



**T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ HASTANESİNDE
OCAK 2016 - EKİM 2018 ARASINDA RENAL
TRANSPLANTASYON ÖNCESİ KORONER ANJİOGRAFİ
YAPILAN HASTALARIN KARDİYOVASKÜLER RİSK
PROFİLİNİN BELİRLENMESİ VE KORONER ARTER
HASTALIĞININ CİDDİYETİ İLE OLAN İLİŞKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Uğur Ozan DEMİRHAN

Antalya, 2019



**T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ HASTANESİNDE
OCAK 2016 - EKİM 2018 ARASINDA RENAL
TRANSPLANTASYON ÖNCESİ KORONER ANJİOGRAFİ
YAPILAN HASTALARIN KARDİYOVASKÜLER RİSK
PROFİLİNİN BELİRLENMESİ VE KORONER ARTER
HASTALIĞININ CİDDİYETİ İLE OLAN İLİŞKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Uğur Ozan DEMİRHAN

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Refik Emre ALTEKİN

“Kaynak gösterilerek tezinden yararlanılabilir”

Antalya, 2019

TEŞEKKÜR

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı'nda uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden yararlanma fırsatını bulduğum başta tez danışmanım Doç. Dr. Refik Emre ALTEKİN olmak üzere değerli hocalarım, Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Aytül BELGİ YILDIRIM, Prof. Dr. İbrahim DEMİR, Prof. Ali Selim YALÇINKAYA, Prof. Dr. Hüseyin YILMAZ, Prof. Dr. Cengiz ERMİŞ, Prof. Dr. Ünal GÜNTEKİN, Doç. Dr. İbrahim BAŞARICI, Doç. Dr. Umuttan DOĞAN ve Doç. Dr. Murathan KÜÇÜK'e,

Tezin istatistiksel analizi ve derlemesine yardımlarından ötürü Dr. Damla Sebhan BOZBAY'a ve Zehra BOZTEPE'ye,

Anabilim Dalı Sekreterimiz Aliye ONARAN'a ve kardiyoloji klinik, poliklinik ve anjiyografi laboratuvarında beraber çalışma fırsatı bulduğum asistan arkadaşlarıma ve tüm çalışanlara,

Her zaman yanımda olan ve desteklerini esirgemeyen değerli aileme

Teşekkür ederim ...

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
Simgeler ve Kısaltmalar Dizini	iv
Tablolar Dizini	v
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Kronik Böbrek Yetmezliği (KBY)	2
2.1.1. Tanımı ve Evrelemesi	2
2.1.2. İnsidans ve Prevelansı	3
2.1.3. Etiyoloji	4
2.1.4. Mortalite	5
2.1.5. Klinik ve Laboratuvar Bulguları	6
2.1.6. Tedavi	7
2.1.6.1. Diyaliz	8
2.1.6.2. Periton diyalizi	8
2.1.6.3. Hemodiyaliz	9
2.1.6.4. Renal transplantasyon	9
2.2. Renal Transplantasyonda Risk Faktörleri	12
2.3. Renal Transplantasyonda Kardiyovasküler Risk Faktörleri	14
3. GEREÇ VE YÖNTEM	18
3.1. Hasta Seçimi ve Veri Toplanması	18
3.2. İstatistiksel Yöntem	18
4. BULGULAR	20
5. TARTIŞMA	30
6. SONUÇLAR	34
7. ÖZET	36
8. ABSTRACT	38
9. KAYNAKLAR	40
10. EKLER	51
Ek 1. Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul Onayı	51

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ABD	Amerika Birleşik Devletleri
ABI	Ankle-Brachial Index
CMV	Sitomegalovirüs
CREDIT	Türkiye Kronik Böbrek Hastalığı Prevelansı Araştırması
DM	Diyabetes Mellitus
DNA	Deoksiribonükleik Asit
EKO	Elektrokardiyografi
GFH	Glomerül Filtrasyon Hızı
HBV	Hepatit B Virüsü
HLA	İnsan Lökosit Antijeni
HT	Hipertansiyon
KAH	Koroner Arter Hastalığı
KBH	Kronik Böbrek Hastalığı
KBY	Kronik Böbrek Yetmezliği
KDIGO	Kidney Disease Improving Global Outcome
LVH	Sol Ventriküler Hipertrofiyi
MIBI	Miyokard Perfüzyon Sintigrafisi
NHANES	The National Health and Nutrition Examination Survey
NKF-KDOQI	National Kidney Foundation
PAH	Periferik Arter Hastalığı
PTH	Paratiroid Hormon
RAAS	Renin-Anjiyotensin-Aldosteron Sistem
SD	Standart Sapma
SVO	Serebrovasküler

TABLOLAR DİZİNİ

<u>Tablo</u>	<u>Sayfa</u>
2.1. Türk Nefroloji Derneği 2000 yılı içinde KBY saptanan olguların etyolojik dağılımı	4
2.2. Türkiye’de diyalize yeni başlayan hastalarda etyolojik nedenlerin zamanla değişimi	5
2.3. Kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda böbrek yetmezliğinin evrelerine göre kardiyovasküler risk artışı	15
4.1. Araştırma grubunun tanımlayıcı özellikleri	20
4.2. Araştırma grubunda uygulanan noninvaziv testlerin dağılımı	21
4.3. Araştırma grubunda yaş ve bazı ölçümlerin ortalama değerleri	21
4.4. Cinsiyete göre koroner arter hastalığı olma sıklığının karşılaştırılması	22
4.5. Etiyolojiye göre koroner arter hastalığı olma sıklığının karşılaştırılması	23
4.6. Tip 2 DM olma durumuna göre koroner arter hastalığı olma sıklığının karşılaştırılması	23
4.7. Hipertansiyon olma durumuna göre koroner arter hastalığı olma sıklığının karşılaştırılması	24
4.8. Hiperlipidemi olma durumuna göre koroner arter hastalığı olma sıklığının karşılaştırılması	24
4.9. SVO/PAH olma durumuna göre koroner arter hastalığı olma sıklığının karşılaştırılması	25
4.10. Göğüs ağrısı olma durumuna göre koroner arter hastalığı olma sıklığının karşılaştırılması	25
4.11. Nefes darlığı olma durumuna göre koroner arter hastalığı olma sıklığının karşılaştırılması	26

<u>Tablo</u>	<u>Sayfa</u>
4.12. Cinsiyete göre Gensini skoru ortalamasının karşılaştırılması	27
4.13. Diyabet, hipertansiyon, hiperlipidemi, SVO/PAH, göğüs ağrısı ve nefes darlığı durumuna göre Gensini skoru ortalamasının karşılaştırılması	27
4.14. Koroner arter hastalığı olma durumuna göre yaş, DM süre, süre, KBH süre, TG, HDL, LDL, D vit, Ferritin, Transferrin saturasyonu ortalamalarının karşılaştırılması	28
4.15. Koroner arter hastalığı olma durumuna göre DM süre, HD süre, CRP, sedim, PTH ortalamalarının karşılaştırılması	29

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Böbreğin kronik, ilerleyici ve geri dönüşümsüz doku hasarı ile birlikte gelişen anatomik ve fonksiyonel yetersizliği sonucu ortaya çıkan klinik tabloya kronik böbrek yetmezliği denir. Kronik böbrek yetmezliğine yol açan nedenlerin dağılımı yaşanan ülkeye, ırka ve cinsiyete göre farklılıklar gösterir. Bununla birlikte dünyanın her yerinde diyabete bağlı son dönem böbrek yetmezliği oluşumu giderek artmaktadır.

Son dönem böbrek yetmezliği olan hastalarda uygulanan tedavi yöntemleri hemodiyaliz, periton diyalizi ve böbrek transplantasyonu olarak sıralanmaktadır. 1960 yıllarından beri renal transplantasyon, böbrek yetmezliği olan bir çok hastanın sağlıklı ve uzun bir hayat sürmesini sağlamıştır. Bugün böbrek transplantasyonu için hem canlıdan hem de kadavradan organ temini mümkündür.

Kronik böbrek hastalığının erken evrelerinden itibaren, başlıca kardiyovasküler olaylara bağlı olmak üzere morbidite ve mortalite riskleri artmıştır. Hafif derecede böbrek yetmezliği dahi tüm nedenlere bağlı ölüm, kardiyovasküler ölüm ve ölümcül olmayan kardiyovasküler olay insidansını diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak arttırmaktadır. Kronik böbrek yetmezliğinde kardiyovasküler morbidite ve mortalitedeki artışı sadece geleneksel kardiyovasküler risk faktörleriyle (yaş, hipertansiyon, diyabetes mellitus, hiperlipidemi ve sigara gibi) açıklamak mümkün değildir. Azalmış böbrek fonksiyonlarının ilerlemiş vasküler hasara yol açmasının yanı sıra oksidatif stres, kronik enflamasyon, malnutrisyon, kalsiyum–fosfat dengesinde bozulmalar, iyi tedavi edilmemiş anemi ve genetik faktörler patogeneze katkıda bulunmaktadır. Kardiyovasküler hastalıklar renal transplantlı hastalar içinde en önemli risk faktörü grubunu içermektedir.

Bu çalışmada Akdeniz Üniversitesi Hastanesinde Ocak 2016 - Ekim 2018 yılları arasında renal transplantasyon öncesi koroner anjiyografi yapılan hastaların kardiyovasküler risk profilinin belirlenmesi ve koroner arter hastalığının ciddiyeti ile olan ilişkisinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kronik Böbrek Yetmezliği

2.1.1. Tanımı ve Evrelemesi

Böbreğin kronik, ilerleyici ve geri dönüşümsüz doku hasarı ile birlikte gelişen anatomik ve fonksiyonel yetersizliği sonucu ortaya çıkan klinik tabloya kronik böbrek yetmezliği (KBY) denir. Nedenlerine bakılmaksızın kronik böbrek hastalığında ortak özellik ilerleyici nefron kaybıdır. Nefron hasarı devam ettikçe ve fonksiyon gören nefron sayısı azaldıkça böbrek fonksiyonlarında önemli değişiklikler meydana gelir. İleri dönem böbrek hastalığında her yönü ile böbrek fonksiyonlarında bozukluk vardır. Renal plazma akımı ve glomerüler filtrasyon hızı azalmıştır. Glomerüler ve tübüler fonksiyonlar arasındaki denge bozulmuştur (1,2).

Kronik böbrek hastalığının tanımı ve evrelerine ilişkin kılavuz 2002 yılında National Kidney Foundation (NKF-KDOQI) tarafından yayınlamıştır (3). 2004 yılında da Kidney Disease Improving Global Outcome (KDIGO) Tartışma Konferansında modifiye edilmiştir. KBY, altta yatan böbrek hastalığı etyolojisine bakılmaksızın en az 3 ay süren böbrek hasarı ve/veya glomerül filtrasyon hızı (GFH)'nın $60 \text{ ml/dk/1.73 m}^2$ 'nin altına inmesi durumu olarak tanımlanmaktadır. Glomerüler fonksiyon bozukluğu ile sonuçlanan böbrek hasarının en sık rastlanan göstergesi proteinüridir. İdrar mikroskopisinde anormal sedimentin bulunması veya böbrek görüntüleme çalışmasında anormal yapıların gösterilmesi böbrek hasarının kanıtlarıdır (4).

Kronik böbrek yetmezliği; sebebi, GFH kategorisi ve albüminüri kategorisi temel alınarak sınıflandırılmalıdır. Glomerüler filtrasyon hızına baktığımızda, Evre 1'de GFH korunmuştur ancak böbrek hasarı başlamıştır; hastanın proteinürisi ve albuminürisi veya böbrek görüntülemesinde değişiklikler mevcuttur. Evre 2, böbrek hasarı ile birlikte hafif azalmış GFH'nin bulunması durumudur ($60-89 \text{ mL/dk/1.73 m}^2$). Evre 3, a ve b olarak 2 kategoriye ayrılır. Evre 3a'da, GFH'de hafif-orta derecede ($45-59 \text{ mL/dk/1.73 m}^2$), Evre 3b'de ise orta-ciddi derecede azalma ($30-44 \text{ mL/dk/1.73 m}^2$) mevcuttur ($30-59 \text{ mL/dk/1.73 m}^2$). Evre 4'te ise GFH'de ciddi derecede azalma mevcuttur ($15-29 \text{ mL/dk/1.73 m}^2$).

m²). Evre 5, böbrek yetmezliği aşaması olup GFH 15 mL/dk/1.73 m²'nin altına indiği renal replasman tedavisinin gerekli olduğu evredir (4,5).

2.1.2. İnsidans ve Prevelansı

Avrupa ve Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nin yıllık raporları incelendiğinde; son dönem böbrek yetmezliği sıklığının tüm dünyada artış eğiliminde olduğu görülmektedir. 2007 verilerine göre ABD'de KBY insidansı milyon başına 1700, prevelansı ise Evre 1 %1.8, Evre 2 %3.2, Evre 3 %7.7, Evre 4 %0.35, Evre 5 %2.4'tür (6). The National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) verilerine göre; Amerika Birleşik Devletleri'nde, kronik böbrek hastalığı prevalansı 1988-1994 arasında %12.3 iken; 2005-2010 arasında %14'e yükselmiştir (7).

Türkiye'de KBY sıklığını ve nedenlerini araştıran sınırlı sayıda çalışma mevcuttur. 2011 yılında yayınlanan Türkiye Kronik Böbrek Hastalığı Prevelansı Araştırması (CREDIT) çalışmasına göre (8), Türkiye'de genel yetişkin popülasyonundaki kronik böbrek hastalığı oranı %15.7'dir. Bu her 6 yetişkinden birinde kronik böbrek hastalığı olduğu anlamına gelir. Kronik böbrek hastalığı (KBH)'nın bayanlarda (%18,4) erkeklere (%12,8) oranla daha fazla görüldüğü, yaşla birlikte riskin belirgin bir şekilde arttığı, kırsal kesimde yaşayanlarda riskin daha fazla olduğu, ayrıca Marmara ve Güneydoğu Anadolu bölgesinde yaşayanlarda KBH riskinin daha fazla olduğu bildirilmiştir. Düşük GFH <60 ml/dk olan hasta oranı ise %5.1 olup; her 20 yetişkinden birinde kritik düzeyde kronik böbrek hastalığı olduğu saptanmıştır (9).

