



**T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**PREEMPTİF RENAL TRANSPLANT
HASTALARINDA KARDİYOVASKÜLER
OLAY GELİŞME SIKLIĞI VE İLİŞKİLİ
FAKTÖRLERİN SAPTANMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Esma ESEROĞLU

Antalya, 2020



T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

PREEMPTİF RENAL TRANSPLANT HASTALARINDA KARDİYOVASKÜLER OLAY GELİŞME SIKLIĞI VE İLİŞKİLİ FAKTÖRLERİN SAPTANMASI

UZMANLIK TEZİ

Dr. Esma ESEROĞLU

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Ramazan ÇETİNKAYA

“Kaynak gösterilerek tezimden yararlanılabilir”

Antalya, 2020

TEŞEKKÜR

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda bilgi ve tecrübelerinden yararlanma fırsatı bulduğum, uzmanlık eğitimim süresince desteğini bizden esirgemeyen tüm değerli öğretim üyelerine,

Hekimliği, bilim adamlığı ve insanlığı ile örnek aldığım, desteğini her adımda hissettiğim, hocam olmasından gurur ve mutluluk duyduğum Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. Mustafa Ender TERZİOĞLU'na,

Uzmanlık eğitimim boyunca mesleki bilgilerinden çok şey öğrendiğim, çalışmalarımnda değerli fikirleriyle bana yol gösteren, tez danışmanım olmasından onur duyduğum Sayın Prof. Dr. Ramazan ÇETİNKAYA'ya,

Hayatım boyunca attığım her adımda yanımda olduklarını bildiğim, bazen çıktığım yol beni korkuttuğunda elimden tutup güvende hissettiren, varlıkları ile hayatıma anlam katan, güç veren, en büyük destekçilerim anneme, babama ve zekası, espri yeteneği ile mantık gücüne hayran olduğum kardeşime,

Asistanlık eğitimim süresince çalışma fırsatını bulmaktan mutluluk duyduğum, tüm asistan, hemşire ve personel arkadaşlarıma,

Tezimin kardiyoloji ile ilgili kısımlarında gece gündüz demeden tüm sorularıma sabırla cevap veren, arkadaşlığı ile kıymetli olan Mehdi ONAÇ'a,

Tüm mesafelere rağmen; güzel ve zor günleri birlikte paylaştığım, sevginin gücünü hissettiren o kıymetli dostlarıma,

Sonsuz teşekkür ve şükranlarımı sunarım.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
Simgeler ve Kısaltmalar Dizini	v
Tablolar Dizini	vii
Şekiller Dizini	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Kronik Böbrek Hastalığı	3
2.1.1. Kronik Böbrek Hastalığı Tanımı	3
2.1.2. Kronik Böbrek Hastalığı Evreleri	4
2.1.3. Kronik Böbrek Hastalığı Epidemiyolojisi	4
2.1.3.1. Kronik böbrek hastalığı sıklığı	4
2.1.4. Kronik Böbrek Hastalığı Etiyolojisi	5
2.1.4.1. Cinsiyet	6
2.1.4.2. Yaş	6
2.1.4.3. Yerleşim yeri	6
2.1.5. Son Dönem Böbrek Yetmezliği Hastalarında Tedavi	7
2.1.5.1. Diyaliz	7
2.1.5.2. Renal transplantasyon	8
2.1.5.2.1. Endikasyonları	8
2.1.5.2.2. Kontrendikasyonları	9
2.1.5.2.3. Preemptif renal transplantasyon	10
2.1.5.2.4. Transplantasyon immünolojisi	11
2.1.5.2.5. Transplantasyon sonrası immünsupresif tedavi	13
2.1.5.2.6. Renal transplantasyon sonrası gelişen diabetes mellitus	21
2.1.5.2.7. Malignite	22
2.1.5.2.8. Kronik böbrek hastalığında ve renal transplantasyon yapılan hastalarda kardiyovasküler olaylar	23
3. GEREÇ VE YÖNTEM	28
3.1. Hasta Tanımı ve Sayısı	28
3.1.1. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri	28
3.1.2. Çalışmadan Çıkarılma Kriterleri	28

3.2. Nakil Alıcısı Hastalara Uygulanan Rutin Tedavi Protokolü	30
3.3. Verilerin Toplanması ve Çalışmaya Dahil Edilen Bilgiler	30
3.4. Ekokardiyografi Verilerinin Hesaplanması	31
3.5. İstatistiksel Analiz	32
4. BULGULAR	33
5. TARTIŞMA	59
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	67
7. ÖZET	71
8. ABSTRACT	73
9. KAYNAKLAR	75
10. EKLER	96
Ek 1. Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul Onayı	96

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ABD	Amerika Birleşik Devletleri
aNCA	Anti-Neutrophil Cytoplasmic Antibody
ATG	Anti-Timosit Globülin
AUC	Area Under Curve
AZA	Azatiopürin
BUN	Kan Üre Azotu
CDC	Kompleman Bağımlı Sitotoksiste
CMV	Sitomegalovirüs
CREDIT	Chronic REnal Disease In Turkey
CRP	C- Reaktif Protein
CsA	Siklosporin A
DM	Diabetes Mellitus
DNA	Deoksiribo Nükleik Asit
ELISA	Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay (Edinilmiş Bağışıklık Eksikliği Hastalığı)
ESC	Avrupa Kardiyoloji Derneği
FCXM	Akım Sitometri Crossmatch
GFH	Glomerüler Filtrasyon Hızı
Hb	Hemoglobin
Hbc Total Ab	Hepatit B Kor Antikoru
HBs Ab	Hepatit B Yüzey Antikoru
Hbs Ag	Hepatit B Yüzey Antijeni
HCV Ab	Hepatit C antikoru
HD	Hemodiyaliz
HLA	Doku Grubu Antijenleri

IVIG	İntravenöz İmmünglobulin
KBH	Kronik Böbrek Hastalığı
KBY	Kronik Böbrek Yetmezliği
KDIGO	Kidney Disease Improving Global Outcomes
LCM	Lenfosit Crossmatch
LDL	Düşük Dansiteli Lipoprotein
LVEF	Sol Ventrikül Ejeksiyon Fraksiyon
MHC	Majör Doku Uyumu Kompleksi
MMF	Mikofenolat Mofetil
MPS	Mikofenolat Sodyum
mTOR	Mammalian Target of Rapamycin
NKF-KDOQI	Ulusal Böbrek Derneği (National Kidney Foundation - Kidney Disease Outcomes Quality Initiative)
PD	Periton Diyaliz
PRA	Panel Reaktif Antikor
PTH	Parathormon
SCORE	Systematic Coronary Risk Estimation
SDBY	Son Dönem Böbrek Yetmezliği
SGLT-2	Sodium-Glucose Ko-Transporter 2
TAC	Takrolimus
TGF-β	Transforming Growth Factor Beta
TND	Türk Nefroloji Derneği
UPCR	İdrar Protein/Kreatinin Oranı
VEGF	Vasküler Endotelyal Growth Faktör
VKI	Vücut Kitle İndeksi
WHO	Dünya Sağlık Örgütü
YLL	Kaybedilmiş Yaşam Yılı (Years of Life Lost)

TABLOLAR DİZİNİ

<u>Tablo</u>	<u>Sayfa</u>
2.1. KDIGO kronik böbrek hastalığı tanımlaması	3
2.2. Kronik böbrek hastalığının GFH'ye göre evreleri	4
4.1. Çalışmaya alınan hastaların bazı tanımlayıcı özelliklerinin dağılımı	33
4.2. Çalışmaya alınan hastaların ek hastalıkları ve kronik böbrek yetmezliği etyolojisinin dağılımı	34
4.3. Çalışmaya alınan hastaların renal transplant donörlerinin demografik özelliklerinin dağılımı	35
4.4. Çalışmaya alınan hastaların HLA uyumsuzluklarının (Mismatch) dağılımı	36
4.5. Çalışmaya alınan hastaların renal transplantasyon sonrası indüksiyon ve idame tedavilerinin dağılımı	37
4.6. Çalışmaya alınan hastaların renal transplantasyon öncesi laboratuvar değerlerinin dağılımı	38
4.7. Çalışmaya alınan hastaların renal transplantasyon öncesi ekokardiyografi parametrelerinin dağılımı	38
4.8. Çalışmaya alınan hastaların renal transplantasyon öncesi sol ventrikül hipertrofisi dağılımı	39
4.9. Çalışmaya alınan hastaların renal transplantasyon öncesi laboratuvar verilerinin dağılımı	41
4.10. Çalışmaya alınan hastaların renal transplantasyon sonrası laboratuvar verilerinin değişimi	43
4.11. Çalışmaya alınan hastalarda renal transplantasyon sonrası gelişen komplikasyonların dağılımı	47
4.12. Renal transplantasyon alıcılarının demografik özelliklerinin kardiyovasküler olay gelişme durumuna göre dağılımı	48

<u>Tablo</u>	<u>Sayfa</u>
4.13. Renal transplantasyon alıcılarının transplantasyon öncesinde sahip oldukları ek hastalıkların kardiyovasküler olay gelişme durumuna göre dağılımı	50
4.14. Renal transplantasyon alıcılarının kronik böbrek yetmezliği etyolojik nedenlerine göre kardiyovasküler olay gelişme durumunun dağılımı	51
4.15. Renal transplantasyon donörlerinin demografik özelliklerine göre kardiyovasküler olay gelişme durumunun dağılımı	51
4.16. HLA doku uyumsuzluk sayısının kardiyovasküler olay gelişme durumuna göre dağılımı	52
4.17. İlaç tedavisinin kardiyovasküler olay gelişme durumuna göre dağılımı	53
4.18. Renal transplantasyon öncesi laboratuvar değerlerinin kardiyovasküler olay gelişme durumuna göre dağılımı	54
4.19. Renal transplantasyon öncesi ekokardiyografik verilerin kardiyovasküler olay gelişme durumuna göre dağılımı	55
4.20. Kardiyovasküler olay gelişimine anlamlı etki eden parametrelerin ROC eğrisi	55
4.21. Renal transplantasyon sonrasında kardiyovasküler olay gelişiminde multivariate risk COX regresyon tablosu	57

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Sekil</u>	<u>Sayfa</u>
2.1. Türkiye’de RRT gerektiren SDBH insidansı ve prevelansı	5
2.2. SCORE Türkiye risk tablosu	27
3.1. Verilerine ulaşılan hastalardan çalışmadan çıkarılanların sebepleri	29
4.1. Renal transplantasyon sonrası bir yıllık hemoglobin değişimi	44
4.2. Renal transplantasyon sonrası yıllara göre hemoglobin değişimi	44
4.3. Renal transplantasyon sonrası yıllara göre GFH değişimi	45
4.4. Renal transplantasyon sonrası yıllara göre kreatinin değişimi	45
4.5. Kardiyovasküler olay geçirme durumuna göre alıcıların yaş ortancalarının dağılımı	49
4.6. Kardiyovasküler olay geçirme durumuna göre alıcıların VKI ortancalarının dağılımı	49
4.7. Kardiyovasküler olay gelişiminde VKI, hemoglobin ve GFH ROC eğrisi	56
4.8. Transplantasyon sonrası kardiyovasküler olay gelişme durumu	58
4.9. Transplantasyon sonrası DM gelişme durumu	58

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Dünya Sağlık Örgütü (WHO)'nın tanımına göre kardiyovasküler hastalık; koroner arter hastalığı, serebrovasküler hastalık, periferik arter hastalığı, romatizmal kalp hastalıkları, konjenital kalp hastalıkları, derin ven trombozu ve pulmoner emboliyi içeren kalp ve damar hastalıklarından oluşan bir grup hastalıktır ve yayınlanan istatistik raporuna göre de her iki cinsiyette tüm dünyadaki ölümlerin %31 sıklıkla en sık sebebidir (1,2).

Son dönem böbrek yetmezliği olan hastalarda artmış kardiyovasküler olay riski bulunmaktadır. Bu risk hemodiyalize giren hastalarda genel popülasyonla karşılaştırıldığında 10 kat artmıştır (3,4). Son dönem böbrek yetmezliğinin etkin tedavisi olarak düşünülen renal transplantasyon ile bu hastaların mortalitesinde belirgin azalma meydana gelmiştir. Ancak renal transplant alıcılarında kardiyovasküler olay gelişme riski düşmekle birlikte toplumla karşılaştırıldığında 3-5 kat daha fazla olduğu saptanmıştır (5,6).

Transplantasyon sonrası gelişen kardiyovasküler olaylarda diabetes mellitus, hipertansiyon, sigara içme ve dislipidemi gibi geleneksel risk faktörlerinin etkisi olduğu bilinen bir gerçektir (6-10). Bunların dışında hemodiyaliz ve periton diyalizi alan hastalarda kardiyovasküler olay sıklığının belirgin artması nedeniyle karıştırıcı faktör olmaması açısından bu çalışmaya daha önce diyaliz öyküsü olmayan preemtif hastaların alınması planlanmıştır. Renal transplant alıcı adaylarında operasyon öncesi ve sonrası risk faktörlerinin saptanması, önlenabilir olanların erken saptanması, değiştirilebilir olanların değiştirilmesi veya tedavilerinin düzenlenmesi, yüksek risk saptanan hastaların yakın takip edilerek erken müdahalede bulunulması hastaların morbidite ve mortalitesinin azalmasına belirgin katkı sağlayacağı ortadadır. Risk faktörlerinin tespit edilebilmesi ve erken müdahale; kardiyovasküler hastalık nedenli mortalite, iş gücü kaybı ve tedavi masraflarının getirdiği ekonomik kaybı da azaltması yönünden önem taşımaktadır.

Yapılan literatür çalışmasında sadece preemtif hasta grubunda bu şekilde bir çalışmanın yapılmadığı tespit edilmiştir. Türkiye'de genel popülasyonda kardiyovasküler olay gelişme riskini öngörmede SCORE - Türkiye kullanılmakla birlikte, bu skor sistemi geleneksel risk faktörlerini içermektedir (11). Farklı

Çalışmalarda organ nakli ilişkili pek çok risk faktörleri tanımlanmaya çalışılmıştır (12-19). Türkiye’de renal transplant yapılması planlanan ya da yapılan hastalarda takiplerde kardiyovasküler olay gelişme riskini öngördüreceğ bir skorlama sistemi henüz kullanılmamaktadır.

Bu amaçla, bu çalışmada Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Organ Nakli Kliniğı’nde Ocak 2007 ile Aralık 2017 arasında, preemptif olan renal transplantasyon yapılan erişkin hastaların verileri kullanılarak öncelikle bu hasta grubunda gelişen kardiyovasküler olay sıklığı ve ilişkili faktörlerin saptanması amaçlanmıştır. Anlamlı risk faktörleri saptanması durumunda renal transplantasyon öncesinde ve/veya sonrası takiplerde kardiyovasküler olay gelişme riskini öngörmeye yardımcı skor hesaplanması planlanmıştır. Çalışmanın ikincil hedefi ise renal greft surveyinin takibi ve greft kaybı ile ilişkili faktörlerin saptanması olacaktır. Çalışmanın üçüncül hedefi ise 10 yıllık takip sırasında renal transplant hastalarında tüm nedenlere bağı ölüm sıklığının saptanması olarak belirlenmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kronik Böbrek Hastalığı

2.1.1. Kronik Böbrek Hastalığı Tanımı

Kronik böbrek hastalığı (KBH), dünyada ve ülkemizde epidemi halini almış önemli bir halk sağlığı sorunudur. Kronik böbrek yetmezliği (KBY), çeşitli hastalıklara bağlı olarak gelişen kronik, progresif ve irreversible nefron kaybı ile karakterize olan bir nefrolojik sendromdur.

Kronik böbrek hastalığının (KBH) tanımlanması, değerlendirilmesi, sınıflandırılması ve hastaların tedavisinde uluslararası ortak bir kriter ve dil belirlemek amacıyla 2002 yılında Amerika’da Ulusal Böbrek Derneği (National Kidney Foundation - Kidney Disease Outcomes Quality Initiative, NKF-KDOQI) Kronik Böbrek Hastalığı Değerlendirme ve Sınıflama Kılavuzu oluşturmuştur. Bu kılavuzda kronik böbrek hastalığı; “glomerüler filtrasyon hızında (GFH) azalma olsun veya olmasın, böbrekte 3 ay veya daha uzun süre devam eden yapısal veya fonksiyonel anormallikler olması ya da böbrek hasarı olsun ya da olmasın GFH’nin 3 ay veya daha uzun süredir $60 \text{ ml/dk/1,73 m}^2$ ’den daha düşük olması” olarak tanımlanarak, KBH glomerüler filtrasyon hızı değerine göre evrelere ayrılmıştır (20). Bu rehber 2012 yılında Böbrek Hastalıkları Dünya Sonuçlarının İyileştirilmesi (Kidney Disease Improving Global Outcomes, KDIGO) olarak güncellenmiştir ve KBH’nın tanımı “3 aydan uzun süredir devam eden, sağlığa etkileri olan böbrek yapı ve fonksiyonundaki anormallikler” olarak değiştirilmiştir. Ayrıca KBH evre 3 olgular G3a ve G3b olmak üzere iki alt gruba ayrılmış ve albüminüriye göre KBH sınıflaması eklenmiştir (Tablo 2.1) (21).

Tablo 2.1. KDIGO kronik böbrek hastalığı tanımlaması

Böbrek hasar belirteçleri (bir veya daha fazla olması)	Albuminüri ($\text{ACR} \geq 30 \text{ mg/gün}$)
	İdrar sedimentinde anormallikler
	Elektrolit anormallikleri (potasyum, magnezyum, non-albuminürik proteinüri)
	Görüntülemelerde anormallikler (polikistik böbrek hastalığı, displastik böbrekler, hidronefroz, renal kitleler, infiltratif hastalıklar nedeniyle artmış böbrek boyutları, renal arter stenozu, küçük böbrekler)
	Böbrek transplantasyon hikayesi
GFH’de düşme	$\text{GFH} < 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$

2.1.2. Kronik Böbrek Hastalığı Evreleri

Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) 2012 rehberine göre; kronik böbrek yetmezliği altta yatan böbrek hastalığı, GFR kategorisi ve albüminüri derecesine göre sınıflandırılmalıdır. Altı tane GFR kategorisi ve üç tane albüminüri kategorisi bulunmaktadır (21).

Tablo 2.2. Kronik böbrek hastalığının GFH'ye göre evreleri

GFH kategorisi	GFH (ml/min/1.73 m ²)
G1	≥ 90
G2	60- 89
G3a	45 – 59
G3b	30 – 44
G4	15 – 29
G5	< 15

GFH: Glomeruler Filtrasyon Hızı

2.1.3. Kronik Böbrek Hastalığı Epidemiyolojisi

2.1.3.1. Kronik böbrek hastalığı sıklığı

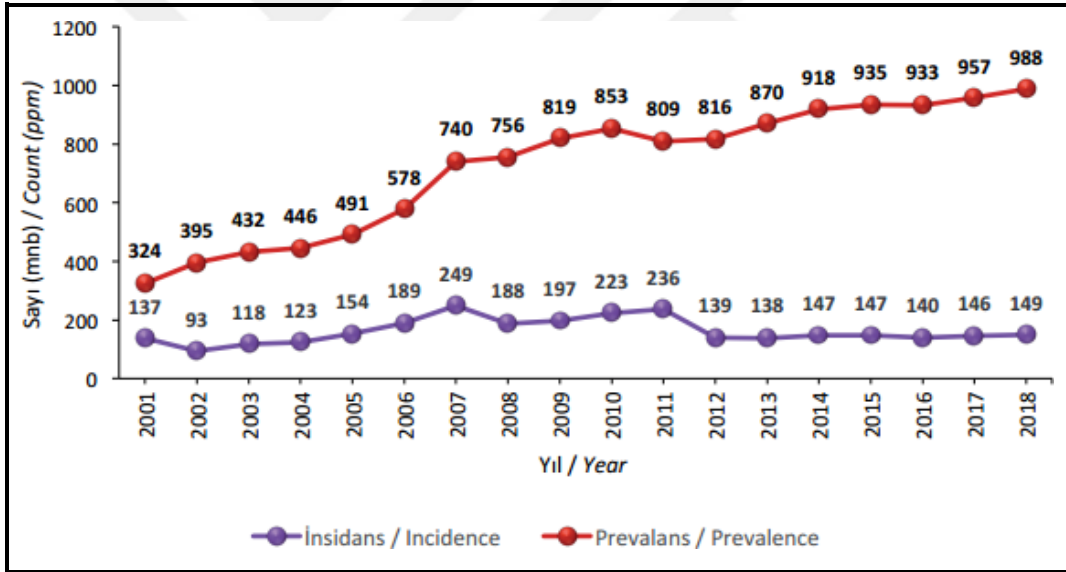
Kronik böbrek hastalığı tüm dünyada bir halk sağlığı problemidir. DSÖ'nün verilerine göre 2016'da yüksek gelirli ülkelerde en sık dokuzuncu ölüm nedenidir (2).

DSÖ verilerinden yola çıkılarak hazırlanan ve 2040 yılında YLL (Years of Life Lost - Kaybedilmiş Yaşam Yılı) nedenlerini öngören bir çalışmada kronik böbrek hastalığı 2016'da dünyada YLL nedenleri arasında 16. sıradayken; 2040 yılında en sık 5. neden olması beklenmektedir (22).

Yapılan araştırmalara göre tüm dünyada KBH sıklığı %10-16 arasındadır (23,24). Çin'de yapılan başka bir çalışmada tüm evrelerde KBH prevalansı %10,8, evre 3-5 KBH prevalansı %1,7 saptanmıştır (25). Başka bir çalışmada Avrupa ülkelerindeki kronik böbrek hastalığı prevalansı Norveç'te %3,33 iken, Almanya'da %17,3 olarak saptanmıştır. Aynı çalışmada evre 3-5 kronik böbrek hastalığı prevalansı İtalya'da %1 iken, Almanya'da %5,9 olarak bulunmuştur (26). ABD'de yapılan diğer bir çalışmada kronik böbrek hastalığı prevalansının %13 olduğu saptanmıştır (27).

Türk Nefroloji Derneği tarafından Türkiye’de 23 ilde 10.748 erişkinin katılımı ile gerçekleştirilen CREDIT (Chronic REnal Disease In Turkey) çalışması, erişkinlerin yüzde 15,7’sinde KBH bulunduğunu göstermiştir (28). Bu çalışma, yaklaşık olarak Türkiye’de her 6-7 erişkinden birinin böbrek hastası olduğu anlamına gelmektedir. Kronik böbrek hastalığı prevelansı evrelere göre değerlendirildiğinde en sık evre 1-3’de izlenmektedir. KBH evrelerine göre prevelansları evre 1 %5,4, evre 2 %5,2, evre 3 %4,7, evre 4 %0,3 ve evre 5 prevelansı %0,2 olarak izlenmektedir (28).

Türkiye Ulusal Böbrek Kayıt Sistemi verilerine göre, son dönem böbrek yetmezliği sıklığı Türkiye’de de artmaktadır. Bu verilere göre, Türkiye’de 1995 yılında milyon nüfus başına 78 olan son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) olan hasta sayısı yaklaşık 2018 de 988’e ulaşmıştır (29).



Şekil 2.1. Türkiye’de RRT gerektiren SDBH insidansı ve prevelansı (Kaynak: Türk Nefroloji Derneği Yayınları, Türkiye’de Nefroloji, Diyaliz Ve Transplantasyon, 2018. T.C. Sağlık Bakanlığı Ve TND Ortak Raporu. ISBN 978-605-62465-0-0.) (29)

2.1.4. Kronik Böbrek Hastalığı Etiyolojisi

Kronik böbrek hastalığı etiyolojisinde pek çok neden bulunmaktadır. Yetişkin yaş grubunda kalıtsal hastalıklara bağlı nedenler seyrek görülmekle birlikte en sık iki neden diabetes mellitus ve hipertansiyondur.

Türkiye verilere göre yaklaşık olarak her 3 kronik böbrek hastasından birinin etyolojisi diabetes mellitus (DM)'tur (%28,8). Etiyolojide ikinci sırada neredeyse DM sıklığına yakın bir yüzdeyle hipertansiyon bulunmaktadır (%26,8). Saptanan hipertansiyonun primer mi, kronik böbrek hastalığına sekonder mi geliştiği net ayırt edilememektedir. Üçüncü sıklıkta glomerulonefritler (%8,4) bulunmaktadır. Diğer nedenler sıklık sırasıyla polikistik böbrek hastalığı (%3,3), obstruktif nefropati (%1,8), tübülointerstisyel nefrit (%1,7), renovasküler hastalık (%0,7), amiloidoz (%0,7), nedeni bilinmeyen (%18) ve diğer nedenler (%9,8) olarak belirlenmiştir (30,31).

Yapılan epidemiyolojik çalışmalarda hastalıklar dışında değiştirilemeyecek olan risk faktörleri de belirlenmiştir.

2.1.4.1. Cinsiyet

Yapılan bazı çalışmalarda kronik böbrek hastalığı çoğunlukla kadınlarda izlenmektedir. Yapılan bir metaanalizde çalışmaya alınan her 3 çalışmadan ikisinde prevalansın kadınlarda daha fazla olduğu belirtilmiştir (32).

Türkiye'de de durum benzer saptanmıştır. Kronik böbrek hastalığı prevalansı kadınlarda %18,4, erkeklerde %12,8 saptanmış olup, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır. Bu çalışmaya göre kadınlar erkeklere oranla 1.54 kat sıklıkla kronik böbrek hastalığına yakalanmaktadır (28).

2.1.4.2. Yaş

Yapılan çalışmalarda yaş ile birlikte kronik böbrek hastalığı sıklığının arttığı saptanmıştır. Türkiye'de her 10 yaş ile risk 1,45 ile 2,18 arasında artmaktadır (28). Aynı çalışmada 60 yaş altında hastalığın prevalansı %11,5 iken; 60 yaş üzerinde %38,3 olarak saptanmıştır (28).

2.1.4.3. Yerleşim yeri

Yerleşim yerine göre sıklık değişmektedir. Kırsal bölgelerde şehir merkezlerine oranla daha sık izlenmektedir. Türkiye'de coğrafi bölgelere göre değerlendirildiğinde; Marmara Bölgesi'nde %19,7, Güneydoğu Bölgesinde %18,6, Karadeniz Bölgesinde %16,1, Doğu Anadolu Bölgesinde %14,2, Ege

Bölgesinde %13,8, İç Anadolu Bölgesinde %12,6, Akdeniz Bölgesinde %11,7 olarak belirlenmiştir (28). 2020 yılında yapılan başka bir çalışmada yine en çok hasta Marmara Bölgesinde saptanmıştır (33).

2.1.5. Son Dönem Böbrek Yetmezliği Hastalarında Tedavi

Son dönem böbrek yetmezliği GFH'nin 15 mL/min per 1.73 m²'nin altına düşmesi ve/veya üremi semptomlarının görülmesi olarak tanımlanmıştır (34).

Son dönem böbrek yetmezliği döneminde renal replasman tedavisi verilir. Bu tedavi çeşidi hasta özelliklerine göre değişmektedir. Şu anda kullanılan renal replasman tedavi çeşitleri diyaliz ve renal transplantasyondur. Uygun olan hastalar öncelikle renal transplantasyon açısından değerlendirilir.

2.1.5.1. Diyaliz

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 nutrisyonel durum,
- Bilinç düzeyinde bozulma,
- Glomerul filtrasyon hızının (GFH) 10 ml/min/1.73 m² altına inmesidir. Çünkü genellikle bu bulgular kesin olmamakla birlikte sıklıkla GFH 5-10 ml/min/1.73 m² arasında iken oluşur (21,35).

Diyaliz seçenekleri hemodiyaliz ve periton diyalizi olarak iki ayrı seçenek olarak bulunmaktadır. Hemodiyaliz hemen hemen tüm ülkelerde ve Türkiye'de en sık kullanılan renal replasman şeklidir (36). Türk Nefroloji Derneği verilerine göre; 2018 yılı içinde 12232 hastaya renal replasman tedavisi başlanmış olup; bu hastaların %78,8'i hemodiyaliz (HD), %7,24'ü periton diyalizi (PD), %13,9'u

renal transplantasyon tedavisi almıştır. 2018 yılı sonu itibariyle kronik diyaliz programında olan fonksiyonel greft ile izlenen tüm hastalara bakıldığında Türkiye’de renal replasman tedavi prevelansı milyonda 988,4 kişidir ve tedavi türlerine göre dağılım %74,8’i hemodiyaliz, %3,94’ü periton diyalizi ve %21,2’si renal transplantasyon tedavisi almıştır (29,36).

2.1.5.2. Renal transplantasyon

Dünyada ilk böbrek nakli denemesi 1902 yılında keçiden köpeğe yapılmış olup insana ilk böbrek nakli denemesi 1906 yılında yapılmıştır. İlk başarılı insan böbrek nakli Joseph E. Murray ve ekibi tarafından 1954 yılında tek yumurta ikizleri arasında yapılmıştır. Joseph E. Murray, 1990 yılında organ ve hücre transplantasyonu ile ilgili keşiflerinden dolayı Nobel Tıp Ödülü’nü kazanmıştır (37).

Türkiye’de ilk başarılı böbrek nakli Prof.Dr. Mehmet Haberal tarafından 3 Kasım 1975’de anneden alınan böbreğin oğluna nakli ile olmuştur (38).

Ülkemizde organ bağıışı ve nakli 3 Haziran 1979 tarih ve 2238 sayılı "Organ ve Doku Alınması, Saklanması, Aşılması ve Nakli Hakkındaki" Kanuna göre yapılmaktadır. Bu yasaya göre organ bağıışı ya kişinin hayatta iken organ bağıışı yaptığını organ bağış kartı edinerek yasallaştırması, ya da hastanın yakınlarının tıbben ölümün tespitinden sonra organ bağıışında bulunması ile yapılmaktadır.

2.1.5.2.1. Endikasyonları

Glomerul filtrasyon hızı geri dönüşümsüz olarak 30 ml/min/1.73 m²’nin altına inen hastalar böbrek nakli açısından deneyimli bir nefroloğun bulunduğu nakil merkezine yönlendirilmelidir. Hastanın canlı verici adayı varsa hazırlık süreci başlatılır. Canlı vericili nakil şansı yoksa kadaverik böbrek bekleme listesine kayıt yapılabilmesi için gerekli ön hazırlıklar başlatılır (39,40). Transplantasyon zamanlaması açısından kesin bir durum olmamakla birlikte, ideal olan hastanın diyalize başlamadan renal transplantasyonun yapılmasıdır. Yapılan çalışmalarda diyaliz öncesi renal transplant yapılanlarda greft surveyinin daha iyi olduğu belirtilmiştir (41).

2.1.5.2.2. Kontrendikasyonları

Mutlak kontrendikasyonlar;

- Aktif enfeksiyon varlığı
- Aktif malignite varlığı
- Alkol veya uyuşturucu madde kötüye kullanımı
- Kontrolsüz psikiyatrik hastalığın varlığı
- Akut geriye dönebilir böbrek yetersizliği
- Tedaviye uyumsuz hasta
- Yaşam beklentisinin az olması (yaşam beklentisi konusunda net bir görüş birliği mevcut değildir ancak pek çok merkezde transplantasyon sonrası yaşam beklentisi bir yıl ve az olanlar bu gruba dahil edilmektedir (39,42).

