

T.C.
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

RENAL TRANSPLANTASYON YAPILAN HASTALARDA
SIGNAL PEPTIDE-CUB-EGF DOMAIN-CONTAINING
PROTEIN 1 (SCUBE1) SEVİYESİNİN İNCELENMESİ

Uzmanlık Tezi

Dr. Aykut İÇEL

TRABZON-2017

T.C.
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

RENAL TRANSPLANTASYON YAPILAN HASTALARDA
SIGNAL PEPTIDE-CUB-EGF DOMAIN-CONTAINING
PROTEIN 1 (SCUBE1) SEVİYESİNİN İNCELENMESİ

Uzmanlık Tezi

Dr. Aykut İÇEL

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Şükrü ULUSOY

TRABZON-2017

ÖZET

Renal Transplantasyon Yapılan Hastalarda Signal Peptide-Cub-Egf Domain-Containing Protein 1 (SCUBE1) Seviyesinin İncelenmesi

Amaç: Bu çalışmada son dönem böbrek hastalığı (SDBH) gelişen ve renal transplantasyon yapılan hastalarda serum SCUBE1 seviyesi ölçülerek bu gruptaki hastalarda renal transplantasyon işleminin SCUBE1 seviyesi üzerindeki etkisinin incelenmesi amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya çeşitli zamanlarda SDBH nedeni ile böbrek nakli uygulanmış ve KTU Tıp Fakültesi Organ Nakli Polikliniğinde rutin kontrollerini yaptıran 75 hasta ile herhangi bir şikayeti olmayan ve KTU Tıp Fakültesi Genel Dahiliye Polikliniğine kontrol, check-up amaçlı gelen, yaş ve cinsiyet dağılımı hasta grubu ile uyumlu kronik bir hastalığı olmayan 79 kişi dahil edildi. Hasta ve kontrol grubundan alınan kan örneklerinden tam kan sayımı, rutin biyokimya tetkikleri ve SCUBE1 seviyeleri çalışıldı ve her iki grup arasında karşılaştırmalı değerlendirme yapıldı.

Bulgular: Çalışmaya 75 renal transplantasyon hastası (grup I) ve kontrol grubu olarak da 79 sağlıklı kişi (grup II) dahil edildi. 1. gruptaki hastaların % 46,6'sı kadın (35/75), % 53,3'ü (40/75) erkek olup kadınların ortalama yaşı $39,09 \pm 10,78$, erkeklerin ortalama yaşı $41,45 \pm 10,85$ idi. 2. grupta ise ortalama yaşı $38,23 \pm 8,36$ olan 40 kadın (%51) ve ortalama yaşı $42,62 \pm 10,86$ olan 39 erkek (%49) mevcuttu. Grup I ve II karşılaştırıldığında; BUN, kreatinin ve Hb düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı fark mevcuttu ($p=0.000$). Gruplar arasında C-reaktif protein, sodyum ve potasyum değerlerinde anlamlı fark saptanmadı ($p=0,44$, $p=0,45$, $p=0,36$). Her iki grubu SCUBE1 seviyeleri açısından ele aldığımızda ise gruplar arasında fark gözlenmesine rağmen bu değer istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı. Nakil olan grupta SCUBE1 seviyesi ortalama $3,54 \pm 8,48$ ng/mL iken kontrol grubunda SCUBE1 seviyesi $2,91 \pm 2,68$ ng/mL idi ($p=0,053$). 1. grubu KBH etyolojisi açısından değerlendirdiğimizde VUR öyküsü olan hastaların SCUBE1 seviyelerinin diğer gruplara göre daha yüksek olduğunu tespit ettik. Diğer yandan böbrek nakli öncesi uygulanan renal replasman tedavisi tipinin, post operatif dönemde kullanılan immünsüpresif çeşidinin, böbrek naklinden sonra geçen sürenin ve organ temininde

canlı verici veya kadavra kullanılmasının SCUBE1 seviyeleri üzerine istatistiksel anlamlı bir etkisi görülmemiştir.

Sonuç: Böbrek nakli uygulanan hastalar ile sağlıklı kişiler arasında BUN, kreatinin ve hemoglobin seviyeleri açısından istatistiksel anlamlı fark mevcuttur. Her iki grup arasında SCUBE1 seviyeleri açısından istatistiksel anlamlı fark yoktur. Canlı vericiden nakil uygulanan hastalarla kadavradan nakil yapılan hastaların SCUBE1 seviyeleri arasında fark saptanmamıştır. Hastaların postoperatif dönemde kullandığı immünyüpresif çeşidinin SCUBE1 seviyesi üzerine bir etkisi gözlenmemiştir. Renal transplantasyon öncesi uygulanan RRT tipinin böbrek nakli sonrası ölçülen serum SCUBE1 seviyesi üzerine bir etkisi bulunmamıştır. Böbrek naklinden sonra geçen zaman ile SCUBE1 seviyesi arasında anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır.

Anahtar Kelimeler: KBH, Renal Transplantasyon, SCUBE1

SUMMARY

Investigation Of The Signal Peptide-Cub-Egf Domain-Containing Protein 1 (SCUBE1) Level In Renal Transplantation Patients

Aim: In this study, serum SCUBE1 level was measured in patients who applied renal transplantation because of end stage kidney disease (ESKD) and the effect of renal transplantation on SCUBE1 level was investigated in this group.

Materials and Methods: Seventy-five patients who had undergone renal transplantation because of ESKD and whose routine work was carried out at the Organ Transplantation Polyclinic of KTU Medical School and 79 person whose age and sex distribution were consistent with the patient group who did not have any complaints and chronic disease, who came to check-up at KTU Medical School General Internal Medicine Polyclinic, were enrolled in this study. Complete blood count, routine biochemical tests and SCUBE1 levels were studied from blood samples taken from the patient and control group and a comparative evaluation was made between the two groups.

Results: The study included 75 renal transplant patients (group I) and 79 healthy subjects (group II) as a control group. 46.6% of the patients in group I were female (35/75) and 53.3% (40/75) were male, the mean age of the female was $39,09 \pm 10,78$ and the mean age of the male was $41,45 \pm 10,85$. In the second group, 40 women (51%) with a mean age of 38.23 ± 8.36 and 39 men (49%) with a mean age of 42.62 ± 10.86 were present. Compared with group I and II; there was statistically significant difference between BUN, creatinine and Hb levels ($p = 0.000$). C-reactive protein, sodium and potassium values were not significantly different between the groups ($p=0,44$, $p=0,45$, $p=0,36$). Although we observed differences between the groups in terms of SCUBE1 levels, this value was not statistically significant. The mean SCUBE1 level in the transplant group was 3.54 ± 8.48 ng / mL and the SCUBE1 level in the control group was 2.91 ± 2.68 ng / mL ($p = 0.053$). When we evaluated group I in terms of CKD etiology, we found that patients with VUR stories had higher SCUBE1 levels than the other groups. On the other hand, there was no statistically significant effect of the type of renal replacement therapy applied before the kidney transplantation, the immunosuppressive type used in the post operative

period, the time after the kidney transplantation and the live donor or cadaver in the supply of the organ, on SCUBE1 levels.

Conclusion: There is a statistically significant difference between BUN, creatinine and hemoglobin levels between patients receiving renal transplantation and healthy subjects. There was no statistically significant difference between SCUBE1 levels in both groups. There was no difference between the SCUBE1 levels of patients who were transplanted with live donor or patients transplanted from cadavers. No effect of the immunosuppressive type used by the patients in the postoperative period on the SCUBE1 level was detected. There was no effect of RRT type applied before renal transplantation on serum SCUBE1 level measured after renal transplantation. There was no significant correlation between SCUBE1 level and time after renal transplantation.

Key Words: CKD, Kidney Transplantation, SCUBE1

İÇİNDEKİLER

ÖZET.....	ii
SUMMARY	v
İÇİNDEKİLER	vi
KISALTMALAR LİSTESİ.....	viii
TABLOLAR LİSTESİ.....	x
ŞEKİLLER LİSTESİ	xi
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Kronik Böbrek Hastalığı	3
2.1.1. Tanım	3
2.1.2. Kronik Böbrek Hastalığının Sınıflandırması	4
2.1.3. İnsidans ve Epidemiyoloji	6
2.1.4. Etyoloji ve Patogenez	7
2.1.5. KBH’de Tedavi Seçenekleri	8
2.1.5.1. Periton Diyalizi.....	8
2.1.5.2. Hemodiyaliz	9
2.1.5.3. Böbrek Nakli	10
2.2. Erişkin Hastada Böbrek Transplantasyonu İçin Dikkat Edilmesi Gereken Durumlar	10
2.2.1. Kardiyovasküler ve Metabolik Değerlendirme.....	11
2.2.2. Enfeksiyonlar	13
2.2.3. Altta Yatan Böbrek Hastalığı.....	13
2.2.4. Diğer	14
2.2.5. Takip	14
2.3. Böbrek Transplantasyonu Komplikasyonları.....	15
2.3.1. Renal Transplantasyon Komplikasyonlarının Ayrıntılı İncelemesi.....	16
2.3.1.1. Ürolojik Komplikasyonlar.....	16
2.3.1.2. Vasküler Problemler.....	17
2.3.1.3. Enfeksiyonlar.....	19
2.3.1.4. Rejeksiyon	20

2.4. SCUBE1	22
2.4.1. SCUBE 1'in Moleküler Yapısı ve Özellikleri	22
2.4.2. SCUBE1'in Hastalıklarla İlişkisi	25
3. MATERYAL VE METOD	27
4. BULGULAR	31
5. TARTIŞMA	36
6. SONUÇ	43
7. KAYNAKLAR	44



KISALTMALAR LİSTESİ

ACE	: Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim
AT2	: Anjiyotensin 2
BUN	: Kan Üre Nitrojeni
CMV	: Sitomegalovirüs
CREDIT	: Chronic Renal Disease In Turkey
CRP	: C-Reaktif Protein
CsA	: Siklosporin
DM	: Diyabetes Mellitus
EBPG	: British Transplantation Society and European Best Practice Guidelines
EBV	: Epstein-Barr Virus
ELISA	: Enzyme-linked Immunosorbent Assay
FGF	: Fibroblast Growth Factor
GBM	: Glomerüler Bazal Membran
GFR	: Glomerüler Filtrasyon Hızı
GN	: Glomerülonefrit
Hb	: Hemoglobin
HD	: Hemodiyaliz
HIV	: Human Immun Deficiency Virus
HLA	: İnsan Lökosit Antijenleri
HT	: Hipertansiyon
KAH	: Koroner Arter Hastalığı
KB	: Kan Basıncı
KBH	: Kronik Böbrek Hastalığı
KBY	: Kronik Böbrek Yetmezliği
KDIGO	: Kidney Disease Improving Global Outcomes
KKKA	: Kırım Kongo Kanamalı Ateşi
MMF	: Mikofenolat Mofetil
PD	: Periton Diyalizi
PDGF	: Platelet Derivating Growth Factor
PKBH	: Polikistik Böbrek Hastalığı

PRA	: Panel Reaktif Antikor
RRT	: Renal Replasman Tedavisi
SAPD	: Sürekli Ayaktan Periton Diyalizi
SCUBE1	: Signal Peptide CUB-EGF Domain-Containing Protein 1
SDBY	: Son Dönem Böbrek Yetmezliği
Shh	: Sonic Hedge Hog
SSPD	: Sürekli Siklik Periton Diyalizi
SVH	: Serebrovasküler Hastalık
TGF	: Transforming Growth Factor
URR	: Üre Azalma Oranı
VUR	: VezikoÜreteral Reflü
VZV	: Varicella Zoster Virus

TABLULAR LİSTESİ

	<u>Sayfa No</u>
Tablo 1. KBH’de GFR Kategorileri	4
Tablo 2. KBH’de Albuminüri Kategorileri	5
Tablo 3. 2013 Yılı Sonu İtibariyle Kronik Hemodiyaliz Programında İzlemede Olan Hastaların Etyolojik Nedenlere Göre Dağılımı	7
Tablo 4. Çalışma Gruplarının Cinsiyet ve Ortalama Yaş Dağılımları	31
Tablo 5. Çalışma Grupları Arası Biyokimya Parametreleri Karşılaştırması.....	32
Tablo 6. Böbrek Nakli Yapılan Hastalarda KBY Nedenleri ve SCUBE1 Değerleri.....	33
Tablo 7. Böbrek Nakli Yapılan Hastalarda Canlı Verici – Kadavra Arasındaki SCUBE1 Karşılaştırması.....	33
Tablo 8. Böbrek Nakli Yapılan Hastalarda Kullanılan İmmünyüpresif Çeşidine Göre SCUBE1 Seviyeleri.....	34
Tablo 9. Böbrek Nakil Hastalarında Nakil Süresine Göre SCUBE1 Seviyelerinin Karşılaştırması.....	35
Tablo 10. Böbrek Nakli Uygulanan Hastaların Nakil Öncesi Renal Replasman Tedavi Tipine Göre SCUBE1 Karşılaştırması	35

ŞEKİLLER LİSTESİ

Sayfa No

Şekil 1. SCUBE1'in Moleküler Yapısı	22
Şekil 2. SCUBE1'in Moleküler Ve Genetik Dizilimleri.....	24
Şekil 3. Kontrol Grubunda Kullanılan SCUBE1 Standart Grafiği	29
Şekil 4. Nakil Yapılan Hastalar Grubunda Kullanılan SCUBE1 Standart Grafiği	29



1. GİRİŞ

Kronik Böbrek Hastalığı (KBH), dünya ve ülkemiz için önemli bir halk sağlığı sorunu olmakla beraber daha fazla görülmeye başlaması, yol açtığı yüksek morbidite ve mortalite oranları, hastaların yaşam kalitesini önemli ölçüde etkilemesi ve hastaların yaşamlarını idame ettirmeleri için gereken renal replasman tedavilerinin (RRT) yüksek maliyeti nedeniyle toplumsal yükü giderek artan bir hastalıktır. Ülkemizde ve gelişmiş ülkelerde son dönem böbrek hastalığı (SDBH) dikkat çekici şekilde artmaktadır. Hemodiyaliz, periton diyalizi ve böbrek transplantasyonu SDBH'li hastalar için en uygun tedaviler olmuştur. Günümüzde SDBH olan hastalarda tedavi yöntemi olarak böbrek transplantasyonu, diyaliz tedavisine göre gelişmiş kısa ve uzun dönem sağ kalım yararları sunduğundan yaygın biçimde uygulanmaya başlanmıştır.

Transplantasyon işleminin kendine has komplikasyonları mevcuttur. Bunlar arasında önemli olanlar; vasküler komplikasyonlar, immünolojik komplikasyonlar, akut allograft rejeksiyonu, kronik allograft rejeksiyonu, malignite riskinde artış, postoperatif dönemde enfeksiyonlara yatkınlıktır.

SCUBE1 (Signal peptide-CUB(complement C1r/c1s, Uegf, Bmp1)-EGF (epidermal growth factor)- domain- containing protein 1), SCUBE gen ailesinin yeni tanımlanmış bir hücre yüzey proteindir. Memelilerde SCUBE1'den SCUBE3'e kadar isimlendirilen üç farklı izoformu vardır. Bu genler, proteinin etkili yapısında en az beş tanımlanabilen motif de, 988 aminoasitle organize olmuş polipeptid molekülleri için kodlanmıştır. Bu protein N-terminal sinyal peptid (22 aminoasit) dizisini takip eden, 9 adet birbiri ardına düzenlenmiş EGF benzeri tekrarlar, büyük bir N glikolize ara bölge, 3 sisteinden zengin tekrar motifleri ve C terminalinde bir CUB alanından oluşur.

Yapılan çalışmalarda SCUBE gen ailesinin endotel ve plateletlerden salgılandığı ve trombositlerin α granüllerinde depolandığı; trombosit aktivasyonu ile beraber hücre yüzeyine hareket ettiği, küçük çözünür parçalar şeklinde salgılandığı ve trombüs içine katıldığı gösterilmiştir. İnsanda immunohistokimyasal olarak immunreaktif sinyalde mikrovasküler endotel hücrelerinde zayıf bir şekilde gösterilirken trombositlerde organize trombus içinde fibrinden zengin alanlarda

güçlü bir şekilde gösterilmiştir. SCUBE1, trombosit adezyonunda fibrinojen, vWF ve fibronektini içeren ECM komponentinin proteinlerinden birisidir. Yine yapılan çalışmalarda SCUBE1 seviyesinin akut koroner sendrom, akut iskemik inme olaylarında arttığı fakat kronik iskemik hadiselerde artmadığı gösterilmekle beraber yine de yeni çalışmalara ihtiyaç olduğu belirtilmiştir.

Renal transplantasyon yapılan hastalarda gerek işlem nedeni ile gerekse de postoperatif dönemde oluşabilecek trombotik komplikasyonlar nedeni ile akut veya kronik iskemik hadiseler gelişebilmektedir. Bu çalışmada son dönem böbrek yetmezliği gelişen ve renal transplantasyon yapılan hastalarda kısa ve uzun dönemlerde SCUBE1 seviyesinin değerlendirilmesi, trombozun ve vasküler sorunların erken dönemde tespit edilmesi açısından SCUBE1'in yararı ve komplikasyon taramalarında bir yeri olup olmadığının araştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kronik Böbrek Hastalığı

2.1.1. Tanım

Böbrekler retroperitoneal bölgede bulunan ve herbiri yaklaşık 120-150 gram ağırlığında olan organlardır. Her iki böbrekte yaklaşık 2.000.000 nefron bulunmaktadır ve bir nefron, glomerül ve tübül olmak üzere 2 kısımdan oluşur. Böbreğin fonksiyonel en küçük birimi olan nefronda; glomerüler filtrasyon, tübüler reabsorbsiyon ve tübüler sekresyon sonucu idrar oluşur. Böbreğin bunun dışında da birçok görevi vardır.