Türk Nefroloji Derneği kayıt raporlarına göre renal replasman tedavisi gerektiren KBY prevelansı milyon nüfus başına 809, renal replasman tedavisi insidansı ise 236 olarak belirtilmiştir (8). Bu oran 2013 yılı verilerine göre, renal replasman tedavisi gerektiren son dönem böbrek yetmezliği prevalansı 870 kişi/milyon, insidansı 138 kişi/milyondur. Bu hastaların büyük çoğunluğu hemodiyaliz almaktadır (%79.0). Tüm hastaların ancak %14.2'sine böbrek nakli yapılmaktadır (10). 2009 yılında hastaların %78.5'ine (46650 hasta) hemodiyaliz, %9.1'ine (5418 hasta) peritondiyalizi, %12.4'üne (7375 hasta) renal

transplantasyon uygulanmıştı (11). Zaman içerisinde renal transplantasyon olanaklarının artmasıyla bu oranın daha da artması beklenmektedir.

Renal replasman tedavisi gören hasta sayısındaki tırmanışın nedenleri arasında KBY hastalarının tıbbi hizmete ulaşma oranının artması, konuya duyarlılığın artması, son dönem böbrek yetmezliği hastalarındaki sağ kalım oranlarındaki artış ve böbrek hastalığı insidansındaki gerçek bir artış sayılabilir.

2.1.3. Etyoloji

Kronik böbrek yetmezliğine yol açan nedenlerin dağılımı ülkeden ülkeye, ırka ve cinsiyete göre farklılıklar gösterir. Bununla birlikte dünyanın her yerinde diyabete bağlı son dönem böbrek yetmezliği oluşumu giderek artmaktadır.

Türkiye'de son dönem böbrek yetmezliği nedenleri ile ilgili en sağlıklı veriler Türk Nefroloji Derneği tarafından düzenlenmiştir. Buna göre Ülkemizde 2000 yılında saptanan yeni kronik böbrek yetmezliği olgularının nedenleri Tablo 2.1'de gösterilmiştir (12).

Tablo 2.1. Türk Nefroloji Derneği 2000 yılı içinde KBY saptanan olguların etyolojik dağılımı

Etyoloji	Sayı (n)	Yüzde (%)
Glomerülonefrit	1750	22.8
Diyabet	1212	15.8
Hipertansiyon	1159	15.2
Ürolojik nedenler	737	9.6
Kronik interstisiyel nefrit	367	4.8
Kistik böbrek hastalığı	334	4.4
Diğerleri (Nedeni belli)	723	9.5
Nedeni belli olmayan	1361	17.8

Türkiye Böbrek Hastalıkları Önleme ve Kontrol Programı'nın 2014-2017 yılı verilerine göre diyalize yeni başlayan hastalarda etyolojik nedenlerin zamanla değişimi Tablo 2.2'de gösterilmiştir (13).

Tablo 2.2. Türkiye'de diyalize yeni başlayan hastalarda etyolojik nedenlerin zamanla değişimi

Etyolojik Neden	1995	2000	2006	2012
Diabetes mellitus	15,3	15,8	28,9	36,6
Hipertansiyon / Nefroskleroz	9,2	15,2	23,3	27,4
Glomerülonefrit	28,1	22,8	6,6	7,3
Tübülointerstisyel nefrit	12,0	4,8	3,9	2,7
Ürolojik hastalıklar	7,6	9,6	6,1	-
Kistik böbrek hastalıkları	5,2	4,4	5,3	4,2
Bilinen diğer nedenler	4,4	9,6	10,7	11,3
Nedeni bilinmeyenler	18,2	17,8	15,2	10,5

Ülkemizde 2011 Türk Nefroloji Derneği raporlarına göre KBY nedenleri arasında, ilk kez hemodiyalize başlanıp, kronik diyaliz programına alınan hastalarda ilk sırada diyabetes mellitus, 2. sırada hipertansiyon, 3. sırada ise glomerülonefrit yer almaktadır (14). Diğer nedenler arasında başlıca polikistik böbrek hastalıkları, pyelonefrit, amiloidoz, renal vasküler hastalıklar ve diğer nedenler sayılabilir.

2.1.4. Mortalite

Genel popülasyonla kıyaslandığında diyaliz hastaları 10 ila 20 kat daha fazla ölüm riskine sahiptir (15). ABD'de 2004 yılında 84252 son dönem böbrek yetmezliği hastası kaybedilmiştir. Tüm son dönem böbrek yetmezliği hastalarında düzeltilmiş yıllık ölüm oranı %17 olarak bulunmuştur. Bu oran hemodiyaliz hastalarında %20.7, periton diyalizi hastalarında %22.6 ve renal transplantasyon hastalarında %4.2'dir (16).

Kronik böbrek hastalığının erken evrelerinden itibaren, başlıca kardiyovasküler olaylara bağlı olmak üzere morbidite ve mortalite riskleri artmıştır. Risk artışı GFH 60 ml/dk'nın altına indiğinde başlamakta ve hastalık ilerledikçe belirginleşmektedir (17,18). ABD'de son dönem böbrek yetmezliği hastalarında ölümlerin yaklaşık %50'si kardiyovasküler nedenlere bağlıdır. Kardiyovasküler mortaliteyi sırası ile sepsisemi, malign hastalıklar, pulmoner infeksiyonlar, hiperkalemi ve kaşeksi izlemektedir (19). Türkiye'de de ölümlerin yarısından fazlası kardiyovasküler hastalıklara bağlıdır (%42 kardiyak nedenler %8.7 serebrovasküler olaylar). Bunları infeksiyonlar %10.6 ve maligniteye bağlı ölümler %9.3 izlemektedir (20).

2.1.5. Klinik ve Laboratuvar Bulguları

Kronik böbrek yetmezliğinde tanı ve evreleme açısından klinik ve laboratuvar bulguları büyük önem taşımaktadır. Kronik böbrek yetmezliğinin erken evresinde yalnızca böbreğin fonksiyonel rezervinde azalma vardır. Orta evrede, azotemi oluşmakta ve anemi gibi bazı klinik belirtiler ortaya çıkmaktadır. İleri evrede ise, böbreğin atım, biyosentez ve regülasyon fonksiyonlarının büyük ölçüde bozulması ile klinik belirti ve bulgular ortaya çıkarmaktadır. Son dönemde ise hemen hemen her organla ilgili olan belirti ve bulgular görülmektedir. Kronik böbrek yetmezliğinin klinik özellikleri şu şekilde sıralanabilmektedir (21):

- **Metabolizma üzerine etkileri:** Glikoz intoleransı, hiperlipidemi, hiperparatroidi, büyüme geriliği, hipogonadizm, empotans, libido azalması, infertilite, jinekomasti, galaktore, hiperürisemi, gut ve psödogut, malnütrisyon, hiperprolaktinemi, hipotermi, protein katabolizmasının son ürünü olan nitrojenlerin birikimi.
- **Sıvı, elektrolit ve asit-baz dengesi üzerine etkileri:** Hipovolemi, hipervolemi, hipernatremi, hiponatremi, hipokalsemi, hiperpotasemi, hipopotasemi, hiperfosfatemi, metabolik asidoz, hipermağnezemi.
- **Kemik, fosfat ve kalsiyum anormallikleri:** Uzun süre diyaliz tedavisinin sonucunda; dinamik kemik hastalığı, alüminyuma bağlı osteomalazi ve diyalize bağlı amiloid kemik hastalığı meydana gelir.

- **Hematolojik anormallikler:** Normokrom normositler anemi, eritrosit fragilitesinde artış, mikrositik anemi (alüminyuma bağlı), trombosit fonksiyon bozuklukları, kanama anormallikleri (kanama zamanında uzama, anormal trombosit agregasyonu), hafif trombostopeni, lenfopeni, infeksiyonlara yatkınlık, immün hastalıkların yatışması, kanser, azalmış T hücre fonksiyonu, fagositoz ve kemotaksiste bozulma, aşıyla sağlanan immünitede azalma, tüberkülin deri testi gibi tanısal testlerde bozulma.
- **Mental-nörolojik etkiler:** Uyum ve davranış bozuklukları, organik beyin sendromları, anksiyete bozukluğu, cinsel sorunlar, fotofobi, selektif amnezi, ilaç ve gıda kleptomanisi, depresyon, fasikülasyonlar, polinöropati, kaşıntı, parestezi, nistagmus, miyozis, asimetric pupil.
- **Gastrointestinal etkiler:** Keloit, glossit, stomatit, parotit, özefajit, gastriti, enterit, pankreatit, kolit, hıçkırık, iştahsızlık, bulantı, kusma, gastrointestinal kanama, kabızlık, ishal, karında şişlik, ileus, asit, peptik ülser, gastrointestinal sistemde multiple ülserler.
- **Kardiyovasküler etkiler:** Perikardit, ödem, hipertansiyon, kardiyomiyopati, konjestif kalp yetmezliği, hızlanmış ateroskleroz, aritmi, kapak hastalığı.
- **Pulmoner etkiler:** Plevral sıvı, üremik akciğer, plöritis, pulmoner ödem.
- **Diğer etkiler:** Susuzluk, kilo kaybı, hipotermi ve piyojenik reaksiyonlarda azalma, üremik ağız kokusu, miyopati, yumuşak doku kalsifikasyonu, akkiz renal kistik hastalık, karpal tünel sendromu, noktüri.

2.1.6. Tedavi

Konservatif tedavi; böbrek yetmezliğinde diyaliz ve transplantasyondan önce uygulanan ilk tedavi aşamasıdır (22,23). Konservatif tedaviye semptomları kontrol edebilmek, komplikasyonları azaltabilmek, uzun dönem sekelleri engelleyebilmek ve böbrek yetmezliğinin ilerlemesini yavaşlatmak amacı ile erken dönemde başlanmalıdır (24).

Son dönem böbrek yetmezliği olan hastalarda uygulanan tedavi yöntemleri hemodiyaliz, periton diyalizi ve böbrek transplantasyonu olarak sıralanmaktadır.

2.1.6.1. Diyaliz

Diyaliz, yarı geçirgen bir membran aracılığı ile hastanın kanı ve uygun diyaliz solüsyonu arasında sıvı-solid değişimini temel alan bir tedavi şeklidir. Sıvı ve solid hareketi, genellikle hastanın kanından diyalizata doğrudur ve bu diyalizatın uzaklaştırılması ile hastada mevcut olan sıvı-solid dengesizliği normal değere yaklaştırılır (25).

Diyaliz tedavisinin amacı uygun sıvı ve solid değişimini sağlamaktır. Sıvı ve solid değişiminin difüzyon ve ultrafiltrasyon olmak üzere iki temel prensibi vardır. Difüzyon, membranın iki yanındaki konsantrasyon farkı nedeni ile solidin, konsantrasyonu yüksek olan taraftan düşük olan tarafa hareketidir (26).

Ultrafiltrasyon ise uygulanan basınç nedeni ile membranın bir yanından diğer yanına sıvı transferidir. Sıvı transferine solid transferi de eşlik ettiğinden (konveksiyon), ultrafiltrasyon solid değişimine de katkıda bulunur. Diyaliz kullanılan membrana göre ikiye ayrılır (26);

1. Sentetik membran aracılığıyla olan hemodiyaliz,
2. Periton aracılığıyla olan periton diyalizi.

2.1.6.2. Periton diyalizi

Periton kapillerindeki kan ve diyalizat arasında solidlerin difüzyonu ve hipertonic solüsyonların periton boşluğuna ultrafiltrasyona yol açmaları, peritonun bir diyaliz membranı olarak kullanılmasının esaslarını oluşturmaktadır. Periton diyaliz sisteminde, diyalizatın periton boşluğuna verilmesi ve alınması peritona yerleştirilen kateter yoluyla olmaktadır, bu amaçla en sık Tenckhoff kataterleri kullanılmaktadır (27,28).

Diyalizatın periton boşluğunda beklediği dönemde, kanda yüksek konsantrasyonda bulunan üre gibi azotlu maddeler ve diğer üremik toksinler diffüzyonla diyalizata geçerler.

Ultrafiltrasyon, diyalizat içindeki ozmotik maddelerin yarattığı, kan ve diyalizat arasındaki ozmotik fark sayesinde gerçekleşir. Kan ve diyalizat arasında ozmotik eşitlik sağlanıncaya kadar su kapillerdeki kandan periton boşluğuna geçer (29,30).

2.1.6.3. Hemodiyaliz

Hemodiyaliz; hastadan alınan kanın bir membran aracılığı ve bir makine yardımı ile sıvı ve solid içeriğinin yeniden düzenlenmesidir. Hemodiyaliz işleminin gerçekleşmesi için yeterli kan akımı sağlanmakta (erişkinde genellikle yaklaşık dakikada 200-600 mililitre) ve bir membran ile makine kullanılmaktadır. Suda eriyebilen, plazma proteinlerine bağlı olmayan düşük molekül ağırlıklı maddeler hemodiyaliz ile vücuttan uzaklaştırılır.

Yeterli kan akımının sağlanması için kalıcı veya geçici vasküler giriş yolu sağlanır. Yeterli kan dolaşımı sağlanması ve dış ortamda olan setler ile diyalizerde kanın pıhtılaşmaması için sistem içindeki kan antikoagüle edilir. Diyaliz membranının bir yüzünde hastanın kanı diğer yüzünde ise makine tarafından hazırlanmış diyalizat bulunur. Diyalizin etkinliğini artırmak için diyalizat ve kan akımları ters yönlüdür.