Alıcı yaşı mutlak kontrendikasyon değildir. 60 yaşın üzerinde hatta seçilmiş hastalarda 70 yaş üzerinde nakil yapılabilmektedir (39, 43-46).

Kardiyovasküler açıdan koroner by-pass cerrahi, anjioplasti ve stent gibi revaskülarizasyon işlemleri sonrasında hastalara nakil yapılabilir. Myokard infarktüsü geçiren hastalara 3-6 ay beklenmesi önerilmektedir. Ancak revaskülarizasyona rağmen anjinal semptomları devam eden hastalar nakil için uygun değildir (39).

Vücut kitle indeksi (VKI) 30 kg/m^2 'nin üzerinde olan hastalar solunum sistemi, kardiyovasküler sistem sorunları açısından değerlendirilmelidir. Post op yara yeri komplikasyonlarının sık görüleceği bilinmektedir. Postoperatif DM riski mevcuttur. Ancak VKI 40 kg/m^2 'nin üzerinde olan hastalarda transplantasyon yararı net değildir ve bu konu tartışmalıdır (39).

Hastalar nakil öncesi aktif malignite açısından değerlendirilmektedir. Kadınlarda meme ve serviks kanseri taraması, erkeklerde prostat kanseri taraması yapılmaktadır. Hemodiyaliz nedeniyle artmış HBV, HCV enfeksiyonları nedeniyle hastalar hepatosellüler kanser açısından karaciğer ultrasonografisi ile renal karsinom açısından renal ultrasonografi ile değerlendirilmektedir. Ayrıca 50 yaş üstü her hasta kolon kanseri açısından kolonoskopi ile taranmaktadır. Aktif hastalık saptananlara transplantasyon yapılmaz. Daha önceden malignite tanısı almış, kür elde edilmiş olan hastalar ise nüks açısından değerlendirilmelidir.

Malign melanom haricindeki deri kanserleri, mesane veya serviks insitu kanserleri tedavi edildikten sonra hastalar beklemeden nakil yapılabilir. Renal hücreli kanserde, mesane ve prostat kanserinde kür elde edildikten sonra en az 2 yıl beklenmesi önerilir. Meme kanseri, kolorektal kanserler, invaziv serviks kanseri, lenfoma tanılı hastalarda kür elde edildikten sonra en az 5 yıl beklenmesi önerilir (39,42).

Rölatif kontrendikasyonlar (39,42);

- Ciddi malnutrisyon
- Primer oksalozis (bu hastalarda karaciğer-böbrek kombine nakil hazırlığı yapılmalı)
- Anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA) ilişkili vaskülitler
- Ciddi hiperparatiroidizm (transplantasyon öncesi paratiroidektomi planlanabilir)
- Kalp tutulumu olan sistemik amiloidoz (25)
- Ejeksiyon fraksiyonunun %30'un altında olması (bu hastalar kombine kalp ve böbrek nakli açısından değerlendirilmelidir (39,42).

2.1.5.2.3. Preemptif renal transplantasyon

Kronik böbrek hastalığı takibinde GFH 30 ml/dk/1.73 m² altına düştüğünde, renal replasman tedavisi için hazırlığın yapılması önerilir. Dünya'da ve Türkiye'de de benzer şekilde renal replasman tedavi şekilleri hemodiyaliz, periton diyalizi ve renal transplanttır. Renal transplantasyon en iyi renal replasman tedavi şeklidir. Çünkü mortalite ve morbidite daha azdır. Ekonomik açıdan diyaliz tedavisinden daha efektiftir. Uzun süreli diyaliz tedavisi kardiyovasküler hastalıklar ve buna bağlı ölümleri artırmaktadır.

Hiç diyalize girmeden veya üç aydan kısa süreli diyalize girdikten sonra renal transplantasyon yapılan hastalar preemptif olarak kabul edilir.

Preemptif renal transplant adaylarında canlı donörleri mevcutsa; 6-12 aydan itibaren devam eden, progresif ve geri dönüşsüz kronik böbrek hastalığı kanıtları bulunmaktaysa; GFH 20 ml/min/1.73 m² altına indiğinde transplant yapılabilir olarak ifade edilmektedir (47).

Yapılan çalışmalarda preemptif transplantasyonlarda greft surveyinin non-preemptif transplantlara oranla daha uzun süreli olduğunu göstermiştir (48-53). Buna karşın iki grup arasında greft surveyi arasında fark gösterilemeyen çalışmalar da mevcuttur (54-57).

Preemptif renal transplantasyon; non-preemptif renal transplant olan gruba göre daha maliyet etkindir. (53).

Renal transplantasyon sonrası yaşam kalitesinin yükseldiği çalışmalar ile gösterilmiştir. Özellikle eğitim durumu yükseldikçe, evli olanlarda ve nakil sonrası bir yılı geçenlerde daha belirgindir (58). Ancak preemptif ve nonpreemptif renal transplant hastaları arasında yaşam kalitesi arasında fark gösterilememiştir (59).

Preemptif hastaların nonpreemptif gruba göre postoperatif dönemde profesyonel aktivitelerine daha erken döndüğü tespit edilmiştir (53).

Kore’de yapılan bir çalışmada preemtifler renal transplant yapılanların %30’unu oluşturmaktadır (60). Türkiye’de ise renal transplantasyon yapılanların içinde, preemtif renal transplantasyon yapılanların sıklığı 2017 yılında %38,4 iken 2018 yılında %43,9 olarak saptanmıştır (29,30).

2.1.5.2.4. Transplantasyon immünolojisi

Majör doku uyumu kompleksi (MHC), 1930’lu yıllarda keşfedilmiştir. Bu genler 6. kromozomun kısa kolunda yerleşimlidir. MHC molekülleri sınıf 1 ve sınıf 2 olarak iki gruba ayrılır. Sınıf 1 molekülleri (HLA A, B, C) tüm çekirdekli hücrelerde bulunur ve genelde endojen antijenlerle aktive olarak CD8⁺ T (sitotoksik) lenfositlerine sunulur. Sınıf 2 moleküller (HLA DR, DQ, DP) ise eksojen kaynaklı antijenleri CD4⁺ T lenfositlere sunarlar.

Nakil öncesi yapılan immünolojik testler

- **Kan grubu antijenleri**

Nakil yapılırken mutlaka ABO kan grubu uyumu aranır. Ancak Rh faktörü greft dokularda olmadığından Rh uyumu şartı aranmaz (39).

- **Doku grubu antijenleri (HLA)**

Böbrek naklinde alıcı verici arasındaki HLA uyumsuzluğu kronik rejeksiyon ve greft kaybının başlıca sebebidir. Nakil öncesinde

rejeksiyonla ilgisi kanıtlanan HLA A,B, DR lokusları karşılaştırılır. Son zamanlarda HLA Cw, DP, DQ karşılaştırması yapılan merkezler mevcuttur (39,61).

- **Panel reaktif antikor (PRA)**

PRA; vericinin antijenlerine karşı alıcıda oluşmuş antikorlara verilen genel isimdir. Organ nakli yapılacak olan hastanın, HLA antijenlerinin hangisine karşı antikor oluşturduğu, bu antikorların miktarlarının belirlenmesi amacıyla yapılmaktadır. Bu yüzde gebelik, daha önce alınan kan transfüzyonu, önceki nakiller ile artmaktadır (39).

- **Donör spesifik antikorlar**

Donör spesifik antikorlar; vericinin antijenlerine karşı alıcıda daha önceden oluşmuş anti-HLA antikorlarını göstermektedir. Bu antikorların varlığı hiperakut rejeksiyon açısından risk oluşturmaktadır (39,62).

- **Cross – match testleri**

Vericinin anti-HLA T lenfositleri ile alıcının serumu arasında reaksiyon olup olmadığına bakılır. Donör spesifik antijen belirlemek için kullanılır. Mismatch sayısı arttıkça greft sağkalımı azalmaktadır (39,63).

Bu antikorların varlığı kompleman bağımlı sitotoksite (CDC) crossmatch, akım sitometri crossmatch (FCXM), ELISA ve Luminex yöntemleri ile saptanabilir. CDC crossmatch yöntemi ile tespit edilen lenfosit crossmatch (LCM) pozitifliği hiperakut rejeksiyon gelişimi açısından öngörücüdür ve transplantasyon açısından mutlak kontraendikasyon oluşturur. Akım sitometri crossmatch testi pozitif olması durumunda desensitizasyon (duyarsızlaştırma) denir ya da hasta eşleştirilmiş böbrek nakli uygulamasına alınır. Desensitizasyon için, plazmaferez, intravenöz immünglobulin (IVIG), splenektomi, rituksimab'ı içeren tedaviler kullanılabilir (64,65).

2.1.5.2.5. Transplantasyon sonrası immünsupresif tedavi

Böbrek naklinde immünsupresif ilaç kullanımı; kullanım amacına göre üç gruba ayrılır.

- İndüksiyon tedavisi
- İdame tedavi
- Akut rejeksiyon tedavisi

2.1.5.2.5.1. İndüksiyon tedavisi

Böbrek naklinin hemen sonrasında kullanılan tedavi şeklidir.

2.1.5.2.5.1.1. Poliklonal antikorlar

Anti- timosit globülin (aTG): At veya tavşandan elde edilirler. Hedefi T lenfosit sayısını baskılamaktır. Anafilaksi riski bulunur. Lenfopeni ve trombositopeni yapar (39). İndüksiyon dozu ise 1-6 mg/kg olarak 1-10 gün süreyle verilebilirler (66). 3-5 mg/kg kümülatif doz düşük doz timoglobulin olarak adlandırılmaktadır. Düşük dozda verildiklerinde basiliksimab ile yapılan karşılaştırmalı çalışmalarda enfeksiyon ve greft surveyi açısından benzer bulunmuşlardır (67,68).

2.1.5.2.5.1.2. Monoklonal antikorlar

Basiliksimab: Anti CD 25 antikorudur. T lenfositlerdeki interlökin -2 (IL-2) reseptörlerinin alfa zincirini yüksek affiniteyle hedef alır. CD25 aktive T lenfositler üzerinde bulunur. Böylece T lenfosit üzerindeki CD25 reseptörüne bağlanarak, T lenfositlere çoğalma emrini veren IL-2'nin bağlanmasını engelleyerek T lenfosit proliferasyonunu azaltır. Basiliksimab böylece aktif T lenfositleri spesifik olarak hedef alırken, dinlenme durumunda olan aktif olmayan T lenfositlere etki etmez (69-71).

İndüksiyon tedavisindeki dozu sıfırıncı (0.) ve dördüncü (4.) günlerde, günde 20 mg şeklinde verilen iki dozdan oluşur (72).

İlk doz reaksiyonu ve mielosupresyon yapması beklenmemektedir.

ATG'ye oranla daha az sekonder enfeksiyon yapar (73).

Renal transplantasyon yapılan hastalarda gelişen sekonder malignansilerin basiliksimab alanlarda anti-timoglobulin alanlara göre daha az geliştiği saptanmıştır (74).

2.1.5.2.5.1.3. Kortikosteroidler

Glukokortikoidler sitoplazma içindeki reseptörlerine bağlanarak etki ederler. Reseptörüne bağlandıktan sonra çekirdeğe gelerek DNA sentezi üzerine etki ederler. Bu şekilde pek çok etki ederler. Enzim sentezi, metabolik yollar ve inflamatuvar mediatörlerin sentezi gibi pek çok şekilde etki ederler (39).

İmmün sistem üzerine; çekirdekte inflamatuvar sitokinlerin (IL-1, IL-2, IL-10. vs) üretimini baskılamak; benzer şekilde bu sitokinlerin m-RNA'ya transkripte olmalarını da suprese ederek etki gösterirler (39,75).

Klinik kullanımda en sık kullanılan glukokortikoidler, prednison, prednisolon, metilprednisolon ve deksametason'dur. Prednison ön ilaçtır ve vücutta metabolize olarak aktif hale gelir. Türkiye'de preparatı yoktur (76).

Yarılanma ömürlerine göre

1. Kısa etkili (36 saat): Hidrokortizon, kortizon
2. Orta etkili (12-36 saat): Prednison, prednisolon, metilprednisolon ve triamnisolon
3. Uzun etkili (>36 saat): Parametazon, deksametazon, betametason (76).

Eşdeğer dozları şu şekildedir:

- Prednisone 5 mg
- Prednizolon 5 mg
- Metilprednizolon 4 mg (76).

Prednison olarak;

- 7.5 mg altı düşük doz
- 7.5 - 30 mg orta doz
- 30- 100 mg yüksek doz
- 100 mg üstü çok yüksek doz
- 250 mg ve üstü dozun bir veya birkaç gün verilmesi, pulse tedavi olarak nitelendirilir (76).

Yan etkileri (76,77);

- Cushingoid görünüm
- Derinin ince ve frajil bir hal alması ile ilgili olarak, ekimoz ve peteşilerin görülmesi
- Yara iyileşmesinde gecikme
- Glukoz metabolizmasında bozulma, DM
- Hiperlipidemi
- Hipertansiyon
- Obezite
- Psikoz, depresyon
- Osteopeni, osteoporoz
- Miyopati
- Enfeksiyon riskinde artış.

Renal transplantasyon sonrası; indüksiyon tedavisinde; ilk doz 500-1000 mg intravenöz verilir. Postoperatif ilk beş gün içinde sırayla 250 mg, 160 mg, 80 mg, 40 mg, 20 mg olarak verilir. Takibinde ilk bir ay günde 20 mg, 31- 45. günlerde günde 15 mg, 46-60. günlerde günde 10 mg ve üçüncü aydan itibaren ömür boyu günde 5 mg önerilir (78).

2.1.5.2.5.2. İdame tedavi**2.1.5.2.5.2.1. Kortikosteroidler**

Günlük sabit ve olabildiğinde az dozlarda verilmektedir. Yan etki profili geniştir. Hastalar uzun süreli kullandıkları için yan etki açısından dikkatli olunmalıdır.

2.1.5.2.5.2.2. Kalsinörin inhibitörleri**2.1.5.2.5.2.2.1. Siklosporin A (CsA)**

Hücre içine girerek aktive olurlar. Hücre içinde kalsinörin enzimini bloke ederler. Bu sayede hücre içi kalsiyum kullanımını engellerler. Bu sayede IL-2 yapımı azalır, T lenfosit proliferasyonu azalır (39).

Hastalarda ilacı almadan önceki (C0) ve ilacı aldıktan iki saat sonra (C2) takibi yapılarak doz ayarı yapılır. Önerilen doz aralığı ilk bir ay süresinde 100-150

ng/ml aralığında; 1-6 ay arasında 50-100 ng/ml aralığında; altı aydan sonrasında 25-50 ng/ml aralığında tutulması önerilmektedir (79).

En sık görülen yan etkileri:

- Nefrotoksisite
- Nörotoksisite
- Hepatotoksisite
- Kılınma artışı
- Gingival hipertrofi
- Hipertansiyon
- Hiperlipidemi
- Malignite gelişme riskini artırmasıdır (39).

2.1.5.2.5.2.2. Takrolimus (TAC)

IL-2 sentez inhibitörüdür. Kalsinörini siklosporine kıyasla daha güçlü inhibe eder. Dozu ilaç alınmadan önce bakılan ilaç düzeyi ile ayarlanır. Önerilen ilaç düzeyi ilk altı ay boyunca 5-7 ng/ml, altı aydan sonra 3-5 ng/ml aralığında tutulmasıdır. Takrolimus ilişkili nefrotoksisitenin azaltılması ve antikor oluşumunu baskılama amacıyla mikofololik asit türevlerinin 12 saat arayla bir doz ve prednisonun günde 5 mg olarak eklenmesi önerilmektedir (39,79,80).

Takrolimusun piyasada iki formu bulunmaktadır. Bir tanesi 12 saatte bir kullanılan formu, diğeri uzun etkili olan günde bir kez kullanılan formudur. Yapılan çalışmalarda iki form arasında değişim yapılması planlanıyorsa doz değişimi yapmadan geçiş yapılması önerilmektedir. Takiplerde greft surveyi ile ilgili negatif gelişme saptanmamıştır (79).

En sık görülen yan etkileri (81-83):

- Nefrotoksisite
- Nörotoksisite
- Diyare
- Diabetes mellitus
- Hiperlipidemi
- Hipertansiyon.

Takrolimusun nefrotoksisite etkisi en önemli yan etkilerinden biridir. Bu nefrotoksisitenin temel mekanizması takrolimusun intrarenal vasokonstriksiyon yapmasıdır (84).

Kalsinörin inhibitörleri özellikle AZA veya mikonefoleik asit türevleriyle kullanıldığında greft kaybının daha az olduğu, greft ömrünün uzadığı ve greft fonksiyonlarının daha iyi olduğu belirlenmiştir (85). Düşük doz takrolimusun standart doz siklosporin ve düşük doz sikrolimus ile karşılaştırıldığında (her 3 tedavi şeklinde de düşük doz steroid ve mikofenoloik asit türevi mevcut) greft surveyinde daha etkin olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur (85).

Yapılan çalışmalarda, metaanalizlerde greft kaybının önlenmesinde, akut rejeksiyonu engellemede takrolimus siklosporinden üstün bulunmuştur. Yan etkiler değerlendirildiğinde hiperlipidemi görülme sıklığı takrolimusta sikloporine oranla daha fazlayken; ilaç ilişkili DM sıklığı siklosporinde takrolimusa göre daha fazladır. Kalsinörün inhibitörlerinin ikisi arasında mortalite, enfeksiyon ve hipertansiyon açısından fark bulunamamıştır (86).

2.1.5.2.5.2.2.3. Antiproliferatif ajanlar

2.1.5.2.5.2.2.3.1. Azatiopürin (AZA)

Aza 6 - mercaptopürine dönüşen ön ilaçtır. inozin monofosfat dehidrogenaz enzimini inhibe ederek adenosin monofosfat sentezini bozarak etki gösterir. Mitozda DNA sentezini bozarak etki gösterir. Kan düzeyi takibi yoktur (39,87).

En sık görülen yan etkileri:

- Kolestatik hepatit
- Karaciğer yatmezliği
- Skuamaoz ve bazal hücreli cilt kanserinde artış
- Hipersensitive
- Kemik iliği supresyonu

2.1.5.2.5.2.3.2. Mikofenolik asit (mikofenolat mofetil - MMF / mikofenolat sodyum - MPS)

MMF inositol monofosfat dehidrogenaz enziminin geri dönüşümlü inhibisyonunu sağlayarak; DNA yapımında guanin nükleotid yapımındaki inositol monofosfattan guanozin monofosfat yapımını engeller. Bu enzim pürin sentezinde hız kısıtlayıcı enzimdir. Ön ilaçtır, vücutta mikofenoloik asite dönüşür (87). Bu ilaçlar bu sayede T ve B lenfosit proliferasyonunu, antikor yapımını azaltırlar.

MMF azatiopürine oranla daha az ilaç etkileşimi ve daha az yan etkiye sahiptir (87).

Mikofenolatlar renal transplantasyon sonrası dönemde kullanılan temel ilaçlardan birisidir. Yapılan çalışmalarda akut rejeksiyon ve greft surveyi açısından azatiyopürinden daha etkili oldukları kanıtlanmıştır (88-91).

Mikofenolatların etkinlikleri eğri altında kalan alan (area under curve – AUC), özellikle de 0-12 saat arasında AUC olarak ölçülür. Çalışmalarda mikofenolatların AUC 0-12 aralığı olarak 30-60 µg-hr/ml tutulmasının akut rejeksiyonu ve ilaç toksisitesini azalttığı gösterilmiştir. Ancak rutinde bakılması önerilmez (92). Mikofenolat sodyum 360 mg veya mikofenolat mofetil 500 mg'ın günde 2 kez verilmesi ile etkin doza ulaşıldığı gösterilmiştir. Mikofenolat sodyum ve mikofenolat mofetilin farmodinamik çalışmalarında farklılık gösterilmemiştir (93). Bizim merkezimizde de mikofenolat sodyum 360 mg jenerik tabletler şeklinde, mikofenolat sodyum 500 mg jenerik tabletler şeklinde on iki saat arayla günde iki kez kullanılmaktadır.

En sık görülen yan etkileri:

- Lökopeni
- Diyare
- Enfeksiyon riskinde artış (özellikle CMV)

2.1.5.2.5.2.4. mTOR inhibitörleri

Mammalian Target of Rapamycin (mTOR) hücre büyüme yolağında görev olan önemli bir moleküldür. Rapamisin ise bakterilerden elde edilen bir antifungal olup, spesifik hedefi mTOR molekülüdür. Rapamisin, hücre içine girdikten sonra

FK506 binding protein 12 (FKBP-12) ile kompleks oluşturur ve mTOR aktivitesini baskılar (94-96).

mTOR kompleksi mTORC1 ve mTORC2 moleküllerinden oluşur. Raptor proteini Mtorc1 ile rictor proteini ise mTORC2 proteini ile kompleks oluşturur (94,97,98). mTORC1 molekölü growth faktör ve aminoasitler ile indüklenerek hücre büyümesini indükler ve rapamisinin spesifik olarak bağlandığı moleküldür. mTORC2 ise hücre polarizasyonu ve hücre iskelet ile ilgilidir ve bu ilaçlar buraya etki etmemektedir (94,97-99).

mTOR inhibitörleri; proinflamatuvar ve profibrotik sitokin salınımını baskılayarak, intersitisyel inflamasyonu ve fibroblast üretimini azaltıp; glomeruler hipertrofiyi engelleyerek renal greft kaybını önlerler (94).

mTOR inhibitörleri spesifik etkileri nedeniyle idame tedavide kullanılmaktadır. Sirolimus ilk mTOR inhibitörü olup, everolimus rapamisin derivativesi olup oral biyoyararlanımı daha fazla olup, yarılanma süresi daha kısadır (100).

Ayrıca mTOR inhibitörlerinin anjiogenezi azaltarak kanser tedavisinde kullanılması yönünde çalışmalar mevcuttur. Bu çalışmalar metastatik renal hücreli kanser, hepatosellüler kanser üzerinde yoğunlaşmıştır (94,95,99,101).

2.1.5.2.5.2.2.4.1. Sirolimus

2013 yılında yapılan bir çalışmada standart düşük doz siklosporin tedavi rejimi ile sirolimus karşılaştırılmış ve greft sağkalımı benzer olarak bulunmuştur (102).

Yan etkileri;

- Gecikmiş yara iyileřmesi
- Hiperlipidemi
- Trombositopeni
- Diare daha fazla izlenmektedir (103-106).

2.1.5.2.5.2.2.4.2. Everolimus

Kılavuzlarda mümkün olduğunca standart terapi protokollü olan mikofeneloik asitler + kalsinörin inhibitörlerinin kullanılmadığı durumlarda ikinci sırada kullanım önerilmektedir. Ancak hastanın bilinen kaposi sarkomu varsa ya da malignite açısından yüksek riskli ise ilk sırada verilebilir (79).

Düşük ve orta immünolojik risk grubu olarak değerlendirilen; düşük yüzdeli panel reaktif antijen olan ya da donör spesifik antijeni negatif olan hastalarda ilk veya ikinci sıra tedavide verilebilir (79).

Eğer hastaların yara iyileşme problemi olacağı öngörülüyor ise ilk sırada tercih edilmemelidir (79).

Hastanın primer tanısı fokal segmental glomeruloskleroz ise, bu hastalarda mTOR inhibitörleri ilişkili proteinüri ile primer hastalığa bağlı proteinüri karışabileceğinden kullanılması önerilmemektedir (79).

Everolimus ve CNI kombinasyon tedavilerinin MPA + TAC tedavi kombinasyon rejimine kıyasla daha düşük viral enfeksiyon riski oluşturduğu, bu nedenle viral enfeksiyon riski yüksek hastalarda bu kombinasyonun tercihi önerilmektedir (79).

Yüksek immünolojik risk olarak değerlendirilen; yüksek panel reaktif antikor yüzdesine sahip, donör spesifik antikoru pozitif ve daha önce immünolojik nedenlerle greft kaybı olanlarda; everolimus + kalsinörin inhibitörü kullanımına yönelik yeterli kayıt bulunmamaktadır (79).

Erkek hastalarda infertilite yaptığına dair herhangi bir data bulunmamaktadır. Kadınlarda everolimus kesildikten sekiz hafta sonra gebelik önerilmekte olup bu süreçte mutlaka doğum kontrol yöntemlerini kullanmaları önerilmektedir. Emzirme döneminde önerilmemektedir. Gebelik sürecinde yara zarar dengesi göz önüne alınması önerilmektedir (79).

Daha önce solid organ malignitesi olanlarda ya da malignite riski olanlarda kullanılmasına yönelik konrendikasyon yoktur. Melanom dışı cilt kanseri ve kaposi sarkomu olan renal transplantasyon hastalarında tedavide everolimusa geçilmesi önerilmektedir (79,107).

Kullanım dozu beraberinde kullanıldığı kalsinörin inhibitörüne bağlıdır. Eğer takrolimus ile birlikte kullanılacaksa günde 3 mg (1,5 mg'lık jenerik

dozlarda 12 saatte bir seklinde) olarak; siklosporin ile başlanacaksa günde 1,5 mg başlanarak ilaç alımı öncesi bakılan serum konsantrasyonunun (C0) 3-8 ng/ml aralığında tutulması önerilir (79).

Yan etkileri (79);

- Yara iyileşmesini bozması
- Pnömonitis tablosu
- Proteinüri
- Tromboza yatkınlık

2.1.5.2.6. Renal transplantasyon sonrası gelişen diabetes mellitus

Bir çalışmada renal transplantasyon yapılan hastalarda gelişen DM iskemik kalp hastalığı riskini 3,25 kat, serebrovasküler olay riskini 3,21 kat, periferik vasküler hastalık riskini 28,1 kat artırmaktadır (108).

Transplantasyon sonrası (posttransplant) gelişen DM açısından risk tanımlamaları yapan pek çok çalışma mevcuttur (109-112). Yapılan bu çalışmalarda kullanılan ilaçlar üzerinde çok durulmuştur. Transplantasyon sonrası DM riskini en çok artıran immunsupresif ilaçlar steroidler ve takrolimus olarak bulunmuştur (109,112).

Prednizolon dozundaki her 0.01 mg/kg/gün artış, transplantasyon sonrası gelişen DM riskini %5 artırmaktadır (112,113).

Kalsinörin inhibitörlerinden takrolimus siklosporinle karşılaştırıldığında yaklaşık 5 kat riski artırmaktadır (109,110). Takrolimusun bu etkiyi pankreas beta hücrelerinden insülin salgısını azaltarak yaptığı, periferdeki insülin sensitivitesini azaltmadığı düşünülmektedir (114,115). Bu diyabetojenik etkisinin doz bağımlı olduğu, transplantasyon sonrası yüksek dozlarda başlanan takrolimusun en kısa sürede 10 ng/ml dozunun altına çekilmesi gerektiği önerilmektedir (109,116).

Liraglutid, inkretin mimetik ilaçtır. Bu şekilde insülin salgılanmasını artırırken, glukagon salgılanmasını baskılar. Mide boşalmasını geciktirir. Leader çalışmasına göre, liraglutid plasebo ile karşılaştırıldığında; diyabetik böbrek hastalığına ilerleyişi azaltmaktadır ve hastaların kreatinin progresyonunu artırmamaktadır (117). Renal transplantasyon sonrası diyabetik hastalarda yapılan çalışmalarda, DM kontrolünde liraglutidin etkin olduğu bulunmuş olup, bazı

hastalarda takrolimus düzeyinde değişimler saptanmıştır. Bu değişimin hasta ilişkili mi ilaç metabolizması ilişkili mi olduğu netleştirilememiştir (118).

Emfagliflozin ile ilgili olan çalışmalarda plasebo ile karşılaştırıldığında; diyabet kontrolünün sağlandığı, GFH'da azalma olmadığı, ilaç düzeylerinin değişmediği gösterilmiştir. Bu nedenle empagliflozin transplantasyon sonrası gelişen DM tedavisinde güvenli bir seçenek olarak değerlendirilmektedir. Ancak hastalarda ilaca bağlı yan etkilerden olan dehidratasyona bağlı gelişen prerenal böbrek hasarı ve idrar yolu enfeksiyonları açısından dikkatli olunmalıdır. İmmüsupresif tedavi almakta olan hastalarda sodium-glucose ko-transporter 2 (SGLT-2) inhibitörlerinin kullanımının üriner enfeksiyon riskini artırıp artırmadığını değerlendiren çalışmalara ihtiyaç vardır (119,120).

2.1.5.2.7. Malignite

Organ nakli sonrası genel popülasyona göre malignensi sıklığı artmaktadır. Organ nakli alıcılarında genel topluma oranla malignensi sıklığı yaklaşık iki kat olarak hesaplanmıştır. Malignitelere bağlı ölüm organ nakli sonrası ölümlerin en sık nedenlerinden biridir (121).

Transplantasyon sonrası özellikle virüs ilişkili kanserlerden olan kaposi sarkomu (human herpes virüs), non-hodgkin lenfoma (ebstein barr virüs), anogenital kanserlerin (human papilloma virüs) riskinin belirgin arttığını gösteren çalışmalar mevcuttur. Muhtemel mekanizmanın immüsupresyona bağlı gelişen lenfosit çoğalması ve etkinliğindeki azalma nedeniyle viral replikasyonun artmasıdır (121).

Malignite ile ilaç ilişkisi olarak en iyi dökümente edilmiş grup kalsinörin inhibitörleridir. CNI'lar transforming growth factor beta (TGF- β) ve vasküler endotelial growth faktör (VEGF) stimülasyonu ile onkogenezi başlattığı düşünülmektedir (121,122).

Kalsinörin inhibitörlerinin aksine, organ naklinin yanı sıra kanser tedavisinde kullanılmak üzere çalışmaları devam eden ilaç grubu mTOR inhibitörleridir. Anjiogenezi inhibe etmeleri, hücre içi büyüme yollarını spesifik inhibe etmeleri ile karaciğer, renal hücreli kanser (123), kaposi sarkomu (124), non-melanom cilt kanserleri, multiple myelom (125), gastroenteropatik

nöroendokrin tümörler (126), subependimal dev hücreli astrositom (127), meme kanseri (128) gibi kanserlerde devam eden çalışmalar mevcuttur (107).

2.1.5.2.8. Kronik böbrek hastalığında ve renal transplantasyon yapılan hastalarda kardiyovasküler olaylar

Kardiyovasküler olaylar tüm dünyada ölüm nedenleri arasında birinci sıradadır. Böbrek hastalıkları nedenli ölüm özellikle yüksek gelir düzeyine sahip ülkelerde dokuzuncu sıradadır (129,130).

