



ACIBADEM MEHMET ALİ AYDINLAR ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**BÖBREK TRANSPLANTASYONU SONRASI GREFT  
FONKSİYONUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ VE AKUT GREFT  
HASARINDA BİYOBELİRTEÇLERİN ROLÜ**

FURKAN TURAN  
YÜKSEK LİSANS TEZİ

BİYOKİMYA VE MOLEKÜLER BİYOLOJİ ANA BİLİM DALI

DANIŞMAN  
Prof. Dr. Meltem Kilercik

İSTANBUL-2023





ACIBADEM MEHMET ALİ AYDINLAR ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**BÖBREK TRANSPLANTASYONU SONRASI GREFT  
FONKSİYONUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ VE AKUT GREFT  
HASARINDA BİYOBELİRTEÇLERİN ROLÜ**

FURKAN TURAN  
YÜKSEK LİSANS TEZİ

BİYOKİMYA VE MOLEKÜLER BİYOLOJİ ANA BİLİM DALI

DANIŞMAN  
Prof. Dr. Meltem Kilercik

İSTANBUL-2023

Anabilim Dalı: Biyokimya ve Moleküler Biyoloji Anabilim Dalı  
Program: Biyokimya ve Moleküler Biyoloji Programı  
Tez Başlığı: Böbrek Transplantasyonu Sonrası Greft Fonksiyonunun Değerlendirilmesi ve Akut Greft Hasarında Biyobelirteçlerin Rolü  
Öğrencinin Adı-Soyadı: Furkan Turan  
Savunma Sınavı Tarihi: 12/07/2023

Bu tez çalışması jürimiz tarafından Yüksek Lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

Üye (Jüri Başkanı) Prof. Dr. Aysel Özpınar  
Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi

Üye (Tez Danışmanı) Prof. Dr. Meltem Kilercik  
Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi

Üye Prof. Dr. Soner Duman  
Ege Üniversitesi

## BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün aşamalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığı beyan ederim.

01.06.2023

Furkan Turan

## ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR

“Böbrek Transplantasyonu Sonrası Greft Fonksiyonunun Değerlendirilmesi ve Akut Greft Hasarında Biyobelirteçlerin Rolü” adlı tez çalışması, Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu Başkanlığı tarafından 2022/03-04 numaralı proje ile desteklenmiştir.

Tez çalışmalarım ve tüm yüksek lisans eğitim sürecimde bana danışmanlık yapan, her türlü konuda desteğini esirgemeyen, vizyonuma önderlik eden engin tecrübe bilgi ve birikimlerini benden esirgemeyen, çalışmalarımın her aşamasında bana yardımcı olan kıymetli tez danışmanım, değerli hocam Prof. Dr. Meltem Kilercik’e,

Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Biyokimya ve Moleküler Biyoloji Anabilim Dalı’nda sürdürdüğüm yüksek lisans eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, Biyokimya ve Moleküler Biyoloji Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Aysel Özpınar olmak üzere Anabilim Dalı’mızın çok değerli öğretim üyelerine,

Tezin hazırlanmasında her daim desteğini hissettiğim Prof. Dr. Soner Duman’a,

Tez çalışmasının örnek toplama aşamasında desteklerini esirgemeyen Acıbadem Bursa Hastanesi’nin değerli hekimleri Prof. Dr. Bülent Oktay ve Dr. Salih Gülten’e,

Yüksek Lisans eğitimim, seminer sunumlarım ve tez çalışmalarım sırasında her derdime çözüm bulan, her zaman yanımda olduğunu hissettiren ve birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum arkadaşım ve değerli ablam Zelal Zuhul Kaya’ya,

Yüksek Lisans eğitimimin deneysel çalışmaları sırasında deneyimlerini ve yardımlarını esirgemeyen değerli abim Uğur Bayraktaroğlu’na,

Beni bugünlere getiren, maddi ve manevi her desteği veren, üzerimde sonsuz emekleri olan kıymetli annem Kezban Yılmaz’a teşekkür ederim.

# İÇİNDEKİLER

BEYAN.....	iii
ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR.....	iv
İÇİNDEKİLER .....	v
KISALTMA VE SİMGELER LİSTESİ .....	viii
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	ix
TABLolar LİSTESİ.....	x
ÖZET.....	1
ABSTRACT .....	2
1 GİRİŞ VE AMAÇ .....	3
2 GENEL BİLGİLER.....	6
2.1. Böbreğin Anatomisi .....	6
2.2. Nefronun Yapısı ve İşlevleri.....	8
2.2.1. Nefronun yapısı .....	8
2.2.2. Nefronun işlevleri.....	11
2.3. Böbreklerin Fonksiyonları .....	12
2.3.1. Böbrek fonksiyonlarının ölçümü .....	13
2.4. Böbrek Yetmezliği.....	16
2.4.1. Akut böbrek yetmezliği.....	17
2.4.2. Kronik böbrek yetmezliği.....	18
2.5.1. Tarihçesi.....	25
2.5.2. Alıcının değerlendirilmesi .....	26
2.5.3. Donör seçimi .....	28
2.5.4. İmmünolojik değerlendirme .....	29
2.5.5. Rejeksiyon.....	31

<b>2.6. Renal Transplant Alıcılarında Greft Fonksiyonunun Değerlendirilmesi....</b>	<b>39</b>
<b>2.7.1. NGAL .....</b>	<b>40</b>
<b>2.7.2. Sodyum.....</b>	<b>41</b>
<b>2.7.3. Potasyum.....</b>	<b>42</b>
<b>2.7.3. Üre .....</b>	<b>43</b>
<b>2.7.4. Ürik Asit.....</b>	<b>43</b>
<b>2.7.5. Kreatinin .....</b>	<b>44</b>
<b>2.7.6. eGFR .....</b>	<b>44</b>
<b>2.7.7. Gamma glutamil transferaz (GGT).....</b>	<b>45</b>
<b>2.7.8. Trehalaz .....</b>	<b>45</b>
<b>2.7.9. Glukoz .....</b>	<b>46</b>
<b>2.7.10. Klor.....</b>	<b>46</b>
<b>2.7.11. Kalsiyum .....</b>	<b>47</b>
<b>2.7.12. Fosfor.....</b>	<b>48</b>
<b>3. GEREÇ VE YÖNTEM.....</b>	<b>49</b>
<b>3.1. Araştırma Grubu .....</b>	<b>49</b>
<b>3.2. Örneklerin Toplanması ve Depolanması .....</b>	<b>50</b>
<b>3.3. Örneklerin ELISA ve Fotometrik Yöntemlerle Çalışılması.....</b>	<b>50</b>
<b>3.3.1. NGAL düzeyinin belirlenmesi.....</b>	<b>52</b>
<b>3.3.2. Kreatinin düzeyinin belirlenmesi .....</b>	<b>54</b>
<b>3.3.3. Trehalaz enzim aktivitesinin ölçülmesi .....</b>	<b>54</b>
<b>3.3.4. Gamma-glutamil transferaz (GGT) ölçümü.....</b>	<b>55</b>
<b>3.3.5. Glukoz ölçümü.....</b>	<b>56</b>
<b>3.3.6. Üre ölçümü.....</b>	<b>56</b>
<b>3.3.7. Ürik Asit ölçümü .....</b>	<b>57</b>
<b>3.3.7. Kalsiyum ölçümü.....</b>	<b>57</b>
<b>3.3.8. İnorganik fosfor ölçümü .....</b>	<b>58</b>
<b>3.4. İstatistiksel Analizler .....</b>	<b>59</b>
<b>4 BULGULAR.....</b>	<b>60</b>
<b>5 TARTIŞMA .....</b>	<b>75</b>

<b>6 SONUÇ</b> .....	<b>80</b>
<b>7 KAYNAKLAR</b> .....	<b>82</b>
<b>8 EKLER</b> .....	<b>95</b>
<b>9 ÖZGEÇMİŞ</b> .....	<b>98</b>



## KISALTMA VE SİMGELER LİSTESİ

<b>ABY</b>	Akut Böbrek Yetmezliği
<b>ABH</b>	Akut Böbrek Hasarı
<b>ADH</b>	Anti Diüretik Hormon
<b>Da</b>	Dalton
<b>DKT</b>	Distal Kıvrımlı Tüp
<b>ELISA</b>	Enzyme Linked Immunsorbent Assay
<b>GFR</b>	Glomerular Filtration Rate
<b>GGT</b>	Gamma Glutamyl Transferase
<b>GSH</b>	Glutathione
<b>HLA</b>	Human Leukocyte Antigen
<b>KBY</b>	Kronik Böbrek Yetmezliği
<b>KBH</b>	Kronik Böbrek Hasarı
<b>MHC</b>	Major Histocompatibility Complex
<b>NGAL</b>	Neutrophyl Gelatinase Associated Lipocalin
<b>PKT</b>	Proksimal Kıvrımlı Tüp
<b>PRA</b>	Panel Reaktif Antikor

## ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Böbreğin anatomik yapıları (9).....	7
Şekil 2. Böbreğin anatomik pozisyonu (11).....	8
Şekil 3. Nefronun yapısı (14).....	11
Şekil 4. Kronik Böbrek Yetmezliğinin GFR ve Albüminüriye Göre Sınıflandırılması.....	19
Şekil 5. Türkiye’de yapılan böbrek nakli sayılarının yıllara göre dağılımı (64).....	26
Şekil 7. Hasta grubunda günlere göre serum biyobelirteçleri arasındaki ilişki.....	70
Şekil 8. Hasta grubunda günlere göre idrar biyobelirteçleri arasındaki ilişki.....	71

## TABLolar LİSTESİ

Tablo 1. Böbrek nakli mutlak ve rölatif kontrendikasyonları (65) .....	27
Tablo 2. Rejeksiyon için risk oluşturan durumlar .....	32
Tablo 3. Kronik allogeft nefropatisi için risk faktörleri .....	39
Tablo 4. Gruplara göre cinsiyet dağılımı .....	60
Tablo 5. Gruplara yaş ortalaması .....	60
Tablo 6. Hasta grubunda günlere göre serum NGAL ortalamaları .....	61
Tablo 7. Hasta grubunda günlere göre idrar NGAL ortalamaları .....	61
Tablo 8. Hasta grubunda günlere göre serum kreatinin ortalamaları .....	62
Tablo 9. Hasta grubunda günlere göre serum eGFR ortalamaları .....	62
Tablo 10. Hasta grubunda günlere göre serum GGT ortalamaları .....	63
Tablo 11. Hasta grubunda günlere göre idrar GGT ortalamaları .....	63
Tablo 12. Hasta grubunda günlere göre idrar trehalaz ortalamaları .....	64
Tablo 13. Hasta grubunda günlere göre serum glukoz ortalamaları .....	64
Tablo 14. Hasta grubunda günlere göre idrarda glukoz saptanma oranları .....	65
Tablo 15. Hasta grubunda günlere göre idrar üre ortalamaları .....	65
Tablo 16. Hasta grubunda günlere göre idrar ürik asit ortalamaları .....	66
Tablo 17. Hasta grubunda günlere göre sodyum ortalamaları .....	66
Tablo 18. Hasta grubunda günlere göre potasyum ortalamaları .....	67
Tablo 19. Hasta grubunda günlere göre klor ortalamaları .....	67
Tablo 20. Hasta grubunda günlere göre kalsiyum ortalamaları .....	68
Tablo 21. Hasta grubunda günlere göre inorganik fosfor ortalamaları .....	68
Tablo 22. Hasta grubunda parametrelerin genel ortalamaları .....	69

Tablo 23. Hasta grubunda günlere göre serum GGT, NGAL, Kreatinin ve eGFR arasındaki ilişki .....	69
Tablo 24. Hasta grubunda günlere göre idrar GGT, NGAL, Kreatinin ve Trehalaz aktivitesi arasındaki ilişki.....	70
Tablo 25. Hasta grubunda günlere göre serumdaki parametreler arasındaki ilişki....	72
Tablo 26. Hasta grubunda günlere göre serumda ki parametreler arasında ki ilişki (devam) .....	73
Tablo 27. Gruplara göre parametrelerin karşılaştırılması .....	74



## ÖZET

### **Böbrek Transplantasyonu Sonrası Greft Fonksiyonunun Değerlendirilmesi ve Akut Greft Hasarında Biyobelirteçlerin Rolü**

Bu çalışmada böbrek transplantasyonu sonrası greft fonksiyonunun değerlendirilmesi ve akut greft hasarında biyobelirteçlerin rolünün belirlenmesi amaçlanmıştır. Çalışmamıza 8'i kontrol, 25 hasta olmak üzere toplam 33 kişi dahil edilmiştir. Kontrol grubundakilerin 4'ü (%50) erkek, 4'ü (%50) kadın iken hasta grubundakilerin 9'u (%36) kadın, 16'sı (%64) ise erkekti. Serum kreatinin konsantrasyonu kademeli olarak  $3.11 \pm 1.71$ 'den  $1.74 \pm 0.94$  mg/dL' ye düştüğü, eGFR  $31.6 \pm 26.3$ 'den  $52.4 \pm 28.8$  mL/dk/1.73m<sup>2</sup>'ye yükseldiği görülmüştür. NGAL serum konsantrasyonu  $251.1 \pm 69.7$ 'den  $189.8 \pm 146.3$  ng/mL'ye düşerken serum kreatinin düzeyleri ile arasında ilk iki gün anlamlı korelasyonu vardı. İdrar NGAL konsantrasyonları  $89.3 \pm 81.3$  den  $82.6 \pm 79.8$  ng/mL'ye düşerken serum kreatinin düzeyleriyle olan korelasyonu anlamlı değildi. Serum GGT düzeyi  $25.20 \pm 19.9$ 'den  $34.44 \pm 22.61$  IU/L'ye yükselmiş serum kreatinin düzeyleri ile anlamlı korelasyon göstermemiştir. İdrar GGT düzeyleri ilk 3 gün  $23.88 \pm 14.8$ 'den  $31.84 \pm 30.25$  IU/L'ye yükselmiş ardından diğer iki günde düşüşe geçerek ve  $21.52 \pm 14.66$  IU/L'ye ulaşmış, yalnızca dördüncü gün serum kreatinini ile anlamlı korelasyon göstermiştir. İdrar Trehalaz aktivitesi  $72.2 \pm 61.9$ 'dan  $54.1 \pm 38.5$  U/L'ye düşmüş, yalnızca ilk gün serum kreatinin düzeyleri ile anlamlı korelasyon göstermiştir. Serum üre ve ürik asit düzeyi ilk 3 günde  $91.64 \pm 55.32$  ve  $4.58 \pm 1.48$  den  $81.84 \pm 48.22$  ve  $4.56 \pm 1.63$  mg/dL'ye düşmüş daha sonraki iki günde  $92.76 \pm 49.52$  ve  $4.87 \pm 1.91$  mg/dL' ye yükselmiştir. Serum fosfor düzeyi  $5.55 \pm 1.36$ 'dan  $2.62 \pm 2.0$  mg/dL'ye kademeli olarak düşmüştür. Serum üre, ürik asit ve fosfor düzeylerinin serum kreatinin ve eGFR ile güçlü korelasyonu gösterilmiştir.

**Anahtar Sözcükler:** Akut böbrek hasarı, Böbrek yetmezliği, Böbrek transplantasyonu, Biyobelirteç, Fotometri.

## ABSTRACT

### **Evaluation of Graft Function After Renal Transplantation and The Role of Biomarkers in Acute Graft Damage**

In this study, it was aimed to evaluate the graft function after kidney transplantation and to determine the role of biomarkers in acute graft injury. A total of 33 people, 8 of whom were controls and 25 patients, were included in our study. While 4 (50%) of the control group were male and 4 (50%) were female, 9 (36%) of the patients in the patient group were female and 16 (64%) were male. It was observed that serum creatinine concentration gradually decreased from  $3.11 \pm 1.71$  to  $1.74 \pm 0.94$  mg/dL, and eGFR increased from  $31.6 \pm 26.3$  to  $52.4 \pm 28.8$  mL/min/1.73m<sup>2</sup>. While NGAL serum concentration decreased from  $251.1 \pm 69.7$  to  $189.8 \pm 146.3$  ng/mL, there was a significant correlation with serum creatinine levels in the first two days. Urine NGAL concentrations decreased from  $89.3 \pm 81.3$  to  $82.6 \pm 79.8$  ng/mL, while correlation with serum creatinine levels was not significant. Serum GGT level did not show any significant correlation with serum creatinine levels increased from  $25.20 \pm 19.9$  to  $34.44 \pm 22.61$  IU/L. Urine GGT levels increased from  $23.88 \pm 14.8$  to  $31.84 \pm 30.25$  IU/L in the first 3 days, then decreased and reached  $21.52 \pm 14.66$  IU/L in the next two days, only showing a significant correlation with serum creatinine on the fourth day. Urine Trehalase activity decreased from  $72.2 \pm 61.9$  to  $54.1 \pm 38.5$  U/L, only showing significant correlation with serum creatinine levels on the first day. Serum urea and uric acid levels decreased from  $91.64 \pm 55.32$  and  $4.58 \pm 1.48$  to  $81.84 \pm 48.22$  and  $4.56 \pm 1.63$  mg/dL in the first 3 days and increased to  $92.76 \pm 49.52$  and  $4.87 \pm 1.91$  mg/dL in the next two days. The serum phosphorus level gradually decreased from  $5.55 \pm 1.36$  to  $2.62 \pm 2.0$  mg/dL. Strong correlations of serum urea, uric acid and phosphorus levels with serum creatinine and eGFR have been demonstrated.

**Keywords:** Acute kidney injury, Kidney failure, Kidney transplantation, Biomarker, Photometry.

# 1 GİRİŞ VE AMAÇ

Dünya genelinde olduğu kadar Türkiye’de en önemli ve yaygın sağlık sorunlarından birisi de kronik böbrek yetersizliğidir (KBY). Yaşam kalitesini negatif yönde etkilemesinin yanı sıra kişide ve ailesinde ekonomik, sosyal ve psikolojik problemlere de neden olan son derece ciddi bir sağlık sorunudur. Son dönem böbrek yetmezliğinin tedavisinde kullanılan en etkin yöntem böbrek transplantasyonudur. Hastalara diyaliz uygulamalarına kıyasla çok daha iyi bir yaşam kalitesi ve daha uzun bir ömür şansı sağlamaktadır (1,2). Böbrek transplantasyonunun gerçekleştirildiği merkezlerin sayısının artması, daha etkili immünsupresör ilaçların bulunması ve genel popülasyonun yaşam süresinin artması, daha yaşlı veya önemli eşlik eden hastalıkları bulanan hastalara da nakil yapılması durumunu ortaya çıkarmıştır. Bu da hastalarda komplikasyonların görülme olasılığını artırmıştır (3-6). Bir organ transplantasyonunda alıcı immün sistemince grefte verilen immünolojik yanıt olan akut rejeksiyonun diğer adıyla akut böbrek hasarının erken tanınmasını sağlayacak olan klinik parametrelerin bulunması greftin ve hastanın korunması açısından son derece önemlidir. İlk renal allogreftin kadavra donörlerinde 1 yıllık yaşam süresi %86 iken canlı donörlerde ise %92’dir. Renal allogreftin yaşam süresinde azalmaya yol açan faktörler arasında donör tipi, transplantasyon sayısı, panel reaktif antikor (PRA) oranının %50’den fazla olduğu geçmiş sensitizasyonlar, gecikmiş greft disfonksiyonu, donör yaşı (<5, >60 yaş), rejeksiyon sayısı, HLA uyumsuzluğunun düzeyi, taburcu olma esnasında allogreft disfonksiyonun olması (kreatinin düzeyi 2 mg/dl nin üzerinde) gibi durumlar gecikmiş greft disfonksiyonuna neden olan faktörlerdir (1).

Semptomatik olamayan kreatinin yüksekliğinden oligoanürik böbrek yetersizliğine dek değişmekte olan akut rejeksiyon tanısında tahmini glomerüler filtrasyon hızı (eGFR), bilinen ya da şüphelenilen böbrek hastalığı olan bireylerin değerlendirilmesinde kullanılan en önemli ve yaygın olarak kabul edilen araçtır. Buna akut böbrek hasarı dahildir (2).

Kreatinin (113-Da), kastaki kreatin fosfatın parçalanma ürünüdür ve genellikle vücut tarafından oldukça sabit bir oranda üretilir, glomerüler membrandan serbestçe süzülür ve neredeyse tamamen böbrek yoluyla atılır. Hesaplanan kreatinin klirensi,

eGFR olarak kullanılabilir. Serum kreatinin ölçümü, böbrek fonksiyonunun tahmini için en sık kullanılan belirteçtir. Fakat yüksek proteinli bir diyetin tüketilmesi, potansiyel olarak serum kreatininde (%20) artışlara yol açar. Artan kas kütlesi de serum kreatinini artırır (3). Son çalışmalar, serum kreatinin seviyeleri ve radyonüklid böbrek taramaları kullanarak böbrek fonksiyonunu değerlendirmiştir (4,5). Normal çalışan iki böbreği olan tek taraflı böbrek ameliyatı geçiren hastalarda, serum kreatinin düzeylerinin uygulanmasıyla genel böbrek fonksiyonunun değerlendirilmesi sınırlı bir değere sahiptir, çünkü kreatinin düzeyleri normal kontralateral böbreğin telafisi nedeniyle genellikle değişmeden kalır. Bu nedenle, serum kreatinin, bir hastanın ameliyat sonrası böbrek fonksiyonunu güvenilir bir şekilde ölçmek için çok kaba bir ölçüdür. Serum kreatinin, kas/vücut kütlesini hesaba katmaz ve katabolik hız ve diyetteki değişikliklerden etkilenebilir. Çalışmamız böbrek fonksiyonundaki değişiklikleri daha doğru bir şekilde yansıtmak için kreatinin klirensini kullandı. Robert ve meslektaşları, CrCl'yi belirlemek için IBW ile birlikte Cockcroft-Gault denkleminin kullanılmasının, gerçek vücut ağırlığı ile Cockcroft-Gault gibi diğer tahmin yöntemlerine göre böbrek fonksiyonunu değerlendirmek için daha duyarlı bir belirteç olduğunu gösterdiler (6). Bu nedenle bu çalışma akut böbrek hasarı olan, kreatinin ve eGFR'nin akut böbrek hasarında nasıl bir rol oynadığını incelemek amacı ile serum kreatinin ölçümleri araştırılması ve diğer biyobelirteçler ile nasıl bir korelasyona sahip olduğunun gösterilmesi amaçlanmıştır.

Nötrofil jelatinaz ile ilişkili lipokalin (NGAL), enflamasyon ve iskemiye yanıt olarak renal tübüller, karaciğer hepatositleri, endotelial ve düz kas hücreleri gibi hücrelerden hızla salınan lipokalin süper ailesinin bir üyesi olan küçük 25 kDa glikoproteindir (7,8). Nötrofil granüllerinin bir bileşeni olarak tanımlanan NGAL, hücre içi demir depolarını tüketerek bakteriyel büyümeyi engeller. NGAL'in eritroid progenitör hücreler de dahil olmak üzere birincil kemik iliği hücrelerinin apoptozunu indüklediği ve eritroid hücre üretimini inhibe ederek anemiye yol açtığı da gösterilmiştir (7,8). Önceki çalışma, kronik hemodiyaliz hastalarında demir eksikliği anemisi ile serum NGAL düzeyi arasındaki ilişkiyi göstermiştir. Bugüne dek sürdürülen çalışmalarda akut böbrek hasarından sonra renal tübül hasarı değerlendirmek için NGAL proteininin serum ve idrarda rahatlıkla ölçülebildiği belirtilmiştir. (8). Renal tübül hasarında, normalde glomerüllerden süzülüp proksimal

tübülden geri emilen NGAL'in geri emilimi azalır, ayrıca idrar NGAL seviyeleri ve ekspresyonunun artmasıyla serum NGAL seviyelerinde artış olmaktadır (9). Akut böbrek hasarında doku hipoksisine bağlı renal tübüllerde hasarı değerlendirmek için serum NGAL'in biyobelirteç olarak kullanımı konusunda ve idrarda NGAL varlığı ile ilgili sınırlı çalışmalar mevcut. Bu nedenle bu çalışma akut böbrek hasarı olan NGAL'in akut böbrek hasarında nasıl bir rol oynadığını incelemek amacı ile serum ve idrar NGAL düzeyleri ölçürek araştırılması amaçlanmıştır.

Trehalaz, 75 kDa moleküler ağırlığa sahip bir enzimdir ve proksimal renal tübülde eksprese edilir. Trehalaz, esas olarak böceklerde, mantarlarda ve bitkilerde bulunan bir disakkarit olan trehalozu iki glikoz molekülüne hidrolize eder (7). Trehalaz, bir substrat olarak trehaloza özgüdür. Proksimal tübüler fırça kenarlarının zarında lokalizedir. Proksimal tübüle özgülüğü ve tek bir substrata afinitesi nedeniyle, üriner trehalaz tübüler hasarı saptamak için yararlı bir biyobelirteç olabilir (7). Yapılan bu çalışmalar doğrultusunda NGAL ve Trehalaz proteinleri ile ilgili ELISA ve fotometri yöntemi kullanılarak gecikmiş greft disfonksiyonunda biyokimyasal belirteçler ile ilgili çalışma yapılmamıştır. Bu bilgilerle çalışmamızda ELISA kullanılarak serum idrarda biyobelirteçlerin elde edilen absorbans verileri ile derişimleri hesaplanarak greftte oluşabilecek hasarı öncesinden tespit ederek gerekli müdahale yapılacaktır.

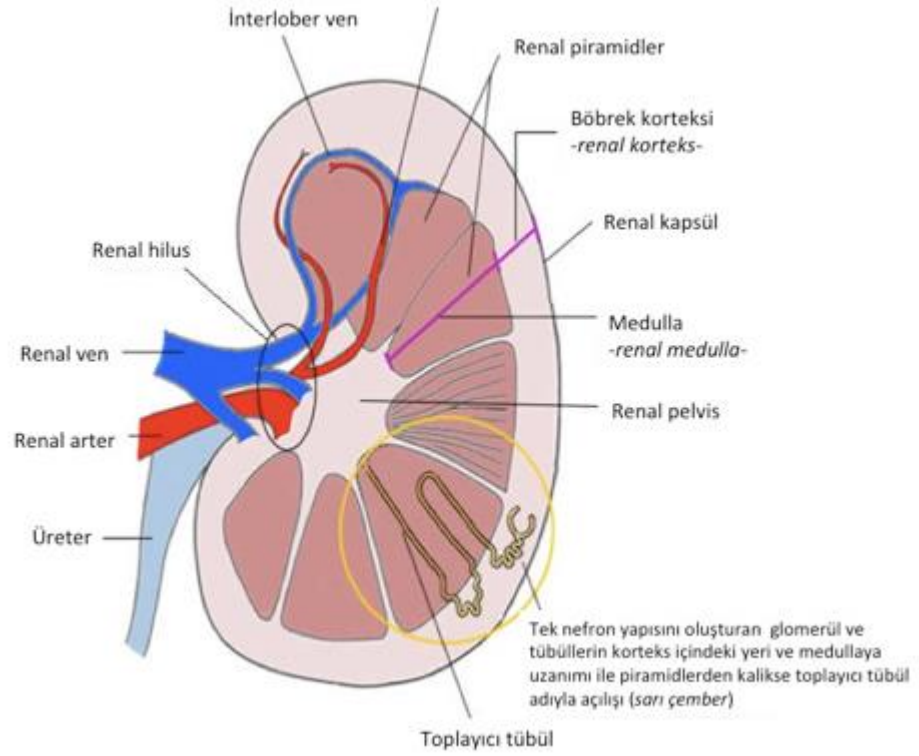
## 2 GENEL BİLGİLER

### 2.1. Böbreğin Anatomisi

Böbrekler karnın arka kısmında, omurganın iki yanında yer alan periton dışı organlardır. Böbrekleri örten fibröz kapsülün altında dış kısımda glomerülleri kapsayan korteks, iç kısımda medulla yer alır. Böbreğin medullasında böbrek piramidleri olarak adlandırılan koni şeklinde çok sayıda doku oluşumları bulunur. Piramidlerin tabanı korteks ile medullar arasındaki sınırdan başlar ve papillada son bulur. Papillalar böbrek pelvisine açılır.

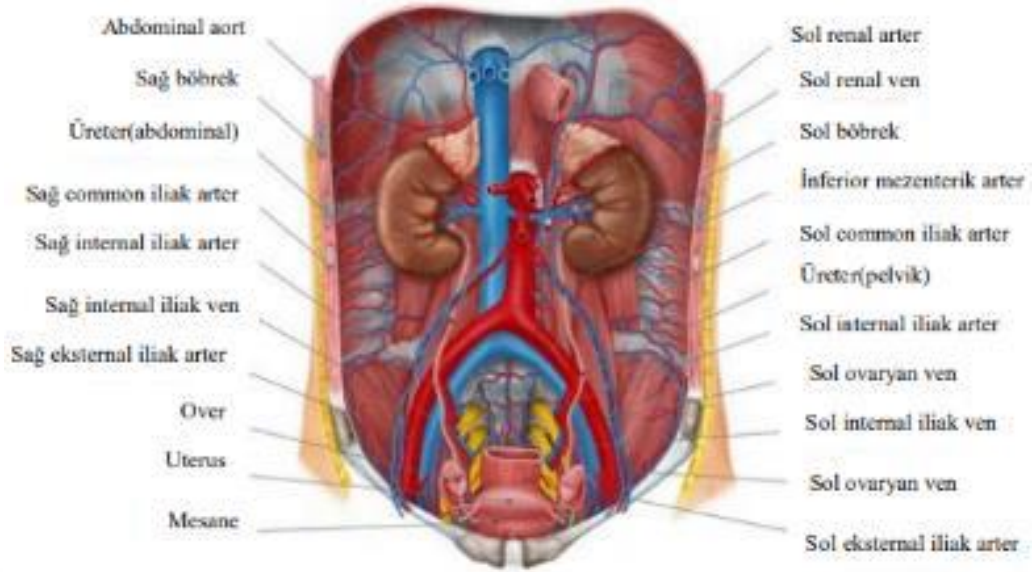
Böbreklerin temel fonksiyonel birimi nefrondur. Her iki böbrekte yaklaşık iki milyon nefron bulunmaktadır. Nefron iki ana bölümden meydana gelmektedir: Kandan büyük miktarda sıvının filtre olduğu glomerül (Glomerüler kapiller) ve filtre edilen sıvının idrara dönüştüğü uzun bir tubulus.

