



T.C.
BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**NAKİL ÖNCESİ KARDİYOVASKÜLER HASTALIK VARLIĞININ BÖBREK
NAKLİ SONRASI GREFT VE HASTA SAĞKALIM SONUÇLARI ÜZERİNE
ETKİSİNİN RETROSPEKTİF ANALİZİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Hatice DEMİRCİ KÜÇÜKELYAS

Bursa-2021



T.C.
BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**NAKİL ÖNCESİ KARDİYOVASKÜLER HASTALIK VARLIĞININ BÖBREK
NAKLİ SONRASI GREFT VE HASTA SAĞKALIM SONUÇLARI ÜZERİNE
ETKİSİNİN RETROSPEKTİF ANALİZİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Hatice DEMİRCİ KÜÇÜKELYAS

Danışman: Prof. Dr. Alparslan ERSOY

Bursa-2021

İÇİNDEKİLER

KISALTMALAR.....	ii
TABLolar.....	v
ÖZET.....	vi
İNGİLİZCE ÖZET.....	viii
GİRİŞ ve AMAÇ.....	10
GENEL BİLGİLER.....	12
GEREÇ VE YÖNTEM.....	30
BULGULAR.....	39
TARTIŞMA VE SONUÇ.....	85
KAYNAKÇA.....	102
TEŞEKKÜR.....	111
ÖZGEÇMİŞ.....	112

KISALTMALAR

ABO:	Kan Grubu
ACC:	Amerikan Kardiyoloji Koleji
AHA:	Amerikan Kalp Derneği
AIDS:	Acquired Immune Deficiency Syndrome
APG:	Açlık Plazma Glukozu
AZA:	Azatiyoprin
BK:	BK virüsü
C0:	İlaç Düzeyleri
CKİ:	Charlson Komorbidite İndeksi
CMV:	Sitomegalovirüs
CNI:	Kalsinörin İnhibitörleri
CREDIT:	Chronic Renal Disease in Turkey
CRP:	C-reaktif protein
CsA:	Siklosporin
DKB:	Diyastolik Kan Basıncı
DM:	Diabetes Mellitus
DNA:	Deoksiribo Nükleik Asit
EAS:	Avrupa Ateroskleroz Derneği
EBV:	Epstein- Barr Virüsü
EC-MPS:	Enterik Kaplı Mycophenolate Sodium
eGFR:	Tahmini Glomerüler Filtrasyon Hızı
ESC:	Avrupa Kardiyoloji Derneği
EVL:	Evorolimus
FPIA:	Floresans Polarizasyon Immunoassay
Hba1c:	Glikozilenmiş Hemoglobin
HBV:	Hepatit – B Virüsü
HCV:	Hepatit – C Virüsü
HD:	Hemodiyaliz

HDL: Yüksek Dansiteli Lipoprotein
HHV: Human Herpes Virüs
HIV: Human Immunodeficiency Virus
HOMA-IR: HÖmeostasis Model Assessment Insulin Resistance
HPV: Human Papilloma Virus
HT: Hipertansiyon
IBM SPSS: Statistical Package for the Social Sciences
INTERHEART: Effect Of Potentially Modifiable Risk Factors Associated With Myocardial Infarction In 52 Countries (The INTERHEART study)
KBH: Kronik Böbrek Hastalığı
KDIGO: The Kidney Disease: Improving Global Outcomes
KV: Kardiyovasküler
LDL: Düşük Yoğunluklu Lipoprotein
LVSD: Sol ventrikül disfonksiyonu
MEIA: Mikropartikül Enzim Immunoassay
MI: Miyokard İnfarktüsü
MMF: Mikofenolat Mofetil
MPA: Mikofenolik Asit
mTOR: Memelilerde Rapamisinin Hedefi (mammalian target of rapamycin)
NCEP-ATP3: National Cholesterol Education Program/Adult Treatment Panel
NHANES: National Health and Nutrition Examination Survey
NHLBI: National Heart, Lung and Blood Institute
NÖ: Nakil Öncesi
OGTT: Oral Glukoz Tolerans Testi
ONTARGET: ONgoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial
P: Prednizolon
PD: Periton Diyalizi
PG: Plazma Glukozu
PROCAM: The Prospective Cardiovascular Münster Study
PTDM: Post-transplant Diabetes Mellitus
QRISK: A Cardiovascular Disease Risk Algorithm

RR: Rölatif Risk

RRT: Renal Replasman Tedavisi

SCORE: Systematic Coronary Risk Estimation

SDBH: Son Dönem Böbrek Hastalığı

SKB: Sistolik Kan Basıncı

SRL: Sirolimus

Tac: Takrolimus

TEMD: Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği

TOHTA: Türkiye Obezite Hipertansiyon Taraması

TRANSCEND: Telmisartan Randomised Assessment Study in ACE Intolerant Subjects With Cardiovascular Disease

TURDEP: Türkiye Diyabet Epidemiyoloji

UTİ: Üriner Trakt İnfeksiyonu

VKİ: Vücut Kitle İndeksi

WHO/ISH: World Health Organisation-International Society Of Hypertension

TABLolar ve ŐEKİLLER

Tablo-1: Albüminüri ve GFR'ye baēlı KBH sınıflaması

Tablo-2: Böbrek nakli kesin ve rölatif kontrendikasyonları

Tablo-3: Böbrek nakli kesin ve rölatif kontrendikasyonları

Tablo-4: Lipit profili deēerlendirilmesi

Tablo-5: Nakil sonrası kardiyovasküler olay gelişimi gözlenen ve gözlenmeyen hastalar arasındaki karşılaştırmalar

Tablo-6: Nakil sonrası kardiyovasküler olay gelişimi gözlenen ve gözlenmeyen hastalar arasında laboratuvar ölçümlerinin karşılaştırılması

Tablo-7: Nakil sonrası kardiyovasküler gelişimi gözlenen ve gözlenmeyen hastalar arasında antropometrik ve kan basıncı ölçümlerinin karşılaştırılması

Tablo-8: Nakil sonrası kardiyovasküler olay gelişimi gözlenen ve gözlenmeyen hastalar arasında metabolik sendrom, SCORE indeksi, Framingham Skoru, Charlson Komorbidite İndeksi (CKİ) ölçümlerinin karşılaştırılması

Tablo-9: Nakil sonrası kardiyovasküler olay gelişimi gözlenen ve gözlenmeyen hastalar arasında uygulanan tedavilerin karşılaştırılması

Tablo-10: Nakil sonrası kardiyovasküler olay gelişimi üzerinde etkili olabilecek faktörler

Tablo-11: Genel sağ kalım süresinin karşılaştırılmasına yönelik analizler

Tablo-12: Mortalite üzerine etki eden risk faktörleri

Tablo-13: Greft sağ kalım süresinin karşılaştırılmasına yönelik analizler

Tablo-14: Greft kaybı üzerine etki eden risk faktörleri

Şekil 1: Ülkemizde yıllara göre RRT gerektiren SDBH insidansı ve prevalansı

ÖZET

Bu retrospektif çalışmada Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Böbrek Nakil Merkezi'nde Ocak 2006 – Mayıs 2019 tarihleri arasında böbrek transplantasyonu yapılan 599 hastada, böbrek nakli sonrası kardiyovasküler olay gelişen hastaların özellikleri ve risk faktörleri araştırıldı. Nakil sonrası kardiyovasküler olay varlığının greft ve hasta sağkalımı üzerine olan etkileri incelendi.

Serimizde nakil sonrası kardiyovasküler olay sıklığı %14.69 idi. Çalışmamızda çalışmamızda serebrovasküler olay ilişkili hemipleji varlığının, nakil öncesi yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) düzeyinin, nakil sonrası dislipidemisinin, kalp kapak hastalığı varlığının, nakil sonrası hipertansiyonun ve Pre-operatif dönemle karşılaştırıldığında 1. yıl ürik asit düzeylerinin yüksekliğinin, kardiyovasküler olay gelişimi için bağımsız risk faktörleri olduğunu belirledi. Enterik kaplı mycophenolate sodium (EC-MPS) + takrolimus (Tac) + prednizolon (P) immünsüpresif rejim kullanımı, kardiyovasküler riski azalttı. Transplant öncesi diyaliz süresi, nakil öncesi SCORE ve Charlson komorbite indeksleri, hasta sağkalım analizinde mortallite için risk faktörleri idi. Donör yaşı, Post-operatif konjestif kalp yetmezliği, nakil öncesi Charlson komorbidite indeksi ise greft sağkalımı analizinde greft yetmezliği ile ilişkili faktörlerdi.

Nakil sonrası kardiyovasküler hastalıklar, hasta ve greft sağkalımını tehdit eden önemli nedenlerden biridir. Başarılı bir böbrek nakli için geleneksel risk faktörlerinin agresif yönetimi ve kardiyovasküler hasarın en aza indirilmesi şarttır. Nakil hekimleri, skrolama sistemlerini kullanarak nakil sonrası takipte kardiyovasküler riski hesaplayabilir. Bu amaçla yapılacak çok merkezli çalışmalar, kardiyovasküler komplikasyon riski taşıyan alıcılarda tedavi algoritmalarının geliştirilmesine yardımcı olacaktır.

Anahtar kelimeler: Kronik Böbrek Yetmezliği, Böbrek Nakli, Kardiyovasküler Risk, Kardiyovasküler Hastalık, Hasta Sağkalımı, Greft Sağkalımı.



SUMMARY

RETROSPECTIVE ANALYSIS OF THE EFFECT OF THE PRESENCE OF CARDIOVASCULAR DISEASE ON GRAFT AND PATIENT SURVIVAL OUTCOMES AFTER KIDNEY TRANSPLANTATION

In this retrospective study, the characteristics and risk factors of patients who developed a cardiovascular event after kidney transplantation in 599 patients who had kidney transplantation between January 2006 and May 2019 at Bursa Uludağ University Medical Faculty Kidney Transplant Center were investigated. We investigated the effects of post-transplant cardiovascular events on graft and patient survival.

In our cohort, the frequency of cardiovascular events after transplantation was 14.69%. Our study found that the presence of cerebrovascular event-related hemiplegia, pre-transplant high-density lipoprotein (HDL) level, post-transplant dyslipidemia, heart valve disease, post-transplant hypertension, and high uric acid levels in the 1st year compared to the preoperative period were independent risk factors for the evolution of cardiovascular events. Use of immunosuppressive regimen consisted of tacrolimus (Tac) + enteric-coated mycophenolate sodium (EC-MPS) + prednisolone (P) reduced cardiovascular risk. Pre-transplant dialysis time, pre-transplant SCORE and Charlson comorbidity indices were risk factors related with mortality in patient survival analysis. In graft survival analysis, donor age, postoperative congestive heart failure, and pre-transplant Charlson comorbidity index were associated with graft failure.

Post-transplant cardiovascular diseases are one of the important causes that threaten patient and graft survival. Aggressive management of traditional risk factors and minimization of cardiovascular damage are essential for a successful kidney transplant. Transplant physicians can calculate cardiovascular risk in post-transplant follow-up using scoring

systems. Multicenter studies for this purpose will help to develop treatment algorithms in recipients at risk of cardiovascular complications.

Keywords: Chronic Kidney Disease, Kidney Transplantation, Cardiovascular Risk, Cardiovascular Disease, Patient Survival, Graft Survival.



GİRİŞ ve AMAÇ

Kronik böbrek hastalığı (KBH) ilerleyerek son dönem böbrek hastalığına (SDBH) dönüştüğü zaman renal replasman tedavisi (RRT) ihtiyacı ortaya çıkar. Günümüzde SDBH hastalarına RRT olarak böbrek nakli tedavisi, hemodiyaliz (HD) veya periton diyalizi (PD) işlemlerinden birisi uygulanır. Diyaliz tedavileri ile üreminin tüm komplikasyonları düzelmemektedir. Böbrek nakli; periferik nöropati, anemi, otonom nöropati, cinsel disfonksiyon gibi üreminin tipik olarak diyalizle tamamen geri döndürülemeyen bazı komplikasyonlarını düzeltebilir veya iyileştirebilir. Kronik diyaliz programındaki hastaların sonuçları ile karşılaştırıldığında, böbrek nakli hastalarının daha iyi bir yaşam kalitesine ve daha uzun bir yaşam süresine sahip olduğu görülmektedir (1-4).

Küresel olarak kardiyovasküler (KV) hastalıklar, önemli bir mortalite nedenidir. Üremi, geleneksel ve geleneksel olmayan birçok KV risk faktörüne ortam hazırlar. KBH ilerledikçe KV hastalık yükü artar ve diyaliz hastaları daha yüksek KV morbidite ve mortalite oranları sergiler. Böbrek nakli sonrası KV mortalite azalmakla birlikte hala genel popülasyona göre yüksek kalır. Özellikle 60 yaş üstü transplant alıcılarında komorbiditeler hasta sağkalımını tahmin etmede yol göstericidir (4, 5). Nakil öncesi dönemde var olan komorbiditeleri ve nakil sonrası gelişen KV risk faktörlerini tanımak ve yönetmek transplant alıcılarında sonuçları olumlu etkileyecektir (6, 7).

Framingham risk skoru, böbrek nakli alıcıları arasında KV olay riskini tahminde yetersiz kalabilir. Bireysel Framingham risk faktörleri, böbrek nakli sonrası KV risk ile anlamlı şekilde ilişkilendirilmiştir. Ancak etki büyüklüğü bu hastalar arasında, özellikle de en yüksek risk altındaki hastalar arasında artmaktadır(8) Tek merkezli bir çalışmada, Charlson komorbite indeks (CKİ) ile değerlendirilen yüksek komordite varlığı, hem peri-operatif dönemde hem de nakil sonrası üç aydan fazla bir sürede ölüm riskiyle ilişkilendirilmiştir(9).

Böbrek nakli sonrası KV risk faktörleri ve KV hastalık varlığının sağkalım üzerine etkisi ile ilgili birçok çalışma yapılmıştır. Ülkemizde bu alanda

sınırlı sayıda çalışma yapılmıştır. Çalışmamızda böbrek nakli alıcılarında pre-operatif KV hastalık varlığının, böbrek nakli sonrası hasta ve greft sağkalımı üzerine etkisinin retrospektif olarak araştırılması amaçlanmıştır. Ayrıca transplant alıcılarında CKİ ve Framingham risk skorlaması ve SCORE (Systematic Coronary Risk Estimation) ile hasta ve greft sağkalımı arasında bir ilişkinin olup olmadığı incelenecektir.



GENEL BİLGİLER

1.1. Kronik Böbrek Hastalığı

KBH, böbreklerdeki mevcut yapısal ve fonksiyonel anormalliklerin, üç ay veya daha fazla sürmesidir. KBH, sık görülen, mortalitesi ve morbiditesi yüksek, erken tanı oranı ve farkındalığı düşük, büyük ekonomik yük getiren ve yaşam kalitesini düşüren, önlenebilen veya geciktirilebilen bir hastalıktır. Günümüzde KBH, önemli bir halk sağlığı sorunu haline gelmiştir. Etiyolojiden bağımsız olarak böbrek hasarı nedeniyle böbrek fonksiyonlarının yani tahmini glomerüler filtrasyon hızının (eGFR) $<60 \text{ mL/dak/1.73 m}^2$ 'nin altına düşmesi ciddi KBH olarak adlandırılır. Aşağıdaki böbrek hasarı belirteçlerinden bir veya daha fazlasının eşlik etmesi gerekmektedir (10);

- Albüminüri (idrarda albümin atılım oranının 30 mg/24 saat veya üzerinde olması ya da albümin/kreatinin oranının 30 mg/g veya üzerinde olması)
- İdrarda eritrosit, lökosit veya hücre silendirlerin varlığı
- Elektrolit bozuklukları veya tübüler hastalıklara bağlı diğer anormallikler
- Histolojik anormallikler
- Görüntüleme ile tespit edilebilen yapısal anormallikler
- Böbrek nakli öyküsü
- eGFR $<60 \text{ mL/dak/1.73 m}^2$ olması.

1.2. Evreleme

eGFR değerine göre KBH 5 evreye ayrılmaktadır (Tablo 1) (1-4). Evre 3 ayrıca a ve b olarak iki alt evreye ayrılır (10).

Tablo 1: Albüminüri ve eGFR'ye bağlı KBH sınıflaması (1-4).

GFR kategorisi	GFR (mL/dak/1.73 m ²)	Durum
G1	≥90	Normal veya yüksek
G2	60-89	Hafif azalmış
G3a	45-59	Hafif-orta derecede azalmış
G3b	30-44	Orta-ciddi derecede azalmış
G4	15-30	Ciddi derecede azalmış
G5	<15	Böbrek yetmezliği
Albüminüri kategorisi	Albüminüri (mg/g)	Durum
A1	<30	Normal-hafif artmış
A2	30-300	Orta derecede artmış
A3	>300	Ciddi derecede artmış

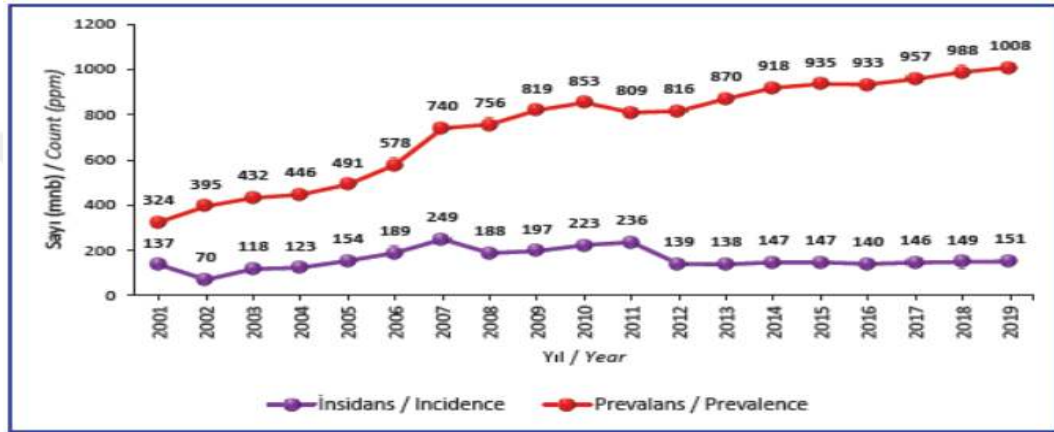
1.3. İnsidans ve Prevalans

Türk Nefroloji Derneği tarafından yapılan Chronic Renal Disease in Turkey (CREDIT) çalışması, ülkemizde yaşayan her 6-7 erişkinden birisinde çeşitli evrelerde KBH mevcut olduğunu bildirmiştir. Hastaların büyük çoğunluğu evre 1 ile 3 arasındadır. Bu çalışmada KBH prevalansı %15.7, düşük eGFR (60 mL/dak/1.73 m²) sıklığı %5.2 bulunmuştur. 60 yaş üzerinde KBH daha sık görülmüştür (%1.6'ya karşılık %21.5). KBH, kadınlarda daha yüksek (%18.4'e karşılık %12.8) tespit edilmiştir. Ayrıca hipertansiyon, diabetes mellitus, dislipidemi, obezite ve metabolik sendrom KBH'lı hastalarda daha sık bildirilmiştir. Türkiye'de RRT gerektiren SDBH insidansı sabit iken, prevalansı yıllar içinde sürekli artış eğilimindedir (11).

Son yayınlanan 2019 yılı T.C. Sağlık Bakanlığı ve Türk Nefroloji Derneği ortak raporuna (Registry) göre RRT gerektiren SDBH prevalansının milyon nüfus başına 1007.6 olduğu belirlenmiştir (çocuk hastalar dahil). Yine 2019 yılında, ülkemizde, yeni transplant hastalarından yalnızca pre-emptif olanların hesaba dahil edildiği bir çalışmada RRT insidansının milyon nüfus başına 150.5 olduğu saptanmıştır (çocuk hastalar dahil) (12).

Türk Nefroloji Derneği 2019 yılına ait verilerine göre, ülkemizde 83,783 hastaya RRT uygulanmaktadır. Bu hastaların %73.21'si HD, %22.86'sı böbrek nakli ve %3.93'ü PD tedavileri görmektedir (12).

Şekil 1'de gösterilen grafikteki prevalans artışı, KBH'nın tüm dünyada olduğu gibi ülkemiz için de oldukça önemli bir halk sağlığı problemi olduğunu ortaya koymaktadır. Bu nedenle RRT seçiminde hasta yaşam kalitesi ve tedavi maliyeti de dikkate alınmalıdır.



Şekil 1: Ülkemizde yıllara göre RRT gerektiren SDBH insidansı ve prevalansı (12).

1.4. Etiyoloji

Ülkemizde ve tüm dünyada KBH'nın en sık nedeni diabetes mellitustur. Bu nedeni hipertansiyon ve glomerülonefritler izlemektedir (13). Diğer KBH nedenleri; polikistik böbrek hastalığı, obstrüktif nefropatiler, herediter hastalıklar, tübülointerstisyel nefritler, vasküler hastalıklar ve amiloidozdur. Ülkemizde hastaların önemli bir kısmında geç tanı konulması nedeniyle etiyolojik neden tespit edilememektedir (13).

1.5. Son Dönem Böbrek Yetmezliği Hastalarında Tedavi

Son dönem böbrek yetmezliği eGFR'nin 15 mL/dak/1.73 m²'nin altına düşmesi ve/veya üremi semptomlarının görülmesi olarak belirtilmiştir. SDBH döneminde hastalara RRT planlanır. Bu tedavi çeşidi hasta özelliklerine göre

değişmektedir. Şu anda kullanılan renal replasman tedavi çeşitleri diyaliz (PD veya HD) ve renal transplantasyondur. Uygun olan hastalar öncelikle renal transplantasyon açısından değerlendirilir (10).

1.5.1. Diyaliz

The Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO 2012) rehberine göre; diyaliz endikasyonları:

- Böbrek yetmezliği semptom ya da bulguları olması
- Serozit
- Medikasyonla kontrol altına alınamayan asit baz ya da elektrolit bozuklukları.
- Kaşıntı,
- Medikasyonla kontrol altına alınamayan kan basıncı ve/ veya volüm durumu,
- Kanama eğilimi,
- Diyet ile kontrol altına alınamayan nütrisyonel durum,
- Bilinç düzeyinde bozulma,
- eGFR 10 mL/dak/1.73 m²'nin altına inmesidir (10).

Diyaliz seçenekleri HD ve PD olarak iki ayrı seçenek olarak bulunmaktadır. Türkiye Nefroloji Derneği verilerine göre; Türkiye'de ağırlıklı olarak HD daha yaygın olmakla birlikte, 2018 yılında 60643 (%57.1 erkek) oranında HD hastası, 3192 PD hastası (%49.2 erkek) bulunmakta ve 3871 böbrek nakli operasyonu (%64.3 erkek) uygulanmıştır (12).

Tablo 2: Türkiye’deki hemodiyaliz, periton diyalizi ve böbrek transplantasyonlu hastaların yaşlara göre dağılımı (12)

Yaş grupları	0-19	20-44	45-64	65-74	75+
Hemodiyaliz (%)	0.7	12.5	40.7	28	18.2
Periton diyalizi (%)	12.2	22.8	42.3	16.5	6.2
Transplantasyon (%)	8.6	45.0	42.6	3.7	0.2

1.5.2. Böbrek Transplantasyonu

Ülkemizde RRT gereksinimi olan hasta sayısı kararlı bir şekilde artmaktadır. Geriye dönüşümsüz şekilde kalıcı böbrek hasarı gelişen hastalarda en ideal RRT yöntemi, böbrek naklidir (13). Transplant alıcılarında fiziksel ve duygusal iyilik hali, işe dönebilme oranı ve yaşam tatmini diyaliz hastalarına göre daha iyi durumdadır. Canlı vericilerden nakil sonrası yaşam kalitesi, genel popülasyon ile karşılaştırılabilir düzeylerde dir. Transplant alıcılarında 5 yıllık sağkalım oranı %90 iken, HD ve PD hastalarında bu oran sırasıyla %55 ve %81’dir (12). Böbrek naklinin kesin ve rölatif kontrendikasyonları Tablo 3’de verilmiştir (13).

Tablo 3: Böbrek nakli kesin ve rölatif kontrendikasyonları

Kesin kontrendikasyonlar	Rölatif kontrendikasyonlar
• Yüksek peri-operatif risk • Terminal karaciğer hastalığı • Aktif enfeksiyon (HIV enfeksiyonu dahil) • Yaşam beklentisinin 1 yıldan az olması • Aktif maligniteler (melanom dışı cilt kanserleri hariç) • Aktif psikoz • Aktif madde bağımlılığı • ABO (kan grubu) uyumsuzluğu • T hücre lenfosit crossmatch pozitifliği • Yeni geçirilmiş akut miyokart infarktüsü • Aktif vaskülit veya glomerülonefrit	• Kronik aktif hepatit • Koroner arter hastalığı • Aktif peptik ülser • Serebrovasküler hastalık • Mental retardasyon • Ağır periferik arter hastalığı • Morbid obezite • Kontrolsüz diabetes mellitus • Kontrolsüz hipertansiyon • Alt üriner sistem hastalığı • Rekürren inatçı üriner enfeksiyonlar • Ağır amiloidoz

Böbrek nakli, SDBH’nın optimal tedavisi olmakla birlikte, post-transplant dönemde transplant alıcısının yakın takibi, erken ve geç medikal-cerrahi

komplkasyonların tanınmasını ve multidisipliner bir yaklaşım ile yönetimini mümkün kılacaktır. Böbrek nakli hastalarında post-transplant dönemde greft kaybı ve mortalitenin en sık nedenleri arasında ilk sırada enfeksiyonlar ve ikinci sırada KV komorbiditeler yer almaktadır. SDBH, KV hastalıklar için bir risk faktörü olduğundan dolayı, SDBH hastalarında nakil sonrası süreçte de KV olay sıklığı artmaktadır. SDBH nedenli HD tedavisi alan hastalarda, KV hastalık mortalitesi genel popülasyona göre 15-20 kat fazladır. Transplant alıcılarında bu oran bir miktar azalmış olsa da, 25-55 yaş arasında genel popülasyona göre KV hastalık mortalitesi daha yüksektir (14, 15). Bu KV hastalıklar; hipertansiyon, koroner arter hastalığı, diabetes mellitus, kalp yetmezliği, serebrovasküler hastalık, hiperlipidemi ve periferik arter hastalığıdır (16, 17).

1.6. Böbrek Nakli Sonrası Kardiyovasküler Risk Faktörleri

KV hastalıklar, özellikle diyabetik böbrek nakli alıcılarında en önemli ölüm ve greft kaybı nedenidir ve böbrek nakli sonrası ölümlerinin %50-60'ından sorumludur. Genel olarak ölümden kaynaklanan greft kayıplarının %30'unu oluşturmaktadır.

Nakil sonrasındaki ilk 36 ay içerisinde, böbrek nakli alıcılarının %40'ı kardiyovasküler sistem ilişkili bir rahatsızlık geçirmektedir. Bu ölümcül veya ölümcül olmayanlar olaylar; %3.5-5 arasında değişmekte olup, böbrek nakil alıcılarında gerçekleşme riski genel popülasyona göre 50 kat fazladır.

Başarılı bir böbrek nakli sonrası KV hastalık riskinin artmasının nedeni, immünsüpresif ilaçların yol açtığı geleneksel (ileri yaş, erkek cinsiyet, ırk, aile öyküsü, diabetes mellitus, hipertansiyon, dislipidemi, KBH, obezite ve metabolik sendrom, sigara ve düşük fiziksel aktivite düzeyleri) ve immünsüpresif ilaçlar veya KBH'nın neden olduğu geleneksel olmayan risk faktörlerinden kaynaklanmaktadır (1, 14, 15, 18-21).

1.6.1. Geleneksel Risk Faktörleri

1.6.1.1. İleri Yaş

Toplum yaşlı birey sayısının artması ile birlikte kronik hastalık yükü de her geçen gün belirgin şekilde artmaktadır. İleri yaş bilindiği üzere ateroskleroz için oldukça önemli bir risk faktörüdür. Yaşla birlikte dislipidemi, obezite ve hipertansiyon sıklığı artışı, aktivite azalması ve bozulmuş kan glukozu regülasyonu artışı, KV hastalık için artmış bir risk faktörüdür. Bir kohort çalışmasında, yaşamın her dekadında belirgin bir KV risk faktörü artışı gözlenmiştir. Risk; 40 ve 50 yaşları arasında %2, 51-60 yaşları arasında %3.5, 61-70 yaşları arasında %7.1, 71-80 yaşları arasında %13, 81-90 yaşları arasında %22.3 ve 91-100 yaşları arasında ise %32 olarak belirlenmiştir. Geleneksel risk faktörlerinin ileri yaşa eklenmesi ile bu riskin iki katına çıktığı saptanmıştır (22-25).

1.6.1.2. Erkek Cinsiyet

Erkek cinsiyete sahip olmak tek başına KV hastalık sahibi olmak için risk faktörü oluşturabilir, ancak potansiyel mekanizmalar hala tam olarak açıklanamamıştır. Bu konuda yapılmış olan çeşitli popülasyon çalışmalarında, erkek cinsiyet faktörü daha yüksek KV hastalık ve bunlarla ilişkili mortalite açısından anlamlı bir risk faktörü olarak tanımlanmıştır. 31000 hastayı (9378 kadın ve 22168 erkek) içeren ve ortalama izlem süresi 56 ay olan, (ONGOING Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial) ONTARGET ve Telmisartan Randomised Assessment Study in ACE Intolerant Subjects With Cardiovascular Disease (TRANSCEND) çalışmalarında; kadınların KV ölüm dahil tüm önemli KV olay sonlanım noktalarında erkeklerden yaklaşık %20 daha düşük riske sahip olduğu bulunmuştur (ayarlanmış RR: 0.83; %95 güven aralığı [CI]: 0.75-0.92). Pre-menopozal kadınlarda, miyokart infarktüsü ve ani ölüm gibi ciddi aterosklerotik KV hastalık belirtileri nispeten nadirdir. Post-menopozal dönemde KV hastalık görülme

sıklığının ve şiddetinin yaklaşık olarak 3 kat arttığı tespit edilmiştir. Erkeklerdeki KV hastalık riski Y kromozomundaki varasyonlarla ilişkilendirilmiştir. Genotip sonuçlarına göre tanımlanan 13 haplogrup ile Y kromozomlarının genotiplendirilmesine tabi tutulmuş, biyolojik olarak akraba olmayan 3233 İngiliz erkeğinin, belirli bir haplogruptan gelenler (haplogrup I, neredeyse tamamen Avrupalılara özgü) diğer haplogruplara göre daha fazla KV hastalık oranına sahip olarak saptanmış (OR: 1.56; %95 CI: 1.24-1.97). Bu sonuçlar, KV hastalık riskinin erkeklerde seks kromozomları ile kalıtılan varasyonlarla ilişkili olabileceğini göstermiştir (26-29).

1.6.1.3. Irk

Beyaz ırklar diğerlerine göre önlenabilir kalp hastalıkları ve inmeden iki veya üç kat daha az ölmektedir. 2011-2014 tarihleri arasında yetişkinlerde hipertansiyon prevalansı, siyah ırkta %41.2, Hispanik olmayan beyazlarda %28, Hispanik olmayan Asyalılarda %24.9 ve Hispanik olmayanlarda %25.9 saptanmıştır. Dünyada kesin genetik faktörler olmamasına rağmen, kan basıncı siyah ırkta beyaz ırka göre daha yüksek görülmektedir (30-32).

1.6.1.4. Aile Öyküsü

Ailesinde erken KV hastalık öyküsü olan genç bireyler arasında aile öyküsü KV hastalıklar için bağımsız bir risk faktörüdür (33-39). Erkeklerde 55 yaş, kadınlarda 65 yaş öncesinde birinci dereceden bir akrabada (ebeveyn veya kardeş) aterosklerotik KV hastalık veya KV hastalıktan ölüm mevcut ise aile öyküsü yönünden önemli olduğuna dair fikir birliği mevcuttur (40-42).

2011-2014 National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) anketinden elde edilen verileri kullanarak, 2017 AHA kalp hastalığı ve serebrovasküler olay istatistikleri, yetişkinlerin %12.2'sinin biyolojik bir ebeveyni veya 50 yaşından önce kalp krizi veya anjinası olan bir kardeşi olduğunu bildirmektedir (43). Aile öyküsünün önemi, 163000'den fazla hastayı toplu olarak takip eden birkaç büyük kohort çalışmasında (Women's Health

Study, Physician's Health Study, Reykjavik Cohort Study, Effect Of Potentially Modifiable Risk Factors Associated With Myocardial Infarction In 52 Countries (The INTERHEART study), n Cooper Centre Longitudinal Study, Danimarka ulusal nüfus veritabanı) gösterilmiştir. Hepsi pozitif bir aile öyküsünün daha yüksek koroner kalp hastalığı gelişme riski ile ilişkili olduğunu göstermiştir (35, 36, 38, 39, 44-47).

Birinci dereceden bir akrabada ailede KV hastalık öyküsünün KV hastalık gelişme riskini artırdığını gösteren çok sayıda çalışmaya rağmen, belirlenmiş bir risk puanına aile öyküsünü eklemenin artan öngörü değeri, riskin %2 ila %5 oranında yukarı doğru yeniden sınıflandırılması arasında değişiyor gibi görünmektedir (34, 48)

1.6.1.5. Diabetes Mellitus

Hiperinsülinemi, insülin direnci, yüksek kan glukozu; aterosklerotik KV hastalık ile ilişkilidir (8, 49-56). INTERHEART çalışmasında diyabet, topluma atfedilebilir ilk miyokart infarktüsü riskinin %10'unu oluşturmuştur (57). Bir risk faktörü olarak diyabetin önemine ek olarak, diyabetikler, hipertansiyon, obezite, hipertrigliseridemi ve yüksek plazma fibrinojeni gibi diğer aterojenik risk faktörleri açısından daha fazla yüke sahiptir. Diyabetiklerde KV hastalık riski, bu risk faktörlerinin yoğunluğuna göre büyük ölçüde değişir.

Kasike ve ark. (8) yaptıkları bir çalışmada, böbrek nakli alıcılarında nakil öncesi diyabet varlığının, serebrovasküler ve KV olay riskinin diyabeti olmayan alıcılara göre üç kat artırmış olduğunu göstermiştir. Periferik vasküler hastalık riski, aynı çalışmayla 28 kat yüksek saptanmıştır (8). Ramanathan ve ark. (58) tarafından yapılan bir çalışmada ise SDBH olan KV açıdan asemptomatik hastalardan, tip 1 diyabetlerinin %33'ü, tip 2 diyabetlilerin de %48'inde koroner anjiyografide anlamlı koroner arter darlığı gösterilmiştir. Bununla birlikte nakil hazırlık döneminde rutin koroner anjiyografi yapılması ile ilgili yeterli çalışma yoktur.

Post-transplant diabetes mellitus (PTDM), böbrek nakli alıcılarında oldukça önemli bir KV risk faktörüdür (17, 59). Ayrıca kalsinörin inhibitörlerinin

(CNI) ve steroidler pankreatik beta hücrelerinin fonksiyonunu etkileyerek PTDM gelişimine katkıda bulunurlar (16, 17, 59, 60).

