



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA BİLKENT ŞEHİR HASTANESİ**

İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

**RENAL TRANSPLANTLI HASTALARDA TRİGLİSERİD
GLUKOZ İNDEKSİNİN RENAL PROGNOZA ETKİSİ
VE DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Merve ARIKAN YAMANER

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA 2023



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA BİLKENT ŞEHİR HASTANESİ**

İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

**RENAL TRANSPLANTLI HASTALARDA TRİGLİSERİD
GLUKOZ İNDEKSİNİN RENAL PROGNOZA ETKİSİ
VE DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Merve ARIKAN YAMANER

**Tez Danışmanı: Doç. Dr. Ezgi COŞKUN YENİGÜN
Eş Danışman: Dr. Öğt. Üyesi Oğuzhan ZENGİN**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA 2023

TEŞEKKÜR

Tez sürecimde her zaman yanımda olan bilgi birikimi ve klinik yaklaşımıyla her zaman örnek aldığım tez danışmanım sayın Doç. Dr. Ezgi Coşkun Yenigün'e,

Asistanlık eğitimimizde bilgi ve tecrübeleri ile bize ışık tutan sayın hocam Doç. Dr. İhsan Ateş'e,

Desteklerini her zaman yanımızda hissettiğimiz kliniğimizin eğitim sorumlusu Doç. Dr. Enes Seyda Şahiner'e,

Bize her zaman abilik yapan hiçbir konuda desteğini esirgemeyen aynı zamanda tez danışmanım olan Dr. Öğt. Üyesi Oğuzhan Zengin'e,

Dahiliye yan dal kliniklerinde birlikte çalıştığım hocalarım, yan dal asistanı uzman abi ve ablalarım, birlikte çalışmaktan keyif aldığım, desteklerini her zaman yanımda hissettiğim dahiliye kliniği değerli asistan arkadaşlarıma ve tez yazım sürecindeki destekleri için Uzm. Dr. Tolga Canlı'ya,

Bugünlere gelebilmemi sağlayan beni yetiştiren her zaman destekleyen canım anne babam ve kardeşlerime,

Uzakta olsa bile her anımda desteğini yanımda hissettiğim canım arkadaşım Işın Acun Kuyumcu'ya,

Hayatta ve tez sürecinde en büyük destekçim olan eşim Dr. Taner Yamaner'e,

Sonsuz minnet, sevgi ve saygılarımı sunar, teşekkür ederim.

Dr. Merve ARIKAN YAMANER

Ankara, 2023

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER	ii
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	iv
TABLOLAR LİSTESİ.....	v
ŞEKİLLER LİSTESİ	vi
ÖZET	vii
ABSTRACT.....	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. KRONİK BÖBREK HASTALIĞI	2
2.1.1. Tanım ve Evreleme.....	2
2.1.2. KBH Epidemiyolojisi	3
2.1.3. KBH Etyolojisi ve Risk Faktörleri	4
2.1.4. Semptom ve Bulgular	6
2.1.5. Tedavi	6
2.2. RENAL REPLASMAN TEDAVİLERİ	6
2.2.1. Hemodiyaliz.....	6
2.2.2. Periton Diyalizi.....	6
2.2.3. Böbrek Nakli.....	7
2.3. BÖBREK NAKLİ SONRASI SORUNLAR	10
2.3.1. Nakil Sonrası Rejeksiyon	10
2.3.2. Enfeksiyonlar ve Malignite.....	11
2.3.3. Kardiyovasküler Hastalıklar ve Hipertansiyon.....	13
2.3.4. Böbrek Nakli Sonrası Gelişen Diyabetes Mellitus (NODAT- New Onset Diabetes After Transplantation).....	14
2.4. TRİGLİSERİD GLUKOZ İNDEKSİ	15
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	17
3.1. ÇALIŞMA GRUBU VE VERİLER	17
3.2. İSTATİSTİKSEL YÖNTEMLER	18

4. BULGULAR	19
5. TARTIŞMA.....	40
5.1. ÇALIŞMANIN KISITLILIKLARI	47
6. SONUÇLAR.....	48
7. KAYNAKÇA	50
8. ÖZGEÇMİŞ.....	58
9. EKLER	59
EK-1: ETİK KURUL KARARI.....	59
EK-2: TEZ KONUSU ONAY FORMU	63



SİMGELER VE KISALTMALAR

KBH	: Kronik Böbrek Hastalığı
GFH	: Glomerüler Filtrasyon Hızı
SDBH	: Son Dönem Böbrek Hastalığı
RRT	: Renal Replasman Tedavisi
HD	: Hemodiyaliz
PD	: Periton Diyalizi
TyG indeksi	: Trigliserid Glukoz İndeksi
HT	: Hipertansiyon
KVH	: Kardiyovasküler Hastalık
KDIGO	: Kidney Disease Improving Global Outcomes
TND	: Türk Nefroloji Derneği
ATG	: Anti-Timosit Globulin
CNI	: Kalsinörin İnhibitorleri
MTOR	: Mammalian Target Of Rapamycin
MMF	: Mikofenolat Mofetil
AZA	: Azatioprin
HSV	: Herpes Simpleks Virüsü
HCV	: Hepatit C Virüsü
CMV	: Sitomegalovirüs
HOMA-IR	: Homeostatic Model Assessment Insulin Resistance
IDF	: <i>International Diabetes Federation</i>
NODAT	: New Onset Diabetes After Transplantation
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi
HDL	: Yüksek Yoğunluklu Lipoproteinler
LDL	: Düşük Yoğunluklu Lipoproteinler

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1:	Kronik böbrek hastalığı tanı kriterleri.....	2
Tablo 2:	Kronik bobrek hastalığı evrelemesi	3
Tablo 3:	HD hastalarının SDBH etiyojijisine göre dağılımı	5
Tablo 4:	KBH risk faktörleri	5
Tablo 5:	2021 yılında Türkiye’de böbrek nakli yapılan hastalarda vericiye göre dağılım	7
Tablo 6:	Türkiye’de 2021 yılında böbrek nakli olan hastaların ölüm nedenleri	7
Tablo 7:	Nakil sonrası zamana göre enfeksiyonlar	13
Tablo 8:	NODAT gelişimi için risk faktörleri	15
Tablo 9:	Hasta grupları ve demografik özellikleri.....	19
Tablo 10:	Transplantasyon sonrası NODAT ve KVH gelişimi.....	21
Tablo 11:	Hastaların takipteki laboratuvar parametreleri.....	22
Tablo 12:	Transplantasyon öncesi DM, HT tanısı ve TyG indeksi	23
Tablo 13:	GFH kaybına göre hastaların özellikleri	24
Tablo 14:	GFH kaybına göre hastaların özellikleri	25
Tablo 15:	Renal rejeksiyon durumuna göre hastaların özellikleri.....	27
Tablo 16:	NODAT gelişimine göre hastaların özellikleri	28
Tablo 17:	KVH gelişimine göre hastaların özellikleri.....	30
Tablo 18:	Greft kaybına göre hastaların temel özellikleri	31
Tablo 19:	Greft kaybı regresyon analizleri.....	32
Tablo 20:	Mortalite durumlarına göre hastaların temel özellikleri.....	33
Tablo 21:	Mortalite regresyon analizleri	34
Tablo 22:	TyG indeksi korelasyon analizleri	35
Tablo 23:	Renal rejeksiyon regresyon analizleri	35
Tablo 24:	Renal rejeksiyon regresyon analizleri	36
Tablo 25:	Renal rejeksiyon regresyon analizleri	36
Tablo 26:	NODAT gelişimi regresyon analizleri	37
Tablo 27:	KVH gelişimi regresyon analizleri.....	37
Tablo 28:	KVH gelişimi regresyon analizleri.....	38
Tablo 29:	NODAT gelişimi regresyon analizleri	38
Tablo 30:	TyG indeksi NODAT gelişimi regresyon analizleri	39

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Türkiye’de yetişkinlerde kronik böbrek hastalığı prevalansı ve evrelere göre dağılımı	4
Şekil 2: Hastaların transplantasyon sonrası kullandığı immünsupresif ilaçlar.....	20
Şekil 3: Greft kaybı nedenlerine göre dağılım	20
Şekil 4: TyG indeksi -NODAT gelişimi ROC analizi.....	39



ÖZET

RENAL TRANSPLANTLI HASTALARDA TRİGLİSERİD GLUKOZ İNDEKSİNİN RENAL PROGNOZA ETKİSİ VE DEĞERLENDİRİLMESİ

Amaç: Araştırmamızda böbrek nakli öncesi preoperatif dönemde ölçülen, insülin direncinin güvenilir ve ucuz bir göstergesi olan trigliserid glukoz indeksinin (TyG) renal transplantlı hastalarda, glomerüler filtrasyon hızı (GFH) kaybı, renal rejeksiyon, greft kaybı, nakil sonrası yeni başlangıçlı diyabet (New Onset Diabetes Mellitus After Transplantation (NODAT)) ve kardiyovasküler hastalık gelişim ilişkisinin incelenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Araştırmamız; çok merkezli retrospektif ve gözlemsel bir çalışma olarak planlanmış olup, çalışmaya böbrek nakli olan toplam 132 hasta dahil edilmiştir. Hastaların takiplerinin sistem ve dosyalar üzerinden taranarak, preoperatif TyG indeksinin takiplerde GFH kaybı, renal rejeksiyon, greft kaybı, NODAT ve kardiyovasküler hastalık gelişimi ile ilişkisi incelenmiştir. Hastaların yaşı, cinsiyeti, demografik bilgileri, transplantasyon tarihi, transplantasyon öncesi açlık trigliserid (mg/dL) ve glukoz (mg/dL) değerleri, TyG indeksi, transplantasyon sonrası taburculuktaki ve takiplerindeki biyokimyasal parametreler kaydedilmiştir. Çalışmamızda TyG indeksi; $Ln [açlık\ trigliserid\ (mg/dL) \times açlık\ glukoz\ (mg/dL)/2]$ formülü ile hesaplanmıştır. Çalışma Helsinki Deklerasyonu kararlarına uygun olarak planlanmıştır. Ankara Şehir Hastanesi 2 Nolu Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından E2-23-1768-4056 karar numarası ile 10/05/2023 tarihinde onaylanmıştır.

BULGULAR: Çalışmaya dahil edilen hasta sayısı 132'dir, bunlardan 44'ü (%33,3) kadın, 88'i (%66,7) erkekti. Hastaların ortalama yaşı 47 [20-73] yıl, hastaların ortalama takip süresi ise 48 [6-120] ay olarak saptandı.

Hastalar takip süresince anlamlı GFH kaybına göre değerlendirildiğinde, rejeksiyonun ve greft kaybının GFH kaybı olan grupta anlamlı olarak daha yüksek olduğu görüldü ($p<0,01$). Bununla beraber iki grubun laboratuvar parametreleri benzer olup TyG indeksleri açısından istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunamadı.

Renal rejeksiyonu etkileyen bağımsız faktörler incelendiğinde TyG indeksi ile anlamlı ilişki saptanamadı ($p>0,05$). Ancak yaştaki artışın renal rejeksiyonu azalttığı görüldü ($p=0,036$). 40 yaş sınırı çok değişkenli regresyon analizinde cinsiyet ve transplant tipi ile uyumlandırılarak değerlendirildiğinde 40 yaş altında olmanın renal rejeksiyon riskini 2,7 kat arttırdığı görüldü. Greft kaybını etkileyen bağımsız faktörler incelendiğinde, TyG indeksi ile greft kaybı arasında anlamlı ilişki saptanamadı.

TyG indeksinin NODAT gelişimi ile bağımsız ve anlamlı olarak ilişkili olduğu ve TyG indeksi 8,9 üzerindeki değerlerde %59,1 sensitivite %72,2 spesifite ile NODAT gelişimini öngörülebileceği saptandı. TyG indeksinin 8,9 üzerindeki değerlerde NODAT gelişim riskini 3,6 kat arttırdığı görüldü ($p=0,009$). Kardiyovasküler hastalık (KVH) gelişimini etkileyen bağımsız faktörleri incelemek için yapılan regresyon analizinde TyG indeksi ile anlamlı ilişki saptanamadı.

Sonuç: Renal transplantlı hastalarda TyG indeksinin nakil sonrası GFH kaybı, renal rejeksiyon, greft kaybı, NODAT ve kardiyovasküler hastalık gelişimi ile ilişkisinin araştırıldığı çalışmamızda TyG indeksinin nakil sonrası GFH kaybı, renal rejeksiyon, greft kaybı ve kardiyovasküler hastalık gelişimi ile ilişkisi bulunamadı. Ancak preoperatif TyG indeksi ile NODAT gelişimi arasında anlamlı ilişki bulunan çalışmamız sonucunda, TyG indeksinin NODAT'ı öngörmeye yol gösterici olabileceğini düşündürmektedir. Nakil öncesi hastaların bu risk açısından değerlendirilmesi ve yapılacak yaşam tarzı değişiklikleri nakil sonrası gelişebilecek sorunların önüne geçilmesinde yardımcı olabilir. Çalışmamızda renal transplantlı hastalarda TyG indeksinin GFH kaybı, renal rejeksiyon ve greft kaybı ile ilişkisi gösterilememiş olup bu konuda yapılacak daha kapsamlı prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: NODAT, Renal transplantasyon, Trigliserid glukoz indeksi

ABSTRACT

THE EFFECT OF TRIGLYCERIDE GLUCOSE INDEX ON RENAL PROGNOSIS AND ITS EVALUATION IN RENAL TRANSPLANT PATIENTS

Aim: Our study aimed to investigate the relationship between the triglyceride glucose index (TyG), a reliable and inexpensive indicator of insulin resistance measured in the preoperative period before kidney transplantation, and the development of glomerular filtration rate (GFR) loss, renal rejection, graft loss, New Onset Diabetes Mellitus After Transplantation (NODAT), and cardiovascular disease in renal transplant patients.

Materials and Methods: Our study was planned as a multi-center retrospective and observational study, and a total of 132 patients who had a kidney transplant were included. By scanning the patients' follow-up systems and files, the relationship between the preoperative TyG index and GFR loss, renal rejection, graft loss, NODAT, and the development of cardiovascular disease was examined. Patients' age, gender, demographic information, transplantation date, pre-transplantation fasting triglyceride (mg/dL) and glucose (mg/dL) values, TyG index, post-transplantation discharge, and follow-up biochemical parameters were recorded. In our study, the TyG index was calculated with the formula $\text{Ln} [\text{fasting triglyceride (mg/dL)} \times \text{fasting glucose (mg/dL)} / 2]$. The study was planned in accordance with the decisions of the Helsinki Declaration. It was approved by the Ankara City Hospital No.2 Clinical Research Ethics Committee with the decision number E2-23-1768-4056 on 10/05/2023.

Results: The number of patients included in the study was 132, of whom 44 (33.3%) were female and 88 (66.7%) were male. The median age of the patients was 47 [20-73] years and the median follow-up period was 48 [6-120] months.

When the patients were evaluated according to significant GFR loss during the follow-up period, rejection and graft loss were significantly higher in the GFR loss group ($p < 0.01$). However, the laboratory parameters of the two groups were similar and there was no statistically significant difference in TyG indices.

When independent factors affecting renal rejection were analyzed, no significant correlation was found with TyG index ($p>0.05$). However, an increase in age was found to decrease renal rejection ($p=0.036$). When the age limit of 40 years was adjusted for gender and transplant type in multivariate regression analysis, being under 40 years of age increased the risk of renal rejection 2.7 times. When independent factors affecting graft loss were analyzed, no significant relationship was found between TyG index and graft loss.

TyG index was independently and significantly associated with the development of NODAT and TyG index values above 8.9 predicted the development of NODAT with 59.1% sensitivity and 72.2% specificity. TyG index values above 8.9 increased the risk of NODAT development 3.6-fold ($p=0.009$). In the regression analysis performed to examine the independent factors affecting the development of cardiovascular disease (CVD), no significant relationship was found with the TyG index.

Conclusions: In our study, where the relationship between the TyG index and post-transplant GFR loss, renal rejection, graft loss, NODAT, and the development of cardiovascular disease in renal transplant patients was investigated, no relationship was found between the TyG index and post-transplant GFR loss, renal rejection, graft loss, and the development of cardiovascular disease. However, our study, which found a significant relationship between the preoperative TyG index and the development of NODAT, suggests that the TyG index may be indicative in predicting NODAT. Evaluating patients for this risk before transplantation and making lifestyle changes can help prevent potential post-transplant problems. In our study, the relationship between the TyG index and GFR loss, renal rejection, and graft loss in renal transplant patients could not be demonstrated, and more comprehensive prospective studies are needed on this subject.

Keywords: NODAT, Renal transplantation, Triglyceride glucose index

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kronik böbrek hastalığı (KBH), gün geçtikçe daha fazla tanınan, küresel düzeyde önemli bir halk sağlığı sorunudur [1]. KBH, kökeni ne olursa olsun en az 3 ay süren objektif böbrek hasarı ve/veya Glomerüler filtrasyon hızının (GFH) 60 ml/dk/1,73 m²'nin altına düşmesi durumu olarak tanımlanmaktadır [2].

Son dönem böbrek hastalığı (SDBH) olan hastalarda, renal replasman tedavisi (RRT) uygulamak gereklidir. Hemodiyaliz (HD), periton diyalizi (PD) ve böbrek nakli gibi tedavi yöntemleri bu amaçla kullanılır. Böbrek nakli sonrasında, çevresel faktörlerle birlikte hastaya özgü hipertansiyon, hiperlipidemi, diyabet mellitus, ateroskleroz gibi faktörler de greft sağkalımını etkileyebilir [3,4].

Son yapılan araştırmalarla birlikte, açlık plazma glukozu ve trigliserid düzeyi ölçülerek hesaplanan trigliserid glukoz indeksinin, insülin direncinin bir göstergesi olduğu düşünülmektedir. Birçok çalışmada trigliserid glukoz (TyG) indeksi ile koroner arter hastalığı, karotis aterosklerozu, hipertansiyon (HT) ve koroner arter kalsifikasyonu gibi kardiyovasküler hastalıkların (KVH) gelişimi arasında pozitif bir ilişki bulunmuştur [5]. TyG indeksi sadece KVH insidansı ile değil, aynı zamanda Tip 2 diyabetes mellitus (DM) gelişimiyle de ilişkilendirilmiştir. Bu bulgular, TyG indeksinin hem kardiyovasküler sağlık durumunu hem de Tip 2 DM riskini değerlendirmede kullanışlı bir gösterge olduğunu göstermektedir [6].

Araştırmamızda preoperatif dönemde ölçülen, insülin direncinin güvenilir ve ucuz bir göstergesi olan TyG'nin renal transplantlı hastalarda, GFH kaybı, renal rejeksiyon, greft kaybı ile ilişkisinin değerlendirilmesi, nakil sonrası yeni başlangıçlı diyabet ((New Onset Diabetes Mellitus After Transplantation (NODAT)) ve kardiyovasküler hastalıklar ile ilişkisinin incelenmesi amaçlanmıştır.

Bu ilişkinin gösterilmesinin transplant öncesi dönemde prognozu öngörmede fayda sağlayabileceği düşünülmüştür.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. KRONİK BÖBREK HASTALIĞI

2.1.1. Tanım ve Evreleme

Kronik böbrek hastalığı, farklı etyolojik sebeplere dayanan temelde böbrekteki hasarın etiyolojisine bakılmaksızın en az 3 ay süren objektif böbrek hasarı ve/veya GFH'nin 60 ml/dk/1,73 m²'nin altına düşmesi durumu olarak tanımlanmaktadır. Son dönem böbrek hastalığı ise GFH'nin 15 ml/dk/1,73 m²'nin altında olması veya diyaliz tedavisi gerektiren bir durum olarak kabul edilir. (Tablo 1) [7]. KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes) tarafından yapılan sınıflandırmada, KBH 5 kategoriye ayrılmış ve daha sonrasında albuminüri de bu sınıflandırmaya eklenmiştir (Tablo 2) [7].

