

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**RENAL TRANSPLANT ALICILARINDA ARTERİYEL
SERTLİĞİ ETKİLEYEN FAKTÖRLER**

Dr. Serpil ERGÜLÜ EŞMEN

**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Kenan KEVEN**

ANKARA

2010

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**RENAL TRANSPLANT ALICILARINDA ARTERİYEL
SERTLİĞİ ETKİLEYEN FAKTÖRLER**

Dr. Serpil ERGÜLÜ EŞMEN

**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Kenan KEVEN**

ANKARA

2010

KABUL VE ONAY

T.C.
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI
Dahili Tıp Bilimleri Bölüm Başkanlığı

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Tıpta Uzmanlık eğitimi çerçevesinde yürütülmüş olan

“Renal Transplant Alıcılarında Arteriyel Sertliği Etkileyen Faktörler” başlıklı,
Dr.Serpil Ergülü Eşmen’e ait bu çalışma aşağıdaki jüri tarafından Tıpta Uzmanlık Tezi
olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi 25 /10 / 2010


Prof.Dr.Selim KARAYALÇIN
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı
Jüri Başkanı


Prof.Dr.Kenan KEVEN
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Nefroloji Bilim Dalı
Tez Danışmanı

Doç.Dr.Çağdaş ÖZDÖL
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kardiyoloji Anabilim Dalı
Üye


ÖNSÖZ

Ankara Üniversitesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı'ndaki eğitimim süresince yetişmemde emeği geçen İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Selim Karayalçın'a, tez çalışmamın yürüyebilmesi için her türlü kolaylığı gösteren Nefroloji Bilim Dalı Başkanı Prof.Dr.Oktay Karatan'a, tez çalışmasının oluşmasında ve yürütülmesinde her türlü desteği gösteren, deneyimlerini esirgemeyen ve tez danışmanım olmayı kabul eden değerli hocam Prof.Dr. Kenan Keven'e, değerli vaktini ayıran Patoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyeleri'nden Prof.Dr.Arzu Ensari'ye teşekkür ederim. Hastaların tetkiklerinin düzenli yürümesine katkılarından dolayı Nefroloji Bilim Dalı Laboratuvarı çalışanlarından Çiğdem Sümer ve Transplantasyon Polikliniği'nden Ümit Akyel'e, çalışmaya katılmayı kabul eden hastalarımıza, tez danışman hocamın seçiminde yön veren Uzm. Dr. Semiha Urvay'a, tezimin her aşamasında destekleyen Uzm.Dr.Müge Özcan'a, asistanlığım boyunca yardımlarını esirgemeyen başta Dr.Mehmet Sezgin Pepeler olmak üzere tüm arkadaşlarıma teşekkür ederim. Tıp doktoru olma kararına saygı gösteren, sevgilerini ve desteğini her zaman yanımda hissettiğim babam Sebahattin Ergülü ve annem Kezban Ergülü'ye, hayatımın anlamı biricik kızım İpek Eşmen, eşim Osman Eşmen ve tüm aileme ise teşekkürüm sonsuz olacaktır.

Dr. Serpil ERGÜLÜ EŞMEN

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
KABUL VE ONAY	i
ÖNSÖZ	ii
İÇİNDEKİLER	iii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	iv
TABLolar DİZİNİ	v
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Renal Transplant Hastalarında Kardiyovasküler Hastalıkların Önemi	3
2.2. Renal Transplant Hastalarında Kardiyovasküler Hastalıkların Gelişimine Yol Açan Risk Faktörleri.....	4
2.3. Kardiyovasküler Hastalıkların Morfolojik Bulgusu: Ateroskleroz	8
2.4. Aterosklerozun Göstergesi Olan Arteryal Sertliğin Non-invaziv Tekrarlanabilir Ölçümü: Nabız Dalga Hızı	9
3. HASTA VE YÖNTEM	12
3.1. Çalışma Grubunun Belirlenmesi.....	12
3.2. Patoloji Preparatlarında Ateroskleroz Değerlendirilmesi	13
3.3. Karotiko-Femoral Nabız Dalga Hızı Ölçümü.....	14
3.4. İstatiksel Yöntem	14
3.5. Etik Kurul Onayı	15
4. BULGULAR.....	16
5. TARTIŞMA	26
ÖZET.....	32
SUMMARY	34
KAYNAKLAR	36

KISALTMALAR DİZİNİ

AI	:Augmentation Index
ATP III	:Adult Treatment Panel III
BKİ	:Beden kitle indeksi
CAPD	:Continuous ambulator peritoneal dialysis
CMV	:Cytomegalovirus
CRP	:C-Reaktif protein
DKB	:Diastolik kan basıncı
FMF	:Familial Mediternean Fever
FSGS	:Fokal segmental glomeruloskleroz
GFR	:Glomerüler filtrasyon oranı
GN	:Glomerulonefrit
HD	:Hemodiyaliz
HL	:Hiperlipidemi
HT	:Hipertansiyon
JNC 7	:The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure
KBY	:Kronik böbrek yetmezliği
KIMK	:Karotid intima media kalınlığı
KVH	:Kardiyovasküler hastalık
MDRD	:Modification of diet in renal disease
MMF	:Mikofenolat mofetil
mTOR	:Mammalian target of rapamycin
NDH	:Nabız dalga hızı
SAK	:Sistemik arteriyel komplians
OKT 3	:Muromonab CD3
SDBY	: Son dönem böbrek yetmezliği
SKB	:Sistolik kan basıncı
SVKI	:Sol ventrikül kütle indeksi
TIN	: Tubulointersitisyel nefrit
Tx	:Transplantation

TABLÖLER DİZİNİ

Sayfa

Tablo 2.1. Kardiyovasküler risk faktörleri	5
Tablo 4.2. Çalışmaya alınan tüm hastalara, NDH düşen ve NDH değişmeyen hastalara ait demografik ve klinik özellikler.....	16
Tablo 4.3. Çalışmaya katılan tüm hastaların, NDH düşen ve NDH değişmeyen grubun laboratuvar verileri	17
Tablo 4.3. Çalışmaya alınan tüm hastalara, NDH düşen ve NDH değişmeyen alıcı gruplarına ait vericilerin klinik ve demografik özellikleri	18
Tablo 4.4. Çalışmaya alınan tüm hastalara, NDH düşen ve NDH değişmeyen gruplara ait vericilerin laboratuvar özellikleri	19
Tablo 4.5. Çalışmaya alınan tüm hastalara, NDH düşen ve NDH değişmeyen alıcı grubuna ait transplantasyon sonrası klinik ve laboratuvar verileri	20
Tablo 4.6. Çalışma hastalarına ait etiyolojik faktörler	21
Tablo 4.7. Çalışmaya alınan preemptif nakil yapılan ve yapılmayan vakaların demografik ve klinik özellikleri	23
Tablo 4.8. Çalışmaya alınan preemptif nakil yapılan ve yapılmayan vakaların laboratuvar özellikleri	24
Tablo 4.9. Çalışmaya alınan preemptif nakil yapılan ve yapılmayan vakaların transplantasyon sonrası klinik ve laboratuvar verileri	28

1. GİRİŞ

Son dönem böbrek yetmezliğinin (SDBY) en seçkin tedavi şekli renal transplantasyondur. Başarılı bir transplantasyon sonrasında hastaların yaşam kalitesinin arttığı ve yaşam sürelerinin uzadığı gösterilmiştir [1] [2] . Sağkalım avantajının önemli bir nedeni uzun dönemde kardiyovasküler hastalık (KVH) progresyonunda yavaşlama ve mortalitenin azalmasıdır [3]. Bununla birlikte renal transplant alıcılarında yıllık kardiyovasküler ölüm riski halen genel popülasyondan 50 kat fazladır [4]. Renal transplant alıcılarında KVH için belirlenmiş klasik risk faktörlerine ek olarak (ileri yaş, diyabetes mellitus, hipertansiyon ve dislipidemi) uygulanan immünsupresif tedaviler, greftin fonksiyonu, post-transplant diyabet ve post-transplant hipertansiyon gelişimi KVH riskini daha da artırmaktadır. Ek olarak renal transplantasyona kadar, kronik böbrek hastalığı, SDBY ve diyaliz tedavilerinin getirdiği risk faktörleri ile de karşı karşıya kalmışlardır. Yapılan bir çalışmada Framingham risk skorlamasının böbrek transplantasyon alıcılarına da uygulanabileceği ve uzun dönem kardiyovasküler olay için erken belirleyici olabileceği belirtilmektedir [5].