1.6.1.6. Hipertansiyon

SDBH hastalarında, hipertansiyon en sık görülen KV risk faktörüdür (19, 61-65). Başlangıçta tedavi edilen hipertansiyonu olanların %20'sinin dahil olduğu ve 30 yaş üstünde bilinen KV hastalığı olmayan 1.25 milyon hastanın katıldığı bir kohort çalışmasında, başlangıçta hipertansiyonu olmayan hastaların %46.1 riski mevcut iken, başlangıçta hipertansiyonu olan hastaların yaşam boyu %63.3 oranında KV hastalık gelişme riski saptanmıştır (66). Genel popülasyonda, hipertansiyonun kontrolü KV hastalık riskini, proteinüri, KBH hastalarında böbrek fonksiyonlarının azalmasını önler (67). Kasiske ve ark. (61), sistolik kan basıncının her 10 mmHg artışını %18 ölüm riski artışı ile ilişkilendirilmiştir.

1.6.1.7. Dislipidemi

Çeşitli epidemiyolojik çalışmalar, düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) kolesterolün, KV bir risk faktörü olduğunu kanıtlamaktadır. KV hastalığı olmayan kişiler ile olan kişiler yaş eşleştirilmiş kontroller ile karşılaştırıldığında LDL kolesterolün, yaklaşık %40 ila %48'e kıyasla %75 ila %85 kadar yüksek olduğu görülmüştür. Bu nedenle dislipidemi prevalansının KV hastalığı olan kişilerde arttığı söylenebilir (37, 68). INTERHEART çalışması ile dislipideminin (apo B'nin apo A-1 oranına yükselmesi olarak tanımlanır), popülasyona atfedilebilir ilk miyokart infarktüsü riskinin %49'unu oluşturduğu gösterilmiştir (57). Lipoprotein metabolizmasındaki bozukluklar genellikle aileseldir. Örneğin bir çalışma serisinde tüm hastaların %54'ü ve lipid anormalliği olanların %70'i ailesel lipid bozukluğuna sahip bulunmuştur (68). Kan basıncı ve LDL kolesterolün KV risk faktörü olarak incelendiği bir çalışmada, en yaygın ailesel rahatsızlıklar lipoprotein (a) fazlalığı (tek başına veya diğer dislipidemiyle birlikte), hipoalfalipoproteinemi, hipertrigliseridemi ve kombine hiperlipidemi

olmuştur. Bunun aksine serum LDL kolesterol düzeylerinin düşük saptanmasına neden olan olumlu genetik profilleri olan hastaların, azalmış miyokart infarktüsü, koroner revaskülarizasyon veya KV hastalıklardan daha az ölüm riski altında olduğu gösterilmiştir (69). Serum kolesterolünün patojenik önemine ilişkin kanıtlar, birincil ve ikincil korumada total- ve LDL kolesterol düzeylerindeki düşüşlerin (neredeyse tamamen statinlerle), büyük ölçüde koroner olayları ve mortaliteyi azalttığını gösteren randomize çalışmalardan elde edilmiştir (70-72).

Dislipidemi, böbrek nakli alıcılarında bilinen dislipidemisi olmasa bile; kullanılan steroid, CNI ve memelilerde rapamisinin hedefi (mTOR) inhibitörleri gibi immünsüpresif rejimler nedeniyle nakil sonrası dönemde %60 oranında görülmektedir (17, 73, 74). Bu nedenle ilaç revizyonu, immünsüpresyonun azaltılması veya anti-hiperlipidemik uygun bir ilaç grubunun tedaviye eklenmesi düşünülmelidir (17, 75-77).

1.6.1.8. Kronik Böbrek Hastalığı

Böbrek fonksiyonunda bozulma, kalp-damar hastalığı için bir risk faktörüdür. KBH olan kişilerde KV risk artışı, kısmen hipertansiyon ve diyabet gibi geleneksel risk faktörlerinin yüksek yaygınlığından kaynaklanmaktadır. Bununla birlikte böbrek fonksiyonu ve albüminüri ile KV risk arasındaki ilişkiler bu geleneksel KV risk faktörlerinden bağımsızdır. Dolayısıyla geleneksel olmayan böbreğe özgü mekanizmalar, KV riske önemli katkılar sağlar (17, 78, 79). 2002'de Ulusal Böbrek Vakfı'nın ve 2004'te Amerikan Kardiyoloji Koleji (ACC)/Amerikan Kalp Derneği'nin (AHA) uygulama kılavuzları, KBH'nın bir KV hastalık risk eşdeğeri olarak kabul edilmesini önermiştir (80, 81). Hipertansiyon, KBH gelişimi için iyi bilinen ve güçlü bir risk faktörüdür. Yine de neden-sonuç ilişkisi ters yönde de olabilir. Erken evrelerde bile KBH hipertansiyona neden olabilir. Bu da etkilenen hastalarda KV riski arttırabilir. Japonya'da yapılan bir çalışmada, hipertansiyon, KBH olanlarda KV riski olmayanlara göre daha belirgin bir şekilde arttırmıştır (78, 82). eGFR 30 mL/dak/1.73 m²'den daha düşük olduğunda, hastaların yaklaşık %50'sinde sol

ventriküler hipertrofisi saptanmıştır (83, 84). Hipertansiyon dışında, renal anemi ve vasküler sertlik artışı, sol ventrikül hipertrofisinin gelişiminde koroner rezervin azalmasına yol açan önemli bir role sahiptir (85).

1.6.1.9. Obezite

Türkiye’de 1997-1998 yılları arasında yapılan ve toplamda 540 merkezde gerçekleştirilen 20 yaş ve üstü 24788 kişinin araştırıldığı Türkiye Diyabet Epidemiyoloji (TURDEP-I) çalışmasında obezite (vücut kitle indeksi: $\geq 30 \text{ kg/m}^2$) prevalansının, kadınlarda %30, erkeklerde %13, tüm hastalarda ise; %22.3 olduğu saptanmıştır. Yaklaşık 24000 kişinin tarandığı Türkiye Obezite Hipertansiyon Taraması (TOHTA) çalışmasında obezite prevalansı toplamda %25, kadınlarda %36 ve erkeklerde %21.5 olarak belirlenmiştir. Bahsi geçen çalışmadan (TURDEP-I) 12 yıl sonra, yine aynı merkezlerde yürütülen TURDEP-II çalışmasında obezite sıklığı, kadınlarda %44, erkeklerde %27 olmak üzere genel toplumda %35 olarak bulunmuştur. Bu çalışmanın sonuçları, TURDEP-I popülasyonu baz alınarak standardize edilmiş, ve 1998 ile 2010 yılları kıyaslanmıştır. Bu kıyaslama ile ülkemizde yetişkin toplumdaki obezite prevalansının %22.3’ten %31.2’ye arttığı saptanmıştır. Obezite prevalansının, 20’li yaşlardan itibaren arttığı saptanıp; kadınlarda 45-74 yaş grubunda %50’yi ve erkeklerde 45-64 yaş grubunda %30’u aştığı görülmüş ve daha ileri yaşlarda azalma eğilimine girdiği saptanmıştır. Aynı zamanda ülkemizde obezite sıklığının TURDEP-I ve TURDEP-II karşılaştırılınca; 12 yılda kadınlarda %34 ve erkeklerde %107 oranında arttığı görülmüştür. (86, 87). Obezite, hipertansiyon, insülin direnci, glukoz intoleransı, hipertrigliseridemi, HDLkolesterol ve düşük adiponektin seviyeleri dahil olmak üzere ateroskleroz, KV hastalık ve KV mortalite için bir dizi risk faktörü ile ilişkilidir (88-90). Böbrek transplantasyonu sırasında obezitenin mortalite artışı ve greft kaybı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (91).

1.6.1.10. Metabolik Sendrom

Metabolik sendrom; ilerleyen yaşam süreci ile birlikte, diyabet ve KV hastalıklarının gelişim yüzdesini arttıran birden fazla risk faktörünün bir araya toplandığı metabolik bir disfonksiyonu tanımlamaktadır. Tanı parametreleri içinde kan basıncı yüksekliği, bel çevresi ölçüsünde artış veya hipertansiyon tedavisi almak, HDL kolesterol düşüklüğü, açlık kan glukozu ve trigliserid yüksekliği bulunur (92). Metabolik sendrom olgusunu tanımlayabilmek için bu kriterlerin üçünün bir arada bulunması şarttır. Metabolik disfonksiyon, obezitede insülin direnci ile başlayıp, metabolik sendrom ve pre-diyabete ilerleyebilir. İlerleyen süreçte bu durum KV hastalık ve Tip 2 diabetes mellitus gelişimine zemin hazırlayabilir.

1.6.1.11. Sigara

Sigara içmek KV hastalık için önlenabilir ve geri döndürülebilir bir risk faktörüdür. Miyokart infarktüsü görülme sıklığı, hiç sigara içmemiş olanlara göre, kadınlarda 6 kat, günde en az 20 sigara içen erkeklerde 3 kat artmıştır (93, 94). INTERHEART çalışmasında, sigara içmek, popülasyona atfedilebilir ilk miyokart infarktüsü riskinin %36'sını oluşturmuştur (57). Kasiske ve Klinger (95), 2000 yılında; alıcıların %25'inin nakil sırasında sigara içtiğini ve böbrek nakli alıcılarında sigara içme prevalansının, genel nüfusun prevalansını yansıttığını bildirmişlerdir. Bu çalışmada, sigara içmenin; KV hastalık, ölüm ve graft kaybı için bağımsız bir risk faktörü olduğu belirlenmiştir. İlginç bir şekilde yine aynı çalışmada, sigarayı 5 yıldan fazla bırakmış olmanın olumsuz sonuç riskini önemli ölçüde azalttığı görülmüştür (95).

1.6.1.12. Düşük Fiziksel Aktivite

Orta dereceli egzersiz, tüm KV hastalık ilişkili ölümlere karşı koruyucu bir etkiye sahiptir (46, 96-99). INTERHEART çalışmasında, düzenli fiziksel

aktivite eksikliğinin, topluma atfedilebilir ilk miyokart infarktüsü riskinin %12'sinden sorumlu olduğu bulunmuştur (46). Böbrek nakli alıcılarında, düşük fiziksel aktivite, KV ve tüm sebeplere bağlı ölüm sebebi olarak yüksek oranda ilişkili olmasına rağmen (100), böbrek nakli alıcılarına egzersizin etkisi net olarak kanıtlanmamıştır. Yapılan bir meta-analizde, böbrek nakli alıcılarında egzersizin etkisinin egzersiz kapasitesinin gelişmesine veya PTDM insidansı gibi KV risk faktörlerine etkisinin gelişmesine anlamlı bir katkısı görülmemiştir. Bu egzersizlerin KV sonuçları iyileştirmede umut verici ama kanıtlanmamış bir müdahale olduğu gösterilmiştir (101, 102). Bu konu ile ilgili ileri çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

1.6.1.13. İmmünsüpresif İlaçlar

İmmünsüpresyon, akut veya kronik red gibi greft kaybına sebep olan olayların önlenmesi için şarttır. İmmünsüpresif ajanların pozitif etkilerinin yanı sıra, greft üzerinde aynı derecede önemli negatif sonuçları da mevcuttur. Steroid ve CNI'lar, böbrek nakli alıcılarında KV hastalık riskini arttırabilir. Bu artış öncelikle, hipertansiyon, diyabet ve dislipidemi gibi geleneksel risk faktörlerinin artışı ile söz konusudur (17, 74, 103, 104). Antihipertansifler, statinler ve insülinlerin kullanılması pahasına bu risk faktörleri göze alınabilir. Bu nedenle steroid veya CNI kullanımından kaçınma, KV riski azaltmak için alternatif bir stratejidir. Optimal immünsüpresif rejimlerin KV riski azaltmasının yanı sıra, red riskini arttırabileceği de akılda tutulmalıdır (75). Geçmiş yıllarda greft reddi riski olmaksızın CNI kullanmaktan kaçınmak için, yeni immünsüpresif ajanlar geliştirilmeye çalışıldı. Bu ilaçlardan biri olan belatecept, greft fonksiyonunun korunması, düşük kan basıncı ve lipid profili ve PTDM gelişimi insidansı ile ilişkilendirilmiştir. Bununla birlikte belatesept ile tedavi edilen böbrek nakli alıcılarında KV risk profilinde uzun vadede bir iyileşme henüz gösterilememiştir (17, 105, 106).

1.6.2. Geleneksel Olmayan Risk Faktörleri

Başarılı bir böbrek nakli sonrası immünsüpresif ilaçlar veya KBH'nın neden olduğu geleneksel olmayan KV hastalık risk faktörleri; proteinüri, hiperhomosisteinemi, anemi, yüksek lipoprotein (a) ve apolipoprotein A izoformları, anormal kalsiyum ve fosfor metabolizması, oksidatif stres, inflamasyon, malnütrisyon, trombojenik faktörler, nitrik oksit ve endotelin dengesi değişiklikleri ile ilişkilidir (1, 14, 15, 18-21).

1.7. Framingham Risk Skoru

Yaş, cinsiyet, hipertansiyon, sigara kullanımı, dislipidemi ve diyabetin bireylerde KV hastalık gelişimi açısından major risk faktörlerini oluşturduğu, genel olarak kabul edilen bir görüştür. KV risk faktörlerinin çok komponentli olduğu ve birbirinden etkilendiğinin anlaşılmasıyla, bu risk faktörlerini taşıyan hasta gruplarında tüm aterosklerotik KV hastalık gruplarının gelişme riskini öngörülebilmesi için, bu çok varyantlı parametrelerle risk tahmin algoritması oluşturulma ihtiyacı oluşmuştur (27, 107).

Boston Üniversitesi ve NHLBI (National Heart, Lung and Blood Institute), ortaklaşa 1948 yılından başlayarak, ABD'nin Massachusetts eyaletindeki Framingham kasabasında yaşayan 30 ila 62 yaş arasındaki 5209 erişkini ileriye dönük izlem çalışması kapsamına almıştır. Bu çalışmayla belirli bir bölgede yaşayan bütün bireylerin düzenli ve nesilden nesile sağlık takipleri yapılarak, dolaşım sistemi ve kalp hastalıklarının sebeplerinin anlaşılması amaçlanmıştır. Günümüzde halen devam eden 'Framingham Kalp Çalışması' olarak bilinen bu çalışmada bugün üçüncü kuşak bireyler izlenmektedir. Bu çalışma ile bireylerde kalp ve dolaşım hastalıklarının gelişiminde hipertansiyon ve dislipideminin, sigara kullanımının, fiziksel aktivite yetersizliğinin, obezitenin, cinsiyet ve yaşın, psikososyal etmenlerin önemi anlaşılmıştır. Bunlara ilaveten serum trigliserid düzeyi ile HDL kolesterolün önemi de bu çalışma ile gösterilmiştir. Amerikan Kalp Birliği, bu veriler önderliğinde bir risk değerlendirme sistemi oluşturmuşlardır. Bu değerlendirme sisteminde yaş,

cinsiyet, sigara kullanımı durumu, kan lipid düzeyi, sistolik kan basıncı, antihipertansif kullanımı, diyabet varlığı gibi parametreleri kullanarak kişinin 10 yıl içinde miyokart infarktüsü veya koroner ölüm riski hesaplanmaktadır (27, 107, 108).

KV hastalıkların tüm dünyada büyük bir sağlık problem oluşturduğu bilinmektedir (109, 110). KV olay sıklığını azaltmak, hayat boyu KV hastalık ortaya çıkma riskininin yüksek olduğu, hastalığın sessiz seyredebileceği ve ani başlangıçlı olabileceği göz önünde bulundurulduğunda oldukça önemlidir (111).

1.8. Charlson Komorbidite İndeksi

1987 yılında Mary Charlson ve ark. (112) tarafından New York Hospital İç Hastalıkları Kliniği'ne kabul edilen 559 hastanın gözden geçirilmesi ile CKİ geliştirildi. CKİ'de, farklı puanlar verilerek birçok potansiyel komorbidite değişkenleri değerlendirilir. Bu klinik durumlar ile ilişkili komorbiditeler bir yıllık tüm nedenli mortalite ile ilişkilendirilerek rölatif risk (RR) ölçülür. Bu indeks birçok hastalık grubunda yaygın olarak kullanılmaktadır. Potansiyel komorbidite değişkenleri değerlendirildikten sonra 19 tıbbi durum bir yıllık mortalite ile ilişkili bulunmuştur. Hastalık yükünü ölçmek için bir yıllık mortalitenin RR dayandırarak her komorbid duruma bir skor vermişlerdir. Başlangıçta meme kanserli hastalar için geliştirilmesine karşın, değerlendirmeler sonucunda Charlson ve ark. indeksin hastalık yükünün ve mortalite tahmininin güçlü bir belirteci olabileceğini göstermişlerdir. İndeksdeki maddeler içinde bazı aynı tür hastalıkların farklı derecelendirmeleri de mevcuttur (112).

İndeks 1 – 6 arasında puanlandırılmış 19 tıbbi durum içermekte olup total skor 0 – 37 arasında değişir. İndeksin gelişim aşamasında her bir hastalık için mortalite 12 ay içinde bir rölatif mortalite riskine çevrilmiştir. Puanlama her bir durumun RR'sine göre kararlaştırılmıştır. Örneğin RR <1.2 ise 0 puan, RR ≥1.2 – <1.5 ise 1 puan, RR ≥1.5 – <2.5 ise 2 puan, RR ≥2.5 – <3.5 ise 3 puan

ve iki durum için (metastatik solid tümör ve Kazanılmış İmmun Yetmezlik Sendromu (AIDS)) ise 6 puan olarak kararlaştırılmıştır (112).

CKİ artan yaş için revize edilebilir. CKİ'nin doğrulama fazında yaş, komorbid bir sebepten ölüm için bağımsız bir RR olarak tespit edilmiştir. Yaşamın her dekadında RR 2.4 artmış olarak saptanmıştır. CKİ'nin her bir puan artışı aynı kohortta rölatif ölüm riskinde 2.3 artışla sonuçlanmıştır. Hastanın komorbid hastalıklarından aldığı puanlar toplanarak elde edilen skora, hastanın yaşı için de ayrıca bir skor eklenir. Bu yaş skoru 50'den daha yaşlı hastalarda; artan yaşın etkisini hesaplamak için 50 yaştan sonra her dekad için CKİ skoruna 1 puan eklenebilir (112, 113)

1.9. SCORE (Systematic Coronary Risk Estimation)

Avrupa Ateroskleroz Derneği (EAS) ve Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESC)'nin Temmuz 2011'de birlikte yayımladıkları Dislipidemi Tedavi Kılavuzu ile yeni bir bakış açısıyla bu konu, genel KV korunma kapsamı ile incelenmiş ve bazı yaklaşımlar geliştirilmiş olup, son dislipidemi kılavuzu da SCORE (Systematic Coronary Risk Estimation) sisteminin kullanımını önermektedir (114). SCORE olarak adlandırılan bu skarlama; risk tahmininde, 40 ile 70 yaşları arasındaki hastaların cinsiyet, yaş, sigara kullanımı, sistolik kan basıncı, total kolesterol bilgilerini içermektedir. Bu bilgilerin kesişimi olan alan içerisindeki değer; o kişinin on yıllık KV ölüm riskinin yüzde cinsinden göstermektedir. Yüzde grupları düşük risk, orta risk, yüksek risk ve çok yüksek risk olarak kategorilere ayrılmıştır. Bu yüzdelerdeki sayı %1'den düşük ise düşük risk, %1-4 ise orta risk, %5-9 ise yüksek risk, %10 ve üzeri olduğunda çok yüksek risk grubuna dahil edilmiştir.

SCORE risk tabloları yüksek ve düşük riskli ülkelere göre ayrı ayrı olarak oluşturulmuştur. Türkiye, yüksek riskli ülkeler grubundadır. Bu skarlama sistemi, ülkemiz için standartize edilerek 'SCORE Türkiye' adıyla Türk Kardiyoloji Derneği tarafından yeniden düzenlenmiş ve Türk Kardiyoloji Derneği'nin internet sitesinde yayınlanmıştır. Türkiye'de kullanılması önerilen bu SCORE Türkiye hesaplayıcısına internet ortamından ulaşılabilir. SCORE

kardiyovasküler risk hesaplayıcısını internet ortamında kullanmak için şu web adresi kullanabilir: http://www.heartscore.org/tr_TR/access-heartscore (Erişim tarihi: Eylül 2021)(115)



GEREÇ VE YÖNTEM

1. Çalışmanın Şekli

Bu çalışma, Hasta Hakları Yönetmeliğine, Helsinki Bildirgesi kararlarına ve etik kurallara uygun olarak yapılmıştır. Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulunun 22.01.2020 tarih ve 2020-1/9 no'lu kararı ile onay alındıktan sonra araştırmaya başlanmış olmakla birlikte Dünya Tıp Birliği Helsinki Bildirgesi esaslarına riayet edilerek yapılmıştır. Katılımcı bilgileri elektronik dosya kayıt sistemi üzerinden retrospektif olarak değerlendirildiğinden mali giderimiz bulunmamaktadır.

2. Hasta Seçimi ve Verilerin Toplanması

Hastanemizde böbrek nakli yapılan hastaların ameliyat öncesi hazırlıkları ve ameliyat sonrası immünsüpresif tedavi ve izlemleri Nefroloji Bilim Dalı tarafından yapılmaktadır. KV hastalık ve diabetes mellitus olan hastaların tanı ve tedavisi ilgili branşlar ile birlikte multidisipliner olarak sürdürülmektedir. Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Nefroloji Bilim Dalı Böbrek Nakli Ünitesinde Ocak 2006 – Mayıs 2019 yılları arasında böbrek transplantasyonu yapılan toplam 705 hasta dahil edilmiştir. Lakin verilerine tam olarak ulaşılabilen ve 18 yaş altı hastalar çalışma dışında bırakılmış, çalışma 599 hasta ile tamamlanmıştır. Veriler Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi elektronik dosya kayıt sistemi üzerinden incelenen epikrizler, poliklinik izlem notları, yeniden değerlendirme notları, konsültasyon notları, operasyon ve patoloji kayıt bilgileri, laboratuvar sonuçları kullanarak elde edilmiştir.

Böbrek nakli alıcılarının çalışmaya dahil edilme (içleme) kriterleri aşağıda verilmiştir:

- 18 yaş üzeri olmak

- Böbrek nakilli olmak

Böbrek nakli alıcılarının çalışmaya dahil edilmeme (dışlama) kriterleri aşağıda verilmiştir:

- 18 yaş altı olmak
- Hasta çalışma verisinin eksik olması.

Hastalardan merkezimizde düzenli izlem kaydı olan alıcılar arasından; verileri tam olan poliklinik izlemi altında olanlar veya hayatını kaybedenler ya da diyaliz tedavisine geri dönenler çalışmaya katılmıştır. Çalışmamıza kriterleri karşılayan 599 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Böbrek nakli alıcılarının tüm verileri, elektronik dosyalar ile Nefroloji fiziki hasta dosyalarından ve/veya transplant konsey sunumlarından elde edilmiştir. Tüm alıcılarının demografik (yaş, cinsiyet, sigara, alkol, egzersiz vb.), eşlik eden kronik hastalık (diabetes mellitus, hipertansiyon, obezite, hiperlipidemi vb.), böbrek yetmezliği etiyolojisi, diyaliz (diyalize başlama tarihi, diyaliz tipi ve diyaliz süresi) ve nakil (nakil tarihi, verici tipi, verici yaşı, soğuk iskemi süresi, doku uyumu, transplant süresi, gecikmiş greft fonksiyonu, akut ve kronik red öyküsü) karakteristiklerine ait verileri kaydedilmiştir. Primer sonlanım noktası olarak alıcılarda pre-operatif KV komorbiditelerin post-operatif dönemde hasta sağkalımı ve greft sağkalımı üzerine etkileri retrospektif olarak incelenmiştir.

Böbrek nakli alıcılarında pre-operatif KV risk faktörleri ve KV hastalık varlığı araştırılmıştır. Komorbid hastalıklar (obezite, diabetes mellitus, diyabetik komplikasyonlar, metabolik sendrom, hipertansiyon, dislipidemi, demans, hemipleji, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, kollajen doku hastalığı, peptik ülser, karaciğer hastalığı, sitomegalovirüs [CMV], Epstein-Barr virus, BK virüs, hepatit B ve C gibi enfeksiyonlar, malignite öyküsü vb.), nakil öncesi ve sonrası KV olay öyküsü (aritmi [ventriküler taşikardi, atriyal fibrilasyon, pace-maker], kalp kapak hastalığı, koroner arter hastalığı [kardiyoloji konsültasyonunda değerlendirme sırasında ek risk faktörleri olması nedeniyle elektif koroner anjiyografi planlanıp, koroner arter hastalığı tanısı alarak medikal tedavi kararı verilen hastalar ve bilinen koroner arter hastalığı olan hastalar dahil edildi], non-fatal miyokart infarktüsü, konjestif kalp yetmezliği,

koroner anjiyografi, koroner revaskülarizasyon [anjiyoplasti, stent veya bypass cerrahisi], beyin damar hastalığı [inme, kanama ve geçici iskemik atak] ve periferik arter hastalığı [intermittant kladikasyo, amputasyon gerektirecek iskemik olay, revaskülarizasyon cerrahisi], hipertansiyon, PTDM ve anemi), nakil öncesi immünsüpresif ilaç kullanım öyküsü (kortikosteroid, mikofenolik asit [MPA], azatiyoprin [AZA], siklosporin [CsA], tacrolimus [Tac], siklofosamid, rituksimab, kanakinumab), güncel medikal tedaviler (antiglisemikler, antihipertansifler, antilipemikler, D vitamin replasmanı, antiagregan, antikoagülan vb.), hospitalizasyon sayıları ve giriş-çıkış tarihleri kaydedilmiştir.

Tüm hastalarda pre-operatif, post-operatif 1. ay, 1. yıl, varsa olay zamanı ve izlemde son vizit açlık hemoglobin, glukoz, kreatinin, eGFR, ürik asit, total kolesterol, HDL-, LDL-kolesterol, trigliserid, kalsiyum, fosfor, parathormon, insülin, vitamin D, HbA1c, C-reaktif protein (CRP) ve immünsüpresif ilaç düzeyleri ölçüm sonuçları elde edilmiştir.

Hastaların brakiyal sistolik ve diyastolik kan basınçları ve antropometrik ölçümler kaydedilmiştir. Gerçekleşmiş KV hastalık tarihi, diyalize dönüş tarihi, ölüm tarihi ve ölüm nedeni bilgisi belirlendi. Verileri tam olan hastalardan pre-operatif, KV hastalık sırasında ve son post-operatif vizite ait Framingham risk skoru ve/veya SCORE ve CKİ'leri hesaplandı.

Böbrek nakli alıcıları post-operatif KV hastalık gelişen ve gelişmeyen olarak iki gruba ayrılmıştır. Her iki grupta yukarıda belirtilen tüm çalışma değişkenleri karşılaştırılmıştır. Post-operatif KV hastalık gelişimi için bağımsız risk faktörleri analiz edilmiştir. Her iki grupta hasta ve greft sağkalım oranları karşılaştırılmıştır.

Antropometrik Ölçümler

Vücut kitle indeksi (VKİ), kilogram olarak alınan vücut ağırlığının, boy uzunluğunun metrekaresine bölünmesiyle (kg/m^2) hesaplandı ve 18-24.9 kg/m^2 değerleri normal, 25-29.9 kg/m^2 değerleri arası fazla kilolu, 30 kg/m^2 üzeri değerler obezite kabul edildi.

Kan Basıncı Ölçümü

Kan basınçları sfigmomanometre kullanılarak en az 5 dakikalık istirahatından sonra oturur durumda tercihan sağ koldan ve ayağa kaldırarak sağ bacdktan ölçüldü. Sistolik kan basıncının 140 mmHg'ya eşit veya daha yüksek olması ve/veya diyastolik kan basıncının 90 mmHg'dan yüksek olması veya antihipertansif ilaç kullanımı olması halinde hasta hipertansif kabul edildi.

eGFR (CKD-EPI) Hesabı

CKD-EPI hesabı: erkeklerde; ≤ 0.9 ise $141 \times ([\text{Serum kreatinin}/0.9]^{-0.411}) \times ([\text{Yaş}]^{-0.993})$ >0.9 ise $141 \times ([\text{Serum kreatinin}/0.9]^{-1.209}) \times ([\text{Yaş}]^{-0.993})$, ve kadınlarda; ≤ 0.7 ise $144 \times ([\text{Serum kreatinin}/0.7]^{-0.329}) \times ([\text{Yaş}]^{-0.993})$ >0.7 ise $144 \times ([\text{Serum kreatinin}/0.7]^{-1.209}) \times ([\text{Yaş}]^{-0.993})$ formülleri kullanılarak yapıldı (116).

Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (TEMĐ) 2020 DM Kılavuzu

Aşıkır diabetes mellitus belirleme kriterleri:

Açlık plazma glukozu (APG) (≥ 8 saat açlıkta) ≥ 126 mg/dL,

Oral glukoz tolerans testi (OGTT) 2. saat plazma glukozu (PG) (75 g glukoz) ≥ 200 mg/dL,

Rastgele PG ≥ 200 mg/dL + diyabet semptomları,

HbA1c (glikozillenmiş hemoglobin A) ≥ 6.5 .

HOMA-IR Hesabı

İnsülin direnci, HOMA (HOMeostasis Model Assessment) yöntemi kullanılarak, HOMA-IR indeksi = (Açlık İnsülin [μ IU/mL] x Açlık Glukoz [mg/dL])/405 matematiksel formül ile hesaplandı. HOMA-IR endeksi insülin direnciyle orantılıdır, endeks değeri ne kadar yüksek ise insülin direnci de o

kadar yüksektir. 2.7'nin üzerindeki HOMA-IR indeksi değerleri insülin direnci olarak kabul edildi (117).

TEMED Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri/NCEP-ATP III Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri

Aşağıdaki olgulardan en az biri:

1. Bozulmuş glukoz toleransı,
2. İnsülin direnci,
3. Aşikar diabetes mellitus,

ve aşağıdaki olgulardan en az ikisi:

1. Hipertansiyon (antihipertansif ilaç alıyor olmak, kan basıncı $>130/85$ mmHg),
2. Dislipidemi (trigliserid düzeyinin 150 mg/dL'den yüksek olması veya HDL-kolesterol düzeyi kadında <50 mg/dL, erkekte <40 mg/dL),
3. Mikroalbuminüri (albümin/kreatinin oranı >30 mg/g veya idrar albümin atılımı >20 mcg/dak),
4. Abdominal obezite (Bel çevresi Erkeklerde ≥ 102 cm, Kadınlarda ≥ 88 cm veya VKİ >30 kg/m²).

Framingham Risk Skoru

Yaş, cinsiyet, HDL-kolesterol, total kolesterol, sigara kullanımı ve sistolik kan basıncı değerleri elde edildi. Öncelikle cinsiyete (kadın/erkek) göre tablolarda yaş (yıl), HDL-kolesterol (mg/dL), total kolesterol (mg/dL), sigara alışkanlığı (evet/hayır) ve sistolik kan basıncı (mmHg), antihipertansif ilaç kullanımı (evet/hayır) ile ilgili kısımlarda yaş grubuna uygun olacak şekilde puanlar verildi, puanlar toplandı, son aşamada toplanan puana karşılık gelen

10 yıllık koroner olay riski hesaplandı. Bu tabloda yalnızca koroner olay riski (ölümcül olmayan ve ölümcül toplamı) hesaplandı.

TEMED 2019 Dislipidemi Kılavuzu

Tablo- 4: Lipit profili değerlendirilmesi

	Optimal (mg/dL)	Sınırdan yüksek (mg/dL)	Yüksek (mg/dL)
Total kolesterol	<200	200-239	≥240
LDL-kolesterol	<100 <70*	130-159	>160 ≥190 (çok yüksek)
HDL-kolesterol	≥60	Erkek 40-59 Kadın 50-59	Erkek < 40 Kadın < 50
Trigliserid	<150	150-499	500 -880 (Orta TG) >880 (Şiddetli TG)

Kaynak: TEMED dislipidemi kılavuzu. *Aterosklerotik kardiyovasküler olay öyküsü olan ve/veya eşdeğeri olan durumlar için, *TG: trigliserid.

Tabloya göre yüksek grupta saptanan hastalarının dislipidemisi var kabul edildi.

Sistemik Koroner Risk Değerlendirmesi (SCORE) (Systematic Coronary Risk Evaluation)

Ülkemizde KV risk belirlemesi için ESC/EAS kılavuzunda belirtilmiş olan SCORE hesaplama modelinin kullanımı önerilmektedir (114). Yakın dönemde ülkemizdeki KV kohortların verilerinin de eklenmesiyle Türkiye'ye özel bir risk hesaplayıcısı ayrıca oluşturulmuştur. Ülkemizde kullanımı önerilen SCORE Türkiye hesaplama modeline online olarak ulaşmak mümkündür. (<http://file.tkd.org.tr/kilavuzlar/SCORETürkiye-160125.PDF?menu=52>).

SCORE KV risk hesaplayıcısını direk kullanmak için ise şu bağlantı kullanılabilir: http://www.heartscore.org/tr_TR/access-heartscore (115).

Toplam KV risk hesaplama modelleri sıklıkla koroner arter hastalığı sebepli olay ve ölüm risklerini belirtirler. SCORE hesaplayıcısı ise, geçmişinde bilinen kardiyovasküler hastalığı olmayan bir kişide, 10 yıl içinde görülebilecek ilk aterosklerotik olaya (ani kardiyak ölüm, inme, miyokart infarktüsü, damar tıkanıklığı ile seyreden diğer durumlar,) bağlı olan ölüm riskini belirlemektedir. Böylelikle mutlak risk tahmininin ortaya konulabilmesi, ESC/EAS kılavuzunda verilen SCORE risk ölçüm sistemi için fayda sağlamaktadır. SCORE ile saptanan ölüm riski yardımıyla toplam olay riski tahmin edilmek istenirse, erkek bireylerde bu risk puanının 3 katını hesaba katmak gerekir. Kadınlar için bu katsayı bir miktar daha yüksek, yaşlılar için ise bir miktar daha azdır. Örnek olarak, bir erkekte SCORE hesaplaması ile elde edilen risk %5 ise, toplam KV olay oranı ise %15 civarlarına çıkmaktadır.

Yüksek KV riskine sahip toplumlara göre hazırlanmış bu tablo ile yalnızca 10 yıllık ölüm riski hesaplanabilir. Olay ve ölüm riskinin beraber görülmek istenmesi halinde, tabloda elde edilen sayı kadınlar için 4, erkekler için 3 ile çarpılır. SCORE hesaplaması ile elde edilen 10 yıllık KV ölüm riski <%1 olduğunda düşük risk, %1-5 arasında orta risk, >%5 olduğunda yüksek risk ve >%10 olduğunda çok yüksek risk olarak kabul görür.

Charlson Komorbidite İndeksi

CKİ, hastane ortamında izlenen hastalarda komorbiditelere dayalı ölüm riskini saptayan basit ve kolay uygulanabilir bir yöntemdir (112). Bilhassa, komorbidite puanının 3'ün üzerinde saptanması, hastalıklara bağlı mortalite riskini yükseltir.

Charlson Komorbidite İndeksi Hesaplanması:

1 puan: konjestif kalp yetmezliği, koroner arter hastalığı, kronik pulmoner hastalık, periferik damar hastalığı, karaciğer hastalığı (hafif derece), diabetes mellitus, peptik ülser hastalığı, serebrovasküler hastalık, demans, konnektif doku hastalığı; 2 puan: lösemi, lenfoma, renal hastalık (orta veya ağır derecede), diabetes mellitus (uç organ hasarının eşlik ettiği), nonmetastatik

solid tümör, hemipleji, multipl miyeloma; 3 puan: karaciğer hastalığı (orta / ağır derecede) ve 6 puan: AIDS, metastatik solid tümör.