Tablo 1. Kronik böbrek hastalığı tanı kriterleri [7]

KBH Tanı Kriterleri (en az bir tanesi 3 aydan uzun süre devam etmeli)	
Böbrek hasarı belirteçleri	Albuminüri (idrarla albumin atılımı ≥ 30 mg/24 saat İdrar albumin/kreatinin oranı ≥ 30 mg/gr) İdrar sediment anormallikleri Tübüler bozukluklara bağlı anormallikler Histolojik olarak saptanmış anormallikler Görüntülemeyle saptanmış yapısal anormallikleri Böbrek nakli hikayesi
GFH azalması	GFH < 60 ml/dk/1,73 m ²

*GFH: Glomerüler filtrasyon hızı, KBH: Kronik böbrek hastalığı

Tablo 2. Kronik böbrek hastalığı evrelemesi (KDIGO 2012 sınıflaması) [7]

GFH'ye göre evre	Tanımlama	GFH (ml/dk/1,73 m2)
G1	Normal veya yüksek	≥ 90
G2	Hafif derecede azalmış	60-89
G3a	Hafif- orta derecede azalmış	45-59
G3b	Orta- ciddi derecede azalmış	30-44
G4	Ciddi derecede azalmış	15-29
G5	Böbrek yetmezliği	< 15
Albuminüri sınıflaması	Tanımlama	AAH (mg/gün)
A1	Normal-hafif artmış	<30
A2	Orta artmış	30-100
A3	Ciddi artmış	> 300

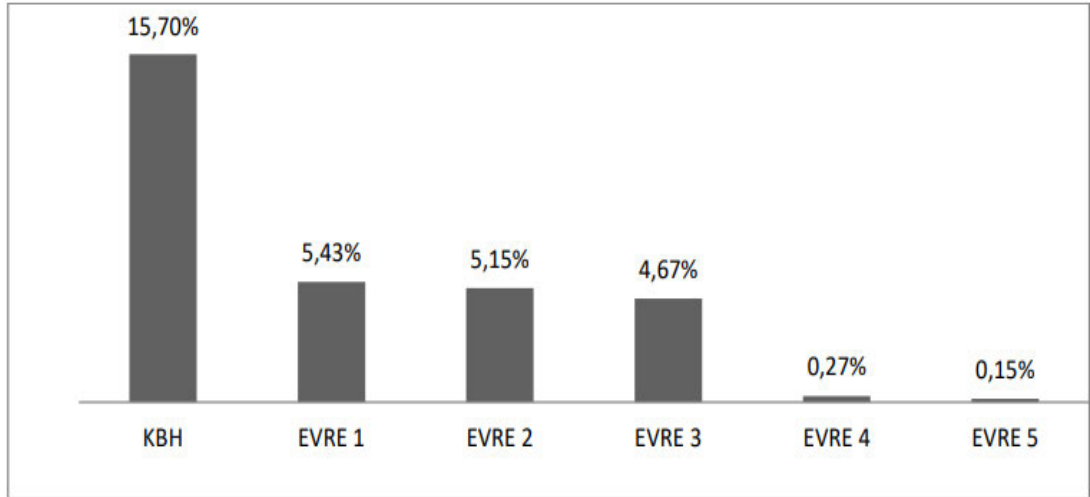
*AAH: Albumin atılım hızı, GFH: Glomerüler filtrasyon hızı,
KDIGO: Kidney Disease Improving Global Outcomes

2.1.2. KBH Epidemiyolojisi

Dünya'da KBH yaygınlığı, 'Global Burden of Disease 2017' çalışmasına göre genel popülasyonda %9,1 oranında tespit edilmiştir, bu da 697,5 milyon kişiyi temsil etmektedir [8]. Amerika'da yapılan NHANES III kesitsel çalışmasında 15626 kişide KBH oranı %11, Norveç'te 65181 ve Avustralya'da 11247 kişide yapılan çalışmada %10 oranında KBH saptanmıştır. Farklı ülkelerde yapılan epidemiyolojik çalışmalar benzer sonuçlar göstermiştir [9].

Türkiye'de 18 yaşın üzerindeki 10.748 birey üzerinde yapılan KBH Prevalansı Chronic Renal Disease In Turkey (CREDIT)  alışmasında, KBH yaygınlığı genel popülasyonda %15,7 olarak belirlenmiştir. Bu oran kadınlarda %18,4, erkeklerde ise %12,8 olarak tespit edilmiştir.

Bu verilere göre, 2018 yılı sonunda ülkemizde 9,2 milyon yetişkini etkileyen KBH olduğu tahmin edilmekte olup, GFH (<60 ml/dk/1,73 m²) olan hasta oranı ise %5,09'dur. Bu da yaklaşık 3 milyon kişinin 60 ml/dk/1.73m²'nin altında GFH' ye (Evre 3-Evre 5) sahip olduğu anlamına gelmekte ve her 20 yetişkinden birinde kritik seviyede böbrek hastalığı olduğunu göstermektedir [10].



Şekil 1. Türkiye’de yetişkinlerde kronik böbrek hastalığı prevalansı ve evrelere göre dağılımı (CREDIT) [10]

2.1.3. KBH Etyolojisi ve Risk Faktörleri

KBH’nin etyolojisindeki faktörler, ırk, cinsiyet ve yaşa bağlı olarak değişiklik gösterir. Bugün en sık rastlanan üç neden DM, HT ve glomerülonefritlerdir. ABD’de 2011-2014 yılları arasında, SDBH nedenleri olarak en yüksek oranlarda DM (%39,4) ve HT (%32,1) rapor edilmiştir.

Afrika kökenli Amerikalılarda, hipertansiyona bağlı nefropati, SDBH nedenlerinin %33’ünü oluştururken, diğer ırklarda yaklaşık olarak %25 oranında görülmektedir. Ayrıca, yaş ve cinsiyete göre yapılan sınıflandırmalarda, siyah ırkta KBH sıklığının beyaz ırka kıyasla belirgin şekilde daha yüksek olduğu gözlenmiştir [11].

Türk Nefroloji Derneği (TND) tarafından 2021 Registry verilerine göre, HD tedavisi alan hastalarda DM en yaygın görülen hastalık olarak öne çıkmaktadır. 2021 yılı TND kayıt raporuna göre, SDBH için HD’ye girmekte olan hastaların etyolojik nedenlere göre dağılımı Tablo 3’te ayrıntılı bir şekilde sunulmuştur.

Tablo 3. HD hastalarının SDBH etiyolojisine göre dağılımı (TND 2021) [12]

	n	%
Diabetes mellitus	2.048	35,54
Tip 1 DM	338	5,87
Tip 2 DM	1.710	29,67
Hipertansiyon	1.968	34,15
Glomerülonefrit	191	3,31
Polikistik böbrek hastalıkları	159	2,76
Renal vasküler hastalık	61	1,06
Amiloidoz	48	0,83
Obstrüktif nefropati	47	0,82
Tübülointerstisyel nefrit	42	0,73
Diğer nedenler	456	7,91
Etyolojisi bilinmeyen	743	12,89
Toplam	5.763	100,00

*HD: Hemodiyaliz, SDBH: Son dönem böbrek hastalığı, TND: Türk Nefroloji Derneği

KBH'nin başlamasına ve ilerlemesine yol açan bir dizi risk faktörü bulunmaktadır. Bu faktörler toplumlar arasında değişiklik göstermektedir. Bireyin genetik yapısı ve çevresel etkenler, böbrek hastalığı açısından risk taşıyan bir duruma yol açabilir. KBH için başlıca risk faktörleri Tablo 4'te verilmiştir [13].

Tablo 4. KBH risk faktörleri (KDIGO 2012) [13]

İleri yaş	Diabetes mellitus	Kontrolsüz hipertansiyon
Ailede KBH öyküsü	Hipertansiyon	Proteinüri
Böbrek kitlesinde azalma	Otoimmün hastalıklar	Kötü glisemik kontrol
Düşük doğum ağırlığı	Sistemik enfeksiyonlar	Obezite
İrk	Üriner sistem taşları	Dislipidemi
Düşük sosyoekonomik durum	Üriner enfeksiyonlar	Sigara
Düşük eğitim düzeyi	Üriner sistem obstrüksiyonu	

*KBH: Kronik böbrek hastalığı

2.1.4. Semptom ve Bulgular

KBH ilk evrelerde sıklıkla asemptomatiktir, GFH'nin 30 ml/dk altına inmesi ile birlikte semptom ve bulgular belirgin hale gelmeye başlar. Hastalar genellikle noktüri, idrar miktarında değişiklik, yan ağrısı, köpüklü idrar ve idrarda kan gibi şikayetler ile başvururlar. Hastalığın ilerlemesi ile halsizlik, çabuk yorulma, kilo kaybı, kaşıntı, karın ağrısı, bulantı, kusma, bilinç değişiklikleri, kanamalar ve nefes darlığı gibi semptomlarla gelebilirler.

Hastalarda solukluk, hiperpigmentasyon, ciltte kaşımaya sekonder gelişen cilt değişimleri, ödem, flapping tremor, perikardiyal frotman, kalp yetmezliği bulguları ve nörolojik bulgular görülebilir [14].

2.1.5. Tedavi

KBH'de, erken evrelerde tıbbi tedavi ve izleme yeterli olabilirken ileri evrelerde RRT gerekmektedir. HD, PD ve böbrek nakli bu tedaviler arasında yer almaktadır [1,2].

2.2. RENAL REPLASMAN TEDAVİLERİ

2.2.1. Hemodiyaliz

HD, tıbbi tedaviye dirençli olan akut ve kronik böbrek yetmezliğinin yönetiminde başlıca tedavi yöntemi olarak kullanılır. HD, üremik sendromun karakteristik özellikleri olan azotemi, sıvı, elektrolit ve asit-baz dengesizliklerini düzeltmek amacıyla hastanın kanının vücut dışında dolaşarak solütlerin molekül büyüklüğü ve konsantrasyon farkı aracılığı ile difüzyon yolu ile diyaliz membranından geçişine dayanan terapötik bir işlemdir. Ultrafiltrasyon ise basınç etkisi ile fazla hücre dışı sıvının vücuttan uzaklaştırılmasıdır [15].

2.2.2. Periton Diyalizi

PD, hastanın kendi periton zarı yarı geçirgen bir membran olarak kullanılarak solüt maddelerin ve sıvının uzaklaştırılması sağlanan bir diğer tedavi yöntemidir. Solütlerin vücuttan temizlenmesi, kan ve periton sıvısı arasındaki konsantrasyon farkına bağlı olarak difüzyon yoluyla gerçekleşir. Ultrafiltrasyon ise, diyaliz

solüsyonunda bulunan osmotik maddelerin kan diyalizati arasında oluşturduğu osmotik basınç farkına dayanarak sağlanır [16].

2.2.3. Böbrek Nakli

RRT içerisinde renal transplantasyon, en etkili tedavi yöntemi olarak kabul edilmektedir. Bu yöntem, KBH olan bireylere uzun vadeli sağkalım için önemli bir rol oynamaktadır [17].

KBH olan ve GFH <30 ml/dk/1,73 m² olan tüm hastalar böbrek nakli için eğitilmeli ve bilgilendirilmelidir. Böbrek nakli canlı veya kadavradan yapılabilirmekte olup nakil için uygun hastalarda tercih edilen canlı bir böbrek donöründen nakildir. Nakil sonrası prognozu etkileyecek komorbid durumları nakil öncesi değerlendirmek önem arz etmektedir [18].

Türkiye 2021 Yılı Ulusal Nefroloji, Diyaliz ve Transplantasyon Kayıt Sistemi Raporuna verilerine göre ülkemizde 2021 yılında toplam 3375 böbrek nakli gerçekleşmiş olup bunların 3077'si (%91,17) canlı donör, 298'i (%8,83) kadavradan yapılmıştır [Tablo 5]. Bu hastalardan 26 tanesi 2021 yılında hayatını kaybetmiş olup mortalite nedenlerine bakıldığında COVID-19 enfeksiyonu, KVH, serebrovasküler olay, COVID-19 dışı enfeksiyonlar ve diğer sebepler yer almaktadır [Tablo 6] [12].

Tablo 5: 2021 yılında Türkiye’de böbrek nakli yapılan hastalarda vericiye göre dağılım [12]

	Sayı	%
Canlı vericiden nakil	3077	91,17
Kadavra vericiden nakil	298	8,83
Toplam	3375	100,00

Tablo 6: Türkiye’de 2021 yılında böbrek nakli olan hastaların ölüm nedenleri

	Sayı	%
COVID-19 enfeksiyonu	14	53,85
Kardiyovasküler hastalık	4	15,38
Serebrovasküler olay	4	15,38
COVID-19 dışı enfeksiyon	2	7,69
Diğer nedenler	2	7,69
Toplam	26	100,00

2.2.4. Böbrek Nakli Sonrası İmmüsupresif Tedavi

Böbrek nakli sonrası rejeksiyon önemli sorunlardan biri olup en çok başlangıç aylarında görülür ve giderek sıklığı azalır. Böbrek naklinin son zamanlarda başarısının artmasının sebebi rejeksiyonu engellemede kullanılan immüsupresif tedaviler alanındaki gelişmelerdir [19].

İmmüsupresif tedavi iki grupta değerlendirilebilir; indüksiyon tedavi ve idame tedavi. İndüksiyon tedavisi nakil sırasında akut reddi önlemek için verilen kısa süreli tedavi olup sıklıkla anti-timosit globulin (ATG), glukokortikoid ve interlökin-2 reseptör antagonisti (IL-2Ra) gibi ilaç seçeneklerinden oluşmaktadır. Nakil sonrası uzun süreçte kullanılan ilaç grupları ise kalsinörin inhibitörleri (CNI), mammalian target of rapamycin (mTOR) inhibitörleri, antimetabolitler ve glukokortikoidlerdir [20].

Birçok çalışmada CNI ve kortikosteroid veya CNI, antiproliferatif ajan, kortikosteroid rejimlerinin akut rejeksiyonu azalttığı anlamlı bir şekilde izlenmiştir [21].

a. Kalsinörin inhibitörleri (CNI):

Kalsinörin inhibitörleri (CNI) olarak bilinen siklosporin A ve takrolimus, sırasıyla 1983 ve 1999'da ABD Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) tarafından onaylanarak immüsupresif tedavi olarak kullanılmaya başlanmıştır [22,23]. Bu tedaviler, redde karşı bağışıklık sistemini uzun süre kontrol altında tutmada önemli katkılar sağlamıştır. Ancak, CNI'lerin terapötik penceresi oldukça dar olup, böbrek toksisitesi, hipertansiyon, nörotoksite ve metabolik bozukluklar gibi ciddi yan etkilere neden olmaktadır [24].

Siklosporin ile takrolimusun etkinlik ve güvenliliğini karşılaştırmak için Amerika Birleşik Devletleri ve Avrupa'da yürütülen çalışmalarda takrolimus ile tedavinin siklosporine kıyasla akut rejeksiyon görülme riskini daha fazla azalttığı gösterilmiştir [25]. Takrolimus nakilli hastalarda ilk tercih edilmesi gereken CNI grubu ilaçtır [21]. Takrolimus ve siklosporin A nefrotoksik yan etki gelişimi açısından benzer riske sahipken takrolimusun diyabet gelişiminde siklosporin A'ya göre daha fazla risk oluşturduğu gösterilmiştir [26].

b. Kortikosteroidler:

Böbrek nakli sonrası reddi önlemekte kullanılan ilaç gruplarında biri de kortikosteroidlerdir. Esas olarak interlökin-1 (IL-1) ve interlökin-6 (IL-6) sitokinlerinin salınımını engelleyerek immünsüpresif etki gösterirler. Glukokortikoidlerin güçlü yan etkileri sebebi ile nakil esnası ve sonrasında daha yüksek dozda verilirken ilaç dozu transplantasyon sonrası dönemde tedrici olarak düşülür [27].

Kortikosteroidlerin başlıca yan etkileri; yara yeri iyileşmesinde gecikme, enfeksiyonlar, diyabet ve hipertansiyon gelişimi, osteoporoz, osteonekroz, miyopati, peptik ülser ve nöropsikiyatrik yan etkilerdir. [28].

c. Antimetabolitler:

Mikofenolat mofetil (MMF) ve azatioprinin (AZA) dahil olduğu bu kategorideki ilaçlar pürin nükleik asitlerin sentezini engelleyerek, T hücreleri ve B hücrelerin çoğalmasını durdurarak immünsupresif etkilerini ortaya koyarlar [29].

AZA kemik iliği baskılanması, hepatotoksisite, pankreatit, cilt kanseri riskinde artış, alopesi gibi yan etkilere sahiptir. MMF kullananlarda ise kemik iliği baskılanması, enfeksiyon riskinde artış ve gastrointestinal sistem yan etkileri görülebilir [30].

d. mTOR inhibitörleri:

Bu grupta everolimus ve sirolimus yer almaktadır. Bu ajanlar T hücrelerinin büyüme faktör sinyal yollarını baskılayarak, interlökin-2 (IL-2) ve diğer sitokinlere karşı yanıt vermelerini önlerler [27].

Hiperlipidemi, diyare, yara yeri iyileşmesinde gecikme, anemi ve lökopeni en sık görülen yan etkilerdendir [31].

2.3. BÖBREK NAKLİ SONRASI SORUNLAR

2.3.1. Nakil Sonrası Rejeksiyon

Böbrek nakli sonrası red durumu nakil hastalarında karşılan önemli problemlerdendir. Herhangi bir organın naklinde alıcı bağışıklık sistemi tarafından yabancı doku ya da organa karşı immünolojik cevaptır. Reddin gerçekleşme süresine göre hiperakut, akut ve kronik olarak sınıflandırılabilir [32].

a. Hiperakut/Akut rejeksiyon:

Hiperakut rejeksiyon nakilden önce organ alıcısındaki İnsan Lökosit Antijeni (HLA- *Human Leukocyte Antigen*) ve AB0 kan grubu antikorları ile ilişki olup bu immun yanıt nakil sonrası dakikalar ve saatler içinde gelişir [33]. Bu nedenle erken dönemde gelişen cerrahi komplikasyonlar ile ayrılması önemlidir.

Akut rejeksiyonun, greft fonksiyon bozukluğunun geliştiği iki farklı türü bulunmaktadır: Akut hücresel rejeksiyon ve akut antikor aracılı rejeksiyon.

Akut hücresel rejeksiyon greft bozukluğunun günler içinde ortaya çıkan bir şeklidir. Genelde nakilden sonraki 1-2 hafta içinde meydana gelir. İlk 6 aydan sonra görülme sıklığı azalır [34]. Akut hücresel rejeksiyon durumunda, yardımcı T hücre lenfositler (Th) olan Th1 ve Th17 tarafından üretilen sitokinlerin neden olduğu inflamasyon ve sitotoksik T (Tc) hücrelerin endotel ve greft parankim hücrelerine verdiği hasar gözlenir. Tc hücreler aktive olduğunda, hem tümör nekrozis faktör (TNF) gibi yıkıcı sitokinlerin salınımıyla hem de perforin/guanzim aracılı sitotoksite ile greft hasarı meydana gelir [35].

Akut antikor aracılı rejeksiyon sonrası genellikle nakilden sonra birkaç gün içinde ortaya çıkar. Alloantikorlar, vasküler endoteldeki alloantijenlere bağlanarak akut rejeksiyona yol açar. Bu bağlanma, endotel hasarı ve intravasküler tromboz yoluyla greft yıkımına sebep olur. Ayrıca nötrofil ve doğal öldürücü (NK) hücrelerindeki Fc reseptörlerine bağlandıklarında endotel hasarını tetikler, buna bağlı olarak kompleman aktivasyonu başlar ve trombüs oluşumu ile nötrofil aktivasyonu sonucunda hücre yıkımı başlar [36,37].

b. Kronik rejeksiyon (Kronik allograft nefropatisi)

Nakil sonrasında uzun dönemde gelişen greft bozukluklarını içeren rejeksiyon tipidir [38].

Kronik rejeksiyon uzun süreçte gelişen immünolojik etkenlerle beraber immünolojik olmayan etkenlerin de yer aldığı organ yapısının bozulması ve fibrozis ile karakterize bir durumdur. Akut rejeksiyonda olduğu gibi hücresel ve antikor aracılı olarak gerçekleşebilir. Birçok etkenin yer alması nedeni ile patogenezi karmaşıktır. Yetersiz immunsupresyon gibi immünolojik nedenlerin yanı sıra hastanın hipertansiyon hiperlipidemi gibi komorbiditeleri cerrahi komplikasyonlar, kronik enfeksiyonlar, ilaç toksisitesi ve hastaya ait demografik özellikler de kronik rejeksiyon gelişiminde rol oynamaktadır [38-40].

c. Rejeksiyon tedavisi:

Akut hücresel rejeksiyonda metilprednizolon veya ATG tedavisi uygulanmakta iken antikor aracılı rejeksiyonda plazma değişimi, IVIG (İntravenöz İmmunoglobulin), rituksimab, bortezomib, splenektomi gibi tedavi yöntemleri uygulanır [41,42].

Kronik rejeksiyonda immünolojik ve non immünolojik nedenler beraber rol oynadığından net bir tedavi protokolü mevcut değildir [43].

2.3.2. Enfeksiyonlar ve Malignite

Solid organ nakli alıcılarında, cerrahi tekniklerin iyileştirilmesi ve güçlü immünosupresif ajanların kullanılmasıyla hasta ve greft sağkalım oranları önemli ölçüde artmıştır. Ancak, malign neoplazmalar ve enfeksiyöz komplikasyonlar hala transplantasyon sonrası morbidite ve mortaliteyi olumsuz etkilemektedir [44].

