

**T.C.**  
**AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ**  
**SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**  
**TIBBİ MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**KRONİK REJEKSİYON GELİŞEN BÖBREK NAKLİ ALICILARINDA SERUM  
COPEPTİN DÜZEYİNİN SAPTANMASI**

**AYŞE TUBA ÖZTEKİN**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**2022-ANTALYA**

**T.C.**  
**AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ**  
**SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**  
**TIBBİ MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**KRONİK REJEKSİYON GELİŞEN BÖBREK NAKLİ ALICILARINDA SERUM  
COPEPTİN DÜZEYİNİN SAPTANMASI**

AYŞE TUBA ÖZTEKİN

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**DANIŞMAN**  
**Prof. Dr. METE EYİĞÖR**

“Kaynakça gösterilerek tezimden yararlanılabilir”

2022-ANTALYA

**Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğüne;**

Bu alışma jürimiz tarafından ..... Anabilim Dalı  
.....Programında ..... tezi olarak kabul  
edilmiştir. .../...../.....

İmza

Tez Danışmanı : .....  
(Ünvanı, Adı Soyadı)  
(Üniversite)

Üye : .....  
(Ünvanı, Adı Soyadı)  
(Üniversite)

Üye : .....  
(Ünvanı, Adı Soyadı)  
(Üniversite)

Üye : .....  
(Ünvanı, Adı Soyadı)  
(Üniversite)

Üye : .....  
(Ünvanı, Adı Soyadı)  
(Üniversite)

Bu tez, Enstitü Yönetim Kurulunca belirlenen yukarıdaki jüri üyeleri tarafından uygun  
görölmüş ve Enstitü Yönetim Kurulu'nun ...../...../..... tarih ve ...../.....  
sayılı kararıyla kabul edilmiştir.

Enstitü Müdürü

## ETİK BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı beyan ederim.

AYŞE TUBA ÖZTEKİN

İmza

Prof. Dr. METE EYİĞÖR

İmza

## TEŞEKKÜR

Eğitim, insan hayatının en temel yapı taşlarından biridir, sürdürülebilirdir ve siz hayatta olmadığınızda bile atılan eğitim tohumları filizlenerek başka insanlara da ışık tutulabilen bir süreçtir. Benim hayatımdaki bu sürecin çok büyük bir parçası olan yüksek lisans eğitimimi tamamlayabilmemde, deneyimleriyle ve yol göstericiliği ile bu yolu aydınlatan danışman hocam Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji AD başkanı Sayın Prof.Dr.Mete EYİGÖR'e ,

Gerek tez hazırlık döneminde gerekse ders döneminde tecrübelerinden ve bilgi hazinelerinden faydalanabildiğim Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'nda bulunan öğretim üyesi çok değerli Hocalarıma,

Akdeniz Üniversitesi HLA Doku Tiplendirme Laboratuvarı ve SBAUM Laboratuvarındaki çok kıymetli hocalarım & çalışan değerli meslektaş arkadaşlarıma,

Hasta grubumun oluşturulması aşamasında ve engin immünoloji bilgileriyle desteğinden dolayı Tıbbi Mikrobiyoloji AD Öğretim üyesi sayın Prof.Dr.Sadi KÖKSOY'a ve Dahiliye AB Nefroloji Bölümü Öğretim üyesi Sayın Doç.Dr.Vural Taner YILMAZ'a,

Akdeniz Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü çalışanlarına ,

Manevi desteklerinden dolayı çalışmakta olduğum Memorial Hastaneler Grubu Medstar Yıldız Hastanesi değerli yöneticilerine, Hematoloji Bölümü öğretim üyesi Uzm.Dr.Sayın Burak DEVECİ'ye , Biyokimya Laboratuvarı çalışma arkadaşlarıma ve Arkadaşım Naciye ÖZDUYAN'a, Hematoloji Laboratuvarı çalışma arkadaşım Biyolog Mehmet Ali ERTUĞRUL'a,

Eski çalıştığım kurumun HLA Doku Tiplendirme ve İmmünoloji Laboratuvarında çalışan tüm biyolog arkadaşlarıma ve Ayşegül KILINÇAY & Ezgi BAŞAR ULUSOY'a,

Yüksek Lisans eğitimine gerek karar vermemde gerekse eğitim sürecinde destekleri ile hep yanımda olan Biyolog arkadaşlarım Aydan Aydın HİZEL ve Merve BİLGİN'e,

Moral, motivasyon ve manevi desteğini hiçbir zaman eksik etmeyen dostum Tuğba IŞIK  
BELİBAğLI'ya,

Bu zorlu ve uzun eğitim hayatımda her turlü yardımını, sevgisini, ilgisini esirgemeyen  
Annem Zeynep DOğAN, babam İlyas DOğAN ve Ağabeyim Mehmet Tolga DOğAN'a,

Ve engin fedakarlığı, desteği için sevgili eŐim Kemal ÖZTEKİN 'e &

Varlığı ile hayatı daha da anlamlı kılan biricik oğlum Adahan BarıŐ ÖZTEKİN'e

Saygı, minnet ve teŐekkürlerimle...



Ayşe Tuba ÖZTEKİN

Mayıs 2022

## ÖZET

**Amaç:** Böbrek nakilli hastalarda rejeksiyon en önemli problemdir. Bu çalışmada; böbrek nakli hastalarının serum copeptin seviyelerinin rejeksiyon olmadan önemli bir belirteç olup olmadığını araştırmayı, rejeksiyon ile copeptin arasında bir korelasyon olup olmadığını belirlemeyi amaçladık. Korelasyon bulunması halinde renal transplant hastalarının copeptin düzeylerinin takibi, ilerleyen süreç hakkında yol gösterici bilgiler verip tedavinin erken başlamasını sağlayabilecektir. Serum copeptin seviyelerinin istatistiksel olarak yüksek bulunması sayesinde ilerleyen dönemde birkaç hastada bile rejeksiyonunun önlenmesi, sağlık alanında çok önemli bir gelişme olacaktır.

**Yöntem:** Akdeniz Üniversitesi İmmünoloji Laboratuvarında böbrek nakli yapılan hastalardan daha önceden toplanmış ve -80 derecede saklanan serum örnekleri çalışmaya dahil edilmiştir. Serum copeptin düzeyleri ELISA yöntemi ile saptanmıştır (Phoenix Pharmaceuticals.Inc.Copeptin (Human) EIA Kit Cat. no: EK-065-32 ABD).

**Bulgular:** Çalışmaya 56 hasta dahil edilmiştir. Hastaların 12'si kadın (%21,4), 44'ü erkektir (%78,6). Çalışma grubunun yaş ortalaması 45,09'dur. Rejeksiyon olan hastalar 4 alt gruba ayrılmıştır: Bu gruplar:1) Kronik humoral (%28,6), 2) Tubilit (%30,4), 3) Akut Humoral (%14,3), 4) T hücre aracılı rejeksiyon grubudur (%3,6). Ayrıca rejeksiyon gelişmeyen 13 hasta ise kontrol grubunda (%23,2) olarak belirlenmiştir. Grupların copeptin seviyeleri kontrol grubunda  $9,26 \pm 27,31$ , kronik humoral grubunda  $1,38 \pm 1,16$ , tubilit grubunda  $1,43 \pm 1,55$ , akut humoral grubunda  $0,20 \pm 0,56$ , T hücre aracılı rejeksiyon grubunda ise  $2,83 \pm 0,24$  ng / mL olarak bulunmuştur.

**Sonuç:** Böbrek nakli yapılan hastalarda copeptin seviyelerini karşılaştırdığımızda rejeksiyon gelişen ve gelişmeyen gruplar arasında istatistiksel fark bulunmamıştır. Ancak rejeksiyon alt gruplarını incelediğimizde akut humoral rejeksiyonda, rejeksiyon gelişmeyen gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur.

**Anahtar Kelimeler:** Copeptin, rejeksiyon, transplantasyon (nakil), ELISA

## ABSTRACT

**Objectives:** Rejection is the most important problem in kidney transplant patients. In this study, we aimed to investigate whether serum copeptin levels of kidney transplant patients are an important marker without rejection, and to determine whether there is a correlation between rejection and copeptin. If there is a correlation, the follow-up of copeptin levels in renal transplant patients, will provide guiding information about the progression and enable the treatment to start early. If serum copeptin levels are found to be significantly higher, prevention of rejection even in a few patients in the future will be a very important development in the field of health.

**Method:** Serum samples previously collected from transplant patients in Akdeniz University Immunology Laboratory and stored at -80 degrees were included in the study. Serum copeptin levels were determined by ELISA method (Phoenix Pharmaceuticals. Inc. Copeptin (Human) EIA Kit Cat. no: EK-065-32, USA).

**Results:** 56 patients were included in the study. Of the patients, 12 (21.4%) were female and 44 (78.6%) were male. The average age of the study group is 45,09. Patients with rejection were divided into 4 subgroups: These groups are 1) Chronic humoral (28.6%), 2) Tubilit (30.4%), 3) Acute Humoral (14.3%), 4) T cell-mediated rejection group (3,6%). In addition, 13 patients who did not develop rejection were determined as the control group (23.2%). Copeptin levels of the groups were  $9.26 \pm 27.31$  in the control group,  $1.38 \pm 1.16$  in the chronic humoral group,  $1.43 \pm 1.55$  in tubilitis group,  $0.20 \pm 0.56$  in acute humoral group, and 2 in the T cell-mediated rejection group. It was found to be  $2.83 \pm 0.24$  ng/mL.

**Conclusion:** When we compared copeptin levels in transplant patients, there was no statistical difference between the groups with and without rejection. However, when we examined the rejection subgroups, it was found statistically significantly lower in acute humoral rejection compared to the group that did not develop rejection.

**Keywords:** Copeptin, rejection, transplantation, ELISA

## İÇİNDEKİLER

<b>ÖZET</b>	i
<b>ABSTRACT</b>	ii
<b>İÇİNDEKİLER</b>	iii
<b>TABLolar DİZİNİ</b>	v
<b>ŞEKİLLER DİZİNİ</b>	vi
<b>SİMGELER ve KISALTMALAR</b>	vii
<b>1. GİRİŞ</b>	1
<b>2. GENEL BİLGİLER</b>	
2.1. Copeptinin Yapımı ve Salınımı	4
2.2.Copeptinin Vücuttaki Etkileri	4
2.3. Copeptin Ölçüm Yöntemleri	7
2.4. Böbrek Nakli	8
2.4.1.Böbrek Nakli Komplikasyonları	10
2.4.2.Renal Allograft Rejeksiyonu	16
2.4.2.1.Akut Renal Allograft Rejeksiyonu	18
2.4.2.2.Kronik Renal Allograft Rejeksiyonu	21
2.5.Böbrek Fonksiyon Kayıpları ve Copeptin İlişkisi	24
2.6.Copeptin ile İlişkili Diğer Diğer Klinik Çalışmalar	27

<b>3. GEREÇ ve YÖNTEM</b>	30
3.1. Etik Kurul Onayı ve Veri Kullanım İzni	30
3.2. Hasta Örneklerinin Seçimi	30
3.3.Copeptin ELISA	30
3.4. İstatistiksel Analiz	32
<b>4. BULGULAR</b>	33
<b>5. TARTIŞMA</b>	38
<b>6. SONUÇ VE ÖNERİLER</b>	45
<b>KAYNAKLAR</b>	46
<b>ÖZGEÇMİŞ</b>	56

## TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. Copeptin ve AVP Testleri için bazı metodolojik özellikler	8
Tablo 2. Antikor Aracılı Böbrek Transplant Patolojisi	16
Tablo 3. Gruplar arası Copeptin değerleri	36

## ŞEKİLLER DİZİNİ

<b>Şekil 1.</b>	AVP ve Copeptinin Gen Yapısı	5
<b>Şekil 2.</b>	Böbrek fonksiyonlarında bozulmaya bağlı artan copeptinin potansiyel mekanizmaları	7
<b>Şekil 3.</b>	Türkiye’de son 5 Yılda Yapılan Böbrek Nakillerinin Yıllara göre Sayısal Dağılımı.	9
<b>Şekil 4.</b>	ELISA Kit standartlarının dilüsyonunun şematik görünümü	30
<b>Şekil 5.</b>	Mikrotitre Plaka Okuyucusu (BIO-RAD ELISA Reader ,ABD)	31
<b>Şekil 6.</b>	Kontrol ve Çalışma Grubu Dağılımı	33
<b>Şekil 7.</b>	Cinsiyete göre yüzdelik Dağılım	33
<b>Şekil 8.</b>	Kontrol Grubu cinsiyete göre Dağılımı	34
<b>Şekil 9.</b>	Çalışma Grubu cinsiyete göre Dağılımı	34
<b>Şekil 10.</b>	Çalışmadaki Kadın ve Erkeklerde yaş ortalaması.	35
<b>Şekil 11.</b>	Kontrol ve Çalışma Gruplarının Yüzdesel Dağılımı	35
<b>Şekil 12.</b>	Kontrol Grubu ve Çalışma Grubu copeptin seviyelerinin karşılaştırılması	36

## SİMGELER ve KISALTMALAR

<b>ABH</b>	: Akut Böbrek Hastalığı
<b>ADH</b>	: Antidiüretik Hormon
<b>AHI</b>	: Apne Hipopne İndeksi
<b>AME</b>	: Akut Miyokard Enfarktüsü
<b>AMR</b>	: Acute Antibody Rejection (Akut Antikor Aracılı Rejeksiyon)
<b>ALG</b>	: Anti-Lenfosit Globulin
<b>ATG</b>	: Anti-Timosit Globulin
<b>AVP</b>	: Arjinin Vazopressin
<b>BAL</b>	: Bronşial Alveolar Lavaj
<b>CRSwNP</b>	: Nazal Polipozisli Kronik Rinosinüzit
<b>CDCXM</b>	: Komplemana bağlı sitotoksik Cross Match
<b>DBH</b>	: Diyabetik Böbrek Hastalığı
<b>DSA</b>	: Donör Spesifik Antikor
<b>DTT</b>	: Dithiothreitol
<b>FCXM</b>	: Flow Sitometrik Cross Match
<b>GFH</b>	: Glomerüler Filtrasyon Hızı
<b>HLA</b>	: İnsan Lökosit Antijeni (Human Lökosit Antigen)
<b>KBH</b>	: Kronik Böbrek Hastalığı
<b>KBH5</b>	: Kronik Böbrek Hastalığı Evre 5

<b>LD-Rtx</b>	: Canlı Donörden Böbrek Transplantasyonu
<b>ODPBH</b>	: Otozomal Dominant Polikistik Böbrek Hastalığı
<b>OSAS</b>	: Obstrüktif Uyku Apne Sendromu
<b>PBH</b>	: Polikistik Böbrek Hastalığı
<b>PRA</b>	: Panel Reaktif Antikor
<b>RAAS</b>	: Renin-Anjiyotensin-Aldosteron Sistemi
<b>TKP</b>	: Toplum Kökenli Pnömoni
<b>T1D</b>	: Tip 1 Diyabet
<b>VK</b>	: Vasküler Kalsifikasyon
<b>VUR</b>	: Vezikoüreteral reflü

## 1. GİRİŞ

Copeptin; 39 aminoasite sahip, peptit yapısında olan arginin vazopressin nörofizin II ile copeptinin ön-pro-hormonunun C uç kısmından oluşur. Arjinin Vazopressin geni tarafından kodlanır ve birçok kardiyovasküler ve renal yolakta yer alır. Anormal AVP seviyesi çeşitli hastalıklarla ilişkilidir. Son yıllardaki birçok çalışma, copeptinin akut miyokard enfarktüsünün (AME) başlangıcında çok erken salındığını göstermiştir. Bu nedenle AME tanısında ve özellikle AME 'yi dışlamada potansiyel değeri gündeme getirilmiştir. Gerçekten de, copeptinin hipotalamustan aktif olarak salınması nedeniyle copeptin troponinden çok daha erken saptanabilirken, troponin kan dolaşımında ölmekte olan kardiyomiyositlerden bir parçalanma ürünü olarak ortaya çıkar.

Copeptin, hipotalamusta eşmolar oranda üretilen ve aksonal taşıma sırasında işlenen arginin vazopressin (AVP) öncülünün bölünmesinden elde edilir. AVP, kararsız bir peptittir ve 5-20 dakikalık kısa bir yarı ömre sahiptir. AVP'den farklı olarak copeptin kararlı bir moleküldür ve kolayca ölçülebilir. Son kanıtlar, artan copeptin düzeylerinin, kronik böbrek hastalığı (KBH) ve hipertansiyon dahil olmak üzere çeşitli klinik durumlarda daha kötü sonuçlarla ilişkili olduğunu göstermektedir. Böbrek fonksiyonunu gösteren laboratuvar testleri (glomerüler filtrasyon hızı, artmış albümin/protein atılımı veya her ikisi) ile copeptin ve hipertansiyon ilişkisini gösteren veriler mevcuttur (Afsar, 2017).

Son yıllarda böbrek, kalp, diyabet hastalıklarında copeptinin rolü araştırma konusudur. Postoperatif akut böbrek hasarının prognostik bir belirteci olarak, uyku apnesinin şiddeti ile korelasyon açısından ve diabetik hastalardaki böbrek hasarlarının belirlenmesi için yapılmış çalışmalar bulunmaktadır (Yamashita ve ark., 2020, Heinrich ve ark.,2021, Golembiewska ve ark.,2020, Selcuk ve ark.,2015).

Böbrek yetmezliği gelişen hastalarda kesin çözüm böbrek naklidir.

İnsanda başarılı olarak gerçekleşen ilk organ nakli 1954 yılında yapılmıştır. Amerikalı Ronald Herrick'in ikiz kardeşine vermiş olduğu tek böbreği ile kardeşinin ömrünü hem 8 yıl uzatmış, hem de operasyonu yapan Dr Joseph Murray'a 1990 senesinde Nobel Tıp

ödülünü kazandırmıştır. Nakilden sonra alıcı 8 sene yaşamına devam etmiştir (Delmonico F, 2002). 1975 senesinde Mehmet Haberal Türkiye 'de canlı vericiden ilk böbrek naklini gerçekleştirmiştir. Aynı zamanda Haberal tarafından 1990 senesinde canlıdan ilk segment karaciğer nakli de gerçekleştirilmiştir (Haberal M, 1995).