Nefronun başlangıcı olan glomerül afferent ve daha küçük olan efferent arteriollerden meydana gelir. Glomerül kapillerleri epitel hücreleriyle örtülmüş ve tüm glomerül “Bowman Kapsülü” ile sarılmıştır. Kapillerden süzülen sıvı önce Bowman kapsülüne, daha sonra kortekste bulunan proksimal tubulus’a, oradan da medullada bulunan Henle kulpuna akar. Henle kulpu inen ve ikinci yarısı daha kalın olan çıkan kollardan oluşur. Henle kulpunun çıkan kolunun kalın kısmı kortekse yeniden girerek distal kıvrımlı tubulusu oluşturur. İki veya daha fazla distal tubulusun birleşmesiyle oluşan toplayıcı kanalların çapları giderek genişler. Filtre olan sıvı toplayıcı kanalların sonunda bulunan papilla aracılığıyla böbrek pelvisine boşalır. Distal tubulusun başlangıcında macula densa adını taşıyan ve nefron fonksiyonlarının kontrolünde önemli rol oynayan hücre topluluğu bulunur. Macula densa afferent arteriole ait bir grup hücre olan jukstaglomerüler hücreler ile beraber jukstaglomerüler cisimciği oluştururlar. Bu cisimcikten kan basıncı değişikliklerine yanıt olarak renin salgılanır (9-11).



Şekil 1. Böbreğin anatomik yapıları (9)

Böbrek toplayıcı sistemi majör ve minör kaliklerden oluşur. Bu kaliksler renal pelvise dökülür, renal pelvis üreteropelvik bileşkede incelerek üreter olarak devam eder. Üreter renal pelvis ile mesane arasında uzanın gösteren, psoas kasının anteriorunda seyreden müsküler yapıdır. Üreter proksimal kısmı aort ve renal arterin medial dalları ile iliak bifurkasyondan sonra olan kısmı lateral iliak arter dallarıyla beslenir (Şekil 2).



Şekil 2. Böbreğin anatomik pozisyonu (11).

## 2.2. Nefronun Yapısı ve İşlevleri

### 2.2.1. Nefronun yapısı

Renal korpüskül ile renal tübülden meydana gelen mikroskobik yapılar olan nefronlar böbreklerde temel yapısal ve fonksiyonel birimdir. Yunanca “böbrek” manasına gelmekte olan “nefros” kelimesinden gelmektedir. İnsan böbreğinde milyonlarca nefron bulunmaktadır. Memelilerde nefron 30-35 arasında uzunluktaki tüp benzeri yapılar olup tüpün bir ucunda kapanan, katlanan ve Bowman Kapsülü ya da renal korpüsküler kapsül olarak da adlandırılan, glomerülüs adı verilen mikroskobik bir kan damarı kümesini çevrelemekte olan, çift zarlı, kupa benzeri bir yapı şeklinde genişlemektedir. Glomerülüs ile beraber renal korpüskülü oluşturmaktadır (12,13).

Nefronun yapısı iki ana bölümden oluşur:

1. Renal tübül
2. Renal corpuscle

**Renal tübül:** Glomerulus'tan çıkan uzun ve kıvrımlı bir yapı olan renal tübül fonksiyonuna bağlı olarak üç temel bölüme ayrılabilir:

- Birinci bölüm glomerulus'a yakınlığından ötürü proksimal kıvrımlı tübül (PKT) olarak adlandırılan bölüm olup renal kortekste kalmaktadır.
- İkinci bölüm renal medulladan geçmekte olan bir ilmek oluşturduğundan Henle kulpu ya da nefritik ilmek olarak adlandırılan bölümdür.
- Üçüncü bölüm de renal korteksle sınırlı olan distal kıvrık tübüldür.

Glomerulustaki kılcal damarlar Bowman kapsülüyle çevrili olup bu yapı da PKT olarak adlandırılan ve oldukça sarmal tübüller meydana getirecek şekilde uzanmaktadır. PKT sırasıyla toplama kanalına açılmakta olan DKT'ye yükselen Henle halkasını oluşturmaya devam etmektedir.

Tübüllerin temel fonksiyonu geri emilim olup bu işlem aktif ya da pasif taşıma yolu ile gerçekleşebilir. Aynı zamanda tübüllerden salgılanmakta olan salgılar vücutta elektrolit dengesinde değişikliğe neden olmadan idrar oluşumuna katkıda bulunur.

**Proksimal kıvrımlı tübül (PKT):** Renal arter tarafından getirilen kan glomerulus tarafından filtre edilir ve daha sonra PKT'ye geçer. Maksimum yeniden emilim, nefronun PKT'sinde gerçekleşir. PKT, glikoz, proteinler, amino asitler, elektrolitlerin büyük bir kısmı ve su gibi temel maddelerin yeniden emiliminin gerçekleştiği renal tübül bölgesidir. Yeniden emilim için yüzey alanı, içlerindeki basit küboidal epitelin astarlanmasıyla kolaylaştırılır. Yeniden emilim, enerji pahasına gerçekleşir, yani süreç aktiftir. PKT seçici olarak hidrojen, amonyak ve potasyum gibi iyonları süzüntüye salgılar ve ondan  $\text{HCO}_3^-$ 'ü emer. Böylece PKT, vücut sıvılarının elektrolit ve asit-baz dengesini korur.

**Henle kulpu:** Henle kulpunun inen ve çıkan bir kolu vardır. Aynı döngünün parçaları olan hem inen hem de çıkan kollar farklı geçirgenlik gösterir. İnen uzuv su geçirgen ancak elektrolit geçirimsizken, çıkan uzuv elektrolit geçirgen ancak su geçirimsizdir. Elektrolitler Henle'nin yükselen döngüsünde yeniden emildiğinden,

süzüntü çıkan kola doğru hareket ettikçe seyrelir. Ancak bu segmentte geri emilim sınırlıdır.

**Distal kıvrımlı tübül (DKT):** Nefronun son kısmı olan DKT, medüller piramitleri hizalayan toplama kanallarına bağlanır ve içeriğini boşaltır. Toplayıcı kanallar, birden fazla nefrondan içerikleri toplar ve renal medullanın papillalarına girerken birleşirler.

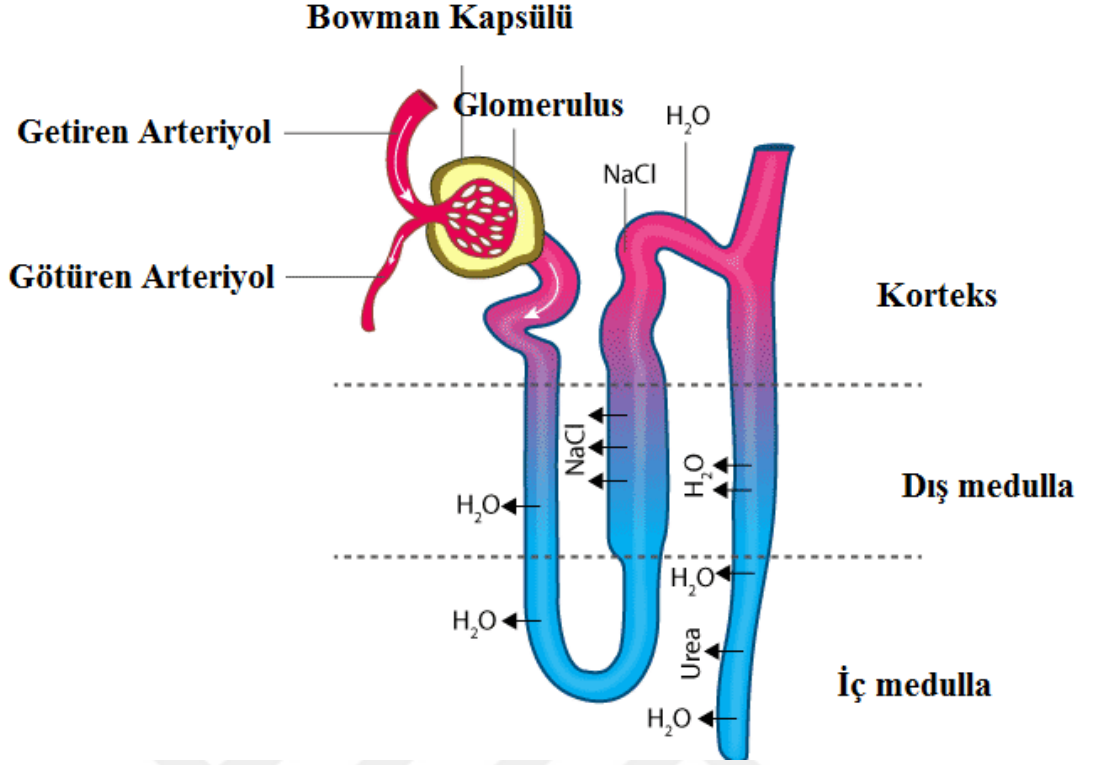
PKT'ye benzer şekilde DKT, süzüntüden  $\text{HCO}_3^-$ 'ü yeniden emerken, süzüntü içine hidrojen, potasyum ve  $\text{NH}_3$  gibi iyonları da salgılar. DKT'de sodyum iyonlarının ve suyun koşullu yeniden emilimi gerçekleşir. Böylece kan hücrelerinde pH ve sodyum-potasyum seviyesini korur.

**Toplama kanalı:** Toplama kanalı, kanın elektrolit dengesini korumak için  $\text{H}^+$  ve  $\text{K}^+$  iyonlarının salgılandığı uzun, düz bir tüptür. Bu aynı zamanda, konsantrite idrar üretmek için suyun maksimum yeniden emiliminin gerçekleştiği bölgedir.

**Renal corpuscle:** Bowman kapsülüyle çevrili olan bir glomerulustan meydana gelmektedir. Glomerulus afferent bir arteriolden doğup efferent bir arteriole boşalmaktadır. Efferent arteriolün daha küçük olan çapı glomerulusta yüksek kan basıncının korunmasına katkıda bulunmaktadır.

Bowman'ın kapsülü üç katmana ayrılmıştır:

1. Dış Pariyetal tabaka: 12 nm çapında çok küçük gözeneklere sahip epitel hücrelerinden oluşur.
2. Orta Bazal membran: Bu tabaka seçici geçirgendir.
3. İç Visseral Katman: Podosit adı verilen ve podosel adı verilen parmak benzeri çıkıntılar taşıyan büyük çekirdekli hücrelerden oluşur.



Şekil 3. Nefronun yapısı (14).

### 2.2.2. Nefronun işlevleri

Nefronun primer fonksiyonu katı atıklar ile fazla su da dahil diğer bütün atıkları kandan uzaklaştırıp kanı idrara dönüştürmek ve çoğu maddenin yeniden emilimini sağlayarak atılmasını temin etmektir (9,10,15,16).

Kan glomeruldan yüksek basınç ile geçişi esnasında küçük moleküller glomerular kapsüllere taşınarak bir dizi sarmal tübülün içerisinde geçmektedir (9,10,15,16). Her bir tübüldeki hücreler ultrafiltrat adı verilen glukoz, su ve diğer yararlı moleküller haricindeki molekülleri emmektedir. Ultrafiltratlar tübüllerden aşağı yönlü hareket ettikçe gittikçe daha çok hipertonic hale gelmektedir. Bu durum da nefronlardan çıkış öncesinde ultrafiltrattan çok daha fazla suyun ekstrakte edilmesi ile neticelenmektedir (9,10,15,16).

Nefronu çevrelemekte olan kan, toksinler ve diğer atık maddelerden arındırılmış bir şekilde kan damarları aracılığı ile tekrar vücuda dönmektedir. Elde edilen

ultrafiltrat toplama kanalı vasıtasıyla mesaneye inmekte olan idrar olup burada depolanıp üretra yolu ile salınmaktadır (9,10,15,16).

### 2.3. Böbreklerin Fonksiyonları

Böbreğin işlevlerinin çoğu, nefronda yer alan nispeten basit filtrasyon, yeniden emilim ve sekresyon mekanizmalarıyla gerçekleştirilir. Renal korpüskülde gerçekleşen filtrasyon, hücrelerin ve büyük proteinlerin kandan filtre edilerek sonunda idrar haline gelen bir ultrafiltrat oluşturma işlemidir. Böbrek günde 180 litre süzüntü üretirken, büyük bir yüzdeyi geri emerek yalnızca yaklaşık 2 litre idrar oluşmasına izin verir. Geri emilim, moleküllerin bu ultrafiltrattan kana taşınmasıdır. Salgı, moleküllerin kandan idrara ters yönde taşındığı ters işlemidir (17,18).

**Atıkların atılması:** Böbrekler, metabolizma tarafından üretilen çeşitli atık ürünleri dışarı atar. Bunlar, protein katabolizmasından "üre" adı verilen azotlu atıkların yanı sıra nükleik asit metabolizmasından ürik asit içerir. İdrar oluşumu da böbreğin işlevidir (17,18).

**Asit dengesi:** Böbrekler ve akciğerler pH'nin nispeten sabit değerde tutulması manasına gelmekte olan asit-baz dengesini sağlayan organlardır. Akciğerler karbondioksit konsantrasyonu düzenlemek suretiyle bu dengeye katkıda bulunurken böbrekler ise idrarda bikarbonatı tekrar emerek ve idrara hidrojen iyonları vererek bu dengeyi sağlamaktadır (17,18).

**Osmolalite:** Plazma ozmolalitesinde meydana gelen önemli bir artış arka hipofiz beziyle direkt olarak iletişim halindeki hipotalamus tarafından tespit edilmektedir. Osmolalitede meydana gelen artış hipotalamustan antidüretik hormon (ADH) salgılanmasını başlatarak böbrek tarafından suyun tekrar emilimini ve idrar konsantrasyonunun da artmasını sağlar. Plazma ozmolalitesinin normal düzeyine döndürülmesi için iki faktör birlikte çalışmaktadır. ADH, aquaporinleri zara aktaran toplama kanalındaki ana hücrelere bağlanır, suyun normalde geçirimsiz olan zardan çıkmasına ve vasa recta tarafından vücuda yeniden emilmesine izin vererek vücudun plazma hacmini artırır. Hiperozmotik bir medulla oluşturan ve dolayısıyla vücut plazma hacmini artıran iki sistem vardır: Üre geri dönüşümü ve 'tek etki'. Üre

genellikle böbreklerden atık ürün olarak atılır. Ancak plazma kan hacmi düşük olduğunda ve ADH salındığında açılan akuaporinler de üre geçirgendir. Bu, ürenin toplama kanalını medullaya terk etmesine izin vererek suyu 'çeken' hiperozmotik bir çözelti oluşturur. Üre daha sonra nefrona tekrar girebilir ve ADH'nin hala mevcut olup olmamasına bağlı olarak tekrar atılabilir veya geri dönüştürülebilir. 'Tek etki', Henle kulpunun yükselen kalın kolunun su geçirgen olmadığı, ancak NaCl geçirgen olduğu gerçeğini tanımlar. Bu, medullanın giderek daha fazla konsantre hale geldiği, ancak aynı zamanda toplama kanalının akuaporinlerinin ADH tarafından açılması durumunda suyun takip etmesi için bir ozmotik gradyan oluşturduğu bir karşı akım değişim sistemine izin verir (17,18).

**Hormon salgılama:** Böbrekler, eritropoietin ve renin enzimi dahil olmak üzere bazı hormonları salgılamaktadırlar. Eritropoietin, böbrek dolaşımındaki hipoksiye yanıt olarak salınmakta olup kemik iliğinde kırmızı kan hücrelerinin üretimini sağlayan eritropoezi uyarmaktadır. Vitamin D'nin aktif formu olan kalsitriol barsaktan kalsiyum emilimini ve fosfatın renal reabsorpsiyonunu desteklemektedir. Renin-anjiyotensinaldosteron sisteminin bir parçası olan renin, aldosteron düzeylerinin düzenlenmesinde yer alan bir enzimdir (17,18).

### 2.3.1. Böbrek fonksiyonlarının ölçümü

Böbrek fonksiyonunun değerlendirilmesi, kronik böbrek hastalığının tespiti ve yönetimi için önemlidir. Glomerüler filtrasyon hızı (GFR) ve albüminüri seviyesi, böbrek fonksiyon değerlendirmesinde sıklıkla kullanılan iki indekstir. GFR'yi ölçmek için eksojen bir filtrasyon markörünün uygulanması ve albümin atılımını ölçmek için 24 saatlik idrarın toplanması genellikle sırasıyla GFR ve albüminüri için altın standart olarak kabul edilir, ancak bunlar hasta için zaman alıcı ve külfetlidir. Bu nedenle, rutin klinik uygulamada, GFR ve albüminüriyi değerlendirmek için diğer yöntemler daha sık kullanılmaktadır.

Böbrekler yaşam için gereklidir. Ozmolarite, asitlik ve elektrolitlerin düzenlenmesi ve toksinlerin ve sıvıların atılması yoluyla böbrekler vücut sıvılarının bileşimini ve hacmini korur. Bu işlevlerdeki bozulma, sıvı ve metabolitlerin fazlalığına

ve ayrıca önemli düzenleyici süreçlerin bozulmasına neden olabilir. Kronik böbrek hastalığı (KBH) olarak adlandırılan, böbrek fonksiyonlarında kalıcı bir bozulma yaygındır ve ABD nüfusunun %13'üne kadarını etkilemekte olup (19), iki Amerikalıdan birinin yaşamları boyunca KBH geliştirmesi beklenmektedir (20). KBH'nin sonuçları geniş kapsamlıdır: KBH olan kişilerde hastalık progresyonu böbrek yetmezliğine gidebilir ve orantısız bir şekilde kardiyovasküler hastalık, enfeksiyon, akut böbrek hasarı ve tüm nedenlere bağlı ölüm gelişir (21-26). Bu nedenle, böbrek fonksiyon seviyesinin belirlenmesi, KBH'nin saptanması ve yönetimi için hayati öneme sahiptir. Böbrek fonksiyonu en yaygın olarak glomerüler filtrasyon hızı (GFR) ve/veya albüminüri seviyeleri ile değerlendirilir.

**Glomerüler filtrasyon hızı (GFR):** GFR, glomerüler kılcal damar duvarının süzme bölgesinin yüzey alanı ve geçirgenliği ile glomerüler kılcal damar ve Bowman boşluğu arasındaki hidrolik ve onkotik basınçlardaki farklılıklar tarafından belirlenen fizyolojik bir özelliktir. İnsanlarda, GFR genellikle genel GFR'yi veya birlikte alınan tüm tek nefronların işlevini ifade eder. Böbrek fonksiyonunun klinik değerlendirmesinde anahtar parametredir ve GFR'deki düşüşler, hormon üretimi ve metabolik fonksiyon dahil olmak üzere diğer böbrek fonksiyonlarındaki bozulma ile büyük ölçüde ilişkilidir. GFR için normal değer erkeklerde 120, kadınlarda 96 mL/dk/1.73m<sup>2</sup> olarak bildirilmiştir (27). Bununla birlikte, yaş, cinsiyet ve vücut ölçülerine bağlı olarak bireyler arasında GFR düzeylerinde önemli farklılıklar olabilir (28). Bireylerde, diyet ve ölçümün günün saati de GFR'yi etkileyebilir, bu nedenle, belirli bir süre boyunca ortalama bir GFR, GFR'nin en doğru değerlendirmesi olabilir.

**Glomerüler filtrasyon hızı ölçüm:** Nefron sayısını ve tek nefron GFR'yi doğrudan ölçen yöntemlerin yokluğunda, genel GFR dolaylı olarak eksojen veya endojen belirteçlerin temizlenmesinden ölçülür. Ölçülen GFR genellikle inülin, iyotalamat, iyoheksol, etilendiamin tetraasetik asit (EDTA) veya dietilen triamin pentaasetik asit (DTPA) gibi bir eksojen filtrasyon markörünün deri altından veya damardan uygulanmasını ifade eder. Klerens, serum ve/veya idrar konsantrasyonlarının seri ölçümleriyle değerlendirilir.

## **Filtrasyon belirteçleri: böbrek işleme ve ölçüm sorunları**

**İnülin:** İnülin, ideal filtrasyon belirteci özelliklerine sahip küçük moleküler bir bileşiktir. Glomerulusta serbestçe filtre edilir ve böbrek tarafından sentez, sekresyon, yeniden emilim veya metabolizmaya uğramaz. Bu nedenle, inülinin üriner klirensi, GFR'nin altın standart ölçümü olarak kabul edilir (29).

Ancak inülin, klirensi ölçmek için karmaşık prosedürler içerdiğinden pahalıdır [30].

İnülinin klasik ölçümü, sürekli intravenöz infüzyon, çoklu kan örnekleri ve mesane kateterizasyonu gerektirir ve sonuç olarak önemli hasta yüküne sahiptir.

**İyotalamat:** Alternatif bir ekzojen filtrasyon belirteci, iyotalamattır. İyotalamat, bir radyoaktif iyot etiketi ile uygulanır ve yüksek performanslı sıvı kromatografisi kullanılarak ölçülür. İnülinden farklı olarak, iyotalamatın tübüler sekresyona uğradığı düşünülmektedir. Aslında, iyotalamat ile inülinin idrar klirensini karşılaştıran çoğu çalışma, iyotalamat klirensinin inülin klirensinden biraz daha yüksek olduğunu göstermiştir (31,32).

Bununla birlikte, iyotalamat klirensini ölçmek, inülin klirensini ölçmekten biraz daha kolaydır. İyotalamat, tek bir bolus enjeksiyonu olarak verilebilir ve mesane kateterizasyonu gerektirmez.

**İoheksol:** Radyoaktif olmayan bir radyografik kontrast maddesi olan İoheksol, alternatif bir ekzojen ajandır (33). İnülin klirensi ile karşılaştırıldığında, İyoheksol ölçülen GFR'yi hafife alır, bu da onun bir miktar tübüler yeniden emilime uğradığını veya protein bağlama özelliklerine sahip olduğunu düşündürebilir (34). İyotalamata benzer şekilde, İyoheksol klirensinin ölçülmesi, inülin klirensine kıyasla daha az külfetlidir ve İyoheksol daha ucuzdur, yaygın olarak bulunur ve biyolojik sıvılarda stabildir. Ek olarak, klirens tipik olarak idrardan ziyade plazmada ölçülür ve fazla veya eksik toplama ile ilgili endişeleri ortadan kaldırır.

**EDTA ve DTPA:** GFR ölçümü için daha az yaygın olarak kullanılan ekzojen filtrasyon belirteçleri arasında EDTA ve DTPA bulunur. İyoheksol'e benzer şekilde

EDTA, inülin klirensini %5 ila %15 oranında olduğundan az hesaplayarak tübüler yeniden emilimi düşündürür (35).

DPTA'nın yarı ömrü kısadır, bu nedenle iyotalamata göre radyasyona maruz kalma riski daha düşüktür. Bununla birlikte, DTPA, GFR ölçümünde yanlışlığa yol açabilecek bilinen protein bağlama özelliklerine sahiptir. Ek olarak, DTPA testleri standardize edilmemiştir, bu da farklı laboratuvarlardaki ölçümlerin karşılaştırılmasını zorlaştırır.

**Kreatinin:** Endojen bir filtrasyon belirteci olan kreatinin idrar klerensi, GFR'yi değerlendirmek için bir yöntemdir. Küçük bir molekül olan (moleküler ağırlık, 113 Dalton) kreatinin, iskelet kası tarafından endojen olarak üretilir ve ayrıca diyet proteininin metabolizmasından türetilir ve glomerulus tarafından serbestçe filtrelenir. İdrar kreatinin klirensini ölçmenin avantajları, harici uygulama gerektirmemesi ve kreatinin tahlillerinin standardize edilmiş ve yaygın olarak bulunabilmesidir. Bununla birlikte, kreatinin, özellikle düşük böbrek fonksiyonu olan bireylerde belirgin olan tübüler sekresyona sahip olduğu bilinmektedir (36). Bu nedenle, kreatinin klirensi, böbrek fonksiyonunu olduğundan fazla tahmin etme eğilimindedir ve muhtemelen daha düşük GFR'ye sahip bireyler arasında daha fazla yanlışlık vardır. Ek olarak, eksojen filtrasyon belirteçlerinin ölçümüne benzer şekilde, idrar klerensinin ölçülmesi, idrarın fazla veya eksik toplanması nedeniyle hataya eğilimlidir.

#### 2.4. Böbrek Yetmezliği

Son dönem böbrek hastalığı olarak da adlandırılmakta olan böbrek yetmezliği böbreklerin kandaki atık ürünleri yeteri kadar filtreleyemediği ve normal düzeylerin %15'inden daha azında çalıştığı tıbbi bir durum şeklinde tanımlanmaktadır (37,38). Akut ve kronik böbrek yetmezliği olmak üzere ikiye ayrılmaktadır. Bunlardan akut böbrek yetmezliği hızlı bir şekilde düzelebilmekte iken kronik böbrek yetmezliği ise yavaş gelişen ve genellikle geri döndürülemez böbrek yetmezliğidir (37,38).

Bacaklarda şişme, yorgunluk hissi, kusma, iştahsızlık ve kafa karışıklığı gibi semptomlar görülebilir (37-39). Akut ve kronik böbrek yetmezliği üremi, yüksek kan potasyum düzeyi ve hacim yüklenmesi gibi komplikasyonları içermekte iken (40)

kronik böbrek yetmezliğinin komplikasyonları arasında ise kalp hastalığı, hipertansiyon ve anemi gibi önemli sağlık sorunları yer almaktadır (41-43).

#### **2.4.1. Akut böbrek yetmezliği**

Akut böbrek yetmezliği (ABY), glomerüler filtrasyonun aniden (saatler veya günler) azaldığı ve genellikle geri dönüşümlü olduğu bir sendromdur. 2012'deki KDIGO kriterlerine göre, ABY'ye aşağıdakilerden herhangi biri tanı koydurabilir:

- (1) 48 saatte kreatinin artışı 0,3 mg/dL,
- (2) kreatinin son 7 gün içinde başlangıca göre 1,5 katına çıkması veya
- (3) 6 saat boyunca saatte 0,5 mL/kg'dan az idrar hacmi (34)

Son zamanlarda akut böbrek hasarı (AKH) terimi, ABY'nin yerini almıştır çünkü ABY, serum kreatinin düzeyinde hafif bir artıştan belirgin böbrek yetmezliğine kadar tüm klinik spektrumu ifade etmektedir (39).

#### **Akut Böbrek Yetmezliğinin Etyopatogenezi**

**1. Prerenal (yaklaşık %60):** Hipotansiyon, hacim kasılması (örn. sepsis, hemoraji), kalp yetmezliği veya karaciğer yetmezliği gibi ciddi organ yetmezliği, non-steroidal antiinflamatuvar ilaçlar (NSAID'ler), anjiyotensin reseptör blokerleri (ARB) gibi ilaçlar ve anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri (ACEI) ve siklosporin (44).

**2. İntrarenal (yaklaşık %35):** Akut tübül nekrozu (uzamış prerenal yetmezlik, radyografik kontrast madde, aminoglikozidler gibi ilaçlar veya nefrotoksik maddeler nedeniyle), akut interstisyel nefrit (ilacın neden olduğu), bağ dokusu bozuklukları (vaskülit), arterioller hasarlar, yağ embolileri, intrarenal birikim (tümör lizis sendromunda, artmış ürik asit üretiminde ve multipl miyelom-Bence-Jones proteinlerinde görülür) (44).

**3. Postrenal (yaklaşık %5):** Ekstrinsik bası (prostatik hipertrofi, karsinom), intrinsek obstrüksiyon (taş, tümör, pıhtı, striktür), azalmış fonksiyon (nörojenik mesane) (44).

#### **2.4.2. Kronik böbrek yetmezliği**

Üç ay ya da daha uzun süredir devam etmekte olan, böbrek hasarının ya da tahmini eGFR değerinin 60 ml/dk/1.73 m<sup>2</sup>'nin üzerinde olması şeklinde tanımlanmaktadır (45). Renal replasman tedavisine (diyaliz ya da transplantasyon) ihtiyaç ile neticelenmekte olan progresif bir böbrek fonksiyon kaybıdır (45).

##### **2.4.2.1. Kronik böbrek yetmezliğinin evreleri**

Normal bir insanda her iki böbrekten toplamda yaklaşık dakikada 120 ml kan süzülme olup bu glomerüler filtrasyon hızı (GFR) olarak adlandırılır. GFR bireyin yaşına ve cinsiyetine göre farklılık arz edebilir [46]. Bu süzülen maddelerin bir bölümü yeniden reabsorbe olur. 2012 KDIGO KBY sınıflandırması, KBY'nin nedeni hakkında ayrıntılar önerir ve onu glomerüler filtrasyon hızına göre 6 kategoride sınıflandırmaktadır (G3, 3a ve 3b'ye bölünmüş şekilde G1 ila G5). Ayrıca, üç albüminüri düzeyine (A1, A2 ve A3) dayalı evrelemeyi de içermektedir (45).

6 kategori aşağıdaki gibidir:

1. G1: 1,73 m<sup>2</sup> ve üzeri için GFR 90 ml/dak
2. G2: 1,73 m<sup>2</sup> başına GFR 60 ila 89 ml/dak
3. G3a: 1,73 m<sup>2</sup> başına GFR 45 - 59 ml/dk
4. G3b: 1,73 m<sup>2</sup> başına GFR 30 - 44 ml/dk
5. G4: 1,73 m<sup>2</sup> başına GFR 15 ila 29 ml/dk
6. G5: GFR 1,73 m<sup>2</sup>'de 15 ml/dk'dan az veya diyaliz tedavisi

Üç albüminüri seviyesi, bir albümin-kreatinin oranını (ACR) içerir.

- A1: ACR 30 mg/gm'den az (3,4 mg/mmol'den az)
- A2: ACR 30 - 299 mg/gm (3,4 - 34 mg/mmol)
- A3: ACR 300 mg/gm'den büyük (34 mg/mmol'den büyük).