Böbrek nakli alıcılarında, perioperatif ve postoperatif dönemde sık görülen bakteriyel, viral ve fırsatçı patojenlere karşı profilaktik tedaviye rağmen enfeksiyonlar, kardiyovasküler hastalıktan sonra ikinci en yaygın ölüm nedeni olarak korunmaktadır [44].

İlk aydaki enfeksiyonların çoğu, yaygın bakteriler ve hastane ortamında edinilen candida patojeninden kaynaklanmaktadır. Herpes simpleks virüsü (HSV) dışında diğer viral enfeksiyonlar nadir görülür. Cerrahi sonrası bu dönemde bakteriyel enfeksiyonların çoğu yaraları, kateterleri ve drenaj bölgelerini içerir. Aspirasyon pnömonisi ve idrar yolu enfeksiyonları oldukça sık rastlanan durumlardır. İdrar yolu enfeksiyonunu önlemek için erken üretral kateter çıkarılması ve antibiyotik profilaksisi uygulanır. Transplantasyondan sonraki ilk 3 ay boyunca trimetoprim-sülfametoksazol veya siprofloksasin profilaksisi idrar yolları enfeksiyonu sıklığını etkili bir şekilde düşürür ve üriner sistemin anatomik veya fonksiyonel bozukluğu olmadığı sürece ürosepsisi esasen ortadan kaldırır.

1. ve 6. aylar arasında en sık fırsatçı enfeksiyonlar görülmekte olup bu süreçte viral enfeksiyonlardan veya ekzojen enfeksiyonlardan kaynaklanabilir. İmmün sistem baskılanmış durumda olduğundan latent hastalıkların aktivasyonuna bağlı ortaya çıkabilir.

6 ay sonrasında enfeksiyon riski hastanın durumuna göre değişkenlik gösterir. Hastaların büyük kısmının enfeksiyon riski genel popülasyondakine benzer olup kronik viral enfeksiyonu olan grupta ilerleyici karaciğer hastalığı, BK virüs nefropatisi, nakil sonrası lenfoproliferatif hastalık ve skuamöz hücreli karsinom gelişmesine yol açabilir. Nakil sonrası rejeksiyona bağlı yoğun immunsupresyon ihtiyacı gelişen grupta ise fırsatçı enfeksiyon gelişim riski yüksektir. Nakil sonrası zamana göre enfeksiyon etkenleri Tablo 7’de gösterilmiştir [44, 45].

Tablo 7: Nakil sonrası zamana göre enfeksiyonlar [45]

Nakil Sonrası 1. Ay	1- 6. Aylar	6 Ay Sonrası
• Ameliyat sonrası bakteriyel enfeksiyonlar • İdrar yolu enfeksiyonları • Solunum yolu enfeksiyonları • Damar yolu ilişkili enfeksiyonlar • Yara yeri enfeksiyonları • Karın içi enfeksiyonlar • Bakteriyemi • Nozokomiyal enfeksiyonlar (Lejyonella türleri dahil) • Viral Enfeksiyonlar: HSV, HBV, HCV, HIV • Fungal Enfeksiyonlar: Candida • Donör organla bulaşan organizmalar • Alıcıda tedavi edilmemiş enfeksiyonlar	• Fırsatçı veya konvansiyonel olmayan enfeksiyonlar • Viral: CMV, HHV-6, HHV-7, EBV, VZV, influenza, RSV, adenovirüs • Fungal: Aspergillus türleri, Kriptokoklar, Mukor • Bakteriyel: Nocardia, Listeria, Mikobakteri türleri, Lejyonella, Tüberküloz • Parazit: Pneumocystis	• Geç fırsatçı enfeksiyonlar: Kriptokoklar, CMV retiniti veya koliti, VZV, parvovirüs B-19, polyomavirüs BK, Listeria, tüberküloz • Dirençli enfeksiyonlar: HBV, HCV, • Malignite ilişkili enfeksiyonlar: EBV, papillomavirüs, HSV, HHV-8 • Toplum kökenli enfeksiyonlar • Paravertebral abse gibi alışılmadık bölge enfeksiyonları

*CMV: Sitomegalovirüs, EBV: Epstein-Barr virüs, HBV: Hepatit B virüs, HCV: Hepatit C virüs; HHV: İnsan herpes virüsü, HIV: İnsan bağışıklık yetmezliği virüsü, HSV: Herpes simpleks virüsü, RSV: Respiratuvar sinsityel virüs, VZV: Varicella-zoster virüs

Böbrek nakli, çeşitli kanser riskinde belirgin bir artış ile ilişkilidir. Çoğu kanser türü için transplantasyondan önce artmadığı için, artan riskten immünsupresyonun sorumlu olabileceği düşünülmektedir [46]. Böbrek nakli sonrası en sık görülen yeni gelişen maligniteler cilt maligniteleri olup cilt dışı maligniteler olarak lenfoproliferatif hastalıklar görülmektedir [47].

Diğer bağışıklık yetersizliği sebeplerine bağlı olmaksızın immunosupresyon, özellikle posttransplant lenfoma hastalığı, kaposi sarkomu ve servikal kanserler gibi virüs ilişkili neoplazmlar olmak üzere kanser gelişimine katkıda bulunmaktadır [48].

2.3.3. Kardiyovasküler Hastalıklar ve Hipertansiyon

Böbrek nakli son dönem böbrek hastalarında iyi bir tedavi seçeneği olmakla birlikte böbrek nakli alıcılarının hayatta kalma süresi gelişen kardiyovasküler hastalıklar nedeniyle önemli ölçüde kısalmıştır[49]. Yapılan bir çalışmada nakil sonrası

konjestif kalp yetmezliği gelişme riski topluma kıyasla 3 kat daha fazla izlenmiştir. [50]. Renal transplant alıcılarında yıllık kardiyovasküler hastalık nedenli ölüm riski %3,5 ile %5 arasındadır ve bu genel popülasyondan 50 kat daha yüksektir [51-53].

Son dönem böbrek hastalığı tablosunda olan hastalarda kardiyovasküler hastalık oluşumunda rol oynayan etyolojik nedenlere bakıldığında HT, DM, hiperkolesterolemi, obezite, sigara kullanımı, sol ventrikül hipertrofisi ve anemi yer almaktadır [54].

Yapılan çalışmalar nakil sonrası HT için en güçlü etiyolojik faktörlerin nakil öncesi HT ve CNI tedavisi olduğunu göstermektedir. Bu çalışmalarda hastaların yaklaşık yarısında, böbrek yetmezliğinin birincil nedeni veya KBH'ye ikincil olarak transplantasyondan önce hipertansiyonu vardı [55].CNI'nın vazokonstriksiyonu aktive etkici etkisinin HT gelişimi üzerinde etkili olduğu düşünülmektedir [56]. Azalmış GFH'nin KVH gelişimi için bağımsız bir risk faktörü olduğunu ortaya koyan çalışmalar mevcuttur [57].

2.3.4. Böbrek Nakli Sonrası Gelişen Diyabetes Mellitus (NODAT- New Onset Diabetes After Transplantation)

Nakil sonrası önemli sorunlardan biri de NODAT olup bu tanım nakil sonrası akut enfeksiyon durumu olmayan stabil bir immunsupresif tedavi rejimi alan hasta grubu için ilk kez 2003 yılında kullanılmıştır [58]. Organ naklinin bir komplikasyonu olarak ortaya çıkan diyabet uzun yıllardır bilinmektedir. Bununla birlikte, farklı çalışmalarda nakil sonrası yeni başlayan diyabet insidans rakamları %2 ile %53 arasında değişmektedir [59]. Cosio ve arkadaşları ise NODAT prevalansını nakilden bir yıl sonra %13 olarak bildirmiştir [60]. NODAT, nakil sonrası dönemde önemli kardiyovasküler komplikasyonlara, greft fonksiyonunun bozulmasına enfeksiyon riskinin artışına yol açabilir [61,62].

NODAT gelişimi açısından başlıca risk faktörleri arasında şunlar bulunmaktadır: ileri yaş, obezite, trigliserid düzeyi, metabolik sendrom ailede diyabet öyküsü varlığı, vericinin erkek olması, HCV enfeksiyonu, CMV enfeksiyonu, organ reddi atakları, immünosupresif tedaviler [63]. Tablo 8'de ayrıntılı olarak gösterilmiştir.

Tablo 8: NODAT gelişimi için risk faktörleri [63]

Risk faktörleri	
Önlenemez faktörler	Önlenabilir faktörler
Yaş	Metabolik sendrom
İrk	Obezite
Cinsiyet	CMV enfeksiyonu
Ailede öyküsü	HCV enfeksiyonu
Genetik	İmmünsüpresif ilaçlar
HLA uyumsuzluğu	Organ reddi
Vericinin özellikleri	

*HLA: İnsan lökosit antijeni, CMV: Sitomegalovirüs, HCV: Hepatit C virüsü

Nakil sonrası immünsüpresif tedavide kullanılan steroid insülin direnci ve hiperglisemiye yol açmaktadır. Daha önce yapılan çalışmalarda steroidlerin diyabet gelişiminde doz bağımlı bir risk faktörü olduğu görülmüştür.[64].Steroidlerin kilo alımına sebep olması, glukoneogenezi artırması ve periferde insülin duyarlılığını azaltması nedeniyle bu etkiye sahip olduğu düşünülmektedir [63].

Diyabet gelişiminde takrolimusun siklosporin A'ya göre daha fazla risk oluşturduğu daha önce belirtilmiştir[26]. Bu ilaçların insülin sekresyonunu azaltarak ve insülin direncini artırarak diyabete yol açtığı düşünülmektedir [65].

2.4. TRİGLİSERİD GLUKOZ İNDEKSİ

Pankreastan yeterli insülin salınamaması diyabetes mellitusa yol açmaktadır. İnsülin reseptörlerinin yanıtsız olması durumunda ise insülin direnci denilen metabolik durum ortaya çıkar [66].

İnsülin direncinin değerlendirmesi, tip 2 DM ve metabolik sendromdaki önemli rolü nedeniyle büyük önem taşımaktadır. Çalışmalarda açlık glukozu ve insülinle, insülin direncini ölçmek için yaygın olarak kullanılan bir yöntem olan Homeostatic Model Assessment Insulin Resistance (HOMA-IR), aynı zamanda klinik uygulamalarda da sıklıkla kullanılmaktadır [67].

HOMA-IR; açlık plazma insülini x açlık plazma glukozu/sabit değer formülü ile hesaplanır. Sabit değer glukoz mg/dl cinsinde ise 405, mmol/L ise 22,5 olarak alınır. HOMA-IR eşik değeri yaş, ırk cinsiyet, hastalık gibi faktörlere bağlı olarak

farklılık gösterebilir. Bu nedenle bu belirteç için net bir eşik değeri belirlemek zordur ve literatürde değişken eşik değerler mevcuttur [68]. Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF-*International Diabetes Federation*)'na göre HOMA-IR değerlerinin 2,38 üzerinde olması artmış insülin direnci olarak kabul edilir [69].

HOMA-IR'ye göre daha az maliyetli olan açlık plazma glukozu ve trigliserid düzeyi ile hesaplanan bir belirteç olan TyG indeksi ile yapılan bir çalışmada IR'yi belirlemede HOMA-IR'ye göre daha iyi sonuç verdiği gösterilmişti [70]. Yapılan başka bir çalışmada ise metabolik sendromu göstermede TyG'nin diğer belirteçlere üstünlüğü ortaya konulmuştur [71].

TyG indeksi; $\text{Ln} [\text{açlık trigliserid (mg/dl)} \times \text{açlık glukoz (mg/dl)/2}]$ şeklinde hesaplanmaktadır [72].

TyG indeksi formülünde bulunan olan açlık plazma glukozu değerinin artışı birçok kronik hastalık gelişimi ile ilişkili olan metabolik sendrom bileşenlerindedir. Beraberinde artmış trigliserid seviyesi, GLUT-4 (Glukose Transporter-4) translokasyonunu inhibe ederek ve sonucunda iskelet kaslarının glukoz alımının azalmasına neden olarak insülin direncinin gelişmesine sebep olur [73].

İnsülin direnci tip 2 DM gelişimi için risk faktörüdür ve KBH nedenlerine bakıldığında en sık DM, HT ve glomerülonefritler olarak izlenmektedir [11,12]. TyG indeksi ile tip 2 DM gelişimi ilişkisi 70.380 kişi üzerinde yapılan bir kohort çalışmasında ortaya konulmuş ve TyG indeksinin, diyabet riski olan kişileri belirlemek için kullanılabilir bir belirteç olabileceğinden bahsedilmiştir[73]. İnsülin direnci diyabet gelişimine yol açarak KBH etyolojisinde rol oynarken beraberinde bundan bağımsız olarak hiperfiltrasyon, sodyum retansiyonu, tübüler geri emilimde kusur, doku iltihabı ve fibrozis ile ilişkili olarak KBH'ye yol açabilir [74-76]. Daha önce TyG indeksi ve KBH ilişkisi hakkında yapılmış birçok çalışma KBH ve TyG arasında anlamlı ilişki olduğunu göstermiştir [77].

SDBH'de KVH gelişiminde etyolojik nedenlere bakıldığında sistemik HT, DM, hiperkolesterolemi, obezite etkenlerin yer aldığından daha önce bahsedilmiştir [54]. Bu faktörler göz önüne alındığında TyG indeksi ile KVH gelişimi arasındaki ilişkiyi incelemek için birçok çalışma yapılmış olup TyG indeksi ile koroner arter hastalığı, karotis aterosklerozu, ve koroner arter kalsifikasyonu gibi kardiyovasküler olayların gelişimi arasında anlamlı ilişki bulunmuştur [5].

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. ÇALIŞMA GRUBU VE VERİLER

Araştırmamız; çok merkezli retrospektif ve gözlemsel bir çalışma olarak planlanmış olup, çalışmaya 2000 ile 2022 yılları arasında böbrek nakli olup Ankara Şehir Hastanesi ve Etlik Şehir Hastanesinde takipli olan; Ankara Şehir Hastanesi için 2019 öncesi takipleri Numune Eğitim Araştırma Hastanesi, Etlik Şehir Hastanesi için 2022 öncesi takipleri Dışkapı Eğitim Araştırma Hastanesinde olan hastaların dahil edilmesi planlanmıştır. Çalışma Helsinki Deklerasyonu kararlarına uygun olarak planlanmıştır. Ankara Şehir Hastanesi 2 Nolu Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından E2-23-1768-4056 karar numarası ile 10/05/2023 tarihinde onaylanmıştır. İlgili etik kurul kararı EK-1’de sunulmuştur.

Etik kurul kararı sonrası çalışmaya dahil edilmesi planlanmış hastaların bilgilerine hasta dosyaları ve hastane kayıt sistemi üzerinden erişilmiştir. Erişilen bilgilere göre ulaşılabilen takipli en eski hasta dosyası ve bilgileri 2008 yılında olduğundan, çalışmamıza 2008-2022 yılları arasında takip süresi 6 ay ile 10 yıl arasında değişen toplam 132 hasta dahil edilmiştir. Transplantasyon tarihinden itibaren 6. ay verileri de dahil edilerek takip süresi 6 ay ile 10 yıl arasında olan hastaların yıllık takiplerinin sistem ve dosyalar üzerinden taranarak, preoperatif TyG indeksinin takiplerde, GFH (ml/dk/1.73 m²) kaybı, renal rejeksiyona, renal greft kaybına etkisi, NODAT ve KVH gelişimi ile ilişkisi incelenmiştir. Hastaların yaşı, cinsiyeti, demografik bilgileri, transplantasyon tarihi, transplantasyon öncesi açlık trigliserid (mg/dL) ve glukoz (mg/dL) değerleri, TyG indeksi, transplantasyon sonrası taburculuk üre(mg/dL), kreatinin(mg/dL), GFH (ml/dk/1.73 m²) değerleri ile 6. ay ve yıllık takiplerinde üre (mg/dL), kreatinin (mg/dL), GFH (ml/dk/1.73 m²) düzeyleri varsa HbA1c düzeyleri kaydedilmiştir. Hastaların nakil sonrası taburculukta GFH bazal kabul edilmiş, takip sonu GFH değerine göre GFH kaybı hesaplanmıştır. Kardiyovasküler hastalıklar bilgisi hastaların dosyalarında ve sistemde bulunan koroner anjiyografi, ekokardiyografi raporları ve muayene notlarından edinilmiş olup koroner arter hastalığı, serebrovasküler olay, periferik arter hastalığı kardiyovasküler hastalık olarak değerlendirilmiştir. Çalışmamızda TyG indeksi; Ln [açlık trigliserid

(mg/dL) $\times$ açlık glukoz (mg/dL)/2] formülü ile hesaplanmıştır. Renal transplantasyon sonrası 6.aydan önce *exitus* olan veya herhangi bir nedenle takipten çıkan hastalar çalışmamıza dahil edilmemiştir.

Çalışmamızda TyG indeksinin, GFH kaybı, renal rejeksiyon ve greft kaybı üzerine etkisi, NODAT ve KVH gelişimi ile ilişkisinin incelenmesi amaçlamıştır.

3.2. İSTATİSTİKSEL YÖNTEMLER

Çalışmada elde edilen verilerin istatistiksel anlamda değerlendirilmesi amacıyla SPSS (Statistical Package for Social Science) 26 paket programı kullanılmıştır. Ölçüm değeri olarak elde edilen değişkenlerin normal dağılıma uygun olup olmadığı Shapiro-Wilk veya Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Devamlı (Sürekli) değişkenler normal dağılım durumuna göre ortalama $\pm$ standart sapma (SS) veya ortanca [minimum-maksimum] ile ifade edildi. Kategorik değişkenler ise sayı (n) ve yüzde (%) ile belirtildi. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılması için Pearson ki-kare testi ve Fisher Exact test kullanıldı. Sayısal verilerin karşılaştırılmasında normal dağılan bağımsız değişkenler için bağımsız gruplar t-testi, normal dağılmayan bağımsız değişkenler için Mann-Whitney U testi kullanıldı. Normal dağılan tekrarlayan sürekl, değişkenlerin karşılaştırılması amacıyla ise Tek Yönlü Varyans Analizi (ANOVA) kullanıldı. Normal dağılım varsayımının sağlanmadığında Wilcoxon analizi kullanıldı. İstatistiksel olarak anlamlı bulunan değişkenlerinin sonlanım noktaları ile diğer faktörlerden bağımsız olarak ilişkilerini değerlendirmek için lojistik regresyon analizleri veya lineer regresyon analizleri yapıldı. Modellerdeki uyum iyiliğini değerlendirmek için Hosmer-Lemeshow testi kullanıldı. Korelasyonlar normal dağılım durumuna göre Pearson ya da Spearman rho testleriyle değerlendirildi. Eşik değerler roc eğrisi ile belirlendi. Çalışmamızda istatistik anlamlılık düzeyi olarak $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

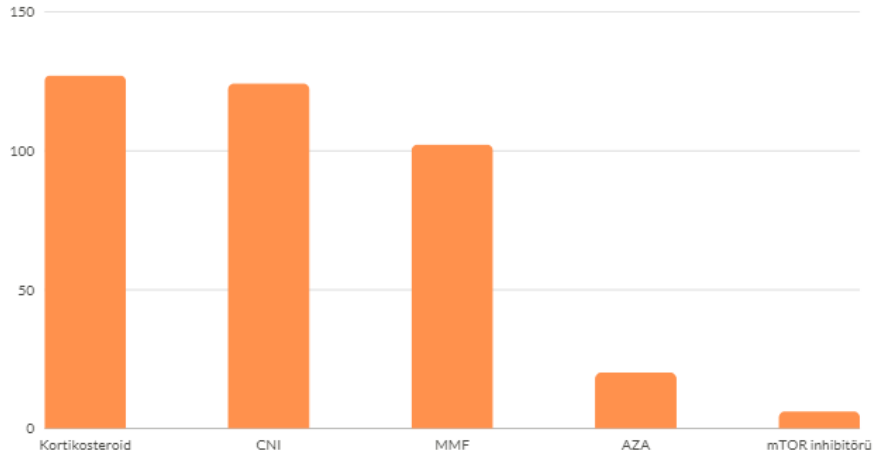
4. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen hasta sayısı 132’dir, bunlardan 44’ü (%33,3) kadın, 88’i (%66,7) erkekti. Hastaların ortalama yaşı 47 [20-73] yıl, hastaların ortalama takip süresi ise 48 [6-120] ay olarak saptanmıştır. Hastaların 77’sine (%58,3) canlı donörden, 55’ine (%41,7) ise kadavradan renal transplantasyon gerçekleştirilmiştir. Hasta takipleri sonunda yaşayan hastalar, toplam hastaların %84,1’ini (111), hayatını kaybedenler %7,6’ sını (10) ve takip sonunda mortalite varlığı bilinmeyen hastalar ise %8,3’ünü (11) oluşturmaktadır. Hastalar ek hastalıkları bakımından incelendiğinde başlangıçta DM tanısı olan hastaların sayısı 12 iken (%9), HT tanılı hastaların sayısı 100 (%75,8) KVH tanısı olan hastaların sayısı 6 (%4,5) olarak saptanmıştır. (Tablo 9)

Tablo 9: Hasta grupları ve demografik özellikleri

Yaş ortalama, yıl [min-max]	47 [20-73]
Takip süresi ortalama,ay [min-max]	48 [6-120]
Cinsiyet	
Kadın, n (%)	44 (33,3)
Erkek, n (%)	88 (66,7)
Transplant Tipi	
Canlı, n (%)	77 (58,3)
Kadavra, n(%)	55 (41,7)
Mortalite	
Yok, n (%)	111 (84,1)
Var, n (%)	10 (7,6)
Bilinmiyor, n (%)	11 (8,3)
Ek hastalık	
DM, n(%)	12 (9,0)
HT, n(%)	100 (75,8)
KVH,(%)	6(4,5)

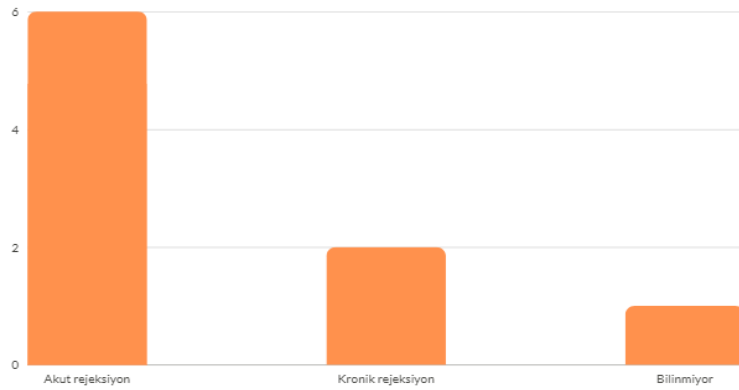
Hastalar transplantasyon sonrası kullandıkları immünsupresif ilaçlar açısından değerlendirildiğinde; kortikosteroid kullanan hasta sayısı 127 (%96,2) CNI kullanan hasta sayısı 124 (%93,9), MMF kullanan hastalar 102 (%77,3), AZA kullananlar 20 (%15,2), mTOR inhibitörü kullanan hasta sayısı ise 6 (%4,5) olarak saptanmıştır (Şekil 2).



