

T.C
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

RENAL TRANSPLANTASYON DONÖRLERİNDE GEÇ
DÖNEM RENAL FONKSİYONLAR VE TRANSFORMİNG
GROWTH FAKTÖR BETA-1 İLE İLİŞKİSİ

UZMANLIK TEZİ
DR.BETÜL KÜBRA TÜZÜN

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. GALİP GÜZ

ANKARA
OCAK 2019

T.C
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

RENAL TRANSPLANTASYON DONÖRLERİNDE GEÇ
DÖNEM RENAL FONKSİYONLAR VE TRANSFORMİNG
GROWTH FAKTÖR BETA-1 İLE İLİŞKİSİ

UZMANLIK TEZİ
DR.BETÜL KÜBRA TÜZÜN

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. GALİP GÜZ

ANKARA
OCAK 2019

KABUL VE ONAY



Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tez Sınav Tutanağı

Adı ve Soyadı	Betül Kübra TÜZÜN
Baba Adı	Ahmet Uğur
Doğum Yeri/Tarihi	Aksaray/ 28.07.1988
Diploma Tarihi / Diploma No	28.07.2013 / 2012-01-193
Mezun Olduğu Fakülte	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
İhtisas Yaptığı Anabilim Dalı/Bilim Dalı	İç Hastalıkları Anabilim Dalı
İhtisas Süresi	Yıl: 4 Ay:54
Sınav Yapılmasını İsteyen Makam	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı

UZMANLIK TEZİNİN ADI: Renal Transplantasyon Donörlerinde Geç Dönem Renal Fonksiyonlar Ve Transforming Growth Faktör Beta-1 İle İlişkisi

JÜRİ KARARI: İç hastalıkları Anabilim Dalı'nda araştırma görevlisi doktor olarak çalışmakta olan Betül Kübra TÜZÜN'ün 'Renal Transplantasyon Donörlerinde Geç Dönem Renal Fonksiyonlar Ve Transforming Growth Faktör Beta-1 İle İlişkisi ' adlı tezi uzmanlık tezi olarak kabul edilmiştir.

JÜRİ ÜYELERİ

ÜYE
Prof.Dr.Musa BALI

Prof. Dr. Musa BALI
T.C. G.Ü.T.F. Gazi Hastane
Nefroloji Bilim Dalı Öğr. Ü.
Dip No: 120 Dip Tez No:

BAŞKAN
Prof. Dr. Galip SÜZ
Prof. Dr. Galip SÜZ
T.C. G.Ü.T.F. Gazi Hastane
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
Dip No: 121
Dip. Tez No: 6599

ÜYE
Prof.Dr.Şebnem KARAKAN

ŞEBNEM KARAKAN BEYAZIT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ GÖRETTİM ANABİLİM DALI
Prof. Dr. Şebnem KARAKAN
İç Hastalıkları Nefroloji Uzmanı
Dip No: 93733 Tez No: 65510

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimleriyle bana yol gsteren, hoŐęgörü ve desteğini esirgemeyen, değerli tez hocam Prof. Dr. Galip GÜZ'e,

Bilgi ve tecrübeleri ile eğitimime katkıları için İç Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyelerine,

Tezimin her aşamasında bana yol gsteren ve destek olan Uzm.Dr.Hasan YETER'e,

Hayatımın her anında, her alanında sevgi ve destekleriyle yanımda olan annem Zahide TÜZÜN, babam Ahmet Uğur TÜZÜN ve kardeŐim Oğuzhan TÜZÜN'e sonsuz teŐekkürlerimi sunarım.

Dr.Betül Kübra TÜZÜN

İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY	i
TEŞEKKÜR	ii
İÇİNDEKİLER	iii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	iv
ŞEKİLLER DİZİNİ	v
TABLolar DİZİNİ	vi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Kronik Böbrek Hastalığı	3
2.1.1. Kronik Böbrek Hastalığı Tanımı	3
2.1.2. Kronik Böbrek Hastalığı Risk Faktörleri	3
2.2. Renal Transplantasyon	4
2.2.1. Vericinin Değerlendirilmesi	5
2.3. Unilateral Nefrektomi Sonrası Gelişen Renal Kompanzatuvar Hipertrofi	9
2.4. Böbrek Vericilerinde Komplikasyonlar	12
2.4.1. Uzun Dönem Komplikasyonlar	12
2.5. Renal Transplantasyonun Avantajları	16
2.6. Transforming Growth Faktör Beta	18
2.6.1. Böbrek Hastalıkları ve TGF –Beta	19
3. GEREÇ VE YÖNTEM	27
3.1. Hasta Gruplarının Oluşturulması	27
3.2. Laboratuvar Ölçümleri	28
3.3 İstatiksel Yöntemler	30
4. BULGULAR	32
5. TARTIŞMA	45
6. SONUÇLAR	51
ÖZET	52
ABSTRACT	54
KAYNAKLAR	57

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

α –SMA	: Alfa Düz Kas Aktin
ALTOLD	: Prospektif Assessing Long-Term Outcomes in Living Kidney Donors
APOL1	: Apolipoprotein -A1
BMI	: Beden Kitle İndeksi
CI	: Confidence İnterval (Güven aralığı)
DNA	: Deoksiribonükleik Asit
ECM	: Ekstrasellüler Matriks
EDTA	: Ethylenediaminetetraacetic acid
eGFR	: Tahmini Glomerüler Filtrasyon Hızı
EMT	: Epitelyal-Mezenşimal Dönüşüm
ESRD	: Son Dönem Böbrek Yetmezliği
GBM	: Glomerüler Bazal Membran
HbA1C	: Glikozillenmiş Hemoglobin
HLA	: İnsan Lökosit Antijeni
HR	: Hazard Ratio (Tahmini Rölatif Risk)
IGF-1	: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-1
IGRA	: İnterferon-Gamma Release Assay
INR	: İnternational Normalized Ratio
KBH	: Kronik Böbrek Hastalığı
MAPK	: Mitojen Tarafından Aktive Edilmiş Protein Kinaz
MC	: Mezangiyal Hücre
MDRD	: Modification of Diet in Renal Diseases Study
MMP	: Matriks Metalloproteinaz
NHANES III	: The Third National Health and Nutrition Examination Survey
OPTN	: The Organ Procurement and Transplantation Network
PCR	: Polimeraz Chain Kinaz(Polimeraz zincir reaksiyonu)
PPD	: Purified Protein Derivative
RNA	: Ribonükleik Asit
RPR	: Rapid Plazma Reagin
TβR	: Transforming Growth Faktör beta Reseptörü
TBM	: Tübüler Bazal Membran
TGF-β1	: Transforming Growth Faktör Beta-1
VDRL	: Venereal Disease Research Laboratory
ZO-1	: Zonula Okludens-1

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. TGF- β 'nin glomerüloskleroz ve tübülointerstisyel fibrozisteki rolü.....	21
Şekil 2. Kodon 25 genotipleri ve renal fonksiyonların seyri	42
Şekil 3. Cox regresyon analizi (Kodon 10).....	42



TABLULAR DİZİNİ

Tablo 1. Katılımcıların demografik ve klinik özellikleri	33
Tablo 2. Kodon 10'daki genotiplere göre vericilerin karşılaştırılması	34
Tablo 3. Kodon 25 'teki genotiplere göre vericilerin dağılımı ve özellikleri	37
Tablo 4. Lojistik regresyon analizi (Vericiler)	40
Tablo 5. Kodon 10 ve kodon 25 teki genotiplere göre risk oranı	41
Tablo 6. Vericilerde Korelasyon Analizi	44

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Renal transplantasyon, son dönem böbrek yetmezliğinin optimal tedavisi kabul edilmektedir. Alıcının ve vericinin yaşı, İnsan Lökosit Antijenlerinin (HLA) uyumunun derecesi, soğuk iskemi süresi, gecikmiş greft fonksiyonu, immunsupresyonun tipi, transplantasyon öncesi diyalizin süresi, persistan inflamasyon ve fibrozis greft ömrünü etkileyen faktörlerin bazılarıdır. Sitokinlerdeki tek gen polimorfizmlerinin gen ekspresyonunu etkileyerek, allogreft rejeksiyonu ve kronik allogreft nefropatisine yol açtığı düşünülmektedir. Aslında proinflamatuvar sitokin seviyesi interstisyel fibrozis ve tübüler atrofiyi artırarak greft rejeksiyonu riskini artırmaktadır. Yapılan son çalışmalarda İnterlökin-2, İnterlökin-6, İnterlökin-10, Transforming Growth Faktör –Beta (TGF- β), Tümör Nekrozis Faktör- alfa ve İnterlökin-1 gibi sitokinler ile gen polimorfizmlerinin rejeksiyon ve uzun dönem greft fonksiyonlarıyla ilişkili olduğu gösterilmiştir [1-4].

Transforming Growth Faktör β 1, normal ve transforme epitelyal hücreler, endotel hücreleri, fibroblastlar, nöronal hücreler, lenfoid hücreler ve diğer hematopoetik hücrelerin üzerinde fibrojenik etkileri olan ve etkili immunsupresyon sağlayan bir sitokindir. Kollajen sentezini ve proteaz inhibitör yapımını artırıp, kollajenaz enzimi sentezini azaltarak fibrozisi uyarır. Transforming Growth Faktör Beta-1'in yüksek düzeylerde ekspresyonunun kronik allogreft nefropati, rejeksiyon, azalmış renal fonksiyonlar ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur [5-11].

Böbrek vericilerinde ise, tek böbrek olma durumunda renal fonksiyonlarda bir miktar azalma beklenmektedir. Uzun dönemde bu fonksiyonlar normale gelebilmekte veya normale yaklaşmaktadır. Ancak vericilerin birçoğunda renal fonksiyonlar normalin altında kalabilmektedir. Yapılan çalışmalarda; donör nefrektomi esnasındaki yaş, bazal glomerüler filtrasyon hızı, Afrika-Amerikalı etnik köken ve erkek cinsiyetin vericilerde uzun dönemde renal fonksiyonlarda azalma ile ilişkili olduğu saptanmıştır [12, 13]

Bilgilerimiz ışığında vericilerinde TGF- β 1 gen polimorfizmi ile vericinin renal fonksiyonları arasındaki ilişkiyi inceleyen bir çalışma yapılmamış olup, bu çalışma ile TGF- β 1 gen polimorfizmi ile renal fonksiyonlar arasındaki ilişkinin daha net bir şekilde ortaya konması hedeflenmektedir. Böbrek alıcılarında renal fonksiyonları etkileyen multipl faktörler olması nedeni ile sitokin gen polimorfizmleri ile renal fonksiyonlar arasında ilişki kurmak zor olabilmektedir. Bu çalışmada böbrek vericileri ve demografik özellikleri benzer sağlıklı kontrol grubunun renal fonksiyonlarının karşılaştırılması, vericilerde TGF- β 1 gen polimorfizmleri ve renal fonksiyonlar üzerine etkisinin (serum kreatinin, glomerüler filtrasyon hızı ve proteinüri ölçümü ile) karşılaştırılması planlandı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kronik Böbrek Hastalığı

2.1.1. Kronik Böbrek Hastalığı Tanımı

Kronik böbrek hastalığı (KBH), etyolojisinden bağımsız olarak 3 aydan uzun süre devam eden böbreğin yapısal ve/veya fonksiyonel hasarı olarak tanımlanır. Üç ay ve daha uzun süre devam eden; > 30 mg / gün albuminüri, idrar sediment anormallikleri, elektrolit ve tübüler bozukluklara bağlı diğer anormallikler, histolojik anormallikler, görüntüleme ile saptanan yapısal anormallikler ve tahmini glomerüler filtrasyon hızı (eGFR) düşüklüğü kronik böbrek hastalığını düşündürmektedir. Glomerüler filtrasyon hızının <15 mL/dk/1,73 m² olması son dönem böbrek yetmezliği olarak adlandırılır [14].

2.1.2. Kronik Böbrek Hastalığı Risk Faktörleri

Düşük doğum ağırlığı, obezite, hipertansiyon, diyabetes mellitus, ileri yaş, ırk (Afrika kökenli olmak), otoimmün hastalık, albuminüri, akut böbrek hasarı geçirme öyküsü, anormal idrar sedimenti, ailede böbrek hastalığı öyküsü, proteinüri ve üriner sistem yapısal anormallikleri KBH için risk faktörleridir [15].

Vericiler için ise transplantasyon esnasında ileri yaş, bazal glomerüler filtrasyon hızının düşük olması, erkek cinsiyet ve Afrika kökenli olmak KBH için risk faktörleridir [12, 13]

2.2. Renal Transplantasyon

Son dönem yetmezliğinin optimal tedavisi renal transplantasyondur. Başarılı bir böbrek nakli diyaliz tedavisine kıyasla yaşam kalitesini artırmakta ve mortalite riskini azaltmaktadır. Kadavradan, akraba ve akraba dışı canlıdan nakil yapılabilmektedir. Donörler genellikle arkadaş ve aile çevresinden olmaktadır.

Ülkemizde renal replasman tedavileri içinde en sık hemodiyaliz kullanılmakla birlikte renal transplantasyon sayısı gün geçtikçe artmaktadır. Sağlık Bakanlığı ve Türk Nefroloji Derneği 2017 yılı verilerine göre 3.342 hastaya böbrek nakli yapılmıştır . Vericilerin % 63'ü erkek, % 37'si kadın olup nakillerin % 79,3'ü canlı vericilerden yapılmıştır. Canlı vericiler içinde birinci derece akrabalar ilk sırada yer almaktadır, bunu sırasıyla eşler ve ikinci derece akrabalar izlemiştir.

Transplantasyon hastalarında primer etiyolojide hipertansiyon (%17.3), diabetes mellitus (%12.1) ve glomerülo nefrit (%11.7) önde gelen nedenlerdir. Hastaların %28.4'ünde primer etiyoloji bilinmemektedir. Birinci yılda ölüm oranlarına bakıldığında canlıdan nakilli hastalarda %1.55, kadavra nakilli hastalarda %8.37 oranında ölüm bildirilmiştir (Türk Nefroloji Derneği Türk Böbrek Kayıt Raporu 2017).

2.2.1. Vericinin Değerlendirilmesi

The Organ Procurement and Transplantation Network (OPTN)'ye göre böbrek nakli öncesinde vericiler değerlendirilirken mutlaka kan grubu tayini yapılmalı, medikal ve psikososyal açıdan değerlendirilmelidir [16].

Kan grubu ve cross match: Böbrek nakli verici değerlendirmesi alıcı ve vericinin kan grubu tayinleri ve crossmatch uyumu değerlendirilmesi ile başlamalıdır. Potansiyel verici ve alıcı arasındaki crossmatch uyumsuzluğu erken dönem allogreft yetmezliğine neden olabilir [17].

Rhesus (Rh) antijenleri böbrek dokusundaki hücre yüzeylerinde eksprese edilmemektedir, bu antijen sistemi allograft rejeksiyonunda majör role sahip değildir. Ancak kadavra donörlerin incelendiği bir yayında Rh antijen uyumsuzluğunun azalmış allogreft ömrü ile ilişkili olabileceği belirtilmiştir [18].

Medikal Değerlendirme: Sistemik hastalıklar, kanser öyküsü, allerjiler ve geçirilmiş enfeksiyon öyküsünü de içeren ayrıntılı medikal öyküsü alınmalıdır. Böbrek verici adayları renal ve kardiyovasküler hastalık için risk faktörleri ve geçirilmiş gut atağı açısından sorgulanmalıdır. Kadın verici adaylarına, gestasyonel hipertansiyon, preeklampsi ya da eklampsi gibi hipertansif olay öyküsü ve gebelik planlanlayıp planlamadığı sorulmalıdır [19].

Sosyal öyküde, meslek, sağlık sigortası, yaşam koşulları, sigara, alkol kullanımı, ilaç kötüye kullanımı, psikiyatrik hastalık, depresyon ve intihar girişimi olup olmadığı sorgulanmalıdır [19].

Fizik muayenede vital bulgular, sistemik muayeneler, boy-kilo ölçümü yapılmalı ve beden kitle indeksi hesaplanmalıdır [19].