Kronik böbrek hastalığı olan bireylerde yaşam süresi beklentisi genel popülasyondan düşüktür. Bu düşüklük özellikle GFH <60 ml/min/1.73 m² olduğunda belirginleşmektedir. Çünkü GFH düşüklüğü kardiyovasküler hastalık ilişkili mortalitenin artması ile ilişkilidir (131,132).

Son dönem böbrek hastalığı kardiyovasküler hastalık riski topluma oranla yaklaşık on kat artmıştır (133). Son dönem böbrek yetmezliği olan genç erişkinler (22-29 yaş) üzerinde yapılan bir çalışmada kardiyovasküler olay gelişme sıklığı yaklaşık %40 olarak hesaplanmış olup, bu yaş grubunda ölüm nedenlerinin %7,3'ü kardiyovasküler olay kaynaklı olarak belirlenmiştir (3).

Renal transplantasyon sonrası ilk bir yılda kardiyovasküler olay geçirme prevelansı %15,5 olarak saptanmıştır (7). Yunanistan'da yapılan bir çalışmada ortalama beş yıllık takipte majör kardiyovasküler olay gelişme sıklığı %14,9 olarak bulunmuştur (134). Kore'de yapılan bir çalışmada transplantasyon sonrası kardiyovasküler olay sıklığı %2,8 olarak bulunmuştur. Bu çalışmada hastanın nakil öncesi kardiyovasküler riski yüksek belirlenmişse; o hastaların takipte greft surveyinin kötü olduğunu saptamışlardır (135).

Çok merkezli yapılan bir çalışmada renal transplantasyon sonrası koroner arter hastalığı sıklığı birinci yılda %3,1, üçüncü yılda %5,2 ve beşinci yılda %7,6 olarak belirlenmiştir (136,137).

Türkiye'de yapılan bir çalışmada transplantasyon sonrası koroner arter hastalığı geçirme sıklığı %6,5 olarak bulunmuş olup, bu hastaların en sık semptomu göğüs ağrısı olarak bulunmuştur. Aynı çalışmada nörolojik semptom ve olaylar da değerlendirilmiş olup; serebrovasküler olay sıklığı %6,5 olarak

saptanmıştır. Posttransplant en sık görülen nörolojik semptom ise baş ağrısı olarak bulunmuştur (138).

Transplantasyon öncesi risk faktörleri değerlendirildiğinde; transplantasyon sonrası kardiyovasküler olay geçirme riskini artıran durumlar;

- Daha önce geçirilmiş kardiyovasküler hastalık olması(2,06- 20 kat)
(7,136)
- Sol ventrikül hipertrofisi varlığı (2,04 kat) (7)
- Primer nedenin glomeruler hastalıklar olması (3)
- Hipertansiyon (139)
- Hiperlipidemi (139)
- Diabetes mellitus (137,139)
 - o Transplantasyon öncesi var olan DM
 - o Transplantasyon sonrası gelişen DM
- Akut rejeksiyon öyküsü (137)
- GFH'da azalma (137)
- Transplantasyondan sonra geçen yıl (137)
- Yaş (140)
- Cinsiyet (137)
- Irk (137)
- Kronik böbrek hastalığı süresi (137).
- Kullanılan immün supresif ilaçlar olarak tanımlanmıştır. (Özellikle steroid ve kalsinörün inhibitörleri kullanımı DM ve hiperlipidemi yapmaları nedeni ile riski artırmaktadır) (139).

Kalsiyum fosfor çarpımı ve parathormon düzeyi ile ilişkili bulunmamıştır (7).

Renal transplantasyon hastalarında kardiyovasküler risk faktörlerini değerlendiren, çok merkezli bir çalışmada majör kardiyovasküler olay gelişimi ve akut MI gelişimi yaş ile birlikte riski artmaktadır. Her bir yaş artışı ile majör kardiyovasküler olay gelişimi %4, akut miyokardiyal enfarktüs gelişimi %3 artmaktadır (140).

Transplantasyon önce ekokardiyografi verilerinin post transplant kardiyovasküler olay geçirme riski üzerindeki etkilerinin karşılaştırıldığı bir

çalışmada; hastalardan interventriküler septum kalınlığı fazla olanlarda ve sol ventrikül kitlesi yüksek olanlarda majör kardiyovasküler olay sıklığı istatistiksel olarak anlamlı saptanmışken; arka duvar kalınlığı ve sol ventrikül end diastolik çapları arasında anlamlı fark saptanmamıştır (141).

Transplantasyon öncesi koroner anjiyografi yapılması koruyucu bulunmuştur (7).

Renal transplant alıcılarında nakil öncesinde kardiyovasküler riski öngörmek amacıyla çeşitli risk skorlarının kullanılması üzerine çalışmalar yapılmıştır (12-18, 142). Bu risk skorlarının hemen hepsinde geleneksel kardiyovasküler risk faktörleri olarak tanımlanan hipertansiyon, DM, hiperlipidemi varlığı, sigara içme durumu, hastanın yaşı ve cinsiyeti skorlamada bulunmaktadır. Risk skorlarının hepsinde olmayan ancak bazısında olanlar; vücut kitle indeksi, ek hastalıklar (kronik böbrek yetmezliği, romatoid artrit gibi), ailede kardiyovasküler hastalık öyküsü bulunması gibi risk faktörleri de bulunmaktadır (12-18, 142).

Bu risk faktörleri renal transplant olmayan hastalarda kardiyovasküler olay ve ya ölüm riskini öngörmeye yönelik hazırlanmış olup; transplantasyon sonrası eklenen risk faktörlerini içermemektedir. Bu nedenle ek risk faktörlerinin eklendiği çalışmalar devam etmektedir (12-18, 142).

Yapılan bir çalışmada Framingham risk skorunu kullanmanın majör kardiyovasküler olay kullanımında kullanılabileceği, ancak özellikle orta risk grubunda olarak değerlendirilen hastalarda ek risk faktörleri belirlemek gerektiği belirtilmiştir. Ek risk faktörlerinin tanımlanarak skora geliştirilmeye çalışılan çalışmalar mevcuttur. Ancak bu çalışmaların tamamında diyalize giren ve girmeyen gruplar birlikte değerlendirilmiştir (19,143,144).

Güncel kılavuzlarda renal transplantasyon öncesi riskli gruplarda invaziv ve non invaziv kardiyak değerlendirme önerilmiştir. AHA 2012 Bildirgesinde; Renal transplantasyon planlanan hastalardan kardiyak semptomu olmayan ancak üç ve ya daha fazla risk faktörü bulunan hastalara non- invaziv kardiyak değerlendirme yapılmasını önermiştir. Bu risk faktörleri; DM, kardiyovasküler hastalık öyküsü, bir yıl veya daha fazla diyaliz öyküsü, sol ventrikül hipertrofisi, altmış yaştan

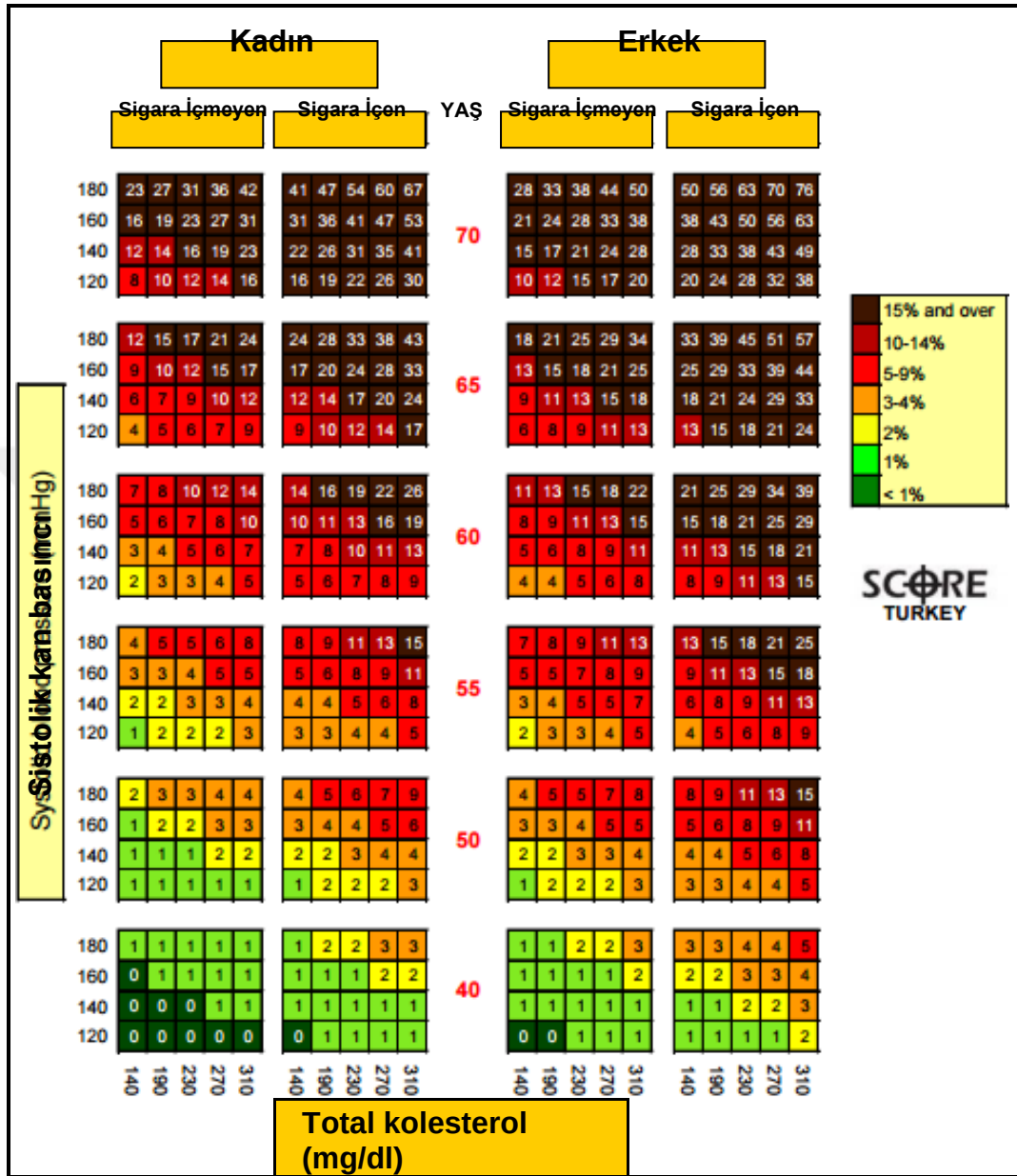
üzerinde olmak, sigara içmek, hipertansiyon ve dislipidemi olarak tanımlanmıştır (145). NFK/ KDOQI rehberi,

Kronik böbrek yetmezliği tanısı olan ve transplantasyon sırasında bekleyen kardiyovasküler hastalık öyküsü olan veya DM öyküsü olan tüm hastalara her on iki ayda bir, DM’u olmayan ancak iki veya daha fazla risk faktörü bulunduran, LVEF %40’ın altında olan veya periferik arter hastalığı öyküsü bulunan hastalara da yirmi dört ayda bir non invaziv kardiyak testlerle kontrol önerilmektedir (146).

2.1.5.2.8.1. Türkiye’de kardiyovasküler risk değerlendirilmesinde kullanılan ölçekler

Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESC), kişilerin on yıl içerisinde koroner kalp hastalığı ve inmeye bağlı gelişebilecek ölüm riskini tahmin etmek üzere bir skorlama sistemi geliştirmiştir. SCORE (Systematic Coronary Risk Estimation) olarak adlandırılan bu skorlamada; risk tahmininde 40-70 yaş aralığındaki hastaların yaş, cinsiyet, sistolik kan basıncı, total kolesterol değeri ve sigara içme durumu bilgileri kullanılmaktadır. Bu bilgilerin kesişimi olan kare içerisindeki sayı; o kişinin on yıllık kardiyovasküler ölüm riskinin yüzde cinsinden göstermektedir. Bu değer %1’den düşükse düşük riskli, %1-4 ise orta riskli, %5-9 ise yüksek riskli, %10 ve üzeri ise çok yüksek riskli kabul edilir (13).

SCORE risk tabloları düşük ve yüksek riskli ülkelere göre ayrı ayrı oluşturulmuştur. Türkiye için yüksek risk tablolarının kullanılması önerilmiştir. Bu skorlama sistemi, Türkiye için kalibre edilerek ‘SCORE Türkiye’ adıyla Türk Kardiyoloji Derneği tarafından düzenlenmiş ve resmi internet sitesinde yayımlanmıştır (147).



Şekil 2.2. SCORE Türkiye risk tablosu (147)

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 81 sayılı toplantı, 858 sayılı karar ile 02.10.2019 tarihinde “çalışmanın yapılmasında bilimsel ve etik açısından sakınca olmadığı” gerekçesiyle çalışmanın yapılmasına onay verilmiştir (Ek-1). Çalışma süresince Helsinki Bildirgesi ve İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu prensiplerine uyulmuştur

3.1. Hasta Tanımı ve Sayısı

Araştırma retrospektif ve tek merkezli olarak planlanmıştır. Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Organ Nakli Kliniği’nde 01 Ocak 2007 ile 31 Aralık 2017 tarihleri arasında preemptif olan renal transplantasyon 477 hastanın verilerine ulaşılmıştır.

3.1.1. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

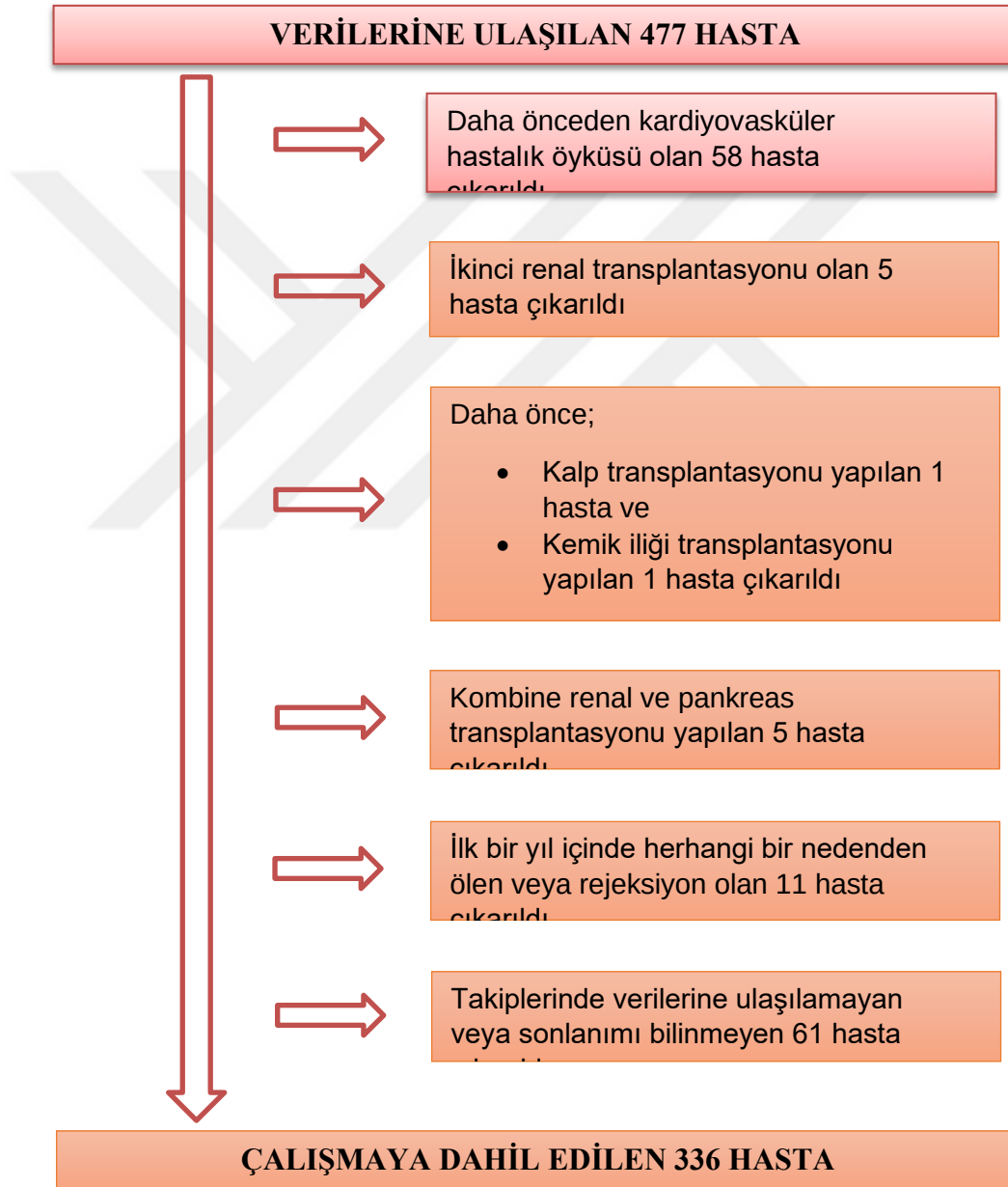
- Renal transplant yapıldığında 18- 65 yaş arasında olmak,
- Preemptif olması,
- 01 Ocak 2007 ile 31 Aralık 2017 tarihleri arasında renal transplant yapılmış olması,
- En az bir yıllık takibi olması,
- Greft kaybının ilk bir yıl içinde olmaması,
- Daha önceden bilinen kardiyovasküler olay öyküsünün olmaması,
- İlk defa renal transplant yapılmış olması.

3.1.2. Çalışmadan Çıkarılma Kriterleri

- 18 yaşından küçük hastalar,
- 65 yaş üstü olan hastalar,
- Preemptif olmayan hastalar,
- Kombine nakil yapılan hastalar,
- Daha önce renal transplant yapılma öyküsü olanlar,
- Bir yıl içinde greft kaybı gelişenler,

- Daha önceden bilinen kardiyovasküler hastalık öyküsü olanlar,
- Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu %50'nin altında olanlar,
- Takip verilerine ulaşılamayanlar,

Çalışmaya dahil olma kriterlerine uygun olmayan ve dışlanma kriterlerine uyan hastalar çalışmadan çıkarıldı. Kriterleri karşılayan 336 hasta çalışmaya dahil edildi.



Şekil 3.1. Verilerine ulaşılan hastalardan çalışmadan çıkarılanların sebepleri

3.2. Nakil Alıcısı Hastalara Uygulanan Rutin Tedavi Protokolü

Nakilden hemen sonra hastaların risk değerlendirmesine göre indüksiyon tedavisi verilmiştir. İndüksiyon tedavisi amaçlı pulse steroid tedavisine ek olarak yüksek risk grubundaki hastalarda ATG veya basiliksimab tedavisi tercih edilmiştir. ATG veya basiliksimab verilir verilmemesine hastanın nakil öncesi alloimmünizasyon ve doku uyumuna göre belirlenen immünolojik risk kategorisine göre karar verilmiştir.

İdame tedavisi olarak hastaların vücut ağırlığına uygun dozda ve uygun serum konsantrasyonlarına erişebilecek düzeyde takrolimus verilmiştir. Mikefenoleik asitler standart dozlarda 12 saatte bir olarak, prednizolon ise taburculukta 20 mg/gün başlanıp tedricen 1. yıl sonunda 5 mg/gün doza indirilmiştir. Hasta takiplerinde gözlenen yan etkiler, ilaç toksisitesi ve enfeksiyon durumlarına göre ilaç dozları ve ilaç seçimleri modifiye edilmiştir.

Profilaksi tedavisinde her hastaya pnömosistis jiroveci profilaksisi için 6 ay trimetoprim sülfametoksazol verilmiştir. CMV profilaksisi açısından valgansiklovir tedavisi 100 gün süresince verilmiştir. Antifungal profilaksi olarak nistatin tedavisi nakil sonrası ilk 3 ay verilmiştir.

Çalışmadaki hastaların tedavi değişiklikleri incelendiğinde; bir kısmında mikofenoleik asit dozunun azaltıldığı, bir kısmında mikofenoleik asitlerin tamamen kesilerek yalnızca takrolimus ve steroid ile tedaviye devam edildiği, bir kısmında ise mikofenoleik asit kesilerek yerine Everolimus/sirolimus başlandığı görülmüştür. Çalışmadaki hastaların tedavi gruplarına göre dağılımı ve gruplar arası verilerin karşılaştırmalı değerlendirilmesi detaylı olarak tartışılacaktır.

3.3. Verilerin Toplanması ve Çalışmaya Dahil Edilen Bilgiler

Hastane Başhekimliğinden veri kullanım izni alınarak, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi elektronik hasta bilgi yönetimi ve arşiv sistemi olan MİAMED, MEDI-HASTA sistemi üzerinden ve Organ Nakli Birimi Hasta Dosyaları taranarak, hastaların nakil öncesi ve nakil sonrası döneme ait klinik ve laboratuvar verilerine ulaşıldı.

- ✓ Hastaların yaşı, cinsiyeti, boyu, kilosu, ek hastalıkları, sigara içme durumu, öğrenim durumu, kronik böbrek yetmezliği etyolojisi, hepatit markerlarının pozitifliği durumu,
- ✓ Transplantasyon öncesindeki; hemoglobin, kreatinin, eGFH (ml/dk/1.73 m²), BUN, glukoz, kalsiyum, fosfor, PTH, LDL, CRP, idrarda protein/kreatinin oranı,
- ✓ Nakil tarihi, verici tipi, HLA mismatch sayısı, nakil sonrası uygulanan indüksiyon ve idame tedavi rejimleri,
- ✓ Nakil sonrasındaki takiplerde (1, 3, 6, 9, 12 ay ve yıllık kontrollerinde olmak üzere); hemoglobin, kreatinin, eGFH (ml/dk/1.73 m²), BUN, glukoz, LDL, CRP, idrarda protein/ kreatinin oranı,
- ✓ Takip boyunca majör kardiyovasküler olay gelişme durumu, gelişti ise tarihi,
- ✓ Rejeksiyon gelişme durumu, gelişti ise tarihi,
- ✓ Hastanın yaşama durumu, öldü ise tarihi kaydedildi.

Renal fonksiyon değerlendirilirken ‘The Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration [eGFH(CKD-EPI)] formülü kullanılmıştır (148,149).

3.4. Ekokardiyografi Verilerinin Hesaplanması

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Organ Nakli Kliniği’nde tüm hastalara renal transplantasyon öncesi ekokardiyografik değerlendirme yapılmaktadır. Ekokardiyografi ile tüm hastalarda sol ventrikül arka duvar kalınlığı, interventriküler septum kalınlığı, sol ventrikül sistol sonu çapı ve sol ventrikül diyastol sonu çapı ölçülmektedir.

Sol ventrikül kitlesi Devereux formülü [sol ventrikül kitlesi= 0.8 (1.04 (interventriküler septum kalınlığı + sol ventrikül diyastol sonu çapı + arka duvar kalınlığı)³-(sol ventrikül diyastol sonu çapı)³) + 0.6] ve vücut yüzey alanı, Mosteller formülü [vücut yüzey alanı= (boy (cm) x kilo (kg)/3600)^{1/2}] ile hesaplandı. Sol ventrikül kitlesinin vücut yüzey alanına bölünmesiyle sol ventrikül kitle indeksi hesaplandı. Hesaplamalarda bilgisayar programı kullanıldı (<http://www.csecho.ca/wp-content/themes/twentyeleven-csecho/cardiomath/?eqnHD=echo&eqnDisp=lvmlvmi>). Sol ventrikül kitle indeksi

erkeklerde $> 115 \text{ g/m}^2$, kadınlarda $> 95 \text{ g/m}^2$ olması durumunda sol ventrikül hipertrofisi olarak kabul edildi.

3.5. İstatistiksel Analiz

Araştırma verisi, IBM SPSS Paket Programı versiyon 24.0 (IBM Corporation, Armonk, NY, USA) aracılığıyla değerlendirildi. Tanımlayıcı istatistikler; sürekli veriler ortalama $\pm$ standart sapma, median (min-maksimum) değerler kullanılarak, kategorik/ordinal veriler için sayı ve yüzde verilerek ifade edilmiştir. Çalışma verileri değerlendirilirken parametrelerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemlerle (Kolmogrov-Smirnov/Shapiro Wilk testleri) değerlendirilmiştir.

Kardiyovasküler olay gelişimi açısından gruplar arası karşılaştırmalar, normal dağılıma uyan gruplar için Bağımsız Örneklem T-testi ile normal dağılıma uymayan ikili gruplar için Mann Whitney-U Testi ile yapıldı. Sınıflanmış durumdaki kategorik değişkenler ise Pearson Ki-Kare Testi (yerine göre Fisher'in Kesin Testi ve Yates düzeltmeli ki-kare testi) ile değerlendirildi.

Transplantasyon sonrası takiplerde olan laboratuvar değişimi istatistiksel anlamlılık açıdan değerlendirmek için; normal dağılıma uyanlar tekrarlı ölçümlerde varyans analizi ile değerlendirildi. Sferesite varsayımının sağlanamadığı durumlarda Greenhouse- Geisser düzeltmesi kullanıldı. Zamanla laboratuvar değişimi normal dağılıma uymayanlar için karşılaştırmalar Friedman testi ile yapıldı. Gereği halinde ikili karşılaştırmalar Wilcoxon testi ile yapıldı ve Bonferroni düzeltmesi kullanılarak değerlendirildi.

Çok değişkenli analizde, önceki analizlerde belirlenen olası faktörler kullanılarak bağımsız faktörler backward seçim yöntemi ile Cox regresyon analizi kullanılarak incelendi. Sağ kalım hızları Kaplan-Meier yöntemiyle hesaplandı.

İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya alınan hastaların bazı tanımlayıcı özelliklerinin dağılımı Tablo 4.1’de sunulmuştur. Çalışmaya alınan hastaların ortalama $39,1 \pm 12,4$, ortanca 39,0 (minimum 18,0- maksimum 76,0) yaş aralığında olduğu belirlenmiştir. Hastaların %35,1’ini kadınlar oluşturmaktadır. Hastaların %3’ü okuma yazma bilmezken, %55,4’ü ilkokul veya ilköğretim mezunu, %21,1’i lise mezunu, %19,6’sı üniversite mezunu oluşturmaktadır. Çalışmaya alınan hastaların vücut kitle indeksi ortalama $24,9 \pm 4,8$, ortanca 25,0 (13,2- 42,9) olarak saptanmıştır.

Tablo 4.1. Çalışmaya alınan hastaların bazı tanımlayıcı özelliklerinin dağılımı

	Ortalama $\pm$ SD	Ortanca (min-maks)
Yaş (yıl) (n= 336)	39,1 $\pm$ 12,4	39,0 (18,0-76,0)
VKI (kg/m²) (n= 336)	24,9 $\pm$ 4,8	25,0 (13,2-42,9)
	Sayı	(%)*
Cinsiyet (n= 336)		
Kadın	118	35,1
Erkek	218	64,9
Öğrenim durumu (n= 336)		
Okuma yazma bilmeyen	10	3,0
Okuryazar	3	0,9
İlköğretim (veya ilkokul)	186	55,4
Lise	71	21,1
Üniversite ve üzeri	66	19,6

*Sütun yüzdesi

Çalışmaya alınan hastaların ek hastalıkları ve kronik böbrek yetmezliği etyolojisinin dağılımı Tablo 4.2’de verilmiştir.

Çalışmaya alınan transplantasyon öncesinde ek hastalıkları değerlendirildiğinde; hastaların %10,4’ünde DM, %79,2’sinde hipertansiyon, %25,6’sında hiperlipidemi bulunduğu saptanmıştır. Kronik böbrek yetmezliğine neden olan etyolojik nedenler incelendiğinde; hipertansiyonun %21,1,

glomerulonefritlerin %12,8, ürolojik nedenlerin %12,8, diabetes mellitusun %6,5, diğer nedenlerin (otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı, Alport sendromu, bağ doku hastalıkları, mikroanjiopatik hemolitik anemi, tübülointersitisyel nefrit, gut, Fabry hastalığı, hipoplazik ve agenezik böbrek varlığı) %17,0, nedeni saptanamayanların ise %29,8 sıklıkta olduğu saptanmıştır.

Çalışmaya alınan hastaların %35,1'inin Hepatit B yüzey antikoru (HBs Ab), %3,3'ünün Hepatit B yüzey antijeni (Hbs Ag), %12,7'sinin Hepatit B kor antikoru (Hbc Total Ab), %0,05'inin Hepatit C antikorunun (HCV Ab) pozitif olduğu saptanmıştır.

Tablo 4.2. Çalışmaya alınan hastaların ek hastalıkları ve kronik böbrek yetmezliği etyolojisinin dağılımı

	Sayı	(%)*
Ek Hastalıkları		
Transplantasyon öncesi diabetes mellitus varlığı (n= 336)		
Var	35	10,4
Yok	301	89,6
Transplantasyon öncesi hipertansiyon varlığı (n= 336)		
Var	266	79,2
Yok	70	20,8
Transplantasyon öncesi hiperlipidemi varlığı (n= 336)		
Var	86	25,6
Yok	250	74,4
Kronik böbrek yetmezliği etyolojisi (n= 336)		
Hipertansiyon	71	21,1
Glomerulonefritler	43	12,8
Ürolojik nedenler	43	12,8
Diabetes mellitus	22	6,5
Diğer nedenler	57	17,0
Bilinmeyenler	100	29,8
Hepatit markerları (n=336) &		
Hbs Ag pozitif	11	3,3
Hbs Ab pozitif	118	35,1
Hbc Total Ab pozitif	43	12,7
HCV ab pozitif	2	0,5

*Sütun yüzdesi & sadece pozitifliklerin sayısı ve yüzdesi

Tablo 4.3’de çalışmaya alınan hastaların renal transplant donörlerinin demografik özelliklerinin dağılımı sunulmuştur. Renal transplant donörlerinin yaş aralığının ortalama 45,5±12,3, ortanca 45,0 (minimum 18,0- maksimum 86,0) olduğu belirlenmiştir. Donörlerin %52,1’ini kadınlar oluşturmaktadır. Donörlerin alıcılar ile akrabalık durumu incelendiğinde; %17,0’si annesi, %13,0’ü babası, %5,7’si çocuğu, %19,7’si kardeşi, %30,0’ünü kardeşi oluşturmaktadır. Diğer akrabalar %6,3, akraba olmayanlar %7,7, kadavradan nakil yapılanlar ise %0,6 olarak bulunmuştur.

Tablo 4.3. Çalışmaya alınan hastaların renal transplant donörlerinin demografik özelliklerinin dağılımı

	Ortalama±SD	Ortanca (min-maks)
Yaş (yıl) (n= 336)	45,5±12,3	45,0 (18,0-86,0)
	Sayı	(%)*
Cinsiyet (n= 336)		
Kadın	175	52,1
Erkek	161	47,9
Akrabalık Durumu (n= 336)		
Anne	57	17,0
Baba	44	13,0
Çocuğu	19	5,7
Kardeş	66	19,7
Eşi	101	30,0
Diğer akrabalar	21	6,3
Akraba değil	26	7,7
Kadavra	2	0,6

*Sütun yüzdesi

Tablo 4.4’de çalışmaya alınan hastaların HLA uyumsuzluklarının (mismatch) dağılımı verilmiştir. HLA uyumsuzluk sayıları dağılımı incelendiğinde ise; tam uyum %11,3, 1 uyumsuzluk %12,5, 2 uyumsuzluk %10,1, 3 uyumsuzluk %5,1, 4 uyumsuzluk %14,9, 5 uyumsuzluk %8,0, 6 uyumsuzluk %8,0 sıklıkta saptanmıştır.