Şekil 2: Hastaların transplantasyon sonrası kullandığı immünsupresif ilaçlar

Hastalar transplantasyon sonrası renal rejeksiyon ve greft kaybı açısından değerlendirilmiştir. Renal rejeksiyon görülen hasta sayısı 34 olup grubun %25,8'ini oluşturmuştur. Takip sonu greft kaybı görülen hasta sayısı ise 9 olup hastaların %6,8'ini oluşturduğu görülmüştür.

Hastaların greft kaybı nedenleri incelendiğinde akut rejeksiyona bağlı greft kaybı gelişen hasta sayısı 6 (%4,5), kronik rejeksiyona bağlı greft kaybı gelişen hasta sayısı 2 (%1,5) olarak görülmüş ve 1 hastanın (%0,75) greft kaybı nedeni saptanamamıştır. Renal rejeksiyon gelişim ortalama süresi 4 [1-108] ay olarak hesaplanmıştır (Şekil 3).



Şekil 3: Graft kaybı nedenlerine göre dağılım

Hastalar transplantasyon sonrası NODAT ve kardiyovasküler hastalık gelişimi açısından değerlendirilmiştir. Transplantasyon sonrası başlangıçta DM tanısı olmayan hastaların 120 hastanın 22'sinde NODAT gelişirken, başlangıçta KVH tanısı olmayan 126 hastanın 22'sinde ise kardiyovasküler hastalık gelişmiştir (Tablo 10).

Tablo 10: Transplantasyon sonrası NODAT ve KVH gelişimi

	n (%)
NODAT	22 (18,3)
Kardiyovasküler Hastalık	22 (17,4)

Hastaların operasyon öncesi glukoz(mg/dL), trigliserid (mg/dL), TyG indeksi, HbA1c değerleri, postoperatif taburculuk üre (mg/dL), kreatinin (mg/dL) GFH (ml/dk/1.73 m2) değerleri ve 6. Aydan başlayarak yıllık takiplerinde biyokimya parametreleri kaydedilmiş ve Tablo 11'de sunulmuştur.

Çalışmaya dahil eden hastaların TyG ortancası 8,72 [7,59-10,41]; ortalaması ise $8,80 \pm 0,58$ olarak bulunmuştur.

Tablo 11: Hastaların takipteki laboratuvar parametreleri

Laboratuvar parametreleri	0. Ay	6. Ay	1. Yıl	2. Yıl	3. Yıl	4. Yıl	5. Yıl	6. Yıl	7. Yıl	8. Yıl	9. Yıl	10. Yıl
Preoperatif Glukoz (mg/dL)	88 (49 - 285)/132	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Preoperatif TG (mg/dL)	136 (44 - 461)/132	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Preoperatif TyG İndeks	8,72 (7,59 – 10,41)/132	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
HbA1C (%)	5,2 (4,1 – 10,3)/86	5,6 (4,5 – 12,4)/69	5,7 (4,6 – 11,3)/48	5,7 (4,6 – 11,1)/39	5,95 (4,8 – 13,1)/30	5,8 (4,8 – 14,6)/27	5,7 (4,6 – 14,1)/16	7,3 (4,6 – 9,5)/13	6,3 (5,0 – 7,8)/10	6,7 (4,9 – 8,2)/13	6,4 (5,0 – 9,6)/11	5,9 (4,7 – 10,7)/12
Üre(mg/dL)	49 (18 - 139)/132	39 (17 - 142)/132	39 (18 - 103)/116	38 (17 - 251)/100	38,5 (18 - 94)/84	44 (21 - 141)/73	44,1 (20 - 133)/64	43,5 (16 - 107)/58	43 (21 - 128)/47	44 (18 - 122)/41	43 (21 - 94)/34	40,5 (24 - 158)/32
Kreatinin (mg/dL)	1,19 (0,56 – 2,81)/132	1,26 (0,69 – 3,34)/132	1,27 (0,62 – 2,88)/116	1,25 (0,65 – 6,49)/99	1,25 (0,61 – 6)/84	1,3 (0,66 – 3,5)/72	1,27 (0,53 – 6,6)/64	1,31 (0,6 – 3,9)/57	1,23 (0,59 – 9,5)/47	1,22 (0,5 – 3,72)/41	1,17 (0,51 – 2,8)/34	1,17 (0,64 – 5,19)/32
GFH(ml/dk/1.73 m2)	69 (18-133)/132	65,5 (15-125)/132	67,5 (24 - 122)/116	67 (8 - 102)/99	65,5 (22 - 116)/84	64 (14 - 105)/73	63,5 (10 - 108)/64	61 (13 - 107)/58	63,5 (13 - 103)/46	64 (13 - 109)/41	67 (26 - 109)/34	66,5 (12 - 107)/32

* Ortanca (min-max)/n

Transplantasyon öncesi DM tanısı olan 12 hastanın TyG indeksi ortancası 9,68[8,94-10,26] iken, DM tanısı olmayan 120 hastanın TyG indeksi ortancası 8,71[8,37-9,11] olup istatistiksel açıdan iki grup arasında anlamlı fark bulunmuştur ($p < 0,001$). HT tanısı olan 100 hastanın TyG indeksi ortancası 8,76[7,59-10,41] iken HT tanısı olmayan 32 hastanın TyG indeksi ortancası 8,51 [7,67-10,26] olup istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmuştur ($p=0,046$) (Tablo 12).

Tablo 12: Transplantasyon öncesi DM, HT tanısı ve TyG indeksi

	TyG indeksi ortanca [min-max]	p
Pretransplant DM		
Var (n=12)	9,68[8,94-10,26]	<0,001
Yok (n=120)	8,71[8,37-9,11]	
Pretransplant HT		
Var (n=100)	8,76[7,59-10,41]	0,046
Yok (n=32)	8,51 [7,67-10,26]	

Taburculuktaki GFH (ml/dk/1.73 m²) değerine göre en az 1 yıllık takip süresince GFH düzeyinde en az %40 kayıp olan hastalar GFH kaybı açısından anlamlı olarak kabul edilmiş olup Tablo 13'te anlamlı GFH kaybı olan ve olmayan hastaların temel özellikleri sunulmuştur. 17 hastada GFH düzeyi en az %40 azalmıştı, 98 hastanın GFH düzeyinde ise anlamlı kayıp yoktu. GFH kaybı olan ve olmayan hastalarda yaş cinsiyet transplantasyon tipi açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Hastaların aldıkları immunsupresif tedaviler arasında CNI, mTOR inhibitörleri ve kortikosteroid tedaviler açısından anlamlı fark yoktu. GFH kaybı $\geq$ %40 olan grupta rejeksiyon ve takip sonu greft kayıp oranları yüksekti ($p < 0,01$). İki grup arasında TyG indeksleri açısından istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunamamıştır (Tablo 13).

Tablo 13: GFH kaybına göre hastaların özellikleri

	GFH kaybı $\geq$ %40		
	Var (n=17)	Yok (n=98)	p
Cinsiyet			0,297
Kadın, n(%)	7 (41,2)	28 (28,6)	
Erkek, n(%)	10 (58,8)	70 (71,4)	
Yaş, yıl ortanca [min-max]	37 [20-63]	48[21-73]	0,082
Transplant Tipi			0,688
Canlı Donör, n(%)	9 (47,1)	57(58,1)	
Kadavra, n(%)	8 (52,9)	41(41,8)	
HT, n(%)	14(82,4)	74(75,5)	0,539
NODAT, n(%)	4(23,5)	18(18,4)	0,617
KVH gelişimi, n(%)	3(17,6)	17(17,3)	0,976
İmmüsupresifler			
CNI,n(%)	16(94,1)	93(94,9)	0,894
MMF,n(%)	11(64,7)	76(77,6)	0,255
AZA,n(%)	4(23,5)	16(16,3)	0,469
mTOR inhibitörleri,n(%)	0(0,0)	6(6,1)	0,295
Kortikosteroid,n(%)	16(94,1)	94(95,9)	0,737
Greft kaybı,n(%)	8(47,1)	0(0,0)	<0,001
Renal rejeksiyon,n(%)	14(82,4)	20(20,4)	<0,001
Laboratuvar Parametreleri			
Preop Glukoz (mg/ dL) ortanca [min-max]	89 [72 -236]	88[49-219]	0,865
Preop Triglicerid mg/dL) ortanca [min-max]	128 [83-432]	139[44-461]	0,252
HbA1c (%) ortanca [min-max]	4,7[4,2-10,3]	4,7[4,1-10,0]	0,523
Üre (mg/dL) ortanca [min-max]	50[18,0-139,0]	50,5 [18,0-113,0]	0,925
Kreatinin (mg/dL) ortanca [min-max]	1,27 [0,56-2,53]	1,2 [0,71-2,81]	0,581
GFH (ml/dk/1.73 m2) ortalama$\pm$SD	64,83 $\pm$ 31,04	68,85 $\pm$ 22,25	0,504
TyG İndeksi ortanca [min-max]	8,71[8,08-9,78]	8,76[7,67-10,41]	0,562

Taburculuktaki GFH değerine göre en az 1 yıllık takip süresince GFH düzeyinde en az %50 kayıp olan hastalar GFH kaybı açısından anlamlı olarak kabul

edilmiş olup Tablo 14’te anlamlı GFH kaybı olan ve olmayan hastaların temel özellikleri sunulmuştur. 14 hastada GFH düzeyi en az %50 azalmış veya yeniden RRT ihtiyacı olmuştur. 101 hastanın GFH düzeyinde ise anlamlı kayıp saptanmamıştır. GFH kaybı olan ve olmayan hastalarda yaş cinsiyet transplantasyon tipi açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Hastaların aldıkları immüsupresif tedaviler arasında CNI, mTOR inhibitörleri ve kortikosteroid tedaviler açısından anlamlı fark yoktu. GFH kaybı $\geq$ %50 olan grupta rejeksiyon ve takip sonu greft kayıp oranları yüksekti ($p<0,01$). Ancak iki grup arasında TyG indeksleri açısından istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunamamıştır (Tablo 14).

Tablo 14: GFH kaybına göre hastaların özellikleri

	GFH kaybı $\geq$ %50 veya yeniden RRT		
	Var (n=14)	Yok (n=101)	p
Cinsiyet			
Kadın, n(%)	7 (50,0)	28 (27,7)	0,09
Erkek, n(%)	7 (50,0)	73 (72,3)	
Yaş, yıl ortanca [min-max]	35,5 [27-58]	48[20-73]	0,056
Transplant Tipi			
Canlı Donör, n(%)	8 (58,1)	58(57,4)	0,984
Kadavra, n(%)	6 (42,9)	43(42,6)	
HT, n(%)	11(78,6)	77(76,1)	0,847
NODAT, n(%)	4(28,6)	18(17,8)	0,338
KVH gelişimi, n(%)	2(14,3)	18(17,8)	0,744
İmmüsupresifler			
CNI, n(%)	13(92,9)	96(95,0)	0,730
MMF, n(%)	10(71,4)	77(76,7)	0,694
AZA, n(%)	2(14,3)	18(17,8)	0,744
mTOR inhibitörleri, n(%)	0(0,0)	6(5,9)	0,349
Kortikosteroid, n(%)	13(92,9)	97(96,0)	0,584
Graft kaybı, n(%)	8(57,1)	0(0,0)	<0,001
Renal rejeksiyon, n(%)	13(92,9)	21(20,8)	<0,001

Tablo 14: (Devamı) GFH kaybına göre hastaların özellikleri

	GFH kaybı≥%50 veya yeniden RRT		
	Var (n=14)	Yok (n=101)	p
Laboratuvar Parametreleri			
Preop Glukoz (mg/ dL) ortanca [min-max]	89 [72 -123]	88[49-236]	0,942
Preop Trigliserid mg/dL) ortanca [min-max]	120 [83-432]	139[44-461]	0,353
HbA1c (%) ortanca [min-max]	4,55[4,2-6,8]	4,7[4,1-10,3]	0,877
Üre (mg/dL) ortanca [min-max]	48[18,0-139,0]	50 [18,0-113,0]	0,942
Kreatinin (mg/dL) ortanca [min- max]	1,43 [0,56-2,53]	1,2 [0,71-2,81]	0,309
GFH (ml/dk/1.73 m2) ortalama±SD	61,33±32,03	69,2±22,24	0,225
TyG İndeksi ortanca [min-max]	8,67[8,08-9,72]	8,76[7,67-10,41]	0,502

Tablo 15'te renal rejeksiyonu olan ve olmayan hastaların temel özellikleri sunulmuştur. Rejeksiyon gelişimi olan ve olmayan hastalar arasında cinsiyet açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır, ancak rejeksiyon gelişen hastaların yaş ortancası anlamlı olarak daha düşük olarak saptanmıştır (p=0,044). Hastaların transplantasyon tipine bakıldığında anlamlı fark izlenmemiştir (p>0,05). Hastaların aldıkları immunsupresif tedaviler arasında(CNI, mTOR inhibitörleri ve kortikosteroid tedaviler açısından) anlamlı fark yoktu. Ancak rejeksiyon gelişen grupta AZA kullanım oranı anlamlı olarak diğer gruba oranla daha yüksek, MMF kullanımı ise anlamlı olarak daha düşüktü (sırasıyla p=0,033 ve p=0,003). İki grup arasında mortalite oranları benzerdi, ancak greft kayıp oranının rejeksiyon olan grupta anlamlı olarak daha yüksek olduğu görüldü (p<0,001). Hastaların bazal biyokimyasal değerlerine bakıldığında, nakil sonrası bazal kreatinin değerinin rejeksiyon gelişen hastalarda anlamlı olarak yüksek, GFH değerinin ise anlamlı olarak daha düşük olduğu görüldü (p=0,01 ve p=0,043). GFH <60 ml/dk/1.73 m2 olan hastalarda rejeksiyon anlamlı derecede yüksek bulundu (p=0,001).

TyG indeksinin renal rejeksiyona etkisi araştırıldı. Renal rejeksiyon gelişen hastaların TyG indeks ortanca değeri 8,71[7,59-9,89] iken, renal rejeksiyon görülmeyen

hastalarda TyG indeks ortanca değeri 8,75 [7,67-10,41] olarak değerlendirilmiş olur bu iki grup arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır (p=0,519) (Tablo 15).

Tablo 15: Renal rejeksiyon durumuna göre hastaların özellikleri

	Renal Rejeksiyon		
	Var (n=34)	Yok (n=98)	p
Cinsiyet			0,778
Kadın, n(%)	12 (35,3)	32 (32,7)	
Erkek, n(%)	22 (64,7)	66 (67,3)	
Yaş, yıl ortanca [min-max]	41 [20.0-64.0]	48 [21.0-73.0]	0,044
Transplant Tipi			0,946
Canlı Donör, n(%)	20 (58,8)	57(58,2)	
Kadavra, n(%)	14 (41,2)	41(41,8)	
HT, n(%)	27 (%79,4)	73 (%74,5)	0,564
NODAT, n(%)	6 (%18,2)	16 (%18,4)	0,968
KVH gelişimi, n(%)	5 (%15,2)	17(%18,5)	0,667
İmmüsupresifler			
CNI, n(%)	32 (94,1)	92 (93,9)	0,960
MMF, n(%)	20 (58,8)	82 (83,7)	0,003
AZA, n(%)	9 (26,5)	11 (11,2)	0,033
mTOR inhibitörleri, n(%)	1 (2,9)	5 (5,1)	0,602
Kortikosteroid, n(%)	32 (94,1)	95 (96,9)	0,458
Greft kaybı, n(%)	8 (23,5)	1(1,0)	<0,001
Mortalite, n(%)	5 (14,7)	5 (5,1)	0,096
Laboratuvar Parametreleri			
Preop Glukoz (mg/dL) ortanca [min-max]	86,0 [60,0-285,0]	89,5[49,0-285,0]	0,064
Preop Trigliserid mg/dL) ortanca [min-max]	136,5 [44-461]	134,5 [49-449]	0,799
HbA1c (%) ortanca [min-max]	5,10 [4,20-6,80]	5,20 [4,10-10,3]	0,224
Üre (mg/dL) ortanca [min-max]	51,5 [18,0-139,0]	47 [18,0-111,0]	0,229
Kreatinin (mg/dL) ortanca [min-max]	1,46 [0,56-2,53]	1,16 [0,61-2,81]	0,001
GFH (ml/dk/1.73 m2) ortalama±SD	61,29±23,52	70,75±23,18	0,043
GFH(<60 ml/dk/1.73 m2),n(%)	20 (%58,8)	33 (%33,7)	0,010
TyG İndeksi ortanca [min-max]	8,71[7,59-9,89]	8,75 [7,67-10,41]	0,519

Tablo 16’da takipte NODAT gelişimi olan ve olmayan hastaların temel özellikleri sunulmuştur. Bu hastalar arasında yaş ve cinsiyet açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır. Hastaların transplantasyon tipine bakıldığında ise kadavradan nakil olan hastalarda istatistiksel olarak daha fazla NODAT geliştiği görülmüştür ($p=0,012$). Hastaların aldıkları immüsupresif tedaviler arasında anlamlı fark yoktu. İki grup arasında mortalite, greft kaybı ve rejeksiyon oranları benzerdi.

Hastaların bazal biyokimyasal değerlerine bakıldığında, nakil öncesi trigliserid ve glukoz değerinin takipte NODAT gelişen hastalarda anlamlı olarak yüksek olduğu görüldü ($p=0,018$, $p=0,034$). Transplantasyon sonrası NODAT gelişimi olan 22 hastanın TyG indeksi ortanca değeri 9,00 [8,15-9,97] iken, NODAT gelişmeyen 98 hastanın TyG indeksi ortanca değeri 8,63[7,59-9,96] olarak görüldü. NODAT gelişen grupta TyG indeksi istatistiksel açıdan anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p=0,013$) (Tablo 16).