Laboratuvar ve Görüntüleme:[19]

- Kan grubu ve subtip tayini, tam kan sayımı, protrombin zamanı veya international normalized ratio (INR); parsiyel tromboplastin zamanı, kan üre nitrojeni , serum kreatinin, açlık kan glukozu, elektrolitler, kalsiyum ve fosfor, albümin, transaminazlar, alkalen fosfataz, açlık lipid profili (total, yüksek dansiteli lipoprotein ve düşük dansiteli lipoprotein , total kolesterol ve trigliseridler)
- Tam idrar tetkiki, idrar kültürü
- Proteinüri ve albuminüri tayini
- İzotopik yöntemlerle glomerüler filtrasyon hızının hesaplanması veya 24 saatlik idrarda kreatinin klirensi ölçümü
- Glukoz tolerans testi veya glikozillenmiş hemoglobin (HbA1C) birinci derece akrabasında diyabet olan bireylerde ya da diyabet için yüksek riskli bireylerde istenmelidir (örneğin gestasyonel diyabet öyküsü). Bazı merkezlerde HbA1C tüm böbrek verici adaylarından istenmektedir.
- Ailesinde otozomal dominant böbrek hastalığı olan bireylerde, 40 yaşın altında ve toplamda ≥ 1 kist olması halinde (Ultrasonografi veya bilgisayarlı tomografide) veya 40 yaş ve üzerinde ise birden fazla kist var ise genotiplendirme yapılmalıdır (Mümkünse indeks vakaya da yapılmalıdır) [20].

- Böbrek taşı öyküsü olan ya da görüntüleme esnasında >3 mm böbrek taşı tespit edilen bireylerden mutlaka 24 saatlik idrarda kalsiyum, oksalat, ürik asit, sitrik asit, kreatinin ve sodyum ölçümü yapılmalıdır.
- Premenopozal, cerrahi sterilizasyon yapılmamış kişilerde human koryonik gonadotropin ölçümü ile gebelik ekartasyonu yapılmalıdır.
- Elektrokardiyogram ve akciğer grafisi
- Bilgisayarlı tomografi anjiyografi veya manyetik rezonans anjiyografi ile böbrekler boyut, kist, kitle, taş ve diğer yapısal defektler açısından değerlendirilmelidir.
- Sitomegalovirüs, Epstein-Barr virüs antikorları, Human İmmundeficiency Virüs antikorları ,hepatit B yüzey antijeni , hepatit B kor antijeni , hepatit C antikorları , VDRL/RPR (sifiliz için) bakılmalıdır.
- Mikobakteriyum tüberkülozis için artmış risk taşıyan hastalara ya da klinik şüphesi olan, endemik bölgelerde yaşayan hastalara purified protein derivative (PPD) testi ya da interferon-gamma release assay (IGRA) yapılmalıdır.
- Böbrek verici adayları yaş ve cinsiyete uygun olarak sağlıklı popülasyona benzer şekilde kanser açısından taranmalıdır.

Ayrıca Sahraaltı Afrika kökenli böbrek vericilerinde apolipoprotein-1 (APOL1) genotipi bakılabilir [19, 21].

Kontrendikasyonlar :[19]

- 18 yaşında altında olmak ve mantıklı karar verme yetisine sahip olmamak
- Kontrolsüz hipertansiyon veya end-organ hasarı gelişen hipertansiyon öyküsü
- Diabetes mellitus
- Aktif ya da yetersiz tedavi edilmiş kanser öyküsü
- Akut, tedavi edilmemiş enfeksiyon
- Vericinin nakil için zorlandığından yüksek oranda şüphelenilmesi
- Alıcı ve verici arasında illegal finansal alışverişten şüphelenilmesi

Rölatif kontrendikasyonlar:[19]

- AB0 veya HLA uyumsuzluğu olan alıcı-vericiler için tedavi planı çizilmemiş ve bilgilendirilmemiş olunması, biyolojik uyumsuz alıcı-vericiler çapraz nakil açısından bilgilendirilmelidir.
- Proteinüri ve/veya hematüri
- Renal fonksiyon bozukluğu
- Kronik aktif viral enfeksiyonlar (human T -lymphotrophic virus , Hepatit B virüsü ve Hepatit C virüsü)
- Malignite öyküsü, özellikle akciğer, meme, renal ya da ürolojik, gastrointestinal, hematolojik ya da melanom (Bulaş ya da rekürrens açısından düşük risk taşıyan ve tedavi edilmiş kanserli bireyler böbrek vericisi olabilir)

- Verici adayının gebe olması
- Kronik akciğer, karaciğer, otoimmün, nörolojik veya kardiyak hastalık
- Nefrokalsinozis, bilateral böbrek taşı ve ya rekürren nefrolitiazis
- İki Apolipoprotein 1 (APOL1) risk alleli taşıma (Renal risk) [22]
- Antikoagulan kullanılması
- Orak hücreli anemi öyküsü [23]
- Morbid obezite, çoğunlukla beden kitle indeksinin (BMI) >35 kg/m² olması
- Ailede renal kanser öyküsü
- Aktif alkol veya madde bağımlılığı
- Nakil için kararsız olmak
- Artmış diyabet riski

2.3. Unilateral Nefrektomi Sonrası Gelişen Renal Kompanzatuvar Hipertrofi

Renal kitlede azalma (örneğin nefron sayısında azalma) renal fonksiyonlarda azalmaya neden olmaktadır. Ancak nefrektomi sonrası kalan kontralateral böbrek, renal fonksiyon kaybını kısa süre sonra kompanze etmeye başlamaktadır [24].

Unilateral nefrektomi sonrası kompanzasyonda rol alan ve renal fonksiyonlarda artışa neden olan faktörler hakkındaki bilgiler sınırlıdır. Artmış

renal kan akımı ve glomerüler basınç artışının kontralateral böbrekte büyümeyi mekanik olarak artırdığı düşünülmektedir [24].

Kompanzatuvar hipertrofiye aracılık eden sinyaller, muhtemelen mezengiyal ve epitelyal bileşenler üzerinde etkili olan büyüme faktörleridir. Mekanizma tam olarak aydınlatılmış olmamasına rağmen, hücre döngüsündeki sinyal iletim yollarının rol aldığı düşünülmektedir. Nefrektomi sonrası 12.saatten itibaren DNA ve RNA sentezinde artış başladığı ve haftalarca devam ettiği düşünülmektedir[25].Yüksek proteinli diyet, aminoasitler, amonyum klorid, bazı endojen hormonlar ve insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) gibi faktörler renal kitlede artışı stimüle eden faktörlerdendir [26] .

Hayvan modellerinde IGF-1'in kompanzatuvar renal büyümenin regülatörlerinden biri olduğu gösterilse de insanlarda IGF-1 ile renal kompanzatuvar büyüme arasındaki korelasyonu gösteren çalışmalar sınırlıdır. Bir çalışmada IGF-1 ve insülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein-3 düzeyleri nefrektomi öncesi, nefrektomi sonrası üçüncü, altıncı ve on ikinci aylarda ölçülmüştür. Üçüncü ve altıncı aylarda nefrektomi öncesine göre anlamlı düzeyde artış görülmüş, on ikinci ayda bazal seviyesine dönmüştür. Ancak on ikinci ayda renal kompanzatuvar büyümenin devam ettiği gözlenmiştir. IGF-1'in renal kompanzatuvar büyüme için prediktif faktör olduğunu söyleyebilmek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır [25].

Birçok çalışmada kompanzatuvar hipertrofiyi göstermek için renal parankimal volüm ölçümü, takibi ve eş zamanlı GFR ölçümü yapılmıştır. Renal parankim volümü ile GFR düzeyi arasında korelasyon saptanmıştır [27-29].

Çalışmalarda renal volüm artışının yaş, cinsiyet ve ırktan bağımsız olarak en az on iki ay boyunca devam ettiği gösterilmiştir [24, 30]. Ancak renal volüm artışının büyük kısmı operasyon sonrası ilk 3- 6 ay içinde gerçekleşmektedir [16, 18]. Bazı çalışmalarda kreatinin klirensinin postoperatif dönemde birkaç hafta içinde preoperatif değerlere göre %70-75 artış gösterdiği [31] ve nakil sonrası onuncu yılda bile nakil öncesi değerlerin üzerinde seyrettiği gösterilmiştir [32-34]. Regazzoni ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada nefrektomi sonrası kreatinin klirensinde %34 civarında ani bir yükselme saptanmış, 2-6. aylar arasında pik yaptığı ve sonrasında platoya ulaştığı gözlenmiştir[35].

Serum kreatinin düzeyinin genellikle bazale göre %20 oranında yükseldiği ancak normal aralıkta izlendiğini belirten çalışmalar mevcuttur [36, 37].

Fare modellerinde, nefrektomiden 7 ila 28 gün sonra renal volümde artış başladığı saptanmıştır [38]. Histolojik analizlerde, hipertrofi primer olarak kortekste saptanmıştır. Proksimal tübüler hücrelerde hipertrofi, toplayıcı tübüler hücrelerde büyüme ve glomerüler mezengiyumda genişleme nefrektomi sonrası haftalar içinde ortaya çıkmaktadır [39].

Fare ve rat modellerinde kompanzatuvar proksimal tübül genişlemesinin hipertrofik olduğu ancak hiperplastik olmadığı, hücre siklusu bağımlı mekanizma ile indüklendiği gösterilmiştir. Farelerde siklin bağımlı kinaz 4/siklin D aktivitesi progresif olarak postoperatif 4-7. günler arası artmakta, siklin bağımlı kinaz 2/siklin E kinaz aktivitesi ise eş zamanlı olarak azalmaktadır. Ratlarda ise 4, 7 ve 10. günlerde siklin bağımlı kinaz 4/siklin D aktivitesinin artışı ve siklin bağımlı kinaz 2/siklin E aktivitesinin 2, 4 ve 7. günlerde artışının hipertrofi ile ilişkisi

gösterilmiştir. Roscovitin (Siklin bağımlı kinaz 2/siklin E kinaz inhibitörü) kullanımının proksimal tübül hipertrojisinden korumadığı gösterilmiştir [40].

2.4. Böbrek Vericilerinde Komplikasyonlar

Böbrek nakli son dönem böbrek yetmezliğinin optimal tedavisi olmakla birlikte alıcı ve vericiler için bazı komplikasyonları da beraberinde getirmektedir. Komplikasyonlar perioperatif ve uzun dönem komplikasyonlar olarak sınıflandırılabilir.

Hemoraji, şilöz kaçak, idrar yolu enfeksiyonu, pnömoni, pnömotoraks, yara yeri enfeksiyonu, pulmoner emboli, tromboz, ileus, kardiyak aritmiler, herni, barsak perforasyonu ve sepsisemi perioperatif dönemde görülen bazı komplikasyonlardır [41, 42].

2.4.1. Uzun Dönem Komplikasyonlar

Hipertansiyon: Düşük nefron sayısının hipertansiyon gelişiminde risk faktörlerinden biri olduğu hayvan deneylerinde, insan otopsi çalışmalarında gösterilmiştir [43]. Buna ek olarak deneysel çalışmalarda da düşük nefron sayısının tübüler sodyum taşıyıcıları ekspresyonunda değişime, vasküler reaktivitede değişime, nöroendokrin adaptasyona ve sempatik sistem aktivasyonuna yol açarak hipertansiyona neden olduğu gösterilmiştir [44]. Rat modellerinde nefrektomi sonrası nefron sayısında azalmanın artmış glomerüler filtrasyona neden olduğu, bu durumun da renin-anjiyotensin-aldosteron sistemini aktive ettiği gösterilmiştir [45].

Nefrektomi sonrası uzun dönem izlem yapılan 3.700 vericinin katıldığı bir çalışmada nefrektomiden ortalama 15.3 yıl sonra 1.126 (%30) donörde hipertansiyon geliştiği saptanmıştır. Hipertansiyon gelişen donörlerin çoğunda, ailede hipertansiyon öyküsü, sigara kullanımı öyküsü, yüksek beden kitle indeksi, yüksek kolesterol düzeyleri saptanmıştır. Hipertansiyon nakil sonrası 5, 10 ve 40. yıllarda sırasıyla %4, %10 ve %51 oranında görülmüştür [46].

Nefrektomi sonrası üç yıl boyunca izlem yapılan 182 donörün katıldığı prospektif bir çalışmada kontrol grubu ve donörler arasında 24 saatlik ortalama kan basınçları arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır [47]. Yapılan başka bir çalışmada donörler 25 yıl boyunca izlenmiş, sistolik kan basıncının nakil öncesine göre artmasına rağmen normal aralıkta seyrettiği ancak hipertansiyon insidansının genel popülasyon ile benzer olduğu saptanmıştır [48].

Son Dönem Böbrek Yetmezliği: İyi seçilmiş kontrol grubu (donör olabilme kriterlerini karşılayan sağlıklı bireyler) ile donörlerin yer aldığı çalışmalarda, donör nefrektominin son dönem böbrek yetmezliği (ESRD) geliştirme riskini artırdığı gözlenmiştir. Buna rağmen tüm popülasyon göz önünde bulundurulduğunda son dönem böbrek yetmezliği görülme riski düşüktür[49, 50]

Donör nefrektomi sırasında fonksiyonel renal kitlenin %50'sinin çıkarılmasına rağmen, kontralateral böbrekteki kompanzatuvar hipertrofi sayesinde 10 ila 14 gün arasında bazal GFR'nin yaklaşık % 70'ine ulaşılır [51] ve uzun dönem takipte bazal GFR'nin yaklaşık %75-85'ine ulaşılmaktadır [52, 53]. Prospektif Assessing Long-Term Outcomes in Living Kidney Donors (ALTOLD) çalışmasında 182 böbrek vericisinin (% 94.6 beyaz ırk) ve sağlıklı, donör olmayan

kontrol grubunun uzun dönem sonuçları değerlendirilmiştir. İoheksol klirensi ile ölçülen GFR, kontrol grubunda yılda 0.36 mL/dk azalırken, 6-36. aylar arasında donörlerde yılda 1.47mL / dk arttığı saptanmıştır [47]. Üç yılın sonrasındaki GFR değişim eğrisinin ortaya konulabilmesi için daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır. Çünkü genel popülasyonda GFR yaşla birlikte azalma eğilimindedir ve GFR'deki azalma paterni kişiden kişiye değişim göstermektedir [54].

Bir çalışmada 1.901 donör ile 32.621 sağlıklı birey karşılaştırılmış, kontrol grubuna kıyasla donörlerde son dönem böbrek yetmezliği gelişme riskinin daha fazla olduğu gösterilmiştir. Donörlerde ortalama 18.7 yıl sonra ESRD geliştiği gözlenmiştir [55].

Amerika'da yapılan bir çalışmada 96.217 donör ile The Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) çalışmasındaki 9.364 donör olmaya uygun sağlıklı birey son dönem böbrek yetmezliği gelişme riski açısından karşılaştırılmıştır. 99 donörde, nakilden ortalama 8.6 yıl sonra ESRD gelişmiştir. On beş yılda ESRD gelişimi için kümülatif insidans donörlerde her 10.000 kişide 30.8, kontrol grubunda her 10.000 kişide 3.9 olarak hesaplanmıştır. Hayat boyu ESRD gelişim riski donörlerde her 10.000 kişide 90 iken sağlıklı kontrol grubunda her 10.000'de 14 olarak saptanmıştır. Demografik olarak eşleşen, takipsiz genel popülasyonda ise ESRD riski en yüksek olup her 10.000'de 326 olarak belirtilmiştir[50].

Mortalite ve Kardiyovasküler Risk: Yapılan çalışmalarda perioperatif dönem dışında donör sağkalımı ile sağlıklı kontrol grubunun sağkalımı en az 10-18 yıllık

takip süresince benzer olarak değerlendirilmiştir [56, 57]. Ancak uzun dönem izlem verileri sınırlıdır [58].