Hemodiyalizde hasta kanı ve diyaliz sıvısı denilen solüsyon yarı geçirgen bir zar tarafından ayrılacak şekilde karşı karşıya gelmektedir. Hemodiyaliz membranı denilen bu zar üzerindeki por denen mikroskobik delikler su, sodyum, potasyum, üre gibi küçük molekülü maddelerin bir taraftan diğer tarafa geçişine engel olmazken, daha büyük molekülü protein gibi maddeler, bakteriler veya kan hücreleri, çapları porlardan daha büyük olduğundan bir taraftan diğer tarafa geçememektedir. Porlardan geçebilen küçük moleküller membranın iki tarafındaki konsantrasyonları eşitlenene kadar yüksek konsantrasyonlu olarak bulundukları taraftan diğer tarafa doğru yer değiştirmektedir. Bu durum hasta kanı, hemodiyaliz membranı ve diyaliz sıvısı yan yana getirildiğinde diyaliz sıvısında bulunmayan üre, kreatinin, fosfor ve daha bir çok üremik toksinin membrandan geçerek diyaliz sıvısına karışacağı, bu sıvının uzaklaştırılması ile de vücuttan atılmış olacağı anlamına gelmektedir.

2.1.6.4. Renal transplantasyon

İlk başarılı böbrek transplantasyonu 1954 yılında Joseph Murray tarafından yapılmıştır (31,32). 1960 yıllarından beri böbrek nakli, böbrek yetmezliği olan birçok hastanın sağlıklı ve uzun bir hayat sürmesini sağlamıştır (33). Bugün böbrek transplantasyonu için hem canlıdan hem de kadavradan organ temini

mümkündür. Bir böbrek naklinin başarısı için etkili faktörler arasında hasta ve verici arasındaki HLA (insan lökosit antijeni) uyumu, ABO kan grupları uygunluğu ve immünsüpresif tedavi önemlidir (34).

Nakledilen doku veya organın durumu alıcı ve verici arasındaki kalıtsal yakınlığa bağlıdır. Verici ile alıcı arasındaki genetik ilişkilere göre dört greft tipi bulunmaktadır. Aynı genetik özelliklere sahip bireyler arasında nakledilen grefte singreft denir. Aynı türün genetik bakımından birbirlerinden farklı bireyleri arasında nakledilen grefte allogreft denir. Farklı türlerin bireyleri arasında nakledilen grefte ksenogreft, bir doku ya da organın aynı bireyde bir yerden başka bir yere nakledilmesinde kullanılan grefte ise otogreft denir (35).

ABO kan grubu testleri tüm alıcı ve vericilere uygulanmaktadır. ABO uyuşmazlığı böbrek transplantasyonu için çok önemli bir engel oluşturur ve vericinin kan grubu ile potansiyel alıcıların kan gruplarının mutlaka uygun olması gerekmektedir. ABO uyumsuzluğu olan transplantların çoğunda hiperakut veya akut rejeksiyon meydana gelmektedir. Rejeksiyonun; A veya B kan grubu antijenleri ile vasküler endotel üzerinde reaksiyona giren antikor nedeniyle meydana geldiği tahmin edilmektedir. Bu nedenle organ nakillerinde ilk ve önemli parametredir (34). Öncelikle aynı kan grubu olanlar tercih edilmektedir.

Yakın akraba vericileri arasında yapılan nakillerde; O genel verici, AB genel alıcı ve her grup kendi içinde verecek şekilde tercih edilmektedir. Kadavra nakillerinde ise O kan grubundan A kan grubuna takılması önerilmez.

Human Leucocyte Antigen (insan lökosit antijeni) tiplemesi geleneksel olarak serolojik yöntemlere dayanmaktadır. Bu yöntemde, alloantisera ve monoklonal antikorlar kullanılarak tersiyer epitolar ve hücre yüzeyindeki HLA glikoproteinlerinin çapraz reaksiyon veren grupları tanımlanmaktadır. Seroloji değerli bir yöntem olsa da yeterli miktarda antiserumun olmaması ve lenfosit izolasyonunda karşılaşılan zorluklar nedeniyle, alelleri birbirinden ayırmada bazen yetersiz kalabilir. Bu nedenle HLA'nın saptanmasında daha güvenilir olan moleküler yöntemler geliştirilmiştir. Moleküler teknikler, alelleri DNA (Deoksiribonükleik asit) dizisi düzeyinde çözümleyebilmektedir (36,37).

Crossmatch; alıcı serumunda vericinin lenfositlerine karşı antikor oluşturup oluşturmadığı gösteren bir test sistemidir (38). Crossmatch testi pozitif olan hastaların verici hücrelerine karşı reaksiyon geliştirdiği düşünüldüğünden transplantasyondan vazgeçilir.

Hastanın daha önceki greft rejeksiyonları gebelik ve kan transfüzyonları nedeniyle transplantasyon sonrasında hasta kanında anti-HLA molekülleri oluşmasına neden olmaktadır. Bu antikorlar incelenmeden ve dikkate alınmadan transplantasyon gerçekleştirilirse hiperakut rejeksiyonlar görülebilmektedir. Bu antikorlar incelenmeden ve dikkate alınmadan transplantasyon gerçekleştirilirse hiperakut rejeksiyonlar görülebilmektedir. Bu antikorlara panel reaktif antikorlar (PRA) denilmektedir (39).

Transplantasyon sonrası rejeksiyon görülmesi, vericiyle alıcı arasındaki antijenik uyumsuzluğun derecesine, alıcının vericiye ait HLA antijenlerine karşı daha önce duyarlı duruma geçmiş olmasına ve alıcının bağışıklık fonksiyonlarının immünsüpresif tedavi ya da mevcut hastalık nedeniyle baskı altında bulunma derecesine göre olmaktadır. Rejeksiyon, hücrel ve humoral mekanizmaların birlikte veya ayrı ayrı yabancı antijenlere yanıt oluşturduğu karmaşık reaksiyonlar dizisidir.

Greft rejeksiyonlarının kontrolü ve immünopatolojik reaksiyonların şiddetini azaltmak için immünsüpresif tedavi uygulanmaktadır. Bu tedavi transplantasyon grubunun deneyimine, tercihi ve yapılan organa göre değişmektedir. İmmünsüpresif tedavinin antijene spesifik ve nonspesifik olmak üzere iki tipi vardır (40). Spesifik immünsüpresyon; enfeksiyon riskini artırmaksızın rejeksiyon riskini azaltır (41). Kullanılan immünsüpresif ajanların çoğu nonspesifiktir. Bu ajanlar, aktifleşen lenfositlerin proliferasyonunu azaltmayı amaçlar. Bu arada tedavi alan hastaların enfeksiyona yakalanma riskini arttırdığından, hayati tehlikeye sebep olabilecek komplikasyonları da ortaya çıkarabilmektedir (40,42).

2.2. Renal Transplantasyonda Risk Faktörleri

Renal transplantasyonda; operasyon öncesi, operasyon sonrası ve sağ kalım süresince farklı risk faktörleri ile karşılaşilmektedir.

Nakil için mutlak kontrendikasyonlar arasında aktif enfeksiyon, aktif malignite, alkol veya uyuşturucu madde kötüye kullanımı, akut geriye dönebilir böbrek yetmezliği, tedaviye uyumsuzluk, yaşam beklentisinin kısa olması ve saldırgan bir rekürren hastalık varlığı yer almaktadır (43).

Alicının yaşı kesin bir kontrendikasyon değildir. Son yıllarda yaşlı hastalara yapılan nakiller giderek artmaktadır. Cho ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmaya göre; ABO uyumsuzlukları, Sitomegalovirüs (CMV) ve Hepatit B virüsü (HBV) enfeksiyonları, gecikmeli greft yetmezliği ve HLA uyumsuzlukları geriatrik renal transplantasyonlu hastalar için ölümle sonuçlanan risk faktörleridir (44). Altmış beş yaş üzerindeki vericilere ait transplant böbrekler ile alınan sonuçlar kısa dönemde genç organlardan elde edilen sonuçlarla benzerlik göstermektedir. Ancak, uzun dönem greft sağkalım oranı daha azdır (45). Buna ek olarak, “yaşlı” böbreği etkileyen en önemli fizyolojik risk faktörü uzun soğuk iskemi zamanıdır (46).

Renal transplantasyon öncesi var olan veya nakilden sonra yeni gelişen diyabetes mellitus önemli bir risk faktörüdür. Diyabetes mellitus ile enfeksiyon sıklığı artmakta, greft fonksiyonu bozulmakta, nakil hastalarının en önemli mortalite sebebi olan kardiyovasküler hastalık sıklığı artmaktadır (47). Post transplant dönemde gelişen diyabetin değiştirilemeyen risk faktörlerine ek olarak (yaş, aile hikayesi) Hepatit C ve obezite gibi önlenemez risk faktörleri de önem kazanmaktadır (48).

Proteinürinin, hem kronik böbrek hasarının ilerlemesinde hem de kardiyovasküler morbidite ve mortalite açısından bir risk faktörü olduğu bilinmektedir. Bu nedenle, proteinüri miktarı tüm canlı verici adaylarında değerlendirilmelidir (49). Dislipidemide verici adayları diğer metabolik risk faktörleriyle birlikte değerlendirilmelidir. Tek başına verici olmayı engellemeyen bir durumdur.

Transplantasyondan sonra sıklıkla kullanılan proton pompa inhibitörleri (PPI) intestinal magnezyum emilimini azaltır ve özellikle diüretik kullanımı da eklendiğinde ciddi hipomagnezemilere yol açabilir. Posttransplant dönemde görülen hipomagnezemi transplantasyon sonrası gelişen diyabetes mellitus için de bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir (50).

İmmün tehdit nakilden önce başlar ve beyin ölümü, soğuk iskemi, iskemi-reperfüzyon hasarı immün yanıtı tetikler. Uzun, soğuk iskemi zamanı kolaylıkla bu suboptimal greflerde transplantasyon sonrası renal işlevselliğin ertelenmesine yol açar. Bu da kalıcı normal greft işlevi için negatif bir prognostik indekstir. Yaşlı, hipertansif, veya diyabetik donör böbreği, rejeksiyona daha yatkındır.

HLA antijenlerindeki uyumsuzluk ne kadar fazla ise rejeksiyon riski o kadar fazladır. Nakil öncesi anti-HLA antikorlarının varlığı da erken dönemde antikor aracılı rejeksiyon için bir risk faktörüdür. HLA uyumu, özellikle transplantasyondan sonra rejeksiyon hızına etki eden HLA antijenleri üzerinde odaklanmalıdır. HLA-A, HLA-B ve HLA-DR fenotipleri tüm alıcılarda ve vericilerde kontrol edilmelidir. Kadavra vericilerine ait böbrekler HLA gen lokusunda en az sayıda uyumsuzluğu olan alıcıya transplant edilmelidir. Aynı koşullar canlı verici transplantasyonu için de geçerlidir, ama kadavra böbrek transplantasyonuna göre HLA uyumunun greft sonucuna etkisi daha azdır, çünkü canlı verici transplantasyonunda, greft rejeksiyonuna ilişkin soğuk iskemi zamanı gibi risk faktörleri minimuma indirilebilir (51).

Eşlik eden hastalıklar; özellikle kardiyovasküler hastalıklar, nakil hastalarında sağkalım oranlarını ciddi şekilde etkilemektedir (52,53). Kardiyak hastalıklar nedeniyle görülen ölümler, renal transplant alıcılarının büyük bir kısmında görülmektedir. Bu sebeple potansiyel alıcılar titizlikle değerlendirilmelidir (54). Özellikle, teknik problemlere bağlı erken greft yetersizliğini azaltmak ve transplantasyon sonrası dönemde hasta sağkalımını iyileştirmek için transplant adaylarına ayrı bir kardiyovasküler değerlendirme yapılmalıdır (55). Kardiyovasküler hastalıkların sık görülüşü sürpriz değildir, çünkü son döneme gelen böbrek yetmezlikli hasta zaten çoğu kez kardiyovasküler risklere sahiptir. Avrupa'da transplantasyon yapılan hastalardaki ölümlerin

%36'sından kardiyovasküler hastalıklar, %22'sinden ise infeksiyonlar sorumludur (54).

Hipertansiyon, kronik böbrek yetmezliği hastalarında kardiyovasküler hastalık açısından tek başına güçlü bir risk faktörüdür. Sodyum retansiyonu ve renin-anjiotensin-aldosteron sistem (RAAS) aktivasyonunun kronik böbrek yetmezliği hastalarında artmış kan basıncından sorumlu mekanizma olduğu kabul edilmektedir (56). Hipertansiyon, kronik böbrek yetmezliği hastalarında sol ventriküler hipertrofiyi (LVH) uyatarak dokunun oksijen ihtiyacını arttırırken koroner perfüzyonun bozulmasına neden olur (57). Bu nedenle diyaliz hastalarında sol ventriküler hipertrofi de hipertansiyon gibi kardiyak mortalite için bağımsız bir risk faktörüdür.

2.3. Renal Transplantasyonda Kardiyovasküler Risk Faktörleri

Kardiyovasküler hastalıklar, böbrek nakli sonrası hastalar da dahil olmak üzere kronik böbrek hastalığı olan bireylerde görülen en sık ölüm nedenidir (58,59). Böbrek nakli alıcıları, bu nedenle kardiyovasküler komplikasyon riskleri açısından değerlendirilmektedir. Bununla birlikte, alıcıların yaşı arttıkça ve organ bağışı için bekleme süresi uzadıkça, bu değerlendirme giderek külfetli ve öngörülemez bir hal almaktadır (59). Türk Nefroloji Derneği'nin 2009 yılında yayınlamış olduğu verilere göre de hemodiyaliz hastalarında görülen en sık ölüm nedeni kardiyovasküler hastalıklar (%52.1) olarak raporlanmıştır (60). Hafif derecede böbrek yetmezliği dahi tüm nedenlere bağlı ölüm, kardiyovasküler ölüm ve ölümcül olmayan kardiyovasküler olay insidansını diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak arttırmaktadır (61).

Yaşları 50-75 arasında değişen toplam 3553 kişinin katıldığı, kronik böbrek yetmezliği hastalığı ile kardiyovasküler hastalık mortalitesi arasındaki ilişkinin incelendiği Hoorn çalışması sonucunda: GFR'deki her 5 mL/dakika/ 1.7 m² azalmanın tüm nedenlere ve kardiyovasküler hastalıklara bağlı mortalite riskinin 1.15-1.26 kat artışına neden olduğu tespit edilmiştir (62).