Böbrek yetmezliğinde, böbreğin bu görevlerinde bozulmalar oluşur ve uyum sağlayıcı sistemler devreye girer. Böbrek yetmezliği akut veya kronik olabilir.

Kronik böbrek hastalığı (KBH), çeşitli hastalıklara bağlı olarak nefronların progresif ve geri dönüşümsüz kaybı ile karakterize bir durumdur. Glomerüler filtrasyon hızındaki (GFR) azalma 3-6 aydan daha uzun sürelidir. GFR, genellikle yıllar içinde giderek azalır ve bu azalma, altta yatan patolojiye göre büyük farklılık gösterir. Böbrek yetersizliği olan bir olguda; sebat eden azotemi (>3 ay), renal osteodistrofi belirti ve bulguları, uzun süreli üremik belirti ve bulgular, anemi, hiperfosfatemi, hipokalsemi gibi metabolik bozuklukluklar, idrar sedimentinde silendirler ve radyolojik görüntülemelerde bilateral küçük böbrekler kronisite göstergeleridir. Bu gibi özellikler kronik böbrek yetmezliği ile akut böbrek yetmezliğinin ayırıcı tanısında kullanılır (1).

Kronik böbrek hastalığının tanı kriterleri Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) kılavuzunda şu şekilde belirtilmiştir (2).

1. Üç ay veya daha uzun süren böbrek hasarı, böbreklerin yapısal veya fonksiyonel anormalliği ile tanımlanan, GFR de azalma olsun veya olmasın

- Patolojik anormallikler
- Böbrek hasarı belirteçleri
- İdrar anormallikleri (proteinüri)
- Kan anormallikleri (renal tübüler sendromlar)

- Görüntüleme testlerindeki anormallikler
- Böbrek transplantasyonu
- Böbrek transplant alıcıları

2. Üç ay veya daha uzun süren GFR azalması (<60 ml/dk/1,73 m²), (böbrek hasarı olsun veya olmasın).

2.1.2. Kronik Böbrek Hastalığının Sınıflandırması

Klinik açıdan KBH, asemptomatik böbrek fonksiyonu azalmasından üremik sendroma kadar uzanan geniş bir çeşitlilik içerisindedir. Bu bakımdan böbrek yetersizliğinin evreleri birbiri içerisine geçmiş olup kesin sınırlarla ayrılması mümkün olmamaktadır ancak, böbrek fonksiyonlarının etkilenme derecesine göre bir sınıflandırma yapılması, klinik ve tedavi planı açısından faydalıdır. KDIGO 2012 kılavuzuna göre KBH; sebebi, GFR kategorisi ve albüminüri kategorisi temel alınarak sınıflandırılmalıdır. Daha önce sadece GFR'ye göre derecelendirme yapılmakta iken yeni kılavuza sebep ve albüminüri olmak üzere iki yeni unsur eklenmiştir (3).

KBH olanlar GFR'ye göre G1, G2, G3a, G3b, G4, G5 olmak üzere altı kategoride sınıflandırılabilir. Eski kılavuzdaki evre 3, yeni kılavuzda G3a ve G3b olmak üzere iki alt gruba ayrılmıştır. Diğer belirteçlerin yokluğunda tek başına G1 ya da G2 kategorisi KBH tanısı koydurmaz. Böbrek nakli alıcısı bir hasta evre 1-5 T, diyaliz hastası ise 5D şeklinde kategorize edilmektedir. KBH'de GFR kategorileri Tablo 1'de gösterilmiştir (3).

Tablo 1. KBH'de GFR Kategorileri

GFR Kategorisi	GFR(ml/dk/1.73m ²)	İsmlendirme
G1	≥90	Normal veya yüksek
G2	60-89	Hafif azalmış
G3a	45-59	Hafif-orta derece azalmış
G3b	30-44	Orta-ağır derece azalmış
G4	15-29	Ağır derecede azalmış
G5	<15	Böbrek yetersizliği

KBH olanların albüminüri düzeylerine göre A1, A2, A3 olmak üzere üç kategoride sınıflandırılması önerilir. KBH'de albüminüri kategorileri Tablo 2'de gösterilmiştir (3).

Tablo 2. KBH'de Albuminüri Kategorileri

Kategori	Albumin Atılım Hızı (mg/24 saat)	Albumin / Kreatinin Oranı (mg/gr)	İsimlendirme
A1	<30	<30	Normal yada hafif artmış
A2	30-300	30-300	Orta derecede artmış
A3	>300	>300	Ciddi derecede artmış

Kronik böbrek hastalığının erken dönemlerinde sadece böbreğin fonksiyonel rezervinde azalma vardır. Böbreğin diğer fonksiyonları (ekskresyon, sentez ve regülatuar fonksiyonlar) çoğu zaman iyi olduğu için klinik olarak belirti veya bulgu görülmez. Orta evrede, yani böbrek yetersizliğinde azotemi oluşsa ve bazı klinik belirtiler ortaya çıksa da (anemi gibi) hastalar genellikle asemptomatiktir. Ancak; enfeksiyon, hipovolemi, obstrüksiyon veya nefrotoksik ilaç kullanımı gibi araya giren akut stres faktörleri hastayı hızla üremik tabloya sokar. Geri dönüşümlü faktörlerin giderilmesi ile hasta çoğu zaman eski durumuna döner. İleri evreye ulaşmış böbrek yetmezliğinde (GFR <20-25 ml/dk), böbreğin ekskresyon, biyosentez ve regülatuar fonksiyonlarının büyük ölçüde bozulması ile klinik belirti ve bulgular (halsizlik, noktüri, kemik ağrıları vb.) ortaya çıkmaya başlar. Son dönem böbrek yetersizliğinde, böbrek fonksiyonlarının ileri derecede kaybı sonucunda ise giderek artan azotemi ve neredeyse her organ sistemi ile ilgili belirti ve bulgular ortaya çıkar. Son dönemde ortaya çıkan bu klinik hastalık tablosu, üremi olarak tanımlanır (4).

KBH doğal olarak bir progresyon gösterir. Progresyon hayvan deneylerinde % 100, insanlarda % 87 düzeyinde gösterilmiştir. Enfeksiyonlar, kontrolsüz hipertansiyon, nefrotoksik ilaç kullanımı, radyokontrast ajanların nefropatisi, hiper-hipovolemi gibi bazı tetikleyici faktörler bu evrelerin ilerlemesini hızlandırabilir ve hastalar daha çabuk bir şekilde son dönem böbrek yetmezliği tablosuyla karşı karşıya kalabilir. Diğer taraftan doğal progresyonda; renal maladaptasyon, hipertansiyon, glomerüler kapiller hipertansiyon, glomerüler hipertrofi, proteinüri, diyetle protein, fosfor, tuz fazlalığı, dislipidemi, trombojenik faktörler, progresif renal fibrozis

(angiotensin 2, ATII), transforming growth faktör (TGF) beta, osteopontin, fibroblast growth faktör (FGF), platelet derivating growth faktör (PDGF) rol oynamaktadır (3).

GFR düşüş hızı 40 yaş üzerindekilerde normalde yıllık 1 ml/dk/1.73m² dir. GFR<60 ml/dk/1.73 m² bireyler için eğer GFR deki düşüş 4 ml/dk/1.73 m²/yıl ise böbrek yetmezliğine kadar geçen süre yaklaşık 10 yıl veya daha az olarak beklenmektedir. GFR deki yıllık düşüşün 4 ml/dk/1.73 m² olması hızlı düşüş olarak belirlenmiştir.

2.1.3. İnsidans ve Epidemiyoloji

KBH, dünya ve ülkemiz için önemli bir halk sağlığı sorunu olmakla beraber daha fazla görülmeye başlaması, yol açtığı yüksek morbidite ve mortalite oranları, hastaların yaşam kalitesini önemli ölçüde etkilemesi ve hastaların yaşamlarını idame ettirmeleri için gereken renal replasman tedavilerinin (RRT) yüksek maliyeti nedeniyle toplumsal yükü giderek artan bir hastalıktır (5,6). CREDIT (Chronic Renal Disease In Turkey) çalışması; KBH prevalansının 18 yaşın üzerindeki yetişkin popülasyonda %15,7 olduğunu, evre 3-4-5 olgu oranının yaklaşık %5,2 olduğunu, kadınlarda ve yaşlılarda etkilenmenin daha fazla olduğunu ortaya koymuştur (7).

Türkiye’de KBH oluşumunda risk faktörleri ele alındığında; kadın cinsiyet, ileri yaş, bazı coğrafik bölgelerde yaşıyor olma (marmara ve güneydoğu anadolu bölgeleri), kırsal yerleşim, hipertansiyon ve diabetes mellitus varlığı en önemli risk faktörlerini oluşturmaktadır (7).

Son yıllarda özellikle RRT gerektiren evre 5 kronik böbrek yetmezliğinin (KBY) prevalansında görülen artış dikkat çekicidir (7). Türk Nefroloji Derneği 2013 verilerine göre, ülkemizde RRT gerektiren son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) nokta prevalansı 1 milyon nüfus başına 870 olarak saptanmıştır (8). Ülkemizde 2013 yılında RRT gerektiren SDBY insidansı milyon nüfus başına 138 olarak hesaplanmıştır (Çocuk hastalar ve yeni böbrek nakli yapılan hastalardan yalnızca preemtif olanlar hesaba dahil edilmiştir) (8).

SDBY prevelansı, böbrek hastalığı insidansının artması ve mortalite oranlarının sabit kalmasına bağlı olarak 60-75 yaş grubunda son on yılda yaklaşık %8 artmıştır (9).

2.1.4. Etyoloji ve Patogenez

Progresif böbrek hasarının birçok sebebi olmakla beraber bu nedenlerin sıklığı ülkelere göre değişmektedir. Birleşik Devletlerde, böbrek fonksiyonlarının bozulması ve SDBY'ye ilerlemesinde %39 oranında diabetes mellitus (DM), %26 oranında hipertansiyon (HT) ve %11 oranında glomerülonefrit (GN) sorumlu bulunmuştur. Türkiye verilerinde ise Türk Nefroloji Derneği kayıtlarına göre, 2013 yılı sonunda kronik hemodiyaliz programında izlemde olan hastaların etyolojik nedenlere göre dağılımı Tablo 3'te gösterilmiştir (8).

Tablo 3. 2013 Yılı Sonu İtibariyle Kronik Hemodiyaliz Programında İzlemde Olan Hastaların Etyolojik Nedenlere Göre Dağılımı

Etyoloji	%
DM	33,83
Tip 1 DM	4,51
Tip 2 DM	29,32
HT*	28,47
Glomerülonefrit	7,37
Polikistik böbrek hastalıkları	4,41
Amiloidoz	1,91
Tübülointerstisyel nefrit	1,58
Renal vasküler hastalık	0,92
Diğer	7,39
Etyoloji bilinmeyen	14,12
Toplam	100,00

* Hipertansiyonun primer değil, kronik böbrek yetersizliği sonucu oluşan sekonder hipertansiyon olma ihtimali göz önünde bulundurulmalıdır.

Son dönemlerde KBH'nin etyolojisinde göreceli bir değişim görülmektedir. Daha önceki dönemlerde KBH oluşumdaki en sık sebep GN iken günümüzde büyük çoğunlukta altta yatan nedenler diyabetik ve hipertansif nefropatilerdir. Bu farkı yaratan en önemli etkenler; GN'lerden korunmanın belirgin hale gelmesi, GN oluşumu sonrası etkili tedavilerin ortaya çıkması ve özellikle diyabetik ve hipertansiyonlu kişilerde mortalitenin azalmasıyla bu kişilerin daha uzun bir ömür yaşamaya başlamasıdır. Ayrıca azalmış erken kardiyovasküler mortalitede KBY'li

hastaların ortalama yaşını arttırmıştır. Yaşlılarda KBY'nin en sık sebebi hipertansiyondur. Gelişmiş ülkeler ile gelişmekte olan ülkeler arasında etyolojik nedenlerin sıklığı ile ilgili olarak ortaya çıkan fark bu şekilde açıklanabilir (9).

Böbrek dokusundaki azalmayla beraber geri kalan nefronlarda bir uyum süreci başlar. Bu adaptasyonun derecesi klinik ve biyokimyasal anormalliklerin şiddetini belirler. Böbrek fonksiyon kaybı minimal iken (<%60), fizyolojik adaptasyonda bir sorun olmazken GFR'nin normalin %20'den aşağıya düşmesiyle birlikte, kilo kaybı, bulantı ve kusma, tuz tutulumu, asit baz bozuklukları, anemi, kas güçsüzlüğü ve kan basıncı regülasyonunda bozulmalar görülebilir. Yapısal olarak insanlarda GFR'nin normalin %50 altına inmesiyle, renal hasara yol açan etmen ortadan kalksa bile progresif bir fonksiyon kaybı başlar (10).

Sağlam kalan nefronlarda büyüme ve GFR'de artış görülür. Tek bir nefrondaki GFR artışı (hiperfiltrasyon) hastanın yaşamı için iyi olmasına rağmen geride kalan nefronların yaşam süresini azaltır. Hiperfiltrasyonun olduğu nefronlarda intrakapiller basınç artmıştır, bu durum glomerüllerin tedrici olarak skleroza gitmesinde temel faktördür. Bununla beraber, hiperfiltrasyon tek başına patolojik glomerüloskleroza ve interstisyel fibrozisi başlatmaya yeterli değildir (10).

2.1.5. KBH'de Tedavi Seçenekleri

Kronik böbrek hastalığının erken ve yeterli tedavisi, hastalığın ilerlemesini yavaşlatsa da KBH hastalarının çoğunda SDBY gelişmektedir. K/DOQI Evre IV KBH (GFR<30 ml/dk/1.73m²) olan hastaların SDBY ve tedavi seçenekleri hakkında bilgilendirilmesini önermektedir. GFR 15 ml/dk/1.73 m² altına inince RRT başlanır. Hastalarda başlangıç RRT seçimini hastanın yaşı, ailenin tercihi, hastanın merkeze uzaklığı, sosyal durumu, rezidüel böbrek fonksiyonu varlığı gibi faktörler etkilemektedir.

2.1.5.1. Periton Diyalizi

Periton diyalizi (PD), periton boşluğu ve periton zarından yararlanılarak gerçekleştirilen ve SDBY tedavisinde kullanılan alternatif bir RRT yöntemidir. İlk

kez 1920 yılında, Ganter tarafından, Almanya’da, böbrek yetmezlikli bir kadına uygulanmıştır (11). Yüzey alanı erişkin bir insanda 1-2m² arasındadır (12). Pariyetal ve visseral periton olmak üzere iki kısımdan oluşur. Visseral periton total periton yüzey alanının %80-90 temsil eder. Histolojik olarak periton membranı mezotel, interstisyum ve periton kapillerleri içerir (13,14). Normalde bu alan, 100 ml’den az sıvı içermektedir. Bu bölge kan ve lenf damarları ile ilişki içindedir. Peritoneal kapillerlerde dakikada 50-100 cc civarındaki kan akımı sayesinde kapiller dolaşımında kan ile diyalizat arasında taşıma gerçekleşmektedir. PD’de temel amaç üremik toksinlerden temizlenme ve sıvı atılımının sağlanmasıdır.

PD elle veya makine yardımı ile ve aralıklı veya devamlı olarak yapılabilmektedir. Sürekli ayaktan periton diyalizi (SAPD), günlük 3-5 kez (sıklıkla 4 kez) sıvı değişimi ile uygulanan PD şeklindedir. Sürekli siklik periton diyalizi (SSPD) ,makine yardımı ile yapılan, gece sıvı değişimlerinin (7-10 tur) olduğu PD şeklindedir.

2.1.5.2. Hemodiyaliz

Hemodiyaliz (HD) tedavisi 1960’lardan bu yana başarılı bir şekilde uygulanmaktadır ve ülkemizde en sık uygulanan RRT tipidir (15). HD uygun bir damar yolu (arteriovenöz fistül, greft veya katater) aracılığıyla hastadan alınan kanın (300-450 ml/dk) antikoagülasyonla vücut dışında cihaz yardımı ile yarı geçirgen membrandan (diyalizör) geçirilerek sıvı ve solüt içeriğinin yeniden düzenlenerek hastaya geri verilmesi esasına dayanan bir böbrek yerine koyma tedavisidir. HD işleminin uygulanabilmesi için birtakım araç ve gereçlere ihtiyaç vardır:

- Diyalizör
- Diyaliz solüsyonu
- Kan ve diyaliz solüsyonunun taşınması için setler/hatlar
- Diyaliz cihazı ve işleminin denetlenmesi

NKF-KDOQI rehberinde diyaliz yeterliliği için tek havuzlu spKt/Vüre en az 1.2, hedef değer 1.4 ve üre azalma oranı (URR) en az %65, hedef değer %70 olarak kabul edilmiştir (16).