Kanada’da yapılan bir çalışmada 2.028 donör ile 20.280 sağlıklı birey ölüm ve majör kardiyovasküler olay gelişim riski açısından karşılaştırılmıştır. Ortalama 7 yıllık izlem süresinde (maksimum 18 yıl) ölüm ya da kardiyovasküler olay riskinin donörlerde, kontrol grubuna göre daha düşük olduğu görülmüştür (yılda 2.8 vs. 4.1 her 1000 kişide). Ölüm ile sonuçlanmayan majör kardiyovasküler hastalık gelişme riski donörler ve kontrol grubunda benzer oranda görülmüştür [59].

Norveç’te yapılan bir çalışmada 1.901 donör ve 32.621 sağlıklı birey (Ortalama izlem süresi 15 yıl, maksimum izlem 25 yıl) kardiyovasküler hastalık riski ve tüm nedenlere bağlı ölüm riski açısından karşılaştırılmıştır. İlk 15 yıl boyunca mortalite eğrisi her iki grupta benzer saptanmıştır. Nakil sonrası 25. yılda ise tüm nedenlere bağlı ölüm donörlerin yaklaşık %18’inde, kontrol grubunun ise %13’ünde gerçekleşmiştir [55].

Metabolik Hastalıklar: Donörlerdeki GFR düşüşünün metabolik kemik hastalığı gelişimindeki rolü net değildir. Bir çalışmada donörlerde, kontrol grubundaki bireylere kıyasla serumda fibroblast büyüme faktörü 23 konsantrasyonlarının daha yüksek ve inorganik fosfat ekskresyonunun daha fazla olduğu gösterilmiştir [60].

Başka bir çalışmada nakil sonrası 6. ayda donörlerde, kontrol grubuna kıyasla parathormon düzeyinin daha yüksek, fosfor düzeyinin daha düşük olduğu görülmüştür. Aynı çalışmada donörlerde ürik asit ve homosistein seviyesi daha yüksek, yüksek dansiteli lipoprotein düzeyi daha düşük saptanmıştır [61]. Ancak

donörlerde kontrol grubuna kıyasla nontravmatik kırıklarda artış riski saptanmamıştır [62].

İleri yaş vericiler: Seçilmiş ileri yaş vericilerde nakil sonrası sonuçlar kabul edilebilir düzeydedir. 55 yaşın üzerindeki 3.368 vericinin incelendiği bir çalışmada kontrol grubu ile vericiler arasında tüm nedenlere bağlı mortalite, kardiyovasküler hastalık gelişiminde anlamlı bir farklılık saptanmamıştır [63]. 60 yaşın üzerindeki vericilerde nakil sonrası GFR'nin $<60 \text{ mL / dk/ } 1.73\text{m}^2$ olma olasılığı daha yüksek saptanmıştır [64, 65]. 60 yaş ve üzerindeki donörlerle 60 yaş altındaki donörler karşılaştırıldığında; 60 yaş ve üzeri donörlerde GFR düzeyi daha düşük saptanmış ancak GFR'deki maksimal azalma her iki grupta benzer seviyelerde izlenmiştir [65].

Bir başka çalışmada ESRD gelişimi için kümülatif insidans 18-39 yaş donörler için on binde 29, 40-49 yaş donörler için on binde 17, 50-59 yaş donörler için on binde 55, 60 yaş ve üzerinde donörler için on binde 70 olarak belirlenmiştir [50].

2.5. Renal Transplantasyonun Avantajları

Son dönem böbrek yetmezliği tedavisinde renal transplantasyon tedavisi önemli bir seçenek olup renal transplantasyon sayısı gün geçtikçe artmaktadır. Renal transplantasyon ile hastaların yaşam kalitesi artmakta, yaşam süresi uzamakta, mortalite, kardiyovasküler nedenleri bağlı mortalite ve serebrovasküler hastalık gelişme insidansı azalmaktadır. Uzun dönemde diğer renal replasman tedavilerine oranla maliyet etkin bir tedavi seçeneğidir [66].

Böbrek yetmezliği ve kardiyovasküler hastalık arasındaki ilişki hipertansiyon, lipit anormallikleri ve sigara kullanımı gibi her iki hastalık için de predispozan faktörlerin varlığıyla açıklanabilir [67]. Diğer yandan, birçok çalışma renal fonksiyonlardaki hafif düzeyde azalmanın bile kardiyovasküler hastalığın gelişimine ve progresyonuna neden olabileceğini göstermektedir [68-70]. Bir çalışmada alıcılar ile diyalize giren ve nakil için bekleme listesinde olan hastalar kardiyovasküler nedeni ölüm sıklığı açısından karşılaştırılmış olup, postoperatif 3. aydan sonra alıcılarda kardiyovasküler ölümlerin bekleme listesinde olan hastalara göre anlamlı şekilde azaldığı gözlenmiştir. Ancak renal transplantasyon yapılan ve sonrasında greft kaybı gelişen kişilerde kardiyovasküler nedeni mortalite, nakil için bekleyen hastalardan daha yüksek saptanmıştır [71].

Wolfe ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada renal transplant alıcıları ve transplant için bekleme listesinde olan hastalar mortalite açısından karşılaştırılmıştır. Nakil sonrası 2. haftada alıcılarda mortalite riski diğer gruptan 2.8 kat fazla bulunmuş, ölüm oranındaki yükseklik nakil sonrası 106. güne kadar devam etmiştir. Alıcılarda uzun dönem mortalite riski, transplantasyon için bekleyen bireylerin mortalite riskinden %68 daha az bulunmuştur. Beklenen yaşam süresinin ise nakil yapılan grupta (Yaşlı ve diyabetik alıcılar dahil) 11 yıl daha uzun olduğu görölmüştür [72].

Transplantasyonun serebrovasküler olay geçirme riskini azalttığı da saptanmıştır. Lentine ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada renal transplantasyon yapılmış bireyler ve transplantasyon listesinde bekleyen bireyler serebrovasküler olay geçirme riski açısından karşılaştırılmıştır.

Serebrovasküler olay için 3. yıl insidansı alıcılarda %6.8, nakil listesinde bekleyen kişilerde %11.8, greft kaybı gelişen alıcılarda ise %11.2 oranında saptanmıştır [73].

2.6. Transforming Growth Faktör Beta

Transforming Growth Faktör-Beta (TGF- β), çeşitli hücre tiplerinin hücre proliferasyonu, farklılaşması, apoptozu, adezyonu ve migrasyonunu modüle eden ve hücre dışı matriks proteinlerinin (ECM) üretimini indükleyen çok fonksiyonlu bir düzenleyicidir [74].

Transforming Growth Faktör-Beta alt ailesinin (TGF- β 1, TGF- β 2, TGF- β 3) memelilerde üç izoformu, farklı sistemlerde niteliksel olarak benzer aktivitelere sahiptir ve farklı kromozomlardan orijin almaktadır (sırasıyla 19q13, 1q41 ve 14q24)[75]. Transforming Growth Faktör-Beta , tip I ve tip II (T β R-I ve T β R-II) reseptörler olarak adlandırılan, serin / treonin kinaz içeren reseptör komplekslerine bağlanarak hücre içi sinyalleşmeyi başlatır[76]. Bu reseptörlerin her ikisi de, sistein rezidülerinden zengin N-glikozile edilmiş ekstrasellüler domain, bir transmembran domain ve intrasellüler serin / treonin kinaz domainden oluşmaktadır. Tip II reseptör kinaz, yapısal olarak aktif bir kinazdır, oysa tip I reseptör kinaz, tip II reseptör kinaz tarafından aktive edilmelidir. Çoğu hücrede TGF- β ilk ve direkt olarak T β R-II'ye bağlanır [74]. Bağlı TGF- β daha sonra komplekse dahil edilen ve reseptör II tarafından fosforile olan T β R-I tarafından tanınır.

Herhangi bir intrinsik enzim aktivitesi olmayan bir reseptör-ilişkili protein olan tip III reseptörü (örn. Betaglikan ve endoglin), TGF'nin bağlanması / sunulması için ve TGF- β sinyalizasyonunun bir regülatörü olarak ko-reseptör olarak görev yapar[77].

Transforming Growth Faktör- β , tip I ve tip II (T β R-I ve T β R-II) reseptörler olarak adlandırılan, serin / treonin kinaz içeren reseptör komplekslerine bağlanarak hücre içi sinyalleşmeyi başlatır [76].

TGF- β sinyalleşmesinin hücre içi mediyatörleri Smads olarak adlandırılır. Üç Smads sınıfı tanımlanmıştır. Reseptörle düzenlenmiş Smadlar (R-Smads) (örneğin Smad1, Smad2, Smad3, Smad5 ve Smad8) doğrudan fosforillenir ve T β R-I ile aktive edilirler ve ortak mediatör Smadlar (örneğin Smad4) olarak adlandırılan ikinci sınıf Smadlar ile hetero-oligomerik kompleksler oluştururlar. İnhibitör Smadlar, üçüncü sınıf Smadlar olup (örn. Smad6 ve Smad7), reseptörle düzenlenmiş Smadların aktivitesini, aktive edilmiş T β R-I ile fiziksel etkileşime girerek antagonize eder ve fosforilasyonunu önler [78].

Smad aracılı transkripsiyona ek olarak TGF- β ; Ras, Raf, Erk, JNK ve p38 gibi MAPK (Mitojen tarafından aktive edilmiş protein kinaz) yolağı da dahil olmak üzere diğer sinyal iletim kaskadlarını doğrudan aktive edebilir.

2.6.1. Böbrek Hastalıkları ve TGF –Beta

Transforming Growth Faktör- β 'nin fizyolojik düzeyleri normal gelişim, doku onarımı için gereklidir. Profibrotik olmasının yanı sıra glomeruler hücrelerde

mitozu inhibisyonu ve sitokin yanıtı inhibisyonu yaratarak, infiltratif hücre toplanmasını ve fonksiyonlarını suprese ederek anti-enflamatuvar etki gösterir.

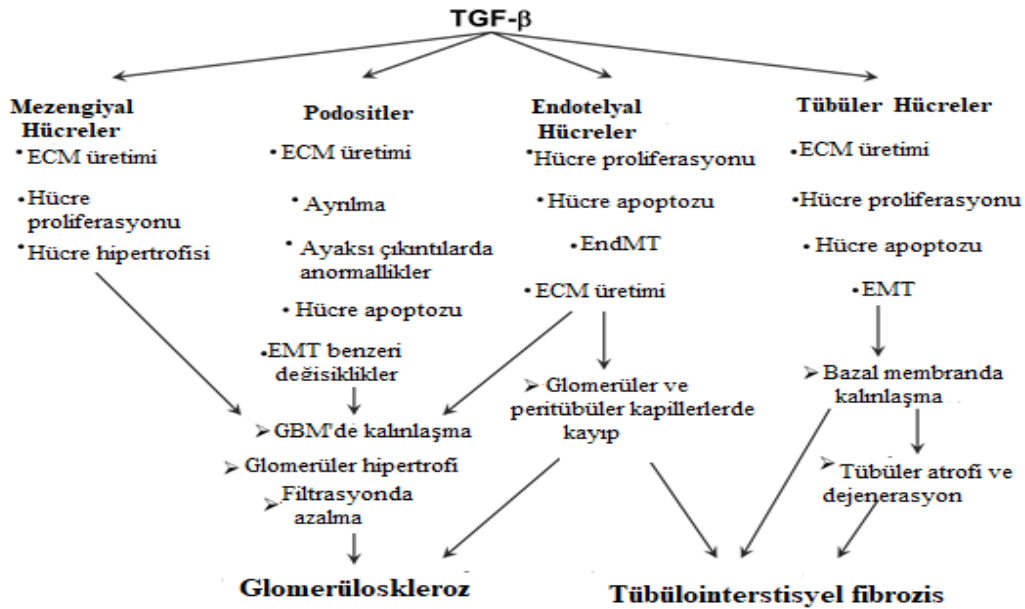
Fokal ve segmental glomerüloskleroz, İmmunglobülin A nefropatisi, kresenterik glomerülonefrit, lupus nefriti ve diyabetik nefropati gibi glomerüler hastalıkların patolojisinde TGF - β glomerüloskleroza katkıda bulunan önemli bir molekül olarak kabul edilmektedir [9]. Primer olarak aşırı ECM birikimi ile karakterize edilen bu hastalıklarda, glomerüllerdeki ve tübülointerstisyumdaki üç TGF- β izoformunun yanı sıra TGF- β reseptörlerinin anlamlı şekilde artmış ekspresyonu gösterilmiştir [77] [79, 80]. Transforming Growth Faktör Beta'nın glomerüler hastalıklardaki etkilerinin, tek tek TGF- β izoformları arasındaki etkileşimin sonucu olabileceği öne sürülse de, ekstrasellüler matriks birikiminde özellikle TGF- β 1'in etkili olduğu düşünülmektedir, TGF- β 2 ve TGF- β 3'ün etkileri net değildir. Örneğin, glomerüler disfonksiyona bağlı proteinürisi olan hastalarda idrar TGF- β 1 atılımı, sağlıklı kişiler ve proteinürisi olmayan glomerüler hastalığı olan hastalarla karşılaştırıldığında artmış bulunmaktadır.

İmmünsüpresif tedavi alan, proteinürisinde azalma olan hastalarda idrarda TGF- β 1 atılımında da azalma izlenmiştir [81]. Transforming Growth Faktör Beta mezengiyal hücreler, podositler, endotelial hücreler ve tübüler hücrelere etkiyerek glomerüloskleroza ve tübülointerstisyel fibrozise neden olmaktadır.

Transforming Growth Faktör-Beta ve Mezengiyal Hücreler: İnterkapiller boşlukta yer alan mezengiyal hücreler (MC), yapısal destek ve glomerüler kapiller akışın ve ultrafiltrasyon yüzeyinin modüle edilmesini sağlayarak glomerüler filtrasyon hızını düzenlerler [82]. Mezengiyal matriks birikiminin yanı sıra MC

proliferasyonu ve hipertrofisi sonucu mezengiyal kompartman büyüklüğündeki artış glomerülosklerozun temel taşıdır (Şekil 1).

Transforming Growth Faktör-Beta , MC'leri tip I, III ve IV kollajen, laminin, fibronektin ve heparan sülfat proteoglikanlarını üretmeye teşvik ederek ve aynı zamanda matriks degradasyonunu inhibe ederek glomerüler ECM birikimine önemli derecede katkıda bulunur [82, 83].



Şekil 1. TGF- β 'nin glomerüloskleroz ve tübülointerstisyel fibrozisteki rolü

EndMT: Endotelial-mezenkimal geçiş. EMT:epitelyal-mezenkimal geçiş [84]

Transforming Growth Faktör Beta, renal hücrelerde ekstrasellüler hücre üretimini artırarak bazal membranı uyarır. Hipertrofi, podosit anormallikleri ve apoptozun indüksiyonu; azalmış glomerüler filtrasyona, glomerüler ve interstisyel kapillerin kaybına ve kalıcı renal fonksiyon bozukluğuna neden olur.

Transforming Growth Faktör-Beta ve Podosit Patolojileri: Podositler, glomerüler bazal membranın (GBM) yapısal bütünlüğünü korur ve tip IV kollajen, laminin, fibronektin, agrin ve heparan sülfat proteoglikan gibi GBM'nin bileşenlerinin çoğunu sentezler [83]. Podositler ayrıca matriks remodellingi için önemli enzimler olan metalloproteinazları sentezler. İnsan ve hayvan modellerinde podositlerin kaybının glomerüloskleroza neden olduğu gösterilmiştir. Bozulmuş hücre adezyonuna bağlı olarak, podositlerin GBM'den mekanik olarak ayrılması ve üriner sistemden kaybı potansiyel mekanizma olarak kabul edilmektedir [84].

Rat modellerinde ve podosit kültürlerinde, TGF- β 1'in α 3 β 1-integrin ekspresyonunu önemli ölçüde baskıladığı gösterilmiştir [85]. Glomerüloskleroza podosit kaybını açıklayabilen bir diğer mekanizma, podosit apoptozudur. Podositlerde artmış TGF- β 1 ekspresyonu ve TGF- β 1 aktivitesi, podosit apoptozunu indükler (Şekil 1) [86, 87].