Birçok epidemiyolojik çalışmada, hafif–orta derecede azalmış böbrek işlevi ile tüm nedenlere bağlı ölüm ve kardiyovasküler ölüm riskinde artış arasında bağımsız bir ilişki bulunmuştur. Ancak böbrek yetmezliği ile kardiyovasküler

olaylar arasındaki ilişkinin diğer risk faktörlerinden bağımsız olmadığını öne süren çalışmalar da vardır. Örneğin, Framingham kalp çalışmasında hafif böbrek yetmezliği (serum kreatinini erkeklerde 1.4–3.0 mg/dL, kadınlarda 1.5–3.0 mg/dL) erkeklerde tüm nedenlere bağlı mortaliteyi anlamlı olarak arttırmış, ancak kadınlarda ölüm ile böbrek yetmezliği arasında diğer risk faktörlerinden bağımsız bir ilişki saptanamamıştır (63).

Diyaliz hastalarının ardışık olarak 8 koroner anjiyografi ile incelendiği bir çalışmada olguların %60'tan fazlasında en az bir major koroner arterde %75'ten fazla daralmaya yol açan anlamlı koroner arter hastalığı bulunmuş ve ortalama aterosklerotik lezyon sayısının hasta başına 3.3 olduğu görülmüştür (64).

Kalp yetersizliğini, iskemik kalp hastalığı, ani ölüm ve diğerleri izlemektedir. Kardiyovasküler mortalitede artış, böbrek fonksiyonlarının orta derecede azaldığı dönemlerde başlar ve böbrek fonksiyonları azaldıkça risk artar. Böbrek hastalarında kardiyovasküler risk artışı sadece GFR değerinin azaldığı evrelerde değil, sadece proteinüri varlığında dahi artmıştır (65). Kronik böbrek hastalığında evre arttıkça kardiyovasküler risk artmaktadır (Tablo 2.3).

Tablo 2.3. Kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda böbrek yetmezliğinin evrelerine göre kardiyovasküler risk artışı

Evre	Kardiyovasküler Risk (OR)
1	Proteinüri miktarına bağlı
2	1.5
3	3 - 4
4	4 - 10
5	10 - 100

OR: odds oranı

Kardiyovasküler açıdan yüksek riskli hastalarda (50 yaşın üzerinde, ailesinde veya hastanın kendisinde kardiyovasküler hastalık öyküsü varsa, diyabetik ise, uzun yıllardan beri diyaliz tedavisi görüyorsa ve çok sayıda Framingham risk faktörü varsa) değerlendirmede dobutamin stres ekokardiyografi veya myokard perfüzyon sintigrafisi yer almalıdır. Bazı merkezlerde efor testi de

eklenir. Bunların birisinde bir sorun saptanırsa koroner anjiyografi yapılır. Koroner by-pass cerrahisi, anjioplasti ve stent gibi revaskülarizasyon tedavilerine rağmen anjinal semptomları devam eden hastalarda nakil uygun değildir. Revaskülarizasyon başarılı ise hastalar nakil olabilir. Myokard enfarktüsü geçiren hastalarda nakil için 3-6 ay beklenmesi önerilmektedir (43).

Kronik böbrek yetmezliğinde kardiyovasküler morbidite ve mortalitedeki artışı sadece geleneksel kardiyovasküler risk faktörleriyle (yaş, hipertansiyon, diyabetes mellitus, hiperlipidemi ve sigara gibi) açıklamak mümkün değildir. Azalmış böbrek fonksiyonları, ilerlemiş vasküler hasara yol açmasının yanı sıra oksidatif stres, kronik enflamasyon, malnutrisyon, kalsiyum-fosfat dengesinde bozulmalar, iyi tedavi edilmemiş anemi ve genetik faktörler patogeneze katkıda bulunmaktadır.

Son dönem böbrek yetmezliğinde yüksek kardiyovasküler morbidite ve mortaliteye en çok katkıda bulunan faktörlerin büyük damarlarda meydana gelen hasarlanma olduğu belirlenmiştir. Makrovasküler hastalık kronik üremi ile artan hemodinamik yük ve humoral bozukluklara yanıt olarak oluşan oklüziv olmayan arteriyel remodelingi içerir. Sistolik kan basıncında ve nabız basıncında yükselmeyle sol ventrikül ard yükü artar ve kardiyak hipertrofiye neden olur. Ayrıca diyastolik kan basıncının düşmesi koroner arter perfüzyon basıncında düşüşe sebep olur.

Böbrek yetmezliğinin daha erken döneminde dahi kardiyovasküler olay insidansındaki artma mikrovasküler düzeydeki hasarlanmanın da bu hastalarda patogeneze önemli rol oynadığını düşündürmektedir. Üremik durum ile ortaya çıkan dislipidemi, protrombotik faktörler, hiperhomosisteinemi, anemi, artmış oksidatif stres, hipoalbuminemi ve anormal kalsiyum, fosfor metabolizması gibi özgül durumlardan oluşur. Dolaşımda yüksek düzeyde bulunan iyonize kalsiyumun çökmesi, mikroinflamasyon, artmış oksidatif stres ve kalsifikasyon inhibitörlerinin eksikliği kalsifikasyon riskinde artışa neden olmaktadır (66). Hiperfosfatemi ve artmış kalsiyum-fosfor ürünleri diyaliz hastalarında mortaliteyi belirleyen bağımsız risk faktörleridir (67). Hiperparatiroidi ve bozulmuş D vitamini metabolizmasının, üreminin en önemli komplikasyonlarından biri olduğu

bilinmektedir. Bunun sonucunda LVH, sol ventrikül fibrozisi, ateroskleroz, myokard iskemisi, vasküler ve kardiyak kalsifikasyon gözlenir (68).

Homosistein, metionin metabolizmasının bir son ürünüdür ve sülfidril grubu içerir. Homosistein, artmış iskemik kalp hastalığı riski ile ilişkili aterojenik bir aminoasittir (69). Homosisteinin yüksek plazma seviyelerinden vasküler yatak olumsuz etkilenmektedir. Venöz ve arteriyel hastalıkların gelişmesinde, hafif düzeyde artmış homosisteinin bağımsız bir risk faktörü olduğuna dair epidemiyolojik kanıtlar vardır (70). Homosistein endotelyum için toksiktir. Vasküler düz kas proliferasyonunu artırır. Trombositlerin agregasyonunda ve koagülasyon kaskadının uyarılmasında ve LDL (düşük yoğunluklu lipoprotein) oksidasyonunun artısında rol oynar. Bu nedenlerle hiperhomosisteinemi ateroskleroz ilerlemesinde risk faktörüdür (71). Kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda homosistein düzeylerinin sağlıklı insanlara göre 2-4 kat yükseldiği gösterilmiştir (72). Üremik hastalardaki homosistein düzeyinde 1 µmol/litrelik artış, vasküler hastalık gelişme riskini %1 arttırmaktadır (73).

C-Reaktif protein (CRP), bir akut faz reaktanı olup inflamasyonun en önemli belirtecidir. Kronik böbrek yetmezliğinde aterom gelişmesinde önemli rol oynadığı anlaşılmıştır. Zimmerman ve arkadaşlarının 280 stabil diyaliz hastası ile yapmış oldukları çalışmada, yüksek CRP seviyelerine sahip hemodiyaliz hastalarının, beş kat daha fazla kardiyovasküler ölüm riskine sahip olduğu bulunmuştur (74). Serum CRP düzeylerinin artmış serum konsantrasyonları, böbrek nakil hastalarında da artmış kardiyak mortalite ile ilişkilidir (69).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hasta Seçimi ve Veri Toplanması

Bu çalışmaya Akdeniz Üniversitesi Hastanesi'nde Ocak 2016 - Ekim 2018 tarihleri arasında, renal transplantasyon öncesi koroner anjiyografi yapılan hastaların kardiyovasküler risk profilinin belirlenmesi ve koroner arter hastalığının ciddiyeti ile ilişkisinin belirlenmesi amacıyla 111 hastanın verisi dahil edilmiştir.

Hastaların verileri Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Hasta Veri Sistemi (MIA-MED) üzerinden retrospektif olarak incelendi. Yaş, cinsiyet, klasik risk faktörleri [diyabetes mellitus (DM), hipertansiyon (HT), sigara, serebrovasküler (SVO) veya periferik arter hastalığı (PAH) öyküsü], böbrek hastalığı etyolojisi, diyaliz süresi, laboratuvar parametreleri ve varsa yapılan noninvaziv test sonuçları verileri kaydedildi.

Hastalığın yaygınlığını değerlendirmek için Gensini skarlama sistemi kullanıldı. Bu skarlama sistemine göre anjiyografik darlık derecesi; %0-25 arası için 1 puan, %25-50 arası için 2 puan, %50-75 arası için 4 puan, %75-90 arası için 8 puan, %90-99 arası için 16 puan %100 tam tıkalı lezyon için 32 puan verilmesi amaçlandı. Daha sonra her bir ana koroner arter ve her bir segment için tanımlanmış olan katsayı ile çarpıldı, elde edilen değer ile hasta verilerinin korelasyonu değerlendirildi.

Çalışma için Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan "çalışmanın yapılmasında bilimsel ve etik açıdan sakınca olmadığı" onayı alındı (Tarih: 21/11/2018 Karar No:803) (Ek-1).

3.2. İstatistiksel Yöntem

Verilerin istatistiksel analizleri SPSS 20.0 (IBM Electronics, ABD) programı ile yapılmıştır. Tanımlayıcı analizler yüzde ve frekans olarak verildi. Yüzde ve frekansların karşılaştırılmasında Ki-Kare analizi, normal dağılıma uyan ortalamaların karşılaştırılmasında bağımsız gruplarda T testi ve varyans analizi, normal dağılıma uymayan ortalamaların karşılaştırılmasında ise Mann-Whitney U

testi uygulandı. Sürekli değişkenler arası korelasyonlar Pearson ve Spearman korelasyon testleri uygulanarak incelendi. Analizlerde $P < 0,05$ değerinin altındaki p değerleri anlamlı olarak kabul edildi. P değerinin çok küçük olduğu durumlar $p < 0,001$ olarak belirtildi.



4. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen araştırma grubunun tanımlayıcı özellikleri Tablo 4.1’de verilmiştir.

Tablo 4.1. Araştırma grubunun tanımlayıcı özellikleri

Özellik	Sayı (n)	Yüzde (%)
Cinsiyet		
Erkek	84	75,7
Kadın	27	24,3
Etyoloji		
Tip 2 DM	52	46,8
Hipertansiyon	15	13,5
Diğer	44	39,6
Tip 2 Diyabetes Mellitus		
Var	52	46,8
Yok	59	53,2
Hipertansiyon		
Var	95	85,6
Yok	16	14,4
Hiperlipidemi		
Var	67	60,4
Yok	44	39,6
SVO/PAH		
Var	25	22,5
Yok	86	77,5
Göğüs Ağrısı		
Var	13	11,7
Yok	98	88,3
Nefes Darlığı		
Var	33	29,7
Yok	78	70,3
Noninvaziv Girişim		
Var	22	19,8
Yok	89	80,2
Koroner Arter Hastalığı (KAH)		
Var	53	47,7
Yok	58	52,3
Toplam	111	100,0

Çalışmaya dahil edilen hastaların %75,7'sini erkek, %23,7'sini kadın hastalar oluşturmaktadır. Hastaların %85,6'sında hipertansiyon, %22,5'inde SVO/PAH, %47,7'sinde koroner arter hastalığı öyküsü vardır (Tablo 4.1).

Araştırma grubuna uygulanan noninvaziv testlerin dağılımı Tablo 4.2'de verilmiştir. Buna göre toplam 22 hastaya noninvaziv test uygulanmıştır ve bunların %50'sine EFOR, %18,2'sine EKO (Ekokardiyografi), %31,8'ine miyokard perfüzyon sintigrafisi (MIBI) testi uygulanmıştır.

Tablo 4.2. Araştırma grubunda uygulanan noninvaziv testlerin dağılımı

Özellik	Sayı (n)	Yüzde (%)
Noninvaziv Test		
EFOR	11	50,0
EKO	4	18,2
MIBI	7	31,8
Toplam	22	100,0

Araştırma grubunun yaş ve bazı ölçümlere ait değerlerinin listesi Tablo 4.3'te verilmiştir. Buna göre, araştırma grubundaki katılımcıların yaş ortalaması $49,48 \pm 9,41$ olarak belirlenmiştir.

Tablo 4.3. Araştırma grubunda yaş ve bazı ölçümlerin ortalama değerleri

Özellik	Sayı (n)	Ortalama±Standart Sapma (SD)	Minimum-Maksimum Değerler
Yaş	111	$49,48 \pm 9,41$	27,00-70,00
DM Süre	60	$195,10 \pm 87,44$	12,00-360,00
HT süre	93	$95,55 \pm 61,85$	12,00-360,00
KBH Süre	111	$83,67 \pm 72,01$	1,00-360,00
Hemodiyaliz Süresi	67	$46,89 \pm 48,10$	1,00-221,00
Trigliserit	111	$219,41 \pm 124,44$	59,00-687,00
HDL	111	$41,32 \pm 13,21$	19,80-86,30
LDL	111	$118,60 \pm 38,21$	34,00-248,00
D Vitamini	111	$14,48 \pm 12,50$	3,00-120,80
Ferritin	111	$469,44 \pm 427,68$	8,70-2142,20
Parathormon	111	$412,60 \pm 317,23$	10,00-1640,90
Transferrin satürasyonu	111	$24,39 \pm 27,21$	1,00-239,00
CRP	111	$1,03 \pm 1,60$	0,00-11,15
Sedimentasyon	111	$32,57 \pm 20,05$	2,00-106,00
Gensini Skoru	53	$42,98 \pm 24,41$	8,00-112,00

Hastaların DM süresi ortalaması $195,10 \pm 87,44$ ay iken, HT süresi ortalaması $95,55 \pm 61,85$ ay olarak saptanmıştır. Hastaların kronik böbrek hastalığı (KBH) süresi ise ortalama $83,67 \pm 72,01$ ay olarak hesaplanmıştır (Tablo 4.3). Hastaların hemodiyalize girme süresi ortalaması $46,89 \pm 48,10$ ay olarak bulunmuştur. 53 hasta için hesaplanan Gensini skoru ise ortalama $42,98 \pm 24,41$ (8,00-112,00) olarak bulunmuştur.