CKİ'ye göre komorbidite derecesi, toplam puan 0 ise 0, 1-2 ise 1-2, 3 ise 3-4, 5-6 ise 5-6, 7 ise 7 olarak kabul edildi. Kategorik gruplandırmada ise; 4 ve üzeri olanlar 1, <4 olanlar 0 olarak numaralandırılarak kategorik skorum yapıldı.

İmmünsüpresif Tedavi Protokolleri

Hastalar, indüksiyon tedavisi olarak intravenöz basiliksimab (0. ve 4. günde 20 mg) veya anti-timosit globulin uygulandı. İdame tedaviler; CNI (CsA 5 mg/kg/gün veya Tac 0.15 mg/kg/gün), mTOR inhibitörü (everolimus veya sirolimus) veya MPA (mikofenolat mofetil [MMF] 2000 mg/gün veya EC-MPS 1440 mg/d) ya da AZA (100 mg/gün) ile kortikosteroidden (500 mg intravenöz metilprednizolon, ardından prednizolon, 1 mg/kg/gün oral) oluştu. Oral prednizolon dozlarını 1. ayda 20 mg/gün, 2. ayda 10 mg/gün ve 6. ayda 5 mg/gün'e düşürüldü. Hedef çukur ilaç düzeyleri; CsA için ilk 3 ayda 200-300 ng/mL ve ardından 100-200 ng/mL, Tac için ilk 3 ay için 8-12 ng/mL ve ardından 5-8 ng/mL ve everolimus veya sirolimus için 3-7 ng/mL olarak belirlendi. Tac ve mTOR inhibitör ilaç düzeyleri (C0) mikropartikül enzim immunoassay (MEIA) metodu (Abbott IMx) ile, CsA ilaç düzeyleri (C0) floresans polarizasyon immunoassay (FPIA) metodu (Abbott TDx) ile ölçüldü.

1. İstatistik Yöntemi

Çalışmada sürekli değişkenleri normal dağılıma göre uygunluğu Shapiro-Wilk testi ile araştırılmıştır. Sürekli değişkenler çalışmada ortalama $\pm$ standart sapma değerleriyle ve medyan (minimum: maksimum) değerler

Yle ifade edilmiş olup kategorik değişkenler ise sayı ve ilgili yüzde değerleri ile ifade edilmişlerdir. Nakil sonrası KV olay gelişimi gözlenen ve gözlenmeyen gruplar arasında sürekli değişkenlere ait karşılaştırmalar Mann Whitney U testi kullanılarak yapılmıştır. Kategorik değişkenlerin bu gruplar

arasındaki karşılaştırmaları ise ki-kare, Fisher-Freeman-Halton ve Fisher'in kesin ki-kare testleri kullanılarak yapılmıştır. Nakil sonrasında KV olay oluşumuna etki eden risk faktörlerini belirlemek amacı ile lojistik regresyon analizi kullanılmıştır. Genel sağkalım ve greft sağkalım eğrilerinin karşılaştırmasına yönelik analizler Kaplan -Meier analizi kullanılarak yapılmış olup, sağkalım sürelerinin karşılaştırması ise Log-rank testi kullanılarak yapılmıştır. Mortalite ve greft kaybı üzerinde etkili olduğu düşünülen risk faktörleri Cox regresyon analizi kullanılarak incelenmiştir. Bu çalışmanın analiz işlemleri SPSS (Statistical Package for the Social Sciences Software) (IBM Corp. Released 2015. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 23.0. Armonk, NY: IBM Corp.) yazılımında yapılmış olup, istatistiksel karşılaştırmalarda kabul edilen tip I hata oranı %5'tir.

BULGULAR

Nakil Sonrası Kardiyovasküler Olay Geçiren ve Geçirmeyen Grupların Karakteristikleri

Nakil sonrası KV olay gelişimi gözlenen ve gözlenmeyen hastalar arasında demografik ve klinik özelliklerin karşılaştırılması Tablo 5'te verilmiştir.

Tablo 5: Nakil sonrası KV olay gelişimi gözlenen ve gözlenmeyen hastalar arasındaki karşılaştırmalar

	Nakil Sonrası KV olay gelişimi				p-değeri
	n	Var	n	Yok	
Güncel Yaş (yıl)	88	56.39(32.88:73.07)	511	47.55(22:81)	<0.001 ^a
Cinsiyet					
Kadın	88	28(%31.80)	511	236(%46.20)	0.012 ^b
Erkek		60(%68.20)		275(%53.80)	
Nakil Yaşı (yıl)	88	47.91(24.31:65.60)	511	40.54(18.80:75.68)	<0.001 ^a
Donör Tipi	88		511		
Canlı		35(%39.80)		212(%41.50)	0.763 ^b
Kadavra	88	53(%60.20)	511	299(%58.50)	
Doku Uyumu	88	2.50(1:5)	511	3(0:6)	0.561 ^a
Kan Grubu					
O+		23(%26.10)		150(%29.40)	0.113 ^c
O-		2(%2.30)		18(%3.50)	
A+		35(%39.80)		195(%38.20)	
A-		7(%8)		15(%2.90)	
B+	88	17(%19.30)	511	70(%13.70)	
B-		0		18(%3.50)	
AB+		4(%4.50)		41(%8)	
AB-		0		4(%0.80)	
Primer Etiyoloji					
Diabetes Mellitus		12(%13.60)		23(%4.50)	0.009 ^b
Hipertansiyon		21(%23.90)		119(%23.30)	
Glomerülonefrit		10(%11.40)		91(%17.80)	
Polikistik Böbrek Hastalığı		13(%14.80)		40(87.80)	
Amiloidoz	88	2(%2.30)	511	14(%2.70)	
Tübülointerstisyel Nefrit		6(%6.80)		37(%7.20)	
Obstrüktif		3(%3.40)		30(%5.90)	
Bilinmeyen		21(%23.90)		157(%30.70)	
Primer Diyabet	88	12(%13.60)	511	23(%4.50)	0.001 ^b
Diyaliz Tipi					
Preemptif		9(%10.20)		69(%13.50)	0.610 ^b
Hemodiyaliz		61(%69.30)		317(%621)	
Periton Diyalizi	88	10(%11.40)	511	65(%12.70)	
Hemodiyaliz+Periton Diyalizi		8(%9.10)		60(%11.70)	
Diyaliz Süresi (ay)	79	66(1:276)	443	60(0:276)	0.397 ^a
Soğuk İskemi Süresi	88	12(1:24)	511	10(1:21)	0.555 ^a
Gecikmiş Greft Fonksiyonu	88	33(%37.50)	511	168(%32.90)	0.396 ^b

Veriler medyan (minimum:maksimum) ve n% olarak ifade edilmiştir.

a: Mann Whitney U Testi, b: Ki-kare Testi, c:Fisher-Freeman Halton Testi.

Tablo 5 (devam): Nakil sonrası KV olay gelişimi gözlenen ve gözlenmeyen hastalar arasındaki karşılaştırmalar

	Nakil Sonrası KV olay gelişimi				p-değeri
	n	Var	n	Yok	
Akut Rejeksiyon Öyküsü	88	17(%39.30)	511	89(%17.40)	0.666 ^b
Nakil Öncesi İmmünesupresif	88	6(%6.80)	511	44(%8.60)	0.574 ^b
Nakil Öncesi Kortikosteroid	88	7(%8)	511	42(%8.20)	0.933 ^b
Nakil Öncesi MMF	88	2(%2.30)	511	10(%2)	0.692 ^d
Nakil Öncesi EC-MPS	88	0	511	6(%1.20)	0.600 ^d
Nakil Öncesi AZA	88	1(%1.10)	511	15(%2.90)	0.489 ^d
Nakil Öncesi CsA	88	0	511	11(%2.20)	0.382 ^d
Nakil Öncesi Siklofosamid	88	2(%2.30)	511	18(%3.50)	0.753 ^d
Nakil Öncesi Rituksimab	88	0	511	4(%0.80)	>0.99 ^d
Nakil Öncesi Canakinumab	88	0	511	1(%0.20)	>0.99 ^d
İndüksiyon Tedavisi					
<i>Anti-timosit globulin</i>		13(%14.80)		78(%15.30)	
<i>İnterlökin-2 Reseptör Antagonisti</i>	88	74(%84.10)	511	428(%83.30)	>0.99 ^b
<i>Yok</i>		1(%1.10)		5(%1)	
Nakil Sonrası İmmünesupresif Rejim					
<i>MMF+Tac+P</i>		23(%26.10)		102(%20)	0.188 ^b
<i>EC-MPS+Tac+P</i>		21(%23.90)		192(%37.60)	0.013^b
<i>MMF+CsA+P</i>		13(%14.80)		55(%10.80)	0.273 ^b
<i>EC-MPS+CsA+P</i>		23(%26.10)		92(%18)	0.074 ^b
<i>Tac+EVL+P</i>		2(%2.30)		6(%1.20)	0.074 ^b
<i>Tac+AZA+P</i>		0		21(%4.10)	0.057 ^d
<i>MMF+SRL+P</i>	88	0	511	2(%0.4)	>0.99 ^d
<i>MMF+EVL+P</i>		1(%1.10)		7(%1.40)	>0.99 ^d
<i>Tac+SRL+P</i>		1(%1.10)		1(%0.20)	0.272 ^d
<i>EC-MPS+SRL+P</i>		1(%1.10)		1(%0.20)	0.272 ^d
<i>CsA+AZA+P</i>		2(%2.30)		9(%1.80)	0.669 ^d
<i>EC-MPS+EVL+P</i>		1(%1.10)		10(%2)	>0.99 ^d
<i>Tac+P</i>		0		2(%0.40)	>0.99 ^d
<i>EVL+CsA+P</i>		0		1(%0.20)	>0.99 ^d
<i>Yok</i>		0		10(%2)	>0.99 ^d

Veriler ve n% olarak ifade edilmiştir.

b: Ki-kare Testi, d: Fisher'in Kesin Ki-kare Testi. EVL: Evorolimus, SRL: Sirolimus, Tac: Takrolimus, CsA: Siklosporin, AZA: Azatiyoprin, MMF: Mikofenilat Mofetil, EC-MPS: Enterik Kaplı Mikofenilat Sodyum.

Tablo 5 (Devam): Nakil sonrası KV olay gelişimi gözlenen ve gözlenmeyen hastalar arasındaki karşılaştırmalar

Nakil Sonrası KV olay gelişimi					
	n	Var	n	Yok	p-değeri
Prednizolon	88	88(%100)	511	500(%97.80)	0.382 ^d
TAC	88	47(%53.40)	511	324(%63.40)	0.074 ^b
CsA	88	38(%43.20)	511	157(%30.70)	0.021^b
MMF	88	37(%42)	511	166(%32.50)	0.080 ^b
EC-MPS	88	46(%52.30)	511	395(%57.30)	0.340 ^b
Azatiyoprin	88	2(%2.30)	511	30(%5.90)	0.206 ^d
Sirolimus	88	2(%2.30)	511	4(%0.80)	0.216 ^d
Everolimus	88	4(%4.50)	511	24(%4.70)	>0.99 ^d
HBV	88	4(%4.50)	511	18(%3.50)	0.549 ^d
HCV	88	4(%4.50)	511	22(%4.30)	0.784 ^d
HIV	88	0	511	0	-
HHV	88	0	511	0	-
HPV	88	0	511	1(%0.20)	>0.99 ^d
CMV IgM (+)	88	1(%1.10)	511	6(%1.20)	>0.99 ^d
CMV IgG (+)	88	87898.90)	511	505(%98.80)	>0.99 ^d
CMV Öyküsü	88	21(%23.90)	511	94(%18.40)	0.229 ^b
EBV IgM (+)	88	1(%1.10)	511	1(%0.20)	0.272 ^d
EBV IgG (+)	88	73(%83)	511	374(%73.20)	0.052 ^b
BKV Öyküsü	88	14(%15.90)	511	83(%16.20)	0.937 ^b
CMV DNA Yüğü	22	979(152:205671)	101	1490(25:3.04E+6)	0.887 ^a
Analjezik Kullanımı	88	8(%9.10)	511	43(%8.40)	0.834 ^a
Alkol Kullanımı	88	3(%3.40)	511	12(%2.30)	0.472 ^d
Sigara Kullanımı	88	31(%35.20)	511	117(%22.90)	0.013^b
Egzersiz	88	4(%4.50)	511	93(%18.20)	0.001^b
UTİ	88	40(%45.50)	511	215(%42.10)	0.554 ^b
Diabetes Mellitus (DM)*	88	22/104(%21.20)	511	15/46(%32.60)	<0.001^b
Pre-operatif & Post-operatif DM		15/46(%32.60)		31/46(%67.40)	
Post-operatif DM	88	22/104(%21.20)	511	82/104(%7.80)	<0.001^b
DM Yok		51/449(%11.40)		398/449(%88.60)	
Periferik Arter Hastalığı	88	12(%13.60)	511	2(%0.40)	<0.001^d
Pre-operatif Periferik Arter Hastalığı	88	3(%3.40)	511	2(%0.40)	0.025^d
Post-operatif Periferik Arter Hastalığı	88	9(%10.20)	511	0	<0.001^d
Koroner Arter Hastalığı	88	58(%65.90)	511	43(%8.40)	<0.001^b
Pre-operatif Koroner Arter Hastalığı	88	17(%19.30)	511	43(%8.40)	0.002^b
Post-operatif Koroner Arter Hastalığı	88	52(%59.10)	511	0	<0.001^b
Miyokart infarktüs	88	46(%52.30)	511	22(%4.30)	<0.001^b
Konjestif Kalp Yetmezliği	88	9(%10.20)	511	13(%2.50)	0.002^d
Pre-operatif Konjestif Kalp Yetmezliği	88	5(%5.70)	511	13(%2.50)	0.164 ^d
Post-operatif Konjestif Kalp Yetmezliği	88	6(%6.80)	511	0	<0.001^d
Serebrovasküler Olay	88	29(%33)	511	10(%2)	<0.001^b
Pre-operatif Serebrovasküler Olay	88	3(%3.40)	511	10(%2)	0.419 ^d
Post-operatif Serebrovasküler Olay	88	27(%30.70)	511	0	<0.001^d

Veriler ve n% olarak ifade edilmiştir, *: Yüzdelik değerler DM gruplarına göre hesaplanmıştır.

a: Mann Whitney U Testi, b: Ki-kare Testi, d: Fisher'in Kesin Ki-kare Testi.

DM: Diabetes Mellitus, UTİ: Üriner Trakt Enfeksiyonu.

Tablo 5 (Devam): Nakil sonrası KV olay gelişimi gözlenen ve gözlenmeyen hastalar arasındaki karşılaştırmalar

	Nakil Sonrası KV olay gelişimi				p-değeri
	n	Var	n	Yok	
Demans	88	1(%1.10)	511	1(%0.20)	0.272 ^d
Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı	88	4(%4.50)	511	8(%1.60)	0.230 ^d
Konnektif Doku Hastalığı	88	3(%3.40)	511	10(%2)	0.419 ^d
Peptik Ülser	88	1(%1.10)	511	4(%0.80)	>0.99 ^d
Karaciğer Hastalığı					
Orta-Ciddi		1(%1.10)		3(%0.60)	
Hafif	88	7(%8)	511	36(%7)	0.545 ^d
Yok		80(%90.90)		472(%92.40)	
Malignite	88	5(%5.70)	511	20(%3.90)	0.395 ^d
Aritmi	88	11(%12.50)	511	25(%4.90)	0.006^b
Kalp Kapak Hastalığı	88	12(%13.60)	511	12(%2.30)	<0.001^d
Dislipidemi	88	72(%81.80)	511	294(%57.50)	<0.001^b
Pre-operatif Dislipidemi	88	25(%28.40)	511	160(%31.30)	0.586 ^b
Post-operatif Dislipidemi	88	70(%79.50)	511	236(%46.20)	<0.001^b
Hipertansiyon*					
Pre-operatif & Post-operatif Hipertansiyon		47/52(%13.50)		302/425(%86.50)	
Pre-operatif hipertansiyon	52	2/52(%12.50)	425	14/425(%85.50)	0.008^c
Post-operatif Hipertansiyon		3/52(%3.20)		92/425(%96.80)	
Yok		0		17/425(%100)	
Pre-operatif Anemi	88	67(%76.10)	511	361(%70.60)	0.292 ^b
Post-operatif Anemi	88	53(%60.20)	511	226(%44.20)	0.005^a
Serebrovasküler Olay					
Tipi					
Transient İskemik Atak		3(%10.30)		2(%18.20)	
Hemoraji	11	4(%13.80)	29	1(%9.10)	0.845 ^c
İnfarkt		22(%75.90)		8(%72.70)	

Veriler medyan (minimum:maksimum) ve n% olarak ifade edilmiştir.

a: Mann Whitney U Testi, b: Ki-kare Testi, c: Fisher-Freeman Halton Testi, d: Fisher'in Kesin Ki-kare Testi.

*: Yüzdelik değerler Hipertansiyon gruplarına göre hesaplanmıştır.

Tablo 5, nakil sonrası KV olay gelişimi gözlenen ve gözlenmeyen hastalar arasında demografik ve klinik özelliklerin karşılaştırmasını içermektedir. Tablo 5 incelendiğinde hastaların 2021 yılı itibarıyla hesaplanan yaşlarına göre nakil sonrası kardiyovasküler olay gelişimi gözlenen ve gözlenmeyen hastalar arasında farklılık olduğu belirlenmiştir. Nakil sonrası KV olay gelişimi gözlenen grupta medyan yaş 56.39 yıl nakil sonrası KV olay gelişimi gözlenmeyen grupta ise 47.55 yıl olarak gözlenmiş olup nakil sonrası KV olay gelişimi gözlenen grupta yaş düzeyinin daha yüksek olduğu görülmektedir (**p<0.001**). Cinsiyete göre de gruplar arasında farklılık bulunmaktadır (**p=0.012**). Kadın hastaların oranının nakil sonrası KV olay

gelişimi gözlenmeyen grupta %46.20 ve nakil sonrası KV olay gelişimi gözlenen grupta ise %31.80 olduğu görülmekte olup çalışmaya dahil edilen kadın hasta oranının nakil sonrası KV olay gelişimi gözlenen grupta daha düşük olduğu belirlenmiştir (**p=0.012**). Nakil yaşının da gruplar arasında farklılık gösterdiği belirlenmekle birlikte, sonrası KV olay gelişimi gözlenen grupta medyan yaş düzeyi 47.91 yıl nakil sonrası KV olay gözlenmeyen grupta ise 40.54 yıl olarak gözlenmiş olup nakil sonrası KV olay gelişimi gözlenen grupta medyan nakil yaşının daha yüksek olduğu görülmüştür (**p<0.001**). Donör tipine göre gruplar arasında farklılık bulunmamaktadır ($p=0.763$). Doku uyumunun gruplar arasında farklılık göstermediği saptanmıştır ($p=0.561$). Kan grubu dağılımında da nakil sonrası KV olay gözlenen ve gözlenmeyen gruplar arasında farklılık göstermediği belirlenmiştir ($p=0.113$). Primer etiyolojiye göre gruplar arasında farklılık bulunmaktadır (**p=0.009**). Alt grup analizlerinde nakil sonrası KV olay gözlenen grupta diyabet görülme oranının daha yüksek olduğu belirlenmiştir (%13.6'ya karşılık %4.50). Hipertansiyon ve glomerülonefrit gözlenme oranlarına göre gruplar arasında farklılık bulunmamakla birlikte, polikistik böbrek hastalığı gözlenme oranının yine nakil sonrası KV olay gözlenen grupta daha yüksek olduğu görülmüştür (%14.8'e karşılık %7.8). Amiloidoz, tübülointerstisyel nefrit, obstrüktif ve etiyolojisi bilinmeyen grupta (unknown) gözlenme oranları da yine gruplar arasında farklılık göstermemektedir. Primer diabetes mellitus tanısı alan hastaların oranına göre de gruplar arasında farklılık bulunmaktadır (**p=0.001**). Nakil sonrası KV olay gözlenen grupta primer diabetes mellitus tanısı alan hasta oranı %13.60 iken nakil sonrası KV olay gözlenmeyen grupta ise bu oran %4.50 olarak belirlenmiş olup nakil sonrası KV olay gözlenen grupta primer diabetes mellitus tanısı alan hastaların oranının daha yüksek olduğu görülmektedir. Diyaliz tipine göre gruplar arasında farklılık bulunmamaktadır ($p=0.610$). Benzer şekilde diyaliz süresi, soğuk iskemi süresine göre de gruplar arasında farklılık bulunmamakla birlikte post-operatif gecikmiş greft fonksiyonu gözlenme oranı da gruplar arasında farklılık göstermemektedir (sırasıyla $p=0.397$, $p=0.555$ ve $p=0.396$).

Akut rejeksiyon öyküsü ve nakil öncesi immünsüpresif kullanımı gruplar arasında farklılık göstermemektedir ($p=0.666$ ve $p=0.574$). Transplant öncesi kortikosteroid kullanımı, MMF, EC-MPS, AZA, CsA, siklofosfamid, rituksimab ve canakinumab kullanım oranları da gruplar arasında farklılık göstermemektedir ($p>0.05$). Gruplara verilen indüksiyon tedavisinin dağılımı da yine farklılık göstermemektedir ($p>0.99$). Nakil sonrası immünsüpresif rejim oranlarının gruplar arasındaki dağılımı incelendiğinde nakil sonrası KV olay gözlenen grupta en sık verilen rejim sırasıyla MMF+Tac+P (%26.10), EC-MPS+CsA+P (%26.10), EC-MPS+Tac+P (%23.90) iken, nakil sonrası KV olay gözlenmeyen grupta ise EC-MPS+Tac+P (%37.60), MMF+Tac+P (%20), EC-MPS+CsA+P (%18) idi. MMF+Tac+P kullanım oranları gruplar arasında farklılık göstermemektedir ($p=0.188$). EC-MPS+Tac+P kullanım oranı nakil sonrası KV olay gelişimi gözlenen grupta %23.90 ve nakil sonrası KV olay gelişimi gözlenmeyen grupta ise %37.60 olarak belirlenmiş olup nakil sonrası KV olay gelişimi gözlenen grupta daha düşük olduğu görülmüştür (**$p=0.013$**). Tabloda belirtilen diğer immünsüpresif rejim gruplarının kullanım oranları gruplar arasında farklılık göstermemektedir ($p>0.05$).

Everolimus, P ve Tac kullanım oranları da gruplar arasında farklılık göstermemekle birlikte (sırasıyla $p>0.99$, $p=0.382$ ve $p=0.074$), CsA kullanım oranına göre ise gruplar arasında farklılık olduğu belirlenmiştir (**$p=0.021$**). Nakil sonrası KV olay gelişimi gözlenen grupta CsA kullanım oranı %43.20 ve nakil sonrası kardiyovasküler olay gözlenmeyen grupta ise %30.70 olarak saptanmış olup nakil sonrası KV olay gelişimi gözlenen grupta CsA kullanım oranının daha yüksek olduğu belirlenmiştir. MMF, EC-MPS, AZA, sirolimus ve everolimus kullanım oranları gruplar arasında farklılık göstermemektedir ($p>0.05$). Hepatit B virüsü (HBV) ve Hepatit C virüsü (HCV) gözlenme oranlarının da gruplar arasında farklılık göstermediği saptanmıştır ($p=0.549$ ve $p=0.784$). Human papilloma virüsü (HPV) gözlenme oranı da gruplar arasında farklılık göstermemektedir ($p>0.99$). Sitomegalovirüs (CMV) IgM (+) ve IgG (+) gözlenme oranları da gruplar arasında farklılık göstermemektedir ($p>0.99$). CMV öyküsü görülme oranı da gruplar arasında farklılık göstermemekle birlikte Epstein-Barr Virüsü IgM (+) ve IgG (+) görülme oranlarının da yine gruplar

arasında farklılık göstermediği belirlenmiştir (sırasıyla $p=0.229$, $p=0.272$ ve $p=0.052$). BK virüs (BKV) öyküsü gözlenme oranına göre de gruplar arasında farklılık bulunmamaktadır ($p=0.937$). Yine medyan CMV DNA yükleri de gruplar arasında farklılık göstermemektedir ($p=0.887$).

Analjezik kullanımı ve alkol kullanımına göre de gruplar arasında farklılık belirlenmezken ($p=0.834$ ve $p=0.472$), nakil sonrası KV olay gelişimi gözlenen hastalarda sigara kullanım oranının daha yüksek olduğu görülmüştür (**$p=0.013$**). Nakil sonrası KV olay gelişimi gözlenen grupta sigara kullanım oranı %35.20 iken nakil sonrası KV olay gözlenmeyen grupta bu oran %22.90 idi. Egzersiz yapma oranları da gruplar arasında farklılık göstermektedir (**$p=0.001$**). Nakil sonrası KV olay gözlenmeyen grupta egzersiz yapma oranının daha yüksek olduğu görülmüştür. Nakil sonrası KV olay gelişimi gözlenen grupta hastaların %4.50'si egzersiz yaptığını belirtirken nakil sonrası KV olay gelişimi gözlenmeyen grupta ise bu oran %18.20 olarak belirlenmiştir. Gruplar arasında üriner trakt infeksiyonu (UTİ) gözlenme oranları farklılık göstermemektedir ($p=0.554$). Diabetes mellitus görülme durumu pre-operatif – post-operatif diabetes mellitus gözlenmesi, post-operatif diabetes mellitus ve diabetes mellitus gözlenmemesi olarak gruplanmıştır ve tabloda verilen ilgili yüzdeler bu gruplar üzerinden hesaplanmıştır. Buna göre pre-operatif – post-operatif diabetes mellitus, post-operatif diabetes mellitus ve diabetes mellitus gözlenmeyen hastalarda nakil sonrası KV olay gelişimi oranlarının farklılık gösterdiği belirlenmiştir (**$p<0.001$**). Bu farkın hangi grup ya da gruplardan kaynaklandığını belirlemeye yönelik olarak yürütülen alt grup analizlerinde pre-operatif – post-operatif diabetes mellitus gözlenen ve sadece post-operatif diabetes mellitus gözlenen hastalarda diabetes mellitus gözlenmeyen hastalara göre nakil sonrası KV olay gelişim oranının daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Buna göre pre-operatif – post-operatif diabetes mellitus gözlenen hastalarda nakil sonrası KV olay gözlenme oranı %32.60, post-operatif diabetes mellitus gözlenen hastalarda %21.20 ve diabetes mellitus gözlenmeyen hastalarda ise %11.40 olarak belirlenmiştir. Periferik arter hastalığı gözlenme oranının nakil sonrası KV olay gelişimi gözlenen grupta daha yüksek olduğu belirlenmiştir (**$p<0.001$**). Nakil sonrası KV olay gelişimi

gözlenen grupta periferik arter hastalık gözlenme oranı %13.60 iken nakil sonrası KV olay gelişimi gözlenmeyen grupta ise bu oranın %0.40 olduğu görülmektedir. Pre-operatif periferik arter hastalığı gözlenme oranının nakil sonrası KV olay gelişimi gözlenen grupta daha yüksek olduğu belirlenmiştir (**p=0.025**). Nakil sonrası KV olay gelişimi gözlenen grupta pre-operatif periferik arter hastalığı gözlenme oranı %3.40 iken nakil sonrası KV olay gelişimi gözlenmeyen grupta ise bu oranın %0.40 olduğu görülmektedir. Post-operatif periferik arter hastalığı gözlenme oranının nakil sonrası KV olay gelişimi gözlenen grupta daha yüksek olduğu belirlenmiştir (**p<0.001**). Nakil sonrası KV olay gelişimi gözlenen grupta post-operatif periferik arter hastalığı gözlenme oranı %10.20 iken nakil sonrası KV olay gelişimi gözlenmeyen grupta ise hastalarda post-operatif periferik arter hastalığı gözlenmemiştir. Koroner arter hastalığı gözlenme oranı da gruplar arasında farklılık göstermektedir (**p<0.001**). Nakil sonrası KV olay gelişimi gözlenen grupta koroner arter hastalığı gözlenme oranı %65.90 iken nakil sonrası KV olay gelişimi gözlenmeyen hastalarda ise bu oran %8.40 olarak belirlenmiştir. Pre-operatif koroner arter hastalığı gözlenme oranının nakil sonrası KV olay gelişimi gözlenen grupta daha yüksek olduğu belirlenmiştir (**p=0.002**). Nakil sonrası KV olay gelişimi gözlenen grupta pre-operatif koroner arter hastalığı gözlenme oranı %19.30 iken nakil sonrası KV olay gelişimi gözlenmeyen hastalarda ise bu oran %8.40 olarak belirlenmiştir. Post-operatif koroner arter hastalığı gözlenme oranının nakil sonrası KV olay gelişimi gözlenen grupta daha yüksek olduğu belirlenmiştir (**p<0.001**). Nakil sonrası KV olay gelişimi gözlenen grupta post-operatif koroner arter hastalığı gözlenme oranı %59.10 iken nakil sonrası KV olay gelişimi gözlenmeyen grupta ise hastalarda post-operatif koroner arter hastalığı gözlenmemiştir. Miyokart infarktüsü gözlenme oranının nakil sonrası KV olay gelişimi gözlenen grupta daha yüksek olduğu belirlenmiştir (**p<0.001**). Nakil sonrası KV olay gelişimi gözlenen grupta miyokart infarktüs gözlenme oranı %52.30 iken nakil sonrası KV olay gelişimi gözlenmeyen hastalarda ise bu oran %4.30 olarak belirlenmiştir. Konjestif kalp yetmezliği gözlenme oranının nakil sonrası KV olay gelişimi gözlenen grupta daha yüksek olduğu belirlenmiştir (**p=0.002**). Nakil sonrası KV olay gelişimi gözlenen grupta

konjestif kalp yetmezliği gözlenme oranı %10.20 iken nakil sonrası KV olay gelişimi gözlenmeyen hastalarda ise bu oran %2.50 olarak belirlenmiştir. Pre-operatif konjestif kalp yetmezliği gözlenme oranlarının gruplar arasında farklılık göstermemektedir ($p=0.164$). Post-operatif konjestif kalp yetmezliği gözlenme oranının nakil sonrası KV olay gelişimi gözlenen grupta daha yüksek olduğu belirlenmiştir (**$p<0.001$**). Nakil sonrası KV olay gelişimi gözlenen grupta Post-operatif konjestif kalp yetmezliği gözlenme oranı %6.80 iken nakil sonrası KV olay gelişimi gözlenmeyen grupta ise hastalarda Post-operatif konjestif kalp yetmezliği gözlenmemiştir. Serebrovasküler olay gelişim oranının nakil sonrası KV olay gelişimi gözlenen grupta daha yüksek olduğu belirlenmiştir (**$p<0.001$**). Nakil sonrası KV olay gelişimi gözlenen grupta serebrovasküler olay gözlenme oranı %33 iken nakil sonrası KV olay gelişimi gözlenmeyen hastalarda ise bu oran %2 olarak belirlenmiştir. Pre-operatif serebrovasküler olay gelişim oranları da gruplar arasında farklılık göstermemekle birlikte ($p=0.419$), post-operatif serebrovasküler olay gelişim oranının nakil sonrası KV olay gelişimi gözlenen hastalarda daha yüksek olduğu belirlenmiştir (**$p<0.001$**).

Demans görülme oranları gruplar arasında farklılık göstermemektedir ($p=0.272$). Kronik obstrüktif akciğer hastalığı gözlenme oranlarına göre de gruplar arasında farklılık bulunmamaktadır ($p=0.230$). Konnektif doku gözlenme oranı ve peptik ülser gözlenme oranı gruplar arasında farklılık göstermezken ($p=0.419$ ve $p>0.99$), karaciğer hastalığı görülme oranları da yine gruplar arasında farklılık göstermemektedir ($p=0.545$). Maligniteye göre de gruplar arasında farklılık yok idi ($p=0.395$). Aritmi gözlenme oranı gruplar arasında farklılık göstermektedir (**$p=0.006$**). Nakil sonrası KV olay gelişimi gözlenen grupta bu oranın daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Nakil sonrası KV olay gelişimi gözlenen grupta aritmi gözlenme oranı %12.50 iken nakil sonrası KV olay gelişimi gözlenmeyen hastalarda ise bu oran %4.90 olarak belirlenmiştir. Kalp kapak hastalığı gözlenme oranı gruplar arasında farklılık göstermektedir (**$p<0.001$**). Nakil sonrası KV olay gelişimi gözlenen grupta bu oranın daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Nakil sonrası KV olay gelişimi gözlenen grupta Kalp kapak hastalığı gözlenme oranı %13.60 iken nakil sonrası KV olay gelişimi gözlenmeyen hastalarda ise bu oran %2.30 olarak

belirlenmiştir. Dislipidemi görülme oranları gruplar arasında farklılık göstermektedir (**p<0.001**). Nakil sonrası KV olay gelişimi gözlenen grupta bu oranın daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Nakil sonrası KV olay gelişimi gözlenen grupta Dislipidemi gözlenme oranı %81.80 iken, nakil sonrası KV olay gelişimi gözlenmeyen hastalarda ise bu oran %57.50 olarak belirlenmiştir. Pre-operatif dislipidemi görülme oranları gruplar arasında farklılık göstermemektedir (p=0.586). Post-operatif dislipidemi görülme oranları gruplar arasında farklılık göstermektedir (**p<0.001**). Nakil sonrası KV olay gelişimi gözlenen grupta bu oranın daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Nakil sonrası KV olay gelişimi gözlenen grupta post-operatif dislipidemi gözlenme oranı %79.50 iken nakil sonrası KV olay gelişimi gözlenmeyen hastalarda ise bu oran %46.20 olarak belirlenmiştir. Hipertansiyon görülme durumu pre-operatif & post-operatif hipertansiyon gözlenmesi, pre-operatif hipertansiyon, P post-operatif hipertansiyon ve hipertansiyon gözlenmemesi olarak gruplanmıştır ve tabloda verilen ilgili yüzdeler bu gruplar üzerinden hesaplanmıştır. Buna göre pre-operatif & post-operatif hipertansiyon, pre-operatif hipertansiyon, post-operatif hipertansiyon ve hipertansiyon gözlenmeyen hastalarda nakil sonrası KV olay gelişimi oranlarının farklılık gösterdiği belirlenmiştir (**p=0.008**). Bu farkın hangi grup ya da gruplardan kaynaklandığını belirlemeye yönelik olarak yürütülen alt grup analizlerinde, pre-operatif & post-operatif hipertansiyon gözlenen hastalarda hipertansiyon gözlenmeyen hastalara göre nakil sonrası KV olay gelişimi daha yüksektir. Pre-operatif Anemi gözlenme oranları yine gruplar arasında farklılık göstermezken (p=0.292), post-operatif anemi gözlenme oranına göre gruplar arasında farklılık olduğu belirlenmiştir (**p=0.005**). Nakil sonrası KV olay gelişimi gözlenen grupta bu oran %60.20 ve nakil sonrası KV olay gelişimi göstermeyen grupta ise %44.20 olarak saptanmıştır. Serebrovasküler olay tipine göre de gruplar arasında farklılık bulunmadığı belirlenmiştir (p=0.845).