Aterosklerozun derecesi ile kardiyovasküler mortalite ve morbidite riski arasında pozitif bir ilişki mevcuttur. Ateroskleroz morfolojisinde temel öğeler, köpük hücre ve inflamatuvar hücre varlığı, subintimal kalınlaşma, yağlı çizgilenme, aterom plağı varlığıdır. Arteriyel sertlik, kardiyovasküler olayların ve mortalitenin bağımsız bir göstergesidir. Aterosklerozun erken belirleyicisi olan ve kardiyovasküler risk faktörleri ile sıkı korelasyon gösteren, aortik arteriyel sertlik NDH ile değerlendirilebilmektedir. Bu yöntem büyük arterlerin yapısal özelliklerinin ve fonksiyonlarının non-invaziv olarak değerlendirilmesini sağlayabilmektedir [6]. Daha önceki sınırlı sayıda yapılan çalışmalarda erken dönemde (3 ay) arteriyel sertliğin renal transplantasyon sonrasında düzeldiği belirtilse de [7], kadavradan yapılan renal transplantasyondan 1 yıl sonra değişiklik görülmediği saptanmıştır [8].

Kardiyovasküler mortalite değerlendirmesinde alıcının risk faktörlerini ortaya koyan çalışmalar bulunmasına rağmen verici özelliklerini inceleyen çalışma sayısı azdır. Yapılan bir çalışmada donör yaşı ile, alıcının risk faktörlerinden ve allograft fonksiyonundan bağımsız olarak, 1. yılda nabız dalga hızında artış gösterilmiştir [9]. Bu artış, vericinin yaş ile birlikte artan aterosklerotik değişikliklerinin renin-anjiyotensin sistemi üzerine etkisi ile ilişkili olabileceği gibi, yaşlı böbreğin endokrin ve metabolik özellikleri ve erken immun yanıtı neden olması [10] ile de ilişkilendirilebilir.

Biz bu çalışmamızda renal transplant vericilerinin demografik, vasküler histopatolojik ve klinik özellikleri ile transplantasyon sonrası kardiyovasküler mortalitenin önemli göstergesi olan arteriyel sertlik arasındaki ilişkiyi ortaya koymayı amaçladık. Çalışma, verici vasküler histopatolojik özelliklerini, renal arter biyopsi örneklerinde ateroskleroz varlığı ile ilk kez değerlendiren çalışmadır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Renal Transplant Hastalarında Kardiyovasküler Hastalıkların Önemi

Kardiyovasküler hastalıklar kronik böbrek yetmezliğinin (KBY) oldukça erken evrelerinde gelişmektedir. Genel populasyon ile karşılaştırıldığında, kardiyovasküler mortalitenin glomerüler filtrasyon hızı (GFH) 60 ml/dk'nın altında olan hastalarda %16, 30 ml/dk'nın altında olanlarda ise %30 oranında arttığı bildirilmiştir [11].

SDBY'li hastalarda KVH sıklığı artmıştır. Aynı yaş ve cinsten böbrek hastalığı olmayan bireylerle karşılaştırıldığında, bu hastalarda KVH sıklığı yaklaşık 3-30 kat daha fazladır [12]. Koroner arter hastalığı ve kalp yetmezliği prevalansı genel populasyonda %5-12 arasında değişmekte iken SDBY hastalarında %40'dır.

SDBY'li hasta grubunda mortalite ve morbiditenin en sık nedeni kardiyovasküler hastalıklardır. Aynı yaş grubunda, renal hastalığı olmayan genel popülasyonla karşılaştırıldığında, diyaliz hastalarında kardiyak nedenli ölümler 10-20 kat daha fazladır [1]. Genel popülasyon ve diyaliz hastalarında kardiyovasküler ölüm oranlarının karşılaştırıldığı çalışmalarda diyaliz hastalarında kardiyovasküler mortalite 25-34 yaş grubunda 120 kat, 55-64 yaş grubunda 15 kat ve 85 yaş üzerinde 3 kat fazla bulunmuştur. SDBY hastaları kardiyovasküler hastalıkların gelişmesine yol açan geleneksel risk faktörlerine ek olarak kronik hipervolemi, anemi, hiperparatiroidizm, üremik toksinler, kalsiyum-fosfor denge bozukluğu, artmış oksidatif stres, malnütrisyon ve inflamasyondan oluşan geleneksel olmayan risk faktörleri olarak da tanımlanan birçok risk faktörüne sahiptir [3] [46].

Renal transplant alıcılarında ise SDBY'li hastalara göre mortalite oranı anlamlı düşüş göstermekle birlikte, benzer yaştaki sağlıklı populasyonla karşılaştırıldığında mortalite riski halen yüksektir ve ölümlerin %40-55'inin nedeni

kardiyovasküler hastalıklardır [13]. Böbrek transplant alıcılarında KVH için belirlenmiş klasik risk faktörlerinin prevalansının arttığı ve pre-transplant KVH varlığının post-transplant KVH gelişimi için güçlü bir gösterge olduğu bilinmektedir [14]. Aynı zamanda bu hastalar yaşamlarının belli bir döneminde kronik böbrek hastalığı ve diyaliz tedavilerinin getirdiği ek risklerle de (hipertansiyon, anemi, volüm yükü, arteriyovenöz fistülün kardiyovasküler sistem üzerine etkileri, hiperfosfatemi ve hiperparatiroidi) karşı karşıya kalmışlardır [13]. Renal transplant alıcılarında; yaş, diyabetes mellitus, erkek cinsiyet, hiperlipidemi, sigara kullanımı, yetersiz greft fonksiyonu ve akut rejeksiyon epizodları hızlanmış ateroskleroz ve KVH için bağımsız risk faktörleri olarak tanımlanırken, transplantasyon sonrası hızlanmış ateroskleroz ve artmış kardiyovasküler mortalitenin nedenlerini açıklamaya yönelik çalışmalarda anlamlı bulunan diğer değişkenler hipertansiyon, glukoz intoleransı, hipoalbuminemi ve yüksek C-reaktif proteindir [15].

2.2. Renal Transplant Hastalarında Kardiyovasküler Hastalıkların Gelişimine Yol Açan Risk Faktörleri:

Renal transplant hastalarında genel populasyon için geçerli olan risk faktörlerine ek olarak kronik böbrek yetmezliğinin getirdiği riskler ve transplantasyon sonrası edinilen risk faktörleri KVH prevalansının topluma kıyasla yüksek olmasını sağlamaktadır. Transplantasyon öncesi uygulanan renal replasman modalitesi, transplantasyon sonrası immunsupresif tedavi, greftin fonksiyonellik düzeyi ve greftin beraberinde getirdiği donör ilişkili kardiyovasküler özellikler nedeniyle transplantasyon hastalarında kardiyovasküler morbidite ve mortaliteyi öngörmede Framingham risk skorlaması yetersiz kalmaktadır. Risk faktörleri tablo 2.1’de özetlenmiştir [47].

Risk faktörlerinin sağaltımında sağlıklı diyet, egzersiz, kilo verme ve sigarayı bırakma gibi temel yaşam tarzı değişiklikleri genel populasyon için geçerli olduğu kadar renal transplant hastaları için de geçerlidir. Obezite, KVH risk faktörlerinin kümelenmesi olan metabolik sendromun önemli bir bileşenidir. Renal transplant alıcılarında transplant sonrası ilk bir yıl içinde 9.6 ile 17 kg arasında vücut ağırlığı

artışı olmaktadır [16]. Sigara kullanımı ise transplant popülasyonunda halen sık görülmektedir (%20-25). İçilen miktarla orantılı olmakla birlikte sigara içicileri %30 graft kaybı riski ve %50-%100 daha fazla kardiyovasküler olay riski ile karşı karşıyadır.