Transforming Growth Faktör - β 1 transgenik farelerinin hasarlı podositlerinde, Smad7 ekspresyonunun güçlü bir şekilde indüklendiği gösterilmiştir [86]. Ayrıca, podositlerin TGF- β aracılı apoptozisi p38 MAPK ve kaspaz-3'e bağılıken, artmış Smad7 ekspresyonunun bağımsız olarak hücre survival faktör olan Nükleer Faktör kappa Beta'nın transkripsiyonel aktivasyonunu bloke ederek apoptozise neden olduğu gösterilmiştir. Bu durum Smad7'nin podositlerde TGF- β kaynaklı apoptozisin amplifikatörü olduğunu desteklemektedir [86].

Transforming Growth Faktör-Beta ve Endotelyal Hücreler: Transforming Growth Faktör-Beta, başta glomerüler hipertrofi ile sonuçlanan hücre

proliferasyonu dahil olmak üzere birçok endotel fonksiyonunu düzenler, aynı zamanda mikrovasküler endotelial hücrelerde apoptozun indüksiyonunu da düzenler. Ayrıca endotelial hücrelerin, farklı fare modellerinde endotelial-mezenkimal geçiş (EndMT) olarak adlandırılan bir mekanizma yoluyla glomerüler fibroblastların sayısını artırarak böbrek fibrozisinde rol aldığı gösterilmiştir [88].

Fare deneylerinde renal fibrozisli farelerin fibroblastlarının % 30-50'sinde, endotelial markır CD31 ile eşzamanlı olarak Fibroblast Spesifik Protein-1 ve a-düz kas aktin (α -SMA) gibi markırları eksprese ettiği gösterilmiştir [88]. Renal fibrozis gelişiminde α -SMA-pozitif miyofibroblastlar rol oynamaktadır [89].

Transforming Growth Faktör-Beta ve Tübüler Hücreler: Çeşitli deneysel modellerde ve insanlardaki ilerleyici renal hastalıklarda (örneğin diyabetik nefropati), TGF- β 1 ekspresyonu, tübüler atrofiye neden olan apoptotik tübüler epitelyal hücrelerle ilişkilendirilmiştir (Şekil 1) [84].

Tersine, TGF- β 1'i inhibe etmek için anti-TGF- β 1 antikorları kullanan deneylerde, tübüler apoptoz ve tübüler atrofinin azaldığı gösterilmiştir.

Ek olarak, G1 fazında hücre döngüsünün durması ile karakterize olan tübüloepitelyal hipertrofi; tübüler atrofi ve interstisyel fibrozise yol açan irreversibl değişikliklerin bir öncüsüdür (Şekil 1). İnterstisyel fibrozisin yanı sıra tübüler atrofi ya da tübül kaybı da podositler ve endotelial hücrelere benzer şekilde, proksimal tübüler epitel hücrelerinin (myo) fibroblastlara transdiferansiye olduğu EMT (endotelial-mezenşimal geçiş) mekanizması ile ortaya çıkabilir [82, 84].

Transforming Growth Faktör-Beta ve Renal Fibrozis: Glomerüloskleroz, tübülointerstisyel fibrozis, inflamatuvar mediatörlerin infiltrasyonu ve α -SMA-pozitif miyofibroblastların aktivasyonunun progresif renal hasara neden olduğu gösterilmiştir [89]. Bu fibrotik değişikliklerden, ilerleyici tübülointerstisyel fibrozis ve tübüler atrofi, kronik böbrek yetmezliğine yol açan tüm böbrek hastalıklarının nihai ortak yoludur [89, 90].

Tübülointerstisyel fibrozisin en çarpıcı özelliği, özellikle kollajen lifler olmak üzere ECM'nin aşırı birikimidir. Fibrotik böbreklerdeki genişlemiş interstisyel alan baskın olarak kollajen tip I ve III ve fibronektinden oluşan fibriler materyal ile infiltridir [90]. Tübülointerstisyel fibrozisin patofizyolojisi dört faza ayrılır [91]. İlk fazda tübüler, perivasküler ve mononükleer hücreler aktive olur, interstisyumda sayıca artarlar ve proinflamatuvar moleküllerin salınımına neden olurlar.

İkinci faz TGF- β 1, bağ dokusu büyüme faktörü, Anjiyotensin II ve Platelet Derive Büyüme Faktörü gibi profibrotik faktörlerin üretilmesi ile karakterizedir. Üçüncü fazda, ECM üretimi artar ve matriks degradasyonu azalır. Dördüncü fazda intakt nefron sayısı giderek azalarak renal fonksiyonlarda progresif bozulmaya neden olur [91].

Normal renal interstisyumda proksimal hücreler baskın hücre tipi olup bunun yanında az sayıda interstisyel fibroblastlar bulunmaktadır. Bu interstisyel fibroblastlar proksimal tübüler bazal membrana (TBM) yakın bir şekilde yerleşim gösterirler, hasarlı dokularda birikirler [92] ve artmış ECM'nin ana kaynağını oluştururlar [93]. İnterstisyel fibroblastların yaklaşık %36'sının EMT nedeni ile

hasarlanan tübüler hücrelerden kaynaklandığını gösteren çalışmalar mevcuttur [94, 95].

Epitelyal-Mezenşimal dönüşüm dört aşamada gerçekleşmektedir: (i) E-kadherin ve Zonula Okludens (ZO-1) gibi epitelyal hücre adezyon moleküllerinin kaybı, (ii) de novo α -SMA ekspresyonu ve aktin reorganizasyonu, (iii) TBM (tübüler bazal membran)'nin bozulması ve (iv) artmış hücre migrasyonu ve interstisyumun invazyonudur [89, 96]. Diyabetik nefropati, membranöz nefropati, İmmunglobulin A glomerülopatisi , primer Fokal ve Segmental Glomerüloskleroz ve Lupus nefriti de dahil olmak üzere çeşitli böbrek hastalıklarında yapılan renal biyopsilerde tübüler epitel hücrelerinde EMT benzeri değişiklikler gözlenmiştir [97].

Transforming Growth Faktör- β 1 , kronik böbrek hastalığı seyrinde güçlü bir fibrozis indükleyicisi olarak kabul edilmektedir [82] ve tübüler EMT'deki dört önemli mekanizmada rol oynamaktadır: (i) TGF- β 1, E-kadherin ve ZO-1'in ekspresyonunu downregüle eder ve in vitro olarak E-kadherin'in matriks metalloproteinazlar (MMP'ler) ile proteolitik olarak parçalanmasını indükler ; (ii) proksimal tübüler epitelyal hücre kültürlerinde TGF- β 1'e yanıt olarak alfa -SMA'nın de novo ekspresyonu gözlenir ve (iii) TGF- β 1, intakt tübüler bazal membran yapısını bozan MMP2 ve MMP9 gibi proteazları indükler , (iv) EMT'ye uğrayan hücrelerin interstisyuma geçişine izin verir [98, 99].

İn vitro çalışmalara ek olarak klinik çalışmalarda da TGF- β 1 ile renal fibrozis arasındaki ilişki gösterilmiştir. Canossi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 86

böbrek alıcısı ve 70 donör incelenmiş TGF- β 1 polimorfizmi ile kronik rejeksiyon riskinde artış gözlenmiştir [9].

Sharma ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada intragraft TGF- β 1 mRNA ekspresyon düzeyleri değerlendirilmiş, ekspresyon artışı ile intersitisyel fibrozis ve kronik allograft nefropati arasında anlamlı korelasyon saptanmıştır [10].



3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hasta Gruplarının Oluşturulması

Çalışma kapsamına Gazi Üniversitesi Hastanesi Transplantasyon Merkezi'nde takipli böbrek alıcılarının Ocak 1999 ve Mayıs 2018 tarihleri arasında donör nefrektomi yapılan vericileri dahil edilmiştir. Kontrol grubu olarak İç Hastalıkları Genel Polikliniği'ne rutin kontrol için başvuran, bilinen sistematik hastalığı olmayan, vericiler ile demografik özellikleri benzer kişiler seçilmiştir.

Çalışmaya başlamadan önce Gazi Üniversitesi Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır. Tüm hastalara çalışmanın ayrıntıları anlatılmış, yazılı aydınlatılmış onam formu imzalatılmıştır.

Altı aydan daha kısa süre içinde donör nefrektomi yapılan ve aydınlatılmış onam formunu imzalamayan kişiler verici grubuna alınmamıştır. Kontrol grubu için ise bilinen sistemik hastalığı olan (Diyabet, kronik böbrek hastalığı, hipertansiyon, kardiyovasküler hastalık gibi renal fonksiyonları etkileyebilecek hastalıklar) ve aydınlatılmış onam formunu imzalamayan bireyler çalışmaya dahil edilmemiştir.

Çalışmaya 72 verici ve vericilerle benzer demografik özelliklere sahip 100 sağlıklı gönüllü alınmıştır.

Çalışmaya dahil edilen hastaların yaş, boy, vücut ağırlığı değerleri, transplantasyon yılı, transplantasyondan sonra geçen süre, alıcıların ismi ve yakınlığı kaydedilmiştir.

3.2. Laboratuvar Ölçümleri

Vericilerden ve sağlıklı gönüllülerden rutin kontrol için geldikleri gün, tetkikleri için kan alındığı esnada Etilenediaminetetraasetik asitli (EDTA) tüpe kan örneği alınmıştır. Örnekler daha sonra DNA izolasyonu yapılmak üzere -80° C’de doku laboratuvarında saklanmıştır.

DNA İzolasyonu: Magnetik boncuk yöntemi kullanan otomatize bir sistem ile Zinexts – MagPurix ZP02001 kiti kullanılarak DNA izolasyonu gerçekleştirilmiştir.

Primer Tasarımı: Çalışılacak 2 polimorfizm birbirine çok yakın olduğu için bir çift PCR (Polimeraz Chain Reaction) primeri tasarlanmıştır. Primerler kullanılarak PCR sonucunda elde edilecek ampliconların, indeksleme PCR’ı sayesinde direkt olarak dizilenebilmesi için primerlerin 5’ uçlarına uygun diziler eklenmiştir. Kullanılan primerler şöyledir:

TGFB1_SNP1-2_F TCGTCGGCAGCGTCAGATGTGTATAAGAGACAGACACCAGCCCTGTCGCGCTCTC
TGFB1_SNP1-2_R GTCTCGTGGGCTCGGAGATGTGTATAAGAGACAGACCAGCTCCATGTCGATAGTCTTGC

PCR: Çalışılacak polimorfizm bölgelerinin PCR ile amplifikasyonu, yeni nesil sekanslamaya uygun olarak tasarlanan primerler kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

PCR koşulları şu şekildedir:

İçerik	Reaksiyon Başına Miktar (µl)
dH ₂ O	15
5x Tampon (Thermo Inc.)	5
dNTP karışımı, her biri 10mM	0,5
İleri Primer (5 µM)	1
Geri Primer (5 µM)	1
PhireII HS DNA Polimeraz (Thermo Inc.)	0,5
Kalıp DNA (20-50 ng/µl)	2
Toplam	25

Reaksiyon sonuçları % 2 lik agaroz jel elektroforezi ile görüntülenmiştir.

Yeni nesil sekanslama için indeksleme PCR'ı oluşturma: Her bir örnek için farklı bir set primer çifti kullanılarak örnekler hem indekslenmiş hem de yeni nesil sekanslamaya uygun hale getirilmiştir. Bu aşamada kalıp olarak ilk PCR da elde edilen ürünlerin karışımı kullanılmıştır. PCR koşulları şu şekildedir:

İçerik	Reaksiyon Başına Miktar (µl)
dH ₂ O	17
5x Tampon (Bioline Inc.)	5
İleri Primer (5 µM)	1
Geri Primer (5 µM)	1
MyTaq DNA Polimeraz (Bioline Inc.)	0,5
Kalıp DNA (PCR ürünü)	0,5
Toplam	25

Reaksiyon sonuçları % 2 lik agaroz jel elektroforezi ile görüntülenmiştir.

PCR havuzu oluşturma: Her bir örnek için elde edilen PCR ürünleri, reaksiyon verimliliği göz önünde bulundurularak, her bir örneğin yaklaşık eşit oranda temsil edileceği şekilde karıştırılmıştır.

Saflaştırma: Oluşturulan PCR havuzu, uygun bir metot ile MN – NucleoFast 96 kiti kullanılarak saflaştırılmıştır.

Ölçüm: Saflaştırılan PCR havuzu spektrofotometre yardımı ile ölçülmüştür. Nanodrop – ND1000 kullanılarak ölçüm yapılmıştır.

Yeni nesil sekans: İllumina firmasının Miseq cihazı kullanılarak gerçekleştirilmiştir. İndeksleme PCR'ı yapıldığı için ayrıca örnek hazırlama kiti kullanılmamıştır; ölçülen saflaştırılmış ürün uygun bir şekilde seyreltilerek direkt olarak yüklenmiştir. Kullanılan sekanslama kiti: v2 300cydir.

Veri analizi: İllumina firmasının Miseq Reporter yazılımı ve Broad Institute tarafından geliştirilen IGV 2.3 yazılımı kullanılarak, örneklerin analizi yapılmıştır.

Rutin tetkikler esnasında bakılan kreatinin, sodyum, potasyum, ürik asit, protein, albümin, hemogram değerleri kaydedilmiştir. Proteinüri, spot idrar protein ve kreatinin değerleri kullanılarak mg/gün cinsinden hesaplanmıştır.

Glomerüler filtrasyon hızı, Modification of Diet in Renal Diseases Study (MDRD) formülü kullanılarak hesaplanmıştır.

$MDRD = GFR (mL/dk/1.73 m^2) = 175 \times (\text{serum kreatinin})^{-1.154} \times (\text{yaş})^{-0.203} \times (0.762 \text{ kadın ise}) \times (1.212 \text{ Afrikalı-Amerikalı ise}).$

3.3 İstatiksel Yöntemler

Verilerin dağılımının normalliği Kolmogorov Smirnov testi ile homojenitesi one way anova homojenite testi ile değerlendirilmiştir. Normal ve homojen dağılımı olan verilen tablolarda ortalama±standart deviasyon ile gösterilirken homojen olmayan veya normal dağılmayan veriler ortanca (minimum-maksimum) ile gösterilmiştir. Kategorik veriler yüzde ile tablolarda gösterilmiştir. Kategorik

verileri karşılaştırılmasında ki-kare testi kullanılmıştır. Student-T test veya Mann-Whitney U testi verilerin dağılımına göre grupları karşılaştırmak için kullanılmıştır. Spearman korelasyon testi katılımcıların laboratuvar değerleri ve kodon 10/25 arasındaki ilişkiyi göstermek için kullanılmıştır. Cox regresyon tahmini risk analizi gen polimorfizmlerinin glomerüler filtrasyon hızı üzerine etkisini değerlendirmek için kullanılmıştır. Kaplan -Meier yaşam analizi de kodon 10 ve kodon 25'in mutant formlarının takip süresince GFR üzerine etkisini değerlendirmek için kullanılmıştır. P değerinin 0.05'den küçük olması istatistiksel anlamlılık olarak kabul edilmiştir. Analizler ‘‘Statistical Package for the Social Science 20.0.0’’ (SPSS version 20.0.0, IBM) yazılımı ile yapılmıştır.

4. BULGULAR

Toplamda 72 verici, 100 sağlıklı gönüllü çalışmaya dahil edildi. Tüm katılımcılar, vericiler ve kontrol grubunun demografik ve klinik özellikleri Tablo 1’de özetlenmiştir. Katılımcıların 122’si kadın (%71), 50’si erkek (%29) bireylerden oluşuyordu. Tüm katılımcıların ortalama yaşı 48,3 (\pm 11,7) idi. Transplantasyon anındaki ortalama yaş 44,3 (\pm 10,3) olarak hesaplandı. Transplantasyon sonrası median izlem süresi 50 ay, minimum izlem süresi 6 ay, maksimum izlem süresi 237 ay idi. Ortalama BMI: 27,9 (\pm 3,8) olarak saptandı. Preoperatif ortalama kreatinin değeri 0,68 (\pm 0,14) mg/dL idi. Preoperatif eGFR değeri ortalama 109 (\pm 18,7) mL/dk/1,73m² olarak saptandı. Nakil sonrası vericilerin ve rutin kontrol esnasında sağlıklı gönüllülerin ortalama kreatinin değeri 0,82 (\pm 0,27) mg/dL olarak saptandı. Median proteinüri 76 mg/gün, minimum 31 mg/gün, maksimum ise 1697 mg/gün olarak saptandı. Ortalama hemoglobin değeri 13,7(\pm 1,6) g/dL, ortalama platelet değeri 269 (\pm 67) x 10⁹ /L idi.