Tablo 6: Nakil sonrası kardiyovasküler olay gelişimi gözlenen ve gözlenmeyen hastalar arasında laboratuvar ölçümlerinin karşılaştırılması

	Nakil Sonrası Kardiyovasküler Olay Gelişimi				
	n	Var	n	Yok	p-değeri ^a
Hemoglobin					
1 ay	88	11.65(6.90:15.80)	506	11.50(6.47:18.70)	0.547
1 yıl	80	13.19±2.03	484	13±2.03	-
Son ziyaret	88	12(6.54:17.60)	511	12.70(5.40:17.90)	-
%Δ _{1 yıl → 1 ay}	80	↑%11.70(-37.12:98.55)	484	↑%11.20(-40.82:127.94)	0.537
%Δ _{Son ziyaret → 1 ay}	88	↑%8.13(-50:82.69)	506	↑%8.54(-63.76:105.46)	0.624
Glukoz					
1 ay	88	99.50(64:288)	506	99(63:317)	0.987
1 yıl	80	90(61:179)	484	88(57:269)	-
Son ziyaret	88	90.50(58:428)	511	91(47:339)	-
%Δ _{1 yıl → 1 ay}	80	↓%4.57(-56.60:72.73)	484	↓%10.68(-66.82:173.47)	0.285
%Δ _{Son ziyaret → 1 ay}	88	↓%5.81(-51.40:201.41)	506	↓%6.70(-68.32:176.70)	0.578
Kreatinin					
1 ay	88	1.30(0.70:6.57)	506	1.20(0.51:8.71)	0.720
1 yıl	80	1.22(0.73:6.16)	484	1.25(0.60:9.44)	-
Son ziyaret	88	1.63(0.86:10.86)	511	1.32(0.50:20.51)	-
Olay zamanı	81	1.62(0.70:9.40)	-	-	-
%Δ _{1 yıl → 1 ay}	80	↑%2.15(-68.80:606.25)	484	↑%6.44(-75.89:900)	0.669
%Δ _{Son ziyaret → 1 ay}	88	↑%28.90(-64.30:1422.86)	506	↑%10.82(-73.24:2830)	0.019
eGFR					
1 ay	88	53(1.36:134)	506	65(0.74:136)	0.020
1 yıl	80	60.50(9:117)	484	59.45(6:125)	-
Son ziyaret	88	40(5:111)	511	56(4:123)	-
Olay zamanı	81	39(6:100)	-	-	-
%Δ _{1 yıl → 1 ay}	80	↓%1.44(-87.14:2767.65)	484	↓%5.71(-83.65:9359.46)	0.513
%Δ _{Son ziyaret → 1 ay}	80	↓%25.83(-96.27:4385.29)	484	↓%8.17(-95.19:14764)	0.033
Ürik Asit					
Preop	85	5.20(2:9.80)	497	5.10(1:16.30)	0.960
1 ay	88	5.60(2.30:10.90)	501	5.30(1.20:12.30)	-
1 yıl	80	6.95(4.10:10.30)	483	6.30(2:16.20)	-
Son ziyaret	88	6.30(2.20:15.80)	511	6.30(1.10:15.80)	-
Olay zamanı	81	7.10(2.90:12.40)	-	-	-
%Δ _{1 ay → Preop}	85	↑%10.26(-58.33:296)	491	↑%5.80(-80:527.27)	0.181
%Δ _{1 yıl → Preop}	77	↑%31.25(-31.82:245)	469	↑%23.64(-58.33:680)	0.062
%Δ _{Son ziyaret → Preop}	85	↑%20.76(-55.88:320)	497	↑%24.53(-85.14:950)	0.584

Veriler medyan (minimum:maksimum), ortalama ± standart sapma olarak ifade edilmiştir.
a: Mann Whitney U Testi.

Tablo 6 (devam): Nakil sonrası kardiyovasküler olay gelişimi gözlenen ve gözlenmeyen hastalar arasında laboratuvar ölçümlerinin karşılaştırılması

	Nakil Sonrası Kardiyovasküler Olay Gelişimi				p-değeri
	n	Var	n	Yok	
Total Kolesterol					
<i>Nakil öncesi</i>	88	177.50(100:327)	503	178(57:409)	0.999 ^a
<i>1 yıl</i>	79	201(111:355)	478	197(76:478)	-
<i>Son ziyaret</i>	88	193(87:304)	511	200(58:394)	-
<i>%Δ_{1 yıl} → NÖ</i>	79	↑%10.28(-30.85:160)	470	↑%9.94(-62.10:178.82)	0.609 ^a
<i>%Δ_{Son ziyaret} → NÖ</i>	79	↑%3.05(-54.21:130.69)	470	↑%12.77(-72.25:184.29)	0.151 ^a
HDL					
<i>Nakil öncesi</i>	88	37(13:86)	504	39(14:112)	0.074 ^a
<i>1 yıl</i>	79	46(24:79)	477	46(13:90)	-
<i>Son ziyaret</i>	88	48(19:111)	511	47(5:103)	-
<i>%Δ_{1 yıl} → NÖ</i>	79	↑%20(-38.33:116.67)	470	↑%14.71(-59.09:210)	0.099 ^a
<i>%Δ_{Son ziyaret} → NÖ</i>	79	↑%24.39(-45.35:203.13)	470	↑%18.49(-56.86:252.94)	0.137 ^a
LDL					
<i>Nakil öncesi</i>	88	110(56:235)	503	106.80(22:411)	0.502 ^a
<i>1 yıl</i>	79	125(12.40:314)	477	98(9.40:287.60)	-
<i>Son ziyaret</i>	88	110.50(34:284)	511	117(11:280)	-
<i>%Δ_{1 yıl} → NÖ</i>	79	↑%8.48(-87.06:305.63)	469	↓%9.56(-92.13:227.27)	<0.001 ^a
<i>%Δ_{Son ziyaret} → NÖ</i>	79	↑%5.31(-75.11:145.61)	469	↑%10.66(-93.57:274.07)	0.051 ^a
Trigliserid					
<i>Nakil öncesi</i>	87	131(32:496)	502	129(29:666)	0.692 ^a
<i>1 yıl</i>	78	143(43:756)	477	145(34:1518)	-
<i>Son ziyaret</i>	88	130.50(36:546)	511	137(13:995)	-
<i>%Δ_{1 yıl} → NÖ</i>	78	↑%16.40(-76.50:867.44)	468	↑%11.89(-80.23:690.63)	0.853 ^a
<i>%Δ_{Son ziyaret} → NÖ</i>	78	↓%2.65(-72.98:363.75)	468	↑%5.52(-88.98:1969.70)	0.967 ^a
Kalsiyum	88	9.10(7:31)	511	9(5.10:12.10)	0.530 ^a
Fosfor	88	3.35(1.90:8)	511	3.30(1.80:13)	0.342 ^a
Parathormon	88	194(3:2320)	508	159.55(3:2125)	0.344 ^a
25-OH vitamin D	83	20.90(2.90:43)	494	19(3:94.80)	0.773 ^a
Takrolimus					
Düzeyi					
<i>Son ziyaret</i>	54	5.05(0:27.40)	360	5.40(0:27.10)	0.289 ^a
<i>Olay zamanı</i>	50	6.25(0:17.10)	-	-	-
Siklosporin-A					
Düzeyi					
<i>Son ziyaret</i>	31	71(0:795)	128	80(0:490.40)	0.076 ^a
<i>Olay zamanı</i>	26	113.50(0:288)	-	-	-
Everolimus					
Düzeyi	4	6.25(2.58:8.10)	18	4.48(2.24:6.96)	0.342 ^a
C Reaktif Protein	88	4.25(0.30:372)	511	3.20(0.10:1499)	0.227 ^a
Hba1c	67	6(4.37:12)	282	5.80(3.80:5.90)	0.078 ^a
Mikroalbüminüri	48	7(%14.60)	273	51(%18.70)	0.496 ^b
HOMA- IR					
<i>Son ziyaret</i>	59	2.57(0.19:15.78)	404	2(0.24:34.52)	0.201 ^a

Veriler medyan (minimum:maksimum) ve n% olarak ifade edilmiştir.

a: Mann Whitney U Testi, b: Ki-kare Testi.

NÖ: Nakil Öncesi.

Tablo 6'nın birinci ay, birinci yıl ve son ziyaret dönemlerinde ölçülen hemoglobin düzeylerinin belirtici istatistiklerine yer verildiği bölüm incelendiğinde, birinci ay ölçümüne göre nakil sonrası KV olay gelişimi gözlenen ve gözlenmeyen gruplar arasında farklılık bulunmadığı belirlenmiştir ($p=0.547$). Birinci yılın birinci aya, son ziyaretin birinci aya göre hesaplanan yüzde değişim miktarlarının da yine gruplar arasında farklılık göstermediği belirlenmiştir (sırasıyla $p=0.537$ ve $p=0.624$). Birinci yıl sonunda ölçümü yapılan hemoglobin düzeyinin birinci aya göre hesaplanan yüzde değişimi incelendiğinde nakil sonrası KV olay gelişimi gözlenen grupta %11.70 düzeyinde bir artış, nakil sonrası KV olay gözlenmeyen grupta ise yine %11.20 düzeyinde artış olduğu gözlenmiştir. Son ziyaret döneminde yapılan ölçümün yine birinci aya göre olan değişimi incelendiğinde nakil sonrası KV olay gözlenen grupta %8.13'lük bir artış, nakil sonrası KV olay gelişimi gözlenmeyen grupta ise %8.54 düzeyinde artış olduğu gözlenmiştir.

Çalışmada glukoz düzeylerinin birinci ay, birinci yıl ve son ziyaret dönemlerindeki ölçümlerine yer verilmiştir. Tablo incelendiğinde, birinci ay ölçümüne göre nakil sonrası KV olay gelişimi gözlenen ve gözlenmeyen gruplar arasında farklılık bulunmadığı belirlenmiştir ($p=0.987$). Birinci yılın birinci aya, son ziyaretin birinci aya göre hesaplanan yüzde değişimlerinin de yine gruplar arasında farklılık göstermediği belirlenmiştir (sırasıyla $p=0.285$ ve $p=0.578$). Birinci yıl sonunda ölçümü yapılan glukoz düzeyinin birinci aya göre hesaplanan yüzde değişimi incelendiğinde nakil sonrası KV olay gelişimi gözlenen grupta %4.57 düzeyinde bir azalma, nakil sonrası KV olay gözlenmeyen grupta ise %10.68'lik bir azalma meydana geldiği gözlenmiştir. Son ziyaret döneminde yapılan ölçüm yine birinci aya göre olan değişimi incelendiğinde nakil sonrası KV olay gözlenen grupta %5.81'lik bir azalma, nakil sonrası KV olay gelişimi gözlenmeyen grupta ise %6.70'lik bir azalma olduğu gözlenmiştir.

Çalışmada iki grup arasında birinci ayda elde edilen kreatinin ölçümlerine göre farklılık olmadığı belirlenmiştir ($p=0.720$). Birinci yıl ve son ziyaret dönemlerinde ki ölçümün birinci aya göre elde edilen ölçüme göre hesaplanan yüzde değişimleri incelendiğinde ise birinci yılın birinci aya göre

olan değişimine göre gruplar arasında farklılık belirlenmezken ($p=0.669$) son vizit döneminin birinci aya göre olan değişimi incelendiğinde ise gruplar arasında bu değişim miktarlarının farklılık gösterdiği görülmektedir. Son vizit döneminde birinci aya göre oluşan değişim incelendiğinde nakil sonrası KV olay gelişimi gözlenen grupta kreatinin düzeyinde %28.90 düzeyinde ve nakil sonrası KV olay gelişimi gözlenmeyen grupta ise %10.82 düzeyinde bir artış meydana geldiği belirlenmiş olup son vizit döneminden birinci aya göre olan değişim miktarının nakil sonrası KV olay gelişimi gözlenen grupta daha yüksek olduğu görülmektedir ($p=0.019$). Ek olarak olay zamanında nakil sonrası KV olay gelişimi gözlenen grupta kreatinin düzeyinin ölçümü gerçekleştirilmiştir. Kreatinin düzeyinin birinci ay ölçümü ile olay zamanı ölçülen kreatinin düzeyleri arasında farklılık olduğu belirlenmiştir ($p<0.001$). Birinci ay ölçümü yapılan medyan kreatinin düzeyi 1.30 mg/dL iken, olay zamanı ölçümü yapılan medyan kreatinin düzeyinin 1.62 mg/dL düzeyinde olduğu gözlenmiş olup olay zamanında birinci ay dönemine göre kreatinin düzeyinde artma meydana geldiği saptanmıştır.

Nakil sonrası KV olay gelişimi gözlenen hastalar ve KV olay gelişimi gözlenmeyen hastalar için birinci ay, birinci yıl ve son vizit dönemlerinde eGFR ölçümleri elde edilmiştir. Birinci ay ölçümleri incelendiğinde nakil sonrası KV olay gelişimi gözlenen grupta medyan eGFR düzeyi 53 mL/dak/1.73 m², KV olay gelişimi gözlenmeyen grupta ise 65 mL/dak/1.73 m² olarak belirlenmiş olup nakil sonrası KV olay gelişimi gözlenmeyen grupta birinci aya ait medyan eGFR düzeyinin daha yüksek olduğu saptanmıştır ($p=0.020$). Nakil sonrası birinci yıl elde edilen ölçümün birinci aya göre olan değişimi incelendiğinde ise iki grup arasında farklılık gözlenmemekle birlikte ($p=0.513$), son vizit döneminden birinci aya göre olan değişim incelendiğinde ise nakil sonrası KV olay gözlenen grupta bu dönemde elde edilen azalma miktarının nakil sonrası KV olay gelişimi gözlenmeyen gruba göre daha yüksek olduğu belirlenmiştir ($p=0.033$). Son vizit döneminde birinci aya göre elde edilen değişim miktarı incelendiğinde nakil sonrası KV olay gelişimi gözlenen grupta %25.83 düzeyinde bir azalma, nakil sonrası KV olay gözlenmeyen grupta ise %8.17 düzeyinde bir azalma gerçekleştiği belirlenmiştir. Ek olarak nakil sonrası KV

olay gelişimi gözlenen grup içinde yapılan karşılaştırma sonucunda da olay zamanı ölçülen eGFR düzeyi ile birinci ay döneminde elde edilen eGFR düzeyi arasında farklılık olduğu saptanmış olup (**p=0.001**), olay zamanına göre birinci ayda elde edilen eGFR düzeyinde yükselme meydana geldiği gözlenmiştir. Olay zamanında ölçülen medyan eGFR düzeyi 39 mL/dak/1.73 m² iken birinci ayda ölçülen eGFR düzeyine ait medyan ölçüm değerinin 53 mL/dak/1.73 m² olduğu görülmektedir.

İki grup arasında ürik asit düzeyine ait pre-operatif, birinci ay, birinci yıl, son vizit ölçümleri ve bu ölçümlere ek olarak nakil sonrası KV olay gelişimi gözlenen grupta olay zamanı döneminde de yine ürik asit ölçümü gerçekleştirilmiştir. Pre-operatif dönemde ürik asit düzeylerinin iki grup arasında farklılık göstermediği belirlenmezken (p=0.960) birinci ay ve birinci yıl ve son vizit ölçümlerinin pre-operatif döneme göre hesaplanan değişim miktarları bakımından da yine gruplar arasında farklılık bulunmadığı belirlenmiştir (sırasıyla p=0.181, p=0.062 ve p=0.584). Ek olarak olay zamanı ölçümü yapılan ürik asit düzeyi ile pre-operatif dönemde ölçülen ürik asit düzeylerinin farklılık gösterdiği belirlenmiştir (**p<0.001**). Olay zamanı ölçülen medyan ürik asit düzeyi 7.10 mg/dL iken preop dönemde ise 5.20 mg/dL olarak ölçülmüştür.

İki grup arasında nakil öncesi dönemde ölçülen total kolesterol düzeylerinin farklılık göstermediği belirlenmiştir (p=0.999). Buna ek olarak birinci yıl ve son vizit dönemlerinde elde edilen ölçümlerin nakil öncesi döneme göre hesaplanan yüzde cinsinden değişim miktarları da incelendiğinde yine iki grup arasında bu değişim miktarlarına göre farklılık gözlenmediği belirlenmiştir (p=0.609 ve p=0.151).

İki grup arasında nakil öncesi dönemde ölçülen HDL düzeylerinin farklılık göstermediği belirlenmiştir (p=0.074). Buna ek olarak birinci yıl ve son vizit dönemlerinde elde edilen ölçümlerin nakil öncesi döneme göre hesaplanan yüzde cinsinden değişim miktarları da incelendiğinde yine iki grup arasında bu değişim miktarlarına göre farklılık gözlenmediği belirlenmiştir (p=0.099 ve p=0.137).

Nakil öncesi KV olay gelişimi gözlenen hastalar ve gözlenmeyen hastalar arasında nakil öncesi LDL ölçümleri incelendiğinde iki grup arasında medyan LDL ölçümlerinin farklılık göstermediği belirlenmiştir ($p=0.502$). Birinci yılda nakil öncesi döneme göre elde edilen ölçüm değerlerinin değişim miktarları incelendiğinde ise nakil sonrası KV olay gelişimi gözlenen grupta birinci yılda ölçülen LDL düzeyinin nakil öncesi döneme göre %8.48 düzeyinde artış gösterdiği, nakil sonrası KV olay gelişimi gözlenmeyen grupta ise birinci yılda ölçülen LDL değişiminin nakil öncesine göre %9.56 düzeyinde azalma gösterdiği belirlenmiş olup iki grup arasında değişim miktarlarının farklılık gösterdiği saptanmıştır ($p<0.001$). Buna karşın son vizit döneminde ölçülen LDL düzeyinin nakil öncesi döneme göre olan değişimi incelendiğinde ise gruplar arasında farklılık bulunmadığı belirlenmiştir ($p=0.051$).

İki grup arasında nakil öncesi dönemde ölçülen trigliserit düzeylerinin farklılık göstermediği belirlenmiştir ($p=0.692$). Buna ek olarak birinci yıl ve son vizit dönemlerinde elde edilen ölçümlerin nakil öncesi döneme göre hesaplanan yüzde cinsinden değişim miktarları da incelendiğinde yine iki grup arasında bu değişim miktarlarına göre farklılık gözlenmediği belirlenmiştir ($p=0.853$ ve $p=0.967$).

Gruplar arasında kalsiyum, fosfor, parathormon ve 25-OH vitamin D düzeylerinde farklılık göstermediği belirlenmiştir (sırasıyla $p=0.530$, $p=0.342$, $p=0.344$ ve $p=0.773$).

Tac düzeyine göre yapılan karşılaştırma incelendiğinde ise yine son vizit döneminde elde edilen ölçümlere göre iki grup arasında farklılık bulunmadığı gözlenmiştir ($p=0.289$). Ek olarak Tac düzeyinin nakil sonrası KV olay gelişimi gözlenen grupta olay zamanı döneme ait ölçüm değeri de kaydedilmiş olup yine olay zamanı ölçümüyle son vizit döneminde elde edilen ölçüm arasında da bir farklılık olmadığı görülmüştür ($p=0.099$). CsA düzeyine göre yapılan karşılaştırma incelendiğinde ise yine son vizit döneminde elde edilen ölçümlere göre iki grup arasında farklılık bulunmadığı gözlenmiştir ($p=0.076$). Ancak olay zamanı ile son vizit dönemleri arasında elde edilen ölçümlerin farklılık gösterdiği belirlenmiştir. Olay zamanında elde edilen

medyan CsA düzeyi 113.50 ng/mL iken son vizit döneminde elde edilen medyan CsA düzeyi 71 ng/mL olarak belirlenmiş olup yine son vizit döneminde olay zamanına göre bir düşüş meydana geldiği saptanmıştır (**p=0.31**). Everolimus, CRP ve HbA1c düzeylerine göre de gruplar arasında farklılık bulunmadığı belirlenmiş olup (sırasıyla p=0.342, p=0.227 ve p=0.078),

Mikroalbuminüri gözlenme sıklığı da gruplar arasında yine farklılık göstermemektedir (p=0.496).

HOMA-IR ölçümünün son vizit döneminde ki değerine göre gruplar arasında yapılan karşılaştırma incelendiğinde de yine nakil sonrası KV olay gelişimi gözlenen ve gözlenmeyen hastalar arasında bu döneme ait medyan HOMA-IR ölçümlerinin farklılık göstermediği belirlenmiştir (p=0.201).

Tablo 7: Nakil sonrası kardiyovasküler gelişimi gözlenen ve gözlenmeyen hastalar arasında antropometrik ve kan basıncı ölçümlerinin karşılaştırılması

	Nakil Sonrası Kardiyovasküler Olay Gelişimi				p-değeri
	n	Var	n	Yok	
Vücut Kitle İndeksi					
<i>Nakil öncesi</i>	72	24.24(17.21:38.50)	419	23.71(14.06:40.06)	0.229 ^a
<i>Son vizit</i>	72	27.04(16.80:41.55)	419	27.12(14.30:48.12)	-
<i>%Δ_{Son vizit → NÖ}</i>	72	↑%9.18(-33.07:47.56)	419	↑%10.91(-34.62:100.68)	0.091 ^a
Sistolik Kan Basıncı					
<i>Nakil öncesi</i>	88	130(100:190) (135.32±20.07)	511	130(70:220) (130.61±22.36)	0.032^a
<i>1 yıl</i>	81	130(70:160)	485	120(70:180)	-
<i>Son vizit</i>	74	140(100:170)	418	120(90:180)	-
<i>%Δ_{1 yıl → NÖ}</i>	70	0(-46.15:40)	398	↓%6.67(-46.67:75)	0.799 ^a
<i>%Δ_{Son vizit → NÖ}</i>	70	0(-26.67:70)	398	↓%2.58(-45.45:77.78)	0.099 ^a
Diastolik Kan Basıncı					
<i>Nakil öncesi</i>	88	80(50:180)	511	80(40:140)	0.184 ^a
<i>1 yıl</i>	81	80(60:100)	485	80(50:110)	-
<i>Son vizit</i>	74	80(50:100)	418	80(50:100)	-
<i>%Δ_{1 yıl → NÖ}</i>	70	0(-44.44:50)	398	0(-50:66.67)	0.913 ^a
<i>%Δ_{Son vizit → NÖ}</i>	70	0(-66.67:50)	398	0(-57.14:80)	0.108 ^a

Veriler medyan (minimum:maksimum) ve n% olarak ifade edilmiştir.

a: Mann Whitney U Testi, d: Fisher'in Kesin Ki-kare Testi.

Tablo 7 incelendiğinde, VKİ nakil öncesi ölçümlerinin nakil sonrası KV olay gelişimi gözlenen ve nakil sonrası KV olay gelişimi gözlenmeyen hasta grupları arasında farklılık göstermediği belirlenmiştir ($p=0.229$). Son ziyaret ölçümünün nakil öncesi ölçüme göre hesaplanan yüzde cinsinden değişim miktarı incelendiğinde ise yine gruplar arasında farklılık bulunmadığı görülmektedir ($p=0.091$). Son ziyarette elde edilen ölçüm değerinin nakil öncesine göre değişimi nakil sonrası KV olay gelişimi gözlenen grupta %9.18 düzeyinde artış ve nakil sonrası KV olay gözlenmeyen grupta ise %10.91 düzeyinde artış olarak belirlenmiştir.

Sistolik kan basıncı ölçümünün nakil öncesi, birinci yıl ve son ziyaret değerleri kayıt altına alınmıştır. Nakil öncesi değerlerin gruplar arası karşılaştırması sonucunda nakil sonrası KV olay gelişimi gözlenen hasta grubunda sistolik kan basıncı ölçüm düzeyinin nakil sonrası KV olay gelişimi gözlenmeyen hasta grubuna göre daha yüksek olduğu belirlenmiştir (**$p=0.032$**). Birinci yıl ölçümünün nakil öncesi ölçüm değerine göre hesaplanan yüzde cinsinden değişim miktarı incelendiğinde ise gruplar arasında farklılık bulunmadığı ($p=0.799$), yine son ziyarette yapılan ölçümün nakil öncesi ölçüme göre hesaplanan değişim miktarı incelendiğinde de gruplar arasında farklılık bulunmadığı saptanmıştır ($p=0.099$).

Diyastolik kan basıncı ölçümünün nakil öncesi elde edilen değerlerine göre gruplar arasında farklılık bulunmadığı belirlenmiştir ($p=0.184$). Yine son ziyaret ve birinci yıl ölçümlerinin nakil öncesi ölçüme göre hesaplanan yüzde cinsinden değişim miktarlarının gruplar arasında farklılık göstermediği belirlenmiştir ($p=0.913$ ve $p=0.108$).

Tablo 8: Nakil sonrası kardiyovasküler olay gelişimi gözlenen ve gözlenmeyen hastalar arasında metabolik sendrom, SCORE indeksi, Framingham skoru, Charlson komorbidite indeksi ölçümlerinin karşılaştırılması

	Nakil Sonrası Kardiyovasküler Olay Gelişimi				p-değeri
	n	Var	n	Yok	
Metabolik Sendrom	67	48(%71.60)	378	195(%51.60)	0.002^b
Nakil Öncesi SCORE					
<1		49(%55.70)		374(%75.70)	
<4		26(%29.50)		77(%15.60)	
5-10	88	10(%11.40)	494	33(%6.70)	0.002^b
>10		3(%3.40)		10(%2)	
İlk Yıl SCORE					
<1		48(%60.80)		360(%76.10)	
<4		18(%22.80)		73(%15.40)	
5-10	79	12(%15.20)	473	35(%7.40)	0.026^b
>10		1(%1.30)		5(%1.10)	
Framingham Skor					
<i>Nakil Öncesi</i>	88	11.50(0.70:101)	503	5.30(0.20:87.60)	<0.001^a
<i>1 Yıl</i>	79	11.30(0.80:69.70)	476	5.80(0.20:69.50)	-
<i>%Δ_{1 yıl→ NÖ}</i>	79	↑%14.96(-94.65:273.33)	468	↑%10.39(-85.71:611.11)	0.353 ^a
Nakil Öncesi CKİ					
<4		74(%84.10)		490(%95.90)	
≥4	88	14(%15.90)	511	21(%4.10)	<0.001^b

Veriler medyan (minimum:maksimum) ve n% olarak ifade edilmiştir.

a: Mann Whitney U Test, b: Ki-kare Testi.

Tablo 8 incelendiğinde, metabolik sendrom görülme oranının gruplar arasında farklılık gösterdiği görülmektedir. Nakil sonrası KV olay gelişen grupta metabolik sendrom gelişme oranı %71.60 iken, nakil sonrası KV olay gelişmeyen grupta ise bu oranın %51.60 düzeyinde olduğu belirlenmiş olup, nakil sonrası KV olay gelişimi gözlenen grupta metabolik sendrom görülme oranının daha yüksek olduğu saptanmıştır (**p=0.002**).

Nakil öncesi SCORE'a göre gruplar arasında farklılık olduğu belirlenmiştir (**p=0.002**). Farkı belirlemeye yönelik alt grup analizlerde düşük riskli hasta oranının nakil sonrası KV olay gelişen grupta daha düşük düzeyde (%55.7'ye karşılık %75.70, p<0.05), orta riskli hasta oranının nakil sonrası KV olay gelişen grupta daha yüksek düzeyde olduğu (%29.5'e karşılık %15.60, p<0.05), yüksek riskli ve yüksek riskli olup 10 ve üzeri skora sahip hasta oranına göre de gruplar arasında farklılık bulunmadığı belirlenmiştir.

Birinci yıl SCORE dağılımına göre de yine gruplar arasında farklılık bulunduğu belirlenmiştir (**p=0.026**). Düşük riskli hasta oranının nakil sonrası KV olay gelişimi gözlenen grupta daha düşük düzeyde olduğu belirlenmiştir (%60.8'e karşılık %76.10, $p<0.05$). Orta risk grubundaki hasta oranına göre gruplar arasında farklılık bulunmadığı görülmekle birlikte, yüksek riskli hasta grubunun nakil sonrası KV olay gelişimi gözlenen grupta daha yüksek düzeyde olduğu belirlenirken (%15.23'e karşılık %7.40, $p<0.05$) 10 ve üstü puan alan hasta oranının ise gruplar arasında farklılık göstermediği belirlenmiştir.

Framingham skoruna ait nakil öncesi ve birinci yıl skor değerleri hesaplanmıştır. Nakil öncesi Framingham skoruna göre inceleme yapıldığında, nakil sonrası KV olay gelişimi gözlenen grupta medyan skor değerinin nakil sonrası KV olay gözlenmeyen gruba göre daha yüksek olduğu belirlenmiştir (**p<0.001**). Nakil sonrası KV olay gelişimi gözlenen grupta medyan Framingham skoru 11.50 olarak hesaplanmışken, nakil sonrası KV olay gelişimi gözlenmeyen grupta ise medyan skor değeri 5.30 olarak hesaplanmıştır. Framingham skoruna ait birinci yıl skor değerinin nakil öncesi skor değerine göre olan değişim miktarı yüzde cinsinden hesaplanmış olup ve bu değer gruplar arası karşılaştırması sonucunda ise iki grup arasında nakil öncesi skor değerine göre elde edilen değişim miktarları bakımından farklılık bulunmadığı belirlenmiştir ($p=0.353$).

Hastalar Charlson skoruna göre 4'ün altı 4 ve üzeri olmak üzere iki gruba ayrılmıştır. 4 ve üzeri saptanan toplam 35 hasta bulunmaktaydı ve bu grup toplam hastaların %5.84'ünü oluşturmaktadır. Nakil sonrası KV olay gelişimi gözlenen ve gözlenmeyen hastalar arasında Charlson skorunun karşılaştırılması sonucunda iki grup arasında farklılık bulunduğu belirlenmiştir (**p<0.001**). Her iki grupta ağırlıklı olarak hastaların Charlson skorunun 4'ün altında olduğu gözlenirken, 4 ve üstü Charlson skoruna sahip hasta oranının nakil sonrası KV olay gelişimi gözlenen grupta %15.90, nakil sonrası KV olay gelişimi gözlenmeyen grupta ise %4.10 düzeyinde olduğu belirlenmiştir.

Tablo 9: Nakil sonrası kardiyovasküler olay gelişimi gözlenen ve gözlenmeyen hastalar arasında uygulanan tedavilerin karşılaştırılması

	Nakil Sonrası Kardiyovasküler Olay Gelişimi				p-değeri ^b
	n	Var	n	Yok	
Vitamin D Replasmanı					
Var	88	35(%39.80)	511	162(%31.70)	0.137
Yok		53(%60.20)		349(%68.30)	
Anti-agregan					
Var	88	73(%83)	511	66(%12.90)	<0.001
Yok		15(%17)		445(%87.10)	
Anti-koagülan					
Var	88	16(%18.20)	510	21(%4.10)	<0.001
Yok		72(%81.80)		489(%95.90)	
Anti-diyabetik					
Pre-operatif oral antidiyabetik		2(%5.40)		0	-
Pre-operatif insülin		11(%29.70)		23(%20.50)	
Pre-operatif oral antidiyabetik ve insülin	37	0	112	1(%0.90)	
Post-operatif oral antidiyabetik		2(%5.40)		21(%18.80)	
Post-operatif insülin		18(%48.60)		63(%55.40)	
Post-operatif oral antidiyabetik ve insülin		4(%10.80)		5(%4.50)	
Koroner Anjiyografi	88	59(%67)	511	56(%11)	
Stent	88	35(%39.80)	511	19(%3.70)	<0.001
Koroner Bypass	88	19(%21.60)	511	2(%0.40)	<0.001

Veriler n% olarak ifade edilmiştir.

b: Ki-kare Testi.

Tablo 9 incelendiğinde nakil sonrası KV olay gelişimi gözlenen ve gözlenmeye hasta grupları arasında vitamin D replasmanı uygulanma oranlarının farklılık göstermediği görülmektedir ($p=0.137$). Nakil sonrası KV olay gelişimi gözlenen grupta D vitamini replasmanı uygulanma oranı %39.80 iken, nakil sonrası KV olay gelişimi gözlenmeyen grupta ise bu oran %31.70 düzeyinde idi.

Anti-agregan tedavi verilme oranlarının çalışma grupları arasında farklılık gösterdiği belirlenmiştir ($p<0.001$). Nakil sonrası KV olay gelişimi gözlenen hasta grubunda anti-agregan tedavi alan hasta oranı %83 iken, nakil sonrası KV olay gelişimi gözlenmeyen hastaların %12.90'ının bu tedaviyi aldığı belirlenmiştir.

Anti-koagülan tedavi verilme oranlarının da çalışma grupları arasında farklılık gösterdiği belirlenmiştir ($p<0.001$). Nakil sonrası KV olay gelişimi

gözlenen hasta grubunda antikoagülan tedavi alan hasta oranı %18.20 iken, nakil sonrası KV olay gelişimi gözlenmeyen hastaların %4.10'unun bu tedaviyi aldığı belirlenmiştir.

Anti-diyabetik tedavi kullanım oranları incelendiğinde ise nakil sonrası KV olay gelişimi gözlenen grupta post-operatif insülin kullanımının %48.60, pre-operatif insülin kullanımının %29.70, post-operatif oral anti-diyabetik ve insülinin birlikte kullanımının %10.80, pre-operatif ve post-operatif dönemlerde oral anti-diyabetik kullanım oranlarının %5.40 düzeyinde olduğu ve pre-operatif oral anti-diyabetik ve insülini birlikte kullanan hastanın ise bulunmadığı belirlenmiştir. Nakil sonrası KV olay gelişimi gözlenen hasta grubu incelendiğinde ise, post-operatif insülin kullanımının %55.40, pre-operatif insülin kullanımının %20.50, post-operatif oral anti-diyabetik kullanımının %18.80, ve insülinin birlikte kullanımının %10.80, post-operatif oral anti-diyabetik ve insülinin birlikte kullanımının %4.50 ve pre-operatif dönemde oral anti-diyabetik ve insülini birlikte kullanan hasta oranının %0.90 olduğu saptanırken, bu grupta pre-operatif dönemde oral anti-diyabetik kullanan hasta bulunmadığı belirlenmiştir.

Nakil sonrası KV olay gelişimi gözlenen hastalarda, koroner anjiyografi (%67'ye karşılık %11; $p<0.001$) ve koroner bypass (%21.6'ya karşılık %0.40; $p<0.001$) uygulanma oranlarının nakil sonrası KV olay gelişimi gözlenmeyen hasta grubuna göre daha yüksek olduğu belirlenirken, yine stent tedavisi uygulanan hasta oranının da nakil sonrası KV olay gelişimi gözlenmeyen grupta daha yüksek (%39.8'e karşılık %3.70; $p<0.001$) olduğu belirlenmiştir.