				Persistan Albüminüri Kategorileri		
				A1	A2	A3
				Normal / yüksek normal	Yüksek	Çok yüksek
				<30 mg/g <3 mg/mmol	30-300 mg/g 3-30 mg/mmol	>300 mg/g >30 mg/mmol
GFH Kategorileri (ml/dk/1,73 m <sup>2</sup> )	G1	Normal veya yüksek	≥90			
	G2	Hafif azalmış	60-89			
	G3a	Hafif - orta derecede azalmış	45-59			
	G3b	Orta - şiddetli derecede azalmış	30-44			
	G4	Şiddetli azalmış	15-29			
	G5	Böbrek yetmezliği	<15			

Şekil 4. Kronik Böbrek Yetmezliğinin GFR'ye Göre Sınıflandırılması

#### 2.4.2.2. Etyoloji

Kronik böbrek yetmezliğinin (KBY) en yaygın primer nedenler aşağıdaki gibi sıralanabilir (47):

- Tip 2 Diabetes mellitus (Tip 2 DM) (%30-50)
- Tip 1 DM (%3.9)
- Hipertansiyon (%27.2)

- Primer glomerülonefrit (%8.2)
- Kronik tübülointerstisyel nefrit (%3.6)
- Kalıtsal ya da kistik hastalıklar (%3.1)
- Sekonder glomerülonefrit ya da vaskülit (%2.1)
- Plazma hücreli diskraziler ya da neoplazm (%2.1)
- Amerika Birleşik Devletleri'ndeki SDBY hastalarının %1'inden azını oluşturan Orak Hücreli Nefropati (SCN) (48).

KBY aşağıdaki gibi üç kategoriden herhangi birisinde hastalık süreçlerinden kaynaklı olabilmektedir.

**Prerenal hastalık:** Kronik prerenal hastalık akut tübüler nekroz (ATN) gibi intrinsik renal hasarın birden çok epizodunun eğilimini artırmakta olan devamlı bir şekilde azalmış renal perfüzyon ile beraber KBY ya da sirozu bulunan hastalarda ortaya çıkmaktadır. Zamanla progresif böbrek fonksiyon kaybına neden olur.

**İçsel renal vasküler hastalık:** En yaygın kronik renal vasküler hastalık kan damarlarında, glomerüllerde ve tübülointerstisyumda kronik hasara yol açan nefroskleroz'dur. Diğer renal vasküler hastalıklar arasında aterosklerozdan kaynaklanmakta olan arter stenozu ya da aylar yahut yıllar içerisinde glomerüloskleroz ve tübülointerstisyel fibrozla karakterize iskemik nefropatiye yol açan fibromuskular displazi şeklindedir (49).

**İçsel glomerüler hastalık (Nefritik veya Nefrotik):** Kırmızı kan hücresi (RBC) silendirleri, bazen beyaz kan hücreleri (WBC) ve değişken oranlarda proteinüriyle anormal idrar mikroskobisinde nefritik bir model ileri sürülmektedir (50). En yaygın nedenler olarak poststreptokokal GN, infektif endokardit, IgA nefropatisi, şant nefriti, lupus nefriti, vaskülit ve goodpasture sendromu şeklinde sıralanabilir (51). Nefrotik model çoğunlukla nefrotik aralıkta (24 saat içerisinde 3.5 gm'den daha fazla) proteinüri ve birkaç hücre ya da silendir içermekte olan inaktif idrar mikroskobik analiziyle ilişkilidir (51).

**İç túbüler ve interstisyel hastalık:** En fazla görülen kronik túbülointerstisyel hastalık polikistik böbrek hastalığıdır (PKH). Diğer nedenler olarak nefrokalsinz, sarkoidoz, Sjögren Sendromu, çocuk ve genç erişkin bireylerde reflü nefropatisi şeklinde bildirilmiştir (52,53).

**Postrenal (Obstrüktif Nefropati):** Kronik obstrüksiyon prostat hastalığına bağlı olabilmektedir. Nefrolitiazis ya da üreterler üzerinde kitle etkisine sahip olan abominal ya da pelvik tümörler en yaygın nedenler olarak bildirilmiştir. Retroperitoneal fibröz ise ender nedenler arasındadır (52,53).

#### **2.4.2.3. Epidemiyoloji**

Erken-orta şiddetli KBY'nin semptomatik olmayan doğasından ötürü gerçek insidansının ve prevalansının belirlenmesi güçtür. KBY prevalansının genel popülasyondaki prevalansı %10-14 arasında değişmektedir (54).

Dünya genelinde 2012 yılında engellilik durumuna göre ayarlanmış olan yaşam yıllarının 2.968.600'ünden (%1) ve kaybedilen yaşam yıllarının da 2.546.700'ünden (%1-3) KBY'nin sorumlu olduğu bildirilmiştir (47).

Böbrek Hastalığı Sonuçları Kalite Girişimi (KDOQI), kroniklik ve KBH'nin etiketlenmesi için hastaların 3 aylık bir süre boyunca üç kez test edilmesini zorunlu kılar ve 3 sonuçtan 2'si sürekli pozitifdir (55).

Türk Nefroloji Derneği böbrek kayıt sistemi verileri incelendiğinde son dönem böbrek yetmezliğinin ülkemizde de artış gösterdiği görülmektedir. Türk Nefroloji Derneği 2015 yılı verilerine göre ülkemizde renal replasman tedavisi gerektiren son dönem böbrek yetmezlikli hasta sayısı milyon başına 935.4 olarak tespit edilmiştir (56).

#### **2.4.2.4. Patofizyolojisi**

İyileşme aşamasının tam fonksiyonel böbrek iyileşmesi ile neticelendiği ABY'nin tersine kronik ve progresif nefropatilerden kaynaklı olan kronik ve devamlı hasarlar

progresif böbrek fibrozuna ve böbrek normal mimarisinde yıkıma neden olmaktadır. Bu durum böbreğin glomerüllerini, tübüllerini, interstisyumunu ve damarlarını etkilemektedir. Histolojik açıdan glomerüloskleroz, tübülointerstisyel fibröz ve vasküler skleroz şeklinde kendini göstermektedir.

Skarlaşma ve fibröze neden olan olaylar dizisi karmaşık olup çok aşamalı fenomenler olarak karşımıza çıkmaktadır:

- Ekstrinsik enflamatuar hücrelerle hasarlı böbreklerin infiltrasyonu
- İntrensik renal hücrelerin aktivasyonu, proliferasyonu ve kaybı (apoptoz, nekroz, mesanjiyoliz ve podositopeni yoluyla)
- Miyofibroblastlar ve fibroblastlar dahil ekstrasellüler matris üreten hücrelerin aktivasyonu ve çoğalması
- Hücre dışı matriksin normal mimarinin yerini alması

#### **KBY'nin hızlandırılmış ilerleme mekanizmaları**

- Sistemik ve intraglomerüler hipertansiyon
- Glomerüler hipertrofi
- Kalsiyum fosfatın böbrek içi çökmesi
- Değiştirilmiş prostanoid metabolizması

Yukarıda belirtilen bütün mekanizmalar fokal segmental glomerüloskleroz olarak adlandırılmakta olan bir histolojik antiteye neden olmaktadır (57).

Proteinüri, hipertansiyon, siyah ırk ve hiperglisemi KBY'nin hızlı progresyonu açısından klinik risk faktörlerindedir. Bunların yanı sıra sigara, kurşun, metabolik sendrom, obezite vb durumlar da KBY'nin hızlanmış progresyonuna neden olabilmektedir (58).

#### 2.4.2.5. Değerlendirme ve tanı

##### **Kronikleşmenin saptanması**

Bir hastada 60 ml/dak/1,73 m'den daha düşük bir eGFR saptandığında, bunun mevcut AKI veya KBH'nin bir sonucu olup olmadığını belirlemek için önceki kan ve idrar testi sonuçlarına ve klinik öyküye dikkat edilmesi gerekir. ama asemptomatik. Aşağıdaki faktörler yardımcı olacaktır:

1. Uzun süreli kronik hipertansiyon öyküsü, proteinüri, mikrohematüri ve prostat hastalığı semptomları
2. Cilt pigmentasyonu, çizik izleri, sol ventrikül hipertrofisi ve hipertansif fundal değişiklikler
3. Multipl miyelom, sistemik vaskülit gibi diğer durumların kan testi sonuçları yardımcı olacaktır.
4. Düşük serum kalsiyum ve yüksek fosfor düzeylerinin çok az ayırt edici değeri vardır, ancak normal Paratiroid hormon düzeyleri KBH'den çok ABH'yi düşündürür
5. Çok yüksek kan üre nitrojen (BUN) değerleri 140 mg/dl'den yüksek, serum kreatinin değeri 13,5 mg/dl'den yüksek olan, nispeten iyi görünen ve halen normal idrar hacmini geçen hastalarda akutten çok KBY olma olasılığı daha yüksektir.

##### **Glomerüler Filtrasyon Hızının Değerlendirilmesi**

AKI ve KBH arasındaki ayrımın net olmadığı hastalarda, düşük eGFR'nin 60 ml/dak/1,73 m<sup>2</sup>'nin altında olduğu ilk bulgunun 2 haftasında böbrek fonksiyon testleri tekrarlanmalıdır.

Önceki testler, düşük eGFR'nin kronik olduğunu doğrularsa veya 3 ay boyunca tekrarlanan kan testi sonuçları tutarlıysa, KBH doğrulanır.

Serum kreatininine dayalı eGFR'nin daha az doğru olduğu biliniyorsa, sistatin-c veya izotop klerens ölçümü gibi diğer belirteçler kullanılabilir.

### **Proteinürinin değerlendirilmesi**

KDIGO, proteinürinin sabah erken idrar örneği alınarak ve albümin-kreatinin oranı (ACR) ölçülerek değerlendirilmesini önerir. Albüminürinin derecesi, mikroalbuminüri gibi önceki terimlerin yerini alarak A1'den A3'e derecelendirilir.

Bazı hastalar albüminden başka proteinler salgılayabilir ve idrar protein-kreatinin oranı (PCR) bazı durumlarda daha yararlı olabilir (59).

### **Böbreklerin görüntülenmesi**

Böbreklerin ultrason muayenesinde kortikal kalınlıkta azalma, ekojenitede artış, skarlaşma veya çok sayıda kist bulunan küçük böbrekler görülüyorsa, bu kronik bir süreci düşündürür. ODPBH'de böbreğin kistik büyümesi olan obstrüktif üropatiden kronik hidronefrozu teşhis etmek de yardımcı olabilir.

Renal ultrason Doppler, renal vasküler akışı değerlendirmek için şüpheli renal arter stenozunda kullanılabilir.

Bilgisayarlı tomografi: Böbrek taşı hastalığını teşhis etmek için düşük doz kontrastsız BT kullanılır. Ultrasonografi ile görülemeyen şüpheli üreter tıkanıklığını teşhis etmek için de kullanılır.

Çoklu anevrizmaların ve düzensiz daralma alanlarının görüldüğü poliarteritis nodosa tanısında renal anjiyografinin yeri vardır.

İşeme sistoüretrografisi esas olarak KBY'nin nedeni olarak kronik vezikoüretal reflüden şüphelenildiğinde kullanılır (52). Teşhisi doğrulamak ve reflünün şiddetini tahmin etmek için kullanılır.

Böbrek taramaları böbreklerin anatomisi ve işlevi hakkında yeterli bilgi verebilir. BT taramasına kıyasla daha az radyasyona maruz kalma ile ilişkili olduklarından

ağırlıklı olarak çocuklarda kullanılırlar. Böbrekler arasındaki fonksiyon farkını ölçmek için radyonüklid böbrek taramaları kullanılır.

### **Doğru tanı koymak**

Lupus nefriti, ANCA vaskülit ve diğerlerinin yanı sıra uygun tedavi gerektiren altta yatan tedavi edilebilir bir durum olduğunda, KBY'nin doğru bir nedeninin belirlenmesi gerekir. Ek olarak, bazı hastalıklar nakil sonrası böbrekte daha yüksek nüks sıklığı taşır ve doğru teşhis daha sonraki yönetimi etkileyecektir. KBH etiolojisini teşhis etmek için böbrek biyopsisi kullanılır ve ayrıca böbrekteki fibrozun boyutu hakkında bilgi verir.

## **2.5. Böbrek Nakli**

### **2.5.1. Tarihçesi**

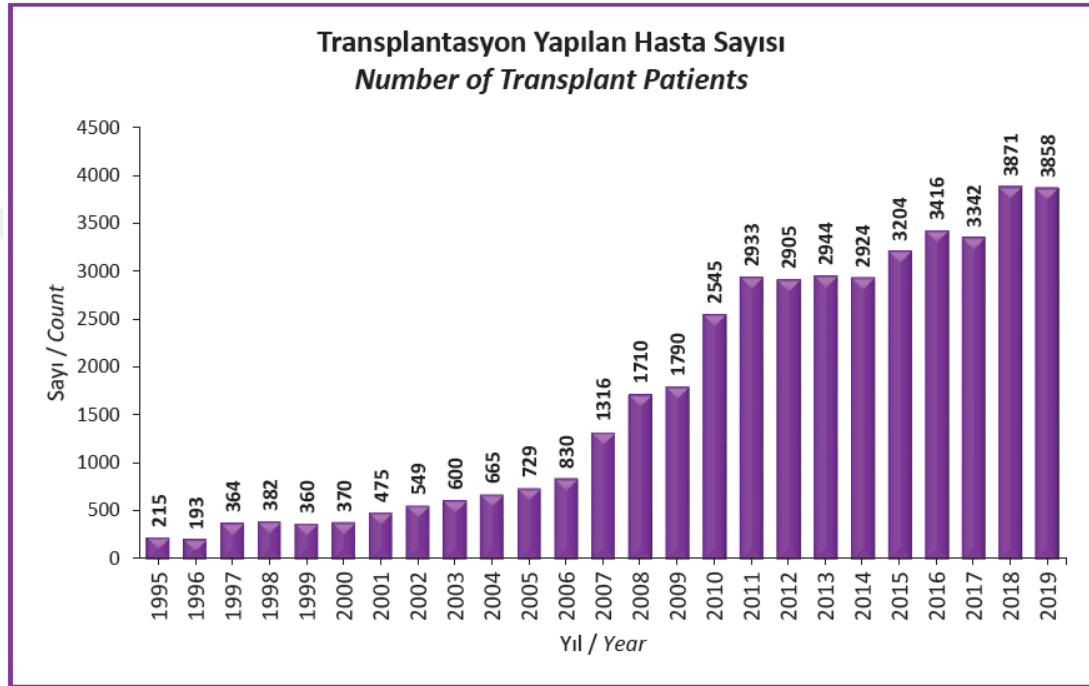
Böbrek nakli, son dönem böbrek yetmezliğinde en seçkin tedavidir. Diyaliz tedavileri ile böbreğin sadece ekskresyon fonksiyonu yerine getirilirken, böbrek nakli ile böbreğin tüm fonksiyonları yerine konabilmektedir. Yüksek yaşam kalitesi, düşük mortalite ve morbidite oranları ve daha ekonomik olmasıyla böbrek nakli, renal replasman tedavileri arasında öne çıkmaktadır. Ancak tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de organ teminindeki güçlükler nedeniyle istenilen düzeyde yapılamamaktadır.

Dünyada ilk başarılı böbrek nakli 1954 yılında Joseph Murray tarafından tek yumurta ikizleri arasında gerçekleştirilmiştir (60). O yıllarda immünsüpresif olarak tüm vücut ışınlanması ve steroidler kullanılmaktaydı. Daha sonraki yıllarda transplantasyon immünolojisi ve immünsüpresif tedavilerde yaşanan gelişmelerle başarı oranları artmıştır.

1960'lı yıllarda 6-merkaptopürin ve azatiyopirin kullanıma girmiştir (61). 1962'de alıcı-verici seçiminde İnsan Lökosit Antijeni (HLA) uygulanmaya başlanmış. 1966'da hiperakut rejeksiyonun önüne geçilmesi amacıyla direkt cross-match yöntemi uygulanmaya başlanmış. 1983'te siklosporin tedavide yerine almış ve 1980'li yıllarda

en etkili tedavi olmuştur. 1980'li yılların sonunda takrolimus kullanılmaya başlanmıştır (62). Sonraki yıllarda Mikofenolik asid ve Sirolimus immünsüpresif olarak kullanıma girmiş ve beş yıllık greft sağkalım oranları %90'ı aşmıştır (63).

Ülkemizde Mehmet Haberal 1975 yılında canlıdan, 1978 yılında ise kadavradan ilk başarılı böbrek nakillerini gerçekleştirmiştir.



Şekil 5. Türkiye’de yapılan böbrek nakli sayılarının yıllara göre dağılımı (64)

Böbrek naklinde transplantasyonun başarısını belirleyen en önemli faktörlerden biri, alıcı ve vericinin doğru değerlendirilmesidir.

### 2.5.2. Alıcının değerlendirilmesi

Öncelikle alıcı adayının ayrıntılı anamnezi alınmalı ve fizik muayenesi yapılmalıdır. Kan grubu, hepatit serolojisi gibi basit tetkiklerden immünolojik testlere kadar birçok tetkik yapılmalıdır. Ayrıca hastanın ek komorbiditeleri açısından da değerlendirilmesi gerekmektedir. Sensitizasyon açısından kan ürünü transfüzyonu, organ nakli ya da gebelik durumu gibi bilgiler sorgulanmalıdır. Primer böbrek hastalığının ne olduğunun bilinmesi nakil sonrası gelişebilecek nüksü öngörme

açısından değerlidir. Bu grup hastada kardiyovasküler sorunlar sıklıkla görülmektedir. Detaylı bir fizik muayene sonrası elektrokardiyografi, ekokardiyografi, efor testi gibi tetkiklere değerlendirilmeli, gereken hastalarda koroner anjiyografi yapılmalıdır. İntraoperatif komplikasyonlar ve cerrahi yaklaşım açısından hastanın daha önce geçirilmiş cerrahi öyküsü sorgulanmalıdır. Detaylı ürolojik değerlendirme yapılmalıdır. Olası bir malignite durumu açısından yaşa ve cinsiyete uygun tarama yapılmalıdır. Aktif malignite durumu nakil için kontrendike olsa da, remisyonda kanser hastaları belirli sürelerden sonra alıcı aday haline gelebilir. Melanom dışındaki cilt kanserleri mesane yahut serviksin insitukarsinomları tedavi edildikten sonra beklemeksizin nakil olabilmelerine karşın diğer kanser türlerinde ise belirli bir süre remisyondan sonra alıcı aday olabilmektedirler. Renal hücreli karsinom, mesane ve prostat kanserlerinde bu süre iki yıl iken kolorektal, invaziv serviks ve lenfomada ise beş yıldır. Böbrek transplantasyonu sonrasında canlı viral aşılarda kontrendikedir. Kızamık, kızamıkçık, suçiçeği, kabakulak gibi hastalıklar için aşılamaya yapılacak ise nakil öncesinde yapılması önerilmektedir. Latent tüberküloz enfeksiyonu için değerlendirilmeli, gerekirse izoniazid (INH) profilaksisi verilmelidir. Tüm yapılan değerlendirmelerdeki amaç perioperatif ve postoperatif hasta ve greft sağkalımı açısından risk oluşturabilecek durumları belirlemektir (65).

Tablo 1. Böbrek nakli mutlak ve rölatif kontrendikasyonları (65)

<i>Mutlak kontrendikasyonlar</i>	<i>Mutlak olmayan kontrendikasyonlar</i>
Aktif enfeksiyon	Yaş>60
Aktif malignite	HBV, HCV, HIV pozitifliği
T hücre cross-match pozitifliği	Eski malignite öyküsü
Alkol-madde kötüye kullanımı	Morbid obezite
Kontrolsüz psikiyatrik hastalık	
Akut (geriye döndürülebilir) böbrek yetmezliği	
Tedaviye uyumsuzluk	
Yaşam beklentisinin kısa olması	

### 2.5.3. Donör Seçimi

Donörler kadavra veya canlı verici kaynaklı olabilir. Ülkemizde yeterli kadavra böbrek bağıışı olmadığı için canlı vericiden nakillerin oranı yaklaşık 4 kat daha fazladır (64).

#### **Canlı verici mutlak kontreendikasyonları (66)**

- 18 yaşından küçük olmak
- Karar verme yetisini etkileyebilecek ve tedavi edilmemiş her türlü psikiyatrik rahatsızlık
- İki farklı antihipertansifle kan basıncı kontrol altına alınamaması
- Hedef organ hasarı olan hipertansif adaylar
- DM tanısı
- HIV pozitifliği
- Aktif enfeksiyon ve malignite durumu
- Donör zorlamasına ilişkin yüksek şüphe

#### **Kadavra verici kontreendikasyonları (67)**

- Aktif sepsis durumu
- Akut hepatit-HIV enfeksiyonu
- Malignite öyküsü olanlar
- 24 saatlik idrarda 500 mg/gün'ün üzerinde protein atılımının olması

Canlı donörlerin, böbrek nakli sonrası mortalite ve morbiditeye neden olabilecek tıbbi sorunu olmamalıdır.

Mevcut transplantasyon sayıları, ihtiyacı karşılamaya yetersiz kalmaktadır. Bu nedenle kadavradan nakillerde marjinal donörlerden alınan böbrekler de kullanılabilir. Bu donörler, genişletilmiş kriter donör (GKD) olarak adlandırılmaktadır.

Genişletilmiş donör kriterleri (68,69);

Verici yaşının  $\geq 60$  olması veya

Verici yaşı  $\geq 55$  olup aşağıdakilerden en az ikisinin eşlik etmesi

- HT
- SVO'ya bağlı beyin ölümü
- Serum kreatinin  $>1.5$ mg/dl

Marjinal donörün organlarının değerlendirilmesi için KDPI (Kidney Donor Profile Index) yaygın bir şekilde kullanılmaktadır (70). KDPI, KDRI'dan (Kidney Donor Risk Index) türetilmiş olup indekse göre 0-100 arasında değişen skorlar verilerek kadavranın organının olası greft kaybı riski kantitatif olarak belirlenmektedir. Düşük skor yüksek allogreft sağkalımıyla ilişkilidir (70).

#### **2.5.4. İmmünolojik değerlendirme**

Alıcı ile verici arasındaki doku uyumu ne kadar yüksek ise erken dönemde akut rejeksiyon, geç dönemde de kronik allogreft hasarı o derece az, greft yaşam süresi de bir o kadar uzun olur (71). Doku uyumsuzluğu bulunan nakiller de yapılabilmesine karşın bu nakillerde immünsüpresyon ihtiyacı artmaktadır.

Transplantasyon immünolojisindeki parametreler (72,73):

- a. Kan Grubu Antijenleri
- b. Doku Grubu Antijenleri
- c. Panel Reaktif Antikor

d. Donör Spesifik Antikor

e. Cross-match testleri

**a) Kan grubu antijenleri**

ABO kan grubu antijenleri damar endotel hücrelerinde de eksprese olurlar. Organ nakillerinde alıcı-verici arasındaki ABO uyumu kan transfüzyonlarındaki kadar önemlidir. ABO uyumsuz nakiller bazı transplantasyon merkezlerince plazmaferez ve çeşitli immünsüpresyon tedavileri ile sınırlı sayıda yapılsa da henüz rutin uygulamaya girmemiştir. Rh faktörünün uyumu ise organ naklinde aranmaz.

**b) Doku grubu antijenleri**

Major Doku Uyumu Kompleksi (MHC) olarak adlandırılan transplant antijenlerine ait genler, insanlarda 6. Kromozomun kısa kolunda lokalizedir. MHC molekülleri, organizmanın kendine ait olmayan peptidleri tanınması ve bunlara cevap oluşturması için T hücrelerine sunulmasında rol oynarlar. İnsanda, MHC molekülleri, İnsan Lökosit Antijeni (HLA) olarak adlandırılmıştır. HLA-A, HLA-B, HLA-DR loküsünde toplam 6 antijen değerlendirmeye alınmaktadır. HLA-DR uyumu daha önemlidir.

Nakil başarısı açısından kan grubu uyumu, doku tipi uyumundan çok daha önemlidir.

**c) Panel reaktif antikor (PRA)**

Popülasyonda yaygın olarak bulunan HLA alellerine karşı üretilen antikorlardır. Anti-HLA antikorlar oluşması sensitizasyon (duyarlılaşma) olarak adlandırılır. Oluşum nedenleri arasında; gebelik, kan transplantasyonları ve geçirilmiş nakiller sayılabilir. Sonucu yüzde olarak verilir. %80'in üzerine olması yüksek sensitizasyon olarak tanımlanır.

#### **d) Donör spesifik antikorlar (DSA)**

Alıcının serumunda vericinin antijenlerine karşı oluşmuş olan anti-HLA antikorlarının göstermekte olup nakilden önce daha önceden oluşmuş olan DSA'nın tespit edilmesi antikor aracılığı hiperakut rejeksiyonun öngörülmesi açısından gereklidir.

#### **e) Cross-match testleri**

Cross-match testleri DSA belirlemek için kullanılan en temel immünolojik testtir. Vericinin lenfositleriyle alıcının serumu arasında bir reaksiyon gelişip gelişmediğini gözlemleyen ve nakil başarısını arttıran en önemli parametredir. Cross-match testleri, kompleman bağımlı sitotoksikite (CDC), akım sitometri cross-match (FCXM) olarak iki farklı yöntemle yapılmaktadır. Merkezimizde iki yöntem de rutin kullanılmaktadır. Pozitiflik durumuna göre plazmaferez, intravenöz immünglobulin (İVİG), splenektomi, rituksimab gibi seçeneklerle desensitizasyon denenir (74).

### **2.5.5. Rejeksiyon**

Rejeksiyon, organ nakli sonrasında vücudun vermiş olduğu tepkiye bağlı olarak, yeni yerleştirilen organı yabancı olarak hissedip vücudun atmaya çalışması durumuna denir (75).

#### **2.5.5.1. Rejeksiyonun nedenleri**

Patofizyolojisine göre nakil sonrası rejeksiyonun immünolojik nedenleri T hücre ve B hücre aracılı rejeksiyon olarak incelenmektedir. T hücre aracılı immün yanıt mekanizması MHC (HLA) molekülleri üzerinden oluşur. Nakil sonrası rejeksiyon için risk oluşturan durumları Tablo 2'de görülmektedir.

Majör doku uyumu kompleksi (MHC) antijenleri 6. kromozomun kısa kolunda bulunmaktadır. MHC molekülleri insanlarda insan lökosit antijeni (HLA) olarak adlandırılmıştır. Daha önce yapılan kan transfüzyonları, organ nakilleri ve gebelikler

allo-antikorların ortaya çıkmasına neden olmaktadır. MHC sınıf 1 antijenleri HLA A, HLA B VE HLA C; MHC sınıf 2 antijenleri HLA DR, HLA DQ VE HLA DP olarak ayrılmaktadır. Sınıf 1 antijenler CD8+ T lenfositlere ve sınıf 2 antijenler CD4+ T lenfositlere sunulur. HLA tanınması sonrasında T hücreler tarafından güçlü bir inflamatuvar reaksiyon oluşturulur. Böbrek naklinde alıcı ve verici arasındaki HLA uyumsuzluğu kronik rejeksiyon ve sonucunda greft kaybının başlıca sebebidir. Böbrek naklinde HLA önem sırası HLA DR, HLA B ve HLA A şeklindedir (76).

Tablo 2. Rejeksiyon için risk oluşturan durumlar

Beyin ölümü donörde
Soğuk iskemi
İskemi-reperfüzyon hasarı
Yaşlı donör
Hipertansif donör
Diyabetik donör
HLA uyumsuzluğu
Anti-HLA antikor varlığı

T hücre aktivasyonunu sağlayan iki etkileşim söz konusudur. Birincisi HLA ve T hücre reseptör (TCR) etkileşimidir. İkincisi ko-stimülatörler yoluyla olan etkileşimdir. Ko-stimülatörler antijen sunan hücreler (ASH) ve etrafındaki dokuların etkileşimidir. En iyi bilinenleri CD80 (B7-1), CD86 (B7-2) ve CD28, CTLA-4 arasındaki etkileşimlerdir. CD28 stimülasyonda ve CTLA-4 inhibisyonda rol oynar. CTLA-4, CD28 ile yarışır. Ko-stimülasyon olmaması durumunda inflamasyon başlatılamaz. HLA-TCR ligandı birinci sinyal, CD28-B7 ligandı ikinci sinyal ve bu etkileşimler sonucu ortaya çıkan çeşitli gen transkripsiyonları ve sitokin sentezi de üçüncü sinyal olarak tanımlanmaktadır (77).

Tubulointerstisyel skar bölgelerinde iltihaplanma, alloimmün reaksiyonlar, üriner enfeksiyonlar, aterosklerotik değişiklikler, ilaç toksisitesi ve tekrarlayan glomerüler hastalıklar dâhil olmak üzere birçok faktörden kaynaklanan kronik doku hasarı olarak yorumlanabilir. Patolojik kriterlere göre sınıflamanın yapılması alloimmün reaksiyonların diğer (non-immunolojik) olaylardan ayırımına, immünolojik olayların da kendi içinde antikor aracılı ve hücre aracılı rejeksiyon olarak ayrılmasına yardımcı

olmaktadır. Bu durum allogreft rejeksiyonundaki tedavi planımızı şekillendirmektedir (78).

Transplantasyonda immünolojik parametrelerden bahsetmek gerekirse bunların başında kan grubu antijenleri gelir. AB0 antijenleri endotel yüzeyinde bulunur ve hiperakut rejeksiyonda rol oynar. Doku grubu antijenleri HLA olarak bahsettiğimiz antijenlerdir (79).

Panel reaktif antikor testi, renal transplantasyon alıcısının hangi HLA antijenlerine karşı antikor geliştirdiğini nicel ve nitel olarak değerlendiren bir testtir. Donör popülasyonunu temsil eden seçilmiş HLA'lerden oluşan bir panele karşı alıcının kanında antikorların varlığını değerlendirir. Yüzde panel reaktif antikor olarak rapor edilir. Potansiyel vericiler için pozitif çapraz karşılaştırma olasılığını tahmin eder. Daha önce yapılan organ nakli, kan transfüzyonları ve gebelik gibi durumlar duyarlılaşma ihtimalini artırır. Yüksek panel reaktif antikor yüzdesi alıcının yüksek rejeksiyon riskini gösterir ve nakil listesinde bekleme süresini uzatır (80).

Donör spesifik antikor, alıcının serumunda vericinin antijenlerine karşı daha önceden veya de novo oluşmuş anti-HLA antikorların varlığını gösterir. Hiperakut rejeksiyonda önemlidir ve kronik antikor aracılı rejeksiyonun patogeneğinde önemli bir role sahiptir. Cross-match testleri donör spesifik antikorları belirlemek için kullanılan en temel immünolojik testlerdir (81,82).