Tablo 16: NODAT gelişimine göre hastaların özellikleri

	NODAT gelişimi		
	Var (n=22)	Yok (n=98)	p
Cinsiyet			
Kadın, n(%)	7 (31,8)	33 (33,7)	0,868
Erkek, n(%)	15 (68,2)	65 (66,3)	
Yaş, yıl ortanca [min-max]	46 [20,0-73,0]	50 [26,0-67,0]	0,355
Transplant Tipi			0,012
Canlı Donör, n(%)	8 (36,4)	64 (65,3)	
Kadavra, n(%)	14 (63,6)	34 (34,7)	
Renal Rejeksiyon, n(%)	6 (27,3)	27 (27,6)	0,979
İmmüsupresifler			
CNI, n(%)	22 (100,0)	91 (92,9)	0,977
MMF, n(%)	17 (77,3)	76 (77,6)	
AZA, n(%)	3 (13,6)	15 (15,3)	0,843
mTOR inhibitörleri, n(%)	1 (4,1)	4 (4,5)	1,000
Kortikosteroid, n(%)	21 (95,5)	94 (95,9)	0,922
Greft kaybı, n(%)	2 (8,7)	7 (6,4)	0,656
Mortalite, n(%)	3 (13,6)	7 (6,4)	0,204

Tablo 16: (Devamı) NODAT gelişimine göre hastaların özellikleri

	NODAT gelişimi		p
	Var (n=22)	Yok (n=98)	
Laboratuvar Parametreleri			
Preop Glukoz (mg/dL) ortalanca [min-max]	91,5 [49,0-123,0]	86[60,0-122,0]	0,034
Preop Trigliserid (mg/dL) ortalanca [min-max]	180 [68,0-461,0]	131 [44,0-459,0]	0,018
HbA1c (%)ortalanca [min-max]	5,3[4,30-5,5]	5,10 [4,10-6,5]	0,223
Üre (mg/dL) ortalanca [min-max]	49 [27,0-139,0]	48[18,0-111,0]	0,334
Kreatinin (mg/dL) ortalanca [min-max]	1,3 [0,82-2,53]	1,17 [0,56-2,81]	0,260
GFH (ml/dk/1.73 m2) ortalama±SD	62,77±22,94	69,68±23,6	0,215
TyG İndeksi ortalanca [min-max]	9,00 [8,15-9,97]	8,63[7,59-9,96]	0,013

Tablo 17’de takipte transplantasyon sonrası KVH gelişimi olan ve olmayan hastaların temel özellikleri sunulmuştur. KVH gelişimi olan ve olmayan hastalar arasında cinsiyet açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır, ancak KVH gelişen hastaların yaş ortancası anlamlı olarak daha yüksek olarak saptandı (p=0,001). Hastaların aldıkları immunsupresif tedaviler arasında anlamlı fark yoktu. İki grup arasında mortalite, greft kaybı ve rejeksiyon oranları benzerdi. Hastaların bazal biyokimyasal değerlerine bakıldığında gruplar arasında anlamlı fark yoktu.

Transplantasyon sonrası kardiyovasküler hastalık gelişen hastalar ile kardiyovasküler hastalık gelişmeyen grubun TyG indeksleri karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunamamıştır (p=0,484) (Tablo 17).

Tablo 17: KVH gelişimine göre hastaların özellikleri

	Kardiyovasküler Hastalık		
	Var (n=22)	Yok (n=104)	p
Cinsiyet			
Kadın, n(%)	6 (27,3)	38 (36,5)	0,408
Erkek, n(%)	16(72,7)	66(63,5)	
Yaş, yıl ortalama[min-max]	52,5 [34,0-71,0]	43 [20,0-73,0]	0,001
Transplant Tipi			
Canlı Donör, n(%)	10(45,5)	64 (38,5)	0,164
Kadavra, n(%)	12 (54,5)	40 (61,5)	
İmmünespresifler			
CNI, n(%)	19 (86,4)	99 (96,1)	0,071
MMF, n(%)	16 (72,7)	81 (78,6)	0,546
AZA, n(%)	5 (22,7)	14 (13,6)	0,279
mTOR inhibitörleri, n(%)	3 (13,6)	3 (2,9)	0,033
Kortikosteroid, n(%)	22 (100,0)	99 (96,1)	0,347
Rejeksiyon Varlığı, n(%)	5 (22,7)	28 (27,2)	0,667
Greft kaybı, n(%)	2 (9,1)	6 (5,8)	0,570
Mortalite, n(%)	2 (9,1)	8 (7,8)	0,835
Laboratuvar Parametreleri			
Preop Glukoz (mg/dL) ortalama [min-max]	90 [70-176]	84 [49-285]	0,279
Preop Trigliserid mg/dL) ortalama [min-max]	125 [61-318]	139 [44-461]	0,180
HbA1c (%)ortalama [min-max]	5,08 [4,2-6,5]	4,7 [4,1-10,3]	0,480
Üre (mg/dL) ortalama [min-max]	47 [27-104]	50 [18-113]	0,599
Kreatinin (mg/dL) ortalama [min-max]	1,21 [0,8-2,81]	1,18 [0,56-2,50]	0,380
GFH (ml/dk/1.73 m2) ortalama±SD	62,59±16,68	69,53±24,6	0,210
TyG İndeksi ortalama [min-max]	8,6 [7,67-9,57]	8,73 [7,59-10,26]	0,484

Tablo 18’de greft kaybı varlığına göre hastaların temel özellikleri sunulmuştur. Greft kaybı gelişen hastalar arasında yaş ve cinsiyet açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır. Hastaların transplantasyon tipine bakıldığında anlamlı fark

izlenmemiştir($p>0,05$). Hastaların aldıkları immunsupresif tedaviler arasında anlamlı fark yoktu. Greft kaybı gelişen hastalarda rejeksiyon oranı anlamlı olarak yüksek saptanmıştır ($p<0,001$) Mortalite oranlarının greft kaybı görülen grupta anlamlı olarak daha yüksek olduğu görüldü ($p=0,027$). Hastaların bazal biyokimyasal değerlerine bakıldığında, bazal GFH değerinin greft kaybı olan kolda anlamlı olarak daha düşük olduğu görüldü, diğer değerlere bakıldığında iki grup arasında anlamlı fark izlenmedi.

TyG indeksinin greft kaybı üzerine etkisi araştırılmıştır. Greft kaybı olan hastaların TyG indeksi 8,62 [8,08-9,72] iken, greft kaybı olmayan hastaların TyG indeksi 8,73 [7,59-10,41] olarak hesaplanmıştır ve istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p=0,723$) (Tablo 18).

Tablo 18: Greft kaybına göre hastaların temel özellikleri

	Greft Kaybı		
	Var (n=9)	Yok (n=123)	p
Cinsiyet			
Kadın, n(%)	4 (44,4)	40 (32,5)	0,464
Erkek, n(%)	5 (55,6)	83 (67,5)	
Yaş, yıl ortanca [min-max]	47 [27-68]	47 [20-73]	1,000
Transplant Tipi			0,115
Canlı Donör, n(%)	3 (33,3)	74 (60,2)	
Kadavra, n(%)	6 (66,7)	49 (39,8)	
HT, n(%)	8 (88,9)	92 (74,8)	0,687
DM, n(%)	1 (11,1)	11 (8,9)	0,588
NODAT, n(%)	2 (25,0)	20 (17,9)	0,656
KVH gelişimi, n(%)	2 (20,0)	20(17,4)	0,570
İmmunsupresifler			
CNI, n(%)	8 (88,9)	116 (94,3)	0,441
MMF, n(%)	7 (77,8)	95 (77,2)	1,000
AZA, n(%)	1 (11,1)	19 (15,4)	1,000
mTOR inhibitörleri, n(%)	-	6 (4,9)	-
Kortikosteroid, n(%)	8 (88,9)	119 (96,7)	0,301
Renal Rejeksiyon, n(%)	8(88,9)	26(21,1)	<0,001
Mortalite, n(%)	3 (33,3)	7 (6,3)	0,027

Tablo 18: (Devamı) Greft kaybına göre hastaların temel özellikleri

	Greft Kaybı		
	Var (n=9)	Yok (n=123)	p
Laboratuvar Parametreleri			
Preop Glukoz(mg/dL) ortalanca [min-max]	89 [72-123]	88 [49-285]	0,800
Preop Trigliserid (mg/dL) ortalanca [min-max]	103 [83-432]	138 [44-461]	0,548
HbA1c (%) ortalanca [min-max]	5,2 [4,2-6,8]	5,2 [4,1-10,3]	0,763
Üre (mg/dL) ortalanca [min-max]	46 [28-139]	49 [80-113]	0,978
Kreatinin (mg/dL) ortalanca [min-max]	1,61 [0,82-2,53]	1,19 [0,56-2,81]	0,119
GFH (ml/dk/1.73 m2) ortalama±SD	53,11±31,5	69,52±22,5	0,043
TyG İndeksi ortalanca [min-max]	8,62 [8,08-9,72]	8,73 [7,59-10,41]	0,723

Greft kaybını etkileyen bağımsız faktörleri incelemek için yapılan regresyon analizinde, TyG indeksinin tek değişkenli regresyon analizi yapılmış ve anlamlı ilişki saptanmamıştır (Tablo 19).

Tablo 19: Greft kaybı regresyon analizleri

	OR	%95 Güven Aralığı	p
Greft Kaybı			
Tek değişkenli regresyon analizi			
TyG indeks	0,91	0,28 - 2,95	0,882
Çok değişkenli regresyon analizi			
Yaş	1,02	0,96 - 1,09	0,946
Cinsiyet	0,51	0,11 - 2,67	0,411
Renal Rejeksiyon	38,5	4,316 - 343,39	0,001
TyG indeks	1,05	0,25 - 4,45	0,946

Tablo 20’de mortalite varlığına göre hastaların temel özellikleri sunulmuştur. Mortalite gelişen hastalar arasında yaş ve cinsiyet açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır. Hastaların transplantasyon tipine bakıldığında anlamlı fark izlenmemiştir ($p>0,05$). Hastaların aldıkları immunsupresif tedaviler arasında anlamlı fark yoktu. İki grup arasında mortalite gelişen hasta kolunda renal rejeksiyon oranı, daha yüksek olarak bulunmasına karşın istatistiksel olarak anlamlı değildi, ancak greft kaybının mortalite olan grupta anlamlı olarak daha yüksek olduğu görüldü ($p=0,005$). Hastaların bazal biyokimyasal değerlerine bakıldığında, iki grup arasında anlamlı fark izlenmedi.

Tyg indeksinin mortalite üzerine etkisi araştırılmıştır. Yaşayan hastaların TyG indeksi 8,74 [7,59-10,41] iken, ex olan hastaların TyG indeksi 8,68 [7,90-9,89] olarak hesaplanmıştır ve istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p=0,906$) (Tablo 20).

Tablo 20: Mortalite durumlarına göre hastaların temel özellikleri

	Mortalite		p
	Var (n=10)	Yok (n=111)	
Cinsiyet			
Kadın, n(%)	1 (2,4)	40 (97,6)	0,096
Erkek, n(%)	9(11,3)	71 (88,8)	
Yaş, yıl ortanca [min-max]	57.5 [30-73.0]	46 [20-72]	0,072
Transplant Tipi			
Canlı Donör, n(%)	4 (5,6)	67 (94,4)	0,210
Kadavra, n(%)	6 (12,0)	44 (88,0)	
HT, n(%)	10 (100)	85 (76,6)	-
NODAT, n(%)	3 (30,0)	19 (19,0)	0,355
KVH gelişimi, n(%)	2 (25,0)	20 (17,1)	0,570
İmmunsupresifler			
CNI, n(%)	8 (80,0)	105 (94,6)	0,075
MMF, n(%)	8 (80,0)	87 (78,4)	0,905
AZA, n(%)	1 (10,0)	16 (14,4)	0,700
mTOR inhibitörleri, n(%)	2 (20,0)	4 (3,6)	0,077
Kortikosteroid, n(%)	9 (90,0)	107 (96,4)	0,330
Greft kaybı, n(%)	3 (30,0)	6 (5,4)	0,005
Renal Rejeksiyon, n(%)	5 (50,0)	28 (25,2)	0,092

Tablo 20: (Devamı) Mortalite durumlarına göre hastaların temel özellikleri

	Mortalite		
	Var (n=10)	Yok (n=111)	p
Laboratuvar Parametreleri			
Preop Glukoz (mg/dL) ortanca [min-max]	86,5[77,0-102,0]	88,0 [49-244]	0,914
Preop Triglisericid(mg/dL) ortanca [min-max]	138,5[63,0-449,0]	139,0 [44,0-461,0]	0,903
HbA1c (%) ortanca [min-max]	5,1 [4,2-5,7]	5,2[4,1-10,3]	0,875
Üre (mg/dL) ortanca [min-max]	57,0 [28-111]	49,0[18-139]	0,342
Kreatinin (mg/dL) ortanca [min-max]	1,33 [1,01-2,11]	1,19 [0,56-2,81]	0,117
GFH (ml/dk/1.73 m2) ortalama±SD ortanca [min-max]	56,0±24,9	68,8±23,5	0,287
TyG İndeksi ortanca [min-max]	8,68 [7,90-9,89]	8,74 [7,59-10,41]	0,906

Mortaliteyi etkileyen bağımsız faktörleri incelemek için yapılan regresyon analizinde, TyG indeksinin tek değişkenli regresyon analizi yapılmış ve anlamlı ilişki saptanmamıştır (Tablo 21).

Tablo 21: Mortalite regresyon analizleri

	OR	%95 Güven Aralığı	p
Mortalite			
Tek değişkenli regresyon analizi			
TyG indeks	1,031	0,331 - 3,207	0,958
Çok değişkenli regresyon analizi			
Greft Kaybı	7,45	1,53 - 36,38	0,013
TyG indeks	1,07	0,334 - 3,45	0,906

TyG indeksinin yaş ve diğer biyokimyasal parametrelerle korelasyonu Tablo 22’de incelenmiştir. TyG değerinin yaş, bazal glukoz (mg/dL), TG (mg/dL) ve HbA1c değerleri ile pozitif korelasyon gösterdiği saptanmıştır (Tablo 22).

Tablo 22: TyG indeksi korelasyon analizleri

	rho	p
Yaş, yıl	0,258	0,003
Cinsiyet	0,082	0,350
Glukoz (mg/dL)	0,408	<0,001
Trigliserid (mg/dL)	0,918	<0,001
HbA1C (%)	0,258	0,017
Üre (mg/dL)	-0,005	0,952
Kreatinin(mg/dL)	0,031	0,727
GFH (ml/dk/1.73 m2)	-0,074	0,398

Renal rejeksiyonu etkileyen bağımsız faktörleri incelemek için yapılan regresyon analizinde, TyG indeksi ile rejeksiyon arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 23).

Tablo 23: Renal rejeksiyon regresyon analizleri

	OR	%95 Güven Aralığı	p
Renal Rejeksiyon			
Tek değişkenli regresyon analizi			
TyG indeks	0,75	0,375 - 1,502	0,417
Çok değişkenli regresyon analizi			
Yaş	0,968	0,937 - 1,001	0,055
Cinsiyet	1,031	0,438 - 2,428	0,944
TyG indeks	0,915	0,444 - 1,886	0,810

Yaşın renal rejeksiyona etkisi tek değişkenli regresyon analizi ile değerlendirildiğinde, yaştaki artışın renal rejeksiyonu azalttığı görülmüştür ($p=0,036$, OR:0,967, GA%95, 0,937-0,998). Cinsiyet ve transplantasyon tipi ile beraber

uyumlandırılarak yapılan çoklu regresyon analizinde bağımsız bir risk faktörü olarak değerlendirilmiştir (p=0,021,OR:0,962, GA%95:0,929-0,996) (Tablo 24).

Tablo 24: Renal rejeksiyon regresyon analizleri

	OR	%95 Güven Aralığı	p
Renal Rejeksiyon			
Tek değişkenli regresyon analizi			
Yaş	0,967	0,937 - 0,998	0,036
Çok değişkenli regresyon analizi			
Yaş	0,962	0,929 - 0,996	0,021
Cinsiyet	0,98	0,421 - 2,281	0,908
Transplant Tipi	1,416	0,584 - 3,437	0,49

40 yaş sınırı çok değişkenli regresyon analizinde cinsiyet ve transplant tipi ile uyumlandırılarak değerlendirildiğinde 40 yaşın altında olmanın renal rejeksiyon riskini 2,7 kat arttırdığı görülmüştür (p=0,021, GA%95:1,168- 6,622) (Tablo 25).

Tablo 25: Renal rejeksiyon regresyon analizleri

	OR	%95 Güven Aralığı	p
Renal Rejeksiyon			
Tek değişkenli regresyon analizi			
Yaş>40	0,400	0,179 - 0,892	0,021
Çok değişkenli regresyon analizi			
Yaş>40	0,36	0,151 - 0,856	0,021
Cinsiyet	0,951	0,408 - 2,217	0,908
Transplant tipi	1,362	0,567 - 3,276	0,49

NODAT gelişimin etkileyen bağımsız faktörleri incelemek için yapılan,tek değişkenli regresyon analizinde TyG indeksi ile NODAT gelişimi arasında anlamlı ilişki bulunmuştur (p=0,018).Yaş, cinsiyet ve transplantasyon tipine göre

uyumlandırıldığında da TyG indeksinin NODAT gelişimi ile bağımsız ve anlamlı olarak ilişkili olduğu saptanmıştır (p=0,047) (Tablo 26).

Tablo 26: NODAT gelişimi regresyon analizleri

	OR	%95 Güven Aralığı	p
NODAT			
Tek değişkenli regresyon analizi			
TyG indeks	3,018	1,215 - 7,954	0,018
Çok değişkenli regresyon analizi			
Yaş	1,01	0,97 - 1,05	0,652
Transplantasyon Tipi	2,59	0,93 - 7,26	0,070
TyG indeks	2,76	1,012 - 7,52	0,047

KVH gelişimini etkileyen bağımsız faktörleri incelemek için yapılan regresyon analizinde TyG indeksi ile anlamlı ilişki saptanmamıştır (Tablo 27). Yaş faktörü tek değişkenli ve çok değişkenli regresyon analizi ile değerlendirilip cinsiyet DM ve HT tanısına göre uyumlandırıldığında, yaşın KVH gelişimi ile bağımsız ve anlamlı olarak ilişkili olduğu saptanmıştır (p=0,005, OR:1,065, GA%95: 1,019 -1,113) (Tablo 28).

Tablo 27: KVH gelişimi regresyon analizleri

	OR	%95 Güven Aralığı	p
KVH Gelişimi			
Tek değişkenli regresyon analizi			
TyG indeks	0,997	0,617 - 1,610	0,99
Çok değişkenli regresyon analizi			
Yaş	1,067	1,022 - 1,115	0,003
Cinsiyet	0,636	0,212 - 1,905	0,419
Transplantasyon Tipi	1,281	0,453 - 3,620	0,641
TyG indeks	0,841	0,535 - 1,322	0,453

Tablo 28: KVH gelişimi regresyon analizleri

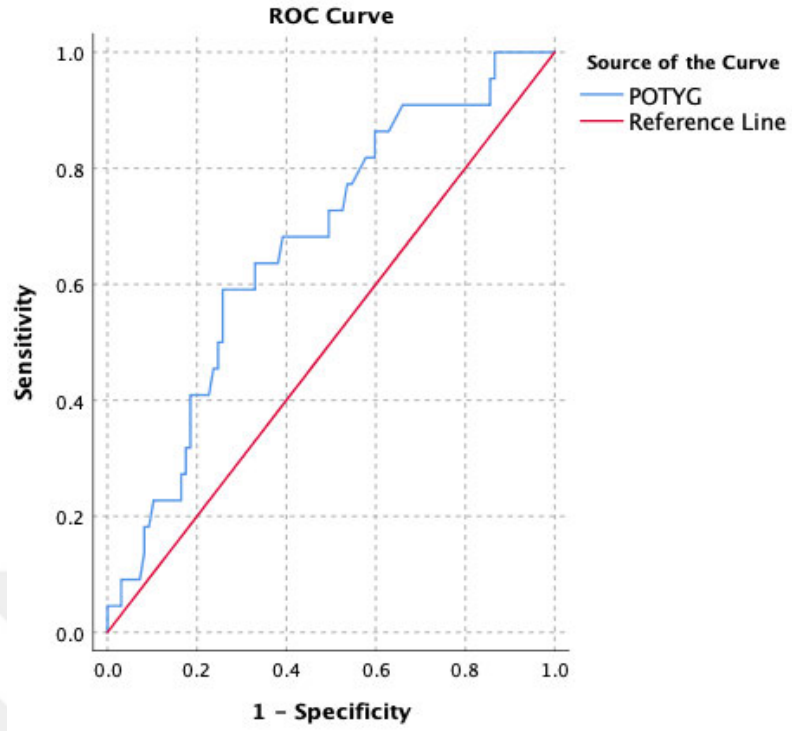
	OR	%95 Güven Aralığı	p
KVH Gelişimi			
Tek değişkenli regresyon analizi			
Yaş	1,07	1,026 - 1,116	0,001
Çok değişkenli regresyon analizi			
Yaş	1,065	1,019 - 1,113	0,005
Cinsiyet	0,688	0,236 - 2,002	0,492
HT	1,253	0,297 - 5,281	0,758
DM	1,799	0,372 - 8,702	0,466

NODAT gelişimin etkileyen bağımsız faktörleri incelemek için yapılan, tek değişkenli regresyon analizinde TyG indeksi ile NODAT gelişimi arasında anlamlı ilişki bulunmuştur ($p=0,018$). Yaş, cinsiyet ve transplantasyon tipine göre uyumlandırıldığında da TyG indeksinin NODAT gelişimi ile bağımsız ve anlamlı olarak ilişkili olduğu saptanmıştır ($p=0,047$) (Tablo 29).

