiti içermeyen ince iğne aspirasyonu, vasküler incelemede yetersiz kalmaktadır. Biyopsi materyalinde

hücre tiplerinin ve fonksiyonlarının açığa çıkarılması için monoklonal antikor tekniği kullanılmaktadır (75,76).

Renal allogreft biyopsi işlemi, patolojik tanı koymada ve prognostik bilgi elde etmede altın standart yöntemidir. Biyopsi incelemesiyle doğru teşhis ve dolayısıyla doğru tedavi amaçlanmaktadır. Bu nedenle biyopsi işlemi, bir transplant merkezinde yapılmalı ve elde edilen materyal deneyimli bir patolog tarafından incelenip bulgular raporlanmalıdır. Çoğu transplant merkezi, renal transplant alıcılarında endikasyon durumunda biyopsi yaparken; bazı merkezler, düzenli aralıklarla tüm hastaların protokol biyopsilerini gerçekleştirmektedir. Renal greft biyopsisi, böbrek fonksiyonlarında bozulma durumlarında (azalmış idrar çıkışı, serum kreatinin düzeyinin artışı, >1 g/L proteinüri ve hematüri gibi) ve gecikmiş greft fonksiyonunun kesin tanısını koymak için yapılır (77).

Son yıllarda allogreft biyopsi işlemi, deneyimli uzmanlar tarafından ultrasonografi kılavuzluğunda yapıldığı için işlem sırasında veya sonrasında komplikasyonlar azalmıştır. Yine de hematüri, perirenal hematom, pseudo anevrizma, arteriovenöz ve arteriokalisijel fistül gibi komplikasyonlar görülebilir. Nadiren de olsa allogreft kaybıyla da sonuçlanabilmektedir (78,79).

2.7.2. Görüntüleme Yöntemleri ile Değerlendirme

Renal Doppler ultrasonografi ve dinamik böbrek sintigrafisi, postoperatif greft fonksiyonun değerlendirmesinde kullanılmaktadır. Transplantasyon komplikasyonlarının morfolojik tanısı, allogreftin parankimal disfonksiyonları ve allogreft perfüzyonu değerlendirmek için renkli ve puls dalga formu doppler ultrasonografi uygulanmaktadır. Bununla birlikte herhangi bir problem olmasa bile; yılda en az bir kez allogreftin ve nativ böbreklerin ultrasonografisi önerilmektedir. Dinamik böbrek sintigrafisi, postoperatif greft fonksiyonuyla birlikte sıvı koleksiyonunun, vasküler ve ürolojik komplikasyonlarının değerlendirilmesinde kullanılmaktadır (80,81).

2.7.3. Biyokimyasal Parametrelerle Değerlendirme

Transplantasyon sonrası hastaların izlem sıklığı, ilgili transplant merkezlerine göre değişiklik gösterir. Genellikle postoperatif ilk hafta ve aylarda takip aralıkları daha sıktır; daha sonraları kontrol aralıkları uzatılır. Bu konuda belirli bir standardizasyon yoktur; her merkez kendine özgü protokolünü uygular.

Rutin kontrollerde, temel biyokimya paneli (GFH, fosfor ve magnezyum dahil), tam kan sayımı, ilaç düzeyi (takrolimus/everolimus/sirolimus/siklosporin) ve idrar tetkiki (idrara protein/kreatinin oranı dahil) değerlendirilmesi yapılır. Ayrıca HbA1c, açlık kan glukoz düzeyi, serum lipid profili, 25- hidroksi vitamin D ve paratiroid hormon (PTH) izlemlerinin de belirli aralıklarla yapılması gerekir (70).

Renal Transplantasyon Sonrası İlk Hafta Greft Fonksiyonları

Postoperatif hasta izleminde ve tedavi seçiminde, renal transplantasyon sonrası ilk hafta içerisinde serum kreatinin düzeylerine göre greft fonksiyonunun değerlendirilmesi kullanılmaktadır. Renal transplantasyon sonrası greft fonksiyonları, IGF-EGF (Immediate Graft Function-Erken Greft Fonksiyonu), SGF-YGF (Slow Graft Function-Yavaş Greft Fonksiyonu), DGF-GGF (Delayed Graft Function-Gecikmiş Greft Fonksiyonu) olarak kategorilere ayrılmaktadır.

Erken Greft Fonksiyonu (EGF)

Renal transplantasyon sonrası ilk haftada, serum kreatinin düzeyi %70 ve daha üzeri azalan hastaların greft fonksiyonları “erken greft fonksiyonu” olarak tanımlanmaktadır. Diürezleri çok iyi olan alıcılarda diyalize ihtiyaç duyulmaz ve serum kreatinin düzeyi hızlıca düşer (serum kreatinin düzeyi 2.5 mg/dL'nin altına düşebilir) (82,83). EGF'na sahip alıcılarda ilk bir hafta içerisinde sabit böbrek fonksiyonu görülmektedir. EGF görülen alıcılar için hem idrar volümü hem de serum kreatinin düzeylerinin günlük takibi kalsinörün inhibitör toksisitesi, akut rejeksiyon veya diğer patolojik olayları öngörmek için faydalı belirteçlerdir (84).

Yavaş Greft Fonksiyonu (SGF)

Renal transplantasyon sonrası ilk haftada, serum kreatinin düzeyi %70'in altında azalan hastaların greft fonksiyonları "yavaş greft fonksiyonu" olarak tanımlanmaktadır(82,83). SGF'e sahip olan hastalar oligürük değillerdir; fakat serum kreatinin düzeylerindeki günlük düşüşler azdır. Postoperatif ilk hafta diyalize ihtiyaç duyulmayan bu hastalarda, çoğunlukla böbrek fonksiyonları postoperatif 1.hafta sonrası günler veya haftalar içerisinde kendiliğinden normale dönmektedir. Bu hastalarda idrar volümü ve serum kreatinin düzeylerinin günlük takibi komplikasyon gelişimini öngörmek için faydalı belirteçlerdir. Serum kreatinin düzeylerinin yüksek olması veya artması durumunda ileri tetkikler yapılmalıdır (84).

Gecikmiş Greft Fonksiyonu (DGF)

DGF'nin literatürde 18 değişik tanımlaması olmasına rağmen, genellikle renal transplantasyon sonrası ilk haftada, alıcıya en az bir kez diyaliz uygulanması olarak tanımlanmaktadır (85). Renal transplantasyon sonrası erken dönemde en sık görülen medikal komplikasyondur. Türkiye'de 2020 yılında kadavra donörlerinden yapılan renal transplantasyonların %35.71'inde, canlı donörlerden yapılan renal transplantasyonların %16.24'ünde ve toplam yapılan renal transplantasyonların %17.34'ünde DGF görüldüğü bildirilmiştir. (46). DGF nedenleri arasında; donör ve alıcıya ait risk faktörleri vardır. Alıcıya ait risk faktörleri; siyah ırk, erkek cinsiyet, uzun diyaliz süresi, HLA uyumsuzluk derecesinin fazla olması, PRA yüksekliği, transplantasyon öncesi kan ve kan ürünü transfüzyon sayısı yer almaktadır. Donör risk faktörleri ise; kadavra donör, marjinal donör[≥ 60 yaş donör ya da ≥ 50 yaş donör olup ek en az iki risk(serebrovasküler olaya bağlı ölüm, hipertansiyon öyküsü ya da serum Cr >1.5 mg/dL olan donör) taşıması], soğuk iskemi süresi 24 saaatden uzun olan donör, yüksek serum kreatinin düzeyi olan donör ve vazoaktif ilaçlar (dopamin, epinefrin ve norepinefrin) kullanılmış donör olarak sayılmaktadır.(86,87,88). Ayrıca renal transplantasyon sonrası hipovolemi, iskemi-reperfüzyon hasarı, nefrotoksisite DGF nedenleri arasında yer almaktadır. DGF hastalarında sıklıkla oligüri görülür. DGF için altın standart tanı yöntemi, böbrek biyopsisidir.

Transplantasyon sonrası ilk haftada diyaliz ihtiyacı olan hastanın yapılan böbrek biyopsisinde, rejeksiyon bulgusu yoksa DGF tanısı konulmaktadır. Canlı donörden yapılan renal transplantasyonlarda DGF nadir olarak görülür. DGF olan vakalarda çoğunlukla ciddi bir komplikasyon düşünülmelidir (84).

Kreatinin

113 Da molekül ağırlığında olan kreatinin, kreatin ve fosfokreatin yapılarından bir H₂O molekülünün nonenzimatik yolla çıkartılmasıyla oluşur. Kreatinin oluşumu, spontan ve irreversibl olarak gerçekleşir. Kreatinin en önemli kaynağı, yüksek miktarda kreatine sahip çizgili kas dokusudur. Kaslarda bulunan kreatin'in günlük olarak %1-2 kadarı kreatinine dönüşmektedir. Toplam vücut kreatinin'in %98'i kaslarda üretilir. Bu nedenle vücuttaki kreatinin düzeyi kas kitlesi ile doğru orantılıdır. Buna bağlı olarak da endojenik kreatinin üretimi; yaş, cinsiyet ve etnisiteden etkilenir. Kadın ve çocuklara göre erkeklerde ve beyaz ırka göre siyah ırkta kreatinin seviyeleri daha yüksektir. Sağlıklı bireylerde, sabit şartlarda günler arası kreatinin üretiminde büyük farklılıklar olmaz. Sonuç olarak; kreatinin vücutta üretilen düzeyi oldukça sabit endojen bir moleküldür. Oluşan kreatinin hücrelerde depolanmaz ve kana salınır. Kanda plazma proteinlerine bağlanmadan serbestçe taşınır. Kreatinin, böbreklerde glomerüler filtrasyona, az bir kısmı da proksimal tübülde sekresyona uğrar. Tübüllerden geri emilimi yoktur ve vücuttan idrarla atılır. Kadınlarda serum kreatinin düzeyleri ortalama 0,6-1 mg/dL, erkeklerde 0,8-1,3 mg/dL'dir. İdrar kreatinin günlük atılım miktarı, erkeklerde ortalama 20-26 mg/kg/gün, kadınlarda ortalama 14-22 mg/kg/gün'dür (11,89).

Serum ve idrar kreatinin düzeyi ölçümü, ekonomik ve pratik olduğundan tüm biyokimya laboratuvarlarında bu tetkiklerin analizi gerçekleştirilmektedir. Renal transplant alıcılarında greft fonksiyonunun değerlendirilmesi için kontrollerde rutin olarak serum ve idrar kreatinin test istemi yapılmaktadır. Hastalarda preoperatif dönemde serum kreatinin düzeyi yüksektir ve postoperatif ilk haftada greft fonksiyonları normal ise serum kreatinin düzeyi belirgin şekilde düşmektedir (90).

Diyetle alınan fazla protein, ağır egzersiz, rabdomiyoliz, gigantizm, hipertiroidizm, aktif akromegali gibi durumlar serum kreatinin düzeyini arttırırken; vücut kas kitlesinde azalma, musküler distrofiler, siroz, kaşeksi gibi durumlar ise serum kreatinin düzeyini azaltmaktadır. Ayrıca simetidin, triamteren, trimetoprim, spironolakton, amilorid, probenesid gibi ilaçlar kreatinin'in tübüler sekresyonunu azaltır ve bu nedenle kreatinin klirensi azalırken serum kreatinin düzeyi artar. GFH hesaplama yöntemlerinde kreatinin klirensi kullanılmaktadır. Ancak kreatinin %10-15 oranında tübüler sekresyona uğradığından GFH olması gerekenden değerden biraz yüksek olarak bulunur (11). Serum ve idrar kreatinin düzeylerinin ölçümü ekonomik ve pratik olmasına rağmen, analiz sonuçlarını etkileyen tüm bu nedenlerden dolayı; renal transplant alıcılarında greft fonksiyonunun değerlendirilmesinde ideal biyobelirteç arayışı devam etmektedir.

Sistatin C

Sistein proteaz inhibitör ailesinin üyesi olan sistatin C, 122 aminoasitten oluşan nonglikozile bir peptittir (91). Vücuttaki tüm çekirdekli hücrelerden sentezlendiğinden bütün biyolojik sıvılarda ve dokularda ölçülebilir miktarlarda sistatin C bulunur. Serum sistatin C düzeyi; 0,53-0,95 mg/L, plazma düzeyi 0,6-2,5 mg/L'dir (92,93,94).

Sistatin C, vücutta sabit hızda üretilir ve serum konsantrasyonu temel olarak glomerüler filtrasyon oranı ile belirlenir. Küçük molekül ağırlıklı (13 kDa) ve bazik bir molekül olduğundan glomerüllerden serbestçe filtrasyona uğrar; bunun %99' u proksimal tübülde reabsorbe edilerek tübül hücrelerinde yıkılır. Bu nedenle idrarda çok az miktarda katabolize edilmeyen (intakt) sistatin C bulunur (0,03-0,3 mg/L). Tübüler sekresyona uğradığına ve böbrek dışı ekskresyonu olduğuna dair araştırma verileri bulunmaktadır (14,30).

Vücut kas kitlesi, yaş, cinsiyet, inflamatuvar ve immünolojik süreçler gibi faktörlerden serum sistatin C düzeyi etkilenmemektedir. Bu nedenle GFH'daki değişikliklerin takip edilmesinde serum kreatinine göre serum sistatin C, daha spesifik ve sensitif bir parametredir (95,96). Yapılan çalışmalarda; sistatin C bazı GFH değerlendirmesi, ABH'da daha erken bulgu verdiği görülmüştür. Preoperatif dönemde hastalarda serum kreatinin düzeyine göre serum sistatin C düzeylerinin

daha belirgin yükseldiği, postoperatif dönemde greftin işlev kazanmasıyla sistatin C'nin normal konsantrasyona daha erken ulaştığı görülmüştür. Sistatin C, bu avantajlarından dolayı kreatinine göre daha kullanışlı bir moleküldür ve rutin GFH hesaplamak için daha uygun bir parametredir (97,98). Sistatin C analizi için standardizasyon çalışmaları sürmektedir. Ayrıca sistatin C ölçümü, kreatinin ölçümüne kıyasla oldukça pahalıdır. Bu nedenle transplant pratiğinde halen serum kreatinin ile değerlendirme yaygın ve rutin olarak kullanılmaktadır.

İdrar Total Protein

Glomerüllerden filtre edilen ve proksimal tübüllerde geri emilemeyen plazma proteinleri, tübüler hücreler tarafından salgılanan veya tübüler hücre hasarı sonucu idrara çıkan proteinler, mesane, üretra ve aksesuar bezlerden salgılanan veya doku hasarı ve inflamasyon sonucu idrara geçen üriner sistem proteinleri; idrardaki total proteini oluşturmaktadır. Plazma proteinleri; albümin (1/3), α , β ve γ globülinlerdir (99). Molekül ağırlığı 40 kDa'dan az olan plazma proteinleri, glomerüllerden serbestçe filtre olur ve proksimal tübüler hücreleri tarafından tamamına yakını geri emilir (100). Düşük molekül ağırlıklı proteinler, hormonlar (insülin, PTH gibi), çeşitli enzimler (amilaz, lizozim gibi) immunglobulin hafif zincirleri ve β -2 mikroglobulin primer olarak proksimal tübülde geri emilim sonrası katabolize edilmektedirler. Bu proteinler, proksimal tübüllerin reabsorpsiyon ve katabolize etme kapasitesini aşacak şekilde glomerüllerden filtre olursa idrarda saptanabilirler (99-102). Albümin (69 kDa) çok düşük miktarlarda glomerüllerden filtre edilir. Çıkan henle kulpu ve distal tübül hücreleri tarafından idrara salınan Tamm-Horsfall glikoproteini (üromukoid), idrar total proteinin üçte birini oluşturur. Bununla birlikte, tübüler hücre kaynaklı enzim ve proteinler, idrar yollarındaki salgı bezlerinden salınan IgA, idrar içerisindeki lökositler ve idrar yollarında idrara dökülen diğer hücreler de idrar total proteinine katkıda bulunurlar (99).

Fizyolojik koşullarda idrarla günlük protein atılımı 150 mg'ın altındadır ve 24 saatlik idrar volümüne bağlı olarak idrar total protein konsantrasyonu; 2-10 mg/dL arasında değişir. Farklı veya ardışık günlerde yapılan 24 saatlik idrar total

protein ölçümlerinde, 150 mg/gün üzerinde protein saptanması proteinüri olarak adlandırılır. Renal transplant alıcılarında proteinüriyi tanımlamak için belirli bir eşik değeri yoktur. Ancak, renal transplantasyon sonrası 24 saatlik idrar örneğinde idrar total proteini >1500 mg/gün olan veya günlük ≥ 500 mg artış gösteren proteinüri, klinik açıdan anlamlı kabul edilmektedir (103). Renal transplantasyon sonrası gelişen proteinürinin nedenleri arasında; akut rejeksiyon, transplantasyon öncesi böbrek hastalığının nüksü, de novo glomerulonefritler, kronik allograft nefropatisi ve ilaç etkili proteinüriler sayılabilir (104). Proteinüri, renal transplant alıcılarında bağımsız bir risk faktörüdür. Proteinüri artışı, böbrek hasarının ilerlemesi ile birebir ilişkilidir (105). Yapılan çalışmalarda; renal transplantasyon sonrası sürekli ve yüksek proteinürinin, uzun dönemde greft fonksiyonunu ve sağkalımını olumsuz etkilediğini ve hasta yaşam süresini önemli oranda azalttığını gösterilmiştir (105-111). Kronik allograft nefropatisi olan alıcılarda kalsinörin inhibitör tedavisi kesilip sirolimus tedavisine geçilmesinden sonra proteinüri geliştiği saptanmıştır (112). Yapılan diğer çalışmalarda; kronik allograft nefropatisi görülmeyen alıcılarda da sirolimus tedavisine geçildikten sonra yüksek miktarda proteinüri görülmüştür (113,114).

Renal Transplantasyon Alıcılarının İzleminde Kullanılan Biyobelirteçler

Günümüzde transplant alıcılarında, greft hasarına bağlı greft fonksiyon belirlemede güvenilir biyobelirteçlerin tanımlanması amacıyla genomik, proteomik ve metabolomik analiz araştırmaları yapılmaktadır. Güncel çalışmalarda yer alan başlıca izlem parametreleri: C Reaktif Protein (CRP), tümör nekrozis faktör-alfa (TNF- α), tip 1 ve tip 2 TNF reseptörleri (TNFR-I, TNFR-II), interferon gamma (IFN- γ), intersellüler adezyon molekülü-1 (ICAM-1/CD54), vasküler hücre adezyon molekülü-1 (VCAM-1/CD106), soluble CD30, beta-2 mikroglobulin, KIM-1 (Kidney Injury Molecule-1), IL6 (İnterlökin-6), IL18 (İnterlökin-18), kemokinler (CXCL 9, CXCL 10, CXCL 11, MCP-1/CCL2), kemokin reseptörleri (CCR2, CCR5, CXCR3, CXCR4)'dir.

CRP, pentamer yapılı pozitif akut faz reaktanıdır. Enfeksiyon ve inflamasyon durumlarında serum düzeyi artmaktadır. Yapılan çalışmalarda; diyaliz tedavisi alan KBH hastalarında, akut renal allogreft rejeksiyonu ve kronik renal allogreft hasarı gelişen alıcılarda, sağlıklı kontrollere göre serum CRP düzeyleri anlamlı derecede yüksek olduğu bulunmuştur (115,116).

TNF- α , enfeksiyöz, inflamatuvar ve malign durumlarda hücre proliferasyonu ve apoptozisinde rol alan, proinflamatuvar bir sitokindir. T lenfosit, makrofaj, monosit, fibroblast ve adipositlerden salgılanır ve biyolojik aktivitesini iki farklı reseptör aracılığıyla gerçekleştirir. Tip 1 TNF reseptörü (TNFR-I), eritrosit dışında tüm hücrelerde; tip 2 TNF reseptörü (TNFR-II), tüm hematopoetik hücrelerde eksprese edilir. TNFR-I, proinflamasyonda ve hücre apoptozisinde; TNFR-II, doku onarımında ve anjiyogeneze yer almaktadır (117). Yapılan çalışmalarda; kronik allogreft nefropatisi ve greft rejeksiyonu gelişen hastalarda, sağlıklı kontrollere göre serum TNF- α , TNFR-I ve TNFR-II düzeylerinde anlamlı artışlar gözlenmiştir (118).

İnterferonlar, vücutta pek çok hücre tarafından sentezlenen glikoproteindir. Bakteri, virüs, parazit ve tümör hücrelerine karşı immün sistem tarafından oluşturulan sitokinler ailesinin bir üyesidir. Alfa, beta ve gama olmak üzere üç tipi bulunmaktadır. IFN- γ , antijenlerin ve proinflamatuvar sitokinlerin etkisi ile lenfositlerden salgılanır ve immünmodülatör etkinlik gösterir. Yapılan çalışmalarda, T hücre aracılı ve antikor aracılı rejeksiyon hastalarında IFN- γ gen ekspresyonunun arttığı görülmüştür(119,120).

IL-18, IFN- γ üzerinde güçlü uyarıcı etkisi olan, inflamatuvar ve otoimmün hastalıkların patogeneğinde yer alan proinflamatuvar bir sitokindir (121). IL-6 ise hematopoezde ve nöron fonksiyonlarında ve immün yanıtta görev alan bir sitokindir (122).Yapılan çalışmalarda, serum IL-6 ve IL-18 düzeyleri, uzun dönem renal greft sağkalımı ile ilişkili olduğu gözlenmiştir. Bununla birlikte renal transplant hastalarında üriner IL-18 düzeyleri, hem transplantasyon sonrası ilk haftada diyaliz ihtiyacını hem de transplantasyon sonrası 3. ayda greft fonksiyonunu öngörmektedir (123).

İmmünoglobulin süper ailesi üyeleri olan ICAM-1 ve VCAM-1 molekülleri, immün yanıtta ve inflamasyonda önemli rol oynamaktadırlar. ICAM-

1, lenfosit, makrofaj, monosit, endotel ve düz kas hücrelerinde TNF- α , IFN- γ , IL-1, lipopolisakkarit gibi mediyatörlerle uyarılması sonucu eksprese olmaktadır (124). VCAM-1, endotel ve kemik iliği stromal hücrelerinde, embriyonik ve sinovyal dokularda IL-1, IL-4, TNF- α gibi sitokinlerle uyarılması sonucu eksprese olmaktadır (125). Yapılan çalışmalarda; serum ICAM-1 ve idrar VCAM-1 düzeyleri, akut allogreft rejeksiyonunun tanısında, tipinin ve şiddetinin belirlenmesinde prediktif değere sahip olduğu gösterilmiştir (126,127).

TNFR ailesinin bir üyesi olan CD30, aktive CD4 ve CD8 T lenfositlerinin yüzeyinde eksprese edilmektedir. Yapılan çalışmalarda, renal transplantasyon öncesi ve sonrası serum CD30 düzeyi yüksekliği, T hücre aracılı rejeksiyon ve greft fonksiyon bozukluğu ile ilişkili olduğu bulunmuştur (121,128,129).

Beta-2 mikroglobulin, 11,8 kDa ağırlığında küçük bir membran proteinidir. Glomerüler filtrasyon sonucu yaklaşık %99'u proksimal tübülden geri emilir ve %1 kadarı idrarla atılır. İdrar beta-2 mikroglobulin düzeyi, böbrek fonksiyonlarının değerlendirilmesinde kullanılır. Yapılan çalışmalarda; idrar beta-2 mikroglobulin düzeylerinin, akut tübüler hasar, renal allogreft rejeksiyonu ve kronik allogreft nefropatisi durumlarında yükseldiği gösterilmiştir (130,131).

KIM-1, tübülointerstisyel hasarda rol oynayan, immünoglobulin benzeri bir transmembran proteinidir. Yapılan biyopsi çalışmalarında; KIM-1 sağlıklı böbrek dokusunda gözlenmezken, iskemik veya toksik akut tübüler nekroz dokusunda ve renal karsinom hücrelerine bitişik tübül hücrelerinde eksprese olduğu gözlenmiştir. Ayrıca idrar KIM-1 düzeyleri, akut tübüler nekrozda ve proksimal tübül hasarında yükseldiği gösterilmiştir (132,133).

Kemokinler, 8-12 kDa molekül ağırlıklı sitokin ailesi üyeleridir. Lökositlerin kemotaksisinde ve migrasyonunun düzenlenmesinde, anjiyogenez ve lökosit degranülasyonunda görev almaktadırlar. Kemokinler; C, CC, CXC, CX3C olmak üzere dört gruba ayrılırlar(134,135). Yapılan çalışmalarda, özellikle IFN- γ bağımlı CXCR3 bağlayıcı kemokinler olan CXCL 9 ve CXCL 10'un idrar düzeyleri ile böbrek hasarı, rejeksiyon, subklinik tübülitin ilişkili olduğu gösterilmiştir. Renal allogreft rejeksiyonu gelişen hastalarda CXCL 9 ve CXCL 10 idrar düzeyleri, greft fonksiyonu normal olan hastalara göre daha yüksek

olduğu gösterilmiştir (136,137). Ayrıca T hücre aracılı ve antikor aracılı rejeksiyonlarda, idrar CXCL 10 düzeyinin arttığını gösteren çalışmalar da bulunmaktadır (138,139).

Mevcut Çalışmada İncelenen Biyobelirteçler

NGAL (Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin)

Lipokalin 2 olarak adlandırılan NGAL, lipokalin süperaile üyesidir. Lipokalinler, küçük ve hidrofobik moleküllere bağlanma özelliği olan ve hücre homeostazında görev alan ekstrasellüler proteinlerdir (140). Başlıca lipokalin aile üyeleri; NGAL, RABP (Retinoik asit bağlayıcı protein), RBP (Retinol bağlayıcı protein), A2U (α -2 globulin), Apo-D (Apolipoprotein D), BLG (β -laktoglobulin), PGDS (Prostaglandin D sentaz)'dir (141). NGAL, 25 kDa molekül ağırlığında 178 aminoasit içeren bir glikoproteindir (140,141). NGAL, ilk olarak SV40 (Simian virüs 40) ile enfekte primer fare böbrek hücre kültüründe 24p3 lokalizasyonunda saptanmıştır (142). İnsanda homolog proteini, nötrofillerin granüllerinde tespit edilmiştir (140,143). İnsanda bu lipokalin, nötrofil jelatinazına kovalent bağlı olarak keşfedildiğinden NGAL adını almıştır.

NGAL, nötrofillerde tip 4 kollajenazla (matriks metalloproteinaz) kovalent bağlı olarak bulunur ve bundan dolayı yıkımdan korunduğu düşünülmektedir (140,144). NGAL, proteazlara dirençlidir. Katabolizması sonucu; β 2-mikroglobulin ve N-asetil-glukozaminidaz oluşur. Fizyolojik şartlarda, glomerüllerden serbestçe filtre olmakta ve proksimal tübül hücrelerinin membranında bulunan megalin reseptörleri aracılığıyla tamamına yakını reabsorbe edilmektedir. Sonuç olarak sağlıklı bireylerin idrar NGAL düzeyleri ($\sim$ 5ng/mL) düşüktür (145). Sağlıklı insanlarda çok düşük miktarlarda NGAL sentezlenmektedir. Dolaşımdaki asıl kaynağını nötrofiller oluşturmaktadır (140). Düşük miktarlarda da böbrek, akciğer, prostat, timus, solunum ve sindirim yolu epitelinde, karaciğer, postpartum uterus dokusu gibi dokularda sentezlendiği gösterilmiştir. Retinoik asit gibi vitaminler ve interlökin, tümör nekroz faktör

(TNF) ve interferon (IFN) gibi proinflamatuvar sitokinler; NGAL ekspresyonunu düzenleyen faktörlerdir (146).

NGAL, hücre içerisine Apo-NGAL (protein yapısı) veya Holo-NGAL (sideroforlarla kompleks yapısı) olarak alınmaktadır. Holo-NGAL'in yapısında bulunan siderofor-demir kompleksi, demir bağımlı yolları aktive etmektedir. Apo-NGAL ise; hücresel demirini ekstrasellüler matrikse yönlendirerek intrasellüler demir havuzunu azaltmakta ve olasılıkla apoptoza da aracılık etmektedir (147,148). Apo-NGAL'in muhtemel apoptotik etkisi, NGAL'in antibakteriyel etkisini de açıkladığı düşünülmektedir (149). NGAL, bakterilerin büyümeleri ve çoğalmaları için gerekli olan demiri tükettiğinden bakteriyostatik etki de göstermektedir (150). Bakteriyel enfeksiyonlarda nötrofillere bağlı olarak NGAL düzeylerinde artış saptanmıştır. Antibakteriyel ve bakteriyostatik etkileri sayesinde NGAL'in doğal immünitede görev aldığı düşünülmektedir (151). Pro-inflamatuvar uyarıların, NGAL mRNA'sını ve proteinini belirgin bir şekilde "upregüle" ettiği gösterilmiştir (152). İnflamasyon bölgelerinde NGAL, bakteriyel ürünleri bağlayarak monositlere ve makrofajlara sunar. Bir inflamasyon modülatörüdür (153).

Yapılan çalışmalarla akciğer, meme, over, endometrium, özofagus, mide, pankreas, kolon, tiroid, karaciğer, safra yolları ve deri gibi çeşitli organlardan köken alan malign tümörlerde, inflamasyonda, iskemik ve metabolik bozukluklarda; dokularda ve biyolojik sıvılarda NGAL konsantrasyonunun arttığı gösterilmiştir (146). Son yıllarda ise; akut ve kronik böbrek hasarına bağlı olarak NGAL ekspresyonunun arttığı gösterilmiştir. Bunun nedeni olarak; NGAL'in doku hasar onarımındaki işleviyle ilişkili olabileceği ileri sürülmüştür (154,155). Bu konuda yapılan çoğu araştırma göstermiştir ki; böbrek hasarının erken tanısında ve prognozunda serum ve idrar NGAL düzeyi, standart bir biyobelirteç haline gelmiştir (156). Literatürde bu konuda çok fazla olumlu veri bulunmaktadır (157,158). İnsanlarda renal tübül hasar sonrası artan NGAL'in, tübül hasarı sınırlayabileceği ve bununla birlikte böbreği iskemi-reperfüzyon hasarından koruyabileceği de düşünülmektedir (159). Üriner NGAL'in, iskemi-reperfüzyon hasarıyla ilişkili gecikmiş greft fonksiyonunun prediktif biyobelirteci olabileceği ileri sürülmektedir (160). İnsanda renal iskemik hasar ve nefrotoksisite, kortikal

tübüllerde, kanda ve idrarda NGAL konsantrasyonunu artırmaktadır. Serum NGAL düzeyi, renal transplantasyon öncesi dönemde ve postoperatif dönemde ise akut rejeksiyon gelişmesi durumunda yükselmektedir. Renal transplantasyonda akut hasarı gösteren bir belirteç olarak ölçülmektedir (161). Serum NGAL düzeyinde, renal transplantasyon sonrası birinci günde anlamlı bir düşüş olmaktadır. Sonraki günlerde daha az miktarlarda düşmeye devam etmektedir (162).

IGFBP-7 (İnsülin benzeri Büyüme Faktörü Bağlayıcı Protein-7) ve TIMP-2 (Matriks Metalloproteinaz Doku İnhibitörü-2)

IGFBP-rP1 (IGFBP ile ilişkili protein 1) olarak da bilinen IGFBP-7, IGFBP ailesinin bir üyesidir. Proteinin N-terminali, IGF'leri yüksek afinite ile bağlama özelliği vardır. Bu özelliği nedeniyle IGFBP-7 olarak adlandırılmıştır (163). IGFBP-7, çok sayıda hücrel sistemde üretililebilmektedir. Böylece; mac25, PSF (prostasiklin uyarıcı faktör), TAF (tümör adezyon faktörü), AGM (anjyomodülin) gibi farklı adlandırmalara sahip olmuştur (164). IGFBP-7, ilk olarak vasküler bazal membranda tip IV kollajene bağlı olarak keşfedilmiştir (165). Gastrointestinal sistemde (karaciğer, pankreas, ince ve bağırsak), beyin, kalp, dalak, böbrek, plasenta, akciğer, iskelet kası, timus, prostat, testis, ovaryum gibi organlarda IGFBP-7 mRNA ekspresyonu saptanmıştır (166). Ayrıca IGFBP-7; serum, idrar ve beyin omurilik sıvısı gibi insan vücut sıvılarının çoğunda ve amniyotik sıvıda ölçülebilir konsantrasyonda bulunmaktadır (167).

Matriks metalloproteinazlar Zn^{+2} bağımlı endopeptidazlardır. Vücutta pek çok dokuda bulunurlar. En önemli işlevleri, ekstrasellüler matriksin yıkımıdır. TIMP'lar, matriks metalloproteinazların (MMP) spesifik doku inhibitörleridir. MMP enzim aktivitesinin regülasyonunda rol oynarlar. İnsanda dört TIMP (TIMP-1, TIMP-2, TIMP-3 ve TIMP-4) tanımlanmıştır (168). TIMP-2, ilk olarak melanom hücrelerinden izole edilmiştir. TIMP-2, tip IV kollajenin yıkılmasında görev alan MMP-2 ile kompleks oluşturarak MMP-2'nin aktivitesini inhibe etmektedir. Böylece insanlarda tümör hücrelerinin gelişmesini, invazyonunu ve metastazını önlediği düşünülmektedir (169,170).