Böbrek nakli yapılan hastalarda greft kaybına neden olan faktörü saptamada en önemli yöntem böbrek biyopsisidir. Renal transplantasyonda greft biyopsi endikasyonları KDIGO 2009 kılavuzuna göre aşağıda belirtildiği gibidir:

- Rejeksiyon şüphesi olan hastalar
- İki haftadan uzun süreli primer fonksiyon bozukluğu olanlar
- Böbrek fonksiyonlarında geç bozulma veya NS (nefrotik sendrom) gelişmiş olanlar

- Böbrek fonksiyonlarında bilinmeyen nedenlerle sekonder bozulma olanlar (üreter obstrüksiyonu, üriner sepsis, renal arter stenozu ve toksik kalsinörin inhibitör düzeylerinin olmaması)
- 2009 KDIGO renal transplantasyon kılavuzuna göre renal transplantasyonda renal biyopsi endikasyonları açıklanamayan renal fonksiyon bozukluğu, akut rejeksiyon tedavisi sonrası serum kreatinin değerinin bazal seviyeye inmemesi, gecikmiş greft fonksiyon takibinde 7-10 günde bir ve renal transplantasyonun ardından 1-2 ay sonra serum kreatinin değerlerinin beklenen düzeye gelmemesi ile yeni başlayan proteinüri, >3 gr/gün proteinüri kriterlerinden oluşmaktadır (82).

#### **2.5.5.2.1.1. Hiperakut rejeksiyon**

Saatler, günler içinde oluşan antikor aracılı bir rejeksiyon tipidir. Alıcının sensitize olması nedeniyle daha önceden var olan antikorlar veya ABO uyumsuzluğu rol oynar. Cerrah ameliyat esnasında kanlanmayı sağladığında nakil bôbreğin siyanoza (glomerüler kapiller tromboz, nekroz ve intraparankimal hemoraji nedeniyle) uğradığını görebilir. Nakil öncesi yapılan doku tiplendirilmesi ve cross match testleri ile günümüzde çok nadir karşılaşılmaktadır (83). Transplantasyon öncesi yüksek riskli hastalarda plazmaferez ve intravenöz immünglobulin uygulanması anti-HLA antikor seviyesini düşürerek, hiperakut rejeksiyon riskini azaltabilir (84).

#### **2.5.5.2.1.2. Akut rejeksiyon**

Akut rejeksiyon günler, haftalar içinde oluşur. Akut hücresel rejeksiyon ve akut humoral rejeksiyon olmak üzere ikiye ayrılır. Akut rejeksiyon, güncel başarılı ilaç tedavileriyle daha az görülmektedir. İlk yıl içinde akut rejeksiyon görülme sıklığı %7,9 civarındadır (83,85). Rejeksiyon sınıflaması Banff şemasına göre yapılır. Banff sınıflamasına göre rejeksiyon tanısı konulurken histopatolojik lezyonların dağılımı, şiddeti ve birlikteliği dikkate alınır (86). Histopatolojik lezyonlara ilaveten immünohistokimyasal bulgular, laboratuvar testler ile moleküler sonuçların beraber değerlendirilmesiyle tanı konulmaktadır. Tanıda standardın yakalanabilmesi için

lezyonların iyi bir şekilde tanımlanması, her bir lezyon için spesifik derecelendirmelerin de belirlenmesi gerekmektedir. Bazı lezyonlar tanısallık iken bazıları ise aktiflik ya da kronik bakımından bilgi vermektedir. Banff sınıflamasındaki lezyonların tanımlamaları aşağıda verilmiştir (86):

- Akut/Aktif lezyonlar
- İnterstisyel inflamasyon: Non-fibrotik kortekste mononükleer inflamatuvar hücrelerin yüzdesi
- Total inflamasyon: Fibrotik ve non-fibrotik bütün korteksteki mononükleer inflamatuvar hücrelerin yüzdesi
- Tübülit: Non-atrofik tübüllerdeki tübül kesiti başına düşen mononükleer inflamatuvar hücrelerin yüzdesi
- İntimal arterit: Arter lümenin alanında subendotelial mononükleer inflamatuvar hücre yüzdesi
- Glomerülit: Lökosit infiltrasyonu ve endotelial hücrelerde şişkin görünümle karakterize tam veya tama yakın oklüzyona sahip glomerül yüzdesi
- Peritübüler kapillarit: Kortikal peritübüler kapillerin %10'undan fazlasında kapiller başına düşen luminal inflamatuvar hücre sayısı
- Peritübüler kapillerlerde C4d boyanması: Doğrusal çevre boyanma göstermekte olan peritübüler kapillerin yüzdesi
- Kronik/Sklerozan lezyonlar
- İnterstisyel fibrozis: Korteksteki interstisyel fibrozis yüzdesi
- Tübüler atrofi: Korteksteki tübüler atrofi yüzdesi
- Mezenşimal matriks artışı: Non-sklerotik glomerüllerdeki en az orta düzeyde mezenşiyal matriks artışı gösteren yüzdesi

- Arteriyal intimal fibrozis: Arter lümeni alanında fibröz intimal kalınlaşma yüzdesi
- Transplant glomerülopati: En şiddetli lezyona sahip glomerülde bazal membran dublikasyonuna sahip kapiller yüzdesi
- Peritübüler kapiller bazal membran multilamellasyonu: Peritübüler kapillerlerdeki bazal membran katman sayısı (elektron mikroskopik inceleme gerektirir)
- Arteriyoller hiyalinizasyon: Arteriyolde fokal veya çepeçevre hiyalin varlığı

### **Akut hücresel rejeksiyon**

Akut hücresel rejeksiyon T hücre aracılı rejeksiyon tipidir. Yapılan allogreft biyopsisi sonucuna göre belirlenen Banff seviyesine göre tedavi kararı verilir. Tübüllerin, interstisyumun ve bazen arteriyel intimanın lenfositik infiltrasyonu ile karakterizedir. Genelde asemptomatik seyreder. Bazı olgularda ateş, idrar miktarında azalma, halsizlik, böbrekte ağrı ve hassasiyet, hipertansiyon ve ödem görülebilir. Akut hastaların aldığı güçlü immünsüpresif ilaçlar bu klinik bulgularla karşılaşma oranını düşürmüştür. Ayırıcı tanısında sıklıkla siklosporin ve takrolimus toksisitesi, enfeksiyonlar ve akut tubuler nekroz yer almaktadır. Kreatinin yükselmesi ile şüphelenilir ve kesin tanısı böbrek biyopsi ile koyulur (87).

### **Akut antikor aracılı rejeksiyon**

DSA (donör spesifik antikor) saptama metotlarının ve cross-match testlerinin gelişmesi, immünsüpresif tedavi başarılarının artması ile önceden DSA ve cross-match pozitif hastalarda nakil yapılamazken günümüzde bu mümkündür. Fakat mevcut çalışmalarda bu nakillerde görülen rejeksiyon oranı daha yüksek bulunmuştur. Akut antikor aracılı rejeksiyon, kompleman sistemi aktivasyonunu gösteren (c4d pozitifliği: peritübüller kılcal damarlardaki c4d kompleman fragman birikimi), biyopside endotel hasarının saptanması ve donör spesifik antikorun olması ile tanı alır. Alıcıda oluşan antikorlar nakil böbrekte peritübüler ve glomerüler kapillerlerin endotelinde bulunan

HLA antijenlerine yapışır. Bu etkileşim sonucunda doku yıkımı gerçekleşir. Akut hücrel rejeksiyona göre tedavi yanıtı daha kötüdür. Banff şemasına göre akut antikor aracılı rejeksiyon derecelendirmesi yapılmaktadır. Glomerüllerin veya peritübüller kapillerlerin inflamasyonu ile karakterizedir (87).

### **2.5.5.1.3. Kronik rejeksiyon**

Klinik pratiğimizde nakilden 3 ay sonra gelişen rejeksiyon tipidir. Kronik rejeksiyon denilebilmesi için yalnızca immünolojik mekanizmalar eşlik etmelidir. Fakat sadece immünolojik mekanizmalar ile rejeksiyon durumu yok denecek kadar azdır. Genellikle non-immünolojik sebeplerle iç içedir. Kronik rejeksiyon durumunda nakil böbrekte yapısal ve fonksiyonel patolojiler ortaya çıkar. Kronik rejeksiyon da kronik antikor aracılı rejeksiyon ve kronik hücrel rejeksiyon olarak incelenmektedir.

### **Kronik antikor aracılı rejeksiyon**

Geç dönemde allogreft kaybının en önemli sebebidir. Genellikle nakilden 3 ay sonra veya daha sonraki dönemde gelişir. Yetersiz immünsüpresyon ve hasta uyumsuzluğu en sık etiyolojik faktörlerdir. Başlangıçta donör spesifik antikor bulunmayan vakalarda ilk zamanlar klinik ve laboratuvar bulgular yoktur. De novo donör spesifik antikor gelişimi bu rejeksiyon tipinin ilk basamağını oluşturur. Oluşan donör spesifik antikorlar allogreft endotelindeki HLA'lara yapışır ve inflamasyon başlatırlar. Tanı için allogreft biyopsisi gereklidir. Biyopside interstisyel fibrozis, tübüler atrofi, arteriyoskleroz ve glomerüler bazal membranda çift konturlama (transplant glomerülopati) sıklıkla karşılaşılan bulgulardır. Lezyonlar irreversibledir ve progresyon göstererek zamanla allogreft kaybına neden olurlar. Hastaların klinikleri genelde erken dönemde asemptomatiktir, fakat ilerleyen dönemlerde nefrotik düzeyde proteinüri, hipertansiyon ve nakil böbrek disfonksiyonu karşımıza çıkabilir (87).

Akut antikor aracılı rejeksiyon; kronik antikor aracılı rejeksiyonu ve sonucunda biyopside karakteristik olan transplant glomerülopatiyi ön görmemizi sağlayan erken bir belirteç olarak kabul edilebilir (80).

## **Kronik hücresele rejeksiyon**

Genellikle kronik antikor aracılı rejeksiyon ile birliktelik gösterir. Yapılan allogreft biyopsisi ile ayırıcı tanı yapılabilir (87).

### **2.5.5.2. Non-immünolojik nedenler**

#### **2.5.5.2.1. Kronik allogreft nefropatisi (KAN)**

Böbrek naklinden 3 ay veya daha sonra ortaya çıkabilen, hipertansiyon ve proteinürinin eşlik edebildiği böbrek fonksiyonlarının ilerleyici olarak kaybolduğu bir tablodur. KAN, biyopside glomerüloskleroz, arteriyel fibrointimal kalınlaşma, tübüloinstersitisyel fibrozis (tübüler atrofi) gibi özgün olmayan kronik değişikliklerin olabildiği histolojik bir tanıdır. Nakil sonrası uzun dönemde ölümler dışlandığında allogreft kaybının en sık nedenidir.

Kronik allogreft disfonksiyonun en sık nedeni kronik allogreft nefropatisidir. Kronik allogreft disfonksiyonu için risk faktörleri antijen bağımlı (immün ilişkili) ve antijen bağımsız (immün ilişkisiz) olarak ayrılır. KAN için risk faktörlerini Tablo 3'te görüldüğü gibidir. İmmün ilişkili faktörler yukarıda bahsedilen tekrarlayan akut rejeksiyon atakları ve kronik rejeksiyonlardır. İmmün ilişkisiz faktörler ise allogreft kalitesinin düşük olması (akut tübüler nekroz, uzamış soğuk iskemi süresi vb.), donörün yaşlı olması, gecikmiş greft fonksiyonu, kalsinörin inhibitörü toksisitesi, NODAT, hipertansiyon, hiperkolesterolemi, hipertriglisedemi, hiperhomosisteinemi, obezite, intersitisyel nefrit, kronik pyelonefrit, ağır proteinüri, tütün kullanımı gibi vericiye ait durumlardır (87,88).

Tablo 3. Kronik allogeft nefropatisi için risk faktörleri

<b>İmmunolojik Faktörler</b>	<b>Non-İmmunolojik Faktörler</b>
Akut rejeksiyon	CNİ toksitesi
Subklinik akut rejeksiyon	Kadaverik donör
MHC uyumsuzluğu	Gecikmiş greft fonksiyonu
DSA varlığı	Azalmış nefron kitlesi
CMV enfeksiyonu	Artmış donör yaşı
Daha önceki nakiller	Kardiyovasküler risk faktörleri
	Proteinüri
	Ürik asit yüksekliği
	Transplant glomerulopatisi

## 2.6. Renal Transplant Alıcılarında Greft Fonksiyonunun Değerlendirilmesi

Böbrek nakli, böbrek yetmezliği olan birçok hasta için tercih edilen tedavi yöntemidir. Bununla birlikte, nakilden hemen sonraki dönemde gecikmiş greft fonksiyonu (GGF), hastanede yatış süresinin uzamasına, reddedilme riskinin artmasına ve nihayetinde greft yetmezliğine yol açabilen ciddi bir komplikasyondur (89-94). GGF öncelikle ölen donör böbreklerinde oluşur ve çeşitli alıcı (95) ve donör faktörlerinin (8) yanı sıra soğuk iskemi süresinden (SİS) (96) etkilenir. GGF oranları, ülkeden ülkeye %21 ila %70 arasında büyük farklılıklar göstermektedir (91,92,97-99). GGF birçok şekilde tanımlanabilir; en sık ve yaygın olarak kabul edilen tanım, nakil sonrası ilk haftada en az bir diyalizdir. Bununla birlikte, hiperkalemi veya hipervolemi gibi oldukça geçici sorunlardan ciddi vasküler komplikasyonlara, iskemi-reperfüzyon hasarına ve immünolojik nedenlere kadar değişen geniş bir yelpazedeki patofizyolojik varlıkları içerdiğinden, bu tanımın birçok sınırlaması vardır (90,97,100-102). Ayrıca, intraoperatif sıvı yükü, tedavi rejimleri, potasyum eşikleri, geri ödeme ve yerel alışkanlıklar gibi diğer tıbbi yönler diyaliz endikasyonunu etkileyebilir (103). GGF için daha iyi tanımlar bulma girişimleri şu ana kadar başarılı olamamıştır (101,102). Ek olarak, son yıllarda immünosüpresif rejimler, organ kalitesi ve tahsis politikaları değişmiştir (104,105).

Özellikle, ABD'de (97,106,107) ve Eurotransplant bölgesinde (108) son on yılda genişletilmiş kriterli donör (GKD) böbreklerin oranı önemli ölçüde artmıştır. 2014 yılında, organ kullanımını iyileştirmek ve organ kalite değerlendirmesini iyileştirmek

için Böbrek Donör Profili İndeksi (KDPI) tanıtıldı. Bir donör KDPI'si  $\geq 85$ , başlangıçta bir GKD böbreği ile karşılaştırılabilir olarak kabul edildi (104,109,110).

Çeşitli donör özelliklerine dayalı olarak bireysel GGF riskini hesaplamak için değerli risk tahmin modelleri geliştirilmiş olmasına rağmen (107), GGF'nin uzun vadeli etkileri hala yeterince çalışılmamıştır. Uzun vadeli etkiler ve risk faktörleri üzerine yapılan çoğu çalışma, sonuçların yorumlanmasını sınırlayarak, GGF'nin ikili tanımına dayanmıştır (111). Bu, GGF ile ilgili klinik çalışmalarda ve GGF'nin daha ayrıntılı bir değerlendirmesinde alternatif son noktalar gerektirir (106). Bir ciddiyet ölçüsü olarak GGF süresi, DGF'nin uzun vadeli etkileri hakkında daha iyi içgörüler elde etmek için faydalı olabilir (90, 100).

## **2.7. Biyobelirteçler**

### **2.7.1. NGAL**

Nötrofil jelatinaz ile ilişkili lipokalin (NGAL), enflamasyon ve iskemiye yanıt olarak renal tübüller, karaciğer hepatositleri, endotelyal ve düz kas hücreleri gibi hücrelerden hızla salınan lipokalin süper ailesinin bir üyesi olan küçük 25 kDa glikoproteindir (112,113). Nötrofil granüllerinin bir bileşeni olarak tanımlanan NGAL, hücre içi demir depolarını tüketerek bakteriyel büyümeyi engeller. NGAL'in eritroid progenitör hücreler de dahil olmak üzere birincil kemik iliği hücrelerinin apoptozunu indüklediği ve eritroid hücre üretimini inhibe ederek anemiye yol açtığı da gösterilmiştir (114,115). Önceki çalışma, kronik hemodiyaliz hastalarında demir eksikliği anemisi ile serum NGAL düzeyi arasındaki ilişkiyi göstermiştir (116).

NGAL, böbrek naklinde ABH'nin bir biyobelirteç olarak da değerlendirilmiştir. Vasküler anastomozdan 1 saat sonra alınan böbrek biyopsileri, NGAL boyanma yoğunluğu ile sonradan gecikmiş greft fonksiyonunun gelişimi arasında anlamlı bir ilişki olduğunu ortaya koydu (117). Çocuklar ve yetişkinler üzerinde yapılan prospektif çok merkezli bir çalışmada, nakil gününde toplanan numunelerdeki idrar NGAL konsantrasyonları, daha sonra gecikmiş greft işlevi ve diyaliz gereksinimi gelişen (tipik olarak 2-4 gün sonra ortaya çıkan) kadavra böbrek alıcılarını açıkça

tanımlamıştır. 0. günde idrar NGAL konsantrasyonuna dayalı gecikmiş greft fonksiyonunun tahmini için ROC eğrisi, 0.9'luk bir AUC gösterdi, bu da mükemmel bir öngörücü biyobelirteç olduğunu göstermektedir (118). Protokol biyopsileri veya klinik olarak endikasyonlu biyopsiler yapılan böbrek nakli hastalarına ilişkin yakın tarihli bir retrospektif çalışmada, tübülit veya diğer tübüler patolojileri olan kişilerde idrar NGAL konsantrasyonlarının önemli ölçüde arttığı bulunmuştur (119).

### 2.7.2. Sodyum

Böbrek dışı sodyum ( $\text{Na}^+$ ) kaybı bazı düzenleyici etkiler altında olmakla beraber vücuda girmekte olan  $\text{Na}^+$  miktarında meydana gelen değişimlere yanıt olarak gerek durulan  $\text{Na}^+$  dengesi ayarlamaları  $\text{Na}^+$  atılımının idrarla düzenlenmesi aracılığıyla böbrek tarafından yapılmaktadır (120).

Normal şartlarda idrarla atılmakta olan  $\text{Na}^+$  miktarıyla diyet ile alınan  $\text{Na}^+$  miktarı eşit olup bu dengeyi ayarlayan ve hücre dışı sıvı miktarını ve hemeostaziyi devam ettirebilmek için böbrekten  $\text{Na}^+$  atılımını düzenleyen çeşitli mekanizmalar söz konusudur. Elektronötralliyeti sağlayacak biçimde hücre içi ve dışı sıvı kompartmanlarının çözünmüş anyon ve katyon içerikleri hemen hemen eşittir. Bu dengeyi sağlamakta olan faktörler arasında önemli bir yere sahip olan bir elektrolittir ve normal düzeylerinin dışında böbreğin fonksiyonelliğinin gözden geçirilmesi gerekir.

$\text{Na}^+$  dengesinde meydana gelen bozukluklar öncelikli olarak hücre dışı sıvı hacmini etkilerken su dengesinde meydana gelen bozukluklar vücut sıvı tonisitesini etkilemektedir.  $\text{Na}^+$  ve su dengesizlikleri sıklıkla birlikte ortaya çıkmaktadır.

$\text{Na}^+$  atılımı böbrek fonksiyonlarının değerlendirilmesinde kullanılmakta olan parametrelerdendir. Fonksiyonel Sodyum Atılımı ( $\text{FeNa}$ ) =  $(\text{İdrar Sodyumu} \times \text{Plazma Kreatinin} / \text{Plazma Sodyumu} \times \text{İdrar Kreatinin}) \times 100$   $\text{FeNa}$  değerinin %1'den düşük çıkması prerenal azotemi, %1'den yüksek çıkması intrinsik böbrek hasarını göstermektedir. Ancak  $\text{FeNa}$  klinik durum ile beraber değerlendirilmelidir. Normal ve kronik böbrek hastalığı bulunanlarda normal, düşük ya da yüksek olabilir (121).

### 2.7.3. Potasyum

Kan potasyum ( $K^+$ ) düzeyinin 3.5-5.0 mmol/L gibi normal ve dar bir sınırdaki tutulması son derece önemlidir. Gerçek konsantrasyon gün içinde değişkenlik gösteren bir sirkadyen ritme sahiptir. Diyabet hastalarında böbrek fonksiyon bozukluğu söz konusu ise hiperkalemi gelişme riski yüksektir (122).

Hücre zarındaki Na-K/ATPaz pompası ile hücre içi ve dışı  $K^+$  gradiyenti sağlanmaya çalışılmaktadır. Bu gradiyent sinir ve kas dokusu gibi uyarılabilir hücrelerin elektriksel aktivitesi, hücre bölünmesi ve büyümesi, glikojen ve protein sentezi gibi olayları düzenlemekte olan enzimatik reaksiyonlar bakımından son derece önemlidir (123).

Böbrekte  $K^+$ ,  $Na^+$ 'ya göre daha az filtre edilmekte olup proksimal tübülde geri emilmektedir. Yüksek plazma  $Na^+$  konsantrasyonlarında Henle kulpunun kalın kolunda geri emilim için  $K^+$  ve  $NH_4^+$  arasında bir rekabet meydana gelir. Sonuç olarak hiperkalemik durumlarda bu metabolizmayla metabolik asidoz ortaya çıkar. Metabolik asidoz düzeltilirse serum  $K^+$  da düzelmektedir. Hipokalemi ise artan glutaminaz enzimleriyle üretilmekte olan amonyak neticesinde  $K^+$  geri emilimi artmaktadır (124).

Kanda  $K^+$  düzeyinin normal aralıkta olmasını sağlayan 3 mekanizma söz konusudur [125]:

1. Aşırı su içme esnasında ADH düştüğünden  $K^+$  kayıplarının önüne geçilmiş olur
2. Renin-Anjiyotensin-Aldosteron aksı çalıştığında mutlak  $K^+$  kaybına yol açmaz
3. Metabolik asidoz  $K^+$  atılımını sınırlar.

Böbrek yetmezliğinde hiperkalemik durumlarda  $K^+$  atılımı 15 mmol/L'den az olması beklenmektedir. Trans Tübüler Potasyum Gradienti (TTPG) böbrek fonksiyonuna ilişkin fikir vermektedir.  $TTPG = \frac{\text{İdrar Potasyumu}}{\text{Plazma Osmolaritesi}} \times \frac{\text{İdrar Osmolaritesi}}{\text{Plazma Potasyumu}}$ . Hipokalemi varken TTPG

10'dan büyük ise renal potasyum kaybı söz konusudur. TTPG hiperkalemide 4'ten az ise potasyum atılımında yetersizlik vardır (126).

### **2.7.3. Üre**

Besin yoluyla vücuda alınan protein vücutta yapıtaşı olan protein depolarına dönüştürülmek için aminoasitlere metabolize edilmektedir. Aminoasitlerin metabolizması neticesinde de üre ve toksik bileşikler meydana gelmektedir. Bunlar böbrek fonksiyonu normal olanlarda idrarla atılmaktadır. Kan üre nitrojeni (BUN) pratik olarak kandaki üremik toksinlerin miktarı ile ilgili kabaca bilgi vermektedir (127). BUN konsantrasyonu üre yapımının sabit olmaması ile ilgili değişkenlik göstermekte olup BUN artışı yüksek protein içerikli diyet ve hücre yıkımıyla açıklanmakta iken karaciğer hastalığı varlığı ve düşük protein içerikli beslenme sonucunda ise azalması beklenmektedir (128).

### **2.7.4. Ürik asit**

Ürik asit, pürin metabolizmasının son oksidasyon ürünüdür ve renal olarak atılır (129). Bu nedenle, düşük glomerüler filtrasyon hızı (GFR) olan hastalarda yüksek serum ürik asit seviyeleri görülür. Bununla birlikte, son yıllarda, ürik asidin kendisinin kronik böbrek hastalığının patofizyolojisinde ve muhtemelen akut böbrek hasarında nedensel bir rol oynadığı öne sürülmüştür. Kronik böbrek hastalığında (KBH) plazma ürik asit seviyeleri yükselir ve tübüler hasara, endotel disfonksiyonuna, oksidatif strese ve böbrek içi iltihaplanmaya yol açabilir (130).

İnsanlarda pürin metabolizmasının son ürünü olan ürik asit, büyük ölçüde böbrekler tarafından atılır. Kronik böbrek hastalığında (KBH), glomerüler filtrasyon hızındaki (GFR) azalma nedeniyle plazma ürik asit seviyeleri yükselir. Hiperürisemi, gutun ayırt edici özelliğidir ve ayrıca hipertansiyon (131,132), diabetes mellitus (133) ve kardiyovasküler hastalıklar (134,135) gibi metabolik sendroma eşlik eden durumlar için şüpheli bir risk faktörüdür. Ürik asit, özellikle tümör lizis sendromunda çökeltme ve tübüllerde tıkanma yoluyla akut böbrek hasarına neden olabilir (136). Ürik asit ayrıca endotel disfonksiyonuna (137,138), renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin

(RAAS) aktivasyonuna (137,139), inflamasyona (140,141) ve oksidatif strese (142) neden olarak KBH'ye ve ilerlemesine yol açabilir (143).

Birçok çalışma, yüksek ürik asit düzeylerinin KBH gelişimi ile ilişkili olduğunu ileri sürmüştür (144-146). Ürik asit düzeylerinin KBH'deki sonuçlarla ilişkisi hakkında daha az şey bilinmektedir (147-149) ve ürik asidin basitçe daha düşük tahmin edilen GFR'nin (eGFR) bir belirteci olup olmadığı veya KBH'deki olumsuz sonuçlarla gelişigüzel bir şekilde ilişkili olup olmadığı hakkında daha az şey bilinmektedir (150).

### **2.7.5. Kreatinin**

İskelet kas dokusunda bulunan kreatinin molekülünün non-enzimatik bir reaksiyonla dönüşümü neticesinde ortaya çıkan kreatinin molekülü homeostazis esnasında kanda sabit bir konsantrasyonda bulunmaktadır. Kreatinin molekülünün glomerülden geçişi serbest şekilde olur. Tübüler reabsorbsiyona uğramaz ve böbrekler tarafından metabolize edilmez. Bu nedenle de her an değişen miktarlarda proksimal tübülden idrara sekresyonu söz konusudur. Kreatinin testi, böbreklerinizin kanınızdaki atıkları filtreleme işini ne kadar iyi gerçekleştirdiğinin bir ölçüsüdür. Kreatinin, kaslarınızdaki enerji üreten süreçlerden arta kalan kimyasal bir bileşiktir. Sağlıklı böbrekler kreatinin kandan filtre eder. Kreatinin vücudunuzdan idrarla atık bir ürün olarak çıkar (151).

Plazmadaki kreatin konsantrasyonunu etkileyen en önemli faktör kas kitesidir. Bunun yanı sıra diyet ile alınan et miktarı da kreatinin konsantrasyonu üzerinde etkilidir. Erişkin bir erkeğin plazma kreatinin konsantrasyon düzeyi 0.8-1.3 mg/dl iken kadında ise bu aralık 0.6-1.0 mg/dl'dir (152).

### **2.7.6. eGFR**

Glomerüler filtrasyon hızı (GFR), böbreklerin ne kadar iyi süzdüğünü gösterir. Amerika Birleşik Devletleri'nde tahminen 37 milyon yetişkin kronik böbrek hastalığına (KBH) sahip olabilir, ancak yaklaşık %90'ı durumlarından habersizdir. Erken bulunduğu anda, insanlar böbreklerini korumak için önemli adımlar atabilirler.

eGFR (tahmini glomerüler filtrasyon hızı), böbreklerin ne kadar iyi çalıştığının bir ölçüsüdür. eGFR'niz, bir kan testine ve yaşınıza, cinsiyetinize, vücut tipinize ve ırkınıza dayalı tahmini bir sayıdır. eGFR, doktorların böbreklerin ne kadar iyi çalıştığını bilmesi için çoğunlukla güvenilir bir test olarak kabul edilir (153-155).

### **2.7.7. Gamma glutamil transferaz (GGT)**

Gamma glutamil transferaz (GGT) hücre içerisinde glutatyon (GSH) aracılı aminoasit girişini katalizlemekte olan enzimdir. Bu reaksiyon sonucunda hücre dışındaki glutatyonun hücre içerisine girişi sağlanmış olur. GGT hücrede mikrozomlarda da bulunmasına karşın en fazla hücre zarında bulunmaktadır ve renal proksimal tübül hücreleri, karaciğer, pankreas ve ince barsak en yoğun olduğu dokulardır. Serumda bazal düzeyde bulunmakta olup birincil kaynağı karaciğerdir. Bazı karaciğer hastalıkları ile kronik alkol kullanımı gibi durumlar GGT yükselmesine neden olmaktadır (156).

Yapılan araştırmalar sonucunda GGT yüksekliğinin kronik böbrek yetmezliğinin (KBY) nedenleri arasındaki hipertansiyon ve diyabet ile ve aynı zamanda albuminüri ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (157,158). Aynı zamanda akut böbrek hasarı (ABH) gelişen hastalarda da idrarda GGT düzeylerinde artış olduğu bildirilmiştir (159).

### **2.7.8. Trehalaz**

Trehalaz, 75 kDa moleküler ağırlığa sahip bir enzimdir ve proksimal renal tübülde eksprese edilir. Trehalaz, esas olarak böceklerde, mantarlarda ve bitkilerde bulunan bir disakkarit olan trehalozu iki glikoz molekülüne hidrolize eder (160).

Trehalaz, bir substrat olarak trehaloza özgüdür. Proksimal tübül fırça kenarlarının zarında lokalizedir. Proksimal tübüle özgüllüğü ve tek bir substrata afinitesi nedeniyle, üriner trehalaz tübül hasarı saptamak için yararlı bir biyobelirteç olabilir (161,162).