Nakil Sonrası Kardiyovasküler Olay Gelişimini Etkileyen Risk Faktörlerinin Analizi

Nakil sonrası KV olay gelişimi üzerinde etkili olduğu düşünülen risk faktörlerini belirlemek amacıyla Tablo 5, Tablo 6, Tablo 7, Tablo 8 ve Tablo 9'da raporlanan değişkenler öncelikle tek değişkenli Lojistik regresyon analizi ile incelenmiş ve analiz sonrasında $p<0.25$ kriterini sağlayan değişkenler ise çok değişkenli Lojistik regresyon modeline dahil edilmiştir. İlgili değişkenlerin

Lojistik regresyon analizi sonrasında $p<0.25$ kriterini sağlayan değişkenler; cinsiyet, hastanın mevcut yaşı, verici yaşı, primer etiyoloji, primer diabetes mellitus varlığı, diyaliz durumu, MMF+Tac+P kullanımı, EC-MPS+Tac+P kullanımı, EC-MPS+CsA+P kullanımı, Tac kullanımı, CsA kullanımı, MMF kullanımı, AZA kullanımı, CMV öyküsü varlığı, kronik obstrüktif akciğer hastalığı varlığı, diyabete bağlı endorgan hasarı varlığı, hemipleji varlığı, dislipidemi varlığı, post-operatif dislipidemi varlığı, aritmi varlığı, kalp kapak hastalıkları varlığı, hipertansiyon varlığı, pre-operatif hipertansiyon varlığı, post-operatif hipertansiyon varlığı, diabetes mellitus varlığı, pre-operatif diabetes mellitus varlığı, post-operatif anemi varlığı, sigara kullanımı, egzersiz yapmak, fosfor düzeyi, parathormon düzeyi, kalsiyum ve fosfor düzeyi, ürik asit 1. ay ölçümünün pre-operatif değerine göre değişim miktarı, ürik asit 1. yıl ölçümünün pre-operatif değerine göre değişim miktarı, nakil öncesi HDL düzeyi, HDL 1. ay ölçümünün nakil öncesi değerine göre değişim miktarı, LDL 1. yıl ölçümünün nakil öncesi değerine göre değişim miktarı, kreatinin 1. ay ölçümü, eGFR 1. ay ölçümü, nakil öncesi sistolik kan basıncı düzeyi, nakil öncesi diyastolik kan basıncı düzeyi, nakil öncesi Framingham skoru, nakil sonrası 1. yıl Framingham skoru, nakil öncesi CKİ, nakil öncesi SCORE, ilk yıl SCORE, nakil öncesi KV olay gelişimi olarak belirlenmiş ve ilgili değişkenler çok değişkenli Lojistik regresyon modeline dahil edilmiştir. Değişken seçim yöntemi olarak geriye doğru seçim yöntemi benimsenmiş olup, final adımına ait analiz sonuçları Tablo 10'da raporlanmıştır.

Tablo 10: Nakil sonrası kardiyovasküler olay gelişimi üzerinde etkili olabilecek faktörler

	Wald	p-değeri	OR	%95 (GA)	
				Alt	Üst
EC-MPS+Tac+P kullanımı	6.19	0.013	0.38	0.18	0.81
Takrolimus kullanımı	2.80	0.094	1.83	0.90	3.70
Hemipleji varlığı	26.41	<0.001	17.21	5.81	50.92
Post-operatif dislipidemi varlığı	16.19	<0.001	4.10	2.06	8.16
Post-operatif Hipertansiyon varlığı	5.92	0.015	4.89	1.36	17.58
Diabetes Mellitus varlığı	3.45	0.063	1.78	0.97	3.25
Egzersiz Yapmak	3.57	0.059	0.35	0.12	1.04
Parathormon	3.05	0.081	1.00	1.00	1.00
Ürik asit (% Δ 1 yıl → Pre-operatif)	4.18	0.041	1.01	1.00	1.02
Nakil öncesi HDL düzeyi	11.62	0.001	0.97	0.96	0.99

Model Anlamlılığı: $\chi^2=391.98$; **$p<0.001$**

Hosmer & Lemeshow Testi: $p=0.811$

OR: Odds ratio, GA: Güven aralığı, Ref. Kat.:Referans kategori.

% Δ 1 yıl → Pre-operatif: Birinci yıl ölçümünün Pre-operatif döneme göre % değişim miktarı.

Analiz sonucu incelendiğinde lojistik regresyon modelinin veriyle uyumlu olduğu (Hosmer and Lemeshow test $p=0.811$) ve final adımında elde edilen lojistik regresyon modelinin de anlamlı olduğu görülmüştür ($p<0.001$). EC-MPS+Tac+P kullanımının nakil sonrası KV olay gelişim riskini %62 düzeyinde azalttığı belirlenmiştir. Hemipleji varlığı durumunda nakil sonrası KV olay gelişim riski 17.21 kat artarken, post-operatif dislipidemi varlığı 4.10 kat ve post-operatif hipertansiyon varlığının ise nakil sonrası KV olay gelişmesi riskini 4.89 kat artırdığı belirlenmiştir. Ürik asitin pre-operatif döneme göre 1. yıl ölçümünde gözlenecek olan artışın nakil sonrası KV olay gelişim riskini 1.01 kat arttığı belirlenmiş, buna karşın nakil öncesi HDL düzeyinde gözlenecek olan bir birimlik artışın ise nakil sonrası gözlenebilecek KV olay oluşum riskini %3 düzeyinde azalttığı saptanmıştır. Tabloda yer verilen ve analizin final adımında yer alan diabetes mellitus varlığı, egzersiz yapmak ve parathormon düzeyinin ise nakil sonrası KV olay gelişimi üzerinde etkili olmadığı belirlenmiştir.

Hasta Sağkalım Analizi

Çalışmada $n=54$ hastanın ölüm nedeni kayıt altına alınmış olup, bu hastaların ölümlerinin %74.07 ($n=40$) oranında enfeksiyöz nedenler, %14.81 ($n=8$) oranında kardiyak sebepler, %7.40 ($n=4$) oranında serebrovasküler hastalıklar, %1.90 ($n=1$) akut rejeksiyon ve %1.90 ($n=1$) oranında akut böbrek hasarı kaynaklı olduğu belirlenmiştir. Genel sağkalım süresine ait yapılan karşılaştırmalar Tablo 11'de verilmiştir. Elli iki hastaya ait medyan nakil sonrası ilk koroner arter hastalığı süresi 40.13 ay (minimum: 0.57 ay – maksimum: 137.63 ay) olarak belirlenmiştir. Nakil sonrası konjestif kalp yetmezliği gelişme süresine 6 hasta için ulaşılmış olup medyan süre değeri 39.12 ay (minimum: 2.63 ay – maksimum: 114 ay) olarak belirlenmiştir. Nakil sonrası serebrovasküler olay süresi ise 27 hasta için ulaşılmış olup medyan süre değeri 61.63 ay (minimum: 3.23 ay – maksimum: 164.27 ay) olarak belirlenmiştir.

Tablo 11 genel sağkalım süresinin karşılaştırılmasına yönelik analizleri içermektedir. Nakil öncesi KV olay gelişen hasta grubunda genel sağkalım süresinin daha kısa olduğu belirlenmiştir (**p=0.001**). Nakil öncesi KV olay gelişimi gözlenen grupta ortalama sağkalım süresi 111.87 ay ve KV olay gelişimi gözlenmeyen grupta ise 236.16 ay olarak belirlenmiştir.

Nakil sonrası KV olay gelişen hasta grubunda genel sağkalım süresinin daha kısa olduğu belirlenmiştir (**p=0.022**). Nakil sonrası KV olay gelişimi gözlenen grupta ortalama sağkalım süresi 145.63 ay ve KV olay gelişimi gözlenmeyen grupta ise 238.04 ay olarak belirlenmiştir.

Donör tipine göre de sağkalım süresinin farklılık gösterdiği belirlenmiş olup, kadavradan nakil yapılan hastaların sağkalım sürelerinin daha kısa olduğu saptanmıştır (**p<0.001**). Kadavradan nakil yapılan hastalarda ortalama sağkalım süresi 156.72 ay ve canlı vericiden nakil yapılan hastalarda ise 259.64 ay olduğu belirlenmiştir.

Cinsiyete göre sağkalım süresinin farklılık göstermediği görölmektedir ($p=0.152$). Buna karşın primer etiyolojiye göre sağkalım süresinin farklılık gösterdiği belirlenmiş olup (**p<0.001**), alt grup analizlerde diyabetik hastaların sağkalım süresinin hipertansiyon, glomerülonefrit, polikistik böbrek hastalığı, tübülointerstisyel nefrit, obstrüktif ve bilinmeyen etiyolojiye sahip hastalara göre daha kısa olduğu belirlenmiştir (**p<0.05**)

Tablo 11: Genel sağkalım süresinin karşılaştırılmasına yönelik analizler

n=599	Risk altındaki hasta sayısı (%) ^ξ	Ölü Sayısı (%) ^ψ	Genel Sağkalım Süresi (Ay)	p-değeri ^e
Nakil öncesi KV olay Gelişimi				
Var	78(%13.02)	16(%20.51)	111.87±6.34	0.001
Yok	521(%86.98)	62(%11.90)	236.16±4.83	
Nakil sonrası KV olay Gelişimi				
Var	88(%14.69)	19(%21.59)	145.63±7.68	0.022
Yok	511(%85.31)	598(11.55)	238.04±4.73	
Donör Tipi				
Canlı	247(%41.24)	11(%4.45)	259.64±4.62	<0.001
Kadavra	352(%58.76)	67(%19.03)	156.72±4.18	
Cinsiyet				
Kadın	264(%44.07)	30(%11.36)	173.78±3.94	0.152
Erkek	335(%55.93)	48(%14.33)	228.51±6.36	
Primer Etiyoloji				
Diabetes Mellitus	35(%6)	14(%17.95)	79.68±8.31	<0.001
Hipertansiyon	140(%23)	16(%20.51)	172.08±5.33	
Glomerülonefrit	101(%17)	10(%12.82)	167.70±6.15	
Polikistik Böbrek Hastalığı	53(%9)	6(%7.69)	160.02±8.52	
Amiloidoz	16(%3)	3(%3.85)	116.05±11.95	
Tübülointerstisyel Nefrit	43(%7)	5(%6.41)	174.20±9.55	
Obstrüktif Sebepler	33(%6)	6(%7.69)	161.19±12.21	
Bilinmeyen	178(%30)	18(%23.08)	241.20±7.88	
Diyaliz Tipi				
Preemptif	78(%13.02)	2(%2.56)	167.37±3.36	
HD	378(%63.11)	45(%57.69)	236.34±5.70	0.005
PD	75(%12.52)	17(%21.79)	148.16±8.08	
HD+PD	68(%11.35)	14(%17.95)	158.39±8.98	
Kan Grubu				
O+	173(%28.88)	28(%35.90)	161.07±5.88	0.650
O-	20(%3.34)	4(%5.13)	130.49±13.03	
A+	230(%38.40)	26(%33.33)	171.06±4.46	
A-	22(%3.67)	3(%3.85)	163.55±13.12	
B+	87(%15)	10(%12.82)	175.64±6.44	
B-	18(%3)	2(%2.56)	166.66±13.43	
AB+	45(%8)	5(%6.41)	220.10±24.17	
AB-	4(%1)	0(%0)	*	
Gecikmiş Greft Fonksiyonu Post-operatif İlk Hafta				
Var	201(%33.56)	36(%17.91)	155.52±5.71	<0.001
Yok	398(%66.44)	42(%10.55)	243.86±5.22	

^ξ: n=599 kişi içerisindeki sayı ve oran olarak verilmiştir, ^ψ: risk altındaki hasta sayısı içerisindeki sayı ve oran olarak verilmiştir, *: Ölüm gözlenmediği için yaşam süresi hesaplanamamıştır.
Genel sağkalım süresi ortalama±standart hata olarak verilmiştir. e: Log-rank testi

Tablo 11 (devam): Genel sağkalım süresinin karşılaştırılmasına yönelik analizler

n=599	Risk altındaki hasta sayısı (%) ^ξ	Ölü Sayısı (%) ^ψ	Genel Sağkalım Süresi (Ay)	p-değeri ^e
Akut Rejeksiyon				
Öyküsü				
Var	106(%17.70)	22(%20.75)	132.74±8.04	<0.001
Yok	493(%82.30)	56(%11.36)	238.12±4.87	
Nakil Öncesi İmmünsüpresif				
Var	50(%8.35)	2(%4)	153.91±4.16	0.093
Yok	549(%91.65)	79(%14.39)	230.29±4.97	
Tac				
Var	371(%61.94)	30(%8.09)	179.36±3.22	<0.001
Yok	228(%38.06)	48(%21.05)	214.34±8.01	
CsA				
Var	195(%32.55)	38(%19.49)	215.47±9.36	0.009
Yok	404(%67.45)	40(%9.90)	176.48±3.17	
MMF				
Var	203(%33.89)	22(%10.84)	177.15±4.03	0.067
Yok	396(%66.11)	56(%14.14)	226.75±7.10	
EC-MPS				
Var	341(%56.93)	49(%14.37)	157.43±3.59	0.100
Yok	258(%43.07)	29(%11.24)	238.89±6.42	
Diğer				
Var	66(%11.02)	5(%7.58)	250.11±11.10	0.114
Yok	533(%88.98)	73(%13.7)	168.95±3.10	
MMF+Tac+P				
Var	125(%20.87)	10(%8)	182.03±4.65	0.035
Yok	474(%79.13)	68(%14.35)	225.88±6.11	
EC-MPS+Tac+P				
Var	213(%35.56)	19(%8.92)	154.76±3.99	0.169
Yok	386(%64.44)	59(%15.28)	228.61±5.71	
MMF+CsA+P				
Var	68(%11.35)	11(%16.18)	167.22±7.89	0.786
Yok	531(%88.65)	67(%12.62)	234.66±4.90	
EC-MPS+CsA+P				
Var	115(%19.2)	27(%23.48)	119.77±5.11	0.001
Yok	484(%80.8)	51(%10.54)	238.91±5.02	
Diğer İmmünsüpresif Rejimler				
Var	68(%11.35)	5(%7.35)	250.58±10.96	0.100
Yok	531(%88.65)	73(%13.75)	168.88±3.11	
CMV Öyküsü				
Var	115(%19.2)	26(%22.61)	130.01±6.19	<0.001
Yok	484(%80.8)	52(%10.74)	239.74±4.86	

^ξ: n=599 kişi içerisindeki sayı ve oran olarak verilmiştir, ^ψ: risk altındaki hasta sayısı içerisindeki sayı ve oran olarak verilmiştir, Genel sağkalım süresi ortalama±standart hata olarak verilmiştir. e:Log-rank testi.

Tablo 11 (devam): Genel sağkalım süresinin karşılaştırılmasına yönelik analizler

n=599	Risk altındaki hasta sayısı (%) [§]	Ölü Sayısı (%) [¶]	Genel Sağkalım Süresi (Ay)	p-değeri ^e
BKV Öyküsü				
Var	97(%16.19)	5(%5.15)	170.28±4.23	0.038
Yok	502(%83.81)	73(%14.54)	229.29±5.12	
HBV				
Var	22(%3.67)	5(%22.73)	119.17±11.87	0.133
Yok	577(%96.33)	73(%12.65)	233.76±4.76	
HCV				
Var	26(%4.34)	3(%11.54)	139.99±9.44	0.942
Yok	573(%95.66)	75(%13.09)	232.12±4.86	
Sigara Kullanımı				
Var	148(%24.71)	21(%14.19)	163.92±6.61	0.388
Yok	451(%75.29)	57(%12.64)	235.34±5.18	
Alkol Kullanımı				
Var	15(%2.5)	3(%20)	95.44±4.76	0.306
Yok	584(%97.5)	75(%12.84)	233.17±4.76	
Egzersiz				
Var	97(%16.19)	4(%4.12)	185.88±4.32	0.005
Yok	502(%83.81)	74(%14.74)	226.95±5.44	
Karaciğer Hastalığı				
Hafif	43(%91.49)	8(%18.6)	129.01±8.87	0.001
Orta Ciddi	4(%8.51)	3(%75)	92.45±33.11	
Yok	552(%92.77)	67(%12.14)	236.31±4.62	
Diyabete Bağlı Endorgan				
Nonkomplike	560(%93.49)	64(%11.43)	237.15±4.72	<0.001
Endorgan Hasarı	39(%6.51)	14(%35.9)	109.74±12.12	
Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı				
Var	12(%2)	2(%16.67)	123.79±12.66	0.726
Yok	587(%98)	76(%12.95)	232.80±4.77	
Hemipleji				
Var	19(%3.17)	5(%26.32)	140.83±15.90	0.063
Yok	580(%96.83)	73(%12.59)	233.48±4.79	
Pre-operatif Dislipidemi				
Var	185(%30.88)	27(%14.59)	228.19±8.63	0.559
Yok	414(%69.12)	51(%12.32)	171.20±3.35	
Post-operatif Dislipidemi				
Var	306(%51.09)	44(%14.38)	230.14±6.32	0.541
Yok	293(%48.91)	34(%11.6)	170.20±4.03	
Malignite				
Var	25(%4.17)	5(%20)	210.16±24.26	0.532
Yok	574(%95.83)	73(%12.72)	171.29±2.87	

§: n=599 kişi içerisindeki sayı ve oran olarak verilmiştir, ¶: risk altındaki hasta sayısı içerisindeki sayı ve oran olarak verilmiştir, Genel sağkalım süresi ortalama±standart hata olarak verilmiştir. e: Log-rank testi.

Tablo 11 (devam): Genel sağkalım süresinin karşılaştırılmasına yönelik analizler

n=599	Risk altındaki hasta sayısı (%) [§]	Ölü Sayısı (%) [¶]	Genel Sağkalım Süresi (Ay)	p-değeri ^e
Aritmi				
Var	36(%6.01)	10(%27.78)	126.86±4.70	0.005
Yok	563(%93.99)	68(%12.08)	235.99±12.24	
Kalp Kapak Hastalığı				
Var	24(%4.01)	3(%12.5)	155.27±8.49	0.714
Yok	575(%95.99)	75(%13.04)	232.68±4.83	
Hipertansiyon				
Var	504(%84.14)	72(%14.29)	227.08±5.57	0.030
Yok	95(%15.86)	6(%6.32)	182.36±4.71	
Diabetes mellitus				
Var	150(%25.04)	29(%19.33)	156.15±6.44	0.008
Yok	449(%74.96)	49(%10.91)	238.34±5.31	
Pre-operatif Diabetes Mellitus				
Var	46(%7.68)	17(%36.96)	85.29±7.14	<0.001
Yok	553(%92.32)	61(%11.03)	238.27±4.70	
Post-operatif Diabetes Mellitus				
Var	150(%25.04)	29(%19.33)	156.15±6.44	0.008
Yok	449(%74.96)	49(%10.91)	238.34±5.31	
Miyokart İnfarktüsü				
Var	68(%11.35)	13(%19.12)	144.59±9.95	0.075
Yok	531(%88.65)	65(%12.24)	235.33±4.88	
Periferik Arter Hastalığı				
Var	14(%2.34)	6(%42.86)	88.47±12.81	<0.001
Yok	585(%97.66)	72(%12.31)	234.57±4.72	
Koroner Arter Hastalığı				
Var	101(%16.86)	17(%16.83)	146.10±8.82	0.057
Yok	498(%83.14)	61(%12.25)	235.87±4.94	
Pre-operatif Koroner Arter Hastalığı				
Var	60(%10.02)	12(%20)	97.68±5.95	0.006
Yok	539(%89.98)	66(%12.24)	235.16±4.81	
Post-operatif Koroner Arter Hastalığı				
Var	52(%8.68)	7(%13.46)	157.20±9.41	0.978
Yok	547(%91.32)	71(%12.98)	233.01±4.92	
Konjestif Kalp Yetmezliği				
Var	22(%3.67)	6(%27.27)	104.91±11.30	0.014
Yok	577(%96.33)	72(%12.48)	234.42±4.71	
Pre-operatif Konjestif Kalp Yetmezliği				
Var	18(%3.01)	4(%22.22)	112.68±12.14	0.089
Yok	581(%96.99)	74(%12.74)	233.18±4.78	
Post-operatif Konjestif Kalp Yetmezliği				
Var	6(%1)	3(%50)	127.30±15.08	0.163
Yok	593(%99)	75(%12.65)	233.97±4.74	

§: n=599 kişi içerisindeki sayı ve oran olarak verilmiştir. ¶: risk altındaki hasta sayısı içerisindeki sayı ve oran olarak verilmiştir. Genel sağkalım süresi ortalama±standart hata olarak verilmiştir. e: Log-rank testi.

Tablo11 (devam): Genel sağkalım süresinin karşılaştırılmasına yönelik analizler

n=599	Risk altındaki hasta sayısı (%) ^ξ	Ölü Sayısı (%) ^ψ	Genel Sağkalım Süresi (Ay)	p-değeri ^e
Serebrovasküler Olay				
Var	39(%6.51)	11(%28.21)	134.39±11.89	0.004
Yok	560(%93.49)	67(%11.96)	236.12±4.64	
Pre-operatif Serebrovasküler Olay				
Var	12(%2)	4(%33.33)	70.75±9.07	0.006
Yok	587(%98)	74(%12.61)	233.60±4.75	
Post-operatif Serebrovasküler Olay				
Var	27(%4.51)	7(%25.93)	140.11±13.44	0.083
Yok	572(%95.49)	71(%12.41)	234.76±4.65	
Pre-operatif Diabetes Mellitus ve Koroner Arter Hastalığı				
Var	89(%14.86)	23(%25.84)	93.61±5.10	<0.001
Yok	510(%85.14)	55(%10.78)	239.42±4.75	
Post-operatif Periferik Arter Hastalığı				
Var	9(%1.5)	4(%44.44)	93.97±14.06	0.007
Yok	590(%98.5)	74(%12.54)	233.93±4.73	

ξ: n=599 kişi içerisindeki sayı ve oran olarak verilmiştir, ψ: risk altındaki hasta sayısı içerisindeki sayı ve oran olarak verilmiştir, Genel sağkalım süresi ortalama±standart hata olarak verilmiştir.
e: Log-rank testi.

Primer diabetes mellitus gözlenen hastalarda sağkalım süresinin daha kısa olduğu belirlenmiştir (**p<0.001**). Primer diabetes mellitus gözlenen hastalarda ortalama sağkalım süresi 79.68 ay iken, primer diabetes mellitus gözlenmeyen hastalarda ise 237.21 ay olduğu belirlenmiştir.

Diyaliz tipine göre de sağkalım süresi farklılık göstermekte olup (**p=0.005**), alt grup analizlerde pre-emptif transplantasyon yapılan hastaların sağkalım süresinin PD ve PD + HD diyalize giren hastalara göre daha yüksek, sadece HD'ye giren hastalara göre ise daha kısa olduğu belirlenmiştir. Ek olarak alt grup analizler çerçevesinde sadece HD'ye giren hastaların sağkalım süresinin ise sadece PD'ye giren hastalara göre daha uzun olduğu saptanmıştır.

Kan grupları arasında yapılan değerlendirme sonucunda sağkalım süresinin farklılık göstermediği belirlenirken (p=0.650), post-operatif birinci haftada gecikmiş greft fonksiyonu gözlenen hastalarda ise sağkalım süresinin,

gecikmiş greft fonksiyonu gözlenmeyen hastalara göre daha kısa olduğu belirlenmiştir (**p<0.001**). gecikmiş greft fonksiyonu gözlenen hastalarda ortalama sağkalım süresi 155.52 ay olarak belirlenirken, gecikmiş greft fonksiyonu gözlenmeyen hastalarda ise 243.86 olarak saptanmıştır.

Akut rejeksiyon görülen hastalarda sağkalım süresinin daha kısa olduğu görülmektedir (**p<0.001**). Akut rejeksiyon gerçekleşen hastalarda ortalama sağkalım süresi 132.74 ay iken, akut rejeksiyon gözlenmeyen hastalarda ise 238.12 ay düzeyinde olduğu belirlenmiştir.

Nakil öncesinde immünsüpresif kullanan hastalar ile kullanmayan hastalar arasında sağkalım süresinin farklılık göstermediği belirlenmiştir ($p=0.093$).

Tac kullanan hastalarda sağkalım süresinin daha kısa olduğu belirlenmiştir (**p<0.001**). Tac kullanan hastalarda ortalama sağkalım süresi 179.36 ay iken, Tac kullanmayan hastalarda ise 214.34 ay olarak hesaplanmıştır. CsA kullanan hastalarda sağkalım süresinin daha uzun olduğu belirlenmiştir (**p=0.009**). CsA kullanan hastalarda ortalama sağkalım süresi 215.47 ay iken, CsA kullanmayan hastalarda ise 176.48 ay olarak hesaplanmıştır. MMF, EC-MPS ve diğer immünsüpresif ilaçların kullanımına göre sağkalım süresinin farklılık göstermediği belirlenmiştir ($p>0.05$). MMF+Tac+P kullanan hastalarda sağkalım süresinin daha kısa olduğu belirlenmiştir (**p=0.035**). MMF+Tac+P kullanan hastalarda ortalama sağkalım süresi 167.22 ay iken, Tac kullanmayan hastalarda ise 225.88 ay olarak hesaplanmıştır. EC-MPS+Tac+P ve MMF+CsA+P kullanımına göre ise sağkalım süresinin farklılık göstermediği saptanmıştır ($p>0.05$). EC-MPS +CsA +P kullanan hastalarda ise sağkalım süresinin daha kısa olduğu belirlenmiştir (**p=0.001**). EC-MPS+CsA+P kullanan hastalarda ortalama sağkalım süresi 119.77 ay iken, kullanmayan hastalarda ise 238.91 ay olarak hesaplanmıştır. Diğer immünsüpresif rejim gruplarını kullanan ve kullanmayan hasta grupları arasında ise sağkalım süresine göre fark bulunmamaktadır ($p=0.100$).

CMV öyküsü gözlenen hastalarda sağkalım süresinin daha kısa olduğu belirlenirken (130.01'e karşılık 239.74 ay; **p<0.001**); BKV öyküsü gözlenen hasta grubunda da sağkalım süresinin yine daha kısa olduğu saptanmıştır

(170.28'e karşılık 229.29 ay; **p=0.038**). Genel sağkalım süresinin HBV varlığı, HCV varlığı, sigara kullanımı ve alkol kullanımına göre farklılık göstermediği belirlenirken ($p>0.05$), egzersiz yapan hastalarda ise sağkalım süresinin daha kısa olduğu gözlenmiştir (**p=0.005**). Egzersiz yapan hasta grubunda ortalama sağkalım süresi 185.88 ay iken egzersiz yapmayan hasta grubunda ise 226.95 ay düzeyinde olduğu görülmüştür.

Karaciğer hastalığının şiddetine göre de sağkalım süresinin farklılık gösterdiği belirlenmiştir (**p=0.001**). Farkın ortaya çıkmasına neden olan hastalık kategorisini belirlemeye yönelik alt grup analizlerde orta – ciddi düzeyde karaciğer rahatsızlığı olan hastalarda ortalama sağkalım süresinin, karaciğer rahatsızlığı bulunmayan hasta grubuna göre daha kısa olduğu belirlenirken ($p<0.05$), hafif düzeyde karaciğer rahatsızlığı bulunan hasta grubu ile karaciğer rahatsızlığı olmayan hastalar arasında ve yine hafif düzeyde karaciğer rahatsızlığı bulunana hastalar ile orta - ciddi düzeyde rahatsızlığı olan hastalar arasında da yine sağkalım sürelerinin farklılık göstermediği belirlenmiştir ($p>0.05$).

Endorgan hasarı gözlenen hasta grubunda sağkalım süresinin nonkomplike hasta grubuna göre daha kısa olduğu belirlenmiştir (**p<0.001**). Endorgan hasarı gözlenen hasta grubunda ortalama sağkalım süresi 109.74 ay olarak belirlenirken, nonkomplike hasta grubunda bu süresinin 237.15 ay düzeyinde olduğu saptanmıştır.

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, hemipleji, pre-operatif dönemde dislipidemi, post-operatif dönemde dislipidemi ve malignite gözlenme durumlarına göre ise sağkalım süresinin farklılık göstermediği belirlenmiştir ($p>0.05$). Aritmi gözlenen hastalarda ise sağkalım süresinin, aritmi gözlenmeyen hasta grubuna göre daha kısa olduğu görülmektedir (**p=0.005**). Aritmi gözlenen hastalarda ortalama sağkalım süresi 126.86 ay olarak belirlenirken, aritmi gözlenmeyen hasta grubunda ise bu sürenin 235.99 ay düzeyinde olduğu saptanmıştır. Hastalarda kalp kapak hastalığı bulunmasının yaşam süresi üzerinde farklılık oluşturmadığı belirlenmesine karşın ($p=0.714$), hipertansiyon gözlenen hastalarda ise sağkalım süresinin hipertansiyon gözlenmeyen hastalara göre daha uzun olduğu belirlenmiştir (**p=0.030**).

Genel olarak diyabet gözlenen (**p=0.008**), pre-operatif dönemde diyabet gözlenen (**p<0.001**) ve post-operatif dönemde diyabet gözlenen hastalarda (**p=0.008**) ise diyabet gözlenmeyen hastalara göre sağkalım sürelerinin daha kısa olduğu belirlenmiştir. Miyokart infarktüsü geçiren ve geçirmeyen hasta grupları arasında sağkalım sürelerinin farklılık göstermediği belirlenirken ($p=0.075$), periferik hastalık gözlenen hastalarda ise sağkalım süresinin daha kısa olduğu saptanmıştır (**p<0.001**). Periferik gözlenen hastalarda ortalama sağkalım süresi 88.47 ay iken, periferik hastalık gözlenmeyen hastalarda ise 234.57 düzeyinde olduğu belirlenmiştir.

Genel olarak gözlenen ve gözlenmeyen hastalar arasında sağkalım süresinin farklılık göstermediği belirlenirken ($p=0.057$); pre-operatif koroner arter hastalığı gözlenen hastalarda, aynı dönemde koroner arter hastalığı gözlenmeyen hastalara göre sağkalım süresinin daha kısa olduğu saptanmıştır (**p=0.006**). Pre-operatif koroner arter hastalığı gözlenen hastalar için ortalama sağkalım sürtesi 97.68 ay ve aynı dönemde koroner arter hastalığı gözlenmeyen hastalar için ise 235.16 ay olarak belirlenmiştir. Post-operatif dönemde koroner arter hastalığı gözlenen ve gözlenmeyen hastalar arasında ise sağkalım süresinin farklılık göstermediği belirlenmiştir ($p=0.978$). Genel olarak konjestif kalp yetmezliği gözlenen hastalarda da sağkalım süresinin daha kısa seyrettiği belirlenmiş olup (104.91'e karşılık 234.42 ay; **p=0.014**); pre-operatif ve post-operatif dönemde konjestif kalp yetmezliği gözlenmesi durumunda ise sağkalım süresinde farklılaşma oluşmadığı belirlenmiştir ($p=0.089$ ve $p=0.163$).

Genel olarak serebrovasküler olay gözlenen hastalarda, serebrovasküler olay gözlenmeyen hastalara göre sağkalım süresinin daha kısa olduğu saptanırken (134.39'a karşılık 236.12 ay; **p=0.004**), yine pre-operatif dönemde serebrovasküler olay gözlenen hastalarda da aynı dönemde serebrovasküler olay gözlenmeyen hastalar göre sağkalım süresinin daha kısa olduğu belirlenmiştir (70.75'e karşılık 233.60 ay; **p=0.006**). Buna karşın post-operatif dönemde serebrovasküler olay gelişen ve serebrovasküler olay gözlenmeyen hasta grupları arasında ise sağkalım süresinin farklılık göstermediği belirlenmiştir ($p=0.083$).

Pre-operatif dönemde diyabet ve koroner arter hastalığının birlikte görüldüğü hastalarda da sağkalım süresinin daha kısa seyrettiği belirlenmiştir (93.61'e karşılık 239.42 ay; $p<0.001$). Post-operatif dönemde periferik arter hastalığı gözlenen hastalarda da sağkalım süresinin daha kısa olduğu belirlenmiştir. Bu dönemde periferik arter hastalığı gözlenen hasta grubu için ortalama sağkalım süresi 93.97 ay olarak belirlenmiş olup, periferik arter hastalığı gözlenmeyen hastalarda ise bu sürenin 233.93 ay düzeyinde olduğu saptanmıştır ($p=0.007$).

Hasta Sağkalımını Etkileyen Risk Faktörlerinin Analizi

Mortalite üzerinde etkili olduğu düşünülen risk faktörlerini belirlemek amacıyla çalışmada tek değişkenli analizler ile belirlenen değişkenler öncelikle tek değişkenli Cox regresyon analizi ile incelenmiş ve analiz sonrasında $p<0.25$ kriterini sağlayan değişkenler ise çok değişkenli Cox regresyon modeline dahil edilmiştir. İlgili değişkenlerin Cox regresyon analizi ile analizi sonrasında $p<0.25$ kriterini sağlayan değişkenler cinsiyet, verici tipi, verici yaşı (yıl), primer etiyoloji, primer diabetes mellitus varlığı, nakil yaşı, diyaliz süresi, diyaliz tipi, soğuk iskemi süresi, gecikmiş greft fonksiyonu varlığı, akut rejeksiyon öyküsü, nakil öncesi immünsüpresif kullanımı, MMF+Tac+P kullanımı, EC-MPS+Tac+P kullanımı, EC-MPS+CsA+P kullanımı, diğer immünsüpresif rejim kombinasyonlarını kullanımı, Tac kullanımı, CsA kullanımı, MMF kullanımı, EC-MPS kullanımı, AZA kullanımı, CMV öyküsü varlığı, BKV öyküsü varlığı, HBV varlığı, HCV varlığı, egzersiz yapma durumu, karaciğer hastalığı varlığı, diyabete bağlı endorgan varlığı, hemipleji varlığı, aritmi varlığı, kalp kapak hastalığı varlığı, hipertansiyon varlığı, diyabet varlığı, pre-operatif diyabet varlığı, post-operatif diyabet varlığı, nakil öncesi KV olay gelişimi, pre-operatif periferik arter hastalığı varlığı, post-operatif periferik arter hastalığı varlığı, pre-operatif koroner arter hastalığı varlığı, post-operatif koroner arter hastalığı varlığı, nakil sonrası KV olay varlığı, diyabet & post-operatif koroner arter hastalığı varlığı, miyokart infarktüsü varlığı, pre-operatif

konjestif kalp yetmezliği varlığı, post-operatif konjestif kalp yetmezliği varlığı, pre-operatif serebrovasküler olay varlığı, post-operatif serebrovasküler olay varlığı, kreatinin 1. yıl ölçümünün pre-operatif değerine göre değişim miktarı, eGFR 1. yıl ölçümünün pre-operatif değerine göre değişim miktarı, nakil öncesi Framingham skoru, nakil öncesi SCORE kodlama, nakil 1. yıl Framingham skoru, ilk yıl SCORE kodlama, nakil öncesi CKİ olarak belirlenmiş ve değişken seçim yöntemi olarak ileriye doğru seçim yöntemi benimsenmiş olup, final adımına ait analiz sonuçları Tablo 12’de raporlanmıştır.

Tablo 12: Mortalite üzerine etki eden risk faktörleri

Faktör	Wald	p-değeri	HR	%95 (GA) Alt Üst	
Diyaliz Süresi (ay)	11.96	0.001	1.01	1	1.02
HCV	3.23	0.072	0.14	0.02	1.20
Nakil Öncesi SCORE					
<1(ref.kat.)	-	-	1	-	-
<4	5.41	0.020	2.35	1.14	4.83
5 - 10	0.15	0.699	1.17	0.38	4.25
>10	4.79	0.029	3.90	1.15	13.18
Nakil Öncesi Charlson					
Komorbidite İndeks Puanı	22.85	<0.001	1.73	1.38	2.16

HR: Hazard Oranı, GA: Güven aralığı, Ref. Kat.: Referans kategori.

Analiz sonucunda final adımında elde edilen çok değişkenli Cox regresyon modeli anlamlı olarak bulunmuştur ($p<0.001$). Final adımında modelde yer alan değişkenler incelendiğinde diyaliz süresinde gözlenecek olan bir birimlik artışın mortalite riskini 1.01 kat arttırdığı belirlenmiştir. HCV varlığının mortalite üzerinde etkili olmadığı saptanmıştır. Nakil öncesi SCORE değeri için SCORE değeri <1 kategorisi referans kategori olarak kabul edildiğinde, skor değeri <4 olan hastaların referans kategorideki hastalara göre mortalite riskinin 2.35 kat daha fazla olduğu, nakil öncesi skoru >10 hastalarda ise bu riskin 3.90 kat daha fazla olduğu belirlenmiştir. Nakil öncesi hesaplanan Charlson puanında gözlenecek 1 birimlik artışın ise mortalite riskini 1.73 kat arttırdığı belirlenmiştir.