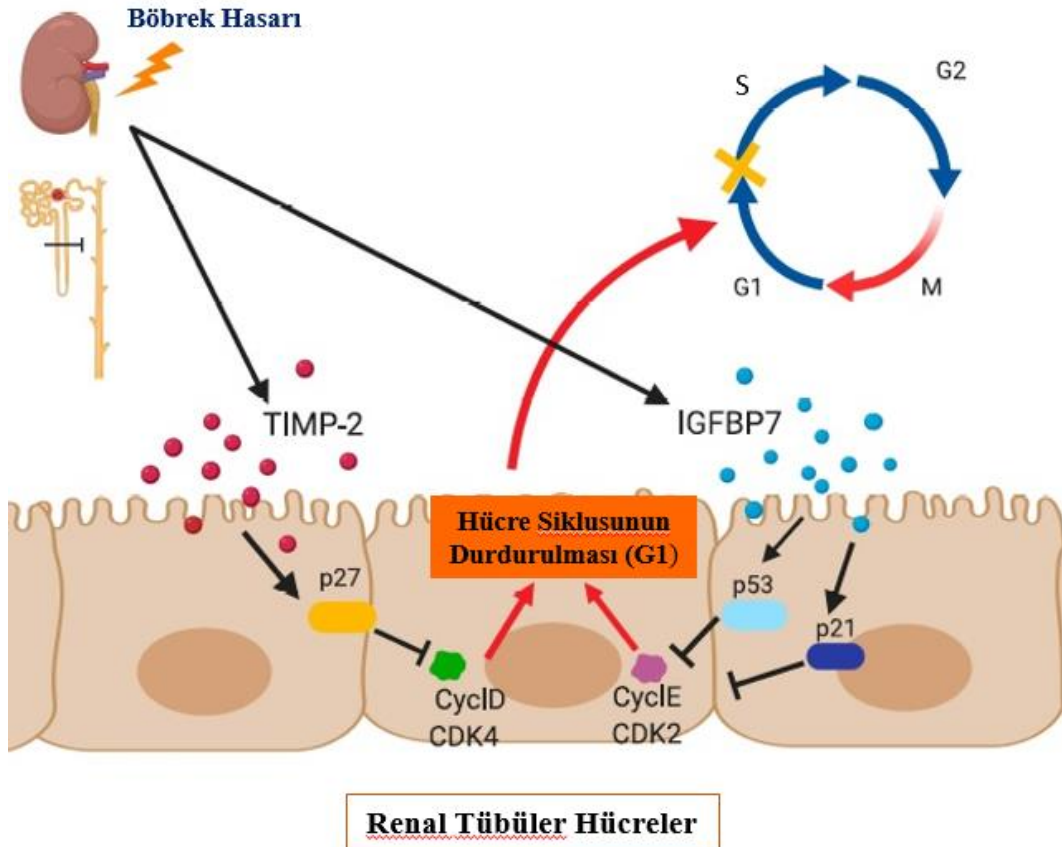
IGFBP-7'nin ve TIMP-2'nin sırasıyla moleküler ağırlığı, yaklaşık 29 kDa ve 24 kDa'dır (171). Her ikisi de renal tübüler hücreler tarafından sentezlenebilmektedir. IGFB-7 proksimal tübüllerden, TIMP-2 de distal tübüllerden daha çok eksprese ve sekrete edilir. İskemi, sepsis, oksidatif stres ve toksinler gibi çeşitli maruziyetlerin neden olduğu hücresel stresin veya hasarın erken evrelerinde, G1 hücre siklusunun durdurulmasına katılırlar. G1 hücre siklusu durması, DNA'daki gerekli onarımı sağlar ve böylece hasarlı DNA içeren hücrelerin bölünmesini engellediği için hücresel strese ve hasara karşı koruyucu bir mekanizmadır (172).

Hareketsiz duruma (G0) ek olarak, hücre siklusu sıkı bir şekilde kontrol edilen dört faz içerir: G1, S, G2 ve M (173). Hücre siklusunun her bir fazı, uygun hücre proliferasyonu için spesifik bir fonksiyona sahiptir. Hücreler, bölünme ve onarım için hücre siklusunun her aşamasına belli bir programa göre girip çıkmalıdır. Bu işlem süreci, siklinler, siklin bağımlı kinazlar (CDK) ve siklin bağımlı kinaz inhibitörleri tarafından kontrol edilir. Hücreler bir fazda çok uzun süre kalırsa veya bir fazdan çok erken çıkarsa, normal bölünmede ve onarım sürecinde abnormaliteler görülebilir (174). Örneğin, hücreler hücre döngüsünü yeniden başlatmak yerine G1 veya G2 fazında uzun süre kalırsa, yaşlanmış, hipertrofik ve fibrotik bir hücre fenotipi ortaya çıkacaktır. Tersine, geç G1 fazında hücre siklusundan çıkmak hücre apoptozisine yol açabilir (175).

Renal tübül hücreleri, hücresel strese veya hasara neden olan çeşitli etkenlere maruz kalırsa TIMP-2 ve IGFBP-7 sentezleyebilir ve ortama serbest bırakabilir. TIMP-2, p27 ekspresyonunu uyarır; IGFBP-7 ise, p21 ve p53 ekspresyonunu doğrudan artırır. IGFBP-7 ve TIMP-2 p proteinleri üzerindeki etkilerini, otokrin ve parakrin mekanizmayla gerçekleştirilir. Uyarılan ve sentezi artırılan p21, p27, p53 proteinleri, sikline bağımlı protein kinaz komplekslerinin (CyclD-CDK4 ve CyclE-CDK2) hücre siklusunun ilerlemesi üzerindeki etkilerini bloke eder. Bunun sonucunda; geçici G1 hücre siklusu durması gerçekleşir. Bu süreç, hücrelere DNA hasarını onarma ve işlevini yeniden kazanma fırsatı sağlar (176,177). Ancak sürekli ve uzun süreli hücre siklusu durması, hücresel yaşlanmaya ve fibrozise yol açacaktır. Bu nedenle, IGFBP-7 ve TIMP-2 sadece

akut böbrek hasarıyla değil, aynı zamanda kronik böbrek hasarıyla ilişkilidir (173,178).

İdrar TIMP-2 ve IGFBP-7, yakın zamanda keşfedilen umut verici biyobelirteçlerdir. Akut böbrek hasarının öngörmek için geliştirilmiş NephroCheck® test sistemi, idrarda TIMP-2 x IGFBP-7 ölçümünü gerçekleştirmektedir. Akut böbrek hasarını erken tespit etmede, üriner TIMP-2 ve IGFBP-7 düzeyinin ayrı ayrı değerlendirilmesine göre TIMP-2 x IGFBP-7 daha iyi performans göstermiştir. Ayrıca daha önce tanımlanmış tüm akut böbrek hasarı belirteçlerinden üstündür (177). Renal transplantasyon sonrası gecikmiş greft fonksiyonunu öngörmek için yapılan bazı çalışmalarda; gecikmiş greft fonksiyonu görülen alıcılarda, postoperatif erken dönemde üriner TIMP-2 x IGFBP-7 değerleri anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (9,179).



Şekil 2.6. TIMP-2 ve IGFBP-7 Etki Mekanizması

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmanın etik kurul onayı, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından; 12.06.2020 tarihinde 393 sayılı karar ile alınmıştır.

3.1. Hasta Seçimi

Çalışmamıza Haziran 2020 - Mayıs 2021 tarihleri arasında Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Organ Nakli Merkezi'ne başvuran ve yerel etik ilkeler gereğince bilgilendirilmiş yazılı onamı alınan 80 gönüllü renal transplant alıcısı dahil edilmiştir. Çalışmaya alınma kriterleri; hastaya canlı veya kadavra donöründen renal transplantasyon yapılmış olması, hastanın erişkin (≥ 18 yaş) olması ve çalışmada yer almayı kabul etmesi'dir. Hasta seçiminde dışlama kriterleri; aktif üriner sistem enfeksiyonun olması, renal transplantasyon sonrası ilk hafta greft rejeksiyonu tanısı alması, daha önce renal transplantasyon öyküsünün olması, böbrek dışında organ yetmezliğinin olması ve malignite öyküsü olması'dır. Çalışmamıza kontrol grubu alınmadı. Çalışmaya, 78 canlı ve 2 kadavra donörlerden renal transplantasyon yapılan alıcılar dahil edilmiştir. Tüm hastalara ait yaş, cinsiyet, diyaliz tipi, donör tipi, HLA uyumu, SDBH'na neden

olan primer etyoloji ve uygulanan immünsüpresyon tedavi rejimi, donör yaş ve cinsiyet gibi demografik veriler toplanarak kaydedildi.

3.2. Laboratuvar Çalışmaları

3.2.1. Örneklerin Toplanması ve Saklanması

Çalışmaya dahil edilen tüm gönüllü hastalardan aydınlatılmış yazılı onam alındıktan sonra örnek alım kılavuzlarına uygun şekilde postoperatif 1.gün ve 7.gün orta akım idrar örnekleri, steril idrar kaplarına; venöz kan örnekleri, jelli biyokimya tüplerine alındı (180). Spot idrar örnekleri alındıktan hemen sonra, 2000 rpm'de 5 dakika; venöz kan örnekleri alındıktan 20 dakika sonra, 4000 rpm'de 5 dakika santrifüj edildi. Alınan orta akım idrar örneklerinden santrifüj öncesi idrar osmolalite testi çalışıldı ve sonuçları kaydedildi. Santrifüj sonrası kan örneklerinin serum kısmı ve idrar örneklerinin süpernatant kısmı cryo tüplerine ayrılarak, testlerin çalışılacağı zamana kadar -80 °C'de saklandı.

İdrar örneklerinde kreatinin, total protein, osmolalite, NGAL, TIMP-2 ve IGFBP-7 düzeyleri; serum örneklerinde ise kreatinin, üre (BUN-Kan Üre Azotu) ve CRP düzeyleri çalışıldı. İdrar osmolalite düzeylerinin ölçümü, kriyoskopi (donma noktası alçalması) yöntemi ile; idrar NGAL, TIMP-2 ve IGFBP-7 düzeylerinin ölçümü, ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay/Enzime Bağlı İmmünosorbent Yöntemi) yöntemi ile; idrar ve serum kreatinin, idrar total protein, serum BUN ve CRP düzeylerinin ölçümü Roche Cobas® otoanalizöründe kolorimetrik ve spektrofotometrik yöntemler ile gerçekleştirildi.

Her bir hastanın idrar NGAL, TIMP-2 ve IGFBP-7 düzeyleri, idrar kreatinin ve idrar osmolalite sonuçlarına oranlanarak ayrıca hesaplandı. Kreatinin bazlı CKD-EPI ve MDRD formülleri kullanılarak tahmini GFH hesaplamaları yapıldı.

3.2.2. Kullanılan Malzemeler

- 1- Tek kullanımlık enjektör (10 mL'lik)
- 2- Sarı kapaklı jelli biyokimya tüpü (8 mL'lik)
- 3- Steril idrar kabı
- 4- İdrar santrifüj tüpü (plastik, 15 ml'lik)
- 5- İdrar osmolalite örnek tüpü (tek kullanımlık, 20 µl'lik)
- 6- Steril cryo tüp (2mL'lik)
- 7- Derin dondurucuda örnek saklama kutuları
- 8- Otomatik pipet (A.B.T.[®] 10-100 µl, A.B.T.[®] 100 µl-1000 µl)
- 9- Multi kanallı otomatik pipet (Axygen[®] 50-300 µl)
- 10- Pipet ucu (mavi ve sarı)
- 11- İdrar NGAL ELISA manuel çalışma kiti (BT LAB)
- 12- İdrar IGFBP-7 ELISA manuel çalışma kiti (Elabscience[®])
- 13- İdrar TIMP-2 ELISA manuel çalışma kiti (Elabscience[®])
- 14- İdrar total protein otoanalizör çalışma kiti
- 15- Kreatinin otoanalizör çalışma kiti
- 16- Serum Üre/BUN otoanalizör çalışma kiti
- 17- Serum CRP otoanalizör çalışma kiti

3.2.3 Kullanılan Cihazlar

- 1- Soğutmalı santrifüj cihazı (Nüve NF 1200R)
- 2- Osmometre cihazı (Advanced[®] 2020)
- 3- Buzdolabı (+4 °C Beko 7271 DF)
- 4- Derin dondurucu (Labor-İldam Sanyo -80°C)
- 5- Vorteks (İSOLAB Vortex-LED Göstergeli)
- 6- ELISA mikrolaka okuyucu cihazı (MicroQuant Plate Reader, BioTek Instrument Inc.)
- 7- Roche Cobas[®] otoanalizörü

3.2.4 Ölçüm Yöntemleri

Serum ve İdrar Kreatinin Düzeyi

Serum ve idrar kreatinin analizi, ticari kit kullanılarak Roche Cobas® c 702 otoanalizöründe, kinetik kolorimetrik ölçüm yöntemi (Jaffé yöntemi) ile gerçekleştirildi. Serum kreatinin analizi için test ölçüm aralığı, 0.17-24.9 mg/dL; idrar kreatinin analizi için ise, 4.2-622 mg/dL'dir. [Roche, Kreatinin (CREJ2) Katalog No: 06407137190]

Yöntem Prensibi: Hasta örneğindeki kreatinin, alkali solüsyonda pikrik asit ile reaksiyona girerek sarı-turuncu renkte kompleks oluşturur. Renk oluşum hızı, örnekteki kreatinin konsantrasyonu ile doğru orantılıdır. Renkli kreatinin-pikrat kompleksinin 570/505 nm ışık dalga boyundaki absorbanşı, spektrofotometri yöntemi ile ölçülmektedir.

İdrar Total Protein Düzeyi

İdrar total protein analizi, ticari kit kullanarak Roche Cobas® c 702 otoanalizöründe, türbidimetrik ölçüm yöntemi ile gerçekleştirildi. İdrar total protein analizi için test ölçüm aralığı, 4-200 mg/dL'dir. [Roche, İdrar Total Protein (TPUC3) Katalog No: 0517954190]

Yöntem Prensibi: Örnek, EDTA (protein denatürasyonu yapar ve magnezyum iyonlarının neden olduğu interferansı ortadan kaldırır) içeren bir alkali solüsyon içinde inkübe edilir. Daha sonra benzetonyum klorür eklenir ve bulanıklık oluşur. Oluşan bulanıklığın 700/505 nm dalga boyundaki ışık kaybı, türbidimetrik yöntem ile ölçülmektedir.

Serum Üre/BUN Düzeyi

Serum üre analizi, ticari kit kullanılarak Roche Cobas® c 702 otoanalizöründe spektrofotometri yöntemi ile gerçekleştirildi. Serum üre analizi

için test ölçüm aralığı, 3.0-240 mg/dL; BUN için 1.4-112 mg/dL'dir. [Roche, Serum Üre/BUN (UREAL) Katalog No: 0517873190]

Yöntem Prensibi: Örnekteki üre, üreaz tarafından hidrolize edilerek amonyum ve karbonat oluşur. İkinci reaksiyonda, 2-oksooglutarat ortamda glutamat dehidrojenaz ve koenzim NADH varlığında amonyum ile reaksiyona girerek L-glutamat oluşturur. Bu reaksiyonda hidrolize edilen her mol üre için iki mol NADH, NAD^+ 'ya oksitlenir. NADH konsantrasyonundaki azalmanın hızı örnek içindeki üre konsantrasyonu ile doğru orantılıdır. NADH molekülünün 700/340 nm ışık dalga boyundaki absorbansının azalması, spektrofotometri yöntemi ile ölçülmektedir.

Serum CRP Düzeyi

Serum CRP analizi, ticari kit kullanılarak Roche Cobas® c 702 otoanalizöründe immünotürbidimetrik yöntem ile gerçekleştirildi. Serum CRP analizi için test ölçüm aralığı, 0.6-350 mg/L'dir. [Roche, Serum CRP (CRP4) Katalog No: 078764224190]

Yöntem Prensibi: Örnekteki CRP, monoklonal anti-CRP antikorları ile kaplı lateks partikülleri ile aglütinasyon gösterir. Oluşan agregatlar bulanıklığa neden olur. Bulanıklığın 800/570 nm'deki ışık kaybı, türbidimetrik yöntem ile ölçülmektedir.

İdrar Osmolalite Düzeyi

İdrar osmolalite analizi, Advanced® 2020 Çoklu Örnek Osmometre cihazında kriyoskopi yöntemi ile gerçekleştirildi. Ölçüm aralığı 20–3200 mOsm/kg H_2O 'dur.

Yöntem Prensibi: Örnek donma noktasının birkaç derece altına soğutulur. Mekanik bir çalkalama ile kristalleşme meydana gelir. Ergime ısısının aniden serbest kalması, örnek sıcaklığının bir katı/sıvı dengesinin olduğu bir platoya doğru yükselmesine neden olur. Denge sıcaklığı, örneğin donma noktasıdır. Örnek

donma noktası ile distile su donma noktası arasındaki fark ile donma noktası alçalması hesaplanır ve mOsm olarak ifade edilir. 1 kg (kilogram) distile suya eklenen 2 mOsm çözünen madde donma noktasını 1,858 m°C (miliderece santigrat) düşürür. Örnekteki çözünmüş iyonlarının ve moleküllerinin toplam konsantrasyonu ile donma noktası alçalması doğru orantılıdır. İdrar osmolalitesi, örnekte çözünen madde molalitesinin neden olduğu donma noktası alçalması esasına dayanan, kriyoskopi yöntemi ile ölçülmektedir.

İdrar NGAL Düzeyi

İdrar NGAL analizi, ticari çalışma kiti ((Human Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin, NGAL ELISA Kit; katalog no: E17179Hu, BT LAB) kullanılarak, kantitatif sandwich ELISA yöntemi ile gerçekleştirildi. Kitin test ölçüm aralığı 5-600 ng/mL ve sensitivitesi 2,01 ng/mL idi.

Yöntem prensibi: Mikro ELISA plakası, daha önceden insan NGAL antikorları ile kaplanmış kuyucuklar içermektedir. Standartlar ve hasta örnekleri kuyucuklara eklenerek, standartlarda ve örneklerde bulunan NGAL'in antikorlara bağlanması sağlanır. Örnekler içerisine biyotinlenmiş insan NGAL antikoruna eklenir ve antikorlar örneklerdeki NGAL'e bağlanır. Standartlara ve örneklerde Streptavidin-HRP (horseradish peroksidaz) eklenir ve biyotinlenmiş NGAL antikoruna bağlanır. İnkübasyon ve yıkama işlemlerinin ardından bağlanmamış Streptavidin-HRP uzaklaştırılır. Daha sonra substrat solüsyonları eklenir ve inkübe edilir. İnkübasyon sonrası, standartlarda ve örneklerde NGAL konsantrasyonlarıyla orantılı olarak renk gelişir. Reaksiyon, asidik durdurma (stop) solüsyonunun eklenmesiyle sonlandırılır ve ELISA mikroparka okuyucu cihazında, standart ve örnek kuyucuklarında bulunan son renkli solüsyonların 450 nm'de absorbansı ölçülür. Hasta NGAL sonuçları, standart solüsyonların absorbans ve konsantrasyon grafiğine göre hesaplanır.

İdrar IGFBP-7 Düzeyi

İdrar IGFBP-7 analizi, ticari çalışma kiti ((Human Insulin Like Growth Factor Binding Protein-7, IGFBP-7 ELISA Kit; katalog no: E-EL-H0447, Elabscience®) kullanılarak, kantitatif sandwich ELISA yöntemi ile gerçekleştirildi. Kitin test ölçüm aralığı 0,94-60 ng/mL ve sensitivitesi 0,56 ng/mL idi.

Yöntem prensibi: Mikro ELISA plakası, daha önceden insan IGFBP-7 antikorları ile kaplanmış kuyucuklar içermektedir. Standartlar ve hasta örnekleri kuyucuklara eklenerek, standartlarda ve örneklerde bulunan IGFBP-7'nin antikorlara bağlanması sağlanır. İnsan IGFBP-7 ve HRP (Avidin Horseradish Peroxidase) konjugatına özgü biyotinlenmiş saptama antikoru, her bir kuyucuğa art arda eklenir ve inkübe edilir. Yıkama işlemi sonrası tüm kuyucuklara HRP konjugatı eklenir ve inkübe edilir. İnkübasyon sonrası bağlanmamış HRP konjugatlarını uzaklaştırmak için yıkama işlemi yapılır. Daha sonra tüm kuyucuklara substrat solüsyonu eklenir ve inkübe edilir. İnkübasyon sonrası standartlarda ve örneklerde IGFBP-7 konsantrasyonlarıyla orantılı olarak renk gelişir. Enzim-substrat reaksiyonu, durdurma solüsyonunun eklenmesiyle sonlandırılır. ELISA mikroparka okuyucu cihazında, standart ve örnek kuyucuklarında bulunan son renkli solüsyonların 450 nm'de absorbansı ölçülür. Hasta IGFBP-7 sonuçları, standart solüsyonların absorbans ve konsantrasyon grafiğine göre hesaplanır.

İdrar TIMP-2 Düzeyi

İdrar TIMP-2 analizi, ticari çalışma kiti (Human Tissue Inhibitors of Metalloproteinase-2, TIMP-2 ELISA Kit; katalog no: E-EL-H1453, Elabscience®) kullanılarak, kantitatif sandwich ELISA yöntemi ile gerçekleştirildi. Kitin test ölçüm aralığı 0,16-10 ng/mL ve sensitivitesi 0,1 ng/mL idi.

Yöntem prensibi: Mikro ELISA plakası, daha önceden insan TIMP-2 antikorları ile kaplanmış kuyucuklar içermektedir. Standartlar ve hasta örnekleri kuyucuklara eklenerek, standartlarda ve örneklerde bulunan TIMP-2'nin antikorlara bağlanması sağlanır. İnsan TIMP-2 ve Avidin Horseradish Peroxidase

(HRP) konjugatına özgü biyotinlenmiş saptama antikoru, her bir kuyucuğa art arda eklenir ve inkübe edilir. Yıkama işlemi sonrası tüm kuyucuklara HRP konjugatı eklenir ve inkübe edilir. İnkübasyon sonrası bağlanmamış HRP konjugatlarını uzaklaştırmak için yıkama işlemi yapılır. Daha sonra tüm kuyucuklara substrat solüsyonu eklenir ve inkübe edilir. İnkübasyon sonrası standartlarda ve örneklerde TIMP-2 konsantrasyonlarıyla orantılı olarak renk gelişir. Enzim-substrat reaksiyonu, durdurma solüsyonunun eklenmesiyle sonlandırılır. ELISA mikropłaka okuyucu cihazında, standart ve örnek kuyucuklarında bulunan son renkli solüsyonların 450 nm'de absorbansı ölçölür. Hasta TIMP-2 sonuçları, standart solüsyonların absorbans ve konsantrasyon grafiğine göre hesaplanır.

GFH Hesaplanması

GFH hesaplaması, serum kreatinin bazlı olarak farklı GFH formülleriyle gerçekleştirildi.

Kreatinin Bazlı GFH Formülleri:

$$1- \text{GFH CKD-EPI (mL/dk/1.73 m}^2) = [141 \times \min(S_{Cr}/\kappa, 1)^a \times \max(S_{Cr}/\kappa, 1)^{-1.209} \times 0.993^{\text{yaş}}] \times 1.018 [\text{kadın ise}] \times 1.159 [\text{siyah ırk}]$$

S_{Cr} (Serum kreatinin düzeyi) = mg/dL

a = kadın için - 0.329, erkek için - 0.411

κ = kadın için 0.7, erkek için 0.9

$\min = S_{Cr}/\kappa$ veya 1

$\max = S_{Cr}/\kappa$ veya 1

yaş = yıl

$$2- \text{GFH}_{\text{MDRD}} (\text{mL/dk/1.73 m}^2) = 186 \times [S_{Cr}]^{-1.154} \times [\text{yaş}]^{-0.203} \times (\text{kadın ise } 0.742)$$

S_{Cr} (Serum kreatinin düzeyi) = mg/dL

yaş = yıl

3.2.5 İstatistiksel Analiz

Çalışmanın istatistiksel analizleri için Statistical Package for Social Sciences (SPSS) for Windows 23.0 programı kullanılmıştır. Örneklemeleri tanımlamak için frekans dağılımı, yüzde (%), ortalama (Ort.), standart sapma (SD), medyan (ortanca), çeyrekler açıklığı (IQR), minimum (min), maksimum (max) gibi tanımlayıcı istatistiklerden yararlanılmıştır.

Tüm parametrelerin normal dağılıma uygun olup olmadığı Kolmogorov-Smirnov, Shapiro-Wilk ve Q-Q testleri ile kontrol edilmiştir. Günler ve gruplar arası sürekli değişkenlerin karşılaştırılmasında, normal dağılıma uyan parametreler için Anova testi (varyans analizi), uymayan parametreler için Kruskal Wallis testi; ikili karşılaştırmalarda normal dağılım uygunluğuna göre iki ortalama arası fark testi (Students' t-test) ve Mann Whitney U testi kullanılmıştır. Sürekli değişkenler arasındaki korelasyonun belirlenmesi için, dağılım varsayımına göre Spearman ya da Pearson Korelasyon analizi kullanılmıştır.

Transplant alıcıları 1.gün $GFH_{CKD-EPI}$ 'a göre; $GFH_{CKD-EPI} < 20$ ve $GFH_{CKD-EPI} \geq 20$, 7.gün $GFH_{CKD-EPI}$ 'a göre $GFH_{CKD-EPI} < 60$ ve $GFH_{CKD-EPI} \geq 60$ olmak üzere dört gruba ayrılmıştır.

Gruplar arasında anlamlı düzeyde farklılık bulunan parametrelerin, 1. ve 7.gün greft fonksiyonunu belirlemedeki değerleri için ROC (Receiver Operating Characteristic) eğri analizleri gerçekleştirilmiştir. ROC analiz sonuçlarına göre, parametrelerin sınır (cut-off) değerleri, eğri altında kalan alanları (AUC), %95 güven aralıkları, sensitiviteleri (duyarlılık), spesifisiteleri (özgüllük) ve p değerleri hesaplanmıştır.

Analizlerde farklılıkların belirlenmesi için %95 anlamlılık düzeyi (ya da $\alpha=0,05$ hata payı) kullanıldı. p değeri $< 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

4.1. Hastaların Demografik Verilerinin Değerlendirilmesi

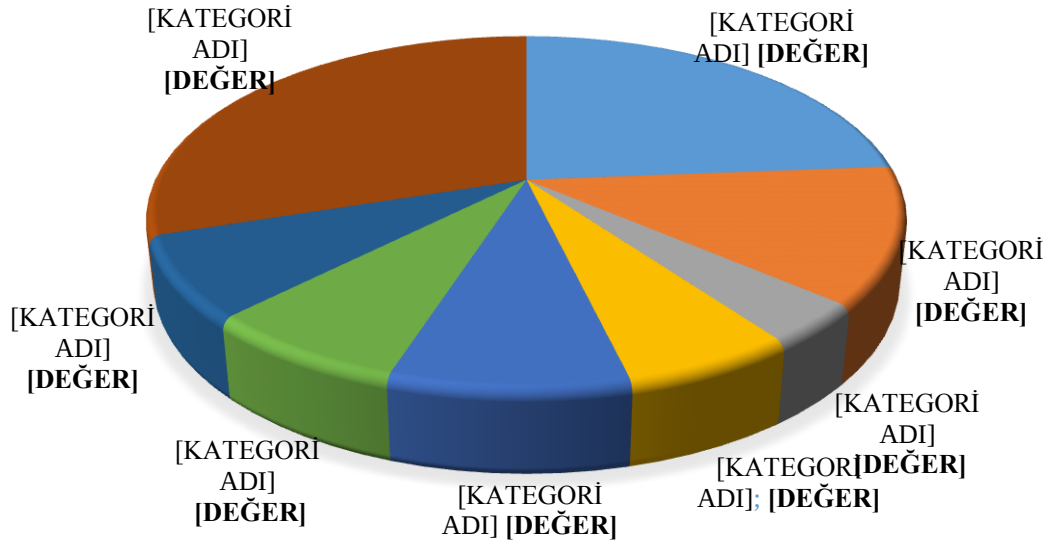
Çalışmamıza, Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Organ Nakli Merkezi'nde renal transplantasyon yapılan 80 hasta dahil edilmiştir. Hastaların transplantasyon sonrası ilk hafta izleminde, serum kreatinin düzeylerinde %70 ve daha üzeri azalma görüldüğü için çalışmaya katılan tüm hastaların greft fonksiyonları ‘erken greft fonksiyonu’ olarak tanımlandı. Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Organ Nakli Merkezi'nde günümüze kadar yapılan yaklaşık 5000 renal transplantasyondan kazanılan klinik deneyimlerle; 1. ve 7. gün greft fonksiyonlarının $GFH_{CKD-EPI}$ göre sınır (cut-off) değerleri belirlendi. Hastalar, 1.gün; $GFH_{CKD-EPI} < 20$ ve $GFH_{CKD-EPI} \geq 20$, 7.gün; $GFH_{CKD-EPI} < 60$ ve $GFH_{CKD-EPI} \geq 60$ olmak üzere dört gruba ayrıldı.

Hastalar 19 (%24) kadın, 61 (%76) erkekten oluşmaktadır. Tüm hastaların yaşları $41,48 \pm 12,93$ (ort. $\pm$ SD, yaş aralığı: 18-67) yıl, vücut kitle indeksleri

26,68±4,68 (ort.±SD) kg/m² 'dir. Hastaların vücut kitle indeks değerlerine göre; 29 (%36,3)'u normal, 28 (%35)'i kilolu, 19 (%23,8)'u obez ve 4 (%5)'ü morbid obezdir. Hastaların donör tipleri; 78 canlı ve 2 kadavra donörlerinden oluşmaktadır. Donörlerin 42 (%53)'si kadın, 38 (%47)'i erkektir. Donörlerin yaş ortalamaları, 42,95±14,51 yıl (ort.±SD, yaş aralığı: 19-79)'dır. Transplant alıcılarının SDBH nedenleri; HT (%23,75), DM (%12,5), HT+DM (%3,75), glomerülonefritler (GN) (%8,75), polikistik böbrek hastalığı (PKBH) (%7,5), nefrolitiazis (%6,25), diğer nedenler (%7,5) ve etiyolojisi bilinmeyenler (%30)'dir. Çalışma hastalarımızda en sık SDBH nedenleri; 24 (%30) etiyolojisi bilinmeyen, 19 (%23,75) hipertansiyon ve 10 (%12,5) diabetes mellitus'tur (Tablo 4.1) ve (Şekil 4.1).

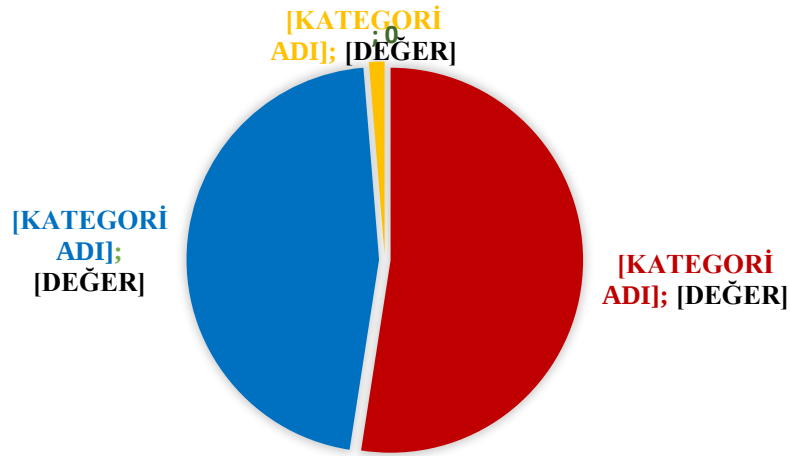
Tablo 4.1. Çalışmaya Katılan Hastaların SDBH Nedenleri

Hastalık	Sayı	%
Hipertansiyon (HT)	19	23,75
Diabetes Mellitus (DM)	10	12,5
HT+DM	3	3,75
Glomerülonefritler	7	8,75
Polikistik Böbrek Hastalığı	6	7,5
Nefrolitiazis	5	6,25
Diğer	6	7,5
Etiyolojisi Bilinmeyen	24	30
Toplam	80	100



Şekil 4.1. Çalışmaya Katılan Hastaların SDBH Nedenleri (%)

Hastalar renal transplantasyon öncesinde, 42 (%52,5)'si hemodiyaliz (HD), 1 (%1,3)'i periton diyalizi (PD) tedavisi almış, 37 (%46,3) hastaya ise preemptif renal transplantasyon yapılmıştır (Şekil 4.2).



Şekil 4.2. Çalışmaya Katılan Hastaların Renal Transplantasyon Öncesi Tedavileri (%)

Hastalar ve donörler arasındaki HLA uyumları; 8 (%10) hastada 0, 65 (%81,25) hastada 1-5 arası ve 7 (%8,75) hastada 6'dır. Hastaların tümü, renal transplantasyon sonrası ilk hafta içerisinde; takrolimus, prednizolon ve mikofenolat mofetil üçlü immüsupresif idame tedavisi almıştır. Bu tedavilere ek olarak 10 (%12,5) hastada everolimus ve 1 (%1,25) hastada sirolimus

kullanılmıştır. 49 (%61,25) hastada anti-timosit globulin, 35 (%43,75) hastada basiliksimab indüksiyon tedavisi kullanılmıştır.

Gruplar arasında yaş, cinsiyet ve vücut kitle indeksi açısından anlamlı bir farklılık yoktur. Çalışmaya katılan hastaların demografik verileri Tablo 4.2’de verilmiştir.