2.1.5.3. Böbrek Nakli

Transplantasyon, canlı hücre veya dokuların donörden alıcıya aktarılması ve fonksiyon görecekt şekilde alıcıda yaşamasını sağlayan tüm işlemleri kapsayan bir tedavi şeklidir. Özellikle son yıllarda klinik ve temel tıp bilimleri alanındaki gelişmelere paralel olarak, son dönem organ yetersizliği tanısı ile izlenen hastalarda tıbbi ve sosyal açıdan önemli yararlar sağlayan bir tedavi seçeneğidir. Transplantasyon, öncesi ve sonrasında farklı ekiplerin birlikte çalışmasını gerektiren multidisipliner bir yaklaşım olduğu için, her alanda gerçekleşen hızlı gelişmeler, doku veya organ spesifik transplantasyonların başarısını arttırmıştır. Organ ve doku fonksiyonlarının, özelliklerinin daha iyi anlaşılması; vasküler cerrahi tekniklerinin gelişmesi, immünoloji ve özellikle immünosupresif ilaçlar başta olmak üzere farmakoloji alanındaki hızlı gelişmeler ile transplantasyon sonrası dönemde izlem kriterlerinin standardizasyonu ile başarılı sonuçların alınması her geçen gün artmaktadır. Günümüzde transplantasyon yapılması gereken hasta sayısı gittikçe artmasına karşın, donör kaynakları hala bu gereksinimi karşılayacak düzeyde değildir.

2.2. Erişkin Hastada Böbrek Transplantasyonu İçin Dikkat Edilmesi Gereken Durumlar

RRT içinde transplantasyon, HD ve PD'ye göre mortalite ve morbidite üzerinde daha güçlü olan olumlu etkileri nedeniyle, transplantasyonla yaşam beklentisinin artacağı düşünülen evre 5 kronik böbrek hastalığı olan bireylerde tercih edilecek ilk tedavidir. Uygun vericinin olduğu durumlarda altı ay içerisinde diyaliz tedavisine başlayacağı düşünülen hastalar da pre-emptif nakil için değerlendirilmelidirler (17). Transplantasyon için, hastanın majör cerrahi geçirmeye ve kronik immünosupresyona uygun genel sağlığı olmalıdır (17). Yaş bir kontrendikasyon olmamakla birlikte yaşa bağlı komorbiditeler dikkatle değerlendirilmelidir.

Alıcı adaylarına transplantasyonun diyaliz ile kıyaslanarak faydaları, potansiyel riskleri ve marjinal organ dahil böbrek kaynakları konusunda bilgi

verilmelidir (18). Tüm evre 5 ve evre 4 olup ilerleyici böbrek hastalığı olanlar transplantasyona uygunlukları açısından yılda bir değerlendirilmeli ve uygunsa bir transplant merkezine yönlendirilmelidirler.

Transplantasyon hazırlığı sırasında cevaplanması gereken kılavuz sorular genel hatlarıyla şu şekildedir (17):

1. Transplantasyon teknik olarak mümkün müdür?
2. Transplantasyon işlemi sonrası alıcının yaşam beklentisi sınırlanacak mıdır?
3. Graft ömrünün erken ölüm nedeniyle sınırlanma ihtimali var mıdır?
4. Transplantasyonla hastanın mevcut komorbidit hastalıkları şiddetlenecek midir?
5. Perioperatif komplikasyonların minimum düzeye indirilmesi için alınması gerekli tedbirler nelerdir?
6. Transplantasyon konusunda hasta bilgilendirilmiş midir?

Bu başlıklar altındaki sorulara aşağıdaki değerlendirmeler yapılarak yanıt verilir.

2.2.1. Kardiyovasküler ve Metabolik Değerlendirme

Böbrek transplantasyonu için bekleyen hasta popülasyonu giderek yaşlanmaktadır. 1991’de adayların %28,7’si 50 yaş ve üzerindeyken 2011 yılında bu rakamın %62 seviyelerinde olduğu bildirilmektedir (19). Yaşla birlikte kardiyovasküler olaylar da artmaktadır. Transplantasyon sonrası ölümlerin temel nedeni kardiyovasküler hastalık olduğu için koroner arter hastalığı için değerlendirme kaçınılmazdır. Fonksiyone grafi olan olgularda transplantasyon sonrası ilk 30 gün içinde görülen ölümlerin yaklaşık yarısının iskemik kalp hastalığı, özellikle de akut myokard enfarktüsünden kaynaklandığı bildirilmektedir (20). Potansiyel böbrek nakli alıcılarının değerlendirilmesini içeren 2011’de yayınlanan kılavuza göre (Renal Association Clinical Practice Guideline on the Assessment of the Potential Kidney Transplant Recipient) preoperatif değerlendirmede temel hedeflerden biri “aktif” bir kalp hastalığının olup olmadığının değerlendirilmesi olup ayrıntılı öykü alınmalı ve fizik muayene yapılmalıdır (21). İnceleme gerektiren

“aktif” durumlar unstabil koroner sendromlar (unstabil anjina, ciddi anjina veya yeni geçirilmiş myokard enfarktüsü), dekompanse kalp yetmezliği, ciddi aritmi ve ciddi kapak hastalığıdır (19). İleri araştırma gerektiren kronik olaylar ise; kronik anjina, unstabil anjina semptomları olmayan ve son 30 gün içinde geçirilmiş olan myokard enfarktüsü, önceden koroner arter bypass graft cerrahi veya peruktan koroner girişim öyküsü, dekompanse kalp yetmezliği, orta derecede kapak hastalıkları veya stabil aritmilerdir.

Kardiyak biyobelirteçlerin nakil hazırlığındaki yeri de değerlendirilmiştir. Kardiyak troponinler böbrekten itrah edilmekle birlikte SDBY’de artmış düzeylerin kaynağı yine myokard olarak görünmektedir. Bunlardan kardiyak troponin T (kT-T) düzeylerindeki her birim artışın transplantasyon sonrası kardiyak olay ve ölüm riskinin arttığına işaret ettiği görülmüştür (22,23). NKF/ KDOQI tarafından rutin kullanımı henüz önerilmese de, FDA (Food and Drug Administration) kT-T’nin kronik böbrek hastalığında mortalite yönünden prognozun belirlenmesinde kullanımını onaylamıştır (19). Böbrek nakli adaylarında transplantasyon için değerlendirme yapılırken kT-T prognostik ek bir belirteç olarak hekimleri yönlendirebilir. (19).

Böbrek nakli öncesi tüm hastalarda kan basıncı (KB) regülasyonu sağlanmalıdır. KDIGO 2012 kılavuzunda diyalize girmeyen böbrek hastalarında albuminüri olmayanlarda hedef KB $\leq 140/90$ mmHg, albuminüri olanlarda $\leq 130/80$ mmHg olması gerektiği, diyabeti olan ve olmayanlarda bu hedefin değişmediği bildirilmektedir (24,25). Ancak diyaliz hastalarında ideal KB regülasyonu konusunun halen bilinmeyenleri mevcuttur. NKF/KDOQI kardiyovasküler morbidite ve mortalitenin azaltılması için prediyaliz KB $< 140/90$ mmHg, diyaliz sonrası KB ise $< 130/80$ mmHg olmasını önermektedir (26,27)

Diyabetik böbrek nakli adaylarında glisemik kontrolün sağlanması kardiyovasküler mortalitenin azaltılması için bir başka basamak olabilir. İnsulin tedavisi kritik hastalarda kısa dönem mortaliteyi %15 oranında azaltmaktadır, ancak insülin rejimlerinin üstünlüğü konusunda çalışmaların sonuçları birbirleri ile tutarlı görünmemektedir (28).

Obezite pek çok merkezde transplantasyon için risk kabul edilmekte ve hatta bir kontrendikasyon olarak değerlendirilmektedir (29). Obezitenin graft kaybı ve

mortalite için bağımsız bir risk faktörü olduğu ve erken komplikasyonların ve uzun dönem sonuçlarının iyileştirilmesi için operasyon öncesi mutlaka kilo verilmesi gerektiği görüşünde olanlar vardır (30).

2.2.2. Enfeksiyonlar

Nakil hazırlığındaki tüm hastalar viral enfeksiyonlara maruziyet yönünden değerlendirilmelidir. Bu tarama cytomegalovirus (CMV), Epstein-Barr virus (EBV), varicella zoster virus (VZV), hepatit B ve C ile human immunodeficiency virusunu (HIV) içermelidir. Transplantasyon öncesi hepatit B (halen immünizasyon yapılmadıysa) ve VZV antikor negatif hastalara immünizasyon önerilmelidir. Diğer yönlerden transplantasyona uygun adaylarda kronik hepatit B ve/veya C veya HIV enfeksiyonuna British Transplantation Society and European Best Practice Guidelines (EBPG) da belirtildiği şekilde yaklaşılmalıdır (18,21). Aktif enfeksiyonlar transplantasyon sonrası kötüleşebilir ve yaşamı tehdit eder hale gelebilir. Tüberküloz yönünden dikkatli olunmalıdır. Hastada saptanan bir enfeksiyon odağı varsa ilgili hekim tarafından değerlendirilerek uygun tedavisi verilmelidir.

2.2.3. Altta Yatan Böbrek Hastalığı

Altta yatan böbrek hastalığı transplant böbrekte de nüksedebilir. Ancak bu şartlar altında bile yaşam beklentisi ve kalitesi nakil yapılan hastalarda diyaliz hastalarına göre daha olumludur. Ayrıca hastalıkların çok azı kötü prognozla seyredabilen nükse neden olup (ör: hafif zincir depo hastalığı) transplantasyon için bir engel oluşturur (31). Nüks olasılığı yüksek olan böbrek patolojileri arasında yer alan fokal segmental glomerüloskleroz, membranöz nefropati, membranoproliferatif glomerülo nefrit ve IgA nefropatisi transplantasyon için bir kontrendikasyon oluşturmazken, antiGBM (glomerüler bazal membran) hastalığında antikor negatifliği sağlanıncaya kadar beklenmesi önerilmektedir (18,31). Sistemik hastalıklar içerisinde ise Ailevi Akdeniz Ateşine bağlı amiloidoz, Henoch Schönlein purpura, lupus nefriti, hemolitik üremik sendrom ve antinötrofil sitoplazmik antikor

aracılı vaskülit transplantasyon için bir kontrendikasyon oluşturmaz. Bu hastalarda yaklaşım EBPG kılavuzuna göre olmalıdır (18).

2.2.4. Diğer

Kanama bozukluğu için risk barındıran hastalar dikkatle değerlendirilip erken posttransplant trombotik olayların engellenmesi için tedbir alınmalıdır (21).

Her hastada ABO kan grubu ve HLA-A,-B ve –DR fenotipleri belirlenmelidir. Hiperakut rejeksiyonun önlenmesi için transplantasyon öncesi cross-match yapılmalıdır (18,21). Kadavra vericilerden alınan böbreklerin öncelikle en az sayıda HLA (insan lökosit antijenleri) uyumsuzluğu olan bireylerde kullanılması tercih edilmelidir. Yüksek oranda panel-reaktif antikor (PRA) olan potansiyel vericiler negatif cross-match yönünde emin olunması için ayrıca analiz edilmeliler. ABO kan grubu uyumu hiperakut rejeksiyonu önler. Teknik ilerlemeler sayesinde ABO-uyumsuz transplantasyonda da başarı sağlanmaktadır, ancak transplantasyon sonrası ilk 14 gün graft kaybı riski daha yüksektir (32).

2.2.5. Takip

Bekleme listesindeki hastaların fizik muayene ve tetkiklerinde zamanla değişiklikler olabileceği için hastanın yaşı ve sağlık durumuna göre 6-12 ay ara ile takip yapılmalıdır (18).

2.3. Böbrek Transplantasyonu Komplikasyonları

Böbrek naklinde başarı, operasyondan sonra hastaların yakından izlenmesi, gelişen komplikasyonların erken tanınıp tedavi edilmesi ve gelişebilecek komplikasyonlar yönünden gerekli önlemlerin alınmasıyla yakından ilişkilidir.

Böbrek transplantasyonundan sonra gelişebilecek komplikasyonlar, erken ve ileri dönem komplikasyonları olarak değerlendirilebilir.

Erken Dönem Komplikasyonlar

İlk üç ay içinde gelişebilecek olan komplikasyonlardır.

- Greft fonksiyonunda bozulma veya gecikme
 - Akut cerrahi komplikasyonlar
 - Ürolojik komplikasyonlar
 - Akut tubuler nekroz
 - Rejeksiyon
- Enfeksiyon
- Hematolojik komplikasyonlar
 - Anemi
 - Demir, B12, Folik asid eksikliği
 - Greft fonksiyon bozukluğu(eritropoetin eksikliği)
 - Kemik iliği baskılanması (Azatioprin, Mikofenolat Mofetil (MMF))
 - Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim (ACE) İnhibitörleri, Anjiyotensin Reseptör Blokerleri
 - Kanamalar (akut, kronik)
 - Polisitemi
 - Lökopeni, trombositopeni
 - Azatioprin, MMF, Antitimosit globulin vs.
 - Viral enfeksiyonlar (CMV vs.)
 - Lökositoz (akut rejeksiyon, enfeksiyon)
- Hipertansiyon, kardiyovasküler komplikasyonlar
 - Akut miyokard infarktüsü
 - Akut perikardit
 - Kalp yetmezliği
- Diabetes mellitus
- Gastrointestinal sistem komplikasyonları
- Akut GİS kanamaları (kortikosteroid)
- Akut hepatit (toksik, enfeksiyöz)
- Enfeksiyon
 - Kolon divertiküliti ve perforasyonu
 - Bakteriyel, fungal, viral GİS enfeksiyonları

- Akut pankreatit (enfeksiyöz-CMV, steroid, hiperlipidemi, hiperparatiroidi vs.)
- Kolestaz, kolanjit (siklosporin (CsA), takrolimus, azatioprin, enfeksiyon)
- Peptik ülser
- Karın ağrısı, distansiyon, diyare, konstipasyon (immunsüpresifler)
- Hepatik komplikasyonlar

Kronik Dönem Komplikasyonlar

- Kronik transplant nefropatisi
- Malignite
- Hiperlipidemi ve ateroskleroz
- Hematolojik bozukluklar
- Kemik ve mineral metabolizması bozuklukları
- Hiperürisemi ve gut

2.3.1. Renal Transplantasyon Komplikasyonlarının Ayrıntılı İncelemesi

2.3.1.1. Ürolojik Komplikasyonlar

Böbrek naklini takiben en sık görülen teknik sorun olan üriner komplikasyonlar önemli morbidite ve maliyet artışına, nadiren greft kaybına neden olabilir. Görülme sıklığı, günümüzde %2,5-12,5 oranına gerilemiştir (33-35). Transplante böbrek üreterinin kanlanması hiler ve periüreteral aerolar dokudan sağlandığından perihiler yağ dokusu ve periüreteral dokuların diseksiyonu sırasında üreteral devaskularizasyon meydana gelebilir.

Üreteral Obstrüksiyon

Üreteral obstrüksiyon, böbrek naklini takiben erken ve geç postoperatif dönemde en sık görülen ürolojik komplikasyondur ve %2-10 oranında gözlenir. Darlıkların %80'i üreterovezikal anastomoz alanında ve %71'i transplantasyonun 3 ayı içinde görülür (36,37).

Üriner Kaçak

Üreteral kaçak, donör üreterinin hatalı muameleye maruz kalarak çıkarılması, kısa üreter nedeniyle gergin bir anastomoz yapılması, şiddetli obstrüksiyonun neden

olduğu üreter veya renal pelvis yaralanması, invaziv yara enfeksiyonu veya nadiren bir rejeksiyon epizodu sırasında azalmış kan akımı nedeniyle olabilir. (36).

Veziköüreteral Reflü (VUR)

VUR, transplantasyon sonrası semptomatik üriner sistem enfeksiyonu ve morbiditenin majör sebeplerinden biridir. Literatürde transplantasyon sonrası VUR gelişme insidansı %2 ila %79 gibi geniş bir aralıkta bildirilmiştir (38). Uzun diyaliz süresi ve anüriye bağlı mesane kapasitesinde azalma olan özellikle 60 ve 120 aydan daha fazla diyalize giren hastalarda VUR prevalansında artış görölmüştür (39).

2.3.1.2. Vasküler Problemler

Renal transplantasyon sonrası gelişen vasküler komplikasyonlar, ürolojik komplikasyonlardan sonra en sık görölen komplikasyonlardır. Transplantasyon hastalarının %3-15'inde görölen vasküler komplikasyonlar önemli morbidite sebebidirler. Renal arter ve ven trombozu erken dönemde görölmekte iken geç dönemde ise renal arter stenozu, arteriyovenöz fistül ve nadiren gelişen pseudoanevrizmalar görölmektedir. (40,41).

Renal Arter Trombozu

Renal arter trombozu, renal transplantasyon alıcılarının %1'inden daha azında görölür ve büyük çoğunluğu nakil işlemini takip eden ilk iki hafta içinde ortaya çıkar. Klinik olarak sıklıkla fonksiyonel bir allograftte idrar çıkışının aniden kesilmesi şeklinde kendini gösterir. Tanı sintigrafi, renkli doppler USG, MRI, CT ve anjiyografi ile konulabilir (42-44). Büyük oranda erken postoperatif dönemde renal tromboz genellikle arteriyel kıvrılma, rotasyon veya endotel hasarı gibi teknik bir nedenle meydana gelir (36).

Renal arter trombozu olan hastalarda acil eksplorasyon gerekir. Transplantasyon sonrası ilk iki hafta içinde renal arter trombozuna maruz kalan hastaların neredeyse tamamına nefrektomi yapmak gerekir (36). Böbrek nakillerini takiben trombotik olayların önlenmesi için profilaksi yapılmasının gerekli olmadığı, antitrombotik profilaksinin hemorajik komplikasyon riskini artırdığı ve yalnızca seçilmiş vakalarda uygulanabileceği bildirilmiştir (45).