Tablo 2.1. Kardiyovasküler Risk Faktörleri:

ATP III Guideline’a Göre Major Risk Faktörleri
• Sigara kullanımı • Hipertansiyon (Kan basıncının 140/90 mmHg üzerinde olması veya antihipertansif ilaç kullanımı) • Yüksek LDL kolesterol düzeyi (>159 mg/dl) • Düşük HDL kolesterol düzeyi (<40 mg/dl) • Ailede erken yaşta kardiyovasküler hastalık öyküsü (1. derece yakınlarında erkekte <55 yaş, kadında <65 yaş) • Yaş (erkekte 45, kadında 55) • Diyabetes mellitus
Predispozan Risk Faktörleri
• Obezite (Beden Kitle İndeksi >30 kg/m²) • Abdominal obezite (bel çevresi erkekte >102 cm, kadında >88 cm) • Fiziksel inaktivite • Ailede erken yaşta koroner arter hastalığı • Etnik özellikler • Psikososyal faktörler
Geleneksel Olmayan Biyomarkerlar
• Yüksek serum trigliserid düzeyi • Küçük LDL partikülleri • Yüksek serum homosistein düzeyi • Yüksek serum lipoprotein (a) düzeyi • Protrombotik faktörler (fibrinojen) • İnflamatuvar markerlar (CRP, IL-6,CMV) • B-tip natriüretik peptid/N-terminal pro-atrial natriüretik peptid • Aldosteron
Böbrek Hastalığı veya Transplantasyon İlişkili Risk Faktörleri
• İmmüsupresif ajanlar • Graft disfonksiyonu • Anemi • Posttransplant hipertansiyon • Posttransplant diyabetes mellitus • CMV enfeksiyonu

Modifiye edilebilen bir risk faktörü olan hipertansiyon, renal transplant alıcılarında %75-90 sıklıkla görülmektedir. Kan basıncı kontrolü; myokard enfarktüsü, inme, kalp yetmezliği ve ölüm dahil kardiyovasküler olay insidansını azaltır. Kasiske ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada sistolik kan basıncında her 10 mmHg artış graft kaybını %12 ve ölüm riskini %18 artırmaktadır [17]. Kan basıncında her bir 5 mmHg azalma myokard enfarktüsü riskini %10-15, LDL kolesterol düzeyinde %10 azalma kardiyovasküler ölüm riskini %10, kardiyovasküler olay oranını %25 azaltmaktadır. Yüksek riskli renal transplant hastalarında kan basıncı ve kolesterol düzeyi kontrolü hasta sağkalımını tahmini 2.0 yıl, graft sağkalımını tahmini 1.7 yıl uzatmaktadır. JNC 7 guideline'a göre özel bir popülasyon olan renal transplant hastaları için hedeflenen kan basıncı <130/80 mmHg'dır. National Kidney Foundation Working Group ve ATP III'e göre renal transplant alıcıları yüksek riskli gruptur ve LDL düzeyi <100 mg/dl altında tutulmalıdır.

Renal transplant hastalarında çoğunlukla kullanılan immunsupresif ajanlar kortikosteroidler, kalsinörin inhibitörleri, mTOR (mammalian target of rapamycin) inhibitörleri, azatioprin ve MMF (mikofenolat mofetil)' dir. Graft rejeksiyonunu önlemek için kullanılan bu ajanların bazıları kardiyovasküler riski artırmaktadır. Etkilerini vasküler sistem üzerinde direk gösterebildikleri gibi diğer risk faktörleri üzerinden de gösterirler [18]. Örneğin kortikosteroidler ve siklosporin hipertansiyon, hiperlipidemi ve diyabetes mellitus riskini artırır. Kalsinörin inhibitörlerinden takrolimus, kan basıncı ve lipid düzeyi üzerinde minimal etkiye sahiptir fakat post-transplant diyabetes gelişim riski üzerinde siklosporinden daha etkili olduğu görülmüştür. Takrolimus ve post-transplant diyabetes mellitus arasındaki ilişki böbrek, kalp ve karaciğer transplant alıcılarıyla yapılan 16 randomize çalışmanın yer aldığı metaanalizde incelenmiştir [19]. Post-transplant diyabet %13.4 vakada görülmüştür. Renal transplant hastalarından takrolimus alan vakalarda siklosporin alanlara göre diyabet daha sıklıkla gözlenmiştir (%9.8 ve %5.2). İmmunsupresif ajanlardan mTOR inhibitörleri hiperlipidemi ile ilişkili görünmektedir. Geleneksel risk faktörlerini artırmanın yanı sıra immunsupresif ajanlar farklı mekanizmalar üzerinden etkileyerek kardiyovasküler riski artırabilir veya azaltabilir. Örneğin azotioprin ve MMF kan basıncı ve lipid düzeyi üzerine etki göstermezler fakat

anemiye artırarak sol ventrikül hipertrofisine neden olabilirler [20]. İmmünespresif ajanların çoğunluğu renal transplant hastalarında artmış kardiyovasküler olay ile ilişkili olduğu gösterilen CMV enfeksiyon riskini artırır. Tekrarlayan CMV enfeksiyonları ateroskleroz gelişimi ile sonuçlanır [21] [22].

Akut graft rejeksiyonu, renal transplant alıcılarında kardiyovasküler bir risk faktörüdür. Bu risk, görülen atak sayısı ile birebir ilişkilidir [23] [15]. Akut rejeksiyon sağaltımında kullanılan yüksek doz kortikosteroidler bu ilişkiden sorumlu gözükmektedir. Ataklar nedeniyle azalan renal fonksiyon, hastaları ilerleyen dönemde graft yetmezliği ve diyaliz modalitelerine dönüş riski ile karşılaştırmaktadır. Diyaliz tedavisine dönüş ise mortalitede belirgin artış olması anlamına gelmektedir.

Genel popülasyonda azalmış renal fonksiyon kardiyovasküler olaylar için bağımsız bir risk faktörüdür. Epidemiyolojik risk faktörleri ve böbrek hastalıkları yakın ilişki içindedir. Örneğin geleneksel bir risk faktörü olan hipertansiyon transplantasyon sonrası sıklıkla görülmektedir ve yüksek kan basıncı graft fonksiyon kaybı ile sonuçlanmaktadır [17] [24]. Randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışma olan ALERT (Assesment of Lescol in Renal Transplantation) çalışmasında serum kreatinin ile ölçülen renal allograft fonksiyonu, major kardiyak olaylar, kardiyak ölüm ve tüm nedenlerden ölüm ile ilişki bulunmuştur. Serum kreatinin değeri 1.9 mg/dl'den fazla olan hastalar en yüksek risk grubunda yer almaktadır [25].

Renal transplant hastalarında geleneksel risk faktörleri ile öngörülemeyen yüksek kardiyovasküler mortaliteyi açıklamaya yarayan bir diğer mekanizma renal fonksiyon kaybının beraberinde getirdiği vasküler kalsifikasyondur. Aterosklerotik sürecin bir göstergesi olan vasküler kalsifikasyon patogeneziye yönelik yapılan çalışmalarda en çok mineral metabolizması üzerinde durulmaktadır. Azalmış renal fonksiyon vücudun fosfor atılım kapasitesini sınırlar. Hiperfosfatemi, vasküler düz kas hücrelerinin osteoblastlara dönüşümü ile sonuçlanan bir dizi fenotipik değişiklik için sinyal görevi görmektedir.

2.3. Kardiyovasküler Hastalıkların Morfolojik Bulgusu: Ateroskleroz

Aterosklerozun derecesi ile kardiyovasküler mortalite ve morbidite riski arasında pozitif bir ilişki mevcuttur. Aterosklerozis terimi Yunanca yulaflı ya da sütlü lapa anlamındaki *atera* dan gelmektedir. Aterosklerozda anahtar lezyon kronik endotelial hasara (hiperlipidemi, hipertansiyon, sigara, immun reaksiyonlar, hemodinamik faktörler, toksinler, virüsler) cevap olarak oluşan intimal kalınlaşma ve lipid birikimidir. Yağ çizgileri (fatty streak) ateromatöz plak gelişiminde öncüdür, çocukluk çağında başlar fakat tüm yağlı çizgilenmeler fibröz plaklara dönüşmez. Yağlı çizgilenmeler çapları 1 mm'den küçük sarı noktacıklardır, lenfositler ve lipidle yüklü köpük hücrelerinden oluşur.

Aterosklerotik plaklar esas olarak aorta abdominalis ve ana dal orifisleri, koroner arter, popliteal arter, internal karotis ve Willis poligonunda görülmekle birlikte üst ekstremité damarları, mezenterik ve renal arterlerde de nadiren görülmektedir. Fokal olarak başlayıp hastalık ilerledikçe büyüyen ve damarı çepeçevre sararak kan akımını zorlaştıran plaklar iskemik hasara yol açar. Aterom plağı hücreler, kolajen fibril proteoglikanlar ve lipid birikimlerinden oluşur. Komponentlerin tipik yerleşimi ise yüzeyde fibröz başlık, altında bağ dokusu matriksi (düz kas hücreleri, makrofajlar, lenfositler ve az sayıda lökosit), derinde nekrotik kor (lipid, kolesterol yarıkları, hücre artıkları, lipidle yüklü köpük hücreleri) şeklindedir. Plak yama tarzında eksene paralel veya fokal dairesel yerleşir. Tipik aterom plağı relatif olarak yoğun lipid içerir. İleriki evrede yağlı aterom fibröz skara dönüşebilir. Beyaz-açık sarı renkte ortalama 0.3-1.5 cm çapındadır. Komplike aterosklerotik plakta ise kalsifikasyon, hemoraji ve anevrizmal dilatasyon görülür. Plak ülserasyonu ile de trombüs ve emboli görülür.