Tablo 4.2. Çalışmaya katılan hastaların demografik verileri

Demografik özellikler	Tüm hastalar (n=80)	1.Gün			7.gün		
		GFH: <20 (n=20)	GFH: ≥20 (n=60)	p	GFH: <60 (n=14)	GFH: ≥60 (n=66)	p
Yaş (yıl) (ort.± SD)	41,48±12,93	44,60±11,79	40,43±13,22	0,214	43,93±14,00	40,95±12,74	0,438
Cinsiyet [n (%)]				0,294			0,252
Kadın	19 (%23,75)	3 (%15)	16 (%26,67)		5 (%35,71)	14 (%21,21)	
Erkek	61 (%76,25)	17 (%85)	44 (%73,33)		9 (%64,29)	52 (%78,79)	
Vücut Kitle Endeksi (ort.± SD)	26,68±4,68	26,93±5,32	26,60±4,49	0,791	28,46±4,26	26,31±4,71	0,119
SDBH nedeni [n (%)]							
HT	19 (%23,8)	3 (%15)	16 (%26,67)		2 (%14,29)	17 (%25,75)	
DM	10 (%12,5)	2 (%10)	8 (%13,33)		2 (%14,29)	8 (%12,12)	
HT+DM	3 (%3,8)	2 (%10)	1 (%1,66)		1 (%7,14)	2 (%3,03)	
Glomerülonefritler	7 (%8,75)	1 (%5)	6 (%10)		2 (%14,29)	5 (%7,58)	
PKBH	6 (%7,5)	0	6 (%10)		2 (%14,29)	4 (%6,06)	
Nefrolitiazis	5 (%6,25)	2 (%10)	3 (%5)		0	5 (%7,58)	
Diğer	6 (%7,5)	2 (%10)	4 (%6,67)		0	6 (%9,09)	
Etiyolojisi bilinmeyen	24 (%30)	8 (%40)	16 (%26,67)		5 (%35,70)	19 (%28,79)	
HLA uyumu [n (%)]							
0	8 (%10)	2 (%10)	6 (%10)		2 (%14,29)	6 (%9,09)	
1-5	65 (%81,25)	17 (%85)	48 (%80)		11 (%78,57)	54 (%81,82)	
6	7 (%8,75)	1 (%5)	6 (%10)		1 (%7,14)	6 (%9,09)	
Diyaliz Tipi [n (%)]							
HD	42 (%52,5)	14 (%70)	28 (%46,67)		7 (%50)	35 (%53,03)	
PD	1 (%1,3)	1 (%5)	0		0	1 (%1,52)	
Preemptif	37 (%46,3)	5 (%25)	32 (%53,33)		7 (%50)	30 (%45,45)	
Donör Tipi [n (%)]							
Canlı	78 (%97,5)	18 (%90)	60 (%100)		14 (%100)	64 (%96,97)	
Kadavra	2 (%2,5)	2 (%10)	0		0	2 (%3,03)	
İmmünsüpresif Tedavi (n)							

Tac+CC+MMF	80	20	60		14	66	
Everolimus	10	1	9		1	9	
Basiliksimab	35	9	26		4	31	
Anti-timosit globulin	49	14	35		12	37	
Sirolimus	1	1	0		0	1	

HT: Hipertansiyon, DM: Diabetes Mellitus, HLA: Human Leucocyte Antigen, HD: Hemodiyaliz, PD: Periton Diyalizi, Tac: Takrolimus, CC: Kortikosteroid, MMF: Mikofenolat mofetil

4.2. Hastaların Laboratuvar Sonuçlarının Değerlendirilmesi

Tüm hastaların 1. ve 7.gün serum kreatinin, BUN ve CRP düzeylerinin ölçümü gerçekleştirilmiş, serum kreatinin bazlı CKD-EPI ve MDRD formülleri kullanılarak tahmini GFH hesaplamaları yapılmıştır. Tüm bu parametrelerin ve GFH hesaplamalarının ortalamaları ve bu ortalamaların günler arasındaki farklılıkları (p değerleri) Tablo 4.3’de verilmiştir.

Tablo 4.3. Hastaların Transplantasyon Sonrası Serum Sonuçları (ortalama $\pm$ SD)

Serum Parametreleri	1.Gün (n=80) (ortalama $\pm$ SD)	7.Gün (n=80) (ortalama $\pm$ SD)	p değeri
Kreatinin (mg/dL)	2,79 $\pm$ 1,04	1,11 $\pm$ 0,42	<0,0001***
GFH_{CKD-EPI} (mL/dk/1,73 m ²)	29,95 $\pm$ 14,38	83,68 $\pm$ 25,49	<0,0001***
GFH_{MDRD} (mL/dk/1,73 m ²)	29,68 $\pm$ 13,25	83,5 $\pm$ 30,04	<0,0001***
BUN (mg/dL)	35,31 $\pm$ 10,53	24,43 $\pm$ 10,73	<0,0001***
CRP (mg/dL)	6,00 $\pm$ 2,58	1,9 $\pm$ 3,2	<0,0001***

*p<0,05 **p <0,01 ***p <0,001

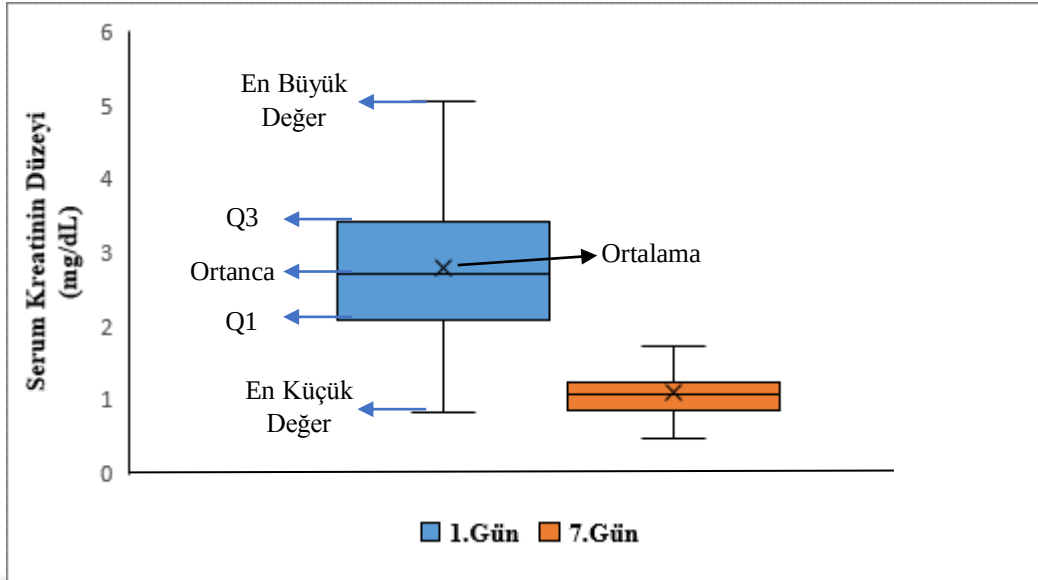
Tüm hastalarda; 1. ve 7.gün serum kreatinin, BUN ve CRP düzeylerinin arasındaki farklar anlamlı bulundu (p <0,0001). Hesaplanan GFH değerlerinin 7. günde anlamlı artış gösterdiği bulundu (p <0,0001) (Tablo 4.3).

Hastaların; 1. ve 7.gün serum kreatinin, BUN, CRP düzeylerinin ve GFH değerlerinin ortanca (medyan), Q1-Q3 (1.ve 3. çeyrek değerleri), minimum (min) ve maksimum (max) değerleri Tablo 4.4’de verilmiştir.

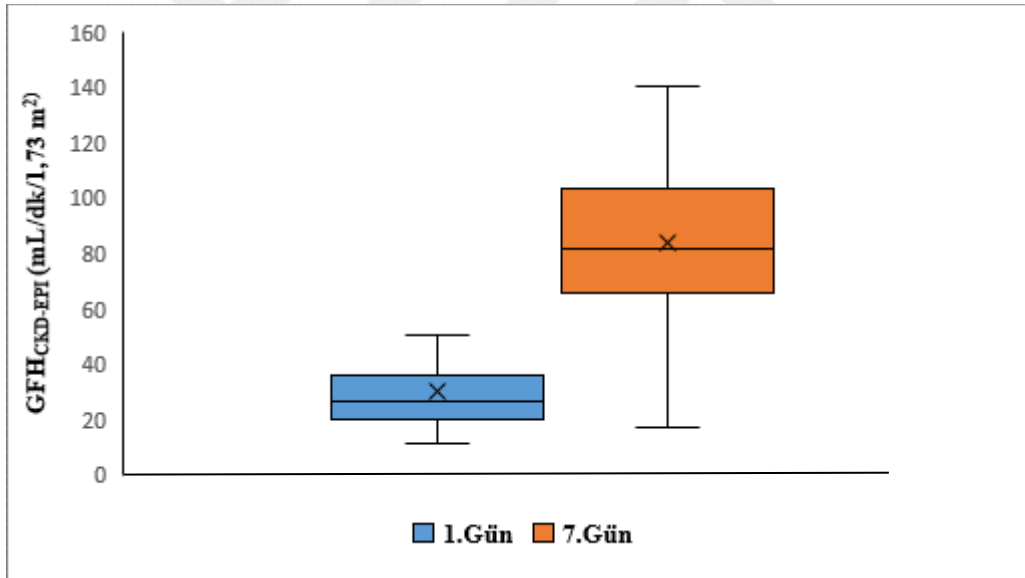
Tablo 4.4. Hastaların Transplantasyon Sonrası Serum Sonuçları [ortanca (Q1-Q3) ve min-max]

Serum Parametreleri	1.Gün (n=80)			7.Gün (n=80)		
	Ortanca (Q1-Q3)	min	max	Ortanca (Q1-Q3)	min	max
Kreatinin (mg/dL)	2,71 (2,07-3,42)	0,84	5,9	1,07 (0,86-1,25)	0,49	3,23
GFH_{CKD-EPI} (mL/dk/1,73m ²)	26,61 (20,09-35,93)	11,12	89,41	81,88 (65,84-103,65)	16,71	140,25
GFH_{MDRD} (mL/dk/1,73m ²)	26,84 (20,7-35,90)	11,33	81,54	77,80 (62,54-102,39)	16,62	179,8
BUN (mg/dL)	34,50 (27,00-42,75)	11	59	23,00 (17,25-28,75)	10	71
CRP (mg/dL)	5,33 (4,12-8,10)	1,55	11,21	1,18 (0,43-1,84)	0,04	20,30

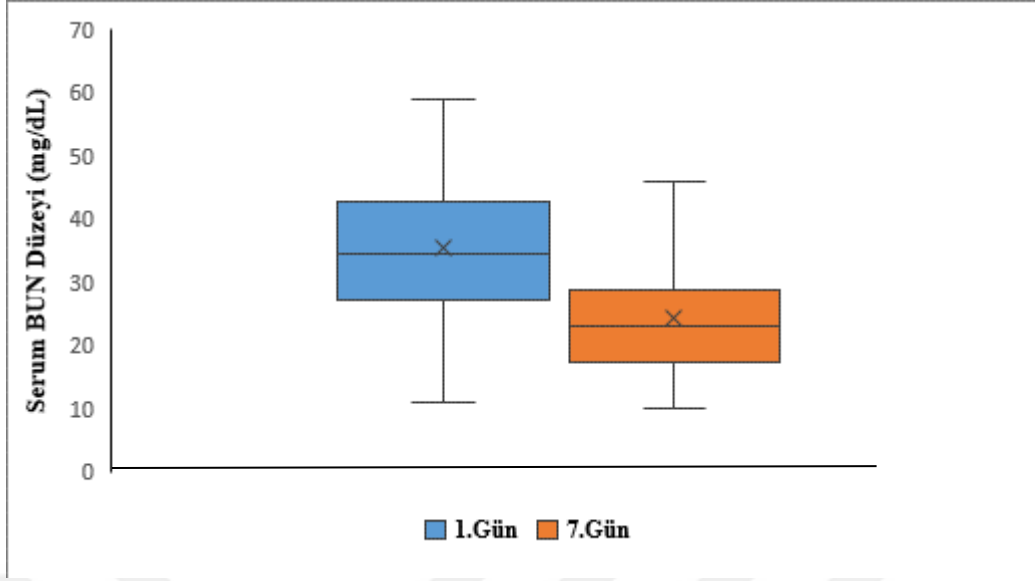
Tüm hastaların 1. ve 7.gün serum kreatinin, GFH_{CKD-EPI}, BUN ve CRP sonuçlarının ortalama, ortanca, Q1-Q3 (1. ve 3.çeyrek) en büyük ve en küçük değerleri Şekil 4.3, Şekil 4.4, Şekil 4.5 ve Şekil 4.6’da kutu grafiklerinde gösterilmiştir.



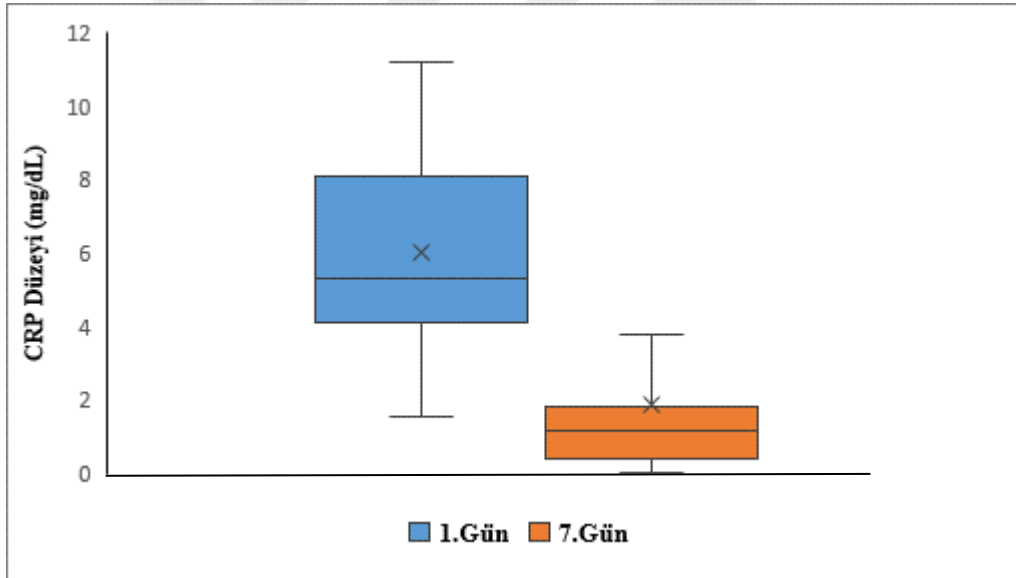
Şekil 4.3. Hastaların 1. ve 7. gün Serum Kreatinin Sonuçları



Şekil 4.4. Hastaların 1. ve 7. gün GFR_{CKD-EPI} Sonuçları



Şekil 4.5. Hastaların 1. ve 7. gün Serum BUN Sonuçları



Şekil 4.6. Hastaların 1. ve 7. gün Serum CRP Sonuçları

Çalışmadaki tüm hastaların 1. ve 7.gün idrar kreatinin, protein, osmolalite NGAL, TIMP-2 ve IGFBP-7 düzeylerinin ölçümü gerçekleştirilmiş, protein/kreatin, NGAL/kreatinin, TIMP-2/kreatinin, IGFBP-7/kreatinin, NGAL/osmolalite, TIMP-2/osmolalite, IGFBP-7/osmolalite, TIMP-2 x IGFBP-7, (TIMP-2/kreatinin) x (IGFBP-7/kreatinin), (TIMP-2/osmolalite) x (IGFBP-

7/osmolalite), [(TIMP-2 x IGFBP-7)/kreatinin] ve [(TIMP-2 x IGFBP-7)/osmolalite] hesaplamaları yapılmıştır. Ölçülen ve hesaplanan tüm idrar parametrelerine ait sonuçlar Tablo 4.5 ve Tablo 4.6’da verilmiştir.

Tablo 4.5. Hastaların Transplantasyon Sonrası İdrar Sonuçları (ortalama $\pm$ SD)

İdrar Parametreleri	1.Gün (n=80) (ortalama $\pm$ SD)	7.Gün (n=80) (ortalama $\pm$ SD)	p değeri
Kreatinin (mg/dL)	49,14 $\pm$ 34,38	48,28 $\pm$ 23,84	0,854
Kreatinin (mmol/L)	4,34 $\pm$ 3,55	4,27 $\pm$ 2,11	0,854
Protein (mg/dL)	37,85 $\pm$ 27,31	26,61 $\pm$ 33,29	0,021*
Protein/Kreatinin	0,85 $\pm$ 0,58	0,54 $\pm$ 0,43	<0,0001***
Osmolalite (mOsm/kg H₂O)	415,58 $\pm$ 100,98	424,89 $\pm$ 145,54	0,639

*p<0,05 **p <0,01 ***p <0,001

Tablo 4.6. Hastaların Transplantasyon Sonrası İdrar Sonuçları (ortalama $\pm$ SEM)

İdrar Parametreleri	1.Gün (n=80) (ortalama $\pm$ SEM)	7.Gün (n=80) (ortalama $\pm$ SEM)	p değeri
NGAL (ng/mL)	130,75 $\pm$ 3,00	111,51 $\pm$ 2,11	<0,0001***
NGAL/Kreatinin (ng/mg)	436,02 $\pm$ 46,81	353,87 $\pm$ 43,73	0,202
NGAL/Kreatinin (μg/mmol)	49,27 $\pm$ 5,29	40,0 $\pm$ 4,94	0,202
NGAL/Osmolalite (ng/mL)/(mOsm/kg H₂O)	0,34 $\pm$ 0,01	0,31 $\pm$ 0,02	0,340
TIMP-2 (ng/mL)	7,02 $\pm$ 1,13	3,32 $\pm$ 0,41	0,003**
TIMP-2/Kreatinin (ng/mg)	17,26 $\pm$ 2,36	9,64 $\pm$ 2,00	0,015*

TIMP-2/Kreatinin (µg/mmol)	1,95±0,27	1,09±0,23	0,015*
TIMP-2/Osmolalite (ng/mL)/(mOsm/kg H ₂ O)	0,0169±0,0025	0,0096±0,0016	0,016*
IGFBP-7 (ng/mL)	53,57±1,69	56,62±1,67	0,202
IGFBP-7/Kreatinin (ng/mg)	185,62±21,91	159,85±12,36	0,308
IGFBP-7/Kreatinin (µg/mmol)	20,98±2,48	18,06±1,40	0,308
IGFBP-7/Osmolalite (ng/mL)/(mOsm/kg H ₂ O)	0,139±0,006	0,151±0,008	0,212
TIMP-2 x IGFBP-7 (ng/mL) ² /1000	0,38±0,06	0,19±0,03	0,008**
(TIMP-2/kre x IGFBP-7/kre) (ng/mg) ² /1000	3,74±0,81	2,37±0,82	0,236
(TIMP-2/kre x IGFBP-7/kre) (µg/mmol) ²	47,79±10,33	30,32±10,42	0,236
(TIMP-2/osm x IGFBP-7/osm) (ng/mL) ² / (mOsm/kg H ₂ O) ²	0,0023±0,0004	0,0019±0,0006	0,505
(TIMP-2 x IGFBP-7)/kreatinin (µg/mL)	0,966±0,143	0,568±0,135	0,044*
(TIMP-2 x IGFBP-7)/osmolalite (ng/mL) ² / (mOsm/kg H ₂ O)	0,918±0,148	0,551±0,108	0,047*

Tüm hastalarda; 1. ve 7.gün idrar protein/kreatinin ve NGAL sonuçlarında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlemlendi (p <0,0001). İdrar protein, TIMP-2, TIMP-2/kreatinin, TIMP-2/osmolalite, TIMP-2 x IGFBP-7, [(TIMP-2 x IGFBP-7)/kreatinin] ve [(TIMP-2 x IGFBP-7)/osmolalite] sonuçlarının 1. ve

7.gün arasında anlamlı fark gösterdiği bulundu ($p < 0,05$). İdrar kreatinin, osmolalite, IGFBP-7, NGAL/kreatinin, IGFBP-7/kreatinin, NGAL/osmolalite, IGFBP-7/osmolalite, (TIMP-2/kreatinin) x (IGFBP-7/kreatinin) ve (TIMP-2/osmolalite) x (IGFBP-7/osmolalite parametrelerinin 1. ve 7.gün sonuçları arasında fark bulunamadı (Tablo 4.5).

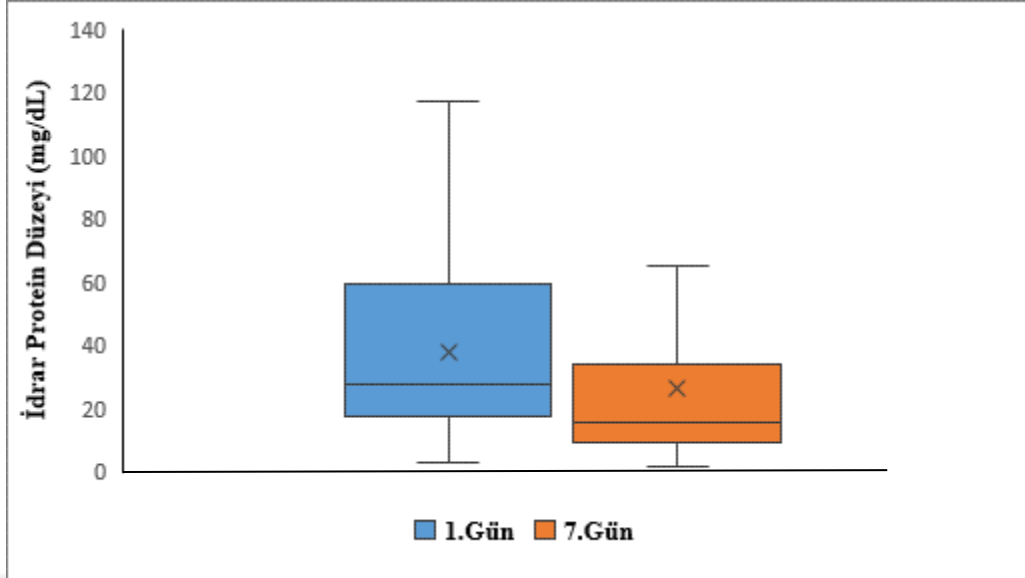
Hastaların; 1. ve 7.gün idrar kreatinin, protein, osmolalite NGAL, TIMP-2 ve IGFBP-7 düzeylerinin, protein/kreatin, NGAL/kreatinin, TIMP-2/kreatinin, IGFBP-7/kreatinin, NGAL/osmolalite, TIMP-2/osmolalite, IGFBP-7/osmolalite, TIMP-2 x IGFBP-7, (TIMP-2/kreatinin) x (IGFBP-7/kreatinin), (TIMP-2/osmolalite) x (IGFBP-7/osmolalite) [(TIMP-2 x IGFBP-7)/kreatinin] ve [(TIMP-2 x IGFBP-7)/osmolalite] sonuçlarının ortanca, Q1-Q3, minimum ve maksimum değerleri Tablo 4.6’da verilmiştir.

Tablo 4.7. Hastaların Transplantasyon Sonrası İdrar Sonuçları [ortanca (Q1-Q3) ve min-max]

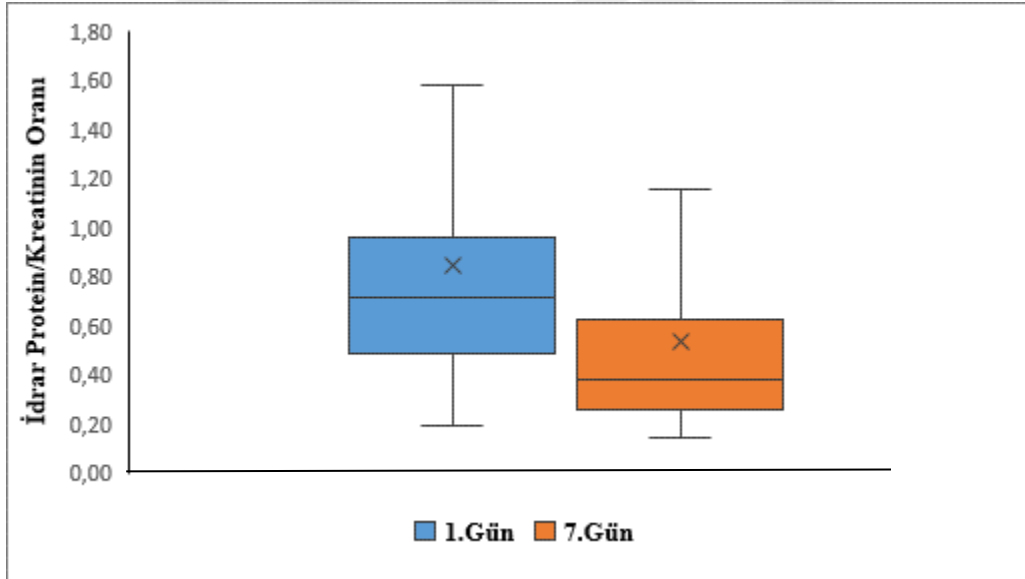
İdrar Parametreleri	1.Gün (n=80)			7.Gün (n=80)		
	Ortanca (Q1-Q3)	min	max	Ortanca (Q1-Q3)	min	max
Kreatinin (mg/dL)	40,12 (24,53-65,77)	5,04	206,45	43,99 (32,07-64,20)	4,62	117,32
Kreatinin (mmol/L)	3,55 (2,17-5,82)	0,45	18,27	3,89 (2,84-5,68)	0,41	10,38
Protein (mg/dL)	27,55 (17,20-59,40)	2,8	117,3	15,75 (9,40-33,80)	1,5	264,1
Protein/Kreatinin	0,72 (0,49-0,96)	0,19	3,6	0,39 (0,26-0,62)	0,15	2,25
Osmolalite (mOsm/kg H ₂ O)	395,5 (345-469,5)	258	829	435,5 (317,75-519)	129	767
NGAL (ng/mL)	124,94 (114,04-145,07)	92,79	277,90	107,72 (97,93-124,40)	75,77	163,43
NGAL/Kreatinin (ng/mg)	332,69 (183,52-536,72)	55,67	2977,78	233,10 (171,97-370,83)	74,98	3015,15
NGAL/Kreatinin (µg/mmol)	37,60 (20,74-60,65)	6,29	336,49	26,34 (19,44-41,91)	8,47	340,71
NGAL/Osmolalite (ng/mL)/(mOsm/kg H ₂ O)	0,32 (0,25-0,42)	0,13	0,81	0,27 (0,19-0,39)	0,12	0,97
TIMP-2 (ng/mL)	4,25 (2,01-7,83)	0,42	62,00	2,01 (0,96-3,95)	0,33	18,80
TIMP-2/Kreatinin (ng/mg)	9,53 (5,06-22,30)	1,09	107,30	4,59 (2,44-10,10)	0,89	119,29
TIMP-2/Kreatinin (µg/mmol)	1,07 (0,57-2,52)	0,12	12,13	0,52 (0,28-1,14)	0,10	13,48

TIMP-2/Osmolalite (ng/mL)/(mOsm/kg H ₂ O)	0,0098 (0,0047-0,0206)	0,0010	0,1378	0,0044 (0,0023-0,0119)	0,0011	0,1033
IGFBP-7 (ng/mL)	52,75 (41,88-65,91)	15,35	83,24	58,60 (51,43-67,33)	18,39	84,50
IGFBP-7/Kreatinin (ng/mg)	134,32 (70,35-237,16)	19,20	1306,75	127,16 (83,43-184,95)	22,09	613,64
IGFBP-7/Kreatinin (µg/mmol)	15,18 (7,95-26,80)	2,17	147,66	14,37 (9,43-20,90)	2,50	69,34
IGFBP-7/Osmolalite (ng/mL)/(mOsm/kg H ₂ O)	0,135 (0,096-0,171)	0,034	0,293	0,136 (0,102-0,187)	0,037	0,412
TIMP-2 x IGFBP-7 (ng/mL) ² /1000	0,19 (0,10-0,48)	0,02	4,22	0,11 (0,05-0,22)	0,01	1,40
(TIMP-2/kre x IGFBP-7/kre) (ng/mg) ² /1000	1,38 (0,45-2,99)	0,02	46,67	0,66 (0,25-1,48)	0,06	56,18
(TIMP-2/kre x IGFBP-7/kre) (µg/mmol) ²	17,56 (5,76-38,18)	0,29	595,92	8,37 (3,21-18,85)	0,71	717,34
(TIMP-2/osm x IGFBP-7/osm) (ng/mL) ² / (mOsm/kg H ₂ O) ²	0,0012 (0,0006-0,0026)	0,0001	0,0209	0,0006 (0,0003-0,0018)	0,0001	0,0421
(TIMP-2 x IGFBP-7)/kreatinin (µg/mL)	0,468 (0,255-1,145)	0,044	7,315	0,263 (0,111-0,600)	0,035	8,854
(TIMP-2 x IGFBP-7)/osmolalite (ng/mL) ² / (mOsm/kg H ₂ O)	0,460 (0,251-1,101)	0,051	9,388	0,283 (0,125-0,664)	0,044	7,667

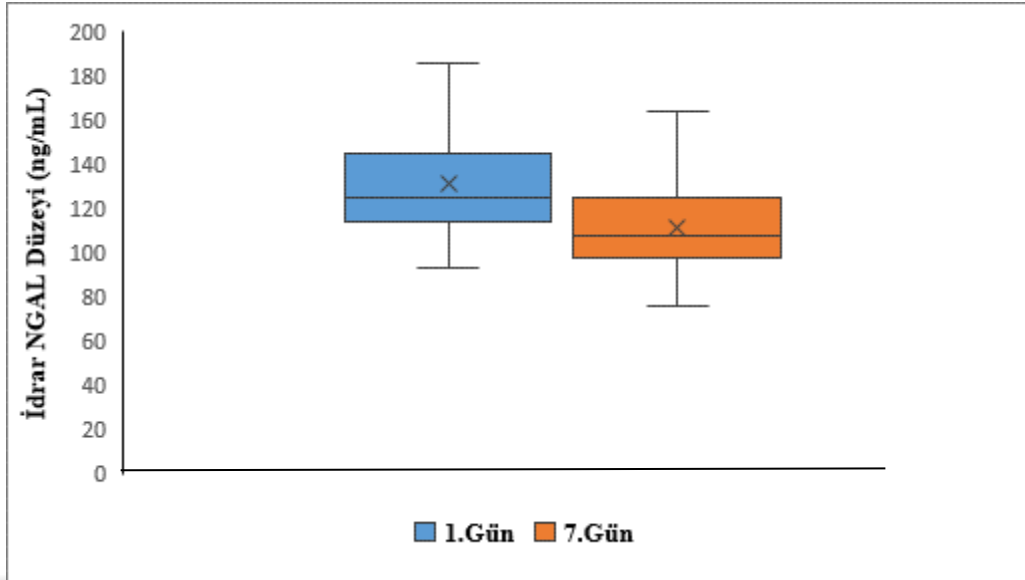
Tüm hastalara ait; idrar protein, protein/kreatin, NGAL, TIMP-2 ve TIMP-2 x IGFBP-7 sonuçlarının ortalama, ortanca, Q1-Q3, en büyük ve en küçük değerleri sırasıyla Şekil 4.7, Şekil 4.8, Şekil 4.9, Şekil 4.10 ve Şekil 4.11’de gösterilmiştir.