Renal Arter Stenozu

Renal arter stenozu, %1-23 oranında görülen, hipertansiyon, greft fonksiyonunda bozulma ve greft kaybına neden olabilen ciddi bir komplikasyondur (46). Posttransplant dönemde vasküler komplikasyonların %75'inden fazlasını renal arter stenozu oluşturur (47). Klinik olarak genellikle posttransplant 3 ay ile 2 yıl arasında sık olarak görülse de transplantasyondan sonraki herhangi bir zamanda ortaya çıkabilir. Tanısı Doppler USG, manyetik rezonans anjiyografi ve anjiyografi ile konulabilir. Renkli Doppler USG'nin renal arter stenozundaki sensitivitesi ve spesifitesi sırasıyla %87-94 ve %86-100 olarak tespit edilmiştir. Renal anjiyografi tanıda altın standarttır (48).

Renal fonksiyonlar normale ve Doppler USG parametreleri hemodinamik olarak önemli bir stenoza dışlıyorsa, yani pik sistolik akım hızı 180 cm/sn'den küçükse ve IR 0,50'den büyükse spesifik bir girişim endikasyonu yoktur. Farmakolojik tedavi genellikle kan basıncını kontrol etmede yeterlidir. Tedaviye rağmen kan basıncının kontrol edilemediği ve böbrek hasarının progresif olarak arttığı durumlarda arteriyografi ile birlikte anjiyoplasti ve stent uygulaması endikedir (47).

İnatçı hipertansiyonu ve progresif greft hasarı olan, perkütan translüminal anjiyoplastinin başarısız olduğu ya da yapılamadığı şiddetli renal stenoza olan hastalara cerrahi uygulanır (49).

Renal Ven Trombozu

Transplantasyon sonrası renal ven trombozu genellikle nakilden sonraki ilk hafta içinde ve % 0,3-4,2 sıklıkta görülen nadir bir komplikasyondur. Transplante böbrek yalnızca tek bir venle drene olduğu için, tromboz genellikle kalıcı greft hasarına neden olur. Renal venin açılanması, kıvrılması, anastomoz darlığı, akut rejeksiyon, hipotansiyon, hematoma veya lenfosit basısı, hiperkoagülopati yada femoral veya iliak ven trombüsünün ilerlemesi nedeniyle meydana gelebilir (36,50). Ven trombozu operasyon sırasında greftin şişmesi ve siyanozla kendini gösterir. Postoperatif dönemde Doppler USG ile renal ven içinde pıhtının görülmesiyle tanı konulur (51).

Klinik bulgular, allogreftin şişmesine bağlı ağrı ve hassasiyet, oligüri veya hematüridir. Erken cerrahi girişim ve trombektomi renal ven trombozuna maruz kalmış allogreftin kurtulmasını sağlayabilir (36).

Arteriyovenöz Fistül (AV Fistül)

AV fistül tanısı özellikle perkütan biyopsi işlemi sırasında hematürisi olan hastalarda şüphelenilerek konulur. Böbrek fonksiyonlarının bozulması, nadiren greft üzerinde thrill alınması, tam olarak kontrol edilemeyen hipertansiyon hikayesi, biyopsi spesmeninde arteriyolopati ve fibrozis varlığı AV fistül formasyonunun diğer işaretleridir (36).

Hemoraji

Transplantasyon sonrası görülen nadir komplikasyonlardan biri de anastomoz bölgesinde enfeksiyon, kötü cerrahi teknik ve anastomoz gerginliğine bağlı olarak ortaya çıkabilen hemorajidir. Genellikle greft alanında rektum ve flank bölgesine yayılan ağrı ve hematokrit değerlerinde düşme, hatta vasküler kollaps bulguları ile birlikte ortaya çıkabilir. Hasta acilen operasyona alınmalı ve şayet anastomoz hattından bir kaçak varsa tamir edilmelidir (36).

Lenfösel

Lenfösel, böbreğin alt polü ile mesane arasında lenf sıvısının toplanması olarak tanımlanır (36). Hematom ve ürinomla birlikte perirenal sıvı kolleksiyonu yapan sebeplerden biridir. Böbrek nakli sonrasında gelişme oranı %1-40 arasında bildirilmiştir. Genellikle transplantasyondan sonra 2 hafta ile 6 ay arasında yapılan rutin USG sırasında insidental olarak tespit edilir. En sık 6. haftada görülür (36, 52).

2.3.1.3. Enfeksiyonlar

Transplantasyondan sonra her dönemde görülebilen çeşitli enfeksiyonlar, tanısız zorlukları ve mortal seyredebilmeleri nedeniyle çok dikkat edilmesi gereken ve önlemleri önceden almayı gerektiren durumlardır. Transplantasyon öncesi hasta durumunun bozukluğu, teknik olarak zor bir ameliyatın yapılmış olması ve uzun süre immünespresif tedavi alma zorunluluğu bakteriyel enfeksiyonlara yatkınlığa neden olmaktadır. Solid organ transplantasyonu yapılan hastalarda enfeksiyon semptomları, rejeksiyonla karışabilir. Ayrıca bakteriyel kolonizasyonla enfeksiyonu birbirinden

ayırmak her zaman mümkün olmayabilir. Yine bu hastalarda antimikrobiyal tedaviye yanıt almak zor olduğu gibi, tedavide kullanılan antimikrobiallerin toksik etkileri ve immünsupresif ilaçlarla etkileşimleri tedavide yaşanan diğer zorluklardır (53).

Enfeksiyon riskini belirleyen önemli faktörler epidemiyolojik temas ve hastanın immünsupresyon durumudur. Epidemiyolojik temas için mikroorganizmaların yoğunluğu, virülansı ve zamanlaması gibi faktörler göz önünde bulundurulmalıdır:

1. Akut dönemde toplumsal temas sonucunda; Salmonella, Mycoplasma, Legionella, solunum sistemini etkileyen virüsler (parainfluenza, adenovirus, influenza), Listeriamonocytogenes ve Mycobacterium tuberculosis
2. Hastane dışında, coğrafi açıdan epidemiyolojik özellik gösteren blastomikoz, koksidioides, histoplazmoz gibi sistemik mikozlar, Mycobacterium tuberculosis, Strongyloides stercoralis ve Trypanosoma cruzi
3. Organ donör kaynaklı enfeksiyonlarda; nozokomiyal enfeksiyon etkenlerinden Vankomisine dirençli enterokoklar, çoğul dirençli gram-negatif bakteriler ve azol dirençli kandidalar, Aspergillus, herpes virüsler, lenfositik choriomeningitis virüs ve tüberküloz
4. Alıcı kaynaklı enfeksiyonlarda (reaktivasyon): Strongyloides, CMV, EBV, tüberküloz ve Leishmania
5. Nozokomiyal enfeksiyonlarda: Aspergillus türleri, Legionella türleri, gram-negatif basiller (örneğin, Pseudomonas aeruginosa), metisiline dirençli staphylococcus aureus ve Clostridium difficile gözlenebilir (54-57).

2.3.1.4. Rejeksiyon

Akut T Hücre Aracılı Rejeksiyon (Akut Selüler Rejeksiyon): Nakil sonrası ilk birkaç hafta içinde görülme sıklığı yüksek olmakla beraber altıncı aydan sonra görülme sıklığı gittikçe azalır. Alıcı ve donör arasındaki doku uyumu, transplant öncesi antijenite durumu, immünsupresif tedavi seçimi, yaş, cinsiyet, ırk,

ilaç kullanımına uyum ve iskemik zedelenme akut rejeksiyon için risk faktörleridir (58). Klinik olarak sıvı retansiyonu, idrar çıkışında azalma, hipertansiyon, ödem ve nadiren ateş görülebilir. Serum kreatinin artışı ve proteinüri izlenir. Histopatolojik olarak en belirgin özellik tubulointerstisyel paternidir. İnterstisyum ve tübüllerde mononükleer inflamatuvar hücre infiltrasyonu izlenir. Bu hücreler genellikle CD4 ve CD8 T lenfositlerdir. Glomerülit, tubulit, endarterit-intimal arterit, arterit ile beraber fibrinoid nekroz izlenebilen bulgulardır. Bunun yanında immünfloresan yöntem ile tübül bazal membranı boyunca C3 ve interstisyumda fibrinojen birikimi görülebilir.

Akut Antikor Aracılı Rejeksiyon (Akut Hümorale Rejeksiyon): Akut hümorale rejeksiyonda böbrek peritübüler ve glomerüler kapillerlerde hasar oluşur. Sıklıkla transplantasyon sonrası ilk birkaç hafta içerisinde görülür. Alloantikolar vasıtasıyla oluştuğu düşünülmektedir. Akut hücresele rejeksiyondan daha ağır seyreder ve greft kaybı oranı yüksektir. Histopatolojik olarak akut tübüler hasar, nötrofilik tubülit, glomerül kapillerlerinde polimorf nüveli lökosit, makrofaj infiltrasyonu, fibrin trombusları, nekroz görülebilir. İmmünfloresan yöntem uygulamasında C4d ile peritübüler kapiller bazal membranında boyanma ve arter duvarında IgG, IgM, C3 depolanması antikor aracılı rejeksiyonu gösterir (59).

Hiperakut Rejeksiyon: Hiperakut rejeksiyon patofizyolojisi akut hümorale rejeksiyon ile aynıdır. Donör endotel hücrelerindeki yüzey antijenlerinden birine karşı alıcının dolaşımında daha önceden var olan HLA, ABO gibi antikorlar ya da diğer alloantikolar aracılığı ile transplantasyon sonrası dakikalar ya da birkaç saat içinde ortaya çıkan antikor aracılı rejeksiyondur. Genellikle geri dönüşümsüzdür ve greft nefrektomi ile sonuçlanır.

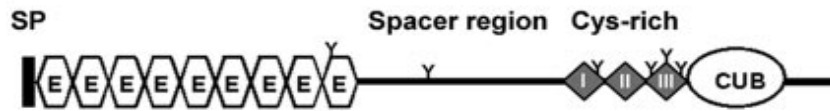
Kronik Rejeksiyon: Böbrek transplantasyonunda özellikle 1 yıl sonra farklı nedenler ile belli bir süreçte ilerleyici fonksiyon bozukluğu ve böbrek kaybı ile sonuçlanabilen rejeksiyon şeklidir. Klinik bulguları serum kreatinin artışı, proteinüri, hipertansiyondur. Allogreft dokuda tubulointerstisyel, glomerüler ve vasküler fibrozis, tubuler atrofi ve glomerulopati izlenebilir. Kronik hümorale rejeksiyon (kronik aktif antikor aracılı rejeksiyon) da kronik zedelenme bulguları gösterir, arteriale intimal fibrozis, glomerül bazal membranda duplikasyon, peritübüler kapiller bazal membranda tabakalanma, interstisyel fibrozis ve tubuler atrofi, peritübüler

kapillerlerde C4d depolanması, anti HLA ve anti donör antikor varlığına dair serolojik kanıt tanı kriterleri arasında yer alır (60).

2.4. SCUBE1

2.4.1. SCUBE 1'in Moleküler Yapısı ve Özellikleri

SCUBE1 (signal peptide CUB-EGF domain-containing protein 1) SCUBE gen ailesinin, yeni tanımlanmış bir üyesidir. Memelilerde SCUBE1'den SCUBE3'e kadar adlandırılan üç farklı izoformu vardır. Bu genler, proteinin etkili yapısında en az beş tanımlanabilen motifte, 988 aminoasitle organize olmuş polipeptid molekülleri için kodlanmıştır. Bu protein N-terminal sinyal peptid (22 aminoasit) dizisini takip eden, 9 adet birbiri ardına düzenlenmiş EGF benzeri tekrarlar, büyük bir N glikolize ara bölge, 3 sisteinden zengin tekrar motifleri ve C terminalinde bir CUB alanından oluşur. SCUBE1 salgılanabilen, erken embriyogenezis süresince belirlenen hücre yüzey proteindir (61).



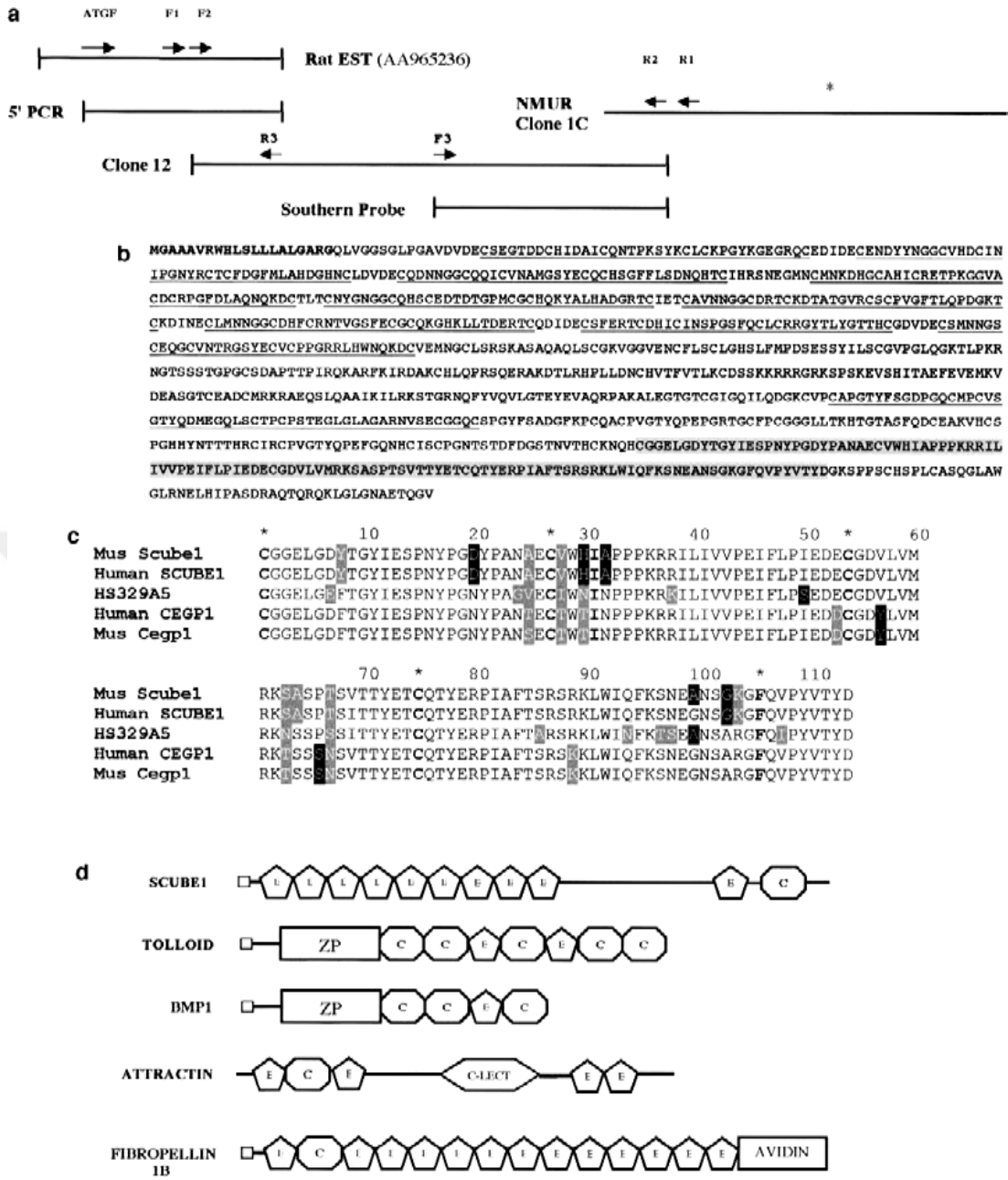
Şekil 1. SCUBE1' in Moleküler Yapısı

Western blot analizinde trombositlerdeki SCUBE1'in moleküler kütlesi 135 kDa olarak gösterilmiştir (62). İn situ hibridizasyonla endotelde SCUBE1 cDNA fragmanı 22q13 kromozomunda lokalize olarak bulunmuştur (63).

SCUBE1 genlerinin fare embriyogenezisi sırasında ekstremitte tomurcukları, gonadlar, santral sinir sistemi, dijital mezenşim ve dermomyotom içeren dokuların gelişiminde predominant olarak salgılanarak bu dokuların gelişiminde önemli role sahip olabileceği gösterilmiştir (61).

SCUBE1 molekülleri, inaktif plateletlerde alfa granüller içinde depolanır, trombin aracılıklı uyarılan ve aktifleşen trombosit yüzeyine transloke olur, küçük çözünür parçalar şeklinde salgılanır ve trombüs içine katılır (64). İnsanda immunohistokimyasal olarak immunreaktif sinyalde mikrovasküler endotel

hücrelerinde zayıf bir şekilde gösterilirken trombositlerde organize trombüs içinde fibrinden zengin alanlarda güçlü bir şekilde gösterilmiştir (63). Endotelde sentezlenen SCUBE1, trombüs formasyonu esnasında fibrin pıhtısına hapsedikten sonra dolaşımdan efektif olarak kalkar. Trombin tarafından trombositler aktive edilirken P-selektinin yüzeyde ekspresyonu sonucunda SCUBE1'in de yüzeyde ekspresyonu gözlemlenir (61). Trombin trombositlerdeki SCUBE1'in total miktarının %50'sinin sekresyonunu indükler. Aterosklerotik lezyonların subendotelyal matriksinde immunohistokimyasal olarak SCUBE1 birikimi saptanmıştır. SCUBE1 trombosit adezyonunda fibrinojen, von willebrand faktör ve fibronektini içeren ekstraselüler matriks komponentinin proteinlerinden birisidir. SCUBE1'in amino terminaldeki EGF benzeri tekrarlar ve karboksil CUB fragmanları glutatyon S-transferazla yapışkan etkileşime aracılık eder. Şekil 2'de SCUBE1'in rat ve insanlarda karşılaştırmalı açık dizilimleri gösterilmiştir (65). CUB alanı PDGF ailesinin iki yeni üyesi olarak tanımlanmış olup proteolitik ayrılmada gereklidir ve SCUBE1 sekrete edilir edilmez, proteolitik ayrılma için substrat olabilecektir. Amino ve karboksil uçlarının eklenmesi sırasıyla FLAG ve Myc ikili bir epitopuyla işaretlenmiş SCUBE1 HEK-293 T hücrelerinden eksprese edilir (62).