Araştırmaya dahil edilen hastaların cinsiyete göre koroner arter hastalığı olma sıklığı karşılaştırılmıştır. Buna göre, kadınların %40,7'sinde erkeklerin ise %50'sinde koroner arter hastalığı saptanmış, ancak iki grup arası hastalık durumu istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklı bulunmamıştır (Tablo 4.4).

Tablo 4.4. Cinsiyete göre koroner arter hastalığı olma sıklığının karşılaştırılması

Değişken	Koroner Arter Hastalığı					
	Var		Yok		Toplam*	
	Sayı (n)	Yüzde (%)	Sayı (n)	Yüzde (%)	Sayı (n)	Yüzde (%)
Erkek	42	50,0	42	50,0	84	75,6
Kadın	11	40,7	16	59,3	27	24,4
Toplam	58	52,3	53	47,7	111	100,0

Ki-kare= 0,702; p= 0,402

*: Sütun yüzdesi alınmıştır

Araştırmaya dahil edilen hastaların etyolojiye göre koroner arter hastalığı olma sıklığı karşılaştırılmıştır. Diyabet hastalarının %46,2'sinde, hipertansiyon hastalarının %46,7'sinde ve diğer hastalıklara sahip hastaların %52,3'ünde koroner arter hastalığı olduğu görülmüştür. Ancak gruplar arası koroner arter hastalığı durumu kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olmadığı görülmüştür (Tablo 4.5).

Tablo 4.5. Etiyolojiye göre koroner arter hastalığı olma sıklığının karşılaştırılması

Değişken	Koroner Arter Hastalığı					
Etiyoloji	Var		Yok		Toplam*	
	Sayı (n)	Yüzde (%)	Sayı (n)	Sayı (n)	Yüzde (%)	Sayı (n)
Diyabet	24	46,2	28	53,8	52	46,8
Hipertansiyon	7	46,7	8	53,3	15	13,5
Diğer	23	52,3	21	47,7	44	39,6
Toplam	58	52,3	53	47,7	111	100,0

Ki-kare= 0,241; p= 0,887

*: Sütun yüzdesi alınmıştır

Araştırmaya dahil olan hastaların Tip 2 diyabetes mellitus durumuna göre, koroner arter hastalığı verileri kıyaslanmıştır. Buna göre Tip 2 DM öyküsü olan hastaların %50'sinde, Tip 2 DM öyküsü olmayan hastaların %45,1'inde koroner arter hastalığı mevcuttur. Ancak gruplar arası kıyaslama yapıldığında verilerin istatistiksel olarak anlamlı farklılıkta olmadığı görülmüştür (Tablo 4.6).

Tablo 4.6. Tip 2 DM olma durumuna göre koroner arter hastalığı olma sıklığının karşılaştırılması

Değişken	Koroner Arter Hastalığı					
Tip 2 DM	Var		Yok		Toplam*	
	Sayı (n)	Yüzde (%)	Sayı (n)	Sayı (n)	Yüzde (%)	Sayı (n)
Var	30	50,0	30	50,0	60	54,0
Yok	23	45,1	28	54,9	51	46,0
Toplam	58	52,3	53	47,7	111	100,0

Ki-kare= 0,266; p= 0,606

*: Sütun yüzdesi alınmıştır

Araştırmaya dahil olan hastaların hipertansiyonu olması ve olmamasına göre koroner arter hastalığı olma durumları incelenmiştir. Buna göre, hipertansiyonu olan hastaların %62,5'inde, hipertansiyonu olmayan hastaların %50,5'inde koroner arter hastalığı saptanmış ancak grupların istatistiksel olarak anlamlı farklılıkta olmadığı saptanmıştır (Tablo 4.7).

Tablo 4.7. Hipertansiyon olma durumuna göre koroner arter hastalığı olma sıklığının karşılaştırılması

Değişken	Koroner Arter Hastalığı					
Hipertansiyon	Var		Yok		Toplam*	
	Sayı (n)	Yüzde (%)	Sayı (n)	Sayı (n)	Yüzde (%)	Sayı (n)
Var	10	62,5	6	37,5	16	14,4
Yok	48	50,5	47	49,5	95	85,6
Toplam	58	52,3	53	47,7	111	100,0

Ki-kare= 0,787; p= 0,375

*: Sütun yüzdesi alınmıştır

Araştırmaya dahil olan hastaların hiperlipidemi olması ve olmamasına göre koroner arter hastalığı olma durumları incelenmiştir. Buna göre, hiperlipidemisi olan hastaların %50,7'sinde, hiperlipidemisi olmayan hastaların %43,2'sinde koroner arter hastalığı saptanmış ancak grupların istatistiksel olarak anlamlı farklılıkta olmadığı saptanmıştır (Tablo 4.8).

Tablo 4.8. Hiperlipidemi olma durumuna göre koroner arter hastalığı olma sıklığının karşılaştırılması

Değişken	Koroner Arter Hastalığı					
Hiperlipidemi	Var		Yok		Toplam*	
	Sayı (n)	Yüzde (%)	Sayı (n)	Sayı (n)	Yüzde (%)	Sayı (n)
Var	34	50,7	33	49,3	67	60,3
Yok	19	43,2	25	56,8	44	39,7
Toplam	58	52,3	53	47,7	111	100,0

Ki-kare= 0,609; p= 0,435

*: Sütun yüzdesi alınmıştır

Araştırmaya dahil olan hastaların SVO/PAH olması ve olmamasına göre koroner arter hastalığı olma durumları incelenmiştir. Buna göre, SVO/PAH olanların (%88,0) koroner arter hastalığı olma sıklığının SVO/PAH

olmayanlardan (%36,0) istatistiksel olarak anlamlı oranda daha yüksek olduğu belirlenmiştir (Tablo 4.9).

Tablo 4.9. SVO/PAH olma durumuna göre koroner arter hastalığı olma sıklığının karşılaştırılması

Değişken	Koroner Arter Hastalığı					
	Var		Yok		Toplam*	
	Sayı (n)	Yüzde (%)	Sayı (n)	Sayı (n)	Yüzde (%)	Sayı (n)
Var	22	88,0	3	12,0	25	22,5
Yok	31	36,0	55	64,0	86	77,5
Toplam	58	52,3	53	47,7	111	100,0

Ki-kare= 20,955; $p < 0,001$

*: Sütun yüzdesi alınmıştır

Araştırmaya dahil olan hastaların göğüs ağrısı olması ve olmamasına göre koroner arter hastalığı olma durumları incelenmiştir. Göğüs ağrısı olanların koroner arter hastalığı olma sıklığının (%84,6) göğüs ağrısı olmayanlardan (%42,9) istatistiksel olarak anlamlı oranda daha yüksek olduğu belirlenmiştir (Tablo 4.10).

Tablo 4.10. Göğüs ağrısı olma durumuna göre koroner arter hastalığı olma sıklığının karşılaştırılması

Değişken	Koroner Arter Hastalığı					
	Var		Yok		Toplam*	
	Sayı (n)	Yüzde (%)	Sayı (n)	Sayı (n)	Yüzde (%)	Sayı (n)
Göğüs Ağrısı						
Var	11	84,6	2	15,4	13	11,7
Yok	42	42,9	56	57,1	98	88,3
Toplam	58	52,3	53	47,7	111	100,0

Ki-kare= 8,022; $p = 0,005$

*: Sütun yüzdesi alınmıştır

Araştırmaya dahil olan hastaların nefes darlığı olması ve olmamasına göre koroner arter hastalığı olma durumları incelenmiştir. Buna göre, nefes darlığı olan hastaların %50,7'sinde, nefes darlığı olmayan hastaların %43,2'sinde koroner arter hastalığı saptanmış ancak grupların istatistiksel olarak anlamlı farklılıkta olmadığı saptanmıştır (Tablo 4.11).

Tablo 4.11. Nefes darlığı olma durumuna göre koroner arter hastalığı olma sıklığının karşılaştırılması

Değişken	Koroner Arter Hastalığı					
	Var		Yok		Toplam*	
	Sayı (n)	Yüzde (%)	Sayı (n)	Sayı (n)	Yüzde (%)	Sayı (n)
Var	20	60,6	13	39,4	78	70,2
Yok	33	42,3	45	57,7	33	29,8
Toplam	58	52,3	53	47,7	111	100,0

Ki-kare= 3,112; p= 0,078

*: Sütun yüzdesi alınmıştır

Gensini skoru ile değişkenler arasındaki ilişkiyi görebilmek adına verilere korelasyon analizi uygulanmıştır. Buna göre, Gensini skoru ile Parathormon ($r=0,343$; $p=0,012$), hipertansiyon süresi ($r=0,371$; $p=0,011$), kronik böbrek hastalığı süresi ($r=0,283$; $p=0,040$) ve HDL ($r=0,273$; $p=0,048$) değişkenleri arasında istatistiksel olarak anlamlı zayıf ve pozitif yönde bir korelasyon olduğu saptanmıştır.

Gensini skoru ile diyabetes mellitus süresi ($r=-0,148$; $p=0,435$), hemodiyaliz süresi ($r=0,308$; $p=0,076$), CRP ($r=0,091$; $p=0,517$), sedimentasyon düzeyi ($r=0,163$; $p=0,244$), TG düzeyi ($r=0,259$; $p=0,061$), LDL düzeyi ($r=0,008$; $p=0,952$), D vitamini düzeyi ($r=-0,238$; $p=0,086$), ferritin düzeyi ($r=-0,016$; $p=0,909$), transferrin saturasyonu ($r=-0,164$; $p=0,239$) ve yaş ($r=0,0696$; $p=0,624$) değişkenleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon görülmemiştir.

Verilere uygulanan Mann Whitney U testi analiz sonuçlarında erkek ve kadın katılımcıların Gensini skoru ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olmadığı saptanmıştır (Tablo 4.12).

Tablo 4.12. Cinsiyete göre Gensini skoru ortalamasının karşılaştırılması

Özellik	KAH	Sayı (n)	Ortalama±SD	p
Cinsiyet	Erkek	42	42,07±22,95	0,742
	Kadın	11	46,45±30,38	

Mann Whitney U analizi sonuçlarına göre diyabet, hipertansiyon, hiperlipidemi, SVO/PAH, göğüs ağrısı ve nefes darlığı semptomları olduğunu ifade eden katılımcılarla olmadığını ifade eden katılımcılar arasında Gensini skoru ortalamalarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık belirlenmemiştir (Tablo 4.13).

Tablo 4.13. Diyabet, hipertansiyon, hiperlipidemi, SVO/PAH, göğüs ağrısı ve nefes darlığı durumuna göre Gensini skoru ortalamasının karşılaştırılması

Özellik	KAH	Sayı (n)	Ortalama±SD	p
DM	Var	30	39,56±21,80	0,328
	Yok	23	47,43±27,30	
HT	Var	47	42,53±22,37	0,736
	Yok	7	46,50±39,71	
HD	Var	34	42,55±24,72	0,846
	Yok	19	43,73±24,51	
SVO/PAH	Var	22	45,68±26,80	0,558
	Yok	31	41,06±22,83	
Göğüs Ağrısı	Var	11	50,63±23,13	0,117
	Yok	42	41,04±24,64	
Nefes Darlığı	Var	20	45,40±21,36	0,378
	Yok	33	41,51±26,30	

Araştırma verilerine uygulanan bağımsız gruplarda T testi analizi sonucunda koroner arter hastalığı olanların yaş ortalamasının, olmayanlardan istatistiksel olarak anlamlı oranda daha yüksek olduğu saptanmıştır. HDL değerinin ise KAH olmayanlardan istatistiksel olarak anlamlı oranda daha düşük olduğu belirlenmiştir. KAH olan ve olmayan katılımcıların diyabetes mellitus süresi süre, hipertansiyon süresi, kronik böbrek hastalığı süresi, Trigliserit, LDL, D vitamini, Ferritin, Transferrin saturasyonu değerlerinde ise istatistiksel olarak anlamlı fark belirlenememiştir (Tablo 4.14).

Tablo 4.14. Koroner arter hastalığı olma durumuna göre yaş, DM süre, süre, KBH süre, TG, HDL, LDL, D vit, Ferritin, Transferrin saturasyonu ortalamalarının karşılaştırılması

Özellik	KAH	Sayı	Ortalama±SD	t	p
Yaş	Var	53	53,37±7,05	-4,580	p<0,001
	Yok	58	45,93±9,94		
HT Süre	Var	46	108,06±73,36	-1,949	0,055
	Yok	47	83,31±45,57		
KBH Süre	Var	53	93,28±78,09	-1,349	0,180
	Yok	58	74,89±65,42		
Trigliserit	Var	53	230,12±117,21	-0,866	0,389
	Yok	58	209,62±130,94		
HDL	Var	53	37,95±10,72	2,673	0,009
	Yok	58	44,40±14,55		
LDL	Var	53	37,95±10,72	-1,541	0,126
	Yok	58	113,29±37,22		
D Vitamini	Var	53	12,96±7,07	1,231	0,221
	Yok	58	15,88±15,88		
Ferritin	Var	53	459,75±348,95	0,227	0,821
	Yok	58	478,29±491,66		
Transferin Sat.	Var	53	24,96±22,91	0,208	0,835
	Yok	58	23,87±30,82		

Mann Whitney U analizi sonuçlarına göre KAH olanların DM süresinin KAH olmayan katılımcılardan istatistiksel olarak anlamlı oranda daha düşük olduğu, CRP ortalamasının ise istatistiksel olarak anlamlı oranda daha yüksek olduğu saptanmıştır. KAH olan ve olmayanlarda hemodiyaliz süresi, sedim, parathormon değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmemiştir (Tablo 4.15).