Tablo 29: NODAT gelişimi regresyon analizleri

	OR	%95 Güven Aralığı	p
NODAT			
Tek değişkenli regresyon analizi			
TyG indeks	3,018	1,215 - 7,954	0,018
Çok değişkenli regresyon analizi			
Yaş	1,01	0,97 - 1,05	0,652
Transplantasyon Tipi	2,59	0,93 - 7,26	0,070
TyG indeks	2,76	1,012 - 7,52	0,047

NODAT gelişimi ile anlamlı ilişki gösteren TyG indeksine ilişkin bir kesme noktası belirleyebilmek adına ROC analizi yapıldığı zaman kesme noktası 8,9 olarak belirlendi. TyG indeksinin 8,9 üzerindeki değerlerde %59,1 sensitivite %72,2 spesifite ile NODAT gelişimini öngörebileceği saptanmıştır (Şekil 4).



Şekil 4: TyG indeksi -NODAT gelişimi ROC analizi

NODAT gelişimine etki eden parametreler değerlendirildiğinde tek değişkenli regresyon analizinde TyG indeksinin 8,9 üzerinde olmasının NODAT gelişimini 3,7 kat ($p=0,007$, GA%95, 1,435-9,770), çok değişkenli regresyon analizinde ise 3,6 kat arttırdığı görüldü ($p=0,009$, GA%95, 1,385-9,574) (Tablo 30).

Tablo 30: TyG indeksi NODAT gelişimi regresyon analizleri

	OR	%95 Güven Aralığı	p
NODAT			
Tek değişkenli regresyon analizi			
TyG indeks>8,9	3,745	1,435 - 9,770	0,007
Çok değişkenli regresyon analizi			
TyG indeks>8,9	3,641	1,385 - 9,574	0,009
Yaş	1,027	0,987 - 2,823	0,191
Cinsiyet	1,000	0,354 - 2,823	1,000

5. TARTIŞMA

TyG indeksinin nakil sonrası renal prognoza etkisini araştırmayı hedeflediğimiz çalışmamıza renal transplantasyon gerçekleşen toplam 132 hasta dahil edilmiştir. Hastaların nakil öncesi preoperatif dönemde TyG indeksleri hesaplanarak TyG indeksinin nakil sonrası GFH kaybı, renal rejeksiyon, greft kaybı, NODAT ve kardiyovasküler hastalık gelişimi üzerine etkisi incelenmiştir.

Son yapılan araştırmalarla birlikte TyG indeksinin, insülin direncinin bir göstergesi olduğu, TyG indeksinin hem tip 2 DM gelişiminde hem de kardiyovasküler hastalıkları öngörmeye kullanışlı bir belirteç olabileceği düşünülmektedir[5,6]. İnsülin direncinin ölçümü için öglisemik hiperinsulinemik klemp testi altın standart olmakla beraber uygulamalarının zor olması ve maliyet etkin olmaması nedeni ile klinik uygulamalarda tercih edilmezler [78]. İnsülin direncini ölçmekte daha sık kullanılan HOMA-IR; açlık plazma insülini x açlık plazma glukozu/sabit değer formülü ile hesaplanır. Sabit değer glukoz mg/dL cinsinde ise 405, mmol/L ise 22,5 olarak alınır. HOMA-IR eşik değeri yaş, ırk cinsiyet, hastalık gibi faktörlere bağlı olarak farklılık gösterebilir. Bu nedenle bu belirteç için net bir eşik değeri belirlemek zordur ve literatürde değişken eşik değerler mevcuttur. HOMA-IR'ye göre daha az maliyetli olan açlık plazma glukozu ve trigliserid düzeyi ile hesaplanan bir belirteç olan TyG indeksi ile yapılan bir çalışmada insülin direncini belirlemede HOMA-IR'ye göre daha iyi sonuç verdiği gösterilmiştir [70].

İnsülin direncinin KBH risk faktörlerinden biri olduğu bilinmektedir[79]. İnsülin direnci diyabet gelişimine yol açarak KBH etyolojisinde rol oynarken bağımsız olarak hiperfiltrasyon, sodyum retansiyonu, tübüler geri emilimde kusur, doku iltihabı ve fibrozis ile ilişkili olarak KBH'ye yol açabilir [74-76]. Bu nedenle literatürde TyG indeksi ve KBH ilişkisini inceleyen birçok çalışma mevcuttur.

Okamura ve arkadaşları tarafından 11.712 katılımcı ile gerçekleştirilen bir çalışmada TyG indeksinin KBH gelişimi ile ilişkisi araştırılmış olup KBH gelişimi GFH'nin <60 ml/dk/1,73 olması olarak tanımlanmıştır. Takip süresince toplam 261 hastada KBH gelişmiş bu hastalarda TyG indeksinin KBH gelişimi için anlamlı bir prediktör olabileceğini ortaya koymuştur [80].

Böbrek nakli alıcılarında TyG indeksi ile transplantasyon sonrası böbrek işlevinin değerlendirildiği Şirin ve arkadaşlarının 82 katılımcı ile kadavradan böbrek nakli yapılan alıcıları dahil ederek yaptığı çalışmada hastalar $GFH < 60 \text{ ml/dk/1,73 m}^2$ ve $GFH > 60 \text{ ml/dk/1,73 m}^2$ olmak üzere 2 gruba ayrılmıştır. Alıcıların ortalama TyG indeksleri, benzer olup iki grup arasında TyG indeksi ölçümleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanamamıştır ($p > 0,05$). Alıcıların takiplerinde $GFH < 60 \text{ ml/dk/1,73 m}^2$ olan grupta takip sonunda 1 yıllık takip sonunda GFH düzeyinde anlamlı azalma saptanırken ($p < 0,001$) TyG indeksi ile GFH arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır [81]. Çalışmamızda hastaları GFH değerine göre sınıflamak yerine literatürdeki bazı çalışmalara benzer şekilde en az 1 yıllık takip süresince GFH kayıplarını inceledik. Başlangıca göre takipte en az %40 GFH kaybı olmasını ve GFH’de en az %50 kayıp ile RRT gelişimini progresyon olarak değerlendirdik [82,83]. GFH kaybını %40 ve üzeri anlamlı olarak kabul ettiğimizde, 17 hastada GFH düzeyi transplant sonrası taburculuk GFH’ye göre en az %40 azaldı, 98 hastanın GFH düzeyinde ise anlamlı kayıp saptanmadı. Anlamlı GFH kaybı olan grupta TyG indeks ortancası 8,71 iken diğer grubun ortancası 8,76 olarak saptandı. Ortanca takip süremiz 48 aydı. Şirin ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmadan farklı olarak çalışmamızda ortalama takip süresi daha uzun olmasına rağmen bizim çalışmamızda da GFH kaybı ile TyG indeksi arasında anlamlı ilişki bulunamadı ($p > 0,05$).

Pan ve arkadaşları TyG indeksinin mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlarla ilişkisini değerlendirdiği 4721 tip 2 DM tanısı olan hastayı dahil ettikleri çalışmada TyG indeksinin mikroalbuminüri düzeyi ile ilişkili olduğunu saptamış ($p = 0,002$), ancak GFH’nin $60 \text{ mL/dk/1,73 m}^2$ ‘nin altında olması olarak nitelendirdikleri KBH ile anlamlı ilişki bulunamamıştır ($p = 0,783$) [84]. Yürütülen tez çalışmamızda proteinüri düzeyi incelenememiş olup bu çalışmamızın kısıtlılıklarından biri olarak değerlendirilmiştir.

Gençlerde immunolojik aktivite nedeniyle gerek humoral gerekse hücresel rejeksiyon oranlarının yaşlı hastalara göre daha yüksek olduğu bilinmektedir [85]. Mendonça ve arkadaşları tarafından toplam 320 böbrek nakli alıcısında yapılan >60 yaş üzeri 110 hasta 50-59 yaş arasında ise 210 hasta dahil edilen çalışmada akut

rejeksiyon görülme sıklığı genç grupta (%37,6) yaşlılara (%22,7) göre daha yüksekti. 5 yıllık sağkalımları arasında ise istatistiksel açıdan anlamlı fark yoktu [86]. Pedroso ve arkadaşları tarafından 60 yaş ve üzeri 43, 18-59 yaş arası 1058 hasta dahil edilerek yapılan başka bir çalışmada daha yaşlı alıcılarda daha sık gecikmiş greft fonksiyonu görüldüğü ve nakil sonrası akut rejeksiyon olaylarının görülme sıklığının anlamlı derecede daha düşük olduğu görüldü [87]. Mevcut tez çalışmamıza dahil edilen 132 hastadan 34'ünde rejeksiyon gelişmiş olup rejeksiyon gelişen grubun yaş ortancası 41 iken gelişmeyen grubun ortancası 48 olarak bulunmuş rejeksiyon gelişen grubun yaş ortancası anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur ($p=0,044$). Yaşın rejeksiyon gelişimi için bağımsız bir risk faktörü olduğu ve 40 yaş altında olmanın renal rejeksiyon riskini 2,7 kat arttırdığı saptandı ($p=0,021$). Afzali ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada özellikle renal rejeksiyonun ilk 6 aydan sonra görülme sıklığının belirgin olarak azaldığı gösterilmiş olup çalışmamızda literatürle uyumlu olarak renal rejeksiyon gelişen hastaların ortanca değeri 4 ay olarak gösterilmiştir [34]. Çalışma grubumuzda nakil sonrası 34 (%25,8) hastada rejeksiyon gelişmiş olup 9 (%6,8) hastada greft kaybı gelişmiştir.

TyG indeksinin farklı hasta gruplarında olumsuz klinik sonuçları bilinmektedir. Liao ve arkadaşlarının 10,46 yıllık takip süresi ile 3026 hastada yaptığı, yoğun bakım ünitesine kabulün ilk gününde bakılan trigliserid glukoz değerleri ile TyG indeksi mortalite ilişkisini inceledikleri çalışmada 10,46 yıllık takip sırasında 1148 (%37,9) hasta ölmüştür. Kaplan-Meier analizi yapıldığında TyG indeksi yüksek olan hastalarda tüm nedenlere bağlı ölüm riskinin anlamlı derecede yüksek olduğu gösterilmiştir. Çok değişkenli cox analizleri ile TyG indeksinin yoğun bakım ünitesindeki ölüm (HR: 1,72) ve hastanede ölüm için (HR: 2,19) bağımsız bir risk belirteci olduğunu ve TyG indeksindeki her 1 birimlik artışın, hastanede kalış süresi boyunca ölüm riskinde 1,19 kat artışa sebep olduğunu göstermiştir. Liao ve arkadaşlarının yaptığı bu çalışmada ortalama hasta yaşı 65,44 olarak saptanmıştır [88]. Çalışmamızda TyG indeksi ile mortalite arasında anlamlı ilişki bulunamamış olup bu sonuç hasta popülasyonumuzun daha genç ve genel durumu iyi olan hastalar olması ile ilişkilendirilmiştir.

Jabeen ve arkadaşlarının 56 hasta ile yaptığı çalışmada hastalar $HbA1c > \%7$ ve $HbA1c \leq \%7$ olarak ayrılmış olup $HbA1c > \%7$ grubunda AKŞ, açlık insülini,

HOMA-IR, TyG indeksi, trigliserid HDL oranı, istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek görülmüştür. TyG indeksi vücut kitle indeksi (VKİ), yaş, AKŞ, açlık insülini, HbA1c, HOMA-IR ve trigliserid düzeyi ile anlamlı pozitif korelasyon göstermiştir[89]. Biz de çalışmamızda TyG indeksinin yaş, glukoz, trigliserid ve HbA1c parametreleri ile pozitif korelasyon gösterdiği saptadık. Çalışmamızda hastaların VKİ değerlerine ulaşamaması nedeni ile dahil edilmemiş olup bir kısıtlılık olarak kabul edilmiştir.

NODAT transplantasyon sonrası gelişen DM olarak tanımlanmakta olup nakil sonrası dönemde önemli kardiyovasküler komplikasyonlara, greft fonksiyonunun bozulmasına enfeksiyon riskinin artışına yol açabilir [61,62]. Yetişkinlerde transplantasyondan sonra yeni başlayan diyabet insidansı, Montori ve arkadaşları tarafından kalp, karaciğer ve böbrek nakli çalışmaları için nakil sonrası diyabetin 12 aylık insidans tahminlerinin %2 ila %53 aralığında olduğu bildirilmiştir [59] Cosio ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada NODAT prevalansını nakilden bir yıl sonra %13 olarak bildirmiştir [60]. Porrini ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise NODAT %20 oranında görülmüştür [90]. Bizim çalışmamızda nakil sonrası dönemde 22(%18,3) hastada NODAT gelişimi görülmüş olup literatürle uyumlu değerlendirilmiştir. Joss ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, çalışmamızla benzer şekilde nakilli hastalar 10 yıl takip edilmiştir. Toplam 787 hasta çalışmaya dahil edilmiş, NODAT görülme sıklığı %7,7 olarak bulunmuştur. Bu çalışmada NODAT gelişimi için; ileri yaş, transplantasyon sırasında daha yüksek kilolu olmak, nakil öncesi daha yüksek plazma glukoz değeri, nakil sonrası ilk yedi günde daha yüksek plazma glukoz değeri ve takrolimus kullanımı NODAT gelişimi için risk faktörü olarak tanımlanmıştır [91].

Porrini ve arkadaşları tarafından diyabetik olmayan 314 böbrek nakli alıcısı ile gerçekleştirilen nakil öncesi trigliserid düzeylerinin NODAT için bir risk faktörü olup olmadığını ve kalsinörin inhibitörünün türünün etkisini araştırdığı çalışmada 81 alıcıda (%25,8) NODAT gelişti. Takrolimus kullanımı olan ve transplantasyon öncesi trigliserid düzeyi 200 mg/dL ve üzerinde olan grupta NODAT riskinin 3.26 kat arttığı gösterilmiştir [92]. Ancak bizim çalışmamızda NODAT gelişen hastaların aldıkları immunsupresif tedaviler arasında anlamlı fark bulunamadı. Nagaraja ve arkadaşları tarafından 118 hastada gerçekleştirilen ve takip süresi ortancası 11 yıl olan bir başka

çalışmada 44 hastada NODAT gelişirken 74 hastada NODAT gelişmemiştir. Çalışmada NODAT'ı öngörebileceği düşünülen insülin direnci indekslerinden HOMA-IR ve McAuley indeksi kullanılmış ancak bu indeksler NODAT'ı öngörmede anlamlı bir belirteç olarak saptanamamıştır. Çalışmada tüm nedenlere bağlı mortalite, 1 yıl içinde NODAT gelişen alıcılarda (%44), gelişmeyenlere kıyasla anlamlı derecede daha yüksekti. Aynı çalışmada 1. yıl kreatinin ve 3 ay içinde gelişen NODAT mortalitenin bağımsız risk faktörleri olarak saptanmıştır [93].

Mevcut çalışmamızda 12 hastanın transplantasyon öncesi DM tanısı mevcutken, nakil öncesi diyabetik olmayan 22(%18,3) hastada NODAT gelişimi izlendi. Da Silva ve arkadaşları tarafından toplam 70.380 katılımcı ile gerçekleştirilen 13 kohort çalışmasının dahil edildiği meta analiz çalışmasında toplam 10 çalışmada TyG indeksinin tip 2 DM gelişim riski ile anlamlı bir ilişkisi olduğu, bu nedenle TyG indeksinin tip 2 DM riski olan kişileri belirlemek için uygulanabilir bir araç haline gelebileceğinden bahsedilmiştir [73]. Tip 2 DM riski ile TyG indeksinin ilişkisinin araştırıldığı Zhang ve arkadaşları tarafından 6 yıllık takip süreli, normal VKİ değerlerine sahip olan 5780 hasta katılımcı ile yapılan çalışmada hastalar 4 çeyreklik şeklinde sınıflandırılmış olup tip 2 DM gelişim riski 1. çeyreğe kıyasla 2,3 ve 4. çeyreklere kıyasla belirgin şekilde artmıştır[94]. Çalışmamızda transplantasyon sonrası NODAT gelişimi olan 22 hastanın TyG indeks ortanca değeri 9,00 iken, transplantasyon öncesi DM tanısı olmayan ve NODAT gelişmeyen 98 hastanın TyG indeksi ortanca değeri 8,63 olarak görüldü. NODAT gelişen grupta TyG indeksi anlamlı olarak yüksek bulundu. Çalışmamızda TyG indeksinin yaş ve cinsiyetten bağımsız olarak NODAT gelişimi ile ilişkili olduğu saptanmıştır. TyG indeksi 8,9 üzerindeki değerlerde %59,1 sensitivite %72,2 spesifite ile diyabet gelişiminin öngörülebileceği saptanmış olup TyG indeksinin 8,9 üzerinde olmasının NODAT gelişim riskini 3,6 kat arttırdığı görüldü.

Bazı çalışmalar böbrek nakilli hastalarda nakil sonrası DM gelişiminin uzun dönemde greft fonksiyonu etkilediğini göstermiş ve DM gelişiminin greft kaybı için bağımsız risk faktörü olduğunu ortaya koymuştur [95]. Joss ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise NODAT gelişen hastalarda 10 yıllık sağkalım %67,1 iken, diyabeti olmayanlarda bu oran %81,9 ve nakil öncesi diyabet olduğu bilinen hastalarda ise %65,3 idi ve greft sağkalımı açısından da bu gruplar açısından anlamlı fark yoktu [91].

Bizim çalışmamızda da takip süresi benzer olup NODAT gelişen hasta grubunda greft kaybı ve mortalite açısından anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$). Diyabete bağlı komplikasyon gelişimi uzun yıllar içinde meydana gelebileceğinden NODAT'ın komplikasyon ve greft sağkalımı üzerine etkisinin daha uzun takip süreli çalışmalarla ortaya konulabileceği düşünülmektedir.

Zhao ve arkadaşlarının başlangıçta HT tanısı olmayan 10.309 katılımcı ile yaptıkları prospektif kohort çalışmasında 6 yıllık takip süresince 2073 kişide HT geliştiği bu kişilerde diğer değişkenlerden bağımsız olarak TyG indeksindeki artışın HT gelişme riskini 1,14 kat arttırdığı görülmüştür [96]. Hipertansiyon, KBH olan bireylerde yaygın olarak görülmekle birlikte hastaların %65 ile %85'ini etkiler ve böbrek fonksiyonları geriledikçe görülme sıklığı artar [97]. Tez çalışmamızda hastalarımızın %75,8'inin HT tanısı olup bu hasta hasta grubunda TyG indeksi ortancası 8,76 olarak saptanırken olmayan grupta 8,51 olarak saptanmıştır. HT tanısı olan hastalarda TyG indeksi istatistiksel olarak daha yüksek bulunmakla birlikte ($p=0,046$) yaş, cinsiyet faktörleri ile regresyon analizi yapılarak incelendiğinde TyG indeksi ve HT tanısı ile anlamlı ilişki bulunamamış olup bu durum hastalarımızın nakil hastası olmaları nedeni ile birçoğunun HT tanısı olması ve hasta popülasyonumuzun kısıtlılığı ile ilişkilendirildi.