Tablo 4.4. Çalışmaya alınan hastaların HLA uyumsuzluklarının (Mismatch) dağılımı

	Sayı	(%)*
HLA Mismatch sayısı (n=336)		
0	38	11,3
1	42	12,5
2	34	10,1
3	118	35,1
4	50	14,9
5	27	8,0
6	27	8,0

*Sütun yüzdesi

Tablo 4.5'te çalışmaya alınan hastaların renal transplantasyon sonrası indüksiyon ve idame tedavilerinin dağılımı verilmiştir. Hastaların %20,5'i indüksiyon tedavisinde sadece prednol tedavisi almıştır. Basiliksimab ve anti-timosit globülin (ATG) hasta oranları karşılaştırıldığında hastaların 26,6'sı anti-timosit globülin (ATG) alırken, %73,4'ü basiliksimab aldığı saptanmıştır.

İdame tedavileri incelendiğinde hastaya ilk başlanan tedavi protokolü baz olarak alınmış ancak hastanın ilaç yan etkileri nedeniyle tedavi protokolü değişmiş ise ve bu ilaçları en az altı ay kullanmış ise 'kullandı' olarak kabul edilmiştir. Bu nedenle birden çok ilaç belirtilmiş olup, toplam sayı hasta sayısından fazladır. Hastaların %100,0 kalsinörin inhibitörü, %94,3'üne mikofenoloik asit türevi, %12,5'ine de mTOR inhibitörü verilmiş olup, dağılım incelendiğinde hastaların %94,9'u takrolimus alırken, %4,7'si siklosporin, %57,1'i mikofenolat mofetil, %37,2'si mikofenolat sodyum, %1,4'ü sirolimus, %11,0'i everolimus kullanmaktadır.

Tedavi protokolleri incelendiğinde hastaların %89,0'unun steroid + kalsinörin inhibitörü + mikofenoloik asit türevi (mikofenolat mofetil ve mikofenolat sodyum) kullandığı tespit edilmiştir.

Tablo 4.5. Çalışmaya alınan hastaların renal transplantasyon sonrası indüksiyon ve idame tedavilerinin dağılımı

		Sayı	(%)*
İndüksiyon Tedavisi (n= 267)			
ATG		71	26,6
Basiliksimab		196	73,4
İdame Tedavi # (n= 336)			
Kalsinörin İnhibitörleri	Takrolimus	319	94,9
	Siklosporin	16	4,7
Mikofenoloik Asit Türevleri	Mikofenolat mofetil	192	57,1
	Mikofenolat sodyum	125	37,2
mTOR İnhibitörleri	Sirolimus	5	1,4
	Everolimus	37	11,0
Protokol Tipi (n=336)			
CNI + MFA		299	89,0
CNI + mTOR		27	8,0
CNI + MFA + MTOR		10	3

*Sütun yüzdesi, #takip sürecince ilaç değişimi olması nedeniyle birden çok ilaç sayılmıştır

Tablo 4.6’da çalışmaya alınan hastaların renal transplantasyon öncesi laboratuvar değerlerinin dağılımı verilmiştir. Hastaların hemoglobin ortalaması 10,9±1,7 mg/dl, ortancası 10,9 (6,1-15,7) mg/dl, kreatinin ortalaması 6,3±1,9 mg/dl, ortancası 6,0 (0,95-19,9) mg/dl, glomerul filtrasyon hızı ortalaması 10,5±8,9 ml/dk/1.73 m², ortancası 10,0 (3,0-113,0) ml/dk/1.73 m², BUN (kan üre azotu) ortalama 72,4±23,0 mg/dl, ortancası 69,5 (8,0-201,0) mg/dl, glukoz ortalaması 94,2±30,1 mg/dl, ortancası 89,0 (7,0-438,0) mg/dl, kalsiyum ortalaması 8,9±1,1 mg/dl, ortancası 9,1 (0,9-12,0) mg/dl, fosfor ortalaması 5,4±1,3 mg/dl, ortancası 5,3 (1,6-10,8) mg/dl, parathormon düzeyi ortalaması 379,9±307 pg/ml, ortancası 281,5 (8,0-2000,0) pg/ ml, LDL (düşük dansiteli lipoprotein) ortalaması 117,5±42,4 mmol/L, ortancası 114,0 (37,0-351,0) mmol/L, CRP (C- Reaktif Protein) ortancası 0,6±1,5 mg/L, ortancası 0,2 (0,0-14,0) mg/L, idrar protein/kreatinin oranı ortalaması 2,8±2,6 ortancası 2,2 (0,1-19,0) mg/gr olarak saptanmıştır.

Tablo 4.6. Çalışmaya alınan hastaların renal transplantasyon öncesi laboratuvar değerlerinin dağılımı

Parametreler	Ortalama±SD	Ortanca (min-maks)
Hemoglobin	10,9±1,7	10,9 (6,1-15,7)
Kreatinin	6,3±1,9	6,0 (0,95-19,9)
GFH	10,5±8,9	10,0 (3,0-113,0)
BUN	72,4±23,0	69,5 (8,0-201,0)
Glukoz	94,2±30,1	89,0 (7,0-438,0)
Kalsiyum	8,9±1,1	9,1 (0,9-12,0)
Fosfor	5,4±1,3	5,3 (1,6-10,8)
Ca x p *	48,0±12,0	46,8 (4,9-97,6)
Parathormon (PTH)	379,9±307	281,5 (8,0-2000,0)
LDL	117,5±42,4	114,0 (37,0-351,0)
CRP	0,6±1,5	0,2 (0,0-14,0)
İdrar protein/kreatinin	2,8±2,6	2,2 (0,1-19,0)

* Ca x p: kalsiyum ve fosfor değerlerinin çarpımıdır. GFH: glomerul filtrasyon hızı

Tablo 4.7’de çalışmaya alınan hastaların renal transplantasyon öncesi ekokardiyografi parametrelerinin dağılımı verilmiştir. Hastaların sol ventrikül ejeksiyon fraksiyon (LVEF) ortalaması %63,6±3,3, ortancası %65,0 (50,0-75,0) olarak saptanmıştır. Ekokardiyografik parametreler ve hastaya ait boy, kilo özelliklerinin birlikte hesaplanmasıyla elde edilen sol ventrikül kütle ortalaması 187,0±57,7, ortancası 181,0 (21,0-473,0), sol ventrikül kütle indeksi ortalaması 105,0±28,7 g/m², ortancası 100,5 (49,0-229,0) g/ m² olarak bulunmuştur.

Tablo 4.7. Çalışmaya alınan hastaların renal transplantasyon öncesi ekokardiyografi parametrelerinin dağılımı

Parametreler	Ortalama±SD	Ortanca (min-maks)
LVEF	63,6±3,3	65,0 (50,0-75,0)
Sol ventrikül kütle (LVmass)	187,0±57,7	181,0 (21,0-473,0)
Sol ventrikül kütle indeksi	105,0±28,7	100,5 (49,0-229,0)

Tablo 4.8’de çalışmaya alınan hastaların renal transplantasyon öncesi sol ventrikül hipertrofisi dağılımı incelenmiştir. Sol ventrikül kitle indeksi baz alınarak sol ventrikül hipertrofisi değerlendirildiğinde; hastaların %58,6’sının sol

ventrikül hipertrofisi olduğu belirlenmiştir. Cinsiyete göre dağılımına bakıldığında kadınların %51,7'sinde, erkeklerin %35,8'inde sol ventrikül hipertrofisi olduğu saptanmıştır.

Tablo 4.8. Çalışmaya alınan hastaların renal transplantasyon öncesi sol ventrikül hipertrofisi dağılımı

		Sayı	%
Sol ventrikül hipertrofisi varlığı			
Var		197	58,6
Yok		139	41,4
Cinsiyete göre sol ventrikül hipertrofisi varlığı			
Kadın	Var	61	51,7
	Yok	57	48,3
Erkek	Var	78	35,8
	Yok	140	64,2

Tablo 4.9'da çalışmaya alınan hastaların renal transplantasyon öncesi laboratuvar verilerinin dağılımı verilmiştir. Transplantasyon öncesi ortalama hemoglobin $10,9 \pm 1,7$ mg/dl, kreatinin $6,3 \pm 1,9$ mg/dl, glomerul filtrasyon hızı $10,5 \pm 8,9$ ml/dk/1.73 m², glukoz $94,2 \pm 30,1$ mg/dl, CRP $0,6 \pm 1,5$ mg/L, LDL $117,5 \pm 42,4$ mg/dl, idrar protein/kreatinin oranı $2,8 \pm 2,6$ mg/g olarak belirlenmiştir. Transplantasyon sonrası 1. ayda ortalama hemoglobin $11,7 \pm 1,5$ mg/dl, kreatinin $1,2 \pm 0,3$ mg/dl, glomerul filtrasyon hızı $69,9 \pm 20,0$ ml/dk/1.73 m², glukoz $101,5 \pm 60,8$ mg/dl, CRP $0,4 \pm 1,4$ mg/L, LDL $117,5 \pm 34,5$ mg/dl, idrar protein/kreatinin oranı $0,35 \pm 1,77$ mg/g olarak;

Transplantasyon sonrası 3. ayda ortalama hemoglobin $12,7 \pm 1,7$ mg/dl, kreatinin $1,5 \pm 5,1$ mg/dl, glomerul filtrasyon hızı $70,6 \pm 19,0$ ml/dk/1.73 m², glukoz $95,9 \pm 32,1$ mg/dl, CRP $0,4 \pm 0,9$ mg/L, LDL $116,3 \pm 30,3$ mg/dl, idrar protein/kreatinin oranı $0,23 \pm 0,48$ mg/g olarak;

Transplantasyon sonrası 6. ayda ortalama hemoglobin $12,8 \pm 1,7$ mg/dl, kreatinin $1,2 \pm 0,3$ mg/dl, glomerul filtrasyon hızı $70,6 \pm 19,4$ ml/dk/1.73 m², glukoz $93,7 \pm 26,0$ mg/dl, CRP $0,4 \pm 0,8$ mg/L, LDL $113,4 \pm 34,3$ mg/dl, idrar protein/kreatinin oranı $0,17 \pm 0,22$ mg/g olarak;

Transplantasyon sonrası 9. ayda ortalama hemoglobin $12,9 \pm 1,6$ mg/dl, kreatinin $1,2 \pm 0,3$ mg/dl, glomerul filtrasyon hızı $73,5 \pm 19,3$ ml/dk/1.73 m², glukoz $95,2 \pm 27,4$ mg/dl, CRP $0,5 \pm 0,8$ mg/L, LDL $109,5 \pm 31,0$ mg/dl, idrar protein/kreatinin oranı $0,19 \pm 0,32$ mg/g olarak;

Transplantasyon sonrası 12. ayda ortalama hemoglobin $13,0 \pm 1,6$ mg/dl, kreatinin $1,2 \pm 1,0$ mg/dl, glomerul filtrasyon hızı $74,5 \pm 20,0$ ml/dk/1.73 m², glukoz $93,0 \pm 26,2$ mg/dl, CRP $0,5 \pm 0,9$ mg/L, LDL $111,0 \pm 31,5$ mg/dl, idrar protein/kreatinin oranı $0,19 \pm 0,34$ mg/g olarak;

Transplantasyon sonrası 2. yılda ortalama hemoglobin $13,2 \pm 1,6$ mg/dl, kreatinin $1,18 \pm 0,4$ mg/dl, glomerul filtrasyon hızı $73,6 \pm 20,7$ ml/dk/1.73 m², glukoz $95,6 \pm 29,5$ mg/dl, CRP $0,7 \pm 1,6$ mg/L, LDL $112,0 \pm 34,0$ mg/dl, idrar protein/kreatinin oranı $0,18 \pm 0,27$ mg/g olarak;

Transplantasyon sonrası 3. yılda ortalama hemoglobin $13,4 \pm 1,6$ mg/dl, kreatinin $1,18 \pm 0,3$ mg/dl, glomerul filtrasyon hızı $73,8 \pm 21,4$ ml/dk/1.73 m², glukoz $96,8 \pm 38,1$ mg/dl, CRP $0,6 \pm 1,1$ mg/L, LDL $111,7 \pm 32,9$ mg/dl, idrar protein/kreatinin oranı $0,24 \pm 0,53$ mg/g olarak;

Transplantasyon sonrası 4. yılda ortalama hemoglobin $13,3 \pm 1,8$ mg/dl, kreatinin $1,28 \pm 0,8$ mg/dl, glomerul filtrasyon hızı $71,3 \pm 23,3$ ml/dk/1.73 m², glukoz $96,3 \pm 32,0$ mg/dl, CRP $1,1 \pm 2,7$ mg/L, LDL $113,4 \pm 34,9$ mg/dl, idrar protein/kreatinin oranı $0,27 \pm 0,40$ mg/g olarak;

Transplantasyon sonrası 5. yılda ortalama hemoglobin $13,2 \pm 1,8$ mg/dl, kreatinin $1,30 \pm 0,9$ mg/dl, glomerul filtrasyon hızı $73,4 \pm 23,2$ ml/dk/1.73 m², glukoz $96,1 \pm 25,2$ mg/dl, CRP $1,1 \pm 2,0$ mg/L, LDL $116,1 \pm 37,9$ mg/dl, idrar protein/kreatinin oranı $0,30 \pm 0,53$ mg/g olarak;

Transplantasyon sonrası 6. yılda ortalama hemoglobin $13,2 \pm 1,8$ mg/dl, kreatinin $1,27 \pm 0,6$ mg/dl, glomerul filtrasyon hızı $73,4 \pm 24,7$ ml/dk/1.73 m², glukoz $94,6 \pm 32,9$ mg/dl, CRP $3,8 \pm 17$ mg/L, LDL $112,5 \pm 36,3$ mg/dl, idrar protein/kreatinin oranı $0,39 \pm 0,74$ mg/g olarak;

Transplantasyon sonrası 7. yılda ortalama hemoglobin $13,1 \pm 1,6$ mg/dl, kreatinin $1,13 \pm 0,4$ mg/dl, glomerul filtrasyon hızı $76,0 \pm 22,1$ ml/dk/1.73 m², glukoz $98,5 \pm 48,7$ mg/dl, CRP $3,4 \pm 5,0$ mg/L, LDL $116,8 \pm 36,3$ mg/dl, idrar protein/kreatinin oranı $0,41 \pm 0,69$ mg/g olarak;

Transplantasyon sonrası 8. yılda ortalama hemoglobin $12,8 \pm 1,7$ mg/dl, kreatinin $1,23 \pm 0,5$ mg/dl, glomerul filtrasyon hızı $72,4 \pm 24,8$ ml/dk/1.73 m², glukoz $90,9 \pm 22,2$ mg/dl, CRP $5,3 \pm 5,8$ mg/L, LDL $116,6 \pm 31,4$ mg/dl, idrar protein/kreatinin oranı $0,37 \pm 0,55$ mg/g olarak;

Transplantasyon sonrası 9. yılda ortalama hemoglobin $13,1 \pm 1,6$ mg/dl, kreatinin $1,29 \pm 0,4$ mg/dl, glomerul filtrasyon hızı $66,9 \pm 20,9$ ml/dk/1.73 m², glukoz $96,5 \pm 21,4$ mg/dl, LDL $117,5 \pm 36,4$ mg/dl, idrar protein/kreatinin oranı $0,29 \pm 0,40$ mg/g olarak ölçülmüştür. Dokuzuncu yıl takiplerinde CRP ölçülmemiştir, bu nedenle ortalama değer verilmiştir.

Tablo 4.9. Çalışmaya alınan hastaların renal transplantasyon öncesi laboratuvar verilerinin dağılımı

	Hb	Kreatinin	GFH	Glukoz	CRP	LDL	UPCR
Nakil öncesi	$10,9 \pm 1,7$	$6,3 \pm 1,9$	$10,5 \pm 8,9$	$94,2 \pm 30,1$	$0,6 \pm 1,5$	$117,5 \pm 42,4$	$2,8 \pm 2,6$
1. ay	$11,7 \pm 1,5$	$1,2 \pm 0,3$	$69,9 \pm 20,0$	$101,5 \pm 60,8$	$0,4 \pm 1,4$	$117,5 \pm 34,5$	$0,35 \pm 1,77$
3. ay	$12,7 \pm 1,7$	$1,5 \pm 5,1$	$70,6 \pm 19,0$	$95,9 \pm 32,1$	$0,4 \pm 0,9$	$116,3 \pm 30,3$	$0,23 \pm 0,48$
6. ay	$12,8 \pm 1,7$	$1,2 \pm 0,3$	$70,6 \pm 19,4$	$93,7 \pm 26,0$	$0,4 \pm 0,8$	$113,4 \pm 34,3$	$0,17 \pm 0,22$
9. ay	$12,9 \pm 1,6$	$1,2 \pm 0,3$	$73,5 \pm 19,3$	$95,2 \pm 27,4$	$0,5 \pm 0,8$	$109,5 \pm 31,0$	$0,19 \pm 0,32$
1. yıl	$13,0 \pm 1,6$	$1,2 \pm 1,0$	$74,5 \pm 20,0$	$93,0 \pm 26,2$	$0,5 \pm 0,9$	$111,0 \pm 31,5$	$0,19 \pm 0,34$
2. yıl	$13,2 \pm 1,6$	$1,18 \pm 0,4$	$73,6 \pm 20,7$	$95,6 \pm 6,8$	$0,7 \pm 1,6$	$112,0 \pm 34,0$	$0,18 \pm 0,27$
3. yıl	$13,4 \pm 1,6$	$1,18 \pm 0,3$	$73,8 \pm 21,4$	$96,8 \pm 38,1$	$0,6 \pm 1,1$	$111,7 \pm 32,9$	$0,24 \pm 0,53$
4. yıl	$13,3 \pm 1,8$	$1,28 \pm 0,8$	$71,3 \pm 23,3$	$96,3 \pm 32,0$	$1,1 \pm 2,7$	$113,4 \pm 34,9$	$0,27 \pm 0,40$
5. yıl	$13,2 \pm 1,8$	$1,30 \pm 0,9$	$73,4 \pm 23,2$	$96,1 \pm 25,2$	$1,1 \pm 2,0$	$116,1 \pm 37,9$	$0,30 \pm 0,53$
6. yıl	$13,2 \pm 1,8$	$1,27 \pm 0,6$	$73,4 \pm 24,7$	$94,6 \pm 32,9$	$3,8 \pm 17,2$	$112,5 \pm 36,3$	$0,39 \pm 0,74$
7. yıl	$13,1 \pm 1,6$	$1,13 \pm 0,4$	$76,0 \pm 22,1$	$98,5 \pm 48,7$	$3,4 \pm 5,0$	$116,8 \pm 36,3$	$0,41 \pm 0,69$
8. yıl	$12,8 \pm 1,7$	$1,23 \pm 0,5$	$72,4 \pm 24,8$	$90,9 \pm 22,2$	$5,3 \pm 5,8$	$116,6 \pm 31,4$	$0,37 \pm 0,55$
9. yıl	$13,1 \pm 1,6$	$1,29 \pm 0,4$	$66,9 \pm 20,9$	$96,5 \pm 21,4$	--	$117,5 \pm 36,4$	$0,29 \pm 0,40$

Hb: Hemoglobin, **CRP:** C-reaktif protein, **GFH:** Glomerul filtrasyon hızı, **LDL:** Düşük dansiteli lipoprotein, **UPCR:** İdrar protein/kreatinin oranı

verilerinin değişimi Tablo 4.10’da verilmiştir.

Hastaların hemoglobin değeri birinci ayda $11,7\pm1,5$ mg/dl, üçüncü ayda $12,7\pm1,7$ mg/dl, altıncı ayda $12,8\pm1,7$ mg/dl, dokuzuncu ayda $12,9\pm1,6$ mg/dl ve birinci yılda $13,0\pm1,6$ mg/dl olarak ölçüldüğü ve bu artışın istatistiksel olarak



anlamli bulunduğu görülmüştür ($p<001$). Bu hastaların birinci yıldan itibaren yıllara göre takiplerinde istatistiksel olarak anlamli fark saptanmamıştır ($p=0,69$).

Kreatinin ortanca değeri birinci ayda 1,2 (0,5- 3,2) mg/dl, üçüncü ayda 1,19 (0,1-3,2) mg/dl, altıncı ayda 1,18 (0,6-3,2), dokuzuncu ayda 1,15 (0,6-4,6) mg/dl ve birinci yılda 1,12 (0,1-15,0) mg/dl olarak ölçülmüştür ve düşüş istatistiksel olarak anlamli bulunmuştur ($p< 0,01$). Bu hastaların birinci yıldan itibaren yıllara göre takiplerinde istatistiksel olarak anlamli fark saptanmamıştır ($p=0,54$).

Glomerul filtrasyon hızının ortanca değeri birinci ayda 67,5 (16,0-140,0) ml/dk/1.73 m², üçüncü ayda 69,5 (17,0- 130,0) ml/dk/1.73 m², altıncı ayda 68,0 (16,0-126,0) ml/dk/1.73 m², dokuzuncu ayda 71,5 (24,0-128,0) ml/dk/1.73 m² ve birinci yılda 74,0 (22,0- 131,0) ml/dk/1.73 m² olarak ölçülmüştür ve düşüş istatistiksel olarak anlamli bulunmuştur ($p< 0,01$). Bu hastaların birinci yıldan itibaren yıllara göre takiplerinde istatistiksel olarak anlamli fark saptanmamıştır ($p=0,60$).

Glukozun ortanca değeri birinci ayda 88,0 (56,0-786,0) mg/dl, üçüncü ayda 89,0 (36,0-344,0) mg/dl, altıncı ayda 88,0 (50,0-325,0) mg/dl, dokuzuncu ayda 89,0 (52,0-309,0) mg/dl ve birinci yılda 88,0 (48,0-439,0) mg/dl olarak ölçülmüştür. Bu hastaların ilk bir yıl içindeki ve birinci yıldan itibaren yıllara göre takiplerinde istatistiksel olarak anlamli fark saptanmamıştır ($p> 0,05$).

C reaktif protein (CRP) ortanca değeri birinci ayda 0,09 (0,0-4,5) mg/L, üçüncü ayda 0,10 (0,0-9,4) mg/L, altıncı ayda 0,13 (0,0-8,0) mg/L, dokuzuncu ayda 0,20 (0,0-6,1) mg/L ve birinci yılda 0,20 (0,0-5,8) mg/L olarak ölçülmüştür. Bu hastaların ilk bir yıl içindeki CRP değerinin artışı istatistiksel olarak anlamli bulunmuştur ($p< 0,01$). Yıllara göre değişimi yeterli veri olmaması nedeniyle hesaplanamamıştır.

LDL'nin ortanca değeri birinci ayda 116,0 (31,0-235,0) mg/dl, üçüncü ayda 115,0 (37,0-223,0) mg/dl, altıncı ayda 111,0 (16,0-244,0) mg/dl, dokuzuncu ayda 108,0 (20,0-268,0) mg/dl ve birinci yılda 110,0 (10,0-219,0) mg/dl olarak ölçülmüştür ve düşüş istatistiksel olarak anlamli bulunmuştur ($p< 0,01$). Bu hastaların birinci yıldan itibaren yıllara göre takiplerinde istatistiksel olarak anlamli fark saptanmamıştır ($p=0,45$).

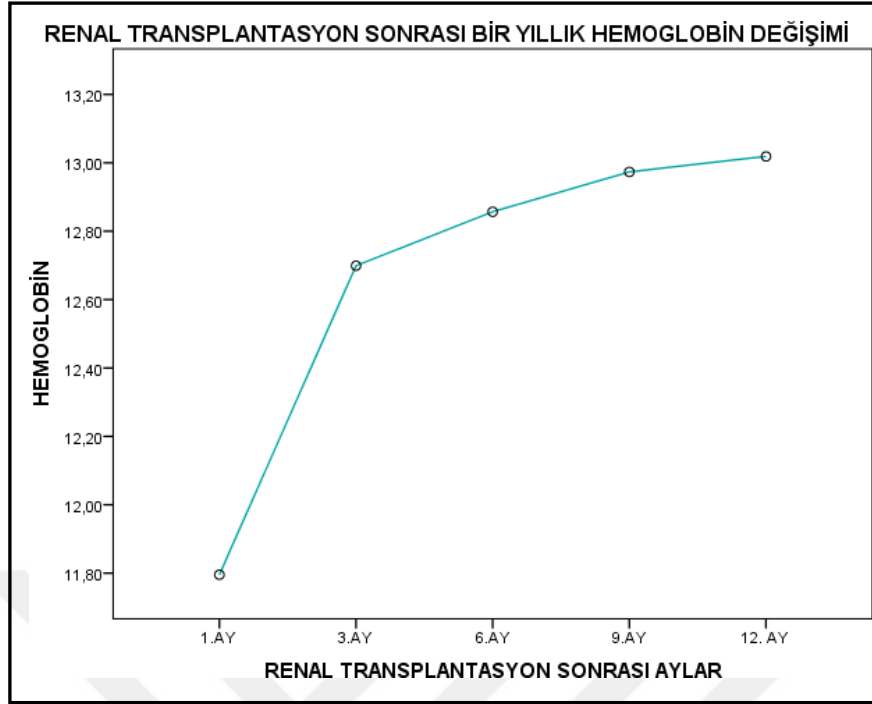
İdrar protein/kreatinin oranı ortanca değeri birinci ayda 0,18 (0,01-32,0) mg/g, üçüncü ayda 0,13 (0,03-5,30) mg/g, altıncı ayda 0,11 (0,02-2,10) mg/g, dokuzuncu ayda 0,11 (0,01-4,30) mg/g ve birinci yılda 0,11 (0,02-3,90) mg/g olarak ölçülmüştür ve düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0,01$). Bu hastaların birinci yıldan itibaren yıllara göre takiplerinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,80$).

Tablo 4.10. Çalışmaya alınan hastaların renal transplantasyon sonrası laboratuvar verilerinin değişimi

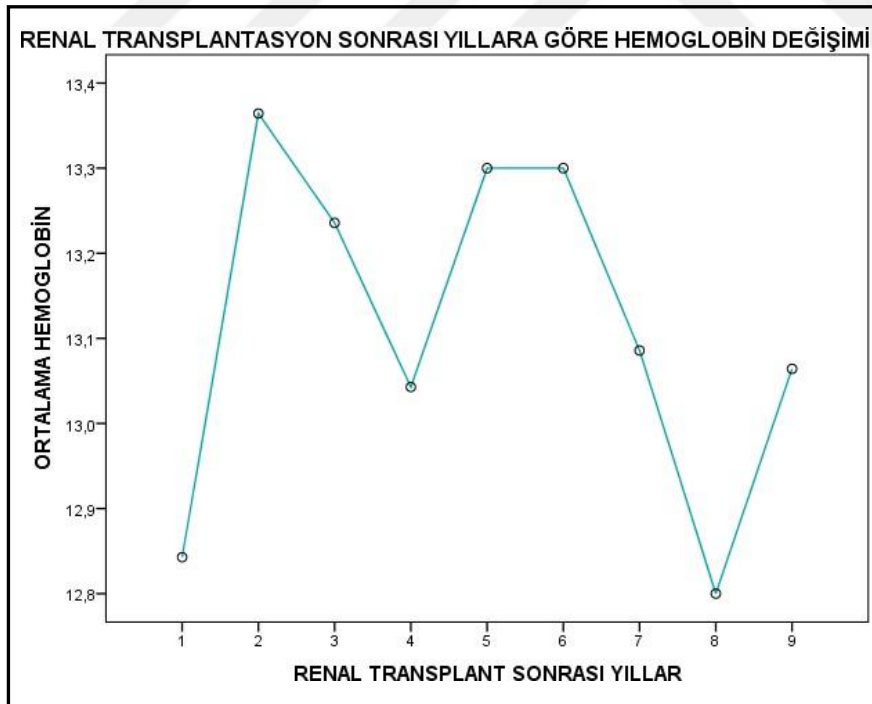
	1. ay	3. ay	6. ay	9. ay	12. ay	P (aylar)	P (yıllar)
Hb	11,7±1,5	12,7±1,7	12,8±1,7	12,9±1,6	13,0±1,6	0,0001 *	0,69*
Kreatinin	1,2 (0,5-3,2)	1,19 (0,1-3,2)	1,18 (0,6-3,2)	1,15 (0,6-4,6)	1,12 (0,1-15,0)	0,0001 **	0,54* *
GFH	67,5 (16,0-140,0)	69,5 (17,0-130,0)	68,0 (16,0-126,0)	71,5 (24,0-128,0)	74,0 (22,0-131,0)	0,0001 **	0,60*
Glukoz	88,0 (56,0-786,0)	89,0 (36,0-344,0)	88,0 (50,0-325,0)	89,0 (52,0-309,0)	88,0 (48,0-439,0)	0,14**	0,40* *
CRP	0,09 (0,0-4,5)	0,10 (0,0-9,4)	0,13 (0,0-8,0)	0,20 (0,0-6,1)	0,20 (0,0-5,8)	0,0001 **	--
LDL	116,0 (31,0-235,0)	115,0 (37,0-223,0)	111,0 (16,0-244,0)	108,0 (20,0-268,0)	110,0 (10,0-219,0)	0,003**	0,45* *
UPCR	0,18 (0,01-32,0)	0,13 (0,03-5,30)	0,11 (0,02-2,10)	0,11 (0,01-4,30)	0,11 (0,02-3,90)	0,0001 **	0,80* *

*Anova **Friedman

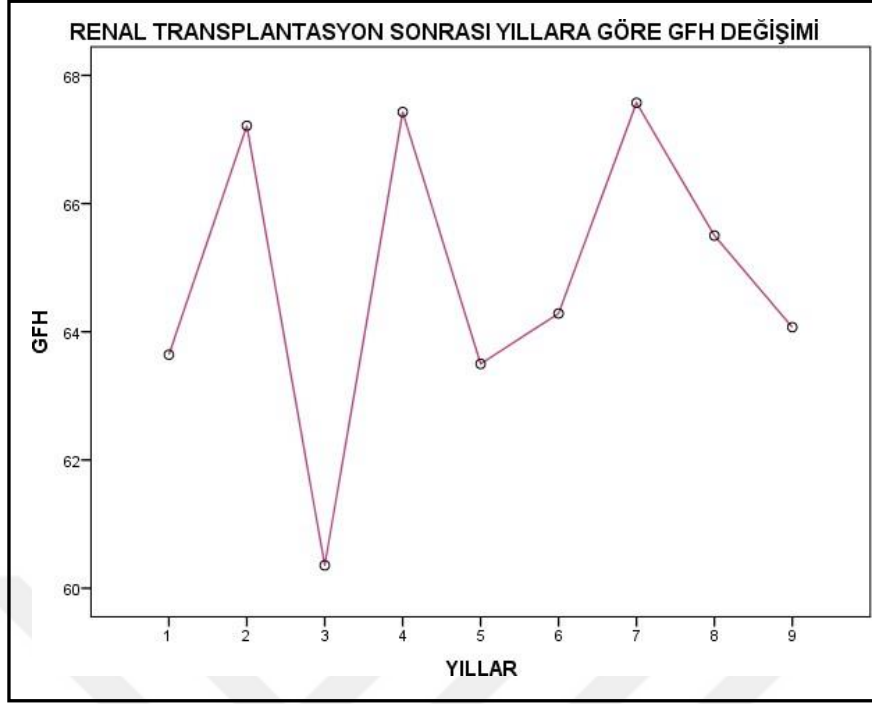
Hb: Hemoglobin, **GFH:** Glomerul filtrasyon hızı, **CRP:** C-reaktif protein, **LDL:** Düşük dansiteli lipoprotein, **UPCR:** İdrar protein/kreatinin oranı



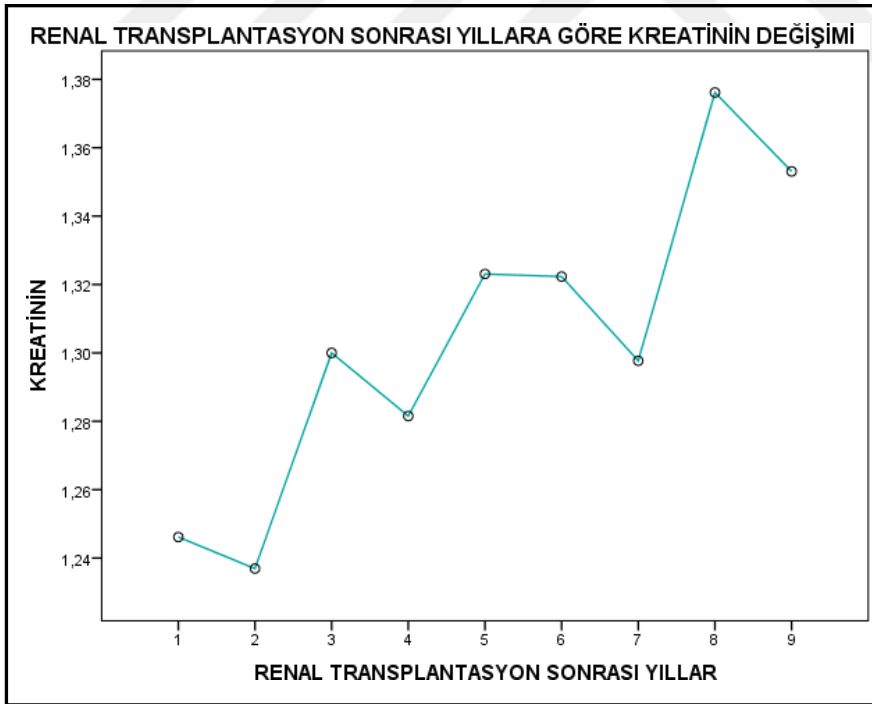
Şekil 4.1. Renal transplantasyon sonrası bir yıllık hemoglobin değişimi



Şekil 4.2. Renal transplantasyon sonrası yıllara göre hemoglobin değişimi



Şekil 4.3. Renal transplantasyon sonrası yıllara göre GFH değişimi



Şekil 4.4. Renal transplantasyon sonrası yıllara göre kreatinin değişimi

Tablo 4.11’de çalışmaya alınan hastalarda renal transplantasyon sonrası gelişen komplikasyonların dağılımı verilmiştir. Kardiyovasküler olay gelişen 17 hasta bulunmaktadır ve transplantasyon sonrası ortalama $2,0 \pm 11,2$ ay içinde gerçekleştiği saptanmıştır. Olay gelişen hastalardan 10 kişi koroner arter hastalığı, 4 kişi serebrovasküler hastalık, 2 kişi pulmoner tromboemboli, 1 kişi ise derin ven trombozu geçirmiştir.