Kontrol grubu ve vericiler karşılaştırıldığında; her iki grupta yaş ortalaması benzer olup kontrol grubunda 47 (\pm 11), vericilerde ise 50(\pm 12) dir (p : 0,06). Kontrol grubunun 69’u kadın (%69), 31’i erkeklerden (%31) oluşuyordu. Verici grubunun ise 53’ü kadın (% 73,6), 19’u erkek (%26,4) idi. Kontrol grubunda kreatinin değeri ortalama 0,72 (\pm 0,25) mg/dL, vericilerde ise 0,96 (\pm 0,25) mg/dL olarak saptanmış olup kreatinin değerleri arasındaki fark anlamlıdır (p: <0.001). Ortalama eGFR kontrol grubunda 107 (\pm 0,22) mL/ dk/1.73 m², vericilerde ise (nakil sonrası kontrol esnasında) 76 (\pm 20) mL/ dk/1.73 m² olarak saptanmıştır.

Kontrol grubu ile vericilerin (postoperatif) glomerüler filtrasyon hızları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p : <0,001). Kontrol grubunda median proteinüri 70 mg/gün, minimum 38 mg/gün, maksimum proteinüri ise 1517 mg/gün idi. Vericilerde ise median proteinüri miktarı 91 mg/gün, minimum proteinüri 46 mg/gün, maksimum proteinüri 1697 mg/gün olarak saptanmıştır. Her iki grubun proteinüri miktarı karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmamıştır (p: 0.2). Her iki grubun sodyum, potasyum, hemoglobin ve platelet değerleri benzer olup p değerleri sırasıyla 0,5;0,1;0,3 ve 0,8 olarak hesaplanmıştır. Her iki grubun beden kitle indeksleri benzer olup p değeri 0,3 olarak saptanmıştır.

Tablo 1. Katılımcıların demografik ve klinik özellikleri

	Toplam Katılımcı (n=172)	Kontrol (n=100)	Verici (n=72)	P değeri
Yaş	48±11	47±11	50±12	0.06
Tx anında yaş	44±10	-	44±10	
Tx sonrası süre (ay)	50(6-237)	-	50(6-237)	
Cinsiyet				
K:	122(%71)	69(%69)	53(%73,6)	
E:	50(%29)	31(%31)	19(%26,4)	
BMI	27,9±3,8	28,2±3	27,6±4,5	0,3
Preopkreatinin(mg/dl)	0,69±0,15	-	0,69±0,15	
Preop eGFR (ml/min/1.73m)²	109±19	-	109±19	
Kreatinin (mg/dL)	0,82±0,2	0,72±0,2	0,96±0,2	<0.001
eGFR (ml/min/1.73m)²	94±26	107±22	76±20	<0.001
Protein (g/dL)	7,8±0,7	8,1±0,6	7,5±0,5	0,55
Albümin (g/dL)	4,3±0,2	4,4±0,3	4,3±0,3	0,18
Sodyum (mEq/L)	140±1,9	140±2	140±2	0,55
Potasyum (mEq/L)	4,3±0,3	4,3±0,3	4,4±0,4	0,19
Ürik asit (mg/dL)	5,4±1,3	5,3±0,7	5,7±1,4	0,37
Proteinüri(mg/gün)	76(31-1697)	70(31-1517)	91(46-1697)	0,22
Hemoglobin(g/dL)	13,7±1,6	13,9±1,7	13,6±1,6	0,33
Platelet (x 10⁹ /L)	269±67	270±67	268±66	0,84

Tablo 2. Kodon 10'daki genotiplere göre vericilerin karşılaştırılması

TGF β1 KODON 10				
VERİCİLER				
	T/T	T/C	C/C	P değeri
Yaş(ortalama)	48 ±12	57±9	49±13	0,057
Cinsiyet				
K:	24(%70,6)	14(%77,8)	15(%75)	
E:	10 (%29,4)	4(%22,2)	5(%25)	
Transplantasyon anında yaş	42 ± 10	51±7	43±11	0,008
Transplantasyon sonrası süre (Ay)	53 (12-237)	53 (6-236)	44 (6-233)	0,45
BMI	27,4 ± 4	28 ± 4,2	27 ± 5,6	0,4
Preop kreatinin (mg/ dL)	0,69 ± 0,16	0,65 ± 0,09	0,72 ± 0,17	0,6
Preop eGFR (mL/dk/m2)	107 ± 21	112 ± 11	110 ± 21	0,6
Postop kreatinin (mg/ dL)	0,93± 0,23	0,95± 0,21	1,03 ± 0,31	0,4
Postop eGFR (mL/dk/m2)	81 ± 21	73 ± 16	72 ± 21	0,1
Sodyum(mEq/L)	141 ± 2	140 ± 2	139 ± 3	0,9
Potasyum(mEq/L)	4,4 ± 0,3	4,5 ± 0,6	4,4 ± 0,4	0,5
Proteinüri (mg/gün)	86 (48-1697)	98 (46-201)	104 (52-208)	0,4

Vericilerde 34 kişi kodon 10'da T/T, 18 kişi T/C, 20 kişi C/C genotipindeydi. Kodon 10 için genotipler üç gruba ayrılmış vericilerin dağılımı ve özellikleri Tablo 2'de özetlenmiştir. T/T genotipi taşıyanların 24'ü kadın (%70,6) ,10'u erkek (%29,4) ; T/C genotipi taşıyanların 14'ü kadın (%78,8), 4'ü erkek (%22,2); C/C genotipi taşıyanların ise15'i kadın (%75), 5'i erkek (%25) olarak gözlemlenmiştir.

Kodon 10'da T/T genotipi taşıyan kişilerin yaş ortalaması 48 (± 12), T/C genotipinde yaş ortalaması 57(± 9) ve C/C genotipinde yaş ortalaması 49 (± 13) olup p değeri 0,057'dir. Transplantasyon esnasındaki ortalama yaş T/T grubunda 42 (± 10), T/C grubunda 51(± 7), C/C grubunda 43(± 11) idi. Beden kitle indeksleri her üç grupta benzer olup sırasıyla; 27,4(± 4), 28,8 ($\pm 4,2$) ve 27 ($\pm 5,6$) olarak hesaplanmıştır (p: 0,4). Transplantasyon sonrası T/T grubunda median izlem süresi 53 ay, maksimum süre 237 ay, minimum süre ise 12 ay idi. T/C grubu için transplantasyon sonrası median izlem süresi 53 ay, minimum süre 6 ay, maksimum süre ise 236 aydır. C/C grubu için median izlem süresi 44 ay, minimum süre 6 ay, maksimum süre ise 233 aydır. Gruplar arasında izlem süresi açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır (p: 0,45)

Preoperatif kreatinin değerleri T/T grubunda ortalama 0,69 ($\pm 0,16$) mg/dL, T/C grubunda 0,65 ($\pm 0,09$) mg/dL ve C/C grubunda 0,72 ($\pm 0,17$) mg/dL olarak hesaplanmıştır. Her üç grup arasında preoperatif kreatinin değerleri açısından anlamlı fark saptanmamıştır (p: 0,6).

Postoperatif dönemde ise kreatinin değerleri T/T grubunda ortalama 0,93 ($\pm 0,23$) mg/dL, T/C grubunda 0,95 ($\pm 0,21$) mg/dL, C/C grubunda 1,03 ($\pm 0,31$) mg/dL olarak saptanmıştır. Gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır (p: 0,4).

Glomerüler filtrasyon hızı ortalaması preoperatif dönemde T/T grubunda 107 (± 21) mL/ dk/1.73 m², T/C grubunda 112 (± 11) mL/ dk/1.73 m² ve C/C grubunda 110 (± 21) mL/ dk/1.73 m² olarak hesaplanmıştır. Gruplar arasında preoperatif eGFR değerleri açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır (p: 0,6).

Her üç grupta postoperatif dönemde ortalama eGFR değerleri; T/T grubunda 81 (± 21) mL/ dk/1.73 m², T/C grubunda 73 (± 16) mL/ dk/1.73 m² ve C/C grubunda 72 (± 21) mL/ dk/1.73 m² olarak hesaplanmıştır.

T/T grubunda median proteinüri 86 mg/gün, minimum proteinüri 48 mg/gün, maksimum ise 1697 mg/gün olarak hesaplanmıştır. T/C grubunda median proteinüri miktarı; 98 mg/gün, minimum ve maksimum proteinüri miktarı ise sırasıyla 46 ve 201 mg/gündür. C/C grubunda ise median proteinüri 104 mg/gün, minimum ve maksimum proteinüri miktarları ise sırasıyla 52 ve 208 mg/gün olarak saptanmıştır. Her üç grubun proteinüri miktarları arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmamıştır (p: 0,4)

Tablo 3. Kodon 25 ‘teki genotiplere göre vericilerin dağılımı ve özellikleri

TGF β1 KODON 25				
VERİCİLER				
	G/G	G/C	C/C	P değeri
Yaş	50 \pm 12	50 \pm 12	49 \pm 13	0,9
Cinsiyet				
K:	46(%75,4)	5(%83,3)	2(%40)	
E:	15 (%24,6)	1 (%16,7)	3(%60)	
Transplantasyon anında yaş	44 \pm 10	46 \pm 12	45 \pm 11	0,8
Transplantasyon sonrası süre (Ay)	51 (6-237)	49 (6-74)	47(12-168)	0,6
BMI	27,4 \pm 4,3	32,1 \pm 5,9	24,5 \pm 3,2	0,04
Preop kreatinin (mg/ dL)	0,68 \pm 0,13	0,75 \pm 0,32	0,75 \pm 0,13	0,6
Preop eGFR (mL/dk/m2)	109 \pm 19	111 \pm 24	106 \pm 15	0,9
Postop kreatinin (mg/ dL)	0,92 \pm 0,22	1,05 \pm 0,17	1,33 \pm 0,37	0,01
Postop eGFR (mL/dk/m2)	79 \pm 20	64 \pm 8	56 \pm 10	0,006
Sodyum (mEq/L)	140 \pm 2	139 \pm 4	141 \pm 3	0,6
Potasyum(mEq/L)	4,4 \pm 0,3	4,6 \pm 0,1	4,6 \pm 0,7	0,1
Proteinüri(mg/gün)	86 (48-1697)	120 (54-188)	172 (56-208)	0,2

Kodon 25'te (Cd 25) G/G genotipi wild tip, G/C genotipi heterozigot, C/C genotipi homozigot (mutant) kabul edilmiştir. Genotipler ve hasta özellikleri Tablo 3'te özetlenmiştir.

Vericilerde 61 kişi kodon 25'de G/G, 6 kişi G/C, 5 kişi C/C genotipi taşımakta idi. G/G genotipi taşıyanların 46'sı kadın (%75,4) ,15'i erkek (%24,6) ; GC genotipi taşıyanların 5'i kadın (%83,3), 1'i erkek (%16,7) olarak saptandı. C/C genotipi taşıyanların 2'si kadın (%40), 3'ü erkek (%60) idi.

Vericilerde kodon 25'te G/G genotipindeki bireylerin yaş ortalaması 50 (\pm 12), G/C genotipindeki bireylerin yaş ortalaması 50 (\pm 12) ve C/C genotipindeki bireylerin yaş ortalaması 51 (\pm 12) olarak hesaplanmıştır. Transplantasyon esnasındaki ortalama yaş G/G grubunda 44 (\pm 10), G/C grubunda 46(\pm 12), C/C grubunda 45(\pm 11) idi. Her üç grubun yaş ve transplantasyon esnasındaki yaşları benzer olup p değerleri sırasıyla 0,9;0,8 olarak hesaplanmıştır.

Transplantasyon sonrası median izlem süresi G/G grubu için 51 ay, maksimum 237 ay, minimum 6 aydır. G/C grubu için median süre 49 ay, minimum 6 ay, maksimum süre ise 74 aydır. C/C grubu için transplantasyon sonrası median izlem süresi 47 ay, minimum 12 ay, maksimum 168 aydır. İzlem süreleri açısından gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmamış olup p değeri 0,6 olarak hesaplanmıştır.

Ortalama beden kitle indeksleri ise sırasıyla 27,4 (\pm 4,3); 32,1(\pm 5,9); 24,5(\pm 3,2) olarak hesaplanmıştır. Beden kitle indeksleri en yüksek G/C grubunda saptanmış olup gruplar arasındaki fark anlamlıdır (p: 0,04).

Preoperatif kreatinin değerleri G/G grubunda ortalama 0,68 (\pm 0,13) mg/dL, G/C grubunda 0,75(\pm 0,32) mg/dL, C/C grubunda 0,75 (\pm 0,13) mg/dL olarak hesaplanmıştır. Gruplar arasında preoperatif kreatinin değerleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmamıştır (p: 0,6). Postoperatif dönemde (nakil sonrası rutin kontrol esnasında) ise kreatinin değerleri G/G grubunda ortalama 0,92 (\pm 0,22) mg/dL, G/C grubunda 1,05(\pm 0,17) mg/dL, C/C grubunda ise 1,33 (\pm 0,37) mg/dL olarak saptanmıştır. C/C genotipi taşıyan bireylerin kreatinin değerleri diğer gruplara göre daha yüksek saptanmış olup, gruplar arasındaki fark anlamlıdır (p:0,01).

Ortalama glomerüler filtrasyon hızı preoperatif dönemde G/G grubunda 109 (\pm 19) mL/ dk/1.73 m², G/C grubunda 111 (\pm 24) mL/ dk/1.73 m², C/C grubunda ise 106 (\pm 15) mL/ dk/1.73 m² olarak hesaplanmıştır. Gruplar arasında preoperatif eGFR arasında anlamlı fark saptanamamış olup p değeri 0,9 olarak hesaplanmıştır.

Postoperatif dönemde ortalama eGFR G/G grubunda 79 (\pm 20) mL/ dk/1.73 m², G/C grubunda 64 (\pm 8) mL/ dk/1.73 m², C/C grubunda 56(\pm 10) mL/ dk/1.73 m² olarak hesaplanmıştır. Postoperatif dönemde eGFR değerleri açısından gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmakta G/C ve C/C genotipi taşıyanlarda G/G genotipi taşıyanlara göre eGFR miktarında anlamlı düşüş izlenmektedir. Hesaplanan p değeri 0,006'dır.

G/G grubunda median proteinüri 86 mg/gün, maksimum 1697 mg/gün, minimum 46 mg/gün olarak hesaplanmıştır. G/C grubunda median proteinüri 120

mg/gün, maksimum 188 mg/gün, minimum proteinüri ise 54 mg/gündür. C/C grubunda ise median proteinüri miktarı 172 mg/gün, maksimum 208 mg/gün, minimum 56 mg/gün olarak saptanmıştır. Gruplar arasında proteinüri miktarları arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır (p: 0,2).