Renal transplant alıcılarında kardiyovasküler hastalık görülme sıklığı belirgin olarak artış göstermekte olup yıllık kardiyovasküler hastalık nedeni ölüm riski %3,5 ile %5 arasındadır ve bu genel popülasyondan 50 kat daha yüksektir [51-53]. Lee ve arkadaşları bilgisayarlı tomografik anjiyografi ile koroner arter stenozunu değerlendirmek üzere asemptomatik Tip 2 DM'li ancak daha önce koroner arter hastalığı olmayan hastayı dahil ettikleri çalışmada TyG indeksi üçte birlik dilimlere ayrılarak analiz edilmiş olup TyG indeksi en yüksek üçte birlik dilime dahil kişilerde KAH gelişimi anlamlı derecede yüksekti (%84,1'e karşı %39,4) Çoklu regresyon analizinde yaş ve cinsiyete göre uyumlandırma yapıldığında TyG indeksinin daha yüksek üçte birlik dilimde KAH riskini 2,36 ve en yüksek üçte birlik dilimde 2,50 kat arttırdığı ve aralarında anlamlı ilişki olduğu görülmüştür. Bu çalışmada erkek cinsiyet, zayıf glisemik kontrol, daha uzun diyabet süresi statin kullanmama ve daha yüksek bir TyG indeksi, KAH için bağımsız bir risk faktörü olarak tanımlanmıştır [98]. Park ve arkadaşları tarafından yapılan retrospektif gözlemsel bir çalışmada koroner

bilgisayarlı tomografik anjiyografi ile koroner stenoza değerlendirmek için geleneksel kardiyovasküler risk faktörleri olmayan 1250 asemptomatik Koreli birey dahil edilmiş, TyG indeksinin özellikle kalsifiye olmayan plakları olan hastalarda artmış KAH riski ile ilişkili olduğunu bulmuşlardır. Bu çalışma TyG indeksinin hem genel popülasyonda hem de yerleşik risk faktörleri olan bireylerde subklinik KAH'ı tahmin etmek için kullanılabilecek bağımsız bir belirteç olduğu fikrini desteklemiştir [99]. Quiroga ve arkadaşlarının KBH tanısı olan ve diyabeti olmayan hastalar ile gerçekleştirdiği çalışmada TyG indeksinin 8,63 üzerindeki değerlerde birim başına artışının majör advers kardiyovasküler olay riskini 2,29 kat artırdığı saptanmıştır [100]. Tez çalışmamızda, TyG indeksi ile KVH gelişimi arasında anlamlı ilişki saptanamamıştır. Bu ilişkinin saptanamamasında popülasyondaki hasta sayımızın yetersiz olması, çalışmamızın retrospektif olması nedeniyle asemptomatik hastalarda kardiyovasküler hastalıklar için tarama amaçlı görüntüleme ve ek tetkik yapılamaması ve takip süremizin yeterli olmamasının etkisi olabileceği düşünülmüştür.

An ve arkadaşlarının transplantasyon sonrası KVH gelişimi ile ilgili risk faktörlerini araştırdıkları, 2902 renal transplant hastası üzerinde yaptıkları çalışmada yaş ortancası 42.0 olarak saptanmıştır [101]. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde hastaların yaş ortancası 47 idi. Literatürdeki çalışmalar incelendiğinde KVH gelişiminde yaştan bağımsız bir risk faktörü olduğu ortaya konmuştur [102,103]. Çalışmamızda KVH gelişimi olan ve olmayan hastalar arasında cinsiyet açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmamış olup KVH gelişen hastaların yaş ortancası anlamlı olarak daha yüksek olarak saptanmıştır ve literatürle benzer şekilde yaştan KVH gelişimi için bağımsız risk faktörü olduğu görülmüştür ($p=0,003$).

Böbrek nakli alıcılarında NODAT sık gözlenen bir sorun olup hastalığın kendisi ve yol açtığı problemler nedeni ile tedavi maliyetlerinde artışlar meydana gelmektedir. Çalışmamızda TyG indeksinin renal transplantlı hastalarda NODAT gelişimini öngörmede bir belirteç olarak kullanılabileceği sonucuna varılmıştır. Nakil öncesi hastaların bu risk açısından değerlendirilmesi ve yapılacak yaşam tarzı değişiklikleri nakil sonrası gelişebilecek sorunların önüne geçilmesinde yardımcı olabilir. Çalışmamızda renal transplantlı hastalarda TyG indeksinin GFH kaybı, renal rejeksiyon ve greft kaybı ile ilişkisi gösterilememiş olup bu konuda yapılacak daha kapsamlı ve uzun takip süreli prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

5.1. ÇALIŞMANIN KISITLILIKLARI

Çalışmamız retrospektif gözlemsel bir çalışma olarak planlanmış olup renal transplantasyon olan 132 hasta dahil edilmiş hastaların bilgileri, laboratuvar bulguları dosya verileri ve hastane sistemi üzerinden taranmıştır. Bu nedenle çalışmada dahil edilmek istenen VKİ, HOMA-IR, proteinüri düzeyi gibi bazı parametrelere ulaşamamıştır. Hasta profilimizin dar olması ve ortanca takip süremizin 48 ay olması da kısıtlılık olarak kabul edilmiştir. Renal transplantlı hastalarda TyG indeksinin renal prognoz, NODAT ve KVVH gelişimi ile ilişkisinin araştırıldığı daha geniş hasta popülasyonu ile yapılan uzun takip süreli prospektif çalışmalara ihtiyaç olduğu düşünülmektedir.

6. SONUÇLAR

Renal transplantlı hastalarda TyG indeksinin renal prognoza etkisini, NODAT ve kardiyovasküler hastalık gelişimi ile ilişkisini incelediğimiz çalışmamızda;

1. Çalışmaya dahil edilen hasta sayısı 132'dir, bunlardan 44'ü (%33,3) kadın, 88'i (%66,7) erkekti. Hastaların ortalama yaşı 47 [20-73] yıl, hastaların ortalama takip süresi ise 48 [6-120] aydı.
2. Hastalar takipte GFH kaybına göre değerlendirildiğinde, TyG indeksi ile GFH kaybı arasında anlamlı ilişki saptanmamış, greft kaybının ve renal rejeksiyonun GFH kaybı olan grupta anlamlı olarak daha yüksek olduğu görülmüştür.
3. Hastalar renal rejeksiyon gelişimine göre değerlendirildiğinde rejeksiyon gelişen hastaların yaş ortancası gelişmeyenlere kıyasla anlamlı olarak düşük saptanmıştır. 40 yaş sınırı çok değişkenli regresyon analizinde cinsiyet ve transplant tipi ile uyumlandırılarak değerlendirildiğinde 40 yaş altında olmanın renal rejeksiyon riskini 2,7 kat arttırdığı saptanmıştır.
4. Hastaların taburculuktaki biyokimyasal değerlerine bakıldığında, taburculuktaki kreatinin değerinin rejeksiyon gelişen hastalarda anlamlı olarak yüksek, GFH değerinin ise anlamlı olarak daha düşük olduğu görülmüştür. Renal rejeksiyon gelişen ve gelişmeyen grupta TyG indeksi açısından anlamlı fark bulunamamıştır.
5. Greft kaybı olan ve greft kaybı olmayan hastalar incelendiğinde greft kaybı olan hastaların taburculuktaki GFH değerinin anlamlı olarak daha düşük olduğu görülmüş olup TyG indeksi ile greft kaybı arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır.
6. Transplantasyon sonrası KVH gelişen hasta grubunda yaş anlamlı derecede yüksek bulunmuş olup TyG indeksi ile KVH gelişimi arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır.
7. Hastalar transplantasyon sonrası NODAT gelişimi açısından değerlendirilmiştir. Transplantasyon sonrası başlangıçta DM tanısı olmayan 22 (%18,3) hastada NODAT gelişmiştir. NODAT gelişimi olan hastalarda nakil öncesi TyG değeri anlamlı olarak yüksek bulunmuş olup

TyG indeksinin NODAT gelişimi ile bağımsız ve anlamlı olarak ilişkili olduğu, TyG indeksinin 8,9 üzerindeki değerlerde %59,1 sensitivite %72,2 spesifite ile NODAT gelişimini öngörebileceği saptanmıştır.

8. NODAT gelişimine etki eden parametreler değerlendirildiğinde tek değişkenli regresyon analizinde değerlendirildiğinde TyG indeksinin 8,9 üzerinde olmasının NODAT gelişimini çok değişkenli regresyon analizinde ise 3,6 kat arttırdığı görülmüştür. Bu durum TyG indeksinin NODAT'ı öngörmeye yol gösterici olabileceğini düşündürmektedir. Nakil öncesi bu risk açısından hastaların değerlendirilmesi ve yapılacak yaşam tarzı değişiklikleri, diyet egzersiz gibi gerekli önlemlerin alınması nakil sonrası gelişebilecek komplikasyonların önüne geçilmesinde yardımcı olabilir.
9. TyG indeksinin NODAT ile ilişkisinin saptandığı çalışmamızda bu indeksin renal transplantlı hastalarda; renal prognoz, NODAT ve KVH gelişimi ile ilişkisinin değerlendirildiği daha geniş kapsamlı, prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKÇA

- 1- Levey, Andrew S., et al. "Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO)." *Kidney international* 67.6 (2005): 2089-2100.
- 2- Levey, Andrew S., et al. "The definition, classification, and prognosis of chronic kidney disease: a KDIGO Controversies Conference report." *Kidney international* 80.1 (2011): 17-28.
- 3- Augliènè, Rūta, et al. "Factors influencing renal graft survival: 7-Year experience of a single center." *Medicina* 53.4 (2017): 224-232.
- 4- Cannon, Robert M., et al. "The impact of recipient obesity on outcomes after renal transplantation." *Annals of surgery* 257.5 (2013): 978-984.
- 5- American Diabetes Association Professional Practice Committee, and American Diabetes Association Professional Practice Committee. "10. Cardiovascular disease and risk management: Standards of Medical Care in Diabetes—2022." *Diabetes care* 45.Supplement_1 (2022): S144-S174.
- 6- Navarro-González, David, et al. "Triglyceride–glucose index (TyG index) in comparison with fasting plasma glucose improved diabetes prediction in patients with normal fasting glucose: the Vascular-Metabolic CUN cohort." *Preventive medicine* 86 (2016): 99-105.
- 7- KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. 2013;3(1):19-112
- 8- Bikbov, Boris, et al. "Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017." *The lancet* 395.10225 (2020): 709-733.
- 9- Bello, Aminu, et al. "Epidemiology and pathophysiology of chronic kidney disease." *Comprehensive clinical nephrology*. Mosby, 2010. 907-918.
- 10- Süleymanlar, Gültekin, et al. "A population-based survey of Chronic RENal Disease In Turkey—the CREDIT study." *Nephrology Dialysis Transplantation* 26.6 (2011): 1862-1871.
- 11- Jager, Kitty J., et al. "A single number for advocacy and communication—worldwide more than 850 million individuals have kidney diseases." *Nephrology Dialysis Transplantation* 34.11 (2019): 1803-1805.
- 12- Süleymanlar, G., et al. "Türkiye’de Nefroloji, Diyaliz ve Transplantasyon-Registry 2012." *Türk Nefroloji Derneği Yayınları, Ankara* (2013): 743-800.

- 13- Inker, Lesley A., et al. "KDOQI US commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for the evaluation and management of CKD." *American Journal of Kidney Diseases* 63.5 (2014): 713-735.
- 14- Skorecki K, Chertow GM, Marsden PA, Taal MW, Yu ASL. Brenner & Rector's the Kidney. 10th ed Philadelphia, PA: Elsevier; 2016.
- 15- Elliott, Denise A. "Hemodialysis." *Clinical techniques in small animal practice* 15.3 (2000): 136-148.
- 16- Teitelbaum, Isaac, and John Burkart. "Peritoneal dialysis." *American journal of kidney diseases* 42.5 (2003): 1082-1096.
- 17- Schena, Francesco Paolo. "Epidemiology of end-stage renal disease: International comparisons of renal replacement therapy." *Kidney international* 57 (2000): S39-S45.
- 18- Chadban, Steven J., et al. "Summary of the kidney disease: improving global outcomes (KDIGO) clinical practice guideline on the evaluation and management of candidates for kidney transplantation." *Transplantation* 104.4 (2020): 708.
- 19- Samaniego, Millie, Bryan N. Becker, and Arjang Djamali. "Drug insight: maintenance immunosuppression in kidney transplant recipients." *Nature clinical practice Nephrology* 2.12 (2006): 688-699.
- 20- Feehally, J., J.R.J., Floege, J., Tonelli, M, Comprehensive Clinical Nephrology. 6 ed. 2018.
- 21- Eckardt, Kai-Uwe, Bertram L. Kasiske, and Martin G. Zeier. "KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients." *American Journal of Transplantation* 9 (2009): S1-S155.
- 22- Casey, Michael Jin, and Herwig-Ulf Meier-Kriesche. "Calcineurin inhibitors in kidney transplantation: friend or foe?." *Current opinion in nephrology and hypertension* 20.6 (2011): 610-615.
- 23- Magnone, M. A. R. I. O. "Expanding the kidney allograft donor pool in the tacrolimus era." *Surg Technol Int* 4 (1995): 301-3.
- 24- Stein, Daniel P., et al. "Neurological complications following liver transplantation." *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society* 31.6 (1992): 644-649.
- 25- Henry, Mitchell L. "Cyclosporine and tacrolimus (FK506): a comparison of efficacy and safety profiles." *Clinical transplantation* 13.3 (1999): 209-220.
- 26- Lebranchu, Yvon, et al. "Immunoprophylaxis with basiliximab compared with antithymocyte globulin in renal transplant patients receiving MMF-containing triple therapy." *American Journal of Transplantation* 2.1 (2002): 48-56

- 27- Azzi, J., et al., Transplantation in the Treatment of Renal Failure, in Harrison's Principles of Internal Medicine, J.L. Jameson, et al., Editors. 2018, McGraw-Hill Education: New York, NY. p. 2126
- 28- Yasir, Muhammad, Amandeep Goyal, and Sidharth Sonthalia. "Corticosteroid adverse effects." (2018)..
- 29- Stevens, Paul E., Adeera Levin, and Kidney Disease: Improving Global Outcomes Chronic Kidney Disease Guideline Development Work Group Members*. "Evaluation and management of chronic kidney disease: synopsis of the kidney disease: improving global outcomes 2012 clinical practice guideline." *Annals of internal medicine* 158.11 (2013): 825-830.
- 30- Von Andrian, Ulrich H., and Charles R. Mackay. "T-cell function and migration—two sides of the same coin." *New England Journal of Medicine* 343.14 (2000): 1020-1034.
- 31- Lai, Jenn-Haung, and Tse-Hua Tan. "CD28 signaling causes a sustained down-regulation of I kappa B alpha which can be prevented by the immunosuppressant rapamycin." *Journal of Biological Chemistry* 269.48 (1994): 30077-30080.
- 32- Colvin, R. B. "Getting out of flatland: into the third dimension of microarrays." *American Journal of Transplantation* 7.12 (2007): 2650-2651.
- 33- Sert, S. Ed., Böbrek Transplantasyonu El Kitabı, Bilimsel Tıp, 2001
- 34- Afzali, Behdad, Giovanna Lombardi, and Robert I. Lechler. "Pathways of major histocompatibility complex allorecognition." *Current opinion in organ transplantation* 13.4 (2008).
- 35- Mak, Tak W., Mary E. Saunders, and Bradley D. Jett. *Primer to the immune response*. Newnes, 2013
- 36- Abbas, Abul, Andrew Lichtman, and Shiv Pillai. *Cellular and molecular immunology E-book*. Elsevier Health Sciences, 2014.
- 37- Stegall, Mark D., Marcio F. Chedid, and Lynn D. Cornell. "The role of complement in antibody-mediated rejection in kidney transplantation." *Nature reviews nephrology* 8.11 (2012): 670-678.
- 38- Mauiyyedi, Shamila, et al. "Acute humoral rejection in kidney transplantation: II. Morphology, immunopathology, and pathologic classification." *Journal of the American Society of Nephrology* 13.3 (2002): 779-787.
- 39- Bickerstaff, Alice, et al. "An experimental model of acute humoral rejection of renal allografts associated with concomitant cellular rejection." *The American journal of pathology* 173.2 (2008): 347-357.
- 40- Braun, William E., and Naga G. Yadlapalli. "The spectrum of long-term renal transplantation: Outcomes, complications, and clinical studies." *Transplantation Reviews* 16.1 (2002): 22-50.

- 41- Sharif, Adnan, et al. "Meta-analysis of calcineurin-inhibitor-sparing regimens in kidney transplantation." *Journal of the American Society of Nephrology: JASN* 22.11 (2011): 2107.
- 42- Webster, Angela C., et al. "Polyclonal and monoclonal antibodies for treating acute rejection episodes in kidney transplant recipients." *Cochrane Database of Systematic Reviews* 7 (2017).
- 43- Birnbaum, Leora M., et al. "Management of chronic allograft nephropathy: a systematic review." *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* 4.4 (2009): 860-865..
- 44- Pham, Phuong-Thu T., Gabriel M. Danovitch, and Phuong-Chi T. Pham. "Medical management of the kidney transplant recipient: infections and malignant neoplasms." *Comprehensive Clinical Nephrology* (2010): 1177.
- 45- Fishman, Jay A., and Robert H. Rubin. "Infection in organ-transplant recipients." *New England Journal of Medicine* 338.24 (1998): 1741-1751.
- 46- Vajdic, Claire M., et al. "Cancer incidence before and after kidney transplantation." *Jama* 296.23 (2006): 2823-2831.
- 47- Sampaio, Marcelo Santos, et al. "Posttransplant malignancies in solid organ adult recipients: an analysis of the US National Transplant Database." *Transplantation* 94.10 (2012): 990-998.
- 48- Lim, Wai H., et al. "Acute rejection, T-cell-depleting antibodies, and cancer after transplantation." *Transplantation* 97.8 (2014): 817-825.
- 49- Kasiske, Bertram L. "Ischemic heart disease after renal transplantation." *Kidney international* 61.1 (2002): 356-369.
- 50- Abbott, Kevin C., et al. "Hospitalized congestive heart failure after renal transplantation in the United States." *Annals of epidemiology* 12.2 (2002): 115-122.
- 51- Foley, Robert N., Patrick S. Parfrey, and Mark J. Sarnak. "Epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease." *Journal of the American Society of Nephrology: JASN* 9.12 Suppl (1998): S16-23.
- 52- Aakhus, Svend, Ketil Dahl, and Tor Erik Widerøe. "Cardiovascular disease in stable renal transplant patients in Norway: morbidity and mortality during a 5-yr follow-up." *Clinical transplantation* 18.5 (2004): 596-604.
- 53- Ducloux, Didier, et al. "Antiphospholipid antibodies as a risk factor for atherosclerotic events in renal transplant recipients." *Kidney international* 64.3 (2003): 1065-1070.
- 54- Ojo, Akinlolu O. "Cardiovascular complications after renal transplantation and their prevention." *Transplantation* 82.5 (2006): 603-611.
- 55- Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9 (12 Suppl): S16

- 56- Zhang, Rubin, et al. "Hypertension after kidney transplantation: impact, pathogenesis and therapy." *The American journal of the medical sciences* 325.4 (2003): 202-208.
- 57- Rahman, Mahboob, et al. "The prevalence of reduced glomerular filtration rate in older hypertensive patients and its association with cardiovascular disease: a report from the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial." *Archives of internal medicine* 164.9 (2004): 969-976.
- 58- Sharif, A., et al. "Proceedings from an international consensus meeting on posttransplantation diabetes mellitus: recommendations and future directions." *American Journal of Transplantation* 14.9 (2014): 1992-2000.
- 59- Montori, Victor M., et al. "Posttransplantation diabetes: a systematic review of the literature." *Diabetes care* 25.3 (2002): 583-592.
- 60- Cosio, Fernando G., et al. "New onset hyperglycemia and diabetes are associated with increased cardiovascular risk after kidney transplantation." *Kidney international* 67.6 (2005): 2415-2421.
- 61- Friedman, Allon N., et al. "Demographics and trends in overweight and obesity in patients at time of kidney transplantation." *American Journal of Kidney Diseases* 41.2 (2003): 480-487.
- 62- Manske, Connie L. "Hyperglycemia and intensive glycemic control in diabetic patients with chronic renal disease." *American journal of kidney diseases* 32.5 (1998): S157-S171.
- 63- Bozkurt, Birkan. "New-Onset diabetes after renal transplantation." *TURKISH NEPHROLOGY DIALYSIS AND TRANSPLANTATION JOURNAL* 24.2 (2015): 141-147.
- 64- Weir, Matthew R., and Jeffrey C. Fink. "Risk for posttransplant diabetes mellitus with current immunosuppressive medications." *American journal of kidney diseases* 34.1 (1999): 1-13.
- 65- van Hooff, Johannes P., Maarten HL Christiaans, and Elly M. van Duijnhoven. "Tacrolimus and posttransplant diabetes mellitus in renal transplantation." *Transplantation* 79.11 (2005): 1465-1469.
- 66- López, Miguel, et al. "Hypothalamic AMPK and fatty acid metabolism mediate thyroid regulation of energy balance." *Nature medicine* 16.9 (2010): 1001-1008.
- 67- Wallace, Tara M., Jonathan C. Levy, and David R. Matthews. "Use and abuse of HOMA modeling." *Diabetes care* 27.6 (2004): 1487-1495.
- 68- Tang, Qi, et al. "Optimal cut-off values for the homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR) and pre-diabetes screening: Developments in research and prospects for the future." *Drug discoveries & therapeutics* 9.6 (2015): 380-385.
- 69- Federation, Internation Diabetes. "The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome." *IDF Communications* (2006): 1-24.