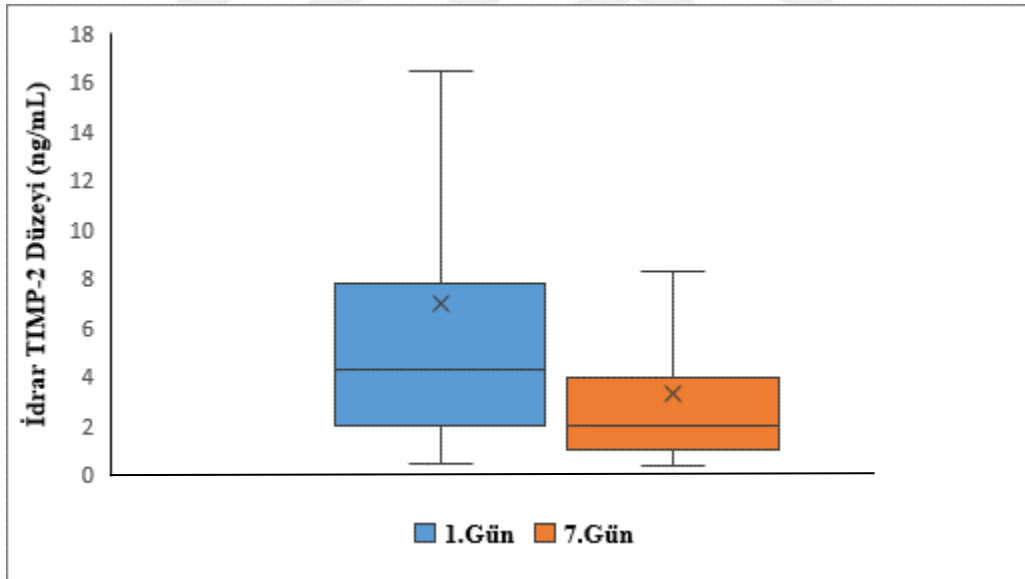
Şekil 4.7. Hastaların 1. ve 7. gün İdrar Protein Sonuçları



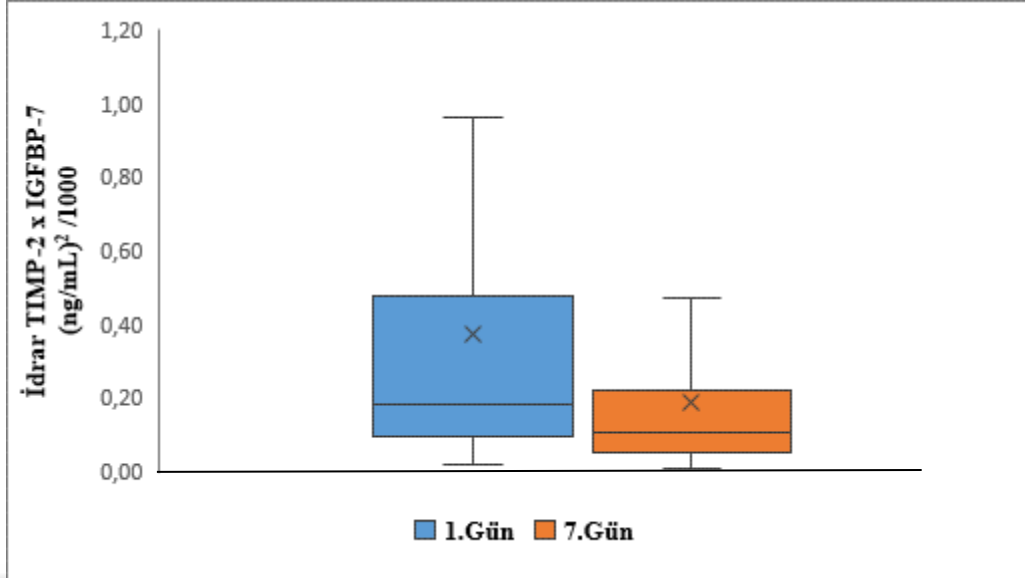
Şekil 4.8. Hastaların 1. ve 7. gün İdrar Protein/Kreatinin Sonuçları



Şekil 4.9. Hastaların 1. ve 7. gün İdrar NGAL Sonuçları

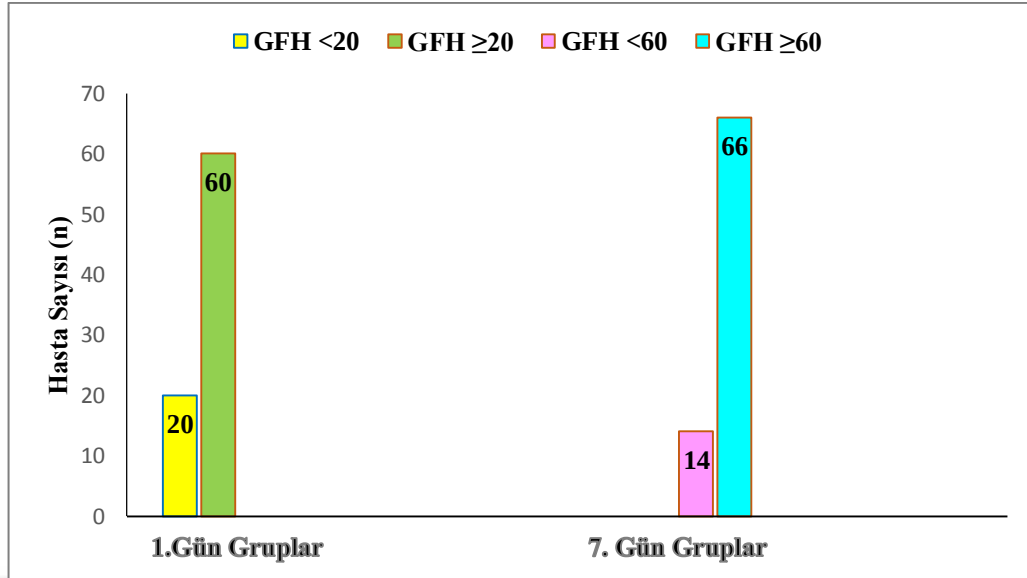


Şekil 4.10. Hastaların 1. ve 7. gün İdrar TIMP-2 Sonuçları



Şekil 4.11. Hastaların 1. ve 7. gün İdrar TIMP-2 x IGFBP-7 Sonuçları

Tüm hastaların; transplantasyon sonrası ilk hafta izlemlerinde, serum kreatinin düzeylerinde %70 ve daha üzeri azalma görüldüğü için hastaların greft fonksiyonları sorunsuz bir şekilde “erken greft fonksiyonu” olarak tanımlandı. Erken greft fonksiyonu olarak tanımlanan tüm hastaları arasında bir GFH derecelendirilmesi yapabilmek için Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Organ Nakli Merkezi’nin klinik deneyimlerinden yararlanıldı. Buna göre; 1. ve 7. gün greft fonksiyonları için $GFH_{CKD-EPI}$ sonuçlarına göre sınır (cut-off) değerleri belirlendi. Hastalar, 1.gün; $GFH_{CKD-EPI} < 20$ ve $GFH_{CKD-EPI} \geq 20$, 7.gün; $GFH_{CKD-EPI} < 60$ ve $GFH_{CKD-EPI} \geq 60$ olmak üzere dört gruba ayrıldı. $GFH_{CKD-EPI} < 20$ grubunda; 20, $GFH_{CKD-EPI} \geq 20$ grubunda; 60, $GFH_{CKD-EPI} < 60$; 14 ve $GFH_{CKD-EPI} \geq 60$ grubunda; 66 hasta bulunmaktadır (Şekil 4.12).



Şekil 4.12. GFH değerlerine göre gruplanan Hastaların Sayısı (n)

1.gün $GFH_{CKD-EPI}$ göre oluşturulan hasta gruplarının; serum kreatinin, $GFH_{CKD-EPI}$, GFH_{MDRD} , BUN ve CRP sonuçları Tablo 4.7’de verilmiştir.

Tablo 4.8. $GFH_{CKD-EPI} <20$ ve $GFH_{CKD-EPI} \geq 20$ Gruplarının 1.gün Serum Sonuçları (ortalama $\pm$ SD)

Serum Parametreleri	GFH: ≥ 20 (n=60) (ortalama $\pm$ SD)	GFH: <20 (n=20) (ortalama $\pm$ SD)	p değeri
Kreatinin (mg/dL)	2,34 $\pm$ 0,65	4,15 $\pm$ 0,80	<0,0001***
$GFH_{CKD-EPI}$ (mL/dk/1,73 m ²)	34,57 $\pm$ 13,70	16,09 $\pm$ 2,75	<0,0001***
GFH_{MDRD} (mL/dk/1,73 m ²)	34,05 $\pm$ 12,45	16,59 $\pm$ 2,86	<0,0001***
BUN (mg/dL)	33,43 $\pm$ 10,34	40,95 $\pm$ 9,20	0,004**
CRP (mg/dL)	6,14 $\pm$ 2,51	5,59 $\pm$ 2,81	0,415

*p <0,05 **p <0,01 ***p <0,0001

Transplantasyon sonrası 1.gün $GFH_{CKD-EPI} <20$ ve $GFH_{CKD-EPI} \geq 20$ gruplarında; beklenildiği gibi serum kreatinin ve GFH sonuçlarında anlamlı fark gözlemlendi (p <0,0001). Ayrıca, serum BUN düzeyi de anlamlı farklı idi (p= 0,004).

GFH_{CKD-EPI} <20 ve GFH_{CKD-EPI} ≥20 grupları arasında CRP anlamlı farklılık göstermedi (p= 0,415), (Tablo 4.7).

GFH_{CKD-EPI} <20 ve GFH_{CKD-EPI} ≥20 hasta gruplarının; 1.gün serum kreatinin, BUN, CRP ve GFH sonuçlarının; Q1-Q3, minimum ve maksimum değerleri Tablo 4.8’de verilmiştir.

Tablo 4.9. GFH_{CKD-EPI} <20 ve GFH_{CKD-EPI} ≥20 Gruplarının 1.gün Serum Sonuçları [ortanca (Q1-Q3) ve min-max]

Serum Parametreleri	GFH: ≥20 (n=60)			GFH: <20 (n=20)		
	Ortanca (Q1-Q3)	min	max	Ortanca (Q1-Q3)	min	max
Kreatinin (mg/dL)	2,34 (1,96-2,81)	0,84	3,73	4,13 (3,50-4,54)	2,87	5,90
GFH_{CKD-EPI} (mL/dk/1,73 m ²)	30,03 (25,85-37,08)	20,90	89,41	15,97 (14,14-18,87)	11,12	19,82
GFH_{MDRD} (mL/dk/1,73 m ²)	29,82 (25,76-37,38)	20,48	81,54	16,60 (14,81-19,08)	11,33	21,55
BUN (mg/dL)	32 (25-40)	11	59	41 (35,5-48,5)	19	58
CRP (mg/dL)	5,39 (4,25-7,99)	2,62	11,21	5,16 (3,26-8,23)	1,55	11,21

GFH_{CKD-EPI} <20 ve GFH_{CKD-EPI} ≥20 hasta gruplarının; 1.gün idrar kreatinin, protein, osmolalite, NGAL, TIMP-2, IGFBP-7, protein/kreatin, NGAL/kreatinin, TIMP-2/kreatinin, IGFBP-7/kreatinin, NGAL/osmolalite, TIMP-2/osmolalite, IGFBP-7/osmolalite, TIMP-2 x IGFBP-7, (TIMP-2/kreatinin) x (IGFBP-7/kreatinin), (TIMP-2/osmolalite) x (IGFBP-7/osmolalite), [(TIMP-2 x IGFBP-7)/kreatinin] ve [(TIMP-2 x IGFBP-7)/osmolalite] sonuçlarının ortalamaları ve bu ortalamaların gruplar arasındaki farklılıkları (p değerleri) Tablo 4.9’da verilmiştir.

Tablo 4.10. GFH_{CKD-EPI} <20 ve GFH_{CKD-EPI} ≥20 Gruplarının 1.gün İdrar Sonuçları (ortalama ± SD)

İdrar Parametreleri	GFH: ≥ 20 (n=60) (ortalama $\pm$ SD)	GFH: < 20 (n=20) (ortalama $\pm$ SD)	p değeri
Kreatinin (mg/dL)	41,75 $\pm$ 24,60	71,31 $\pm$ 48,43	0,016*
Kreatinin (mmol/L)	3,70 $\pm$ 2,18	6,31 $\pm$ 4,29	0,016*
Protein (mg/dL)	33,61 $\pm$ 25,14	50,55 $\pm$ 30,23	0,015*
Protein/Kreatinin	0,83 $\pm$ 0,50	0,91 $\pm$ 0,79	0,612
Osmolalite (mOsm/kg H₂O)	410,48 $\pm$ 89,69	430,85 $\pm$ 130,71	0,438

*p <0,05 **p <0,01 ***p <0,001

Tablo 4.11. GFH_{CKD-EPI} <20 ve GFH_{CKD-EPI} ≥ 20 Gruplarının 1.gün İdrar Sonuçları (ortalama $\pm$ SEM)

İdrar Parametreleri	GFH: ≥ 20 (n=60) (ortalama $\pm$ SEM)	GFH: < 20 (n=20) (ortalama $\pm$ SEM)	p değeri
NGAL (ng/mL)	130,21 $\pm$ 3,76	132,34 $\pm$ 4,25	0,761
NGAL/Kreatinin (ng/mg)	484,97 $\pm$ 59,58	289,19 $\pm$ 43,28	0,070
NGAL/Kreatinin (μg/mmol)	54,80 $\pm$ 6,73	32,68 $\pm$ 4,89	0,070
NGAL/Osmolalite (ng/mL)/(mOsm/kg H₂O)	0,34 $\pm$ 0,02	0,33 $\pm$ 0,02	0,835
TIMP-2 (ng/mL)	7,60 $\pm$ 1,49	5,27 $\pm$ 0,68	0,159
TIMP-2/Kreatinin (ng/mg)	19,70 $\pm$ 3,04	9,94 $\pm$ 1,70	0,006**
TIMP-2/Kreatinin (μg/mmol)	2,23 $\pm$ 0,34	1,12 $\pm$ 0,19	0,006**
TIMP-2/Osmolalite (ng/mL)/(mOsm/kg H₂O)	0,0182 $\pm$ 0,0033	0,0130 $\pm$ 0,0018	0,172
IGFBP-7 (ng/mL)	54,83 $\pm$ 1,96	49,80 $\pm$ 3,26	0,209
IGFBP-7/Kreatinin (ng/mg)	210,71 $\pm$ 27,87	110,35 $\pm$ 18,64	0,047*
IGFBP-7/Kreatinin (μg/mmol)	23,81 $\pm$ 3,15	12,47 $\pm$ 2,11	0,047*

IGFBP-7/Osmolalite (ng/mL)/(mOsm/kg H ₂ O)	0,142±0,008	0,125±0,011	0,331
TIMP-2 x IGFBP-7 (ng/mL) ² /1000	0,41±0,08	0,26±0,04	0,118
(TIMP-2/kre x IGFBP-7/kre) (ng/mg) ² /1000	4,58±1,05	1,23±0,31	0,003**
(TIMP-2/kre x IGFBP-7/kre) (µg/mmol) ²	58,49±13,46	15,69±3,91	0,003**
(TIMP-2/osm x IGFBP-7/osm) (ng/mL) ² / (mOsm/kg H ₂ O) ²	0,0026±0,0005	0,0017±0,0003	0,095
(TIMP-2 x IGFBP-7)/kreatinin (µg/mL)	1,124±0,184	0,492±0,092	0,003**
(TIMP-2 x IGFBP-7)/osmolalite (ng/mL) ² / (mOsm/kg H ₂ O)	1,009±0,193	0,646±0,101	0,100

*p <0,05 **p <0,01 ***p <0,001

İdrar TIMP-2/kreatinin, (TIMP-2/kreatinin) x (IGFBP-7/kreatinin) ve [(TIMP-2 x IGFBP-7)/kreatinin] sonuçlarının gruplar arasındaki farkları, istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p <0,01). İdrar kreatinin, protein ve IGFBP-7/kreatinin sonuçlarının gruplar arasındaki farkları da anlamlıydı (p <0,05). İdrar osmolalite, NGAL, TIMP-2, IGFBP-7, protein/kreatin, NGAL/kreatinin, NGAL/osmolalite, TIMP-2/osmolalite, IGFBP-7/osmolalite, TIMP-2 x IGFBP-7, (TIMP-2/osmolalite) x (IGFBP-7/osmolalite) parametreleri gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermedi (Tablo 4.9).

GFH_{CKD-EPI} <20 ve GFH_{CKD-EPI} ≥20 hasta gruplarının; 1.gün idrar kreatinin, protein, osmolalite, NGAL, TIMP-2, IGFBP-7, protein/kreatin, NGAL/kreatinin, TIMP-2/kreatinin, IGFBP-7/kreatinin, NGAL/osmolalite, TIMP-2/osmolalite, IGFBP-7/osmolalite, TIMP-2 x IGFBP-7, (TIMP-2/kreatinin) x (IGFBP-7/kreatinin), (TIMP-2/osmolalite) x (IGFBP-7/osmolalite), [(TIMP-2 x IGFBP-7)/kreatinin] ve [(TIMP-2 x IGFBP-7)/osmolalite] sonuçlarının ortanca (medyan), Q1-Q3 (1.ve 3. çeyrek değerleri), minimum (min) ve maksimum (max) değerleri Tablo 4.10'da verilmiştir.

Tablo 4.12. GFH_{CKD-EPI} <20 ve GFH_{CKD-EPI} ≥20 Gruplarının 1.gün İdrar Sonuçları [ortanca (Q1-Q3) ve min-max]

İdrar Parametreleri	GFH: ≥20 (n=60)			GFH: <20 (n=20)		
	Ortanca (Q1-Q3)	min	max	Ortanca (Q1-Q3)	min	max
Kreatinin (mg/dL)	37,49 (22,75-53,40)	5,04	139,18	59,18 (34,47-102,65)	15,89	206,45
Kreatinin (mmol/L)	3,32 (2,0-4,74)	0,45	12,32	5,24 (2,91-9,19)	1,41	18,27
Protein (mg/dL)	26,00 (15,55-45,20)	2,8	117,3	45,10 (23,30-76,65)	11,4	112,0
Protein/Kreatinin	0,76 (0,49-0,96)	0,19	3,09	0,60 (0,49-0,97)	0,31	3,60
Osmolalite (mOsm/kg H ₂ O)	402 (347,5-453,5)	258	777	384,5 (344,5-502)	310	829
NGAL (ng/mL)	124,64 (112,41-144,99)	92,79	277,90	126,07 (121,72-143,62)	97,73	171,38
NGAL/Kreatinin (ng/mg)	359,13 (205,27-608,05)	71,16	2977,78	254,22 (127,74-401,51)	55,67	729,83
NGAL/Kreatinin (µg/mmol)	40,58 (23,18-68,83)	8,04	336,49	28,73 (13,94-45,83)	6,29	82,47
NGAL/Osmolalite (ng/mL)/(mOsm/kg H ₂ O)	0,31 (0,25-0,42)	0,13	0,81	0,34 (0,24-0,41)	0,18	0,53
TIMP-2 (ng/mL)	3,59 (1,81-8,38)	0,42	62,00	4,80 (2,87-7,10)	0,96	11,10
TIMP-2/Kreatinin (ng/mg)	9,89 (5,12-28,11)	1,52	107,30	7,28 (5,14-11,66)	1,09	30,35
TIMP-2/Kreatinin (µg/mmol)	1,12 (0,56-3,24)	0,17	12,13	0,83 (0,57-1,36)	0,12	3,43
TIMP-2/Osmolalite (ng/mL)/(mOsm/kg H ₂ O)	0,0096 (0,0043-0,0236)	0,0010	0,1378	0,0115 (0,0061-0,0191)	0,0031	0,0295
IGFBP-7 (ng/mL)	54,34 (44,76-68,11)	15,35	83,24	51,38 (38,58-60,43)	17,10	75,45
IGFBP-7/Kreatinin (ng/mg)	156,58 (78,92-246,86)	19,20	1306,75	77,04 (39,33-147,12)	20,52	300,15
IGFBP-7/Kreatinin (µg/mmol)	17,70 (8,81-28,26)	2,17	147,66	8,71 (4,44-17,34)	2,32	33,92

IGFBP-7/Osmolalite (ng/mL)/(mOsm/kg H ₂ O)	0,138 (0,097-0,177)	0,034	0,293	0,133 (0,086-0,164)	0,037	0,198
TIMP-2 x IGFBP-7 (ng/mL) ² /1000	0,18 (0,09-0,16)	0,02	4,22	0,22 (0,11-0,38)	0,06	0,72
(TIMP-2/kre x IGFBP-7/kre)/1000 (ng/mg) ²	2,00 (0,59-3,87)	0,04	46,67	0,93 (0,23-1,54)	0,02	5,81
(TIMP-2/kre x IGFBP-7/kre) (µg/mmol) ²	25,55 (7,17-49,94)	0,48	595,92	11,82 (2,70-20,48)	0,29	74,21
(TIMP-2/osm x IGFBP-7/osm) (ng/mL) ² / (mOsm/kg H ₂ O) ²	0,0011 (0,0006-0,0028)	0,0001	0,0209	0,0015 (0,0006-0,0024)	0,0002	0,0044
(TIMP-2 x IGFBP-7)/kreatinin (µg/mL)	0,521 (0,262-1,348)	0,044	7,315	0,377 (0,214-0,579)	0,046	1,764
(TIMP-2 x IGFBP-7)/osmolalite (ng/mL) ² / (mOsm/kg H ₂ O)	0,431 (0,251-1,182)	0,051	9,388	0,525 (0,236-0,986)	0,148	1,515

7.gün GFH_{CKD-EPI} göre oluşturulan hasta gruplarının; serum kreatinin, GFH_{CKD-EPI}, GFH_{MDRD}, BUN ve CRP sonuçlarının ortalamaları ve bu ortalamaların gruplar arasındaki farklılıkları (p değerleri) Tablo 4.11’de verilmiştir.

Tablo 4.13. GFH_{CKD-EPI} <60 ve GFH_{CKD-EPI} ≥60 Gruplarının 7.gün Serum Sonuçları (ortalama ± SD)

Serum Parametreleri	GFH: ≥60 (n=66) (ortalama±SD)	GFH: <60 (n=14) (ortalama±SD)	p değeri
Kreatinin (mg/dL)	0,98±0,24	1,74±0,54	<0,0001***
GFH_{CKD-EPI} (mL/dk/1,73 m ²)	91,64±19,80	46,20±12,39	<0,0001***
GFH_{MDRD} (mL/dk/1,73 m ²)	91,63±26,21	45,17±11,37	<0,0001***

BUN (mg/dL)	21,62±6,62	37,64±15,88	0,002**
CRP (mg/dL)	1,36±1,31	4,43±6,74	0,113

*p<0,05 **p <0,01 ***p <0,001

Transplantasyon sonrası 7.gün $GFH_{CKD-EPI}$ değerlerine göre belirlenen $GFH_{CKD-EPI} <60$ ve $GFH_{CKD-EPI} \geq 60$ gruplarında serum kreatinin, BUN ve GFH sonuçları beklenildiği şekilde anlamlı farklılık gösterdi. $GFH_{CKD-EPI} <60$ ve $GFH_{CKD-EPI} \geq 60$ grupları arasında CRP açısından anlamlı fark bulunmadı (p= 0,113), (Tablo 4.11).

$GFH_{CKD-EPI} <60$ ve $GFH_{CKD-EPI} \geq 60$ hasta gruplarının; 7.gün serum kreatinin, BUN, CRP ve GFH sonuçlarının; ortanca, Q1-Q3, minimum ve maksimum değerleri Tablo 4.12’de verilmiştir.

Tablo 4.14. $GFH_{CKD-EPI} <60$ ve $GFH_{CKD-EPI} \geq 60$ Gruplarının 7.gün Serum Sonuçları [ortanca (Q1-Q3) ve min-max]

Serum Parametreleri	GFH: ≥ 60 (n=66)			GFH: <60 (n=14)		
	Ortanca (Q1-Q3)	min	max	Ortanca (Q1-Q3)	min	max
Kreatinin (mg/dL)	1,00 (0,80-1,15)	0,49	1,52	1,51 (1,44-2,03)	1,19	3,23
$GFH_{CKD-EPI}$ (mL/dk/1,73 m²)	90,01 (75,71-107,41)	61,03	140,25	47,81 (41,69-55,83)	16,71	59,39
GFH_{MDRD} (mL/dk/1,73 m²)	84,78 (73,04-105,37)	57,92	179,80	47,26 (40,40-54,50)	16,62	57,00
BUN (mg/dL)	21,5 (16-24)	10	39	33 (28-46)	19	71
CRP (mg/dL)	1,13 (0,42-1,73)	0,07	6,44	1,43 (0,94-2,79)	0,04	20,30

GFH_{CKD-EPI} <60 ve **GFH_{CKD-EPI} ≥60** hasta gruplarının; 7.gün idrar kreatinin, protein, osmolalite, NGAL, TIMP-2, IGFBP-7, protein/kreatinin, NGAL/kreatinin, TIMP-2/kreatinin, IGFBP-7/kreatinin, NGAL/osmolalite, TIMP-2/osmolalite, IGFBP-7/osmolalite, TIMP-2 x IGFBP-7, (TIMP-2/kreatinin) x (IGFBP-7/kreatinin), (TIMP-2/osmolalite) x (IGFBP-7/osmolalite), [(TIMP-2 x IGFBP-7)/kreatinin] ve [(TIMP-2 x IGFBP-7)/osmolalite] sonuçları Tablo 4.13'te verilmiştir.

Tablo 4.15. GFH_{CKD-EPI} <60 ve GFH_{CKD-EPI} ≥ 60 Gruplarının 7.gün İdrar Sonuçları (ortalama ± SD)

İdrar Parametreleri	GFH: ≥60 (n=66) (ortalama±SD)	GFH: <60 (n=14) (ortalama±SD)	p değeri
Kreatinin (mg/dL)	48,78±23,86	45,96±24,45	0,691
Kreatinin (mmol/L)	4,32±0,26	4,07±0,58	0,691
Protein (mg/dL)	23,12±20,07	43,06±66,08	0,283
Protein/Kreatinin	0,48±0,37	0,79±0,61	0,089
Osmolalite (mOsm/kg H ₂ O)	439,47±152,36	356,14±80,56	0,033*

*p<0,05 **p <0,01 ***p <0,001

Tablo 4.16. GFH_{CKD-EPI} <60 ve GFH_{CKD-EPI} ≥ 60 Gruplarının 7.gün İdrar Sonuçları (ortalama ± SEM)

İdrar Parametreleri	GFH: ≥60 (n=66) (ortalama ± SEM)	GFH: <60 (n=14) (ortalama ± SEM)	p değeri
NGAL (ng/mL)	111,69±2,43	110,68±3,91	0,929
NGAL/Kreatinin (ng/mg)	366,46±52,44	294,57±35,75	0,536
NGAL/Kreatinin (µg/mmol)	41,41±5,93	33,29±4,04	0,536
NGAL/Osmolalite (ng/mL)/(mOsm/kg H ₂ O)	0,31±0,02	0,33±0,02	0,624
TIMP-2 (ng/mL)	2,80±0,40	5,75±1,31	0,048*

TIMP-2/Kreatinin (ng/mg)	8,09±2,05	16,92±5,92	0,094
TIMP-2/Kreatinin (µg/mmol)	0,92±0,23	1,91±0,67	0,094
TIMP-2/Osmolalite (ng/mL)/(mOsm/kg H ₂ O)	0,0079±0,0017	0,0176±0,0042	0,021*
IGFBP-7 (ng/mL)	56,76±1,92	55,98±3,26	0,815
IGFBP-7/Kreatinin (ng/mg)	161,84±14,50	150,47±18,48	0,729
IGFBP-7/Kreatinin (µg/mmol)	18,29±1,64	17,0±2,09	0,729
IGFBP-7/Osmolalite (ng/mL)/(mOsm/kg H ₂ O)	0,148±0,009	0,163±0,012	0,145
TIMP-2 x IGFBP-7 (ng/mL) ² /1000	0,16±0,03	0,30±0,07	0,036*
(TIMP-2/kre x IGFBP-7/kre) (ng/mg) ² /1000	2,15±0,92	3,41±1,69	0,561
(TIMP-2/kre x IGFBP-7/kre) (µg/mmol) ²	27,51±11,81	43,60±21,64	0,561
(TIMP-2/osm x IGFBP-7/osm) (ng/mL) ² / (mOsm/kg H ₂ O) ²	0,0017±0,0006	0,0029±0,0007	0,404
(TIMP-2 x IGFBP-7)/kreatinin (µg/mL)	0,487±0,145	0,946±0,346	0,197
(TIMP-2 x IGFBP-7)/osmolalite (ng/mL) ² / (mOsm/kg H ₂ O)	0,472±0,120	0,928±0,226	0,109

*p<0,05 **p <0,01 ***p <0,001

GFH_{CKD-EPI} <60 ve **GFH_{CKD-EPI} ≥60** gruplarında; idrar osmolalite, TIMP-2, TIMP-2/Osmolalite ve TIMP-2 x IGFBP-7 sonuçları istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterdi (p<0,05). İdrar kreatinin, protein, protein/kreatin, NGAL, IGFBP-7, NGAL/kreatinin, TIMP-2/kreatinin, IGFBP-7/kreatinin, NGAL/osmolalite, IGFBP-7/osmolalite, (TIMP-2/kreatinin) x (IGFBP-7/kreatinin) ve (TIMP-2/osmolalite) x (IGFBP-7/osmolalite) sonuçlarının gruplar arasındaki farkları istatistiksel olarak anlamlı değildi. (Tablo 4.9).

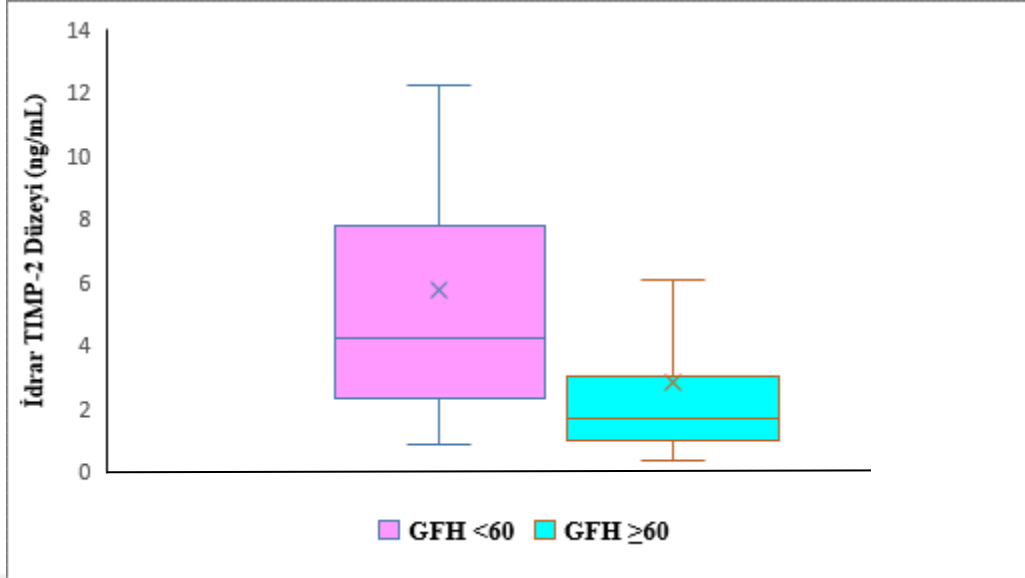
GFH_{CKD-EPI} <60 ve GFH_{CKD-EPI} ≥60 hasta gruplarının; 7.gün idrar kreatinin, protein, osmolalite, NGAL, TIMP-2, IGFBP-7, protein/kreatinin, NGAL/kreatinin, TIMP-2/kreatinin, IGFBP-7/kreatinin, NGAL/osmolalite, TIMP-2/osmolalite, IGFBP-7/osmolalite, TIMP-2 x IGFBP-7, (TIMP-2/kreatinin) x (IGFBP-7/kreatinin), (TIMP-2/osmolalite) x (IGFBP-7/osmolalite), [(TIMP-2 x IGFBP-7)/kreatinin] ve [(TIMP-2 x IGFBP-7)/osmolalite] sonuçlarının ortanca (medyan), Q1-Q3 (1.ve 3. çeyrek değerleri), minimum (min) ve maksimum (max) değerleri Tablo 4.14’te verilmiştir.

Tablo 4.17. GFH_{CKD-EPI} <60 ve GFH_{CKD-EPI} ≥60 Gruplarının 7.gün İdrar Sonuçları [ortanca (Q1-Q3) ve min-max]

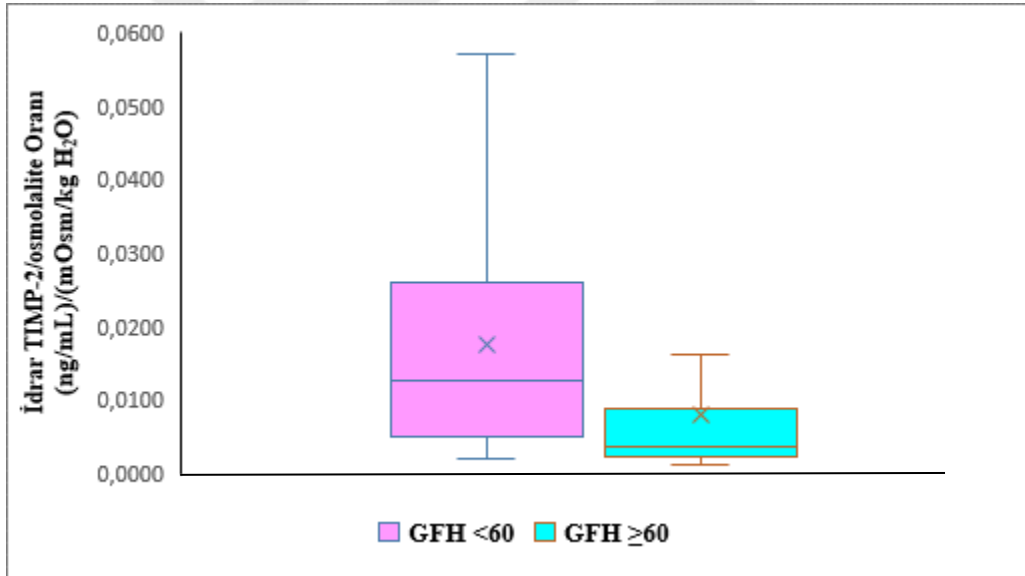
İdrar Parametreleri	GFH: ≥60 (n:66)			GFH: <60 (n:14)		
	Ortanca (Q1-Q3)	min	max	Ortanca (Q1-Q3)	min	max
Kreatinin (mg/dL)	48,20 (34,41-65,44)	4,62	103,37	40,04 (28,07-58,98)	21,02	117,32
Kreatinin (mmol/L)	4,27 (2,98-5,80)	0,41	9,15	3,55 (2,46-5,28)	1,86	10,38
Protein (mg/dL)	15,30 (9,30-25,80)	1,50	78,90	24,60 (11,80-34,10)	9,00	264,10
Protein/Kreatinin	0,35 (0,25-0,55)	0,15	2,13	0,63 (0,35-1,07)	0,15	2,25
Osmolalite (mOsm/kg H ₂ O)	452 (322-532)	129	767	333,5 (294-434)	248	511
NGAL (ng/mL)	108,80 (95,17-124,73)	75,77	163,43	105,21 (101,13-119,46)	90,10	144,12
NGAL/Kreatinin (ng/mg)	227,33 (161,52-355,03)	74,98	3015,15	280,09 (188,78-376,10)	84,75	534,57
NGAL/Kreatinin (µg/mmol)	25,69 (18,0-42,72)	8,47	340,71	31,65 (20,84-44,87)	9,58	60,41
NGAL/Osmolalite (ng/mL)/(mOsm/kg H ₂ O)	0,24 (0,19-0,39)	0,12	0,97	0,34 (0,28-0,37)	0,19	0,45
TIMP-2 (ng/mL)	1,69 (0,96-2,98)	0,33	18,80	4,23 (2,46-7,30)	0,83	18,60
TIMP-2/Kreatinin (ng/mg)	4,10 (2,31-8,94)	0,89	119,29	11,76 (4,17-16,54)	1,76	88,49
TIMP-2/Kreatinin (µg/mmol)	0,46 (0,26-1,02)	0,10	13,48	1,33 (0,44-1,93)	0,20	10,0
TIMP-2/Osmolalite (ng/mL)/(mOsm/kg H ₂ O)	0,0038 (0,0023-0,0088)	0,0011	0,1033	0,0127 (0,0051-0,0242)	0,0021	0,0571

IGFBP-7 (ng/mL)	58,60 (48,26-67,33)	18,39	84,50	58,19 (51,84-67,33)	25,92	70,95
IGFBP-7/Kreatinin (ng/mg)	123,70 (81,38-185,13)	30,65	613,64	146,14 (100,56-183,79)	22,09	279,45
IGFBP-7/Kreatinin (µg/mmol)	13,98 (9,12-21,92)	3,46	69,34	16,51 (11,29-21,18)	2,5	31,58
IGFBP-7/Osmolalite (ng/mL)/(mOsm/kg H₂O)	0,127 (0,097-0,185)	0,037	0,412	0,173 (0,123-0,204)	0,077	0,230
TIMP-2 x IGFBP-7 (ng/mL)²/1000	0,10 (0,05-0,18)	0,01	1,40	0,25 (0,15-0,39)	0,04	1,09
(TIMP-2/kre x IGFBP-7/kre)/1000 (ng/mg)²	0,62 (0,24-1,17)	0,06	56,18	1,89 (0,32-3,04)	0,15	24,73
(TIMP-2/kre x IGFBP-7/kre) (µg/mmol)²	7,86 (3,02-14,99)	0,71	717,34	24,07 (3,95-39,71)	1,90	315,75
(TIMP-2/osm x IGFBP-7/osm) (ng/mL)²/(mOsm/kg H₂O)²	0,0005 (0,0002-0,0014)	0,0001	0,0421	0,0024 (0,0007-0,0046)	0,0002	0,0103
(TIMP-2 x IGFBP-7)/kreatinin (µg/mL)	0,245 (0,101-0,511)	0,035	8,844	0,745 (0,237-0,907)	0,092	5,198
(TIMP-2 x IGFBP-7)/osmolalite (ng/mL)²/(mOsm/kg H₂O)	0,192 (0,119-0,577)	0,044	7,667	0,774 (0,302-1,371)	0,110	3,351

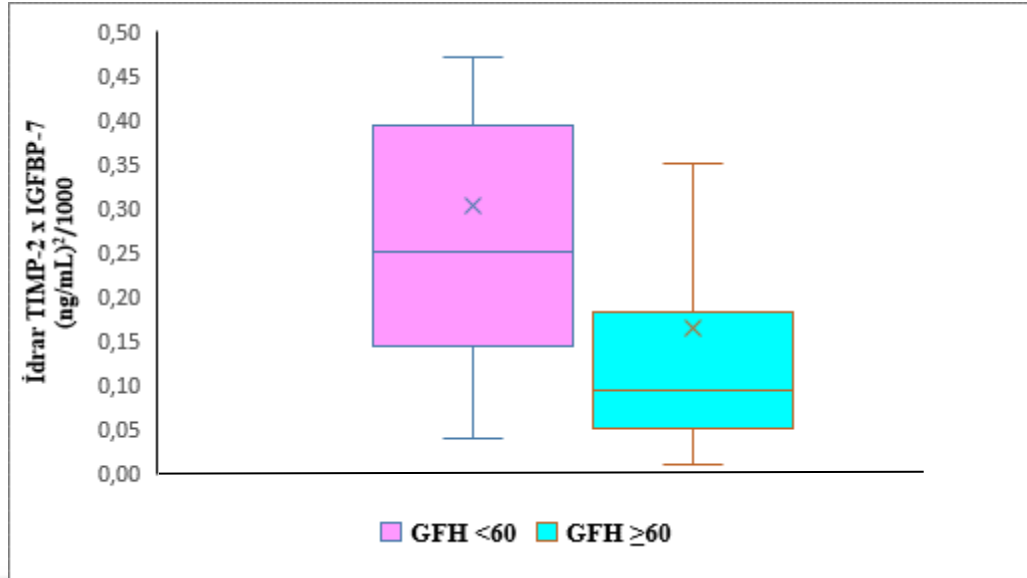
GFH_{CKD-EPI} <60 ve **GFH_{CKD-EPI} ≥60** grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösteren; idrar TIMP-2, TIMP-2/osmolalite ve TIMP-2 x IGFBP-7 sonuçlarının ortalama, ortanca, Q1-Q3, en büyük ve en küçük değerleri sırasıyla Şekil 4.13, Şekil 4.14 ve Şekil 4.15'te gösterilmiştir.