Yüksek Lisans tez çalışmamızı da yürüttüğümüz Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, organ nakilleri konusunda ülkemizde başarısıyla oldukça ön planda olan bir merkezdir. İlk yapılan organ nakilleri 14 Nisan 1982'de başlamıştır. 1991 yılında Organ Nakli Bölümü, Akdeniz Üniversitesi Rektörlüğü'ne bağlı kurulan Organ Nakli Eğitim Araştırma ve Uygulama Merkezi olarak kurulmuş olup 2010 yılında bu merkezin adı Prof.Dr.Tuncer Karpuzoğlu Organ Nakli Eğitim, Araştırma ve Uygulama Merkezi olarak değiştirilmiştir. 2011 yılında ise ülkemizin ilk Organ Nakli Enstitüsü olarak Prof.Dr.Tuncer Karpuzoğlu Organ Nakli Enstitüsü kurulmuştur. Günümüzde başta böbrek nakilleri olmak üzere neredeyse tüm organ nakilleri ve kompozit doku nakilleri başarıyla uygulanmaktadır. 1986 yılında ilk kadavradan böbrek nakli, 1997 yılında kalp ve karaciğer nakilleri, 2002 yılında da Türkiye' nin ilk başarılı pankreas nakli Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde gerçekleşmiştir. Canlı veya kadavra vericili böbrek nakli, canlı veya kadavra vericili karaciğer nakli, kadavra vericili pankreas ve kalp gibi organ nakilleri yanında kompozit doku nakilleri de başarıyla yapılmaktadır. 1982 yılından bugüne 3000 böbrek, 207 karaciğer, 61 pankreas ve 52 kalp nakli uygulamaları yanında 23'ü böbrek-pankreas, 6'sı böbrek-karaciğer, 1'i kalp-böbrek olmak üzere kombine organ nakilleri, doku uyumu olmadan yapılan canlı vericili böbrek nakli, çapraz donörlü canlı vericili böbrek nakilleri uygulanmıştır. 2010'da gerçekleştirilen Türkiye' nin ilk çift kol nakli, 2011'de yapılan dünyanın ilk kadavradan uterus (rahim) nakli ve 2012'de yapılan ilk yüz nakli yine ilk kez Akdeniz Üniversitesinde gerçekleştirilmiştir. Organ nakli yapılan tüm hasta ve vericilerin tıbbi takipleri periyodik olarak yapılmakta olup organ bekleme listesinde yaklaşık 2500 hasta kayıtlıdır. Bu alıcı adaylarının organ nakline hazır bulunabilmeleri için rutin aralıklarla klinik takipleri yapılmaktadır ([www.akdenizorgannakli.net](http://www.akdenizorgannakli.net), 19 Mayıs 2022).

Nakil hastalarında rejeksiyon en önemli problemdir. Rejeksiyon önceden tahmin edilebilirse erken başlanan tedaviler ile önlenmeye çalışılmaktadır. Bu nedenle değişik

belirteçler araştırılmaktadır ve copeptin bunlardan bir tanesidir (Enhorning ve ark., 2019; Golembiewska ve ark., 2020; Yamashita ve ark., 2020).

Bu çalışmada böbrek nakli hastalarının serum copeptin seviyelerinin ELISA yöntemiyle saptanması ve rejeksiyon gelişiminin bir belirteci olup olmadığının incelenip değerlendirilmesi amaçlanmıştır.



## 2. GENEL BİLGİLER

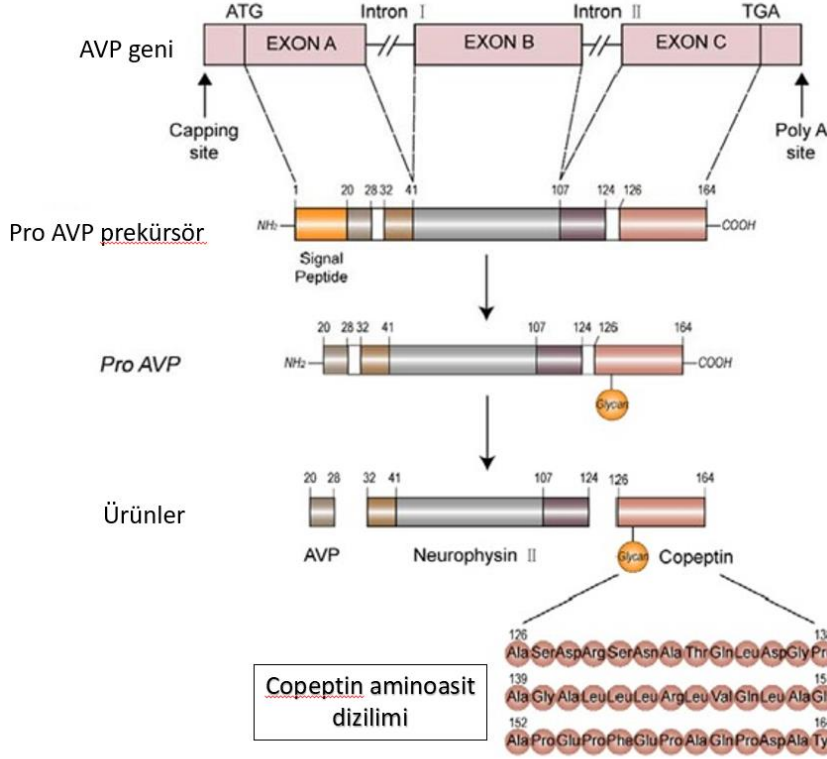
### 2.1.Copeptin Yapımı ve Salınımı

Copeptin; arjinin vazopressin nörofizin II ve copeptinin ön-pro-hormonunun C uç kısmından türetilen 39 aminoasitten oluşan bir peptittir. Antidiüretik hormon (ADH) diğer adıyla arjinin vazopressin (AVP), AVP geni tarafından kodlanır ve kardiyovasküler ve renal yollarda görev alır, AVP seviyesinin yüksekliği çeşitli hastalıklarla ilişkilidir. AVP'nin birincil işlevi su regülasyonu ve elektrolitlerin homeostazıdır (Szinnai ve ark., 2007). Hipotalamustan hipofiz bezine giden yolda, copeptin ve nörofizin II, AVP'nin taşıyıcı proteinleri olarak işlev görür. Copeptin, salgılanıncaya kadar AVP ve nörofizin II ile birlikte nörohipofizer veziküllerde depolanır (Jochberger ve ark., 2006). 164 aminoasiti olan prekürsör copeptin olarak isimlendirilen pre-provazopressin, AVP ve nörofizin II'nin öncülüdür (Land ve ark., 1982). Copeptinin sağlıklı kişilerde referans aralığı 1,70-11,25 pmol/L aralığındadır (Hoorn ve ark., 2012; Khan ve ark., 2007; Struck ve ark., 2005). İleri ve akut kalp yetmezliğinde copeptin konsantrasyonundaki artış 20 pmol/L'den 45 pmol/L'ye çıkabilmektedir. Şiddetli sepsis, septik şok, hemorajik şok, iskemik inme ve AMI gibi yaşamı tehdit eden durumlarda, copeptin 100 pmol/L'nin üzerindeki konsantrasyonlara çıkabilmektedir (Lippi ve ark., 2012). Kromatografide moleküler ağırlığı 5 kDa'dur (Struck ve ark., 2005). AVP geni üç parçadan oluşmakta olup copeptin, Exon C'sinden türemektedir. Copeptin ürününün oluştuğu parça 126.-164. aminoasit dizilimi arasında yer almaktadır. Amino asit sekansı aşağıda Şekil 1 'deki gibidir (Mu ve ark., 2022).

### 2.2.Vücuttaki Etkileri

Bilindiği gibi Copeptinin; arjinin vasopressin (AVP) nörohormonunun pre-pro-vasopressin C- uç kısmından oluşan bir hormondur ve keşfi uzun yıllar sürmüştür. Copeptinin kandaki düzeyinin ölçülmesi, AVP'ye göre daha kolaydır. Çünkü daha az değişken ve daha küçüktür. Copeptinin çalışılabilirliği daha kolaydır ve özellikle kronik hastalıklarda vasopressin molekülü yerine copeptin molekülünün kullanabilmesi, copeptin çalışmalarını daha da artırmıştır. AVP hormonu vücut su dengesinin yanı sıra

osmotik basıncını da dengeleyen önemli antidiüretik hormonlardan biridir (Bouby N, ve Fernandes S, 2003).



Şekil 1: AVP ve Copeptinin gen yapısı (Mu ve ark., 2022).

AVP; kan plazmasındaki osmotik basınçta meydana gelen değişikliklere veya arteriyel hipovolemiye karşın hipotalamustan salınan bir aminoasit zinciridir. Bu sayede osmotik dengeyi kontrol edebilmektedir. Görevi ne kadar önemli olsa da AVP'nin pulsatif salınması, kanda düşük yoğunlukta olması, plazmada büyüklüğü ve stabil bir molekül olmaması, sebebiyle değerlendirilmesi zordur. Copeptin ne kadar da Arjinin Vazopresinden daha öncül ve büyük bir molekül olsa da , onunla eşit ölçüde ve birlikte ifraz edilmektedir (Katan ve ark., 2008).

Copeptinin ilk olarak 1972'de Holwerda ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır (Khan ve ark., 2007). Land ve arkadaşlarının yaptığı bir araştırmada copeptinin hipofize

taşınırken nörofizin II ile dolaşıma verildiği ve taşındığı gösterilmiştir (Land ve ark., 1982).

Arjinin vazopressin (AVP), toplama kanalında su taşınmasını kolaylaştırarak ozmoregülasyonda anahtar role sahiptir. Son kanıtlar, AVP'nin böbrek fonksiyonu üzerinde ek etkileri olabileceğini ve polikistik böbrek hastalığında kist büyümesini destekleyebileceğini düşündürmektedir. AVP'nin genel popülasyonda böbrek yapısını etkileyip etkilemediği bilinmemektedir (Ponte ve ark., 2015).

Oda sıcaklığında copeptin serumda ve EDTA'lı plazmada 7 gün, 4°C'de ise 14 gün, sitratlı plazmada 7 güne kadar stabil kalabilir (Barat ve ark., 2004; Morgenthaler ve ark., 2008, Stoiser ve ark., 2006). Copeptin düzeyinin belirlenmesi daha kolay olduğu için giderek vasopressinin yerine daha sıklıkla kullanılmaya başlanmıştır (Morgenthaler ve ark., 2006; Roussel ve ark., 2014). Böbrek fonksiyon kayıplarıyla ilgili olarak; polikistik böbrek hastalığı, diyabet, nazal polipozis, OUA'si (Obstrüktif Uyku Apnesi) gibi birçok hastalıklarda copeptin seviyelerinin bir belirteç olup olmadığı araştırılmaktadır (Barat ve ark.,2004; Corradi ve ark. 2015, Selcuk ve ark.,2016). Postoperatif akut böbrek hasarının prognostik bir belirteci olarak, uyku apnesinin şiddeti ile korelasyonu açısından ve diyabetik hastalardaki böbrek hasarlarının belirlenmesi için yapılmış çalışmalar bulunmaktadır (Yamashita ve ark., 2020, Selcuk ve ark.,2015).

Copeptin kandaki konsantrasyonunun çok düşük miktarda olduğu zaman kişiden kişiye farklılıklar gösterebilmektedir. Sağlıklı kişilerin metabolizmasında dahi uzun süre susuz kaldığında plazmada bulunan copeptin miktarları iki kat yükseliş gösterir, hipotonik salınım devreye girer, sonuçta copeptin miktarlarında 2-3 kat düşüş olur (Voors ve ark., 2009). Kandaki copeptin seviyeleri kadınlara ve erkeklerde göre değişiklik gösterir. Erkeklerde daha yüksek düzeylerde (Bhandari ve ark., 2009; Lippi ve ark., 2012; Szinnai ve ark., 2007). Copeptinin böbrek fonksiyonu üzerindeki olumsuz etkilerinin ardındaki mekanizmalar Şekil 2'de gösterilmektedir.



**Şekil 2** : Böbrek fonksiyonlarında bozulmaya bağlı artan copeptinin potansiyel mekanizmaları (Afsar, 2017).

### 2.3. Copeptin Ölçüm Yöntemleri

Copeptin ölçümlerinde değişik yöntemler kullanılmaktadır, bu yöntemler aşağıdaki gibidir;

- 1) ELISA (Sandviç Enzim İmmuno Assay): In vitro Kantitatif ölçüm.
- 2) KRYPTOR (Otomatize İmmünofloresan Assay): Kantitatif olarak Copeptini tanımlayabilmektedir.
- 3) LIA (Immunoluminometrik Assay): Kantitatif olarak Copeptini tanımlayabilmektedir (Meijer ve ark., 2011).

İlk copeptin ölçümü 2006 yılında Almanya’da kemiluminens assay ile yapılmıştır. Sonraki aşamalarda farklı ELISA yöntemleri de geliştirilmiştir (Sailer ve ark., 2021). Yapılan çalışmalar sonucunda başlangıçta yüksek plazma copeptin seviyesine sahip kişilerde böbrek yetmezliği ve kalp krizi gibi sorunların gelişimi ile alakalı olduğu belirlenmiştir (Khan ve ark., 2007; Velho ve ark., 2013). Hollanda nüfusunun kesitsel bir çalışmasında copeptin ve albuminüri arasında ilişki gözlenmiştir (Meijer ve ark., 2011).

**Tablo 1:** Copeptin ve AVP testleri için bazı metodolojik özellikler (Morgenthaler ve ark., 2006, Robertson ve ark., 1973).

Copeptin	AVP
sandviç İmmunoassay	radyoimmunoassay
- 2,25 pmol/L	- 0,5 pg/ml (0,2 µU/ml)
*CV < %20	*CV - %17
2,25-1215 pmol/L aralığında hassas ölçüm	numune hacmi - 1 ml veya daha az
1:32'ye kadar analit seyreltmelerinde test doğrusalığı	peptit ekstraksiyonu dahil olmak üzere karmaşık preanalitik prosedürler

\*CV: Coefficient of Variation (Varyasyon Katsayısı)

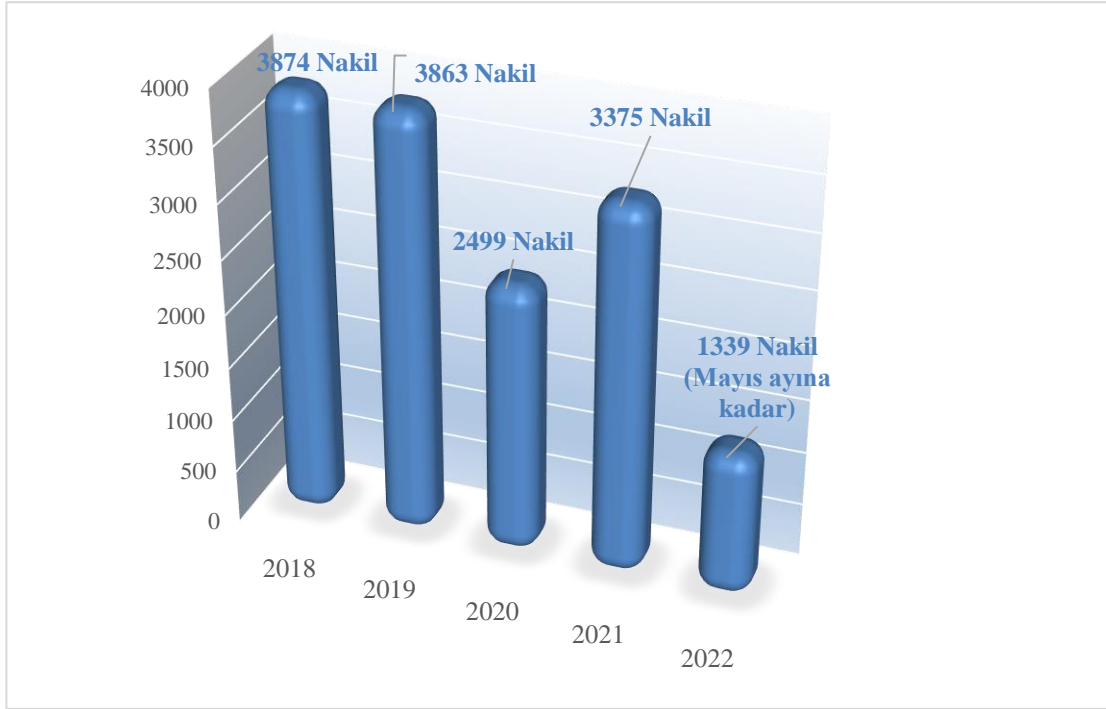
Son yıllardaki birçok çalışma, copeptinin akut miyokard enfarktüsünün (AME) başlangıcında çok erken salındığını göstermiştir ve AME tanısı konulurken de yardımcıdır. Aktif olarak salındığı göz önüne alındığında, copeptin troponinden çok daha erken salınırken, troponin kan dolaşımında ölmekte olan kardiyomiyositlerden bir parçalanma ürünü olarak ortaya çıkmaktadır.

Koroner kalp hastalıkları olan kişilerde copeptin seviyesi, sağlıklı grubuna göre daha yüksek ölçülmüştür (Khan ve ark., 2007). Pre-provasopressinin bir öncüsü olan copeptin, kalp yetmezliğinde de umut verici potansiyele sahip yeni bir biyobelirteçtir (Balling ve Gustafsson, 2016).

#### 2.4. Böbrek Nakli

19. yüzyılın sonlarında Joboulay, Murphy ve Carrel damar anastomozu tekniğinin prensiplerini göstermişlerdir. Carrel 1912 yılında bu konudaki çalışmalarından dolayı Nobel Tıp ödülü almıştır. Kadavradan insana yapılan ilk böbrek nakli 1933 senesinde Voronoy tarafından Kiev’de gerçekleştirilmiştir. Canlı vericiden ilk böbrek nakli 1947 yılında böbrek yetmezliği olan hastaya annesiden yapılmıştır ve nakledilen böbrek 9 gün süre ile çalışmıştır (Hufangel, Hume, Landsteiner-Peter Bent Brigham Hospital/Boston).

1954 yılında Joseph Murray tek yumurta ikizleri arasında ilk başarılı böbrek naklini gerçekleştirmiştir. Nakledilen bu böbrek kardeşinin ömrünü 8 yıl uzatmıştır. Günümüzde organ nakli, doku nakli ve kemik iliği nakilleri, organ yetmezliğinin yanı sıra hematolojik hastalıklarda da günden güne artan oranlarda gerçekleştirilmektedir. Nakiller canlı vericiden gerçekleştirilebildiği gibi kadavradan da alınan bu organlar kullanılabilir. Böbrek hastalığı olan kişilerde; böbrek yetmezliğinin kalıcı çözümü böbrek naklidir. Türkiye’de son 5 yılda yapılan böbrek nakilleri şekil 3’te gösterilmiştir ([https://organkds.saglik.gov.tr/dss/public/Transplant\\_Kidney](https://organkds.saglik.gov.tr/dss/public/Transplant_Kidney), Mayıs 2022). Organ sağ kalımının ve nakil başarısının artmasında, nakil öncesinde gerçekleştirilen immunolojik değerlendirmeler büyük bir öneme ve paya sahiptir. Bu amaçla böbrek nakli ön aşamasında alıcı ve vericinin kan grubu uyumu, Lenfosit crossmatch testi ve flow crossmatch testi, DSA (Donör spesifik Antikor) testleri, PRA (Panel reaktif antikor) taraması araştırılmalıdır. Özellikle HLA’ nin verici ve alıcının uyumu organ sağ kalımını uzatmakta ve nakil başarısını büyük ölçüde arttırmaktadır. Bu uyum ne kadar fazlaysa kullanılan immunsupresif ilaç dozu da o kadar düşük olacak ve buna bağlı oluşabilecek komplikasyonlar da daha az görülebilecektir (Tutkak H, 2013).