Takip boyunca greft kaybı gelişme sıklığı %2,7’dir ve ortalama $1,35 \pm 8,8$ aylar arasında gerçekleştiği bulunmuştur.

Takip boyunca malignite gelişme sıklığı %1,8 olup, ortanca 12,0 (2,0-60,0) aylarda geliştiği saptanmıştır. Gelişen maligniteler kaposi sarkomu, multiple myelom, larinks karsinomu, akciğer karsinomu ve uterus karsinomu olarak saptanmıştır.

Takip boyunca transplantasyon sonrası DM gelişme sıklığı %18,3 olup, ortalama gelişme süresi $45,8 \pm 207$ gün olarak bulunmuştur. Bu hastaların %66’sında insülin, %21,4’ünde liragulitid, %8,9’unda metformin kullanılmıştır.

Takip boyunca hastaların %3,8’inde osteoporoz saptanırken; %2’sinde anksiyete/depresyon nedeniyle ilaç tedavisi başlandığı saptanmıştır.

Takip boyunca sadece bir hasta, 38. ayda ölmüştür.

Tablo 4.11. Çalışmaya alınan hastalarda renal transplantasyon sonrası gelişen komplikasyonların dağılımı

		Ortalama±SD	Ortanca (min-maks)
Kardiyovasküler olay gelişmesi (n= 336)			
KVS olay gelişenler (Sayı,%)		17	5,1
KVS olay geçirme zamanı (Ay)		2,0±11,2	0,0 (0,0-101,0)
Geçirilen kardiyovasküler olaylar	KAH	10	58,8
	SVH	4	23,5
	PTE	2	11,7
	DVT	1	5,8
Greft kaybı gelişmesi (n=336)			
Greft kaybı gelişenler (Sayı, %)		9	2,7
Greft kaybı gelişme zamanı (Ay)		1,35±8,8	0,0 (0,0-98,0)
Transplant sonrası malignite (n=336)			
Malignite gelişenler (Sayı, %)		5	1,8
Malignite gelişme zamanı		22,4±24,8	12,0 (2,0-60,0)
Gelişen maligniteler (Sayı, %)	Kaposi sarkomu	1	20,0
	MM	1	20,0
	Diğer**	3	60,0
Transplant ilişkili diabetes mellitus (n=301)			
Post- transplant DM gelişenler (Sayı, %)		55	18,3
Gelişme zamanı (Gün)		45,8±207	0,0 (0,0- 1710)
Kullanılan ilaçlar* (Sayı, %)	Metformin	5	8,9
	İnsülin	37	66,0
	Liraglutid	12	21,4
	Diğer	4	7,1
Osteoporoz gelişenler(n=336) (Sayı, %)		13	3,8
Anksiyete/ depresyon gelişenler (n=336)		7	2,0
Ölüm (n=336)			
Ölenler (Sayı, %)		1	0,3
Ölme zamanı		38,0±0,0	38,0 (0,0-38,0)

* Birden çok ilaç kullanımı mevcuttur. **KVS:** Kardiyovasküler olay

** Diğer olarak belirtilen maligniteler, larinks karsinomu, akciğer karsinomu ve uterus karsinomu olarak saptanmıştır.

Tablo 4.12’de renal transplantasyon alıcılarının demografik özelliklerinin kardiyovasküler olay gelişme durumuna göre dağılımı verilmiştir. Kardiyovasküler olay geçiren renal transplant alıcılarının yaş ortancası 42,0 (32,0-60,0) iken, geçirmeyenlerinki 39 (18,0-76,0) olarak bulunmuş olup, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p= 0,055). Alıcıların vücut kütle indeksi karşılaştırıldığında, kardiyovasküler olay geçirenlerin VKI ortancası 27,2 (22,1-36,8) kg/m² olup, geçirmeyenlerin ortancası 24,6 (13,2-42,9) kg/m² olarak saptanmış olup, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p= 0,01).

Tablo 4.12. Renal transplantasyon alıcılarının demografik özelliklerinin kardiyovasküler olay gelişme durumuna göre dağılımı

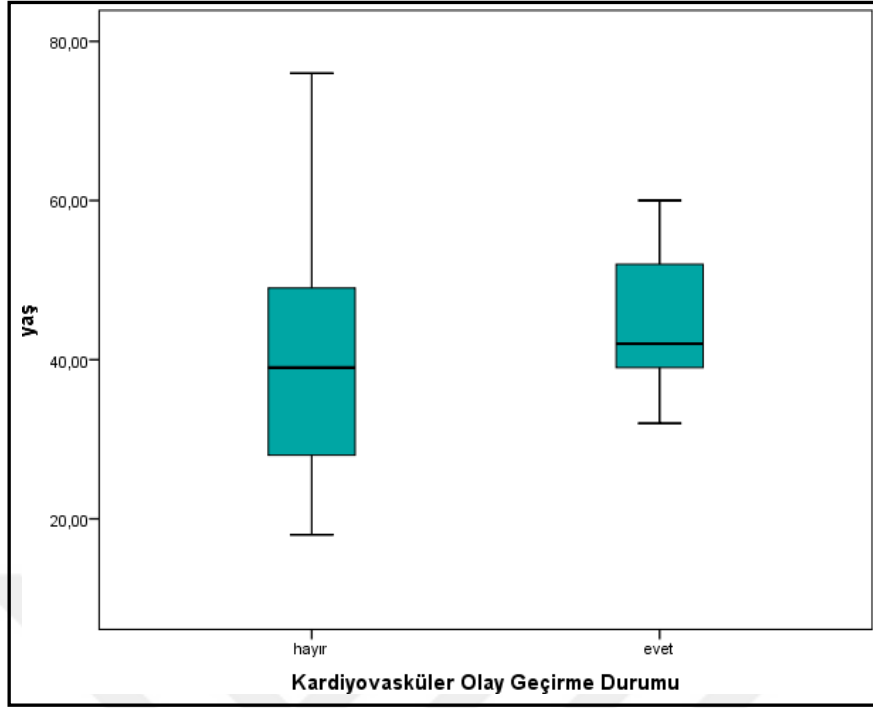
		Kardiyovasküler olay geçirenler (Sayı, %)	Kardiyovasküler olay geçirmeyenler (Sayı, %)	p
Yaşı		42,0 (32,0-60,0)	39 (18,0-76,0)	0,055
VKI		27,2 (22,1-36,8)	24,6 (13,2-42,9)	0,01
Cinsiyet	Kadın	4 (3,4)	114 (96,6)	0,44*
	Erkek	13 (6,0)	205 (94,0)	
Eğitim Durumu	Okuryazar değil	1 (10)	9 (90)	0,67
	İlkokul/ İlköğretim	11 (5,8)	178 (94,2)	
	Lise	2 (2,8)	69 (97,2)	
	Üniversite	3 (4,5)	63 (95,5)	

% : Sütun yüzdesi verilmiştir

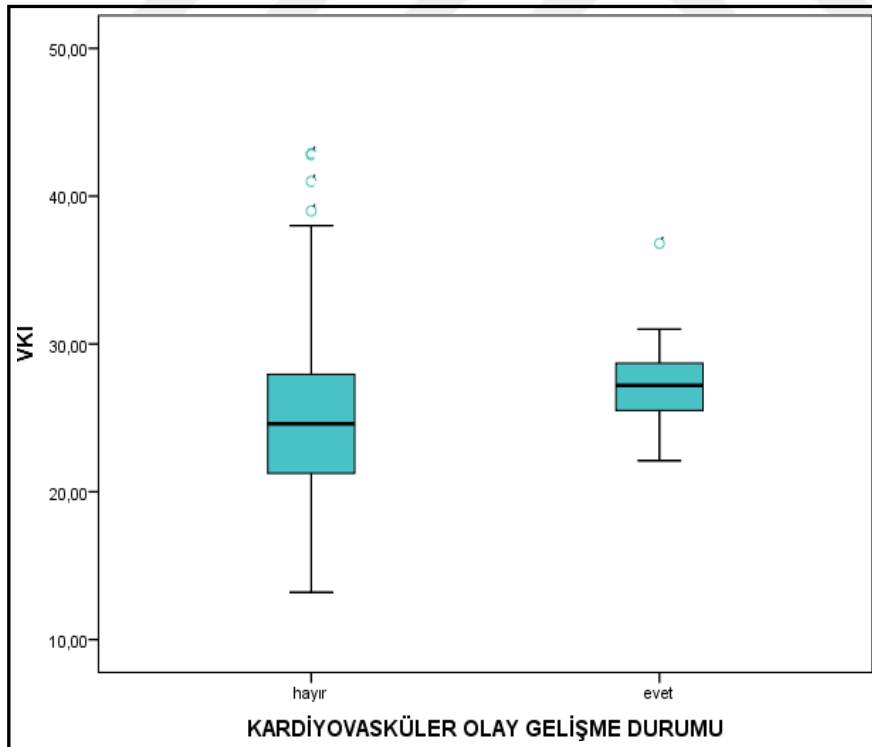
* : Yates düzeltilmeli ki-kare testi uygulanmıştır

** : Mann Whitney U testi uygulanmıştır

VKI : Vücut kütle indeksi



Şekil 4.5. Kardiyovasküler olay geçirme durumuna göre alıcıların yaş ortancalarının dağılımı



Şekil 4.6. Kardiyovasküler olay geçirme durumuna göre alıcıların VKI ortancalarının dağılımı

Cinsiyete göre kardiyovasküler olay geçirme sıklığı değerlendirildiğinde; kadınların %3,42'si, erkeklerin %6'sı renal transplantasyon sonrası olay geçirmiş olup bu durum istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır ($p > 0,05$).

Eğitim durumuna göre kardiyovasküler olay geçirme sıklığı değerlendirildiğinde; okuryazar olmayanların %10'u, sadece okuryazar olan, ilköğretim veya ilköğretim mezunu olanların %5,8'i, lise mezunu olanların %2,8'i, en az üniversite mezunu olanların %4,5'i renal transplantasyon sonrası olay geçirmiş olup, bu durum istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır ($p > 0,05$).

Tablo 4.13'de ek hastalıkların kardiyovasküler olay gelişme durumuna göre dağılımı değerlendirilmiştir. Dağılım incelendiğinde renal transplantasyon öncesinde diabetes mellitus olan hastaların bir tanesinde, hipertansiyon tanılı hastaların %76,5'i, hiperlipidemi tanılı hastaların %35,3'ünde kardiyovasküler olay gelişmiştir. Dağılım incelendiğinde istatistiksel açıdan anlamlı olmayacağı gerekçesiyle istatistiksel değerlendirme yapılmamıştır, bu nedenle p değeri belirtilmemiştir.

Tablo 4.13. Renal transplantasyon alıcılarının transplantasyon öncesinde sahip oldukları ek hastalıkların kardiyovasküler olay gelişme durumuna göre dağılımı

	Kardiyovasküler olay geçirenler	Kardiyovasküler olay geçirmeyenler	p
Renal Transplantasyon Öncesinde Diyabetes Mellitus Varlığı			
Yok	16 (94,1)	282 (89,2)	**
Var	1 (5,9)	34 (10,8)	
Renal Transplantasyon Öncesinde Hipertansiyon Mellitus Varlığı			
Yok	4 (23,5)	66 (20,9)	**
Var	13 (76,5)	250 (79,1)	
Renal Transplantasyon Öncesinde Hiperlipidemi Varlığı			
Yok	11 (64,7)	236 (74,7)	**
Var	6 (35,3)	80 (25,3)	

Tablo 4.14’de renal transplantasyon alıcılarının kronik böbrek yetmezliği etyolojik nedenlerine göre kardiyovasküler olay gelişme durumunun dağılımı verilmiştir. Etiyolojisi hipertansiyon olan hastaların %91,5’inde, glomerulonefrit olanların %97,7’sinde, ürolojik nedenler olanların %97,7’sinde, DM olanların %95,5’inde, diğer nedenlere bağlı olanların %93,0’ünde, nedeni bilinmeyenlerin %96’sında kardiyovasküler olay geliştiği belirlenmiştir ve bu durum istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır (=0,58).

Tablo 4.14. Renal transplantasyon alıcılarının kronik böbrek yetmezliği etyolojik nedenlerine göre kardiyovasküler olay gelişme durumunun dağılımı

	Kardiyovasküler olay geçirenler*	Kardiyovasküler olay geçirmeyenler*	p
Hipertansiyon	65 (91,5)	6 (8,5)	0,58
Glomerulonefritler	42 (97,7)	1 (2,3)	
Ürolojik nedenler	42 (97,7)	1 (2,3)	
Diabetes mellitus	21 (95,5)	1 (4,5)	
Diğer nedenler	53 (93,0)	4 (7,0)	
Bilinmeyenler	96 (96,0)	4 (4,0)	

*Sayı ve satır yüzdesi olarak verilmiştir.

Tablo 4.15’te donörlerin demografik özelliklerinin kardiyovasküler olay gelişimine etkisi incelenmiştir. Kardiyovasküler olay geçirenlerin yaş ortancası 44,0, olay geçirmeyenlerin yaş ortancası 45,0 olup, arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p > 0,05$). Donör cinsiyeti ile kardiyovasküler olay gelişimi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p > 0,05$).

Tablo 4.15. Renal transplantasyon donörlerinin demografik özelliklerine göre kardiyovasküler olay gelişme durumunun dağılımı

		Kardiyovasküler olay geçirenler	Kardiyovasküler olay geçirmeyenler	p
Yaşı		44,0 (27,0-69,0)	45,0 (18,0-86,0)	0,87**
Cinsiyeti	Kadın	11 (64,7)	164 (51,4)	0,32*
	Erkek	6 (35,3)	155 (48,6)	

* Yates düzeltilmeli ki-kare testi uygulanmıştır.

** Mann Whitney U testi uygulanmıştır

Tablo 4.16’da HLA doku uyumsuzluk sayısının kardiyovasküler olay gelişme durumuna göre dağılımı verilmiştir. Tam uyumlu olan hastaların %11,8’inde, bir uyumsuzluk olan hastaları %17,6’sında, iki tane uyumsuzluk olan hastaların %5,9’unda, üç tane uyumsuzluk olan hastaların %29,4’ünde, dört tane uyumsuzluk olan hastaların %2’sinde, beş tane uyumsuzluk olan hastaların %11,8’inde, altı tane uyumsuzluk olan hastaların %17,6’sında kardiyovasküler olay geliştiği saptanmıştır ve bu dağılım istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$).

Tablo 4.16. HLA doku uyumsuzluk sayısının kardiyovasküler olay gelişme durumuna göre dağılımı

	Kardiyovasküler olay geçirenler	Kardiyovasküler olay geçirmeyenler	n
0	2 (11,8)	36 (11,3)	0,64
1	3 (17,6)	39 (12,2)	
2	1 (5,9)	33 (10,3)	
3	5 (29,4)	113 (35,4)	
4	1 (2,0)	49 (15,4)	
5	2 (11,8)	25 (7,8)	
6	3 (17,6)	24 (7,5)	

Tablo 4.17’de ilaç tedavisinin kardiyovasküler olay gelişme durumuna göre dağılımı verilmiştir. Anti timosit globulin kullanan hastaların %5,6’sı, basiliksimab kullananların %6,6’sı, takrolimus kullananların %5,0’i, siklosporin kullananların %6,2’si, mikofenolik asit kullananların %5,0’i, sirolimus kullananların %20’sinde kardiyovasküler olay gelişmiştir. Hastaların anti timosit globulin, basiliksimab, takrolimus, siklosporin, mikofenoleik asit, sirolimus kullanımı ile kardiyovasküler olay gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Everolimus kullanan 37 hastadan hiçbirinde kardiyovasküler olay gelişmemiştir, bu nedenle p değeri hesaplanamamıştır.

Tablo 4.17. İlaç tedavisinin kardiyovasküler olay gelişme durumuna göre dağılımı

Kardiyovasküler olay geçirenler		Kardiyovasküler olay geçirmeyenler	n
Anti Timosit Globulin Kullanma Durumu			
Kullanmayanlar	13 (4,9)	252 (95,1)	0,76**
Kullananlar	4 (5,6)	67 (94,4)	
Basiliksimab Kullanma Durumu			
Kullanmayanlar	4 (2,9)	135 (97,1)	0,20*
Kullananlar	13 (6,6)	184 (93,4)	
Takrolimus Kullanma Durumu			
Kullanmayanlar	1 (5,9)	16 (94,1)	0,59**
Kullananlar	16 (5,0)	303 (95,0)	
Siklosporin Kullanma Durumu			
Kullanmayanlar	16 (5,0)	304(95,0)	0,57**
Kullananlar	1 (6,2)	15 (93,8)	
Mikofenoleik Asit Kullanma Durumu			
Kullanmayanlar	1 (5,3)	18 (94,7)	1,00**
Kullananlar	16 (5,0)	301 (95,0)	
Sirolimus Kullanma Durumu			
Kullanmayanlar	16 (4,8)	315 (95,2)	0,23**
Kullananlar	1 (20,0)	4 (80,0)	
Everolimus Kullanma Durumu			
Kullanmayanlar	17 (5,7)	282 (94,3)	--#
Kullananlar	0 (0,0)	37 (100,0)	

Karelerden en az birinde sıfır olması nedeniyle p değeri hesaplanamamıştır.

* Yates düzeltilmeli ki-kare testi uygulanmıştır.

** Fisher kesinlik testi uygulanmıştır.

Tablo 4.18’de çalışmaya alınan hastaların renal transplantasyon öncesi laboratuvar değerlerinin kardiyovasküler olay gelişme durumuna göre dağılımı arasındaki ilişki değerlendirilmiştir. Kardiyovasküler olay geçirenlerin hemoglobin ortancası 11,9 (9,5-14,5) mg/dl, kardiyovasküler olay geçirmeyenlerin ortancası 10,8 (6,1-15,7) olup, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0,05$).

Kardiyovasküler olay geçirenlerin kreatinin ortancası 5,2 (4,0-6,66), geçirmeyenlerinki 6,1 (0,9–19,9) mg/dl olup, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0,05$).

Kardiyovasküler olay geçirenlerin glomerul filtrasyon hızı ortancası 11,0 (7,0–14,0) ml/dk/1.73 m², geçirmeyenlerin ortancası 9,9 (3,0-113,0) ml/dk/1.73 m² olup, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0,05$).

Hastaların renal transplantasyon öncesindeki kan üre azotu (BUN), glukoz, kalsiyum, fosfor, parathormon (PTH), C-reaktif protein (CRP), idrar protein/kreatinin oranı ile kardiyovasküler olay gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p > 0,05$).

Tablo 4.18. Renal transplantasyon öncesi laboratuvar değerlerinin kardiyovasküler olay gelişme durumuna göre dağılımı

	Kardiyovasküler olay geçirenler	Kardiyovasküler olay geçirmeyenler	P*
Hemoglobin	11,9 (9,5- 14,5)	10,8 (6,1-15,7)	0,012
Kreatinin	5,2 (4,0-6,66)	6,1 (0,9-19,9)	0,014
GFH	11,0 (7,0-14,0)	9,9 (3,0-113,0)	0,017
BUN	70,0 (48,0- 95,0)	69,0 (8,0-201,0)	0,98
Glukoz	89,0 (66,0-124,0)	89,0 (7,0-438,0)	0,62
Kalsiyum	9,0 (8,4-10,9)	9,1 (0,9-12,0)	0,61
Fosfor	5,1 (3,9- 8,0)	5,3 (1,6-10,8)	0,61
CA X P	47,2 (4,95-97,6)	46,4 (34,4-68,0)	0,95
PTH	250,0 (51,0- 1520,0)	284,5 (8,0-2000,0)	0,72
CRP	0,2 (0,1- 5,5)	0,2 (0,0- 14,0)	0,45
LDL	127,0 (46,0-213,0)	113,0 (37,0-351,0)	0,16
İdrar Protein/Kreatinin	2,11 (0,33-4,20)	2,20 (0,09- 19,0)	0,62

* Mann Whitney U Testi kullanılmıştır

Tablo 4.19’da renal transplantasyon öncesi ekokardiyografik verilerin kardiyovasküler olay gelişme durumuna göre dağılımı verilmiştir. Hastaların sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu kardiyovasküler olay geçirenlerde ve geçirmeyenlerde %65 olarak saptanmış olarak istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p > 0,05$).

Hastaların kardiyovasküler olay geçirenlerin sol ventrikül kütlesi ortancası 198,0 (133,0-255,0), geçirmeyenlerin ortancası 176,0 (21,0-473,0) olup, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır ($p > 0,05$).

Hastalardan kardiyovasküler olay geçirenlerin sol ventrikül kütle indeksi ortancası 104,0 (69,0-131,0), geçirmeyenlerin ortancası 100,0 (49,0-229,0) olarak bulunmuş olup, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p > 0,05$).

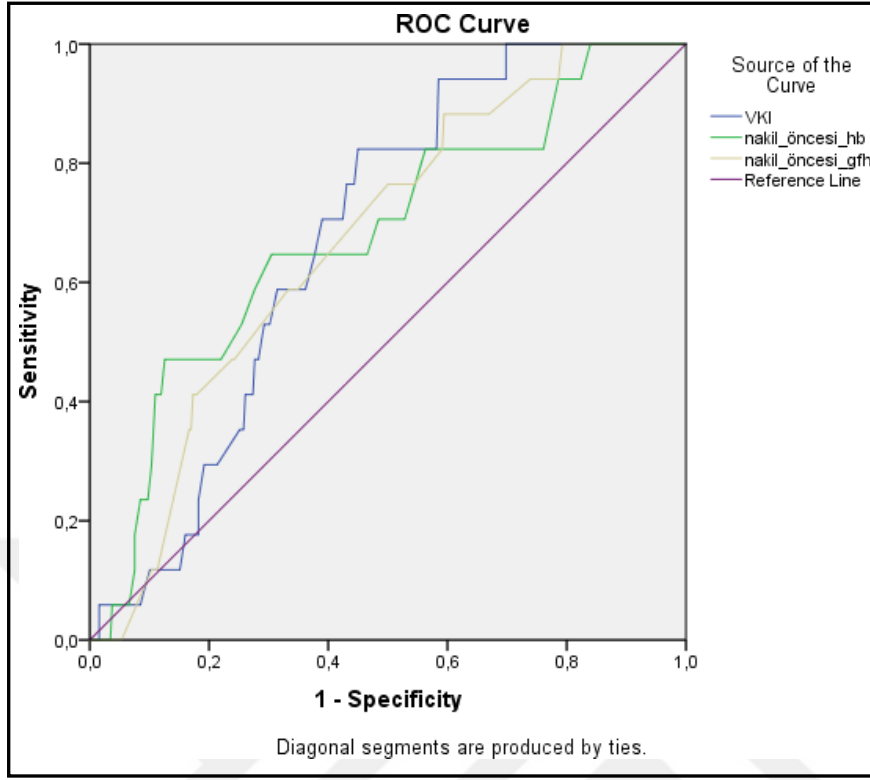
Tablo 4.19. Renal transplantasyon öncesi ekokardiyografik verilerin kardiyovasküler olay gelişme durumuna göre dağılımı

	Kardiyovasküler olay geçirenler	Kardiyovasküler olay geçirmeyenler	p*
LVEF	65,0 (60,0- 65,0)	65,0 (50,0-75,0)	0,94
Sol ventrikül kütlesi	198,0 (133,0-255,0)	176,0 (21,0-473,0)	0,25
Sol ventrikül kütle indeksi	104,0 (69,0-131,0)	100,0 (49,0-229,0)	0,77

* Mann Whitney U Testi Kullanılmıştır.

Tablo 4.20. Kardiyovasküler olay gelişimine anlamlı etki eden parametrelerin ROC eğrisi

	AUC (ROC)	%95 CI	P değeri
VKI	0,677	0,584- 0,770	0,014
Hemoglobin	0,680	0,548-0,812	0,012
Kreatinin	0,677	0,590-0,765	0,014
GFR	0,671	0,560-0,781	0,018



Şekil 4.7. Kardiyovasküler olay gelişiminde VKI, hemoglobin ve GFH ROC eğrisi

Renal transplantasyon öncesindeki laboratuvar testlerinin kardiyovasküler olay gelişimini önceden belirlemedeki tanısal etkinlikleri ROC ve AUC (Area Under Curve) analizleri ile de değerlendirilmiştir.

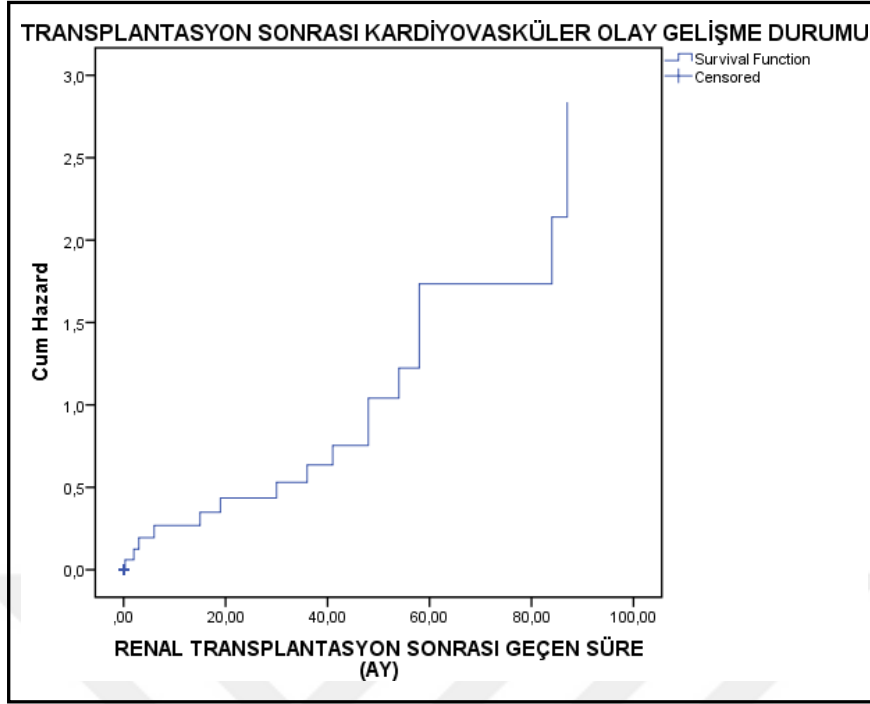
ROC analizi sonucuna göre kardiyovasküler olay gelişimini öngörmede en iyi VKI eşik değeri; %82 sensitivite ve %60 spesifisite ile 25 kg/m² olarak bulunmuştur. Hemoglobin için eşik değeri %82 sensitivite ve %30 spesifite ile 10 mg/dl olarak belirlenmiştir. Glomerul filtrasyon hızı için eşik değer %76 sensitivite ve %65 spesifite ile 10 ml/dk/1.73 m² olarak belirlenmiştir.