Şekil 4.13. $GFH_{CKD-EPI} <60$ ve $GFH_{CKD-EPI} \geq 60$ Gruplarının İdrar TIMP-2 Sonuçları



Şekil 4.14. $GFH_{CKD-EPI} <60$ ve $GFH_{CKD-EPI} \geq 60$ Gruplarının İdrar TIMP-2/osmolalite Sonuçları



Şekil 4.15. $GFH_{CKD-EPI} <60$ ve $GFH_{CKD-EPI} \geq 60$ Gruplarının İdrar TIMP-2 x IGFBP-7 Sonuçları

4.3. Hastalara Ait Parametrelerin Korelasyonları

Tüm hastalarda; 1.gün serum kreatinin, $GFH_{CKD-EPI}$, BUN, CRP, idrar kreatinin, idrar protein, idrar protein/kreatinin ve idrar osmolalite sonuçları ile 1.gün idrar NGAL, TIMP-2, IGFBP-7, TIMP-2 x IGFBP-7 ve bu biyobelirteçlerin idrar kreatinin ve idrar osmolalite göre düzeltilen sonuçları arasında yapılan korelasyon analizinde, anlamlı bulunan parametrelerin korelasyon katsayıları (r değeri) Tablo 4.15'te verilmiştir.

Tablo 4.18. Tüm Hastalarda; 1.gün Ölçülen Parametrelere ait Korelasyonlar

1.gün Parametreleri	Serum Kreatinin	$GFH_{CKD-EPI}$	BUN	CRP	İdrar Kreatinin	İdrar Protein	i. Protein/Kreatinin	İdrar Osmolalite
NGAL					-0,372**			-0,502**
NGAL/kre					-0,969**			-0,761**
NGAL/osm					-0,671**			-0,899**
TIMP-2					0,326**	0,512**	0,382**	
TIMP-2/kre					-0,296**		0,553**	-0,266*
TIMP-2/osm						0,395**	0,412**	
IGFBP-7					-0,412**			-0,370**
IGFBP-7/kre					-0,916**			-0,682**

IGFBP-7/osm					-0,624**			-0,723**
TIMP-2 x IGFBP-7					0,238*	0,387**	0,340**	
(TIMP-2/kre) x (IGFBP-7/kre)					-0,674**		0,407**	-0,513**
(TIMP-2/osm) x (IGFBP-7/osm)							0,360**	-0,248**
(TIMP-2 x IGFBP-7)/kre					-0,343**		0,456**	-0,297**
(TIMP-2 x IGFBP-7)/osm						0,263*	0,360**	

*p<0,05 **p <0,01

Tüm hastalarda; 1.gün serum kreatinin, $GFH_{CKD-EPI}$, BUN ve CRP sonuçları ile idrar NGAL, TIMP-2, IGFBP-7 ve TIMP2 x IGFBP-7 sonuçları arasında anlamlı bir korelasyon bulunamamıştır. 1.gün idrar kreatinin düzeyleri ile 1.gün idrar NGAL ve IGFBP-7 düzeyleri arasında negatif yönde ve orta düzeyde korelasyonlar gözlenirken, 1.gün idrar kreatinin düzeyleri ile idrar TIMP-2 düzeyleri arasında pozitif yönde ve orta düzeyde, 1.gün idrar kreatinin düzeyleri ile idrar TIMP-2 x IGFBP-7 düzeyleri ile pozitif yönde ve zayıf düzeyde korelasyon gözlenmiştir. 1.gün idrar protein ve idrar protein/kreatinin sonuçları ile 1.gün idrar TIMP-2 ve TIMP-2 x IGFBP-7 sonuçları arasında pozitif yönde ve orta düzeyde korelasyonlar bulunurken; 1.gün idrar protein ve idrar protein/kreatinin sonuçları ile 1.gün idrar NGAL ve IGFBP-7 sonuçları arasında anlamlı bir korelasyon saptanamamıştır. 1.gün idrar osmolalite sonuçları ile 1.gün idrar NGAL/kreatinin, NGAL/osmolalite ve IGFBP-7/osmolalite sonuçları arasında negatif yönde ve yüksek düzeyde korelasyonlar görülmektedir. Ayrıca; 1.gün idrar osmolalite sonuçları ile 1.gün idrar NGAL, IGFBP-7 ve IGFBP-7/kreatinin sonuçları arasında negatif yönde ve orta düzeyde korelasyonlar bulunmuştur. Ancak; 1.gün idrar osmolalite ile 1.gün idrar TIMP-2 ve TIMP-2 x IGFBP-7 sonuçları arasında anlamlı bir korelasyon gözlenmemiştir (Tablo 4.15).

Tüm hastalarda; 7.gün serum kreatinin, $GFH_{CKD-EPI}$, BUN, CRP, idrar kreatinin, idrar protein, idrar protein/kreatinin ve idrar osmolalite sonuçları ile 7.gün idrar NGAL, TIMP-2, IGFBP-7, TIMP-2 x IGFBP-7 ve bu biyobelirteçlerin idrar kreatinin ve idrar osmolalite göre düzeltilen sonuçları arasında yapılan

korelasyon analizinde, anlamlı bulunan parametrelerin korelasyon katsayıları (r değeri) Tablo 4.16’da verilmiştir.

Tablo 4.19. Tüm Hastalarda; 7.gün Ölçülen Parametrelere ait Korelasyonlar

7.gün Parametreleri	Serum Kreatinin	GFH _{CKD-EPI}	BUN	CRP	İdrar Kreatinin	İdrar Protein	İdrar Protein/Kreatinin	İdrar Osmolalite
NGAL					-0,610**			-0,561**
NGAL/kre					-0,966**			-0,705**
NGAL/osm					-0,729**			-0,955**
TIMP-2	0,283*	-0,275*	0,373**	0,233*		0,416**	0,448**	
TIMP-2/kre					-0,403**		0,405**	-0,483**
TIMP-2/osm	0,288*	-0,291**	0,279*	0,247*		0,257*	0,476**	-0,463**
IGFBP-7								
IGFBP-7/kre					-0,899**			-0,574**
IGFBP-7/osm					-0,606**			-0,766**
TIMP-2 x IGFBP-7	0,284*	-0,258*	0,350**			0,326**	0,360**	
(TIMP-2/kre) x (IGFBP-7/kre)					-0,720**		0,245*	-0,609**
(TIMP-2/osm) x (IGFBP-7/osm)	0,299**	-0,307**			-0,313**		0,405**	-0,643**
(TIMP-2 x IGFBP-7)/kre					-0,402**		0,323**	-0,427**
(TIMP-2 x IGFBP-7)/osm	0,307**	-0,307**	0,292**				0,392**	-0,421**

*p<0,05 **p <0,01

Tüm hastalarda; 7.gün serum kreatinin sonuçları ile 7.gün idrar TIMP-2, TIMP-2/osmolalite, TIMP-2 x IGFBP-7 ve (TIMP-2/osmolalite) x (IGFBP-7/osmolalite) sonuçları arasında pozitif yönde ve zayıf düzeyde, 7.gün idrar [(TIMP-2 x IGFBP-7)/osmolalite] sonuçları arasında pozitif yönde ve orta düzeyde korelasyonlar gözlenmiştir. Ancak; 7.serum kreatinin sonuçları ile 7.gün idrar NGAL ve IGFBP-7 sonuçları arasında anlamlı bir korelasyon bulunamamıştır. Aynı şekilde; 7.gün serum BUN ile 7.gün idrar TIMP-2 ve TIMP-2 x IGFBP-7 sonuçları arasında pozitif yönde ve orta düzeyde korelasyonlar gözlenirken; 7.gün serum BUN ile idrar NGAL ve IGFBP-7 sonuçları arasında anlamlı korelasyon saptanamamıştır. Bununla birlikte; 7.gün

serum CRP sonuçları, güncel parametrelerden sadece 7.gün idrar TIMP-2 ve TIMP-2/osmolalite sonuçları ile pozitif yönde ve zayıf düzeyde korelasyonlar göstermiştir. 7.gün idrar kreatinin sonuçları ile 7.gün idrar NGAL sonuçları arasında negatif yönde ve orta düzeyde korelasyon bulunmasına rağmen; 7.gün idrar kreatinin sonuçları ile 7.gün idrar TIMP-2, IGFBP-7 ve TIMP-2 x IGFBP-7 sonuçları arasında anlamlı korelasyon yoktur. 7.gün idrar protein ve idrar protein/kreatinin sonuçları ile 7.gün idrar TIMP-2 ve TIMP-2 x IGFBP-7 sonuçları arasında pozitif yönde ve orta düzeyde korelasyonlar bulunurken; 7.gün idrar protein ve idrar protein/kreatinin sonuçları ile idrar NGAL ve IGFBP-7 sonuçları arasında anlamlı bir korelasyon saptanamamıştır. 7.gün idrar osmolalite sonuçları; 7.gün idrar TIMP-2 ve TIMP-2 x IGFBP-7 sonuçları dışında, tüm güncel parametrelerin 7.gün sonuçları ile negatif yönde ve orta-yüksek düzeylerde korelasyonlar göstermiştir (Tablo 4.16).

Çalışmamızda; idrar NGAL, TIMP-2, IGFBP-7 ve TIMP-2 x IGFBP-7'nin birbiriyle olan korelasyonları ve bu parametrelerin idrar kreatinin ve idrar osmolalitesine göre düzeltilmiş sonuçları ile korelasyonları da incelenmiştir. 1.gün sonuçlarına ait korelasyon katsayıları Tablo 4.17'de, 7.gün sonuçlarına ait olanlar ise Tablo 4.18'de gösterilmiştir.

Tablo 4.20. Tüm hastalarda; Güncel Greft Fonksiyon Biyobelirteçlerinin 1.gün Sonuçlarının Korelasyonları

1.gün Parametreleri	NGAL	TIMP-2	IGFBP-7	TIMP-2 x IGFBP-7
NGAL	1,00		0,269*	
NGAL/kre	0,559**	-0,301**	0,408**	
NGAL/osm	0,794**		0,382**	
TIMP-2		1,00		0,935**
TIMP-2/kre		0,757**		0,762**
TIMP-2/osm		0,970**		0,930**
IGFBP-7	0,269*		1,00	0,243*
IGFBP-7/kre	0,383**	-0,283*	0,700**	
IGFBP-7/osm	0,439**		0,888**	
TIMP-2 x IGFBP-7		0,935**	0,243*	1,00
(TIMP-2/kre) x (IGFBP-7/kre)	0,295**	0,383**	0,504**	0,492**

(TIMP-2/osm) x (IGFBP-7/osm)		0,840**	0,345**	0,923**
(TIMP-2 x IGFBP-7)/kre		0,684**	0,452**	0,790**
(TIMP-2 x IGFBP-7)/osm		0,896**	0,310**	0,974**

*p<0,05 **p <0,01

Tüm hastalarda; 1.gün idrar NGAL sonuçları ile 1.gün idrar IGFBP-7 sonuçları arasında pozitif yönde ve zayıf düzeyde korelasyon bulunmuştur. 1.gün idrar IGBP-7 sonuçlarının 1.gün idrar kreatinin ve idrar osmolalite sonuçlarıyla düzeltilmesi, IGFBP-7'nin NGAL ile korelasyon gücünü artırmıştır. Ancak; 1.gün TIMP-2 sonuçları ile 1.gün idrar NGAL ve IGFBP-7 sonuçları arasında anlamlı korelasyon saptanamamıştır. Bununla birlikte; 1.gün idrar TIMP-2 x IGFBP-7 sonuçları ile 1.gün idrar TIMP-2 sonuçları arasında pozitif yönde ve yüksek düzeyde, 1.gün idrar TIMP-2 x IGFBP-7 sonuçları ile 1.gün idrar IGFBP-7 sonuçları arasında pozitif yönde ve zayıf düzeyde korelasyon gözlenirken; 1.gün idrar TIMP-2 x IGFBP-7 sonuçları ile 1.gün idrar NGAL sonuçları arasında anlamlı bir korelasyon bulunamamıştır (Tablo 4.17).

Tablo 4.21. Tüm hastalarda; Güncel Greft Fonksiyon Biyobelirteçlerinin 7.gün Sonuçlarının Korelasyonları

7.gün Parametreleri	NGAL	TIMP-2	IGFBP-7	TIMP-2 x IGFBP-7
NGAL	1,00			
NGAL/kre	0,773**			
NGAL/osm	0,765**			
TIMP-2		1,00		0,942**
TIMP-2/kre	0,245*	0,814**		0,783**
TIMP-2/osm		0,923**		0,867**
IGFBP-7			1,00	0,309**
IGFBP-7/kre	0,613**		0,422**	
IGFBP-7/osm	0,540**		0,519**	0,257*
TIMP-2 x IGFBP-7		0,942**	0,309**	1,00
(TIMP-2/kre) x (IGFBP-7/kre)	0,475**	0,495**		0,559**
(TIMP-2/osm) x (IGFBP-7/osm)	0,272*	0,778**		0,805**
(TIMP-2 x IGFBP-7)/kre	0,280*	0,781**	0,301**	0,852**
(TIMP-2 x IGFBP-7)/osm		0,888**	0,252**	0,930**

*p<0,05 **p <0,01

Tüm hastalarda; 7.gün idrar TIMP-2, IGFBP-7 ve TIMP-2 x IGFBP7 ile NGAL sonuçları arasında anlamlı korelasyon gözlenmezken; 7.gün idrar TIMP-2, IGFBP-7 ve TIMP-2 x IGFBP-7'nin idrar kreatinine veya osmolaliteye göre düzeltilmesi ile NGAL arasında pozitif yönde, zayıf-orta düzeyde ve anlamlı korelasyonlar elde edilmiştir. 7.gün idrar TIMP-2 sonuçları ile IGFBP-7 sonuçları arasında da korelasyon bulunmazken; TIMP-2 x IGFBP-7 ile pozitif yönde ve yüksek düzeyde, 7.gün idrar TIMP-2 x IGFBP-7 ile IGFBP-7 arasında pozitif yönde ve orta düzeyde korelasyon gözlenmiştir (Tablo 4.18).

4.4. ROC Analizleri

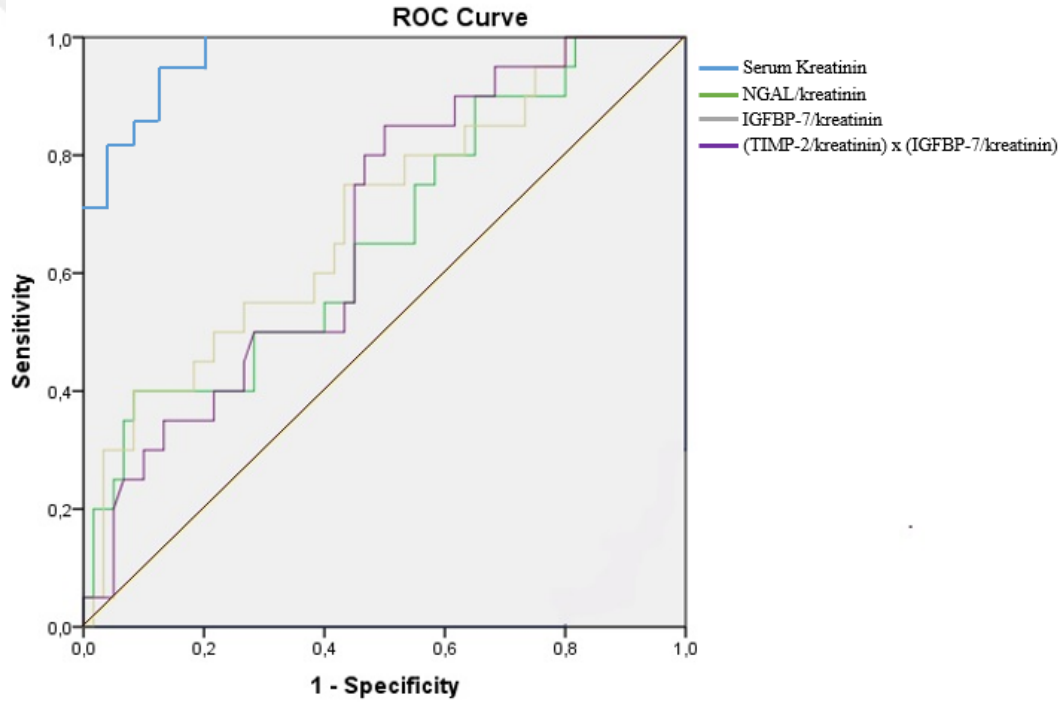
1. gün $GFH_{CKD-EPI} < 20$ mL/dk/1.73 m² ve 7.gün $GFH_{CKD-EPI} < 60$ mL/dk/1,73 m² eşik değer (cut-off) alınarak tüm hastaların greft fonksiyonları değerlendirilmiştir.

Çalışmamızdaki idrar TIMP-2, IGFBP-7 ve NGAL biyobelirteçlerinin, glomerüler filtrasyon hızının öngörülmesinde gösterdikleri tanısal performansın belirlenmesi için ROC (Receiver Operating Characteristic) analizi yapıldı. 1. gün $GFH_{CKD-EPI} < 20$ mL/dk/1.73 m² eşik değer alınarak, glomerüler filtrasyon hızının öngörülmesini belirlemek için yapılan ROC analizinde; idrar NGAL/kreatinin, IGFBP-7/kreatinin ve (TIMP-2/kreatinin) x (IGFBP-7/kreatinin) düzeyleri anlamlı bulunmuştur (p <0,05). Anlamlı bulunan parametrelerinin eğri altında kalan alanları [AUC (%95 güven aralığı)], cut-off değerleri, sensitivitesi (duyarlılık) ve spesifisitesi (özgüllük) değerleri ise Tablo 4.19'da gösterilmiştir.

Tablo 4.22. Transplantasyon Sonrasında 1.gün $GFH_{CKD-EPI} < 20$ (mL/dk/1,73 m²) için ROC Analizi ile Anlamlı Bulunan Parametrelerinin Tanısal Değerleri

	Cut-Off Değeri	AUC (%95 Güven Aralığı)	Sensitivite (Duyarlılık)	Spesifisite (Özgüllük)	p değeri
--	-------------------	-------------------------------	-----------------------------	---------------------------	-------------

Serum Kreatinin (mg/dL)	3,09	0,974 (0,945-1,000)	95	90	<0,0001
NGAL/kreatinin (ng/mg)	145,66	0,661 (0,522-0,800)	40	91,7	0,032
NGAL/kreatinin (µg/mmol)	16,46	0,661 (0,522- 0,800)	40	91,7	0,032
IGFBP-7/kreatinin (ng/mg)	56,94	0,693 (0,559-0,827)	40	91,7	0,010
IGFBP-7/kreatinin (µg/mmol)	6,44	0,693 (0,559- 0,827)	40	91,7	0,010
(TIMP-2/kreatinin) x (IGFBP-7/kreatinin) (ng/mg) ² /1000	2,01	0,675 (0,547-0,803)	85	50	0,020
(TIMP-2/kreatinin) x (IGFBP-7/kreatinin) (µg/mmol)	25,63	0,675 (0,547- 0,803)	85	50	0,020



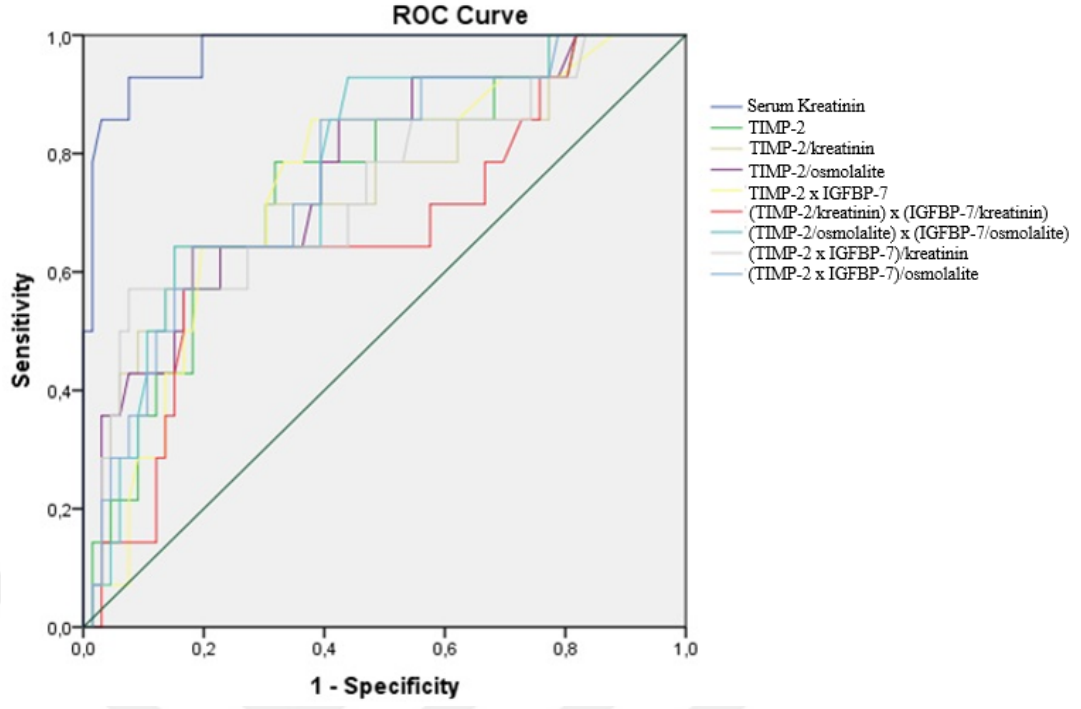
Şekil 4.16. 1.gün $GFH_{CKD-EPI} < 20$ (mL/dk/1,73 m²) için Anlamlı Bulunan Parametrelerinin ROC eğrileri

7. gün $GFH_{CKD-EPI} < 60$ mL/dk/1,73 m² eşik değeri alınarak, glomerüler filtrasyon hızının öngörülmesini belirlemek için yapılan ROC analizinde; idrar TIMP-2, TIMP-2/kreatinin, TIMP-2/osmolalite, TIMP-2 x IGFBP-7, (TIMP-2/kreatinin) x (IGFBP-7/kreatinin), (TIMP-2/osmolalite) x (IGFBP-7/osmolalite), [(TIMP-2 x IGFBP-7)/kreatinin] ve [(TIMP-2 x IGFBP-7)/osmolalite] düzeyleri anlamlı bulunmuştur ($p < 0,05$). Anlamlı bulunan parametrelerinin eğri altında

kalan alanları [AUC (%95 güven aralığı)], cut-off değerleri, sensitivitesi (duyarlılık) ve spesifitesi (özgüllük) değerleri ise Tablo 4.20’de gösterilmiştir.

Tablo 4.23. Transplantasyon Sonrasında 7.gün $GFH_{CKD-EPI} < 60$ (mL/dk/1.73 m²) için ROC Analizi ile Anlamlı Bulunan Parametrelerinin Tanısal Değerleri

	Cut-Off Değeri	AUC (%95 Güven Aralığı)	Sensitivite (Duyarlılık)	Spesifite (Özgüllük)	p değeri
Serum Kreatinin (mg/dL)	1,26	0,975 (0,941-1,000)	92,9	92,4	<0,0001
TIMP-2 (ng/mL)	2,43	0,745 (0,605-0,885)	78,6	68,2	0,004
TIMP-2/kreatinin (ng/mg)	10,27	0,747 (0,592-0,901)	64,3	84,8	0,004
TIMP-2/kreatinin (μg/mmol)	1,16	0,747 (0,592-0,901)	64,3	84,8	0,004
TIMP-2/osmolalite (ng/mL)/(mOsm/kg H ₂ O)	0,0044	0,765 (0,630-0,901)	85,7	57,6	0,002
TIMP-2 x IGFBP-7 (ng/mL) ² /1000	0,13	0,746 (0,610-0,883)	85,7	62,1	0,004
(TIMP-2/kreatinin) x (IGFBP-7/kreatinin)/1000 (ng/mg) ²	1,27	0,670 (0,506-0,834)	64,3	81,8	0,047
(TIMP-2/kreatinin) x (IGFBP-7/kreatinin) (μg/mmol) ²	16,14	0,670 (0,506-0,834)	64,3	81,8	0,047
(TIMP-2/osmolalite) x (IGFBP-7/osmolalite)/1000 (ng/mL) ² /(mOsm/kg H ₂ O) ²	0,00184	0,774 (0,647-0,902)	64,3	84,8	0,001
(TIMP-2 x IGFBP-7)/kreatinin (ng/mL)	0,00071	0,740 (0,585-0,896)	57,1	92,4	0,005
(TIMP-2 x IGFBP-7)/osmolalite (ng/mL) ² /(mOsm/kg H ₂ O)	0,299	0,769 (0,637-0,901)	85,7	60,6	0,002



Şekil 4.17. 1.gün $GFH_{CKD-EPI} < 60$ (mL/dk/1,73 m²) için Anlamlı Bulunan Parametrelerinin ROC eğrileri

5. TARTIŞMA

SDBH, ileri derecede böbrek fonksiyon kaybı veya böbrek hasarı sonucu; üremi bulgularının ve belirtilerinin giderek arttığı ve böbrek dışında birçok sistemin etkilendiği KBH'nın son evresidir. SDBH'nın insidansı, ülkemizde ve tüm dünyada artmaktadır (2). SDBH gelişen hastalarda renal replasman tedavi (RRT) uygulamalarına ihtiyaç duyulur. Renal replasman tedavileri; hemodiyaliz, periton diyalizi ve renal transplantasyondur. Hemodiyaliz ve periton diyalizinde gelişmeler olmasına rağmen, son yıllarda cerrahi tekniklerde, immünsüpresif tedavilerde ve enfeksiyonların kontrolünde sağlanan gelişmeler ile renal transplantasyon, SDBH'nın en seçkin renal replasman tedavisi haline gelmiştir. Diyaliz tedavileri, böbrek fonksiyonlarının %10-15'ini yerine getirirken; renal transplantasyon, böbrek fonksiyonlarının tamamına yakınına yerine getirilebilmektedir. Bununla birlikte tüm yaş gruplarında renal transplantasyon, diyaliz tedavilerine göre; hastaların yaşam kalitesini ve beklenen yaşam süresini artırdığı için RRT arasında en iyi seçenektir (4,5).

Renal transplantasyon başarısında; hastaların transplantasyon sonrası ilk hafta greft fonksiyonunun yakından takip edilmesi ve hastalarda gelişebilecek greft fonksiyon bozukluğunun erken teşhis ve tedavi edilmesi çok önemlidir. Renal transplantasyon sonrası ilk hafta içinde greft fonksiyon değerlendirmesinde; laboratuvar (biyokimyasal ve patolojik) ve görüntüleme tanı yöntemleri kullanılabilmektedir. Görüntüleme yöntemleri arasında greft fonksiyonunu değerlendirmek için dinamik böbrek sintigrafi kullanılmaktadır. Bu görüntülemenin yapılabilmesi amacıyla intravenöz yoldan radyoaktif madde verilmesi gerekir. Bu nedenle rutinde transplantasyon sonrası ilk haftada greft fonksiyonlarının takibinde tercih edilen bir yöntem değildir (80). Renal biyopsi, greft rejeksiyonu ve gecikmiş greft fonksiyonu tanısında altın standart yöntemdir; fakat biyopsi materyali invaziv bir işlemle alındığından ve işleme bağlı komplikasyon gelişme riskinin yüksek olmasından sık uygulanamamaktadır (78,79). Renal transplantasyon sonrası ilk hafta içinde greft fonksiyonunun takibinde kullanılan biyokimyasal testlerin başında, serum kreatinin düzeyi,

kreatinin bazlı GFH (glomerüler filtrasyon hızı) hesaplaması ve idrar total protein düzeyi gelmektedir.

Serum kreatinin analizi; pratik, her yerde çalışılabilir ve ekonomik olduğundan, greft fonksiyon değerlendirmesinde rutin olarak istenmektedir. Ancak serum kreatinin düzeyi; yaş, cinsiyet, etnisite, vücut kas kitlesi, diyet, egzersiz ve bazı ilaçların kullanımı gibi faktörlerden etkilendiği için bireysel ve bireyler arası değişkenlik gösterir. Bu limitasyonlar nedeniyle serum kreatinin, greft fonksiyonlarının değerlendirilmesinde ve izleminde yetersiz kalmaktadır (6).

Renal transplantasyondan sonra greft fonksiyonun izleminde, serum kreatinin gibi geleneksel böbrek fonksiyon testlerinin limitasyonları nedeniyle güvenilir ve geçerli biyobelirteçlerin bulunması önem kazanmıştır. Bu çalışmada; renal transplantasyon sonrası ilk hafta içinde greft fonksiyonunu değerlendirmede idrar TIMP-2, IGFBP-7 ve NGAL biyobelirteçlerinin rolünü belirlemek ve bu biyobelirteçlerin; serum kreatinin, BUN, CRP, idrar kreatinin ve idrar protein parametreleriyle ilişkisini incelemek ve serum kreatinine göre diagnostik ve prognostik etkinliğini karşılaştırmak amaçlandı. Bu amaç doğrultusunda transplant alıcılarının serum örneğinde; kreatinin, BUN ve CRP, idrar örneğinde; kreatinin, protein, TIMP-2, IGFBP-7 ve NGAL düzeylerinin analizleri gerçekleştirildi. Bu biyobelirteçlerin renal transplantasyon sonrası 1. ve 7.gün düzeylerinin karşılaştırması ve serum kreatinin, BUN, CRP, idrar kreatinin, idrar protein parametreleriyle ve birbirleriyle olan korelasyon analizleri yapıldı. Renal transplant hastalarında; serum kreatinin bazlı $GFH_{CKD-EPI}$ hesaplaması, serum kreatinin bazlı GFH_{MDRD} 'ye göre daha doğru sonuç verdiği çalışmalarla gösterilmiştir (14). Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Organ Nakli Merkezi'nin klinik deneyimleriyle; 1. ve 7. gün greft fonksiyonlarının $GFH_{CKD-EPI}$ göre sınır (cut-off) değerleri belirlendi. Hastalar, 1.gün; $GFH_{CKD-EPI} <20$ ve $GFH_{CKD-EPI} \geq 20$, 7.gün; $GFH_{CKD-EPI} <60$ ve $GFH_{CKD-EPI} \geq 60$ olmak üzere dört gruba ayrıldı. Çalışmada ölçülen ve hesaplanan tüm parametre sonuçlarının gruplar arası karşılaştırılması gerçekleştirilmiştir. 1.gün; $GFH_{CKD-EPI} <20$ mL/dk/1,73 m² ve 7.gün; $GFH_{CKD-EPI} <60$ mL/dk/1,73 m² eşik değer alınarak tüm belirteçlerin ROC analizleri yapılmıştır. Analizlerde farklılıkların belirlenmesi için %95 anlamlılık

düzeyi (ya da $\alpha=0.05$ hata payı) kullanılmış, $p < 0,05$ anlamlı olarak değerlendirilmiştir.