**Şekil 3** Türkiye’de son 5 Yılda Yapılan Böbrek Nakillerinin Yıllara göre Sayısal Dağılımı.

Panel Reaktif Antikor (PRA); vericinin hücrelerine karşı alıcıda oluşmuş antikorlara verilen genel addir. Kan transfüzyonu, hamilelik, kendinden olmayan doku ile karşılaşma, önceki nakil gibi sebepler, HLA'ya karşı gelişen antikorların nedenleridir. PRA testi, organ nakli yapılacak olan hastanın hangi HLA antijenlerine karşı antikor oluşturup oluşturmadığının ve oluşan antikorların nicel ve nitel olarak sınıflandırılması ve PRA pozitiflik oranının belirlenmesi amacıyla yapılan bir testtir. Nakil olacak hastanın yüksek oranda PRA'ya sahip olması, organ nakli şansını düşüren ve hastanın uzun süre bekleme listesinde kalmasına neden olan bir durumdur (Balkanay,M. ve Mansuroğlu, D. 2020).

Donör Spesifik Antikorlar (DSA); alıcının serumunda vericinin antijenlerine karşı daha önceden oluşmuş antiHLA antikorların varlığını gösterir. Nakil öncesinde daha önceden oluşmuş DSA'nın saptanması, antikor aracılı hiper akut rejeksiyonu öngörmek için gereklidir. Cross-match, DSA belirlemek için kullanılan en temel immünolojik testtir. Vericinin lenfositleriyle alıcının serumu arasında bir reaksiyon oluşup oluşmadığının gözlendiği ve naklin başarısını arttıran en önemli parametredir. Cross-match testi, komplemana bağlı sitotoksisite (CDC) ve flow sitometrik (FC) olarak iki farklı yöntem ile yapılmaktadır (Balkanay,M. ve Mansuroğlu, D. 2020), uygulanan testte seruma DTT (Dithiothreitol) eklenmesi ile olası mevcut antikorların IgG ve IgM sınıfından olup olmadığı ortaya konulur (Barlas, İ.S. ve Sinangil, A. (2020). FCXM, CDC'ye göre daha hassas bulgular elde edilen bir test yöntemidir. T ve B lenfositlerin ayrılarak sınıf I ve sınıf II anti-HLA antikorlarının belirlenmesinde kullanılan FCXM testinin değerlendirilmesi, nakil sonrası rejeksiyon riskini azaltmaktadır (Türkmen, A. 2016).

Günümüzde nakil öncesi yapılan ve naklin başarısını öngörebilen immünolojik testler sayesinde nakilden sonraki dakikalar veya saatler içerisinde ortaya çıkan hiperakut rejeksiyonun görülme oranı azalmaktadır (Balkanay, M. ve Mansuroğlu, D. 2020).

#### **2.4.1. Böbrek Nakli Komplikasyonları**

1947 yılındaki ikizler arasında yapılan ilk başarılı böbrek naklinden sonraki yıllarda organ nakilleri giderik hız kazanmıştır ve immunsupresif tedaviler üzerinde çalışmalar yapılarak bu ilaçlar kullanılmaya başlanmıştır. 1962 yılından itibaren azatioprin ve prednizolon kullanılmaya başlanmış olup Dausset'in üstün çalışmaları ile doku tiplendirme konusunda önemli gelişmeler kaydedilmiştir. Kissmayer ve Nielsen 1966 senesinde hiperakut böbrek

red oranını düşürebilecek crossmatch test yöntemini tanımlamışlardır (Kahan BD, 1991). İmmüsupresan olarak ATG (Anti-timosit globulin) ve ALG (Anti-lenfosit globulin) kullanılmaya başlanması 1970'li yıllarda olmuştur. HLA DR lokusunun uyumunun önemi ortaya çıkmıştır. 80'li yıllardan itibaren Salvatierra ve arkadaşları donöre özgü kan transfüzyonunu (DST) uygulamaya başlamışlardır (Barry, M.J. 1998). Bağışıklık baskılayıcı ilaçlardan en etkili olanlardan olan Siklosporin-A (Cy-A)'yı ilk olarak 1976 yılında Borel tanıtmış olup ilk kez 1978 yılından itibaren Roy Calne ve arkadaşları tarafından kullanılmıştır. Cy-A'nın yaygın kullanımından sonra greft yaşam oranları %80'in üzerine çıkmıştır (Kahan , BD.1991, Moore., FD.1988).

Kronik böbrek yetmezliği sahip bireylerde en etkili tedavi biçimi böbrek naklidir. Nakil gerçekleştirildikten sonra hastaların yaşam kalitesi artar ve sağ kalım süresinin uzaması beklenir. Ancak nakil hastalarında nakil gerçekleşmeden önce kullanılan immüsuprasif ilaçların etkisiyle birtakım komplikasyonlar gelişebilmektedir. Nakil hastası cerrahi ya da medikal problemler sebebiyle acil servise başvurduğunda öncelikle ateş varlığı ve enfeksiyon bakımından çok iyi incelenmelidir. İdrar yapamama veya idrar miktarında azalma gibi durumlarda cerrahi nedenler araştırılmalıdır. Eğer bu nedenler mevcut değil ise akut tubuler nekroz, akut rejeksiyon, ilaç toksititesi ve akut tubuler nekroz araştırılmalıdır. Nakil öncesinde donör ve alıcı incelemesinin detaylı yapılması, nakil sonrasında da alıcıların gerekli invaziv işlemler ve tetkiklerde dahil olmak üzere yakın takiple incelenmesi oluşabilecek komplikasyonlara erken tanı konulmasına ve tedavi başarısının artmasını sağlayacaktır (Turkmen. A, 2010).

Nakledilen böbreğe karşı alıcının bağışıklık sisteminin vermiş olduğu cevabın ilk hedef hücreleri, verici hücrelerindeki Major histokompatibilite kompleksidir (MHC). Böbrek nakledildikten sonra verici ve alıcının antijen sunan organdan ayrılarak MHC molekülleri aracılığıyla T hücrelerinin alloantijenleri yeniden tanıdığı sekonder lenfoid dokulara yerleşirler. Erken rejeksiyon ataklarının nakledilen böbrekte yüksek antijen sunma özelliğine sahip, çoğunlukla dendritik hücrelerden oluşan, yolcu lökositlerin yoğun olması nedeniyle direkt yolla meydana geldiği düşünülmektedir. T Hücreler bir kez aktive olunca transplante böbrek bozulmasına neden olan sitotoksik T hücre, monosit/makrofaj ve B hücre/antikor cevabı için gereken hücre ilişkilerini ve sitokin üretimini içeren immunolojik olaylar kaskadı başlar. Bellek T hücreleri, endotel hücrelerinin üzerindeki

MHC molekülleri tarafından sunulan alloantijenlerini yeniden tanıyabilirler. Bellek T hücreleri transplante böbreğe girerler lenf noduna direne olmadan hasarı başlatabilirler. Bellek T hücreleri, gebelik transfüzyon ya da önceki transplantasyon gibi hassasiyete sebep olan olaylar sonucunda oluşmaktadırlar.

Antikor ilişkili rejeksiyon, nakledilen böbreğin damar endotelindeki MHC moleküllerinin antikora bağlanmasıyla başlar. Antikorlardan IgM'i ve IgG'ye dönüşmesini içeren bu reaksiyon yardımcı T hücre fonksiyonlarına bağlıdır. Bu antikorlar kompleman ya da antikor yapışma reseptörleri (FcR) yoluyla lökositleri topladığı gibi kompleman sistemini de aktive ederek sitotoksik özellik gösterir (Freehally, J. ve ark., 2018)

### **Böbrek Transplantasyonunda Cerrahi Komplikasyonlar:**

Böbrek transplantasyonu neticesinde meydana gelebilecek komplikasyonlar sanıldığı kadar az değildir. Meydana geldiği zaman da hem hasta hem de greft yaşamını tehlikeye düşüreceğinden hemen tanı ve tedavi gereklidir. Kronik böbrek rahatsızlığı olan hastalar genellikle anemik, kötü beslenen, yara iyileşme problemleri olan ve kanama eğilimli hastalardır. Hastalarda olan bu durumlar immünosupresif tedavi, enfeksiyon ve rejeksiyon neticesinde daha da kötüye gidebilir. Organ kaynağının da komplikasyonlarda rolü vardır. Örneğin, kadavradan alınan multiple vasküler yapılı bir böbrekte bu şans daha fazladır.

Orijinal böbrek transplantasyonu R. Küss 1951 yılında tanımlanmıştır. Zamanla cerrahi prosedürde az bir oranda değişiklik olmada, özellikle radyolojide alanında gerçekleşen hızlı ilerlemeler neticesinde komplikasyonların hem erken tanısı hem de bunların perkütan girişimlerle tedavi edilmesi alanında büyük gelişmeler olmuştur. Bunun sonucunda da greft ve hasta kayıpları azalmıştır (Sert, S. 2001). Geçmiş zamanda transplantasyonun erken dönemlerinde ürolojik komplikasyonların oranı %20-30'lara varmakta olup, mortalite oranı ise %10-25'e kadar ulaşmaktaydı. Günümüzde, ultrasonografi kılavuzluğunda yapılacak olan bir perkütan nefrostomi, daha sonra yapılacak olan kesin tedaviye zaman kazandırmakta ve greft yaşamını kurtarmaktadır.

## Cerrahi Komplikasyonlar;

1. Vasküler (a. Erken, b. Geç)
2. Ürolojik
3. Lenfatik
4. Yara iyileşmesine yönelik olabilmektedir.

### 1. Vasküler komplikasyonlar

#### a. Erken vasküler komplikasyonlar

Trombüs oluşumu, hemoraji ve rüptürdür. Bu iki oluşum dramatik bir sonuç oluşturan greftin erken kaybına yol açar. Çeşitli yazarlara göre bu olayın görülme sıklığı % 0,1-0,3 arasındadır.

- Hemoraji: İntraoperatif hemoraji genellikle anastomozdaki bir defekt, gözden kaçmış polar veya hiler bir daldan kaynaklanabilir. Bunun tedavisi intraoperatif olarak mümkündür.
- Renal arter tromboz: Erken arteriel trombüs transplantasyon sonrasında gelişen çok ciddi ve greft kaybı ile sonlanabilecek bir komplikasyondur. Renal arter trombozu teknik veya immunolojik sebeplerle oluşabilir. Teknik sebepler şunlardır:
  1. Ön ve arka duvarın birbirine dikilmesi
  2. Aşırı gergin anastomoz
  3. Arterde kink ve torsiyon oluşumu
  4. Perfüzyon sırasında intimal harabiyet
  5. Çok ilerlemiş ateroskleroza bağlı olabilir.
- Renal ven trombozu: Hematüri, greftte duyarlılık, insizyon yerinden kanama, proteinüri gibi bulgularla kendini gösterir. Renal ven trombozu etyolojisinde yer alan nedenler şunlardır;
  1. Dıştan bası yapan hematoma, lenfoma, ürinom gibi nedenler,
  2. Anastomozdaki cerrahi hatalar,
  3. Derin ven trombozunun uzantısı olarak da görülebilir.
  4. Özellikle çocukta nefrotik sendrom eritrositozis, ciddi dehidratasyonlar gibi hiperviskozite durumları (Sert, S. 2001).

## **b. Geç vasküler komplikasyonlar**

Renal arter stenozu (RAS) %1-12 oranında transplate böbrekte görülmektedir. Etyolojisinde uygunsuz sütür tekniği, anastomoz hattında uzunluk ve aşıırı gerginlik, cerrahi girişim veya perfüzyon esnasında intimal zedelenme ve torsiyon gibi nedenler vardır.

## **2. Ürolojik Komplikasyonlar**

Böbrek transplatasyonu sonrasında %1-15 oranında ürolojik komplikasyonlar görülür. Bu oran, multiple veya tek arterinin olması, organ kaynağının kadavra veya canlı olması, alıcıda nörojenik mesane, alt üreter sistem obstrüksiyonu veya işeme disfonksiyonu yapan bir faktörün olup olmaması ile değişıebilir. Ürolojik komplikasyonlar; ‘leak (ıdrar kaçırma), birinci olarak üreteral obstrüksiyon, ikincil olarak, üreteral veya pelvik nekroz şeklindedir.

- a. Üreter ‘Leak’ (ıdrar kaçırma): Ürolojik komplikasyonların % 60’ını oluşıturur. Leak’ler anastomozdaki teknik hatalardan kaynaklanabildiği gibi iskemik nekrozdan da kaynaklanabilmektedir
- b. Üreteral obstrüksiyon: intrensek veya ekstrensek olabilir. İntrensek obstrüksiyonlar taşı, pıhtı, fungus ball, yabancı cisim gibi nedenlerle oluşıabilir. Ekstrensek obstrüksiyonlar ise lenfosel, rinomai hematom, pelvik kitle gibi nedenlerle ortaya çıkabilir.
- c. Total reter nekrozu: Özellikle alt polar arteri olan bbeklerde bu arterin tromboze olması sonucu ortaya çıkabilir. Tedavisi kesinlikle cerrahidir.
- d. Pelvik veya kalisiel nekroz: Polar arterin tromboze olması, aşıırı diseksiyon ya da ana renal arterin dallarından birinin bağlanması veya tromboze olması sonucu ortaya çıkabilmektedir.
- e. Taşı hastalığı: Renal transplantasyon sonrası taşı hastalığı nadir değildir. Steroid kullanımı, hiperparatiroidizm, renal tübüler asidoz, bakteriüri, hiperürisemi, yabancı cisimler predispozan faktör olabilmektedir . (Sert, S. 2001).

f. Veziköüreteral reflü (VUR): Transplante böbreğe VUR olması halinde operasyon endikasyonu konusunda tam bir fikir birliği yoktur. Reflü yüksek basınçlı ise ürodinamik çalışma yoktur.

g. Eretil disfonksiyon: Etyolojisinde sigara, kullanılan bazı ilaçlar, operasyon sırasında internal pudental arterin ligasyonu bulunabilmektedir.

### **3. Lenfatik Komplikasyonlar**

Genellikle cerrahi girişim sırasında lenfatiklerin bağlanması ihmal edilmesine bağlı olarak orta açıklar. Görülme insidansı % 0.6-18 arasında değişmektedir. Tanı USG ile kolaylıkla konabilir. Son yıllarda laparoskopik yöntemle peritona drenaj da başarı ile uygulanmaktadır.

### **4. Yara Enfeksiyonu**

Anemi ve malnütrisyonun düzeltilmesi, antibiyotiklerle mesane irrigasyonu yapılması, profilaktik antibiyotik kullanımı, titiz bir cerrahi tekniğin ve kapalı drenaj yönteminin uygulanması ile böbrek transplantasyonunda yara enfeksiyonu oranı %5'in altına inmiştir. Bu oran immünsüpresif tedaviye rağmen olup diğer vasküler operasyonlarda karşılaştırılabilir düzeydedir (Sert, S. 2001).

## **GREFT NEFREKTOMİ**

Cerrahi komplikasyonlar ya da organ reddi sonucu greft kaybı meydana gelirse bu greftin cerrahi yöntemlerle çıkarılması gerekebilir. Genellikle akut rejeksiyon sonucu kaybedilen greftlerin %90'ı, kronik rejeksiyon sonucu kaybedilen greftlerin %50'sinde greft nefrektomi ihtiyacı olabilir. Greft nefrektomi transplantasyondan daha güç bir operasyondur. Rejeksiyon sonucu ortaya çıkan inflamatuvar cevaba bağlı fibrozis ve skar, diseksiyon işlemini güçlendirir. Morris ve ark. 154 allogreft nefrektomide % 6 oranında intraperatif, %14 oranında majör postopertif komplikasyon bildirmişlerdir (Sert, S. 2001).

## 2.4.2. Renal Allograft Rejeksiyonu

Nakil hastalarında karşılaşılan problemler içinde rejeksiyon en önemlisidir. Organ reddi, herhangi bir organın naklinde alıcı bağışıklık sistemi tarafından yabancı doku ya da organa karşı verilen immunolojik cevaptır. Böbrek nakillerinde böbrek reddi gerçekleşme süresine, klinik tabloya ve histolojik değerlendirmelere bağlı olarak rejeksiyon tipleri; hiperakut, akut ve kronik rejeksiyon olarak sınıflandırılır (Colvin, R.B. 2007). Rejeksiyon tipleri ve özellikleri Tablo 2’de özetlenmiştir.

**Tablo 2:** Antikor aracılı Böbrek Transplant Patolojisi (Afzali ve ark., 2007)(Yantır,E.2018).

TANI	KLİNİK GÖRÜNÜM	HİSTOLOJİ	C4d	SEROLOJİ	SONUÇ
Hiperakut Rejeksiyon	Ani greft yetmezliği (dakikalar saatler) reperfüzyon sonrası	PTC ve gromerüllerde nötrofiller , hemoraji, nekroz, tromboz	Pozitif PTC ; erken dönemde negatiflik görülebilir.	Çoğunda anti donör HLA ya da ABO pozitif	Neredeyse geri dönüşüzdür.
Akut Humoral Rejeksiyon	Greft fonksiyonunun hızlı kaybı (günler) transplant sonrası herhangi bir zaman	Değişken, PTC ve Gromerüllerde nötrofil ve makrofajlar, fibrinoid arterior nefroz, akut tübüler hasar ± hücre aracılıklı rejeksiyon	pozitif PTC ; değişken gromerüller	Çoğunda anti donör HLA (Sınıf I ve/veya II) ya da ABO pozitif (yaklaşık %90)	Sıklıkla uygun tedavi ile geri dönüşü olabilir.
Kronik Humoral Rejeksiyon	Greft fonksiyonunun yavaş ilerleyen kaybı (aylardan yıllara) sıklıkla hipertansiyon ve proteinüri ile beraber	GBM dublikasyonu, PTC ve Gromerüllerde mononükleer hücreler , intimal fibrozis, tübüler atrofi ve interstisyel fibrozis, BTC basement membran multilaminasyonu (elektron mikroskopisi)	pozitif PTC (genellikle yama tarzı). Glomerüller değişken olarak pozitif , bazen sadece glomerüllerde pozitif	Çoğunda anti donör HLA pozitif, özellikle MHC Ag	optimal tedavi henüz tam olarak tanımlanmamıştır.
Konaklama (Accommodation)	Normal greft fonksiyonu	Normal ya da minör değişiklikler	Pozitif PTC, değişken glomerüller	Sıklıkla ABO uyumsuzluğu ile ilişkili , nadiren HLA Ab	optimal tedavi henüz tam olarak tanımlanmamıştır.