Hastaların kardiyovasküler olay gelişimine etki eden faktörler incelenmiştir. Tek yönlü analizlerde anlamlı çıkan operasyon öncesi hemoglobin, kreatinin, GFH Cox regresyon ile değerlendirilmiştir. Bu değerler daha önce ROC eğrisi ile değerlendirilmiş olup, istatistiksel olarak anlamlı kestirim değerleri belirlenmiştir. Bu analizde BMI <25 kg/m² olanlar ve BMI ≥ 25 kg/m² olanlar, operasyon öncesinde hemoglobin değerleri <10 mg/dl ve ≥ 10 mg/dl olarak, operasyon öncesinde GFH <10 ml/dk/1.73 m² ve ≥ 10 ml/dk/1.73 m² olarak iki gruba ayrılmış ve analize bu şekilde alınmıştır. Backward seçim yöntemi ile değerlendirildi. Analiz sonucunda renal transplantasyon sonrası kardiyovasküler olay gelişimine, transplantasyon öncesindeki; BMI ≥ 25 kg/m olanlar, < 25 kg/m² olanlara göre 7,6 (1,2–47,3) kat; GFH ≥ 10 ml/dk/1.73 m² olanlar <10 ml/dk/1.73 m² olanlardan 6,4 (1,3–30,9) kat risklidir ve bu durum istatistiksel olarak anlamlıdır (p< 0,05).

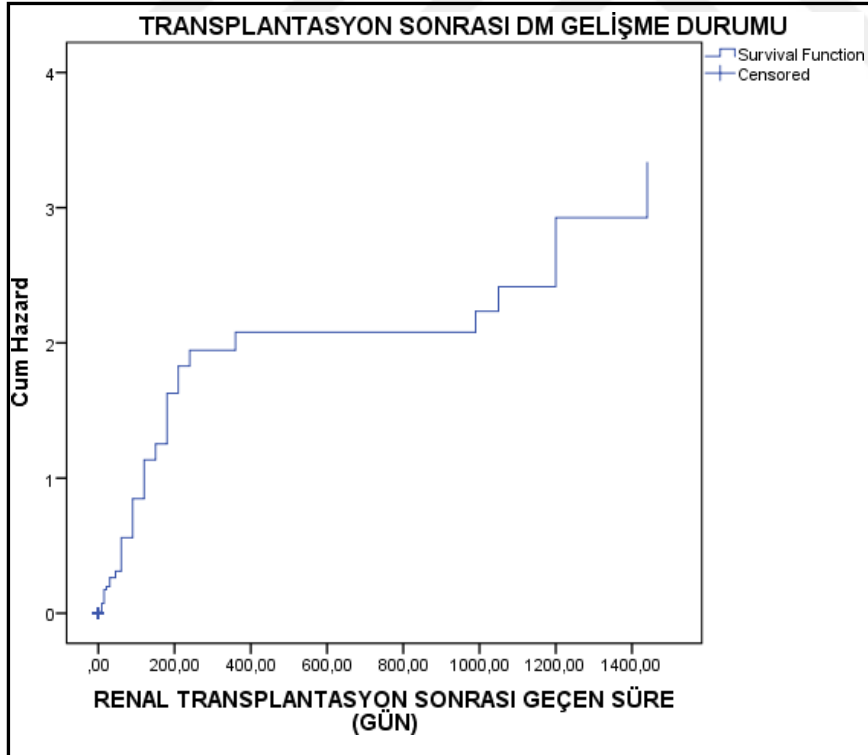
Tablo 4.21. Renal transplantasyon sonrasında kardiyovasküler olay gelişiminde multivariate risk COX regresyon tablosu

	RR	P
VKI	7,604 (1,22- 47,3)	,030
GFR	6,424 (1,33 -30,9)	,021

VKI: Vücut kütle indeksi, **GFR:** Glomerul filtrasyon hızı



Şekil 4.8. Transplantasyon sonrası kardiyovasküler olay gelişme durumu



Şekil 4.9. Transplantasyon sonrası DM gelişme durumu

5. TARTIŞMA

Kronik böbrek yetmezliği tüm dünyada ve Türkiye’de önemli bir halk sağlığı sorunudur. Sıklığının artması yanı sıra, neden olduğu komplikasyonlar yüzünden olan ölümler ve neden olduğu iş gücü kaybı nedeniyle de erken tanı, erken tedavi ve komplikasyonlarının önlenmesi büyük önem taşımaktadır(2,22-29).

Kronik böbrek yetmezliğinin kardiyovasküler mortaliteyi artırdığını gösteren pek çok çalışma bulunmaktadır. Etyopatogeneizde inflamasyon (150), intraarteriyel kalsifikasyon (150-153), kalsiyum fosfor dengesizliği, üremiye (150-154) sekonder vaskülopati gibi nedenler bulunmaktadır. Son dönem böbrek yetmezliğinin iki temel tedavi seçeneğinden biri olan organ nakli ise böbrek yetmezliğinin kesin tedavisidir. Hastaların transplantasyon sonrasında yaşam kalitelerinin belirgin arttığı yapılan çalışmalar ile gösterilmiştir.

Son dönem böbrek yetmezliği hastalarında renal transplantasyon ile kardiyovasküler mortalitenin azaldığı gösterilmiştir. Kardiyovasküler nedenlere bağlı ölümler transplantasyon sonrası ilk 3 ayda artış gösterse de takiplerde belirgin azalma mevcuttur (155). Renal transplantasyon öncesi diyalize girmek ve diyalizde bulunan sürenin transplantasyon sonrasında kardiyovasküler mortaliteyi artırdığı bilinmektedir (155). Diyalize giren hastaların transplantasyon sonrası bir yıl içinde kardiyovasküler olay geçirme sıklığı preemptif hastalardan 2-3 kat daha siktir (155).

Transplantasyon sonrası 10 yıllık takipte tüm nedenlere bağlı ölümler incelendiğinde diyalize giren hastalarda mortalitenin preemptif hastalardan 3-4 kat daha fazla olduğu, diyalize girme süresinin ve diabetes mellitus eşlik etmesinin riski belirgin artırdığı gösterilmiştir (155).

Yapılan çalışmalar araştırmaya alınan hasta grupları daha önce diyalize giren ve preemptif hastaları birlikte içermektedir. Yine bu çalışmalarda daha önce kardiyovasküler hastalık geçirenler ve geçirmeyenler de birlikte dahil edilmiştir. Daha önce kardiyovasküler hastalık geçirmek ve kronik diyaliz tedavisi kardiyovasküler olaylar açısından risk faktörü olarak tanımlanmış olup; bilinen kardiyovasküler hastalığı olmayan preemptif hastalarda yapılan renal

transplantasyon sonrası gelişen kardiyovasküler olaylar ve olası risk faktörlerini araştıran çalışma henüz planlanmamıştır.

Bu nedenle, bu çalışmaya daha önce kardiyovasküler hastalık geçirme öyküsü olmayan preemptif hastalar dahil edilmiştir. Çalışma 01 Ocak 2007 ile 31 Aralık 2017 tarihleri arasında renal transplant yapılan hastalardan elde edilen veriler ile yapılmıştır. Veriler toplandıktan sonra 2007 yılında merkezimizde preemptif nakil yapılmadığı, 2008 yılında preemptif yapılan bir renal transplantlı hastanın verilerine ulaşılamaması nedeniyle çalışmadan çıkarılmıştır. Verilerine ulaşılan ve çalışmaya dahil etme kriterlerine uyan 336 hastanın verileri ile çalışma yapılmıştır.

Çalışmaya alınan 336 hastanın yaş ortalaması $39,1 \pm 12,4$, ortancası 39 olup, en küçük hasta 18 yaşında, en büyük hasta 76 yaşındadır. Kore’de 2902 renal transplant alıcısı hasta ile yapılan kohort çalışmasında da yaş ortancası benzer şekilde 42,0 olarak saptanmıştır (138). Yine benzer şekilde Polonya’da 765 renal transplant alıcısı ile yapılan başka bir çalışmada yaş ortalaması 42 saptanırken, bir diğerinde 39 olarak bulunmuştur (156,157). ABD’nde yapılan bir çalışmada da renal transplant yapılan hastaların %57’si 45 yaş altında saptanmıştır (158). Yaş ortalamasının 39 olması bu hasta grubunun kronik böbrek yetmezliği nedeniyle iş gücü kaybına uğradığı ve kardiyovasküler kaynaklı prematür ölümler nedeniyle kaybedildiği düşünüldüğünde; bu kardiyovasküler olayların nedenini tespit ederek gereken önlemleri almanın, ya da tedavi etmenin hayati önemi anlaşılmaktadır. Bu çalışmada yaş ile kardiyovasküler olay gelişmesi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Ancak farklı ülkelerde yapılan çalışmalarda renal transplant olan hastalarda yaş arttıkça koroner arter hastalığı, serebrovasküler olay geçirme gibi kardiyovasküler olayların ayrı ayrı ve toplu olarak arttığı belirlenmiş olup, yaş bağımsız risk faktörlerinden biri olarak saptanmıştır (8,118,124,135,159,160).

Çalışmaya alınan hastaların kadın / erkek oranı yaklaşık 1/2 olarak saptanmıştır. Almanya’da, Kanada’da, İspanya’da, Yunanistan’da, Hollanda’da, Polonya’da yapılan çalışmalarda da kadın / erkek oranı benzer şekildedir. Bunun nedeni sigara içme, diyabet, hipertansiyon gibi risk faktörlerinin erkeklerde sık görülmesi olabilir (118,124,135,157,159,161). Bu çalışmada cinsiyet ile renal

transplantasyon sonrası kardiyovasküler olay gelişmesi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Benzer şekilde fark saptanmayan çalışmalar (118,124,158,161) olduğu gibi, erkek cinsiyetin daha riskli olduğunu saptayan çalışmalar da mevcuttur (118,159).

Bu çalışmaya alınan hastaların yaklaşık yarısı ilkökul mezunu olarak belirlenmiştir. Üniversite mezunu olanlar çalışmaya alınanların beşte birini oluşturmaktadır. Eğitim durumu ile kardiyovasküler olay gelişimi arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Vücut kitle indeksi 18-25 arası olanlar normal kilolu, VKI ≥ 25 olanlar kilolu ve obez olarak değerlendirilmektedir. Bu çalışmaya alınan hastaların vücut kitle indeksi ortalama $24,9 \pm 4,8$, ortanca 25,0 (13,2-42,9) olarak saptanmıştır. Hollanda'da yapılan bir çalışmada da VKI benzer şekilde ortalama $23,5 \pm 3,7$ olarak, Almanya'da ise VKI $26,1 \pm 11,5$ olarak bulunmuştur (135,161). Bu çalışmada VKI ile kardiyovasküler olay geçirme sıklığı karşılaştırıldığında; vücut kitle indeksi yüksek olanların, kardiyovasküler olay geçirme sıklığı istatistiksel anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. Cox regresyon analizi ile incelendiğinde VKI'nin 25'den yüksek olması; transplantasyon sonrası kardiyovasküler olay gelişiminde bağımsız bir risk faktörü olarak belirlenmiştir. Benzer şekilde literatürdeki diğer çalışmalarda da bağımsız risk faktörü olarak değerlendirilmiştir (8,117,135,159,161).

Transplantasyon yapılan hastaların kronik böbrek yetmezliği etyolojisi değerlendirildiğinde, bu çalışmada hastaların yaklaşık üçte birinin etyolojisinin saptanamadığı görülmüştür. Yapılan diğer çalışmalarda da nedeni bilinmeyen kronik böbrek yetmezliği sıklığı benzer saptanmıştır (119). Her beş hastadan birinin etyolojisi hipertansiyon olarak saptanmıştır. Bu kadar sık saptanmasının nedeninin; kronik böbrek yetmezliği etyolojisi olarak hipertansiyon saptanması mı yoksa kronik böbrek yetmezliği nedeniyle gelişen hipertansiyon mu olduğu net olarak ayırt edilememiştir. İkinci en sık neden olarak glomerulonefritler ve ürolojik nedenler olduğu bulunmuştur. Diabetes mellitus yaklaşık olarak on dört hastadan birinin etyolojik nedeni olarak belirlenmiş olup, literatürde de benzer sıklıkta saptandığı görülmüştür (135,161). Yapılan çalışmaların bir kısmında

etyolojinin diabetik nefropati olması kardiyovasküler olay gelişimi açısından bağımsız risk faktörü olarak saptanmıştır (124,159,161).

Çalışmaya alınan hastaların renal transplant donörlerinin demografik özellikleri incelendiğinde; yaş ortancasının 45,0 olduğu görülmüştür ve kardiyovasküler olay gelişimi ile donör yaşı arasında anlamlı ilişki saptanmıştır. Çok merkezli yapılan başka bir çalışmada ise donör yaşı ortancası 39 olarak bulunmuştur (124).

Bu çalışmada preemptif renal transplantasyon donörlerinin %0,6'sı kadaverik olduğu bulunmuştur. Polonya'da preemptif az sayıda hastanın bulunduğu bir çalışmada canlı donör %78 iken, kadavra donör %22 olarak saptanmıştır. Bu farklılık kadavra organ bağıışı sıklıklarının ülkeler arasında farklı olmasından kaynaklanıyor olabileceği düşünülmüştür. Türkiye'de kadavra organ bağıışı henüz istenen düzeyde değildir. Türkiye'de renal transplantasyon kadaverik donörleri milyonda 1,5 iken, canlı donör milyonda 32,8 olarak belirtilmiştir (162).

Bu çalışmada hastaların HLA uyumsuzluk sayısı ile kardiyovasküler olay gelişimi arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Bu dağılım literatürdeki diğer çalışmalar ile benzer özellikler göstermektedir (119,163).

Bu çalışmada indüksiyon tedavisi alan hastaların yaklaşık dörtte biri anti timosit globülin (ATG) almıştır. Yapılan başka bir çalışmada da benzer sıklıkta kullanılmıştır (124).

Bu çalışmada idame tedavileri incelendiğinde hastaya ilk başlanan tedavi protokolü baz olarak alınmış, ancak hastanın ilaç yan etkileri nedeniyle tedavi protokolü değişmiş ise ve bu ilaçları en az altı ay kullanmış ise 'kullandı' olarak kabul edilmiştir. Bu çalışmada hastaların %100,0 kalsinörin inhibitörü, %94,3'üne mikofenoloik asit türevi, %12,5'ine de mTOR inhibitörü verilmiş olup, literatür ile benzer sıklıklar izlenmiştir (124,157).

Günümüzde pek çok çalışma bulunmasına rağmen renal transplantasyon sonrası idame tedavi protokolü net değildir. Bu nedenle dünya çapında farklı merkezlerde farklı kombinasyonlar kullanılmaktadır. Bu çalışmada preemptif renal transplant alıcılarına en sık kullanılan protokol steroid+takrolimus+ MFA/MMF olduğu belirlenmiştir (%84,8).

Bu çalışmada kullanılan idame tedavi seçeneği ile kardiyovasküler olay gelişimi arasında anlamlı risk faktörü saptanamamıştır. Literatürde de benzer şekilde ilişki saptanamamıştır (117,124). Ancak 2018’de yapılan bir meta analizde mTOR inhibitörlerinin endotel üzerindeki etkileri ve kalsinörin inhibitörlerinin sıklıkla transplantasyon sonrası hipertansiyon ve diabetes mellitusa neden olmaları nedeniyle; nakil öncesi kardiyovasküler açıdan yüksek riskli olarak saptanan hastalara ilk aşamada mTOR inhibitörü başlanması önerilmektedir (164). Bu çalışmada renal transplantasyon öncesi LVEF %50’nin altında olan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. Çalışmaya alınan preemptif alıcıların sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu ortalaması $63,6 \pm 3,3$ olarak saptanmıştır ve kardiyovasküler olay gelişimi ile arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır. Literatürde de renal transplant öncesi preemptif olan ve olmayan hastaların birlikte değerlendirildiği bir çalışmada ejeksiyon fraksiyonu ortalaması benzer şekilde $62,3 \pm 8,3$ olarak belirlenmiştir ve kardiyovasküler olay gelişiminde anlamlı risk faktörü olarak bulunmamıştır (117,136).

Bu çalışmada ekokardiyografi ile yapılan ölçümlerle sol ventrikül kütle indeksi hesaplanmış olup, hastaların yarısından fazlasında literatür ile benzer şekilde sol ventrikül hipertrofisi olduğu belirlenmiştir (117,160). Yapılan çalışmalarda hem diyalize girenlerde, hem de renal transplantasyon yapılanlarda kardiyovasküler olay gelişiminde sol ventrikül hipertrofisinin anlamlı risk faktörü olduğu belirlenmiştir (117,159,160,165). Ancak bu çalışmada sol ventrikül hipertrofisi kardiyovasküler olay gelişiminde anlamlı risk faktörü olarak bulunmamıştır ($p > 0,05$). Bu durumun nedeni olarak kardiyovasküler olay gelişen az sayıda hasta olması nedeniyle istatistiksel olarak anlamlı çıkmamış olabileceği olarak düşünüldü.

Hastaların renal transplantasyon öncesi laboratuvar değerlerinin kardiyovasküler olay gelişimine etkisi olup olmadığı incelendiğinde; hemoglobin değeri yüksek olan hastalarda (11,5 vs 10,8) kardiyovasküler olay gelişiminin anlamlı olarak arttığı saptanmıştır. KDIGO’nun kronik böbrek yetmezliğinde anemi tedavisi önerilerinde hemoglobin 11,5 mg/dl’nin üzerinde olduğu durumda tedavi verilmemesi önerilir. Anemi ile kardiyovasküler mortalite arasında hem normal popülasyonda, hem de kronik böbrek hastalığı olan popülasyonun da

bağlantı olduğunu gösteren çok sayıda yayın bulunmaktadır (166-170). Renal transplant alıcılarında da benzer şekilde anemisi olan hastalarda kardiyovasküler hastalık ve bu nedenlerle ölüm sıklığının yaklaşık 2 kat daha fazla sık saptandığı gösterilmiştir (171,172).

Bu çalışmalarda kardiyovasküler olay gelişimi ve anemi arasında güçlü birliktelik bulunmuş olmasına rağmen bu birlikteliğin neden - sonuç ilişkisi net değildir. Bununla birlikte kronik böbrek hastalığı olan hastalarda da gelişmiş olan sol ventrikül hipertrofisinin anemi tedavisi ile gerilediği gösterilememiştir (173,174). Benzer şekilde renal transplant alıcılarında gelişen aneminin tedavi edilmesi ile kardiyovasküler mortalitenin azaldığı gösterilememiştir (175,176). Renal transplant alıcılarının takibinde kullanılacak özel hemoglobin hedefi henüz belirlenmemiştir. Bu nedenle randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

Bu çalışmada kardiyovasküler olay geçiren hastaların transplantasyon öncesi kreatinin ortancası daha düşük saptanmıştır. Bu durum renal transplantasyon hazırlığı aşamasında kreatinini daha düşük olan hastaların kardiyovasküler risk değerlendirmesinin daha dikkatli yapılması gerektiğini düşündürmektedir. Diğer laboratuvar değerleri incelediğinde; tahmin edilenin aksine operasyon öncesi kalsiyum, fosfor, parathormon, glukoz, LDL ve proteinüri miktarının ortalama değerlerinin literatür ile benzer olduğu ve kardiyovasküler olay gelişimine anlamlı etki etmediği bulunmuştur (119,134,136,159,160,177).

Sistemik inflamasyonun bir göstergesi olarak C-reaktif protein kardiyovasküler riskin göstergesi olabilir. Kronik böbrek hastalığı olan hastalarda kreatinin klirensinin azalmasına sekonder olarak da yükselebilmektedir. Yapılan çalışmalarda kronik böbrek yetmezliği hastalarında artan CRP düzeyleri kardiyovasküler mortalite için bağımsız risk faktörü olarak bulunmuştur (178,179). Benzer şekilde renal transplantasyon yapılan hastalarda da CRP yüksekliği kardiyovasküler olay gelişmesi ve mortalite açısından risk faktörü olarak saptanmıştır (180,181,182). Ancak bu çalışmada CRP düzeyi ile kardiyovasküler olay gelişimi arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır.

Bu çalışmada hastaların kardiyovasküler olay sıklığı %5,1 olarak, ortalama 2 ay civarında geliştiği bulunmuştur. Yapılan çalışmalar ile karşılaştırıldığında son dönem böbrek yetmezliği olan hastalardan 8 kat daha az saptanırken, farklı yerlerde yapılmış renal transplantasyonlu hastalardan da sıklığı daha az saptanmıştır (12,116,118,120). Bu durumun nedeni bu çalışmanın preemptif ve daha önce kardiyovasküler olay geçirmemiş hasta grubunda yapılmış olması olabilir.

Bu çalışmada transplantasyon ilişkili diabetes mellitus sıklığı %18,3 olarak saptanmış olup, ortalama 45,8 gün civarında tanı konulmuştur. Yapılan farklı çalışmalarda %10 ile %74 arasında sıklık saptanmıştır (183-189). Literatürde de transplantasyon ilişkili diyabetes mellitus tanısı yaklaşık olarak 23–50 gün arasında konulmuştur (185,187,189). Tedavi amacıyla çoğunlukla insülin kullanılmış olmakla birlikte, oral antidiyabetik olarak sıklıkla liraglutid tercih edildiği gözlenmiştir. Literatürde de benzer şekilde renal transplantasyon sonrası diabetes mellitus regülasyonunda liraglutidin etkin olduğu gösterilmiştir (99,100). Metforminin güvenli olduğuna dair çalışmalar bulunmaktadır ve bu çalışmada da hastaların beşte birine metformin kullanılmıştır (190,191).

Transplantasyon sonrası malignensi gelişme prevalansının genel popülasyona göre arttığı bilinmektedir (121). Takip süresince bu çalışmada 5 (%1,8) hastada malignite gelişmiş olup hastaların bir tanesi multiple myelom bir tanesi de kaposi sarkomu, diğerleri de solid organ kanseri tanısı almıştır.

Kronik böbrek hastalığında özellikle son dönem böbrek yetmezliği döneminde kalsiyum, fosfor, parathormon, D vitamini düzensizlikleri nedeniyle gelişen kemik mineral hastalığı ve eklenen osteoporoz nedeniyle hastaların kırık riski artmıştır (192,193). Renal transplantasyon sonrasında persiste eden kalsiyum, fosfor düzensizlikleri ve kullanılan immunsupresif tedavinin osteoblast-osteoklast dengesini değiştirmesi, özellikle de glukokortikoidlerin etkisiyle osteoporoz sıklığı artmıştır (193-195). Bu çalışmada hastaların %3,8'inde osteoporoz gelişmesi nedeniyle tedavi başlanmıştır. Osteoporoz gelişme risk faktörleri, fizyopatolojisi ve tedavisine yönelik çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

Renal transplantasyon yapılan hastalarda hemodiyalize giren hastalardan daha az sıklıkta anksiyete ve depresyon saptanmakla birlikte genel popölasyona oranla artmıştır (196). Renal transplantasyon sonrası renal fonksiyonlar düzelmekle birlikte glukokortikoidlerin etkisi, rejeksiyon gelişme korkusu, ilaç düzeylerinin ayarlanması gibi nedenlerle anksiyete ya da depresyon geliştiği bilinmektedir (197). Bu çalışmaya alınan hastalardan daha önce tanısı olmayan hastaların %2,0'sinde anksiyete/depresyon tanısı ile medikasyon başlandığı bulunmuştur. Başka bir çalışmada majör depresyon sıklığı %25 olarak bulunmuştur (198).

Bu çalışmada takip süresinde sadece bir hasta ölmüştür, hastanın bilinen kardiyovasküler hastalığı bulunmamaktadır.

Bu çalışma ile Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Organ Nakli Kliniği'nde 01 Ocak 2007 ile 31 Aralık 2017 arasında, preemtif renal transplantasyon yapılan 336 erişkin hasta %5,1 sıklıkla kardiyovasküler olay geliştiği saptanmıştır. Prevelansının literatür ile karşılaştırıldığında az olarak görülmesinin nedeni, diyalize giren ve daha önce kardiyovasküler olay geçiren hastaların, bu nedenlerin bilinen risk faktörü olması nedeniyle çalışmanın dışında bırakılmış olmasıdır. Yapılan istatistiksel analizler sonrasında hastaların nakil öncesindeki vücut kütle indeksinin 25 kg/m^2 'nin üzerinde olması, hemoglobininin 10 mg/dl 'nin üzerinde olması ve GFH'nin $10 \text{ mL/dk/1.73 m}^2$ üzerinde olmasının kardiyovasküler olay gelişim sıklığını artırdığı bulunmuştur. Yapılan regresyon analizi ile vücut kütle indeksi ve glomerul filtrasyon hızının bağımsız risk faktörleri olduğu bulunmuş, ancak yeni risk skorlama sistemi yapılamamıştır. Bu sonuçlar göz önüne alındığında preemtif hastaların nakil öncesinde ideal ağırlıklarına ulaşmalarına önem verilmesi gerektiği ve glomerul filtrasyon hızı $10 \text{ mL/dk/1.73 m}^2$ 'nin altına düşmeyen hastalarda da kardiyovasküler risk değerlendirmesi açısından daha dikkatli olunması gerektiği ortaya çıkmaktadır. Çalışmanın ikincil hedefi ise renal greft surveyinin takibi olup toplamda 9 (%2,7) hastada greft kaybı gelişmiştir. Çalışmanın üçüncül hedefi olan 10 yıllık takip sırasında renal transplant hastalarında tüm nedenlere bağlı sadece bir ölüm saptanmıştır.

Çalışmanın retrospektif olması, özellikle 2014 yılı öncesindeki dosyada kayıtlı anamnez bilgilerine ulaşmada sorun olması, takiplerde laboratuvar verilerinde kayıp verilerin olması, hastaların transplantasyon sonrasında takiplerine başka merkezlerde devam etmesi nedeniyle çalışmadan çıkarılmak zorunda olması kısıtlılıklarıdır.



6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Retrospektif olarak planlanan bu çalışmada merkezimizde 01 Ocak 2007 ile 31 Aralık 2017 tarihleri arasında preemptif renal transplantasyon yapılan 477 hastadan çalışmaya alınma kriterlerine uyan 336 hasta alınarak çalışmaya dahil edilmiştir.

Çalışmaya alınan hastaların yaş ortancası 39 olup, yaklaşık üçte biri kadındır.

Çalışmaya alınan hastaların %5,1'inde kardiyovasküler olay gelişmiştir. Ortalama gelişme süresi transplantasyon sonrası iki ay olarak bulunmuştur. Prevelansının literatür ile karşılaştırıldığında az olarak görülmesinin nedeni, diyalize giren ve daha önce kardiyovasküler olay geçiren hastaların, bu nedenlerin bilinen risk faktörü olması nedeniyle çalışmanın dışında bırakılmış olması olarak düşünülmüştür.

Çalışmaya alınan hastaların kronik böbrek yetmezliği etyolojisi incelendiğinde yaklaşık üçte birinin etyolojisi bilinmemekle birlikte, bilinen en sık neden olarak hipertansiyon saptanmıştır.

Renal transplantasyon donörlerinin yaş ortancası 45,0 olarak bulunmuş olup, kardiyovasküler olay gelişimi ile donör yaşı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamıştır. Donörlerin büyük çoğunluğu canlı verici olup, kadaverik donör belirgin olarak az tespit edilmiştir.

Renal transplantasyon sonrasında hastaların yaklaşık dörtte birine anti-timosit globülin verilmiştir. İdame tedavi olarak en sık steroid + kalsinörin inhibitörü + MMF/ MFA protokolü tercih edilmiştir.

Transplantasyon öncesi transtorasik ekokardiyografi verileri ile hesaplanan sol ventrikül kütle indeksi ile hastaların yarısından fazlasında sol ventrikül hipertrofisi olduğu bulunmuştur ancak bunun kardiyovasküler olay gelişimi ile istatistiksel olarak ilişkisi saptanmamıştır ($p > 0,05$).

Çalışmaya alınan hastaların transplantasyon öncesi hemoglobin 10 mg/dl'nin üzerinde olması transplantasyon sonrası gelişecek kardiyovasküler olaylar açısından risk faktörü olarak bulunmuştur ($p < 0,05$). Anemi ile kardiyovasküler olay birlikte sık görüldüğünü gösteren çalışmalar bulunmakla

birlikte, neden sonuç ilişkisi gösterilemediği gibi hemoglobini yüksek hastalarda da kardiyovasküler olayların sık görülmesi neden sonuç ilişkisinin olmayabileceğini düşündürmektedir. Bu konuda randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Yapılan istatistiksel analizler sonrasında hastaların nakil öncesindeki vücut kütle indeksinin 25 kg/m^2 'nin üzerinde olması, hemoglobininin 10 mg/dl 'nin üzerinde olması ve GFH'nın $10 \text{ mL/dk/1.73 m}^2$ üzerinde olmasının kardiyovasküler olay gelişim sıklığını artırdığı bulunmuştur. Yapılan regresyon analizi ile vücut kütle indeksi ve glomerul filtrasyon hızının bağımsız risk faktörleri olduğu bulunmuş, ancak yeni risk skorlama sistemi yapılamamıştır. Bu sonuçlar göz önüne alındığında preemtif hastaların nakil öncesinde ideal ağırlıklarına ulaşmalarına önem verilmesi gerektiği ve glomerul filtrasyon hızı $10 \text{ mL/dk/1.73 m}^2$ 'nin altına düşmeyen hastalarda da kardiyovasküler risk değerlendirmesi açısından daha dikkatli olunması gerektiği ortaya çıkmaktadır.

Çalışmaya alınan hastalarda transplantasyon sonrası gelişen DM sıklığı %18,3 olarak saptanmıştır. Yaklaşık olarak tanı konulma süresi transplantasyon sonrası 45 gün civarında olup en sık kullanılan tedavi insülinidir. En sık tercih edilen oral antidiyabetik ise liraglutid olmuştur. Kullanılan immunsupresif ilaçların yan etkisi olarak ortaya çıktığını gösteren çalışmalar göz önüne alındığında transplantasyon sonrası özellikle diyabet açısından risk faktörü içeren hasta grubunda idame tedavi seçimine dikkat edilmesi gerektiği düşünülmektedir.

Takip süresinde 5 hastada malignite gelişmiş olup, hastaların bir tanesi multiple myelom, bir tanesi de kaposi sarkomu, diğerleri de solid organ kanseri tanısı almıştır.

Hastaların %3,8'inde osteoporoz gelişmesi nedeniyle tedavi başlanmıştır. Etyolojik nedenin açıklanmasına yönelik yeterli çalışma olmamakla birlikte, glukokortikoidler bilinen risk faktörü olması nedeniyle steroid miktarının hızla azaltılarak steroidsiz rejimlerin kullanılması, özellikle osteoporoz açısından risk faktörü (yaş, cinsiyet, diyalize girme, VKI, sigara içme.. gibi) içeren hastalarda düşünülebilir.

Çalışmaya alınan hastalardan daha önce tanısı olmayan hastaların %2,0'sinde anksiyete/ depresyon tanısı ile medikasyon başlanmıştır. Hastaların

anksiyete / depresyon sıklığı farklı çalışmalarda daha yüksek tanımlanmış olmakla birlikte hastaya nakil öncesinde yeterli bilgilendirmenin yapılmasının, transplantasyon sonrasında ekibin içinde psikolog bulundurulmasının, eğitim hemşirelerinin nakil sonrası süreçte hastaya aktif bilgilendirme yapmalarının, hastaların hekimleri ile doğru iletişim kurabilmelerinin anksiyete / depresyon sıklığını azaltacağı düşünülmektedir.