Kronik böbrek yetmezlikli hastalarda aterosklerotik sürecin bir göstergesi de vasküler kalsifikasyondur. Kalsifikasyon arter duvarında iki yerde gelişir; intima ve media tabakaları. İntimadaki kalsifikasyon aterosklerozun ileri düzeyde olduğuna işaret eder ve daha çok plak gelişimi ile ilişkilidir. Media kalsifikasyonu ise daha çok yaşlanmakla, diyabet ve son dönem böbrek yetmezliği ile ilişkili olan tiptir ve arterin tıkanmasına neden olmaz. Arter duvarında intima ya da mediada görülen

kalsifikasyonun oluřum mekanizmalarının farklı olduđu dűőűnűlmektedir. Medial kalsifikasyonda membranűz kemik formasyonunda olduđu gibi mezenűşimal hűcrelerin direk olarak osteoblastlara dűnűőűtűđűne inanılmaktadır. İntimal kalsifikasyon ise enkondral kemik formasyonuna benzemektedir; mezenűşimal hűcre űncelikle kondrosite dűnűőűp ardından ossifiye olmaktadır [26]

2.4. Aterosklerozun Gűstergesi Olan Arteriyel Sertliđin Non-invaziv, Tekrarlanabilir űlűűmű: Nabız Dalga Hızı

Aterosklerozun erken belirleyicisi olan ve arteriyel sertliđi deđerlendirmede kullanılan karotiko-femoral nabız dalga hızı űlűűmű hem kardiyovaskűler olayların, hem de kardiyovaskűler mortalitenin bađımsız bir gűstergesidir. Arteriyel sertlik gűnűműzde kardiyovaskűler bir risk faktűrű olarak belirlendikten sonra, tedavi ačíısından da hedef bir parametre olmuřtur [27].

Karotiko-femoral NDH'nın űlűűmű aortik arteriyel sertlik hakkında bilgi veren, basit, tekrarlanabilir, direk bir yűntemdir. Nabız dalga hızı, arteriyel sistemde belli mesafeler arasında nabız dalgasının ilerleme hızıdır. Sistol sırasında kanın sol ventrikűlden ejeksiyonu ile periferde dođru arteriyel bir basınű dalgası oluřur. Basınű dalgası uygunsuz direnű noktaları ile karřılařınca (esas olarak yűksek direnűli arteriyoller) dalga yansıması meydana gelir. Farklı elastik kalite ve dalga yansımasının sonucu olarak, arteriyel ađaűta ilerleyen arter dalgasının yapısı farklılık gűsterir. Hızlı giden basınű dalgası periferik dolařımdan daha erken yansımuřtur. Arterler nisbi olarak yumuřak olduklarında NDH'da yavař olur ve yansıyan dalgalar merkez aortaya diyastolde ulařır. Diyastolik kan basıncını artırır ve bűylece esas olarak diyastolde dolan koroner kan akımı artar. Arterlerde damar sertliđi arttıkűa NDH'da artar ve yansıyan dalgalar erken geri dűner. Bűylece diyastolikten űok santral sistolik kan basıncını artırır, sol ventrikűlűn iř yűkűnű artırır ve koroner kan akımında bozulmaya neden olur.

Arterlerin sol ventrikűlden pompalanan basınűa ve volűme anında uyumlanabilme űzelliđine elastikiyet denir. Arteriyel elastikiyet kaybı arteriyel

sertliğe neden olur [28]. Artmış arteriyel sertliğin ana belirleyicileri yaş ve kan basıncıdır. Moleküler düzeydeki belirleyicileri ise elastin, kolajen ve fibronektin gibi ekstrasellüler matriks ile ilişkilidir [29]. Kronik böbrek yetmezliğinde görülen vasküler kalsifikasyon, kronik volüm yükü, inflamasyon, endotel disfonksiyonu, oksidatif stres ve daha birçok faktör arteriyel sertlikte artışa neden olur [30]

NDH'nın en sık kullanılan ve SphygmoCor® Pulse Wave Velocity System cihazı kullanılarak belirlenen prognostik öneme sahip 2 parametresi; NDH (Pulse wave velocity, PWV) ve Augmentation Index (AI)'tir. AI periferik distal arteriyel yatağın yansıma özelliklerini ve geniş arterlerin elastikiyetini gösteren, sağkalım ile ilişkili, nabız dalgasında izlenen 1. ve 2. sistolik peak'in farkının nabız basıncına bölünmesi ile elde edilen daha karmaşık bir parametredir. Son dönemde NDH kullanımının daha iyi bir gösterge olacağı belirtilmektedir. Bu nedenle çalışmamızda NDH ölçümü değerlendirmeye alınmıştır. NDH ölçümünde interobserver ve intraobserver değişkenlik %5'in altındadır. Kritik nokta geçiş süresinin ve vasküler segmentin uzunluk ölçümünün tam doğru yapılmasıdır. Transkütanöz olarak damar uzunluğunun ölçülmesi yaklaşık bir değerlendirme olup özellikle yaşlı kişilerde hata oranını artırmaktadır. Bu kısıtlamalara rağmen NDH arteriyel sertliğin direk ölçümleri ile korele seyretmektedir.

NDH yaş ve kan basıncı ile doğru orantılı olarak artmaktadır. Karotiko-femoral NDH'nın 24-62 yaşlar arası sağlıklı bireyler için belirlenmiş normal değerleri 6-10 m/sn arasındadır [31]. Khoshdel ve ark. tarafından yapılan metaanalizde karotikofemoral NDH'nın 20-90 yaşlar arası referans aralığı hastalar kardiyovasküler açıdan düşük, orta ve yüksek risk grubuna ayrılarak belirlenmiş. Düşük risk grubunda ortalama NDH 8.86 m/sn [%95 CI], orta risk grubunda 10.64 m/sn [%95 CI] ve yüksek risk grubunda 14.9 m/sn [%95 CI] olduğu gösterilmiştir. (21). Fakat SDBY'de NDH risk faktörlerinden bağımsız olarak mortaliteyi etkilemektedir [32]. Bilindiği üzere NDH'nda 1m/s artış düşük riskli bireylerde kardiyovasküler mortaliteyi %5, yüksek riskli ve SDBY'li bireylerde %39 artırmaktadır [33].

Transplantasyon ile öncelikle kardiyovasküler risk faktörlerinden arteriyel sertliğin göstergesi olan NDH'nda düzelme görülmektedir. Zoungas ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya 36 hasta alınmış, bazal ve post-transplant 12. ayda NDH, karotid intima media kalınlık (KIMK) ve sistemik arteriyel komplians (SAK) değerlendirilmiş. Bir yıl sonunda KIMK ve SAK'ta değişiklik olmaz iken, NDH'da anlamlı değişiklik (0.ayda 10.7 ± 1.8 m/sn, 12. ayda 8.4 ± 1.7 m/sn, $p < 0.001$) saptanmıştır. İmmüsupresif olarak takrolimus alan grupta siklosporin A ile karşılaştırıldığında AI'te gözlenen düşme daha fazla ($p < 0.001$) olarak değerlendirilmiştir [8].

Covic ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 41 hemodiyaliz ve 20 esansiyel hipertansiyon hastasında bazal NDH, AI ve sol ventrikül kitle indeksi (SVKI) değerlendirilmiş. Bazal NDH hemodiyaliz hastalarında (7.19 ± 1.88 m/sn) hipertansiyon hastaları (6.34 ± 1.32 m/sn, $p < 0.05$) ile karşılaştırıldığında anlamlı yüksek saptanmış. Yirmi hemodiyaliz hastasına canlı böbrek transplantasyonu yapılmış ve post-transplant 3. ayda (böbrek fonksiyonları normal olan) salbutamol ve dilaltı nitrogliserin kullanılarak nitrik oksid bağımlı ve bağımsız vasküler reaktivite AI ve NDH'nda gözlenen değişiklikler ile değerlendirilmiş. NDH'da anlamlı gerileme (6.59 ± 1.62 m/sn, $p < 0.05$) mevcutken, SVK'de gerileme bulunmamış (pre-diyaliz, 181.8 ± 41.2 g/m², post-transplantasyon, 175 ± 51.2 g/m², $p > 0.05$) ve bunda sürenin kısa olması neden olarak belirtilmiştir [7].

3. HASTALAR VE YÖNTEM

3.1. Çalışma Grubunun Belirlenmesi

Çalışmaya Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji Bilim Dalı Transplantasyon Polikliniği'nde takip edilen, canlıdan böbrek transplantasyonu yapılan, transplantasyon sırasında arter örnekleri alınan 47 hasta ve verici alındı. Kadavra vericili nakiller, greft fonksiyonu bozuk hastalar (kreatinin >2.0 mg/dl), çalışmaya dahil olmayı istemeyen hastalar çalışmaya alınmadı. Çalışmaya dahil olan transplantasyon hastaları immun supresif tedavi protokolü olarak; kalsinörin inhibitörü takrolimus, mikofenolat mofetil ve steroid içeren klasik üçlü protokol almaktaydı.