Tablo 4. Lojistik regresyon analizi (Vericiler)

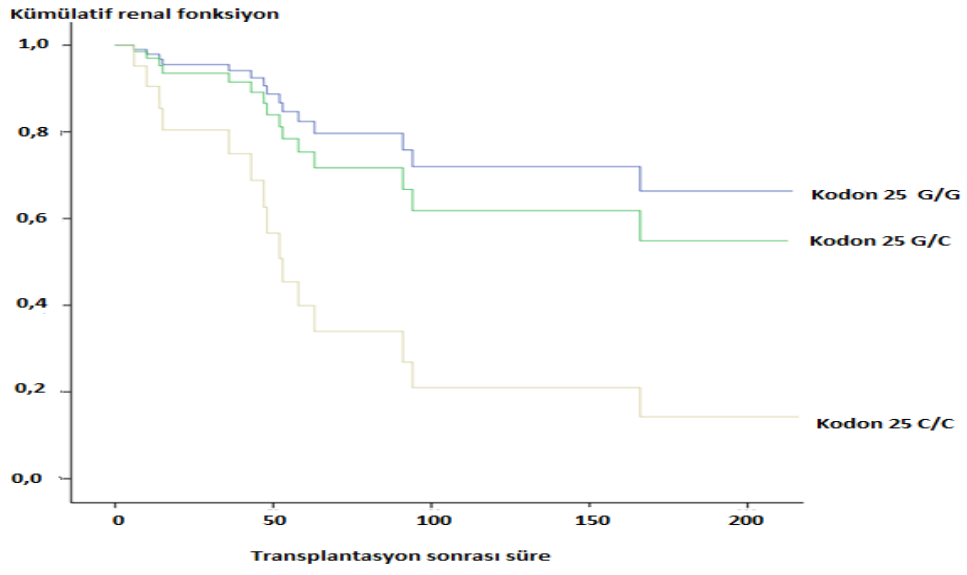
VERİCİLER			
KODON 10			
	Tahmini Rölatif Risk (OR)	%95 Güven Aralığı (CR)	P değeri
T/T	Referans	Referans	Referans
T/C	1,333	0,323-5,508	0,7
C/C	2,000	0,545-7,344	0,3
KODON 25			
	Tahmini Rölatif Risk (OR)	%95 Güven Aralığı (CI)	P değeri
G/G	Referans	Referans	Referans
G/C	0,891	0,094-8,406	0,9
C/C	8,909	1,445-54,930	0.02

Vericilerde glomerüler filtrasyon hızının 60 mL/dk/1.73 m²'nin altına düşme riski açısından gruplar karşılaştırılmış; vericilerin özellikleri ve sonuçlar Tablo 4'de özetlenmiştir.

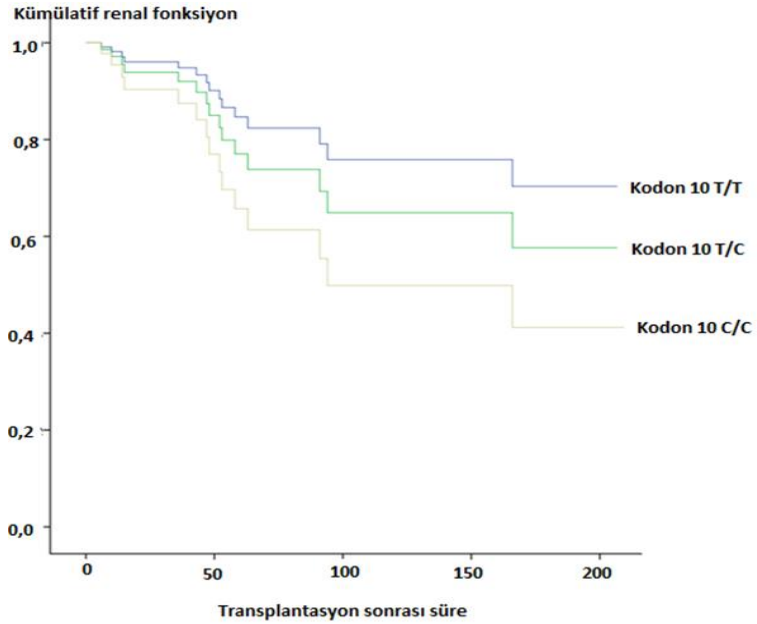
Kodon 10'da T/C genotipini taşıyanlarda, T/T genotipini taşıyanlara göre tahmini rölatif risk 1,333 (%95 CI: 0,323-5,508, p: 0.7) olarak saptanmıştır. Kodon 10'da C/C genotipini taşıyanlarda tahmini rölatif risk (OR) 2.000 (%95 CI: 0,545-7,344, p:0,3) olarak saptanmıştır. Her iki genotipteki tahmini rölatif risk, eGFR düşüşü için anlamlı kabul edilmemiştir. Vericilerde kodon 25'te G/C genotipi taşıyanlarda, G/G genotipine göre eGFR düzeyinin 60mg/dL'nin altına düşme riski (OR) 0,891 (%95 CI: 0,894-8,406, p: 0.9) olarak saptanmıştır. Kodon 25'te C/C genotipi taşıyanlarda tahmini rölatif risk 8.909 (%95 CI: 1,445-54,930; p:0,02) olarak saptanmış olup eGFR düşüşü için risk artışı anlamlı kabul edilmiştir.

Tablo 5. Kodon 10 ve kodon 25 teki genotiplere göre risk oranı

VERİCİLER			
KODON 10			
	Risk oranı (HR)	%95 Güven Aralığı	P değeri
T/T	Referans	Referans	Referans
T/C	1,565	0,419-5,846	0,5
C/C	2,520	0,768-8,269	0,1
KODON 25			
	Risk oranı (HR)	%95 Güven Aralığı	P değeri
G/G	Referans	Referans	Referans
G/C	1,463	0,183-11,669	0,7
C/C	4,748	1,748-15,212	0,009



Şekil 2. Kodon 25 genotipleri ve renal fonksiyonların seyri



Şekil 3. Cox regresyon analizi (Kodon 10)

Vericilerde Cox regresyon analizi yapılmış, sonuçlar Tablo 5, Şekil 2 ve 3'te özetlenmiştir. Cox regresyon analizine göre kodon 10'da T/C genotipi taşıyanlarda T/T genotipi taşıyanlara göre eGFR'de düşme riski (<60 mL/dk/1.73 m²) 1.5 kat oranında artmıştır [Risk oranı (HR):1.565 %95 Güven aralığı (CI):0,419-5,846, p değeri 0,2]. Kodon 10'de C/C genotipinde eGFR'nin 60 mL/dk altına düşme riski T/T genotipine kıyasla 2.520 (%95 CI: 0,768-8,269 p:0,1) kat artmıştır . Her iki genotipteki risk oranı istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmemiştir.

Vericilerde kodon 25'te G/C genotipini taşıyanlarda, G/G genotipini taşıyanlara göre eGFR'de düşme riski (<60 mL/dk/1.73 m²) 1,4 kat artmıştır (OR: 1,463 %95 CI: 0,183-11,669; p:0.7). Kodon 25'te C/C genotipini taşıyanlarda risk oranı 4.748 (%95 CI: 1,482-15,212; p:0,009) olarak saptanmıştır. Kodon 25'te C/C genotipi taşıyanlarda eGFR düşüklüğü için risk artışı anlamlı kabul edilmiştir.

Vericilerde Spearman korelasyon analizi yapılmış, kodon 10 ve 25'teki genotipler ile renal fonksiyonlar arasındaki ilişki değerlendirilmiştir. Bulgular Tablo 6'da özetlenmiştir.

Vericilerde yapılan korelasyon analizine göre; kodon 10'daki T/C ve C/C genotipi ile postoperatif GFR (kontrol esnasında saptanan) arasında negatif korelasyon bulunmaktadır. Kodon 25'teki G/C ve C/C genotipleri ile postoperatif GFR arasında negatif korelasyon saptanmıştır. Preoperatif dönemde ölçülen GFR ile postoperatif (kontrol esnasında saptanan) GFR arasında pozitif korelasyon saptanmıştır.

Tablo 6. Vericilerde Korelasyon Analizi

VERİCİLER							
	Cd10	Cd25	PreopGFR	GFR	Protein	Albümin	Proteinüri
Cd10	1	0,401**	0,088	-0,225*	-0,032	-0,108	0,148
Cd25		1	-0,102	-0,428**	0,029	0,003	0,191
PreopGFR			1	0,336*	0,093	-0,180	0,177
GFR				1	-0,070	-0,019	-0,112
Protein					1	-0,536**	0,134
Albümin						1	0,004
Proteinüri							1

*: P<0,05 **: P<0,01 Cd10: Kodon 10 Cd25: Kodon 25

5. TARTIŞMA

Transforming Growth Faktör Beta 1 normal ve transforme epitelyal hücreler, endotel hücreleri, fibroblastlar, nöronal hücreler, lenfoid hücreler ve diğer hematopoetik hücrelerin üzerinde fibrojenik etkileri olan ve etkili immunsupresyon sağlayan bir sitokindir. Kollajen sentezini ve proteaz inhibitör yapımını artırıp, kollajenaz enzim sentezini azaltarak fibrozisi uyarır [1-4].

Güncel çalışmalar TGF β 1 gen polimorfizmlerinin alıcılarda fibrogenezi artırarak akut ve kronik allograft rejeksiyonuna yol açabileceğini göstermiştir [100] [101]. Transforming Growth Faktör Beta üretimi, protein sinyali sekansı olan ekzon 1'in kodon 25 (G / C Arjinin / Prolin, + 915) ve kodon 10 (T / C Lösin / Prolin, + 869) 'da bulunan polimorfizmlerle ilişkilidir. Yüksek seviyelerde TGF-Beta üretimi ise kodon 25'de Arjinin ve kodon 10'da Lösin ile ilişkilidir [102].

Transforming Growth Faktör Beta 1'in yüksek düzeyde üretiminin kronik allograft nefropati, glomerüler filtrasyon hızında azalma ve siklosporin toksisitesi gelişimi ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur [103-105].

Bizim çalışmamızda böbrek vericileri ile böbrek vericisi olma kriterlerini karşılayan ve demografik olarak vericilerle benzer özelliklere sahip sağlıklı gönüllüler karşılaştırılmıştır. Vericilerin preoperatif ortalama kreatinin ve GFR değerleri ile kontrol grubunun kreatinin ve GFR değerleri benzerdir. Ancak postoperatif dönemde vericilerin kreatinin değerleri, kontrol grubunun kreatinin değerlerinden anlamlı derecede yüksek saptanmıştır ($p < 0.001$).

Vericilerin postoperatif dönemde bakılan ortalama GFR değerleri, sağlıklı kontrol grubunun ortalama GFR değerlerine kıyasla anlamlı oranda azalmıştır

($p < 0,001$). Her iki grubun proteinüri miktarları arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Vericilerde kodon 10'daki T/C ve C/C genotipleri glomerüler filtrasyon hızında azalma riskini anlamlı oranda artırmamaktadır (T/T genotipi referans olarak alınmıştır). Postoperatif kreatinin değerleri ve proteinüri miktarı arasında da anlamlı farklılık saptanmamıştır. Ancak korelasyon analizinde vericilerde postoperatif GFR düzeyleri ile kodon 10'daki gen polimorfizmleri(T/C ve C/C) arasında negatif korelasyon saptanmıştır.

Vericilerde kodon 25'teki C/C genotipi postoperatif dönemde kreatinin yüksekliği ve GFR düşüklüğü ile ilişkili bulunmuştur (p değerleri sırasıyla 0,01 ve 0,006). Kodon 25'te C/C genotipini taşıyanlarda GFR'de azalma riski (eGFR<60 mL/dk/1.73 m²) G/G genotipini taşıyanlara kıyasla anlamlı oranda yüksektir (OR:4,7 ,%95 CI:1,748-15,212; p: 0,009). G/C genotipi ise GFR'de azalma riskini anlamlı oranda artırmamaktadır (OR:1,4 ,p:0,7).

Sharma ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 127 greft biyopsisinde İnterlökin-2, İnterlökin-10, İnterferon γ , İnterlökin-4, Perforin, Granzim B ve TGF- β 1 mRNA ekspresyonları ile histopatolojik bulgular değerlendirilmiştir. Sadece intragraft TGF- β 1 mRNA ekspresyonu ile interstisyel fibrozis ve kronik allograft nefropati arasında anlamlı korelasyon saptanmıştır, diğer sitokinlerle kronik allograft nefropati arasında ilişki gösterilememiştir [10].

Thakkestian ve arkadaşlarının yaptığı bir metaanalizde TGF - β 1 polimorfizmi ile renal fonksiyonların ilişkisinin incelendiği 5 çalışmanın sonuçları değerlendirilmiştir. Transforming Growth Faktör beta 1 10. Kodonda T/C

genotipine sahip bireylerde T/T genotipine sahip kişilere göre kronik allogreft nefropati ve greft kaybı gelişme riski yaklaşık 1.5 kat arttığı saptanmıştır (OR:1,5 ;%95 CI: 1,0-2,21, p: 0,034). Kodon 10 ve kodon 25'teki haplotipler birleştirilerek bakıldığında ise; C-C haplotipi taşıyan kişilerde T-G haplotipi taşıyanlara kıyasla renal fonksiyonlarda azalma riskinin %30 daha fazla olduğu saptanmıştır (OR = 1.3; %95 CI = 1.0–2.3). Ancak C-G haplotipinin renal fonksiyonlarda azalma riski T-G haplotipi ile benzer bulunmuştur (OR = 0.9, 95% CI = 0.7–1.4) [106]. Bizim çalışmamızda kodon 10'daki T/C polimorfizmi renal fonksiyon kaybı için risk faktörü olarak gösterilememiştir. Ancak postoperatif dönemde GFR düşüşü ile T/C ve C/C genotipleri arasında korelasyon saptanmıştır. Yukarıdaki metaanalizin sonuçları da göz önünde bulundurulduğunda bu korelasyon anlamlı sayılabilir.

Nikolova ve arkadaşlarının yaptığı 66 böbrek alıcısının ve 26 vericinin katıldığı bir çalışmada kodon 10'daki T/T genotip ile Kodon 10 ve 25'teki T/T, G/G genotipinin kronik allogreft nefropati gelişimi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (P değeri sırasıyla 0.017 ve 0,001). Mevcut çalışmada kodon 10'daki T/T genotipi yüksek TGF β 1 üreten genotip, T/C orta düzey, C/C düşük TGF β 1 üreten genotip olarak sınıflandırılmıştır. Kodon 10 ve 25 birlikte değerlendirildiğinde ise T/T G/G, T/C G/G yüksek, T/C G/C, C/C G/G orta düzey, C/C G/C düşük düzey TGF β 1 üreten genotip kabul edilmiştir [11]. Bu çalışmada kodon 10 için C/C genotipi referans alınmakta iken bizim çalışmamızda (örneklemedeki sıklığı göz önünde bulundurularak) Kodon 10 için T/T genotipi referans alınmıştır.

Canossi ve arkadaşları 86 alıcı ve 70 kadavra donörünün TGF- β 1 polimorfizmleri ile alıcının renal fonksiyonları arasındaki ilişkiyi incelemişlerdir. Yaptıkları çalışmada kodon 10 ve 25'teki T/T G/G ve T/C G/G (Yüksek TGF- β 1

üretimi ile ilişkilendirilen genotipler) genotiplerinin T/C G/C ve C/C G/G genotiplerine kıyasla (Orta düzey TGF- β 1 üretimi ile ilişkilendirilen genotipler) kronik allogreft nefropatisi olan hastalarda daha fazla bulunduğu gösterilmiştir (% 88,9 vs % 0 p:0,05) [9].

Chow ve arkadaşlarının yaptığı 128 alıcının katıldığı bir çalışmada TGF β 1 gen polimorfizmi ile renal fonksiyonlar arasındaki ilişki incelenmiştir. Nakil sonrası 1.yıl ile 3.yıl arasında eGFR'deki azalma oranı T/T (Lösin/Lösin) genotipinde, C/T (Lösin/Prolin) genotipine göre anlamlı şekilde yüksektir (p:0,04). T/T genotipi ile C/C genotipi arasında eGFR'deki azalma oranı anlamlı farklılık saptanmamıştır [107].

Bununla birlikte TGF β 1 gen polimorfizmi ile renal fonksiyonlar arasında ilişki saptanmayan çalışmalar da mevcuttur [108-110].

Guo ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 146 alıcı değerlendirilmiş çalışmaya alındıkları gün ve 6 ay sonraki kreatinin klirensleri ve TGF β 1 polimorfizmi arasında ilişki bulunamamıştır. Ayrıca TGF β 1 haplotipi ile donör ve alıcının yaşı, cinsiyet, BMI açısından da anlamlı farklılık saptanmamıştır [108].