Tablo 4.15. Koroner arter hastalığı olma durumuna göre DM süre, HD süre, CRP, sedim, PTH ortalamalarının karşılaştırılması

Özellik	KAH	Sayı	Ortalama±SD	p
DM süre	Var	30	166,60±88,62	0,008
	Yok	30	223,60±77,60	
HD süre	Var	34	108,06±73,36	0,288
	Yok	33	83,31±45,57	
CRP	Var	53	1,26±1,91	0,005
	Yok	58	0,82±1,24	
Sedim	Var	53	32,98±18,35	0,675
	Yok	58	32,20±21,65	
Parathormon	Var	53	400,10±294,44	0,887
	Yok	58	424,03±338,88	

5. TARTIŞMA

Kronik böbrek yetmezliği, mevcut nefron sayısının ve fonksiyonlarının azalması ile sonuçlanan ve sıklıkla son dönem böbrek yetmezliğine götüren pek çok etyolojik sebebi olan, patofizyolojik bir süreçtir. Son dönem böbrek yetmezliği ise; böbrek fonksiyonlarının geri dönüşsüz kaybı ile karakterize ve hayatı tehdit eden üremiden korunmak için hastaya devamlı olarak diyaliz ve transplantasyon gibi renal replasman tedavilerinin uygulandığı klinik bir tablodur.

Böbrek transplantasyonu; 1954 yılından itibaren immüsupresif tedavi, enfeksiyonların kontrolü ve cerrahi teknikte sağlanan gelişmeler sayesinde son dönem böbrek hastalığı tanısıyla takip edilen hastalar için önemli bir tedavi yöntemi haline gelmiştir (75,76). Renal transplantasyon ile son dönem böbrek hastalığı görülen bireylere, daha uzun ve kaliteli bir yaşam olanağı sunulmasının yanı sıra tedavi maliyetinin de önemli ölçüde azalması sağlanmaktadır. Ancak, transplant sonrası en sık görülen komplikasyon kardiyovasküler hastalıklardır. Son yıllarda, kardiyovasküler hastalıklara bağlı ölümler azalmış olsa da, hala en önemli ölüm sebebidir (77,78). Klasik risk faktörlerinin (obezite, diyabet, hipertansiyon, hiperlipidemi, sigara) dışında, hastaların nakil öncesi diyaliz süresi, nakil sonrası graft fonksiyonu, proteinüri, akut red atakları, hiperhomosisteinemi ve immüsupresif ilaçlar da kardiyovasküler hastalık gelişiminde önemli faktörlerdir (79-81).

Kronik böbrek hastalığı, kardiyovasküler hastalık riskini 1.5 ile 3.5 kat artırır. Her iki hastalık da artmış inflamasyon ile karakterizedir. Kronik böbrek hastalığına sahip bireylerde, artmış C-reaktif protein seviyesi kardiyovasküler riski öngörür (82). Transplantasyon öncesi CRP değerinin kardiyovasküler mortalite açısından bağımsız bir risk faktörü olduğu bilinmektedir (83). Blacher ve arkadaşları 110 son dönem hemodiyaliz hastasında yapmış oldukları ultrason ölçümlerine göre; CRP ve vasküler kalsifikasyonu ilişkilendirmişlerdir (84). Demirci ve arkadaşlarının 150 renal transplantlı hasta ile yapmış olduğu çalışmada CRP seviyesinin greftin sağkalımını ve kardiyovasküler morbiditeyi ön görmek açısından kullanışlı bir belirteç olabileceği öne sürülmüştür (85). Buna ek olarak, Krüger ve arkadaşları renal transplantasyon öncesi 459 hastanın verilerine

göre, inflamasyonun kardiyovasküler ve renal sonuçlar açısından prediktif değeri olup olmadığını araştırmışlar ve CRP seviyesini majör kardiyak olaylar için bir risk faktörü olarak bulmuşlardır (86). Bizim çalışmamızda da, koroner arter hastalığı olan renal transplantlı hasta grubunda CRP seviyesi KAH olmayan hasta grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı yükseklikte bulunmuştur. Bu bulgumuz literatürle benzerlik göstermektedir.

Yaş, transplantasyon sonrası kardiyovasküler hastalık riskini artıran klasik faktörlerden biridir (87). 638 renal transplant alıcısı ile gerçekleştirilen retrospektif bir çalışma da yaşlılığın konjestif kalp yetmezliği ve iskemik kalp hastalığı gelişiminde dominant bir risk faktörü olduğunu belirtilmiştir (88). Birleşmiş Milletler Renal Veri Sistemi'ne ait verilerin kullanıldığı bir çalışmada, 1995-2000 yılları arasında renal transplant olan hastalardaki myokard infarktüsün prediktörleri ve insidansı araştırılmıştır (89). Çalışma kapsamında 35,847 hastanın verisi analiz edilmiş ve yaş grupları 18-30, 31-44, 45-60, 60+ olmak üzere 4 stratuma ayrılmıştır. Yapılan analizlerde yaş gruplarına göre transplant sonrası myokard infarktüs riski 31-44 yaş grubunda 1.97 (%95 CI 1.55-2.49) iken, bu oran 60+ grubunda 3.96 (%95 CI 3.14-5.01) olarak bulunmuştur. Gonçalves ve arkadaşlarının renal transplant alıcılarında metabolik profili ve kardiyovasküler olayları değerlendirmek amacıyla yapmış olduğu çalışmada; 121 hastaya ait veriler kullanılmış ve yaş kardiyovasküler riski artıran önemli bir faktör olarak bulunmuştur (90). Bizim çalışmamızda da, koroner arter hastalığı olan ve olmayan hasta grupları arasında yaş değişkeni istatistiksel olarak anlamlı farklılıkta bulunmuştur.

Göğüs ağrısı (anjina pectoris), kardiyovasküler hastalıkların en başta gelen belirtilerinden biridir ve acil servise başvuru veya acil servisi arama nedenleri arasında ilk sıradadır (91). Göğüs ağrısı, akut miyokard infarktüsü gibi ciddi bir nedenden kaynaklanabilir veya torasik kas ağrısı gibi benign bir nedene de bağlı olabilen yaygın bir klinik semptomdur. Yeterli kan akışı olmadan kalp, oksijene ve gerektiği gibi çalışmak için ihtiyaç duyduğu yaşamsal besinlere aç hale gelir. Bu durum göğüs ağrısına neden olabilir ve kalp kasının bir kısmına akan kan tamamen kesilir veya kalbin enerji ihtiyaçları kan akışının miktarını aşarsa bir kalp krizi meydana gelebilir. Çalışmamızda, koroner arter olma durumuna göre,

KAH olan grupta göğüs ağrısı, KAH olmayan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek çıkmıştır. Bu saptamamız literatürdeki veriler ile uyum göstermektedir.

Kronik böbrek yetmezliğinde, kardiyovasküler risk açısından cinsiyet geleneksel bir risk faktörüdür. Endotel fonksiyonunu olumsuz etkileyen faktörlerde erkek cinsiyet olduğu bilinmektedir. Rigatto ve arkadaşlarının 638 renal transplant alıcısı ile gerçekleştirdikleri çalışmada erkek cinsiyeti dominant bir risk faktörü olarak bulunmuştur (88). Gonçalves ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada da yine erkek cinsiyet bağımsız risk faktörü olarak saptanmıştır (90). Bizim çalışmamızda renal transplantasyonlu hastalarda kardiyovasküler risk açısından cinsiyetler arası fark saptanmamıştır. Bunun nedenini katılımcıların cinsiyet dağılımının çok farklı oranda olmasına bağlamaktayız (84 erkek katılımcı, 27 kadın katılımcı).

Periferik arter hastalığı, periferik arterlerin ateroskleroz ile ilerleyici tıkanıklığıdır. Kronik böbrek hastalığında ateroskleroz dolayısıyla da PAH ve kardiyovasküler hastalık gelişme riski yüksektir. Chen ve arkadaşları yaptıkları çalışmada KBH'de ABI düzeyinin 0.9 ile 1 arasında olmasının major koroner olaylar, kardiyovasküler hastalık ve total mortalite ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir (92). Bruce ve arkadaşları diyaliz hastaları ile yaptıkları çalışmada ABI düzeyi ile serum albumin ve CRP düzeyi arasında korelasyon saptamışlar ve albumin düzeyinin yeni vasküler olayları predikte ettiğini göstermişlerdi (93).

Serebrovasküler hastalıklar beyin kan damarlarının primer olarak etkilendiği tüm hastalık süreçlerini kapsar. Bu hastalıklar asemptomatik serebrovasküler hastalıklar, fokal beyin disfonksiyonu ile giden serebrovasküler hastalıklar (geçici iskemik atak ve inme), vasküler demans ve hipertansif ensefalopati olarak sınıflandırılabilir. Birleşmiş Milletler Renal Veri Sistemi'ne göre erişkin son dönem böbrek yetmezliği hastalarında görülen ölümlerin %6'sı serebrovasküler hastalık nedeniyle meydana gelmektedir (94). Ülkemizde ise bu oran %13.4 olarak saptanmıştır (12). Farrugia ve arkadaşları yaptıkları çalışmada (95), kardiyavasküler olaylar ile birlikte serebrovasküler hastalıkların transplantasyondan sonraki birinci yıl içerisindeki ölümlerin %22.9'una neden olduğunu bildirmiştir. Bizim çalışmamızda da, SVO/PAH durumuna göre

incelendiğinde renal transplant alıcılarının KAH olma durumları arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Verilerimiz literatür ile benzerlik göstermektedir.

Koroner arter hastalığı için geleneksel risk faktörlerinin yanı sıra böbrek yetmezliğine bağlı olarak ortaya çıkan ek risklerde mevcuttur. Bunlardan biri de hiperparatiroididir. Renal yetmezliğin erken evrelerinden itibaren ortaya çıkan kalsiyum-fosfor metabolizması değişiklikleri de kardiyovasküler sistemi olumsuz yönde etkiler (96,97). Fosfor atılımındaki yetersizliğe bağlı olarak meydana gelen hiperfosfatemî, sekonder hiperparatiroidi patogeneğinde asıl rolü oynar. Son dönem böbrek yetmezliği hastalarında izlenen parathormon artışının, hipertansiyondan bağımsız olarak kardiyak fibroblast aktivasyonuna ve kardiyak fibrojeneze yol açtığı, bu durumun LVH gelişimine ve diyastolik fonksiyonda bozulmaya neden olduğu bildirilmiştir (98,99). Bizim çalışmamızda da Gensini skoru ile parathormon seviyesi arasında pozitif korelasyon saptanmıştır.

Hiperlipidemi; plazmada bulunan kolesterol ve trigliserid düzeylerinin beklenen normal değerlerden yüksek olması durumudur. Hiperlipidemi prevalansı, kronik böbrek hastalığı olanlarda normal popülasyona oranla daha yüksektir (100). Glomerüler filtrasyon hızı 50 ml/dk/1.73 m²'nin altına indiğinde lipid metabolizmasında anormallikler ortaya çıkmaya başlar (101). Total veya LDL-kolesterol yüksekliği, kronik renal hastalık, nefrotik sendrom, periton diyalizi hastaları ve renal transplant hastalarında en fazla iken (%70 - %100); kronik böbrek yetersizliği ve son dönem böbrek yetmezliği hastalarında hipertrigliseridemi ile birlikte düşük HDL düzeyi en sık görülen lipid anormallığıdır (102). Düşük HDL seviyesi klasik kardiyovasküler risk faktörleri arasında yer almaktadır. Bizim çalışmamızda da KAH bulunan renal transplantlı hasta grubunun HDL seviyesi KAH bulunmayan gruba göre daha düşük çıkmıştır ve bu bulgumuz istatistiksel olarak anlamlı farklılıktadır. Verilerimiz literatür ile uyumluluk göstermektedir.

Diyabet kronik böbrek yetmezliği gelişimindeki en önemli nedenler arasında olup hemodiyaliz uygulanan hastaların yaklaşık %30'unda izlenmektedir (102, 103). Diyabetin komplikasyonları arasında retinopati, nefropati ve nöropati gibi mikrovasküler komplikasyonların yanı sıra KAH, periferik arter hastalığı ve

serebrovasküler hastalıklar gibi makrovasküler komplikasyonlarda görülmektedir. Kronik renal hastalıklarda glisemi kontrolünü sağlamak daha da zorlaşmaktadır. Diyaliz hastaları arasında diyabetik olanlarda, olmayanlara oranla, miyokard infarktüsü, konjestif kalp yetersizliği gibi kardiyak hastalıkların ve buna bağlı mortalitenin daha yüksek olduğu gösterilmiştir (104). Mikro ve makroanjiopatiler sonucu gelişen tromboembolik olaylar diyabetlilerde morbidite ve mortalitenin artışından sorumlu en önemli faktörlerdir. Mikroalbuminüri ve proteinüri'nin varlığı, son dönem böbrek yetmezliğine yol açmasının yanı sıra gelişecek kardiyovasküler hastalığın da habercisidir. Diyabetik hastalarda izlenen insülin direnci, hiperglisemi ve ilerlemiş glikozilasyon son ürünlerindeki artış Nitrik oksit üretiminde azalmaya yol açarak endotel disfonksiyonuna neden olur (105). Diyabetes mellitus, kardiyovasküler hastalıklar açısından geleneksel risk faktörleri arasında yer almaktadır. Transplantasyon öncesi diyabetli olan hastalarda kardiyak riskin diyabetik olmayan renal transplant alıcılarına oranla 2-5 kat daha fazla olduğu bildirilmiştir (106, 107). Seoane-Pillado ve arkadaşlarının 2029 renal transplant alıcısı ile yapmış olduğu çalışmada (108), diyabetin kardiyovasküler olaylar açısından bir risk faktörü oluşturduğu belirtilmiştir. Bizim çalışmamızda da KAH olan ve olmayan gruplar arasında DM süresi istatistiksel olarak anlamlı farklılıkta bulunmuştur.

