

T.C
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÜROLOJİ ANABİLİM DALI

132436

RENAL TRANSPLANTASYON YAPILAN HASTALARDA
SERUM CRP, SAA VE C5a DÜZEYLERİNİN AKUT REJEKSİYONUN
ERKEN TANI VE TAKİBİNDEKİ ÖNEMİ

ÜROLOJİ ANABİLİM DALI
RENAL TRANSPLANTASYON MERKEZİ

UZMANLIK TEZİ

132436

TEZ DANIŞMANLARI

Prof. Dr. Uğur ERKEN

Prof. Dr. Eren ERKEN

Dr. Erkan DEMİR

ADANA-2003

SAYFA NO

İÇİNDEKİLER	I
TABLO DİZİNİ	II
ŞEKİL DİZİNİ	III
ÖZET	IV
ABSTRACT	V
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Renal transplantasyon ve immünosupresif ilaçlar	2
2.2. Rejeksiyon (Doku reddi)	6
2.3. C-Reaktif Proteini	8
2.4. Serum Amyloid A	9
2.5. Kompleman 5a	10
3. GEREÇ VE YÖNTEM	12
4. BULGULAR	17
5. TARTIŞMA	24
6. SONUÇLAR	28
7. KAYNAKLAR	29
8. ÖZGEÇMİŞ	35

TABLO LİSTESİ

	Sayfa No
Tablo 1. Kontrol grubu ve transplantasyon yapılan hastaların cinsiyet ve yaşları, transplantasyon yapılan hastaların HLA DR,A,B antijen uyumları	12
Tablo 2. Operasyon sonrası hasta takibinde yapılan işlemler.	13
Tablo 3. Kontrol grubundaki CRP, SAA ve C5a değerleri.	17
Tablo 4. Renal Tx yapılan hastaların CRP değerleri.	18
Tablo 5. Renal Tx yapılan hastaların SAA değerleri.	19
Tablo 6. Renal Tx yapılan hastaların C5a değerleri.	20
Tablo 7. Normal fonksiyone grefli hastalar ile rejeksiyon gelişen hastaların ortalama CRP değerleri	21
Tablo 8. Normal fonksiyone grefli hastalar ile rejeksiyon gelişen hastaların ortalama SAA değerleri.	22
Tablo 9. Normal fonksiyone grefli hastalar ile rejeksiyon gelişen hastaların ortalama C5a değerleri.	22

ŞEKİL LİSTESİ

	Sayfa No
Şekil 1. Normal fonksiyone greftli hastalar ile akut rejeksiyon gelişen hastalar arasındaki ortalama SAA değerleri	23
Şekil 2. Normal fonksiyone greftli hastalar ile akut rejeksiyon gelişen hastalar arasındaki ortalama CRP değerleri	23

ÖZET

Bu çalışmada renal transplantasyon sonrası, akut rejeksiyon gelişmiş hastalar ile normal fonksiyone greftli hastaların CRP, SAA ve C5a düzeyleri karşılaştırıldı. Bu serum düzeylerindeki değişikliklerin akut rejeksiyonun erken teşhis ve takibindeki önemini araştırmak amaçlandı.

Çukurova Üniversitesi Organ Nakli Merkezinde, Kasım 2001 ve Mayıs 2003 tarihleri arasında renal transplantasyon uygulanmış 24 hasta çalışma grubu, 21 sağlıklı kişi de kontrol grubu olarak çalışmaya alındı. Yirmidört hastanın 5'inde akut allogreft rejeksiyon gelişti. Çalışma kapsamında yer alan tüm hastaların SAA,CRP ve C5a düzeyleri tespit edildi ve sonuçlar değerlendirildi. Elde edilen sonuçlara göre akut rejeksiyon gelişen hastalarda, SAA ve CRP düzeylerinin, rejeksiyondan 1 ile 2 gün önce yükseldiği ve bunun istatistiksel olarak anlamlı olduğu ($p<0,001$), C5a değerlerinin ise anlamsız olduğu saptandı ($p>0,05$).

Sonuç olarak; renal transplantasyon sonrası serum SAA ve CRP düzeylerinin seri ölçümlerinin, akut rejeksiyon gelişen hastaların erken tanısı ve takibinde rahatlıkla kullanılabilecek değerli , risksiz ve uygulanması kolay bir yöntemdir.

Anahtar sözcükler: CRP, SAA, C5a, akut rejeksiyon, renal transplantasyon

ABSTRACT

THE SIGNIFICANCE OF SERUM SAA, CRP AND C5A LEVELS IN THE DIAGNOSIS AND MANAGEMENT OF ACUTE RENAL ALLOGRAFT REJECTION

Serum SAA, CRP and C5a levels of renal transplant patients with normal functioning and acute rejection occurred kidneys were compared in this study. To interpret the significance of their levels in the early diagnosis and follow-up of acute rejection has been aimed.

Twenty-four patients who underwent renal transplantation at the University of Çukurova Transplantation Unit between November 2001 and May 2003 were included in the study. Twenty-one healthy people were taken as control group. In 5 of the 24 patients who underwent renal transplantation acute rejection occurred. Serum SAA, CRP and C5a levels of all patients have been determined and the results have been evaluated. The outcomes indicated that serum SAA and CRP levels increased 1 to 2 days prior to acute rejection and this is statistically significant ($p < 0,001$). However, there was no difference in the serum levels of C5a ($p > 0,05$).

It can be concluded that the use of serial measurements of serum SAA and CRP levels is a valuable and easy method in the early diagnosis and management of acute allograft rejection.

Key words: CRP, SAA, C5a, acute rejection, renal transplantation

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Görev yapamayan organ ve dokuları değiştirmek için uzun yıllardan beri oldukça çaba harcanmış, son yıllarda bu konuda araştırmalar yoğunlaştırılarak organ nakli üniteleri geliştirilmiştir. Başta böbrek ve kemik iliği olmak üzere, birçok doku ve organ transplantasyonları günümüzde yaygın olarak kullanılan klinik tedavi yöntemleri arasında yer almaktadır. Transplantasyonun başarısında önemli olan faktörler arasında; cerrahi teknik, organın uygun şekilde alınıp uygun şartlarda korunması, yeterli sayıda organ veya doku bulunması, genel destek tedavisinin başarısı, enfeksiyondan korunma gibi faktörler yanında en önemli konulardan birisi olayın immunolojik yanısıdır.

1960'lı yıllardan itibaren immünosupresyon tedavisinin gelişmesi ile paralel bir ilerleme gösteren organ nakilleri, tedavide en büyük potansiyeli oluşturmasına rağmen istenilen seviyeye gelememiştir. Günümüzde bu alandaki çalışmalar daha çok, ideal immünosupresif ajanların bulunması ve tedavi protokollerinin geliştirilmesi ile greft ömrünün uzatılmasına ve postoperatif komplikasyonların minimale indirilmesini hedeflemişse de renal allogreft rejeksiyonun gelişimini önlemede halen ideal tedavi niteliğini tam olarak kazanılamamıştır.

Son yıllarda, renal transplantasyon yapılan hastalarda akut rejeksiyon patogenezinde önem kazanmış akut faz reaktanları ve kompleman aktivasyonu ile ilgili çalışmalar artmış olup, bunların serum düzeylerinin akut rejeksiyonun erken tanı ve takibinde önemli bir rol oynayacağı gösterilmiştir.

Biz bu çalışmada kronik böbrek yetmezliği nedeniyle renal transplantasyon uygulanan 24 hastanın ameliyat öncesi ve ameliyat sonrası 1, 2, 3, 5, 7, 9, 11 ve 13. günlerde serumlarında SAA, CRP ve C5a değerlerini ölçtük ve bu seri ölçümlerin akut rejeksiyon gelişen hastaların erken tanı ve takibindeki önemini araştırmayı amaçladık.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. RENAL TRANSPLANTASYON ve İMMÜNOSUPRESİF İLAÇLAR

Yüzyılımızın en önemli tıbbi başarılarından birisi olan organ transplantasyonunun tarihçesine baktığımızda, medikal, cerrahi, immunolojik ve politik alanlarda yol alınan mesafeyi yansıtmaktadır. Bu konuda ilk çalışmalar İskoçyalı John Hunter (1728-1793) tarafından yapılmıştır.^{1,2} 1800'lü yıllarda transplantasyon konusunda ses getirecek ilk hayvan deneyleri gerçekleştirilmiştir. 1912 yılında Fransız asıllı cerrah Alexis Carrel ve arkadaşı Charles Claude Guthrie organ naklindeki vasküler anastomoz yöntemlerini geliştirmişlerdir³.

Takip eden senelerde hayvandan insana, insandan insana pek çok böbrek nakli yapılmış, fakat başarı sağlanamamıştır.⁴ İlk canlı akraba böbrek transplantasyonu Michon tarafından yapılmış ancak başarılı olmamıştır.^{5,6} Murray 1954'te ilk defa monozigot ikizler arasında böbrek naklini uygulayıp, başarılı sonuç almıştır.⁷ 1958 yılından sonra immünosupresyonun transplantasyondaki önemi anlaşılmaya başlanmasıyla birlikte başarı artmıştır.⁸ Takip eden yıllarda sellüler immünitenin, histokompatibilite antijenlerinin ve immünolojik toleransın tanımlanmasıyla birlikte, transplant rejeksiyonunun anlaşılmasında önemli adım atılmıştır.⁹ 1960'lı yıllarda donör ve alıcı çifti seçiminde doku grubu karşılaştırması kullanıldı. Donör lenfositleri ve alıcı serumu arasında cross-match uygulaması ilk kez 1966'da gerçekleşti.¹⁰

1960 yılında Schwartz ve Damashek 6-merkaptopürinin immünosupresif etkisini ortaya koydular.³ 1961'de azathioprin insanlarda kullanım için uygun hale getirildi ve immünosupresyonun vazgeçilemez bir parçası oldu.⁴ Azathioprin, 6-Merkaptopürine labil sülfhidril gurubunun yan zincir olarak eklenmesi ile elde edilmektedir. Bu yan zincir 6-Merkaptopürinin aktif formunu oluşturmak için karaciğerde ayrılır. Bu iki bileşiğin etki mekanizması aynı gibi görünse de, azathioprinin toksik etkilerinin daha az olması nedeniyle daha avantajlı bir ilaçtır.