Dhaouadi ve arkadaşlarının yaptığı 202 alıcının katıldığı çalışmada sitokinler ve akut ve kronik allogreft disfonksiyonu arasındaki ilişki incelenmiştir. Tümör Nekrozis Faktör- α (G/A -308), TGF β 1 (Kodon 10/Kodon 25 haplotipleri), İnterlökin-10 (Haplotip-1082, 819, 592), İnterlökin -6 (C/G -174) ve İnterferon- γ (T/A 874) 'daki tek nükleotid polimorfizmleri değerlendirilmiştir. Ancak mevcut sitokinlerin tek başına polimorfizmleri ile renal fonksiyonlar arasında ilişki kurulamamıştır. Transforming Growth Faktör β 1 kodon 10 ve 25 te T/T G/G, T/C

G/G polimorfizminin diğerk sitokinlerdeki polimorfizmlerle birlikte bulunduğunda akut rejeksiyon epizodları ile ilişkili olduğu gösterilmiştir [109].

Seyhun ve arkadaşlarının yaptığı 90 alıcı ve 90 vericinin katıldığı çalışmada Türk hastalarda greft rejeksiyonu ile sitokin gen polimorfizmleri arasındaki ilişki incelenmiştir.18 aylık izlem süresi sonrasında TGF -β1 gen polimorfizmleri ile greft rejeksiyonu arasında ilişki saptanmamıştır [110].

Yukarıda bahsi geçen çalışmalarda alıcı ve/veya vericinin polimorfizmi ile alıcının renal fonksiyonları karşılaştırılmıştır. Vericilerin renal fonksiyonları ve vericinin TGF -β1 gen polimorfizmini değerlendiren bir çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızda alıcının TGF- β1 polimorfizmleri ve alıcının renal fonksiyonlarını da inceleyebilseydik sonuçlarımızı mevcut çalışmaların sonuçları ile daha rahat karşılaştırabilirdik.

Sonuç olarak; donör nefrektominin uzun dönemde vericinin renal fonksiyonlarında azalmaya neden olduğu (sağlıklı gönüllülere ve nakil öncesi kendi renal fonksiyonlarına kıyasla) gösterilmiştir. Renal fonksiyonlarda azalma bazı vericilerde daha belirgindir, bu durumun Transforming Growth Faktör Beta 1 gen polimorfizmleri ile ilişkili olduğunu düşünmekteyiz. Çalışmamız vericilerde Kodon 25'teki C/C genotipinin renal fonksiyonlarda azalma (kreatinin değerinde yükselme, GFR'de azalma) ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Kodon 10'daki C/C ve T/C genotipleri ile de GFR düşüklüğü arasında korelasyon saptanmıştır.

Bununla birlikte TGF -β1 gen polimorfizmleri ile renal fonksiyonlar arasındaki ilişkiyi daha net ortaya koyabilmek için prospektif, daha fazla hastanın

katıldığı örneklem grubunda alıcı, verici ve sağlıklı gönüllülerin yer aldığı çalışmalara ihtiyaç vardır.



6.SONUÇLAR

Çalışmamızda vericiler ve verici olma kriterlerini karşılayan sağlıklı gönüllülerin renal fonksiyonları karşılaştırılmış, eşzamanlı vericilerin TGF - β 1 gen polimorfizmleri ile renal fonksiyonları arasındaki ilişki incelenmiştir. Donör nefrektominin uzun dönemde vericinin renal fonksiyonlarında azalmaya neden olduğu (sağlıklı gönüllülere ve nakil öncesi kendi renal fonksiyonlarına kıyasla) gösterilmiştir. Kodon 25'te bulunan C/C genotipinin vericilerde renal fonksiyonlarda anlamlı azalma ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Kodon 10'daki gen polimorfizmleri renal fonksiyonlarda azalma riskini anlamlı oranda artırmamaktadır. Ancak GFR düzeyleri ile kodon 10'daki C/C ve T/C genotipleri arasında korelasyon saptanmıştır. Polimorfizmler ile proteinüri düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki saptanamamış olup, proteinüri düzeyleri tüm gruplarda benzerdir.

ÖZET

Renal Transplantasyon Donörlerinde Geç Dönem Renal Fonksiyonlar ve Transforming Growth Faktör Beta-1 ile İlişkisi

Renal transplantasyon, son dönem böbrek yetmezliğinin optimal tedavisi kabul edilmektedir. Her ne kadar kadavra donöründen transplantasyon sayısı arttırılmaya çalışılsa da canlıdan yapılan böbrek nakli hâlâ çok yüksek oranlardadır. Erken dönemde kaçınılmaz cerrahi komplikasyonlar yanı sıra geç dönemde azalmış renal fonksiyon, proteinüri ve hipertansiyon ile ilişkili olabileceği ileri sürülmüştür. Bu çalışmada renal transplantasyon donörlerinde geç dönem renal fonksiyonlar ve Transforming Growth Faktör Beta-1 (TGF-B1) ile ilişkisi araştırıldı.

Çalışmaya Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Trasplantasyon ünitesinde 1999 – 2018 yılları arasında böbrek bağışında bulunmuş vericiler alındı. Aynı merkezin genel dahiliye polikliniğine başvuran vericilerle yaş ve cinsiyet dağılımı benzer, bilinen sistemik hastalığı olmayan 100 kişi kontrol grubunu oluşturdu. Her iki grupta renal fonksiyon değerleri (kreatinin, sodyum, potasyum, protein, albümin, ürik asit ve spot idrarda protein/kreatinin), tam kan sayımı çalışıldı. Buna ek olarak vericilerde TGF-B1 polimorfizmi çalışıldı. Renal transplant vericilerinin renal fonksiyon değerleri ameliyat öncesi ve kontrol grubunun renal fonksiyon değerleri ile karşılaştırıldı. Eşzamanlı vericilerin renal fonksiyonları ile vericilerin TGF-B1 polimorfizmi arasındaki ilişki incelendi.

Çalışmaya 72 (53 kadın, 19 erkek) böbrek vericisi ve 100 (69 kadın, 31 erkek) sağlıklı kontrol grubu alındı. Verici grubunun yaş ortalaması 50±12 yıl, kontrol grubunun yaş ortalaması 47±11 yıl idi.

Vericilerin postoperatif ortalama kreatinin değerleri kontrol grubunun ortalama kreatinin değerlerine kıyasla anlamlı oranda yüksek saptandı ($0,96\pm0,2$ vs $0,72\pm0,2$ mg/dL $p<0,001$). Nakil sonrası vericilerin ortalama eGFR değerleri kontrol grubunun eGFR değerlerine kıyasla anlamlı oranda düşük saptandı (76 ± 20 vs 107 ± 22 mL/dk/1.73 m²). Vericilerde kodon 25'te C/C genotipi taşıyanlarda G/G genotipi taşıyanlara kıyasla postoperatif kreatinin değerleri anlamlı derecede yüksek, postoperatif eGFR değerleri anlamlı derecede düşük saptandı (p :0,01 ve 0,006). Kodon 25'te C/C genotipi taşıyanlarda G/G genotipi taşıyanlara göre eGFR'de (< 60 mL/dk/1.73 m²) azalma riski 4.74 oranında artmıştır (OR:4,74 %95 CI: 1,482-15,212; p:0,009). Kodon 10'da C/C ve T/C genotiplerini taşıyanlarda T/T genotipini taşıyanlara kıyasla postoperatif eGFR değerleri düşüktür ancak anlamlı fark saptanmamıştır (p: 0,1). Korelasyon analizinde C/C ve T/C genotipleri ile postoperatif GFR değerleri arasında negatif korelasyon saptanmıştır.

Sonuç olarak vericilerde TGF- β 1 geni Kodon 25'teki C/C genotipinin renal fonksiyonlarda azalma ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Kodon 10'daki C/C ve T/C genotipi ile postoperatif GFR değerleri arasında negatif korelasyon saptanmıştır. Renal transplantasyon uzun dönemde vericilerde renal fonksiyonlarda azalmaya (sağlıklı gönüllülere ve preoperatif dönemde kendi renal fonksiyonlarına kıyasla) neden olmaktadır. Bazı vericilerdeki renal fonksiyonlarda azalmanın daha fazla olduğu görülmekte ve bu durum TGF β 1 gen polimorfizmleri ile ilişkilendirilmektedir.

Ancak TGF- β 1 geni ile renal fonksiyonlar arasındaki ilişkinin daha net ortaya konabilmesi için prospektif, daha büyük örneklem grubu bulunan, alıcının polimorfizmleri ve renal fonksiyonlarının da incelendiği çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Renal transplantasyon, renal fonksiyonlar, TGF- β 1, böbrek vericisi

ABSTRACT

Long Term Renal Functions in Renal Transplantation Donors and its Relationship with Transforming Growth Factor Beta-1

Renal transplantation is considered to the optimal treatment of end-stage renal disease. Although the number of transplantation from cadaveric donors tried to be increased, the ratio of kidney transplantation from living donors is still very high and prominent. It has been suggested that decreased renal function may be associated with proteinuria and hypertension in the late period as well as unavoidable surgical complications in the early period. In this study, long term renal functions in renal transplantation donors and its relationship with transforming growth factor beta-1 were investigated.

The donors who donated to the kidney between 1999 and 2018 years at Transplantation Unit, Gazi University Faculty of Medicine were included in the study. The control group consisted of 100 people who had known no systemic disease. The age and gender distribution of control group who were referred to the general internal medicine outpatient clinic of the same center were similar to the donors. In both groups, renal function parameters (creatinine, sodium, potassium, protein, albumin, uric acid and protein / creatinine in spot urine), complete blood count were studied. In addition, TGF-B1 polymorphism was studied in donors. Renal function parameters of renal transplant donors were compared with control group and the parameters in the preoperative phase of donors. Simultaneously,

the relationship between renal function of donors and donor TGF- β 1 polymorphism were investigated.

The study included 72 (53 female, 19 male) kidney donors and 100 (69 female, 31 male) healthy controls. The mean age of the donor group was 50 ± 12 years and the mean age of the control group was 47 ± 11 years.

The mean postoperative creatinine levels of donors were significantly higher than the mean creatinine levels of the control group (0.96 ± 0.2 vs 0.72 ± 0.2 mg / dL $p < 0.001$). Mean GFR values of donors were significantly lower than the GFR values of control group (76 ± 20 vs 107 ± 22 mL / min / 1.73 m²) after transplantation. Postoperative creatinine levels were significantly higher and postoperative eGFR values were significantly lower in patients who had C / C genotype at codon 25 than those carrying G / G genotype ($p: 0.01$ and 0.006). The risk of the glomerular filtration rate falling below 60 mL / min / 1.73 m² in the patients carrying the C / C genotype at codon 25 were higher than those carrying G / G genotype (OR:4,74 %95 CI: 1,482-15,212; $p:0,009$). Postoperative eGFR values of the patients with C / C and T / C genotypes at codon 10 were lower than those with T / T genotype, but there was no significant difference ($p: 0.1$). Correlation analysis revealed a negative correlation between C / C and T / C genotypes and postoperative GFR values.

Consequently, TGF- β 1 gene with C / C genotype at codon 25 in donors has been shown to be associated with a decrease in renal function. A negative correlation has been found between C / C and T / C genotype at codon 10 and postoperative GFR values .Renal transplantation causes decrease in renal functions in donors

during long term follow-up (compared to healthy volunteers and donors own renal functions in preoperative phase). It is observed that the decrease in renal functions in some donors is higher and this situation is associated with TGF β 1 gene polymorphisms.

However, in order to clarify the relationship between the TGF- β 1 gene and renal function; studies that have properties such as being prospective, on larger sample group, including the investigation of the polymorphisms and renal functions of recipient are also needed.

Key words: Renal transplantation, renal function, TGF- β 1, kidney donor

KAYNAKLAR

1. Joosten, S.A., et al., *Chronic renal allograft rejection: pathophysiologic considerations*. *Kidney international*, 2005. **68**(1): p. 1-13.
2. Sellarés, J., et al., *Inflammation lesions in kidney transplant biopsies: association with survival is due to the underlying diseases*. *American Journal of Transplantation*, 2011. **11**(3): p. 489-499.
3. Perco, P. and R. Oberbauer. *Integrative analysis of-omics data and histologic scoring in renal disease and transplantation: renal histogenomics*. in *Seminars in nephrology*. 2010. Elsevier.
4. Grafals, M., et al. *Gene polymorphisms in renal transplantation*. in *Seminars in nephrology*. 2010. Elsevier.
5. Jiménez-Sousa, M.A., et al., *Genetic polymorphisms located in TGFB1, AGTR1, and VEGFA genes are associated to chronic renal allograft dysfunction*. *Cytokine*, 2012. **58**(3): p. 321-326.
6. Inigo, P., et al., *Role of transforming growth factor beta-1 gene polymorphisms in the development of chronic allograft nephropathy in renal transplant recipients*. *Nefrologia: publicacion oficial de la Sociedad Espanola Nefrologia*, 2003. **23**(4): p. 312-320.
7. Morris-Stiff, G., *TGFbeta-1 and the development of chronic graft nephropathy: relative roles of gene, mRNA and protein*. *Annals of The Royal College of Surgeons of England*, 2005. **87**(5): p. 326.
8. Thakkinstian, A., et al., *Association between cytokine gene polymorphisms and outcomes in renal transplantation: a meta-analysis of individual patient data*. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 2008. **23**(9): p. 3017-3023.
9. Canossi, A., et al. *Renal allograft immune response is influenced by patient and donor cytokine genotypes*. in *Transplantation proceedings*. 2007. Elsevier.
10. Sharma, V.K., et al., *Intragraft TGF- β 1 mRNA: a correlate of interstitial fibrosis and chronic allograft nephropathy*. *Kidney international*, 1996. **49**(5): p. 1297-1303.
11. Nikolova, P.N., et al., *Cytokine gene polymorphism in kidney transplantation—Impact of TGF- β 1, TNF- α and IL-6 on graft outcome*. *Transplant immunology*, 2008. **18**(4): p. 344-348.
12. Massie, A.B., et al., *Quantifying Postdonation Risk of ESRD in Living Kidney Donors*. *J Am Soc Nephrol*, 2017. **28**(9): p. 2749-2755.
13. Wainright, J.L., et al., *Risk of ESRD in prior living kidney donors*. *Am J Transplant*, 2018. **18**(5): p. 1129-1139.
14. Levey, A.S., et al., *K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification*. *American Journal of Kidney Diseases*, 2002. **39**(2 SUPPL. 1).
15. Kasper, F., Hauser, Longo, *Harrison's principle of internal medicine*. 19th ed. 2015: McGraw-Hill.
16. Health, U.D.o. and H. Services, *OPTN: Organ Procurement and Transplantation Network*. Rep. Liver Transpl. Tex. Transpl. Cent. Available at <https://optn.transplant.hrsa.gov/data/view-data-reports/regional-data> (accessed on 4 May 2016), 2014.