Çalışmamıza 78 canlı ve 2 kadavra donöründen renal transplantasyon yapılan 80 hasta dahil edilmiştir. Hastaların 19'u (%23,75) kadın, 61'i (%76,25) erkektir. Yaş ortalamaları yıl olarak; $41,48 \pm 12,93$ (ort. $\pm$ SD, yaş aralığı: 18-67), vücut kitle endeksleri; $26,68 \pm 5,32$ (ort. $\pm$ SD) kg/m^2 ' dir. Hastaların vücut kitle endeks değerlerine göre; 29 (%36,3)'u normal, 28 (%35)'i kilolu, 19 (%23,8)'u obez ve 4 (%5)'ü morbid obezdir. Donörlerin 42 (%53)'si kadın, 38 (%47)'i erkektir. Donörlerin yaş ortalamaları, $42,95 \pm 14,51$ yıl (ort. $\pm$ SD, yaş aralığı: 19-79)'dır.

Çalışmamızda renal transplantasyon yapılan hastaların SDBH etiyolojileri; en sık etiyolojisi bilinmeyen (%30), hipertansiyon (%23,8), diabetes mellitus (%12,5) ve glomerülonefrit (%8,75)'tir. Türk Nefroloji Derneği (TND)'nin 2020 yılında yayınlamış olduğu Türkiye'de Nefroloji-Diyaliz Ve Transplantasyon raporunda, renal transplantasyon yapılan hastaların SDBH etiyolojilerine göre; en sık etiyolojisi bilinmeyen (%20,06)'dir. Diğer nedenler sırasıyla; glomerülonefrit (%19,2), diabetes mellitus (%18,91) ve hipertansiyon (%16,9)'dur (46). Çalışma kapsamında incelenen 80 renal transplant hastasının SDBH etiyolojileri Türk Nefroloji Derneği'nin yayınlamış olduğu 2020 raporundaki verileriyle uyumlu bulunmuştur. Özellikle ABD literatüründe SDBH 'nın en sık nedeni DM'dur (181). Renal transplantasyon yapılan hastalarda, 2019 yılında ülkemizde de en sık SDBH nedeni DM iken (182), 2020 yılında ise; etiyolojisi bilinmeyenlerdir (46). Bizim çalışmamızda da, TND'nin 2020 yılı rapor verileriyle uyumlu olarak renal transplantasyon yapılmış hastalarda en sık SDBH nedeni; etiyolojisi bilinmeyenler olarak gözlenmiştir.

Çalışmamızda yer alan hastalara transplantasyon öncesi renal replasman tedavisi olarak; 42 (%52,5) hastaya hemodiyaliz, 1 (%1,3) hastaya da periton diyalizi uygulanmıştır. Preemptif renal transplantasyon yapılan hasta sayısı 37 (%46,3)'dir. Çalışmamıza iki veya daha fazla renal transplantasyon uygulanan hastalar dahil edilmemiştir. TND'nin 2020 yılı raporuna göre; renal transplantasyon yapılan hastaların transplantasyon öncesi aldıkları renal

replasman tedavi dağılımları; hemodiyaliz (%34,65), periton diyalizi (%3,56), transplantasyon (%8,16)'dur. Preemptif renal transplantasyon oranı; %53,62'dir. Rapora göre; hastaların büyük bir kısmına preemptif renal transplantasyon yapılmıştır (46). Çalışmamızda ise; hastaların büyük kısmı transplantasyon öncesi hemodiyaliz (%52,5) almıştır. Preemptif renal transplantasyon diyalize bağlı gelişebilecek komorbiditeleri önleme açısından önemli bir alternatiftir ve SDBH hastalarına preemptif transplantasyon yapılması greft ve hasta sağkalımını artırmaktadır (183). Çalışmamız, transplantasyon sonrası ilk hafta içerisinde greft fonksiyonunu değerlendirdiğinden, preemptif renal transplantasyon yapılan hastalarla ile transplantasyon öncesi diyaliz tedavileri alan hastalar arasında morbidite ve mortalite karşılaştırması yapılamamıştır. Preemptif renal transplantasyonun olumlu etkilerini açıklayabilmek için daha uzun vadeli çalışmalara gereksinim vardır.

Hastalar ve donörler arasındaki HLA uyumları; 8 (%10) hastada 0, 65 (%81,25) hastada 1-5 arası ve 7 (%8,75) hastada 6'dır. Hastaların tümü, renal transplantasyon sonrası ilk hafta içerisinde; takrolimus, prednizolon ve mikofenolat mofetil üçlü immüsupresif idame tedavisi almıştır. Bu tedavilere ek olarak, 10 (%12,5) hastada everolimus ve 1 (%1,25) hastada sirolimus kullanılmıştır. İndüksiyon tedavisinde, 49 (%61,25) hastada anti-timosit globulin, 35 (%43,75) hastada basiliksimab kullanılmıştır. Hastaların HLA uyumları ve immüsupresif tedavileri ile greft fonksiyonları arasında istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar bulunamamıştır.

Çalışmamızda, greft fonksiyonunu değerlendirmede serum kreatinin bazlı $GFH_{CKD-EPI}$ ve GFH_{MDRD} formüllerini kullandık. Renal transplantasyon sonrası 1. ve 7. Gün GFH sonuçlarını karşılaştırdık ve aralarındaki ilişkiyi inceledik. 1. ve 7. gün GFH sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklar bulunmuştur ($p < 0,0001$).

Buron ve arkadaşları, renal transplant hastalarında kreatinin bazlı $GFH_{CKD-EPI}$ performansının GFH_{MDRD} benzer olduğunu bulmuşlardır (184). Yakın zamanda, Masson ve arkadaşları, renal transplant hastalarında, kreatinin bazlı MDRD formülünün CKD-EPI' ye göre daha iyi olduğunu bulmuşlardır (185).

Bunun aksine; White ve arkadaşları, transplant hastalarında CKD-EPI formülünün MDRD'ye göre daha iyi bir filtrasyon hızı tahmini gösterdiği sonucuna varmışlardır (186). Levey ve arkadaşları, rutin klinikte serum kreatinin bazlı $GFH_{CKD-EPI}$ 'nin GFH_{C-G} ve GFH_{MDRD} 'ye göre daha doğru sonuç verdiğini göstermişlerdir(187). Biz de çalışmamızdaki grupları oluştururken kreatinin bazlı $GFH_{CKD-EPI}$ denklemini kullandık.

Hastaların transplantasyon sonrası ilk hafta serum kreatinin düzeylerinde %70 ve daha üzeri azalma görüldüğünden çalışmaya katılan tüm hastaların greft fonksiyonları ‘erken greft fonksiyonu’ olarak tanımlandı. Hastaların greft fonksiyonlarını karşılaştırmak için Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Organ Nakli Merkezi'nde günümüze kadar yapılan yaklaşık 5000 renal transplantasyondan kazanılan klinik deneyimlerle; 1. ve 7. gün greft fonksiyonlarının $GFH_{CKD-EPI}$ 'ye göre sınır (cut-off) değerleri belirlendi. Hastalar, 1.gün; $GFH_{CKD-EPI} <20$ ve $GFH_{CKD-EPI} \geq 20$, 7.gün; $GFH_{CKD-EPI} <60$ ve $GFH_{CKD-EPI} \geq 60$ olmak üzere dört gruba ayrıldı.

$GFH_{CKD-EPI} <20$ grubunda 20 hasta, $GFH_{CKD-EPI} \geq 20$ grubunda 60 hasta, $GFH_{CKD-EPI} <60$ grubunda 14 hasta ve $GFH_{CKD-EPI} \geq 60$ grubunda 66 hasta bulunmaktadır. Gruplar arasında yaş, cinsiyet ve vücut kitle indeksinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur.

$GFH_{CKD-EPI} <20$ ve $GFH_{CKD-EPI} \geq 20$ grupları arasında beklenildiği gibi serum kreatinin ve BUN sonuçları farkları istatistiksel olarak anlamlı bulundu. CRP ortalamaları arasında anlamlı fark gözlenmedi. İdrar kreatinin, protein ve IGFBP-7/kreatinin, TIMP-2/kreatinin ve $(TIMP-2/kreatinin) \times (IGFBP-7/kreatinin)$ sonuçlarının gruplar arasındaki ortalama farkları anlamlıydı.

$GFH_{CKD-EPI} <60$ ve $GFH_{CKD-EPI} \geq 60$ grupları arasında serum kreatinin ve BUN, idrar osmolalite, TIMP-2, TIMP-2/osmolalite ve TIMP-2 x IGFBP-7 ortalama farkları anlamlıydı. $GFH_{CKD-EPI} <60$ grubundaki hastalarda; idrar osmolalite sonuçları daha düşük, serum kreatinin ve BUN, TIMP-2, TIMP-2/osmolalite ve TIMP-2 x IGFBP-7 sonuçları daha yüksektir.

Renal transplantasyonda, idrar NGAL kısa ve uzun vadeli böbrek fonksiyonlarının öngörülmesi ve teşhisinde kapsamlı bir şekilde çalışılmıştır (188). Yapılan çalışmalarda çoğunlukla gecikmiş greft fonksiyonun ve akut rejeksiyonunun öngörülmesinde ve tanısında idrar NGAL düzeyine bakılmıştır. Gecikmiş greft fonksiyonu ve akut rejeksiyon durumlarında idrar NGAL düzeyinin yüksek olduğu gözlenmiştir. Çalışmamızdaki hastalarda sadece erken greft fonksiyonu görüldüğünden gecikmiş greft fonksiyonu ve rejeksiyon karşılaştırılması yapılamamıştır. Çalışmamızın bulguları ile literatür karşılaştırması yapılırken çalışmalarda yer alan erken greft fonksiyonuna sahip renal transplant alıcıların verileri kullanılmıştır.

Çalışmamızda; 1. gün idrar NGAL düzeyi (ort. $\pm$ SEM) 130,75 $\pm$ 3,00 ng/mL, [ortanca (min-max)] 124,94 (92,79-277,90) ng/mL, NGAL/kreatinin (ort. $\pm$ SEM) 436,02 $\pm$ 46,81 ng/mg, [ortanca (min-max)] 332,69 (55,67-2977,78) ng/mg olarak bulunmuştur. 7. gün NGAL düzeyi (ort. $\pm$ SEM) 111,51 $\pm$ 2,11 ng/mL, [ortanca (min-max)] 107,72 (75,77-163,43) ng/mL, NGAL/kreatinin (ort $\pm$ SEM) 353,87 $\pm$ 43,73 ng/mg, [ortanca (min-max)] 233,10 (74,98-3015,15) ng/mg olarak bulunmuştur. Ayrıca; NGAL ile serum kreatinin ve NGAL/kreatinin ile serum kreatinin arasında anlamlı bir korelasyon bulunamamıştır.

Çalışmamızda; 1. gün idrar NGAL düzeyi [ortanca (min-max)] 124,94 (92,79-277,90) ng/mL olarak bulunmuştur. Pajek ve arkadaşları yaptıkları çalışmada; erken greft fonksiyon görülen 31 renal transplantasyon hastalarının 1. gün idrar NGAL düzeyi [ortanca (min-max)] 91,8 (3,5-381,8) ng/mL olarak bulmuştur (189). Hall ve arkadaşlarının çalışmasında; erken greft fonksiyonuna sahip 24 kadavra renal transplant alıcıların 1. gün idrar NGAL düzeyi [ortanca (10-90 persentil)] 60,5 (15,3-249,2) ng/mL'dir (190). Bizim verilerimizin bu iki çalışmadan farklı olmasının nedeni kullandığımız ELISA kitinin alt ölçüm sınırının daha yüksek olmasıdır.

Choi ve ark. yaptıkları başka bir çalışmada; erken greft fonksiyonu görülen 48 hastanın 2.ve 6. gün idrar NGAL düzeyine bakılmış ve idrar kreatinine göre düzeltme de gerçekleştirilmiştir. 2.gün idrar NGAL düzeyi (ort. $\pm$ SD); 113,1 $\pm$ 126 ng/mL, NGAL/kreatinin oranı; 286,3 $\pm$ 198,7 ng/mg 'dır. 6.gün idrar NGAL düzeyi

(ort. $\pm$ SD); 54,1 $\pm$ 89,1 ng/mL, NGAL/kreatinin oranı; 106,3 $\pm$ 78,1 ng/mg'dır (191). Bizim çalışmamız da 7. gün idrar NGAL düzeylerinin 1.güne göre azaldığı benzer şekilde görülmüştür.

Fonseca ve ark.'nın yaptıkları çalışmada; 35 renal transplantasyon hastasının 1. ve 7.gün idrar NGAL düzeyi ile serum kreatinin arasında pozitif yönde anlamlı korelasyon saptanmıştır (192). Holmen ve ark. erken greft fonksiyonu görülen 94 alıcıda 1.gün idrar NGAL düzeyini; (ort. $\pm$ SD) 462 $\pm$ 475,6 ng/mL, 7.gün idrar NGAL düzeyini 55 $\pm$ 68,4 olarak belirtmişlerdir. 1. ve 7.gün idrar NGAL düzeyi ile 3.hafta ve 3.ay serum kreatinin düzeyi arasında pozitif yönde anlamlı korelasyonlar saptanmıştır (193). Bizim çalışmamızda 1. ve 7.gün idrar NGAL ile serum kreatinin arasında anlamlı korelasyon gözlenmedi; ancak hastaların ilerleyen dönemlerdeki serum kreatinin sonuçları Fonseca ve Holmen çalışmalarının verilerine benzerlik açısından incelenebilir.

Khoei ve ark.'nın çalışmasında; akut rejeksiyon tanısı almayan 59 renal transplant alıcısının 1.gün idrar NGAL düzeyi; (ort. $\pm$ SD) 130,12 $\pm$ 115,47 ng/mL bulunmuştur (194). Çalışmamızda ilk hafta içerisinde akut rejeksiyon gelişen hasta olmadı. Bu nedenle 1.gün idrar NGAL sonuçlarımızın (ort. $\pm$ SEM; 130,75 $\pm$ 3,0) Khoei ve ark.'nın çalışmasına benzer bulunmasını açıklayabiliyoruz.

Capelli ve ark.'nın kadavra donöründen renal transplantasyon yapılan ve erken greft fonksiyonu görülen 25 hastada 1. ve 7.gün idrar NGAL düzeyi; [ortanca (Q1-Q3)] 289,2 (71,9–556,1) ve 63,8 (31,1–96,5) pg/mL olarak saptanmıştır (195). Kanter ve ark. yaptıkları çalışmada; kadavra donörlerinden renal transplantasyon yapılan 23 hastada gecikmiş greft fonksiyonu görülmemiş ve bu hastaların yer aldığı grup, non-DGF grubu olarak adlandırılmıştır. non-DGF grubunda 1. ve 6.gün idrar NGAL düzeyi ortalamaları; 92 ve 27 ng/mL olarak gözlenmiştir. 1.gün idrar NGAL düzeyi ile 6.gün, 10.gün, 1. ve 6.ay serum kreatinin sonuçları arasında anlamlı korelasyon bulunamamıştır. 6.gün idrar NGAL düzeyi ile 6.gün, 10.gün ve 6.ay serum kreatinin sonuçları arasında pozitif yönde anlamlı korelasyon saptanmıştır (196). Lacquaniti ve ark. çalışmasında; erken greft fonksiyonu görülen 7 hastada 1.gün idrar NGAL düzeyi, (ort. $\pm$ SD) 47.4 $\pm$ 40.3 ng/mL olarak bulunmuştur (197). Bu örneklerden görüleceği gibi

literatürde bildirilen idrar NGAL düzeyleri oldukça farklılık göstermektedir. Bunun nedeni; standardize bir kit/kalibratörün olmaması ve çalışmalarda farklı ölçüm metotların kullanılmış olmasıdır.

İdrar TIMP-2 ve IGFBP-7, yakın zamanda keşfedilen umut verici biyobelirteçlerdir. Renal tübül hücreleri, hücresel strese veya hasara neden olan çeşitli etkenlere maruz kalırsa TIMP-2 ve IGFBP-7 sentezleyebilir ve ortama serbest bırakabilir. TIMP-2, p27 ekspresyonunu uyarır; IGFBP-7 ise, p21 ve p53 ekspresyonunu doğrudan artırır. IGFBP-7 ve TIMP-2 p proteinleri üzerindeki etkilerini, otokrin ve parakrin mekanizmayla gerçekleştirilir. Uyarılan ve sentezi artırılan p21, p27, p53 proteinleri; sikline bağımlı protein kinaz komplekslerinin (CyclD-CDK4 ve CyclE-CDK2) hücre siklusunun ilerlemesi üzerindeki etkilerini bloke eder. Bunun sonucunda; geçici G1 hücre siklusu durması gerçekleşir (176,177).

NephroCheck[®] test sistemi, ABD Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından 2014 yılında onaylanmıştır. Yüksek riskli hastalarda 12 saat içinde orta ve şiddetli akut böbrek hasarı (AKI) riskini öngörmek için geliştirilmiş NephroCheck[®] testi, idrar örneğinde TIMP-2 x IGFBP-7 düzeyini ölçmektedir. NephroCheck[®] test sisteminde, AKI öngörüsü için idrar TIMP-2 x IGFBP-7 cut-off değeri; 0,3 (ng/mL)² olarak belirlenmiştir. Akut böbrek hasarını erken tespit etmede, idrar TIMP-2 ve IGFBP-7 düzeyinin ayrı ayrı değerlendirilmesine göre TIMP-2 x IGFBP-7 daha iyi performans göstermiştir. Ayrıca daha önce tanımlanmış tüm akut böbrek hasarı belirteçlerinden (NGAL, KIM-1 ve IL-18 gibi) üstün olduğu gösterilmiştir (177).

Noto ve arkadaşları, sağlıklı gönüllülerde sıvı alımının idrar konsantrasyonunu değiştirebildiğini, bu nedenle idrar TIMP-2 x IGFBP-7 sonuçlarının yorumlanmasında idrar osmolalitesinin dikkate alınması gerektiğini önermişlerdir (198). L'Acqua ve ark. yaptıkları bir çalışmada; düşük idrar TIMP-2 x IGFBP-7 seviyelerine (< 0,2) sahip hastalar aynı zamanda düşük idrar kreatinin düzeyine (50 mg/dL'den az) sahip olduğunu gözlemlemişlerdir. İdrar TIMP-2 x IGFBP-7 değerleri idrar konsantrasyonu ile ilgili olabileceğini; bu nedenle, test sonuçlarının yorumlanmasında idrar osmolalitesi dikkate alınması gerektiğini

belirtmişlerdir (199). Hahn ve ark.'nın çalışmasında; NephroCheck® test sonuçları, idrar kreatinin ve idrar osmolaliteye göre değerlendirilirse test sisteminde spesifisitenin artabileceği gösterilmiştir (200). Biz de çalışmamızda; idrar TIMP-2, IGFBP-7, TIMP-2 x IGFBP-7 ve NGAL sonuçlarını, hastaların idrar kreatinine ve idrar osmolalitesine göre düzeltme yaptık. İdrar kreatinine göre düzeltme sonucunda; TIMP-2/kreatinin, IGFBP-7/kreatinin, (TIMP-2/kreatinin) x (IGFBP-7/kreatinin), (TIMP-2 x IGFBP-7)/kreatinin ve NGAL/kreatinin parametreleri elde edilmiştir. İdrar osmolalitesine göre düzeltme sonucunda; TIMP-2/osmolalite, IGFBP-7/osmolalite, (TIMP-2/osmolalite) x (IGFBP-7/osmolalite), (TIMP-2 x IGFBP-7)/osmolalite ve NGAL/osmolalite parametreleri elde edilmiştir.

Çalışmamızda; 1.gün idrar TIMP-2 ortalaması; $7,02 \pm 1,13$ ng/mL, 7.gün TIMP-2 ortalaması; $3,32 \pm 0,41$ ng/mL olarak ölçülmüştür. Günler arası ortalama farkı anlamlı bulunmuştur ($p=0,003$). Aynı şekilde; TIMP-2/kreatinin ve TIMP2/osmolalite sonuçlarının günler arası ortalama farkı anlamlıdır ($p<0,05$). TIMP-2'nin aksine 1. ve 7.gün idrar IGFBP-7 ortalamaları birbirine yakın olup; $53,57 \pm 1,69$ ve $56,62 \pm 1,67$ ng/mL' dir. 1. ve 7.gün idrar IGFBP-7, IGFBP-7/kreatinin, IGFBP-7/osmolalite ortalama farkları arasında istatistiksel olarak anlamlılık bulunamamıştır. İdrar TIMP-2 x IGFBP-7 çarpımının 1.gün ortalaması; $0,38 \pm 0,06$ (ng/mL)²/1000, 7.gün ortalaması ise; $0,19 \pm 0,03$ (ng/mL)²/1000'dir. 1. ve 7.gün idrar TIMP-2 x IGFBP-7 farkları anlamlı bulunmuştur ($p=0,008$). İdrar kreatinine ve idrar osmolalitesine göre düzeltme yapılan (TIMP-2 x IGFBP-7)/kreatinin ve (TIMP-2 x IGFBP-7)/osmolalite parametrelerinin de günler arası ortalama farkları anlamlıdır ($p<0,05$). Ancak; (TIMP-2/kreatinin) x (IGFBP-7/kreatinin) ve (TIMP-2/osmolalite) x (IGFBP-7/osmolalite) günler arası ortalama farklarında anlamlılık yoktur.

Çalışmamızda yer alan hastaların tümünde erken greft fonksiyonu görüldüğünden yavaş veya gecikmiş greft fonksiyonu karşılaştırması yapılamamıştır. Bu nedenle erken greft fonksiyonu görülen hastalar, Akdeniz Üniversitesi Organ Nakli Merkezi'nin klinik deneyimleri ve önerileriyle 1.gün $GFH_{CKD-EPI} < 20$ ml/dk/1,73 m² ve 7.gün $GFH_{CKD-EPI} < 60$ ml/dk/1,73 m² referans alınarak greft fonksiyon grupları belirlenmiştir. Böylece, 1.gün $GFH_{CKD-EPI} < 20$

ve 7.gün $GFH_{CKD-EPI} < 60$ greft fonksiyonlarının idrar TIMP-2, IGBFP-7, TIMP-2 x IGBFP-7 biyobelirteçleri ile öngörülmesi incelenmiştir. Güncel idrar biyobelirteçlerinin 1.gün sonuçları ile yapılan ROC analizinde, idrar biyobelirteçleri serum kreatinine göre tanısal performansta zayıf kalmıştır. Ancak güncel idrar biyobelirteçlerinin 7.gün sonuçları ile yapılan ROC analizinde; TIMP-2 (AUC=0,745), TIMP-2/kreatinin (AUC: 0,747), TIMP-2/osmolalite (AUC= 0,765), TIMP-2 x IGFBP-7 (AUC= 0,746), [(TIMP-2/kreatinin) x (IGFBP-7/kreatinin)] (AUC=0,670), [(TIMP-2/osmolalite) x (IGFBP-7/osmolalite)] (AUC=0,774), (TIMP-2 x IGFBP-7)/kreatinin (AUC=0,740) ve (TIMP-2 x IGFBP-7)/osmolalite (AUC=0,769) biyobelirteçleri, $GFH_{CKD-EPI} < 60$ ml/dk/1,73 m² greft fonksiyonunun öngörülmesinde umut vaat etmektedir. İdrar osmolalitesine göre düzeltilen idrar TIMP-2 ve TIMP-2 x IGFBP-7 sonuçları, greft fonksiyonunun öngörülmesinde daha iyi performans göstermiştir. Bununla birlikte; TIMP-2, TIMP-2 x IGFBP-7 ve bu parametrelerin idrar kreatinine ve osmolalitesine göre düzeltilmiş sonuçları; $GFH_{CKD-EPI} < 60$ grubunda $GFH_{CKD-EPI} \geq 60$ grubuna göre daha yüksek olduğu gözlenmiştir. 7.gün idrar TIMP-2 ve TIMP-2 x IGFBP-7 düzeyleri ile 7.gün serum kreatinin düzeyi arasında pozitif yönde zayıf korelasyon bulunmuştur (sırasıyla $r=0,283$ ve $r=0,284$). $GFH_{CKD-EPI} < 60$ tanısı için 7.gün idrar TIMP-2 cut-off değeri; 2,43 ng/mL (sensitivite: %78,6 spesifisite: %68,6) TIMP-2 x IGFBP-7 cut-off değeri; 0,13 (ng/mL)²/1000 (sensitivite: %85,7 spesifisite: %62,1) olarak saptanmıştır.

Yang ve arkadaşları, 42 canlı ve 32 kadavra donörlerinden renal transplantasyon yapılan 74 hastada, transplantasyondan hemen sonra (0.saat) idrar TIMP-2, IGFBP-7 ve TIMP-2 x IGFBP-7 düzeylerini değerlendirmişlerdir. DGF grubunda EGF grubuna göre; idrar TIMP-2, IGFBP-7 ve TIMP-2 x IGFBP-7 düzeyleri anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur(179). Bizim çalışmamızda DGF gözlenmemesine rağmen $GFH_{CKD-EPI} < 60$ grubunda, $GFH_{CKD-EPI} \geq 60$ grubuna göre idrar TIMP-2 ve TIMP-2 x IGFBP-7 sonuçları Yang ve arkadaşlarının çalışmasına benzer şekilde anlamlı yükseklik gösterdi.

Pianta ve arkadaşları; kadavra donörlerinden 56 renal transplantasyon yapılan hastalarda, 1.gün idrar TIMP-2 ve TIMP-2 x IGFBP-7 düzeylerinin DGF grubunda non-DGF grubuna göre daha yüksek olduğunu tespit etmişlerdir. Ancak;

1.gün idrar IGFBP-7 düzeyinde, DGF ile non-DGF grupları arasında anlamlı fark bulunamamıştır (9). Çalışmamızda; Pianta ve ark. çalışmasına benzer şekilde 1.gün idrar IGFBP-7 sonuçları $GFH_{CKD-EPI} < 20$ ve $GFH_{CKD-EPI} \geq 20$ grupları arasında farklılık göstermedi. Pianta ve ark. transplantasyondan sonra 4.saat TIMP-2 x IGFBP-7 seviyeleri serum kreatinin ile karşılaştırıldığında, 0,760 eğrinin altındaki alanla (sensitivite: %72, spesifisite: %81) DGF'nin iyi öngörücüleri olduğunu gösterdiler. Transplantasyon sonrası 4.saat idrar TIMP-2 ve IGFBP-7 sırasıyla $AUC=0,730$ ve $0,710$ ile DGF'yi öngörmüştür. Sonraki saatlerde, TIMP-2'nin performansı daha da artarken (yaklaşık $AUC=0,820$) IGFBP-7'nin performansı gelişmemiştir. Bu nedenle, TIMP-2 x IGFBP-7'nin sonucunun DGF tahmin gücü, tek başına TIMP-2'ye kıyasla daha düşüktü. Ayrıca, DGF grubunda idrar TIMP-2 düzeyini yüksek gözlemlendiler. Bununla birlikte, yavaş greft fonksiyonuna sahip hastalarda idrar IGFBP-7 düzeyleri, erken veya gecikmiş greft fonksiyonu olan hastalara kıyasla orta düzeyde yükseldiğini tespit etmişlerdir. Sonuç olarak, IGFBP-7, DGF'li ve DGF olmayan hastaları zayıf bir şekilde ayırt edebildiği gösterilmiştir (9). Bizim çalışmada DGF'li hasta yoktu; ancak transplantasyon sonrası 7.gün idrar TIMP-2 ve TIMP-2 x IGFBP-7 parametreleri $GFH_{CKD-EPI} < 60$ ml/dk/1,73 m² greft fonksiyonunu öngörmeye iyi performans gösterdi (sırasıyla $AUC=0,745$ ve $AUC=0,746$). Ancak 7.gün idrar IGFBP-7, $GFH_{CKD-EPI} < 60$ ml/dk/1,73 m² fonksiyonunu öngörmeye tek başına yetersizdi. İdrar (TIMP-2 x IGFBP-7)/osmolalite $AUC=0,769$ değeri ile 7.günde $GFH_{CKD-EPI} < 60$ ml/dk/1,73 m²'yi öngörmeye serum kreatinininden sonra en iyi parametreydi. $GFH_{CKD-EPI} < 60$ grubunda idrar TIMP-2 ve TIMP-2 x IGFBP-7 düzeyleri, $GFH_{CKD-EPI} \geq 60$ grubuna göre daha yüksek ve bu parametrelerin $GFH_{CKD-EPI} < 60$ ve $GFH_{CKD-EPI} \geq 60$ gruplar arası düzeylerinde anlamlı fark bulunmasına rağmen idrar IGFBP-7 gruplar arası düzeylerinde anlamlı fark bulunamadı.

Schmitt ve arkadaşları; 48 kadavra ve 43 canlı donörlerinden renal transplantasyon yapılan 91 hastadan oluşan bir çalışmada, renal transplantasyondan sonraki 0.saat ve 1.gün idrar TIMP-2 x IGFBP-7 düzeyinin canlı donör grubuna kıyasla kadavra donör grubunda, artmış iskemi-reperfüzyon hasarına bağlı olarak anlamlı ölçüde arttığı gösterilmiştir. Ayrıca; normal bir greft

fonksiyonu (non-DGF) görülen hastalara göre DGF hastalarında, transplantasyonun 1. ve 3. günlerinde idrar TIMP-2 x IGFBP-7 düzeylerinin anlamlı olarak arttığını saptamışlardır. Çalışmada yapılan ROC analizinde, 0.saat ve 1.gün idrar TIMP-2 x IGFBP-7, DGF'yi öngörmeye yetersiz kalmıştır (0.saat, AUC=0,431 ve 1.gün, AUC=0,406) (201). Çalışmamızda kadavradan renal transplantasyon yapılan 2 hasta bulunduğundan canlı ve kadavra greft fonksiyon karşılaştırılması yapılamadı. Canlı donör transplantasyonlarında iskemi süresi kısa olduğundan renal allogreftlerde iskemi-reperfüzyon hasarının görülmesi kadavra donörlerine göre daha nadirdir. Bu nedenle çalışmamızda canlı donörden yapılan 78 renal transplantasyon alıcısında DGF görülmemesini açıklayabiliriz. Schmitt ve ark.'nın çalışmasına benzer şekilde çalışmamızda 1.gün $GFH_{CKD-EPI} < 20$ ml/dk/1,73 m² greft fonksiyonunu öngörmeye idrar TIMP-2 x IGFBP-7 yetersiz kaldı ve $GFH_{CKD-EPI} < 20$ ve $GFH_{CKD-EPI} \geq 20$ grupları arasında idrar TIMP-2 x IGFBP-7 düzeylerinde anlamlı farklılık bulunamadı. Ancak idrar (TIMP-2/kreatinin) x (IGFBP-7/kreatinin), idrar TIMP-2 x IGFBP-7 göre 1.gün $GFH_{CKD-EPI} < 20$ ml/dk/1,73 m² greft fonksiyonunu öngörmeye 0,675 eğrinin altındaki alanla (sensitivite: %85, spesifisite: %50) daha iyiydi.