Şekil 2. SCUBE1'in Moleküler ve Genetik Dizilimleri (65)

SCUBE1'in başlıca trombositlerden salgılanan matriks bağımlı veya çözünen formlarının trombosit-trombosit veya trombosit-matriks etkileşiminde adeziv bir rol oynayabileceği gösterilmiş olup, bu protein kardiyovasküler sistemde biyolojik olarak önemli yeni bir moleküldür (65).

Trombosit aktivasyonu ve agregasyonu akut koroner sendrom ve akut iskemik inmedeki iskemik komplikasyonlardan sorumludur (66). Literatürde SCUBE1 ile yapılmış fazla çalışma bulunmamaktadır. Dai ve ark. yaptıkları

çalışmada SCUBE1 proteinin akut koroner sendrom ve inmede; semptomların başlangıcından en erken 6 saat sonra tespit edildiğini, pik değerlerin başlangıçtan 36 saat - 60 saat sonra olduğunu ve 96 saatten daha geç olmayan sürede SCUBE1 seviyesinin gerilemeye başladığını tespit etmişler, bu yüzden sensitif olmadığını fakat akut trombotik hastalıklarda iyi bir marker olacağını belirtmişlerdir. Ancak kronik koroner arter hastalıklarında SCUBE1 seviyesinin yükselmediği bildirilmektedir (66).

İnsan SCUBE1'i 22q13.3 de D22S1179 ve D22S282 arasında pozisyonlandırılmış olup bazı serilerde 22q kromozomunun delesyonu gösterilmiş ve bu bölgede bu SCUBE1'in görevi onaylanmıştır (63).Yine bazı çalışmalarda fare SCUBE1'in santral sinir sistem gelişiminde eksprese olduğu ve EGF motif-containing geniyle kanser progresyonu arasındaki ilişki araştırılmıştır (63). Ayrıca SCUBE1 proteininin nekroz olmadan da artabilmesi nedeniyle akut iskemik inme hastalarında tanı ve prognoz açısından faydalı olabileceği düşünülmektedir.

2.4.2. SCUBE1'in Hastalıklarla İlişkisi

Yapılan çalışmalarda yeni bir endotelial platelet adezyon molekülü olduğu tespit edilen SCUBE1'in, kardiyovasküler biyolojide patolojik rolü vardır (67). Trombosit aktivasyonu ve agregasyonu arteriyel trombozda bilinen bir reaksiyondur. Akut koroner sendrom ve akut iskemik inmenin iskemik komplikasyonlarından sorumludur (68-70). Akut koroner sendrom, plak rüptürü veya erozyonunu takiben, trombosit aktivasyonu ve trombüs formasyonu ile başlar. Bu bilgiden yola çıkarak yapılan çalışmalarda, akut koroner sendrom ve akut iskemik inmede SCUBE1 plazma konsantrasyonunun yükseldiği gösterilmiştir (68).

Bazı çalışmalar, heparin verilmesine rağmen hemodiyaliz sonunda toplanan kan örneklerinde trombosit aktivasyonu ve koagülasyon kaskadında bir artış olduğunu göstermiş ve hemodiyaliz işleminin protrombotik bir sürece yol açtığı görülmüştür (71,72). Aynı zamanda, trombosit agregasyonu ve işlevleri üremik hastalarda bozulmaktadır (73). Hemodiyaliz hastalarının plazma SCUBE1 konsantrasyonları değerlendirildiğinde; hemodiyaliz hastalarında sağlıklı kişilerle karşılaştırıldığında SCUBE1 konsantrasyonunun yüksek olduğu, ayrıca hemodiyaliz

öncesi ve sonrası bakıldığında da hemodiyaliz sonrası bakılan SCUBE1 konsantrasyonlarında artış olduğu tespit edilmiştir (74).

Kanama eğilimini artıran ve ölümcül seyreden Kırım Kongo Kanamalı Ateşi'nde (KKKA), kene kaynaklı Nairovirüs'ün hedef aldığı mononükleer fagosit sistem ve endotel hücrelerinin hasarı sonucu, SCUBE1 konsantrasyonlarında artış olabileceği düşünülmüş olan çalışmada; KKKA olan hastalarda, hasta olmayan kontrol grubuna göre SCUBE1 değerlerinin yüksek olduğu tespit edilmiştir (75). Bu sonuçla; yüksek SCUBE1 seviyelerinin KKKA için bir belirteç olabileceği görüşüne varılmıştır (76).

Benzer şekilde pulmoner embolili olgularda, klinik ve subklinik hipertiroidi hastalarında, hipertansif hastalarda ve meme kanserli hastalarda SCUBE1 seviyesinin yüksek saptandığı çalışmalar mevcuttur (77-80).

3. MATERYAL VE METOD

Böbrek nakli uygulanan hastalarda SCUBE1 seviyesinin değerlendirilmesini amaçlayan bu çalışma kesitsel gözlem çalışması olarak dizayn edilmiş olup, çalışma protokolleri için Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulundan etik onay alınmıştır. Çalışmaya katılan bireylerden gönüllü imzalı onam formu alınmıştır.

1. Çalışma Gruplarının Oluşturulması

Çalışmaya çeşitli zamanlarda SDBH nedeni ile böbrek nakli uygulanmış ve KTU Tıp Fakültesi Organ Nakli Polikliniğinde rutin kontrollerini yaptıran 75 hasta dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen böbrek nakli uygulanmış hastaların 18-60 yaş aralığında olmasına ve serebrovasküler hastalık (SVH), koroner arter hastalığı (KAH) gibi trombotik sebeplere bağlı hastalıklarının olmamasına dikkat edildi. Bu hastalar daha sonra kendi aralarında böbrek nakli yapılma zamanına, organın canlı vericiden veya kadavradan temin edilme durumuna, böbrek yetmezliğinin sebeplerine, kullanılan immunsüpresif ajan çeşidine, daha önce kullanılan RRT'ye göre gruplara ayrıldı. Kontrol grubu olarak ise herhangi bir şikayeti olmayan ve KTU Tıp Fakültesi Genel Dahiliye Polikliniğine kontrol, check-up amaçlı gelen, yaş ve cinsiyet dağılımı hasta grubu ile uyumlu kronik bir hastalığı olmayan 80 kişi belirlendi. SCUBE1 seviyelerinin ölçüm döneminde 1 kişinin SCUBE1 değeri teknik bir hatadan dolayı hesaplanamadığı için kişi çalışmadan çıkarıldı ve kontrol grubu 79 kişi olarak belirlendi.

2. İnsan Serum SCUBE1 Düzeylerinin Belirlenmesi

Hasta ve kontrol grubundan alınan kan örneklerinden tam kan sayımı, rutin biyokimya çalışıldı. Ayrıca hasta ve kontrol grubundan SCUBE1 çalışılması için sitratlı tüplere 2 cc kan alındı ve üretici firmanın tavsiyeleri doğrultusunda enzymlenmiş linked immunosorbent assay (ELISA) kiti (Elabscience, Cat No:E-EL-H5405, Lot: AK0015NOV30024, P.R.China) kullanılarak belirlendi.

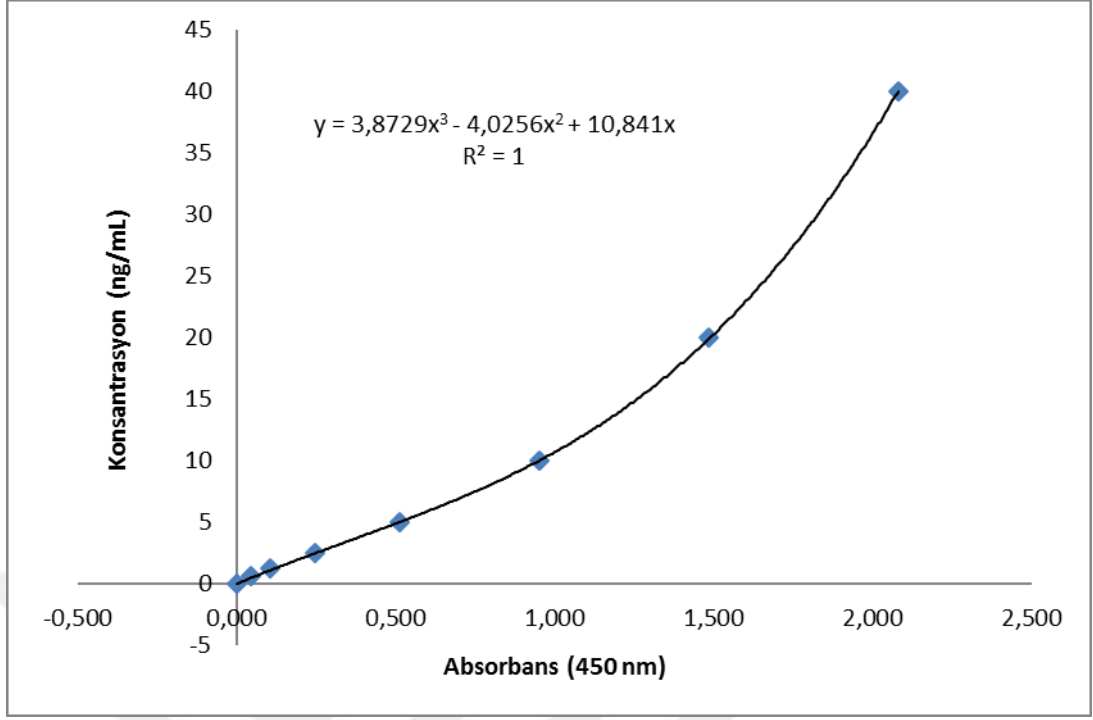
3. Örneklerin ELISA Pleytine Aktarılması ve Ölçüme Hazırlanması

- -80 °C'deki muhafaza edilen serumlar oda sıcaklığına getirildi.
- SCUBE-1 standartları kit prosedürlerine uygun olarak hazırlandı ve 100 µL olacak şekilde kuyucuklara yüklendi.

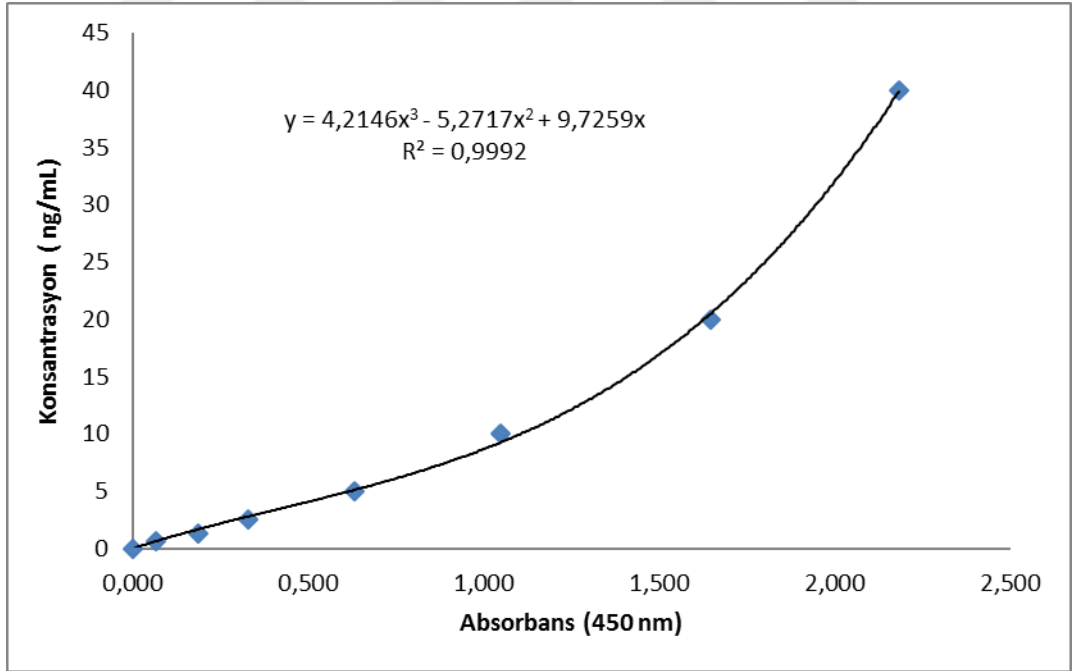
- K r için ayrılan kuyucuğa numune dilüsyon ozeltisinden 100  L ilave edildi.
- Numunelerden 100  L alınarak ELISA pleytinde numuneler kuyucuklara transfer edildi.
- Pleyt, folyo ile kapatılarak 37 C'de çalkalayıcıda 90 dakika inkübasyona bırakıldı.
- İnkübasyon sonrasında pleytin içindeki sıvı uzaklaştırılıp 100  L Biotin-Antibody eklenerek folyo ile kapatılarak 37 C'de çalkalayıcıda 1 saat inkübasyona bırakıldı.
- İnkübasyon sonrasında pleyt, yıkama tamponu ile pleyt yıkayıcısı ile 3 kez yıkandı.
- Kuyucuklarda kalan artık yıkama tamponu iyice uzaklaştırıldı ve her bir kuyucuğa 100  L HRP-avidin ozeltisi ilave edildi.
- Pleyt, tekrardan folyo ile kapatılarak 37 C'de çalkalayıcıda 30 dakika inkübasyona bırakıldı.
- İnkübasyon sonrasında pleyt, yıkama tamponu ile pleyt yıkayıcısı ile 5 kez yıkandı. Kuyucuklarda kalan artık yıkama tamponu iyice uzaklaştırıldı.

4. Numunelerin Renklendirilmesi ve  lim

- Her bir kuyucuğa renklendirme için 90  L TMB Substrat eklendi. 37  C'de karanlıkta 15-30 dk inkübasyona bırakıldı.
- Standartların rengi maviye döner dönmez her bir kuyucuğa 50  L renklenmeyi durdurma ozeltisi eklendi ve numunelerin renginin sarıya d nd Ğu gözlendi.
- Örneklerin absorbsanları VERSA (Designed by molecular Divices in California, USA) marka mikro pleyt okuyucuda 450 nm dalga boyunda  lildi.
- Sonuçlar ng/mL cinsinden verildi.
Bu alışmanın % CV değeri 0,99 bulunmuştur.



Şekil 3. Kontrol Grubunda Kullanılan SCUBE1 Standart Grafiği



Şekil 4. Nakil Yapılan Hastalar Grubunda Kullanılan SCUBE1 Standart Grafiği

5. İstatistiksel Analiz

Çalışmamızda elde edilen sonuçların istatistiksel değerlendirilmesi Karadeniz Teknik Üniversitesi Halk Sağlığı Anabilim Dalında SPSS 23.0 istatistik paket programı kullanılarak yapıldı. Ölçümsel veriler ortalama \pm standart sapma, niteliksel veriler sayı ve yüzde kullanılarak özetlendi. İki bağımsız grup arasındaki ölçümsel verilerin karşılaştırılmasında parametrik koşullar sağlandığında Student t testi, parametrik koşullar sağlanmadığında Mann-Whitney U testi kullanıldı. İki'den fazla grup arasındaki ölçümsel verilerin karşılaştırılmasında parametrik koşullar sağlanmadığından Kruskal Wallis testi kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında Ki-kare testi kullanıldı. İstatistiksel önemlilik düzeyi $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmamıza klinik verileri değerlendirilen ve uygun kriterleri karşılayan 154 birey dahil edildi. Bu kişilerin 75 tanesi çeşitli sebeplere bağlı son dönem böbrek yetmezliği gelişen ve her hangi bir zamanda böbrek transplantasyonu yapılan hastalar iken 79 kişi de hasta grubu ile benzer demografik özellikleri olan ve hastanemize genel kontrol amaçlı gelen sağlıklı bireylerden seçildi.

Hasta grubumuzun % 46,6'sı kadın (35/75), % 53,3'ü (40/75) erkek olup kadın/erkek oranı 0,87 idi. Kadınların ortalama yaşı $39,09 \pm 10,78$, erkeklerin ortalama yaşı $41,45 \pm 10,85$ idi. Nakil hastalarının içerisinde en genç hasta 20, en yaşlı hasta ise 60 yaşındaydı. Kontrol grubundaki bireylerin ise %51'i kadın (40/79), %49'u erkek (39/79) idi. Kontrol grubunda kadınların ortalama yaşı $38,23 \pm 8,36$ olarak saptanırken erkeklerin ortalama yaşı $42,62 \pm 10,86$ idi. Kontrol grubundaki bireylerde en genç hasta 22, en yaşlı hasta 59 yaşındaydı (Tablo 4).