17. Davis, C.L., *Evaluation of the living kidney donor: current perspectives*. American Journal of Kidney Diseases, 2004. **43**(3): p. 508-530.
18. Bryan, C.F., et al., *Influence of the Rh (D) blood group system on graft survival in renal transplantation*. Transplantation, 1998. **65**(4): p. 588-592.
19. Lentine, K.L., et al., *KDIGO clinical practice guideline on the evaluation and care of living kidney donors*. Transplantation, 2017. **101**(8 Suppl 1): p. S7.
20. Pei, Y., et al., *Unified criteria for ultrasonographic diagnosis of ADPKD*. Journal of the American Society of Nephrology, 2009. **20**(1): p. 205-212.
21. Delmonico, F., *A report of the Amsterdam Forum on the care of the live kidney donor: data and medical guidelines*. Transplantation, 2005. **79**(6 Suppl): p. S53-66.
22. Lentine, K.L. and D.L. Segev, *Health outcomes among non-Caucasian living kidney donors: knowns and unknowns*. Transplant International, 2013. **26**(9): p. 853-864.
23. Naik, R.P., et al., *Association of sickle cell trait with chronic kidney disease and albuminuria in African Americans*. Jama, 2014. **312**(20): p. 2115-2125.
24. Shirasaki Y, T.T., Saika T, et al. , *Kidney function after nephrectomy for renal cell carcinoma*. urology, 2004. **64**:43-7.
25. Chang, S., et al. *Factors influencing contralateral renal hypertrophy after living donor nephrectomy*. in *Transplantation proceedings*. 2002.
26. Feld, S.M., et al., *Insulin-like growth factor I induces mesangial proliferation and increases mRNA and secretion of collagen*. Kidney international, 1995. **48**(1): p. 45-51.
27. Funahashi, Y., et al., *Relationship between renal parenchymal volume and single kidney glomerular filtration rate before and after unilateral nephrectomy*. Urology, 2011. **77**(6): p. 1404-1408.
28. Choi, D.K., et al., *Measurement of renal function in a kidney donor: a comparison of creatinine-based and volume-based GFRs*. European radiology, 2015. **25**(11): p. 3143-3150.
29. Goh, Y.S.B., et al., *Comparison of creatinine based and kidney volume based methods of estimating glomerular filtration rates in potential living kidney donors*. The Journal of urology, 2013. **190**(5): p. 1820-1826.
30. Chen, K., et al. *Compensatory hypertrophy after living donor nephrectomy*. in *Transplantation proceedings*. 2016. Elsevier.
31. Vincenti, F., et al., *Long-term renal function in kidney donors. Sustained compensatory hyperfiltration with no adverse effects*. Transplantation, 1983. **36**(6): p. 626-629.
32. Weiland, D., *Information on 628 living related kidney donors at a single institution, with long term follow up in 472 cases*. Transplant. Proc., 1984. **16**: p. 5-7.
33. Hakim, R.M., R.C. Goldszer, and B.M. Brenner, *Hypertension and proteinuria: long-term sequelae of uninephrectomy in humans*. Kidney international, 1984. **25**(6): p. 930-936.
34. Anderson, R.G., et al., *Short-term and long-term changes in renal function after donor nephrectomy*. The Journal of urology, 1991. **145**(1): p. 11-13.
35. Regazzoni, B.M., et al., *Long-term followup of renal functional reserve capacity after unilateral nephrectomy in childhood*. The Journal of urology, 1998. **160**(3): p. 844-848.
36. Najarian, J.S., et al., *20 years or more of follow-up of living kidney donors*. The Lancet, 1992. **340**(8823): p. 807-810.

37. Miller, I.J., et al., *Impact of renal donation. Long-term clinical and biochemical follow-up of living donors in a single center.* The American journal of medicine, 1985. **79**(2): p. 201-208.
38. Sigmon DH, G.-F.E., Cavasin MA, et al.. *Role of nitric oxide in the renal hemodynamic response to unilateral nephrectomy.* J Am Soc Nephrology, 2004(15): p. 1413-1420.
39. Preisig, P., *What makes cells grow larger and how do they do it? Renal hypertrophy revisited.* Nephron Experimental Nephrology, 1999. **7**(4): p. 273-283.
40. Liu, B. and P.A. Preisig, *Compensatory renal hypertrophy is mediated by a cell cycle-dependent mechanism.* Kidney international, 2002. **62**(5): p. 1650-1658.
41. Hartmann, A., et al., *The risk of living kidney donation.* Nephrology Dialysis Transplantation, 2003. **18**(5): p. 871-873.
42. Burkhalter, F., et al., *Early complications after living donor nephrectomy: analysis of the Swiss Organ Living Donor Health Registry.* Swiss medical weekly, 2017. **147**.
43. Zandi-Nejad, K., V.A. Luyckx, and B.M. Brenner, *Adult hypertension and kidney disease: the role of fetal programming.* Hypertension, 2006. **47**(3): p. 502-508.
44. Nuyt, A.M. and B.T. Alexander, *Developmental programming and hypertension.* Current opinion in nephrology and hypertension, 2009. **18**(2): p. 144.
45. Anderson, S., H.G. Rennke, and B.M. Brenner, *Therapeutic advantage of converting enzyme inhibitors in arresting progressive renal disease associated with systemic hypertension in the rat.* The Journal of clinical investigation, 1986. **77**(6): p. 1993-2000.
46. Sanchez, O.A., et al., *Hypertension after kidney donation: Incidence, predictors, and correlates.* American Journal of Transplantation, 2018.
47. Kasiske, B.L., et al., *A prospective controlled study of living kidney donors: three-year follow-up.* American Journal of Kidney Diseases, 2015. **66**(1): p. 114-124.
48. Goldfarb, D.A., et al., *Renal outcome 25 years after donor nephrectomy.* The Journal of urology, 2001. **166**(6): p. 2043-2047.
49. O'Keefe, L.M., et al., *Mid-and long-term health risks in living kidney donors: a systematic review and meta-analysis.* Annals of internal medicine, 2018. **168**(4): p. 276-284.
50. Muzaale, A.D., et al., *Risk of end-stage renal disease following live kidney donation.* Jama, 2014. **311**(6): p. 579-586.
51. Pabico, R.C., B.A. McKenna, and R.B. Freeman, *Renal function before and after unilateral nephrectomy in renal donors.* Kidney international, 1975. **8**(3): p. 166-175.
52. Kasiske, B.L., et al., *Long-term effects of reduced renal mass in humans.* Kidney international, 1995. **48**(3): p. 814-819.
53. Fehrman-Ekholm, I., et al., *No Evidence of Accelerated Loss of Kidney Function in Living Kidney Donors: Results From A Cross-Sectional Follow-Up1.* Transplantation, 2001. **72**(3): p. 444-449.
54. Levin, A., et al., *Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease.* Kidney International Supplements, 2013. **3**(1): p. 1-150.
55. Mjøen, G., et al., *Long-term risks for kidney donors.* Kidney international, 2014. **86**(1): p. 162-167.

56. Segev, D.L., et al., *Perioperative mortality and long-term survival following live kidney donation*. *Jama*, 2010. **303**(10): p. 959-966.
57. Delanaye, P., et al., *Outcome of the living kidney donor*. *Nephrol Dial Transplant*, 2012. **27**(1): p. 41-50.
58. Lam, N.N., et al., *Long-term medical risks to the living kidney donor*. *Nature Reviews Nephrology*, 2015. **11**(7): p. 411.
59. Garg, A.X., et al., *Cardiovascular disease in kidney donors: matched cohort study*. *Bmj*, 2012. **344**: p. e1203.
60. Young, A., et al., *Bone and mineral metabolism and fibroblast growth factor 23 levels after kidney donation*. *American Journal of Kidney Diseases*, 2012. **59**(6): p. 761-769.
61. Kasiske, B.L., et al., *A prospective controlled study of kidney donors: baseline and 6-month follow-up*. *American Journal of Kidney Diseases*, 2013. **62**(3): p. 577-586.
62. Garg, A.X., et al., *Fracture risk in living kidney donors: a matched cohort study*. *American Journal of Kidney Diseases*, 2012. **59**(6): p. 770-776.
63. Reese, P.P., et al., *Mortality and cardiovascular disease among older live kidney donors*. *American Journal of Transplantation*, 2014. **14**(8): p. 1853-1861.
64. Ibrahim, H.N., et al., *Long-term consequences of kidney donation*. *New England Journal of Medicine*, 2009. **360**(5): p. 459-469.
65. Dols, L., et al., *Living kidney donors: impact of age on long-term safety*. *American Journal of Transplantation*, 2011. **11**(4): p. 737-742.
66. Garcia, G.G., et al., *The Global role of kidney transplantation*. *Journal of nephropathology*, 2012. **1**(2): p. 69-76.
67. Muntner, P., et al., *Renal insufficiency and subsequent death resulting from cardiovascular disease in the United States*. *Journal of the American Society of Nephrology*, 2002. **13**(3): p. 745-753.
68. Sarnak, M.J. and A.S. Levey, *Cardiovascular disease and chronic renal disease: a new paradigm*. *American journal of kidney diseases*, 2000. **35**(4): p. S117-S131.
69. Mann, J.F., et al., *Cardiovascular risk in patients with mild renal insufficiency*. *Kidney International*, 2003. **63**: p. S192-S196.
70. Ritz, E., *Minor renal dysfunction: an emerging independent cardiovascular risk factor*. 2003, BMJ Publishing Group Ltd.
71. Meier-Kriesche, H.U., et al., *Kidney transplantation halts cardiovascular disease progression in patients with end-stage renal disease*. *American Journal of Transplantation*, 2004. **4**(10): p. 1662-1668.
72. Wolfe, R.A., et al., *Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant*. *New England Journal of Medicine*, 1999. **341**(23): p. 1725-1730.
73. Lentine, K.L., et al., *Variations in the risk for cerebrovascular events after kidney transplant compared with experience on the waiting list and after graft failure*. *Clinical journal of the American Society of Nephrology*, 2008. **3**(4): p. 1090-1101.
74. Dennler, S., M.J. Goumans, and P. Ten Dijke, *Transforming growth factor β signal transduction*. *Journal of leukocyte biology*, 2002. **71**(5): p. 731-740.
75. Kingsley, D.M., *The TGF-beta superfamily: new members, new receptors, and new genetic tests of function in different organisms*. *Genes & development*, 1994. **8**(2): p. 133-146.
76. Wrana, J.L., et al., *Mechanism of activation of the TGF- β receptor*. *Nature*, 1994. **370**(6488): p. 341.

77. Pohlers, D., et al., *TGF- β and fibrosis in different organs—molecular pathway imprints*. Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease, 2009. **1792**(8): p. 746-756.
78. Derynck, R. and Y.E. Zhang, *Smad-dependent and Smad-independent pathways in TGF- β family signalling*. Nature, 2003. **425**(6958): p. 577.
79. Yamamoto, T., et al., *Expression of transforming growth factor- β isoforms in human glomerular diseases*. Kidney international, 1996. **49**(2): p. 461-469.
80. Yamamoto, T., et al., *Expression of types I, II, and III TGF-beta receptors in human glomerulonephritis*. Journal of the American Society of Nephrology, 1998. **9**(12): p. 2253-2261.
81. Vlachojannis, J., et al., *Endothelin-1 in the kidney and urine of patients with glomerular disease and proteinuria*. Clinical nephrology, 2002. **58**(5): p. 337-343.
82. López-Hernández, F.J. and J.M. López-Novoa, *Role of TGF- β in chronic kidney disease: an integration of tubular, glomerular and vascular effects*. Cell and tissue research, 2012. **347**(1): p. 141-154.
83. Gruden, G., P.C. Perin, and G. Camussi, *Insight on the pathogenesis of diabetic nephropathy from the study of podocyte and mesangial cell biology*. Current diabetes reviews, 2005. **1**(1): p. 27-40.
84. Böttinger EP, B.M., *TGF-beta signaling in renal disease*. J Am Soc Nephrol 2002. **vol. 13** p. (pg. 2600-2610).
85. Lee, H.S., *Mechanisms and consequences of TGF-ss overexpression by podocytes in progressive podocyte disease*. Cell and tissue research, 2012. **347**(1): p. 129-140.
86. Schiffer, M., et al., *Apoptosis in podocytes induced by TGF- β and Smad7*. The Journal of clinical investigation, 2001. **108**(6): p. 807-816.
87. Wolf, G., S. Chen, and F.N. Ziyadeh, *From the periphery of the glomerular capillary wall toward the center of disease: podocyte injury comes of age in diabetic nephropathy*. Diabetes, 2005. **54**(6): p. 1626-1634.
88. Zeisberg, E.M., et al., *Fibroblasts in kidney fibrosis emerge via endothelial-to-mesenchymal transition*. Journal of the American Society of Nephrology, 2008. **19**(12): p. 2282-2287.
89. Hills, C.E. and P.E. Squires, *The role of TGF- β and epithelial-to mesenchymal transition in diabetic nephropathy*. Cytokine & growth factor reviews, 2011. **22**(3): p. 131-139.
90. Zeisberg M, N.E., *Mechanisms of tubulointerstitial fibrosis*. J Am Soc Nephrol, 2010,. **vol. 21**: p. (pg. 1819-1834)
91. Eddy, A.A., *Molecular basis of renal fibrosis*. Pediatric nephrology, 2000. **15**(3-4): p. 290-301.
92. Phillips, A.O. and R. Steadman, *Diabetic nephropathy: the central role of renal proximal tubular cells in tubulointerstitial injury*. Histology and histopathology, 2002. **17**(1): p. 247-252.
93. Meran, S. and R. Steadman, *Fibroblasts and myofibroblasts in renal fibrosis*. International journal of experimental pathology, 2011. **92**(3): p. 158-167.
94. Strutz, F., et al., *Identification and characterization of a fibroblast marker: FSP1*. The Journal of cell biology, 1995. **130**(2): p. 393-405.
95. Iwano, M., et al., *Evidence that fibroblasts derive from epithelium during tissue fibrosis*. The Journal of clinical investigation, 2002. **110**(3): p. 341-350.

96. Yang, J. and Y. Liu, *Dissection of key events in tubular epithelial to myofibroblast transition and its implications in renal interstitial fibrosis*. The American journal of pathology, 2001. **159**(4): p. 1465-1475.
97. Rastaldi, M.P., et al., *Epithelial-mesenchymal transition of tubular epithelial cells in human renal biopsies*. Kidney international, 2002. **62**(1): p. 137-146.
98. Loeffler, I., M. Liebisch, and G. Wolf, *Collagen VIII influences epithelial phenotypic changes in experimental diabetic nephropathy*. American Journal of Physiology-Renal Physiology, 2012. **303**(5): p. F733-F745.
99. Kizu, A., D. Medici, and R. Kalluri, *Endothelial-mesenchymal transition as a novel mechanism for generating myofibroblasts during diabetic nephropathy*. The American journal of pathology, 2009. **175**(4): p. 1371-1373.
100. Inigo, P., et al., *[Role of transforming growth factor beta-1 gene polymorphisms in the development of chronic allograft nephropathy in renal transplant recipients]*. Nefrologia, 2003. **23**(4): p. 312-20.
101. Chow, K.M., et al., *Transforming growth factor-beta1 gene polymorphism in renal transplant recipients*. Ren Fail, 2005. **27**(6): p. 671-5.
102. Awad, M.R., et al., *Genotypic variation in the transforming growth factor-beta1 gene: association with transforming growth factor-beta1 production, fibrotic lung disease, and graft fibrosis after lung transplantation*. Transplantation, 1998. **66**(8): p. 1014-20.
103. Suthanthiran, M., *Human renal allograft rejection: molecular characterization*. Nephrol Dial Transplant, 1998. **13 Suppl 1**: p. 21-4.
104. Cuhaci, B., et al., *Transforming growth factor-beta levels in human allograft chronic fibrosis correlate with rate of decline in renal function*. Transplantation, 1999. **68**(6): p. 785-90.
105. Pankewycz, O.G., et al., *Increased renal tubular expression of transforming growth factor beta in human allografts correlates with cyclosporine toxicity*. Kidney International, 1996. **50**(5): p. 1634-1640.
106. Thakkinstian, A., et al., *Association between cytokine gene polymorphisms and outcomes in renal transplantation: a meta-analysis of individual patient data*. Nephrology Dialysis Transplantation, 2008. **23**(9): p. 3017-3023.
107. Ming Chow, K., et al., *Transforming Growth Factor-β1 Gene Polymorphism in Renal Transplant Recipients*. Renal Failure, 2005. **27**(6): p. 671-675.
108. Guo, Z., U. Binswanger, and A. Knoflach, *Role of codon 10 and codon 25 polymorphisms on TGF-beta 1 gene expression and protein synthesis in stable renal allograft recipients*. Transplant Proc, 2002. **34**(7): p. 2904-6.
109. Dhaouadi, T., et al., *Cytokine gene polymorphisms in kidney transplantation*. Transplant Proc, 2013. **45**(6): p. 2152-7.
110. Seyhun, Y., et al., *Influence of cytokine gene polymorphisms on graft rejection in Turkish patients with renal transplants from living related donors*. Transplantation proceedings, 2012. **44**(6): p. 1670-1678.