Azathioprin asıl metabolik aktivitesini hücre içerisinde, fosforibozil pirofosfattan, riboz-5-fosfatın eklenmesi ile 6-Merkaptopürin ribonükleotid formunun oluşması sonucu gösterir. Bu molekülün yapısı inosin monofosfata benzer ve 6-Merkaptopürin, inosin nükleotidini, adenosin ve guanosin monofosfata dönüştüren ilk enzimi inhibe eder. İlâveten, 6-Merkaptopürin ribonükleotidleri bütün pürin biyosentez yolunu, erken safhalarda yalancı feedback inhibisyonu ile yavaşlatır. Bu enzimlerin inhibisyonu sonucunda sellüler DNA, RNA, ko-faktörler ve diğer aktif nükleotidlerin sentezi bozulur. Azathioprinin biyolojik aktivitesi nükleik asit sentezine ihtiyaç olduğunda en fazladır. Hümmoral ve sellüler immünite gelişimini lenfositlerin differansiasyon ve proliferasyonuna müdahale ederek engeller. Azathioprin ile nükleik asit sentezinin inhibisyonu hızlı replike olan bu hücrelerde en fazladır. Immünokompetent hücrelerin gelişimi tamamlandığında, nükleik asit sentezinin önemi azalır ve bu nedenle ilacın etkisi de azdır. Azathioprin ayrıca, nötrofil üretimini ve makrofaj aktivitesini baskılayarak immünoşüpresyona katkıda bulunabilir. Bu etkileri immun reaksiyonun nonspesifik inflamatuvar safhasını baskılar.¹¹ Azathioprinin primer toksik etkisi lökopeniye yol açan kemik iliği şüpresyonudur. Karaciğer toksisitesine de yol açabilir. Çünkü bu hücrelerde de yüksek oranda RNA sentezi olmaktadır. Hepatotoksisite doza bağılı değildir ve mekanizması tam olarak bilinmemektedir.¹¹

1962'de kortikosteroidlerin immünoşüpresif etkileri araştırıldı ve yüksek doz kortikosteroidlerin rejeksiyonu önlemedeki etkinliğı görüldü. Prednisolon ve azathioprin immünoşüpresyonda kullanılan standart ikili oldu.¹² Kortikosteroidler geniş spektrumlu ve güçlü immünoşüpresif etki gösterirler. T-lenfositlerinin lenfokin salgılamasını ve böylece hücrel immünolojik reaksiyonun başlatılmasını önlerler. B lenfositlerinin antikor oluşturma yeteneğini inhibe ederler. Makrofajların ve onların prekürsörleri olan monositlerin ve ayrıca polimorfonükleer lökositlerin migrasyon ve fagositoz yeteneğini inhibe ederler, ayrıca lizozomları stabilize ederler. Lenfosit yıkımını hızlandırırılar, lenfopeni yaparlar ve lenfatik dokuyu ufaltırılar. Kompleman sisteminin aktivasyonunu engellerler.¹¹

Kortikosteroidlerin yan etkileri uzun süre, yüksek dozda kullanılmalarına bağılı olarak gelişir. Cushing benzeri belirtiler, sürrenal korteks hipofonksiyonu, enfeksiyona meyil ve gastrointestinal mukoza ülserleri gelişebilir. Hipertansiyon, kilo artışı, öforik kişilik değışiklikleri, katarakt, glikoz intöleransı ve diyabet, pankreatit, femur başında ve diğer kemiklerde avasküler nekroz ile osteoporoz diğer yan etkileridir.¹¹

İkinci jenerasyon immünosüpresif olarak adlandırılan heterolog antilenfosit serumların (anti-lenfoblast globulin ve anti-timosit globulin) kullanıma girmesi yüksek doz steroide ihtiyacı ortadan kaldırdı ve greft ömründe önemli derecede artışlar kaydedildi.¹³

Anti-lenfoblast globulin ve anti-timosit globulin günümüzde de rejeksiyon tedavisinde kullanılan önemli immünosupresiflerdir. Yüksek doz steroide yanıt alınamayan rejeksiyon durumlarında tercih edilirler. Oldukça pahalı olmaları özellikle bizim ülkemizde bir dezavantajdır ve ateş, üşüme, anafilaksi, serum hastalığı, lökopeni, trombositopeni ve viral enfeksiyonlara meyil artışı gibi yan etkileri mevcuttur.¹¹

Siklosporin ile ilgili ilk çalışmalar 1978'de Calne tarafından bildirildi.¹⁰ Siklosporin, azathioprin ve steroidlerden daha spesifik, immünosüpresif bir ajandır. Siklosporin A üçüncü jenerasyon immünosüpresif ajan olarak kabul edilir. Hayvanlardaki allojenik kalp, böbrek, pankreas, kemik iliği, ince barsak ve cilt transplantasyonlarında greftin ömrünü uzatan güçlü bir immünosüpresif ajandır. Siklosporin etki mekanizması tam olarak bilinmemektedir. T-lenfositlerini G0 ve G1 fazında irreversibl olarak inhibe eder. T-supresör hücrelerinin de baskılanabilmesine rağmen, asıl baskılanan T-helper hücreleridir. Ayrıca, T-hücresi büyüme faktörü ve interlökin-2'yi kapsayan lenfokinlerin üretimini ve salınımını engeller. Steroid ajanlar interlökin-1'i azalttıkları için bu iki ilacın kombinasyonu çok daha etkilidir.^{11,14} Siklosporin yüksek dozlarda hepatotoksisite ve nefrotoksisiteye yol açabilmektedir. Tedavi sırasında serum kreatinin ve BUN seviyeleri dikkatle takip edilmelidir. BUN ve kreatinin seviyesindeki yükselmeler daima rejeksiyon olarak değerlendirilmemelidir. Renal transplantasyon sonrası siklosporin nefrotoksisitesi %25 oranında ve operasyondan 2-3 ay sonra ortaya çıkmaktadır. Siklosporin dozu azaltıldığında, nefrotoksisiteye bağlı BUN ve kreatinin yüksekliği normal seviyelere iner. Erken dönemlerde oluşan nefrotoksisite daha ciddidir ve rejeksiyon epizodu ile daha sık karışır. %20 hastada rejeksiyon ve nefrotoksisite aynı anda bulunur. Siklosporin renal arter, renal ven ve derin ven trombozu insidansını artırır. Trombositopeni, mikroanjiopatik hemolitik anemi ve greft yetmezliği ile sonlanan bir sendroma neden olabilir. Hiperkloremik metabolik asidoz, hiperpotasemi ve hiperürisemi oluşturabilir. Renal transplantasyon uygulanan hastalarda, %4 oranında, tedavinin ilk ayında hepatik enzim ve bilirubin yüksekliği ile kendini gösteren, özellikle yüksek dozda siklosporin kullanımına bağlı hepatotoksisiteye rastlanmaktadır. Bu bulgular siklosporin dozunun azaltılması ile veya kesilmesi ile normale döner.^{11,14}

Siklosporin kullanan hastalarda, hipertrikoz, gingival hiperplazi gibi kozmetik problemler ortaya çıkabilir. Hipertansiyon da sık karşılaşılan bir yan etkidir. Lenfoma ve cilt kanseri gibi malignansi gelişimi söz konusudur. Siklosporinin kemik iliği supresyonu yaptığına dair bir veri yoktur.^{11,14}

Hibridizasyon tekniklerinde ilerlemeler, yeni üçüncü jenerasyon immünosupresiflerin, monoklonal antikorların gelişmesine yol açmıştır. Monoklonal antikorlar içerisinde en çok deneneni OKT3'tür (orthoclone). OKT3, tüm T-Lenfositlerinin yüzeyinde bulunan CD-3 antijen kompleksi üzerine etki eder. Rejeksiyon tedavisindeki başarı oranı %94'lere varmaktadır. Yan etkileri bakımından poliklonal antikorlara benzerlik gösterir, pulmoner ödem gelişimine neden olabilirler.^{8,15}

FK506 (Tacrolimus) Streptomyces tsukubaensis'den Japonya'da izole edilmiş bir makrolid antibiyotiktir. İmmünosupresif etkisi siklosporinden 500 kat daha fazladır. İnterlökin-2 üretimini inhibe eder, sitolitik reseptör proteinini bağlar, böylece lenfokin gen ekspresyonu için gerekli transkripsiyon aktivatörünü inhibe eder. Bu etki, sitolitik T hücrelerinin gelişmesini ve çoğalmasını engeller. Erken dönemdeki immün cevaplar bu yolla baskılanmış olur. Toksik etkileri siklosporin A'ya benzer. Yan etkileri arasında nefrotoksisite, nörolojik yan etkiler ve glukoz intoleransı sayılabilir. Karaciğer transplantasyonlarında da kullanılmaktadır.¹¹

Mikofenolat Mofetil (Cellcept) immünosupresif etkileri 1970'lerde ortaya çıkmış, Penisilin kültüründen elde edilmiş bir immünosupresiftir. Etkisini inozin monofosfat dehidrogenaz enzimini bloke ederek pürin sentezini engellemek ve hücreleri "S" fazında bloke ederek gösterir. Daha spesifik lenfositleri baskılayıp, kemik iliği ve diğer hücreler üzerine baskıları çok daha azdır. En önemli yan etkileri lökopeni, diyare, CMV enfeksiyonu, sepsis ve gastrointestinal toksisitedir.²²

Rapamycin (Sirolimus) immünosupresif etkileri 1977'de gösterilmiş makrolid gurubu bir antibiyotiktir. CD28 aracılı protein kinaz C tetikli ve sitokin sinyal yollarını (IL-2, IL-6) bloke ederek etkisini gösterir. Ayrıca p70S6 kinase, p34cdc2 ve cdk2/cyclinE moleküllerinin fonksiyonlarını bloke ederek hücre içi protein sentezini inhibe eder. En sık görülen yan etkileri anemi, trombositopeni ve hiperlipidemidir.²²

Pek çok klinik protokol oluşmasına karşın henüz optimal bir immünosupresyon protokolü bulunamamıştır. Mevcut immünosupresif ilaçların hiçbirisi selektif değildir.

2.2. REJEKSİYON(DOKU REDDİ)

Renal transplantasyondaki en önemli olay aktarılan organdaki farklı antijenlerin alıcı tarafından tanınması ve o antijenlere karşı immün yanıtla takılan organın yıkılması, dışlanmasıdır. Bu olaya organın reddi veya atılımı denir. Organ transplantlarının reddi, hücrel ve antikorlara bağımlı immün yanıtların her ikisinde greftteki HLA antijenlerini hedefleyerek rol oynadığı karmaşık bir immünolojik olgudur.¹³ Organ transplantasyonlarındaki rejeksiyon, T hücresi aracılı ya da antikor aracılı mekanizmalarla gerçekleşir.