6. SONUÇLAR

Akdeniz Üniversitesi Hastanesinde Ocak 2016 - Ekim 2018 arasında renal transplantasyon öncesi koroner anjiyografi yapılan hastaların kardiyovasküler risk profilinin belirlenmesi ve koroner arter hastalığının ciddiyeti ile olan ilişkisinin saptanmasının amaçlandığı bu çalışmada;

- 111 renal transplant hastasının 53'ünde koroner arter hastalığı saptanmıştır,
- 53 hastaya ait Gensini Skoru ortalaması $42,98 \pm 24,41$ olarak bulunmuştur,
- Hastaların, SVO/PAH ve göğüs ağrısı durumlarına göre koroner arter hastalığı olma sıklıkları kıyaslandığında sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı farklılıkta bulunmuştur,
- Gensini skoru ile Parathormon, kronik böbrek hastalığı süresi, hipertansiyon süresi, HDL değişkenleri arasında istatistiksel olarak anlamlı zayıf ve pozitif yönde bir korelasyon olduğu saptanmıştır,
- Hastalığın koroner arter hastalığı olma durumuna göre yaş, HDL, CRP ve DM sürelerinde gruplar arası farklılıklar bulunmuş ve veriler istatistiksel olarak da desteklenmiştir.

7. ÖZET

Akdeniz Üniversitesi Hastanesinde Ocak 2016 - Ekim 2018 Arasında Renal Transplantasyon Öncesi Koroner Anjiyografi Yapılan Hastaların Kardiyovasküler Risk Profilinin Belirlenmesi Ve Koroner Arter Hastalığının Ciddiyeti İle Olan İlişkisi

Amaç: Bu çalışmada Akdeniz Üniversitesi Hastanesinde Ocak 2016 - Ekim 2018 yılları arasında renal transplantasyon öncesi koroner anjiyografi yapılan hastaların kardiyovasküler risk profilinin belirlenmesi ve koroner arter hastalığının ciddiyeti ile olan ilişkisinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Yöntem: Bu çalışmaya Akdeniz Üniversitesi Hastanesi'nde Ocak 2016-Ekim 2018 tarihleri arasında, renal transplantasyon öncesi koroner anjiyografi yapılan 111 hastanın verisi dahil edilmiştir. Hastaların verileri retrospektif olarak incelendi. Hastalığın yaygınlığını değerlendirmek için Gensini skoru kullanıldı.

Bulgular: Toplam olarak 111 hasta çalışmaya alındı. Bunlardan 84'ü (%75.7) erkek, 27'si (%24.3) kadındı. Araştırma grubundaki katılımcıların yaş ortalaması $49,48 \pm 9,41$ olarak belirlenmiştir. Hastaların 53'ünde (%47.7) koroner arter hastalığı vardı. Gensini skoru ortalaması 42.98 ± 24.41 olarak hesaplanmıştır. Gensini skoru ile Parathormon ($r=0,343$; $p=0,012$), hipertansiyon süresi ($r=0,371$; $p=0,011$), kronik böbrek hastalığı süresi ($r=0,283$; $p=0,040$) ve HDL ($r=0,273$; $p=0,048$) değişkenleri arasında istatistiksel olarak anlamlı zayıf ve pozitif yönde bir korelasyon olduğu saptanmıştır. KAH olan grubun yaş ortalaması diğer gruba göre daha yüksek bulunmuştur ($p<0.001$). HDL değeri KAH grubunda diğer gruba göre daha düşük saptanmıştır ($p=0.009$). CRP değeri ise KAH grubunda daha yüksek bulunmuştur ($p=0.005$).

Tartışma: Renal transplant popölasyonu arasında kardiyovasküler risk faktörlerinin yüksek prevalansı, mortaliteyi arttırmaktadır. Kardiyovasküler risk faktörlerinin belirlenmesi, transplantasyon öncesinde ve sonrasında hastaların ve greftlerin sağ kalımı açısından önem taşımaktadır.

Anahtar Kelimeler: Koroner Arter Hastalığı, Renal Transplantasyon, Kardiyovasküler Risk Faktörleri



8. ABSTRACT

Determination of Cardiovascular Risk Profile of Patients Undergoing Coronary Angiography Before Renal Transplantation Between January 2016 - October 2018 in Akdeniz University Hospital and Its Relationship with the Severity of Coronary Artery Disease

Aim: The aim of this study was to determine the cardiovascular risk profile of patients undergoing coronary angiography prior to renal transplantation between January 2016 and October 2018 in Akdeniz University Hospital and to determine its relationship with the severity of coronary artery disease.

Method: Data of 111 patients who underwent coronary angiography prior to renal transplantation between January 2016 and October 2018 at Akdeniz University Hospital were included in this study. The data of the patients were analyzed retrospectively. Gensini scoring system was used to evaluate the extent of the disease.

Results: We identified a total of 111 patients (84 (75.7%) males, 27(24.3%) females). The mean age of the participants in the research group was 49.48 ± 9.41 . Fifty-three patients had coronary artery disease. The mean Gensini score was calculated as 42.98 ± 24.41 . There was a statistically significant weak and positive correlation between Gensini score and Parathormone ($r=0,343$; $p=0,012$), duration of hypertension ($r=0,371$; $p=0,011$), duration of chronic kidney disease ($r=0,283$; $p=0,040$) and HDL variables ($r=0,273$; $p=0,048$). The mean age of the group with CAD was higher than the other group ($p<0.001$). HDL levels were lower in CAD group than the other group ($p=0.009$). CRP value was higher in CAD group ($p=0.005$).

Conclusion: The high prevalence of cardiovascular risk factors among the renal transplant population accounts for increased mortality. Determination of cardiovascular risk factors is important for survival of patients and grafts before and after transplantation.

Key Words: Coronary Artery Disease, Renal Transplantation, Cardiovascular Risk Factors



9. KAYNAKLAR

1. El Nahas AM, Malick NP, Anderson S. Prevention of Progressive Chronic Renal Failure, Oxford University Press, Oxford 1993.
2. Cameron S. Kidney Disease, the Facts, 2. ed., Oxford Medical Publications, Oxford 1986.
3. National Kidney Foundation. K/DOQI Clinical practice guidelines for chronic kidney disease: Evaluation, classification and stratification. Am J Kidney Dis 2002; 39(2) (suppl 1): 1-266.
4. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. Kidney Int Suppl 2013; 3: 5.
5. Süleymanlar G. Chronic kidney disease and failure: Definition, stages and epidemiology. Türkiye Klinikleri Journal of Internal Medical Sciences Nephrology 2007; 3(38): 1-7.
6. Coresh J, Selvin E, Stevens LA, Manzi J, Kusek JW, Eggers P, et al. Prevalence of chronic kidney disease in the United States. JAMA 2007; 298(17): 2038-47.
7. System USRD. USRDS Annual Data Report 2013.
8. Süleymanlar G, Uta C, Arinsoy T, Ate K, Altun B, Altıparmak MR, et al. A population-based survey of Chronic Renal Disease in Turkey-the CREDIT study. Nephrol Dial Transplant 2011; 26(6):1862–71.
9. Topbaş E. Kronik Böbrek Hastalığının Önemi, Evreleri ve Evrelere Özgü Bakımı. Nefroloji Hemşireliği Dergisi 2015; 10(1): 53-9.
10. Türkiye 2013 Yılı Ulusal Hemodiyaliz, Transplantasyon ve Nefroloji Kayıt Sistemi Raporu. 2014.
11. Serdengeçti K. Transplantation and Nephrology Registry Report of Turkey, 2008. National Hemodialysis 2009.
12. Türk Nefrology Derneği 2000 Registry Raporu.

13. Türkiye Böbrek Hastalıkları Önleme ve Kontrol Programı (2014-2017), T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, Ankara 2014.
14. Süleymanlar G, Utaş C, Arinsoy T, Ates K, Altun B, Altıparmak MR. et al. A population-based survey of Chronic Renal Disease In Turkey—the CREDIT study. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26(6): 1862–71.
15. Covic A, Gusbeth-Tatomir P, Goldsmith DJ. The challenge of cardiovascular risk factors in end-stage renal disease. *J Nephrol* 2003; 16: 476–86.
16. United States Renal Data System. Incidence and prevalence [Chapter 2]. Annual Data Report, 2006. Minneapolis, MN: USRDS Coordinating Center; 2006.
17. Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative metaanalysis. *Lancet* 2010; 375: 2073-81.
18. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 2004; 351(13): 1296-305.
19. Foley RN, Parfrey PS. Cardiovascular disease and mortality in ESRD *J of Nephrol* 1998; 11: 239-45.
20. Erek E, Süleymanlar G, Serdengeçti K. Türkiye’de nefroloji, diyaliz ve transplantasyon. Registry 2005.
21. Bailey JL, Mitch WE. Pathophysiology of uremia. *The Kidney*, sixth addition. Brenner BM, Rector FC. WB Saunders Co. Philadelphia, 2000; 14: 2059-60.
22. Brez S, Twolan C, Martin B. An intervention supporting end stage renal disease treatment option decisions. *J Cannt* 1997; 7 (1): 25-7.
23. Tamura MK. Recognition for conservative care in kidney failure. *American Journal of Kidney Diseases* 2016, 68 (5): 671-3.

24. Lazarus JM, Brenner BM. Chronic renal failure, in Harrison's Principles of internal medicine. McGraw Hill, New York 1998; 1513-9.
25. Akpolat T, Utaş C. Hemodiyaliz el kitabı. Erciyes, Kayseri, 1997.
26. Van Stone JC, Daugirdas JT, Physiologic principles. Handbook of Dialysis. Little, Brown and Company, Boston 1994; 13-29.
27. Daugirdas JT, Ing TS. Peritoneal dialysis. Handbook of Dialysis. Little, Brown and Company, Boston 1994; 243-366.
28. Lee J, Mott N, Mahmood U, Clouston J, Summers K, Nicholas P, et al. Radiological Tenckhoff catheter insertion for peritoneal dialysis: A cost-effective approach. Journal of Medical Imaging and Radiation Oncology 2018; 62(2): 174-8.
29. Burkart JM, Nolph KD. Peritoneal Dialysis. The Kidney. WB Saunders Company, Philadelphia 1996; 2507-75.
30. Breyer J. Complications of peritoneal dialysis. The principles and practice of nephrology. BC Decker Inc., Philadelphia 1991; 781-95.
31. Barry JM, Murray JE. The first human renal transplants. The Journal of Urology 2006; 176(3): 888-90.
32. Cupisti A, Galetta F, Morelli E, Tintori G, Sibilia G, Meola M, Barsotti G. Effect of hemodialysis on the dispersion of the QTc interval Nephron. 1998; 78(4): 429-32.
33. Abe S, Yoshizawa M, Nakanishi N. Electrocardiographic abnormalities in patients receiving hemodialysis. Am Heart 1996; 131: 1137-44.
34. Sugiyama K, Hyodo Y, Aikawa A. Evaluation of blood group antibodies in ABO-incompatible living-donor kidney transplantation. International Journal of Urology 2015; 22(10): 931-6.
35. Lundin PA. Pericarditis. Textbook of Nephrology. Williams and Wilkins, Baltimore 1996; 1339-42.

36. Schrier RW. Pathogenesis of sodium and water retention in high-output and low-output cardiac failure, nephrotic syndrome, cirrhosis and pregnancy. *N Engl J Med* 1988; 319(17): 1127-34.
37. Erlich H. HLA DNA typing: past, present, and future. *Tissue antigens* 2012; 80(1): 1-11.
38. Mulley WR, Kanellis J. Understanding crossmatch testing in organ transplantation: A case-based guide for the general nephrologist. *Nephrology* 2011; 16(2): 125-33.
39. Ayna Kılıçaslan T, Şentürk Çiftçi H, Çalışkan Y, Tozkır H, Gürtekin M, Türkmen A, et al. Böbrek Nakli Sonrası Birinci Yılda Panel Reaktif Antikorların Akım Sitometri ile Takip Edilmesi. *Turkiye Klinikleri Journal of Nephrology* 2011; 6(1): 1-11.
40. Kirkpatrick HC. Transplantation Immunology, *JAMA* 1987; 258(20): 2993-3000.
41. Abbas AK, Lichtman AH, Pober JS. Immune responses to tissue transplants. *Cellular and Molecular Immunology*, 2th edition. By WB Saunders Company 1994; 339-43.
42. Kuby J. Transplantation Immunology, *Immunology*, 3rd edition. 1997; 567.
43. Töz H. Transplantasyona Hazırlık Alıcı. *Transplantasyon Nefrolojisi* Transplantasyon Nefrolojisi Pratik Uygulama Önerileri Pratik Uygulama Önerileri 201; 3.
44. Cho H, Yu H, Shin E, Kim YH, Park SK, Jo MW. Risk factors for graft failure and death following geriatric renal transplantation. *PloS one* 2016; 11(4): e0153410.
45. Alexander JW, Bennett LE, Breen TJ. Effect of donor age on outcome of kidney transplantation. A two year analysis of transplants reported to the United Network for Organ Sharing Registry. *Transplantation* 1994; 57(6): 871-6.

46. Cicciarelli J, Iwaki Y, Mendez R. The influence of donor age on kidney graft survival in the 1990s. Clin Transpl 1999; 335-40.
47. Cosio FG, Pesavento TE, Osei K, Henry ML, Ferguson RM. Post-transplant diabetes mellitus: increasing incidence in renal allograft recipients transplanted in recent years. Kidney Int 2001; 59(2): 732-7.
48. Rodrigo E, Fernandez-Fresnedo G, Valero R, Ruiz JC, Pinera C, Palomar R, et al. New-onset diabetes after kidney transplantation: risk factors. J Am Soc Nephrol 2006; 17(12 suppl 3): 291-5.
49. Keven K, Aktürk S. Transplantasyona Hazırlık - Verici. Transplantasyon Nefrolojisi Pratik Uygulama Önerileri 2016; 2: 9-26.
50. Şahin S. Posttransplant Erken Dönemde Sıvı-Elektrolit Takibi. Transplantasyon Nefrolojisi Pratik Uygulama Önerileri 2016; 5: 45-50.
51. Kälble T, Lucan M, Nicita G, Sells R, Burgos Revilla FJ, Wiesel M. Böbrek Transplantasyonu Kılavuzu. European Association of Urology 2006; 41-3.
52. Soltani A, Argani H, Rahimipour H, Soleimani F, Rahimi F, Kazerouni F. Oxidized LDL: As a risk factor for cardiovascular disease in renal transplantation. Brazilian Journal of Nephrology 2016; 38(2): 147-52.
53. Georgianos PI, Sarafidis PA, Lasaridis NA. Arterial stiffness: a novel cardiovascular risk factor in kidney disease patients. Current Vascular Pharmacology 2015; 13(2): 229-38.
54. Yakupoğlu G. Böbrek Transplantasyonunda Kardiyovasküler Risk Faktörleri. Türkiye Klinikleri Journal of Nephrology 2003; 1(1): 57-62.
55. Jassal SV, Krahm MD, Naglie G, Zaltzman JS, Roscoe JM, Cole EH, Redelmeier DA. Kidney transplantation in the elderly: a decision analysis. J Am Soc Nephrol 2003; 14: 187-96.
56. Guyton AC, Coleman TG. Quantitative analysis of the pathophysiology of hypertension. 1969. J Am Soc Nephrol 1999; 10(10): 2248-58.