Sadece bir hasta ölmüştür, hastanın bilinen kardiyovasküler hastalığı bulunmamaktadır.

Çalışma retrospektif olup tek merkez deneyimini içermektedir. Transplantasyon öncesinde hastanın transplantasyon sonrası kardiyovasküler risk durumunun öngörülmesi, verilecek idame tedavi seçiminin bu riske etkisinin saptanması, saptanan faktörün geri döndürülebilir bir nedense düzeltilmesini, geri döndürülemeyecek bir nedense tedavi ile kontrol altına alınarak riskin azaltılması kardiyovasküler olay gelişim sıklığını azaltacaktır. En sık ölüm nedeni olması nedeni ile her önlem hem mortalitede azalmayı sağlayacak, hem de sosyoekonomik açıdan kayıpları azaltacaktır. Bu nedenle çok merkezli, daha fazla hastanın alındığı, prospektif, randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

7. ÖZET

Preemptif Renal Transplant Hastalarında Kardiyovasküler Olay Gelişme Sıklığı Ve İlişkili Faktörlerin Saptanması

Kardiyovasküler hastalıklar tüm dünyada her iki cinsiyette de en sık ölüm nedenidir. kronik böbrek yetmezliği prevelansı her yıl artmakta olan önemli bir halk sağlığı problemidir ve bu hasta grubunda da en sık ölüm nedeni; genel popülasyondan yaklaşık 10 kat fazla risk ile kardiyovasküler hastalıklardır. Renal transplantasyon ile bu risk azalmakla birlikte topluma oranla 3-5 kat daha fazla olduğu saptanmıştır. Renal transplantasyon ile renal rezervi ve hayat kalitesi düzelen hastalarda kardiyovasküler olay gelişme riskini öngörülebilirse, önlemleri alarak ve erken müdahalede bulunularak morbidite ve mortalite azaltılabileceği düşünülmektedir. Renal transplantasyon sonrası kardiyovasküler olay gelişiminde diyalize girmek ve bilinen kardiyovasküler hastalığı olmak yüksek risk içerdiği bilindiğinden preemptif ve daha önce kardiyovasküler hastalık öyküsü olmayan hasta grubunda takiplerde kardiyovasküler olay gelişme sıklığı ve etkileyen faktörleri tespit edilmesi amaçlanmıştır.

Bu çalışmaya Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Organ Nakli Kliniği'nde 01 Ocak 2007 ile 31 Aralık 2017 arasında preemptif renal transplantasyon yapılan 336 hasta dahil edilmiştir. Retrospektif olarak hastane online sistemleri ve organ nakli hasta dosyaları üzerinden veriler toplanmıştır.

Hastaların %5,1'inde kardiyovasküler olay geliştiği tespit edilmiştir. Transplantasyon öncesinde vücut kütle indeksinin $> 25 \text{ kg/m}^2$ üzerinde olanlar, hemoglobin $> 10 \text{ mg/dl}$ 'nin üzerinde olanlar ve GFH $> 10 \text{ ml/dk/1,73 m}^2$ olanlarda kardiyovasküler olay gelişimi istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır ($p < 0,05$). Cox regresyon analizi ile değerlendirildiğinde sadece VKI ve GFH'nin bağımsız risk faktörleri olduğu saptanmıştır. Kalsiyum, fosfat, parathormon, crp, idrar protein / kreatinin oranı, ekokardiyografi ile sol ventrikül hipertrofisi lehine bulgu saptanması ile istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p > 0,05$).

Çalışmaya alınan hastaların preemptif olmaları ve daha önce kardiyovasküler olay geçirmemiş olmaları prevalansın literatür ile karşılaştırıldığında daha az görünmesine neden olmaktadır. Bu çalışma ile hastaların transplantasyon öncesinde ideal kilolarına ulaşmalarının önemi ve GFH > 10 ml/dk/1,73 m² olan gruba GFH < 10 ml/dk/1,73 m² olan grup kadar dikkat edilmesi gerekliliği ortaya çıkmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Renal Transplantasyon, Böbrek Nakli, Preemptif, Kardiyovasküler Hastalık, Kardiyovasküler Olay, Hemoglobin, Glomerül Filtrasyon Hızı, Vücut Kütle İndeksi



8. ABSTRACT

Frequency of Cardiovascular Event Development and Related Factors in Preemptive Renal Transplant Patients

Cardiovascular diseases are the most common cause of death in both sexes worldwide. The prevalence of chronic kidney failure is an important public health problem that increases every year and the most common cause of death in this group of patients is cardiovascular diseases, with a risk approximately 10 times higher than the general population. Although this risk is reduced with renal transplantation, it has been determined that it is 3-5 times more than the society. If the risk of developing cardiovascular events can be predicted in patients whose renal reserve and quality of life improves with renal transplantation, it is thought that morbidity and mortality can be reduced by taking precautions and early intervention. It is aimed to determine the frequency and factors affecting the development of cardiovascular events in pre-emptive patients who do not have a history of cardiovascular disease since it is known that there is a high risk of entering dialysis and known cardiovascular disease in the development of cardiovascular event after renal transplantation.

This study included 336 patients who preemptive renal transplantation, between 01 January 2007 and 31 December 2017 at Akdeniz University Medical Faculty Hospital Organ Transplant Clinic.

Cardiovascular events were observed in 5.1% of the patients. Cardiovascular event development was statistically significant in patients with body mass index $> 25 \text{ kg/m}^2$, hemoglobin $> 10 \text{ mg/dl}$ and GFR $> 10 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ before transplantation ($p < 0.05$). When evaluated by Cox regression analysis, only BMI and GFR were found to be independent risk factors. There was no statistically significant relationship between calcium, phosphate, parathormone, crp, urine protein / creatinine ratio, determination finding in favor of left ventricular hypertrophy by echocardiography ($p > 0.05$).

The fact that the patients who were included in the study were preemptive and that they did not have any previous cardiovascular events cause the prevalence to appear less compared to the literature. With this study, it is revealed that importance of patients should reach their ideal weight before transplantation and should be attention paid to the group with $\text{GFH} > 10 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ as much as a group with $\text{GFH} < 10 \text{ ml/min/1.73 m}^2$.

Key Words: Renal Transplantation, Kidney Transplantation, Preemptive, Cardiovascular Disease, Cardiovascular Event, Hemoglobin, Glomerular Filtration Rate, Body Mass Index



9. KAYNAKLAR

1. WHO, Cardiovascular Diseases. https://www.who.int/health-topics/cardiovascular-diseases#tab=tab_1 Son Erişim Tarihi: 06.04.2020
2. World Health Organization The top 10 causes of death 2018. <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death> Available at:18.03.2020
3. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Clinical Epidemiology of Cardiovascular Disease in Chronic Renal Disease. *Am J Kidney Dis* 1998; 32 (5 suppl 3): 112-19. doi: 10.1053/ajkd.1998.v32.pm9820470
4. Baigent C, Burbury K, Wheeler D. Premature Cardiovascular Disease in Chronic Renal Failure. *Lancet* 2000; 356(9224): 147-52. Doi: 10.1016/S0140-6736(00)02456-9
5. Stack AG, Bloembergen WE. A cross- sectional study of the prevalence and clinical correlates of congestive heart failure among incident US dialysis patient. *Am J Kidney Dis* 2001; 38(5): 992-1000. doi: 10.1053/ajkd.2001.28588
6. Gillis KA, Patel RK, Jardine AG. Cardiovascular Complications After Transplantation: Treatment Options in Solid Organ Recipients. *Transplant Rev (Orlando)*. 2014; 28(2): 47-55. doi: 10.1016/j.trre.2013.12.001.
7. Modi ZJ, Lu Y, Ji N, Kapke A, Selewski DT, Dietrich X, Abbott K, et al. Risk of Cardiovascular Disease and Mortality in Young Adults With End-stage Renal Disease: An Analysis of the US Renal Data System. *JAMA Cardiol* 2019; 4(4):353-62. doi: 10.1001/jamacardio.2019.0375
8. Jardine AG, Gaston RS, Fellstrom BC, Holdaas H. Prevention of cardiovascular disease in adult recipients of kidney transplants. *Lancet*. 2011; 378(9800): 1419-27. doi: 10.1016/S0140-6736(11)61334-2.
9. Ojo AO. Cardiovascular complications after renal transplantation and their prevention. *Transplantation* 2006; 82(5): 603-11. doi: 10.1097/01.tp.0000235527.81917.fe
10. Neale J, Smith AC. Cardiovascular Risk Factors Following Renal Transplant. *World J Transplant* 2015; 5(4): 184-95. doi: 10.5500/wjt.v5.i4.183
11. SCORE Turkey. Türk Kardiyoloji Derneği. <Http://File.Tkd.Org.Tr/Kilavuzlar/Scoreturkiye-160125.PDF?Menu=52>

12. Heleniak Z, Komorowska-Jagielska K, Debska-Silizien A. Assessment of cardiovascular risk in renal transplant recipients: preliminary results. *Transplant Proc* 2018; 50(6): 1813-7. doi: 10.1016/j.transproceed.2018.03.127
13. Assman G, Cullen P, Schulte H. Simple scoring scheme for calculating the risk of acute coronary events based on the 10- year follow- up of the prospective cardiovascular Münster (PROCAM) study. *Circulation* 2002; 105(3): 310-5. doi: 10.1161/hc0302.102575
14. Conroy RM., Pyorala K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Backer G, et al. Estimation Of Ten-Year Risk Of Fatal Cardiovascular Disease in Europe: The SCORE Project. *Eur Heart J* 2003; 24(11): 987-1003. doi: 10.1016/s0195-668x(03)00114-3
15. Zdrojewski T, Jankowski P, Bandosz P, Bartus S, Chwojncki K, Drygas W, et al. A new version of cardiovascular risk assessment system and risk charts calibrated for polish population. *Kardiol Pol* 2015; 73(10): 958-61. doi: 10.5603/KP.2015.0182.
16. Kannel WB, Dawber TR, Friedman GD, Glennon WE, McNamara PM. Risk factors in coronary heart disease an evaluation of several serum lipids as predictors of coronary heart disease; the Framingham study. *Ann Intern Med* 1964; 61: 888-9. doi: 10.7326/0003-4819-61-5-888
17. Woodward M, Brindle P, Tunstall-Pedoe H, SIGN Group on Risk Estimation. Adding social deprivation and family history to cardiovascular risk assessment: the ASSIGN score from the Scottish Heart Health Extended Cohort (SHHEC). *Heart* 2007; 93(2): 172-6. doi: 10.1136/hrt.2006.108167
18. Gielen S, De Backer G, Piepoli M, Wood D (Eds). *The ESC Textbook of Preventive Cardiology. Chapter 5: Risk stratification and risk assessment.* Graham I, Cooney T, De Bacquer D (Autor(s); Print Publication Date: May 2015; 39-53. doi: 10.1093/med/9780199656653.003.0005
19. Dunn CP, Emeasoba EU, Holtzman AJ, Hung M, Kaminetsky J, Alani O, Greenstein SM. Comparing the predictive power of preoperative risk assessment tools to best predict major adverse cardiac events in kidney transplant patients. *Surg Res Pract* 2019; 2019: 9080856. doi: 10.1155/2019/9080856. eCollection 2019.
20. National Kidney Foundation. K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification and Stratification. *Am J Kidney Dis* 2002; 39(Suppl 1): 1-266.

21. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. https://kdigo.org/wp-content/uploads/2017/02/KDIGO_2012_CKD_GL.pdf Son Erişim Tarihi: 01.04.2020
22. Foreman KJ, Marquez N, Dolgert A, Fukutaki K, Fullman N, McGaughey M, et al. Forecasting life expectancy, years of life lost, and all-cause and cause-specific mortality for 250 causes of death: reference and alternative scenarios for 2016-40 for 195 countries and territories. *Lancet* 2018; 392(10): 2052–90. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31694-5
23. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease Supplements 2013; 3: 19–62.
24. Hill NR, Fatoba ST, Oke JL, Hirst JA, O’Callaghan CA, Lassers DS, Hobbs R. Global Prevalence of Chronic Kidney Disease – A Systematic Review and Meta-Analysis. *Plos One* 2016 July 6. doi: 10.1371/journal.pone.0158765
25. Zhang L, Wang L, Wang W, Liu B, Liu J, Chen M, et al. Prevalence of chronic kidney disease in China: a cross-sectional survey. *Lancet* 2012; 379(9818): 815-22. doi:10.1016/s0140-6736(12)60033-6
26. Brück K, Stel VS, Gambaro G, Hallan S, Völzke H, Arnlöv J, et al. CKD Prevalence Varies across the European General Population. *J Am Soc Nephrol* 2016; 27(7): 2135–47. doi: 10.1681/ASN.2015050542.
27. Hage FD, Venkarataman R, Zoghbi GJ, Perry GJ, Demattos AM, Iskandrian AE. The Scope of Coronary Heart Disease in Patients With Chronic Kidney Disease. *J Am Coll Cardiology* 2009; 53(23): 2129-40. doi: 10.1016/j.jacc.2009.02.047
28. Süleymanlar G, Utaş C, Arınsoy T, Ateş K, Altun B, Altıparmak MR, et al. A Population-Based Survey of Chronic Renal Disease in Turkey-the CREDIT study. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26(6): 1862–71. doi: 10.1093/ndt/gfq656.
29. Türkiye’de Nefroloji, Diyaliz Ve Transplantasyon, Registry 2018. T.C. Sağlık Bakanlığı ve Türk Nefroloji Derneği Ortak Raporu. Türk Nefroloji Derneği Yayınları. ISBN 978-605-62465-0-0
30. Türkiye’de Nefroloji, Diyaliz Ve Transplantasyon. Registry 2017. T.C. Sağlık Bakanlığı ve Türk Nefroloji Derneği Ortak Raporu. Süleymanlar G, Ateş K, Seyahi N (Eds). Türk Nefroloji Derneği Yayınları. ISBN 978-605-62465-0-0

31. Temel Nefroloji, 2019. Yeniçerioğlu Y, Güngör Ö, Arıcı M (Eds). Türk Nefroloji Derneği Yayınları, Güneş Kitabevi 2019; 292 ISBN: 9789752777781
32. Hill NR, Fatoba ST, Oke JL, Hirst JA, O'Callaghan CA, Lassers DS, Hobbs R. Global Prevalence of Chronic Kidney Disease – A Systematic Review and Meta-Analysis. Plos One 2016 July 6. doi: 10.1371/journal.pone.0158765
33. Kızılırmak P, Ecder T, Ateş K, Arıcı M, Zezer S, Kaptanoğulları H, et al. Diyal-TR Kayıt Çalışması: Türkiye’de Kronik Hemodiyaliz Tedavisi Görmekte Olan Hastaların Klinik Özelliklerinin Araştırılması. Türkiye Klinikleri J Intern Med 2020; 5(1): 1-7. doi: 10.5336/intermed.2019-70393.
34. Levey AS, Coresh J, Balk E, Kausz AT, Levin A, Steffes MW, et al. National Kidney Foundation Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification, and Stratification. Ann Intern Med 2003; 139(2): 137-47. doi: 10.7326/0003-4819-139-2-200307150-00013
35. Harrison's Principles of Internal Medicine (Türkçe). Biberoglu K (Eds). Nobel Tıp Kitabevi 2013. 9789754209716
36. Obrador GT, Arora P, Kausz AT, Ruthazer R, Pereira BJ, Levey AS. Level of renal function at the initiation of dialysis in the U.S. end-stage renal disease population. Kidney Int 1999; 9; 56(6): 2227-35. [PMID: 10594799]
37. Morris P, Knechtle SJ. Kidney Transplantation-Principles And Practice. Elsevier Health Sciences. 7th Ed. 2013. ISBN: 9781455740963
38. Haberal M, Bilgin N, Arslan G, Büyükpamukçu N, Karamehmetoğlu M, Telatar H. Twenty-two years of experience in transplantation. Transplant Proc 1998, 30(3): 683-4. doi: 10.1016/s0041-1345(98)00007-4
39. Transplantasyon Nefrolojisi: Pratik uygulama önerileri. Türkmen A (ed). Türk Nefroloji Derneği 2016, ISBN: 9786058430174
40. Harrison EM, Oniscu GC, Forsythe JL. Equity of access to kidney transplantation: to what extent should international guidelines differ? Transplantation 2012; 94(7): 669-70. doi: 10.1097/TP.0b013e31826370ab
41. Kasiske BL, Ramos EL, Gaston RS, Bia MJ, Danovitch GM, Bowen PA, et al. The evaluation of renal transplant candidates: clinical practice guidelines. Patient Care and Education Committee of the American Society of Transplant Physicians. J Am Soc Nephrol 1995; 6(1): 1-34. PMID 7579061
42. Kidney transplantation in adults evaluation of the potential kidney transplant recipient. Up to Date. <https://www.uptodate.com/contents/kidney->

transplantation-in-adults-evaluation-of-the-potential-kidney-transplant- recipient?
search=RENAL%20TRANSPLANTATION&source=search_result&selectedTitle
=2~150&usage_type=default&display_rank=2 Son Erişim Tarih: 12.09.2019

43. Pilmore H, Dent H, Chang S, McDonalds SP, Chadban SJ. Reduction in cardiovascular death after kidney transplantation. *Transplantation* 2010; 89(7): 851-7. doi: 10.1097/TP.0b013e3181caeead
44. Lentine KL, Costa SP, Weir MR, Robb JF, Fleisher LA, Kasiske BL, et al. Cardiac disease evaluation and management among kidney and liver transplantation candidates: a scientific statement from the American Heart Association and the American College of Cardiology Foundation. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60(5): 434-80. doi: 10.1016/j.jacc.2012.05.008
45. Lentine KL, Brennan DC, Schnitzler MA. Incidence and predictors of myocardial infarction after kidney transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16(2): 496-506. doi: 10.1681/ASN.2004070580
46. Kasiske BL, Maclean JR, Snyder JJ. Acute myocardial infarction and kidney transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17(3): 900-7. doi: 10.1681/ASN.2005090984
47. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney International Supplements* 2013; 3: 112–9. doi: 10.1038/kisup.2012.68
48. Milton CA, Russ GR, McDonald SP. Pre-emptive renal transplantation from living donors in Australia: effect on allograft and patient survival. *Nephrology (Carlton)* 2008; 13(6): 535-40. doi: 10.1111/j.1440-1797.2008.01011.x
49. Mange KC, Joffe MM, Feldman HI. Effect of the use or nonuse of long-term dialysis on the subsequent survival of renal transplants from living donors. *N Engl J Med* 2001; 344(10): 726-31. doi: 10.1056/NEJM200103083441004
50. Rigo DH, Ziraldo L, Di Monte L, Jimenez MP, Giotto AP, Gutierrez L, et al. Preemptive kidney transplantation: experience in two centers. *Transplant Proc* 2011; 43(9): 3355-8. doi:10.1016/j.transproceed.2011.09.083
51. Joo KW, Shin SJ, Lee SH, Ha JW, Kim S, Kim YS. Preemptive Transplantation and Long-Term Outcome in Living Donor Kidney Transplantation, Single-Center Experience. *Transplant Proc* 2007; 39(10): 3061-4. doi:10.1016/j.transproceed.2007.07.091

52. Asderakis A, Augustine T, Dyer P, Short C. Pre-emptive transplantation: the attractive alternative. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 1799–803.
53. Ayache RA, Bridoux F, Pessione F, Thierry A, Belmouaz M, Leroy F, et al. Preemptive Renal Transplantation in Adults. *Transplant Proc* 2005; 37(6): 2817–8. doi: 10.1016/J.Transproceed.2005.05.039
54. Unsal MG, Yilmaz M, Sezer T, Celtik A, Unalp OV, Uguz A, et al. Comparison of Preemptive Kidney Transplantation With Nonpreemptive Kidney Transplantation in a Single Center: A Follow-up Study. *Transplant Proc* 2015; 47(5): 1385-7. <http://dx.doi.org/10.1016/j.transproceed.2015.04.039>
55. Okumi M, Sato Y, Unagami K, Hirai T, Ishida H, Tanabe K, et al. Preemptive kidney transplantation: a propensity score matched cohort study. *Clin Exp Nephrol* 2017; 21(6): 1105–12. doi: 10.1007/s10157-016-1345-x.
56. Jung GO, Moon JI, Kim JM, Choi GS, Kwon CH, Cho JW, et al. Can preemptive kidney transplantation guarantee longer graft survival in living-donor kidney transplantation? Single-center study. *Transplant Proc* 2010; 42(3): 766–74. doi:10.1016/J.Transproceed.2010.02.050
57. Perez-Flores I, Sanchez-Fructuoso A, Calvo N, Marques M, Anaya S, Ridao N, et al. Preemptive Kidney Transplant From Deceased Donors: An Advantage in Relation to Reduced Waiting List. *Transplant Proc* 2007; 39(7): 2123–4. doi:10.1016/J.Transproceed.2007.06.034
58. Üstündağ H, Gül A, Zengin N, Aydın M. Böbrek nakli yapılan hastalarda yaşam kalitesi. *Fırat Sağlık Hizmetleri Dergisi* 2007; Cilt: 2(6): 117-26.
59. Mitsui Y, Araki M, Maruyama Y, Yoshinaga K, Sadahira T, Wada K, et al. Quality of life and mental satisfaction improve slowly in preemptive kidney transplantation compared with nonpreemptive kidney transplantation. *Transplant Proc* 2020; 52(3): 740-7. doi: 10.1016/j.transproceed.2020.01.042
60. Park S, Kim M, Kim JE, Kim K, Park M, Kim YC, Joo KW, et al. Characteristics of kidney transplantation recipients over time in South Korea. *Korean J Int Med* 2020 (Epub ahead of print). <https://doi.org/10.3904/kjim.2019.292>
61. Lim WH, Chapman JR, Coates PT, Lewis JR, Russ GR, Watson N, et al. HLA-DQ Mismatches and Rejection in Kidney Transplant Recipients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2016; 11(5): 875–83. doi: 10.2215/CJN.11641115

62. Wiebe C, Gibson IW, Blydt-Hansen TD, Karpinski M, Ho J, Storsley LJ, et al. Evolution and clinical pathologic correlations of de novo donor-specific HLA antibody post kidney transplant. *Am J Transplant* 2012; 12(5): 1157-67. doi: 10.1111/j.1600-6143.2012.04013.x
63. Starzl TE, Eliasziw M, Gjertson D, Terasaki PI, Fung JJ, Trucco M, et al. HLA and Cross Reactive Antigen Group Matching for Cadaver Kidney Allocation. *Transplantation* 1997; 64(7): 983–91. PMID: 9381546
64. Keven K, Sengul S, Celebi ZK, Tuzuner A, Yalcin F, Duman T, et al. Kidney transplantation in immunologically high-risk patients *Transplant Proc* 2013; 45(3): 919-22. doi: 10.1016/j.transproceed.2013.02.061
65. Niederhaus SV, Muth B, Lorentzen DF, Wai P, Pirsch JD, Samaniego-Picota M, et al. Luminex-based desensitization protocols: the University of Wisconsin initial experience. *Transplantation* 2011; 92(1): 12-7. doi: 10.1097/TP.0b013e31821c93bb
66. Dedinskáa I, Granák K, Vnucák M, Skálová P, Laca L, Krivus J, et al. Induction Therapy With ATG Compared With Anti-IL2 Basiliximab in Low Immunologic Risk Kidney Transplant Recipients. *Transplant Proc* 2019; 51(10): 3259-64. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2019.07.026>
67. Martinez-Mier G, Moreno-Ley PI, Budar-Fernández LF, Mendez-Lopez MT, Allende-Castellanos C, Jimenez-Lopez LA, et al. Low-dose Thymoglobulin vs Basiliximab Induction Therapy in Low-Risk Living Related Kidney Transplant Recipients: A Prospective Randomized Trial. *Transplant Proc* 2020; XX, 1e5 (In Press). <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2020.01.054>.
68. Qiu J, Li J, Chen G, Huang G, Fu Q, Wang C, Chen L. Induction therapy with thymoglobulin or interleukin-2 receptor antagonist for Chinese recipients of living donor renal transplantation: a retrospective study. *BMC Nephrology* 2019; 20: 101. <https://doi.org/10.1186/s12882-019-1293-2>.
69. Salis P, Caccamo C, Verzaro R, Gruttadauria S, Artero M. The role of basiliximab in the evolving renal transplantation immunosuppression protocol. *Biologics*. 2008; 2(2): 175–88. doi: 10.2147/btt.s1437.
70. Ferrer F, Machado S, Alves R, Macário F, Bastos C, Roseiro A, et al. Induction with basiliximab in renal transplantation. *Transplant Proc* 2010; 42: 467-70.

71. Morris JC, Waldmann TA. Advances in interleukin 2 receptor targeted treatment. *Ann Rheum Dis* 2000; 59(Suppl 1): 109–14. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
72. Matl I, Bachleda P, Michalsky R, Navratil P, Lao M, Treska V, et al. Basiliximab can be administered safely and effectively in a single dose on day 1 postrenal transplantation in patients receiving triple therapy with azathioprine. *Transplant Proc* 2001; 33(7): 3205-6. doi: 10.1016/s0041-1345(01)02364-8
73. Jorge S, Guerra J, Silva S, Santana A, Mil-Homens C, Prata MM. Induction immunosuppressive therapy in renal transplantation: does basiliximab make the difference? *Transplant Proc* 2008; 40: 693-6.
74. Wang K, Xu X, Fan M. Induction therapy of basiliximab versus antithymocyte globulin in renal allograft: a systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Nephrol* 2018; 22: 684–93. <https://doi.org/10.1007/s10157-017-1480-z>.
75. Becker DE. Basic and Clinical Pharmacology of Glucocorticosteroids. *Anesth Prog* 2013; 60(1): 25–32. doi: 10.2344/0003-3006-60.1.25
76. Turgay M. Kortikosteroidler. Ankara Ü Online; 496-8. <http://ichastaliklariromatoloji.medicine.ankara.edu.tr/wp-content/uploads/sites/680/2014/02/Kortikosteroidler.pdf> Son Erişim Tarihi: 31.03.2020
77. Koçak H, Dinçkan A, Demirbaş A. Böbrek Nakli Hastalarında Steroid Toksisitesi ve Mikofenolat Mofetil Kullanımı. *Official Journal Of The Turkish Society Of Nephrology/Türk Nefroloji Diyaliz Ve Transplantasyon Dergisi* 2008; 17 (Supplement 1) 25-28. <https://www.turkjnephrol.org/Content/files/sayilar/354/25-28.pdf>
78. Transplantasyon Nefrolojisi. Posttransplant Erken Dönemde İmmüsupresif İlaç Yönetimi. Ed Türkmen A. Türk Nefroloji Derneği, 2016. ISBN: 978 - 605- 84301 – 7 – 4.
79. Pascual J, Berger SP, Chadban SJ, Citterio F, Kamar N, Hesselink DA, Legendre C, et al. Evidence-based practice: Guidance for using everolimus in combination with low-exposure calcineurin inhibitors as initial immunosuppression in kidney transplant patients. *Transplant Rev (Orlando)* 2019; 33(4): 191–9. doi: 10.1016/j.trre.2019.07.001

80. Lim MA, Kohli J, Bloom RD. Immunosuppression for kidney transplantation: Where are we now and where are we going? *Transplant Rev (Orlando)* 2017; 31(1): 10–17. Doi: 10.1016/j.trre.2016.10.006
81. Sforza D, Iaria G, Petegna L, Parente A, Anselmo A, Sergi F, et al. Switch From Twice-daily Tacrolimus to Once-daily, Prolonged-release Tacrolimus in Kidney Transplantation: Long-term Outcome. *Transplant Proc* 2019; 51(1): 140-42. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2018.04.079>.
82. Zeier M, van der Giet M. Calcineurin inhibitor sparing regimens using m-target of rapamycin inhibitors: an opportunity to improve cardiovascular risk following kidney transplantation? *Transpl Int* 2011; 24: 30-42.
83. Perry I, Neuberger J. Immunosuppression: towards a logical approach in liver transplantation. *Clin Exp Immunol* 2005; 139: 2-10.
84. Taylor AL, Watson CJ, Bradley JA. Immunosuppressive agents in solid organ transplantation: mechanisms of action and therapeutic efficacy. *Crit Rev Oncol Hematol* 2005; 56: 23-46.
85. Johnson C, Ahsan N, Gonwa T, Halloran P, Stegall M, Hardy M, et al. Randomized trial of tacrolimus (Prograf) in combination with azathioprine or mycophenolate mofetil versus cyclosporine (Neoral) with mycophenolatemofetil after cadaveric kidney transplantation. *Transplantation* 2000; 69(5): 834-41. Doi: 10.1097/00007890-200003150-00028
86. Ekberg H, Tedesco-Silva H, Demirbas A, Vitko S, Nashan B, Gürkan A, et al. Reduced exposure to calcineurin inhibitors in renal transplantation. *N Engl J Med* 2007; 357(25): 2562–75. Doi: 10.1056/NEJMoa067411
87. Azarfar A, Ravandshad Y, Mehrad-Majd H, Esmaeeli M, Aval SB, et al. Comparison of Tacrolimus and Cyclosporine for Immunosuppression after Renal Transplantation: An Updated Systematic Review and Meta- Analysis. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2018; 29(6): 1376-85. doi: 10.4103/1319-2442.248292.
88. Maripuri S, Kasiske BL. The role of mycophenolate mofetil in kidney transplantation revisited. *Transplant Rev (Orlando)* 2014; 28(1): 26-31. doi: 10.1016/j.trre.2013.10.005
89. Remuzzi G, Lesti M, Gotti E, Ganeva M, Dimitrov BD, Ene-Iordache B, Gherardi G, et al. Mycophenolate mofetil versus azathioprine for prevention of acute rejection in renal transplantation (MYSS): a randomised trial. *Lancet* 2004; 364(9433): 503-12.

90. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Transplant Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *Am J Transplant* 2009; 9(3): S1-155. doi: 10.1111/j.1600-6143.2009.02834.x
91. European Mycophenolate Mofetil Cooperative Study Group. Placebo-controlled study of mycophenolate mofetil combined with cyclosporin and corticosteroids for prevention of acute rejection. *Lancet* 1995; 345: 1321-5.
92. Knight SR, Russell NK, Barcena L, Morris PJ. Mycophenolate mofetil decreases acute rejection and may improve graft survival in renal transplant recipients when compared with azathioprine: a systematic review. *Transplantation* 2009; 87: 785-94. doi: 10.1097/TP.0b013e3181952623
93. Staatz CE, Tett SE. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of mycophenolate in solid organ transplant recipients. *Clin Pharmacokinet* 2007; 46(1): 13-58. Doi: 10.2165/00003088-200746010-00002
94. Larpparisuth N, Pinpaiboon S, Ratchawang N, Promrajc R, Skulratanasak P, Vongwiwatana A, et al. A Study of the Pharmacokinetic Comparison between the Generic and Original Form of Mycophenolate Mofetil Among Thai Renal Transplant Patients. *Transplantation Proceedings* 2019; 51: 2629-32. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2019.03.063>
95. Lieberthal W, Levine JS. The role of the mammalian target of rapamycin (mTOR) in renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20(12): 2493-502. doi: 10.1681/ASN.2008111186
96. Fingar DC, Blenis J. Target of rapamycin (TOR): An integrator of nutrient and growth factor signals and coordinator of cell growth and cell cycle progression. *Oncogene* 2004; 23(18): 3151–71. doi: 10.1038/sj.onc.1207542
97. Chen J, Zheng XF, Brown EJ, Schreiber SL. Identification of an 11-kDa FKBP12-rapamycin-binding domain within the 289-kDa FKBP12-rapamycin-associated protein and characterization of a critical serine residue. *Proc Natl Acad Sci* 1995; 92(11): 4947-51. doi: 10.1073/pnas.92.11.4947
98. Kim DH, Sarbassov DD, Ali SM, King JE, Latek RR, Erdjument-Bromage H, et al. mTOR interacts with raptor to form a nutrient-sensitive complex that signals to the cell growth machinery. *Cell* 2002; 110(2): 163–75. doi: 10.1016/s0092-8674(02)00808-5
99. Sarbassov DD, Ali SM, Kim DH, Guertin DA, Latek RR, Erdjument-Bromage H, et al. Rictor, a novel binding partner of mTOR, defines a

- rapamycin-insensitive and raptor-independent pathway that regulates the cytoskeleton. *Curr Biol* 2004; 14(14): 1296–302. doi: 10.1016/j.cub.2004.06.054
100. Wullschleger S, Loewith R, Hall MN. TOR signaling in growth and metabolism. *Cell* 2006; 124(3): 471-84. doi: 10.1016/j.cell.2006.01.016
 101. Kirchner GI, Meier-Wiedenbach I, Manns MP. Clinical pharmacokinetics of everolimus. *Clin Pharmacokinet* 2004; 43: 83-95.
 102. Ferrín G, Guerrero M, Amado V, Rodríguez-Perálvarez M, De la Mata M. Activation of mTOR Signaling Pathway in Hepatocellular Carcinoma. *Activation of mTOR Signaling Pathway in Hepatocellular Carcinoma. Int J Mol Sci* 2020; 21(4): 1266. doi: 10.3390/ijms21041266
 103. Mühlbacher F, Neumayer HH, et al. The efficacy and safety of cyclosporine reduction in de novo renal allograft patients receiving sirolimus and corticosteroids: result from an open-label comparative study. *Transplant Int* 2014; 27(2): 176-86. doi: 10.1111/tri.12228
 104. Groth CG, Backman L, Morales JM, Calne R, Kreis H, Lang P, Touraine JL, et al. Sirolimus (rapamycin)-based therapy in human renal transplantation: similar efficacy and different toxicity compared with cyclosporine. *Transplantation* 1999; 67(7): 1036-42. doi: 10.1097/00007890-199904150-00017
 105. Kreis H, Cisterne JM, Land W, Wrammer L, Squifflet JP, Abramowicz D, et al. Sirolimus in association with mycophenolate mofetil induction for the prevention of acute graft rejection in renal allograft recipients. *Transplantation* 2000; 69(7): 1252-60. doi: 10.1097/00007890-200004150-00009
 106. Dean PG, Lund WJ, Larson TS, Prieto M, Nyberg SL, Ishitani MB, et al. Wound-healing complications after kidney transplantation: a prospective, randomized comparison of sirolimus and tacrolimus. *Transplantation* 2004; 77(10): 1555-61. Doi: 10.1097/01.tp.0000123082.31092.53
 107. Langer RM, Kahan BD. Incidence, therapy, and consequences of lymphocele after sirolimus-cyclosporine-prednisone immunosuppression in renal transplant recipients. *Transplantation* 2002; 74(6): 804-8. doi: 10.1097/00007890-200209270-00012
 108. Holdaas H, de Simone P, Zuckermann A. Everolimus and malignancy after solid organ transplantation: a clinical update. *J Transplant* 2016; 2016: 4369574. <https://doi.org/10.1155/2016/4369574>.

109. Kasiske BL, Guijarro C, Massy ZA, Wiederkehr MP, Ma JZ. Cardiovascular Disease After Renal Transplantation. *Am Soc Nephrol* 1996; 7: 158-65.
110. Prokai A, Fekete A, Pasti K, Rusai K, Banki NF, Reusz G, Szabo AJ. The importance of different immunosuppressive regimens in the development of posttransplant diabetes mellitus. *Pediatr Diabetes* 2012; 13(1): 81–91. doi: 10.1111/j.1399-5448.2011.00782.x
111. Hathout EH, Chinnock RE, Johnston JK, Fitts JA, Razzouk AJ, Mace JW, Bailey LL. Pediatric post-transplant diabetes: data from a large cohort of pediatric heart-transplant recipients. *Am J Transplant* 2003; 3(8): 994-8. doi: 10.1034/j.1600-6143.2003.00186.x 666
112. Araki M, Flechner SM, Ismail HR, Flechner LM, Zhou L, Derweesh IH, et al. Posttransplant diabetes mellitus in kidney transplant recipients receiving calcineurin or mTOR inhibitor drugs. *Transplantation* 2006; 81(3): 335-41. doi: 10.1097/01.tp.0000195770.31960.18
113. Hjelmestaeth J, Hagen M, Hartmann A, Midtvedt K, Egeland T, Jenssen T. The impact of impaired insulin release and insulin resistance on glucose intolerance after renal transplantation. *Clin Transplant* 2002; 16(6): 389-96. doi: 10.1034/j.1399-0012.2002.02059.x 777
114. Hjelmestaeth J, Hartmann A, Kofstad J, Stenstrøm J, Leivestad T, Egeland T, et al. Glucose intolerance after renal transplantation depends upon prednisolone dose and recipient age. *Transplantation* 1997; 64(7): 979-83. doi: 10.1097/00007890-199710150-00008
115. Oetjen E, Baun D, Beimesche S, Krause D, Cierny I, Blume R, et al. Inhibition of human insulin gene transcription by the immunosuppressive drugs cyclosporine A and tacrolimus in primary, mature islets of transgenic mice. *Mol Pharmacol* 2003; 63(6): 1289–95. Doi: 10.1124/mol.63.6.1289
116. Radu RG, Fujimoto S, Mukai E, Takehiro M, Shimono D, Nabe K, et al. Tacrolimus suppresses glucose-induced insulin release from pancreatic islets by reducing glucokinase activity. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2005; 288(2): 365–71. doi: 10.1152/ajpendo.00390.2004
117. Boots JM, van Duijnhoven EM, Christiaans MH, Wolffenbuttel BH, van Hooff JP. Glucose metabolism in renal transplant recipients on tacrolimus: the effect of steroid withdrawal and tacrolimus trough level reduction. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 221–7.

118. Mann JFE, Ørsted DD, Brown-Frandsen K, Marso SP, Poulter NR, Rasmussen S, et al. Liraglutide and renal outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017; 377: 839-48.
119. Liou JH, Liu YM, Chen CH. Management of Diabetes Mellitus With Glucagonlike Peptide-1 Agonist Liraglutide in Renal Transplant Recipients: A Retrospective Study. *Transp Proc* 2018; 50(8): 2502-5. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2018.03.087>
120. Halden TAS, Kvitne KE, Midtvedt K, Rajakumar L, Robertsen I, Brox J, et al. Efficacy and safety of empagliflozin in renal transplant recipients with posttransplant diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2019; 42: 1067-74.
121. Attallah N., Yassine L. Use of Empagliflozin in Recipients of Kidney Transplant: A Report of 8 Cases. *Transplantation Proceedings* 2019; 51: 3275-80. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2019.05.023>
122. Engels EA, Pfeiffer RM, Fraumeni JF Jr, Kasiske BL, Israni AK, Snyder JJ, et al. Spectrum of cancer risk among US solid organ transplant recipients. *JAMA* 2011; 306(17): 1891–901. doi: 10.1001/jama.2011.1592
123. Hojo M, Morimoto T, Maluccio M, Asano T, Morimoto K, Lagman M, et al. Cyclosporine induces cancer progression by a cell-autonomous mechanism. *Nature* 1999; 397(6719): 530–4. doi: 10.1038/17401
124. Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, Hutson TE, Porta C, Bracarda S, et al. Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial. *The Lancet* 2008; 372(9637): 449–56. doi: 10.1016/S0140-6736(08)61039-9
125. Mourah S, Porcher R, Battistella M, Kerob D, Guillot B, Jouary T, et al. Paradoxical simultaneous regression and progression of lesions in a phase II study of everolimus in classic Kaposi sarcoma. *Br J Dermatol* 2016; 173(5): 1284–7. doi: 10.1111/bjd.13897
126. Gunther A, Baumann P, Burger R, Kellner C, Klapper W, Schmidmaier R, et al. Activity of everolimus (RAD001) in relapse and/or refractory multiple myeloma: a phase I study. *Haematologica* 2015; 100(4): 541–7. doi: 10.3324/haematol.2014.116269
127. Yao JC, Shah MH, Ito T, Bohas CL, Wolin EM, Van Cutsem E, et al. Everolimus for advanced pancreatic neuroendocrine tumors. *The New England Journal of Medicine* 2011; 364(6): 514–23. doi: 10.1056/NEJMoa1009290

128. Franz DN, Belousova E, Sparagana S, Bebin EM, Frost M, Kuperman R, et al. Efficacy and safety of everolimus for subependymal giant cell astrocytomas associated with tuberous sclerosis complex (EXIST-1): a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2013; 381(9861): 125–32. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61134-9
129. Andre F, O'Regan R, Ozguroglu M, Toi M, Xu B, Jerusalem G, et al. Everolimus for women with trastuzumab-resistant, HER2-positive, advanced breast cancer (BOLERO-3): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014; 15(6): 580–91. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70138-X
130. Xu J, Murphy SL, Kochanek KD, Arias E. Mortality in the United States, 2018. NCHS Data Brief 2020; No.355. <https://www.cdc.gov/nchs/products/databriefs/db355.htm> (Son Erişim Tarihi 27.03.2020)
131. WHO, Global Health Observatory (GHO) data, Mortality and global health estimates. https://www.who.int/gho/mortality_burden_disease/en/ (Son Erişim Tarihi 27.03.2020)
132. Luyckx VA, Cherney DZI, Bello AK. Preventing CKD in Developed Countries. *Kidney Int Rep* 2019; 5(3): 263-77. doi: 10.1016/j.ekir.2019.12.003. eCollection 2020 Mar
133. Neild GH. Life expectancy with chronic kidney disease: an educational review. *Pediatr Nephrol* 2017; 32: 243–8. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
134. Delville M, Sabbah L, Girard D, Elle C, Manceau S, Piketty M, et al. Prevalence and Predictors Of Early Cardiovascular Events After Kidney Transplantation: Evaluation Of Pre-Transplant Cardiovascular Work-Up. *PLoS ONE* 2015; 10(6): e0131237. doi: 10.1371/journal.pone.0131237
135. Anastasopoulos NA, Dounousi E, Papachristou E, Pappas C, Leontaridou E, Savvidaki E, et al. Cardiovascular disease: Risk factors and applicability of a risk model in A Greek cohort of renal transplant recipients. *World J Transplant* 2017; 7(1): 49-56. doi: 10.5500/Wjt.V7.İ1.49
136. Doğan U, Yaprak M, Doğan EA, Onac M, Yılmaz VT, Aydın B. Cardiovascular and neurologic complications in kidney transplant recipients: A focused Appraisal of Symptoms. *Transplantation Proceedings* 2019; 51: 1101-7.

137. Stoumpos S, Jardine AG, Mark PB. Cardiovascular morbidity and mortality after kidney transplantation. *Transpl Int* 2015; 28(1): 10-21. doi: 10.1111/tri.12413. Epub 2014 Aug 20.
138. An JN, Ahn SV, Lee JP, Bae E, Kang E, Kim HL, et al. Pre-transplant cardiovascular risk factors affect kidney allograft survival: a multi- center study in Korea. *PLoS ONE* 2016; 11(8): e0160607. doi:10.1371/journal.pone.0160607.
139. Hoftman N, Prunean A, Dhillon A, Danovitch GM, Lee MS, Gritsch HA. Revised cardiac risk index (RCRI) is useful tool for evaluation of perioperative cardiac morbidity in kidney transplant recipients. *Transplant J* 2013; 96(7): 639-43.
140. Israni AK, Snyder JJ, Skeans MA, Peng Y, Macleand JR, Weinhandl ED, Kasiske BL. Predicting Coronary Heart Disease after Kidney Transplantation: Patient Outcomes in Renal Transplantation (PORT) Study. *American Journal of Transplantation* 2010; 10: 338-53. doi: 10.1111/j.1600-6143.2009.02949.x
141. Ribic CM, Holland D, Howell J, Jevnikar A, Kim SJ, Knoll G, et al. Study of Cardiovascular Outcomes in Renal Transplantation: A Prospective, Multicenter Study to Determine the Incidence of Cardiovascular Events in Renal Transplant Recipients in Ontario, Canada. *Can J Kidney Health Dis* 2017; 4: 1-9. <https://doi.org/10.1177/2054358117713729>
142. Gu H, Akhtar M, Shah A, Mallick A, Ostermann M, Chambers J. Echocardiography Predicts Major Adverse Cardiovascular Events After Renal Transplantation. *Nephron Clin Pract* 2014; 126:75-80. doi: 10.1159/000358885
143. Silver SA, Huang M, Nash MM, Prasad GV. Framingham risk score and novel cardiovascular risk factors underpredict major adverse cardiac events in kidney transplant recipients. *Transplantation* 2011; 92(2): 183-9. doi: 10.1097/TP.0b013e31821f303f.
144. Herzog AL, Kalogirou C, Wanner C, Lopau K. Comparison of different algorithms for the assessment of cardiovascular risk after kidney transplantation by the time of entering waiting list. *Clinical Kidney Journal* 2019; 13(2): 150-8. <https://doi.org/10.1093/ckj/sfz041>
145. Benguzzi M, Mansell H, Hassan A, Elmoselhi H, Mainra R, Shoker A. Contribution of impaired renal function to cardiovascular risk prediction models in renal transplant recipients. *Clin Transplant* 2014; 28(12): 1383-92. doi:10.1111/ctr.12466.

146. Lentine KL, Costa SP, Weir MR, Robb JF, Fleisher LA, Kasiske BL, et al. Cardiac disease evaluation and management among kidney and liver transplantation candidates: a scientific statement from the American Heart Association and the American College of Cardiology Foundation: endorsed by the American Society of Transplant Surgeons, American Society of Transplantation, and National Kidney Foundation. *Circulation* 2012; 126(5): 617-63. PMID: 22753303.
147. K/DOQI Workgroup. K/DOQI clinical practice guidelines for cardiovascular disease in dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2005; 45(3): 1-153. PMID: 15806502
148. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF 3rd, Feldman HI, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2009; 150(9): 604-12. doi: 10.7326/0003-4819-150-9-200905050-00006
149. Levey AS, Stevens LA. Estimating GFR using the CKD Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) creatinine equation: more accurate GFR estimates, lower CKD prevalence estimates, and better risk predictions. *Am J Kidney Dis* 2010; 55(4): 622-27. doi: 10.1053/j.ajkd.2010.02.337
150. Stenvinkel P, Heimbürger O, Paultre F, Diczfalussy U, Wang T, Berglund L, Jogestrand T. Strong association between malnutrition, inflammation, and atherosclerosis in chronic renal failure. *Kidney International* 1999; 55: 1899-911.
151. Massy ZA, Ivanovski O, Nguyen-Khoa T, Angulo J, Szumilak D, Mothu N, et al. Uremia Accelerates both Atherosclerosis and Arterial Calcification in Apolipoprotein E Knockout Mice. *J Am Soc Nephrol* 2005, 16(1) 109-116. doi: <https://doi.org/10.1681/ASN.2004060495>
152. London GM, Drueke TB. Atherosclerosis and arteriosclerosis in chronic renal failure. *Kidney Int* 1997; 51(6): 1678-95. doi:10.1038/ki.1997.233
153. Raggi P, Boulay A, Chasan-Taber S, Amin N, Dillon M, Burke SK, Chertow GM. Cardiac calcification in adult hemodialysis patients. A link between end-stage renal disease and cardiovascular disease? *J Am Col Cardiol* 2002; 39(4): 695-701. doi: 10.1016/s0735-1097(01)01781-8
154. Wei Ling Lau WL, Pai A, Moe SM, Giachelli CM. Direct Effects of Phosphate on Vascular Cell Function. *Advances in Chronic Kidney Disease* 2011; 18(2): 105-12.

155. Meier-Kriesche HU, Schold JD, Srinivas TR, Reed A, Kaplan B. Kidney transplantation halts cardiovascular disease progression in patients with end-stage renal disease. *Am J Transplant* 2004; 4: 1662-8.
156. Foronczewicz B, Mucha K, Florczak M, Szymańska A, Cizek M, Durlík M, et al. Long-term outcome of renal transplantation: a 10-year follow-up of 765 recipients. *Pol Arch Intern Med* 2019; 129(7-8): 476-83. doi: 10.20452/pamw.14914. Epub 2019 Jul 30.
157. Gozdowska J, Jędrych E, Chabior A, Kieszek R, Kwiatkowski A, Chmura A, Durlík M. Cardiovascular Risk Evaluated With the Use of Heartscore in Kidney Transplant Recipients-Three Years of Follow-up. *Transplant Proc* 2016; 48(5): 1570-5. doi: 10.1016/j.transproceed.2016.01.073
158. Schaenman J, Liao D, Phonpkok K, Bunnapradist S, Karlamangla A. Predictors of early and late mortality in older kidney transplant recipients. *Transplantation Proceedings* 2019; 51: 684-91.
159. Seoane-Pillado MT, Pita-Fernández S, Valdés-Cañedo F, Seijo-Bestilleiro R, Pérttega-Díaz S, Fernández-Rivera C, et al. Incidence of cardiovascular events and associated risk factors in kidney transplant patient : a competing risks survival analysis. *BMC Cardiovasc Disord* 2017; 17(1): 72. doi: 10.1186/s12872-017-0505-6
160. Valdés-Cañedo F, Pita-Fernández S, Seijo-Bestilleiro R, Pérttega-Díaz S, Alonso-Hernández A, Cillero-Rego S, et al. Incidence of cardiovascular events in renal transplant recipients and clinical relevance of modifiable variables. *Transplant Proc* 2007; 39(7): 2239-41. doi: 10.1016/j.transproceed.2007.06.010
161. Aalten J, Hoogeveen EK, Roodnat JJ, Weimar W, Borm GF, Fijter JW, Hoitsma A. Associations between pre- kidney- transplant risk factors and post- transplant cardiovascular events and death. *Transpl Int* 2008; 21(10): 985-91. doi: 10.1111/j.1432-2277.2008.00717.x. Epub 2008 Jun 28.
162. International Figures On Organ, Tissue & Hematopoietic Stem Cell Donation & Transplantation Activities. Documents Produced By The Council Of Europe European Committee (Partial Agreement) On Organ Transplantation (CD-P-TO). Year 2017. Editor: Beatriz Domínguez-Gil & Rafael Matesanz. <http://www.tonv.org.tr/wp-content/uploads/2019/05/organ-nakli-istatistikler-2018.pdf> son erişim tarihi: 13.04.2020
163. Passomonti SM, Cannavò A, Espadas de Arias A, Innocente A, Ramondetta M, Regalia A, et al. Pretransplant Single Antigen Bead-Detected HLA

- Antibodies in Kidney Transplant Long-term Outcome: A Single-Center Cohort Experience. *Transplant Proc* 2019; 51(3): 707-14. doi: 10.1016/j.transproceed.2019.01.063. Epub 2019 Jan 26
164. Paoletti E, Citterio F, Corsini A, Potena L, Rigotti P, Sandrini S, Bussalino E, Stallone G; ENTROPIA Project Everolimus in kidney transplant at high cardiovascular risk: a narrative review. *J of Nephrology* 2020; 33(1): 69-82. doi: 10.1007/s40620-019-00609-y2019
 165. Foley RN. Clinical epidemiology of cardiac disease in dialysis patients: left ventricular hypertrophy, ischemic heart disease and cardiac failure. *Seminars in Dialysis* 2003; 16: 111- 117. PMID:12641874
 166. Parfrey PS, Foley RN, Harnett JD, Kent GM, Murray DC, Barre PE. The outcome and risk factors for left ventricular disorders in chronic uremia. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11(7): 1277-85. PMID: 8672023
 167. Foley RN, Parfrey PS, Kent GM, Harnett JD, Murray DC, Barre PE. The long term evolution of cardiomyopathy in dialysis patients. *Kidney Int* 1998; 54(5): 1720-5. Doi: 10.1046/j.1523-1755.1998.00154.x
 168. Robinson BM, Joffe MM, Berns JS, Pisoni RL, Port FK, Feldman HI. Anemia and mortality in hemodialysis patients: Accounting for morbidity and treatment variables updated over time. *Kidney Int* 2005; 68(5): 2323-30. doi: 10.1111/j.1523-1755.2005.00693.x
 169. Martinez-Vea A, Bardaji A, Garcia C, et al. Long term myocardial effects of correction of anemia with recombinant human erythropoietin in aged dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1992; 14: 353-7.
 170. Fellner S, Lang R, Neumann A, Korcarz C, Borow KM. Cardiovascular consequences of the correction of anemia of renal failure with erythropoietin. *Kidney Int* 1993; 44(6): 1309-15. doi: 10.1038/ki.1993.383
 171. Rigatto C, Parfrey P, Foley R, Negrijn C, Tribula C, Jeffery J. Congestive heart failure in renal transplant recipients: Risk factors, outcomes, and relationship with ischemic heart disease. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13(4): 1084-90. PMID: 11912270
 172. Rigatto C, Foley R, Jeffery J, Negrijn C, Tribula C, Parfrey P. Electrocardiographic left ventricular hypertrophy in renal transplant recipients: Prognostic value and impact of blood pressure and anemia. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14(2): 462-8. doi: 10.1097/01.asn.0000043141.67989.39
 173. Parfrey PS, Foley RN, Wittreich BH, Sullivan DJ, Zagari MJ, Frei D. Double-blind comparison of full and partial anemia correction in incident

- hemodialysis patients without symptomatic heart disease. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16(7): 2180-9. doi: 10.1681/ASN.2004121039
174. Levin A, Djurdjev O, Thompson C, Barrett B, Ethier J, Carlisle E, et al. Canadian randomized trial of hemoglobin maintenance to prevent or delay left ventricular mass growth in patients with CKD. *Am J Kidney Dis* 2005; 46(5): 799-811. doi: 10.1053/j.ajkd.2005.08.007
 175. Gouva C, Nikolopoulos P, Ioannidis JP, Siamopoulos KC. Treating anemia early in renal failure patients slows the decline of renal function: A randomized controlled trial. *Kidney Int* 2004; 66(2): 753-60. doi: 10.1111/j.1523-1755.2004.00797.x
 176. Besarab A, Bolton WK, Browne JK, Egrie JC, Nissenson AR, Okamoto DM, et al. The effects of normal as compared with low hematocrit values in patients with cardiac disease who are receiving hemodialysis and epoetin. *N Engl J Med* 1998; 339(9): 584-90. doi: 10.1056/NEJM199808273390903
 177. Reuter S, Reiermans S, Malyar V, Schütte-Nütgen K, Schmidt R, Pavenstädt H, et al. A comparison of different algorithms for the assessment of cardiovascular risk in patients at waiting list for kidney transplantation. *PLoS ONE* 2016; 11(10):e0161927. doi:10.1371/journal.pone.0161927
 178. Zoccali C. Traditional and emerging cardiovascular and renal risk factors: an epidemiologic perspective. *Kidney Int* 2006; 70(1): 26-33. doi: 10.1038/sj.ki.5000417
 179. Stuveling EM, Hillege HL, Bakker SJ, Gans RO, De Jong PE, De Zeeuw D. C-reactive protein is associated with renal function abnormalities in a non-diabetic population. *Kidney Int.* 2003; 63(2): 654-61.
 180. Abedini S, Holme I, März W, Weihrauch G, Fellström B, Jardine A, Cole E, et al; ALERT study group. Inflammation in renal transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4(7): 1246-54. doi: 10.2215/CJN.00930209. Epub 2009 Jun 18.
 181. Bakri RS, Afzali B, Covic A, Sriskantharan R, Bharmar-Ariza P, Park WH, et al. Cardiovascular disease in renal allograft recipients is associated with elevated sialic acid or markers of inflammation. *Clin Transplant* 2004; 18: 201-4.
 182. Varagunam M, Finney H, Trevitt R, Sharples E, McCloskey DJ, Sinnott PJ, et al. Pretransplantation levels of C-reactive protein predict all-cause and cardiovascular mortality, but not graft outcome, in kidney transplant recipients. *Am J Kidney Dis* 2004; 43(3): 502-7.

183. Paek JH, Kang SS, Park WY, Jin K, Park SB, Han S, et al. Incidence of Post-transplantation Diabetes Mellitus Within 1 Year After Kidney Transplantation and Related Factors in Korean Cohort Study. *Transplant Proc* 2019; 51(8): 2714-7. doi: 10.1016/j.transproceed.2019.02.054. Epub 2019 Aug 30
184. Shivaswamy V, Boerner B, Larsen J. Post-Transplant Diabetes Mellitus: Causes, Treatment, and Impact on Outcomes. *Endocrine Reviews* 2016; 37(1): 37–61. <https://doi.org/10.1210/er.2015-1084>
185. Sulanc E, Lane JT, Puumala SE, Groggel GC, Wrenshall LE, Stevens RB. New-onset diabetes after kidney transplantation: an application of 2003 international guidelines. *Transplantation* 2005; 80: 945–52.
186. Caillard S, Eprinchard L, Perrin P, Braun L, Heibel F, Moreau F, et al. Incidence and risk factors of glucose metabolism disorders in kidney transplant recipients: role of systematic screening by oral glucose tolerance test. *Transplantation* 2011; 91(7): 757–64. doi: 10.1097/TP.0b013e31820f0877
187. Gourishankar S, Jhangri GS, Tonelli M, Wales LH, Cockfield SM. Development of diabetes mellitus following kidney transplantation: a Canadian experience. *Am J Transplant* 2004; 4: 1876-82.
188. Vincenti F, Friman S, Scheuermann E, Rostaing L, Jenssan T, Campistol JM, et al. Results of an international, randomized trial comparing glucose metabolism disorders and outcome with cyclosporine versus tacrolimus. *Am J Transplant* 2007; 7(6): 1506-14. doi: 10.1111/j.1600-6143.2007.01749.x
189. Kamar N, Mariat C, Delahousse M, Dantal J, Al Najjar A, Cassuto E, et al. Diabetes mellitus after kidney transplantation: a French multicentre observational study. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22(7): 1986-93. doi: 10.1093/ndt/gfm011
190. Vest LS, Koraishy FM, Zhang Z, Lam NN, Schnitzler MA, Dharnidharka VR, et al. Metformin Use in the First Year after Kidney Transplant, Correlates and Associated Outcomes in Diabetic Transplant Recipients: A Retrospective Analysis of Integrated Registry and Pharmacy Claims Data. *Clin Transplant* 2018; 32(8): e13302. doi:10.1111/ctr.13302.
191. Kurian B, Joshi R, Helmuth A. Effectiveness and long-term safety of thiazolidinediones and metformin in renal transplant recipients. *Endocr Pract* 2008; 14(8): 979-84. doi: 10.4158/EP.14.8.979

192. KDIGO 2017 Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease–Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). 2017; Volume 7, Issue 1.
193. Vangala C, Pan J, Cotton RT, Ramanathan V. Mineral and bone disorders after kidney transplantation. *Front Med* 2018; 5: 211. Doi: 10.3389/fmed.2018.00211.
194. Hwang IC, Kim AJ, Ro H, Jung JY, Chang JH, Lee HH, et al. Changes in Bone Mineral Density After Kidney Transplantation. *Transplant Proc* 2018; 50(8): 2506-8. doi: 10.1016/j.transproceed.2018.04.019
195. Anastasilakis AD, Tsourdi E, Makras P, Polyzos SA, Meier C, McCloskey EV, et al. Bone disease following solid organ transplantation: a narrative review and recommendations for management from the european calcified tissue society. *Bone* 2019; 127: 401- 18. doi: 10.1016/j.bone.2019.07.006
196. Alavi NM, Aliakbarzadeh Z, Sharifi K. Depression, Anxiety, Activities of Daily Living and Quality of Lifescores in Patients Undergoing Renal Replacement Therapies. *Transplantation Proceedins* 2009; 41: 3693-6. doi: 10.1016/j.transproceed.2009.06.217
197. Mehr ZP, Hami M, Eshgh ZM. Anxiety and Depression: A Comparison Between Living and Cadaveric Renal Transpplant Recipients. *Int J Org Transplant Med* 2011; 2(4): 178-83. PMID: 25013612
198. Arapaslan B, Soykan A, Soykan C, Kumbasar H. Cross- Sectional Assessment of Psychiatric Disorders in Renal Transplantation Patients in Turkey: A Preliminary Study. *Transplant Proc* 2004; 36(5): 1419-21. doi: 10.1016/j.transproceed.2004.04.087

10. EKLER

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

T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
2019

KARAR

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı Morfoloji Binası A Blok 1. Kat No: A1-05 Kampüs /ANTALYA
	TELEFON	0 (242) 249 69 54
	FAKS	0 (242) 249 69 03
	E-POSTA	etik@akdeniz.edu.tr
	ETİK KURUL KODU	2012-KAEK-20
PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI		Prof.Dr.Ramazan ÇETİNKAYA
ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI		Preemptif Renal Transplant Hastalarında Kardiyovasküler Olay Gelişme Sıklığı ve İlişkili Faktörlerin Saptanması
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 904	Tarih: 02.10.2019
	Yukarıda bilgileri verilen çalışmanın yapılmasında bilimsel ve etik açısından sakınca olmağına oy birliği ile karar verilmiştir.	

Prof.Dr. Ayda TAŞATARGİL
Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanı

Dr.Öğr.Üyesi M. Levent ÖZGÖNÜL
Başkan Yardımcısı

Prof.Dr.Murat CANPOLAT
Üye

Prof.Dr.Dilara İNAN
Üye

Prof.Dr.Veli YAZISIZ
Üye (İzinli)

Prof.Dr.Engel KARSLI
Üye

Prof.Dr.Oğuz DURSUN
Üye (İzinli)

Doç.Dr.Gülşüm Öze BAYSAL
Üye

Doç.Dr.Dijle KİPMEN KORGUN
Üye

Doç.Dr.Banu NUR
Üye

Dr.Öğr.Üyesi Mehmet TÜRKAY
Üye

Dr.Ünal HÜLÜR
Üye (İzinli)

Turgut ALKUN
Üye

Av.Mustafa AÇIKEL
Üye (İzinli)