1) T Hücreli Aracılı Rejeksiyon

İmmün sistemi baskılanmamış organ alıcılarında 10-14 günde oluşan klasik akut rejeksiyon, büyük ölçüde hücrel immünite ile olur. Burada geç tip aşırı duyarlılık ve T hücresi-aracılı sitotoksikite rol oynar.¹⁷ Bu reaksiyon, alıcı lenfositleri greft üzerindeki HLA antijenlerini yabancı olarak algıladığı anda başlar. Verici lenfoid hücrelerinin özellikle greftlerdeki dentritik hücrelerin klas I ve klas II antijenlerin her ikisini de bol miktarda taşımaları nedeniyle en önemli immün etki uyarıcıları olduğu kabul edilir.¹⁹ T4+ yardımcı T-hücresi alt grubu klas II özgülüklerin tanınması sonucu çoğalmak üzere uyarılır; bu durum mikst lenfosit reaksiyonunda in vitro olarak gelişen olay ile aynıdır. Aynı zamanda, T8+ CTL(sitotoksik T lenfositleri) öncü hücrelerinin klas I HLA antijenleri için reseptörleri vardır ve bunlar olgun CTL'lere ayrımlaşır. Bu ayrımlaşma süreci karmaşıktır ve tam olarak anlaşılabilir değildir. Burada antijeni sunan hücreler, T hücresi alt grupları ve IL-1 ve IL-2 gibi etki edebilen faktörler rol oynarlar. Olgun CTL'ler geliştikten sonra, bunlar greft dokusunu yıkıma uğratırlar. Özgül sitotoksik T hücrelerinden başka, geç tip aşırı duyarlılık reaksiyonunda olduğu gibi, duyarlılaşma sonucu lenfokin salgılayan T hücreleri de gelişir. Bu da damar geçirgenliğinde artma ve mononükleer hücrelerde yerel toplanmaya neden olur. Greftin yıkıma uğratılmasında kılcal damarlarda zedelenme doku iskemisi ve ortamda biriken makrofajlara bağlı yıkımla kendini gösteren geç tip aşırı duyarlılık reaksiyonu önemli bir mekanizmadır.¹⁷

2) Antikor Aracılı Rejeksiyon

Organ transplantlarının doku reddinde T hücrelerinin çok önemli olduğu konusunda pek şüphe yoktur. Bunu destekleyen bir bulgu; T hücresi yetmezliği olan hayvanlarda allogreft rejeksiyonunun olmamasıdır. Ancak, antikorlar da doku reddine aracı olabilmektedir. Antikorlar nakledilen organın damar endoteli ile hızla etkileşime girerler ve endotele çökerler. Kompleman fiksasyonu oluşur ve bunu arthus reaksiyonu izler. Çoğu zaman antikor aracılı yıkımda en önemli hedef damar endotelidir. İmmünolojik damar zedelenmesine ek olarak, trombosit kümelenmesi ve pıhtılaşma da iskemik yolla zedelenmeyi artırır.¹⁷

Morfolojiye dayanarak ve rol oynayan mekanizmalara göre doku reddi reaksiyonları hiperakut, akut ve kronik olmak üzere 3 şekilde karşımıza çıkmaktadır.^{16,17}

1) Hiperakut rejeksiyon

Transplantasyon sırasında aktarılan grefte karşı antikorların hazır olması halinde hiperakut red olayı ortaya çıkabilir. Antikorlar çok hızlı bir şekilde antijenlerle reaksiyona girer. Bu önceden duyarlılaşmış bireylerde dakikalar içinde ya da birkaç saatte gelişir. Temel olarak; yaygın arterit ve arteriyolit, damarlarda tromboz ve iskemik nekroz ile karakterlidir. Bu doku reddi reaksiyonunda büyük ölçüde, arthus benzeri bir reaksiyona yol açan hümöral antikorlar rol oynar. Hiperakut doku reddi grefte hızlı ve geri dönüşümsüz yıkım yapmaktadır. Verici ve alıcının ABO uyumsuzluğu, allogreft antijeniyle önceden karşılaşmış alıcı (gebelik, kan transfüzyonları) gibi durumlarda gelişen rejeksiyon buna örnek olarak verilebilir.¹⁸

2) Akut Rejeksiyon

En çok ilk 3 ay içinde gelişen rejeksiyon tipidir. Akut greft rejeksiyonu hücrel ve hümöral doku zedelenmesinin rol oynadığı bileşik bir olaydır.¹³ Bir hastada, bir ya da diğer bir mekanizma ön planda olabilir. Hücrel rejeksiyonda genellikle greft bölgesine infiltre olan T lenfositleri, NK hücreleri ve makrofajlarla oluşturulur. Özellikle CD8 sitotoksik T lenfositleri akut hücrel rejeksiyonda en önemli hücre tipini teşkil eder.^{14,41}

Glomerüller ve peritübüler kapillerlerde çok sayıda mononükleer hücreler bulunur. Bunlar tübülleri de infiltre ederek odaksal tübüler nekroza yol açarlar. Birlikte arterit yoksa, bu hücrel doku reddi immün baskılayıcı tedaviye iyi yanıt verebilir.¹⁷

Akut humoral rejeksiyonda ise endotel hücrelerindeki alloantijenlere karşı gelişmiş IgG yapısındaki alloantikörlerle, komplement en etkili faktörlerdir. Burada endotel nekrozu ile birlikte nekrotizan arterit, nötrofil infiltrasyonu, immünoglobulin, kompleman ve fibrin depolanması ile pıhtılaşma oluşmaktadır. Bu süreç yaygın glomerüller nekroz ve kortekste arteriol trombozuna kadar ilerleyerek sonuçta kortikal enfarktüse yol açar.¹⁹

3) Kronik Rejeksiyon

Transplantasyondan sonra aylar ve yıllar içinde meydana gelen rejeksiyon tipidir. İmmünoglobulinler ile oluşturulur. Alıcı verici arasındaki antijenlerin uyumsuzluğu nedeniyle ortaya çıkar.^{16,18,20} Donör yaşı, infeksiyonlar, akut rejeksiyon olayının şiddeti gibi faktörler kronik rejeksiyon gelişiminde önemlidir.²¹

2.3. C-REAKTİF PROTEİNİ (CRP)

Hepatositler tarafından yapılan CRP, akut faz plazma proteinlerinin ilk örneği olarak tanımlanmıştır. CRP bütün insanların plazmalarında eser konsantrasyonlarda bulunan ve nonkovalent olarak birbirine bağlı 5 subünitten oluşmuş 23-kD mol ağırlığında bir polipeptid (pentraxin)'dir.²³

İlk kez 1930'da Tillet ve Francis tarafından pnömoli hastalarda pnömokokun karbonhidrat maddesine karşı oluşmuş bir protein "Karbonhidrat Reaktif Protein"(CRP) olarak değerlendirilmiş, daha sonraları doku hasarı ile beraber giden diğer birçok patolojik durumda ölçülebilir ve yüksek düzeylerde olduğu gösterilmiştir.²⁴

CRP infeksiyon, yanık, travma ve neoplazma gibi uyarımlara karşı konağın akut yanıtı olarak plazmada oluşan proteinlerden biridir. Akut infeksiyon süresince konakta oluşan ve pneumococcus bakterilerinin C-polisakkaritleri ile presipite olabilen proteinler olup, Ca iyonlarının varlığında komplemanla birlikte opsonizasyonu sağlayarak bakterilerin fagositozunu kolaylaştırır.²⁵

IL-1, IL-6 ve TNF gibi sitokinler, hepatositlerden akut faz proteinlerinin oluşumunu uyaran en önemli faktörlerdir. Yapılan çalışmalarda, kültürü yapılan karaciğer hücrelerinde hepatosit uyarıcı faktör olarak tanımlanan IL-6'nın akut faz proteinlerinin üretiminde önemli bir indükleyici olduğu ortaya konmuştur.²⁶

Pratikte akut faz cevabını belirleyen reaktan olarak CRP ölçümüne sıklıkla başvurulur. CRP seviyesinin ölçümünde kullanılan teknikler arasında Radioimmunoassay, Radial immunodiffusion assay, enzyme immunoassay ve Laser nephelometry yer almaktadır.²⁵

Normal şartlarda serumda çok düşük oranlarda bulunan CRP, doku hasarı veya inflamasyonda 24-48 saatte normalin 100 katı kadar artabilir. CRP rutin laboratuvarlarda doku hasarını gösteren duyarlı bir test olarak yaygın biçimde kullanılmaktadır. Bu test nonspesifiktir; doku hasarının oluş nedeni (hastalığın etiolojisini) belirlemez. Doku hasarı ile giden bazı hastalıklarda da bazen yeterli yükselme göstermeyebilir. Bununla birlikte, normalde eser miktarlarda iken doku hasarının oluşmasından 6-8 saat sonra pozitifleşmeye başlar ve 2-3 gün içinde zirveye ulaşır. Yarılanma ömrü yaklaşık 18 saat olup, hasarın kontrol edilmesinden sonra hızla azalarak normal değerine düşer.^{25,26,27}

Sürekli yüksek CRP serum konsantrasyonlarına, çoğu zaman aktif romatoid artrit, pulmoner tüberküloz, ileri derecedeki malign hastalıklar gibi kronik inflamatuvar vakalarda karşılaşılr.

İlaçların anti-inflamatuvar etkileri de CRP cevabını etkileyebilir. Salisilatların, altın, steroidlerin, non-steroidal anti-inflamatuvar ilaçların, penicillamine ve sitotoksik ajanların CRP düşüşünü indüklediği tahmin edilmektedir.²⁸

2.4. SERUM AMYLOİD A (SAA)

Serum amyloid A, IL-1, IL-6 ve TNF uyarımına bağlı olarak primer karaciğerde üretilen düşük moleküler ağırlıklı (11.685 daltons) akut faz proteindir.²⁹ Bu proteinlerin bazıları yapısal olarak exprese edilebilir³⁰ diğerleri ise CRP'ninkinden daha belirgin bir akut faz davranışı gösterir.³¹ SAA'nın dolaşımında yoğun lipoproteinlerle ilgili olabileceği söylenmişse de, işlevi tam açık değildir. Yapılan çalışmalar, SAA'nın opsonin olarak işlev yapabileceğini³² ve kolesterolün yoğun lipoproteinlerle inflamatuvar hücreler arasındaki hareketlerini etkileyebileceği üzerinde çalışmalar mevcuttur.^{33,34}

SAA seviyeleri doku hasarından sonraki birkaç saat içinde yükselir ve bu yükseliş CRP'ninkinden daha büyüktür. Nispeten önemsiz inflamatuvar uyarıcılar da SAA'nın etkilenmesine yol açar.³¹ Klinik araştırmalar göstermiştir ki, romatoid artrit, akut gut, inflamatuvar barsak hastalıkları ve miyokardial infarkt gibi çeşitli inflamatuvar hastalıklarda SAA seviyeleri ile hastalık aktivitesi arasında bir korelasyon vardır.³⁵

SAA'nın sağlıklı yetişkinlerdeki normal seviyesi 1 mg/dl'nin altındadır. Akut faz proteini olan SAA için güvenilir testler henüz yeni yeni rutine girmeye başlamıştır. Bu yüzden gerek sağlıklı toplumlarda gerekse akut ve kronik vakalarda seviyeleriyle ilgili veriler sınırlıdır.