### 2.7.9. Glukoz

Glukoz, hücre proliferasyonunda kayda değer rol oynayan hücresel biyosentez ve ATP üretimi için C atomu kaynağı olduğu bilinmektedir (163). Böbreklerin homeostazda yer aldığı üç yolak vardır. İlk olarak, böbrek filtrasyonundan sonra glukozu kan dolaşımına geri absorbe eder. İkinci olarak glukozu üretir ve glukoneojenez yoluyla dolaşıma geri verir. Üçüncü olarak, hücre işlevlerini beslemek için kan dolaşımında ki glukozu kullanırlar. Böbrek dengesi çalışmalarından elde edilen genel bakış açısı, glukoz metabolizmasının aslında karaciğer tarafından yönetildiği, böbreklerin ise sadece asit içeren ve uzun süren kan şekeri düşüklüğünden sonra kayda değer rol oynadığı görülmüştür (164). Bununla birlikte, son araştırmalara dayalı olarak artık böbreklerin sistemik glukoz homeostazına önemli ölçüde katkıda bulunduğu düşünülmektedir (165-167).

### 2.7.10. Klor

Akut böbrek hasarı (ABH), hastane de yatan hastaların %20 ila %40'ını kolay olmayan hale getiren ciddi bir sağlık sorunudur. İntravenöz sıvının klorür içeriği, aşırı kullanım ve ABH dahil olumsuz sonuçlarla ilişkisinin yanı sıra son on yılda büyük ilgi topladı. Literatürde yer alan fazla sayıda ki çalışmada, serumda bulunan sodyum ve bikarbonat hariç tutularak serum klorür derişiminde ki artma ve azalmalarının artmış akut böbrek hasarı, morbidite ve mortalite ile ilişkili olduğunu açıkça ortaya koymaktadır. Bu kapsamlı inceleme, klorürün renal kan akışını, glomerüler filtrasyon hızını, tübüloglomerüler geri bildirim ve tübüler hasarı düzenlemedeki rolüne ilişkin karmaşık böbrek fizyolojisinin yanı sıra intravenöz sıvıların klorür içeriği, serumdaki değişikliklerle ilgili klinik araştırmaların bulgularını detaylandırır. Klorür konsantrasyonu ve AKI. Klorür hem fizyolojide hem de patofizyolojide yeterince takdir edilmemektedir. Mekanizması tam olarak tartışılrsa da aşırı klorür uygulamasından kaçınmak tüm hastalar ve özellikle ABH riski taşıyanlar için makul bir tedavi seçeneğidir. Bu nedenle, yüksek riskli hastalar ve "başlangıçta" ABH'si olanlar ABH riskini en aza indirmek için normal salin yerine dengeli solüsyonlar almalıdır. Sıvılar sıklıkla ABH'ye karşı profilaksi olarak veya ABH tedavisi için reçete

edilir. “Normal salin” olarak da bilinen %0,9'luk sodyum klorür solüsyonu dünya çapında en sık kullanılan intravenöz resüsitasyon sıvısıdır (168).

Klorür iyonu, hücre dışı ve hücre içi hacmin ve asit-baz homeostazının düzenlenmesini içeren büyük fizyolojik öneme sahiptir. Klorür, en bol hücre dışı anyondur ve hücre dışı sıvı tonisitesinin yaklaşık üçte birini oluşturur (169). Hücre içi klorür, toplam vücut klorürünün %20 ila 40'ı arasında değişir (170) ve en çok eritrositler içinde yoğunlaşır (70-80 mEq/l) (171). Toplam vücut klorürünün yaklaşık %50'si plazma, interstisyum ve lenfte, kalan yüzde ise bağ dokuları, kıkırdak ve kemiktedir (172). Aslında, bir asırdan fazla bir süre önce vücuttaki klorürün üçte birinin deride bulunduğu gözlemlendi (168). Böbrek, klorür homeostazının ana düzenleyicisidir ve klorürün tübüler yeniden emilimi, hücre dışı sıvı hacmini korumak için kritik öneme sahiptir (173).

#### **2.7.11. Kalsiyum**

Kronik böbrek hastalığı (KBH) olan hastalar, kemik ve mineral metabolizmasında belirgin bir bozulmaya sahiptir ve bu da KBH-mineral kemik bozukluğu (KBH-MBD) olarak adlandırılan karmaşık bir bozukluğa yol açar. Pertürbasyonlar KBH'nin en erken evrelerinde başlar ve ilerleyici böbrek hastalığı ile kötüleşir (174). KBH-MBD'nin biyokimyasal değişiklikleri, artmış fibroblast büyüme faktörü-23 (FGF23) ve paratiroid hormonu (PTH), azalmış 1,25-dihidroksivitamin D (1,25D), yükselmiş serum fosfat ve azalmış serum kalsiyumunu içerir. Ayrıca kalsiyum emiliminde azalma ve idrarla kalsiyum atılımında azalma, heterojen kemik hastalığı ve aşırı vasküler ve yumuşak doku kalsifikasyonu görülür (175).

Hem negatif hem de pozitif kalsiyum dengesi, KBH-MBD'de potansiyel sağlık tehditleri oluşturur: negatif denge, osteoporoz ve kırık riskini artırabilir ve pozitif denge, iskelet dışı kalsifikasyon ve kardiyovasküler olaylar riskini artırabilir. Bununla birlikte, negatif veya pozitif kalsiyum dengesinin tek başına başlatıcı faktör olması muhtemel değildir ve klinik olarak makul olmasına rağmen, negatif veya pozitif kalsiyum dengesinin yetişkinlerde KBH-MBD hastalığının ilerlemesine katkıda bulunduğu kanıtlanmamıştır (175).

### 2.7.12. Fosfor

Fosfor, hücre yapısı ve enerji için önemli bir mineraldir. Esas olarak hücre içindedir (%70), yaklaşık %29'u kemiklerde bulunur ve %1'den azı serumda dolaşır (176-179). Hruska ve arkadaşları (176) tarafından önerildiği gibi, bu üç sitenin tümü "değiştirilebilir fosfor havuzunu" oluşturmaktadır. Normal deneklerde iskelet, fosfor homeostazı açısından nötr kalır (eşit çıkış ve giriş) ve böbrekler fosfor dengesini düzenler. Fosfor glomerulusta serbestçe süzülür ve daha sonra çeşitli hormonların etkisi altında proksimal tübülde yeniden emilir. Geri emilen fosfor miktarı, normal böbrek fonksiyonu olan veya orta derecede azalmış glomerüler filtrasyon hızı olan deneklerde serum fosfor düzeylerinin ana düzenleyicisidir (176).

Kronik Böbrek Hastalığında (KBH) böbrekler fosforu atamaz ve sonuç pozitif bir fosfor dengesidir. Bununla birlikte, KBH'ye eşlik eden kemik bozuklukları yoluyla iskelet, fosfor fazlalığını kaldıramadığı için bu hiperfosfatemik duruma katkıda bulunur. Dolayısıyla bu yeni durumda yeni bir fosfor rezervuarına ihtiyaç vardır ve bu damarlar dahil olmak üzere yumuşak doku organlarıdır (176,180). Nihai sonuç, KBH'de sıklıkla gözlenen vasküler kalsifikasyondur (180-183). Deneysel veriler, fosforun tüm vasküler kalsifikasyon sürecine dahil olduğunu göstermiştir; bu da eski renal osteodistrofi terimini KBH mineral kemik bozukluğu (KBH-MBD) olarak yeniden adlandıran ve iskeletin bu patolojik durumlarda neredeyse ihmal edilen rolünü vurgulayan yeni bir fikir birliğine yol açmaktadır (176,177,183).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1. Araştırma Grubu

Bu araştırmada çalışılacak gönüllü sayısının belirlenmesi için güç analizi G-Power v3.1.9.2 yazılımı kullanılarak yapılmıştır. Deney planında güç analizinin yapılması için preliminere verilerin olması gerekir, elde preliminary veri yoksa literatürdeki çalışmaların baz alınması ve çalışma yoksa da effect size değerinin small olarak alınması gerekmektedir. Bu çalışmada iki grup çalışılmış olup ve etki büyüklüğü 0,142857 olarak hesaplanmıştır. Hesaplanan etki büyüklüğü, önerilen projenin beklenen etki büyüklüğü olarak kullanılmıştır. Kantitatif analiz kullanılan deneysel yaklaşımlarda gücün minimum %95 olması gerekmektedir. G-Power programında yapılan güç analizine göre, %80 güç ve 0,142857 etki büyüklüğü ile tasarlanan deney planı için iki grupta  $n_1=25$ ,  $n_2=8$  toplamda 33 örnek olacak şekilde örneklem büyüklüğü belirlenmiştir.

##### Araştırmaya Alınma Kriterleri:

- 14-70 yaş aralığında olmak
- Böbrek nakli alıcısı olmak
- Bilgilendirilmiş onam formu imzalamış olmak
- Donör gönüllülerinin serum kreatinin seviyelerinin 0.5 – 1.5 arasında olması

##### Dışlanma Kriterleri:

- Aktif malignite,
- Gebe veya laktasyon
- Hipertansif hastalar
- Diyabetik hastalar

### 3.2. Örneklerin Toplanması ve Depolanması

Böbrek nakli yapılan her bir hasta ve sağlıklı insandan 8 ml sarı kapaklı jelli Vacusera® tüpte kan alımı ve 1 adet 8 ml idrar toplama kabına ile idrar alımı yapılacaktır. Alınan bu kan ve idrar örnekleri 2°C – 8°C derecede maksimum 24 saat içerisinde taşıma kutusunda saklanarak Acıbadem Bursa Hastanesinden İstanbul Acıbadem Labmed Sağlık Hizmetleri Laboratuvarları numune kabul birimine ulaştırılmıştır. Örnekler geldikten sonra 1.5 ml hacimde ki ependorf tüplere porsiyonlanıp -80°C buzdolabında depolanacak ve çalışma gününe kadar muhafaza edilmiştir. (-80°C’de en fazla saklama süresi 1 yıldır.)

### 3.3. Örneklerin ELISA ve Fotometrik Yöntemlerle Çalışılması

Gelen idrar örnekleri ile Argeron - NephroTest® böbrek hasarı erken tespit solüsyonu kullanılarak tıbbi biyokimya laboratuvarında kullanılan fotometri yöntemi ile hastaların Trehalaz enzim aktivitesi ölçüldü. Alınan serum ve idrar örnekleri ile de NGAL biyo-belirteci ELISA yöntemi kullanılarak ölçülmesi sağlandı. ELISA (Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay), Antijen-antikor ilişkisini, antikora bağlanmış bir enzimin aktivitesini araştırma temeline dayanan kantitatif ölçüm yöntemidir. Antijene karşı antikör ya da antikora karşı antijen aranır aynı zamanda bunlar kantite edilir. Virüs ve parazit enfeksiyonlarında kullanılan bir tanı yöntemidir; immobilize edilmiş antijen kullanılarak kompetitif olmayan indirek boyama yöntemi kullanılmaktadır. ELISA kendi içinde ölçüm yöntemlerine göre dörde ayrılır. Bunlar; direk, indirek, sandwich ve yarışmalı ELISA’lardır. Bu çalışmada antijen taraması yapılacağı için ve bizim çalışmamıza yöntem olarak daha uygun olduğu için sandwich ELISA yöntemi kullanılacaktır. Bu yöntemde ELISA plate’inde yer alan kuyucukların yüzeyine taradığımız antijene spesifik antikör tutturulmuştur. Bu kuyucuğa antijen içermesi beklenen idrar veya serum örneği eklenerek antijen-antikör kompleksi oluşması beklenir. Enzim işaretli sekonder antikör eklenmesi yapılır bu deteksiyon antikörüdür, en son substrat eklenmesi de yapılarak sekonder antikorda yer alan enzim substratla reaksiyona girerek renk değişimine sebep olur. Bu renk değişiminden sonra kuyucuklar spektrofotometrik yöntemle cihazda okutma yapılır elde edilen absorbans

değerleri sonrası taramak istenilen antijenin konsantrasyonu hesaplanır. Ardından elde edilen tüm verilere F-testi, t-testi,  $x^2$ -testi ve korelasyon hesaplaması yapıldı.

Hastalardan örnek alım süreci, hastaya böbrek nakli yapıldıktan sonra ki ilk gün, hastanın hastanede kaldığı süre boyunca 1. Gün, 2. Gün, 3. Gün, 4. Gün ve 5. Gün olmak üzere toplamda 5 kez kan ve idrar alımı sağlandı. Böylece 5 tekrardan oluşan bir örnek alım süreci oldu. Örnekler alındıktan sonra maksimum 24 saat içerisinde 2-8°C derece sıcaklık arasında saklanarak laboratuvara ulaştırıldı. Trehalaz ölçümü için sadece idrar alımı, NGAL biyobelirtecinin tespiti için ise hem kan hem de idrar örnek alımı yapıldı. Bu örnek alım süreçlerinin tamamlanmasının ardından (NephroTest® Cat no.:A10010) böbrek hasarı erken tespit solüsyonu kullanılarak hastaların trehalaz enzim aktivitesi fotometrik yöntemle Acıbadem Labmed Sağlık Hizmetleri A.Ş.'de bulunan fotometrik cihaz Siemens® Advia 2400 CA12390083(Münih, Almanya) ile ölçüldü. Bu ölçümde trehalaz enzim aktivitesi, idrarda bulunan trehalaz enzimi reaktifte bulunan trehalozu glikoza hidrolize etmesiyle bulundu. Elde edilen trehalaz enzim aktivitesi ile böbrek hasarı doğru orantılı olduğu için böbrekte ne kadar düzeyde hasar olduğu tespit edildi. Ölçümler sağlıklı ve hasta örnekleri için çift tekrar şeklinde ölçüm yapıldı ve sonrasında ortalaması ardından standart sapması hesaplanarak idrarda trehalaz konsantrasyonu bulundu.

Alınan kan örnekleri ile de elde edilen serumla ve idrar örnekleriyle Invitrogen NGAL Human ELISA Kit 96 Tests (Cat. No: #KIT036, Thermo Fisher Scientific, Waltham, Massachusetts, ABD) NGAL biyo-belirteci sandwich ELISA yöntemi kullanılarak ölçülmesi sağlandı. Deney işlemleri tamamlandıktan sonra spektrofotometrik yöntemlerle nm cinsinden absorbans değerleri elde edilip absorbans – konsantrasyon grafiği çizilip nihai NGAL konsantrasyonları tespit edildi.

Ayrıca hastalardan alınan 5 günlük kan, idrar örnekleri ile donörden alınan tek günlük kan ve idrar örneklerinden kreatinin, GGT, eGFR, glukoz(açlık), glukoz(idrar analizi), üre, ürik asit, sodyum, klor, potasyum, kalsiyum ve fosfor(inorganik) parametrelerine bakıldı.

### 3.3.1. NGAL düzeyinin belirlenmesi

NGAL düzeyinin belirlenmesi için Human NGAL ELISA Kit (Invitrogen, ABD) kiti kullanıldı. Kitin analitik duyarlılığı 4 pg/mL, tahlil aralığı 10-1000 pg/mL'dir. İnsan NGAL katı fazlı sandviç ELISA (enzime bağlı immünosorbent tahlili), eşleşen bir antikor çifti arasında bağlanan hedefin miktarını ölçmek için tasarlanmıştır. Sağlanan mikropolanın kuyularında hedefe özel bir antikor önceden kaplanmıştır. Numuneler, standartlar veya kontroller daha sonra bu kuyucuklara eklenir ve immobilize (yakalama) antikora bağlanır. Sandviç, ikinci (dedektör) antikorun eklenmesiyle oluşturulur, ölçülebilir sinyal üretmek için enzim-antikor-hedef kompleksi ile reaksiyona giren bir substrat çözeltisi eklenir. Bu sinyalin yoğunluğu, orijinal numunede bulunan hedefin konsantrasyonu ile doğru orantılıdır.

Deney, insan NGAL'ine yönelik bir monoklonal antikor ile kaplanmış mikrokuyucuklarda gerçekleştirilen bir sandviç ELISA'dır. Bağlı NGAL, biotin ile işaretlenmiş başka bir monoklonal NGAL antikoruna ile saptanır ve tahlil, horse-radish peroksidaz (HRP)-konjuge streptavidin ile geliştirilir, ardından renk oluşturucu bir substrat eklenir. Deney 4 adımlı bir prosedürdür:

Adım 1. Kalibratörlerin alikotları, seyreltilmiş numuneler ve herhangi bir kontrol, monoklonal yakalama antikoruna ile önceden kaplanmış mikro oyuklarda inkübe edilir. Solüsyonlarda bulunan NGAL kaplamaya bağlanırken, bağlanmamış malzeme yıkama ile uzaklaştırıldı.

Adım 2. Biotinlenmiş monoklonal saptama antikoruna, her test kuyucuğuna eklenir ve inkübe edilir. Saptama antikoruna, bağlı NGAL'e bağlanır; bağlanmamış tespit antikoruna yıkama ile uzaklaştırıldı.

Aşama 3. HRP-konjuge streptavidin, her test kuyucuğuna eklenir ve bağlı biyotinlenmiş antikor ile bir kompleks oluşturmaya bırakıldı. Bağlanmayan konjugat yıkama ile uzaklaştırıldı.

Adım 4. Tetrametilbenzidin (TMB) içeren renk oluşturucu bir peroksidaz substratı her test kuyucuğuna eklenir. Bağlı HRP-streptavidin, renkli bir ürün oluşturmak için

substrat ile reaksiyona girer. Enzimatik reaksiyon kimyasal olarak durdurulur ve renk yoğunluğu bir ELISA okuyucusunda 450 nm'de okundu.

Renk yoğunluğu (absorbans), her kuyucuğa orijinal olarak eklenen NGAL konsantrasyonunun bir fonksiyonudur. Kalibratörlerin sonuçları, test numunelerindeki NGAL konsantrasyonlarının okunduğu bir kalibrasyon eğrisi oluşturmak için kullanılır.

### **Test prosedürü**

1. Kalibratörleri, seyreltilmiş numuneleri ve dahili laboratuvar kontrolleri iki kopya halinde ayarlanmak için uygun kuyucukları atayarak deney protokolü hazırlandı. ELISA okuyucusunda 650 veya 620 nm'lik bir referans dalga boyu olmadığı için, bir reaktif kör kuyusu analiz edilmiştir. Bu, seyreltilmiş numune yerine 100 µL Sample Diluent ile eklendi ve diğer kuyucuklar gibi işlendi.

2. Her bir kalibratörün, seyreltilmiş numunelerin ve dahili laboratuvar kontrollerinin 100 µL hacmini mikrokuyulardaki karşılık gelen konumlara pipetlendi. Kuyucuklar kapatıldı ve 200/dakika'ya ayarlanmış çalkalama platformunda oda sıcaklığında 60 dakika inkübe edildi.

3. Mikrokuyuların içeriği aspire edildi ve mikrokuyular üç kez 300 µL seyreltilmiş Yıkama Solüsyonu ile yıkandı.

4. Her mikrokuyuya 100 µL Biotinlenmiş NGAL Antikoru (kullanıma hazır) dağıtıldı. Çok kanallı mikropipet kullanıldı. Kuyuları kapatıldı ve oda sıcaklığında 60 dakika çalkalama platformunda (200/dakika) inkübe edildi.

5. Adım 3'te açıklandığı gibi yıkama yapıldı.

6. Her mikrokuyuya 100 µL HRP-Streptavidin Konjugatı (kullanıma hazır) dağıtıldı. Kuyular kapatıldı ve oda sıcaklığında 60 dakika çalkalama platformunda (200/dakika) inkübe edildi.

7. Adım 3'te açıklandığı gibi yıkama yapıldı.

8. Her mikrokuyuya 100 µL TMB Substrat eklendi. Pipetleme süresini azaltmak için çok kanallı bir mikropipet kullanıldı. Kuyucuklar kapatıldı ve karanlıkta, oda sıcaklığında tam olarak 10 dakika inkübe edildi. İlk kuyuyu doldururken süre başlatıldı.

9. Adım 8'dekiyle aynı pipetleme sırasını ve hızını koruyarak her kuyucuğa 100 µL Durdurma Solüsyonu (kullanıma hazır) eklendi. Sıçramasını önleyerek 20 saniye hafifçe çalkalayarak karıştırıldı. Kuyuları 30 dakika içinde cihazda okutuldu.

10. Kuyuların absorbansları uygun bir mikroplaka okuyucuda 450 nm'de okutuldu (referans dalga boyu 650 veya 620 nm).

### **3.3.2. Kreatinin düzeyinin belirlenmesi**

Kreatinin düzeyinin belirlenmesi için Creatinine\_2 (CREA\_2) (Siemens, Advia, Münih, Almanya) kiti kullanılmıştır. Test aralığı aşağıdaki gibidir:

Serum: 0,11–25,00 mg/dl (10–2210 µmol/l)

Plazma: 0,11–25,00 mg/dl (10–2210 µmol/l)

İdrar: 3,00–300,00 mg/dl (265–26 520 µmol/l)

#### **Test prosedürü**

Numune alma, reaktif verme, karıştırma ve işleme, ADVIA Chemistry sistemi tarafından otomatik olarak gerçekleştirilir.

### **3.3.3. Trehalaz enzim aktivitesinin ölçülmesi**

Trehalaz enzim aktivitesinin ölçümünde Argeron Nephrotest (Antalya, Türkiye) kullanıldı. İdrarda bulunan trehalaz enzimi tarafından reaktif içindeki trehaloz glukoz dönüştürülür. Oluşan glukoz idrar glukoz ölçüm yöntemleri ile ölçülür. Acil servise başvuran ve kontrast madde verilerek tomografi çekilen hastalarda 37°C'de 30 dakika inkübasyon koşulunda kontrast ilişkili akut böbrek hasarının tespiti için 12. saat

trehalaz aktivitesinin 4.5 U/L eşik değerinde duyarlılığı %88.89, özgüllüğü %60.94'tür. Testin referans aralığı <2 U7L'dir.

### **Test prosedürü**

1. Birinci tüpe hastadan alınan 975 µL idrar ve 25 µL Reaktif 1 eklendi. İkinci tüpe hastadan alınan 975 µL idrar ve 25 µL Reaktif 2 eklendi. Tüpler alt üst edilerek karıştırıldı.
2. Tüpler 30 dakika boyunca oda sıcaklığında inkübe edildi
3. İnkübasyondan sonra laboratuarda kullanılan standart yöntemler idrar glukoz ölçümü yapıldı. Reaktif 1 ve 2 ile yapılan örnek ölçüm sonuçlarından sırasıyla Reaktif 1 ve 2 kör ölçüm sonuçları çıkarıldı.
4. İdrar trehalaz aktivitesinin hesaplanması: Reaktif 1 katılmış idrar glukoz konsantrasyonu Reaktif 2 katılmış konsantrasyondan çıkarıldı. Hesaplanan glukoz konsantrasyonu birimi µM'ye dönüştürüldü. Bir dakikada 1 µM glukoz üreten trehalaz aktivitesi bir ünite (U) olarak kabul edilmektedir. Dilüsyon faktörü düzeltilmesi ve molarite hesaplaması yapıldı. Aktivitesi önceden bilinen ve hasta idrarıyla aynı koşullarda ölçülen trehalaz enziminin bildirilen (425 U/L) ve ölçülen aktivitesinin oranı ile hastadan ölçülen trehalaz aktivitesi çarpıldı. Sonuç U/L olarak raporlandı.

### **3.3.4. Gamma-glutamil transferaz (GGT) ölçümü**

GGT ölçümü için Gamma-Glutamil Transferaz kiti (Siemens, Advia, Münih, Almanya) kullanıldı. Testin aralığı aşağıdaki gibidir:

Serum: 0–1200 U/l

Plazma: 0–1200 U/l

Gamma-glutamil transferaz referans aralığı erkekler için < 73 U/l, kadınlar için < 38 U/l'dir.

## **Test prosedürü**

Örnekleme, reaktif verme, karıştırma ve işleme, ADVIA Chemistry sistemi tarafından otomatik olarak gerçekleştirildi.

### **3.3.5. Glukoz ölçümü**

Glukoz ölçümü için Glukoz Hekzokinaz\_3 (GLUH\_3) (Siemens, Advia, Almanya) kullanıldı. Testin analitik aralığı aşağıdaki gibidir:

Serum/Plazma/İdrar/BOS: 4–700 mg/dl (0,2–38,9 mmol/l)

ADVIA Chemistry Glukoz Hekzokinaz\_3 (GLUH\_3) yöntemi iki bileşenli reaktifi kullanır. Tampon, ATP ve NAD içeren Reaktif 1'e örnek ilave edilir. Reaktif 1'de örneğin absorbans okumaları alınır ve örnekteki engelleyici maddeleri düzeltmek için kullanılır. Glukozun dönüşümünü ve 340/410 nm'de absorbans gelişmesini başlatan Reaktif 2 ilave edilir. Reaktif 1 ve Reaktif 2'nin absorbansları arasındaki farklılık glukoz konsantrasyonu ile orantılıdır.

### **Reaktiflerin hazırlanması ve kullanılması**

Reaktifler kullanıma hazırdır. Kullanmadan önce, kabarcıkları dağıtmak ve homojenliği sağlamak için reaktifler hafifçe santrifüj edildi. Kabarcıklar veya köpük hala mevcut ise temiz bir aktarım pipeti kullanarak, bunları kullanım öncesinde reaksiyon kabından aspire edildi.

### **3.3.6. Üre ölçümü**

Üre ölçümü için Flex<sup>®</sup> reagent cartridge BUN (Siemens, Dimension Clinical Chemistry System, Münih, Almanya) kullanıldı. Testin analitik ölçüm aralığı 0 – 150 mg/dL [0 – 53.5 mmol/L] şeklindedir.

### **Örnek alma ve hazırlama**

Bu yöntem ile analiz edilecek örnekler için normal serum, plazma ve idrar alma ve saklama prosedürleri kullanılabilir. Potasyum oksalat, sodyum sitrat, EDTA, lityum heparin ve sodyum flüorür kan alma tüpleri BUN yöntemini engellemez. Corvac® ve SST® toplama tüpleri BUN yöntemini etkilemez. Örnek alma cihazı ile birlikte sunulan kullanım ve işleme talimatlarına uyuldu.

### **3.3.7. Ürik asit ölçümü**

Ürik asit ölçümü için Flex® reagent cartridge URCA (Siemens, Dimension Clinical Chemistry System, Münih, Almanya) kullanıldı. Testin analitik ölçüm aralığı 0 – 20.0 mg/dL [0 – 1190 µmol/L] şeklindedir.

### **Örnek alma ve hazırlama**

Serum ve plazma, diagnostik kan örneklerinin damar delme yoluyla alınmasına ilişkin prosedürler kullanılarak alınabilir. Örnek alma cihazı ile birlikte sunulan kullanım ve işleme talimatlarına uyuldu.

### **3.3.7. Kalsiyum ölçümü**

Kalsiyum düzeyini belirlemek için Calcium\_2 (CA-2) kiti (Siemens, Advia, Almanya) kullanıldı. Testin analitik aralığı aşağıdaki gibidir:

ADVIA 1200: Serum/Plazma: 1.0-16.0 mg/dL (0.25-4.00 mmol/L), İdrar: 1.0-32.0 mg/dL (0.25-8.00 mmol/L)

ADVIA 1650/1800: Serum/Plazma: 1.0-16.0 mg/dL (0.25-4.00 mmol/L), İdrar: 1.0-32.0 mg/dL (0.25-8.00 mmol/L)

ADVIA 2400: Serum/Plazma: 1.0-16.0 mg/dL (0.25-4.00 mmol/L), İdrar: 1.0-32.0 mg/dL (0.25-8.00 mmol/L)

### **Reaktiflerin hazırlanması ve kullanımı**

Reaktifler kullanıma hazırdır. Kullanmadan önce hava kabarcıklarını gidermek ve homojenliği sağlamak için reaktif dairesel hareketlerle nazikçe çalkalandı. ADVIA 1200 kimya sistemi idrar örneklerini önceden otomatik olarak seyreltmektedir. RTT 1 pozisyon 1 içine salin solüsyonu (%0.9 NaCl) ile dolu 70 mL'lik bir reaktif konteyneri yerleştirildi. Bu reaktif konteyneri her vardiya için 1 kez ya da gerektiğinde yeniden dolduruldu. Konteyner haftada bir kez sistemden çıkarıldı ve temizlendi ya da yeni bir konteyner ile değiştirildi.

#### **3.3.8. İnorganik fosfor ölçümü**

İnorganik fosfor düzeyini belirlemek için Inorganic Phosphorus (IP) kiti (Siemens, Advia, Almanya) kullanıldı. Testin analitik aralığı aşağıdaki gibidir:

Serum: 0,3–20,0 mg/dl (0,10–6,46 mmol/l)

Plazma: 0,3–20,0 mg/dl (0,10–6,46 mmol/l)

İdrar: 4,0–200,0 mg/dl (1,29–64,60 mmol/l)

#### **Reaktiflerin hazırlanması**

Tüm reaktifler sıvı halde ve kullanıma hazırdır. Kullanmadan önce, hava kabarcıklarını gidermek ve homojenlik sağlamak için kapağı kapalı reaktif yavaşça çevrildi. Hala hava kabarcıkları veya köpük varsa kullanmadan önce temiz bir aktarma pipeti kullanarak bunları reaktif konteynerinden aspire edildi.

#### **Test prosedürü**

Örnekleme, reaktif verme, karıştırma ve işleme, ADVIA Chemistry XPT sistemi tarafından otomatik olarak gerçekleştirildi.