\*PTC: Peritubuler capillary (Peritübüler kılcallar), \*HLA (Human Lökosit Antigen: İnsan Lökosit Antijeni)

Nakil sonrası böbrek biyopsilerinin patolojik incelenmesinde BANFF97 sınıflaması kullanılır. Bu sınıflamada;

1. Normal
2. Antikor Aracılıklı rejeksiyon: Anti donör antikor nedeniyle oluşan rejeksiyondur, Tip (derece) göre; I. ATN benzeri C4d(+) minimal inflamasyon II. Kapiller marjinyasyon ve/veya tromboz, C4d(+) III. Arteriyel, ciddi vasküler arterit, C4d(+)
3. Sınırdaki değişiklikler: Akut hücresele rejeksiyon açısından şüpheli. Bu kategori intimal arteritin olmadığı, fakat fokal ve hafif tubilitin olduğu (1-4 mononükleer hücre/tubulus kesiti) ve interstisyumun %10-25'inin tutulduğunda kullanılır.
4. Akut/Aktif hücresele rejeksiyon; T hücre aracılıklı rejeksiyon. Tip (derece) histopatolojik bulgular: IA. Belirgin interstisyel infiltrasyon IB. Belirgin interstisyel infiltrasyon ve fokal ciddi tubilitin bulunduğu vakalar IIA. Hafif ya da orta arteritin bulunduğu vakalar. IIB. Lümeni ¼ oranında daraltan ciddi intimal arteritin bulunduğu vakalar. III. Transmural arteritin ve/veya medial düz kas hücrelerinde lenfositik inflamasyonun eşlik ettiği fibronoid değişiklikler ve nekrozun bulunduğu vakalar (Racusen ve ark., 2003).

### **Majör Histokompatibilite Kompleksi (MHC)**

Organ reddinde en önemli rolü oynayan majör histokompatibilite (doku uygunluk) kompleksi (MHC) 1950 senesinde Jean Dausset tarafından saptanmış olup İnsan lökosit Antijeninin (HLA) , fare organizmasındaki H2'nin benzeridir, hiper akut rejeksiyonda MHC gen uyumu problemleri en büyük red sebeplerindendir (Ruiz. P, 2018,Yantır,E.2018) İnsanda 2 büyük protein kodlayan MHC sistemi;. Sınıf 1 (HLA- A; B; C) ve Sınıf 2 (HLADP, DQ, DR). Sınıf 1 transmembran moleküller neredeyse tüm çekirdekli hücrelerde vardır. Sınıf 2 ilk olarak B lenfosit, dendritik hücreler ve makrofajlarda bulunur. İnterferon gama gibi bazı moleküller; T hücreli, endotel, epitel olmak üzere hücre yüzeyinde MHC sınıf 2 bağlanımını arttırabilir. MHC-1 molekülleri hücre içindeki viral antijenler, onkojenik ürünler benzeri antijenik peptidleri T lenfositlere haber verir. MHC molekülleri ile sunulan protein yapıdaki antijenin peptid kısmı, T lenfositlerin üzerindeki TCR reseptörü ile tanıldıktan sonra, antijene ait bilgi hücre içine iletilir. MHC-1 ve anjiyenik peptit kompleksi spesifik sitotoksik T lenfositler (CD8+)

tarafından tanınır. T hücreleri uyarılır ve bu enfekte olmuş ya da onkojenik etkiyle değişmiş hücreler yok edilir. MHC-2 ise hücre dışı havuzdaki ekzojen antijenik peptitleri yardımcı T lenfositlere sunar. MHC molekülleri polimorfiktir ve bu durum sürekli mutasyon gösteren patojenlere karşı güçlü bir bağışıklama oluşturmaktadır (Choo, 1991; Rock ve ark., 2016).

**Hiperakut Rejeksiyon;** alıcıda mevcut antidonör antikorların graft vasküler endotel antijenlerle reaksiyonu sonucu gelişir. ABO kan grubu uyumsuzluğu, cross-match temel nedenlerindedir. Pozitif T hücre cross-match (anti HLA sınıf I antikorları ile) en sık görülen nedendir. Pozitif B hücre crossmatch (anti-HLA class II antikorları ile) daha az görülen ve daha geç gelişen hiperakut rejeksiyon vakalarından sorumlu tutulmaktadır (Sert, S. 2001).

#### **2.4.2.1. Akut Renal Allograft Rejeksiyonu**

Akut renal allograft rejeksiyonu nakil sonrası süreçte alınan doku veya organa yönelik immunolojik bozulma ve allograftın çalışabilme özelliklerinin akut biçimde zarar görmesi ve görev yapamamasıdır. Semptomatik olamadan yükselen kreatinin seviyesi oligoanürik böbrek yetmezliğine kadar değişkenlik gösteren akut organ reddi tanısını koymada önemli allograft histopatolojik durumdur. Akut rejeksiyon iki çeşitte incelenmektedir; hücresel ve humoral. Hem antikor aracılı humoral hem de T hücre yolu ile hücresel immun mekanizmalarla oluşabilmektedir (Yantır.E, 2018). Donöre özgü antikorların ortaya çıkmasıyla humoral immun yanıt daha belirgindir (Yantır, E. 2018).

#### **Akut hücresel rejeksiyon:**

Akut T Hücre aracılı rejeksiyon alıcı T hücre veya verici alloantienlerine karşı gelişen reaktivite nedeni ile günler içinde gelişen greft fonksiyon bozukluğudur. Akut hücresel rejeksiyonda Th lenfositler (Th1 ve Th17) tarafından üretilen sitokinler ile oluşan inflamasyon ve Tc lenfositler tarafından endotel ve greft parankim hücrelerinin hasarı gözlenir. Tc hücreler aktive olunca hem TNF gibi yıkıcı sitokin salınımı ile hem de perforin/guanzim aracılı sitotoksite ile greft hasarına yol açar (Mak, T.W.ve ark., 2013).

### **Akut Antikor Aracılı Rejeksiyon (AMR =Antibody Mediated Rejection):**

Alloantikorlar vasküler endotelde alloantijenlere (özellikle HLA) bağlanarak, endotel hasar ve intravasküler tromboz yoluyla greft yıkımı yaparak akut rejeksiyona neden olur. Alloantikorlar nötrofil ve NK Hücrelerindeki Fc reseptörlere bağlanması endotel hasarına yol açarak kompleman aktivasyonunu tetikler ve trombüs formasyonu ve nötrofil aktivasyonu ile hücre yıkımı başlar (Abbas, A.K. ve ark., 2014).

### **Akut Rejeksiyon**

Sitotoksik T lenfositlerinin rol aldığı ve greft hasarına yol açan, gecikmiş tip hipersensitivite reaksiyonudur. Transplantasyon sonrası ilk 1 yıldaki greft disfonksiyonunun en sık görülen nedeni akut rejeksiyondur. Akut rejeksiyon posttransplant herhangi bir zaman gelişebilirse de en sık ilk 6 ay içinde ortaya çıkar. Akut rejeksiyon için değişik merkezlerden değişik oranlar verilmektedir. Akut rejeksiyon gelişme sıklığının merkezler arasında büyük farklılıklar göstermesinin birkaç nedeni olabilir. Bu nedenlerin başında, merkezlerin birbirinden farklı indüksiyon protokolleri uyguluyor olması ve özellikle siklosporin ve diğer yeni immünsüpresiflerin kullanılmasıyla oldukça silik tablolarla ortaya çıkabilen atakların tam anlamıyla değerlendirilememiş olması gelir. Ancak genel ortalama %30 civarındadır. Bu oran canlı vericilerden yapılan nakillerde biraz daha düşüktür.

Son yıllarda yeni immünsüpresiflerin kullanımı ile bu oranın daha aşağılara çekildiği yönünde yayınlar vardır. Fakat bu sonuçlar hasta ve donör seçim kriterlerinin yenilenmesinden de kaynaklanmış olabilir. Birden fazla yapılan nakillerde akut rejeksiyon oranının % 40'ları bulunduğu bilinmektedir. Akut rejeksiyon riskini arttıran nedenler :

- Birden fazla sayıda nakil yapılmış olması
- Donör yaşının 50'den fazla olması
- Kadın donörlerden alınan böbreklerin kullanılması
- HLA-DR mismatch (HLA DR uyumsuzluğu)
- Gecikmiş greft fonksiyonu gelişmesi (Sert,S. 2001).

Akut Rejeksiyon İçin Risk Faktörleri:

*Yüksek risk faktörleri;*

Afrikan-Amerikalı alıcı olmak

Sensitizasyon (Yüksek Panel Reaktif Antijen yüzdesi)

Önceki Transplantasyon

Gebelik

Transfüzyon

Gecikmiş graft fonksiyonu

Kadavra organ

Yaşlı Donör

Uzamış İskemik Süre

Beyin ölümlü donör

Donörde akut renal disfonksiyon

HLA Uyumsuzluğu

Transplantasyon öncesi pozitif B cross-match

ABO kan grubu uyumsuzluğu

Kortikosteroid azaltılması

Enfeksiyon

Pyelonefrit

Sitomegalovirüs (CMV)

Adölozan alıcı

Daha önce Akut rejeksiyon geçirmiş olmak

*Düşük risk faktörleri ise;*

HLA Tam uyumu (Freehally, J ve ark., 2018)

Genç donörden yaşlı alıcıya transplantasyon

Pre-emptif transplantasyon

Canlı donörden transplantasyon

İlk transplantasyonlardır (Freehally, J ve ark., 2018)

#### **2.4.2.2. Kronik Renal Allograft Rejeksiyonu**

Kronik rejeksiyon, transplant sonrası immunolojik olarak greft hasarının olduğu, aylar yıllar içerisinde uzun vadede ilerleyerek giderek artan böbrek fonksiyon kaybının geliştiği klinik tablodur. Tüm rejeksiyon tipleri ve rejeksiyon atak sayısı sonuç olarak greft sağkalımında azalmaya sebep olmaktadır (Gunay. E, 2008).

Gelişimi aylar yıllar süren kronik olanın tipik olarak tedaviye yanıtızsız özelliktedir. Nakil organın işlev görme süresiyle yakından alakalıdır. Direkt yolakta; donörde bulunan MHC moleküllerine CD4 ve CD8 donör antijen sunan hücreleri tarafından T lenfositlere sunulur. Kronik rejeksiyonu hazırlayan durumlarda etkili olan indirekt mekanizma daha yavaş gelişir. Semidirekt yol ise üçüncü yolaktır. Semidirekt yolakta alıcıda bulunan dendritik hücreleri donör MHC moleküllerini T lenfositlere sunar. NKT (doğal öldürücü T hücreleri) ve NK (Doğal öldürücüler) hücreleri de organ rejeksiyonunda önemli rol oynar (Salehi ve Reed, 2015, Ruiz. P, 2018).

Böbrek alıcılarının nakilden önce geçirmiş olduğu gebelik veya gebelikler, almış olduğu kan transfüzyonları, önceden yapılmış doku ve organ nakilleri nedeni ile de oluşan alloantikorlar rejeksiyon riskini daha da artırmaktadır (Mak,T.W. ve ark, 2013). Böbrek nakli yapılmadan önce LCM (Lenfosit Cross Match), PRA ve doku uyumu bakılması şart olup gerekirse de plazmaferez işlemi ile antikor varlığını en aza indirerek hiper akut rejeksiyon olgularına günümüzde son derece az rastlanmaktadır (Yantır, E. 2018).

Greft kaybını önlemek için erken tanı ve müdahale çok önemlidir. Ultrasonografi böbrek nakli sonrası hasta takibinde ilk görüntüleme yöntemidir (Altunrende. S, 2016).

Hiperakut rejeksiyonun tedavisi yoktur. Plazmaferez denenmiş ancak hiçbir yararı olmadığı gösterilmiştir.

## **Akselere Rejeksiyon**

Genellikle transplantasyonun ilk haftasında (ilk 2-5 gün) ortaya çıkar. Donör alloantijenleriyle daha önce karşılaşmış olan alıcının sensitizasyonu sonucu gelişir. Bir başka deyişle ortaya konamamış bir T hücre cross-match'i, antikor gelişimi veya ikisinde var demektir. Böbrek biyopsisinde ağırlıklı olarak selüler rejeksiyon tablosu görülmektedir. Vaskülit veya böbrek damarlarının T lenfositlerle infiltrasyonu görülebilir. Daha önce nakil ya da kan transfüzyonu yapılmış alıcılarda bu risk daha yüksektir. Bu nedenle böyle hastalarda gecikmiş graft fonksiyonu varsa posttransplant 3. veya 5. gün graft biyopsisi önerilir (Sert,S 2001).

## **Üriner Obstrüksiyon.**

Üriner sistem obstrüksiyonları ve anastomoz bölgesinden idrar kaçakları en sık rastlanan erken dönem komplikasyonlarından. Bu problemlere erken müdahale edilmezse graft kaybına yol açabilir. Oluşan pıhtılara bağlı obstrüksiyon olabileceği gibi kötü cerrahi tekniğe bağlı da obstrüksiyon gelişebilir. Pıhtı görülen vakalarda mesane irrigasyonu mutlaka yapılmalı ve idrar akımı sürekli takip edilmelidir (Sert,S 2001).

## **Enfeksiyöz Komplikasyonlar**

Bir renal transplant hastasında temel amaç infeksiyonların önlenmesidir. Çünkü morbidite ve mortaliteyi önemli ölçüde arttırabilmektedirler. Erken dönemde görülen infeksiyonlar:

### **• 0-1 Aylık dönem**

Bakteriyel enfeksiyonlar

Yara enfeksiyonu

Üriner enfeksiyon

Pulmoner enfeksiyonlar

Menenjit, peritonit

Sepsis

Viral enfeksiyonlar

Herpes simpleks enfeksiyonları

Hepatit virüs enfeksiyonları

• **1-6 Aylık dönem**

Bakteriyel enfeksiyonlar

*Listeria monositogenes*

*Legionella* spp

*Nocardia asteroides*

Viral enfeksiyonlar

CMV, EBV, *Varicella zoster*

Fungal enfeksiyonlar

*Pneumocystis jiroveci*

*Candida* spp (en sık görülen)

*Aspergillus fumigatus*

*Cryptococcus* spp

• **6 ay sonrası dönem**

Bakteriyel enfeksiyonlar

*S. pneumoniae*

*K. pneumoniae*

*S. aureus*

*Legionella* spp.

*Nocardia asteroides*

*Mycobacterium* spp (Sert,S 2001).

Viral enfeksiyonlar

CMV, EBV, HBV, HCV, Papilloma Virüs, Human herpes virus-6, Herpes simpleks virus, Human herpes virus-8

Fungal enfeksiyonlar:

*H.capsulatum*

*Pnemocystis jiroveci*

Protozoal enfeksiyonlar:

*Toxoplasma spp*

*Leishmania spp* (Sert,S 2001).

## **2.5. Böbrek Fonksiyon Kayıpları ve Copeptin İlişkisi**

Böbrek fonksiyon kayıpları ve copeptin ile ilgili çalışmalar mevcuttur fakat yapılan literatür incelemesinde böbrek nakli alıcılarında copeptin düzeyinin rejeksiyon gelişimi için belirteç olup olmadığını araştıran bir çalışmaya rastlanmamıştır. Enhorning ve arkadaşları yapmış oldukları çalışmada vazopressinin bir belirteci olan plazma copeptin, düzeyi genel popülasyonda renal fonksiyon düşüşü ile ilişkili bulunmuştur. Yüksek copeptin düzeyi ile gelecekteki böbrek hastalığı riski arasındaki bağlantıyı incelenmesi amaçlanmıştır. Toplam 269 hasta üzerinde araştırmalarını yapmış olup, takip sırasında kronik böbrek hastalığı geliştiğini gözlemlemişlerdir. Yüksek copeptin ile KBH tanısı arasında anlamlı bir ilişki olduğunu göstermişlerdir. Artan bir copeptin seviyesi, hem KBH hem de diğer tanımlanmış böbrek hastalıklarının gelişimini bağımsız olarak tahmin eder, bu da copeptinin böbrek hastalığı gelişimi için risk altındaki bireyleri tanımlamak için kullanılabileceğini düşündürmüştür (Enhorning ve ark., 2019). Böbrek nakli olan hastalarda, copeptin düzeyinin yüksek oluşu ortalama 3 ile 6 yıl sonra böbrek greft fonksiyonunda hızla düşüşe neden olduğu tespit edilmiştir (Meijer ve ark., 2009).

Arginin vazopressin veya antidiüretik hormon olarak da bilinen vazopressin, vücut homeostazının korunmasında çok önemli bir rol oynar. Onun yerine test edilen copeptin

ile ölçülen artan vazopressin konsantrasyonları, polikistik böbrek hastalığında (PBH) hastalık ilerlemesinin yanı sıra hastalık şiddeti ile ilişkilendirilmiştir ve deneysel çalışmalarda vazopressinin kist büyümesini doğrudan düzenlediği gösterilmiştir. Vazopressin V2-reseptör antagonisti tolvaptan ile tedavinin, deneysel çalışmalarda ve ayrıca otozomal dominant PBH' lı 1445 hastayı içeren büyük bir randomize kontrollü çalışmada, hastalığın ilerlemesini engellediği, toplam böbrek hacmi büyümesini %5.5'ten %2.8'e düşürdüğü gösterilmiştir. Dolaşımdaki vazopressinin düşürülmesi hastalığın ilerlemesini geciktirebilmektedir. Vazopressin, düşük sıvı veya yüksek ozmolar alımının neden olduğu artan plazma ozmolalitesine yanıt olarak salgılanır. Sigara içmek gibi diğer yaşam tarzı faktörleri vazopressin konsantrasyonunu artırır (Van Gastel ve Torres, 2017).

Kalp cerrahisini takiben gelişen postoperatif akut böbrek hasarının prognostik bir belirteci olarak copeptin konsantrasyonunu inceleyen bir çalışma yapılmıştır. İnsanlarda yapılan deneyler, V2R-agonistlerinin sağlıklı bireylerde üriner albümin atılımını artırdığını göstermiştir; bu, nefrojenik diyabetes insipiduslu bireylerde olmayan bir etkidir ve dolayısıyla böbreğin toplayıcı kanallarında fonksiyonel V2R'ler yoktur. Populasyona dayalı kohortlarda, KBH riski ve tahmini glomerüler filtrasyon hızındaki (eGFR) düşüş, sıvı alımı ve idrar hacmi ile ters orantılı bulunmuştur. Hem diyabetiklerde hem de genel populasyonda yüksek copeptinin mikroalbuminüri ve böbrek fonksiyon düşüşü ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Yüksek copeptinin yalnızca metabolik hastalıkla ilişkili KBH riskinin artmasıyla değil, aynı zamanda diğer böbrek hastalığı türleri ile de ilişkili olup olmadığını araştırılmıştır (Enhoring ve ark.,2018).