Son zamanlarda hem SAA seviyesini saptamak için bir enzim immunoassay geliştirilmesi, hem de Dünya Sağlık Örgütü'nün üzerinde çalışmakta olduğu SAA'nın uluslararası standartının saptanması sayesinde klinik vakalardaki bu akut faz proteininin ölçümüne daha büyük rol düşecektir.³⁶

2.5. KOMPLEMAN 5a (C5a)

Kompleman sistemi zararlı mikroorganizmalara karşı koruma sistemini geliştiren 20'den fazla proteinden oluşan bir sistemdir. Mikroorganizmalar dışında çeşitli hastalık durumlarında, cerrahi girişimlerde veya çeşitli ilaç kullanımlarında da aktive olur.³⁷

Kompleman sisteminin aktivasyonunda, proteolitik enzim kaskadının ilgili ön maddelerinden anaflatoksinler, C3a, C4a ve C5a salınır.³⁸ C5a histamin salınımını sağlayarak uterus, bronş, ileum ve kapiller sonrası venüllerinin düz kaslarında kasılma oluşturma, kapiller damarların sıvı ve hücrelere (nötrofillere) karşı geçirgenliklerini arttırma, damarlardan dışarı çıkan nötrofil lökositleri olay yerine çekme (kemotaktik etki), nötrofilleri aktive ederek bakterisidal etkileri hızlandırma ve immün modulasyon gibi çeşitli biyolojik fonksiyonlarda görev alır.³⁹ C5a potent bir anaflatoksinidir ve kompleman kaskadının hem alternatif hem de klasik yollarının indikatörüdür. Ek olarak C5a ve bunun yıkım ürünü olan C5a-desArg oksijen radikalleri ve doku yıkımını gerçekleştiren enzimleri salan polimorfonükleer lökositler (PNL) için oldukça potent bir ajandır.⁴⁰ Bunlar ayrıca koagülasyon ve fibrinoliz gibi diğer humoral sistemlerin de aktivasyonuna neden olurlar.⁴¹

C5a komplemandan türeyen proinflamatuvar mediatörlerin en önemlisidir. C5a'nın septik şok, akut pankreatit, myokard infarktüsü (MI) ve yetişkinlerin solunum sıkıntısı sendromu (ARDS)'den sonra gelişen zararlı etkilerin patogeneğinde önemli bir rol oynadığı yönünde çalışmalar vardır.^{42,43,44}

Yakın zamanda C5a'nın lösemik çocukların kemik iliği naklinden sonra gelişen kapiller sızıntı sendromu ile yakın ilişkisi gösterilmiştir. C5a ayrıca böbrek transplantasyonundan sonra gelişen akut allogreft rejeksiyonun başladığını özellikle idrarda önceden gösteren önemli bir marker olduğuna dair çalışmalar mevcuttur.⁴⁵

Renal transplantasyondan sonra kompleman aktivasyonu çalışmaları, gelişen allogreft rejeksiyon için odaklanmıştır. Peritubuler kapillerlere kompleman komponentlerinin birikiminin ortaya konması rejeksiyon esnasında kompleman sisteminin tutulduğunu düşündürmüştür. Bu nedenle bazı çalışmalarda, bir rejeksiyon markeri olarak dolaşan kompleman ürünleri değerlendirilmiştir. C5a'nın molekül ağırlığı (11 Kd) düşük olduğundan renal allogreft rejeksiyonda özellikle idrarda fazlaca çıkması beklenir. Bundan yola çıkarak renal allogreft rejeksiyon epizodlarında plazma ve idrarda C5a ölçümleri yapılmış ve erken tanıdaki etkinliği araştırılmıştır.⁴⁵

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamızda, Kasım 2001-Mayıs 2003 tarihleri arasında Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji kliniğine başvuran ve transplantasyon biriminde böbrek nakli yapılan 24 hasta ve kontrol amacı ile tamamen sağlıklı 21 kişi araştırma kapsamına alındı. Renal transplantasyon yapılan bu 24 hastanın yaşları 18-58 arasında değişmekte olup, yaş ortalamaları 31.8'di. Hastaların 16'sı erkek, 8'i bayan idi. Sağlıklı kontrol grubundaki hastaların ise yaşları 20-52 arasında olup, 14'ü erkek, 7'si bayan ve yaş ortalamaları 29.2 idi. Kontrol grubu ve transplantasyon yapılan hastaların cinsiyeti ve yaşları, ayrıca transplantasyon yapılan hastaların HLA DR,A,B antijen uyumları tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1. : Kontrol grubu ve transplantasyon yapılan hastaların cinsiyet ve yaşları, transplantasyon yapılan hastaların HLA DR,A,B antijen uyumları

Kontrol grubu	Cinsiyet	Yaş	Transplant hastaları	Cinsiyet	Yaş	HLA-DR Uyumsuz antijen sayısı	HLA A ve B Uyumsuz antijen sayısı
1	E	23	1	E	25	1	2
2	K	36	2	K	32	0	3
3	E	28	3	E	58	1	1
4	K	30	4	E	21	0	2
5	K	28	5	E	36	2	2
6	E	25	6	K	26	1	3
7	E	39	7	E	38	1	1
8	E	20	8	E	20	1	4
9	E	24	9	K	30	1	2
10	K	21	10	K	34	2	3
11	E	30	11	E	23	2	1
12	K	30	12	E	28	1	2
13	E	27	13	K	21	1	4
14	E	26	14	E	52	1	3
15	K	33	15	E	29	0	2
16	E	52	16	E	31	1	3
17	E	35	17	E	24	1	3
18	K	27	18	E	27	2	2
19	E	34	19	K	35	1	3
20	E	21	20	E	30	1	3
21	E	24	21	E	42	0	2
			22	K	18	2	1
			23	E	23	1	1
			24	K	50	1	2

Hastaların KBY nedenleri incelendiğinde, 10 hastada kronik glomerulonefrit, 6 hastada hipertansif nefropati, 4 hastada diyabetik nefropati, 3 hastada kronik pyelonefrit ve 1 hastada ise polikistik böbrek hastalığı tanıları biopsi ile nefroloji bölümü tarafından konmuştu. Bu hastalarda başka bir patoloji saptanmamış olup, daha önce çalışmaya alınan fakat çalışma sırasında çeşitli problemler (enfeksiyon,renal arter trombüsü) gelişen 24 hastamız dışındaki 4 hasta çalışmaya alınmadı.(Sadece akut rejeksiyon gelişen hastalarla normal fonksiyone renal transplantasyon hastalarını karşılaştırmak amaçlı).

Çalışma kapsamına aldığımız renal transplant hastalarının 17'sine canlı akrabadan, 7'sine ise kadavradan böbrek nakli uygulandı. Tüm hastalara metilprednizolon operasyon sırasında 0.5-1 gram dozda intravenöz olarak verildi. Hastalara immünosupresif ilaç olarak Mikofenolat mofetil (Cellcept), FK506 (Tacrolimus) ve metilprednizolon başlandı.

24 hastanın 5'inde akut allogreft rejeksiyon gelişti. Bu hastalarda akut allogreft rejeksiyon 8-13. günler arasında gelişti. Rejeksiyon tanısı klinik bulgular ve kreatininin yükselmesi sonucunda biopsi ile kondu. Biopsi ile rejeksiyon teşhisi konan hastalara 0.5-1 gr metil prednizolon başlandı. Prednola cevap vermeyen hastalara ATG verildi.

Renal transplantasyon sonrası hastalara günlük tam kan sayımı ve kan biyokimyası bakıldı.Ayrıca belirli aralıklarla bazı testler yapıldı.Kontrollerde hastalardan istenen tetkikler Tablo-2'de gösterilmiştir.

Tablo 2. : Operasyon sonrası hasta takibinde yapılan işlemler

Günlük kontrollerde hastalara yapılan rutin işlemler	Belirli aralıklarla hastalara yapılan işlemler
*Fizik muayene *Ateş, nabız, arter basıncı *Günlük idrar takibi *Vücut ağırlığı *Tam kan sayımı *Kan biyokimyası *İmmünosupresan düzeyi	*AC grafisi *Elektrokardiyografi *Renal renkli doppler USG *Renal sintigrafi *Gerekli olan serolojik testler

Çalışmaya alınan hastaların operasyon öncesi ve operasyon sonrası 1,2,3,5,7,9,11, 13.günlerde venöz kanları alınıp santrifüj edildikten sonra serumları ayrıldı ve çalışma gününe kadar -70° lik deepfreezde saklandı. Çalışma günü deepfreezden alınan serumlar oda ısısında çözüldükten sonra vorteksle karıştırılarak çalışmaya alındı.

Çalışmada SAA ve C5a için mikroeliza kiti, CRP için Radyal immünodiffüzyon(RID) kiti kullanıldı.

Human Serum Amyloid A

Human SAA düzeylerinin ölçümü için mikroeliza kiti (Biosource International,USA) kullanıldı. Sonuçların elde edilmesi 2 basamakta oldu.

1.Solüsyonların hazırlanması

Dilüent buffer: 25ml 10x konsantre dilüent buffer 225 ml bidistile H₂O içinde dilüe edilerek hazırlandı.

Yıkama solusyonu: 50ml 20x konsantre yıkama solusyonu 950 ml bidistile H₂O içinde dilüe edildi.

SAA standartları: 6 tüp alınarak ilk tüpe 450µl diğer 5 tüpe 200'er µl dilüent buffer kondu. İlk tüp 300 ng/ml, diğer tüpler sırasıyla 150,75,37.5,18.8 ve 9.4 ng/ml olarak etiketlendi. Kitte 6000 ng/ml olarak verilmiş olan standarttan 50µl alınarak 300 ng/ml olarak etiketlenmiş olan tüpe konularak iyice karıştırıldı. Sonra bundan 200µl alınarak 150 ng/ml olarak işaretlenmiş tüpe kondu ve karıştırıldı. Bu dilüsyon işlemi son tüpe kadar devam ettirilerek standartlar elde edildi.

Anti-human SAA enzim konjugat: 5 ml dilüent buffer'a 50µl konjugat ilave edilip iyice karıştırılarak elde edildi.

PNPP substrat solüsyonu: Bu solüsyon kullanılmadan hemen önce hazırlandı.15 ml substrat buffer içinde 3 PNPP tableti eritilerek hazırlandı.

Stop solüsyonu: Kit ile birlikte verilmiş olan NaOH üzerine 12 ml bidistile H₂O ilave edilerek hazırlandı (3 M NaOH).

Dilüent buffer, yıkama solüsyonu, SAA standartları, serum dilüsyonları, Anti-human SAA enzim konjugat, PNPP substrat solüsyonu, Stop solüsyonu hazırlandıktan sonra deneyin yapılışına geçildi.

2.Deneyin yapılışı

1-Eliza plağının bütün kuyucuklarına çok kanallı bir otomatik pipet yardımıyla 50'şer µl konjugat konulduktan sonra bunun üzerine standartlar çift, örnekler tek olacak şekilde konuldu.

2-Plak kapatılarak 37°C'de 1 saat inkübe edildi.

3-Bütün kuyucuklar yıkama solüsyonu ile 3 kez yıkandıktan sonra plak ters çevrilerek bir kurutma kağıdı üzerinde iyice çırpıldı.

4-Plağın bütün kuyucuklarına 100'er µl substrat solüsyonu kondu.

5-Plağın üzeri kapatılarak 37°C'de 1 saat inkübe edildi.

6-Bütün kuyucuklara 50'şer µl stop solüsyonu konularak reaksiyon durduruldu.

7-Mikroeliza plak okuyucusunda (ELX-800G,USA) 405 nm'de okuma yapılarak sonuçlar elde edildi.

Kompleman 5a (C5a)

C5a ölçümü için mikroeliza kiti (Behring Diagnostics GmbH, Germany) kullanıldı. Sonuçların elde edilmesi 2 basamakta oldu.

1.Solüsyonların hazırlanması

Yıkama solüsyonu: 15 ml 20x konsantre yıkama solüsyonu 300 ml bidistile H₂O içinde hazırlandı.

Anti-human C5a/POD konjugat: 200µl konjugat buffer içinde dilüe edilerek hazırlandı.

C5a standartları ve kontrol plazma: Her bir standart ve kontrol plazma şişesine 1 ml bidistile H₂O ilave edilerek hazırlandı.

Plazma örneklerinin hazırlanması: Bu işlem bütün sağlıklı kontrol ve hasta plazma örnekleriyle, kit standartları ve kit kontrolüne uygulandı. 1.5 ml'lik ependorf tüplere 100'er µl plazma örnekleri ve üzerine 100µl kitte mevcut olan presipitasyon solüsyonu kondu ve iyice karıştırıldıktan sonra oda ısısında 3-5 dk inkübe edildi. Bu karışım santrifüj edildikten sonra tüpün üst kısmında kalan temiz sıvı C5a ölçümü için kullanıldı.