Tablo 4. Çalışma Gruplarının Cinsiyet ve Ortalama Yaş Dağılımları

	Kadın		Erkek	
	Sayı	Yaş	Sayı	Yaş
Nakil Grubu	35	$39,09 \pm 10,78$	40	$41,45 \pm 10,85$
Kontrol Grubu	40	$38,23 \pm 8,36$	39	$42,62 \pm 10,86$

Çalışmamıza dahil edilen böbrek nakil hastalarının rutin poliklinik kontrollerinde değerlendirilen biyokimya parametrelerini ve ek olarak çalışmamızın ana amacı olan SCUBE1 seviyelerini inceledik ve kontrol grubu ile karşılaştırdık. Nakil olan grupta kan üre nitrojeni (BUN) ve kreatinin değerleri sırasıyla ortalama $19,71 \pm 6,52$ mg/dL ve $1,32 \pm 0,54$ mg/dL olarak saptanırken kontrol grubunda bu değerler $13,57 \pm 6,19$ mg/dL ve $0,81 \pm 0,63$ mg/dL idi ve istatistiksel olarak iki grup arasında anlamlı fark saptandı. ($p=0.000$). Bir başka parametre olan hemoglobin (Hb) düzeylerine bakıldığında nakil olan grupta ortalama Hb değerleri $12,97 \pm 1,99$ g/dL iken kontrol grubunda bu değer $14,13 \pm 1,53$ g/dL idi ve istatistiksel anlamlı fark mevcuttu ($p=0.000$). Gruplar arasında karşılaştırdığımız diğer parametreler nakil hastalarının rutin poliklinik kontrollerinde de değerlendirmeye alınan c-reaktif protein (CRP), sodyum (Na) ve potasyum (K) değerleri idi. Bu parametrelere

baktığımızda ise gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı. Nakil olan grupta ortalama CRP düzeyi $1,27 \pm 5,4$ mg/dL, ortalama Na düzeyi $137,71 \pm 2,32$ mEq/L ve ortalama K düzeyi $4,38 \pm 0,45$ mEq/L iken kontrol grubunda ortalama CRP düzeyi $0,51 \pm 1$ mg/dL, ortalama Na düzeyi $138,5 \pm 1,74$ mEq/L ve ortalama K düzeyi $4,31 \pm 0,35$ mEq/L idi ve her 3 parametrede de istatistiksel anlamlı fark yoktu ($p=0,44$, $p=0,45$, $p=0,36$). Her iki grubu SCUBE1 seviyeleri açısından ele aldığımızda ise gruplar arasında fark gözlenmesine rağmen bu değer istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı. Nakil olan grupta SCUBE1 seviyesi ortalama $3,54 \pm 8,48$ ng/mL iken kontrol grubunda SCUBE1 seviyesi $2,91 \pm 2,68$ ng/mL idi ($p=0,053$) (Tablo 5).

Tablo 5. Çalışma Grupları Arası Biyokimya Parametreleri Karşılaştırması

	Nakil Hastaları	Kontrol Grubu	p
BUN (mg/dL)	$19,71 \pm 6,52$	$13,57 \pm 6,19$	0
Kreatinin (mg/dL)	$1,32 \pm 0,54$	$0,81 \pm 0,63$	0
CRP (mg/dL)	$1,27 \pm 5,4$	$0,51 \pm 1$	0,44
Hb (g/dL)	$12,97 \pm 1,99$	$14,13 \pm 1,53$	0
Na (mEq/L)	$137,71 \pm 2,32$	$138,5 \pm 1,74$	0,45
K (mEq/L)	$4,38 \pm 0,45$	$4,31 \pm 0,35$	0,36
SCUBE1 (ng/mL)	$3,54 \pm 8,48$	$2,91 \pm 2,68$	0,053

Daha sonra ise böbrek nakli uygulanan hastaları çeşitli parametrelere göre alt gruplara ayırdık ve bu alt grupları SCUBE1 seviyeleri açısından değerlendirdik. İlk olarak renal transplantasyon yapılan hastaların kronik böbrek yetmezliği nedenlerini araştırdık. 75 nakil hastasının 20'sinde KBH nedeni olarak hipertansiyon (HT) saptanırken, 3 hastada diyabetes mellitus (DM), 2 hastada HT + DM birlikteliği, 10 hastada glomerulonefrit (GN) ve 9'ar hastada polikistik böbrek hastalığı (PKBH) ile veziköüretal reflü (VUR) görüldü. 22 hastanın ise kronik böbrek yetmezliği nedeni ya bu sayılan hastalık gruplarında değildi ya da hasta verilerinden KBH sebepleri elde edilemedi. Bu grupların ortalama SCUBE1 seviyelerini hesapladık fakat grup sayısının fazla ve her gruptaki hasta sayısının yeterli olmamasından dolayı istatistiksel olarak karşılaştırma yapmadık (Tablo 6).

Tablo 6. Böbrek Nakli Yapılan Hastalarda KBY Nedenleri ve SCUBE1 Değerleri

	Sayı / Yüzde	SCUBE1 (ng/mL)
DM	3 / % 4	1,33 ± 0,82
HT	20 / % 26,6	1,97 ± 1,90
DM+HT	2 / % 2,6	0,74 ± 0,20
GN	10 / % 13,3	2,46 ± 3,71
PKBH	9 / % 12	2,03 ± 1,32
VUR	9 / % 12	12,05 ± 21,48
Diğer/Bilinmeyen	22 / % 29,3	3,17 ± 5,65

Böbrek nakli operasyonu uygulanan hastaları organ temini açısından değerlendirdik. Çalışma grubumuzdaki 75 nakil hastasından 18'ine (% 24) kadavradan böbrek nakli uygulanırken, 57 (%76) hastaya canlı vericiden böbrek nakli uygulandığını saptadık. Kadavradan nakil yapılan hastalardaki ortalama SCUBE1 seviyesi $1,49 \pm 1,44$ ng/mL iken canlı vericiden yapılan böbrek nakil hastalarında ortalama SCUBE1 seviyesi $4,19 \pm 9,64$ ng/mL idi ve istatistiksel olarak bu iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0,07$) (Tablo 7).

Tablo 7. Böbrek Nakli Yapılan Hastalarda Canlı Verici – Kadavra Arasındaki SCUBE1 Karşılaştırması

	Kadavra	Canlı	p
Sayı / Yüzde	18 / % 24	57 / % 76	
SCUBE1 (ng/mL)	$1,49 \pm 1,44$	$4,19 \pm 9,64$	0,07

Böbrek nakil hastalarında değerlendirdiğimiz diğer bir parametre, kullanılan immünsüpresif çeşidi idi. Hastaların büyük bölümü kalsinörin inhibitörleri olan siklosporin (18 hasta, %24) ve takrolimus (53 hasta, %70,6) kullanan grupta iken az miktarda hasta mTOR inhibitörleri olan everolimus (3 hasta, %4) ve sirolimus (1 hasta, %1,3) etken maddeli immünsüpresifleri kullanmakta idi. İkinci grupta hasta sayısı az olduğu için, birinci gruptaki etken maddeleri SCUBE1 seviyelerine etkileri açısından değerlendirdik. Siklosporin kullanan hastalarda ortalama SCUBE1 seviyesi $1,88 \pm 1,28$ ng/mL iken takrolimus kullanan hastalardaki ortalama SCUBE1 seviyesi

4,04 ± 9,95 ng/mL idi. Her iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (p=0,94) (Tablo 8).

Tablo 8. Böbrek Nakli Yapılan Hastalarda Kullanılan İmmüsupresif Çeşidine Göre SCUBE1 Seviyeleri

	Siklosporin	Takrolimus	Everolimus	Sirolimus
Sayı / Yüzde	18 / %24	53 / %70,6	3 / %4	1 / %1,3
SCUBE1 (ng/mL)	1,88 ± 1,28	4,04 ± 9,95	5,74 ± 6,10	0,58
p	0,94			

Çalışmaya dahil ettiğimiz böbrek transplantasyon hastalarını nakil olma sürelerine göre gruplara ayırdık ve SCUBE1 seviyelerini karşılaştırdık. Çalışmamızdaki hastaların 6 tanesi (%8) son 1 yıl içinde böbrek nakli yapılan hastalardan oluşmaktaydı ve ortalama SCUBE1 seviyeleri 0,96 ± 0,67 ng/mL idi. Çalışma hastalarımızı değerlendirmeye aldığımız anda nakil operasyonundan sonra takip altında geçen süre 1-2 yıl arasında olan hasta sayısı 17 (%22,6), 2-5 yıl arasında olan hasta sayısı 30 (%40) ve 5 yıldan daha uzun süre önce nakil olmuş olan hastaların sayısı da 22 (%29,3) idi. Bu grupların ortalama SCUBE1 seviyeleri sırasıyla 1,60 ± 1,15 ng/mL, 4,72 ± 11,76 ng/mL ve 4,15 ± 7,40 ng/mL idi. Her 4 grup arasında istatistiksel anlamda SCUBE1 seviyeleri açısından anlamlı fark tespit edilmedi (p=0,17). Gruplardaki hasta sayısının az olmasından dolayı çalışma gruplarımızı hastaların nakil olma tarihleri açısından 2 yıldan önce böbrek nakil operasyonu olanlar ve 2 yıldan uzun süre önce nakil olmuş olanlar olarak ikiye ayırdık. Son 2 yıl içerisinde nakil olan hasta sayısı 23 (%30,6) ve ortalama SCUBE1 seviyesi 1,43 ± 1,07 ng/mL idi. 2 yıldan daha uzun süre önce nakil olan hasta sayısı ise 52 (%69,3) ve ortalama SCUBE1 seviyesi 4,48 ± 10,06 ng/mL idi. Her 2 grup arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (p=0,09) (Tablo 9).

Tablo 9. Böbrek Nakil Hastalarında Nakil Süresine Göre SCUBE1 Seviyelerinin Karşılaştırması

	<1 yıl	1-2 yıl	2-5 yıl	>5 yıl	p
Sayı / Yüzde	6 / %8	17 / %22,6	30 / %40	22 / %29,3	
SCUBE1 (ng/mL)	0,96 ± 0,67	1,60 ± 1,15	4,72 ± 11,76	4,15 ± 7,40	0,17
	<2 yıl		>2 yıl		
Sayı / Yüzde	23 / %30,6		52 / %69,3		
SCUBE1 (ng/mL)	1,43 ± 1,07		4,48 ± 10,06		0,09

Çalışma grubumuza dahil ettiğimiz, çeşitli nedenlere bağlı KBH gelişen ve sonuç olarak renal transplantasyon operasyonu uygulanan 75 hastayı, SDBY evresindeki RRT çeşitlerine göre gruplara ayırdık ve SCUBE1 seviyelerini değerlendirdik. Çalışma grubumuzdaki 49 hastaya (%65,3) RRT olarak bu dönemde HD tedavisi uygulanırken, 12 hastaya (%16) PD tedavisi uygulanmıştı. 14 hastaya (%18,6) ise herhangi bir RRT almadan preemtif olarak renal transplantasyon operasyonu uygulanmıştı. Bu grupların ortalama SCUBE1 seviyeleri sırasıyla $3,89 \pm 9,38$ ng/mL, $1,26 \pm 1,17$ ng/mL ve $4,28 \pm 8,86$ ng/mL idi. Her 3 grup arasında SCUBE1 seviyeleri açısından anlamlı istatistiksel fark saptanmadı. ($p=0,15$). Daha sonra RRT olarak HD veya PD uygulanan hastaları bir grupta toplayarak RRT almayan grupla SCUBE1 seviyelerini karşılaştırdık. İlk gruptaki 61 hastanın (%81,3) ortalama SCUBE1 seviyesi $3,38 \pm 8,47$ ng/mL iken ikinci gruptaki 14 hastanın (%18,6) ortalama SCUBE1 seviyesi $4,28 \pm 8,86$ ng/mL idi ve her iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p=0,73$) (Tablo 10).

Tablo 10. Böbrek Nakli Uygulanan Hastaların Nakil Öncesi Renal Replasman Tedavi Tipine Göre SCUBE1 Karşılaştırması

	HD	PD	Preemtif	p
Sayı / Yüzde	49 / %65,3	12 / %16	14 / %18,6	
SCUBE1 (ng/mL)	$3,89 \pm 9,38$	$1,26 \pm 1,17$	$4,28 \pm 8,86$	0,15
	HD veya PD		Preemtif	p
Sayı / Yüzde	61 / %81,3		14 / %18,6	
SCUBE1 (ng/mL)	$3,38 \pm 8,47$		$4,28 \pm 8,86$	0,73

5. TARTIŞMA

KBH dünyada ve ülkemizde ciddi bir halk sağlığı sorunudur. Görülme oranının giderek artması, yol açtığı yüksek morbidite ve mortalite oranları, yaşam kalitesini ciddi şekilde etkilemesi ve tedavisi için gereken RRT'nin yüksek maliyeti nedeniyle toplumsal yükü giderek artmaktadır. (5,6). Transplantasyon, canlı hücre veya dokuların donörden alıcıya aktarılması ve fonksiyon göreceği şekilde alıcıda yaşamasını sağlayan tüm işlemleri kapsayan multidisipliner tedavi şeklidir. Özellikle son yıllarda klinik ve temel tıp bilimleri alanındaki gelişmelere paralel olarak, son dönem organ yetersizliği tanısı ile izlenen hastalarda tıbbi ve sosyal açıdan önemli yararlar sağlayan bir tedavi seçeneğidir. Başarılı renal transplantasyon, diyaliz tedavisine göre daha iyi yaşam kalitesi ve süresi sağlamaktadır. Ayrıca maliyet etkin bir tedavi seçeneğidir.

Bu çalışmada renal transplantasyon hastalarının takip parametrelerini ve nakil işleminin SCUBE1 seviyesi üzerine etkisini inceledik. Bu çalışma, SCUBE1 seviyesi üzerine etki eden faktörlerin araştırıldığı az sayıda çalışmadan birisidir ve böbrek nakli hastaları ile ilgili bu konuda yapılan ilk çalışmadır.

2013 yılında Sağlık Bakanlığı verilerine göre 2944 hastaya böbrek nakli yapılmıştır. Alıcıların % 64,5'i erkek olup olgular 20-44 yaş aralığında yoğunlaşmıştır. Böbrek nakillerinin % 80,1'i canlı vericilerden yapılmıştır. Transplantasyon hastalarında primer etyolojide HT (% 18), GN (% 14), piyelonefrit (% 9) ve DM (% 8) önde gelen nedenlerdir. Hastaların % 33'ünde primer etyoloji bilinmemektedir. Ayrıca en sık neden olarak görülen HT olgularının bir kısmının sekonder HT olabileceği gözden kaçmamalıdır. Organ nakli öncesi hastaların % 66,6'sında HD, % 9,9'unda PD tedavisi uygulanmıştır, % 23,6'sına ise preemtif transplantasyon yapılmıştır (81).

Çalışmamızda da Türkiye ortalamaları ile korele olarak ; böbrek nakli uygulanan hastaların % 46,6'sı kadın (35/75), % 53,3'ü (40/75) erkek olup kadınların ortalama yaşı $39,09 \pm 10,78$, erkeklerin ortalama yaşı $41,45 \pm 10,85$ saptandı. Çalışma grubumuzdaki 49 hastaya (%65,3) RRT olarak HD tedavisi uygulanırken, 12 hastaya (%16) PD tedavisi uygulanmıştı. 14 hastaya (%18,6) ise herhangi bir RRT almadan preemtif olarak renal transplantasyon operasyonu uygulanmıştı. Yine

Seyahi N. ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmaya paralel olarak, çalışma grubumuzdaki 75 nakil hastasından 18'ine (% 24) kadavradan böbrek nakli uygulanırken, 57 (%76) hastaya canlı vericiden böbrek nakli uygulandığını saptadık. Bu veriler ülkemizde halen organ bağıışı için yeterli bilinç düzeyininin oluşmadığını göstermektedir. Hastalarımızın 20'sinde (% 26,6) KBH nedeni olarak HT saptanırken 3 hastada (% 4) DM, 2 hastada (% 2,6) HT + DM birlikteliği, 10 hastada (% 13,3) GN ve 9'ar (% 12) hastada PKBH ile VUR görüldü. 22 hastanın (%29,3) ise kronik böbrek yetmezliği nedeni ya bu sayılan hastalık gruplarında değildi ya da hasta verilerinden KBY sebepleri elde edilemedi. Hastalarımızda primer renal yetmezlik etyolojisinde HT oranının yüksekliğini muhtemel olarak sekonder HT'nin de bu grubun içinde sayısal olarak kendine yer bulmasının sonucu ; DM oranının Türkiye ortalamasının altında olmasını da diyabetik nefropati hastalarında rutinde tanısal amaçlı renal biyopsi yapılmaması nedeni ile hastaların böbrek yetmezliklerinin DM nedenli olduğunu bilmemeleri / algılayamamalarının sonucu olarak değerlendirdik.