Kalp cerrahisi sonrası gelişen akut böbrek yetmezliğinin göstergesi olarak copeptinin araştırıldığı bir başka çalışmada copeptin konsantrasyonu ameliyat sonrası ABH gelişiminin bir göstergesi olduğunu, ameliyattan sonra copeptin seviyeleri, yoğun bakımda kalış süresiyle olmasa da uygulanan norepinefrin dozuyla da ilişkili olduğu belirtilmiştir (Yamashita ve ark., 2020). AVP nin ölçümündeki problemler nedeni ile copeptinin kullanılmasının daha uygun olduğunu söylemişlerdir. Çalışmalarında copeptin ve arjinin vasopressin (AVP) seviyeleri arasında güçlü bir ilişki olduğunu kanıtlamışlardır. AVP ve copeptin eşit stokiyometride üretilir. Kalp cerrahisi gibi arteriyel yetersiz dolum koşullarında böbrek AVP'nin ana hedef organlarından biri olduğu

için, AVP'nin böbrek fonksiyonu üzerindeki etkisi bilinmektedir. Ayrıca, hemodinamik stres için yeni bir biyobelirteç olarak ameliyat sonrası copeptin konsantrasyonu araştırılmıştır. Daha önceki birkaç çalışmadan, ameliyattan önceki ve bir gün sonraki copeptin seviyeleri ile klinik sonuç arasında bir ilişki olduğunu bildirilmiştir. Ancak postoperatif ABH gelişimini ön görmesine ilişkin copeptin analizleri nedeniyle de yüksek klinik öneme sahiptir. Kalp cerrahisi geçiren hastalarda bypass ameliyatlarından hemen sonra copeptin seviyeleri, altta yatan patolojiden bağımsız olarak mortaliteyi öngörerek hastanın genel endojen stresini yansıtabilir. Copeptin konsantrasyonunun, kalp cerrahisi sonrası postoperatif ABH başlangıcının bir biyobelirteç olduğu kanısına varılmıştır (Yamashita ve ark, 2020). Copeptin seviyesinin koroner kalp hastalığı olan kişilerde daha yüksek olduğunu bir başka çalışmada da tespit edilmiştir (Chai ve ark, 2009).

Vasküler kalsifikasyon (VC), kronik böbrek hastalarının (KBH) %30-70'inde bulunur ve kardiyovasküler hastalarının (KVH) bağımsız bir göstergesidir. Copeptin, KBH'de birçok patofizyolojik süreçte yer alan arginin vazopressinin (AVP) ölçümünde kullanılan belirlenmesi daha kolay ve stabil olan bir belirteçtir. KBH evre 5' te copeptin ve VC ile ilişkisini araştıran bir çalışmada copeptin ile kalsifikasyon arasında anlamlı bir şekilde ilişki bulunmuştur. Böylece plazma copeptin ölçümünün, üremik kalsifikasyon sürecinde bir belirteç olabileceği sonucuna varılmıştır (Golembiewska ve ark., 2020).

Enhoring ve arkadaşları yapmış oldukları çalışmada böbrek hastalıklarının gelişiminin saptanmasında vazopressinin yerine copeptinin ölçümünün faydalı olabileceğini belirtmişlerdir. Seçilmiş hasta gruplarında, copeptin ölçümü ile gelecekte böbrek hastalıkları ve kardiyovasküler komplikasyon gelişme riski daha yüksek olan hastalar saptanabilecek ve bu hastalara hidrasyon ve VP sisteminin farmakolojik blokajı gibi koruyucu tedaviler erken dönemde başlanabilecektir. Ancak copeptin seviyesi birçok metabolik olaydan etkilendiği için bu süreç her zaman izlenemeyebilir (Enhoring ve ark., 2019).

Copeptin seviyeleri ile böbrek fonksiyonu ve morfoloji parametreleri arasındaki ilişkiyi inceleyen çok merkezli bir çalışmada 529 kadın ve 481 erkek hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışma sonucunda copeptinin böbrek fonksiyonunda pleiotropik bir rolü

olduğu ve çok değişkenli analizlerde copeptin ile böbrek kistlerinin arasında bir ilişki bulunmuştur (Ponte ve ark, 2015).

Otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı (ODPBH) da toplumda çok görülen kalıtsal böbrek hastalığıdır. alışmalar, ODPBH hastalarında ilerleyici böbrek fonksiyonu düşüş oranını belirlemede copeptinin olası bir prognostik rolü olduğunu öne srlmştir. Bununla birlikte, copeptin düzeylerindeki değişikliklerin ODPBH'ye özgü olup olmadığı veya kronik böbrek hastalığıının (KBH) etiyolojisinden bağımsız olarak yalnızca glomerüler filtrasyon hızındaki (GFR) bir düşüşü yansıtıp yansıtmadığı henüz zlmemiştir. Copeptin seviyeleri, ODPBH varlığından ziyade böbrek fonksiyonu ile güçlü bir şekilde ilişkili görülmektedir. Daha ileri prospektif çalışmaların ODPBH progresyonu için KBH'nin erken evresinde prognostik bir belirteç olarak rolünü değerlendirmesi gerektiği sonucuna varılmıştır (Corradi ve ark, 2015). Otozomal dominant polikistik böbrek hastalığıında copeptin ve vasopressin artışı cAMP (3',5'- siklik adenozin monofosfat) oluşumunu sitümüle etmektedir. Bu da sonuçta kistin büyümesini, böbreğin büyümesini ve fonksiyonlarının azalmasını ortaya çıkarmaktadır (Bankir ve ark., 2013; Meijer & Casteleijn, 2014).

Copeptin seviyeleri ile Tip1 diyabette renal fonksiyonlar kardiyovasküler olaylar ve mortalite ilişkisinin araştırıldığı bir çalışmada toplam 658 Tip 1 diyabet hastası incelenmiştir. Sonuçta yüksek copeptin seviyelerinin, böbrek sonlanım noktası ve böbrek fonksiyonundaki düşüş için bağımsız bir risk belirteci olduğu bulunmuştur (Heinrich ve ark, 2021).

## **2.6. Copeptin İle İlişkili Diğer Klinik alışmalar**

Daha nceki çalışmalarda toplum kökenli pnömoni (TKP), ventilatör ilişkili pnömoni (VIP), alt solunum yolu enfeksiyonları, kronik obstrüktif akciğer hastalığıının (KOAH) akut alevlenmesi ve sepsis gibi hastalıklarda serum copeptin düzeylerinin arttığı gösterilmiş olup bu artışların kötü prognozla ilişkili olduğu bulunmuştur (Jochberger ve ark, 2009; Kruger ve ark., 2007; Masia ve ark, 2007; Seligman ve ark., 2008; Stolz ve ark, 2007). COVID-19 hastalarında serum copeptin düzeylerinin hastalık şiddeti ile

ilişkinini araştıran bir çalışmada 90 hasta incelenmiştir. Analizlerde serum copeptin düzeylerinin serum ferritin ve fibrinojen düzeyleri ile pozitif korelasyon gösterdiği görülmüştür. Şiddetli COVID-19 hastalarının copeptin düzeyleri hafif/orta düzeyde COVID-19 hastalarına göre anlamlı derecede yüksek olduğu ve bu artışın hastalık şiddeti ile korele olduğu belirtilmiştir (In ve ark., 2021). Copeptinin mortaliteyi öngörmede yüksek tanısal doğruluk sağladığı belirlenmiştir. Bu nedenle copeptin, COVID-19 'lu hastalarda kullanılabilir yararlı ve prognostik bir biyobelirteç olabileceği düşünülmüştür (In ve ark., 2021). Masia ve arkadaşları. 493 TKP hastası ile yaptıkları çalışmalarında copeptinin bağımsız bir mortalite belirteci olduğunu bildirmişlerdir.

AVP yerine ölçülmesi daha kolay ve stabil olan copeptin, uzun süredir tip 1 diyabetli kişilerin bir alt kümesinde gelişen, ancak diğerlerinde (DBH Direnci) gelişmeyen diyabetik böbrek hastalığı (DBH) patogenezinde rol oynamaktadır. Plazma copeptin, renin, aldosteron, nötrofil jelatinaz ile ilişkili lipokalin (NGAL) ve üre konsantrasyonları Tip 1 diyabette, çok değişkenli ayarlamalardan sonra daha yüksek copeptin, daha düşük GFR ve daha yüksek renin konsantrasyonu ile korelasyon olduğu gösterilmiştir. Uzun süredir devam eden tip 1 diyabette, copeptin, intrarenal renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi (RAAS) aktivasyonu ve renal hemodinamik fonksiyon ile ilişkili olduğu, bunun da DBH patogenezinde AVP ve RAAS arasındaki etkileşimi düşündürdüğü yorumu yapılmıştır (Piani ve ark, 2021).

Copeptin, popülasyona dayalı çalışmalarda böbrek fonksiyonunda azalma ve albüminüri ve ayrıca tip 2 diyabetli kişilerde diyabetik nefropatinin ilerlemesi ile ilişkilendirilmiştir. Tip 1 diyabetli kişilerde plazma copeptin ile ilişkili böbrek ve koroner olay riskini ve tüm nedenlere bağlı ölümler değerlendirildiğinde plazma copeptin, tip 1 diyabetli kişilerde SDBH (son dönem böbrek hastalığı), kalp damar hastalıkları ve tüm nedenlere bağlı ölüm riskinin bir göstergesi sonucuna varılmıştır. Sonuçlar deneysel ve epidemiyolojik çalışmalardan elde edilen verilerle tutarlı olup, dolaşımdaki yüksek vazopressin düzeylerinin böbrek fonksiyonu için zararlı olduğunu düşündürmüştür (Velho ve ark, 2016).

Diabetes mellitus (DM) ilerleyici evreleri için daha iyi ve güvenilir bir biyobelirteç önermek için farklı DM gruplarında ve sağlıklı kontrollerde copeptin düzeylerini değerlendirmek için planlanan bir çalışmada, diğer gruplarla karşılaştırıldığında, pozitif aile öyküsü olan kişilerde copeptin seviyeleri istatistiksel olarak anlamlı ölçüde yüksek saptanmıştır. Copeptinin diyabetik ve renal biyobelirteçlerle anlamlı korelasyonu ve ailede DM öyküsü ile pozitif ilişkisi, onun DM ve bununla ilişkili nefropatinin erken ve güvenilir bir biyobelirteç olarak değerlendirilmiştir (Noor ve ark, 2020).

Obstrüktif uyku apne sendromu (OSAS) olan ve uyku apnesi olmayan horlayan hastalarda serum copeptin düzeylerini karşılaştırılmış; ve copeptin seviyeleri ile polisomnografik parametreler arasındaki ilişkileri araştırıldığı bir çalışmada, OSAS olan 47 hastada ve OSAS olmayan 12 hastada (kontrol grubu) ELISA yöntemi kullanılarak serum copeptin düzeyleri belirlenmiştir. Artan serum copeptin konsantrasyonu, bazı hastalıklarda özellikle kardiyovasküler hastalıklarda strese verilen yanıtı yansıtıyor olabilmekle birlikte OSAS gruplarında copeptin düzeyleri açısından fark bulunamamıştır (Selcuk ve ark, 2015).

Nazal polipozisli ve kronik sinüzitli hastalarda serum copeptin düzeylerini sağlıklı gönüllüler ile karşılaştırıldığında serum copeptin düzeyleri açısından gruplar arasında istatistiksel anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Bu nedenle copeptinin bu alanda bir biyobelirteç olarak kullanılmaması gerektiği sonucuna varılmıştır (Selcuk ve ark, 2016). Akut iskemik inme geçirmiş Çinli hastalarda plazma copeptin seviyelerinin belirlenmesi amacıyla yapılan bir çalışmada inme başlangıcından itibaren 90 günlük takipte copeptinin fonksiyonel sonuç üzerindeki prediktif değeri araştırılmıştır. Copeptin düzeylerinin akut iskemik inmeden 3 ay sonra sonucu ve mortaliteyi tahmin etmek için yararlı bir araç olduğunu ve klinisyenlere yardımcı olma potansiyeline sahip olduğu bildirilmiştir (Dong ve ark, 2013).

### 3. GEREÇ ve YÖNTEM

#### 3.1. Etik Kurul Onayı ve Veri Kullanım İzni

Çalışmaya başlamadan önce ilk aşamada, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan 04.04.2022 tarihli ve **70904504/191** numaralı onayı alınmıştır. Ayrıca hasta kayıtlarına ulaşım ve hasta bilgilerinin kullanımı için Akdeniz Üniversitesi Başhekimliğinden izin alınmıştır.

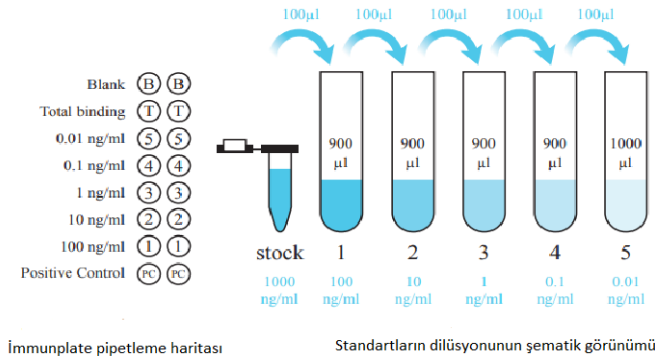
#### 3.2. Hasta Örneklerinin Seçimi

Akdeniz Üniversitesi İmmünoloji Laboratuvarında böbrek nakli yapılan hastalardan daha önceden alınmış olan ve tarih sırasına göre en yakın olan son 56 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. -80 derecede saklanan nakil hastalarının serumları ile çalışılmıştır.

#### 3.3. Copeptin ELISA

Çalışmamız ELISA yöntemi ile çalışılmış olup, test aşamasında Phoenix Parmaceuticals.Inc.Copeptin (Human) EIA Kit Cat. no: EK-065-32 ABD) ELISA Kiti kullanılmıştır. Kit protokolü aşağıdaki gibidir:

Öncelikle Şekil 4'te gösterildiği şekilde kit standartları dilüe edilmiştir.



Şekil 4: ELISA Kit standartlarının dilüsyonunun şematik görünümü

ELISA plağının her kuyucuğuna 25 µl birincil antikor ve biyotinlenmiş peptit ile birlikte 50 µl standart, numune veya pozitif kontrol şekildeki gibi pipetlenmiştir.

Oda sıcaklığında (20-23°C) 2 saat inkübe edilmiştir. ELISA plağının her bir kuyucuğu (350 µl/kuyucuk) 1x yıkama tamponu ile 4 kez yıkanmıştır.

100 µl/kuyucuk SA-HRP solüsyonu eklenmiştir.

1 saat oda sıcaklığında (20-23°C) inkübe edilmiştir.

ELISA plağı 350 µl/kuyucuk 1x yıkama tamponu ile 4 kez yıkanmıştır.

100 µl/kuyu TMB substrat çözeltilisi eklenmiştir.

1 saat oda sıcaklığında (20-23°C) inkübe edilmiştir.

100 µl/kuyucuk 2N HCl ile reaksiyon sonlandırılmıştır. Kuyucukların içindeki sıvı rengi maviden sarıya dönmelidir. Bir sonraki basamağa 20 dakika içinde geçilerek, bir mikrotitre plaka okuyucusunda (BIO-RAD iMark Microplate Reader, ABD)(şekil 5) Absorbans O.D. değerlerini 450 nm'de okutulup , sonuçları hesaplanmıştır. Hesaplama yapılırken 4 parametre log kullanılarak hesaplanmıştır.



şekil 5: Mikrotitre Plaka Okuyucusu (BIO-RAD ELISA Reader, ABD)

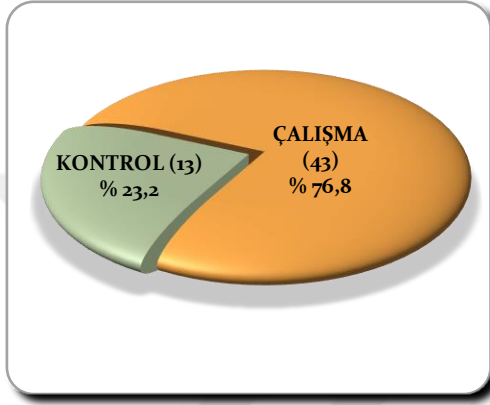
### 3.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Bu çalışmanın istatistiksel analizi Akdeniz Üniversitesi İstatistik Danışmanlık Uygulama ve Araştırma Merkezi (AKİDUAM) tarafından yapılmıştır. Analizlerde SPSS 23.0 versiyon istatistik programı (IBM Electronics, ABD) kullanılmıştır. İstatistiksel anlam için  $p < 0,05$  olarak kabul edilmiştir.

Çalışma grubu ile kontrol grupları arasında yaş açısından karşılaştırılmasında bağımsız iki örneklem t-Testi kullanılmıştır. Kontrol grubu ile hasta grubu arasında copeptin düzeylerinin karşılaştırılmasında Mann-Whitney U Testi kullanılmıştır. Çalışmadaki kadın ve erkek bireylerin yaş açısından değerlendirmeleri de bağımsız iki örneklem t-Testi ile hesaplanmıştır. Alt grupların yaşları arasındaki farkın analizinde Independent-Samples Kruskal-Wallis test kullanılmıştır. Alt grupların copeptin düzeyleri arasındaki fark Kruskal-Wallis Test ile değerlendirilmiştir. Anlamli çıkan farklarda ikili karşılaştırmalar için Bonferroni-Dunn Prosedürü kullanılmıştır. Cinsiyet açısından çalışma grupları ile kontrol grupları karşılaştırılması Fisher's Exact Test ile yapılmıştır. Yaş ve copeptin ilişkisi değerlendirilirken Spearman korelasyon kullanılmıştır.

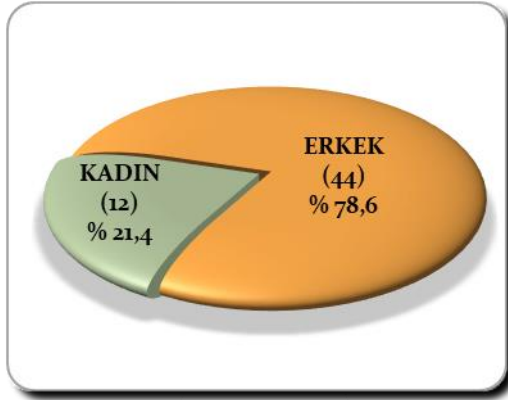
## 4. BULGULAR

**4.1.** Araştırmaya katılan 56 kişinin 13'ü kontrol grubu (%23,2), 43'ü çalışma grubu (%76,8) olmak üzere iki gruba ayrılmıştır (Şekil 6).



Şekil 6: Kontrol ve Çalışma grubu dağılımı

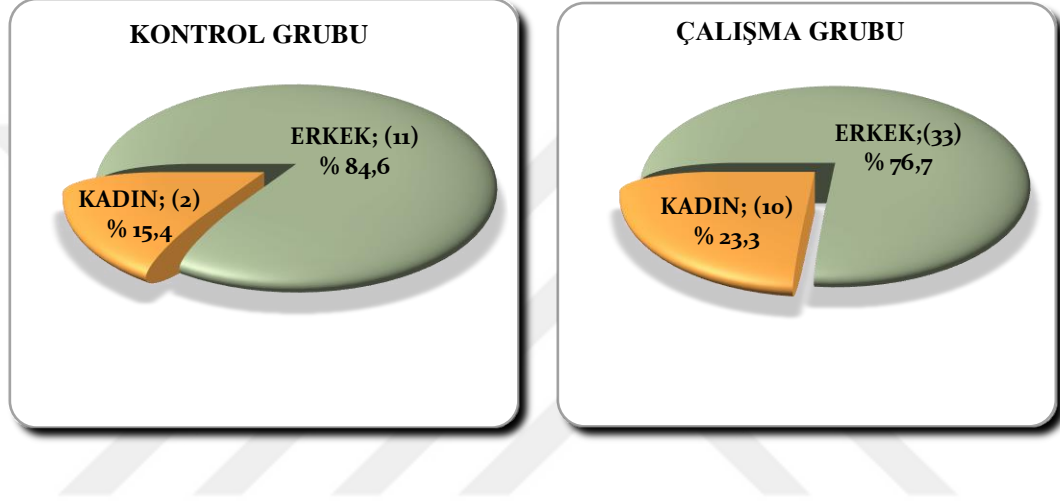
Araştırmaya katılan 56 kişinin 12'si (%21,4) kadın, 44'ü (%78,6) erkektir (Şekil 7).