Yıkama solüsyonu, Anti-human C5a/POD konjugat, C5a standartları ve kontrol plazma örneklerinin hazırlanmasının ardından deneye geçildi.

2.Deneyin yapılışı

1-Eliza plağının her bir kuyucuğuna 50 µl örnek buffer'i kondu. Üzerine daha önceden hazırlanmış olan kit standartları ve kontrolü çift olarak, sağlıklı kontrol ve hasta örnekleri tek olarak 50'şer µl miktarlarda ilave edildi. Plak hafifçe çalkalanarak karışım sağlandı.

2-Plağın üzeri kapatılarak 37°C'de 20 dakika inkübe edildi.

3-Eliza plağının her bir kuyucuğu 300 µl yıkama solüsyonu ile 3 kez yıkandı. Son yıkamadan sonra plak ters çevrilerek bir kurutma kağıdı üzerinde çırpıldı.

4-Her bir kuyucuğa 100µl konjugat solüsyonu kondu.

5-Plağın üzeri kapatılarak 37°C'de 15 dakika inkübe edildi. Bu arada substrat solüsyonu hazırlandı. İçinde kromojen POD bulunan şişeye 10 µl substrat buffer konulup iyice eritilerek hazırlandı.

6-Yıkama işlemi yapıldı (3.maddedeki gibi).

7-Eliza plağının her bir kuyucuğuna 100'er µl substrat solüsyonu kondu.

8-Plağın üzeri kapatılarak oda ısısında ve karanlık bir ortamda 15 dakika inkübe edildi.

9-Plağın bütün kuyucuklarına 100'er µl stop solüsyonu ilave edilerek reaksiyon durduruldu.

10-Mikroeliza plak okuyucusunda (ELX-800G,USA) 492 nm'de okuma yapılarak sonuçlar elde edildi.

Human C-Reaktif Proteini

Human CRP ölçümü için Radyal immünodiffüzyon(RID) kiti (The Binding Site;UK) kullanıldı. RID plaklarının kuyucuklarına sağlıklı kontrol ve hasta serumlarından 5'er µl konulduktan sonra, plaklar oda ısısında ve nemli bir ortamda 72 saat inkübe edildi. 72. saatin sonunda jelde oluşan dairesel bantların çapı okunarak kitte verilmiş olan tablodan sonuçlar mg/l cinsinden bulundu.

İstatistiksel Analiz: Verilerin istatistiksel analizi Repeated-Measure Test kullanılarak yapıldı. İkili grup karşılaştırmalarında ise Mann-Whitney Test kullanıldı. Analizlerde p<0.05 değerleri anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Kontrol grubu için oluşturulan 21 sağlıklı kişinin serum CRP, SAA ve C5a değerleri Tablo-2'de gösterilmiştir.

Tablo 3. : Kontrol grubundaki CRP (mg/l), SAA (mg/l) ve C5a (μ g/l) değerleri

Kontrol grubu	Cinsiyet	Yaş	CRP	SAA	C5a
1	E	23	0	0.81	10.8
2	K	36	4.39	1.38	10.8
3	E	28	0	4.82	9.84
4	K	30	4.39	0.45	11.4
5	K	28	0	2.73	12.2
6	E	25	4.39	1.52	22.2
7	E	39	0	2.06	18.0
8	E	20	4.39	1.92	11.0
9	E	24	4.39	3.17	11.2
10	K	21	4.39	1.34	9.68
11	E	30	0	1.22	19.4
12	K	30	4.39	3.05	15.9
13	E	27	4.39	1.18	11.3
14	E	26	4.39	1.76	11.2
15	K	33	4.39	0.29	10.9
16	E	52	0	2.11	11.2
17	E	35	4.39	6.32	14.6
18	K	27	0	1.29	17.7
19	E	34	0	4.10	9.60
20	E	21	0	1.86	15.0
21	E	24	4.39	1.20	14.8

Çalışmaya alınan 24 renal transplantasyon hastasından 5'inde akut allogreft rejeksiyon gelişti. Rejeksiyon gelişen hastalar; 5,7,8,17 ve 20 nolu hastalar olup, bunlarda sırasıyla renal transplantasyon sonrası 9,11,13,10 ve 8.günlerde akut rejeksiyon gelişti.

Renal transplantasyon hastalarının operasyon öncesi ve operasyon sonrası 1,2,3,5,7,9,11 ve 13. günlerde ölçülen serum CRP, SAA ve C5a değerleri sırasıyla tablo 3, tablo 4 ve tablo 5'te gösterilmiştir.

Tablo 4. : Renal Tx yapılan hastaların CRP değerleri (mg/l)

* : Akut rejeksiyon gelişen hastalar

Hastalar	Operas. öncesi	Postop. 1.gün	Postop. 2.gün	Postop. 3.gün	Postop. 5.gün	Postop. 7.gün	Postop. 9.gün	Postop. 11.gün	Postop. 13.gün
1	4.39	81.1	21.7	20.9	6.84	4.39	4.39	6.86	4.39
2	4.39	36.1	4.39	4.39	7.49	4.39	5.62	4.39	7.49
3	4.39	50.7	20	13.3	4.99	4.39	6.86	4.39	4.39
4	4.39	81.1	81.1	20	4.39	8.84	7.49	4.39	4.39
5 *	4.39	81.1	81.1	23.3	7.49	31.7	67.6	39.5	25.6
6	4.39	81.1	40.7	11.8	4.39	4.39	6.86	4.39	6.84
7 *	4.39	67.6	61.6	28	4.39	8.84	31.7	76.4	20.9
8 *	7.49	39.5	31.7	12.5	4.39	11.8	7.49	81.1	71.8
9	4.39	81.1	70.2	20.9	4.39	4.39	4.99	4.39	6.86
10	6.86	81.1	81.1	23.6	6.24	4.39	4.39	4.99	6.24
11	4.39	61.6	23.6	13.3	4.99	4.39	4.39	11.8	6.24
12	7.49	11.8	68.6	20.9	11.8	8.84	6.86	13.3	4.99
13	6.86	81.1	81.1	40.7	6.86	7.49	4.99	4.99	12.5
14	6.86	81.1	81.1	76.4	20.9	6.24	12.5	7.49	6.24
15	5.62	20.9	12.5	13.3	6.86	4.39	4.99	4.39	4.39
16	4.39	71.8	43.1	23.6	11.8	4.39	7.49	6.24	4.39
17 *	4.39	81.1	76.4	20.9	6.86	7.49	28.6	81.1	20.9
18	4.39	71.8	46.9	20.9	4.99	4.39	6.86	4.99	13.3
19	6.24	81.1	25.6	12.5	6.86	8.84	12.5	6.86	6.86
20 *	4.39	81.1	81.1	40.7	7.49	70.2	40.7	36.1	31.7
21	6.84	81.1	40.7	25.6	11.8	0	6.86	4.39	7.49
22	0	13.3	12.5	11.8	7.49	0	4.39	6.86	12.5
23	4.39	81.1	23.6	12.5	6.86	4.39	8.84	11.8	7.49
24	4.39	81.1	40.7	13.3	4.99	6.24	6.86	11.8	8.84

Tablo 5. : Renal Tx yapılan hastaların SAA değerleri (mg/l).

* : Akut rejeksiyon gelişen hastalar.

Hastalar	Operas. Öncesi	Postop. 1.gün	Postop. 2.gün	Postop. 3.gün	Postop. 5.gün	Postop. 7.gün	Postop. 9.gün	Postop. 11.gün	Postop. 13.gün
1	13.3	268	102	33.4	10.7	11.8	16.6	23.5	23.4
2	9.87	110	126	147	23.5	11.2	23.4	16.6	16.1
3	13.0	270	300	165	25.4	30.4	33.4	11.2	23.4
4	11.1	287	300	162	11.2	32.1	16.6	16.1	11.2
5 *	0	173	300	140	23.4	181	165	88	30.4
6	10.8	300	292	122	16.6	30.4	11.8	11.2	16.6
7 *	12.5	190	165	88	25.4	29.3	102	183	38.1
8 *	10.1	198	162	38.1	12.6	23.5	16.1	147	162
9	0	123	147	110	32.1	29.3	16.1	11.8	16.6
10	12.5	300	257	170	30.4	25.4	10.7	16.1	11.8
11	0	137	140	17.4	25.4	16.6	16.6	23.4	23.5
12	12.8	194	170	123	29.3	11.2	12.5	15.3	12.8
13	9.65	251	290	162	88	23.5	16.2	12.5	10.8
14	12.5	103	185	88	15.3	16.6	23.4	23.5	12.6
15	20.0	300	300	170	29.3	10.7	15.3	16.6	9.65
16	12.6	300	122	29.3	33.4	16.5	20	13.3	16.2
17 *	12.4	300	300	140	32.1	30.4	300	141	23.4
18	17.2	300	300	122	25.4	11.2	16.1	9.65	12.4
19	9.65	138	183	102	29.3	23.4	10.7	16.1	9.65
20 *	16.2	300	300	185	38.1	141	123	88	38.1
21	17.4	300	300	162	16.6	33.4	32.1	23.5	17.2
22	15.3	300	300	140	23.5	16.1	12.4	12.5	11.2
23	12.6	190	162	102	17.4	11.8	23.4	17.2	12.5
24	17.8	270	140	88	11.2	23.5	16.1	9.65	11.2

Tablo 6. : Renal Tx yapılan hastaların C5a değerleri (µg/l)

* : Akut rejeksiyon gelişen hastalar.