Araştırmaya katılan verici ve alıcılar bilgilendirilerek onay formları alındı. Vericilerin transplantasyon öncesi, alıcıların transplantasyon öncesi ve sonrası demografik özellikleri, kan basıncı, laboratuvar değerleri (albumin, elektrolit, kreatinin, ürik asit, lipid profili, PTH), ek hastalık varlığı, sigara kullanımı, ilaç kullanım öyküsü, diyaliz tipi, diyaliz süresi, SDBY etiyolojisi dosyalarından bakılarak işlendi. Framingham risk skorlaması hesaplandı. Transplantasyon sonrası antihipertansif ilaç kullanımı, antilipidemik ilaç kullanımı, akut rejeksiyon durumu, diyabetes mellitus gelişimi ve CMV enfeksiyonları not edildi. Glomerüler filtrasyon hızı MDRD formülü ile hesaplandı.

$$eGFR (mL/min/1.73 m^2) = 186 \times [Serum Kreatinin (\mu mol/L) \times 0.0113]^{-1.154} \times Yaş (yıl)^{-0.203} (x0.742 \text{ kadınlarda})$$

Renal transplant alıcılarının transplantasyon öncesi ve sonrası karotiko femoral NDH ölçümü ile arteriyel sertlik değerlendirildi. Transplantasyon sırasında alınan vericilerin renal arter ve alıcıların iliak arter örnekleri Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Bölümü'nce değerlendirildi.

Değerlendirme sırasında kullanılan parametreler;

- Yaş ve cinsiyet
- Beden kitle indeksi
- Kardiyovasküler olay, diyabetes mellitus ve hipertansiyon öyküsü
- Sigara kullanım öyküsü
- Diyaliz süresi ve tipi
- Sistolik ve diyastolik kan basıncı
- Biyokimyasal parametreler (BUN, kreatinin, kalsiyum, fosfor, albumin, PTH lipid profili, MDRD formülü ile hesaplanmış GFH)
- CRP düzeyi
- Posttransplant olaylar (diyabetes mellitus, hipertansiyon gelişimi, akut rejeksiyon, CMV enfeksiyonu)
- Antihipertansif ilaç kullanımı
- Karotiko-femoral nabız dalga hızı ölçümü
- Histopatolojik olarak gösterilen ateroskleroz

3.2. Patoloji Preparatlarında Ateroskleroz Değerlendirilmesi

Arter örnekleri alınan 47 alıcı ve vericinin arter duvarındaki değişikliklerin histopatolojik değerlendirmesi; hastaların klinik ve laboratuvar verilerini bilmeyen, aynı patolog tarafından yapıldı. Rutin formalin fikse dokular, Hemotoksilen-Eozin ile boyanarak ışık mikroskopik incelemede aterosklerotik değişiklikler ve vasküler kalsifikasyon değerlendirildi. Bunun yanı sıra Elastik Van Gieson boyalı preparatlarda, arter duvarında intima ve media kalınlıkları ölçüldü.

Hematoksilen-Eozinle boyalı preparatlarda aterosklerotik değişiklikler Amerikan Kalp Vakfı gruplamasına göre değerlendirildi (18):

1. Tip 1 lezyon [başlangıç]: İzole makrofajlar, köpük hücreler
2. Tip 2 lezyon [yağ çizgileri]: Ağırlıklı olarak intrasellüler lipid birikimi
3. Tip 3 lezyon [intermediyet]: Tip 2 değişikliklere ek olarak ekstrasellüler lipid birikimi

4. Tip 4 lezyon [aterom]: Tip 2 değişikliklere ek olarak ekstrasellüler lipid çekirdek
5. Tip 5 lezyon [fibroaterom]: Lipid çekirdek ve fibrotik yüzey, veya multiple lipid çekirdekler ve fibrotik yüzeyler, veya ağırlıklı kalsifiye plak veya ağırlıklı fibrotik plak
6. Tip 6 lezyon [komplikasyonlu]: Yüzey defekti, hematoma-hemoraji, trombüs

3.3. Karotiko-Femoral Nabız Dalga Hızı Ölçümü

Nabız dalga hızı ölçümleri; Nefroloji Bilim Dalı'nda hastaların klinik ve laboratuvar verilerini bilmeyen, aynı tekniker tarafından SphygmoCor® Pulse Wave Velocity System cihazı kullanılarak yapıldı. Hastaların boy, vücut ağırlığı ve arteriyel kan basıncı bilgileri sisteme girildikten sonra, hasta bir ortamda sırt üstü uzanmış olan hastalarda suprasternal çentik ile femoral nabız arası ve suprasternal çentik ile karotis nabız arası uzunluklar ölçüldü. Daha sonra cihaza bağlı olan üç elektrokardiyogram elektrodu hastanın gövdesine yapıştırıldı ve nabız dalga hızı kaydı yapıldı. Nabız dalga hızı ölçümleri cihazın yazılım programı tarafından analiz edilerek, sonuçlar m/sn $\pm$ standart sapma şeklinde sunuldu.

3.4. İstatiksel Yöntem

İstatiksel analizler, *Statistical Package for Social Sciences for Windows Version 16.0* (SPSS Inc; Chicago USA) paket programı kullanılarak yapıldı. Nominal değişkenler ortalama $\pm$ standart sapma olarak verildi. Bağımsız grup ortalamaları Student's T testi ile karşılaştırıldı. Nominal olmayan değişkenler ki-kare testi ile karşılaştırıldı. NDH'da transplantasyon öncesi ve sonrası değişiklik çoklu regresyon analizi ile incelendi. $P \leq 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

3.5. Etik kurul onayı

Çalışma, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'na sunulmuş olup; 01.03.2010 tarih ve 08-125 karar numarası ile onay almıştır.

4. BULGULAR

Çalışmaya canlı vericisi olan ve içlerinde 16 olguya preemtif böbrek nakli yapılan, 33 (%70,2) erkek, 14 (%29,8) kadın olmak üzere toplam 47 renal transplant hastası alındı. Hastaların transplantasyon öncesi ve sonrası NDH ölçüldü. Transplantasyon sonrası NDH’da anlamlı düşme görülür iken ($8,1 \pm 1,4$ m/sn ve $7,5 \pm 2,0$ m/sn, $p=0.014$) bu düşmenin tüm olguları kapsamadığı saptandı. Bunun üzerine vakaları NDH düşen (30 hasta) ve değişmeyen (17 hasta) olarak 2 gruba ayırdık. Tablo 4.1’de tüm vakalara ve bu iki gruba ait demografik ve klinik veriler verilmiştir.

Tablo 4.1. Çalışmaya alınan tüm hastalara, NDH düşen ve NDH değişmeyen hastalara ait demografik ve klinik özellikler

	Tüm Hastalar	NDH düşenler	NDH değişmeyenler	p
Hasta sayısı (%)	47	30 (%63.8)	17 (%36.2)	
Cinsiyet (%)				0.96
Erkek	33(%70,2)	21 (%70)	12 (%70,6)	
Kadın	14 (%29,8)	9 (%30)	5 (%29,4)	
Yaş (yıl)	33 ± 38	32 ± 9	34 ± 11	0.45
BKİ (kg/m ²)	23 ± 4	22 ± 3	24 ± 5	0.039
SKB (mmHg)	132 ± 14	131 ± 15	135 ± 12	0.35
DKB (mmHg)	83 ± 10	83 ± 11	84 ± 9	0.93
Diyaliz süresi (ay)	22 ± 24	21 ± 25	22 ± 23	0.96
Preemtif (%)	16 (%34)	10 (%33,3)	6 (%35,3)	0.89
Diyaliz tipi (%)				0.41
HD	28(%59,6)	20(%66,7)	8 (%47,1)	
CAPD	8 (%23,4)	4 (% 13,3)	4 (% 23,5)	
Sigara (%)	17 (%36,2)	10 (%33,3)	7 (%41,2)	0.59

p değeri NDH azalan ve değişmeyen grup arasındaki istatistiksel farkın anlamlılığını göstermektedir

BKİ: Beden kitle indeksi, SKB: Sistolik kan basıncı, DKB: Diyastolik kan basıncı

Çalışmaya alınan hastalarda iki grup arasında cinsiyet, yaş, sistolik ve diyastolik kan basıncı, preemtif nakil, diyaliz süresi, diyaliz tipi açısından anlamlı fark izlenmedi. Beden kitle indeksi ise NDH düşen grupta anlamlı olarak düşüktü.

Çalışmaya alınan tüm hastalara, NDH düşen ve değişmeyen gruplara ait laboratuvar verileri tablo 4.2’de verildi.