Bank ve arkadaşları (7); kadavra donörlerinden renal transplantasyon yapılan 74 hasta içeren çalışmada, idrar TIMP-2 ve IGFBP-7 düzeylerini 1-7.gün,10.gün, 6.hafta ve 6.ay incelemişlerdir. Transplantasyondan sonraki ilk 10 günde, TIMP-2 ve IGFBP7 değerleri DGF'li hastalarda, no-DGF hastalarına göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Tüm hastalarda transplantasyon sonrası ilk hafta, IGFBP-7 değerleri artarken, TIMP-2 değerleri kademeli olarak azalmıştır. Bizim çalışmamızda 7.günde idrar TIMP-2 ve IGFBP-7 düzeyleri 1.gündeki düzeylerine göre azaldı, ancak TIMP-2 düzeylerindeki azalma anlamlı bulundu. Bununla birlikte 7.gün $GFH_{CKD-EPI} < 60$ grubunda $GFH_{CKD-EPI} \geq 60$ grubuna göre idrar TIMP-2 düzeyleri anlamlı olarak yüksek bulundu, fakat idrar IGFBP-7 düzeyleri bu gruplar arasında anlamlı farklılık göstermedi. Bank ve ark. tüm hastalarda, 1.gün idrar TIMP-2 ortanca (Q1-Q3) değeri; 11,74 (6,0-24,47) ng/mL ve 1.gün idrar IGFBP-7 ortanca değeri; 53,88 (37,38-72,82) ng/mL olarak bulmuştur. Çalışmamızdaki tüm hastalarda EGF görüldüğünden 1.gün idrar TIMP-2 düzeyleri [ortanca (Q1-Q3) değeri; 4,25 (2,01-7,85) ng/mL] daha

düşüktü. Ancak çalışmamızda 1.gün idrar IGFBP-7 düzeyleri [ortanca değeri; 52,75 (41,88-65,91) ng/mL], Bank ve ark.'nın çalışma sonuçlarına benzer şekilde bulundu. Bank ve ark. çalışmada transplantasyondan sonraki ilk 10 gün içinde DGF'li hastalarda no-DGF hastalara kıyasla idrar osmolalitesini anlamlı düzeyde daha düşük bulmuşlardır. Bizim çalışmamızda DGF'li hasta yoktu; ancak GFH_{CKD-EPI} <60 grubunda idrar osmolalite düzeyleri [(ort. ±SD) 356,14±80,56] GFH_{CKD-EPI} ≥60 grubuna (439,47±152,36) göre anlamlı olarak düşük bulundu. Bank ve ark.'nın çalışmasında 1. gün idrar TIMP-2, DGF'li hastaları AUC=0,890 ile yeterince tanımladığı ve TIMP-2'nin idrar osmolaliteye göre düzeltilmesi durumunda daha da iyileştiği gösterilmiştir (AUC=0,910). 1.gün idrar IGFBP-7, AUC=0,630 ve idrar osmolaliteye göre düzeltme yapıldıktan sonra AUC=0,730 ile sınırlı DGF tanı değeri göstermiştir. İdrar IGFBP-7'nin, DGF tanısı koymada TIMP-2 kadar iyi olmadığı saptanmıştır. Ayrıca 1.gün idrar TIMP-2 ile 1.gün idrar kreatinin arasında anlamlı bir korelasyon bulunamamıştır. Bizim çalışmamızda 1.gün idrar TIMP-2, TIMP-2/kreatinin ve TIMP-2/osmolalite greft fonksiyonlarını öngörmekte yetersiz kaldı. 1.gün idrar IGFBP-7 ise; greft fonksiyonlarını değerlendirmede tek başına yeterli değil iken, IGFBP-7 idrar kreatinine göre düzeltildiğinde (IGFBP-7/kreatinin) AUC=693 ile GFH <20 ml/dk/1,73 m²'yi tanımlamada sınırlı performans gösterdi. Bank ve ark.'nın aksine bizim çalışmada, idrar TIMP-2'nin 1.gün greft fonksiyonunu gösterme idrar IGFBP-7 kadar iyi olmadığı bulundu. Ayrıca çalışmamızda, 1.gün idrar TIMP-2 ve IGFBP-7 ile 1.gün idrar kreatinin arasında anlamlı korelasyonlar bulundu (sırasıyla r=0,326 ve r=-412).

Bu çalışmada; idrar TIMP-2, TIMP-2/kreatinin, TIMP-2/osmolalite TIMP-2 x IGFBP-7, [(TIMP-2 x IGFBP-7)/kreatinin], [(TIMP-2 x IGFBP-7)/osmolalite] ve [(TIMP-2/osmolalite) x (IGFBP-7/osmolalite)] parametrelerinin renal transplantasyon yapılan hastaların greft fonksiyonunun değerlendirilmesindeki yerini gösterdik. Günümüzde renal transplantasyon hastalarında, greft fonksiyonunun değerlendirilmesinde yeni biyobelirteçlerin tanımlanması ve onaylanması için birçok çalışma yapılmaktadır. Gecikmiş greft fonksiyonunun ve greft rejeksiyonunun altın standart tanı yöntemi olan greft biyopsisinin uygulama zorlukları olduğundan rutinde tarama için kullanımı uygun değildir. İnvaziv

olmayan, uygun maliyetli, sensitivite ve spesifisite düzeyleri yüksek biyobelirteçlerin greft fonksiyon izleminde kullanılması ile hastalarda greft fonksiyon bozukluğunun erken teşhisi ve tedavisi kolaylaşacaktır. Böylece; transplantasyon sonrası greft sağkalımı artacak ve hastaların morbiditesi ve mortalitesi azalacaktır. Bu amaç doğrultusunda, renal transplantasyon alanındaki genomik, proteomik ve metabolomik çalışmaların birçok merkezde ve çok sayıda örnek ile sürdürülmesi yararlı olacaktır.

6. SONUÇLAR

Çalışmamızın sonuçlarını şu şekilde özetleyebiliriz:

- 1- Çalışmamıza; 78 canlı ve 2 kadavra donörden renal transplantasyon yapılan 80 hasta dahil edilmiştir.
- 2- Çalışmamızdaki renal transplantasyon yapılan hastaların SDBH etiyolojileri; en sık etiyolojisi bilinmeyen (%30), hipertansiyon (%23,8), diabetes mellitus (%12,5) ve glomerülonefrit (%8,75)'tir.
- 3- Çalışmamızda yer alan hastalara transplantasyon öncesi renal replasman tedavisi olarak; 42 (%52,5) hastaya hemodiyaliz, 1 (%1,3) hastaya da periton diyalizi uygulanmıştır. Preemptif renal transplantasyon yapılan hasta sayısı 37 (%46,3)'dir.
- 4- Alıcı ve donör arasındaki HLA uyumları; 8 (%10) hastada 0, 65 (%81,25) hastada 1-5 arası ve 7 (%8,75) hastada 6 HLA uyumu gözlenmiştir.
- 5- Hastaların tümü, renal transplantasyon sonrası ilk hafta içerisinde; takrolimus, prednizolon ve mikofenolat mofetil üçlü immüsüpresif idame tedavisi almıştır. Bu tedavilere ek olarak; 10 (%12,5) hastada everolimus ve 1 (%1,25) hastada sirolimus kullanılmıştır. 49 (%61,25) hastaya anti-timosit globulin, 35 (%43,75) hastaya basiliksimab indüksiyon tedavisi verilmiştir.

6- Transplantasyondan sonra hastalarımızda ilk 7 gün içerisinde yavaş veya gecikmiş greft fonksiyonu gözlenmedi. Çalışmadaki tüm hastalarda erken greft fonksiyonu görüldü. Hastalarda greft fonksiyon değerlendirilmesi için; 1.gün $GFH_{CKD-EPI} < 20$ (n=20) ve $GFH_{CKD-EPI} \geq 20$ (n=60), 7.gün $GFH_{CKD-EPI} < 60$ (n=14) ve $GFH_{CKD-EPI} \geq 60$ (n=66) grupları oluşturuldu.

7- Renal transplantasyon sonrası tüm hastaların 1.günde yüksek olan serum kreatinin (p <0,0001), BUN (p <0,0001), CRP (p <0,0001), idrar protein (p <0,021) ve idrar protein/kreatinin değerleri (p <0,0001) 7.günde anlamlı azalma gösterdi. 1. ve 7.gün idrar kreatinin ve idrar osmolalite düzeyleri arasında anlamlı fark gözlenmedi.

8- Tüm hastalarda erken greft fonksiyonu görüldüğünden; 7.gün $GFH_{CKD-EPI}$ ve GFH_{MDRD} sonuçlarında, 1.güne göre beklenen artış gözlemlendi (p <0,0001).

9- Tüm hastalarda; 7.gün idrar NGAL sonuçlarının, 1.güne göre azaldığı gözlemlendi (p <0,0001). Ancak, idrar NGAL/kreatinin ve NGAL/osmolalite düzeylerindeki azalmalar istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. 1. ve 7.gün idrar NGAL, NGAL/kreatinin ve NGAL/osmolalite sonuçları ile 1. ve 7.gün serum kreatinin sonuçları arasında anlamlı bir korelasyon saptanamadı.

10- Tüm hastalarda; 7.gün idrar TIMP-2, TIMP-2/kreatinin, TIMP-2/osmolalite, IGFBP-7/kreatinin, TIMP-2 x IGFBP-7, [(TIMP-2 x IGFBP-7)/kreatinin], [(TIMP-2 x IGFBP-7)/osmolalite], [(TIMP-2/kreatinin) x (IGFBP-7/kreatinin)] ve [(TIMP-2/osmolalite) x (IGFBP-7/osmolalite)] sonuçları, 1.güne göre azalmıştır. Ancak, idrar TIMP-2 (p <0,003), TIMP-2/kreatinin (p <0,015), TIMP-2/osmolalite (p <0,016), TIMP-2 x IGFBP-7 (p <0,008), [(TIMP-2 x IGFBP-7)/kreatinin] (p <0,044) ve [(TIMP-2 x IGFBP-7)/osmolalite] (p <0,047) sonuçlarındaki azalmalar istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

11- Hastaların 7.gün idrar TIMP-2 ve TIMP-2/osmolalite ile 7.gün serum kreatinin (sırasıyla r=0,283 ve r=0,288) ve CRP (sırasıyla r=0,233 ve r=0,247) sonuçları arasında pozitif yönde, anlamlı ve zayıf düzeyde korelasyonlar bulunmuştur. Ayrıca; 7.gün idrar TIMP-2 ile 7.gün serum BUN (r=0,373), idrar protein (r=0,416) ve idrar protein/kreatinin (r=0,448) sonuçları arasında pozitif

yönde, anlamlı ve orta düzeyde korelasyonlar gözlenmiştir. Benzer şekilde; 7.gün idrar TIMP-2/osmolalite ile 7.gün idrar protein ($r=0,257$) sonuçları arasında pozitif yönde, anlamlı ve zayıf düzeyde ve 7.gün idrar TIMP-2/osmolalite ile 7.gün idrar protein/kreatinin ($r=0,476$) sonuçları arasında pozitif yönde, anlamlı ve orta düzeyde korelasyonlar gözlenmiştir.

12- Çalışmada; 1.gün idrar TIMP-2 x IGFBP-7 ile 1.gün serum kreatinin arasında anlamlı korelasyon yoktur. 7.gün idrar TIMP-2 x IGFBP-7 ile 7.gün serum kreatinin sonuçları arasında pozitif yönde ve zayıf düzeyde ($r=0,284$) ve 7.gün TIMP-2 x IGFBP-7 ile BUN ($r=0,350$), idrar protein ($r=0,326$) ve idrar protein/kreatinin ($r=0,360$) sonuçları arasında pozitif yönde ve orta düzeyde korelasyonlar gözlenmiştir.

13- Hastaların; 7.gün idrar [(TIMP-2 x IGFBP-7)/osmolalite] ile 7.gün serum kreatinin sonuçları arasında ($r=0,307$) pozitif yönde ve anlamlı korelasyon bulunmuştur.

14- Çalışmamızda; 1.gün idrar NGAL düzeyleri ile 1.gün idrar IGFBP-7 düzeyleri arasında ($r=0,269$) pozitif yönde, anlamlı ve zayıf korelasyon bulunurken; TIMP-2 ve TIMP-2 x IGFBP-7 düzeyleri arasında anlamlı korelasyonlar gözlenmemiştir.

15- 1.gün idrar TIMP-2 düzeyleri ile 1.gün idrar IGFBP-7 düzeyleri arasında anlamlı bir korelasyon saptanamamıştır.

16- $\text{GFH}_{\text{CKD-EPI}} < 20$ grubunda; 1.gün serum kreatinin ($p < 0,0001$), BUN ($p < 0,0001$), idrar kreatinin ($p < 0,016$) ve idrar protein ($p < 0,015$) sonuçları, $\text{GFH}_{\text{CKD-EPI}} \geq 20$ grubuna göre yüksek bulunmuştur.

17- $\text{GFH}_{\text{CKD-EPI}} < 60$ grubunda; 7.gün serum kreatinin ($p < 0,0001$), BUN ($p < 0,002$), idrar TIMP-2 ($p < 0,048$), TIMP-2/osmolalite ($p < 0,021$) ve TIMP-2 x IGFBP-7 ($p < 0,036$) sonuçları, $\text{GFH}_{\text{CKD-EPI}} \geq 60$ grubuna göre yüksek bulunmuştur.

18- Çalışmamızda; 1.gün $\text{GFH}_{\text{CKD-EPI}} < 20 \text{ mL/dk/1,73 m}^2$ kullanılarak yapılan ROC analizinde; serum kreatinin ($\text{AUC} = 0,974$)'e göre; idrar NGAL, TIMP-2, IGFBP-7, TIMP-2 x IGFBP-7 sonuçları iyi bir tanısal performans göstermedi. Ancak, idrar NGAL ve IGFBP-7 parametrelerinin idrar kreatinine göre

düzeltilmesi tanısal performansı artırdı. İdrar NGAL/kreatinin'in eğrinin altında kalan alanı; AUC=0,661 ve idrar IGFBP-7/kreatinin'in eğrinin altında kalan alanı; AUC=0,693'tür. Sonuç olarak, 1.günde yapılan ROC analizinde; yeni idrar biyobelirteçleri serum kreatinine göre greft fonksiyonunun öngörülmesinde iyi bir performans göstermedi.

19- Çalışmamızda; 7.gün $GFH_{CKD-EPI} < 60$ mL/dk/1,73 m² kullanılarak yapılan ROC analizinde; idrar TIMP-2 (AUC=0,745), TIMP-2/kreatinin (AUC=0,747), TIMP-2/osmolalite (AUC=0,765), TIMP-2 x IGFBP-7 (AUC=0,746), [(TIMP-2 x IGFBP-7)/kreatinin] (AUC=0,740), [(TIMP-2 x IGFBP-7)/osmolalite] (AUC=0,769) ve [(TIMP-2/osmolalite) x (IGFBP-7/osmolalite)] (AUC=0,774) biyobelirteçleri, serum kreatinin (AUC=0,975)'e göre umut vaat eden tanısal performans göstermişlerdir.

Sonuç olarak; tüm hastaların serum kreatinin bazlı $GFH_{CKD-EPI}$ ve GFH_{MDRD} sonuçları arasında anlamlı ve güçlü bir korelasyonlar bulunmuştur. Ancak; renal transplant hastalarında serum kreatinin bazlı $GFH_{CKD-EPI}$ formülünün kullanılması ile daha güvenilir greft fonksiyon değerlendirmesi yapılmıştır. Hastaların 1.gün serum kreatinin sonuçları ile 1.gün idrar NGAL, TIMP-2 ve IGFBP-7 sonuçları arasında anlamlı bir korelasyon gözlenmemiştir. Bununla birlikte; 7.gün serum kreatinin sonuçları ile 7.gün idrar TIMP-2 ve TIMP-2 x IGFBP-7 sonuçları arasında pozitif yönde, anlamlı ve zayıf korelasyon bulunmuştur. $GFH_{CKD-EPI} < 20$ grubunda; 1.gün idrar NGAL, TIMP-2 ve IGFBP-7 sonuçlarında, $GFH_{CKD-EPI} \geq 20$ grubuna göre anlamlı bir yükseklik gözlenmemiştir. $GFH_{CKD-EPI} < 60$ grubunda; 7.gün idrar TIMP-2, TIMP-2/osmolalite ve TIMP-2 x IGFBP-7 düzeyleri $GFH_{CKD-EPI} \geq 60$ grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. 1.gün $GFH_{CKD-EPI} < 20$ mL/dk/1,73 m² referans alınarak 1.gün greft fonksiyonunun öngörülmesi için yapılan ROC analizinde; 1.gün idrar NGAL, TIMP-2, IGFBP-7 ve TIMP-2 x IGFBP-7 parametreleri tanısal anlamda yetersiz bulundu. Ancak; 7.gün $GFH_{CKD-EPI} < 60$ mL/dk/1,73 m² referans alınarak 7.gün greft fonksiyonunun öngörülmesi için yapılan ROC analizinde; 7.gün idrar TIMP-2 ve TIMP-2 x IGFBP7 parametreleri orta düzeyde tanısal performans gösterdi. Bu nedenle çalışmamızda; idrar TIMP-2 ve TIMP-2 x IGFBP-7 parametreleri, umut vaat edici biyobelirteçler olarak belirlenmiştir. Çalışmamızdaki hastalarda,

idrar NGAL, TIMP-2, IGFBP-7 ve TIMP-2 x IGFBP-7 sonuçlarının idrar kreatinin ve idrar osmolalite ile düzeltilmesi; bu biyobelirteçlerin greft fonksiyonun öngörülmesindeki tanısal performansını artırmıştır.

Renal transplantasyon yapılan hastalarda, transplantasyon sonrası ilk haftada greft fonksiyonunun takip edilmesi ve değerlendirilmesi ile greft fonksiyon bozukluklarının erken tanısı ve tedavisi sağlanır. Bu nedenle transplantasyon sonrası greft fonksiyon izlemi, greft sağkalımı, morbidite ve mortalite için önemlidir. Bu amaç doğrultusunda; yeni, duyarlı, invaziv olmayan ve güvenilir biyobelirteçlerle ilgili çalışmalar yapılmaktadır. Bu çalışmada; idrar TIMP-2, TIMP-2/kreatinin, TIMP-2/osmolalite TIMP-2 x IGFBP-7, [(TIMP-2 x IGFBP-7)/kreatinin], [(TIMP-2 x IGFBP-7)/osmolalite] ve [(TIMP-2/osmolalite) x (IGFBP-7/osmolalite)] parametrelerinin renal transplantasyon yapılan hastaların greft fonksiyonunun değerlendirilmesindeki yerini gösterdik. Çalışmanın sonuçları, gelecekte idrar örneklerinde gerçekleştirilen analizler ile greft fonksiyonunun değerlendirilmesi açısından umut vaat edici olmuştur. Ayrıca çalışma sonuçlarımızın; deneyimli ve seçkin bir transplantasyon merkezinde, iyi seçilmiş bir hasta grubunda, güncel ve geleneksel biyobelirteçleri karşılaştırması açısından literatüre katkı sağlaması beklenmektedir. Çalışma sonuçlarımızın, çok merkezli ve daha büyük ölçekli çalışmalarla desteklenmesi uygun olacaktır.

7. ÖZET

Renal Transplantasyon Sonrasında Greft Fonksiyonun Öngörülmesinde Hücre Siklusu Biyobelirteçlerinin Değerlendirilmesi

Renal transplantasyon sonrası ilk hafta içinde greft fonksiyonlarının izlemi, bozuklukların erken tanısı ve tedavisi, uzun dönem greft sağkalımı için çok önemlidir. Renal transplantasyon alıcılarında ilk hafta içinde yapılan değerlendirmelerde; serum kreatininde % 70 ve üstünde azalma olanlar “EGF (erken greft fonksiyonu)” olarak tanımlanırken, % 70’in altında azalma olanlar “SGF (yavaş greft fonksiyonu)” ve renal transplantasyon yapılmış hastaya, ilk hafta içinde en az bir kere hemodiyaliz yapılması “DGF (gecikmiş greft fonksiyonu)” olarak tanımlanmaktadır. Bu çalışmanın amacı; renal transplantasyon alıcılarında, hücre siklusu biyobelirteçleri olarak bilinen TIMP-2 (Tissue Inhibitor of Metalloproteinase-2), IGFBP-7 (Insulin-like Growth Factor-Binding Protein-7) ve NGAL (Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin) idrar düzeylerinin, ilk hafta içinde greft fonksiyonları ile olası ilişkisini değerlendirmektir.

Çalışmamıza 80 renal transplant alıcısı (19 kadın, 61 erkek; yaş ortalaması $\pm$ SD: 41,48 $\pm$ 12,93 yıl; 78 canlı, 2 kadavra donör) dahil edilmiştir. Renal transplant alıcılarına ait serum ve idrar örnekleri, transplantasyon sonrası 1. ve 7.gün toplandı. Serum ve idrar kreatinin analizleri kolometrik (Jaffé), idrar protein analizleri türbidimetrik, serum BUN analizleri spektrofotometrik ve CRP analizleri immünotürbidimetrik, idrar osmolalite analizleri kriyoskopi (donma noktası düşmesi) yöntemi; idrar NGAL, TIMP-2 ve IGFBP-7 analizleri ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) yöntemi ile gerçekleştirildi. Serum kreatinin bazlı CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) ve MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) formülleri kullanılarak GFH (glomerüler filtrasyon hızları) hesaplamaları yapıldı. İdrar NGAL, TIMP-2, IGFBP-7 ve TIMP-2 x IGFBP-7 düzeyleri direkt ve idrar kreatinin ve osmolaliteye oranlanarak verildi. Alıcılarda ilk hafta içinde DGF ve SGF gözlenmedi. Alıcıların GFH değerlerine göre; 1.gün $GFH_{CKD-EPI} < 20 \text{ mL/dk/1,73 m}^2$ ve 7.gün $GFH_{CKD-EPI} < 60 \text{ mL/dk/1,73 m}^2$ sınır değerleri (cut-off) alınarak 1.gün $GFH_{CKD-EPI} < 20$ (n=20) ve $GFH_{CKD-EPI} \geq 20$ (n=60), 7.gün $GFH_{CKD-EPI} < 60$ (n=14) ve $GFH_{CKD-EPI} \geq 60$ (n=66) grupları oluşturuldu.

Tüm alıcılarda renal transplantasyon sonrası 1.günde yüksek olan serum kreatinin, BUN, CRP, idrar protein/kreatinin düzeyleri 7.günde anlamlı olarak azaldı (p <0,0001). Erken greft fonksiyonu gözlenen alıcılarda 7.gün $GFH_{CKD-EPI}$ ve GFH_{MDRD} sonuçları 1. güne göre anlamlı artış gösterdi (p <0,0001). 7.gün idrar NGAL (p <0,0001), TIMP-2 (p <0,003) ve TIMP-2 x IGFBP-7 (p <0,008) düzeyleri 1.güne göre anlamlı olarak azaldı. Hastaların 7.gün idrar TIMP-2 ile 7.gün serum kreatinin (r=0,283), CRP (r=0,233), serum BUN (r=0,373), idrar protein (r=0,416) ve idrar protein/kreatinin (r=0,448) sonuçları arasında pozitif ve anlamlı korelasyonlar gözlemlendi. Benzer şekilde, 7.gün idrar TIMP-2 x IGFBP-7 ile 7.gün serum kreatinin (r=0,284), serum BUN (r=0,350), idrar protein (r=0,326) ve idrar protein/kreatinin (r=0,360) sonuçları arasında pozitif ve anlamlı korelasyonlar bulundu. Bu parametrelerin renal transplantasyon sonrası 7.gün greft fonksiyonunu belirlemedeki performanslarını değerlendirmek için yapılan ROC analizinde; serum kreatinin (AUC=0,975), idrar TIMP-2 (AUC=0,745), TIMP-2/kreatinin (AUC=0,747), TIMP-2/osmolalite (AUC=0,765), TIMP-2 x

IGFBP-7 (AUC=0,746), [(TIMP-2 x IGFBP-7)/kreatinin] (AUC=0,740), [(TIMP-2 x IGFBP-7)/osmolalite] (AUC=0,769) ve [(TIMP-2/osmolalite) x (IGFBP-7/osmolalite)] (AUC=0,774) olarak bulundu.

Çalışma sonuçlarımız; idrar TIMP-2 ve TIMP-2 x IGFBP-7 düzeylerinin renal transplant alıcılarında ilk haftada greft fonksiyonlarının değerlendirilmesinde yararlı olabileceğini göstermektedir. Sonuçların TIMP-2/kreatinin, TIMP-2/osmolalite, (TIMP-2 x IGFBP-7)/kreatinin ve (TIMP-2 x IGFBP-7)/osmolalite şeklinde verilmesi, standardizasyonu ve güvenilirliği artırabilir. Bu biyobelirteçlerin, çok merkezli ve daha büyük ölçekli çalışmalarla araştırılması prediktif değerlerinin vurgulanmasında uygun olacaktır.

Anahtar Kelimeler: Renal transplantasyon, greft fonksiyonu, TIMP-2, IGFBP-7, NGAL

8. ABSTRACT

Evaluation of Cell Cycle Biomarkers in Prediction of Graft Function After Renal Transplantation

It is very important to monitor closely graft functions for early diagnosis and treatment of graft dysfunctions in first week after renal transplantation. EGF (early graft function) is defined as a 70% or more decrease in serum creatinine levels of renal transplantation recipients within the first week, whereas SGF (slow graft function) is defined as less than 70% reduction. DGF (delayed graft function) is defined as performing hemodialysis at least once in the first week in a patient who has undergone renal transplantation. The aim of this study was to evaluate the possible relationship of urinary levels of TIMP-2 (Tissue Inhibitor of Metalloproteinase-2), IGFBP-7 (Insulin-like Growth Factor-Binding Protein-7), which are known as cell cycle biomarkers and NGAL (Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin) with graft functions in the first week in renal transplantation recipients.

Our study included 80 renal transplant recipients (19 women, 61 men; mean age $\pm$ SD: 41.48 ± 12.93 years; 78 live, 2 cadaver donors). Serum and urine samples from renal transplant recipients were collected on the 1st and 7th days after transplantation. The analyzes of serum and urine creatinine were carried out by colorimetric (Jaffé), urine protein by turbidimetric, serum BUN by spectrophotometric, CRP by immunoturbidimetric, urine osmolality by cryoscopy (freezing point depression) methods. Urinary NGAL, TIMP-2 and IGFBP-7 levels were determined by using ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) method. Estimated GFR (glomerular filtration rate) values were calculated with serum creatinine-based CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) and MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) formulas. Urinary NGAL, TIMP-2, IGFBP-7 and TIMP-2 x IGFBP-7 levels were given directly and in divided by urine creatinine and osmolality. DGF and SGF were not observed in the recipients within the first week. 1st day $\text{GFR}_{\text{CKD-EPI}} < 20$ (n= 20) and $\text{GFR}_{\text{CKD-EPI}} \geq 20$ (n=60), 7th day $\text{GFR}_{\text{CKD-EPI}} < 60$ (n=14) and $\text{GFR}_{\text{CKD-EPI}} \geq 60$ (n=66) groups were formed according to the GFR values of the recipients.

Serum creatinine, BUN, CRP, and urine protein/creatinine levels significantly decreased on the 7th day after renal transplantation ($p < 0,0001$). Furthermore, urinary NGAL ($p < 0,0001$), TIMP-2 ($p < 0,003$) and TIMP-2 x IGFBP-7 ($p < 0,008$) levels significantly decreased on the 7th day. Positive and significant correlations were observed between 7th day urinary TIMP-2 and 7th day serum creatinine ($r=0.283$), CRP ($r=0.233$), serum BUN ($r=0.373$), urine protein ($r=0.416$) and urine protein/creatinine ($r= 0,448$) results. Similarly, positive and significant correlations were found between 7th day urinary TIMP-2 x IGFBP-7 and 7th day serum creatinine ($r=0.284$), serum BUN ($r=0.350$), urine protein ($r=0.326$) and urine protein/creatinine ($r=0.360$) results. ROC (receiver operating characteristic) analysis was used to evaluate the prediction of graft functions with these biomarkers on the 7th day after renal transplantation. The area under the receiver operator characteristic curve (AUC) for serum creatinine was 0,975. Urinary TIMP-2 (AUC=0.745), TIMP-2/creatinine (AUC=0.747), TIMP-2/osmolality (AUC=0.765), TIMP-2 x IGFBP-7 (AUC=0.746), (TIMP-2 x IGFBP-7)/creatinine (AUC=0.740), (TIMP-2 x IGFBP-7)/osmolality

(AUC=0.769) and [(TIMP-2/osmolality) x (IGFBP-7/osmolality)] (AUC=0,774) AUC values were between 0.740-0.774.

Our results show that urinary TIMP-2 and TIMP-2 x IGFBP-7 levels may be useful in the evaluation of graft functions in the first week of renal transplant recipients. Reporting results as TIMP-2/creatinine, TIMP-2/osmolality, (TIMP-2 x IGFBP-7)/creatinine, and (TIMP-2 x IGFBP-7)/osmolality may improve standardization and reliability. Further investigation in multicentre and larger-scale are needed to emphasize the predictive values of these biomarkers.

Keywords: Renal transplantation, graft function, TIMP-2, IGFBP-7, NGAL

9. KAYNAKLAR

1. Erek E, Süleymanlar G. Böbreğin Yapısı ve Fonksiyonları. İliçin G, Biberoğlu K, Süleymanlar G, Ünal S. İç Hastalıkları Cilt 1, 2.Baskı: 2005; 1243-308.
2. Yalçın AU, Akpolat T. Kronik Böbrek Yetmezliği. Akpolat T, Utaş C, Süleymanlar G. Nefroloji El Kitabı, 4. Baskı: 2007; 283-323.
3. Türkiye 2020 Yılı Türkiye’de Nefroloji, Diyaliz Ve Transplantasyon Kayıt Sistemi Raporu. 2021
4. Malho A, Malheiro J, Fonseca I, Martins LS, Pedroso S, Almeida M, et al. Advantages of kidney transplant precocity in graft long-term survival. Transplant Proc 2012; 44(8): 2344-7.
5. Yeniçerioğlu Y, Güngör Ö, Arıcı M. Temel Nefroloji Kitabı. Ankara: Güneş Kitapevi; 2019
6. Erek E, Süleymanlar G. İdrar analizi ve böbrek fonksiyonlarının incelenmesi. İliçin G, Biberoğlu K, Süleymanlar G, Ünal S. İç Hastalıkları Cilt 1. 2.Baskı. 2005.s.1233-51.
7. Bank JR, Ruhaak R, Soonawala D, Mayboroda O, Romijn FP, Kooten C, Cobbaert CM, Fijter J. Urinary TIMP-2 Predicts the Presence and Duration of

- Delayed Graft Function in Donation After Circulatory Death Kidney Transplant Recipients. *Transplantation* 2019;103: 1014–1023.
8. Alachkar N. Serum and urinary biomarkers in acute kidney transplant rejection. *Néphrologie & Thérapeutique* 2012; 8.1: 13–19.
 9. Pianta TJ, Peake PW, Pickering JW, Kelleher M, Buckley NA, Endre ZH: Evaluation of biomarkers of cell cycle arrest and inflammation in prediction of dialysis or recovery after kidney transplantation. *Transpl Int* 2015; 28: 1392–1404.
 10. Yıldırım M. Topografik Anatomi, İstanbul Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. Şti 2004: 258.2.
 11. Erek E, Süleymanlar G. Böbreğin Yapısı ve Fonksiyonları. İliçin G, Biberoglu K, Süleymanlar G, Ünal S. İç Hastalıkları Cilt 1. 2.Baskı. Ankara: Güneş Kitabevi; 2005.s.1213-1340.
 12. Drake RL, Vogl Wayne, Mitchell AW. Editör: Yıldırım M. Gray's anatomi. Ankara: Güneş Kitabevi; 2007.p.320-4.
 13. Gartner LP, Hiatt JL. Color textbook of histology e-book. Elsevier Health Sciences; 2006.p.436-441.
 14. Arınsoy T, Gungor O, Kocyigit I. Böbrek Fiziopatolojisi. Reaktif, 2017.
 15. Junqueira LC, Carneiro J. Editör: Solakoğlu S, Aytekin Y. Temel Histoloji text&atlas. Nobel Tıp Kitabevleri; 2009.p.373-391.
 16. Eroschenko VP. Editör: Demir R. DiFiore Histoloji Atlası. 10. Baskı. Palme Yayınları; 2008.p.309-22.
 17. Burtis CA, Ashwood ER, Bruns DE. Kidney Function and Disease. Tietz Fundamentals of Clinical Chemistry, sixth edition: 2008; 631-54.
 18. Safirstein RL, çeviri: Sipahioğlu M. Renal Yapının Elementleri ve Fonksiyonu. Andreoli and Carpenter's Cecil Essentials of Medicine 7 th Edition, 2008; 267-277.
 19. Sungur C, Akpolat T. Böbreklerin Temel Fonksiyonları Ve Düzenlenmesi. Akpolat T, Utaş C, Süleymanlar G. Nefroloji El Kitabı, 4. Baskı: 2007;1-35.
 20. İşlekel H, Böbrek fonksiyonları ve bozuklukları. In: Onat T, Emerk K, Sözmen EY. İnsan Biyokimyası. Palme Yayıncılık, 2002: 37-42.

21. Ricos C, Jimenes CV, Hernandez A (eds). Biological variation in urine samples use for analyte measurements. Clin Chem, 1994; 40: 472-477.
22. Guyton AC, Hall JE. Editör: Çavuşoğlu H. Tıbbi Fizyoloji. Nobel Tıp Kitabevleri; 1996.p.331-425.
23. Kaplan LA, Pesce AJ. Renal Function. Clinical Chemistry: Theory Ananlysis Correlation, 5th ed: 2010; 567-585.
24. Brunzel NA. Editör: Turhan T, Konukoğlu D. İdrar ve vücut sıvılarının analiz prensipleri. 4.Baskı. Palme Yayınevi; 2019.p.50-65.
25. Akpolat T, Danacı M. Böbrek Hastalıklarında Tanı Yöntemleri. Akpolat T, Utaş C, Süleymanlar G. Nefroloji El Kitabı, 4. Baskı: 2007;22-51.
26. Krause MW, Shah SV, Çeviri: Sipahioğlu. Böbrek Hastalığı Olan Hastaya Yaklaşım. Andreoli TE, Carpenter CJC, Griggs RC, Benjamin IJ. Andreoli and Carpenter's Cesil Essentials of Medicine 7 th Edition. Çeviri Editörü: Selçuk Mıstık: 2008;278-284.
27. Manjunath G, Sarnak MJ, Levey AS. Estimating the glomerular filtration rate Postgrad Med 2001;110: 55-62.
28. Gaspari F, Perico N, Remuzzi G. Measurement of glomerular filtration rate. Kid Int, 1997;62(63):151-154.
29. Perlemoine C, Beauvieux MC, Rigalleau V, Baillet L, Barthes N, Derache P, et al. Interest of sistatin C in screening diabetic patients for early impairment of renal function. Metabolism 2003; 52(10): 1258-64.
30. Simonsen O, Grubb A, Thysell H. The blood serum concentration of cystatin C (gamma-trace) as a measure of the glomerular filtration rate. Scand J Clin Lab Invest 1985; 45(2): 97-101.
31. Pergande M, Jung K. Sandwich enzyme immunoassay of cystatin C in serum with commercially available antibodies. Clin Chem 1993; 39(9): 1885-90.
32. Jung YJ, Lee HR, Kwon OJ. Comparison of serum cystatin C and creatinine as a marker for early detection of decreasing glomerular filtration rate in renal transplants. J Korean Surg Soc 2012; 83(2): 69-74.
33. 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.