Hastalar	Operas Öncesi	Postop 1.gün	Postop 2.gün	Postop 3.gün	Postop 5.gün	Postop 7.gün	Postop 9.gün	Postop 11.gün	Postop 13.gün
1	2.14	8.66	0.75	1.96	0.70	0.64	1.56	2.25	2.45
2	2.41	1.96	0.96	1.21	1.87	0.70	2.25	1.56	1.03
3	1.63	1.71	2.52	2.99	2.45	1.56	2.31	4.38	4.20
4	2.99	4.14	1.21	2.82	3.91	1.94	2.82	3.91	4.28
5 *	0.95	0.60	0.88	1.02	1.87	1.73	2.45	5.39	2.82
6	0.42	0.21	0.17	0.96	1.03	0.17	1.29	2.41	4.38
7 *	0.15	4.28	7.19	5.39	4.20	2.31	2.87	2.31	1.73
8 *	0.28	0.25	2.82	2.52	5.39	10	7.91	2.86	1.55
9	0.85	1.03	2.57	4.38	2.99	2.45	1.63	0.70	0.96
10	6.74	10	10	6.74	5.39	10	2.99	0.60	0.10
11	2.86	3.91	9.45	7.91	4.28	4.20	2.82	1.94	1.56
12	8.67	9.74	7.58	6.77	4.14	2.87	1.87	1.63	1.34
13	1.34	8.62	4.38	2.51	1.87	10	6.77	4.38	1.94
14	1.02	0.10	0.14	1.21	1.46	1.29	0.21	0.34	0.88
15	8.78	6.59	10	10	4.35	7.91	5.59	2.99	2.41
16	0.91	0.28	0.34	1.87	2.52	7.52	4.35	2.82	2.25
17 *	1.55	0.40	0.25	0.34	1.29	0.19	0.43	1.63	3.91
18	0.63	1.46	0.86	1.21	1.23	0.91	0.70	1.55	2.86
19	2.25	0.18	1.87	2.57	1.87	0.40	1.47	4.38	3.91
20 *	4.35	1.87	1.14	1.23	1.47	0.43	1.03	2.51	1.34
21	0.17	2.51	1.23	2.25	4.20	1.47	1.56	0.96	0.88
22	6.77	5.39	0.88	1.29	2.52	5.59	10	4.38	1.21
23	0.42	1.46	0.96	0.70	0.42	1.56	2.82	2.51	2.86
24	2.86	4.38	1.63	1.87	1.21	0.70	0.14	0.25	0.18

Akut rejeksiyon gelişen hastaların, Tablo 3 ve Tablo 4'ten CRP ve SAA değerlerine bakıldığında, bu değerlerin rejeksiyondan 1 ile 2 gün öncesinde yükselmiş olduğu görüldü ($P<0.001$). CRP ve SAA ortalama değerleri, sırasıyla Tablo 6 ve Tablo 7'de gösterilmiş olup, akut rejeksiyon gelişen hastalarda normal fonksiyone greftli hastaların ortalama değerleriyle istatistiksel olarak anlamlı farklı olduğu görülmüştür ($p<0.001$). Tablo 5'teki C5a sonuçlarına ve Tablo 8'deki C5a ortalama değerlerine bakıldığında ise akut rejeksiyon gelişen hastalarla normal fonksiyone greftli hastalar arasındaki değerlerin, istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptandı ($p>0.05$).

Tablo 7. : Normal fonksiyone greftli hastalar ile rejeksiyon gelişen hastaların CRP ortalama değerleri

* : İstatistiksel olarak anlamlı farklılık ($p<0.001$)

Günler	Normal fonksiyone greftli hastalar	Rejeksiyon gelişen hastalar
Preop	5±1.68	5.01±1.38
1.gün	64.4±25.3	69.8±18.2
2.gün	42.8±26.4	66±21.2
3.gün	20.5±15.4	24.6±10.3
5.gün	7.49±3.77	5.5±1.54
7.gün	4.98±2.43 *	25.8±26.4 *
9.gün	6.62±2.3 *	34.7±21.6 *
11.gün	6.64±3.06 *	62.8±22.7 *
13.gün	6.8±2.82 *	33.6±21.3 *

Tablo 8. : Normal fonksiyone greftli hastalar ile rejeksiyon gelişen hastaların SAA ortalama değerleri

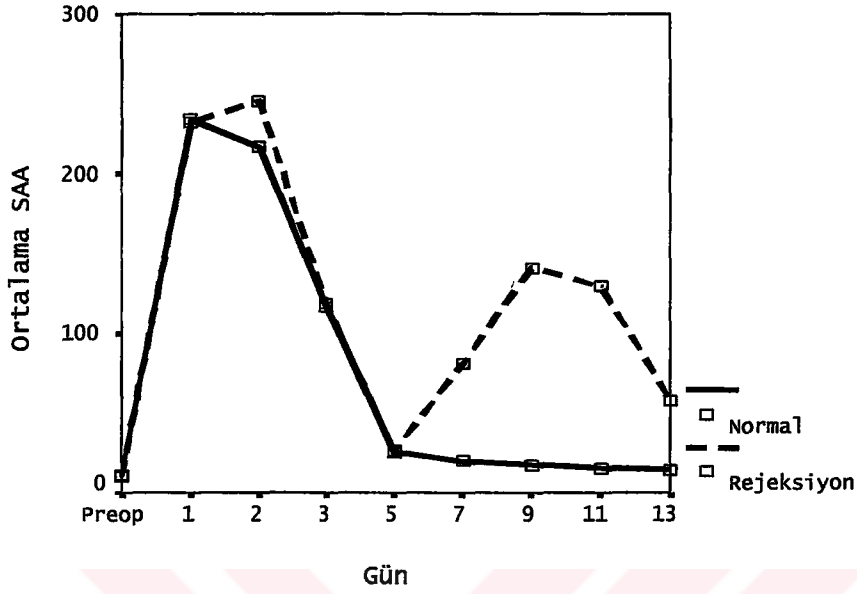
* : İstatistiksel olarak anlamlı farklılık ($p<0.001$)

Günler	Normal fonksiyone greftli hastalar	Rejeksiyon gelişen hastalar
Preop	11.6±5.06	10±6.0
1.gün	233±76	232±62
2.gün	216±77	245±74
3.gün	116±48.5	118±56
5.gün	25.6±16.8	26±9.8
7.gün	19.8±8.2 *	80±74 *
9.gün	17.6±6.6 *	141±104 *
11.gün	15.3±4.7 *	129±41 *
13.gün	14.2±4.6 *	58.2±58.3 *

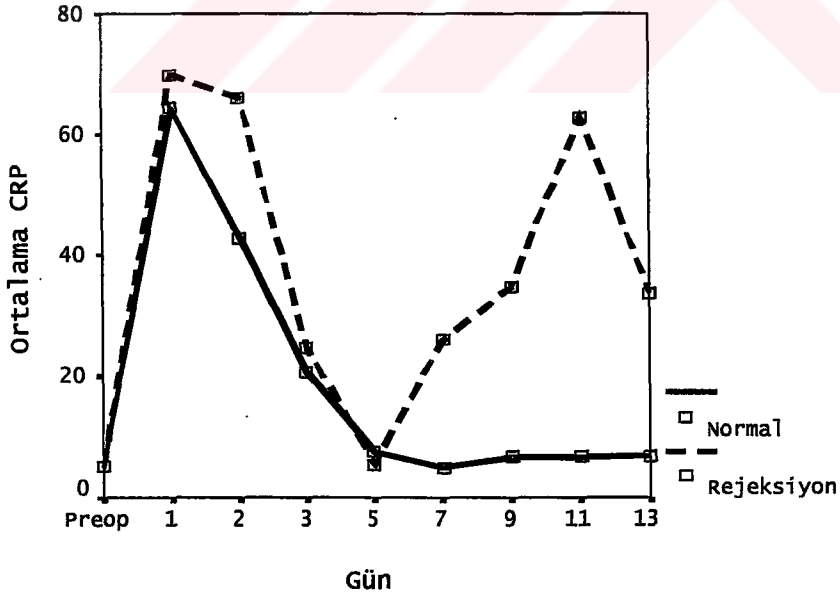
Tablo 9. : Normal fonksiyone greftli hastalar ile rejeksiyon gelişen hastaların C5a ortalama değerleri

İstatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$).

Günler	Normal fonksiyone greftli hastalar	Rejeksiyon gelişen hastalar
Preop	2.06±1.4	1.45±1.32
1.gün	2.8±2.6	1.48±0.94
2.gün	2.36±1.83	2.45±1.89
3.gün	2.2±1.92	2.10±2.01
5.gün	1.86±1.32	2.84±1.72
7.gün	2.24±2.02	2.93±2.39
9.gün	1.87±0.96	2.94±1.24
11.gün	1.92±0.88	2.94±1.81
13.gün	1.74±1.02	2.27±1.09



Şekil 3. Normal fonksiyone greftli hastalar ile akut rejeksiyon gelişen hastalar arasındaki ortalama SAA değerleri



Şekil 4. Normal fonksiyone greftli hastalar ile akut rejeksiyon gelişen hastalar arasındaki ortalama CRP değerleri

5. TARTIŞMA

Renal transplantasyon yapılan hastalarda akut allogreft rejeksiyonun erken tanısı ve uygun tedavisi önemlidir. Renal fonksiyonların izlenmesinden farklı olarak serum ve idrarda tespit edilen bazı markerler bulunmuştur. Fakat bunların hiçbiri yeterli spesifiteye ve sensitiviteye sahip değildir. Bununla beraber serum konsantrasyonları yüksekçe sensitif major akut faz proteinleri saptanmıştır. CRP ve SAA'nın bu konuda yararlı bilgiler sunabileceği yününde çalışmalar mevcuttur.^{47,48,49,50,53,54,55}

Bir akut faz proteini olan CRP'nin, renal transplantasyonda klinik bulgular ve kreatinin değerleri ile birlikte değerlendirildiğinde, akut allogreft rejeksiyonun erken tanısında faydalı olabileceği öne sürülmüştür.⁴⁷ Herhangi bir cerrahi travma sonrasında takip eden 6 saat içinde CRP seviyelerinin artmış miktarlarda olduğu, plazma seviyelerinin 8 saatte ikiye katlandığı ve yaklaşık 50 saat içinde pik yaptığı görülmüştür. Renal transplantasyon sonrası da, cerrahi travmaya bağlı olarak CRP'nin yükseldiği görülmüştür. Yapılan çalışmalarda bu yükselmenin 1 ile 3. günlerde pik yaptığı, 1. haftadan sonra belirgin bir düşme olup, pretransplantasyon seviyelerine indiği gözlenmiştir.^{47,48,49} Bundan dolayı erken postoperatif dönemden itibaren başlayarak CRP seviyelerinin düzenli ölçümü ve herhangi bir yükselme gözlendiğinde, hızlı ve uygun tedavinin planlanması açısından uyarıcıdır.

Bizim yaptığımız çalışmada da, renal transplantasyon yapılan 24 hastanın postoperatif 1. ve 2. günlerinde CRP seviyelerinde belirgin bir yükselme olmuş, daha sonra 3. ve 4. günlerden itibaren operasyon öncesi değerlerine indiği gözlenmiştir.

Ultrasensitif tekniklerle bakılan seri CRP ölçümleri, yüksek sensitivite ve erken uyarı sağlaması açısından, akut allogreft rejeksiyonun tanısında önemlidir. Ancak bakteriyel infeksiyonlarda, inflamatuvar hastalıklarda, travmada, kardiyak problemlerde vs. durumlarda da CRP değerlerinde yükselme görüldüğünden dolayı spesifitesi düşüktür.^{47,50,52} Bundan dolayı renal transplantasyonda CRP yüksekliği klinik bulgular, kreatininin artışı ile birlikte değerlendirilmelidir.

Renal transplantasyondan sonra cerrahi travmaya bağlı yükselen CRP'nin, normal seviyelere gelmesinden sonra, rejeksiyonda ikinci kez yükseliş, diğer laboratuvar bulgularından daha önce ortaya çıkabilir. Yapılan çalışmalarda akut allogreft rejeksiyonda, CRP değerlerinin yükselmesi genelde kreatinin artışından 1 ile 2 gün önce olduğu görülmüştür.^{47,48,51} Akut allogreft rejeksiyonun tedavisi için verilen metil prednizolün ise CRP seviyelerini düşürüp, operasyon öncesi değerlere getirdiği görülmüştür.⁴⁷ CRP değerlerinin orta derecede yüksek kalmaya devam etmesi, kronik rejeksiyona gidiş olduğu ihtimalini gösterir.