Hasta ve kontrol grubunu biyokimya parametreleri açısından ele aldığımızda ; nakil olan grupta BUN, kreatinin ve Hb değerleri sırasıyla ortalama $19,71 \pm 6,52$ mg/dL, $1,32 \pm 0,54$ mg/dL ve $12,97 \pm 1,99$ g/dL olarak saptanırken kontrol grubunda bu değerler $13,57 \pm 6,19$ mg/dL, $0,81 \pm 0,63$ mg/dL ve $14,13 \pm 1,53$ g/dL olarak saptandı ve istatistiksel olarak bu üç parametrenin hepsinde gruplar arasında anlamlı fark mevcuttu ($p=0.000$). Bu farkların nedenlerine bakacak olursak; renal transplantasyon sonrası her hastanın serum BUN, kreatinin gibi böbrek fonksiyonlarını gösteren parametrelerin operasyonun komplikasyonları, hastanın komorbid durumları veya greftin kendisinden kaynaklanan bazı sorunlar gibi çeşitli nedenlerle normal değer aralıklarına gelmemesinden kaynaklandığı düşünülebilir. Yine Hb değerlerinin operasyona ikincil olarak, kullanılan immunsupresiflere bağlı olarak veya hastanın mevcut komorbid patolojilerine bağlı kronik hastalık anemisi dolayısıyla düşük seyrettiğini düşündük. 2009 yılında Türkiye'de yapılan bir araştırmada da böbrek nakli olan 80 hastada ortalama olarak BUN, kreatinin ve Hb değerleri çalışmamızla benzer olarak sırasıyla $24,48$ mg/dL, $1,23$ mg/dL ve $13,08$ g/dL saptanmıştır (82). Gruplar arasında karşılaştırdığımız diğer parametreler CRP, Na ve K değerleri idi. Bu parametrelere baktığımızda ise gruplar arasında anlamlı

fark bulunmadı. ($p=0,44$, $p=0,45$, $p=0,36$). Elektrolit değerlerinde sağlıklı grupla farkın olmaması, transplantasyon sonrası fonksiyonel böbreğin vücut elektrolit balansını RRT'ye gerek kalmadan tekrar fonksiyone etmeye başlamasına bağlandı. Ortalama CRP seviyesinin kontrol grubundan yüksek olmasının da (istatistiksel anlamlı fark yoktur) nakil sonrası dönemde postop akut periyot bittikten sonra dahi gruplar arasında inflamatuvar süreç açısından farkın devam etmesiyle ilgili olabileceğini düşündük. Ayrıca nakil hastaları kullanmakta oldukları immunsupresif ajanlar nedeni ile enfeksiyon etkenlerine sağlıklı bireylerden daha açık vaziyettedirler ve bu nedenle poliklinik takiplerinde CRP yükseklikleri saptanabilmektedir.

SCUBE1, SCUBE gen ailesinin, yeni tanımlanmış bir üyesidir. SCUBE1 molekülleri, inaktif trombositlerde alfa granüller içinde depolanır, trombin aracılıklı uyarılan ve aktifleşen trombosit yüzeyine transloke olur, küçük çözünür parçalar şeklinde salgılanır ve trombüs içine katılır. Endotelde sentezlenen SCUBE1 trombus formasyonu esnasında fibrin pıhtısına hapsedikten sonra dolaşımdan efektif olarak kalkar (64). SCUBE1 başlıca trombositlerden derive olan matriks bağımlı veya çözünen formları trombosit-trombosit veya trombosit-matriks etkileşiminde adeziv bir rol oynayabileceği gösterilmiş olup, kardiyovasküler sistemde biyolojik olarak önemli yeni bir moleküldür (65).

Çalışmamızdaki iki ana grubu (nakil hastaları ve kontrol grubu) SCUBE1 seviyeleri açısından ele aldığımızda gruplar arasında fark görülse de bu fark istatistiksel anlamlılığa yansımada. Nakil olan grupta SCUBE1 seviyesi ortalama $3,54 \pm 8,48$ ng/mL iken kontrol grubunda SCUBE1 seviyesi $2,91 \pm 2,68$ ng/mL idi ($p=0,053$). İstatistiksel olarak anlamlı olmasa da gruplar arasındaki bu farkın nedenlerine bakacak olursak kontrol grubuna kıyasla renal transplant hastalarında halen kronik inflamasyon maruziyeti olabileceği düşünülebilir. Yine nakil operasyonu yapılan hastalarda tek fonksiyonel böbreğin üremik toksinleri uzaklaştırmada, kontrol grubundaki hastalarda normal kreatinin klirensi ile çalışan böbreklere göre dezavantajlı olması veya transplantasyon sonrası greftin alıcı yada verici kaynaklı nedenlerle yeterli çalışmaması ile optimal klirensin sağlanamaması ile vücuttan tam olarak uzaklaştırılmayan bu toksinlerin trombosit aktivasyonunu gerçekleştirmesi ve sonuç olarak SCUBE1 salınımı; bu parametredeki farkı

oluşturabilir. Nakil hastaları, primer etyolojinin renal sonuçlarını transplantasyon ile bir noktaya kadar çözmüş olsalar da çoğu olguda HT, DM gibi primer etyolojiler varlıklarını sürdürmektedirler. Hipertansif hastaların tromboza yatkın oldukları bilinmektedir. Bu yatkınlığın nedenleri olarak endotel hasarı, koagülasyon ve fibrinoliz arasındaki dengenin bozulması ve trombosit morfoloji ve fonksiyonlarındaki zayıflama gösterilebilir. SCUBE1, hipertansif hastalarda trombosit aktivasyonu üzerinden tromboza katkıda bulunuyor olabilir (83). 2013 yılında yapılan bir araştırmada da yeni tanı almış hipertansiyon hastalarında kontrol grubuna göre serum SCUBE1 seviyelerinde anlamlı bir fark saptanmıştır (84). Hipertansif organ nakli hastalarında da bu çalışmalara benzer şekilde trombosit aktivasyonu sonucu SCUBE1 seviyeleri yükseliyor olabilir. Endotelyal disfonksiyon, tip2 DM'nin bir karakteri olarak hastalarda görülmektedir. Bu endotel disfonksiyon fenotipinde bozulmuş glukoz metabolizması, zayıflamış insülin sinyalizasyonu, düşük dereceli inflamasyon ve artmış reaktif oksidan türleri gibi birçok mekanizma rol oynamaktadır (85). Artmış oksidatif stres sonucu oluşan ileri glukasyon son ürünleri damar duvarında birikerek hücre yapısı ve fonksiyonlarını bozar (86,87). Bunun sonucunda nitrik oksit sentezi azalır, lipid peroksidasyonu ve asimetrik dimetiltarjinin sentezi ile adezyon moleküllerinin ve proinflamatuvar sitokinlerin salınımı artarak tromboza yatkınlık oluşur (88). Diyabetik organ nakil hastalarında bu mekanizmalar sonucunda artmış trombosit aktivasyonu nedeni ile SCUBE1 konsantrasyonu yüksek olabilir.

Çalışmanın alt gruplarına bakıldığında; hastaları KBY nedenleri açısından ele aldığımızda HT, DM, PKBH, GN grupları arasında belirgin bir SCUBE1 konsantrasyon farkı görülmezken VUR nedenli KBY olgularında SCUBE1 seviyesi diğer gruplardan belirgin yüksek saptanmıştır. Grup sayısının çok olması ve her grupta yeterli sayıda hasta olmamasından dolayı bu fark istatistiksel olarak değerlendirilememiştir. SCUBE1'in endotel ve plateletler dışında ürogenital sistemden de eksprese edildiği bilinmektedir. Aynı zamanda böbreklerin gelişim sürecinde metanefrik mezenkimin diferansiasyonunda önemli bir rolü bulunmaktadır (89-91). Renal morfogenez, içinde indükleyici ve inhibitör sinyal yollarını barındıran büyüme hormonları dizisi ile kontrol edilmektedir. Geniş genom ekspresyon çalışmaları sayesinde Wnt-4 ve sonichedgehog (Shh) gibi birçok ortak

gelişim genleri bulunmuş olup SCUBE gen ailesi üyeleri Shh sinyal yolağı ile ilişkilendirilmiştir (92). VUR nedeni ile kronik inflamasyona ve morfolojik hasara maruz kalan üriner sistem epitelinde SCUBE1 gen ekspresyonundaki artışa bağlı olarak bu hastaların serum SCUBE1 seviyelerinin yüksek saptanmış olabileceğı düşünölebilir.

Diğer bir parametre olan greft kaynağı alt grubunda, SCUBE1 seviyesi açısından kadavra donör lehine bir fark gözlenmekle beraber istatistiksel anlamlılık bulunmamıştır. Kadavradan nakil yapılan 18 hastadaki ortalama SCUBE1 seviyesi $1,49 \pm 1,44$ ng/mL iken canlı vericiden böbrek nakli yapılan 57 hastada ortalama SCUBE1 seviyesi $4,19 \pm 9,64$ ng/mL olarak saptandı ($p=0,07$). Doğru vericiden, doğru teknikle, böbrek soğuk iskemi süresini olabildiğince kısa tutarak yapılacak ve postop dönemde iyi takip edilecek bir böbrek nakli işlemi hastalar için en iyi sonucu verecektir (93).

Hasta grubumuzu SCUBE1 seviyeleri açısından nakil sonrası takipte geçen süreye göre ele aldığımızda; çalışma anında son 1 yıl içerisinde böbrek nakli yapılan hastaların ($n=6$) ortalama SCUBE1 seviyesi $0,96 \pm 0,67$ ng/mL iken bu değer nakil sonrası takip altında geçen süresi 1-2 yıl arasında olan hastalarda ($n=17$) $1,60 \pm 1,15$ ng/mL, 2-5 yıl arasında olan hastalarda ($n=30$) $4,72 \pm 11,76$ ng/mL ve 5 yıldan uzun süre önce nakil olmuş hastalarda ($n=22$) $4,15 \pm 7,40$ ng/mL idi. Bu 4 grup arasında SCUBE1 seviyeleri açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p=0,17$). Gruplardaki hasta sayısını arttırmak amacıyla, hastaları son 2 yıl içerisinde nakil olan ve 2 yıldan daha uzun süre önce nakil olmuş olanlar olarak iki gruba ayırdık. İlk gruptaki 23 hastanın (%30,6) ortalama SCUBE1 seviyesi $1,43 \pm 1,07$ ng/mL iken ikinci gruptaki 52 hastanın (%69,3) ortalama SCUBE1 seviyesi $4,48 \pm 10,06$ ng/mL idi ve her 2 grup arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p=0,09$). Bu veriler ışığında nakil işleminin kendisinin SCUBE1 seviyesi üzerine uzun vadede bir etkisi olmadığını söyleyebiliriz.

Hasta grubunu posttransplant dönemde kullandıkları immünsüpresif çeşitlerine göre değerlendirdiğimizde hastalarımızın büyük çoğunluğunun kullanmakta olduğu kalsinörin inhibitörleri olan siklosporin ve takrolimusun SCUBE1 seviyesi üzerine etkisi olmadığını gördük. Siklosporin kullanan hastalardaki ortalama SCUBE1 konsantrasyonu $1,88 \pm 1,28$ ng/mL iken takrolimus

kullanan hastalarda bu değer $4,04 \pm 9,95$ ng/mL idi. Her 2 grup arasında anlamlı fark yoktu ($p=0,94$). Dolayısıyla bu ilaç grubunun SCUBE1 üzerinden trombosit fonksiyonları ile ilgili bir etkisi olmadığını düşünebiliriz.

Son olarak çalışma grubunu SDBY evresindeki RRT çeşitlerine göre değerlendirdiğimizde; RRT olarak bu dönemde HD tedavisi uygulanan hastaların ($n=49$) (%65,3) ortalama SCUBE1 seviyesi $3,89 \pm 9,38$ ng/mL, PD tedavisi uygulanan hastaların ($n=12$) (%16) ortalama SCUBE1 seviyesi $1,26 \pm 1,17$ ng/mL ve herhangi bir RRT almadan preemtif olarak renal transplantasyon operasyonu uygulanan hastaların ($n=14$) (%18,6) ortalama SCUBE1 seviyesi $4,28 \pm 8,86$ ng/mL saptandı. Her 3 grup arasında SCUBE1 seviyeleri açısından anlamlı istatistiksel fark saptanmadı ($p=0,15$). Daha sonra RRT olarak HD veya PD uygulanan hastaları bir grupta toplayarak RRT almayan grupla SCUBE1 seviyelerini karşılaştırdık. İlk gruptaki 61 hastanın (%81,3) ortalama SCUBE1 seviyesi $3,38 \pm 8,47$ ng/mL iken ikinci gruptaki 14 hastanın (%18,6) ortalama SCUBE1 seviyesi $4,28 \pm 8,86$ ng/mL idi ve her iki grup arasında yine istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p=0,73$). 2012 yılında yapılan bir çalışmada hemodiyaliz hastalarında SCUBE1 seviyesi sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek saptanmıştır. Yine aynı çalışmada posthemodiyaliz dönemdeki SCUBE1 konsantrasyonlarının prehemodiyaliz döneme göre yüksek olduğu, erkek hastalarda prehemodiyaliz SCUBE1 seviyesinin kadınlardan yüksek olduğu, sistolik ve diyastolik KB yüksekliğinin prehemodiyaliz dönemde SCUBE1 seviyesini etkilediği saptanmıştır (74). Transplant hastalarında SDBY evresinde uygulanmış olan RRT'lerin SCUBE1 konsantrasyonları üzerine olan etkileri, postop dönemde bu işlemlerin ortadan kalkmasıyla giderek azalır ve sonuç olarak SCUBE1 konsantrasyonu üzerine etkileri kalmaz.

Böbrek transplantasyonu için bekleyen hasta popülasyonu giderek yaşlanmaktadır. 1991'de adayların %28,7'si 50 yaş ve üzerindeyken 2011 yılında bu rakamın %62 olduğu bildirilmektedir (19). Yaşla birlikte kardiyovasküler olayların görülme riskinin de arttığı öngörülebilir. Transplantasyon sonrası ölümlerin temel nedeni kardiyovasküler hastalık olduğu için renal transplant adaylarının ve nakil uygulanmış olan hastaların rutin poliklinik kontrollerinde hekimlerin bu açıdan dikkatli olmaları gerekmektedir (20). Nakil yapılan hastalarda SCUBE1 konsantrasyonlarını değerlendirdiğimiz bu çalışma ışığında böbrek nakli yapılması

planlanan ve yapılan hastalarda SCUBE1 seviyesi ölçümünün yeri, önemi olup olmadığını ve takip parametrelerinde ayrıca dikkat edilmesi gereken durumları değerlendirdik. Sonuç olarak nakil operasyonu olan hastalarda SCUBE1 seviyesi sağlıklı gruba göre istatistiksel anlamlığa yakın bir şekilde yüksek saptanırken yine de bu farkın oluşmasında nakil operasyonu ile birlikte komorbid hastalıklar, artmış inflamatuvar süreç gibi birçok faktörün olduğu da göz ardı edilmemelidir.

Çalışmamızın SCUBE1 ile ilgili bu alanda yapılmış ilk çalışma olduğu da dikkate alındığında böbrek nakli sonrası SCUBE1 seviyesinin greft sağkalımı, hasta sağkalımı ve kardiyovasküler risk ile ilişkisi daha uzun izlem süreli çalışmalarda değerlendirilmelidir. Gelecekte yapılacak daha fazla sayılı, randomize, prospektif çalışmalar konu hakkındaki bilgilerimizin artmasını ve daha uygun tedavi yaklaşımlarının geliştirilebilmesini sağlayacaktır.

6. SONUÇ

SDBH nedeni ile herhangi bir zamanda böbrek nakli uygulanmış ve KTU Tıp Fakültesi Organ Nakli Polikliniğinde rutin kontrollerini yaptıran 75 hasta ile KTU Tıp Fakültesi Genel Dahiliye Polikliniğine kontrol, check-up amaçlı gelen, yaş ve cinsiyet dağılımı hasta grubu ile uyumlu kronik bir hastalığı olmayan 79 kişinin dahil edildiği bu çalışmada;

1. Böbrek nakli uygulanan hastalar ile sağlıklı kişiler arasında BUN, kreatinin ve hemoglobin seviyeleri açısından istatistiksel anlamlı fark mevcuttur.
2. Her iki grup arasında SCUBE1 seviyeleri açısından istatistiksel anlamlı fark yoktur.
3. Canlı vericiden nakil uygulanan hastalarla kadavradan nakil yapılan hastaların SCUBE1 seviyeleri arasında fark saptanmamıştır.
4. Hastaların postoperatif dönemde kullandığı immunsüpresif çeşidinin SCUBE1 seviyesi üzerine bir etkisi görülmemiştir.
5. Renal transplantasyon öncesi uygulanan RRT tipinin böbrek nakli sonrası ölçülen serum SCUBE1 seviyesi üzerine bir etkisi bulunmamıştır.
6. Böbrek naklinden sonra geçen zaman ile SCUBE1 seviyesi arasında anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır.

7. KAYNAKLAR

1. Pisoni R, Remuzzi G. Pathophysiology and Management of Progressive Chronic Renal Failure. Primer on Kidney Diseases. 3 ed: NKF; 2001. p. 385- 96
2. Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification and Stratification. Am J Kidney Dis, 2002 Feb;39(2 Suppl 1):S1-266.
3. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. Kidney Int Suppl 2013;3:1-150
4. Akoğlu E, Süleymanlar G. Kronik Böbrek Yetersizliği.Temel İç Hastalıkları: Güneş Kitapevi; 1996. p. 769-76.
5. Meguid El Nahas A, Bello AK. Chronic kidney disease: the global challenge. Lancet. 2005;365(9456):331-40.
6. Gilbertson DT, Liu J, Xue JL, Louis TA, Solid CA, Ebben JP, et al. Projecting the number of patients with end-stage renal disease in the United States to the year 2015. J Am Soc Nephrol. 2005;16(12):3736-41.
7. Süleymanlar G, Utaş C, Arinsoy T, et al. A population-based survey of Chronic Renal Disease In Turkey--the CREDIT study. Nephrol Dial Transplant 2011;26:1862-71
8. Türkiye 2013 Yılı Ulusal Nefroloji, Diyaliz ve Transplantasyon Kayıt Sistemi Raporu: <http://www.tsn.org.tr> (11.12.2014)
9. Erek E, Süleymanlar G, Serdengeçti K. Türk Nefroloji Derneği Kayıt Sistemi Raporları 1992-2007. The Turkish Nephrology,Nephrol Dial Transplant. 2007 Oct;16:1-170.
10. Locatelli F,Del Vecchio L: Natural history and factors affecting the progression of chronic renal failure.In El Nahas AM,Anderson S,Haris KPG (eds): Mechanisms and Management of Progressive Renal Failure.London,Oxford University Press,2000,pp 20-79.
11. Ganter G. Uber die Beseitigung giftiger stoffe aus dem Blute durch Dialyse. Munch Med Wochensr 1923;70:1478-83.
12. Nagy JA. Peritoneal membrane morphology and function. Kidney Int 1996;50 (Suppl 56):2-11.
13. Flessner M, Hegener J, Bigler S, Genous L. Is the peritoneum a significant transport barrier in peritoneal dialysis? Perit Dial Int 2003;23:542-49.