Şekil 7: Cinsiyete göre yüzdeler dağılımı

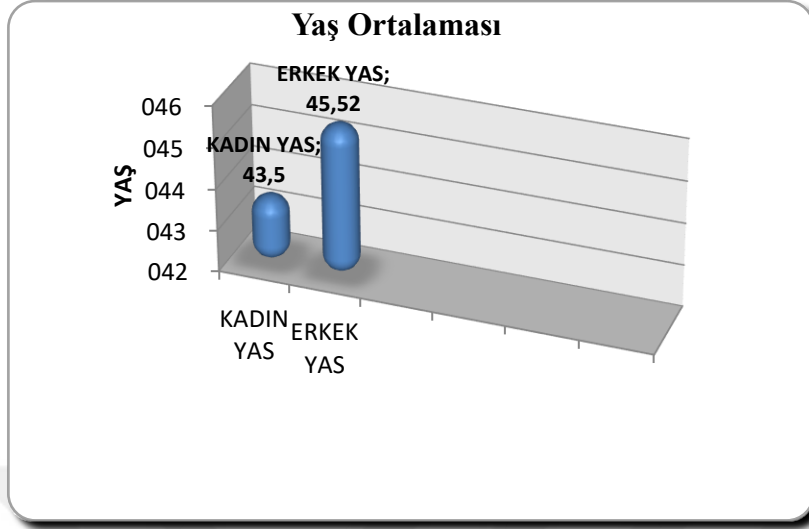
Kontrol grubundaki 13 kişinin 11'i (%84,6) erkek olup, 2'si (%15,4) kadındır (Şekil 8).

Çalışma grubundaki 43 kişinin 33'ü (%76,7) erkek, 10'u (%23,3) kadındır (Şekil 9). İstatistiksel açıdan kadın-erkek arasında anlamlı fark bulunamamıştır. Çalışmadaki kişilerden kontrol grubunun yaş ortalaması  $46,54 \pm 14,79$ , çalışma grubunun yaş ortalaması  $44,6 \pm 11,68$  'dir. Gruplar arası yaş grupları açısından da anlamlı bir fark bulunamamıştır ( $p > 0,05$ ).



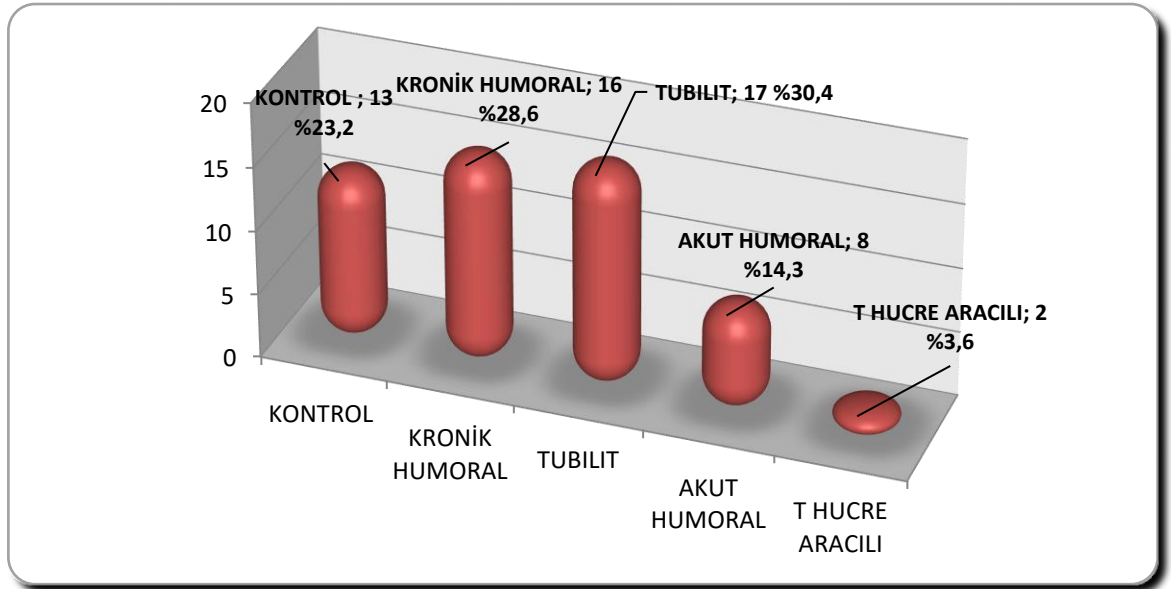
Şekil 8: Kontrol grubu Cinsiyete göre yüzdeler dağılımı Şekil 9: Çalışma grubu Cinsiyete göre yüzdeler dağılımı

Çalışmadaki kadınların yaş ortalaması 43,50, erkeklerin yaş ortalaması 45,52 olarak grup istatistiği hesaplanmış istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunamamıştır ( $p > 0,05$ ). Çalışmadaki kadınların copeptin seviyelerinin ortalaması  $1,64 \pm 1,58$  ng/mL, erkeklerin copeptin seviyelerinin ortalaması  $3,51 \pm 14,95$  ng/mL olarak saptanmıştır. (Şekil 10) Yaş ve alt gruplar arasında bir istatistiksel fark bulunmamıştır ( $p = 0,882$ ).



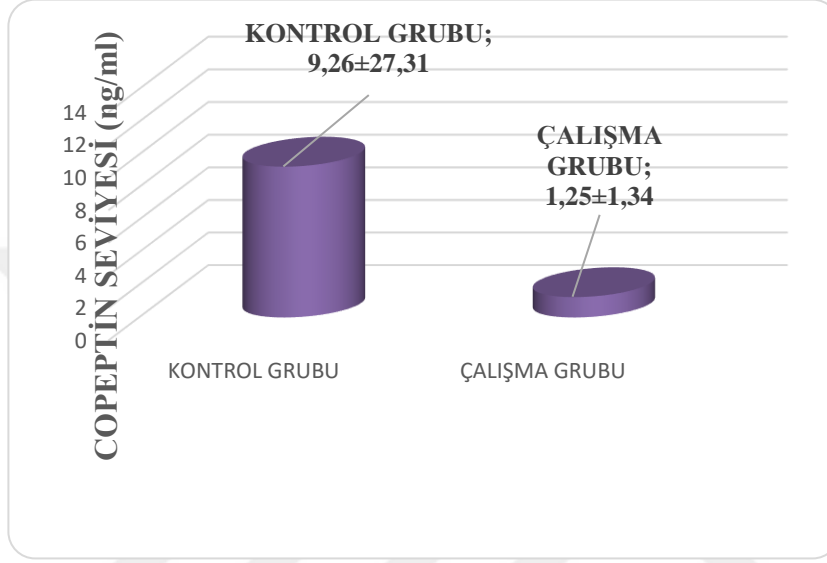
**Şekil 10:** Çalışmadaki Kadın ve Erkeklerde yaş ortalaması

Çalışma grubu; Kronik Humoral Rejeksiyon 16 kişi (%28,6), Tubilit 17 kişi (%30,4), Akut Humoral 8 kişi (%14,3), T hücre aracılı Rejeksiyon 2 kişi (%3,6) olarak gruplara ayrılmıştır (Şekil 11).



**Şekil 11 :** Kontrol ve çalışma gruplarının Yüzdesele dağılımı

Kontrol grubu ve çalışma grubu copeptin seviyelerinin karşılaştırıldığında kontrol grubu  $9,26 \pm 27,31$  ng/ml iken Çalışma grubunda  $1,25 \pm 1,34$  ng/ml olarak ölçülmüştür. Copeptin düzeyi ortalaması  $p=0,055$ ' dir (Şekil 12).



Şekil 12. Kontrol grubu ve çalışma grubu copeptin seviyelerinin karşılaştırılması.

Gruplar arası copeptin düzeyleri karşılaştırılması Tablo 3'te verilmiştir.

Tablo 3 : Gruplar arası copeptin değerleri (ng/mL)

	KONTROL	KRONİK	TUBİLİT	AKUT HUMORAL	T HUCRE ARACILI
COPEPTİN	9,26±27,31	1,38±1,16	1,43±1,55	0,20±0,56	2,83±0,24

Kontrol ve çalışma grupları açısından kadın-erkek oranları arasında istatistiksel fark yoktur ( $p=0,711$ ).

Kontrol ve çalışma grupları arasında copeptin seviyeleri arasında istatistiksel fark yoktur ( $p=0,270$ ).

Cinsiyet açısından çalışma grupları ile kontrol grupları karşılaştırıldığında p değeri 0,711 olarak saptanmıştır.

Yaş ve copeptin ilişkisi değerlendirilirken Spearman korelasyon kullanılmıştır (p=0,721). Alt grupların ikili karşılaştırılmasında; copeptin ve çalışma grupları karşılaştırıldığında; kontrole göre Akut Humoral Rejeksiyonda istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur (p=0,042). Diğer gruplar arası copeptin düzeyleri açısından istatistiksel olarak bir ilişki bulunamamıştır (p>0,05).



## 5. TARTIŞMA

Antidiüretik hormon (ADH) olarak da bilinen arjinin vazopressin (AVP), AVP geni tarafından kodlanır ve kardiyovasküler ve renal yollarda görev alır, AVP seviyesinin yüksekliği çeşitli hastalıklarla ilişkilidir. Copeptin benzer şekilde salgılanan ancak AVP ye göre daha stabil ve ölçülmesi kolay olması nedeniyle son yıllarda giderek artan sayıda araştırılan bir moleküldür. Özellikle böbrek fonksiyon kayıpları ile ilişkili, diyabet, polikistik böbrek hastalığı gibi durumlar, nazal polipozis, OSAS gibi birçok hastalıklarda copeptin seviyelerinin bir belirteç olup olmadığı araştırılmaktadır. Böbrek hastalığı toplumda sık görülen hastalıklar olup özellikle kronik böbrek yetmezliğinde periton diyalizi, hemodiyaliz gibi tedaviler uygulansa da kesin çözümü böbrek naklidir. Ülkemizde çok sayıda böbrek nakli bekleyen hasta bulunmaktadır ancak canlı ve kadavradan nakil için donör sayısı yetersizdir. Özellikle 2019 yılı sonunda başlayıp hala etkileri devam eden Covid19 pandemisi, nakil sayılarında düşüşe neden olmuştur. Bu nedenle nakil yapılan hastalarda en önemli problem olan rejeksiyonun önlenmesi büyük önem arz etmektedir. Nakil yapılan hastalarda ilerleyen dönemlerde rejeksiyon gelişme riskini önceden saptamaya yönelik çok sayıda belirteç araştırılmaktadır (Enhoring, ve ark., 2019). Biz de bu çalışmamızda nakil hastalarında copeptin seviyelerinin saptanması ve rejeksiyon ile ilişkisini araştırmayı amaçladık. Transplant hastalarında rejeksiyon olan ve olmayan hasta gruplarında copeptin seviyelerini karşılaştırdığımızda, kontrol grubunun copeptin değeri  $9,26 \pm 27,31$  ng/mL, kronik rejeksiyon geçirmiş grupta copeptin değerleri  $1,38 \pm 1,16$ , Tubilit grubunda  $1,43 \pm 1,55$  ng/mL, T hücre aracılı rejeksiyon geçirmiş hasta grubunda ise copeptin değeri  $2,83 \pm 0,24$  ng/mL olarak saptanmıştır ve arada istatistiksel fark bulunamamıştır. Akut humoral rejeksiyon grubunda  $0,20 \pm 0,56$  ng/mL olarak saptanmıştır ve kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistik olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur ( $p=0,042$ ). Diğer gruplar ile istatistiksel bir fark gözlenmemiştir. Rejeksiyon olan ve olmayan iki grup arasında istatistiksel bir fark bulunamamıştır. Yapılan literatür incelemesinde rejeksiyon gelişen böbrek nakli hastalarında copeptin düzeyleri araştırılan bir çalışmaya rastlanılamamıştır. Çalışma grubumuzu alt gruplara ayırdığımızda Akut humoral rejeksiyon olan 8 hastanın ortalama copeptin düzeyi

0,20±0,56 ng/mL olarak bulunmuştur. Diğer gruplar ile kontrol grubu arasında istatistiksel bir fark gözlenmemiştir.

Genellikle yapılan çalışmalarda copeptin düzeyi yüksek olduğu zaman böbrek fonksiyonlarında kötüleşme ile copeptin seviyesi yüksekliği ile bir korelasyon bulunmuştur. Bizim çalışmamızda rejeksiyon gelişen gruplarda copeptin seviyeleri daha düşük bulunmuştur.

Copeptin ile ilgili yapılmış olan çalışmalar arası incelendiğinde kullanılan farklı kitlerde farklı değerler verilebilmektedir. Bizim çalışmamızda kullandığımız ELISA kitte ng/ml olarak sonuçlar değerlendirilmiştir. Değerlerimizi pmol/L'ye çevirebilmek için **2,247** ile çarpmak gerekmektedir. Çalışmamızın limitasyonu olarak bakıldığında elimizdeki kit miktarının az oluşu sebebiyle kontrol grubu olarak sağlıklı kişiler test edilememiştir. Analizler rejeksiyon olan böbrek alıcıları ile rejeksiyon gelişmeyen böbrek alıcıları üzerinde araştırma yapılmıştır. Kontrol grubu olarak sağlıklı bireyleri seçen çalışmalar da mevcut olup, bu çalışmalarda benzer kit ile copeptin düzeyleri ölçüm yapılmıştır. Serum copeptin değerleri Nasal polipli hastalarda 0,68±0,17 ng/ml iken kontrol grubunda 0,77±0,15 ng/ml olarak tespit edilmiştir (Selcuk ve ark., 2016 ).

Enhoring ve arkadaşları yapmış oldukları iki büyük kohorttaki çalışmalarında, böbrek hastalıkları ile copeptin arasındaki ilişkiyi araştırmayı amaçlamışlar ve copeptin ortalama değerlerini 7,1 (4,3-12,0) pmol/L (MPP: Malmö preventive project) ve 5,2(3,2-8,2) pmol/L (MDC-CC: Malmö diyet ve kanser kardiyovasküler kohortu) saptamışlardır. Böbrek hastalıklarının gelişiminin saptanmasında vazopressinin yerine copeptinin ölçümünün faydalı olabileceğini belirtmişlerdir. Yüksek copeptin ile KBH dışında belirli bir böbrek hastalığı teşhisi arasında anlamlı bir ilişki olduğunu özellikle de copeptinin tubulointerstisyel ve kistik böbrek hastalıklarında önemli bir belirteç olduğu gösterilmiştir. MPP veya MDC-CC kohortunda diyabet ile copeptin arasında KBH riski üzerinde anlamlı bir etkileşim yoktu. Bu olumsuz bulgular, sırasıyla diyabetik olmayan ve diyabetik bireylerde gerçekleştirilen alt analizlerin bulgularıyla uyumlu olup; burada

anlamli olan tek sonuç, MPP popülasyonundaki diyabetik olmayan bireyler arasında yüksek copeptin ile KBH riski arasındaki ilişkili olmasıdır (Enhorning ve ark., 2019).

Piani ve arkadaşları; diyabetik böbrek hastalarında copeptin düzeylerini sağlıklı kişilere göre daha yüksek bulmuşlardır. Diyabetikli olmayan bireylere göre diyabetik böbrek hastalığına dirençli bireyler grubu 3,4-4,8 pmol/L ( $p=0,01$ ) daha yüksek copeptin seviyesine saip olduğu tespit edilmiştir. Yine diyabetik böbrek hastalığına dirençli olan grubun copeptin konsantrasyonları, tip 1 diyabet hastalar ve diyabetik böbrek hastalığı olanlar, sağlıklı bireylere göre daha düşük tespit edilmiştir 4,5-7,6 pmol/L ( $p=0,02$ ) (Piani ve ark.,2021).

Golembiewska ve arkadaşları, kronik böbrek yetmezliği seviye 5 olan kişilerin copeptin seviyelerini inceledikleri çalışmalarında, bizim çalışmamıza göre daha yüksek copeptin seviyeleri bildirmişlerdir. Bunun sebebi kullandıkları kitteki yöntem farklılığı da olabilmekle beraber, yüksek copeptin seviyesi buldukları hastaların daha yaşlı hastalar olması ve daha yüksek kan basıncına sahip olmaları, daha yüksek oranda kardiyovasküler hastalıklara sahip olduklarından dolayı tespit edilmiş olabilmektedir. alışmalarında gruplarına göre hasta copeptin seviyeleri; düşük ( $n=49$ ) 290 (216-328) pg/mL, orta ( $n=49$ ) 380 (344-438) pg/mL ve yüksek ( $n=51$ ) 520 (455-677) pg/mL olarak saptanmıştır ( $p=0.001$ ). Periton diyalizine ve hemodiyalize giren hastalarda copeptin seviyelerini 427 ve 412 pg/mL olarak birbiri içinde korele bulmuşlardır ( $p=1,0$ ). Yüksek copeptin düzeyleri yaş, kardiyovasküler hastalık, diyaliz, sistemik kan basıncı ve serum kreatinin ile ilişkili bulunmuştur. Copeptinin multivaryant analizleri, yaştan ve cinsten bağımsız olarak kalsifikasyon ile ilişkisini göstermiştir (Golembiewska ve ark.,2020).

M.S. Aydoğdu; kronik böbrek yetmezliği hastalarının serum copeptin seviyelerini araştırdığı çalışmasında, kontrol grubu ile evre 3-4-hemodiyaliz KBH (Kronik Böbrek Hastalık)' lı kişiler arasında bir karşılaştırma yapmıştır. Kontrol grubunda copeptin düzeyi ortalaması  $28.17\pm 0.98$  pmol/L olup; evre 3'de  $31.99\pm 1.49$  pmol/L; evre 4'de  $29.00\pm 1.95$  pmol/L; hemodiyalize giren hastalarda  $43.92\pm 5.25$  pmol/L olarak tespit etmiştir. Yapılan çalışmada hemodiyalize giren hastalar ile kontrol-evre3 ve evre4 grupları kıyaslandığında

istatistiksel olarak hemodiyalize giren grup ile diğer her gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ( $p= 0,001$ ). Diğer gruplar arası copeptin düzeylerinde ise istatistiksel olarak bir ilişki bulunamamıştır ( $p>0,05$ ) (Kronik Böbrek Yetmezliği Hastalarında serum copeptin seviyesinin Araştırılması, Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi İç hastalıkları AB,Tıpta uzmanlık tezi 2017,Elazığ (Danışman Yrd.Doç.Dr.R ULU).