Bizim yaptığımız çalışmada renal transplantasyon yapılan 24 hastanın 5'inde rejeksiyon geliştirdi. Rejeksiyon tanısı klinik bulgular ve kreatinin seviyesinde %20'den fazla bir artış görüldüğünde ince iğne biopsi ile kondu. Bu hastaların kreatinin değerlerinin yükselmesinden 1 ile 2 gün öncesinde CRP değerlerinin yükselmiş olduğu gözlemlendi. Bu hastalara akut rejeksiyon teşhisi konduğu anda 500-1000 mg metil prednizolon başlandı. Metil prednizolonun başlanmasıyla CRP değerlerinin düştüğü görüldü.

Serum amiloid A proteini de, CRP gibi inflamasyonla ilişkili akut faz proteindir. Çeşitli uyarılara SAA'nın verdiği cevabın kinetiği CRP'ye benzerlik gösterir ancak inflamasyondaki SAA cevabı CRP'ye göre daha hassas ve daha hızlı olduğu gösterilmiştir.^{55,56,57,58} Bundan dolayı infeksiyon monitörizasyonunda ve steroid tedavisi altındaki renal transplantasyon yapılmış hastalarda gelişen akut allogreft rejeksiyonda SAA, CRP'den daha yararlı bir gösterge olacaktır.⁵⁵

Renal transplantasyona bağlı cerrahi travma, CRP değerlerini yükselttiği gibi SAA değerlerinin de artışına neden olur. Bu artış genellikle operasyon sonrası 1 ile 3. günler arasındadır.^{55,59,60} Bizim çalışmamızda da renal transplantasyon yapılan 24 hastanın postoperatif SAA değerleri özellikle 1 ve 2. günlerde pik yapıp, 1. haftadan sonra normal değerlerine geldiği gözlemlendi.

Yapılan çalışmalarda renal allogreft rejeksiyon ile SAA reaksiyonu arasında mükemmel bir korelasyon saptanmıştır.^{53,54,60,61} SAA değerlerinin yükseliş akut allogreft rejeksiyonunun erken habercisi olmuş ve normalde rejeksiyonun başlangıcından 1 yada 2 gün öncesinde hızlı bir şekilde yükselmeye başlamıştır(59,61).Bizim çalışmamızda da CRP'de olduğu gibi SAA değerlerinin de, kreatinin değerlerinin artışından 1 ile 2 gün öncesinde arttığı görüldü.

Genel olarak SAA değerlerinin yükselmesi, CRP'den daha sensitiftir bulunmuştur.⁵³ Ancak bu SAA için hassas immunoassay yöntemleri, CRP için rutin klinik assay yöntemleri kullanılıyor olmasına da dayanabilir.⁵³ Eđer CRP için de hassas ve uygun assay yöntemleri kullanılıyor ise klinik bilgi açısından daha faydalı olur.⁶²

Maury ve arkadaşlarının yaptığı çalışmalarda akut renal allogreft rejeksiyonunun SAA üretimi için güçlü bir stimulus olduğu gösterilmiştir.⁵⁹ SAA ve CRP arasındaki farklılıklar infeksiyon ve rejeksiyon ayırıcı tanısında önemlidir.⁵³ Ayrıca immünosupresif ajan olarak siklosporin kullanan renal transplant hastalarında CRP üretiminin baskılandığı saptanmıştır.⁶³

Akut faz cevabı non spesifiktir ve akut faz proteinlerinin yükselmesi tek başına hiçbir zaman diagnostik değildir.⁶⁴ Ancak akut renal allogreft rejeksiyonunda artmış SAA proteini üretimi, hızlı ve yaygın SAA proteini cevabının tekrarlayabilir olması, yüksek assay teknolojisi ile birleştirildiğinde erken tanı ve verimli tedavi sağlamada yararlı bir test olacaktır.⁵³

Nefritin patogenezinde, kompleman sisteminin rol oynadığı bugün genel olarak kabul edilen bir görüştür.⁶⁵ Glomerülonefrit hastalıklarının nekrotik dokularında kompleman sisteminin değişik komponentlerinin birikiminin gösterildiğı histolojik çalışmalar, bu inanışa kanıt oluşturmuştur.^{69,70} Ayrıca glomerüller inflamasyonun eklenmesiyle, plazma kompleman ürünlerinin artışı arasında bir ilişki bulunmuştur.^{67,68} Renal transplantasyondan sonra da kompleman sistemin aktivasyonu ile ilgili çalışmalar genellikle akut renal allogreft rejeksiyonuna odaklanmıştır.⁶⁶

Akut renal allogreft rejeksiyonunda erken tanı ve erken tedaviye başlamamızı sağlayacak uygun parametrelere ihtiyaç vardır. Peritübüler kapillerde kompleman komponentlerinin birikiminin gösterilmesi, akut rejeksiyon sırasında kompleman sisteminin tutulduğunu düşündürmüştür.^{70,71} Bu nedenle bazı kompleman ürünleri bir rejeksiyon markeri olarak değerlendirilmiş ve bu konuda çalışmalar yapılmıştır.^{68,72,73} Kompleman sisteminin bir parçası olan C5a da bu markerler arasında olan bir anaflatoxindir. Kompleman sisteminin hem alternatif hem de klasik yollarının aktivasyonunun indikatörüdür. Molekül ağırlığı düşük olduğundan dolayı renal allogreft rejeksiyonu sırasında idrarda C5a'nın fazlaca çıkması gerektiğı sonucunu doğurur. Buradan yola çıkarak C5a'nın plazma ve idrardaki seviyeleri ölçülmüş ve akut renal allogreft rejeksiyonunda tanısal bir değeri olup olmadığı yönünde çalışmalar yapılmıştır.^{73,74}

İdrarda ölçülen C5a'nın akut renal allogreft rejeksiyonun klinik tanısından 1 ile 2 gün önce pik yaptığı görülmüş ve ayrıca muhtemelen kompleman sisteminin erken ve bir bölgeye sınırlı aktivitesini yansıttığı düşünülmüştür.⁷³ Yapılan çalışmalarda kısıtlı sayıda hasta ve rejeksiyon epizodları incelendiği hatırd tutulduğunda bile üriner C5a'nın longitudinal çalışmalarda akut renal allogreft rejeksiyonunun izlenmesinde yüksek duyarlılık ve özgüllüğünden dolayı değerli bir rejeksiyon parametresi olduğunu göstermiştir.^{73,74}

Yapılan çalışmalarda idrar C5a seviyelerinin aksine, C5a'nın plazma seviyelerinin akut renal allogreft rejeksiyon epizodlarının taranmasında tanısal değerinin olmadığı gösterilmiştir.^{73,74} Biz de plazma C5a değerlerini ölçtük ve bu değerlerin akut allogreft rejeksiyon gelişen hastalarla, rejeksiyon gelişmeyen hastalar arasında tanısal bir öneme sahip olmadığını gördük.

6. SONUÇLAR

Renal transplantasyon yapılan ve akut rejeksiyon gelişen hastaların erken tanısı ve takibi önemlidir. Gerek daha önce yapılan çalışmalar, gerekse bizim yaptığımız çalışmada, CRP ve SAA'nın bu konuda yarar sağlayacağı inancındayız.

Renal transplantasyon yapılan hastalarda akut rejeksiyonun teşhisinde gerek CRP, SAA ve C5a, gerekse serum ve idrarda tespit edilen birçok marker olmasına rağmen, bunların hiçbiri yüksek sensitivite ve spesifiteye sahip değildir. Bu yüzden akut rejeksiyonun kesin tanısı için iğne biopsisi altın standart olmaya devam etmektedir.



7. KAYNAKLAR

- 1- **Brieger GH.** The development of surgery, In: Sabiston DC Jr.(ed). Textbook of Surgery 14th ed. WB Saunders Co., 1991;1.
- 2- **Apak A.** Renal transplantasyonda anterior ekstravezikal üreteroneosistostomi yönteminin değerlendirilmesi. Uzmanlık tezi. Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi. Adana, 1996.
- 3- **Schwartz R, Dameshek W.** The effect of 6-Mercaptopurine on homograft reactions. J. Clin. Invest, 1960;39:952.
- 4- **Murray JE, Merrill JP, Harrison JH.** Prolonged survival of human kidney homografts by immunosuppressive drug therapy. N. Engl. J. Med, 1963;268:1315.
- 5- **Back JF.** (ed): The Mode of Action Immunosuppressive Agents. New York, Elsevier Science, 1975.
- 6- **Calne R.**: Immunosuppression for Organ Grafting. Transplant Proc 1992; 24: 1260-1262.
- 7- **Ellion GB.**: Immunosuppressive Agents. Transplant. Proc., 1977; 9: 975-979.
- 8- **Cosimi AB, Calvin RB, Goldstein RB.** Treatment of acute renal allograft rejection with OKT3 monoklonal antibody. Transplantation, 1981;32:525.
- 9- **Stickel DL, Seigler HF.** Transplantation 1997; 1-Historical aspects. In: Sabiston DC Textbook of surgery, 456-463.
- 10- **Barry D.M.**: Renal transplantation. In: Walsh P.C., Retik A.B.; Stamey T A., Voughan E.D. (ed): Campbell's urology 6th ed., W.B. Saunders Co., Philadelphia, 2501, 1992.
- 11- **Ildstod S.T., Simmons R.L., Najarian J.S.**: Transplantation, Principles of immunosuppression. In: Sabiston D.C.Jr. (ed), Textbook of Surgery 14th ed. W.B. Saunders Co. Philadelphia, 401, 1991.
- 12- **Hodge E.E., Banowsky L.H.**: Renal transplantation part 2. In: Ball T.P. (ed.): American urological association update series. AUA Inc., Huston, 9: 106, 1990.
- 13- **Starzl T.E., Marchioro T.L., Porter K.A.**: The use of heterologous antilymphoid agents in canine renal and liver homotransplantation and in human renal homotransplantation. Surg. Gynecol. Obstet., 124:301, 1967.
- 14- **Kahan B.D., Van Buren C.T., Flechner S.M.**: Clinical and experimental studies with cyclosporine in renal transplantation. Surgery, 97:125, 1985.

- 15- **Ortho Multicenter Transplant Study Group:** A randomized trial of OKT3 monoklonal antibody for acute rejection of cadaveric renal transplant. *N. Engl. J. Med.*, 313: 337, 1985.
- 16- **Türel Ö:** Organ transplantasyonları. Nobel Tıp Kitapevi. İstanbul, 1985, p:16-18.
- 17- **Yeğin O:** Temel İmmünoloji ve İmmün Eksiklik Hastalıkları. Akdeniz Ün.Yay. Akdeniz Ün. Basımevi, Antalya, 1992, p:59-75, 99-104, 133-149.
- 18- **Erek E:** Nefroloji. 2. Baskı İstanbul, 1984, p:238-241
- 19- **Erganis O, İstanbuloğlu E:** İmmünoloji. Mimoza yayımları sağlık bilimleri Dizisi, Konya, 1993, p:57-64, 81-92, 237-243.
- 20- **Gür A:** Pratik Nefroloji. 2. Baskı, Ankara, 1980, p:18-21
- 21- **Hary P:** Molecular Pathology and Possibilities of Prevention of Cronic Allograft Rejection. Türkiye Organ Nakli Derneği İkinci Bilimsel Kongresi, Ankara, Türkiye, 8-9 Kasım, 1994
- 22- **Kahan BD, Ghobrial R:** Immunosuppressive Agents. In . Kahan BD, Ed. Surgical Clinics of North America. Transplantation. Philadelphia: W. B. Saunders, 1994: 1029-1054.
- 23- **Potempa LA, Siegel J, Suyehira L, Petras K:** Binding Reactivity of C-Reactive Protein for Polycations. *J. Immunol.* 1992 149: 445-453.
- 24- **Köttgen E, Hell B, Kage A, Tauber R:** Lectin Specificity and Binding Characteristics of Human C-Reactive Protein. *J. Immunol.* 1992 149: 445-453
- 25- **Vigushin DM, Pepys MB, Hawkins PN:** Metabolic and scintigraphic studies of radioiodinated human C-reactive protein in health and disease. *J Clin Invest* 91: 1351, 1993.
- 26- **Liu TY, Robey FA, Wang CM.** Structural studies on C-Reactive protein. *Ann N. Y. Acad. Sci.* 1982 389: 151-162.
- 27- **Macintyre SS, Schultz D, Kushner I:** Biosynthesis of C-Reactive protein. *Ann N. Y. Acad. Sci.* 1982 389: 76-87.
- 28- **Kaplan MH:** C-Reactive protein: Relation to disease and pathological Significance. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1982 389: 419-422.
- 29- **Benson M, Cohen A:** Serum amyloid A protein in amyloidosis, rheumatic and neoplastic diseases. *Arthritis Rheum.* 22: 36-42, (1979).