Tablo 4.2. Çalışmaya katılan tüm hastaların, NDH düşen ve NDH değişmeyen grubun laboratuvar verileri

	Tüm Hastalar	NDH Düşenler	NDH Değişmeyenler	p
Kreatinin (mg/dl)	9,4±3,2	8,9±2,9	10,3±3,6	0.16
Kalsiyum(mg/dl)	9,4±0,7	9,5±0,8	9,3±0,6	0.41
Albumin(g/dl)	4,3±0,5	4,3±0,5	4,2±0,6	0.68
Fosfor(mg/dl)	5, 6±1,7	5,3±1,5	6,0±2,1	0.20
CRP(mg/dl)	5,6±8,3	5,5±9,2	5,9±6,9	0.88
Trigliserid(mg/dl)	146 ± 64	154 ± 70	132 ± 51	0.26
LDL(mg/dl)	97 ± 36	97 ± 40	97 ± 30	0.96
HDL(mg/dl)	42 ± 13	43 ± 11	41 ± 16	0.58
Parathormon(mg/dl)	265 ± 242	241 ± 239	308 ± 247	0.36
GFR 6. ay (ml/min/1.73m ²)	71 ± 21	70 ± 17	71 ± 27	0.87
GFR 12. ay (ml/min/1.73m ²)	70 ± 19	70 ± 19	68 ± 19	0.75
GFR NDH (ml/min/1.73m ²)	65 ± 17	65 ± 13	66 ± 22	0.84
Framingham risk Skoru	3 ± 5	2 ± 5	3 ± 6	0.51
PreTx NDH(m/sn)	8,1±1,4	8,0±1,4	8,2±1,5	0.60
PostTx NDH(m/sn)	7,5±2,0	6,6±1,2	9,2±2,1	<0.0001
Nakil sonrası nabız dalga hızı ölçüm tarihi (ay)	18,5±5,7	19,0±5,0	17,6±6,9	0.43
İntima media kalınlığı(µm)	712 ± 281	698 ± 286	734 ± 282	0.70

p değeri NDH azalan ve değişmeyen grup arasındaki istatistiksel farkın anlamlılığını göstermektedir

Çalışmaya dahil edilen 47 hastanın 7 (%14,9)'sinde diyabetes mellitus mevcuttu. Yedi hastanın 5'i nabız dalga hızı düşen grupta idi ($p=0.65$). Tüm olguların 34 (%72,3)'ü hipertansif tespit edildi. Hipertansiyonu olan olguların 19 (%63,3)'u nabız dalga hızı düşen grupta idi ($p=0.09$). Hipertansiyon ve diyabet varlığı ile NDH'daki düşme arasında ilişki saptanmadı. Çalışmaya dahil edilen olgular arasında aterosklerotik kalp hastalığı öyküsü ve ek hastalık öyküsü mevcut değildi.

Çalışmaya alınan 47 renal transplant alıcısının vericilerine ait klinik, demografik ve laboratuvar verileri transplantasyon öncesi alındı. Vericilerin tüm hastalar, NDH düşen ve değişmeyen gruba ait demografik ve klinik verileri tablo 4.3'de, laboratuvar verileri tablo 4.4'de verildi. Çalışmaya alınan hastaların vericilerine ait demografik, klinik ve laboratuvar özelliklerinin NDH ile ilişkili olmadığı görüldü.

Tablo 4.3. Çalışmaya katılan tüm hastalara ve NDH düşen ve değişmeyen alıcı gruplarına ait **vericilerin** klinik ve demografik özellikleri

	Tüm Hastalar	NDH Düşenler	NDH Değişmeyenler	p
Cinsiyet (%)				0.96
Erkek	14 (%29,8)	9 (%30)	5 (%29,4)	
Kadın	33 (%70,2)	21(%70)	12 (%70,69)	
Yaş (yıl)	46 ± 11	44 ± 10	48 ± 12	0.28
BKİ (kg/m ²)	26 ± 4	25 ± 4	26 ± 3	0.44
SKB (mmHg)	116 ± 11	115 ± 10	117 ± 14	0.67
DKB (mmHg)	74 ± 7	74 ± 7	75 ± 7	0.72
Sigara (%)	15 (%31,9)	11(%36,7)	4 (%23,5)	0.35

p değeri NDH azalan ve değişmeyen grup arasındaki istatistiksel farkın anlamlılığını göstermektedir

BKİ: Beden kitle indeksi, SKB: Sistolik kan basıncı, DKB: Diyastolik kan basıncı

Tablo 4.4. Çalışmaya katılan tüm hastaların, NDH düşen ve NDH değişmeyen gruplara ait **vericilerin** laboratuvar özellikleri

	Tüm Hastalar	NDH Düşenler	NDH Değişmeyenler	p
Kreatinin (mg/dl)	0,5±0,3	0,6±0,3	0,5±0,3	0.91
LDL(mg/dl)	105 ± 34	97 ± 34	118 ± 32	0.96
HDL(mg/dl)	47 ± 11	43 ± 11	41 ± 16	0.58
eGFR (ml/min/1.73m ²)	100 ± 23	101 ± 25	98 ± 20	0.64
NDH(m/sn)	7,4±1,3	7,3±1,3	7,7±1,3	0.30
İntima media kalınlığı(µm)	438 ± 181	452 ± 192	416 ±167	0.55

p değeri NDH azalan ve değişmeyen grup arasındaki istatistiksel farkın anlamlılığını göstermektedir

Çalışmaya alınan 47 vericinin sadece ikisinde hipertansiyon mevcuttu. Bu iki hastanın biri nabız dalga hızı düşen grupta yer alırken diğeri değişmeyen grupta yer almaktaydı (p=0.24). Nabız dalga hızı ile vericide hipertansiyon varlığı arasında ilişki görülmedi. Çalışmaya alınan vericilerin hiç birinde aterosklerotik kalp hastalığı öyküsü yoktu.

Transplantasyon sonrası nabız dalga hızı ölçüldüğünde alıcıların klinik ve laboratuvar verileri tekrar değerlendirildi. Veriler tablo 4.5’de özetlendi. Transplantasyon sonrası NDH düşen grupta yer alan vakaların sistolik (120 ± 14 mmHg, p=0.02) ve diyastolik (76 ± 9 mmHg, p=0.046) kan basıncının daha düşük, olduğu görüldü. LDL kolesterol düzeyi (94 ± 33 mg/dl, p=0.028) benzer şekilde NDH düşen grupta daha düşük idi. NDH ile kan basıncı ve LDL kolesterol düzeyi arasında anlamlı ilişki saptandı.

Tablo 4.5. Çalışmaya katılan tüm hastalara ve NDH düşen ve değişmeyen alıcı grubuna ait transplantasyon sonrası klinik ve laboratuvar verileri

	Tüm Hastalar	NDH Düşenler	NDH Değişmeyenler	p
BKI (kg/m ²)	24 ± 3	24 ± 3	25 ± 3	0.23
SKB (mmHg)	124 ± 17	120 ± 14	133 ± 19	0.02
DKB (mmHg)	79 ± 11	76 ± 9	83 ± 12	0.046
LDL (mg/dl)	103 ± 34	94 ± 33	117 ± 32	0.028
HDL (mg/dl)	50 ± 13	50 ± 13	51 ± 14	0.84
Trigliserid (mg/dl)	137 ± 69	129 ± 58	152 ± 86	0.28
Total Kolesterol	182 ± 45	173 ± 46	198 ± 38	0.065
CRP (mg/dl)	6,5 ± 12,2	3,5 ± 3,8	3,4 ± 3	0.97

p değeri NDH azalan ve değişmeyen grup arasındaki istatistiksel farkın anlamlılığını göstermektedir

Transplantasyon sonrası bakılan kardiyovasküler risk faktörlerinden post-transplant diyabet 12 (%25,5) vakada görüldü. NDH düşen vakaların 6 (%20)'sında post-transplant diyabet görülürken, düşmeyen grupta 6 (%35,3) vakada diyabet görüldü (p=0.24). Çalışmaya alınan vakaların 29 (%61,7)'u transplantasyon sonrası hipertansifti. Bu vakaların 18 (%60)'i NDH düşen grupta, 11 (%64,7)'i değişmeyen grupta yer almaktaydı (p=0.75). Transplantasyon sonrası vakaların 9 (%19,1)'u hiperlipidemi nedeniyle tedavi almaktaydı. NDH düşen grupta 6 (%20) vaka hiperlipidemi tedavisi alırken, değişmeyen grupta 3 (%17,6) vakanın tedavi aldığı görüldü (p=0.84). NDH ile transplantasyon sonrası diyabet varlığı, kan basıncı ve hiperlipidemi arasında ilişki görülmedi.