Corradi ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada; otozomal dominant polikistik hastalığı olan 112 hasta ve olmayan 112 kontrol grubu üzerinde copeptin düzeylerini ölçmüşlerdir. ODPBH grubundaki 112 kişinin ortalama copeptin değeri 10,72 pmol/L tespit edilmiş olup kontrol grubunda bu veri 12,32 pmol/L olarak bulunmuştur. İki grup arasında copeptin düzeyleri açısından anlamlı bir fark bulunamamıştır. Hasta grubundaki copeptin seviyesi GFH ile ters korelasyon gösterdiğinden copeptin düzeylerinin ODPH ilişkisinden ziyade böbrek fonksiyonları ile ilişkili olduğu sonucuna varmışlardır (Corradi ve ark.,2015).

Khan ve arkadaşları yapmış oldukları 980 akut myokard enfaktüs geçirmiş hasta üzerindeki çalışmalarında ise copeptin ortalama değerlerini kontrol grubunda (sağlıklı kişilerde) 3,8 (0,44 - 44,3)pmol/L, enfaktüs geçiren hasta grubunda ise 7,0 (0,3 – 441) pmol/L olarak bulmuşlardır Copeptin seviyesi kalp damar hastalığı olan hastalarda, kontrol grubuna göre daha yüksek tespit edilmiştir. Akut myokard enfaktüs geçiren hastalarda (0,3 – 203)pmol/L, hiç geçirmeyenlere göre 6,8 (0,3 – 441)pmol/L , hipertansiyonu olan ve olmayanların 7,7 (0,4 – 373)pmol/L, 6,5(0,3 – 441) pmol/L, kalp yetmezliği olan ve olmayanlar karşılaştırıldığında ise 11,6 (0,9 – 224) pmol/L , 6,8 (0,3 – 441) olarak tespit edilmiştir. Ölen veya kalp yetmezliği olan kişilerle , sağ kalan kişiler karşılaştırıldığında 18,5 (0,6 – 441) pmol/L , 6,5 (0,3 – 267) pmol/L ,sadece ölen ve sağ kalanlar arasında bir mukayese yapıldığında ise copeptin değerleri 21,3 (0,6 – 441) pmol/L , 6,5 (0,3 – 267) pmol/L olarak, kalp yetmezliği olan ve hiç olmayanlarda ise bu değerler 16,0 (0,9 – 145) pmol/L,6,5 (0,3 – 267) pmol/L olarak saptanmıştır. Hastalık, ölüm ya da sağkalım arasında copeptin seviyeleri açısından aralarında ciddi bir istatistiksel fark bulunmuştur ( $p<0,0005$ ) (Khan ve ark., 2007).

Yamashita ve arkadaşları; yapmış oldukları çalışmada hastalarının yoğun bakım ünitesine kabuldeki medyan copeptin düzeylerine göre, yüksek ( $\geq 43.7$  pmol/L) ve düşük ( $< 43.7$  pmol/L) copeptin gruplarını ayırt edebilmek için cutoff serum copeptin değerini 43,7 pmol/L olarak belirlemişlerdir. Ameliyat öncesi düşük copeptin değeri olarak 6 (5-8) pmol/L yüksek copeptin değeri olarak 11(6-25) pmol/L, yoğun bakıma alındıktan sonra bu değerleri 20(10-25) pmol/L, yüksek copeptin seviyesi olarak 158(109-383) pmol/L, 1.gün 170(44-262) pmol/L ve 172(98-353) pmol/L, 3.gün ise 13(9-28) pmol/L ve 36(8-56) pmol/L, 7.gün sonunda 9(5-26) pmol/L ve 10(6-70) pmol/L olarak ölçmüşlerdir. Copeptin konsantrasyonunun, kalp cerrahisi sonrası postoperatif ABH başlangıcının bir biyobelirteç olduğu kanısına varmışlardır (Yamashita ve ark., 2020).

Niels S.Heinrich ve arkadaşları tip I Diyabetli hastalarda copeptinin kardiyovasküler olaylar ve böbrek fonksiyonlarındaki azalma arasındaki ilişkiyi araştırmışlardır. Çalışmalarını dört gruba ayırmışlardır; 1.grup erkek hastalarında copeptin seviyesini  $< 3,96$ (pmol/L), kadınlarında ise  $< 2,56$ (pmol/L), 2.grup erkek hastalarda  $\geq 3,96$ - $< 6,73$ (pmol/L),kadınlarda ise  $\geq 2,56$ - $< 4,325$ (pmol/L), 3.grup erkek hastalarda  $\geq 6,73$ - $< 12,67$ (pmol/L),kadınlarda  $\geq 4,325$ - $< 8,525$ (pmol/L), 4.grup erkek hastalarda  $\geq 12,67$ (pmol/L) ve kadın hastalarda  $\geq 8,525$ (pmol/L) değerlerine göre gruplandırmışlardır. Yüksek copeptin düzeyleri son dönem böbrek hastalığı, koroner olaylarla ilişkili ve mortalite ile ilişkili bulunmuştur. 1. grup hasta grubunda kardiyovasküler hastalık riski %16, 2. grupta %18, 3.grup %17 iken 4. grupta risk %34 olarak tespit edilmiştir. Bizim çalışmamızda transplant olan ve rejeksiyon olmayan grup , Heinrich ve arkadaşlarındaki 3.kohordundaki grubuna uymaktadır (Heinrich,ve ark. 2021). Bu grupta retinopati, kan basıncı gibi olaylar gözlemlenmektedir. Diğer mekanizmalarda copeptin ile renal ve kardiyovasküler risk ilişkili olabilmektedir. Önceki çalışmalarda AVP, glomerüler hiperfiltrasyonu uyarabilir ve albuminüriyi arttırabilmektedir (Clark ve ark., 2016). Aynı zamanda pankreasta glukoz kontrolünü ve akciğeri bozabilmektedir ve kortizol salınımını arttırabilmektedir (Nakamura ve ark., 2017). Bütün bu integral sistemlerle birlikte lokal sirkülasyon böbrek fonksiyonlarını da RAAS ile ilişkili olarak bozulabilmektedir. Diyabetik böbrek hastalarında copeptin bağımsız bir risk faktörü olarak bulunmuştur (Heinrich ve ark., 2021). Bizim

çalışmamızdaki kontrol grubu dışındaki diğer 3 alt çalışma grubu copeptin seviyesinin ortalaması ise Heinrich'in 1.grubu ile uyumlu bulunmuştur. Bu çalışmada bizim çalışmamızdan farklı olarak böbrek yetmezliği ile diyabet arasındaki copeptin seviyesi arttıkça hastalık belirtileri artmaktadır, bizde ise bunun tersi bulunmuştur.

Velho ve arkadaşları plazma copeptin ile böbrek hasarı arasında istatistiksel fark bulmamış olup kardiyovasküler olaylarla ilişkili bulmuşlardır. Diyabet hastalarındaki kardiyovasküler risk ile ilişkili yaptığı çalışmada copeptin yüksekliği ile kardiyovasküler risk arasında bir ilişki bulmuştur. Kardiyovasküler risk olan ve olmayan gruplar karşılaştırıldığında 8,4 pmol/l ve 6,2 pmol/l bulunmuştur ( $p<0,0001$ ). Ancak böbrek hasarı ile diyabetik hastalar ile ilgili anlam bulunamamıştır (Velho ve ark.,2013).

Boustany ve arkadaşları; Avrupa'da yapmış olduğu araştırmada, çalışma gruplarını 3'e ayırmıştır. Amaçları plazma copeptinin genel popülasyondaki kronik böbrek hastalığı insidansı arasındaki ilişkiyi araştırmaktır. Plazma copeptin seviyeleri kadın-erkek arasında karşılaştırıldığında erkeklerin copeptin ortalama değerlerini %50 daha yüksek bulmuşlardır. 1.grup copeptin ortalama seviyesi; 4,97 pmol/l-3,08 pmol/l , 2.grup 6,92 pmol/l-5,80 pmol/l , 3.grup ise 6,13 pmol/l-3,56 pmol/l olara tespit edilmiş olup  $p<0,0001$ 'dir. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde kadınların ortalama copeptin seviyesi erkeklerin copeptin seviyelerine göre daha düşük bulunmuştur. Kadınlarda copeptin seviyesi ortalama değeri  $1,64\pm 1,58$  ve erkeklerde  $3,51\pm 14,95$  olarak saptanmıştır (Boustany ve ark.,2018).

Copeptin ölçüm yöntemlerinden ELISA, KRYPTOR ve LIA yöntemleri karşılaştırıldığı bir çalışmada; sağlıklı kişilerde yapılan ölçümlerde medyan plazma copeptin konsantrasyonları ölçüldüğünde yöntemler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır. LIA, en düşük konsantrasyonu vermiş olup ELISA ise en yüksek konsantrasyon sonucunu vermiştir. Alınmış olan bulgular, farklı yöntemlerle çalışılmasına bağlı olabilmektedir (Sailer ve ark., 2021).

Copeptin konsantrasyonu erkeklerde kadınlara göre daha yüksek seviyelerdedir (Bhandari ve ark., 2009; Lippi ve ark., 2012; Szinnai ve ark., 2007). Önceki yayınlarda copeptin seviyeleri erkeklerde yüksek bulunurken bizim çalışmamızda da benzer şekilde , kadınlardaki ortalama düzey daha düşük tespit edilmiştir ancak cinsiyet açısından istatistiksel anlamlı bir fark bulunamamıştır.

Benzer ELISA kiti ile Selçuk ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada nazal polipli kronik rinosinüzit hastalarında serum copeptin seviyeleri ölçülmüş,  $0,68\pm 0,17$  ng/mL, kontrol gruplarında ise  $0,77\pm 0,15$  ng/mL ( $p=0,081$ ) olarak saptanarak hastalık ve copeptin arasında istatistiksel bir anlam bulunamamıştır. Bizim çalışmamızda çalışma grubu ve alt gruplar arasında anlamlı fark bulunmuştur ( $p=0,042$ ) (Selcuk ve ark., 2016).

Transplant hastalarında özel durumlarından dolayı bağışıklık sistemi baskılama amaçlı kullanılan ilaçlar bu farklılıklara sebep olmuş olabilmektedir. Daha yüksek sayıdaki gruplar ile ileride yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır. Limitasyon kısıtlılık açısından bakıldığında çalışmamızda örnek sayımızın az oluşu ve kontrol grubumuzda normal sağlıklı bireylerle karşılaştırmalı copeptin düzeyi ölçümlerinin olmayışı sayılabilmektedir.

Çalışma planımızı oluştururken başta sadece kronik rejeksiyon gelişen böbrek alıcıları olmasına rağmen, geriye dönük saklanmış hasta serumlarından çalışıldığı için Akut rejeksiyon gelişen alıcılar da çalışmaya dahil edilmiştir. Kronik rejeksiyon gelişen hasta grubu içinde yapılması planlanan bir çalışma olmasına rağmen örnek toplama aşamasında kronolojik sıraya göre son 56 hasta ile çalışıldığı ve hastaların içinde Akut rejeksiyon gelişen böbrek alıcıları da olması sebebiyle çalışmada bu sonuçlara da yer verilmiştir.

## 6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Copeptin benzer şekilde salgılanan ancak AVP ye göre daha stabil ve ölçülmesi kolay olması nedeniyle son yıllarda giderek artan sayıda araştırılan bir moleküldür. Özellikle böbrek fonksiyon kayıpları ile ilişkili, diyabet, polikistik böbrek hastalığı gibi durumlar, nazal polipozis, OUA'si gibi bir çok hastalıklarda copeptin seviyelerinin bir belirteç olup olmadığı araştırılmaktadır. Böbrek hastalığı toplumda sık görülen hastalıklar olup özellikle kronik böbrek yetmezliğinde periton diyalizi, hemodiyaliz gibi tedaviler uygulansa da kesin çözümü böbrek naklidir. Ülkemizde çok sayıda böbrek nakli bekleyen hasta bulunmaktadır ancak canlı ve kadavradan nakil için donör sayısı yetersizdir. Özellikle 2019 yılı sonunda başlayıp hala etkileri devam eden Covid19 pandemisi nakil sayılarında düşüşe neden olmuştur. Bu nedenle nakil yapılan hastalarda en önemli problem olan rejeksiyonun önlenmesi büyük önem arz etmektedir. Nakil yapılan hastalarda ilerleyen dönemlerde rejeksiyon gelişme riskini önceden saptamaya yönelik çok sayıda belirteç araştırılmaktadır.

Transplant hastalarında copeptin karşılaştırıldığında rejeksiyon gelişen ve gelişmeyen hasta grubu arasında istatistiksel fark bulunamamıştır. Ancak rejeksiyon gruplarının alt grupları incelendiğinde rejeksiyon gelişmeyen gruba göre istatistiksel anlamlı derecede düşük bulunmuş olup Akut humoral rejeksiyon grubunda  $0,20 \pm 0,56$  ng/mL olarak saptanmıştır ve kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiki olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur ( $p=0,042$ ). Hasta grubumuzun böbrek nakilli hastalar olması sebebiyle bir fark oluşmuş olabilmektedir.

Böbrek nakli hastalarında normal metabolizmayı etkileyen çok sayıda etken ve tedaviler bulunmaktadır. Bu nedenle copeptinin nakil hastalarında bir biyomarker olarak kullanımı hakkında daha yüksek sayıda örneklem ile yapılan çok merkezli çalışmalara gereksinim olduğu düşünülmektedir. Böbrek nakillerinde rejeksiyonu önlemek adına yapılan çalışmalara katkıda bulunabilmek ve bu çalışmaların daha geniş kapsamda gerçekleştirilebilmesine ışık tutabilmek amaçlanmaktadır.

## KAYNAKLAR

Abbas, A.K., Lichtman, A.H., & Pillai, S. Cellular and Molecular Immunology E-book: Elsevier Health Sciences. 2014.

Afsar, B. (2017). Pathophysiology of copeptin in kidney disease and hypertension. *Clin Hypertens*, 23, 13. <https://doi.org/10.1186/s40885-017-0068-y>

Afzali, B., R. I. Lechler and M. P. Hernandez-Fuentes, Allorecognition and the alloresponse: clinical implications, *Tissue Antigens* 2007 Vol. 69 Issue 6 Pages 545-56

Altunrende. s. (2016). Imaging of Renal Transplant Follow Up: Rejection (Hyperacute, Acute, Chronic). *Turkiye Klinikleri J Radiol-Special Topics.*, 9.

Aydoğdu, M.S. Kronik Böbrek Yetmezliği Hastalarında serum copeptin seviyesinin Araştırılması, Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi İç hastalıkları AB, Tıpta uzmanlık tezi 2017, Elazığ (Danışman Yrd.Doç.Dr.R ULU)

Balkanay, M. ve Mansuroğlu, D. (2020). Kalp Nakli. İstanbul: Tıbbi Yayınlar Merkezi.

Balling, L., ve Gustafsson, F. (2016). Copeptin in Heart Failure. *Adv Clin Chem*, 73, 29-64. <https://doi.org/10.1016/bs.acc.2015.10.006>

Barry, M.J. Renal Transplantation. *Campell's Urolog.* (Ed) Walsh PC., Retik AB., Vaughan DE, Wein AJ: 7<sup>th</sup> ed. Chap.14 pp 505-529, WB Saunders Comp., Phil; 1998.

Bankir, L., Bouby, N., & Ritz, E. (2013). Vasopressin: a novel target for the prevention and retardation of kidney disease? *Nat Rev Nephrol*, 9(4), 223-239. <https://doi.org/10.1038/nrneph.2013.22>

Barat, C., Simpson, L., & Breslow, E. (2004). Properties of human vasopressin precursor constructs: inefficient monomer folding in the absence of copeptin as a potential contributor to diabetes insipidus. *Biochemistry*, 43(25), 8191-8203. <https://doi.org/10.1021/bi0400094>

Barlas, İ.S. ve Sinangil, A. (2020). Tüm Yönleriyle Böbrek Nakli. Ankara: Akademisyen Kitabevi

Belibi, F. A., Reif, G., Wallace, D. P., Yamaguchi, T., Olsen, L., Li, H., Helmkamp, G. M., Jr., & Grantham, J. J. (2004). Cyclic AMP promotes growth and secretion in human polycystic kidney epithelial cells. *Kidney Int*, 66(3), 964-973. <https://doi.org/10.1111/j.1523-1755.2004.00843.x>

Bhandari, S. S., Loke, I., Davies, J. E., Squire, I. B., Struck, J., & Ng, L. L. (2009). Gender and renal function influence plasma levels of copeptin in healthy individuals. *Clin Sci (Lond)*, 116(3), 257-263. <https://doi.org/10.1042/CS20080140>

Bouby, N., & Fernandes, S. (2003). Mild dehydration, vasopressin and the kidney: animal and human studies. *Eur J Clin Nutr*, 57 Suppl 2, S39-46. <https://doi.org/10.1038/sj.ejcn.1601900>

Boustany, R.E. , Gansevoort, R.T. , Velho, G. Plasma copeptin and chronic kidney disease risk in 3 European cohorts from the general population JCI Insight., 2018

Chai, S. B., Hui, Y. M., Li, X. M., Xiao, Y., & Tang, C. S. (2009). Plasma levels of copeptin in patients with coronary heart disease. *Heart Vessels*, 24(2), 79-83. <https://doi.org/10.1007/s00380-008-1086-1>

Choo, S. Y. (1991). Immunogenetics of the HLA system. *Yonsei Med J*, 32(1), 1-8. <https://doi.org/10.3349/ymj.1991.32.1.1>

Clark, W.F. , J. M. Sontrop, S. H. Huang, L. Moist, N. Bouby and L. Bankir, Hydration and Chronic Kidney Disease Progression: A Critical Review of the Evidence Am J Nephrol 2016 Vol. 43 Issue 4 Pages 281-92

Colvin, R.B., Getting out of flatland: into the third dimension of microarrays, Am J Transplant 2007 Vol. 7 Issue 12 Pages 2650-1

Corradi, V., Gastaldon, F., Virzi, G. M., Caprara, C., Martino, F., & Ronco, C. (2015). Clinical and laboratory markers of autosomal dominant polycystic kidney disease

(ADPKD) progression: an overview. *Minerva Med*, 106(1), 53-64. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25300895>

Delmonico, F. (2002). Interview With Dr Joseph Murray. *american journal of transplantation*, 803-806. <https://doi.org/https://doi.org/10.1034/j.1600-6143.2002.20901.x>

Dong, X., Tao, D. B., Wang, Y. X., Cao, H., Xu, Y. S., & Wang, Q. Y. (2013). Plasma copeptin levels in Chinese patients with acute ischemic stroke: a preliminary study. *Neurol Sci*, 34(9), 1591-1595. <https://doi.org/10.1007/s10072-013-1291-2>

Enhörning, S., Christensson, A., & Melander, O. (2019). Plasma copeptin as a predictor of kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*, 34(1), 74-82. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfy017>

Golembiewska, E., Qureshi, A. R., Dai, L., Lindholm, B., Heimbürger, O., Soderberg, M., Brismar, T. B., Ripsveden, J., Barany, P., Johnson, R. J., & Stenvinkel, P. (2020). Copeptin is independently associated with vascular calcification in chronic kidney disease stage 5. *BMC Nephrol*, 21(1), 43. <https://doi.org/10.1186/s12882-020-1710-6>

Gunay. E. (2008). Rejection in Renal Transplantation. *Turkiye Klinikleri J Nephrol-Special Topics.*, 1.