- 70- Vasques, Ana Carolina Junqueira, et al. "TyG index performs better than HOMA in a Brazilian population: a hyperglycemic clamp validated study." *Diabetes research and clinical practice* 93.3 (2011): e98-e100.
- 71- Khan, Sikandar Hayat, et al. "Metabolic clustering of risk factors: evaluation of Triglyceride-glucose index (TyG index) for evaluation of insulin resistance." *Diabetology & metabolic syndrome* 10 (2018): 1-8.
- 72- Guerrero-Romero, Fernando, et al. "The product of triglycerides and glucose, a simple measure of insulin sensitivity. Comparison with the euglycemic-hyperinsulinemic clamp." *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 95.7 (2010): 3347-3351.
- 73- da Silva, Alessandra, et al. "Triglyceride-glucose index predicts independently type 2 diabetes mellitus risk: A systematic review and meta-analysis of cohort studies." *Primary care diabetes* 14.6 (2020): 584-593.
- 74- Artunc, Ferruh, et al. "The impact of insulin resistance on the kidney and vasculature." *Nature Reviews Nephrology* 12.12 (2016): 721-737.
- 75- Câmara, Niels Olsen Saraiva, et al. "Kidney disease and obesity: epidemiology, mechanisms and treatment." *Nature Reviews Nephrology* 13.3 (2017): 181-190.
- 76- Whaley-Connell, Adam, and James R. Sowers. "Insulin resistance in kidney disease: is there a distinct role separate from that of diabetes or obesity." *Cardiorenal medicine* 8.1 (2017): 41-49.
- 77- Fritz, Josef, et al. "The triglyceride-glucose index and obesity-related risk of end-stage kidney disease in Austrian adults." *JAMA network open* 4.3 (2021): e212612-e212612.
- 78- Roberts, Christian K., Andrea L. Hevener, and R. James Barnard. "Metabolic syndrome and insulin resistance: underlying causes and modification by exercise training." *Comprehensive physiology* 3.1 (2013): 1.
- 79- De Boer, Ian H., and Rajnish Mehrotra. "Insulin resistance in chronic kidney disease: a step closer to effective evaluation and treatment." *Kidney international* 86.2 (2014): 243-245.
- 80- Okamura, Takuro, et al. "Triglyceride–glucose index is a predictor of incident chronic kidney disease: a population-based longitudinal study." *Clinical and Experimental Nephrology* 23 (2019): 948-955.
- 81- Şirin, Mehmet Emin, et al. "Is There Any Association Between Triglyceride–Glucose Index and Graft Function in Kidney Transplant Recipients?." *Transplantation Proceedings*. Vol. 55. No. 2. Elsevier, 2023.
- 82- EMPA-Kidney Collaborative Group. "Empagliflozin in patients with chronic kidney disease." *New England Journal of Medicine* 388.2 (2023): 117-127.

- 83- Heerspink, Hidlo JL, et al. "Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease." *New England Journal of Medicine* 383.15 (2020): 1436-1446.
- 84- Pan, Ying, et al. "Association between diabetes complications and the triglyceride-glucose index in hospitalized patients with type 2 diabetes." *Journal of Diabetes Research* 2021 (2021).
- 85- Hod, Tammy, and Alexander S. Goldfarb-Rumyantzev. "Clinical issues in renal transplantation in the elderly." *Clinical transplantation* 29.2 (2015): 167-175.
- 86- Mendonça, Helena Moisés, et al. "Renal transplantation outcomes: a comparative analysis between elderly and younger recipients." *Clinical transplantation* 21.6 (2007): 755-760.
- 87- Pedrosa, S., et al. "Renal transplantation in patients over 60 years of age: a single-center experience." *Transplantation proceedings*. Vol. 38. No. 6. Elsevier, 2006.
- 88- Liao, Ying, et al. "Triglyceride-glucose index linked to all-cause mortality in critically ill patients: a cohort of 3026 patients." *Cardiovascular Diabetology* 21.1 (2022): 128.
- 89- Jabeen, Wajiha Mah, et al. "Association of triglyceride glucose index and triglyceride HDL ratio with glucose levels, microvascular and macrovascular complications in Diabetes Mellitus Type-2." *Pakistan Journal of Medical Sciences* 39.5 (2023): 1255.
- 90- Porrini, Esteban, et al. "Prediabetes in patients receiving tacrolimus in the first year after kidney transplantation: a prospective and multicenter study." *Transplantation* 85.8 (2008): 1133-1138.
- 91- Joss, Nicola, et al. "Predictors of new onset diabetes after renal transplantation." *Clinical transplantation* 21.1 (2007): 136-143.
- 92- Porrini, Esteban, et al. "The combined effect of pre-transplant triglyceride levels and the type of calcineurin inhibitor in predicting the risk of new onset diabetes after renal transplantation." *Nephrology Dialysis Transplantation* 23.4 (2008): 1436-1441.
- 93- Nagaraja, Pramod, et al. "Role of insulin resistance indices in predicting new-onset diabetes after kidney transplantation." *Transplant International* 26.3 (2013): 273-280.
- 94- Zhang, Ming, et al. "Cumulative increased risk of incident type 2 diabetes mellitus with increasing triglyceride glucose index in normal-weight people: The Rural Chinese Cohort Study." *Cardiovascular diabetology* 16 (2017): 1-11.
- 95- Markell, M. "Clinical impact of posttransplant diabetes mellitus." *Transplantation proceedings*. Vol. 33. No. 5. Elsevier Science, 2001.
- 96- Zhao, Yang, et al. "Association of triglyceride–glucose index and its 6-year change with risk of hypertension: a prospective cohort study." *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases* 33.3 (2023): 568-576.

- 97- Collins, Allan J., et al. "US renal data system 2010 annual data report." *American Journal of Kidney Diseases* 57.1 (2011): A8.
- 98- Lee, Eun Young, et al. "Triglyceride glucose index, a marker of insulin resistance, is associated with coronary artery stenosis in asymptomatic subjects with type 2 diabetes." *Lipids in health and disease* 15.1 (2016): 1-7.
- 99- Park, Gyung-Min, et al. "Triglyceride glucose index is a useful marker for predicting subclinical coronary artery disease in the absence of traditional risk factors." *Lipids in health and disease* 19 (2020): 1-7.
- 100- Quiroga, Borja, et al. "Triglycerides–glucose index and the risk of cardiovascular events in persons with non-diabetic chronic kidney disease." *Clinical Kidney Journal* 15.9 (2022): 1705-1712.
- 101- An, Jung Nam, et al. "Pre-transplant cardiovascular risk factors affect kidney allograft survival: a multi-center study in Korea." *PloS one* 11.8 (2016): e0160607.
- 102- Aakhus, Svend, Ketil Dahl, and Tor Erik Widerøe. "Cardiovascular disease in stable renal transplant patients in Norway: morbidity and mortality during a 5-yr follow-up." *Clinical transplantation* 18.5 (2004): 596-604.
- 103- de Mattos AM, Prather J, Olyaei A, et al. Cardiovascular events following renal transplantation: role of traditional and transplant-specific risk factors. *Kidney international*. 2006;70(4):757-64

8. ÖZGEÇMİŞ

I- Bireysel bilgiler

Adı-Soyadı : Merve ARIKAN YAMANER

Doğum yeri ve tarihi :

Medeni durumu :

İletişim adresi ve telefonu :

Yabancı dili :

II- Eğitimi:

III- Unvanları:

IV- Mesleki deneyim:

9. EKLER

EK-1: ETİK KURUL KARARI



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
İL SAĞLIK MÜDÜRLÜĞÜ
Ankara Bilkent Şehir Hastanesi
2 Nolu Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı

Sayı : E.Kurul –E2-23-4056 No’lu çalışma

Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Nefroloji/Iç Hastalıkları Kliniği’nde planlanan; Doç. Dr. Ezgi ÇOŞKUN ’in sorumlu araştırmacısı olduğu “Renal Transplantlı Hastalarda Triglicerid Glukoz İndeksinin Renal Prognosa Etkisi ve Değerlendirilmesi ” konulu çalışma incelenmiş olup, Etik açıdan oy birliği ile uygun görülmüştür.

10/05/2023

Prof. Dr. Fuat Emre CANPOLAT
2 Nolu Etik Kurul Başkanı

Etik Kurul Sekreterliği Üniversiteler Mah. Bilkent Cad. No:1 Çankaya/Ankara İrtibat; 2nolu Etik Kurul: B.Özkan
K.Çetindağ
G.Uzun

Tel: 0 (312) 552 66 00 Dahili:721197–721198

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Renal Transplantlı Hastalarda Trigliserid Glukoz İndeksinin Renal Prognosa Etkisi ve Değerlendirilmesi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	-

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Ankara Şehir Hastanesi 2 Nolu Klinik Araştırmalar Etik Kurul
	AÇIK ADRESİ:	Üniversiteler Mah. Bilkent Cad. No:1 ÇANKAYA /ANKARA
	TELEFON	0312 552 66 00
	FAKS	0312 552 99 82
	E-POSTA	ankarash.etikkurul2@saglik.gov.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Doç. Dr. Ezgi ÇOŞKUN		
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Nefroloji Kliniği		
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi		
	VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI	-		
	DESTEKLEYİCİ	-		
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)	-		
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ	-		
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	☐	
		FAZ 2	☐	
		FAZ 3	☐	
		FAZ 4	☐	
		Gözlemsel ilaç çalışması	☐	
		Tıbbi cihaz klinik araştırması	☐	
		In vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları	☐	
		İlaç dışı klinik araştırma	☐	
		Diğer ise belirtiniz: Retrospektif Çalışma (Dr. Merve Arıkan YAMANER 'in tezi)		
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☐	ÇOK MERKEZLİ ☒	ULUSAL ☐
				ULUSLARARASI ☐

2 Nolu Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Fuat Emre CANPOLAT
İmza:

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Renal Transplantlı Hastalarda Triglicerid Glukoz İndeksinin Renal Prognoza Etkisi ve Değerlendirilmesi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	-

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı		Açıklama	
	SİGORTA	☐		
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☐		
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐		
	İLAN	☐		
	YILLIK BİLDİRİM	☐		
	SONUÇ RAPORU	☐		
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐		
	DİĞER:	☐		
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: E2-23-4056	Tarih: 10/05/2023		
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.			

2 Nolu Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Fuat Emre CANPOLAT
İmza:

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Renal Transplantlı Hastalarda Trigliserid Glukoz İndeksinin Renal Prognosa Etkisi ve Değerlendirilmesi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	-

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Prof. Dr. Fuat Emre CANPOLAT

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *	İmza
Prof. Dr. Fuat Emre CANPOLAT	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Neonatoloji	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	
Prof. Dr. İlkan TATAR	Anatomi	Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☐	E ☐	
Prof. Dr. Dilek ŞAHİN	Kadın Hastalıkları ve Doğum /Perinatoloji	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☐	E ☐	
Prof. Dr. Mehmet Ali Nahit ŞENDUR	Tıbbi Onkoloji	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi (YBÜ)	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	
Prof. Dr. Bilgen BAŞGÜT	Farmakoloji	Başkent Üniversitesi Eczacılık Fakültesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	
Prof. Dr. Özlem Yılmaz TAŞDELEN	Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	
Prof. Dr. Bedin DİNÇ	Tıbbi Mikrobiyoloji	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi (S.B.Ü)	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	
Prof. Dr. Gülhan KURTOĞLU ÇELİK	Acil Tıp	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi (YBÜ)	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	
Doç. Dr. Hayriye Gözde KANMAZ KUTMAN	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Neonatoloji	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☐	E ☐	
Doç. Dr. Ayça Tuba DUMANLI ÖZCAN	Anestezi ve Reanimasyon	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	
Doç. Dr. Dilek ÖZTAŞ	Halk Sağlığı	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi (YBÜ)	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	
Doç. Dr. Muhammet Kadri ÇOLAKOĞLU	Gastroenteroloji Cerrahisi	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	
Sağ. Mens. Olm. Üye. Mehmet Hilmi ŞEÇİLMİŞ	İktisat Maliye	Emekli	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	
Av. Mesut KELEKÇİBAŞI	Hukuk	Serbest Avukat	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	
Mühendis Merve ÖZYÜKSEL	Biyomedikal Mühendis	Türk Standartları Enstitüsü Direktifler Müdürlüğü	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	

*:Toplantıda Bulunma

2 Nolu Etik Kurul Başkanının

Unvanı/Adı/Soyadı:Prof. Dr. Fuat Emre CANPOLAT

İmza:

EK-2: TEZ KONUSU ONAY FORMU

Uzmanlık Öğrencisinin Adı Soyadı: Telefon: E-Posta:	Merve Arıkan Yamaner
Uzmanlık Dalı:	İç Hastalıkları
Eğitim Kurumu:	Ankara Şehir Hastanesi
Uzmanlık Eğitimine Başlama Tarihi:	19.12.2019
Uzmanlık Eğitimini Bitirme Tarihi:	19.12.2023
Program Yöneticisinin Adı Soyadı:	Doç Dr. Ezgi Coşkun Yenigün
Tez Danışmanının Adı Soyadı: Telefon: E-Posta:	Doç Dr. Ezgi Coşkun Yenigün

*Araştırma/Tez Konusu (Study Title)

Renal Transplantlı Hastalarda Triglisericid Glukoz İndeksinin Renal Prognosa Etkisi ve Değerlendirilmesi

1-Araştırma Sorusu (Research problem)

Renal Transplantlı hastalarda preoperatif triglisericid glukoz indeksi transplantasyon sonrası süreçte renal prognozu öngörmeye bir belirteç olabilir mi?

2-Arka Plan ve Gerekçe (Background/rationale)

Kronik böbrek hastalığı toplumda oldukça yaygın görülmekte ve mortal seyretmekte olan bir hastalıktır. Kronik böbrek hastalığı hakkında çok fazla çalışma yapılmakta olup hastalığın gelişimindeki risk faktörleri halen araştırılmaktadır.

Son zamanlarda metabolik sendrom ile kronik böbrek hastalığı arasında ilişki bulunduğu çalışmalar ile kanıtlanmıştır. Metabolik sendrom komponentlerinden olan insülin direncinin kronik böbrek hastalığı gelişimiyle ilişkili olduğu gösterilmiştir.

İnsülin direncinin güvenilir ve ucuz bir göstergesi olan trigliserid glukoz indeksinin, kronik böbrek hastalığında gfr kaybı ile ilişkisi, diyabetik olmayan hastalarda kardiyovasküler hastalıklar ile ilişkisi daha önceki çalışmalarda gösterilmiştir.

Kronik böbrek hastalığı ile trigliserid glukoz indeksi arasındaki ilişkiyi açıklayan çalışmalar olsa da renal transplantlı hastalarda bu indeksin prognoz ile ilişkisini araştıran kısıtlı çalışma mevcuttur Bu çalışmada renal transplantlı hastalarda preoperatif trigliserid glukoz indeksinin transplantasyon sonrası bazal değerlere göre yıllık takiplerinde gfr kaybı ve renal prognoz ile ilişkisi araştırılacaktır.
3-Araştırma amacı (Objectives) Araştırmada preoperatif dönemde ölçülen, insülin direncinin güvenilir ve ucuz bir göstergesi olan $Ln [açlık\ trigliseridleri\ (mg/dl) \times açlık\ glikozu\ (mg/dl)/2]$ formülüyle hesaplanan trigliserid glukoz indeksinin renal transplantlı hastalarda yıllık gfr kaybı, renal rejeksiyon riski ve renal prognoz ile ilişkisinin değerlendirilmesi, bununla beraber takipte kardiyovasküler olay ve NODAT gelişim riskinin incelenmesi amaçlanmıştır. Bu ilişkinin gösterilmesinin transplant öncesi dönemde prognozu öngörmede fayda sağlayabileceği düşünülmüştür.
4-Hipotez (Hypothesis) H0:Renal transplantlı hastalarda preoperatif trigliserid glukoz indeksi transplant sonrası renal prognozu öngörmede bir belirteç olabilir.
5-Araştırma türü/tasarım (Study Design) Retrospektif Çalışma
6- Araştırma yeri (Study Setting/ Location) Ankara Şehir Hastanesi /Etlik Şehir Hastanesi
7- Araştırmaya katılanlar/denekler (Study Population) Çalışmaya 2000 ile 2022 arasında böbrek nakli olup Ankara Şehir hastanesi ve Etlik Şehir Hastanesinde takipli olan Ankara Şehir Hastanesi için 2019 öncesi takipleri Numune Eğitim Araştırma Hastanesi, Etlik Şehir Hastanesi için 2022 öncesi takipleri Dışkapı Eğitim Araştırma Hastanesinde olan hastalar dahil edilecektir.
8- Araştırmanın birincil ve ikincil sonuç değişkenleri (Primary and Secondary Outcome) Çalışmanın birincil sonlanım noktası; gfr kaybı, renal prognoz Çalışmanın ikincil sonlanım noktaları; kardiyovasküler hastalık ve NODAT gelişim riskidir. Hastaların yaşı cinsiyeti demografik bilgileri transplantasyon tarihi transplantasyon öncesi açlık trigliserid glukoz değerleri, trigliserid glukoz indeksi, transplantasyon sonrası bazal üre kreatinin gfr değeri ile 6. Ay ve yıllık takiplerinde üre kreatinin gfr düzeyleri varsa

hba1c düzeyleri, bu süreçte gelişen kardiyovasküler hastalık ve diyabetes mellitus gelişimi incelenerek parametrelerin sonlanım noktalarına etkileri incelenecektir.
9- Araştırma Süreçleri (Study procedures) Araştırmamız retroprospektif çok merkezli gözlemsel bir çalışma olarak planlanmıştır. Çalışmaya 2000 ile 2022 arasında böbrek nakli olup Ankara Şehir hastanesi ve Etlik Şehir Hastanesinde takipli olan Ankara Şehir Hastanesi için 2019 öncesi takipleri Numune Eğitim Araştırma Hastanesi, Etlik Şehir Hastanesi için 2022 öncesi takipleri Dışkapı Eğitim Araştırma Hastanesinde olan hastalar dahil edilecektir. Transplant tarihinden itibaren 6.ay verileri de dahil edilerek takip süresi 6 ay ile 10 yıl arasında olan hastaların yıllık takiplerinin sistem ve dosyalar üzerinden taranarak, preoperatif trigliserid glukoz indeksinin takiplerde gfr kaybı, renal rejeksiyon riski, kardiyovasküler hastalık ve NODAT gelişimi ile ilişkisinin araştırılması amaçlanmıştır Renal transplant sonrası 6.aydan önce exitus olan veya takipten çıkan hastalar dahil edilmeyecektir. Hasta takip formlarının doldurulması Ankara Şehir Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği'nde Dr. Merve Arıkan Yamaner tarafından yapılacaktır. Retrospektif planlanan bu çalışmaya etik kurul onayından sonra başlanacaktır.
10-Örnek büyüklüğü ve istatistiksel güç (Sample size and statistical power) Araştırmamız retroprospektif çok merkezli gözlemsel bir çalışma olarak planlanmıştır. Çalışmaya 2000 ile 2022 arasında böbrek nakli olup Ankara Şehir hastanesi ve Etlik Şehir Hastanesinde takipli olan Ankara Şehir Hastanesi için 2019 öncesi takipleri Numune Eğitim Araştırma Hastanesi, Etlik Şehir Hastanesi için 2022 öncesi takipleri Dışkapı Eğitim Araştırma Hastanesinde olan dahil etme kriterlerini karşılayan ve verilerine ulaşılabilen tüm hastalar dahil edilecektir.
11- İstatistiksel yöntemler (Statistical methods) SPSS(statistical Program For Social Sciences)versiyon 26.0 for windows ile; Kolmogorov-Smirnov test Student T- test veya 3 ve daha fazla Grup için ANOVA test Chi-square ve Fisher's Exact Chi-Square test Stepwise logistic regression ve multivariable linear regression analizi Repeated measure ANOVA ROC Curve analizi

12-Etik Öngörü (Ethical Considerations)

Araştırma Helsinki deklarasyonu, İyi Klinik Uygulama ilkelerine uygun olarak gerçekleştirilecek

ve araştırma etik kuralları ile çelişmeyecektir.

13- Anahtar kelimeler (Key words)

Renal transplant, trigliserid glukoz, prognoz

Kontrol edilmiştir ve uygundur.

Tez Danışmanı

Doç. Dr. Ezgi Coşkun Yenigün

Kontrol edilmiştir ve uygundur.

Klinik Eğitim Sorumlusu

Doç. Dr. Enes Seyda Şahiner