Graft Sağkalımı Analizi

Tablo 13: Graft sağkalım süresinin karşılaştırılmasına yönelik analizler

n=599	Risk altındaki hasta sayısı (%) [§]	Ölü Sayısı (%) [¶]	Genel Sağkalım Süresi (Ay)	p-değeri ^e
Nakil Öncesi KV olay Gelişimi				
Var	78(%13.02)	26(%33.33)	81.90±5.93	<0.001
Yok	521(%86.98)	129(%24.76)	196.07±5.98	
Nakil Sonrası KV olay Gelişimi				
Var	88(%14.69)	38(%43.18)	116.48±7.99	0.001
Yok	511(%85.31)	117(%22.9)	198.40±6.29	
Donör Tipi				
Canlı	247(%41.24)	47(%19.03)	208.79±8.51	0.001
Kadavra	352(%58.76)	108(%30.68)	135.11±4.64	
Cinsiyet				
Kadın	264(%44.07)	55(%20.83)	155.89±4.81	0.004
Erkek	335(%55.93)	100(%29.85)	175.38±8.15	
Primer diyabet				
Var	35(%5.84)	18(%51.43)	73.05±8.07	<0.001
Yok	564(%94.16)	137(%24.29)	195.84±5.89	
Diyaliz Tipi				
PREEMPTİF	78(%13.02)	11(%14.10)	137.68±8.20	0.020
HD	378(%63.11)	87(%23.02)	201.38±6.97	
PD	75(%12.52)	26(%34.67)	128.86±8.89	
HD+PD	68(%11.35)	28(%41.18)	119.51±10.07	
Kan Grubu				
0+	173(%28.88)	46(%26.59)	138.59±6.85	0.877
0-	20(%3.34)	6(%30)	114.90±15.09	
A+	230(%38.40)	57(%24.78)	144.01±5.72	
A-	22(%3.67)	6(%27.27)	139.83±16.10	
B+	87(%15)	22(%25.29)	151.62±8.28	
B-	18(%3)	4(%22.22)	152.52±15.34	
AB+	45(%8)	13(%28.89)	163.72±24.08	
AB-	4(%1)	1(%25)	95.60±17.63	
Gecikmiş Graft Fonksiyonu				
Var	201(%33.56)	68(%33.83)	132.34±6.29	<0.001
Yok	398(%66.44)	87(%21.86)	198.46±7.20	
Everolimus				
Var	28(%4.67)	9(%32.14)	137.72±11.25	0.792
Yok	571(%95.33)	146(%25.57)	191.47±5.99	

§: n=599 kişi içerisindeki sayı ve oran olarak verilmiştir, ¶: risk altındaki hasta sayısı içerisindeki sayı ve oran olarak verilmiştir.

Graft sağkalım süresi ortalama±standart hata olarak verilmiştir.

e: Log-rank testi.

Tablo 13 (devam): Greft sağkalım süresinin karşılaştırılmasına yönelik analizler

n=599	Risk altındaki hasta sayısı (%) [§]	Ölü Sayısı (%) [¶]	Genel Sağkalım Süresi (Ay)	p-değeri ^e
Akut Rejeksiyon Öyküsü				
Var	106(%17.7)	41(%38.68)	100.05±8.68	<0.001
Yok	493(%82.3)	114(%23.12)	200.08±6.12	
Nakil öncesi İmmünsüpresif				
Var	50(%8.35)	9(%18)	130.71±8.48	0.426
Yok	549(%91.65)	146(%26.59)	189.96±5.99	
Tac				
Var	371(%61.94)	67(%18.06)	156.46±4.46	<0.001
Yok	228(%38.06)	88(%38.6)	166.29±9.11	
CsA				
Var	195(%32.55)	70(%35.9)	168.93±10.50	0.013
Yok	404(%67.45)	85(%21.04)	151.88±4.29	
MMF				
Var	203(%33.89)	56(%27.59)	147.99±5.40	0.461
Yok	396(%66.11)	99(%25)	186.76±8.53	
EC-MPS				
Var	341(%56.93)	85(%24.93)	135.93±4.53	0.671
Yok	258(%43.07)	70(%27.13)	192.64±8.19	
AZA				
Var	32(%5.34)	0	-	-
Yok	567(%94.66)	155(%27.34)	142.98±3.59	
MMF+Tac+P				
Var	125(%20.87)	27(%21.6)	156.21±6.82	0.093
Yok	474(%79.13)	128(%27)	183.25±7.13	
EC-MPS+Tac+P				
Var	213(%35.56)	36(%16.9)	137.93±5.21	0.046
Yok	386(%64.44)	119(%30.83)	184.69±6.76	
MMF+CsA+P				
Var	68(%11.35)	26(%38.24)	133.22±9.16	0.231
Yok	531(%88.65)	129(%24.29)	195.92±6.14	
EC-MPS+CsA+P				
Var	115(%19.2)	44(%38.26)	103.13±5.49	0.006
Yok	484(%80.8)	111(%22.93)	196.88±6.47	
Diğer İmmünsüpresif Rejim Kombinasyonları				
Var	68(%11.35)	12(%17.65)	215.10±15.39	0.051
Yok	531(%88.65)	143(%26.93)	142.74±3.78	
CMV Öyküsü				
Var	115(%19.2)	44(%38.26)	108.36±6.43	<0.001
Yok	484(%80.8)	111(%22.93)	200.20±6.24	

§: n=599 kişi içerisindeki sayı ve oran olarak verilmiştir. ¶: risk altındaki hasta sayısı içerisindeki sayı ve oran olarak verilmiştir.

Greft sağkalım süresi ortalama±standart hata olarak verilmiştir. e: Log-rank testi

Tablo 13 (devam): Greft sağkalım süresinin karşılaştırılmasına yönelik analizler

n=599	Risk altındaki hasta sayısı (%) [§]	Ölü Sayısı (%) [¶]	Genel Sağkalım Süresi (Ay)	p-değeri ^e
BKV Öyküsü				
Var	97(%16.19)	15(%15.46)	149.66±7.45	0.108
Yok	502(%83.81)	140(%27.89)	188.12±6.13	
HBV				
Var	22(%3.67)	6(%27.27)	114.23±12.20	0.699
Yok	577(%96.33)	149(%25.82)	191.32±5.90	
HCV				
Var	26(%4.34)	6(%23.08)	121.36±12.73	0.920
Yok	573(%95.66)	149(%26)	190.63±5.91	
Sigara Kullanımı				
Var	148(%24.71)	46(%31.08)	128.93±7.58	0.030
Yok	451(%75.29)	109(%24.17)	198.87±6.42	
Alkol Kullanımı				
Var	15(%2.5)	3(%20)	95.44±9.04	0.879
Yok	584(%97.5)	152(%26.03)	191.01±5.85	
Egzersiz				
Var	97(%16.19)	9(%9.28)	172.89±6.77	<0.001
Yok	502(%83.81)	146(%29.08)	182.55±6.39	
Karaciğer Hastalığı				
Hafif	43(%7.18)	11(%25.80)	119.31±9.61	0.004
Orta Ciddi	4(%0.67)	4(%100)	62.57±34.62	
Yok	552(%92.15)	140(%25.36)	193.21±5.95	
Diyabete Bağlı Endorgan				
Nonkomplike	560(%93.49)	136(%24.29)	195.96±5.92	<0.001
Endorgan Hasarı	39(%6.51)	19(%48.72)	89.04±11.50	
Hemipleji				
Var	19(%3.17)	8(%42.11)	118.90±16.74	0.072
Yok	580(%96.83)	147(%25.34)	192.33±5.89	
Dislipidemi				
Var	366(%61.1)	106(%28.96)	185.62±7.21	0.157
Yok	233(%38.9)	49(%21.03)	149.89±5.56	
Malignite				
Var	25(%4.17)	6(%24)	203.20±24.23	0.464
Yok	574(%95.83)	149(%25.96)	144.66±3.60	

§: n=599 kişi içerisindeki sayı ve oran olarak verilmiştir. ¶: risk altındaki hasta sayısı içerisindeki sayı ve oran olarak verilmiştir.

Greft sağkalım süresi ortalama±standart hata olarak verilmiştir.

e: Log-rank testi.

Tablo 13 (devam): Greft sağkalım süresinin karşılaştırılmasına yönelik analizler

n=599	Risk altındaki hasta sayısı (%) [§]	Ölü Sayısı (%) [¶]	Genel Sağkalım Süresi (Ay)	p-değeri ^e
Aritmi				
Var	36(%6.01)	11(%30.56)	122.92±12.22	0.454
Yok	563(%93.99)	144(%25.58)	192.25±5.97	
Kalp Kapak Hastalığı				
Var	24(%4.01)	10(%41.67)	119.22±12.05	0.317
Yok	575(%95.99)	145(%25.22)	192.42±5.98	
Hipertansiyon				
Var	104(%52.26)	143(%137.5)	181.32±6.56	0.001
Yok	95(%47.74)	12(%12.63)	170.25±6.46	
Diabetes mellitus				
Var	150(%25.04)	51(%34)	128.70±7.11	0.014
Yok	449(%74.96)	104(%23.16)	198.60±6.65	
Pre-operatif diyabet				
Var	46(%7.68)	23(%50)	75.89±5.93	<0.001
Yok	553(%92.32)	132(%23.87)	197.10±5.93	
Post-operatif diyabet				
Var	150(%25.04)	51(%34)	128.70±7.11	0.014
Yok	449(%74.96)	104(%23.16)	198.60±6.64	
Myokard infarktüsü				
Var	68(%11.35)	26(%38.24)	113.38±10.04	0.006
Yok	531(%88.65)	129(%24.29)	195.56±6.12	
Pre-operatif Koroner Arter Hastalığı				
Var	60(%10.02)	20(%33.33)	80.53±6.73	0.001
Yok	539(%89.98)	135(%25.05)	194.99±5.94	
Post-operatif Koroner Arter Hastalığı				
Var	52(%8.68)	22(%42.31)	116.15±10.40	0.020
Yok	547(%91.32)	133(%24.31)	197.79±6.10	
Pre-operatif Konjestif Kalp Yetmezliği				
Var	18(%3.01)	7(%38.89)	74.68±9.58	0.018
Yok	581(%96.99)	148(%25.47)	192.23±5.85	
Post-operatif Konjestif Kalp Yetmezliği				
Var	6(%1)	5(%83.33)	64.43±19.76	<0.001
Yok	593(%99)	150(%25.3)	192.76±5.81	

§: n=599 kişi içerisindeki sayı ve oran olarak verilmiştir. ¶: risk altındaki hasta sayısı içerisindeki sayı ve oran olarak verilmiştir.

Greft sağkalım süresi ortalama±standart hata olarak verilmiştir. e: Log-rank testi.

Tablo 13 (devam): Greft sağkalım süresinin karşılaştırılmasına yönelik analizler

n=599	Risk altındaki hasta sayısı (%) ^ξ	Ölü Sayısı (%) ^ψ	Genel Sağkalım Süresi (Ay)	p-değeri ^e
Pre-operatif Serebrovasküler Olay				
Var	12(%2)	4(%33,33)	70.75±9.07	0.182
Yok	587(%98)	151(%25.72)	191.60±5.84	
Post-operatif Serebrovasküler Olay				
Var	27(%4.51)	11(%40.74)	123.09±13.71	0.230
Yok	572(%95.49)	144(%25.17)	192.51±5.95	
Diyabet & Post-operatif Koroner Arter Hastalığı				
Var	22(%3.67)	9(%40.91)	107.16±15.09	0.137
Yok	577(%96.33)	146(%25.3)	192.36±5.91	
Pre-operatif Periferik Arter Hastalığı				
Var	5(%0.83)	3(%60)	43.85±16.35	0.005
Yok	594(%99.17)	152(%25.59)	191.67±5.82	
Post-operatif Periferik Arter Hastalığı				
Var	9(%1.5)	5(%55.56)	86.86±13.83	0.070
Yok	590(%98.5)	150(%25.42)	192.13±5.85	

^ξ: n=599 kişi içerisindeki sayı ve oran olarak verilmiştir, ^ψ: risk altındaki hasta sayısı içerisindeki sayı ve oran olarak verilmiştir.

Greft sağkalım süresi ortalama±standart hata olarak verilmiştir.

^e: Log-rank testi.

Nakil öncesi KV olay gelişen hasta grubunda greft sağkalım süresinin daha kısa olduğu belirlenmiştir (**p<0.001**). Nakil öncesi KV olay gelişimi gözlenen grupta ortalama greft sağkalım süresi 81.90 ay ve KV olay gelişimi gözlenmeyen grupta ise 196.07 ay olarak belirlenmiştir. Nakil sonrası KV olay gelişen hasta grubunda greft sağkalım süresinin daha kısa olduğu belirlenmiştir (**p=0.001**). Nakil sonrası KV olay gelişimi gözlenen grupta ortalama greft sağkalım süresi 116.48 ay ve KV olay gelişimi gözlenmeyen grupta ise 198.40 ay olarak belirlenmiştir.

Donör tipine göre de greft sağkalım süresinin farklılık gösterdiği belirlenmiş olup, kadavradan nakil yapılan hastaların greft sağkalım sürelerinin

daha kısa olduğu saptanmıştır (**p=0.001**). Kadavradan nakil yapılan hastalarda ortalama greft sağkalım süresini 135.11 ay ve canlı vericiden nakil yapılan hastalarda ise 208.79 ay olduğu belirlenmiştir.

Cinsiyete göre greft sağkalım süresinin farklılık gösterdiği görölmekle birlikte (**p=0.004**), erkeklerde ortalama greft sağkalım süresinin kadınlara göre daha uzun olduğu belirlenmiştir. Ortalama greft sağkalım süresi kadınlar için 155.89 ay iken erkekler için 175.38 ay olarak hesaplanmıştır.

Primer diyabet gözlenen hastalarda greft sağkalım süresinin daha kısa olduğu belirlenmiştir (**p<0.001**). Primer diyabet gözlenen hastalarda ortalama greft sağkalım süresi 73.05 ay iken, primer diyabet gözlenmeyen hastalarda ise 195.84 ay olduğu belirlenmiştir.

Diyaliz tipine göre de greft sağkalım süresi farklılık göstermekte olup (**p=0.020**), alt grup analizlerde pre-emptif transplantasyon yapılan ve HD'ye giren hastaların greft sağkalım süresinin PD + HD diyalize giren hastalara göre daha uzun, olduğu belirlenmiştir.

Kan grupları arasında yapılan değerlendirme sonucunda greft sağkalım süresinin farklılık göstermediği belirlenirken ($p=0.650$), post-operatif birinci haftada gecikmiş greft fonksiyonu gözlenen hastalarda ise greft sağkalım süresinin, gecikmiş greft fonksiyonu gözlenmeyen hastalara göre daha kısa olduğu belirlenmiştir (**p<0.001**). Gecikmiş greft fonksiyonu gözlenen hastalarda ortalama greft sağkalım süresi 132.34 ay olarak belirlenirken, gecikmiş greft fonksiyonu gözlenmeyen hastalarda ise 198.46 ay olarak saptanmıştır. Everolimus kullanan ve kullanmayan hasta grupları arasında greft sağkalım süresine göre farklılık bulunmadığı belirlenmiştir ($p=0.792$). Akut rejeksiyon görölen hastalarda greft sağkalım süresinin daha kısa olduğu görölmektedir (**p<0.001**). Akut rejeksiyon gerçekteşen hastalarda ortalama greft sağkalım süresi 100.05 ay iken, akut rejeksiyon gözlenmeyen hastalarda ise 200.08 ay düzeyinde olduğu belirlenmiştir.

Nakil öncesinde immünsüpresif kullanan hastalar ile kullanmayan hastalar arasında greft sağkalım süresinin farklılık göstermediği belirlenmiştir ($p=0.426$). Tac kullanan hastalarda greft sağkalım süresinin daha kısa olduğu belirlenmiştir (**p<0.001**). Tac kullanan hastalarda ortalama greft sağkalım

süresi 156.46 ay iken, Tac kullanmayan hastalarda ise 166.29 ay olarak hesaplanmıştır. CsA kullanan hastalarda greft sağkalım süresinin daha uzun olduğu belirlenmiştir (**p=0.013**). CsA kullanan hastalarda ortalama greft sağkalım süresi 168.93 ay iken, CsA kullanmayan hastalarda ise 151.88 ay olarak hesaplanmıştır. MMF ve EC-MPS kullanımına göre greft sağkalım süresinin farklılık göstermediği belirlenmiştir ($p>0.05$). AZA kullanımının greft sağkalımı üzerinde farklılık oluşturup oluşturmadığına yönelik analizler veri sayısının istatistiksel analiz için yeterli olmamasından ötürü gerçekleştirilememiştir.

MMF+Tac+P kullanımına göre greft sağkalım süresinin farklılık göstermediği belirlenmiştir ($p=0.093$). EC-MPS+Tac+P kullanan hastalarda greft sağkalım süresinin daha kısa olduğu saptanmıştır (**p=0.046**). EC-MPS+Tac+P kullanan hasta grubunda ortalama greft sağkalım süresi 137.93 ay iken EC-MPS+Tac+P kullanmayan hasta grubunda bu sürenin 137.93 ay olduğu belirlenmiştir. MMF+CsA+P kullanımına göre ise greft sağkalım süresinin farklılık göstermediği saptanmıştır ($p=0.231$). EC-MPS+CsA+P kullanan hastalarda ise greft sağkalım süresinin daha kısa olduğu belirlenmiştir (**p=0.006**). EC-MPS+CsA+P kullanan hastalarda ortalama greft sağkalım süresi 103.13 ay iken, kullanmayan hastalarda ise 195.92 ay olarak hesaplanmıştır. Diğer immünsüpresif ajan rejimlerini kullanan ve kullanmayan hasta grupları arasında ise greft sağkalım süresine göre fark bulunmamaktadır ($p=0.051$).

CMV öyküsü gözlenen hastalarda greft sağkalım süresinin daha kısa olduğu belirlenirken (108.36'ya karşılık 142.34 ay; **p<0.001**); BKV öyküsü varlığının greft sağkalım süresi üzerinde farklılık oluşturmadığı görülmüştür ($p=0.108$). Graft greft sağkalım süresinin HBV varlığı, HCV varlığı ve alkol kullanımına göre farklılık göstermediği belirlenirken ($p>0.05$), sigara kullanan hastalarda greft sağkalım süresinin daha kısa olduğu saptanmıştır (128.93'e karşılık 198.87 ay; $p=0.030$). Ek olarak egzersiz yapan hastalarda da greft sağkalım süresinin daha kısa olduğu gözlenmiştir (**p<0.001**). Egzersiz yapan hasta grubunda ortalama greft sağkalım süresi 172.89 ay iken egzersiz yapmayan hasta grubunda ise 182.55 ay düzeyinde olduğu görülmüştür.

Karaciğer hastalığının şiddetine göre de greft sağkalım süresinin farklılık gösterdiği belirlenmiştir (**p=0.004**). Farkın ortaya çıkmasına neden olan hastalık kategorisini belirlemeye yönelik alt grup analizlerde orta – ciddi düzeyde karaciğer rahatsızlığı olan hastalarda ortalama greft sağkalım süresinin, karaciğer rahatsızlığı bulunmayan ve hafif düzeyde karaciğer hastalığı bulunan hastalara göre daha kısa olduğu belirlenmiştir ($p<0.05$), hafif düzeyde karaciğer rahatsızlığı bulunan hasta grubu ile karaciğer rahatsızlığı olmayan hastalar arasında greft sağkalım sürelerinin farklılık göstermediği saptanmıştır ($p>0.05$).

Endorgan hasarı gözlenen hasta grubunda greft sağkalım süresinin nonkoplike hasta grubuna göre daha kısa olduğu belirlenmiştir (**p<0.001**). Endorgan hasarı gözlenen hasta grubunda ortalama greft sağkalım süresi 89.04 ay olarak belirlenirken, nonkomplikli hasta grubunda bu süresinin 195.96 ay düzeyinde olduğu saptanmıştır.

Hemipleji, dislipidemi ve malignite gözlenme durumlarına göre ise greft sağkalım süresinin farklılık göstermediği belirlenmiştir ($p>0.05$). Aritmi ve kalp kapak hastalığı gözlenme durumunun greft sağkalım süresi üzerinde farklılık oluşturmadığı belirlenmiştir ($p=0.454$ ve $p=0.317$). Hipertansiyon gözlenen hastalarda greft sağkalım süresinin hipertansiyon gözlenmeyen hasta grubuna göre daha uzun olduğu belirlenmiştir (181.32'ye karşılık 170.25 ay; **p=0.001**). Genel olarak diyabet gözlenen (**p=0.014**), pre-operatif dönemde diyabet gözlenen (**p<0.001**) ve post-operatif dönemde diyabet gözlenen hastalarda (**p=0.014**) ise diyabet gözlenmeyen hastalara göre greft sağkalım sürelerinin daha kısa olduğu belirlenmiştir. Miyokart infarktüsü geçiren ve geçirmeyen hasta grupları arasında greft sağkalım sürelerinin farklılık gösterdiği belirlenirken (**p=0.006**), miyokart infarktüsü geçiren hastalarda ortalama greft sağkalım süresinin 113.38 ay, miyokart infarktüsü geçirmeyen hasta grubunda ise 195.56 ay olduğu gözlenmiştir. Pre-operatif dönemde koroner arter hastalığı gözlenen ve gözlenmeyen hastalar arasında da greft sağkalım süresinin farklılık gösterdiği belirlenmiş (**p=0.001**), pre-operatif dönemde koroner arter hastalığı gözlenen hastalar için ortalama greft sağkalım süresi 80.53 ay ve aynı dönemde koroner arter hastalığı gözlenmeyen hastalar için

ise 194.99 ay olarak belirlenmiştir. Post-operatif dönemde de koroner arter hastalığı gözlenen ve gözlenmeyen hastalar arasında ise greft sağkalım süresi farklılık göstermekteydi (**p<0.001**). Post-operatif dönemde koroner arter hastalığı gözlenen hastalar için ortalama greft sağkalım süresi 64.43 ay ve aynı dönemde koroner arter hastalığı gözlenmeyen hastalar için ise 192.76 ay olarak belirlenmiştir. Genel olarak konjestif kalp yetmezliği gözlenen hastalarda da greft sağkalım süresinin daha kısa seyrettiği belirlenmiş olup (104.91'e karşılık 234.42 ay; **p=0.014**); pre-operatif ve post-operatif dönemde konjestif kalp yetmezliği gözlenmesi durumunda ise greft sağkalım süresinde farklılaşma oluşmadığı belirlenmiştir (p=0.089 ve p=0.163). Pre-operatif ve post-operatif dönemlerde serebrovasküler olay gözlenen ve gözlenmeyen hasta grupları arasında greft sağkalım süreleri farklılık göstermemekteydi (p=0.182 ve p=0.230). Benzer şekilde diyabet ve post-operatif dönemde koroner arter hastalığı gözlenen hastalar ve bu hastalıkların birlikte gözlenmediği hastalar da greft sağkalım süresine göre farklılık göstermemekteydi (p=0.137). Pre-operatif dönemde periferik arter hastalığı gözlenen hastalarda greft sağkalım süresinin daha kısa olduğu belirlenmiştir (**p=0.005**). Bu dönemde periferik arter hastalığı gözlenen hasta grubu için ortalama greft sağkalım süresi 43.85 ay olarak belirlenmiş olup, periferik arter hastalığı gözlenmeyen hastalarda ise bu sürenin 191.67 ay düzeyinde olduğu saptanmıştır. Post-operatif dönemde periferik arter hastalığı gözlenen ve gözlenmeyen hastalar arasında ise greft sağkalım süresine göre farklılık bulunmamaktaydı (p=0.070).

Greft Sağkalımını Etkileyen Risk Faktörlerinin Analizi

Greft kaybı üzerinde etkili olduğu düşünülen risk faktörlerini belirlemek amacıyla çalışmada tek değişkenli analizler ile belirlenen değişkenler öncelikle tek değişkenli Cox regresyon analizi ile incelenmiş ve analiz sonrasında p<0.25 kriterini sağlayan değişkenler ise çok değişkenli Cox regresyon modeline dahil edilmiştir. İlgili değişkenlerin Cox regresyon analizi ile analizi sonrasında p<0.25 kriterini sağlayan değişkenler cinsiyet, verici tipi, verici yaşı

(yıl), primer etiyoloji, primer diyabet varlığı, nakil yaşı, diyaliz süresi, diyaliz tipi, soğuk iskemi süresi, Post-operatif ilk hafta gecikmiş greft fonksiyonu varlığı, akut rejeksiyon öyküsü, MMF+Tac+P kullanımı, EC-MPS+Tac+P kullanımı, EC-MPS+CsA+P kullanımı, diğer immünsüpresif rejim kullanımı, Tac kullanımı, CsA kullanımı, AZA kullanımı, everolimus kullanımı, CMV öyküsü varlığı, BKV öyküsü varlığı, sigara kullanımı, egzersiz yapma durumu, karaciğer hastalığı varlığı, diyabete bağlı endorgan varlığı, hemipleji varlığı, dislipidemi varlığı, hipertansiyon varlığı, diyabe varlığı, pre-operatif diyabet varlığı, Post-operatif diyabet varlığı, nakil öncesi KV olay gelişimi, nakil sonrası KV olay varlığı, diyabet & post-operatif koroner arter hastalığı varlığı, miyokart infarktüsü varlığı, pre-operatif periferik arter hastalığı varlığı, post-operatif periferik arter hastalığı varlığı, pre-operatif koroner arter hastalığı varlığı, pre-operatif konjestif kalp yetmezliği varlığı, post-operatif konjestif kalp yetmezliği varlığı, pre-operatif serebrovasküler olay varlığı, post-operatif serebrovasküler olay varlığı, nakil öncesi Famingham skoru, nakil öncesi SCORE kodlama, ilk yıl SCORE kodlama, kreatinin 1. yıl ölçümünün pre-operatif değerine göre değişim miktarı ve nakil öncesi CKİ skoru olarak belirlenmiş ve değişken seçim yöntemi olarak ileriye doğru seçim yöntemi benimsenmiş olup, final adımına ait analiz sonuçları Tablo 14'te raporlanmıştır.

Tablo 14: Greft kaybı üzerine etki eden risk faktörleri

Faktör	Wald	p-değeri	HR	%95 (GA)	
				Alt	Üst
Verici Yaşı (yıl)	8.87	0.003	1.02	1.01	1.04
Post-operatif konjestif kalp yetmezliği varlığı	9.68	0.002	5.05	1.82	14.01
Nakil Öncesi Charlson Komorbidite İndeksi Skoru	33.75	<0.001	1.45	1.28	1.64

HR: Hazard Oranı, GA: Güven aralığı.

Analiz sonucunda final adımında elde edilen çok değişkenli Cox regresyon modeli anlamlı olarak bulunmuştur (**p<0.001**). Final adımında modelde yer alan değişkenler incelendiğinde verici yaşında gözlenecek olan bir birimlik artışın greft kaybı riskini 1.02 kat arttırdığı belirlenmiştir. Post-operatif konjestif kalp yetmezliği varlığının da greft kaybı üzerinde etkili olduğu

saptanmış; Pre-operatif dönemde hastada konjestif kalp yetmezliği gözlenmesi durumunda greft de kayıp gözlenmesi riskinin 5.05 kat artacağı belirlenmiştir. İlk vizit değerlendirmesi sonucunda hesaplanan Charlson puanında gözlenecek 1 birimlik artışın ise greft kaybı riskini 1.45 kat arttırdığı belirlenmiştir



TARTIŞMA VE SONUÇ

Son dönem böbrek hastalarında; böbrek transplantasyonu yaşam kalitesi ve sağkalım diyaliz ile kıyaslandığında daha optimal bir tedavidir. KV hastalık oranı, genel popülasyon ile kıyaslandığında çeşitli çalışmalarda, düzenli HD hastalarında 10-20 kat arttığı görülmüştür. Başarılı bir transplant KV hastalık yükü böbrek transplantı sonrasında azalmış olsa da; renal transplant alıcılarında yıllık %3.5-5 arasında KV olay görülebilmekle birlikte, bu hasta sağkalımı, greft kaybı ve önemli bir morbidite sebebidir (17, 118).

Çalışmamızda Transplant polikliniğinde takip edilen 599 hastamızın 88 tanesinde nakil sonrası KV hastalık geçirdiğini saptadık. KV hastalık geçirmek için primer sonlanım noktası; alıcıların nakil sonrası periferik arter hastalığı, koroner arter hastalığı, konjestif kalp yetmezliği geçirmesi ve serebrovasküler olay olarak belirledik. Nakil sonrası 52 hastada koroner arter hastalığı, 6 hastada konjestif kalp yetmezliği, 27 hastada serebrovasküler olay, 9 hastada periferik arter hastalığı gözlemlendi.

Literatürde böbrek nakli hastalarında post-transplant KV hastalık geçirme ile ilişkili risk faktörleri ve sağkalımı etkileyen faktörleri inceleyen bir çok çalışma mevcuttur. An ve ark.'nın (119) Kore'de 2902 renal transplant alıcısı hasta ile yapılan kohort çalışmasında da yaş ortancası 42.0 (%59.4'u erkek) olarak saptanmıştır. Schaenman ve ark.'nın (23) Amerika'da 3105 renal transplant hastası ile yapılmış bir çalışmada %57 hasta 45 yaş altında saptanmış, yine hastaların %59'unu erkek hastalar oluşturmuştur. Çalışmamızda; 599 hastanın medyan yaşı 48.66 (minimum: 22, maksimum: 81), yaş ortalamasını ise 48.48 olarak saptadık. Literatürde rapor edilen çeşitli çalışmalarda (63, 120, 121), yaş bağımsız bir risk faktörü olarak saptanmıştır. Çalışmamızda nakil sonrası KV olay gelişimi gözlenen grupta medyan yaş 56.39 yıl, nakil sonrası KV olay gelişimi gözlenmeyen grupta ise 47.55 yıl olarak gözlemlendi. Nakil sonrası KV olay gelişimi gözlenen grupta yaş düzeyi daha yüksekti. Nakil yaşının da gruplar arasında farklılık gösterdiği belirlenmekle birlikte, nakil sonrası KV olay gelişimi gözlenen grupta medyan

nakil yaşı düzeyi 47.91 yıl, nakil sonrası KV olay gözlenmeyen grupta ise 40.54 yıl olarak gözlemlendi. Nakil sonrası KV olay gelişimi gözlenen grupta medyan nakil yaşının daha yüksek olduğu görüldü ($p<0.001$). Literatür ile uyumlu olarak çalışmamızda yaşın, KV hastalık geçirmek için bağımsız bir risk faktörü olduğunu teyit etti.

Çeşitli çalışmalarda erkek hasta oranı %59-62 oranında değişmekle birlikte (23, 122, 123), erkek cinsiyetin fazla olmasının sebebi; sigara kullanımı, hipertansiyon, diyabet gibi risk faktörlerinin erkeklerde daha sık görülmesi olduğu düşünülmüştür. Seoane-Pillado ve ark.'nın yaptığı çalışmada erkek cinsiyetin daha riskli olduğunu göstermekle birlikte (123), Aalten ve ark.'nın ile Schaenman ve ark.'nın yaptığı çalışmada erkek cinsiyetin ilişkili olmadığı gösterilmiştir (23, 122). Çalışma grubumuzda %55.9 erkek, %44.1 kadın hasta bulunmaktaydı. Cinsiyet, gruplar arasında böbrek nakli sonrası KV olay gelişimi için risk faktörü olarak saptanmadı. Yazbek ve ark.'nın (124) yaptığı çalışmada, kadaverik donörlerin canlı donörlere göre daha fazla KV komorbiditelere sahip olduğu gösterilmekle birlikte; çoklu regresyon analizlerinde donör tipi ve KV hastalık artışı ile ilgili veri saptanmamıştır. Çalışmamızda benzer şekilde kadaverik ve canlı böbrek transplant hastalarında KV hastalık gelişme riski açısından ilişki saptanmadı.

Heleniak ve ark.'nın (125) yaptıkları çalışmada, post-transplant KV olaylardan en sık görülen koroner arter hastalığı ve takibinde serebrovasküler olaylar olup, KV olaylar ilk 25 ayda saptanmıştır. Seoane-Pillado ve ark.'nın (123) yaptıkları çalışmada; post-transplant KV olay insidansını; transplantın ilk yılında %5, iki yıl sonrasında %5.6, beş yıl sonrasında %8.1, 10 yıldan sonra ise %11.9 oranında saptamışlardır. Çalışmamızda ise, 88 KV olay için post-transplant ortalama süre ay 49.19 olarak, post-transplant KV için medyan süre 38.03 ay (minimum: 0.57 ay – maksimum: 164.27) olarak saptandı.

Lentine ve ark.'nın (126) yaptıkları çalışmada, post-transplant koroner arter hastalığı nakil sonrası ilk 36 ayda hastaların yaklaşık %11.1'inde görülmekle beraber, nakil sonrası ilk 6 ayda görülme sıklığı daha yüksek olarak gözlemlenmiştir. Çalışmamızda literatür ile benzer olarak, 52 hastaya ait medyan nakil sonrası ilk koroner arter hastalığı süresi 40.13 ay (minimum: 0.57

ay – maksimum: 137.63 ay) olarak belirlendi. Lentine ve ark.'nın (127) yaptıkları 27,011 renal transplant alıcısında de novo konjestif kalp yetmezliği insidansını inceledikleri çalışmada, nakil sonrası 12 ve 36 aylar arasında kümülatif konjestif kalp yetmezliği insidansı %10.2 ve %18.3 olarak saptanmıştır. Post-transplant erken dönemi takip eden bu süreçte, yeni başlayan kalp yetmezliği insidansı ise azalmış olarak gözlemlenmiştir. Çalışmamızda, nakil sonrası konjestif kalp yetmezliği gelişme süresine 6 hasta için ulaşılmış olup medyan süre değeri 39.12 ay (minimum: 2.63 ay – maksimum: 114 ay) olarak belirlenmiştir. Oliveras ve ark.'nın (128) yaptıkları çalışmada, nakil sonrası serebrovasküler olay prevelansı 10 yıllık takipte %7.97 olup, ortalama süre 49.3 ay olarak saptanmıştır. Wijdicks ve ark.'nın yaptıkları çalışmada (129) nakil sonrası serebrovasküler olay için medyan süre 57 ay olup (minimum: 12 – maksimum: 114 ay) olarak gözlemlenmiştir. Çalışmamızda ise, nakil sonrası serebrovasküler olay süresi ise 27 hasta için ulaşılmış olup medyan süre değeri 61.63 ay (minimum: 3.23 ay – maksimum: 164.27 ay) olarak belirlendi. Woeste ve ark.'nın (130) yaptıkları 200 hastalık böbrek-pankreas alıcılarının %9.5'unda amputasyon gözlemlenmiş olup nakil sonrası periferik arter hastalığı ortalama 18.7 ay sonrasında saptanmıştır. Çalışmamızda nakil sonrası periferik arter hastalığı gelişme süresine 9 hastada ulaşılmış olup, medyan süre değeri 11.72 ay (minimum: 3.55 ay – maksimum: 80.92 ay) olarak belirlendi.