Haberal, M. (1995). Historical evolution of kidney and liver transplantation in Turkey. *Transplant Proc*, 27(5), 2771-2774. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7482909>

Heinrich, N. S., Theilade, S., Winther, S. A., Tofte, N., Ahluwalia, T. S., Jeppesen, J. L., Persson, F., Hansen, T. W., Goetze, J. P., & Rossing, P. (2021). Copeptin and renal function decline, cardiovascular events and mortality in type 1 diabetes. *Nephrol Dial Transplant*, 37(1), 100-107. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfaa308>

Hoorn, E. J., van Wolfswinkel, M. E., Hesselink, D. A., de Rijke, Y. B., Koelewijn, R., van Hellemond, J. J., & van Genderen, P. J. (2012). Hyponatraemia in imported malaria: the pathophysiological role of vasopressin. *Malar J*, 11, 26. <https://doi.org/10.1186/1475-2875-11-26>

In, E., Kuluozturk, M., Telo, S., Toraman, Z. A., & Karabulut, E. (2021). Can copeptin predict the severity of coronavirus disease 2019 infection? *Rev Assoc Med Bras (1992)*, 67(8), 1137-1142. <https://doi.org/10.1590/1806-9282.20210525>

Freehally, J., Floege, J., Tonello, M., Comprehensive Clinical Nephrology, Çeviri editörleri: Süleymanlar, G., Duman, Soner., Göloğlu, M. 3. Basım Güneş Tıp Kitabevleri, 2018, bölüm 93, 1073-1081)

Jochberger, S., Dorler, J., Luckner, G., Mayr, V. D., Wenzel, V., Ulmer, H., Morgenthaler, N. G., Hasibeder, W. R., & Dunser, M. W. (2009). The vasopressin and copeptin response to infection, severe sepsis, and septic shock. *Crit Care Med*, 37(2), 476-482. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e3181957532>

Jochberger, S., Luckner, G., Mayr, V. D., Wenzel, V., Morgenthaler, N. G., Friesenecker, B. E., Hasibeder, W. R., & Dunser, M. W. (2006). Course of vasopressin and copeptin plasma concentrations in a patient with severe septic shock. *Anaesth Intensive Care*, 34(4), 498-500. <https://doi.org/10.1177/0310057X0603400415>

Kahan, B.D. Transplantation Timeline. *Tranplantation* 51(1):1-21;1991

Katan, M., Morgenthaler, N., Widmer, I., Puder, J. J., König, C., Müller, B., & Christ-Crain, M. (2008). Copeptin, a stable peptide derived from the vasopressin precursor, correlates with the individual stress level. *Neuro Endocrinol Lett*, 29(3), 341-346. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18580851>

Khan, S. Q., Dhillon, O. S., O'Brien, R. J., Struck, J., Quinn, P. A., Morgenthaler, N. G., Squire, I. B., Davies, J. E., Bergmann, A., & Ng, L. L. (2007). C-terminal pro-vasopressin (copeptin) as a novel and prognostic marker in acute myocardial infarction: Leicester Acute Myocardial Infarction Peptide (LAMP) study. *Circulation*, 115(16), 2103-2110. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.685503>

Kruger, S., Papassotiriou, J., Marre, R., Richter, K., Schumann, C., von Baum, H., Morgenthaler, N. G., Suttrop, N., Welte, T., & Group, C. S. (2007). Pro-atrial natriuretic peptide and pro-vasopressin to predict severity and prognosis in community-acquired

pneumonia: results from the German competence network CAPNETZ. *Intensive Care Med*, 33(12), 2069-2078. <https://doi.org/10.1007/s00134-007-0895-5>

Land, H., Schutz, G., Schmale, H., & Richter, D. (1982). Nucleotide sequence of cloned cDNA encoding bovine arginine vasopressin-neurophysin II precursor. *Nature*, 295(5847), 299-303. <https://doi.org/10.1038/295299a0>

Lippi, G., Plebani, M., Di Somma, S., Monzani, V., Tubaro, M., Volpe, M., Moscatelli, P., Vernocchi, A., Cavazza, M., Galvani, M., Cappelletti, P., Marenzi, G., Ferraro, S., Lombardi, A., & Peracino, A. (2012). Considerations for early acute myocardial infarction rule-out for emergency department chest pain patients: the case of copeptin. *Clin Chem Lab Med*, 50(2), 243-253. <https://doi.org/10.1515/cclm-2011-0845>

Mak, T.W., Saunders, M.E. and Jett, B.D.(Eds.) (2013). *Primer to The Immune Response: Second Edition* edElsevier Science.

Masia, M., Papassotiriou, J., Morgenthaler, N. G., Hernandez, I., Shum, C., & Gutierrez, F. (2007). Midregional pro-A-type natriuretic peptide and carboxy-terminal provasopressin may predict prognosis in community-acquired pneumonia. *Clin Chem*, 53(12), 2193-2201. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2007.085688>

Meijer, E., Bakker, S. J., de Jong, P. E., Homan van der Heide, J. J., van Son, W. J., Struck, J., Lems, S. P., & Gansevoort, R. T. (2009). Copeptin, a surrogate marker of vasopressin, is associated with accelerated renal function decline in renal transplant recipients. *Transplantation*, 88(4), 561-567. <https://doi.org/10.1097/TP.0b013e3181b11ae4>

Meijer, E., Bakker, S. J., van der Jagt, E. J., Navis, G., de Jong, P. E., Struck, J., & Gansevoort, R. T. (2011). Copeptin, a surrogate marker of vasopressin, is associated with disease severity in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol*, 6(2), 361-368. <https://doi.org/10.2215/CJN.04560510>

Meijer, E., & Casteleijn, N. F. (2014). Riding the waves: evidence for a beneficial effect of increased water intake in autosomal dominant polycystic kidney disease patients? *Nephrol Dial Transplant*, 29(9), 1615-1617. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfu054>

Moore, FD History of Transplantation : A Lesson for Our Time. Organ Transplantation and Replacement (Ed) Cerilli G Chap.1 pp 3-15,JB Lippincott Comp. ,Phil;1988

Morgenthaler, N. G., Struck, J., Alonso, C., & Bergmann, A. (2006). Assay for the measurement of copeptin, a stable peptide derived from the precursor of vasopressin. *Clin Chem*, 52(1), 112-119. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2005.060038>

Morgenthaler, N. G., Struck, J., Jochberger, S., & Dunser, M. W. (2008). Copeptin: clinical use of a new biomarker. *Trends Endocrinol Metab*, 19(2), 43-49. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2007.11.001>

Mu, D., Ma, C., Cheng, J., Zou, Y., Qiu, L., & Cheng, X. (2022). Copeptin in fluid disorders and stress. *Clin Chim Acta*, 529, 46-60. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2022.02.002>

Nakamura, K., Velho, G. and Bouby, G. Vasopressin and metabolic disorders: translation from experimental models to clinical use *J Intern Med* 2017 Vol. 282 Issue 4 Pages 298-309

Noor, T., Hanif, F., Kiran, Z., Rehman, R., Khan, M. T., Haque, Z., & Nankani, K. (2020). Relation of Copeptin with Diabetic and Renal Function Markers Among Patients with Diabetes Mellitus Progressing Towards Diabetic Nephropathy. *Arch Med Res*, 51(6), 548-555. <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2020.05.018>

Piani, F., Reinicke, T., Lytvyn, Y., Melena, I., Lovblom, L. E., Lai, V., Tse, J., Cham, L., Orszag, A., Perkins, B. A., Cherney, D. Z. I., & Bjornstad, P. (2021). Vasopressin associated with renal vascular resistance in adults with longstanding type 1 diabetes with and without diabetic kidney disease. *J Diabetes Complications*, 35(3), 107807. <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2020.107807>

Ponte, B., Pruijm, M., Ackermann, D., Vuistiner, P., Guessous, I., Ehret, G., Alwan, H., Youhanna, S., Paccaud, F., Mohaupt, M., Pechere-Bertschi, A., Vogt, B., Burnier, M., Martin, P. Y., Devuyst, O., & Bochud, M. (2015). Copeptin is associated with kidney

length, renal function, and prevalence of simple cysts in a population-based study. *J Am Soc Nephrol*, 26(6), 1415-1425. <https://doi.org/10.1681/ASN.2014030260>

Racusen, L. C., Colvin, R. B., Solez, M. J., Mihatsch, P. F., Halloran, P. M., Campbell, V. K., et al. (2003). Antibody-mediated rejection criteria - an addition to the Banff 97 classification of renal allograft rejection. *Am J Transplant*, 3(6), 708-14.

Robertson GL, Mahr EA, Athar S, Sinha T. (1973) Development and clinical application of a new method for the radioimmunoassay of arginine vasopressin in human plasma. *J Clin Invest.*;52:2340-52.

Rock, K. L., Reits, E., & Neefjes, J. (2016). Present Yourself! By MHC Class I and MHC Class II Molecules. *Trends Immunol*, 37(11), 724-737. <https://doi.org/10.1016/j.it.2016.08.010>

Roussel, R., Fezeu, L., Marre, M., Velho, G., Fumeron, F., Jungers, P., Lantieri, O., Balkau, B., Bouby, N., Bankir, L., & Bichet, D. G. (2014). Comparison between copeptin and vasopressin in a population from the community and in people with chronic kidney disease. *J Clin Endocrinol Metab*, 99(12), 4656-4663. <https://doi.org/10.1210/jc.2014-2295>

Ruiz, P. (2018). *transplantation pathology*. cambridge university press. <https://doi.org/10.1017-9781139828581>

Sailer, C. O., Refardt, J., Blum, C. A., Schnyder, I., Molina-Tijeras, J. A., Fenske, W., & Christ-Crain, M. (2021). Validity of different copeptin assays in the differential diagnosis of the polyuria-polydipsia syndrome. *Sci Rep*, 11(1), 10104. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-89505-9>

Salehi, S., & Reed, E. F. (2015). The divergent roles of macrophages in solid organ transplantation. *Curr Opin Organ Transplant*, 20(4), 446-453. <https://doi.org/10.1097/MOT.000000000000209>

Selcuk, O. T., Eyigor, M., Renda, L., Osmay, U., Eyigor, H., Selcuk, N. T., Yilmaz, M. D., Demirkiran, C., Unlu, H., & Gultekin, M. (2015). Can we use serum copeptin levels as a

biomarker in obstructive sleep apnea syndrome? *J Craniomaxillofac Surg*, 43(6), 879-882. <https://doi.org/10.1016/j.jcms.2015.03.031>

Selcuk, O. T., Eyigor, M., Renda, L., Turkoglu selcuk, N., Eyigor, H., Yilmaz, M. D., Osma, U., Ilden, O., Unlu, H., Erdemgur, O., Ensari, N., & Gultekin, M. (2016). Serum Copeptin Levels in Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps. *Acta Medica Mediterranea*, 32(2), 435-438.

Seligman, R., Papassotiriou, J., Morgenthaler, N. G., Meisner, M., & Teixeira, P. J. (2008). Copeptin, a novel prognostic biomarker in ventilator-associated pneumonia. *Crit Care*, 12(1), R11. <https://doi.org/10.1186/cc6780>

Sert, S. Ed., Böbrek Transplantasyonu El Kitabı, Bilimsel Tıp, 2001

Stoiser, B., Mortl, D., Hulsmann, M., Berger, R., Struck, J., Morgenthaler, N. G., Bergmann, A., & Pacher, R. (2006). Copeptin, a fragment of the vasopressin precursor, as a novel predictor of outcome in heart failure. *Eur J Clin Invest*, 36(11), 771-778. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2362.2006.01724.x>

Stolz, D., Christ-Crain, M., Morgenthaler, N. G., Leuppi, J., Miedinger, D., Bingisser, R., Muller, C., Struck, J., Muller, B., & Tamm, M. (2007). Copeptin, C-reactive protein, and procalcitonin as prognostic biomarkers in acute exacerbation of COPD. *Chest*, 131(4), 1058-1067. <https://doi.org/10.1378/chest.06-2336>

Struck, J., Morgenthaler, N. G., & Bergmann, A. (2005). Copeptin, a stable peptide derived from the vasopressin precursor, is elevated in serum of sepsis patients. *Peptides*, 26(12), 2500-2504. <https://doi.org/10.1016/j.peptides.2005.04.019>

Szinnai, G., Morgenthaler, N. G., Berneis, K., Struck, J., Muller, B., Keller, U., & Christ-Crain, M. (2007). Changes in plasma copeptin, the c-terminal portion of arginine vasopressin during water deprivation and excess in healthy subjects. *J Clin Endocrinol Metab*, 92(10), 3973-3978. <https://doi.org/10.1210/jc.2007-0232>

Turkmen. A. (2010). Renal Transplantation and Emergencies. *Turkiye Klinikleri J Nephrol-Special Topics*, 3, 84-90. Türkmen, A. (2016). Transplantasyon Nefrolojisi. Ankara: Türk Nefroloji Derneği

Tutkak. H. (2013). Transplantation Immunology. *Turkiye Klinikleri J Gen Surg-Special Topics*, 6.

Van Gastel, M. D. A., & Torres, V. E. (2017). Polycystic Kidney Disease and the Vasopressin Pathway. *Ann Nutr Metab*, 70 Suppl 1, 43-50. <https://doi.org/10.1159/000463063>

Velho, G., Bouby, N., Hadjadj, S., Matallah, N., Mohammedi, K., Fumeron, F., Potier, L., Bellili-Munoz, N., Taveau, C., Alhenc-Gelas, F., Bankir, L., Marre, M., & Roussel, R. (2013). Plasma copeptin and renal outcomes in patients with type 2 diabetes and albuminuria. *Diabetes Care*, 36(11), 3639-3645. <https://doi.org/10.2337/dc13-0683>

Velho, G., El Boustany, R., Lefevre, G., Mohammedi, K., Fumeron, F., Potier, L., Bankir, L., Bouby, N., Hadjadj, S., Marre, M., & Roussel, R. (2016). Plasma Copeptin, Kidney Outcomes, Ischemic Heart Disease, and All-Cause Mortality in People With Long-standing Type 1 Diabetes. *Diabetes Care*, 39(12), 2288-2295. <https://doi.org/10.2337/dc16-1003>

Voors, A. A., von Haehling, S., Anker, S. D., Hillege, H. L., Struck, J., Hartmann, O., Bergmann, A., Squire, I., van Veldhuisen, D. J., Dickstein, K., & Investigators, O. (2009). C-terminal provasopressin (copeptin) is a strong prognostic marker in patients with heart failure after an acute myocardial infarction: results from the OPTIMAAL study. *Eur Heart J*, 30(10), 1187-1194. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehp098>

Yamashita, K., Abe, T., Hayata, Y., Hirose, T., Hiraga, S., Fukuba, R., Takemura, J., Tonomura, R., Yamamoto, K., Yokoyama, S., & Taniguchi, S. (2020). Copeptin concentration following cardiac surgery as a prognostic marker of postoperative acute kidney injury: a prospective cohort study. *J Thorac Dis*, 12(11), 6609-6617. <https://doi.org/10.21037/jtd-20-2323>

Yantır, E.(2018) Böbrek Nakli Olan hastalarda organ reddinde AT1R/Sitokin Gen Polimorfizm ilişkisinin araştırılması. Gazi Üniversitesi, İmmünoloji AB.

Young,C.J. ve Gaston, R.S., Renal transplantation in black Americans, N Engl J Med 2000 Vol. 343 Issue 21 Pages 1545-52 Zhang, Q., & Reed, E. F. (2010). Non-MHC antigenic targets of the humoral immune response in transplantation. *Curr Opin Immunol*, 22(5), 682-688. <https://doi.org/10.1016/j.coi.2010.08.009>



## ÖZGEÇMİŞ

### Kişisel Bilgiler

Adı	AYŞE TUBA	Uyruğu	T.C.
Soyadı	ÖZTEKİN	Tel no	
Doğum tarihi		e-posta	

### Eğitim Bilgileri

	Mezun olduğu kurum	Mezuniyet yılı
Lise	ANTALYA LİSESİ	1996
Lisans	SÜLEYMAN DEMİREL ÜNİVERSİTESİ FEN EDEBİYAT FAKÜLTESİ BİYOLOJİ BÖLÜMÜ	2002
Yüksek Lisans	1) SÜLEYMAN DEMİREL ÜNİVERSİTESİ EĞİTİM FAKÜLTESİ ORTA ÖĞRETİM ALAN (BİYOLOJİ) ÖĞRETMENLİĞİ TEZSİZ YÜKSEK LİSANS 2)ANTALYA ÜNİVERSİTESİ İŞ GÜVENLİĞİ UZMANLIĞI (B SINIFI) TEZSİZ YÜKSEK LİSANS	1)2004 2)2016
Doktora	--	

### İş Deneyimi

Görevi	Kurum	Süre (yıl-yıl)
ÖN BÜRO, YABANCI SİGORTALAR	ANADOLU HASTANESİ KIYI ÖZEL SAĞLIK HİZMETLERİ- KEMER/ ANTALYA	2005-2007
HLA DOKU TİPLENDİRME VE İMMÜNOLOJİ LABORATUVARI BİYOLOĞU	MEDICALPARK ANTALYA HASTANESİ	2008-2020
HEMATOLOJİ LABORATUVARI- FLOW SİTOMETRİ OPERATÖRLÜĞÜ- BİYOLOG	MEMORİAL SAĞLIK GRUBU MEDSTAR ANTALYA HASTANESİ	2020- Halen...

**SEMİNER ve KURSLAR:**

BD FLOW SİTOMETRİ OPERATÖR EĞİTİMİ (KASIM 2008) Medicalpark Hastanesi  
Doku Tiplendirme ve İmmünoloji Laboratuvarı

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ DETAM XV. UYGULAMALI SİTOMETRİ EĞİTİMİ  
(Haziran 2009)

2.ULUSAL TRANSPLANTASYON İMMÜNOLOJİSİ VE GENETİĞİ KONGRESİ  
AKIM SİTOMETRİ KURSU (Nisan 2010)

3<sup>rd</sup> TURKISH-US FLOW CYTOMETRY WORKSHOP AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ  
(Ekim 2011)

23.ULUSAL İMMÜNOLOJİ KONGRESİ TÜRK İMMÜNOLOJİ DERNEĞİ AKAN  
HÜCRE ÖLÇER KURSU (TITANIC LARA-Nisan 2015)

XI. BÖLGESEL İMMUNOLOJİ SEMPOZYUMU BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ (Ekim  
2015)

KLİMUD BÖLGE TOPLANTISI AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ (Aralık 2018)

5.ULUSAL KLİNİK MİKROBİYOLOJİ KONGRESİ TEPEKULE KONGRE  
MERKEZİ İZMİR (Ekim 2019)

AKDENİZ ORGAN NAKLİ GÜNLERİ 2019 – ANTALYA (Aralık 2019)