- 30- **Whitehead AS, de Beer MC, Steel DM, et al:** Identification of novel members of the serum amyloid A protein superfamily as constitutive apolipoproteins. *J Biol Chem* 267: 3862, 1992.
- 31- **Chambers RE, Hutton CW, Dieppe PA, et al:** Comparative study of C-Reactive protein and serum amyloid A protein in experimental inflammation. *Ann Rheum Dis* 50: 677, 1991.
- 32- **Badolato R, Wang JM, Murphy WJ, et al:** Serum amyloid A is a chemoattractant: Induction of migration, adhesion, and tissue infiltration of monocytes and polymorphonuclear leukocytes. *J Exp Med* 180: 203, 1994.
- 33- **Shephard EG, de Beer FC, de Beer MC, et al:** Neutrophil association and degradation of normal and acute-phase high-density lipoprotein 3. *J Biochem* 248: 919, 1987.
- 34- **Kisilevsky R, Subrahmanyam L:** Serum amyloid A changes high density lipoprotein's cellular affinity. *Lab Invest* 66: 778, 1992.
- 35- **Liuzzo G, Biasucci LM, Gallimore JR, et al:** The prognostic value of C-reactive protein and serum amyloid A protein in severe unstable angina. *N Engl J Med* 331:417, 1994.
- 36- **De Oliveira RM, Sipe JD, de Beer FC, et al:** Rapid, sensitive enzyme-linked immunosorbent assays (ELISA) for serum amyloid A (ApoSAA) in human plasma and tissue culture fluids. *Amyloid Int Exp Clin Invest* 1: 23, 1994.
- 37- **Rother, K., and G.O. Till (Eds):** The Complement System. Springer- Heidelberg- New York (1988).
- 38- **Hugli, T.E.:** Structure and function of the anaphylatoxins. *Springer Semin. Immunopathol.* 7: 193-219 (1984).
- 39- **Morgan, E.:** Modulation of immune response by anaphylatoxins. *Complement* 3: 128-136 (1986).
- 40- **Yancey, K.B.:** Biological properties of human C5a: selected in vitro and in vivo studies. *Clin Exp. Immunol.* 71: 207-210 (1988).
- 41- **Preissner, K.T., and G. Müller-Berghaus:** Molekulare Wechselwirkungen zwischen Komplement-, Gerinnungs- und Fibrinolyse-System. *Haemostas.* 6:67-81 (1986).
- 42- **Dalmasso, A.P.:** Complement in the pathophysiology and diagnosis of human diseases. *Crit. Rev. Clin. Lab.* 24: 123-183 (1986).
- 43- **Hammerschmidt, D.E.:** Clinical utility of complement anaphylatoxin assays. *Complement* 3: 166-176 (1986).

- 44- **Gardinali, M., et al:** Complement activation and polymorphonuclear neutrophil leukocyte elastase in sepsis. *Arch. Surgery* 127: 1219-1225 (1992).
- 45- **Müller, T., et al.:** Detection of renal allograft rejection by complement C5a and TCC in plasma and urine. *Lab Clin. Med.*, (accepted) (1996).
- 46- **Molnes, T.E., et al:** Complement activation and bioincompatibility. *Clin. Exp. Immunol.* 88: 21-26 (1991).
- 47- **Oyen O, Wergeland R, Bentdal O, Hartmann A.** Serial ultrasensitive CRP measurement may be useful in rejection diagnosis after kidney transplantation. *Transplant Proc* 2001 Jun; 33(4): 2481-3.
- 48- **Reek C, Conrad S, Huland H.** The role of C-reactive protein in graft dysfunction after renal transplantation. *J Urol* 1999 May; 161(5): 1463-6.
- 49- **Reek C, Conrad S, Tenschert W, Huland H.** Do serum C-reactive protein measurements help to discriminate episodes of renal dysfunction in patients after renal transplantation? *Clin Chim Acta* 2001 Aug 1; 310(1): 57-61.
- 50- **Jeffrey C. Fink, Macaulay A. Onuigbo, Steven A. Blahut.** Pretransplant serum C-reactive protein and risk of chronic allograft nephropathy in renal transplant recipient: A pilot case-control study. *American Journal of Kidney Disease*, 2002 May; 39(5): 1096-1101.
- 51- **Bruzzane P, Spanga G, Castagneto M, Nanni G.** Temporal patterns of C-reactive protein and other acute phase proteins after kidney transplantation. *Transplant Proc* 1987 Oct; 19(5): 3727-30.
- 52- **Lalla T, Eklund B, Ahonen J.** The clinical significance of serum C-reactive protein after renal transplantation. *Transplant Proc* 1988 Jun; 20(3): 402-4.
- 53- **A Hartmann, T.C. Eide, P Fauchald, J Herbert.** Serum amyloid A protein is a clinically useful indicator of acute renal allograft rejection. *Nephrol Dial Trasplant* 1997 Jan; 12(1): 161-6.
- 54- **Casi MT, Bulatovic G, Orlic P, Sabljor-Matovinovic M.** The diagnostic capacity of serum amyloid A protein for early recognition of kidney allograft rejection. *Nephrol Dial Trasplant* 1995 Oct; 10(10): 1901-4.
- 55- **Fukuda Y, Hoshino S, Tanaka I, Yoneya T, Takeshita T, Kanbe M.** Examination of serum amyloid A protein in kidney transplant patients. *Transplant Proc* 2000 May; 32: 1796-8.
- 56- **Fukuda Y, Kanbe M, Sumimoto R, Yoneya T, Takeshita T, Hoshino S.** Examination of serum amyloid A and C-reactive protein for monitoring the occurrence of renal-allograft-related complications. *Hiroshima J Med Sci* 1998 Jun; 47(2): 63-7.
- 57- **Maury CPJ:** *Clin Sci* 1985, 68: 223

- 58- **Whicher JT, Chambers RE and Higgrison JJ.** Clin Pathol 1985, 38: 312.
- 59- **Maury CP, Teppo A, Eklund B, Ahonen J.** Serum amyloid A protein: a sensitive indicator of renal allograft rejection in humans. Transplantation 1983 Nov; 36(5): 501-4.
- 60- **Maury CP, Teppo A, Ahonen J, von Willebrand E.** Measurement of serum amyloid A protein concentration as test of renal allograft rejection in patients with initially non-functioning grafts. Br Med J (Clin Res Ed) 1984 Feb 4; 288 (6414): 360-1.
- 61- **Casi MT, Bulatovic G, Orlic P, Sabljari-Matovinovic M.** The diagnostic capacity of serum amyloid A protein for early recognition of kidney allograft rejection. Nephrol Dial Transplant 1995 Oct; 10(10): 1901-4.
- 62- **Liuzzo G, Biasucci LM, Gallimore JR.** The prognostic value of C-reactive protein and serum amyloid A protein in severe unstable angina. N Engl J Med 1994; 331: 417-424
- 63- **Cohen DJ, Benvenisty AI, Meyer E, Hardy MA.** Serum C-reactive protein concentrations in cyclosporine-treated renal allograft recipients. Transplantation 1988; 45: 919-922.
- 64- **Pepys MB, Baltz ML.** Acute phase proteins with special reference to C-reactive protein and related proteins (pentaxins) and serum amyloid A protein. Adv Immunol 1983; 34: 141-212.
- 65- **Couser WG, Baker PJ, Adler S.** Complement and the direct mediation of immune glomerular injury: a new perspective. Kidney Int 1985; 28: 879-90.
- 66- **Platt JL, Bach FH.** The barrier to xenotransplantation. Transplantation 1991; 52: 937-47.
- 67- **Matsell DG, Tamerius JD, Marrow PR, Kolb WP, Wyatt RJ.** Plasma terminal complement complexes in acute poststreptococcal glomerulonephritis. Am J Kidney Dis 1991; 17: 311-6.
- 68- **Kirschfink M, Wienert T, Rother K, Pomer S.** Complement activation in renal allograft recipients. Transpl Proc 1992; 24: 2556-7.
- 69- **Cosyns JP, Kazatchkine MD, Mandet C, Hinglais N.** Immunohistochemical analysis of C3 cleavage fragments, factor H, and the C5b-9 terminal complex of complement in de novo membranous glomerulonephritis occurring in patients with renal transplant. Clin Nephrol 1986; 26: 203-8.
- 70- **Feucht HE, Felber E, Gokel MJ, Hillebrand G, Brockmeyer C.** Vascular deposition of complement split products in kidney allografts with cell-mediated rejection. Clin Exp Immunol 1991; 86: 464-70.
- 71- **Andrews PA, Zhou W, Sacks SH.** Tissue synthesis of complement as an immune regulator. Mol Med Today 1995; 2: 202-7.

- 72- **Solling J.** Circulating immune complexes and complement breakdown product C3d in glomerulonephritis and in kidney transplantation. *Acta Path Microbiol Immunol Scand Sect C* 1984; 92: 213-20.
- 73- **Thomas F. Müller, Michael Kraus, Christine Neumann.** Detection of renal allograft rejection by complement components C5a and TCC in plasma and urine. *J Lab Clin Med* 1997 Jan; 129(1): 62-71.
- 74- **Müller TF, Neumann CM, Greb C, Kraus M, Lange H.** The anaphylatoxin C5a, a new parameter in the diagnosis of renal allograft rejection. *Transpl Int* 1996; 9(1): 58-62.



ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Erkan Demir
Doğum Tarihi ve Yeri : 29.06.1974 / Hatay
Medeni Durumu : Bekar
Adres : Toros Mah. 1 Sk. Ümit Gülay Apt. No:4 Kat:7 Daire:20
Seyhan / Adana
Telefon : 0(322) 2257528
Fax :
E. Mail : demir74@superonline.com
Mezun Olduğu Tıp Fakültesi : Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Varsa Mezuniyet Derecesi : -
Görev Yeri : -
Dernek Üyelikleri : Çukurova Üroloji Derneği
Alınan Burslar : -
Yabancı Dil : İngilizce

YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
DOKÜMANTASYON MERKEZİ