Çalışmaya alınan vakaların 7 (%14,9)'sinde transplantasyon sonrası akut rejeksiyon görüldü. Rejeksiyon görülen vakaların 4 (%13,3)'ü nabız dalga hızı düşen grupta yer alırken, 3 (%17,6)'ü değişmeyen grupta idi (p=0.69). Transplantasyon sonrası vakaların 19 (%40,4)'unda CMV enfeksiyonu görüldü. Her iki grupta CMV enfeksiyon sıklığı benzer idi. CMV enfeksiyonu NDH düşen grupta 12 (%40) vakada

görülür iken, değişmeyen grupta 7 (%41,2) vakada görüldü (p=0.93) Transplantasyon sonrası görülen akut rejeksiyon ve CMV enfeksiyonu ile NDH arasında ilişki görülmedi.

Son dönem böbrek yetmezliği etiolojisine baktığımızda bulgular tablo 4.6'da özetlendi. Etiyolojik faktörler ile NDH arasında anlamlı ilişki görülmedi (p=0.66)

Tablo 4.6. Çalışma hastalarına ait etiyolojik faktörler

	Tüm Hastalar	NDH Düşenler	NDH Değişmeyenler
Hipertansiyon	12 (%25,5)	7 (%23,3)	5 (%29,4)
Kronik TIN	11 (%23,4)	7 (%23,3)	4 (%23,6)
Kronik GN	5 (%10)	3 (%10)	2 (%11,8)
Diyabetes mellitus	4 (%8,5)	3 (%10)	1 (%5,9)
Amiloidozis	2 (%4,3)	2 (%6,7)	
FMF, amiloidozis	2 (%4,3)	1 (%3,3)	1 (%5,9)
FSGS	2 (%4,3)	2 (%6,7)	
Diğer ^a	7 (%14,7)	4 (%13,3)	3 (%17,6)

^a Diğer: Amiloid, nefrotik Sendrom 1 (%2,1) vaka, Good Pasture Sendromu 1 (%2,1) vaka, Kronik glomerulonefrit, VUR 1 (%2,1) vaka, Lupus nefriti 1 vaka (%2,1), Mezengiokapiller glomerulonefrit 1 (%2,1) vaka, Membranoproliferatif glomerulonefrit 1(%2,1) vaka, VUR 1 (%2,1) vaka

Kronik TIN: Kronik Tubulointerstitiyel Nefrit

Kronik GN: Kronik Glomerulonefrit

FMF: Familial Mediterrean Fever

FGS: Focal Segmental Glomeruloskleroz

Çalışmaya alınan olgulardan alıcı grubunun histopatolojik değerlendirmesinde 21 (%44,7) olguda herhangi bir aterosklerotik değişiklik izlenmedi. 16 olguda (%34) tip 1 değişiklik izlenirken, 4 olgunun damar incelemesinde (%8,5) tip 2 değişiklik mevcuttu. Birer olguda tip 4, tip 5 ve tip 6 değişiklik izlenirken, olguların hiç birinde tip 3 değişiklik izlenmedi. NDH düşen

vakaların 15 (%50)'inde aterosklerotik değişiklik izlenmezken, 7 (%23,3) vakada tip 1 değişiklik, 4 (%13,3) vakada tip 2 değişiklik, 1 (%3,3) vakada tip 4 değişiklik izlendi. NDH düşen vakalarda tip 3, tip 5 ve tip 6 değişiklik izlenmedi. NDH değişmeyen vakaların 6 (%35,3)'sında aterosklerotik değişiklik izlenmezken 9 (%52,9) vakada tip 1 değişiklik, 1'er (%5,9) vakada tip 5 ve tip 6 değişik izlendi (p=0.07).

Vericilerin histopatolojik değerlendirmesine bakıldığında 22 (%51,2) vakada aterosklerotik değişiklik saptanmadı. Vakaların 9 (%20,9)'unda tip 1, 7 (%16,3)'sinde tip 2, 3 (%7)'ünde tip 3, 2 (%4,7)'sinde tip 4 değişiklik görüldü. NDH düşen grupta vericilerin 12 (%46,2)'sinde değişiklik görülmezken 8 (%30,8)'inde tip 1, 4 (%15,4)'ünde tip 2, birer hastada da tip 3 ve tip 4 değişiklik görüldü (p=0.35). Vericilerin hiç birinde tip 5 ve tip 6 değişiklik izlenmedi. Çalışmamızda alıcı ve vericilerde histopatolojik olarak değerlendirilen ateroskleroz ile NDH arasında ilişki saptanmadı.

Çalışmanın çoklu regresyon analizinde transplantasyon öncesi NDH ile transplantasyon sonrası NDH arasındaki fark (Δ) bağımlı değişken olarak alındı. Bağımsız değişkenlerin seçimi geriye doğru seçim yöntemi ile yapıldı. Çoklu regresyon analizi sonucu alıcıların transplantasyon öncesi beden kitle indeksi ($\beta=0.30$; p=0.32, CI %95) ve transplantasyon sonrası alıcıların diyastolik kan basıncının ($\beta=0.30$; p=0.33, CI %95) NDH'ndaki değişimin bağımsız belirleyicisi olduğu saptandı. Regresyon denklemindeki beden kitle indeksi ve posttransplant diyastolik kan basıncı değişkenlerinin her ikisi birden NDH'ndaki değişimin % 17'sini açıklamaktadır ($r^2=0.17$).

Çalışmaya alınan vakalardan 12 (%75)'si erkek, 4 (%25)'ü kadın olmak üzere toplam 16'sına preemtif nakil yapıldığı görüldü. Preemtif nakil yapılan vakalara ait demografik ve klinik veriler tablo 4.7'de, laboratuvar verileri tablo 4.8'de verildi.

Tablo 4.7. Çalışmaya alınan preemptif nakil yapılan ve yapılmayan vakaların demografik ve klinik özellikleri

	Preemptif vakalar	Preemptif olmayan vakalar	p
Hasta sayısı (%)	16 (%34)	31 (%66)	
Cinsiyet (%)			0.43
Erkek	12 (%75)	21 (%67)	
Kadın	4 (%25)	10 (%33)	
Yaş (yıl)	32 ± 8	34 ± 10	0.52
BKİ (kg/m ²)	23 ± 3	23 ± 4	0.84
SKB (mmHg)	130 ± 12	134 ± 15	0.49
DKB (mmHg)	81 ± 8	85 ± 11	0.20
Sigara hx (%)	3 (%18,8)	14 (%45,1)	0.069
Hipertansiyon (%)	11 (%68,8)	2 (%6,4)	0.47
Diyabetes (%)	1 (%6,2)	6 (%19,3)	0.22
Post-transplant DM (%)	5 (%31,2)	7 (% 22,5)	0.51
Akut rejeksiyon (%)	1 (%6,2)	6 (%19,3)	0.39
CMV enfeksiyonu (%)	4 (%25)	15(%48,3)	0.20
Post-transplant HT (%)	8 (%50)	21 (%67,7)	0.23
Post-transplant HL (%)	2 (%12,5)	7 (%22,5)	0.69

p değeri NDH azalan ve değişmeyen grup arasındaki istatistiksel farkın anlamlılığını göstermektedir

BKİ: Beden kitle indeksi, SKB: Sistolik kan basıncı, DKB: Diyastolik kan basıncı

Çalışmada yer alan, preemptif nakil yapılan vakalarla preemptif nakil yapılmayan vakalar arasında cinsiyet, yaş, BKİ, sistolik ve diyastolik kan basıncı, sigara kullanımı, hipertansiyon ve diyabet varlığı, transplantasyon sonrası gelişen diyabet, hipertansiyon, hiperlipidemi, CMV enfeksiyonu, akut rejeksiyon açısından anlamlı farklılık görülmedi.