Bilindiği gibi diabetes mellitus mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonları olan bir hastalık olup, KV hastalıklar için geleneksel risk faktörleri arasında yer almaktadır. Ayrıca kronik böbrek yetmezliğinin de bilinen en sık sebeplerindendir. Nakil sonrasında kullanılan immünsüpresif tedavilerde; PTDM gelişimi için risk oluşturmaktadır. de Mattos ve ark.'nın (121) yaptıkları çalışmada, nakil sonrası KV hastalık açısından bağımsız risk faktörleri; sigara kullanımı, obezite, multipl rejeksiyonlar, geçirilmiş KV olay öyküsü, 1 yıldan uzun süre diyaliz replasmanı almış olmak ve diyabet olarak saptanmıştır. Seano-Pillado ve ark.'nın (123) yaptıkları çalışmada, erkek cinsiyet, alıcı yaşı, bilinen KV hastalık öyküsü, sigara ve PTDM olarak gözlemlenmiştir. Çalışmamızda ise, primer etiyolojik sebeplerde, diyabet

bulunmasının diğer kronik böbrek yetmezliği sebeplerine göre nakil sonrası KV olay gelişimi açısından anlamlı olduğu belirlendi. Yine primer etiyolojiden bağımsız olarak; diyabet gözlenen ve diyabet gözlenmeyen hastalarda nakil sonrası KV olay gelişimi oranlarının anlamlı farklılık gösterdiği belirlendi ($p<0.001$). Buna göre pre-operatif & post-operatif diyabet gözlenen hastalarda nakil sonrası KV olay gözlenme oranı %32.60, post-operatif diyabet gözlenen hastalarda %21.20 ve diyabet gözlenmeyen hastalarda ise %11.40 olarak belirlendi. Yapılan çoklu regresyon analizlerinde ise, nakil sonrası KV olay gelişimi için bağımsız risk faktörü olarak saptanmadı. Çalışmalarda pre-operatif dönemde diabet mellitus görülen hastalarda post-transplant dönemde KV hastalık geçirme için bağımsız risk faktörü olarak gösterilmiştir. Ancak çalışmamızda pre-operatif diyabet olan tek değişkenli analizlerde anlamlı saptanmakla birlikte, çoklu regresyon analizlerinde anlamlı bulunmadı. Bunun başlıca nedeninin pre-operatif diyabet görülen hastaların kardiyojloji konsültasyonunda değerlendirilip eşlik eden risk faktörleri göz önünde bulunarak, medikal tedavi, stent veya bypass ile takibine devam ediliyor olması olduğu düşünülmüştür.

İmmünsüpresif tedavi rejimleri, neden olabileceği yan etki profili nedeniyle KV olaylar açısından kolaylaştırıcı etken olabilmektedir. Bilindiği gibi, nakil hastalarında immünsüpresif rejimin temel taşlarından birini oluşturan kortikosteroidlerin, hiperglisemik, hiperlipidemik, hipertansiyon gibi pek çok metabolik yan etkisi bulunmaktadır. Benzer şekilde CNİ'lerinin de neden olduğu hiperglisemi, afferent arteriyolde vazokonstriksiyon, renin-angiotensin-aldosteron mekanizması ve jukstaglomerüler aparat üzerine etkileri sebebiyle yakın takip edilmesi; hipertansiyon, nefrotoksisite, ideal immünsüpresyon arasındaki dengeyi sağlamak gerekmektedir. Bu sebeple transplant sonrası ilaç düzeyleri takibi yapılması olası rejeksiyon ve diğer yan etkiler açısından optimal immünsüpresif tedaviyi sağlamak gerekmektedir. Seonae-Pillado ve ark.'nın (123) yaptıkları çalışmada da herhangi bir risk artışı gözlenmemekle birlikte; immünsüpresif tedavilerin yarattığı sekonder diabetes mellitus, hiperlipidemi gibi yan etkiler nedeniyle bu gruptaki riskli hastaların yakın monitörize edilmesi önerilmiştir. Masson ve ark.'nın (105) yaptıkları bir

çalışmada immünsüpresif rejim olarak CNİ'lerine karşılık belatecept, daha iyi kan basıncı kontrolü, lipid profili ve daha düşük diyabet insidansı ile önerilebileceği ileri sürülmüş olup, bu konuda çok merkezli çalışmalara ihtiyaç vardır. Paoletti ve ark.'nın yaptıkları (131) meta-analizde mTOR inhibitörlerinin endotel üzerindeki etkileri ve CNİ'lerinin sıklıkla post-transplant hipertansiyon ve PTDM'ye neden olmaları sebebiyle; nakil öncesi KV açıdan yüksek riskli olarak saptanan hastalara öncelikli olarak mTOR inhibitörü başlanması önerilmektedir. Kramer ve ark.'nın (132) yaptıkları CNİ'lerini karşılaştırdıkları 557 hastadan oluşan çalışmada; 286 Tac, 271 CsA kullanan hasta bulunmaktaydı ve majör KV olay gelişimi, Tac kullanan hastalarda %8.9 görülmekteyken; CsA kullanan hastalarda %15.9 olarak saptanmıştır. de Mattos ve ark.'nın (121) yaptıkları çalışmada ise, CNİ'lerinin KV olay gözlenmesi açısından anlamlı farklılık gözlenmemiştir. Ekberg ve ark.'nın (133) yaptıkları daclizumab indüksiyonu sonrasında, 2 g MMF ve steroid ile yapılan 4 farklı ilaç rejiminin karşılaştırıldı Symphony çalışmasında; MMF+standard-doz CsA+P; MMF+düşük-doz CsA+P; MMF+düşük-doz Tac+P, MMF+düşük-doz sirolimus+P olarak oluşturulan gruplardan; MMF+düşük-doz Tac+P grubu en iyi greft sağkalımına ve en az KV olay görülme sıklığına sahip olduğu gözlenmiştir. Böbrek nakil alıcılarında, kortikosteroid, CNİ'leri ve de novo nükleotid sentez intibitörleri merkezimizde en sık kullandığımız immünsüpresif rejimlerinden birisidir. Çalışmamızda, CsA kullanan hasta grubunda, daha fazla nakil sonrası KV olay görüldüğünü saptamakla birlikte; çoklu regresyon analizlerinde EC-MPS+Tac+P rejiminin nakil sonrası KV olay geçirme riskini %62 oranında azalttığını saptadık.

Renal transplant alıcılarında hipertansiyon böbrek nakli sonrasında %50-90 arasında görülür (61). Nakil sonrasında yüksek kan basıncına neden olan alıcı, donör ve transplant faktörleri, immünsüpresif seçimler, renal arter stenozu gibi pek çok hazırlayıcı faktör bulunmaktadır. Nakil sonrasında greft kaybı ve KV hastalık gelişimiyle ilgisi pek çok çalışmada gösterilmiştir (19). Opelz ve ark.'nın(134) 2005 yılında yaptıkları çalışmada; sistolik kan basıncındaki değişikliklerin, 50 yaşından genç hastalarda KV ölüm insidansı ile paralel seyrettiğini gözlemlemişler. Yine aynı çalışmada, post-transplant

birinci yılda, sistolik kan basıncı >140 mmHg üstünde seyreden post-transplant grupta; sistolik kan basıncının <140 mmHg olarak 3 yıl süreyle takip edilen gruba göre uzun dönemde greft sağkalımı açısından anlamlı saptanmıştır. Aakhus ve ark.'nın(120) yaptıkları çalışmada, iskemik kalp hastalığı görülen renal transplant hastalarında; bilinen kalp yetmezliği öyküsü olması, diabetes mellitus bulunması, yaş ve sistolik kan basıncı yüksekliği, düşük HDL düzeyi bağımsız risk faktörü olarak belirlenmiştir. Çalışmamızda, literatür ile uyumlu olarak post-transplant hipertansiyonu bağımsız bir risk faktörü olarak saptadık.

Literatüre bakıldığında çeşitli çalışmalarda (95, 121, 123), sigara kullanımının renal transplant hastalarında, KV olay açısından bağımsız risk faktörü olduğu saptanmıştır. Çalışmamızda nakil sonrası KV olay geçiren grupta anlamlı farklılık saptadık, ancak çoklu regresyon analizlerinde sigara kullanımı bağımsız bir risk faktörü olarak gözlemlenmedi.

Fiziksel aktivitenin sağlığa faydaları ve KV riski genel popülasyonda azalttığına dair oldukça fazla çalışma mevcuttur. INTERHEART çalışmasında, düzenli fiziksel aktivite eksikliğinin, topluma atfedilebilir ilk miyokart infarktüsü riskinin %12'sinden sorumlu olduğu bulunmuştur (46). Böbrek nakli alıcılarında, düşük fiziksel aktivite, KV ve tüm sebeplere bağlı ölüm sebebi olarak yüksek oranda ilişkili olmasına rağmen (100), böbrek nakli alıcılarına egzersizin etkisi net olarak kanıtlanmamıştır. Yapılan bir meta-analizde, böbrek nakli alıcılarında egzersizin etkisinin egzersiz kapasitesinin gelişmesine veya PTDM insidansı gibi KV risk faktörlerine etkisinin gelişmesine anlamlı bir katkısı görülmemiştir. Bu egzersizlerin KV sonuçları iyileştirmede umut verici ama kanıtlanmamış bir müdahale olduğu gösterilmiştir (101, 102). Çalışmamızda nakil sonrası KV olay geçirmeyen grupta daha fazla fiziksel aktivitesi olduğu saptanmış olup, çoklu regresyon analizlerinde egzersiz yapmak KV hastalık açısından anlamlı olarak değerlendirilmedi. Bu konu ile ilgili çok merkezli çalışmalara ihtiyaç vardır.

de Mattos ve ark.'nın (121) yaptıkları çalışmada; 1993 ve 1998 yılları arasında katılan 922 hastanın, 201'inde nakil sonrası KV hastalık saptamışlardır. Çalışmaya katılan 152 hastanın bilinen KV olay öyküsü bulunmakta olup; çoklu regresyon analizlerinde bağımsız bir risk faktörü olarak

değerlendirmişlerdir. Bilinen KV hastalık öyküsü olan hastalarda, nakil sonrası KV olay 4.59 kat daha fazla görüldüğü saptanmıştır. Aelten ve ark.'nın (122) yaptıkları çalışmada serebrovasküler olay geçirmenin KV komorbiditeler açısından bağımsız risk faktörü olarak değerlendirilmiştir. Çalışmamızda tekli analizlerde nakil öncesi KV hastalıklardan; periferik arter hastalığı, koroner arter hastalığı, kalp kapak hastalığı ve aritmiler anlamlı saptanmış olup, çoklu regresyon analizlerinde bağımsız risk faktörü olarak saptanmamıştır. Çalışmamızda KV olay geçirenlerde, serebrovasküler olaya sekonder hemiplejik olmak nakil sonrası KV risk için bağımsız risk faktörü olarak saptandı. Nakil öncesi bilinen KV sistem hastalığı olması, bilinen risk faktörleri nedeniyle transplantasyon rehberlerinde nakil öncesi KV değerlendirmenin muhakkak yapılması gerektiği bir durumdur. Kanada transplant rehberinde (135), nakil öncesi tüm hastaların iskemik kalp hastalıkları açısından değerlendirilmesi, periferik arteriyel hastalık açısından sorgulanması önerilmektedir. Bilinen semptomatik kalp rahatsızlığı, dökümente edilmiş koroner arter hastalığı, miyokart infarktüsü öyküsü, konjestif kalp yetmezliği öyküsü olması ve asemptomatik hastalarda; bilinen diabetes mellitus varlığı, yaşı 50'den büyük olması, SDBH açısından uzun dönem bir hasta olmak, birinci derece yakınlarında iskemik kalp rahatsızlığı öyküsü bulunması, sigara kullanması, dislipidemisi olması, obezite ve hipertansiyon eşlik eden tüm hastalarda non-invazif değerlendirmelerin yapılması; yüksek riskli hasta gruplarındada invazif testler açısından değerlendirilmesi önerilmektedir. Nakil öncesi bilinen KV olay öyküsü olan (koroner arter hastalığı, miyokart infarktüsü, periferik arter hastalığı, konjestif kalp yetmezliği, serebrovasküler olay öyküsü) toplam 78 hastamız bulunmaktaydı ve bunların 59'una koroner anjiyografi, 33 hastaya koroner anjiyografi ile anjiyoplasti-kardiyak stent ve 12 hastaya da koroner anjiyografi sonrası by-pass cerrahisi uygulanmıştı. Diğer hastalar medikal tedavi ile takip edilmişlerdir. Nakil öncesi bilinen KV olay öyküsü olan 22 hastada nakil sonrası nakil sonrası KV olay gözlemlendi. Merkezimizde takip ettiğimiz tüm hastalarımız, pre-operatif dönemde kardiyoloji tarafından değerlendirilmekte ve gerekli müdahaleleri yapılmaktadır.

Bilindiği gibi anemi, SDBH’de sol ventrikül hipertrofisi, iskemik kalp hastalığı ve konjestif kalp yetmezliği ile ilişkilendirilmiştir. Rigatto ve ark.’nın (136) yaptıkları 473 renal transplant hastasının 1. ve 5. yıldaki karşılaştırmalarını içeren çalışmalarında post-transplant anemi ve diyastolik kan basıncı artışının, sol ventrikül hipertrofisi için bağımsız risk faktörü olduklarını saptamışlardır. Çalışmamızda tekli analizlerde nakil sonrası KV olay geçiren grupta anlamlı olarak farklı saptandı, ancak çoklu regresyon analizlerinde bağımsız risk faktörü olarak saptanmadı.

Böbrek fonksiyonların azalmış olması ve SDBH hastalarında genel popülasyon ile karşılaştırıldığında artmış KV hastalık riski mevcuttur. Böbrek nakli alıcılarında, genel popülasyonda farklı olarak artmış immünsüpresyon ve daha fonksiyonel bir böbrek ile KV riski öngörmede farklılıklar olabilmektedir. Kasiske ve ark. (63), nakil sonrası takiplerde KV riski tahmin etmede artmış kreatinin ve azalmış eGFR arasında farklılıklar olabileceğini öne sürmüştür. Jardine ve ark.’nın (137) ise, mevcut nakil öncesi koroner arter hastalığı, total kolesterol yüksekliği, akut rejeksiyon öyküsü, diabetes mellitus öyküsü, elektrokardiyogramda ST-T değişiklikleri, serum kreatin düzeyinin 2.5 mg/dL’nin üstünde olmasının KV riski tahmin ettiğini saptamışlardır. Çalışmamızda, birinci ay, birinci yıl, son vizit ve olay zamanı kreatinin ve eGFR düzeyleri değerlendirmiş olup, iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı. Ancak iki grup arasında da birinci ay ve son vizit arasındaki yüzde artışı kıyaslandı. Serum kreatinin ve eGFR için tekli analizlerde farklılık saptandı ama çoklu regresyon analizlerinde bağımsız risk faktörü olaak değerlendirilmedi.

Hiperkolesterolemi SDBH hastalarında %25 civarında görülmekle birlikte (14, 67), bu oran böbrek nakil alıcılarında %50-60 arasında değişmektedir. Bununla birlikte böbrek naklinin takip sürecinde tedaviye eklenen immünsüpresif ajanlar ile birlikte, ateroskleroz ilişkili diyabet, hipertansiyon ve hiperlipidemi gibi eşlik eden risk faktörlerin tabloya eklenmesi, bu popülasyonda KV olay gelişimini arttırmakla birlikte, mortalite ve morbidite sebebi oluşturmaktadır. Kasiske ve ark.’nın (138) yaptıkları çalışmada, post-transplant KV hastalık için total serum kolesterol yüksekliğini bağımsız bir risk

faktörü olarak saptanmıştır. Literatür incelendiğinde benzer çalışmalarda (8, 120, 139) düşük HDL kolesterol düzeyi post-transplant iskemik kardiyak hastalıklar için bağımsız bir risk faktörü olduğu ve düşük HDL kolesterol düzeyini iskemik kalp hastalığı açısından tahmin edici bir faktör olduğu düşünülmüş. Çalışmamızda, literatür ile benzer şekilde transplant sonrasında gelişen dislipideminin bağımsız bir risk faktörü ve nakil öncesi dönemde yüksek HDL düzeyinin koruyucu olduğunu saptadık.

Hiperürisemi; SDBH ve renal transplantasyon hastalarında önemli bir problemdir. Bilindiği gibi, ürik asit yüksekliği endotel disfonksiyonu, vasküler düz kas proliferasyonu, renal interstisyel fibrozise etkileri ve serum inflamatuvar sitokin düzeylerini etkilemektedir (140). Sağlıklı popülasyonda asemptomatik hiperürisemi, aterosklerotik kardiyak hastalıklar, KBH, tip 2 diabetes mellitus ve hipertansiyon ile ilişkilendirilmiştir (141). Literatürde, hiperürisemi ile greft kaybı ve KV hastalıklar ile ilişkisinin olmadığı çalışmalar olduğu gibi, aksini iddia eden çalışmalar da mevcuttur. Eyupoglu ve ark.'nın (142) yaptıkları çalışmada post-transplant dönemdeki hiperüriseminin KV ve greft kaybına etkisi olmadığı gösterilmiştir. Bunun aksine; Gerhardt ve ark.'nın (143) yaptıkları çalışmada hiperüriseminin greft sağkalımını azalttığı gözlenmiştir. Uyar ve ark.'nın (144) çalışmasında post-transplant hiperürisemi, geleneksel KV risk faktörleriyle ilgili olan hipertansiyon, arteriyel sertlik ve dislipidemi ile ilişkilendirilmiştir. Çalışmamızda da; hiperürisemin yüzde olarak değişimi bağımsız bir risk faktörü olarak değerlendirildi. Renal transplant hastalarında greft disfonksiyon ve KV morbidite üzerine etkilerini değerlendirilmesi için daha fazla randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

de Mattos ve ark.'nın (121) yaptıkları çalışmada; kardiyak olay gelişimini etkileyen bağımsız risk faktörleri, sigara, obezite, diyabet, multipl rejeksiyonlar, nakil öncesi KV hastalık varlığı, 1 yıldan uzun süre diyaliz almış olmak, aşırı kilolu olmak, >45 yaşından büyük olmak olarak saptanmıştır. TEMD metabolik sendrom kılavuzu kriterleri ve National Cholesterol Education Program/Adult Treatment Panel- 3'e (NCEP-ATP3) göre değerlendirilen metabolik sendrom için tetkik edilen renal transplant hastalarında; Çalışmamızda nakil sonrası KV

olay gözlenen grupta metabolik sendrom varlığı açısından anlamlı farklılık saptandı. Çalışmamızda vücut kitle endeksi 30 kg/m²'den büyük olan toplamda 5 hasta olması nedeni olduğu düşünülmekle birlikte, obezite bir risk faktörü olarak saptanmadı. Ancak metabolik sendrom; obezite, bozulmuş insülin toleransı, hiperlipidemi, hipertansiyon, artmış bel çevresi ölçümü ve mikroalbuminüri componentlerini içermesi ve etkilediği hasta sayısının artmasının bu farklılığı arttırdığı öngörülmüştür. Çoklu regresyon analizlerinde ise, metabolik sendrom ve obezite bağımsız risk faktörü olarak saptanmadı.

KV hastalıklar değişen hayat tarzımız ve eklenen ek risk faktörleri göz önüne bulundurulduğunda, genel popülasyonda mortalite ve morbiditenin hala önemli bir sebebini oluşturduğu yerini korumaktadır. Buna sebep olabilecek risk faktörlerini önceden belirlemek ve ilgili önlemleri almak hem toplum sağlığı hemde sağlık sistemine maliyeti göz önünde bulundurulduğunda önemliliğini sürdürmektedir. Bu riski belirlemek için SCORE, The Prospective Cardiovascular Münster Study (PROCAM), A Cardiovascular Disease Risk Algorithm (QRISK), World Health Organisation-International Society Of Hypertension (WHO/ISH), Reynolds Risk Score, Framingham gibi pek çok skorlama sistemi ortaya atılmıştır. Framingham ve SCORE risk skorlama hesaplayıcıları komorbiditeler ve farklılıklar gözetilerek; pek çok farklı ülkeye göre yeniden modifiye edilmiştir. Böbrek nakil hastaları, genel popülasyon ile kıyaslandıklarında gerek post-transplant dönemde kullanılan immünsüpresifler, gerekse daha önceden bilinen risk faktörlerine eklenen SDBH nedeniyle ateroskleroza eğilimin normal popülasyona göre daha çok artmış bir gruptur. Kullanılan immünsüpresif ajanların neden olduğu ek metabolik problemler ve greft kaybı, hasta sağkalımı göz önüne alındığında, daha yakından takip edilmesi gereken ve meydana gelen ateroskleroz sebep olabilecek durumların ortadan kaldırılmasında daha agresif takip edilmesi gerekebilecek bir gruptur. Kasiske ve ark.'nın(63) yaptıkları çalışmada; post-transplant dönemde iskemik kalp hastalığını etkileyen risk faktörlerinin incelenmiş olup hastaların Framingham skoru, KV riski hesaplamada normal popülasyona göre renal transplant hastalarında yeteri kadar iyi tahmin

edememiştir ve bağımsız risk faktörü olarak gösterilmemiştir. Framingham risk skorundaki parametrelerden olan, diabetes mellitus, sigara, kadınlarda düşük HDL düzeyi bağımsız risk faktörü olarak değerlendirilmiştir. Framingham risk skoru dışındaki parametrelerden değerlendirildiğinde ise; yaş, sigara ve serum kolesterol yüksekliği, hipertrigliseridemi ve proteinüri 1 yıl sonrasında KV olay geçirmek için bağımsız risk faktörü olarak saptanmıştır. Ducloux ve ark.'nın (145), yaptıkları çalışmada Framingham kalp çalışması skorunda yer alan risk faktörlerine ek olarak, CRP seviyesi ve hiperhomosisteinemi, böbrek nakli alıcılarında iskemik kalp hastalığı olayları için bağımsız risk faktörleri olarak saptamışlardır. Ancak böbrek nakil hastalarının homojen bir grup olmadığını, Framingham risk skorunun immünsüpresif ajanların metabolik etkilerinden etkilendiği, düşük riskli saptanan hastalarda KV riski göstermede iyi bir parametre olduğunu, ancak yüksek riskli hasta grubunda kullanımının uygun olmadığını saptamışlardır. Çalışmamızda hastaların nakil öncesi ve 1. yıla ait Framingham ve SCORE risklerini, nakil öncesine ait CKİ'lerini hesaplayarak bu açıdan renal transplant hastalarında bir farklılık saptayıp saptayamayacağımızı belirlemeye çalıştık. Nakil sonrası KV gelişimi açısından, nakil öncesi Framingham skoru yüksek olan hasta grubunda univariant analizlerde anlamlı farklılık saptandı. Ancak 1. yıl Framingham oranlarına bakıldığında iki grup arasında anlamlı farklılık görülmedi. Bunun olası immünsüpresif metabolik etkilerinden kaynaklanabilmiş olabileceğini düşünmekteyiz. Multivariant analizlerde Framingham skoru bağımsız risk faktörü olarak saptanmamış olup, aynı zamanda Framingham skorunun yüksek olmasının hasta sağkalımını etkileyen faktörlere ve greft sağkalımını etkileyen faktörlere bir katkısı olmadı.

Genç hastalarda risk faktörleri bulunmasına rağmen yaş nedeniyle düşük skorlu saptanması, yaşlı hastaların ise risk faktörleri olmayabilmesi nedenli aslında varolan riskin yaş nedenli öngörülememesi veya olmayan risk nedenli gereksiz medikasyon kullanımının önüne geçilmesi için farklı skora sistemi ihtiyaçları doğmuştur. Ayrıca ölümcül veya ölümcül olmayan KV olay geçirmeyi öngörme açısından farklılıklar bulunmaktadır. Bu nedenle Avrupa Kardiyoloji Derneği aynı yaş grubundaki kişilere göre, görece yüksek riski

saptayan tablolar oluşturarak SCORE risk hesaplama sistemini oluşturmuşlardır. Renal transplant hastalarında SCORE indeksi üzerinden yapılmış fazla çalışma bulunmamaktadır. Mevcut çalışmalar da karaciğer transplant hastalarını içermektedir. Guillaud ve ark.'nın (146) 1990 ve 1996 yılları arasında, 189 karaciğer transplant hastasıyla yaptıkları çalışmada, SCORE'a göre 10 yıllık mutlak ölümcül KV olay riskinin, bu hastaların çoğunda 1 veya daha fazla KV risk faktörü olsa bile, uzun vadeli (10 yıl) karaciğer nakli sağ kalanlarında nispeten düşük olduğunu göstermektedir. Bunun sebebi olarak; aktif tıbbi takip, komplikasyon öncesi erken tedavi ve popülasyonlarının nispeten genç yaşı bu paradoksu açıklayabileceğini öne sürmüşlerdir. Çalışmamızda nakil öncesi ve 1. yıl SCORE indeksleri incelendiğinde; nakil öncesinde ve 1. yılda düşük riskli gruplar arasında nakil sonrası KV olay geçirmenin daha düşük oranda olduğu saptandı. Nakil öncesi orta risk grubunda olan hastalarda, nakil sonrasında daha yüksek oranda KV olay gerçekleşti. 1. yılda hesaplanan SCORE dağılımına göre orta riskli olan grupta anlamlı farklılık saptanmadı. Bunun sebebi olarak nakilin 1. yılındaki aslında nakil öncesi düşük riskli saptanan ama immünsüpresif metabolik etkileri ile orta riskli saptanan hastaların bu gruba dahil olduğunu düşünmekteyiz. Yine nakil öncesi yüksek riskli saptanan grupta, nakil sonrası KV olay sıklığı saptanma açısından anlamlı farklılık görülmezken, 1. yıl verilerinde yüksek riskli saptanan hasta grubunda anlamlı farklılık gözlenmiştir. Nakil öncesi ve 1. yıl SCORE indekleri 10 üzerinde saptanmış olan çok yüksek riskli hasta grubunda ise, nakil sonrası KV olay geçirme açısından anlamlı farklılık saptanmadı. Bunun sebebi olarak post-transplant dönemde takip edilen bu hastalarda, kan basıncı regülasyonu ve hiperlipidemik kontrollerin sıkı takip edilmesi, bununla birlikte iki ölçümde de çok yüksek riskli saptanan hasta sayısının az olması düşünülmektedir.

Çoklu regresyon analizlerinde, SCORE indeksi bağımsız risk faktörü olarak saptanmamış olmasına rağmen, hasta sağkalım analizlerinde nakil öncesi SCORE indeksine göre orta riskli ve çok yüksek riskli saptanmış olması hasta sağkalımını etkileyen faktörlerden olduğunu düşündürmektedir. Renal transplant hastalarına spesifik olarak KV risk hesaplama skorlarının

bulunmaması nedeniyle, bu gruptaki hastalarda nakil öncesi ve 1. yıldaki verilerini takip etmenin faydalı olabileceğini düşünmekteyiz.

Genel popülasyonda eşlik eden komorbid hastalık varlığının mortalite ve morbiditeyi etkilediği bilinmektedir. SDBH hastalarında böbrek nakli, diğer RRT'lere göre sağkalımı olumlu yönde etkileyen bir tedavi olmasına karşılık, greft ve hasta sağkalımı açısından immünolojik ve immünolojik olmayan komorbiditeleri iyi kontrol etmek gerekmektedir. Nakil alıcı adayının seçimi de yüksek riskli hastalarda nakil hem maliyet, hem greft, hemde hasta sağkalımı açısından düşünüldüğünde iyi değerlendirilmesi gereken bir durumdur.

CKİ, başlangıçta meme kanserli hastalarda sağkalımı değerlendirmek için oluşturulmuş bir skora sistemi olup, hastalık yükünü değerlendirmek için zamanla pek çok çalışmada kullanılmıştır. Literatür incelendiğinde KV olay gelişimi açısından CKİ'nin, KV olay gelişimini öngörmeden ziyade KV olay gelişen hastalarda mortaliteyi değerlendirme açısından incelendiği makaleler çoğunluktadır. CKİ içinde KV risk faktörlerini ve KV hastalıklarında içeren 19 tıbbi durumdan oluşmakla birlikte; çalışmamızda nakil sonrası KV olay gözlenen grupta tekli analizlerde anlamlı farklılık saptandı. Çoklu regresyon analizlerinde ise nakil sonrası KV olay gelişimi için bağımsız risk faktörü olmadığı gözlemlendi. Bunun yanı sıra böbrek nakli sonrasında hasta ve greft sağkalımının değerlendirildiği çalışmalar mevcuttur. Grosso ve ark.'nın (147) 2000 ve 2007 yılları arasında 223 kadaverik donör ile yaptıkları çalışmada, hastaların %50'sinden fazlasında nakil öncesinde 1'den fazla komorbiditenin bulunduğu, en fazla gözlenenin ise diabetes mellitus olduğu saptanmıştır. Aynı şekilde CKİ >1 olan hastalarda ölüm riskini 3.87 oranında artırdığı; CKİ'nin hasta ve greft sağkalımını çoklu komorbid hastalığı olanlarda öngörme açısından faydalı olabileceği öne sürülmüştür. Çalışmamızda, nakil öncesi değerlendirmesi sonucunda hesaplanan Charlson puanında gözlenecek 1 birimlik artışın ise mortalite riskini 1.73 kat arttırdığını gözlemledik. Yine aynı değerlendirmede hesaplanan CKİ skorunda gözlenecek 1 birimlik artışın ise greft kaybı riskini 1.45 kat arttırdığını saptadık.

Çalışmamızdaki tüm hastalar incelendiğinde ölen toplam 79 hasta bulunmaktaydı. 54'ünün ölüm sebebi kayıt altına alınmıştı. Nakil sonrası KV

hastalık geçirmeyen gruptan 40 hastanın ölüm nedeni kayıt altına alınmıştı. Bu hastaların ölümlerinin %87.50 (n=35) oranında enfeksiyöz nedenler, %10 (n=4) oranında kardiyak sebepler, %2.50 (n=1) akut rejekt olduğu belirlendi. Nakil sonrası KV olay geçiren hastalardan 14'ünün ölüm nedeni kayıt altına alınmıştı. Bu grupta ölen hastaların %28.57 (n=4) serebrovasküler hastalıklar, %7.14 (n=1) akut böbrek hasarı, %28.57 (n=4) hasta kardiyak sebeplerden, %35.71 (n=5) hasta enfeksiyöz sebeplerden olduğu belirlendi. Tüm kohorttaki ölüm sebeplerine bakıldığında en sık sebep enfeksiyonlar olup, ikinci sırada serebrovasküler ve KV olaylar bulunmaktaydı. Nakil sonrası KV hastalık geçiren grupta en sık ölüm sebebini ise serebrovasküler ve KV hastalıklar oluşturmaktadır. Bu da bu hasta grubunda sağkalımı etkileyen faktörleri saptamak için yeterli bir nedendir.

Hasta ve greft sağkalımı ile ilgili literatürdeki çeşitli çalışmalar incelenmiştir. de Mattos ve ark.'nın (121) yaptıkları çalışmada; hasta sağkalımı ile ilişkili faktörler ise; 45 yaşından büyük olmak, sigara kullanmak, kadaverik donör, pre-transplant diabetes mellitus varlığı, primer KV hastalık varlığı, 1 yıldan uzun süre diyaliz almış olmak ve hiperkolesterolemi olarak belirlenmiştir. Rodrigues ve ark.'nın (148) yaptığı çalışmada; düşük sağkalım ile ilişkili olarak, erken vasküler komplikasyonlar, HLA uyumsuzlukları ve rejeksiyon saptanmıştır.

Pilmore ve ark.'nın (149) Ocak 1980 ve Aralık 2007 tarihleri arasında, SDBH ile renal transplantasyon yapılan hastaları değerlendirdiği bir çalışmada %42.3 oranında KV sebepli, %27 malignite sebepli, %16.7 enfeksiyon sebepli ölüm saptadılar. KV hastalık ilişkili ölümleri etkileyen risk faktörleri olarak, yaş, obezite, sigara, diabetes mellitus olarak gösterildi. Aynı zamanda mevcut KV hastalık bulunması artmış KV ölüm riski ile ilişkilendirildi. eGFR'deki artışların KV riski azalttığı, kadaverik donörlerde gecikmiş greft fonksiyonunun ve uzamış soğuk iskemi süresi KV hastalık ilişkili ölümleri arttırdığı gözlemlendi.

Ojo ve ark.'nın (18) yaptıkları çalışmada; beyaz ırk, transplant yaşı, SDBH sebebi olarak hipertansiyon ve diabetes mellitus saptanmış olması, nakil öncesi diyaliz süresi, gecikmiş greft fonksiyonu, akut rejeksiyon, 45 yaşından büyük olmak, serebrovasküler hastalık nedenli exitus olan donör,

Afrikan-Amerikan donör, panel reaktif antijen >%30 saptanmış olması greft kaybı nedeni ölümle ilişkilendirilmiştir.

Schaenman ve ark.'nın (23) yaptıkları çalışmada; 60 yaşından büyük ve genç olan grup karşılaştırıldığında, ilk 100 günde hasta sağkalımını; >60 yaşında ve kadaverik donör grubunda mortalitenin arttığı saptanmıştır. Yine aynı çalışmada, 60 yaşından büyük hastalarda, KV hastalık ve diyabet varlığının mortaliteyi risk faktörü olarak arttırdığı gözlenmiştir.

Kleinstein ve ark.'nın (7) yaptıkları 839 hastayı içeren 1999 ve 2014 yılları arasında çalışmada; pre-operatif dönemde renal transplant alıcılarında %25 hastada koroner arter hastalığı; %16 hastada diabetes mellitus, %11 hastada periferik arteriyel hastalık, %8 hastada kronik kalp yetmezliği ve %7 hasta serebrovasküler hastalık saptanmıştır. Koroner arter hastalığı ve diabetes mellitus birlikteliğinin hasta sağkalımını etkilediği ve kronik kalp yetmezliği ve periferik arter hastalığı greft sağkalımını azaltan risk faktörü olarak değerlendirilmiş, bununla birlikte greft sağkalımı açısından diabetes mellitus anlamlı olarak bulunmamıştır.

Monte ve ark.'nın (150) 2005-2012 yılları arasında merkezlerinde yapılan 954 böbrek nakli hastasının 19'unda (%2) transtorasik ekokardiyografide sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu <%50 olması ile tanımlanan sol ventrikül disfonksiyonu (LVSD) tanısı konmuş olup; bu hasta grubunda aynı donördeki kontralateral böbreği alan LVSD'si olmayan alıcılardan oluşan bir kontrol grubuyla karşılaştırılmış ve ortalama 52±14 aylık bir takip sırasında, LVSD'li hastalarda kontrol grubuna göre diyalize girene kadar olan zamanda daha yüksek gecikmiş greft fonksiyonu insidansı ve böbrek fonksiyonu iyileşme süresinin önemli ölçüde daha uzun olduğu gözlenmiştir (19.8 [takip aralığı : 0-90 gün, ve 12 [takip aralığı, 0-36 gün] days; p=0.01). Ayrıca LVSD grubu tarafından elde edilen greft işlevi, takipler sırasında daha kötüydü (serum kreatinin 2.3±1.9 mg/dl'ye karşıLIK 1.4±0.5 mg/dL; p=0.01). LVSD'li hastalar, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, takip sonunda daha kötü böbrek greft sağkalımı göstermiştir (%79'a karşılık %100; p=0.03). Orsenigo ve ark.'nın (151) 361 böbrek nakilli hasta ile yaptıkları çalışmada, diyabet ve donör yaşı greft sağkalımını, yine diyabet ve alıcı yaşı

da hasta sağkalımını olumsuz etkileyen faktörler olarak tespit edilmiştir. Wu ve ark.'nın (152) 1998 ve 2003 yılları arasında 715 böbrek nakil hastasında yaptıkları çalışmada pre-transplant komorbiditelerin nakil sonrasında akut rejeksiyon ve hasta ile greft sağkalımına etkisini nakil öncesi CKİ skorları ile değerlendirilmiş olup, yüksek komorbidite oranının peri-operatif dönemde ve nakilden 3 ay sonrasında hasta ölümü ilişkili olduğunu saptamışlardır. Yüksek komorbiditesi olan hastalarda da greft sağkalımını düşürme eğilimi olduğu gözlenmiştir.