### 3.4. İstatistiksel Analizler

Elde edilen sonuçlar doğrultusunda değerlendirme aşamasına geçmeden önce hastalar iki gruba ayrıldı. Böbrek disfonksiyonu gelişen ve gelişmeyen hastalar olmak üzere iki grup olarak değerlendirme yapıldı. Sonrasında da gerekli istatistiksel hesaplama yöntemleri kullanılarak F-Testi, t-testi,  $\chi^2$ -testi ve korelasyon hesaplaması yapıldı. Burada yazılan yöntemlerin çalışmaması veya sekteye uğraması durumunda B planı olarak ELISA için, protein miktarı artırımı, sekonder antikor miktarı artırımı ve diğer yöntemler uygulandı. Fotometri için ise idrarda dilüsyon çalışması ve diğer yöntemler uygulandı. Acıbadem Labmed Sağlık Hizmetleri A.Ş. Laboratuvarları'nda projenin tüm deneysel, analiz ve sonuçların elde edilmesi aşamasında ve ayrıca makine, teçhizat ve sarf malzemelerinin giderilmesinde faydalandı. BioTek® Synergy H1 Hybrid Reader (Seri No:2684445301 Stevens Creek Blvd. Santa Clara, CA 95051 United States) cihazında hastaların serum ve idrarında bulunan NGAL miktarlarını ELISA ile belirlemek için kullanıldı. Gen5 2.09 BioTek® H1 Hybrid Reader yazılımı (Agilent Technologies), Cihazda elde edilen verilerin absorbans – konsantrasyon grafiği çizilerek hastada bulunan NGAL düzeyini saptamak için kullanıldı. Siemens® Advia 1800 CA12390083, İdrarda trehalaz enzim aktivitesini, serum glukoz, idrar glukoz düzeyi, GGT, kreatinin, eGFR, sodyum, potasyum, kalsiyum ve fosfor düzeylerini ölçmek için kullanıldı. Siemens® Healthiness 1800 yazılım programı, Siemens® Advia 1800 ile ölçülen sonuçların analizi için kullanıldı.

## 4 BULGULAR

Çalışmamıza 8'i kontrol, 25 hasta olmak üzere toplam 33 kişi dahil edilmiştir. Kontrol grubundakilerin 4'ü (%50) erkek, 4'ü (%50) kadın iken hasta grubundakilerin 9'u (%36) kadın, 16'sı (%64) ise erkekti (Tablo 5).

Tablo 4. Gruplara göre cinsiyet dağılımı

			Cinsiyet		Total
			Kadın	Erkek	
Grup	Kontrol	n	4	4	8
		%	50,0%	50,0%	100,0%
	Hasta	n	9	16	25
		%	36,0%	64,0%	100,0%
Total	n	13	20	33	
	%	39,4%	60,6%	100,0%	

Kontrol grubundakilerin yaş ortalaması  $41.12 \pm 8.98$  iken hasta grubundakilerin yaş ortalaması ise  $43.96 \pm 15.87$  idi (Tablo 6).

Tablo 5. Gruplara yaş ortalaması

	Grup	N	Ort.	Ss ( $\pm$ )
Yaş	Kontrol	8	41,12	8,98
	Hasta	25	43,96	15,87

Böbrek transplantasyonu yapılan hastalarda günlere göre serum NGAL düzeyleri Tablo 6'da görülmektedir. Tablodan da görüleceği üzere ikinci günden sonra NGAL konsantrasyonunda azalma meydana gelmiş olup 5. günde ise NGAL konsantrasyonunda artış gerçekleşmiştir.

Tablo 6. Hasta grubunda günlere göre serum NGAL ortalamaları

	N	Min.	Maks	Ort.	Ss (±)
NGAL Serum 1	25	44,84	525,00	251,1463	169,73051
NGAL Serum 2	25	34,89	525,00	259,9398	182,12022
NGAL Serum 3	25	16,06	461,00	189,6534	151,49670
NGAL Serum 4	25	2,63	520,60	165,3449	121,35604
NGAL Serum 5	25	2,48	525,00	189,7666	146,28362

Böbrek transplantasyonu yapılan hastalarda günlere göre idrar NGAL düzeyleri Tablo 7’de görülmektedir. Tablodan da görüleceği üzere ikinci ve üçüncü günlerde idrar NGAL konsantrasyonunda azalma meydana gelmiş olup 4. günden itibaren idrar NGAL konsantrasyonu artmaya başlamıştır.

Tablo 7. Hasta grubunda günlere göre idrar NGAL ortalamaları

	N	Min.	Maks	Ort.	Ss (±)
NGAL İdrar 1	25	9,96	424,90	89,3132	81,28061
NGAL İdrar 2	25	3,83	172,75	62,5862	47,34568
NGAL İdrar 3	25	0,65	166,93	55,0289	36,98219
NGAL İdrar 4	25	0,00	221,19	71,1358	58,00504
NGAL İdrar 5	25	2,55	427,45	82,5828	79,82927

Böbrek transplantasyonu yapılan hastalarda günlere göre serum kreatinin düzeyleri Tablo 8’de görülmektedir. Tablodan da görüleceği üzere serum kreatinin konsantrasyonu ikinci günden itibaren azalma eğilimi göstermiş olup 5. gün sonunda  $1.7400 \pm 93618$  mg/dl’lik konsantrasyon ile en düşük düzeye inmiştir.

Tablo 8. Hasta grubunda günlere göre serum kreatinin ortalamaları

	N	Min.	Maks	Ort.	Ss (±)
Kreatinin Serum 1	25	0,83	7,20	3,1116	1,70869
Kreatinin Serum 2	25	0,71	6,07	2,2988	1,49906
Kreatinin Serum 3	25	0,49	5,64	1,9408	1,32368
Kreatinin Serum 4	25	0,49	4,78	1,8476	1,11777
Kreatinin Serum 5	25	0,55	4,28	1,7400	,93618

Böbrek transplantasyonu yapılan hastalarda günlere göre serum eGFR düzeyleri Tablo 10'da görülmektedir. Tablodan da görüleceği üzere serum eGFR konsantrasyonu ikinci ve üçüncü günlerde artmış, dördüncü günde azalmış, beşinci günde de artış göstererek  $52.4016 \pm 26,75791$  ml/dk/1.73 m<sup>2</sup>'ye çıkmıştır.

Tablo 9. Hasta grubunda günlere göre serum eGFR ortalamaları

	N	Min.	Maks	Ort.	Ss (±)
eGFR Serum 1	25	8,20	121,75	31,6088	26,31288
eGFR Serum 2	25	10,88	125,11	44,6312	28,32151
eGFR Serum 3	25	11,02	128,19	52,1808	30,66434
eGFR Serum 4	25	13,46	116,04	51,8284	28,16368
eGFR Serum 5	25	15,17	125,11	52,4016	26,75791

Böbrek transplantasyonu yapılan hastalarda günlere göre serum GGT düzeyleri Tablo 11'de görülmektedir. Tablodan da görüleceği üzere serum GGT konsantrasyonu ikinci günden itibaren artarak beşinci günün sonunda  $34.400 \pm 22,61467$  IU/L ile en yüksek düzeye çıkmıştır.

Tablo 10. Hasta grubunda günlere göre serum GGT ortalamaları

	N	Min.	Maks	Ort.	Ss (±)
GGT Serum 1	25	5,00	86,00	25,2000	19,90394
GGT Serum 2	25	12,00	76,00	28,2400	19,24465
GGT Serum 3	25	11,00	97,00	30,8000	21,22499
GGT Serum 4	25	12,00	103,00	33,2000	21,35221
GGT Serum 5	25	12,00	120,00	34,4400	22,61467

Böbrek transplantasyonu yapılan hastalarda günlere göre idrar GGT düzeyleri Tablo 12’de görülmektedir. Tablodan da görüleceği üzere idrarda GGT konsantrasyonu ikinci ve üçüncü günde artmış olup 4. günden itibaren azalmaya başlayarak 5. günün sonunda  $21.5200 \pm 14,65754$  IU/L ile en düşük düzeye inmiştir.

Tablo 11. Hasta grubunda günlere göre idrar GGT ortalamaları

	N	Min.	Maks	Ort.	Ss (±)
GGT İdrar 1	25	9,00	80,00	23,8800	14,79955
GGT İdrar 2	25	10,00	59,00	26,5600	13,96149
GGT İdrar 3	25	5,00	142,00	31,8400	30,25404
GGT İdrar 4	25	10,00	156,00	28,6000	32,99874
GGT İdrar 5	25	8,00	72,00	21,5200	14,65754

Böbrek transplantasyonu yapılan hastalarda günlere göre idrar trehalaz düzeyleri Tablo 13’de görülmektedir. Tablodan da görüleceği üzere idrarda trehalaz düzeyi ikinci ve üçüncü günlerde düşmüş, dördüncü günde tekrar artmış, 5. günün sonunda ise  $54,1480 \pm 38,46333$  U/L ile en düşük düzeye inmiştir.

Tablo 12. Hasta grubunda günlere göre idrar trehalaz ortalamaları

	N	Min.	Maks	Ort.	Ss (±)
Trehalaz İdrar 1	25	,00	264,40	72,2320	61,89988
Trehalaz İdrar 2	25	,00	207,80	70,3880	51,78256
Trehalaz İdrar 3	25	,00	217,20	65,5040	47,76383
Trehalaz İdrar 4	25	,00	188,90	70,6440	49,07830
Trehalaz İdrar 5	25	,00	151,10	54,1480	38,46333

Böbrek transplantasyonu yapılan hastalarda günlere göre serum glukoz düzeyleri Tablo 14’te görülmektedir. Tablodan da görüleceği üzere serum glukoz düzeyi ikinci ve üçüncü günlerde artmış iken dördüncü günden itibaren azalmaya başlamış, beşinci günün sonunda ise  $102,4000 \pm 29,29448$  ile en düşük düzeye inmiştir.

Tablo 13. Hasta grubunda günlere göre serum glukoz ortalamaları

	N	Min.	Maks	Ort.	Ss (±)
Glukoz Serum 1	25	88,00	304,00	142,8000	56,37006
Glukoz Serum 2	25	80,00	287,00	145,0000	49,24767
Glukoz Serum 3	25	80,00	318,00	146,4400	53,31829
Glukoz Serum 4	25	74,00	277,00	120,4800	52,84499
Glukoz Serum 5	25	76,00	203,00	102,4000	29,29448

Böbrek transplantasyonu yapılan hastalarda günlere göre idrarda glukoz saptanma oranları Tablo 15’te görülmektedir. Buna göre idrarda glukoz negatifliğinin ikinci ve üçüncü günlerde birinci güne göre düştüğü, dördüncü günde ise ikinci ve üçüncü güne göre arttığı, beşinci günde ise bir önceki güne göre azaldığı görülmüştür.

Tablo 14. Hasta grubunda günlere göre idrarda glukoz saptanma oranları

	Negatif	Pozitif (1+)	Pozitif (2+)	Pozitif (3+)	Eser
1. gün	23 (%92)	1 (%4)	-	1 (%4)	-
2. gün	20 (%80)	2 (%8)	1 (%4)	-	2 (%8)
3. gün	20 (%80)	1 (%4)	-	2 (%8)	2 (%8)
4. gün	22 (%88)	-	1 (%4)	1 (%4)	1 (%4)
5. gün	21 (%84)	3 (%12)	-	-	1 (%4)

Böbrek transplantasyonu yapılan hastalarda günlere göre idrar üre düzeyleri Tablo 16'da görülmektedir. Tablodan da görüleceği üzere ikinci ve üçüncü günlerde idrarda üre konsantrasyonu düşmüş iken dördüncü gün ile birlikte artmaya başlamış olup beşinci günün sonunda ise  $92,7600 \pm 49,52127$  ile en yüksek düzeye çıkmıştır.

Tablo 15. Hasta grubunda günlere göre idrar üre ortalamaları

	N	Min.	Maks	Ort.	Ss ( $\pm$ )
Üre İdrar 1	25	6,00	226,00	91,6400	55,32396
Üre İdrar 2	25	28,00	280,00	87,5200	58,73891
Üre İdrar 3	25	26,00	197,00	81,8400	48,21971
Üre İdrar 4	25	32,00	217,00	89,6000	51,61072
Üre İdrar 5	25	32,00	212,00	92,7600	49,52127

Böbrek transplantasyonu yapılan hastalarda günlere göre idrar ürik asit düzeyleri Tablo 17'de görülmektedir. Tablodan da görüleceği üzere ikinci gün ürik asit konsantrasyonu düşmüş, üçüncü günden itibaren ise artmaya başlayarak beşinci günün sonunda  $4,8712 \pm 1,91366$  ile en yüksek düzeye çıkmıştır.

Tablo 16. Hasta grubunda günlere göre idrar ürik asit ortalamaları

	N	Min.	Maks	Ort.	Ss ( $\pm$ )
Ürik Asit İdrar 1	25	2,40	7,90	4,5804	1,47706
Ürik Asit İdrar 2	25	1,83	8,23	4,5356	1,63918
Ürik Asit İdrar 3	25	2,33	9,21	4,5648	1,63242
Ürik Asit İdrar 4	25	2,04	9,70	4,7448	1,84724
Ürik Asit İdrar 5	25	1,92	9,52	4,8712	1,91366

Böbrek transplantasyonu yapılan hastalarda günlere göre sodyum düzeyleri Tablo 18’de görülmektedir. Tablodan da görüleceği üzere ikinci günde sodyum düzeyi birinci güne göre düşüş kaydetmiş olup diğer günlerde ise genel itibarıyla aynı düzeyde seyretmiştir.

Tablo 17. Hasta grubunda günlere göre sodyum ortalamaları

	N	Min.	Maks	Ort.	Ss ( $\pm$ )
Sodyum 1	25	134,00	145,00	138,8400	3,03699
Sodyum 2	25	130,00	145,00	137,5600	3,36749
Sodyum 3	25	132,00	145,00	137,0000	3,65148
Sodyum 4	25	132,00	146,00	137,6000	3,67423
Sodyum 5	25	129,00	143,00	137,2400	3,63180

Böbrek transplantasyonu yapılan hastalarda günlere göre potasyum düzeyleri Tablo 19’da görülmektedir. Tablodan da görüleceği üzere ikinci günde potasyum düzeyi birinci güne göre düşüş kaydetmiş iken üçüncü günde artmış, dördüncü günde tekrar azalmış, beşinci günde de dördüncü güne kıyasla hafif bir artış kaydetmiştir.

Tablo 18. Hasta grubunda günlere göre potasyum ortalamaları

	N	Min.	Maks	Ort.	Ss ( $\pm$ )
Potasyum 1	25	3,18	5,41	4,0832	,61549
Potasyum 2	25	3,01	5,32	3,9848	,62205
Potasyum 3	25	3,30	5,36	4,1088	,61369
Potasyum 4	25	3,18	5,51	4,0236	,60161
Potasyum 5	25	2,97	6,08	4,0572	,74657

Böbrek transplantasyonu yapılan hastalarda günlere göre klor düzeyleri Tablo 20’de görülmektedir. Tablodan da görüleceği üzere ikinci ve üçüncü günde klor düzeyi birinci güne göre düşüş kaydetmiş dördüncü günde tekrar artarak en üst düzeye çıkmış, beşinci günün sonunda da tekrar düşüş kaydetmiştir.

Tablo 19. Hasta grubunda günlere göre klor ortalamaları

	N	Min.	Maks	Ort.	Ss ( $\pm$ )
Klor 1	25	96,00	114,00	104,0000	3,66288
Klor 2	25	99,00	114,00	103,7600	3,47946
Klor 3	25	95,00	111,00	103,9200	3,99917
Klor 4	25	98,00	112,00	104,1200	3,60925
Klor 5	25	95,00	110,00	104,0000	3,29140

Böbrek transplantasyonu yapılan hastalarda günlere göre kalsiyum düzeyleri Tablo 21’de görülmektedir. Tablodan da görüleceği üzere ikinci günden itibaren kalsiyum düzeyi artmaya başlamış olup beşinci günün sonunda en yüksek düzeye çıkmıştır.

Tablo 20. Hasta grubunda günlere göre kalsiyum ortalamaları

	N	Min.	Maks	Ort.	Ss (±)
Kalsiyum 1	25	6,00	9,52	7,4320	,86306
Kalsiyum 2	25	6,14	9,09	7,8324	,73344
Kalsiyum 3	25	5,72	8,88	7,9536	,70015
Kalsiyum 4	25	6,68	8,90	8,1368	,53359
Kalsiyum 5	25	6,38	9,47	8,1680	,62033

Böbrek transplantasyonu yapılan hastalarda günlere göre inorganik fosfor düzeyleri Tablo 22’de görülmektedir. Tablodan da görüleceği üzere ikinci günden itibaren inorganik fosfor düzeyi düşmeye başlamış olup beşinci günün sonunda en düşük düzeye inmiştir.

Tablo 21. Hasta grubunda günlere göre inorganik fosfor ortalamaları

	N	Min.	Maks	Ort.	Ss (±)
Fosfor 1	25	2,66	9,32	5,5476	1,36157
Fosfor 2	25	2,16	8,46	4,3744	1,74590
Fosfor 3	25	1,76	8,56	3,6240	1,82962
Fosfor 4	25	,83	8,00	2,6940	1,85509
Fosfor 5	25	,52	8,66	2,6244	2,00140

Böbrek transplantasyonu yapılan hastalarda çalışılan parametrelerin 5 günlük ortalama değerleri Tablo 23’te görülmektedir.

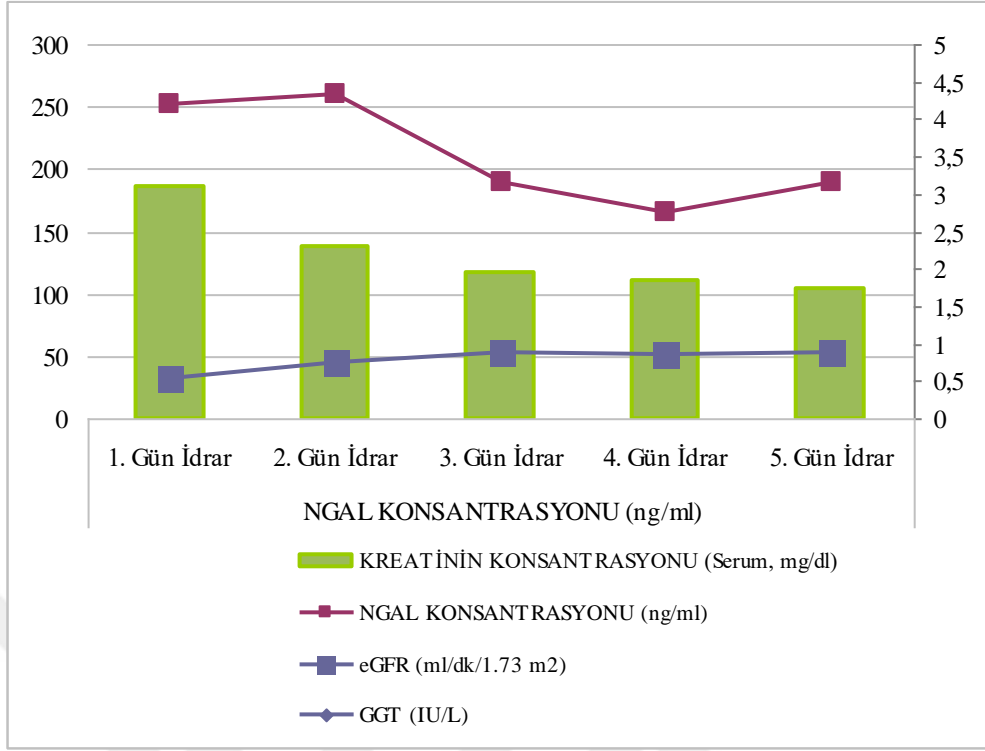
Tablo 22. Hasta grubunda parametrelerin genel ortalamaları

	N	Min.	Maks	Ort.	Ss (±)
NGAL Serum	25	24,43	429,35	211,1702	139,2163
NGAL İdrar	25	4,69	218,92	72,1294	44,13625
Kreatinin Serum	25	,63	5,48	2,1878	1,25919
eGFR Serum	25	12,38	122,57	46,5302	26,74229
GGT Serum	25	10,60	96,40	30,3760	20,34087
GGT İdrar	25	12,00	72,60	26,4800	13,83341
Trehalaz İdrar	25	5,66	136,00	66,5832	36,16902
Glukoz Serum	25	81,20	247,20	131,4240	42,29749
Üre	25	10,60	96,40	30,3760	20,34087
Ürik Asit	25	2,52	8,76	4,6594	1,58800
Sodyum	25	133,60	143,40	137,6480	2,77506
Potasyum	25	3,25	5,40	4,0515	0,53634
Klor	25	99,00	111,80	103,9600	2,97993
Kalsiyum	25	6,18	8,66	7,9046	0,60663
Fosfor	25	1,97	7,64	3,7729	1,56095

NGAL serum konsantrasyonu  $251.1 \pm 169.7$  den  $189.8 \pm 146.3$  ng/mL ye düşerken serum kreatinin düzeyleri ile arasında ilk iki gün anlamlı korelasyonu vardı. Serum GGT düzeyi  $25.20 \pm 19.9$  den  $34.44 \pm 22.61$  IU/L ye yükselmiş serum kreatinin düzeyleri ile anlamlı korelasyon göstermemiştir. (Tablo 24; Şekil 1).

Tablo 23. Hasta grubunda günlere göre serum GGT, NGAL, Kreatinin ve eGFR arasındaki ilişki

	1. gün	2. gün	3. gün	4. gün	5. gün
GGT (IU/L)	25,2	28,24	30,8	33,2	34,44
NGAL KONSANTRASYONU (ng/ml)	251,1	259,93	189,65	165,34	189,76
KREATİNİN KONSANTRASYONU (Serum, mg/dl)	3,11	2,29	1,94	1,84	1,74
eGFR (ml/dk/1.73 m <sup>2</sup> )	31,6	44,63	52,18	51,82	52,40

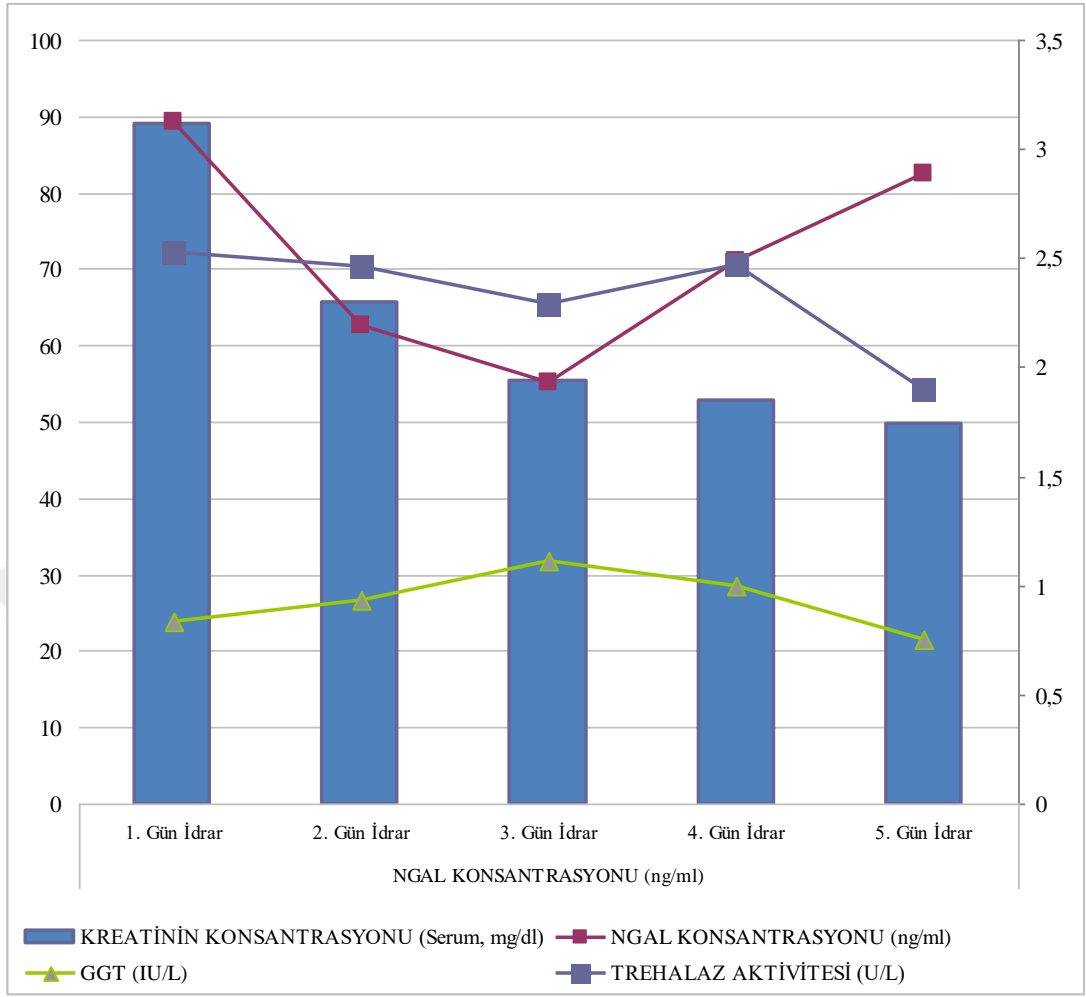


Şekil 6. Hasta grubunda günlere göre serum biyobelirteçleri arasındaki ilişki

İdrar NGAL konsantrasyonları  $89.3 \pm 81.3$  den  $82.6 \pm 79.8$  ng/mL'ye düşerken serum kreatinin düzeyleriyle olan korelasyonu anlamlı değildi. İdrar GGT düzeyleri ilk 3 gün  $23.88 \pm 14.8$  den  $31.84 \pm 30.25$  IU/L e yükselmiş ardından diğer iki günde düşüşe geçerek ve  $21.52 \pm 14.66$  IU/L ye ulaşmış, yalnızca 4. gün serum kreatinini ile anlamlı korelasyon göstermiştir (Tablo 25; Şekil 8).

Tablo 24. Hasta grubunda günlere göre idrar GGT, NGAL, Kreatinin ve Trehalaz aktivitesi arasındaki ilişki

	1. Gün İdrar	2. Gün İdrar	3. Gün İdrar	4. Gün İdrar	5. Gün İdrar
KREATİNİN KONSANTRASYONU (Serum, mg/dl)	3,11	2,30	1,94	1,84	1,74
NGAL KONSANTRASYONU (ng/ml)	89,31	62,5	55,0	71,1	82,5
GGT (IU/L)	23,88	26,5	31,8	28,6	21,5
TREHALAZ AKTİVİTESİ (U/L)	72,23	70,3	65,5	70,6	54,1



Şekil 7. Hasta grubunda günlere göre idrar biyobelirteçleri arasındaki ilişki

Serum üre, ürik asit ve fosfor düzeylerinin serum kreatinin ve eGFR ile güçlü korelasyon gösterdiği tespit edilmiştir (Tablo 26)

Tablo 25. Hasta grubunda günlere göre serumdaki parametreler arasındaki ilişki

	NGAL Serum 1	NGAL Serum 2	NGAL Serum 3	NGAL Serum 4	NGAL Serum 5	Kreatinin Serum 1	Kreatinin Serum 2	Kreatinin Serum 3	Kreatinin Serum 4	Kreatinin Serum 5	eGFR Serum 1	eGFR Serum 2	eGFR Serum 3	eGFR Serum 4	eGFR Serum 5	GGT Serum 1	GGT Serum 2	GGT Serum 3	GGT Serum 4	GGT Serum 5	
NGAL Serum 1	1,000																				
NGAL Serum 2	,874	1,000																			
NGAL Serum 3	,843**	,748**	1,000																		
NGAL Serum 4	,720**	,756**	,792**	1,000																	
NGAL Serum 5	,812**	,782**	,844**	,912**	1,000																
Kreatinin Serum 1	-,252	-,365	-,248	-,316	-,242	1,000															
Kreatinin Serum 2	-,162	-,261	-,134	-,203	-,138	,956**	1,000														
Kreatinin Serum 3	-,089	-,177	-,072	-,118	-,050	,901**	,978**	1,000													
Kreatinin Serum 4	-,015	-,139	-,020	-,068	,000	,876**	,953**	,987**	1,000												
Kreatinin Serum 5	,058	-,041	,000	-,023	-,002	,714**	,777**	,808**	,854**	1,000											
eGFR Serum 1	,249	,405*	,245	,338	,250	-,974**	-,923**	-,874**	-,867**	-,691**	1,000										

Tablo 26. Hasta grubunda günlere göre serumda ki parametreler arasında ki ilişki (devam)

eGFR Serum 2	,152	,262	,138	,199	,14	-,950**	-,988**	-,975**	-,968**	-,796**	,938**	1,000	,966**							
	,469	,206	,509	,340	,497	,000	,000	,000	,000	,000	,000	.	,000							
eGFR Serum 3	,070	,160	,052	,093	,025	-,870**	-,946**	-,974**	-,976**	-,766**	,877**	,966**	1,000	,969**						
	,739	,444	,804	,658	,904	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,000	.	,000						
eGFR Serum 4	,008	,128	-,002	,036	,002	-,812**	-,886**	-,931**	-,960**	-,787**	,828**	,925**	,969**	1,000	,787**					
	,971	,542	,994	,864	,994	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,000	.	,000					
eGFR Serum 5	-,092	,011	-,051	,008	-,006	-,630**	-,677**	-,721**	-,793**	-,961**	,647**	,725**	,723**	,787**	1,000					
	,661	,958	,810	,968	,977	,001	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,000	.					
GGT Serum 1	-,494*	-,570**	-,339	-,360	-,421*	,243	,149	,101	,077	-,024	-,315	-,155	-,074	-,050	,023	1,000				
	,012	,003	,097	,077	,036	,243	,477	,631	,713	,908	,125	,460	,727	,812	,913	.				
GGT Serum 2	-,410*	-,434*	-,410*	-,310	-,399*	,136	,019	-,019	-,017	,074	-,200	-,036	,084	,112	-,054	,731**	1,000			
	,042	,030	,042	,131	,048	,516	,930	,928	,937	,725	,338	,865	,691	,593	,799	,000	.			
GGT Serum 3	-,279	-,357	-,241	-,261	-,301	,071	-,025	-,058	-,054	,010	-,142	,014	,123	,141	-,002	,747**	,914**	1,000		
	,177	,080	,246	,207	,144	,735	,905	,784	,798	,962	,499	,948	,557	,500	,994	,000	,000	.		
GGT Serum 4	-,300	-,347	-,314	-,316	-,366	,067	-,062	-,103	-,104	-,052	-,129	,051	,164	,169	,045	,758**	,912**	,948**	1,000	
	,145	,089	,126	,124	,072	,749	,767	,625	,621	,806	,539	,808	,435	,419	,831	,000	,000	,000	.	
GGT Serum 5	-,196	-,230	-,239	-,200	-,232	-,024	-,166	-,191	-,187	-,115	-,030	,154	,256	,265	,118	,661**	,859**	,863**	,924**	1,000
	,347	,268	,250	,338	,265	,910	,428	,360	,371	,584	,888	,463	,216	,200	,576	,000	,000	,000	,000	.