14. Bouchet Y, Voilin C, Yver R. The peritoneum and its anatomy. In Bengmark S (ed): The peritoneum and peritoneal access. London, Wright, 1989, pp 1- 13.
15. Serdengeçti K, Süleymanlar G, Altıparmak M.R. ve Türk Nefroloji Derneği Registry Grubu. Türkiye’de Nefroloji, Diyaliz ve Transplantasyon Registry 2010. Art Ofset, İstanbul; 2011
16. Updates Clinical Practice Guidelines and Recommendations, CPGs for Hemodialysis Adequacy National Kidney Foundation s:36-40,2006
17. Mactier R, Davies S, Dudley C, Harden P, Jones C, Kanagasundaram S, et al. Summary of the 5th edition of the Renal Association Clinical Practice Guidelines (2009-2012). *NephronClin Pract* 2011;118 (Suppl 1):c27-70.
18. EBPG Expert Group on Renal Transplantation. European best practice guidelines for renal transplantation (part 1). Section I: evaluation, selection and preparation of the potential transplant recipient. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15 Suppl 7:3-38.
19. Lentine KL, Costa SP, Weir MR, Robb JF, Fleisher LA, Kasiske BL, et al; AmericanHeart Association Council on the Kidney in Cardiovascular Disease and Council on Peripheral Vascular Disease. Cardiac disease evaluation and management among kidney and liver transplantation candidates: a scientific statement from the American Heart Association and the American College of Cardiology Foundation. *J Am Coll Cardiol* 2012;60(5):434-80.
20. Ojo AO, Hanson JA, Wolfe RA, Leichtman AB, Agodoa LY, Port FK. Long-term survival in renal transplant recipients with graft function. *Kidney Int* 2000;57(1):307-13.
21. Dudley C, Harden P. Renal Association Clinical Practice Guideline on the assessment of the potential kidney transplant recipient. *Nephron Clin Pract* 2011;118(suppl 1):c209-24.
22. Hickson LJ, Cosio FG, El-Zoghby ZM, Gloor JM, Kremers WK, Stegall MD, et al. Survival of patients on the kidney transplant wait list: relationship to cardiac troponin T. *Am J Transplant* 2008;8(11):2352-9.
23. Hickson LT, El-Zoghby ZM, Lorenz EC, Stegall MD, Jaffe AS, Cosio FG. Patient survival after kidney transplantation: relationship to pretransplant cardiac troponin T levels. *Am JTransplant* 2009;9(6):1354-61.
24. KDIGO Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease. Blood pressure management in CKD ND patients without diabetes mellitus. *Kidney Int (Suppl. 2):* 357-62.
25. KDIGO Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease. Blood pressure management in CKD ND patients with diabetes mellitus. *KidneyInt (Suppl. 2):* 363-9.

26. Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI). K/DOQI clinical practice guidelines on hypertension and antihypertensive agents in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2004;43 Suppl:S1-290.
27. Levin NW, Kotanko P, Eckardt KU, Kasiske BL, Chazot C, Cheung AK, et al. Blood pressure in chronic kidney disease stage 5D: report from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes controversies conference. *Kidney Int* 2010;77(4):273-84.
28. Pittas AG, Siegel RD, Lau J. Insulin therapy for critically ill hospitalized patients: a metaanalysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2004;164(18):2005-11.
29. Zrim S, Furlong T, Grace BS, Meade A. Body mass index and postoperative complications in kidney transplant recipients. *Nephrology (Carlton)* 2012;17(6):582-7.
30. Grosso G, Corona D, Mistretta A, Zerbo D, Sinagra N, Giaquinta A, et al. The role of obesity in kidney transplantation outcome. *Transplant Proc* 2012;44(7):1864-8.
31. Kälble T, Lucan M, Nicita G, Sells R, Burgos Revilla FJ, Wiesel M; European Association of Urology. EAU guidelines on renal transplantation. *Eur Urol* 2005;47(2):156-66.
32. Montgomery JR, Berger JC, Warren DS, James NT, Montgomery RA, Segev DL. Outcomes of ABO-incompatible kidney transplantation in the United States. *Transplantation* 2012;93(6):603-9.
33. Kayler L, Kang D, Molmenti E, Howard R. Kidney transplant ureteroneocystostomy techniques and complications: review of the literature. *Transplant Proc* 2010;42(5):1413- 20.
34. Asadpour A, Molaei M, Yaghoobi S. Management of ureteral complications in renal transplantation: prevention and treatment. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2011;22(1):72-4.
35. Buresley S, Samhan M, Moniri S, Codaj J, Al-Mousawi M. Postrenal transplantation urologic complications. *Transplant Proc* 2008; 40(7):2345-6.
36. Kahan BD, Ponticelli C. *Surgical Complications, Principles and Practice of Renal Transplantation*. 2nd ed. London: Martin Dunitz Ltd, The Livery House; 2001. p.231-43.
37. Kristo B, Phelan MW, Gritsch HA, Schulam PG. Treatment of renal transplant ureterovesical anastomotic strictures using antegrade balloon dilation with or without holmium:YAG laser endoureterotomy. *Urology* 2003;62(5): 831-4.

38. Latchamsetty KC, Mital D, Jensik S, Coogan CL. Use of collagen injections for vesicoureteral reflux in transplanted kidneys. *Transplant Proc* 2003;35(4):1378-80.
39. Inoue T, Satoh S, Saito M, Numakura K, Tsuruta H, Obara T, et al. Correlations between pretransplant dialysis duration, bladder capacity, and prevalence of vesicoureteral reflux to the graft. *Transplantation* 2011; 92(3):311-5.
40. Ardelean A, Mandry D, Claudon M. [Vascular complications following renal transplantation: diagnostic evaluation]. *J Radiol* 2011;92(4): 343-57.
41. Hedegard W, Saad WE, Davies MG. Management of vascular and nonvascular complications after renal transplantation. *Tech Vasc Interv Radiol* 2009;12(4):240-62.
42. Jain R, Sawhney S. Contrast-enhanced MR angiography (CE-MRA) in the evaluation of vascular complications of renal transplantation. *Clin Radiol* 2005;60(11):1171-81.
43. Sainz-Esteban A, Banzo I, Quirce R, Jiménez- Bonilla J, Martínez-Rodríguez I, Barragán J, et al. Diagnosis of common iliac artery thrombosis and renal artery thrombosis in a kidney transplant by radionuclide renography. *Clin Nucl Med* 2007;32(12):944-6.
44. Gao J, Ng A, Shih G, Goldstein M, Kapur S, Wang J, et al. Intrarenal color duplex ultrasonography: a window to vascular complications of renal transplants. *J Ultrasound Med* 2007;26(10):1403-18.
45. Pawlicki J, Cierpka L, Król R, Ziaja J. Risk factors for early hemorrhagic and thrombotic complications after kidney transplantation. *Transplant Proc* 2011;43(8):3013-7.
46. Del Pozo M, Martí J, Guirado L, Facundo C, Canal C, de la Torre P, et al. Angioplasty and stent treatment of transplant renal artery stenosis. *Nefrologia* 2012;32(4):455-8.
47. Marini M, Fernandez-Rivera C, Cao I, Gulias D, Alonso A, Lopez-Muñiz A, et al. Treatment of transplant renal artery stenosis by percutaneous transluminal angioplasty and/or stenting: study in 63 patients in a single institution. *Transplant Proc* 2011;43(6):2205-7.
48. Chakera A, Cowan NC, Boardman P, Mason PD. Transplant renal artery stenosis: Narrow and prone to closure. *JRSM Short Rep* 2012;3(7):49.
49. Balzer KM, Neuschäfer S, Sagban TA, Grottemeyer D, Pfeiffer T, Rump LC, et al. Renal artery revascularization after unsuccessful percutaneous therapy: a single centre experience. *Langenbecks Arch Surg* 2012;397(1): 111-5.

50. Veale JL, Singer JS, Gritsch HA. The transplant operation and its surgical complications. Danovitch G, eds. Handbook of Kidney Transplantation, 5th ed. Philadelphia: Lippicott Williams and Wolters Kluwer; 2010. p.190.
51. Pearl AL, Ragavendra N, Schiepers C. Diagnostic imaging in kidney transplantation. Danovitch G, eds. Handbook of Kidney Transplantation, 5th ed. Philadelphia: Lippicott Williams and Wolters Kluwer; 2010. p.306.
52. Lucewicz A, Wong G, Lam VW, Hawthorne WJ, Allen R, Craig JC, et al. Management of primary symptomatic lymphocele after kidney transplantation: a systematic review. Transplantation 2011;92(6):663-73.
53. Bayındır Y. Transplant enfeksiyonları: Bakteriyel enfeksiyonlar. 3. Türkiye EKMUD Bilimsel Platformu 2011;43-50.
54. Fishman JA. Infections in immunocompromised hosts and organ transplant recipients: essentials. Liver Transpl 2011;17 Suppl 3: S34-7.
55. Şahin S, Metan G, Oymak O, Sümerkan B. Renal Transplant Alıcısında Tekrarlayan Salmonella Enteritidis Bakteriyemisi. Erciyes Tıp Derg 2010;32(2):135-8.
56. Solak Y, Selçuk NY, Atalay H, Özbek O, Genç N. Influenza A/H1N1 Infection in a Renal Transplant Recipient: Early Recognition Prevented Unfavorable Results. Turk Neph Dial Transpl 2011;20(2):202-4.
57. Yehia BR, Blumberg EA. Mycobacterium tuberculosis infection in liver transplantation. Liver Transpl 2010;16(10):1129-35.
58. Cecka JM. The OPTN/UNOS Renal transplant registry. Clin Transpl 2005:1-16.
59. Nickleit V, Andreoni K. The classification and treatment of antibody-mediated renal allograft injury: where do we stand? Kidney Int 2007; 71(1):7-11.
60. Solez K, Colvin RB, Racusen LC, Haas M, Sis B, Mengel M, et al. Banff 2007 Classification of renal allograft pathology: updates and future directions. Am J Transplant 2008;8(4): 753-60.
61. Tu CF, Yan YT, Wu SY, Djoko B, Tsai TM, Cheng CJ. Domain and Functional Analysis of a Novel Platelet-Endothelial Cell Surface Protein, SCUBE 1. J Biol Chem 2008;283:12478-12488
62. Yang RB, Domingos CK, Wasserman SM, Colman SD, Shenoy S, Mehreban F, Komuves GL, Tomlinson JE, Topper JN. Identification of a Novel Family of Cell- surface Proteins Expressed in Human Vascular Endothelium. J Biol Chem 2002;277:46364-46373
63. Grimmond S, Larder R, Hateren NV, Siggers P, Hulsebos TJM, Arkell R, Greenfield A. Cloning, Mapping, and Expression Analysis of a Gene Encoding a Novel Mammalian EGF-Related Protein (SCUBE1). Genomics 2000;70:74-81

64. Yang RB, Ng CK, Wasserman SM, Colman SD, Shenoy S, Mehraban F, Komuves LG, Tomlinson JE, Topper JN. *J Biol Chem* 2002;277:4636-4637
65. Tu CF, Yan YT, Wu SY, Djoko B, Tsai TM, Cheng CJ. Domain and Functional Analysis of a Novel Platelet-Endothelial Cell Surface Protein, SCUBE1. *J Biol Chem* 2008;283:12478-12488
66. Dai DF, Thajeb P, Tu CF, Chiang FT, Chen CH, Yang RB, Chen JJ. Plasma concentration of SCUBE1, a Novel Platelet Protein, is Elevated in Patients With Acute Coronary Syndrome and Ischemic Stroke. *J Am Coll Cardiol* 2008;51(22):2173-2180
67. Tu CF, Su YH, Huang YN, et al. Localization and characterization of a novel secreted protein SCUBE1 in human platelets. *Cardiovasc Res* 2006;71:486-495
68. Sarma J, Laan CA, Alam S, Jha A, Fox KA, Dransfield I. Increased platelet binding to circulating monocytes in acute coronary syndromes. *Circulation* 2002;105:2166–2171
69. Zeller JA, Tschoepe D, Kessler C. Circulating platelets show increased activation in patients with acute cerebral ischemia. *Thromb Haemost* 1999;81:373–377
70. Heeschen C, Dimmeler S, Hamm CW, et al. Soluble CD40 ligand in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2003;348:1104–1111
71. Milburn JA, Cassar K, Ford I, Fluck N, Brittenden J. Prothrombotic changes in platelet, endothelial and coagulation function following hemodialysis. *Int J Artif Organs* 2011;34:280-287
72. Elshamaa MF, Elghoroury EA, Helmy A. Intradialytic and postdialytic platelet activation, increased platelet phosphatidylserine exposure and ultrastructural changes in platelets in children with chronic uremia. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2009;20:230-239
73. Waki K, Hayashi A, Ikeda S, Ikeda S, Nagatsuka K, Honma Y, et al. Measuring platelet aggregation in dialysis patients with a whole blood aggregometer by the screen filtration pressure method. *Ther Apher Dial* 2011;15:203-206
74. Ulusoy S, Ozkan G, Menteşe A, et al. Signal peptide-CUB-EGF domain-containing protein 1 (SCUBE1) level in hemodialysis patients and parameters affecting that level. *Clin Biochem* 2012;45:1444–1449
75. Whitehouse CA. Crimean-Congo hemorrhagic fever. *Antivir Res* 2004;64:144–60
76. Mentese A, Yilmaz G, Sumer A, et al. The diagnostic and prognostic significance of SCUBE1 levels in Crimean-Congo hemorrhagic fever *International Journal of Infectious Diseases* 2013;17:e1042-e1045

77. Turkmen S, Sahin A, Gunaydin M, Sahin S, Mentese A, et al. The Value of Signal Peptide-CUB-EGF Domain-containing Protein-1 (SCUBE1) in the Diagnosis of Pulmonary Embolism: A Preliminary Study. *Academic Emergency Medicine* Volume 22;8:922-926
78. C Erem, Civan N, Coskun H, et al. Signal peptide-CUB-EGF domain-containing protein 1 (SCUBE1) levels in patients with overt and subclinical hyperthyroidism: Effects of treatment. *Clinical Endocrinology* 2016;84:919–924
79. Ozkan G, Ulusoy S, Mentese A, Karahan S C, Cansız M. New marker of platelet activation, SCUBE1, is elevated in hypertensive patients. *American Journal of Hypertension* 26(6) 2013:748-753
80. Topcu T O, Kavgaci H, Ozdemir F, et al. Elevated Serum Levels of SCUBE1, a Marker for Coagulation, in Patients with Breast Cancer. *Tohoku J. Exp. Med.* 2015;237:127-132
81. Seyahi N., Altıparmak M.R., Ateş K., Trabulus S. ,Süleymanlar G. Türkiye’de Renal Replasman Tedavilerinin Güncel Durumu: Türk Nefroloji Derneği Kayıt Sistemi 2014 Yılı Özet Raporu .*Turk Neph Dial Transpl* 2015; 24 (1): 10-16
82. Gökçay S, Cengiz K. Böbrek Nakil Hastalarında Yaşam Kalitesi, Yayımlanmamış Uzmanlık Tezi, Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, 2009, Samsun.
83. Nadar S, Blann AD, Lip GY. Platelet morphology and plasma indices of platelet activation in essential hypertension: effects of amlodipine-based antihypertensive therapy. *Ann Med* 2004;36:552-7
84. *American Journal of Hypertension* 26(6) June 2013 / New Marker of Platelet Activation, SCUBE1, Is Elevated in Hypertensive Patients s:748-753
85. Calles-Escandon J, Cipolla M. Diabetes and endothelial dysfunction: a clinical perspective.*Endocr Rev* 2001;22:36–52
86. Santilli F, Vazzana N, Bucciarelli LG, Davì G. Soluble forms of RAGE in human diseases:clinical and therapeutical implications. *Curr Med Chem* 2009;16:940–52
87. Vazzana N, Santilli F, Cuccurullo C, Davì G. Soluble forms of RAGE in internal medicine *Intern Emerg Med* 2009;4:389–401
88. Devangelio E, Santilli F, Formoso G, Ferroni P, Bucciarelli L, Michetti N, et al. Soluble RAGE in type 2 diabetes: association with oxidative stress. *Free Radic Biol Med* 2007;43:511–8.
89. Grimmond S, Larder R, Van Hateren N et al. Cloning, mapping, and expression analysis of a gene encoding a novel mammalian EGF-related protein (SCUBE1). *Genomics* 2000; 70: 74–81

90. Grimmond S, Larder R, Van Hateren N et al. Expression of a novel mammalian epidermal growth factor-related gene during mouse neural development. *Mech Dev* 2001; 102: 209–211
91. Vanpoucke G, Orr B, Grace OC et al. Transcriptional profiling of inductive mesenchyme to identify molecules involved in prostate development and disease. *Genome Biol* 2007; 8: R213
92. Yu J, Carroll TJ, McMahon AP. Sonic hedgehog regulates proliferation and differentiation of mesenchymal cells in the mouse metanephric kidney. *Development* 2002; 129: 5301–5312.
93. T. Kälble, M. Lucan, G. Nicita, R. Sells, F.J. Burgos Revilla, M. Wiese Böbrek *Transplantasyonu Kılavuzu. european association of urology* 2006 s 6-14