57. Locatelli F, Bommer J, London GM, Martin-Malo A, Wanner C, Yaqoob M, et al. Cardiovascular disease determinants in chronic renal failure: clinical approach and treatment. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 459-68.
58. Heleniak Z, Komorowska-Jagielska K, Dębska-Ślizień A. Assessment of Cardiovascular Risk in Renal Transplant Recipients: Preliminary Results. In: *Transplantation proceedings*. Elsevier 2018; 50(6): 1813-7.
59. Hoftman N, Prunean A, Dhillon A, Danovitch GM, Lee MS, Gritsch HA. Revised cardiac risk index (RCRI) is a useful tool for evaluation of perioperative cardiac morbidity in kidney transplant recipients. *Transplantation* 2013; 96(7): 639-43.
60. Süleymanlar G, Serdengeçti K, Altıparmak MR, Seyahi N. Türkiye’de Nefroloji – Diyaliz ve Transplantasyon Registry 2009. 1. Baskı, İstanbul: Metris Matbaacılık 2010; 3-28.
61. Çelebi M. Prediyaliz kronik böbrek yetmezliği olan hastaların kardiyak fonksiyonlarının ekokardiyografi ile değerlendirilmesi. Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Uzmanlık Tezi 2016.
62. Mann J. Renal failure and cardiovascular risk. Increased borderline serum creatinine--a warning sign? *MMW Fortschr Med* 2001; 143(48): 30-4.
63. Culleton BF, Larson MG, Wilson PW, Evans JC, Parfrey PS, Levy D, et al. Cardiovascular disease and mortality in a community-based cohort with mild renal insufficiency. *Kidney Int* 1999; 56: 2214-9.
64. Joki N, Hase H, Nakamura R, Yamaguchi T. Onset of coronary artery disease prior to initiation of haemodialysis in patients with end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12: 718-23.
65. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am J Kidney Dis* 1998; 32: 112-9.
66. London GM, Guérin AP, Marchais SJ, Métivier F, Pannier B, Adda H. Arterial media calcification in end-stage renal disease: impact on all cause and cardiovascular mortality. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18(9): 1731-40.

67. Fernandez -Reyes MJ, Auxiliadora Bajo M, Robles P, Selgas R, Oliver J, Del Peso G, Garcia-Gallego F. Mitral annular calcification in CAPD patients with a low degree of hyperparathyroidism. An analysis of other possible risk factors. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10(11): 2090-5.
68. Dossa CD, Shepard AD, Amos AM, Kupin WL, Reddy DJ, Elliott JP, Wilczwski JM, Ernst CB. Results of lower extremity amputations in patients with end-stage renal disease. *J Vasc Surg* 1994; 20(1): 14-9.
69. Ojo AO. Cardiovascular complications after renal transplantation and their prevention. *Transplantation* 2006; 82(5): 603-11.
70. Selhub J, D'Angelo A. Relationship between homocysteine and thrombotic disease. *Am J Med Sci* 1998; 316: 129-41.
71. Tsikas D, Böger RH, Sandmann J, Bode-Böger SM, Frölich JC. Endogenous nitric oxide synthase inhibitors are responsible for the L-arginine paradox. *FEBS Lett* 2000; 478(1-2): 1-3.
72. Arnadottir M, Berg AL, Hegbrant J, Hultberg B. Influence of hemodialysis on plasma total homocysteine concentration. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 142-6.
73. Moustapha A, Naso A, Nahlawi M, Arheart KL, Jacobsen DW, Robinson K, Dennis VW. Prospective study of hyperhomocysteinemia as an adverse cardiovascular risk factor in end-stage renal disease. *Circulation* 1998; 97: 138-41.
74. Zimmerman J, Herrlinger S, Pruy A, Metzger T, Wanner C. Inflammation enhances cardiovascular risk and mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int* 1999; 55(2): 648-58.
75. Bajwa SJS, Kulshrestha A. Anaesthesia considerations and challenges during renal transplantation: Current perspectives. *Apollo Medicine* 2012; 9(2): 126-32.
76. Kaplan B, Meier-Kriesche HU. Renal transplantation: a half century of success and the long road ahead. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15(12): 3270-1.

77. Pita-Fernandez S, Pertega-Diaz S, Valdes-Canedo F, et al. Incidence of cardiovascular events after kidney transplantation and cardiovascular risk scores: study protocol. *BMC Cardiovascular Disorders* 2011; 11: 2-9.
78. Pilmore H, Dent H, Chang S, McDonald SP, Chadban SJ. Reduction in cardiovascular death after kidney transplantation. *Transplantation* 2010; 89(7): 851-7.
79. Aalten J, Hoogeveen EK, Roodnat JJ, Weimar W, Borm GF, de Fijter JW, Hoitsma AJ. Associations between pre-kidney-transplant risk factors and post-transplant cardiovascular events and death. *Transplant Int* 2008; 21(10): 985-91.
80. Fellstrom B, Jardine AG, Soveri I, Cole E, Grönhagen-Riska C, Neumayer HH, et al. Renal dysfunction as a risk factor for mortality and cardiovascular disease in renal transplantation: experience from the Assessment of Lescol in Renal Transplantation trial. *Transplantation* 2005; 79(9): 1160-3.
81. de Mattos AM, Prather J, Olyaei AJ, Shibagaki Y, Keith DS, Mori M, et al. Cardiovascular events following renal transplantation: role of traditional and transplant-specific risk factors. *Kidney International* 2006; 70(4): 757-64.
82. Bernelot Moens SJ, Verweij SL, Van Der Valk FM, et al. Arterial and Cellular Inflammation in Patients with CKD. *J Am Soc Nephrol* 2017; 28: 1278-85.
83. Varagunam M, Finney H, Trevitt R, Sharples E, McCloskey DJ, Sinnott PJ, Raftery MJ, Yaqoob MM. Pretransplantation levels of C-reactive protein predict all-cause and cardiovascular mortality, but not graft outcome, in kidney transplant recipients. *Am J Kidney Dis* 2004; 43: 502-7.
84. Blacher J, Guerin AP, Pannier B, Marchais SJ, London GM. Arterial calcifications, arterial stiffness, and cardiovascular risk in end-stage renal disease. *Hypertension* 2001; 38: 938-42.
85. Demirci BG, Sezer S, Colak T, Sayin CB, Tural E, Haberal M. Post-transplant C-reactive protein predicts arterial stiffness and graft function in

- renal transplant recipients. In *Transplantation Proceedings* 2015; 47(4): 1174-7.
86. Krüger B, Walberer A, Debler J, Böger CA, Farkas S, Reinhold SW, Krämer BK, et al. Is inflammation prior to renal transplantation predictive for cardiovascular and renal outcomes? *Atherosclerosis* 2010; 210(2): 637-42.
 87. Stoumpos S, Jardine AG, Mark PB. Cardiovascular morbidity and mortality after kidney transplantation. *Transplant International* 2015; 28(1): 10-21.
 88. Rigatto C, Parfrey P, Foley R, Negrijn C, Tribula C, Jeffery J. Congestive heart failure in renal transplant recipients: risk factors, outcomes, and relationship with ischemic heart disease. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 1084-90.
 89. Lentine KL, Brennan DC, Schnitzler MA. Incidence and predictors of myocardial infarction after kidney transplantation. *Journal of the American Society of Nephrology* 2005; 16(2): 496-506.
 90. Gonçalves M, Vieira P, Resende L, Duraes J, Rosa N, Teixeira JA, et al. Metabolic profile and cardiovascular risk in a population of renal transplant recipients. In: *Transplantation Proceedings*, Elsevier 2015; 47(4): 985-8.
 91. Uysal Y, Başhan İ, Mert E. Birinci Basamakta Kardiyovasküler Acil Durumlar. *Türkiye Klinikleri J Fam Med-Special Topics*. 2016; 7(2): 7-16.
 92. Chen J, Mohler ER, Garimella PS, Hamm LL, Xie D, Kimmel S, Townsend RR, et al. Ankle Brachial Index and Subsequent Cardiovascular Disease Risk in Patients With Chronic Kidney Diseases. *J Am Heart Assoc* 2016; 5: e003339 doi: 10.1161/ JAHA.116.003339
 93. Cooper BA, Penne EL, Bartlett LH, Pollock CA. Protein malnutrition and hypoalbuminemia as predictors of vascular events and mortality in ESRD. *Am J Kidney Dis* 2004; 43(1): 61-6.
 94. Farrugia D, Cheshire J, Begaj I, Khosla S, Ray D, Sharif A. Death within the first year after kidney transplantation—an observational cohort study. *Transplant International* 2014; 27(3): 262-70.

95. Prichard S. Risk factors for coronary artery disease in patients with renal failure. *Am J Med Sci* 2003; 325: 209-13.
96. Jaradat MI, Molitoris BA. Cardiovascular disease in patients with chronic kidney disease. *Semin Nephrol* 2002; 22: 459-73.
97. Amann K, Tornig J, Flechtenmacher Ch, Nabokov A, Mall G, Ritz E. Blood pressure independent wall thickening of intraminiocardial arterioles in experimental uremia: evidence for a permissive action of PTH. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10: 2043-8.
98. Amann K, Wiest G, Klaus G, Ritz E, Mall G. A role of parathyroid hormone for the activation of cardiac fibroblasts in uremia. *J Am Soc Nephrol* 1994; 4(10): 1814-9.
99. Wanner C. Importance of hyperlipidaemia and therapy in renal patients. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15 Suppl 5: 92-6.
100. Kasiske BL. Hyperlipidemia in patients with chronic renal disease. *Am J Kidney Dis* 1998; 32(5 Suppl 3): 142-56.
101. Owen WF, Madore F, Brenner BM. An observational study of cardiovascular characteristics of long-term end-stage renal disease survivors. *Am J Kidney Dis* 1996; 28: 931-6.
102. Pastan SO, Mitch WE. The heart and kidney disease. In: Fuster V, Alexander RW, O'Rourke RA, editors. *Hurst's the heart*. 10th ed. New York: McGraw-Hill 2001; 2305-16.
103. Causes of death. United States Renal Data System. *Am J Kidney Dis* 1998; 32(2 Suppl 1): 81-8.
104. Bucala R, Tracey KJ, Cerami A. Advanced glycosylation products quench nitric oxide and mediate defective endothelium dependent vasodilatation in experimental diabetes. *J Clin Invest* 1991; 87: 432-8.
105. Kasiske BL, Chakkera HA, Roel J. Explained and unexplained ischemic heart disease risk after renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11(9): 1735-43.

106. Soveri I, Holdaas H, Jardine A, Gimpelewicz C, Staffler B, Fellstrom B. Renal transplant dysfunction – importance quantified in comparison with traditional risk factors for cardiovascular disease and mortality. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21(8): 2282-9.
107. Seoane-Pillado MT, Pita-Fernández S, Valdés-Cañedo F, Seijo-Bestilleiro, R, Pértega-Díaz S, Fernández-Rivera C, ... & Balboa-Barreiro V. Incidence of cardiovascular events and associated risk factors in kidney transplant patients: a competing risks survival analysis. *BMC Cardiovascular Disorders* 2017; 17(1): 72.



10. EKLER

Ek 1. Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul Onayı

**T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU**

2018

KARAR

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı Morfoloji Binası A Blok 1. Kat No: A1-05 Kampüs /ANTALYA
	TELEFON	0 (242) 249 69 54
	FAKS	0 (242) 249 69 03
	E-POSTA	etik@akdeniz.edu.tr
	ETİK KURUL KODU	2012-KAEK-20
PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI		Doç.Dr.Refik Emre ALTEKİN
ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI		Akdeniz Üniversitesi Hastanesinde Ocak 2016-Ekim 2018 Arasında Renal Transplantasyon Öncesi Koroner Anjiyografi Yapılan Hastaların Kardiyovasküler Risk Profiline Belirlenmesi ve Koroner Arter Hastalığının Ciddiyeti İle Olan İlişkisi
DESTEKLEYİCİ		
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 805	Tarih: 21.11.2018
	Yukarıda bilgileri verilen çalışmanın yapılmasında bilimsel ve etik açısından sakınca olmadığına oy birliği ile karar verilmiştir.	

Prof.Dr. Arda TAŞATARGİL
Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanı

Dr.Öğr.Üyesi M.Leyvent ÖZGÖNÜL
Başkan Yardımcısı

Prof.Dr.Murat CANPOLAT
Üye

Prof.Dr.Dilara İNAN
Üye

Prof.Dr.Veli YAZIŞIZ
Üye

Prof.Dr.Biçe KARSLI
Üye

Prof.Dr.Oğuz DURSUN
Üye (İzinli)

Doç.Dr.Gülşüm Özge BAYSAL
Üye

Doç.Dr.Dijle KİPMEN KORGUN
Üye

Doç.Dr.Bağcı NUR
Üye

Dr.Öğr.Üyesi Mehtap TÜRKAY
Üye (İzinli)

Dr.Ünal HÜLÜR
Üye (İzinli)

Turgut ALTUN
Üye

Av.Mustafa AÇIKEL
Üye (İzinli)