34. Akpolat T, Arık N. Nefroloji El Kitabı. Hekimler Yayın Birliği 1996.
35. İliçin G, Biberoğlu K, Süleymanlar G, Ünal S. İç Hastalıkları 2. Baskı Ankara:Güneş Kitabevi; 2003.
36. Akpolat T, Utaş C. Hemodiyaliz Hekimi El Kitabı 1. 3.Baskı. 2008.p.2-5
37. Miller BF, Winkler AW. The renal excretion of endogenous creatinine in man: comparison with exogenous creatinine and inulin. J Clin Invest 1938; 17:31-40.
38. Burtis CA, Ashwood ER, Bruns DE. Kidney Function and Disease. Tietz Fundamentals of Clinical Chemistry, sixth edition: 2008; 363-72.
39. Rock RC, Walker WG, Jennings CD. Nitrogen metabolites and renal function. Textbook of clinical chemistry. 1986.p.1254-1316.
40. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. Nephron 1976; 16:31-41.
41. Öztürk G, Sırmalı R, Giniş Z, Yalçındağ A, Delibaş N. Tip 2 Diabetes Mellitus'lu Hastalarda Üç Farklı Formülle Hesaplanan Glomeruler Filtrasyon Hızının Karşılaştırılması. Bozok Tıp Derg 2011; 3:1-6.
42. Yavuz A, Ersoy A, Düğer H, Çağatay AK, Göçken A, Yavuz M. Akut Böbrek Hasarında Mortalitede Öncül Faktörler. Kocatepe Tıp Dergisi 2015; 16(3):192-197.
43. Süleymanlar G, Utaş C, Arinsoy T, Ateş K, Altun B, Altıparmak MR ve ark. A population-based survey of chronic renal disease in Turkey-the CREDIT study. Nephrol Dial Transplant 2011; 26:1862-1871.
44. 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): 2089-2100.
45. Stevens PE, Adeera L. Evaluation and management of chronic kidney disease: synopsis of the kidney disease: improving global outcomes 2012 clinical practice guideline. Ann Intern Med 2013; 158.11:825-830.
46. Türkiye 2020 Yılı Türkiye'de Nefroloji, Diyaliz Ve Transplantasyon Kayıt Sistemi Raporu. 2021.
https://nefroloji.org.tr/uploads/folders/file/REGISTRY_2020.pdf

47. Selçuk NY. Renal Replasman Tedavileri İçin Hasta Seçme Kriterleri. Türk Nefroloji Dergisi 1999; 2:51-55.
48. William L, Henrich MD. Principles And Practice Of Dialysis. 2nd ed. Philadelphia: Wolter Kluwer Company 1999; 180-234.
49. Daugirdas Jt, Blake P, Ing T. Diyaliz El Kitabı. Ankara: Güneş Kitapevi; 2003.
50. Rippe B. Peritoneal dialysis: Principles, technique and adequacy. In Feehally J, Floege J, Johnson RJ (eds). Comprehensive Clinical Nephrology. Philadelphia: Mosby, 2007: 979–1000.
51. Erek E, Süleymanlar G, Serdengeçti K. Nephrology, dialysis and transplantation in Turkey. Nephrol Dial Transplant 2002; 17(12): 2087-93.
52. Böbrek Yetmezliği Olan Yeni Hasta / Son Dönem Böbrek Hastalarında Diyalize Başlama Zamanı, in: Uslan İ. Çev. Ed. Oxford Diyaliz El Kitabı. Nobel Tıp Kitabevleri İstanbul 2002; 60-1.
53. Nane İ. Renal Transplantasyon Öncesinde Alıcı ve Verici Adaylarının Değerlendirilmesi. Klinik Gelişim 2008; 21: 201-6.
54. Garcia GG, Harden P, Chapman J. The Global Role of Kidney Transplantation. Turk Neph Dial Transpl 2012; 21 (1): 1-6.
55. Türkmen A. Transplantasyon Nefrolojisi Pratik Uygulama Önerileri. Ankara: Türk Nefroloji Derneği; 2016.
56. Fellström B, Holdaas H, Jardine A: Cardiovascular disease in renal transplantation. Management by statins Transplantation Reviews 2004; 18: 122–8.
57. Chandreker A. Transplantation immunobiology. Brenner 2004.
58. Bakr MA, Abbas TM, Mustafa A, Ghoneim MA. Hemolytic anemia after ABO nonidentical living donor kidney transplantation. Clin Exp Nephrol 2009; 13(2):161-5.
59. Ramos E, Vijayan A, Vella J. Evaluation of the living kidney donor and risk of donor nephrectomy. In Brennan DC (ed.), UpToDate, 2014.
60. Yalçın B. Majör doku uygunluk kompleksi (MHC) molekülleri: genel özellikleri ve hastalıklarla ilişkisi. Archives of the Turkish Dermatology & Venerology/Turkderm 2013.

61. Rodríguez LM, Parísa SC, Arbeláezb M, Cotesd JM, Süsale C, Torresd Y, et al. Kidney graft recipients with pretransplantation HLA CLASS I antibodies and high soluble CD30 are at high risk for graft loss. *Hum Immunol* 2007; 68:652-60.
62. Mizutani K, Terasaki P, Hamdani E, Esquenazi V, Rosen A, Miller J, et al. The importance of anti-HLA-specific antibody strength in monitoring kidney transplant patients. *American journal of transplantation* 2007; 7(4):1027-1031.
63. Vincenti F. A decade of progress in kidney transplantation. *Transplantation* 2004; 77(9 Suppl):52-61.
64. Cardarelli F, Saidman S, Theruvath T, TolckoffRubin N, Cosimi AB, Pascual M. The problem of late allograft loss in kidney transplantation. *Minerva Urol Nefrol* 2003; 55(1):1-11.
65. First MR. Immunosuppressive agents and their actions. *Trasnplant Proc.* 2002; 34:1369-71.
66. Kansu E. İmmünosüpresif ajanların genel özellikleri ve etki mekanizmaları. *Ankem Dergisi* 2002; 16.3:194-198.
67. Ayna TK, Çiftçi HŞ, Tozkır H, Gürtekin M, Çarın M. İmmünosüpresif ilaçların etki mekanizmaları. *Gaziantep Medical Journal* 2009; 15.3: 42-47.
68. Cai J, Terasaki PI. Induction immunosuppression improves long-term graft and patient outcome in organ transplantation: an analysis of United Network for Organ Sharing registry data. *Transplantation.* 2010;90(12):1511-5.
69. Brennan DC, Daller JA, Lake KD, Cibrik D, Del Castillo D. Rabbit antithymocyte globulin versus basiliximab in renal transplantation. *N Engl J Med.* 2006;355(19):1967-77.
70. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *Am J Transplant.* 2009;9 Suppl 3:p. 1-155.
71. Samaniego M, Becker BN, Djamali A. Drug insight: Maintenance immunosuppression in kidney transplant recipients. *Nat Clin Pract Nephrol* 2006; 2: 688-99.
72. Denton MD, Magee CC, Sayegh MH. Immunosuppressive strategies in transplantation. *Lancet.* 1999; 353(9158):p.1083-91

73. Wong, W, et al. 2005 immunosuppressive strategies in kidney transplantation: which role for the calcineurin inhibitors? *Transplantation*, 2005. 80(3): p. 289-296.
74. Fishman JA. Infection in solid-organ transplant recipients. *New England Journal of Medicine*, 2007. 357(25): p. 2601-2614.
75. Gray DW, Richardson A, Hughes D, Fuggle S, Dunnill M, Higgins R, et al. A prospective, randomized, blind comparison of three biopsy techniques in the management of patients after renal transplantation. *Transplantation* 1992 Jun; 53(6):1226-32.
76. Nast CC, Zuo XJ, Perhn JOHN, Danovitch GM, Wilkinson ALAN, Jordan SC. Gamma-interferon gene expression in human renal allograft fine-needle aspirates. *Transplantation* 1994; 57:498.
77. Tisher CC. Clinical indications for kidney biopsy. In renal pathology: with clinical and functional correlations. In: Tisher CC, Brenner BM, editors. Section edition. Philadelphia: J.B. Lippincott Company; 1994.p.75.
78. Furness PN, Philpott CM, Chorbadian MT, Nicholson ML, Bosmans JL, Corthouts BL, et al. Protocol biopsy of the stable renal transplant: a multicenter study of methods and complication rates. *Transplantation* 2003; 76:969.
79. Schwarz A, Gwinner W, Hiss M, Radermacher J, Mengel M, Haller H, et al. Safety and adequacy of renal transplant protocol biopsies. *Am J Transplant* 2005; 5:1992.
80. Yazıcı B, Akgün A. Transplante Böbreğin Değerlendirilmesinde Sintigrafi. *Türkiye Klinikleri Journal of Nuclear Medicine-Special Topics* 2017; 3.1: 33-39.
81. Rigsby CM, Burns PN, Weltin GG, Chen B, Bia M, Taylor KJ. Doppler signal quantitation in renal allografts: comparison in normal and rejecting transplants, with pathologic correlation. *Radiology* 1987; 162.1:39-42.
82. Hall IE, Koyner JL, Doshi MD, Marcus RJ and Parikh CR. Urine Cystatin C as a Biomarker of Proximal Tubular Function Immediately After Kidney Transplantation. *Am J Nephrol* 2011; 33:407–13.

- 83.** Hall IE, Doshi MD, Poggio ED and Parikh CR. A Comparison of Alternative Serum Biomarkers With Creatinine for Predicting Allograft Function After Kidney Transplantation. *Transplantation* 2011; 91: 48–56.
- 84.** Danovitch GM. Böbrek Nakli El Kitabı. Tuncay Karpuzoğlu, çeviri editörü. Üçüncü baskı. Ankara Güneş Kitapevi 2003; 1-16, 17-38, 62,110, 163-81, 290-312.
- 85.** Mallon DH, Summers DM, Bradley JA, Pettigrew GJ. Defining delayed graft function after renal transplantation: simplest is best. *Transplantation* 2013; 96(10): 885-9.
- 86.** Mandal AK, Kalligonis AN, Ratner LE. Expanded criteria donors: attempts to increase the renal transplant pool. *Adv Ren Replace Ther* 2000; 7(2): 117-30.
- 87.** Siedleckia A, Irishb W, Brennana DC. Delayed Graft Function in the Kidney Transplant. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 2967–74.
- 88.** Sáinz MM, Toro JC, Poblete HB, Perez LF, Nicovani VH, Carrera MG. Incidence and Factors Associated With Delayed Graft Function in Renal Transplantation at Carlos Van Buren Hospital, January 2000 to June 2008. *Transplant Proc* 2009; 41(6): 2655–8.
- 89.** Wyss M, Kaddurah-Daouk R. Creatine and Creatinine Metabolism. *Physiol Rev*, 2000;80:1107– 1213
- 90.** Morgan C, Martin A, Shapiro R, Randhawab PS, Kaylera LK. Outcomes After Transplantation of Deceased-Donor Kidneys with Rising Serum Creatinine. *American Journal of Transplantation* 2007; 7:1288–1292.
- 91.** Randers E, Erlandsen EJ. Serum sistatin C as an endogenous marker of the renal function–review. *Clin Chem Lab Med* 1999; 37:389-95.
- 92.** Rawlings ND, Barrett AJ. Evolution of proteins of the cystatin superfamily. *J Mol Evol* 1990; 30.1:60-71.
- 93.** Filler G, Bökenkamp A, Hofmann W, Bricon TL, Martinez- Bru C, Grubb A. Sistatin C as a marker of GFR- history, indications, and future research. *Clin Biochemistry* 2005; 38:1-8.
- 94.** Bokenkamp A, Domantezki M, Zinck R, Schumann G. Cystatin C, serum concentrations underestimate glomerular filtration rate in renal transplant recipient. *Clin Chem* 1999; 45(10): 1866-8.

95. Hariharan S, Kasiske B, Matas A, Cohen A, Harmon W, Rabb H. Surrogate markers for longterm renal allograft survival. *Am J Transplant* 2004; 4(7): 1179-83.
96. Yıldız N, Çalışkan S, Kabasakal L, Sever L, Arısoy N. Sistatin C: böbrek işlevleri azalmakta olan çocuklarda glomerüler filtrasyon hızı ölçümünde daha yararlı bir değişken olabilir mi? *Türk Ped Arş* 2011; 46: 118-23.
97. Coll E, Botey A, Alvarez L, Poch E, Quintó L, Saurina A, et al. Serum cystatin C as a new marker for noninvasive estimation of glomerular filtration rate and as a marker for early renal impairment. *Am J Kidney Dis* 2000; 36.1: 29-34.
98. Dharnidharka VR, Kwon C, Stevens G. Serum cystatin C is superior to serum creatinine as a marker of kidney function: a meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2002; 40.2:221-226.
99. Fuller CE, Threatte GA, Henry JB. Basic Examination of Urine. In John Bernard Henry editors. *Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods*. 20th Edition, 2001; 373-6.
100. Burtis CA, Ashwood ER, Bruns DE. *Tietz Textbook of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics*. 4th Edition, Missouri, Elsevier Saunders pp 2006; 575-7, 812-8, 1686-9.
101. Tutal E, Sezer S. Proteinuria: diagnosis, pathophysiology and treatment. *Official Journal of the Turkish Society of Nephrology* 2003; 12(3): 127-33.
102. Gonzalez-Buitrago JM, Ferreira L, Lorenzo I. Urinary proteomics. *Clinica Chimica Acta* 2007; 375: 49-56.
103. Biancone L, David S, Delia Pietra V, Montrucchio G, Cambi V, Camussi G. Alternative pathway activation of complement by cultured human proximal tubular epithelial cells. *Kidney Int* 1994; 45: 451-60.
104. Burton C, Harris KPG. The role of proteinuria in the progression of chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 1996; 27: 765.
105. Fernández-Fresnedo G, Plaza JJ, Sánchez-Plumed J, Sanz-Guajardo A, Palomar-Fontanet R, Arias M. Proteinuria: a new marker of long-term graft and patient survival in kidney transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19:47-51.

106. Amer H, Fidler ME, Myslak M, Morales P, Kremers WK, Larson TS, et al. Proteinuria after kidney transplantation, relationship to allograft histology and survival. *Am J Transplant* 2007;7:2748-56.
107. Fernández-Fresnedo G, Escallada R, Rodrigo E, De Francisco AL, Cotorruelo JG, Sanz De Castro S, et al. The risk of cardiovascular disease associated with proteinuria in renal transplant patients. *Transplantation* 2002;73:1345-8.
108. Ibis A, Altunoglu A, Akgül A, Usluogullari CA, Arat Z, Ozdemir FN, et al. Early onset proteinuria after renal transplantation: a marker for allograft dysfunction. *Transplant Proc* 2007;39:938-40.
109. Park JH, Park JH, Bok HJ, Kim BS, Yang CW, Kim YS, et al. Persistent proteinuria as a prognostic factor for determining long-term graft survival in renal transplant recipients. *Transplant Proc* 2000;32:1924.
110. Roodnat JJ, Mulder PG, Rischen-Vos J, van Riemsdijk IC, van Gelder T, Zietse R, et al. Proteinuria after renal transplantation affects not only graft survival but also patient survival. *Transplantation* 2001;72:438-44.
111. Sancho A, Gavela E, Avila A, Morales A, FernándezNájera JE, Crespo JF, et al. Risk factors and prognosis for proteinuria in renal transplant recipients. *Transplant Proc* 2007;39:2145-7.
112. Morelon E, Kreis H. Sirolimus therapy without calcineurin inhibitors: Necker Hospital 8-year experience. *Transplant Proc* 2003;35:52-7.
113. Diekmann F, Fritsche L, Neumayer HH, Budde K. Sirolimus dosage during and after conversion from calcineurin inhibitor therapy to sirolimus in chronic kidney transplant patients. *Kidney Blood Press Res* 2004;27:186-90.
114. Dittrich E, Schmaldienst S, Soleiman A, Hörl WH, Pohanka E. Rapamycin-associated posttransplantation glomerulonephritis and its remission after reintroduction of calcineurin-inhibitor therapy. *Transplant* 2004;17:215-20.
115. 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.

116. Fink JC, Onuigbo MA, Blahut SA, Christenson RH, Mann D, Bartlett ST, et al. 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.
117. Bradley JR. TNF-mediated inflammatory disease. *J Pathol* 2008; 214:149-60.
118. 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.
119. Adam B, Afzali B, Dominy KM, Chapman E, Gill R, Hidalgo LG, et al. Multiplexed color-coded probe-based gene expression assessment for clinical molecular diagnostics in formalin-fixed paraffin-embedded human renal allograft tissue. *Clin transplant* 2016; 30.3:295-305.
120. Halloran PF, Reeve J, Akalin E, Aubert O, Bohmig GA, Brennan D, et al. Real time central assessment of kidney transplant indication biopsies by microarrays: the INTERCOMEX study. *American Journal of Transplantation* 2017; 17.11:2851-2862.
121. Leslie JA, Rink RC, Meldrum KK. The Role of Interleukin-18 in Renal Injury. *J Surg Res* 2008; 145.1:170-175.
122. Önder F, Keskin E. İnterlökinlerin biyolojik etkileri. *Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Dergisi* 2006; 9(1):127-38.
123. Lohkamp L.-N., Öllinger R., Chatzigeorgiou A., Illigens B.M.-W., Siepmann T. Intraoperative Biomarkers in Renal Transplantation. *Nephrology*. 2016;21:188–199.
124. Feldman M. Intercellular adhesion molecules. In: Roitt I, Brastaff J, Male D, eds. *Immunology*. Barselona: Mosby; 1996.p.143-5.
125. 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.
126. 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.

127. 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; 57.3:379-388.
128. López-Hoyos M, San Segundo D, Benito MJ, Fernández-Fresnedo G, Ruiz JC, Rodrigo E, et al. Association Between Serum Soluble CD30 and Serum Creatinine Before and After Renal Transplantation. *Transplant Proc* 2008; 40:2903–5.
129. Kovac J, Arnol M, Vidan-Jeras B, Bren AF, Kandus A. Does pretransplant soluble CD30 serum concentration affect deceased-donor kidney graft function 3 years after transplantation?. *Transplant Proc* 2008; 40(5):1357-61.
130. Schaub S, Wilkins JA, Antonovici M, Krokhin O, Weiler T, Rush D, et al. Proteomic-based identification of cleaved urinary beta2-microglobulin as a potential marker for acute tubular injury in renal allografts. *Am J Transplant* 2005; 5:729–738.
131. Johnston O, Cassidy H, O’Connell S, O’Riordan A, Gallagher W, Maguire PB, et al. Identification of β 2-microglobulin as a urinary biomarker for chronic allograft nephropathy using proteomic methods. *Proteomics Clin Appl*. 2011; 5:422–431.
132. van Timmeren MM, van den Heuvel MC, Bailly V, Bakker SJ, van Goor H, Stegeman CA. Tubular kidney injury molecule-1 (KIM-1) in human renal disease. *The Journal of pathology* 2007; 212(2): 209-217.
133. Han WK, Bailly V, Abichandani R, Thadhani R, Bonventre JV. Kidney Injury Molecule-1 (KIM-1): a novel biomarker for human renal proximal tubule injury. *Kidney Int* 2002; 62(1):237-244.
134. Hancock WW, Gao W, Faia KL, Csizmadia V. Chemokines and their receptors in allograft rejection. *Curr Opin Immunol* 2000; 12.5:511-516.
135. Wang E, Worschech A, Marincola FM. The immunologic constant of rejection. *Trends in immunology* 2008; 29(6):256-262.
136. Hancock WW, Lu B, Gao W, Csizmadia V, Faia K, King JA, et al. Requirement of the chemokine receptor CXCR3 for acute allograft rejection. *J Exp Med* 2000; 192(10):1515-1520.

137. Schaub S, Nickerson P, Rush D, Mayr M, Hess C, Golian M, et al. Urinary CXCL9 and CXCL10 levels correlate with the extent of subclinical tubulitis. *American Journal of Transplantation* 2009; 9(6):1347-1353.
138. Reeve J, Sellares J, Mengel M, Sis B, Skene A, Hidalgo L, et al. Molecular diagnosis of T cell-mediated rejection in human kidney transplant biopsies. *American Journal of Transplantation* 2013; 13(3):645-655.
139. Sellares J, Reeve J, Loupy A, Mengel M, Sis B, Skene A, et al. Molecular diagnosis of antibody-mediated rejection in human kidney transplants. *American Journal of Transplantation* 2013; 13(4):971-983.
140. Kjeldsen L, Johnsen AH, Sengeløv H, Borregaard N. Isolation and primary structure of NGAL, a novel protein associated with human neutrophil gelatinase. *J Biol Chem*, 1993; 268: 10425-32.
141. Bolignano D, Donato V, Coppolino G, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a marker of kidney damage (review). *Am J Kidney Dis*. 2008; 52(3): 595-605.
142. Hraba-Renevey S, Turler H, Kress M, et al. SV40-induced expression of mouse gene 24p3 involves a post-transcriptional mechanism. *Oncogene* 1989; 4: 601–8.
143. Triebel S, Blaser J, Reinke H, Tschesche HA. 25 kDa alpha 2-microglobulin-related protein is a component of the 125 kDa form of human gelatinase. *FEBS Lett* 1992; 314: 386–8.
144. Yan L, Borregaard N, Kjeldsen L, Moses MA. The high molecular weight urinary matrix metalloproteinase (MMP) activity is a complex of gelatinase B/MMP-9 and neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL). Modulation of MMP-9 activity by NGAL. *J Biol Chem* 2001; 276: 37258–65.
145. Hvidberg V, Jacobsen C, Strong RK, et al. The endocytic receptor megalin binds the iron transporting neutrophil-gelatinase-associated lipocalin with high affinity and mediates its cellular uptake. *FEBS Lett* 2005; 579(3): 773-7.
146. Chakraborty S, Kaur S, Guha S, Batra S.K. The multifaceted roles of neutrophil gelatinase associated lipocalin (NGAL) in inflammation and cancer. *Biochim Biophys Acta*. 2012 Aug; 1826(1): 129-69.

147. Devireddy LR, Gazin C, Zhu X, Green MR. A cell surface receptor for lipocalin 24p3 selectively mediates apoptosis and iron uptake. *Cell* 2005; 123: 1293-305.
148. Schmidt-Ott KM, Mori K, Li JY, et al. Dual action of neutrophil gelatinase-associated lipocalin. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 407-13.
149. Yang J, Goetz D, Li JY, et al. An iron delivery pathway mediated by a lipocalin. *Mol Cell* 2002; 10: 1045-56.
150. Flo TH, Smith KD, Sato S, et al. Lipocalin 2 mediates an innate immune response to bacterial infection by sequestering iron. *Nature* 2004; 432: 917-21.
151. Fjaertoft G, Foucard T, Xu S, Venge P. Human neutrophil lipocalin (HNL) as a diagnostic tool in children with acute infections. A study of the kinetics. *Acta Paediatr* 2005; 94: 661-6.
152. Andre E, Stoeger E, Takenaka S, et al. Inhalation of ultrafine carbon particles triggers biphasic proinflammatory response in the mouse lung, *Eur. Respir. J.* 28, 2006; 275–85.
153. Nielsen BS, Borregaard N, Bundgaard JR, et al. Induction of NGAL synthesis in epithelial cells of human colorectal neoplasia and inflammatory bowel diseases. *Gut* 1996; 38: 414–20.
154. Bachorzewska-Gajewska H, Malyszko J, Sitniewska E, et al. Could neutrophil gelatinase associated lipocalin and cystatin C predict the development of contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary interventions in patients with stable angina and normal serum creatinine values? *Kidney Blood Press Res.* 2007; 30(6): 408-15.
155. Bennett M, Dent CL, Ma Q, et al. Urine NGAL predicts severity of acute kidney injury after cardiac surgery: a prospective study, *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 3, 2008; 665–73.
156. Devarajan P. Biomarkers for the early detection of acute kidney injury. *Curr Opin Pediatr*, 2011; 23 (2): 194-200.
157. Kim H, Hur M, Cruz DN, Moon HW, Yun YM. Plasma neutrophil gelatinase associated lipocalin as a biomarker for acute kidney injury in critically ill patients with suspected sepsis. *Clin Biochem.* 2013; 46: 1414-8.

158. Bagshaw SM, Bennett M, Haase M, et al. Plasma and urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin in septic versus non-septic acute kidney injury in critical illness. *Intensive Care Med.* 2010; 36: 452-61.
159. Schmidt-Ott KM, Mori K, Kalandadze A, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin-mediated iron traffic in kidney epithelia, *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 15, 2006; 442–9.
160. Parikh CR, Jani A, Mishra J. Urine NGAL and IL-18 are predictive biomarkers for delayed graft function following kidney transplantation. *Am J Transplant* 2006; 6: 1639-45.
161. Malyszko JJS. Malyszko JS, Bachorzewska-Gajewska H, Poniatowski B, Dobrzycki S, Mysliwiec M. Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin Is a New and Sensitive Marker of Kidney Function in Chronic Kidney Disease Patients and Renal Allograft Recipients. *Transplantation Proceedings* 2009; 41(1): 158–61.
162. Lebkowska U, Malyszko J, Lebkowska A, Koc-Zorawska E, Lebkowski W, Malyszko JS, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin and cystatin C could predict renal outcome in patients undergoing kidney allograft transplantation: a prospective study. *Transplant proc.* 2009; 41(1): 154-7.
163. Yamanaka Y, Wilson EM, Rosenfeld RG, Oh Y. Inhibition of insulin receptor activation by insulin-like growth factor binding proteins. *J Biol Chem.* (1997) 272:30729–34.
164. Oh Y, Nagalla SR, Yamanaka Y, Kim HS, Wilson E, Rosenfeld RG. Synthesis and characterization of insulin-like growth factor-binding protein (IGFBP)-7. Recombinant human mac25 protein specifically binds IGF-I -II. *J Biol Chem.* (1996) 271:30322–5.
165. Akaogi K, Okabe Y, Sato J, Nagashima Y, Yasumitsu H, Sugahara K, et al. Specific accumulation of tumor-derived adhesion factor in tumor blood vessels and in capillary tube-like structures of cultured vascular endothelial cells. *Proc Natl Acad Sci USA.* (1996) 93:8384–9.
166. Degeorges A, Wang F, Frierson HF Jr, Seth A, Sikes RA. Distribution of IGFBP-rP1 in normal human tissues. *J Histochem Cytochem.* (2000) 48:747–54.

- 167.** Lopez-Bermejo A, Khosravi J, Corless CL, Krishna RG, Diamandi A, Bodani U, et al. Generation of anti-insulin-like growth factor-binding protein-related protein 1 (IGFBP-rP1/MAC25) monoclonal antibodies and immunoassay: quantification of IGFBP-rP1 in human serum and distribution in human fluids and tissues. *J Clin Endocrinol Metab.* (2003) 88:3401–8.
- 168.** Brew K, Dinakarpandian D, Nagase H. Tissue inhibitors of metalloproteinases: evolution, structure and function. *Biochim Biophys Acta.* 2000; 1477: 267–283.
- 169.** Chen WT. Membrane proteases: roles in tissue remodeling and tumour invasion. *Curr Opin Cell Biol*, 1992. 4(5): p. 802-9.
- 170.** DeClerck, YA, et al. Inhibition of invasion and metastasis in cells transfected with an inhibitor of metalloproteinases. *Cancer Res*, 1992. 52(3): p. 701-8.
- 171.** Emlet DR, Pastor-Soler N, Marciszyn A, Wen X, Gomez H, Humphries WH 4th, et al. Insulin-like growth factor binding protein 7 and tissue inhibitor of metalloproteinases-2: differential expression and secretion in human kidney tubule cells. *Am J Physiol Renal Physiol* 2017;312:F284–96.
- 172.** Ortega LM, Heung M. The use of cell cycle arrest biomarkers in the early detection of acute kidney injury. Is this the new renal troponin? *Nefrologia* 2018;38:361–7.
- 173.** Andrade L, Rodrigues CE, Gomes SA, Noronha IL. Acute kidney injury as a condition of renal senescence. *Cell Transplant* 2018;27:739–53.
- 174.** Shankland SJ. Cell cycle regulatory proteins in glomerular disease. *Kidney Int* 1999;56:1208–15.
- 175.** Ferenbach DA, Bonventre JV. Mechanisms of maladaptive repair after AKI leading to accelerated kidney ageing and CKD. *Nat Rev Nephrol* 2015;11:264–76.
- 176.** Wang W, Saad A, Herrmann SM, Eirin Massat A, McKusick MA, Misra S, et al. Changes in inflammatory biomarkers after renal revascularization in atherosclerotic renal artery stenosis. *Nephrol Dial Transplant* 2016;31:1437–43.

177. Kashani K, Al-Khafaji A, Ardiles T, Artigas A, Bagshaw SM, Bell M, et al. Discovery and validation of cell cycle arrest biomarkers in human acute kidney injury. *Crit Care* 2013;17:R25.
178. Yang L, Besschetnova TY, Brooks CR, Shah JV, Bonventre JV. Epithelial cell cycle arrest in G2/M mediates kidney fibrosis after injury. *Nat Med* 2010;16:535–43.
179. Yang J, Lim SY, Kim MG, Jung CW, Cho WY, Jo SK. Urinary tissue inhibitor of metalloproteinase and insulin-like growth factor-7 as early biomarkers of delayed graft function after kidney transplantation. *Transplant Proc* 2017;49:2050–4.
180. Burtis CA, Ashwood ER, Bruns DE. Tietz textbook of clinical chemistry and molecular diagnostics-e-book. Elsevier Health Sciences; 2012.p.145-163.
181. Benjamin O, Lappin SL. End-Stage Renal Disease. [Updated 2021 Sep 16]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499861/>
182. Türkiye 2019 Yılı Türkiye’de Nefroloji, Diyaliz Ve Transplantasyon Kayıt Sistemi Raporu. 2021.
https://nefroloji.org.tr/uploads/folders/file/registry_2019.pdf
183. OPTN Minority Affairs Committee: Educational Guidance on Patient Referral to Kidney Transplantation. 2015. Available at: <https://optn.transplant.hrsa.gov/resources/guidance/educationalguidance-on-patient-referral-to-kidney-transplantation/>. Accessed February 17, 2022.
184. Buron F, Hadj-Aissa A, Dubourg L, Morelon E, Steghens JP, Ducher M, et al. Estimating glomerular filtration rate in kidney transplant recipients: performance over time of four creatinine-based formulas. *Transplantation* 2011;92:1005e11.
185. Masson I, Flamant M, Maillard N, Rule AD, Vrtovsni F, Peraldi MN, et al. MDRD versus CKD-EPI equation to estimate glomerular filtration rate in kidney transplant recipients. *Transplantation* 2013;95:1211e7.
186. White C, Akbari A, Hussain N, Dinh L, Filler G, Lepage N, et al. Estimating glomerular filtration rate in kidney transplantation: a comparison

- between serum creatinine and cystatin C based methods. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:3763e70.
- 187.** Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF 3rd, Feldman HI, et al. CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med*, 2009; 150(9): 604-12.
 - 188.** Ramirez-Sandoval JC, Herrington W, Morales-Buenrostro LE. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin in kidney transplantation: a review. *Transplant Rev (Orlando)*. 2015;29(3):139–44.
 - 189.** Pajek J, Škoberne A, Šosterič K, et al. Non-inferiority of creatinine excretion rate to urinary L-FABP and NGAL as predictors of early renal allograft function. *BMC Nephrol* 2014 Jul 16;15:117.
 - 190.** Hall IE, Yarlagadda SG, Coca SG, et al. IL-18 and urinary NGAL predict dialysis and graft recovery after kidney transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2010;21:189–97.
 - 191.** Choi HM, Park KT, Lee JW, et al. Urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin predicts graft outcome up to 1 year after kidney transplantation. *Transplant Proc* 2013;45:122–8.
 - 192.** Fonseca I, Oliveira JC, Almeida M, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin in kidney transplantation is an early marker of graft dysfunction and is associated with one-year renal function. *J Transplant* 2013;2013:650123.
 - 193.** Hollmen ME, Kyllönen LE, Inkinen KA, Lalla ML, Salmela KT. Urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin is a marker of graft recovery after kidney transplantation. *Kidney Int* 2011;79:89–98.
 - 194.** Kohei J, Ishida H, Tanabe K, Tsuchiya K, Nitta K. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin is a sensitive biomarker for the early diagnosis of acute rejection after living-donor kidney transplantation. *Int Urol Nephrol*. 2013 Aug;45(4):1159-67.
 - 195.** Capelli I, Baraldi O, Comai G, et al. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin is a biomarker of delayed graft function after kidney transplantation. *Transplant Res Risk Manage* 2017; 9: 15.

- 196.** Kanter Berga J, Beltran Catalan S, Gavela Martinez E, Sancho Calabuig A, Pallardo ML. Urinary NGAL after kidney transplantation: Is it a good biomarker to assess delayed graft function? *Transplantation* 2013; 45: 1368.
- 197.** Lacquaniti A, Caccamo C, Salis P, et al. Delayed graft function and chronic allograft nephropathy: diagnostic and prognostic role of neutrophil gelatinase-associated lipocalin. *Biomarkers* 2016; 21: 371.
- 198.** Noto A, Cortegiani A, David A. Nephrocheck: should we consider urine osmolality? *Crit Care*. 2019;23(1):1–2.
- 199.** L’Acqua C, Sisillo E, Salvi L, Introcaso G, Biondi ML. Nephrocheck after cardiac surgery: does it play a role in daily practice? A sequel of “Nephrocheck results should be corrected for dilution.”. *Int J Artif Organs*. 2019;42(11):665–667.
- 200.** Hahn RG, Zdolsek J. Nephrocheck[®] results should be corrected for dilution. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2017 Feb;61(2):261-262.
- 201.** Schmitt FCF, Salgado E, Friebe J, et al. Cell cycle arrest and cell death correlate with the extent of ischaemia and reperfusion injury in patients following kidney transplantation – results of an observational pilot study. *Transpl Int*. 2018;31(7):751–760.