Çalışmamızda hasta sağkalımı süreleri karşılaştırıldığında, kadaverik donör tipinin, diabetes mellitus varlığının, gecikmiş greft fonksiyonu, akut rejeksiyon öyküsünün, CMV öyküsü olmasının, BK öyküsü olmasının, egzersiz yapmamanın, karaciğer hastalığı varlığının, diyabete bağlı endorgan hasarı olmasının, aritmi varlığının, hipertansiyon, periferik arter hastalığı, koroner arter hastalığı varlığı, konjestif kalp yetmezliği varlığı, serebrovasküler olay varlığı, pre-operatif diabetes mellitus ve koroner arter hastalığı birlikteliğinin, nakil öncesi KV hastalık varlığı, nakil sonrası KV hastalık varlığının genel sağkalım süreleri karşılaştırmasında diğer gruplara göre daha düşük saptanmıştır. Mortalite üzerine olumsuz etki eden risk faktörleri ise; nakil öncesi diyaliz süresinin artmasının, nakil öncesi SCORE indeksinde orta ve çok yüksek riskli grupta olması, nakil öncesi yüksek CKİ skorunun önemli olduğu saptanmıştır. Çalışmamızda greft sağkalımına etki eden risk faktörleri değerlendirildiğinde ise, nakil öncesi SCORE değerleri orta ve çok yüksek riskli grupta bulunması, nakil öncesi hesaplanan CKİ skorunun yüksek olması, post-operatif konjestif kalp yetmezliği bulunması saptanmıştır. Saptadığımız risk faktörleri ile literatürde benzer çalışmalar bulunmakla beraber, SCORE indeksi ile renal transplant alıcılarının değerlendirildiği çalışma bulunmamaktadır. Bu hasta grubuna spesifik bir KV risk değerlendirme sistemi olmaması nedeniyle, klinisyenlere günlük pratiklerinde kullanmaları açısından faydalı olabileceğini düşünmekteyiz. Bu konu ile daha kesin sonuçlar için çok merkezli çalışmalarla değerlendirilmesi gerekmektedir.

SONUÇ

Çalışmamızdan elde ettiğimiz sonuçlar şunlardır:

1. Nakil popülasyonun tümü içindeki nakil sonrası KV olay geçirme analizlerinde; EC-MPS+Tac+P idame immünsüpresyon rejimini alan hastalarda %62 oranında KV olay gözlenmesinin azaldığı saptanmıştır. Serebrovasküler olaya sekonder hemipleji gelişimin nakil sonrası KV olay gelişimini 17.21 kat arttırdığı, post-operatif hipertansiyon varlığının ise 4.89 arttırdığı belirlenmiştir. Post-operatif dönemde dislipidemi varlığı nakil sonrası KV olay gelişimini 4.10 kat artırırken, nakil öncesi HDL düzeyindeki 1 birimlik artışın KV olay oluşum riskini %3 düzeyinde azalttığı saptanmıştır. Pre-operatif dönemdeki ürik asit düzeyinin 1. yıldaki ölçümünde gözlenecek olan artışında nakil sonrası KV olay riskini 1.01 kat artırdığı saptanmıştır.
2. Nakil sonrası popülasyonun tümündeki sağkalım analizlerinde; diyaliz süresinde gözlenecek 1 birimlik artışın, mortaliteyi 1.01 kat artırdığı, Nakil öncesi skor değeri için skor değeri <1 kategorisi referans kategori olarak kabul edildiğinde, skor değeri <4 olan hastaların referans kategorideki hastalara göre mortalite riskinin 2.35 kat daha fazla olduğu, nakil öncesi skoru >10 hastalarda ise bu riskin 3.90 kat daha fazla olduğu belirlenmiştir. Nakil öncesi hesaplanan CKİ puanında gözlenecek 1 birimlik artışın ise mortalite riskini 1.73 kat arttırdığı belirlenmiştir.
3. Nakil sonrası popülasyonun tümündeki greft sağkalım analizlerinde; nakil öncesi SCORE değeri için skor değeri <1 kategorisi referans kategori olarak kabul edildiğinde, SCORE değeri <4 olan hastaların referans kategorideki hastalara göre mortalite riskinin 2.35 kat daha fazla olduğu, nakil öncesi skoru >10 hastalarda ise bu riskin 3.90 kat daha fazla olduğu belirlenmiştir. Nakil öncesi hesaplanan CKİ puanında gözlenecek 1 birimlik artışın ise mortalite riskini 1.73 kat arttırdığı belirlenmiştir.

KAYNAKÇA

1. Oniscu GC, Brown H, Forsythe JL. Impact of cadaveric renal transplantation on survival in patients listed for transplantation. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2005;16(6):1859-65.
2. Rabbat C, Thorpe K, Russell J, Churchill D. Comparison of mortality risk for dialysis patients and cadaveric first renal transplant recipients in Ontario, Canada. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2000;11(5):917-22.
3. Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL, et al. Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. *New England journal of medicine*. 1999;341(23):1725-30.
4. Knoll GA. Is kidney transplantation for everyone? The example of the older dialysis patient. *Clinical journal of the American Society of Nephrology*. 2009;4(12):2040-4.
5. Rao PS, Merion RM, Ashby VB, et. al. Renal transplantation in elderly patients older than 70 years of age: results from the Scientific Registry of Transplant Recipients. *Transplantation*. 2007;83(8):1069-74.
6. Bittar J, Arenas P, Chiurciu C, et al. Renal transplantation in high cardiovascular risk patients. *Transplantation Reviews*. 2009;23(4):224-34.
7. Kleinsteinuber A, Halleck F, Khadzhynov D, et al., editors. Impact of pre-existing comorbidities on long-term outcomes in kidney transplant recipients. *Transplantation proceedings*; 2018: Elsevier.
8. Kasiske BL, Guijarro C, Massy ZA, Wiederkehr MR, Ma JZ. Cardiovascular disease after renal transplantation. *Journal of the American Society of Nephrology*. 1996;7(1):158-65.
9. Park JY, Kim M, Bae E, et al., editors. Comorbidities can predict mortality of kidney transplant recipients: comparison with the Charlson comorbidity index. *Transplantation proceedings*; 2018: Elsevier.
10. Eknoyan G, Lameire N, Eckardt K, et al. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2013;3(1):5-14.
11. Süleymanlar G, Utaş C, Arinsoy T, et al. A population-based survey of Chronic Renal Disease In Turkey—the CREDIT study. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2011;26(6):1862-71.
12. Seyahi N, Ateş K, Süleymanlar G. Current Status of Renal Replacement Therapy in Turkey: A Summary of the Turkish Society of Nephrology Registry Report. *Current Status of Renal Replacement Therapy in Turkey*. 2020.
13. Hastalığı SGK. Yetmezliği: Tanımı, Evreleri ve Epidemiyolojisi. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci*. 2007;3(38):1-7.
14. Young JB, Neumayer H-H, Gordon RD. Pretransplant cardiovascular evaluation and posttransplant cardiovascular risk. *Kidney International*. 2010;78:S1-S7.
15. Baigent C, Burbury K, Wheeler D. Premature cardiovascular disease in chronic renal failure. *The Lancet*. 2000;356(9224):147-52.

16. Rangaswami J, Mathew RO, Parasuraman R, et al. Cardiovascular disease in the kidney transplant recipient: epidemiology, diagnosis and management strategies. *Nephrol Dial Transplant*. 2019;34(5):760-73. doi: 10.1093/ndt/gfz053. PubMed PMID: 30984976.
17. Devine PA, Courtney AE, Maxwell AP. Cardiovascular risk in renal transplant recipients. *J Nephrol*. 2019;32(3):389-99. doi: 10.1007/s40620-018-0549-4. PubMed PMID: 30406606; PubMed Central PMCID: PMC6482292.
18. Ojo AO, Hanson JA, Wolfe RA, et. al. Long-term survival in renal transplant recipients with graft function. *Kidney international*. 2000;57(1):307-13.
19. Ojo AO. Cardiovascular complications after renal transplantation and their prevention. *Transplantation*. 2006;82(5):603-11.
20. Kolonko A, Chudek J, Szotowska M, Kuczera P, Wiecek A, editors. Cardiovascular risk factors and markers of atherosclerosis in stable kidney transplant recipients. *Transplantation proceedings*; 2016: Elsevier.
21. Yilmaz MI, Sonmez A, Saglam M, et al. A longitudinal study of inflammation, CKD-mineral bone disorder, and carotid atherosclerosis after renal transplantation. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2015;10(3):471-9.
22. Savji N, Rockman CB, Skolnick AH, et al. Association between advanced age and vascular disease in different arterial territories: a population database of over 3.6 million subjects. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;61(16):1736-43.
23. Schaenman J, Liao D, Phonphok K, Bunnapradist S, Karlamangla A, editors. Predictors of early and late mortality in older kidney transplant recipients. *Transplantation proceedings*; 2019: Elsevier.
24. Benetos A, Thomas F, Bean KE, Pannier B, Guize L. Role of modifiable risk factors in life expectancy in the elderly. *Journal of hypertension*. 2005;23(10):1803-8.
25. Kayıkçıoğlu M. Yaşlı hastalarda kardiyovasküler risk hesaplaması. *Türk Kardiyol Dern Ars*. 2017;45(Suppl5):22.
26. Kappert K, Böhm M, Schmieder R, et al. Impact of sex on cardiovascular outcome in patients at high cardiovascular risk: analysis of the telmisartan randomized assessment study in ACE-intolerant subjects with cardiovascular disease (TRANSCEND) and the ongoing telmisartan alone and in combination with ramipril global end point trial (ONTARGET). *Circulation*. 2012;126(8):934-41.
27. D'agostino RB, Vasan RS, Pencina MJ, et al. General cardiovascular risk profile for use in primary care. *Circulation*. 2008;117(6):743-53.
28. Tunstall-Pedoe H, Kuulasmaa K, Mähönen M, et. al. Contribution of trends in survival and coronar y-event rates to changes in coronary heart disease mortality: 10-year results from 37 WHO MONICA Project populations. *The Lancet*. 1999;353(9164):1547-57.
29. Charchar FJ, Bloomer LD, Barnes TA, et al. Inheritance of coronary artery disease in men: an analysis of the role of the Y chromosome. *The Lancet*. 2012;379(9819):915-22.

30. Ferdinand KC, Yadav K, Nasser SA, et al. Disparities in hypertension and cardiovascular disease in blacks: The critical role of medication adherence. *The Journal of Clinical Hypertension*. 2017;19(10):1015-24.
31. Flack JM, Sica DA, Bakris G, et al. Management of high blood pressure in Blacks: an update of the International Society on Hypertension in Blacks consensus statement. *Hypertension*. 2010;56(5):780-800.
32. Ritchey M, Chang A, Powers C, et al. Vital signs: disparities in antihypertensive medication nonadherence among Medicare part D beneficiaries—United States, 2014. *Morbidity and Mortality Weekly Report*. 2016;65(36):967-76.
33. Otaki Y, Gransar H, Berman DS, , et al. Impact of family history of coronary artery disease in young individuals (from the CONFIRM registry). *The American journal of cardiology*. 2013;111(8):1081-6.
34. Sivapalaratnam S, Boekholdt SM, Trip MD, et al. Family history of premature coronary heart disease and risk prediction in the EPIC-Norfolk prospective population study. *Heart*. 2010;96(24):1985-9.
35. Murabito JM, Pencina MJ, Nam B-H, et al. Sibling cardiovascular disease as a risk factor for cardiovascular disease in middle-aged adults. *Jama*. 2005;294(24):3117-23.
36. Lloyd-Jones DM, Nam B-H, D'Agostino Sr RB, et al. Parental cardiovascular disease as a risk factor for cardiovascular disease in middle-aged adults: a prospective study of parents and offspring. *Jama*. 2004;291(18):2204-11.
37. Roncaglioni MC, Santoro L, D'Avanzo B, et al. Role of family history in patients with myocardial infarction. An Italian case-control study. GISSI-EFRIM Investigators. *Circulation*. 1992;85(6):2065-72.
38. Andresdottir M, Sigurdsson G, Sigvaldason H, Gudnason V. Fifteen percent of myocardial infarctions and coronary revascularizations explained by family history unrelated to conventional risk factors. The Reykjavik Cohort Study. *European heart journal*. 2002;23(21):1655-63.
39. Sesso HD, Lee I-M, Gaziano JM, et al. Maternal and paternal history of myocardial infarction and risk of cardiovascular disease in men and women. *Circulation*. 2001;104(4):393-8.
40. Patel J, Al Rifai M, Scheuner MT, et al., editors. Basic vs more complex definitions of family history in the prediction of coronary heart disease: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Mayo Clinic Proceedings*; 2018: Elsevier.
41. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014;63(25 Part B):2889-934.
42. Berg AO, Baird MA, Botkin JR, et al. National Institutes of Health State-of-the-Science Conference Statement: family history and improving health. *Annals of internal medicine*. 2009;151(12):872-7.
43. Benjamin EJ, Blaha MJ, Chiuve SE, et al. Heart disease and stroke statistics—2017 update: a report from the American Heart Association. *circulation*. 2017;135(10):e146-e603.

44. Paixao AR, Berry JD, Neeland IJ, et al. Coronary artery calcification and family history of myocardial infarction in the Dallas heart study. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2014;7(7):679-86.
45. Nielsen M, Andersson C, Gerds TA, et al. Familial clustering of myocardial infarction in first-degree relatives: a nationwide study. *European heart journal*. 2013;34(16):1198-203.
46. Chow CK, Islam S, Bautista L, et al. Parental history and myocardial infarction risk across the world: the INTERHEART Study. American College of Cardiology Foundation Washington, DC; 2011.
47. Bachmann JM, Willis BL, Ayers CR, Khera A, Berry JD. Association between family history and coronary heart disease death across long-term follow-up in men: the Cooper Center Longitudinal Study. *Circulation*. 2012;125(25):3092-8.
48. Qureshi N, Armstrong S, Dhiman P, et al. Effect of adding systematic family history enquiry to cardiovascular disease risk assessment in primary care: a matched-pair, cluster randomized trial. *Annals of Internal Medicine*. 2012;156(4):253-62.
49. Al-Delaimy WK, Merchant AT, Rimm EB, et al. Effect of type 2 diabetes and its duration on the risk of peripheral arterial disease among men. *The American journal of medicine*. 2004;116(4):236-40.
50. Gerstein HC, Pais P, Pogue J, Yusuf S. Relationship of glucose and insulin levels to the risk of myocardial infarction: a case-control study. *Journal of the American College of Cardiology*. 1999;33(3):612-9.
51. Singer DE, Nathan DM, Anderson KM, Wilson PW, Evans JC. Association of HbA1c with prevalent cardiovascular disease in the original cohort of the Framingham Heart Study. *Diabetes*. 1992;41(2):202-8.
52. Zavaroni I, Bonora E, Pagliara M, et al. Risk factors for coronary artery disease in healthy persons with hyperinsulinemia and normal glucose tolerance. *New England Journal of Medicine*. 1989;320(11):702-6.
53. Lecture RGB. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*. 1988;37(12):1595-607.
54. Thomas A, Henrik S, Jan SJ, Henrik V. The Independent Effect of Type 2 Diabetes Mellitus on Ischemic Heart Disease, Stroke, and Death: A Population-Based Study of 13,000 Men and Women With 20 Years of Follow-Up. *Archives of internal medicine*. 2004;164(13):1422-6.
55. Kannel W, McGee D. Diabetes and glucose tolerance as risk factors for cardiovascular disease: the Framingham study. *Diabetes care*. 1979;2(2):120-6.
56. Kannel WB, McGee DL. Diabetes and cardiovascular risk factors: the Framingham study. *Circulation*. 1979;59(1):8-13.
57. Yusuf S, Hawken S, Ôunpuu S, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *The lancet*. 2004;364(9438):937-52.
58. Ramanathan V, Goral S, Tanriover B, et al. Screening asymptomatic diabetic patients for coronary artery disease prior to renal transplantation. *Transplantation*. 2005;79(10):1453-8.

59. Cosio FG, Kudva Y, Van Der Velde M, et al. New onset hyperglycemia and diabetes are associated with increased cardiovascular risk after kidney transplantation. *Kidney international*. 2005;67(6):2415-21.
60. Vincenti F, Friman S, Scheuermann E, et al. Results of an international, randomized trial comparing glucose metabolism disorders and outcome with cyclosporine versus tacrolimus. *American Journal of Transplantation*. 2007;7(6):1506-14.
61. Kasiske BL, Anjum S, Shah R, et al. Hypertension after kidney transplantation. *American Journal of Kidney Diseases*. 2004;43(6):1071-81.
62. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. Seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. *hypertension*. 2003;42(6):1206-52.
63. Kasiske BL, Chakkeri HA, Roel J. Explained and unexplained ischemic heart disease risk after renal transplantation. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2000;11(9):1735-43.
64. Miura K, Davignus ML, Dyer AR, et al. Relationship of blood pressure to 25-year mortality due to coronary heart disease, cardiovascular diseases, and all causes in young adult men: the Chicago Heart Association Detection Project in Industry. *Archives of internal medicine*. 2001;161(12):1501-8.
65. Collaboration PS. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *The Lancet*. 2002;360(9349):1903-13.
66. Rapsomaniki E, Timmis A, George J, et al. Blood pressure and incidence of twelve cardiovascular diseases: lifetime risks, healthy life-years lost, and age-specific associations in 1·25 million people. *The Lancet*. 2014;383(9932):1899-911.
67. Group KDIGOTW. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *American journal of transplantation: official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. 2009;9:S1-S155.
68. Genest Jr JJ, Martin-Munley SS, McNamara JR, et al. Familial lipoprotein disorders in patients with premature coronary artery disease. *Circulation*. 1992;85(6):2025-33.
69. Ference BA, Bhatt DL, Catapano AL, et al. Association of genetic variants related to combined exposure to lower low-density lipoproteins and lower systolic blood pressure with lifetime risk of cardiovascular disease. *Jama*. 2019;322(14):1381-91.
70. Sacks FM, Pfeffer MA, Moya LA, et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *New England Journal of Medicine*. 1996;335(14):1001-9.
71. Downs JR, Clearfield M, Weis S, et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS. *Jama*. 1998;279(20):1615-22.
72. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *New England Journal of Medicine*. 1995;333(20):1301-8.
73. Kasiske B, Cosio FG, Beto J, et al. Clinical practice guidelines for managing dyslipidemias in kidney transplant patients: a report from the

Managing Dyslipidemias in Chronic Kidney Disease Work Group of the National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative. *American Journal of Transplantation*. 2004;4:13-53.

74. Boots JM, Christiaans MH, van Hooff JP. Effect of immunosuppressive agents on long-term survival of renal transplant recipients. *Drugs*. 2004;64(18):2047-73.

75. Baker RJ, Mark PB, Patel RK, Stevens KK, Palmer N. Renal association clinical practice guideline in post-operative care in the kidney transplant recipient. *BMC nephrology*. 2017;18(1):1-41.

76. Kasiske BL, Zeier MG, Chapman JR, et al. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients: a summary. *Kidney international*. 2010;77(4):299-311.

77. Jardine AG, Gaston RS, Fellstrom BC, Holdaas H. Prevention of cardiovascular disease in adult recipients of kidney transplants. *The Lancet*. 2011;378(9800):1419-27.

78. Gansevoort RT, Correa-Rotter R, Hemmelgarn BR, et al. Chronic kidney disease and cardiovascular risk: epidemiology, mechanisms, and prevention. *The Lancet*. 2013;382(9889):339-52.

79. Schiffrin EL, Lipman ML, Mann JF. Chronic kidney disease: effects on the cardiovascular system. *Circulation*. 2007;116(1):85-97.

80. Levey AS, Coresh J, Bolton K, et al. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *American Journal of Kidney Diseases*. 2002;39(2 SUPPL. 1):i-ii+ S1-S266.

81. Members WC, Antman EM, Anbe DT, et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction—executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 1999 Guidelines for the Management of Patients With Acute Myocardial Infarction). *Journal of the American College of Cardiology*. 2004;44(3):671-719.

82. Kokubo Y, Nakamura S, Okamura T, et al. Relationship between blood pressure category and incidence of stroke and myocardial infarction in an urban Japanese population with and without chronic kidney disease: the Suita Study. *Stroke*. 2009;40(8):2674-9.

83. Levin A, Foley RN. Cardiovascular disease in chronic renal insufficiency. *American journal of kidney diseases*. 2000;36(6):S24-S30.

84. Levin A, Singer J, Thompson CR, Ross H, Lewis M. Prevalent left ventricular hypertrophy in the predialysis population: identifying opportunities for intervention. *American Journal of Kidney Diseases*. 1996;27(3):347-54.

85. Pannier B, Guérin AP, Marchais SJ, Safar ME, London GM. Stiffness of capacitive and conduit arteries: prognostic significance for end-stage renal disease patients. *Hypertension*. 2005;45(4):592-6.

86. Satman I, Omer B, Tutuncu Y, et al. Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. *European journal of epidemiology*. 2013;28(2):169-80.

87. Satman I, Yilmaz T, Sengül A, et al. Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: results of the Turkish diabetes epidemiology study (TURDEP). *Diabetes care*. 2002;25(9):1551-6.

88. Wolk R, Berger P, Lennon RJ, et al. Association between plasma adiponectin levels and unstable coronary syndromes. *European heart journal*. 2007;28(3):292-8.
89. Calle EE, Thun MJ, Petrelli JM, Rodriguez C, Heath Jr CW. Body-mass index and mortality in a prospective cohort of US adults. *New England Journal of Medicine*. 1999;341(15):1097-105.
90. Eckel RH, York DA, Rössner S, et al. Prevention Conference VII: Obesity, a worldwide epidemic related to heart disease and stroke: executive summary. *Circulation*. 2004;110(18):2968-75.
91. Meier-Kriesche H-U, Arndorfer JA, Kaplan B. The impact of body mass index on renal transplant outcomes: a significant independent risk factor for graft failure and patient death. *Transplantation*. 2002;73(1):70-4.
92. Eckel RH, Cornier M-A. Update on the NCEP ATP-III emerging cardiometabolic risk factors. *BMC medicine*. 2014;12(1):1-9.
93. Njølstad I, Arnesen E, Lund-Larsen PG. Smoking, serum lipids, blood pressure, and sex differences in myocardial infarction: a 12-year follow-up of the Finnmark Study. *Circulation*. 1996;93(3):450-6.
94. Prescott E, Hippe M, Schnohr P, Hein HO, Vestbo J. Smoking and risk of myocardial infarction in women and men: longitudinal population study. *Bmj*. 1998;316(7137):1043.
95. Kasiske BL, Klinger D. Cigarette smoking in renal transplant recipients. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2000;11(4):753-9.
96. Powell KE, Thompson PD, Caspersen CJ, Kendrick JS. PHYSICAL ACTIVITY AND THE INCIDENCE OF CORONARY HEART. *Ann Rev*. 1987;8:253-87.
97. Paffenbarger Jr RS, Hyde RT, Wing AL, et al. The association of changes in physical-activity level and other lifestyle characteristics with mortality among men. *New England journal of medicine*. 1993;328(8):538-45.
98. Leon AS, Connett J, Jacobs DR, Rauramaa R. Leisure-time physical activity levels and risk of coronary heart disease and death: the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Jama*. 1987;258(17):2388-95.
99. Kubota Y, Evenson KR, MacLehose RF, et al. Physical activity and lifetime risk of cardiovascular disease and cancer. *Medicine and science in sports and exercise*. 2017;49(8):1599.
100. Zelle DM, Corpeleijn E, Stolk RP, et al. Low physical activity and risk of cardiovascular and all-cause mortality in renal transplant recipients. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2011;6(4):898-905.
101. Didsbury M, McGee RG, Tong A, et al. Exercise training in solid organ transplant recipients: a systematic review and meta-analysis. *Transplantation*. 2013;95(5):679-87.
102. Stoumpos S, Jardine AG, Mark PB. Cardiovascular morbidity and mortality after kidney transplantation. *Transplant International*. 2015;28(1):10-21.
103. Ponticelli C, Cucchiari D, Graziani G. Hypertension in kidney transplant recipients. *Transplant International*. 2011;24(6):523-33.
104. Rodrigo E, Fernández-Fresnedo G, Valero R, et al. New-onset diabetes after kidney transplantation: risk factors. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2006;17(12 suppl 3):S291-S5.

105. Masson P, Henderson L, Chapman JR, Craig JC, Webster AC. Belatacept for kidney transplant recipients. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2014(11).
106. Schulte K, Vollmer C, Klasen V, et al. Late conversion from tacrolimus to a belatacept-based immuno-suppression regime in kidney transplant recipients improves renal function, acid-base derangement and mineral-bone metabolism. *Journal of nephrology*. 2017;30(4):607-15.
107. Cupples L. Section 34: some risk factors related to the annual incidence of cardiovascular disease and death in pooled repeated biennial measurements. *Framingham Heart Study: 30 Year Follow FollUp*. 1987:1-22.
108. Kültürsay H. Methods of risk estimation for cardiovascular disease. *Archives of the Turkish Society of Cardiology*. 2011;39(Supp: 4):6-13.
109. Lopez AD, Mathers CD, Ezzati M, Jamison DT, Murray CJ. Global and regional burden of disease and risk factors, 2001: systematic analysis of population health data. *The lancet*. 2006;367(9524):1747-57.
110. Rosamond W, Flegal K, Friday G, et al. 21. Glossary. *Circulation*. 2007;115(5):e69-e171.
111. Lloyd-Jones DM, Leip EP, Larson MG, et al. Prediction of lifetime risk for cardiovascular disease by risk factor burden at 50 years of age. *Circulation*. 2006;113(6):791-8.
112. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *Journal of chronic diseases*. 1987;40(5):373-83.
113. Extermann M. Measurement and impact of comorbidity in older cancer patients. *Critical reviews in oncology/hematology*. 2000;35(3):181-200.
114. Catapano AL, Graham I, De Backer G, et al. 2016 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias. *European heart journal*. 2016;37(39):2999-3058.
115. Cardiology ESo. Heartscore webpage. URL: http://www.heartscore.org/en_GB/ Accessed. 2021.
116. Stevens LA, Li S, Tamura MK, et al. Comparison of the CKD epidemiology collaboration (CKD-EPI) and modification of diet in renal disease (MDRD) study equations: risk factors for and complications of CKD and mortality in the kidney early evaluation program (KEEP). *American Journal of Kidney Diseases*. 2011;57(3):S9-S16.
117. Matthews DR, Hosker J, Rudenski A, et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and β -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*. 1985;28(7):412-9.
118. Rangaswami J, Mathew RO, Parasuraman R, et al. Cardiovascular disease in the kidney transplant recipient: epidemiology, diagnosis and management strategies. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2019;34(5):760-73.
119. An JN, Ahn SV, Lee JP, et al. Pre-transplant cardiovascular risk factors affect kidney allograft survival: a multi-center study in Korea. *PLoS one*. 2016;11(8):e0160607.
120. Aakhus S, Dahl K, Widerøe TE. Cardiovascular disease in stable renal transplant patients in Norway: morbidity and mortality during a 5-yr follow-up. *Clinical transplantation*. 2004;18(5):596-604.

121. de Mattos AM, Prather J, Olyaei A, et al. Cardiovascular events following renal transplantation: role of traditional and transplant-specific risk factors. *Kidney international*. 2006;70(4):757-64.
122. Aalten J, Hoogeveen EK, Roodnat JI, et al. Associations between pre-kidney-transplant risk factors and post-transplant cardiovascular events and death. *Transplant International*. 2008;21(10):985-91.
123. Seoane-Pillado MT, Pita-Fernández S, Valdés-Cañedo F, et al. Incidence of cardiovascular events and associated risk factors in kidney transplant patients: a competing risks survival analysis. *BMC cardiovascular disorders*. 2017;17(1):1-7.
124. Yazbek D, de Carvalho A, Barros C, et al., editors. Cardiovascular disease in early kidney transplantation: comparison between living and deceased donor recipients. *Transplantation proceedings*; 2012: Elsevier.
125. Heleniak Z, Komorowska-Jagielska K, Dębska-Ślizień A, editors. Assessment of cardiovascular risk in renal transplant recipients: preliminary results. *Transplantation proceedings*; 2018: Elsevier.
126. 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.
127. Lentine KL, Schnitzler MA, Abbott KC, et al. De novo congestive heart failure after kidney transplantation: a common condition with poor prognostic implications. *American journal of kidney diseases*. 2005;46(4):720-33.
128. Oliveras A, Roquer J, Puig JM, et al. Stroke in renal transplant recipients: epidemiology, predictive risk factors and outcome. *Clinical transplantation*. 2003;17(1):1-8.
129. Wijdicks EF, Torres VE, Schievink WI, Sterioff S, editors. Cerebral hemorrhage in recipients of renal transplantation. *Mayo Clinic Proceedings*; 1999: Elsevier.
130. Woeste G, Wullstein C, Pridöhl O, et al. Incidence of minor and major amputations after pancreas/kidney transplantation. *Transplant international*. 2003;16(2):128-32.
131. Paoletti E, Citterio F, Corsini A, et al. Everolimus in kidney transplant recipients at high cardiovascular risk: a narrative review. *Journal of nephrology*. 2020;33(1):69-82.
132. Krämer BK, Montagnino G, Krüger B, et al. Efficacy and safety of tacrolimus compared with ciclosporin-A in renal transplantation: 7-year observational results. *Transplant International*. 2016;29(3):307-14.
133. Ekberg H, Bernasconi C, Tedesco-Silva H, et al. Calcineurin inhibitor minimization in the Symphony study: observational results 3 years after transplantation. *American journal of transplantation*. 2009;9(8):1876-85.
134. Opelz G, Döhler B, Study CT. Improved long-term outcomes after renal transplantation associated with blood pressure control. *American Journal of Transplantation*. 2005;5(11):2725-31.
135. Knoll G, Cockfield S, Blydt-Hansen T, et al. Canadian Society of Transplantation: consensus guidelines on eligibility for kidney transplantation. *Cmaj*. 2005;173(10):S1-S25.
136. Rigatto C, Foley R, Jeffery J, et al. Electrocardiographic left ventricular hypertrophy in renal transplant recipients: prognostic value and impact of blood

pressure and anemia. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2003;14(2):462-8.

137. Jardine AG, Fellström B, Logan JO, et al. Cardiovascular risk and renal transplantation: post hoc analyses of the Assessment of Lescol in Renal Transplantation (ALERT) Study. *American journal of kidney diseases*. 2005;46(3):529-36.

138. Kasiske BL. Risk factors for accelerated atherosclerosis in renal transplant recipients. *The American journal of medicine*. 1988;84(6):985-92.

139. Barn K, Laftavi M, Pierce D, et al. Low levels of high-density lipoprotein cholesterol: an independent risk factor for late adverse cardiovascular events in renal transplant recipients. *Transplant International*. 2010;23(6):574-9.

140. Akalin E, Ganeshan SV, Winston J, Muntner P. Hyperuricemia is associated with the development of the composite outcomes of new cardiovascular events and chronic allograft nephropathy. *Transplantation*. 2008;86(5):652-8.

141. Kodama S, Saito K, Yachi Y, et al. Association between serum uric acid and development of type 2 diabetes. *Diabetes care*. 2009;32(9):1737-42.

142. Eyupoglu S, Eyupoglu D, Kendi-Celebi Z, et al., editors. Risk factors of hyperuricemia after renal transplantation and its long-term effects on graft functions. *Transplantation proceedings*; 2017: Elsevier.

143. Gerhardt U, Grosse Hüttmann M, Hohage H. Influence of hyperglycemia and hyperuricemia on long-term transplant survival in kidney transplant recipients. *Clinical transplantation*. 1999;13(5):375-9.

144. Uyar ME, Sezer S, Bal Z, et al., editors. Post-transplant hyperuricemia as a cardiovascular risk factor. *Transplantation proceedings*; 2015: Elsevier.

145. Ducloux D, Kazory A, Chalopin J-M. Predicting coronary heart disease in renal transplant recipients: a prospective study. *Kidney international*. 2004;66(1):441-7.

146. Guillaud O, Boillot O, Sebbag L, et al. Cardiovascular risk 10 years after liver transplant. *Exp Clin Transplant*. 2014;12(1):55-61.

147. Grosso G, Corona D, Mistretta A, et al., editors. Predictive value of the Charlson comorbidity index in kidney transplantation. *Transplantation proceedings*; 2012: Elsevier.

148. Rodrigues S, Escoli R, Eusébio C, et al., editors. A Survival Analysis of Living Donor Kidney Transplant. *Transplantation proceedings*; 2019: Elsevier.

149. Pilmore H, Dent H, Chang S, McDonald SP, Chadban SJ. Reduction in cardiovascular death after kidney transplantation. *Transplantation*. 2010;89(7):851-7.

150. Monte EG, Mora M, Polanco N, et al., editors. Impact of left ventricular dysfunction on renal transplant survival: study of paired kidneys from the same donor. *Transplantation proceedings*; 2015: Elsevier.

151. Orsenigo E, Socci C, Carlucci M, et al., editors. Multivariate analysis of factors affecting patient and graft survival after renal transplant. *Transplantation proceedings*; 2005: Elsevier.

152. Wu C, Evans I, Joseph R, et al. Comorbid conditions in kidney transplantation: association with graft and patient survival. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2005;16(11):3437-44.

TEŞEKKÜR

Tez konusu seçiminde ve tez sürecimde desteğini ve yol göstericiliğini esirgemeyen çok değerli tez danışmanım İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Başkanı, Nefroloji Bilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Alparslan Ersoy'a,

Eğitim – öğretim hayatım boyunca katkıda bulunan tüm hocalarıma,

Asistanlık dönemi boyunca birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum ve bu süreçte hep desteklerini hissettiren Dr. Aynur Kamburoğlu, Dr. Duygu Yanık, Dr. Büşra Neslişah Güleç Arslan'a,

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesindeki eğitim sürecim boyunca birlikte çalıştığım tüm ekip arkadaşlarıma,

Bugünlere gelmemde en büyük katkısı olan, her türlü desteklerini ve emeklerini esirgemeyen çok değerli anne ve babama, kıymetlim, meslektaş adayım Stajyer Dr. Oğuz Demirci'ye,

Her anımda yanımda olan, tüm süreçteki en büyük destekçim, varlığıyla beni mutlu eden, hayat arkadaşım, yol arkadaşım, sevgili eşim Burak Küçükelyas'a,

Teşekkürlerimle...

Dr. Hatice Demirci Küçükelyas

Bursa-2021

ÖZGEÇMİŞ

de doğdum. İlköğretimi İzmir’de tamamladıktan sonra 2005-2006 yılında Muğla Fen Lisesi; 2006-2009 yılları arasında Denizli Erbakır Fen Lisesinde lise eğitimimi tamamladım. 2009 yılında Ege Üniversite Tıp Fakültesinde başladığım lisans eğitimimi Şubat 2016’ da tamamlayarak mezun oldum. Bursa İnegöl Toplum Sağlığı Merkezinde pratisyen hekimlik ve aile hekimliği deneyiminin ardından 21.09.2017 tarihinde Bursa Uludağ Üniversitesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalında uzmanlık eğitimine başladım ve halen görevime devam etmekteyim.

Araştırma Görevlisi Dr. Hatice Demirci Küçükelyas

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı

Bursa-2021