Böbrek transplantasyonu yapılan hastalar ile kontrol grubu arasında parametreler açısından farklılık olup olmadığını belirlemek için yapılan Mann Whitney U test neticesinde kontrol grubunda serum NGAL düzeyinin böbrek transplantasyonu yapılan hastalara göre anlamlı şekilde yüksek olduğu görülmüştür ( $p<0.05$ ). Böbrek transplantasyonu yapılan hastalarda serum GGT, idrar GGT, trehalaz, serum glukoz, ürik asit, sodyum, potasyum, klor, kalsiyum ve fosfor düzeyinin kontrol grubuna göre anlamlı şekilde yüksek olduğu tespit edilmiştir ( $p<0.05$ ) (Tablo 27).

Tablo 27. Gruplara göre parametrelerin karşılaştırılması

	Grup	N	Ort.	Ss ( $\pm$ )	U	p
NGAL Serum	Kontrol	8	344,1110	113,27262	44.000	<b>.019</b>
	Hasta	25	211,1702	139,21163		
NGAL İdrar	Kontrol	8	66,3006	43,36587	96.000	.867
	Hasta	25	72,1294	44,13625		
Kreatinin Serum	Kontrol	8	1,6800	,71837	77.000	.334
	Hasta	25	2,1878	1,25919		
eGFR Serum	Kontrol	8	61,9913	31,33800	76.000	.313
	Hasta	25	46,5302	26,74229		
GGT Serum	Kontrol	8	7,1250	2,16712	.000	<b>.000</b>
	Hasta	25	30,3760	20,34087		
GGT İdrar	Kontrol	8	4,2500	1,75255	.000	<b>.000</b>
	Hasta	25	26,4800	13,83341		
Trehalaz İdrar	Kontrol	8	,0000	,00000	.000	<b>.000</b>
	Hasta	25	66,5832	36,16902		
Glukoz Serum	Kontrol	8	81,7500	5,84930	3.000	<b>.000</b>
	Hasta	25	131,4240	42,29749		
Üre	Kontrol	8	27,1250	9,99196	94.500	.817
	Hasta	25	30,3760	20,34087		
Ürik Asit	Kontrol	8	1,8612	,29541	.000	<b>.000</b>
	Hasta	25	4,6594	1,58800		
Sodyum	Kontrol	8	87,2500	7,86947	.000	<b>.000</b>
	Hasta	25	137,6480	2,77506		
Potasyum	Kontrol	8	2,0550	,55931	.000	<b>.000</b>
	Hasta	25	4,0515	,53634		
Klor	Kontrol	8	64,6250	4,37321	.000	<b>.000</b>
	Hasta	25	103,9600	2,97993		
Kalsiyum	Kontrol	8	8,5100	,49994	47.000	<b>.026</b>
	Hasta	25	7,9046	,60663		
Fosfor	Kontrol	8	1,1188	,29132	.000	<b>.000</b>
	Hasta	25	3,7729	1,56095		

## 5 TARTIŞMA

Organ naklinde alıcı immün sistemi tarafından grefte verilen immünolojik yanıt olan akut rejeksiyonun erken tanınmasını sağlayacak klinik parametrelerin belirlenmesi greftin ve hastanın korunması bakımından önem arz etmektedir (1).

Fosfor, hücre yapısı ve enerji için önemli bir mineraldir. Esas olarak hücre içindedir (%70), yaklaşık %29'u kemiklerde bulunur ve %1'den azı serumda dolaşır (1-3). Hruska ve diğerleri (1) tarafından önerildiği gibi, bu üç sitenin tümü "değiştirilebilir fosfor havuzunu" oluşturmaktadır. Normal deneklerde iskelet, fosfor homeostazı açısından nötr kalır (eşit çıkış ve giriş) ve böbrekler fosfor dengesini düzenler. Fosfor glomerulusta serbestçe süzülür ve daha sonra çeşitli hormonların etkisi altında proksimal tübülde yeniden emilir. Geri emilen fosfor miktarı, normal böbrek fonksiyonu olan veya orta derecede azalmış glomerüler filtrasyon hızı olan deneklerde serum fosfor düzeylerinin ana düzenleyicisidir (7).

Böbrek nakli, son dönem böbrek hastalığından (ESRD) etkilenen hastalar için en uygun terapötik aracı temsil eder. İmmünsüpresif tedavideki gelişmeler, akut rejeksiyonlarda (AR) azalma ile sonuçlanmış ve greft kısa süreli yarı ömrünü önemli ölçüde artırmıştır (184). Bununla birlikte, akut böbrek hasarı, böbrek transplantasyonunda önemli bir sorun ve zorluk olmaya devam etmektedir (185). Bugüne kadar, transplantasyon sonrası böbrek fonksiyonu öncelikle serum kreatinin ölçümü ve çekirdek böbrek biyopsisi ile değerlendirilmiştir. İkincisi, nakil değerlendirmesinde altın standart olarak kabul edilir. Bununla birlikte, her iki yaklaşımın da birkaç dezavantajı vardır. Serum kreatinin seviyeleri yaralanmanın sonlarında artar ve yaralanma tipine özgü değildir. Ek olarak, kreatinin serum seviyesi, kronik hasarın ilerlemesini tahmin edemez veya değerlendiremez ve sonuç olarak spesifik veya prediktif değildir. Benzer şekilde renal kor biyopsisi invaziv olduğu ve seri olarak uygulanamadığı için hasarın ilerlemesini izlemek için kullanılamaz. Ek olarak, örneğin değerlendirilmesinde sorunlar ve olası yanlışlıklar vardır ve prosedür tamamen komplikasyonsuz değildir. Ayrıca, böbrek kor biyopsisinin öngörü gücü zayıftır. Aslında, Ulusal Sağlık Enstitüleri'nin (NIH) "Pediatrik renal transplantasyonda Steroidsiz ve Steroid bazlı İmmünosupresyon" (SNSO1)

protokolündeki klinik çalışmasında, böbrek biyopsileri klinik olarak stabil hastalarda "gizli" doku hasarını ölçemedi (186,187). Ek olarak, Naesens ve ark (188), protokol biyopsilerini kullanarak, moleküler düzeyde doku incelemesinin, bu anormallikler histolojik düzeyde ortaya çıkmadan çok önce doğuştan gelen ve edinilmiş bağışıklık tepkilerindeki anormallikleri ortaya çıkarabildiğini bildirdi. Açıkçası, böbrek nakli sonrası herhangi bir klinik durumun erken teşhisi ve izlenmesi için invazif olmayan, güvenilir ve tahmine dayalı biyobelirteçlerin geliştirilmesi, kişiye özel ve bireyselleştirilmiş tedavi için gereklidir (189-191).

NGAL, böbrek naklinde ABH'nin bir biyobelirteç olarak da değerlendirilmiştir. Vasküler anastomozdan 1 saat sonra alınan böbrek biyopsileri, NGAL boyanma yoğunluğu ile sonradan gecikmiş greft fonksiyonunun gelişimi arasında anlamlı bir ilişki olduğunu ortaya koydu (117). Çocuklar ve yetişkinler üzerinde yapılan prospektif çok merkezli bir çalışmada, nakil gününde toplanan numunelerdeki idrar NGAL konsantrasyonları, daha sonra gecikmiş greft işlevi ve diyaliz gereksinimi gelişen (tipik olarak 2-4 gün sonra ortaya çıkan) kadavra böbrek alıcılarını açıkça tanımlamıştır. 1. günde serum NGAL konsantrasyonuna dayalı gecikmiş greft fonksiyonunun tahmini için ROC eğrisi, 0.9'luk bir AUC gösterdi, bu da mükemmel bir öngörücü biyobelirteç olduğunu göstermektedir (118). Protokol biyopsileri veya klinik olarak endikasyonlu biyopsiler yapılan böbrek nakli hastalarına ilişkin yakın tarihli bir retrospektif çalışmada, tübülitisi veya diğer tübüler patolojileri olan kişilerde idrar NGAL konsantrasyonlarının önemli ölçüde arttığı bulunmuştur (119).

İskelet kas dokusunda bulunan kreatinin molekülünün non-enzimatik bir reaksiyonla dönüşümü neticesinde ortaya çıkan kreatinin molekülü homeostazis esnasında kanda sabit bir konsantrasyonda bulunmaktadır. Kreatinin molekülünün glomerülden geçişi serbest şekilde olur. Tübüler reabsorpsiyona uğramaz ve böbrekler tarafından metabolize edilmez. Bu nedenle de her an değişen miktarlarda proksimal tübülden idrara sekresyonu söz konusudur. Kreatinin testi, böbreklerinizin kanınızdaki atıkları filtreleme işini ne kadar iyi gerçekleştirdiğinin bir ölçüsüdür. Kreatinin, kaslarınızdaki enerji üreten süreçlerden arta kalan kimyasal bir bileşiktir. Sağlıklı böbrekler kreatininin kandan filtre eder. Kreatinin vücudunuzdan idrarla atık bir ürün olarak çıkar (151).

Plazmadaki kreatin konsantrasyonunu etkileyen en önemli faktör kas kitlesidir. Bunun yanı sıra diyet ile alınan et miktarı da kreatinin konsantrasyonu üzerinde etkilidir. Erişkin bir erkeğin plazma kreatinin konsantrasyonu düzeyi 0.8-1.3 mg/dl iken kadında ise bu aralık 0.6-1.0 mg/dl'dir (152).

Glomerüler filtrasyon hızı (GFR), böbreklerin ne kadar iyi süzdüğünü gösterir. Amerika Birleşik Devletleri'nde tahminen 37 milyon yetişkin kronik böbrek hastalığına (KBH) sahip olabilir, ancak yaklaşık %90'ı durumlarından habersizdir. Erken bulunduğu anda, insanlar böbreklerini korumak için önemli adımlar atabilirler.

eGFR (tahmini glomerüler filtrasyon hızı), böbreklerin ne kadar iyi çalıştığının bir ölçüsüdür. eGFR'niz, bir kan testine ve yaşınıza, cinsiyetinize, vücut tipinize ve ırkınıza dayalı tahmini bir sayıdır. eGFR, doktorların böbreklerin ne kadar iyi çalıştığını bilmesi için çoğunlukla güvenilir bir test olarak kabul edilir (153-155).

Gamma glutamil transferaz (GGT) hücre içerisinde glutatyon (GSH) aracılı aminoasit girişini katalizlemekte olan enzimdir. Bu reaksiyon sonucunda hücre dışındaki glutatyonun hücre içerisine girişi sağlanmış olur. GGT hücrede mikrozomlarda da bulunmasına karşın en fazla hücre zarında bulunmaktadır ve renal proksimal tübül hücreleri, karaciğer, pankreas ve ince barsak en yoğun olduğu dokulardır. Serumda bazal düzeyde bulunmakta olup birincil kaynağı karaciğerdir. Bazı karaciğer hastalıkları ile kronik alkol kullanımı gibi durumlar GGT yükselmesine neden olmaktadır (156).

Yapılan bu çalışmalar doğrultusunda NGAL, GGT ve Trehalaz proteinleri ile ilgili ELISA ve fotometri yöntemi kullanılarak gecikmiş greft disfonksiyonunda biyokimyasal belirteçler ile ilgili çalışma yapılmamıştır. Bu bilgilerle çalışmamızda ELISA kullanılarak serum idrarda biyobelirteçlerin elde edilen absorbans verileri ile derişimleri hesaplanarak greftte oluşabilecek hasarı öncesinden tespit ederek gerekli müdahale yapılacaktır.

Çalışmamız sonucunda literatür ile uyumlu olarak aşağıdaki sonuçlar elde edilmiştir:

Serum kreatinin konsantrasyonu kademeli olarak  $3.11 \pm 1.71$  den  $1.74 \pm 0.94$  mg/dL' ye düştüğü, eGFH  $31.6 \pm 26.3$  den  $52.4 \pm 28.8$  mL/dk/1.73m<sup>2</sup>'ye yükseldiği görülmüştür.

Bhayani ve arkadaşları (192) renal kitle nedeniyle LPN uygulanan 118 hastayı değerlendirdi ve postoperatif 6. ayda böbrek fonksiyonundaki değişiklikleri sıcak iskemide süresine göre (hiçbiri, 30 dakikadan az ve 30 dakikadan uzun) göre sıraladı. Yazarlar bu kohortlar arasında hiçbir fark bildirmediler. Yazarlar, son nokta olarak düzeltilmemiş serum kreatininini kullandılar ve dahil etme kriterleri, normal kontralateral böbrekleri ve soliter lezyonları olan hastaları içeriyordu. Bizim hasta popülasyonumuzla karşılaştırıldığında hastalarda diyabetes mellitus insidansı nispeten düşük (%8 ila %12) ve yalnızca orta düzeyde hipertansiyon insidansı (%31 ila %34) vardı. Son zamanlarda, Desai ve arkadaşları (5) sıcak iskemide LPN uygulanan bir grup hastada ve bu hastalardan oluşan küçük bir kohortta düzeltilmemiş serum kreatinin ve böbrek sintigrafisi kullanarak böbrek fonksiyonunu değerlendirdiler. Bir metrik olarak düzeltilmemiş serum kreatinin uygulamasına ve normal kontralateral böbreğin varlığına rağmen, yazarlar, 70 yaş ve üstü veya önceden böbrek yetmezliği olan hastalarda, LPN'den sonra daha uzun iskemik sürelerle daha yüksek postoperatif serum kreatinin değerlerine sahip olduklarını dikkat çekici bir şekilde gösterdiler. 30 dakikalık eşikten daha fazla. Bu çalışma için ortalama takip süresi sadece 4-8 aydı ve sıcak iskemide böbrek fonksiyonu üzerindeki uzun vadeli etkilerini ele almadı. Serum kreatinin ve 24 saatlik kreatinin klirensinden kısa olan diğer hesaplamalar, genç veya sağlıklı kontralateral böbrekleri olan hastalarda böbrek hasarını belirlemede başarısız olur. Yaşlı hastalarda veya başka tıbbi komplikasyonları olan hastalarda, önceki çalışmalarda olduğu gibi duyarlı değerlendirme parametreleriyle bile böbrek hasarı belirlenir (5). Kreatinin klirensi daha duyarlı bir değerlendirme parametresidir ve böbrek hasarı tüm hastalarda daha net bir şekilde tanımlanır. Çalışmamız retrospektif olduğundan, gerçek 24 saatlik kreatinin klirensi yerine Cockcroft-Gault denklemi kullanıldı. Bu, böbrek fonksiyonunun serum kreatinin değerinden daha doğru bir değerlendirmesi ve önceki çalışmalara göre bir gelişme olmasına rağmen, yine de tek bir serum kreatinin değerine dayalı kreatinin klirensi tahminidir. Açıkçası, konuyu aydınlatmak için kreatinin klirensinin matematiksel tahminleriyle karşılaştırmaya ek

olarak, 24 saatlik kreatinin klirensi kullanılarak gelecekteki prospektif çalışmaların yapılması gerektiği açıktır.



## 6 SONUÇ

NGAL serum konsantrasyonu  $251.1 \pm 169.7$  den  $189.8 \pm 146.3$  ng/mL ye düşerken serum kreatinin düzeyleri ile arasında ilk iki gün anlamlı korelasyonu vardı. İdrar NGAL konsantrasyonları  $89.3 \pm 81.3$  den  $82.6 \pm 79.8$  ng/mL'ye düşerken serum kreatinin düzeyleriyle olan korelasyonu anlamlı değildi. Nötrofil jelatinaz ile ilişkili lipokalin (NGAL), doğuştan gelen bir antibakteriyel faktör olarak rolüne uygun olarak başlangıçta aktif nötrofillerde bulunan lipokalin süper ailesine ait bir proteindir. Ancak daha sonra böbrek tübülü dahil olmak üzere diğer birçok hücre tipinin çeşitli yaralanmalara yanıt olarak NGAL üretebileceği gösterildi. Çeşitli türden zararlı uyaranlardan sonra NGAL üretimindeki ve tübüler hücrelerden salınan artış, her durumda NGAL'in böbrek büyümesini ve farklılaşmasını teşvik ettiği mekanizmayı da temsil eden, spesifik demire bağımlı yolların aktivasyonuna dayalı olarak kendini savunma amacına sahip olabilir. NGAL seviyeleri, böbrek için potansiyel olarak zararlı tedavilerden ve hatta kararsız nefropatilerin akut kötüleşmesinden sonra akut böbrek hasarının gelecekteki görünümünü tahmin eder. Ayrıca, son kanıtlar NGAL'in bir şekilde polikistik böbrek hastalığı ve glomerülonefrit gibi kronik böbrek hastalıklarının patofizyolojik sürecine dahil olabileceğini düşündürmektedir. NGAL seviyeleri, muhtemelen kronik durumun altında yatan aktif hasarın derecesini ifade ederek böbrek yetmezliğinin ciddiyeti ile açıkça ilişkilidir. Tüm bu nedenlerden dolayı NGAL, klinik nefroloji ve ötesinde en umut verici yeni nesil biyobelirteçlerden biri haline gelebilir (193).

Serum GGT düzeyi  $25.20 \pm 19.9$  den  $34.44 \pm 22.61$  IU/L ye yükselmiş serum kreatinin düzeyleri ile anlamlı korelasyon göstermemiştir. İdrar GGT düzeyleri ilk 3 gün  $23.88 \pm 14.8$  den  $31.84 \pm 30.25$  IU/L e yükselmiş ardından diğer iki günde düşüş geçerek ve  $21.52 \pm 14.66$  IU/L ye ulaşmış, yalnızca 4. gün serum kreatininini ile anlamlı korelasyon göstermiştir (k:0.35). Yapılan araştırmalar sonucunda GGT yüksekliğinin kronik böbrek yetmezliğinin (KBY) nedenleri arasındaki hipertansiyon ve diyabet ile ve aynı zamanda albuminüri ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (157,158). Aynı zamanda akut böbrek yetmezliği (ABY) gelişen hastalarda da idrarda GGT düzeylerinde artış olduğu bildirilmiştir (159).

İdrar Trehalaz aktivitesi  $72.2\pm 61.9$  dan  $54.1\pm 38.5$  U/L ye düşmüş, yalnızca ilk gün serum kreatinin düzeyleri ile anlamlı korelasyon göstermiştir. Trehalaz, 75 kDa moleküler ağırlığa sahip bir enzimdir ve proksimal renal tübülde eksprese edilir. Trehalaz, esas olarak böceklerde, mantarlarda ve bitkilerde bulunan bir disakkarit olan trehalozu iki glikoz molekülüne hidrolize eder (160). Trehalaz, bir substrat olarak trehaloza özgüdür. Proksimal tübüler fırça kenarlarının zarında lokalizedir. Proksimal tübüle özgüllüğü ve tek bir substrata afinitesi nedeniyle, üriner trehalaz tübüler hasarı saptamak için yararlı bir biyobelirteç olabilir (161,162).

Serum üre ve ürik asit düzeyi ilk 3 günde  $91.64\pm 55.32$  ve  $4.58\pm 1.48$  den  $81.84\pm 48.22$  ve  $4.56\pm 1.63$  mg/dL'ye düşmüş daha sonraki iki günde  $92.76\pm 49.52$  ve  $4.87\pm 1.91$  mg/dL'ye yükselmiştir.

Serum fosfor düzeyi  $5.55\pm 1.36$  dan  $2.62\pm 2.0$  mg/dL'ye kademeli olarak düşmüştür. Serum üre, ürik asit ve fosfor düzeylerinin serum kreatinin ve eGFR ile güçlü korelasyonu gösterilmiştir.

## 7 KAYNAKLAR

1. George JA, Gounden V. Novel glomerular filtration markers. *Adv Clin Chem.* 2019;88:91-119. doi: 10.1016/bs.acc.2018.10.005. Epub 2018 Nov 16. PMID: 30612608.
2. Inker, L.A. Levey, A.S. Coresh, J. Estimated glomerular filtration rate from a panel of filtration markers-hope for increased accuracy beyond measured glomerular filtration rate? *Adv. Chronic Kidney Dis.* 25 (1) (2018) 67. <https://doi.org/10.1053/j.ackd.2017.10.004>.
3. den Bakker, E. Gemke, R. Bokenkamp, A. Endogenous markers for kidney function in children: a review, *Crit. Rev. Clin. Lab. Sci.* 55 (2018) 163. <https://doi.org/10.1080/10408363.2018.1427041>.
4. Kane, C. J., Mitchell, J. A., Meng, M. V., Anast, J., Carroll, P. R., & Stoller, M. L. Laparoscopic partial nephrectomy with temporary arterial occlusion: description of technique and renal functional outcomes. *Urology*, 204;63(2), 241-246.
5. Desai, M. M., Gill, I. S., Ramani, A. P., Spaliviero, M., Rybicki, L., & Kaouk, J. H. The impact of warm ischaemia on renal function after laparoscopic partial nephrectomy. *BJU international*, 2005;95(3), 377-383.
6. Robert, S., Zarowitz, B. J., Peterson, E. L., & Dumler, F. Predictability of creatinine clearance estimates in critically ill patients. *Critical care medicine*, 1993;21(10), 1487-1495.
7. Halbe L, Rami A. Trehalase localization in the cerebral cortex, hippocampus and cerebellum of mouse brains. *J Adv Res.* 2019 Jan 25;18:71-79. doi: 10.1016/j.jare.2019.01.009. PMID: 30828477; PMCID: PMC6383079
8. Shang W, Wang Z. The Update of NGAL in Acute Kidney Injury. *Curr Protein Pept Sci.* 2017;18(12):1211-1217. doi: 10.2174/1389203717666160909125004. PMID: 27634444.
9. Satyapal KS, Haffejee AA, Singh B, Ramsaroop L, Robbs JV, Kalideen JM. Additional renal arteries: incidence and morphometry. *Surg Radiol Anat.* 2001;23(1):33-8. doi: 10.1007/s00276-001-0033-y. PMID: 11370140
10. Moinuddin, Z., & Dhanda, R. Anatomy of the kidney and ureter. *Anaesthesia & Intensive Care Medicine*, 2015;16(6), 247-252.
11. Wallace, M. A. Anatomy and physiology of the kidney. *AORN journal*, 1998;68(5), 799-820.
12. Atilla G, Renal Fonksiyon. 5 ed. Tietz Klinik Kimyada Temel İlkeler, ed. A.E. Burtis CA. p. 698-722. 2005: Palme Yayıncılık.
13. Ereke E, Nefroloji. 5 ed. p. 31-65. 2005: Nobel Tıp Kitapevleri.
14. Grams M.E., Chow E.K.H., Segev D.L., Coresh J. Lifetime Incidence of CKD stages 3-5 in the United States. *Am J Kidney Dis* 2013; 62: pp. 245-252
15. Sungur C; Akpolat T, Böbreklerin Temel Fonksiyonları ve Düzenlenmesi. 3 ed. Nefroloji El Kitabı, ed. U.C. Akpolat T, Süleymanlar G; p. 1-16. 2000: Nobel Tıp Kitabevleri.
16. İşlekel H, Böbrek fonksiyonları ve bozuklukları. İnsan Biyokimyası. p. 37-42. 2002: Palme Yayıncılık

17. Hoening, M. P., & Hladik, G. A. Overview of kidney structure and function. In *National Kidney Foundation Primer on Kidney Diseases* (pp. 2-18). Content Repository Only!, 2018
18. Raghavendra, M., & Vidya, M. Functions of kidney & artificial kidneys. *International Journal of Innovative Research*, 2013;1(11), 1-5
19. Coresh J., Selvin E., Stevens L.A., Manzi J., Kusek J.W., Eggers P., et. al. Prevalence of chronic kidney disease in the united states. *JAMA* 2007; 298: pp. 2038-2047
20. Grams M.E., Chow E.K.H., Segev D.L., Coresh J. Lifetime Incidence of CKD stages 3-5 in the United States. *Am J Kidney Dis* 2013; 62: pp. 245-252
21. The Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with mortality and end-stage renal disease: a collaborative meta-analysis of kidney disease cohorts. *Kidney Int* 2011; 79: pp. 1331-1340
22. Bello A.K., Hemmelgarn B., Lloyd A., James M.T., Manns B.J., Klarenbach S., et. al. Associations among estimated glomerular filtration rate, proteinuria, and adverse cardiovascular outcomes. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6: pp. 1418-142
23. Blecker S., Matsushita K., Köttgen A., Loehr L.R., Bertoni A.G., Boulware L.E., et. al. High-normal albuminuria and risk of heart failure in the community. *Am J Kidney Dis* 2011; 58: pp. 47-55
24. Gansevoort R.T., Matsushita K., van der Velde M., Astor B.C., Woodward M., Levey A.S., et. al. Lower estimated GFR and higher albuminuria are associated with adverse kidney outcomes in both general and high-risk populations: a collaborative meta-analysis of general and high-risk population cohorts. *Kidney Int* 2011; 80: pp. 93-104
25. Grams M.E., Astor B.C., Bash L.D., Matsushita K., Wang Y., Coresh J.: Albuminuria and estimated glomerular filtration rate independently associate with acute kidney injury. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21: pp. 1757-1764
26. James M.T., Hemmelgarn B.R., Wiebe N., Pannu N., Manns B.J., Klarenbach S.W., et. al. Glomerular filtration rate, proteinuria, and the incidence and consequences of acute kidney injury: a cohort study. *Lancet* 2010; 376: pp. 2096-2103
27. Doolan P.D., Alpen E.L., Theil G.B. A clinical appraisal of the plasma concentration and endogenous clearance of creatinine. *Am J Med* 1962; 32: pp. 65-79
28. Stevens L.A., Coresh J., Greene T., Levey A.S. Assessing kidney function — measured and estimated glomerular filtration rate. *N Engl J Med* 2006; 354: pp. 2473-2483
29. Rahn K.H., Heidenreich S., Brückner D. How to assess glomerular function and damage in humans. *J Hypertens* 1999; 17: pp. 309-317
30. Hsu C.-Y., Bansal N. Measured GFR. as “gold standard”—all that glitters is not gold?. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6: pp. 1813-1814
31. Rosenbaum R.W., Hruska K.A., Anderson C., Robson A.M., Slatopolsky E., Klahr S. Inulin: an inadequate marker of glomerular filtration rate in kidney donors and transplant recipients?. *Kidney Int* 1979; 16: pp. 179-186

32. Israelit A.H., Long D.L., White M.G., Hull A.R. Measurement of glomerular filtration rate utilizing a single subcutaneous injection of 125I-iothalamate. *Kidney Int* 1973; 4: pp. 346-349
33. Schwartz G.J., Furth S., Cole S.R., Warady B., Munoz A.: Glomerular filtration rate via plasma iothexol disappearance: pilot study for chronic kidney disease in children. *Kidney Int* 2006; 69: pp. 2070-2077
34. Brown S.C., O'Reilly P.H.: Iothexol clearance for the determination of glomerular filtration rate in clinical practice: evidence for a new gold standard. *J Urol* 1991; 146: pp. 675-679
35. Brochner-Mortensen J.: Routine methods and their reliability for assessment of glomerular filtration rate in adults, with special reference to total [51Cr]EDTA plasma clearance. *Dan Med Bull* 1978; 25: pp. 181-202
36. Stevens LA, Perrone RD, Levey AS. Laboratory evaluation of renal function. 5th ed. Baltimore, MD: Lippincott Williams and Wilkins.
37. Ögütmen, M. B. Akut böbrek yetmezliği. *GKDA Dergisi*, 2011; 17, 25-33.
38. Chertow GM, Burdick E, Honour M, Bonventre JV, Bates DW. Acute kidney injury, mortality, length of stay, and costs in hospitalized patients. *J Am Soc Nephrol*. 2005 Nov;16(11):3365-70.
39. Luo X, Jiang L, Du B, Wen Y, Wang M, Xi X., Beijing Acute Kidney Injury Trial (BAKIT) workgroup. A comparison of different diagnostic criteria of acute kidney injury in critically ill patients. *Crit Care*. 2014 Jul 08;18(4):R144.
40. Blakeley S. Renal Failure and Replacement Therapies. Springer Science & Business Media, 2010. p. 19
41. Liao, M. T., Sung, C. C., Hung, K. C., Wu, C. C., Lo, L., & Lu, K. C. Insulin resistance in patients with chronic kidney disease. *Journal of Biomedicine and Biotechnology*, 2012.
42. Vaidya, S. R., & Aeddula, N. R. Chronic renal failure. In *StatPearls [Internet]*. StatPearls Publishing, 2021.
43. Cheung AK. Primer on Kidney Diseases. Elsevier Health Sciences. 2005; p. 457
44. Friedman EA. Acute renal failure. *N Engl J Med*. 1996 Oct 24;335(17):1321; author reply 1321-2
45. Inker LA, Astor BC, Fox CH, Isakova T, Lash JP, Peralta CA, Kurella Tamura M, Feldman HI. KDOQI US commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for the evaluation and management of CKD. *Am J Kidney Dis*. 2014 May;63(5):713-35
46. Parmar, MS. Chronic Renal Disease. *BMJ*. 2002;325: 85-90
47. Webster AC, Nagler EV, Morton RL, Masson P. Chronic Kidney Disease. *Lancet*. 2017 Mar 25;389(10075):1238-1252
48. Aeddula NR, Bardhan M, Baradhi KM. StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing; Treasure Island (FL): Sep 12, 2022. Sick Cell Nephropathy.
49. Textor SC. Ischemic nephropathy: where are we now? *J Am Soc Nephrol*. 2004 Aug;15(8):1974-82.
50. Kitamoto Y, Tomita M, Akamine M, Inoue T, Itoh J, Takamori H, Sato T. Differentiation of hematuria using a uniquely shaped red cell. *Nephron*. 1993;64(1):32-6

51. Khanna R. Clinical presentation & management of glomerular diseases: hematuria, nephritic & nephrotic syndrome. *Mo Med*. 2011 Jan-Feb;108(1):33-6.
52. Aeddula NR, Baradhi KM. StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing; Treasure Island (FL): Aug 10, 2022. Reflux Nephropathy.
53. Madero M, García-Arroyo FE, Sánchez-Lozada LG. Pathophysiologic insight into MesoAmerican nephropathy. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2017 Jul;26(4):296-302
54. Coresh J, Astor BC, Greene T, Eknoyan G, Levey AS. Prevalence of chronic kidney disease and decreased kidney function in the adult US population: Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Kidney Dis*. 2003 Jan;41(1):1-12.
55. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis*. 2002 Feb;39(2 Suppl 1):S1-266.
56. National Nephrology, Dialysis and Transplantation Registry Report of Turkey 2015
57. Anderson S, Rennke HG, Brenner BM. Antihypertensive therapy must control glomerular hypertension to limit glomerular injury. *J Hypertens Suppl*. 1986 Dec;4(5):S242-4.
58. Yu HT. Progression of chronic renal failure. *Arch Intern Med*. 2003 Jun 23;163(12):1417-29
59. Methven S, Traynor JP, Hair MD, St J O'Reilly D, Deighan CJ, MacGregor MS. Stratifying risk in chronic kidney disease: an observational study of UK guidelines for measuring total proteinuria and albuminuria. *QJM*. 2011 Aug;104(8):663-70
60. Harrison JH, editor *Renal homotransplantation in identical twins*. *Surg Forum*; 1956
61. Schwartz R. Dameshek, Drug-induced immunological tolerance. *Nature*. 1959;183:1682-3
62. Barker CF, Markmann JF. Historical overview of transplantation. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*. 2013;3(4):a014977
63. Knechtle SJ, Marson LP, Morris PJ. *Kidney Transplantation-Principles and Practice E-Book*: Elsevier Health Sciences; 2019
64. Seyahi N, Ateş K, Süleymanlar G. Current Status of Renal Replacement Therapy in Turkey: A Summary of the Turkish Society of Nephrology Registry Report. *Current Status of Renal Replacement Therapy in Turkey*. 2020.
65. *Transplantasyon Nefrolojisi Pratik Uygulama Önerileri, Türk Nefroloji Derneği* 2016.
66. Lentine KL, Kasiske BL, Levey AS, Adams PL, Alberú J, Bakr MA, et al. KDIGO clinical practice guideline on the evaluation and care of living kidney donors. *Transplantation*. 2017;101(8 Suppl 1):S7.
67. Kanellis J, Mulley W. Evaluation and preoperative management of kidney transplant recipient and donor. *Comprehensive Clinical Nephrology*: Elsevier; 2010. p. 1142-53
68. Port FK, Bragg-Gresham JL, Metzger RA, Dykstra DM, Gillespie BW, Young EW, et al. Donor characteristics associated with reduced graft survival: an approach to expanding the pool of kidney donors. *Transplantation*. 2002;74(9):1281-6.
69. Metzger RA, Delmonico FL, Feng S, Port FK, Wynn JJ, Merion RM. Expanded criteria donors for kidney transplantation. *American Journal of Transplantation*. 2003;3:114-25

70. Maggiore U, Cravedi P. The marginal kidney donor. *Current opinion in organ transplantation*. 2014;19(4):372-80.
71. Lim WH, Chadban SJ, Clayton P, Budgeon CA, Murray K, Campbell SB, et al. Human leukocyte antigen mismatches associated with increased risk of rejection, graft failure, and death independent of initial immunosuppression in renal transplant recipients. *Clinical transplantation*. 2012;26(4):E428-E37
72. Davis CL. Transplant: immunology and treatment of rejection. *American journal of kidney diseases*. 2004;43(6):1116-34.
73. DeWolf S, Sykes M. Alloimmune T cells in transplantation. *The Journal of clinical investigation*. 2017;127(7):2473-81.
74. Niederhaus SV, Muth B, Lorentzen DF, Wai P, Pirsch JD, Samaniego-Picota M, et al. Luminex-based desensitization protocols: the University of Wisconsin initial experience. *Transplantation*. 2011;92(1):12-7
75. Çavdar, İ. Ö., & Öztekin, D. Böbrek Transplantasyonu Yapılan Hastaların Rejeksiyon Konusunda Bilgilendirilmeleri. *Florence Nightingale Journal of Nursing*, 1994;8(31), 81-83.
76. Böhmig, G. A., Eskandary, F., Doberer, K., & Halloran, P. F. The therapeutic challenge of late antibody-mediated kidney allograft rejection. *Transplant International*, 2019;32(8), 775-788.
77. Lerma, E. V., Berns, J. S., & Nissenson, A. R. Current diagnosis and treatment—Nephrology and hypertension 2009
78. Hara, S. Cell mediated rejection revisited: Past, current, and future directions. *Nephrology (Carlton)*, 2018;23 Suppl 2: 45-51.
79. Hassanein, M. and Augustine J.J. *Chronic Kidney Transplant Rejection*, in *StatPearls*. 2020, StatPearls Publishing
80. Zhang, R. Donor-Specific Antibodies in Kidney Transplant Recipients. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2018;13(1): 182-192.
81. Zecher, D., Bach, C., Staudner, C., Böger, C. A., Bergler, T., Banas, B., & Spriewald, B. M. Characteristics of donor-specific anti-HLA antibodies and outcome in renal transplant patients treated with a standardized induction regimen. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 2017;32(4), 730-737
82. Kasiske, B. L., Zeier, M. G., Chapman, J. R., Craig, J. C., Ekberg, H., Garvey, C. A., ... & Balk, E. M. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients: a summary. *Kidney international*, 2010;77(4), 299-311
83. Naik, R.H. and Shawar S.H. *Renal Transplantation Rejection*, in *StatPearls*. 2020, StatPearls Publishing
84. Jameson, J. L., Fauci, A. S., Kasper, D. L., Hauser, S. L., Longo, D. L., & Loscalzo, J. (2018). *Harrison's principles of internal medicine. (No Title)*, 2018
85. Loupy, A., Lefaucheur, C., Vernerey, D., Prugger, C., van Huyen, J. P. D., Mooney, N., ... & Jouven, X. Complement-binding anti-HLA antibodies and kidney-allograft survival. *New England Journal of Medicine*, 2013;369(13), 1215-1226

86. Haas, M., Sis, B., Racusen, L. C., Solez, K., Glotz, D., Colvin, R. B., ... & Banff Meeting Report Writing Committee. Banff 2013 meeting report: inclusion of c4d-negative antibody-mediated rejection and antibody-associated arterial lesions. *American Journal of Transplantation*, 2014. **14**(2): 272-283
87. Feehally, J. *Comprehensive clinical nephrology*. Elsevier, 2019
88. Fellström, B., Holdaas, H., Jardine, A. G., Nyberg, G., Grönhagen-Riska, C., Madsen, S., ... & Assessment of Lescol in Renal Transplantation Study Investigators. Risk factors for reaching renal endpoints in the assessment of Lescol in renal transplantation (ALERT) trial. *Transplantation*, 2005;**79**(2), 205-212
89. Quiroga, I., McShane, P., Koo, D. D., Gray, D., Friend, P. J., Fuggle, S., & Darby, C. Major effects of delayed graft function and cold ischaemia time on renal allograft survival. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 2006;**21**(6), 1689-1696.
90. Schnuelle, P., Gottmann, U., Köppel, H., Brinkkoetter, P. T., Krzossok, S., Weiss, J., ... & Birck, R. Comparison of early renal function parameters for the prediction of 5-year graft survival after kidney transplantation. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 2007;**22**(1), 235-245.
91. Hagenmeyer, E. G., Häussler, B., Hempel, E., Grannas, G., Kaló, Z., Kilburg, A., & Nashan, B. Resource use and treatment costs after kidney transplantation: impact of demographic factors, comorbidities, and complications. *Transplantation*, 2004;**77**(10), 1545-1550.
92. Helfer, M. S., Vicari, A. R., Spuldaro, F., Gonçalves, L. F. S., & Manfro, R. C. Incidence, risk factors, and outcomes of delayed graft function in deceased donor kidney transplantation in a Brazilian center. In *Transplantation proceedings* (Vol. 46, No. 6, pp. 1727-1729). Elsevier, 2014.
93. Humar, A., Ramcharan, T., Kandaswamy, R., Gillingham, K., Payne, W. D., & Matas, A. J. Risk factors for slow graft function after kidney transplants: a multivariate analysis. *Clinical transplantation*, 2002;**16**(6), 425-429.
94. Yarlagadda, S. G., Coca, S. G., Formica Jr, R. N., Poggio, E. D., & Parikh, C. R. Association between delayed graft function and allograft and patient survival: a systematic review and meta-analysis. *Nephrology dialysis transplantation*, 2009;**24**(3), 1039-1047
95. Doshi, M. D., Garg, N., Reese, P. P., & Parikh, C. R. Recipient risk factors associated with delayed graft function: a paired kidney analysis. *Transplantation*, 2011;**91**(6), 666-671
96. Kayler, L. K., Magliocca, J., Zendejas, I., Srinivas, T. R., & Schold, J. D. Impact of cold ischemia time on graft survival among ECD transplant recipients: a paired kidney analysis. *American journal of transplantation*, 2011;**11**(12), 2647-2656.
97. Siedlecki, A., Irish, W., & Brennan, D. C. Delayed graft function in the kidney transplant. *American journal of transplantation*, 2011;**11**(11), 2279-2296.
98. Lehner, L., Hohberger, A., Marschke, L., Zhang, K., Halleck, F., Khadzhyrov, D., ... & Budde, K. Impact of delayed graft function and number of dialysis sessions on graft outcome after kidney transplantation. *Am J Transplant*, 2015;**15**(Suppl 3): abstract 440
99. Bronzatto, E. J. M., da Silva Quadros, K. R., Santos, R. L. S., Alves-Filho, G., & Mazzali, M. Delayed graft function in renal transplant recipients: risk factors and impact on 1-year graft

- function: a single center analysis. In *Transplantation proceedings* (Vol. 41, No. 3, pp. 849-851). Elsevier, 2009
- 100.Lim, W. H., Johnson, D. W., Teixeira-Pinto, A., & Wong, G. Association between duration of delayed graft function, acute rejection, and allograft outcome after deceased donor kidney transplantation. *Transplantation*, 2019;103(2), 412-419.
  - 101.Yarlagadda, S. G., Coca, S. G., Garg, A. X., Doshi, M., Poggio, E., Marcus, R. J., & Parikh, C. R. Marked variation in the definition and diagnosis of delayed graft function: a systematic review. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 2008;23(9), 2995-3003.
  - 102.Hall, I. E., Reese, P. P., Doshi, M. D., Weng, F. L., Schröppel, B., Asch, W. S., ... & Parikh, C. R. Delayed graft function phenotypes and 12-month kidney transplant outcomes. *Transplantation*, 2017;101(8), 1913.
  - 103.Akkin, S. K., Connaire, J. J., Israni, A. K., Snyder, J. J., Matas, A. J., & Kasiske, B. L. Similar outcomes with different rates of delayed graft function may reflect center practice, not center performance. *American Journal of Transplantation*, 2009;9(6), 1460-1466.
  - 104.Lehner, L. J., Kleinstauber, A., Halleck, F., Khadzhyrov, D., Schrezenmeier, E., Duerr, M., ... & Staack, O. Assessment of the kidney donor profile index in a European cohort. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 2018;33(8), 1465-1472.
  - 105.Mannon RB. Delayed graft function: the AKI of kidney transplantation. *Nephron* 2018;140:94-98
  - 106.Cavaille-Coll, M., Bala, S., Velidedeoglu, E., Hernandez, A., Archdeacon, P., Gonzalez, G., ... & Albrecht, R. Summary of FDA workshop on ischemia reperfusion injury in kidney transplantation. *American journal of transplantation*, 2013;13(5), 1134-1148.
  - 107.Irish, W. D., Ilsley, J. N., Schnitzler, M. A., Feng, S., & Brennan, D. C. A risk prediction model for delayed graft function in the current era of deceased donor renal transplantation. *American Journal of Transplantation*, 2010;10(10), 2279-2286.
  - 108.Branger, P., & Samuel, U. Eurotransplant annual report 2018. Leiden: Eurotransplant International Foundation; 2018.
  - 109.Rao, P. S., Schaubel, D. E., Guidinger, M. K., Andreoni, K. A., Wolfe, R. A., Merion, R. M., ... & Sung, R. S. A comprehensive risk quantification score for deceased donor kidneys: the kidney donor risk index. *Transplantation*, 2009;88(2), 231-236.
  - 110.Rege, A., Irish, B., Castleberry, A., Vikraman, D., Sanoff, S., Ravindra, K., ... & Sudan, D. Trends in usage and outcomes for expanded criteria donor kidney transplantation in the United States characterized by kidney donor profile index. *Cureus*, 2016;8(11).
  - 111.Gill, J., Dong, J., Rose, C., & Gill, J. S. The risk of allograft failure and the survival benefit of kidney transplantation are complicated by delayed graft function. *Kidney international*, 2016;89(6), 1331-1336
  - 112.Xu S, Venge P. Lipocalins as biochemical markers of disease. *Biochim Biophys Acta* 2000;1482:298-307.
  - 113.Cowland JB, Borregaard N. Molecular characterization and pattern of tissue expression of the gene for neutrophil gelatinase-associated lipocalin from humans. *Genomics* 1997;45:17-23

114. Goetz DH, Holmes MA, Borregaard N, Bluhm ME, Raymond KN, Strong RK. The neutrophil lipocalin NGAL is a bacteriostatic agent that interferes with siderophore-mediated iron acquisition. *Mol Cell* 2002;10:1033–43.
115. Miharada K, Hiroyama T, Sudo K, Danjo I, Nagasawa T, Nakamura Y. Lipocalin 2-mediated growth suppression is evident in human erythroid and monocyte/macrophage lineage cells. *J Cell Physiol* 2008;215:526–37.
116. Bolignano D, Coppolino G, Romeo A, De Paola L, Buemi A, Lacquaniti A, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) reflects iron status in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24:3398–403.
117. Mishra J, Ma Q, Kelly C, Mitsnefes M, Mori K, Barasch J, et al. Kidney NGAL is a novel early marker of acute injury following transplantation. *Pediatr Nephrol.* 2006;21:856–63
118. Parikh CR, Jani A, Mishra J, Ma Q, Kelly C, Barasch J, et al. Urine NGAL and IL-18 are predictive biomarkers for delayed graft function following kidney transplantation. *Am J Transpl.* 2006;6:1639–45
119. Schaub S, Mayr M, Hönger G, Bestland J, Steiger J, Regeniter A, et al. Detection of subclinical tubular injury after renal transplantation: comparison of urine protein analysis with allograft histopathology. *Transplantation.* 2007;84:104–12.
120. Skorecki K, Ausiello D. Sodyum ve Su Hemostaz Bozuklukları. In: Goldman L, Schafer AI, editors. *Goldman's Cecil Medicine.* 24th ed. 2015. p. 720–34.
121. Sterns, R. H., Hix, J. K., & Silver, S. M. Management of hyponatremia in the ICU. *Chest,* 2013;144(2), 672-679.
122. Khanna, A., & White, W. B. The management of hyperkalemia in patients with cardiovascular disease. *The American journal of medicine,* 2009;122(3), 215-221.
123. Sterns, R. H., Rojas, M., Bernstein, P., & Chennupati, S. Ion-exchange resins for the treatment of hyperkalemia: are they safe and effective?. *Journal of the American Society of Nephrology,* 2010;21(5), 733-735.
124. Lippi, G., Favaloro, E. J., Montagnana, M., & Guidi, G. C. Prevalence of hypokalaemia: the experience of a large academic hospital. *Internal medicine journal,* 2010;40(4), 315-316.
125. Einhorn, L. M., Zhan, M., Walker, L. D., Moen, M. F., Seliger, S. L., Weir, M. R., & Fink, J. C. The frequency of hyperkalemia and its significance in chronic kidney disease. *Archives of internal medicine,* 2009;169(12), 1156-1162.
126. Seifter JL. Potasyum Bozuklukları. In: Goldman L, Schafer AI, editors. *Goldman's Cecil Internal Medicine.* 24th ed. 2015. p. 734–41.
127. Schrier, R. W. (Ed.). *Renal and electrolyte disorders.* Lippincott Williams & Wilkins, 2010.
128. Deshmukh SR, Wong NWK. The Renal System Explained. In: Nottingham University Press. First Edition. 2009
129. Johnson, R. J., Lanaspa, M. A., & Gaucher, E. A. Uric acid: a danger signal from the RNA world that may have a role in the epidemic of obesity, metabolic syndrome, and cardiorenal disease:

- evolutionary considerations. In *Seminars in nephrology* (Vol. 31, No. 5, pp. 394-399). WB Saunders, 2011.
130. Srivastava, A., Kaze, A. D., McMullan, C. J., Isakova, T., & Waikar, S. S. Uric acid and the risks of kidney failure and death in individuals with CKD. *American Journal of Kidney Diseases*, 2018;71(3), 362-370.
  131. Masuo K, Kawaguchi H, Mikami H, Ogihara T, Tuck ML. Serum uric acid and plasma norepinephrine concentrations predict subsequent weight gain and blood pressure elevation. *Hypertension*. 2003;42(4):474–480
  132. Cirillo P, Sato W, Reungjui S, Heinig M, Gersch M, Sautin Y, et al. Uric acid, the metabolic syndrome, and renal disease. *J Am Soc Nephrol*. 2006;17(12 Suppl 3):S165–168
  133. Nakanishi N, Okamoto M, Yoshida H, Matsuo Y, Suzuki K, Tatara K. Serum uric acid and risk for development of hypertension and impaired fasting glucose or Type II diabetes in Japanese male office workers. *Eur J Epidemiol*. 2003;18(6):523–530
  134. Bos MJ, Koudstaal PJ, Hofman A, Witteman JC, Breteler MM. Uric acid is a risk factor for myocardial infarction and stroke: the Rotterdam study. *Stroke*. 2006;37(6):1503–1507
  135. Silbernagel G, Hoffmann MM, Grammer TB, Boehm BO, Marz W. Uric acid is predictive of cardiovascular mortality and sudden cardiac death in subjects referred for coronary angiography. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2013;23(1):46–52
  136. Howard S, Jones D, Ching-Hon P. The Tumor Lysis Syndrome. *N Engl J Med*. 2011;364:1844–1854.
  137. Mazzali M, Hughes J, Kim Y, Jefferson J, Kang D, Gordan K, et al. Elevated Uric Acid Increases Blood Pressure in the Rat by a Novel Crystal-Independent Mechanism. *Hypertension*. 2001;38(5):1101–1106
  138. Zoccali C, Maio R, Mallamaci F, Sesti G, Perticone F. Uric acid and endothelial dysfunction in essential hypertension. *J Am Soc Nephrol*. 2006;17(5):1466–1471.
  139. Sanchez-Lozada L, Tapia E, Santamaria J, Avila-Casado C, Soto V, Nepomuceno T, et al. Mild hyperuricemia induces vasoconstriction and maintains glomerular hypertension in normal and remnant kidney rats. *Kidney Int*. 2005;67(1):237–247.
  140. Zhou Y, Fang L, Jiang L, Wen P, Cao H, He W, et al. Uric acid induces renal inflammation via activating tubular NF-kappaB signaling pathway. *PLoS One*. 2012;7(6):e39738.
  141. Kurts C. A crystal-clear mechanism of chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2013;84(5):859–861.
  142. Corry DB, Eslami P, Yamamoto K, Nyby MD, Makino H, Tuck ML. Uric acid stimulates vascular smooth muscle cell proliferation and oxidative stress via the vascular renin-angiotensin system. *J Hypertens*. 2008;26(2):269–275
  143. Yu MA, Sanchez-Lozada LG, Johnson RJ, Kang DH. Oxidative stress with an activation of the renin-angiotensin system in human vascular endothelial cells as a novel mechanism of uric acid-induced endothelial dysfunction. *J Hypertens*. 2010;28(6):1234–1242.
  144. Weiner DE, Tighiouart H, Elsayed EF, Griffith JL, Salem DN, Levey AS. Uric acid and incident kidney disease in the community. *J Am Soc Nephrol*. 2008;19(6):1204–1211

145. Krishnan E, Akhras KS, Sharma H, Marynchenko M, Wu E, Tawk RH, et al. Serum urate and incidence of kidney disease among veterans with gout. *J Rheumatol*. 2013;40(7):1166–1172.
146. Hsu CY, Iribarren C, CM, JD, AG Risk Factors for End-Stage Renal Disease: 25 year Follow-up. *Arch Intern Med*. 2009;169(4):342–350
147. Chonchol M, Shlipak MG, Katz R, Sarnak MJ, Newman AB, Siscovick DS, et al. Relationship of uric acid with progression of kidney disease. *Am J Kidney Dis*. 2007;50(2):239–247.
148. Madero M, Sarnak MJ, Wang X, Greene T, Beck GJ, Kusek JW, et al. Uric acid and long-term outcomes in CKD. *Am J Kidney Dis*. 2009;53(5):796–803.
149. Ficociello LH, Rosolowsky ET, Niewczas MA, Maselli NJ, Weinberg JM, Aschengrau A, et al. High-normal serum uric acid increases risk of early progressive renal function loss in type 1 diabetes: results of a 6-year follow-up. *Diabetes Care*. 2010;33(6):1337–1343
150. Ishani A, Grandits GA, Grimm RH, Svendsen KH, Collins AJ, Prineas RJ, et al. Association of single measurements of dipstick proteinuria, estimated glomerular filtration rate, and hematocrit with 25-year incidence of end-stage renal disease in the multiple risk factor intervention trial. *J Am Soc Nephrol*. 2006;17(5):1444–1452.
151. Feehaly J., Floege J., Johnson RJ. Assessment of Renal Function. In: *Comprehensive Clinical Nephrology*. 3rd Edition. 2007. p. 27–35
152. Perrone RD, Madias NE, Levey AS. Serum creatinine as an index of renal function: new insights into old concepts. *Clin Chem*. 1992 Oct;38(10):1933–53
153. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med*. 1999 Mar 16;130(6):461–70.
154. Burtis CA, Ashwood E, Bruns D. *Tietz Textbook of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics*. In: 6th Edition. 2006. p. 49–52.
155. Hemmelgarn, B. R., Manns, B. J., Lloyd, A., James, M. T., Klarenbach, S., Quinn, R. R., ... & Alberta Kidney Disease Network. Relation between kidney function, proteinuria, and adverse outcomes. *Jama*, 2010;303(5), 423-429
156. Dufour DR, Lott JA, Nolte FS, Gretch DR, Koff RS, Seeff LB. Diagnosis and monitoring of hepatic injury. I. Performance characteristics of laboratory tests. *Clin Chem*. 2000 Dec;46(12):2027-49
157. Yilmaz, M. I., Turgut, F., Kanbay, M., Saglam, M., Sonmez, A., Yaman, H., ... & Carrero, J. J. Serum gamma-glutamyltransferase levels are inversely related to endothelial function in chronic kidney disease. *International urology and nephrology*, 2013;45, 1071-1078.
158. Sun, K., Li, F., Lin, D., Qi, Y., Xu, M., Li, N., ... & Yan, L. Serum gamma-glutamyltransferase is associated with albuminuria: a population-based study. *PLoS One*, 2014;9(12), e114970.
159. Ralib, A. M., Pickering, J. W., Shaw, G. M., Than, M. P., George, P. M., & Endre, Z. H. The clinical utility window for acute kidney injury biomarkers in the critically ill. *Critical Care*, 2014;18, 1-13.

160. Nomura, S., Sasaki, T., Kitano, Y., Osawa, G., Niederstadt, C., Lerche, L., & Steinhoff, J. Human trehalase: characterization, localization, and its increase in urine by renal proximal tubular damage. *Nephron*, 1996;73(2), 179-185.
161. Nakano, M. Localization of renal and intestinal trehalase with immunofluorescence- and enzyme-labeled antibody techniques. *Journal of Histochemistry & Cytochemistry*, 1982;30(12), 1243-1248.
162. Nakano, M., & Itoh, G. Elevation of urinary trehalase in mercuric chloride-induced nephrotoxic rabbits: urinary trehalase as a specific indicator of renal brush border damage. *Chemico-biological interactions*, 1983;45(2), 179-189.
163. Mulukutla, B. C., Yongky, A., Le, T., Mashek, D. G., & Hu, W. S. Regulation of glucose metabolism—a perspective from cell bioprocessing. *Trends in biotechnology*, 2016;34(8), 638-651.
164. Cano N. Bench-to-bedside review: Glucose production from the kidney. *Crit Care*. 2002;6:317–21
165. Hughes, C. B., Mussman, G. M., Ray, P., Bunn, R. C., Cornea, V., Thrailkill, K. M., ... & Popescu, I. Impact of an SGLT2-loss of function mutation on renal architecture, histology, and glucose homeostasis. *Cell and Tissue Research*, 2021;384, 527-543.
166. Legouis D, Faivre A, Cippa PE, de Seigneux S. Renal gluconeogenesis: an underestimated role of the kidney in systemic glucose metabolism. *Nephrol Dial Transplant*. 2020;302.
167. Kaneko, K., Soty, M., Zitoun, C., Duchampt, A., Silva, M., Philippe, E., ... & Mithieux, G. The role of kidney in the inter-organ coordination of endogenous glucose production during fasting. *Molecular metabolism*, 2018;16, 203-212.
168. Rein, J. L., & Coca, S. G. “I don’t get no respect”: the role of chloride in acute kidney injury. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*, 2019;316(3), F587-F605.
169. Berend, K., van Hulsteijn, L. H., & Gans, R. O. Chloride: the queen of electrolytes?. *European journal of internal medicine*, 2012;23(3), 203-211.
170. Deane, N., Ziff, M., & Smith, H. W. The distribution of total body chloride in man. *The Journal of Clinical Investigation*, 1952;31(2), 200-203.
171. Bernstein, R. E. Potassium and sodium balance in mammalian red cells. *Science*, 1954;120(3116), 459-460.
172. Edelman, I. S., & Leibman, J. Anatomy of body water and electrolytes. *The American journal of medicine*, 1959;27(2), 256-277.
173. Wall, S. M., Kim, Y. H., Stanley, L., Glapion, D. M., Everett, L. A., Green, E. D., & Verlander, J. W. NaCl restriction upregulates renal Slc26a4 through subcellular redistribution: role in Cl<sup>-</sup> conservation. *Hypertension*, 2004;44(6), 982-987.
174. Isakova, T., Wahl, P., Vargas, G. S., Gutiérrez, O. M., Scialla, J., Xie, H., ... & Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study Group. Fibroblast growth factor 23 is elevated before parathyroid hormone and phosphate in chronic kidney disease. *Kidney international*, 2011;79(12), 1370-1378.
175. Hill Gallant, K. M., & Spiegel, D. M. Calcium balance in chronic kidney disease. *Current osteoporosis reports*, 2017;15, 214-221.

- 176.Hruska KA, Mathew S, Lund R, Pratt R. Hyperphosphatemia of chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2008;74:148–157.
- 177.Spasovski G, Massy Z, Vanholder R. Phosphate metabolism in chronic kidney disease: from pathophysiology to clinical management. *Semin Dial.* 2009;22:357–362
- 178.Giachelli CM. The emerging role of phosphate in vascular calcification. *Kidney Int.* 2009;75:890–897.
- 179.Prie D, Urena Torres P, Friedlander G. Latest findings in phosphate homeostasis. *Kidney Int.* 2009;75:882–889
- 180.Hruska KA, Mathew S, Lund R, Memon I, Saab G. The pathogenesis of vascular calcification in the chronic kidney disease mineral bone disorder: The links between bone and vasculature. *Semin Nephrol.* 2009;29:156–165
- 181.Feng JQ, Ye L, Schiavi S. Do osteocytes contribute to phosphate homeostasis? *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2009:285–291
- 182.Komaba H, Fukagawa M. FGF23-parathyroid interaction: implications in chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2010;77:292–298
- 183.Mathew S, Tustison K, Sugatani T, Chaudhary LR, Rifas L, Hruska KA. The mechanism of phosphorus as a cardiovascular risk factor in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol.* 2008;19:1092–1105
- 184.Hariharan S, Johnson CP, Bresnahan BA, Taranto SE, McIntosh MJ, Stablein D. Improved graft survival after renal transplantation in the United States, 1988 to 1996. *N Engl J Med.* 2000;342:605–612
- 185.Meier-Kriesche HU, Schold JD, Srinivas TR, Kaplan B. Lack of improvement in renal allograft survival despite a marked decrease in acute rejection rates over the most recent era. *Am J Transplant.* 2004;4:378–383
- 186.Naesens M, Salvatierra O, Benfield M, Ettenger RB, Dharnidharka V, Harmon W, Mathias R, Sarwal MM; SNS01-NIH-CCTPT Multicenter Trial. Subclinical inflammation and chronic renal allograft injury in a randomized trial on steroid avoidance in pediatric kidney transplantation. *Am J Transplant.* 2012;12:2730–2743.
- 187.Sarwal MM, Ettenger RB, Dharnidharka V, Benfield M, Mathias R, Portale A, McDonald R, Harmon W, Kershaw D, Vehaskari VM, et al. Complete steroid avoidance is effective and safe in children with renal transplants: a multicenter randomized trial with three-year follow-up. *Am J Transplant.* 2012;12:2719–2729.
- 188.Naesens M, Khatri P, Li L, Sigdel TK, Vitalone MJ, Chen R, Butte AJ, Salvatierra O, Sarwal MM. Progressive histological damage in renal allografts is associated with expression of innate and adaptive immunity genes. *Kidney Int.* 2011;80:1364–1376
- 189.Mas VR, Mueller TF, Archer KJ, Maluf DG. Identifying biomarkers as diagnostic tools in kidney transplantation. *Expert Rev Mol Diagn.* 2011;11:183–196
- 190.Lo DJ, Kaplan B, Kirk AD. Biomarkers for kidney transplant rejection. *Nat Rev Nephrol.* 2014;10:215–225

- 191.Fehr T, Cohen CD. Predicting an allograft's fate. *Kidney Int.* 2011;80:1254–1255
- 192.Bhayani, S. B., Rha, K. H., Pinto, P. A., Ong, A. M., Allaf, M. E., Trock, B. J., ... & Kavoussi, L. R. Laparoscopic partial nephrectomy: effect of warm ischemia on serum creatinine. *The Journal of urology*, 2004;172(4 Part 1), 1264-1266.
- 193.Bolignano, D., Donato, V., Coppolino, G., Campo, S., Buemi, A., Lacquaniti, A., & Buemi, M. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a marker of kidney damage. *American journal of kidney diseases*, 2008;52(3), 595-605.



## **8 EKLER**

### **EK 1 ETİK KURUL KARARI**



## EK 2 AYDINLATILMIŞ GÖNÜLLÜ ONAM FORMU



**EK 2 AYDINLATILMIŞ GÖNÜLLÜ ONAM FORMU (DEVAM)**



## 9 ÖZGEÇMİŞ