Tablo 4.8. Çalışmaya alınan preemptif nakil yapılan ve yapılmayan vakaların laboratuvar özellikleri

	Preemptif olan vakalar	Preemptif olmayan vakalar	p
Kreatinin (mg/dl)	7,9±2,5	10,2±3,2	0.016
Kalsiyum(mg/dl)	9,1±0,6	9,5±0,7	0.095
Albumin(g/dl)	4,2±0,5	4,3±0,5	0.67
Fosfor(mg/dl)	5,1±1,7	5,8±1,7	0.20
CRP(mg/dl)	5,9±11,5	5,5±6,4	0.87
Trigliserid(mg/dl)	143 ± 69	147 ± 62	0.84
LDL(mg/dl)	97 ± 34	97 ± 38	0.96
HDL(mg/dl)	46 ± 16	40 ± 10	0.15
Parathormon(mg/dl)	210 ± 230	294 ± 246	0.26
GFR 6. ay (ml/min/1.73m ²)	74 ± 23	69 ± 20	0.35
GFR 12. ay (ml/min/1.73m ²)	74 ± 18	67 ± 19	0.22
GFR NDH (ml/min/1.73m ²)	70 ± 15	63 ± 17	0.19
Framingham risk Skoru	2 ± 5	3 ± 5	0.33
PreTx NDH(m/sn)	7,5±1,1	8,3±1,5	0.069
PostTx NDH(m/sn)	7,1±2,2	7,7±1,8	0.29
İntima media kalınlığı (µm)	711 ± 320	712 ± 266	0.99

p değeri NDH azalan ve değişmeyen grup arasındaki istatistiksel farkın anlamlılığını göstermektedir

Çalışmaya alınan preemptif vakaların laboratuvar verilerine bakıldığında transplantasyon öncesi kreatinin değerinin anlamlı olarak düşük olduğunu gördük (7,9±2,5 mg/dl, p=0.016). Ayrıca preemptif vakaların transplantasyon öncesi nabız dalga hızı daha düşük idi (7,5±1,1 m/sn, p=0.069). Diğer laboratuvar verilerine bakıldığında preemptif nakil yapılanlarla yapılmayanlar arasında anlamlı farklılık görülmedi. Çalışmaya alınan preemptif vakaların transplantasyon sonrası klinik ve laboratuvar verileri tablo 4.9’da özetlendi. İki grup arasında transplantasyon sonrası bakılan parametrelerde anlamlı farklılık izlenmedi.

Tablo 4.9. Çalışmaya alınan preemptif nakil yapılan ve yapılmayan vakaların transplantasyon sonrası klinik ve laboratuvar verileri

	Preemptif olan vakalar	Preemptif olmayan vakalar	p
BKI (kg/m ²)	25 ± 4	24 ± 3	0.21
SKB (mmHg)	125 ± 18	124 ± 17	0.94
DKB (mmHg)	80 ± 11	78 ± 11	0.44
LDL (mg/dl)	100 ± 33	104 ± 36	0.74
HDL (mg/dl)	52 ± 13	49 ± 13	0.52
Trigliserid (mg/dl)	138 ± 69	136 ± 71	0.92
Total Kolesterol	184 ± 48	181 ± 44	0.81
CRP (mg/dl)	6,6 ± 17,8	6,5 ± 8,4	0.97

p değeri NDH azalan ve değişmeyen grup arasındaki istatistiksel farkın anlamlılığını göstermektedir

5. TARTIŞMA

Aterosklerozla ilişkili klinik durumlar, gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde mortalite ve morbiditenin en sık görülen nedenleridir. Bu nedenle aterosklerotik hastalıkların erken dönemde saptanmasını sağlayacak tanı yöntemleri ve önleyici tedaviler üzerinde bir çok çalışma yapılmaktadır. Özgün hasta grubu olan renal transplant hastalarında kardiyak hastalıklar; koroner arter hastalığı (iskemik kalp hastalığı) ya da kardiyomiyopati (asemptomatik sol ventriküler hipertrofi ya da konjestif kalp yetmezliği tablosu ile kendini gösteren ventriküler yapı ve fonksiyon değişikliği) nedeniyle olmaktadır [18]. Genel popülasyonda perfüzyon bozuklukları ve kardiyomiyopati ortak risk faktörlerine sahiptir ve genellikle eş zamanlı olarak görülür. Böbrek hastalıkları ise ventriküler yeniden yapılanmayı hızlandıran özgün risk faktörlerine (örneğin anemi, hipertansiyon ve volüm yükü) sahiptirler. Bu nedenle sol ventriküler bozukluklar genellikle bariz iskemik kalp hastalığı tablosu klinikte görülmeden önce izlenmektedir. Vasküler kalsifikasyon ve arteriyel sertlik kardiyovasküler hastalık riskinin bağımsız belirleyicileridir. Biz bu çalışmamızda renal transplantasyon sonrası arteriyel sertlikteki değişimi ortaya koymayı ve değişime yön veren faktörleri belirleyerek uzun dönemde kardiyovasküler risklerin sağaltımıyla renal transplantasyon hastalarında morbidite ve mortalitenin azaltılmasına katkıda bulunmayı amaçladık. Arteriyel sertliğin değerlendirilmesinde en sık kullanılan yöntem nabız dalga hızı ölçümüdür. Renal hastalığı olan ve olmayan popülasyonda NDH, arteriyel sertlik ile orantılı olarak artmaktadır ve mortaliteyi belirlemektedir. NDH ölçümü bölgesel arteriyel sertliği basit, tekrarlanabilir, direk bir yöntemle değerlendirmektedir. NDH, yaş ve kan basıncı ile doğru orantılı olarak artmaktadır. Fakat SDBY’de NDH bu faktörlerden bağımsız olarak mortaliteyi etkilemektedir. NDH’ında 1 m/sn artış kardiyovasküler mortalitede ve total mortalite de %14 artışa neden olmaktadır [12]. SDBY’nin en seçkin tedavisi olan renal transplantasyon sonrası arteriyel sertliğin göstergesi olan NDH ölçümünde azalma olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle çalışmamızda

kardiyovasküler risk belirleyicisi olarak karotiko-femoral NDH ölçümünü ve histopatolojik olarak arter örneklerinde ateroskleroz değerlendirmesini kullandık.

Çalışmamıza dahil edilen 33 erkek, 14 kadın toplam 47 canlı vericili renal transplantasyon hastasının nakil sonrası ortalama $18.5 \pm 5,7$ ayda nabız dalga hızını ölçtük ve transplantasyon öncesi değerleri ile karşılaştırdığımızda anlamlı gerileme olduğunu gördük (transplantasyon öncesi ortalama NDH 8.1 ± 1.4 cm/s iken sonrası 7.5 ± 2.0 cm/sn, $p=0.014$). Bu çalışmaya dayanarak renal transplantasyon ile kardiyovasküler risk faktörlerinden arteriyel sertliğin gerileyeceği hipotezini öne sürebiliriz. Benzer sonuçlar daha önce kliniğimizde yürütülen ve renal transplantasyonun arteriyel sertlik üzerindeki etkisini değerlendirilen prospektif-kontrollü çalışmada alınmıştı. Calayoğlu ve arkadaşlarının yürüttüğü çalışmada transplantasyon öncesi ve transplantasyon sonrası 1. yılda NDH ölçülmüş, sağlıklı kontrol grubu ve diyaliz hastalarından oluşan iki grup ile karşılaştırıldığında 1. yılda NDH’da anlamlı düşme görülmüş (diyaliz grubu 7.7 m/sn- 7.64 m/sn $p=0.795$, transplantasyon grubu 8.01 m/sn- 6.02 m/s $p<0.0001$). Çalışmada transplantasyonun 1. yılında hemoglobin düzeyi ve HDL düzeyinde anlamlı artış görülür iken (Hg 0. ayda 11.18 g/dl, onikinci ayda 13.63 g/dl $p<0.0001$, HDL 0. Ayda 41.23 mg/dl, onikinci ayda 54.61 mg/dl $p<0.0001$) fosfor düzeyinde anlamlı azalma görülmüş. Takipte 1. yılın sonunda sol ventrikül kitle indeksinde bir miktar gerileme görülür iken bu gerileme anlamlı bulunmamış (0. ayda 121.07 g/m² , onikinci ayda 112.76 g/m², $p=0.145$) [34].

Çalışmamızda transplantasyon sonrası NDH’ında düşme görülür iken bu düşmenin tüm olguları kapsamadığı görüldü. Nabız dalga hızı 30 (%63.8) vakada düşerken 17 (%36.2) vakada ise değişiklik görülmedi. Vakaları nabız dalga hızı düşen ve değişmeyen olarak iki gruba ayırdığımızda düşen grupta yer alan vakaların transplantasyon öncesi beden kitle indeksi anlamlı olarak düşük idi (22 ± 3 , $p=0.039$). Vakaların hiçbirisi obezite sınırında değildi. Metabolik sendromun önemli bir komponenti olan obezite kardiyovasküler hastalıklar için modifiye edilebilen bir risk faktörüdür. SDBY hastaları immunsupresif tedavilerinde katkısı ile renal transplantasyon sonrası kilo alımına meyillidir. Çalışmamıza benzer şekilde Sengstock ve arkadaşları glomeruler filtrasyon hızı ve NDH arasındaki ilişkiyi

araştırdıkları bir çalışmada, NDH ile yaş, sistolik kan basıncı, diyabet varlığı ve kilo alımı arasında pozitif korelasyon saptamışlardır [29]. Transplantasyon sonrası belirli aralıklarla kardiyovasküler risk faktörlerinin değerlendirmesi yapılır ise yaşam tarzı değişikliğinin önemi tekrar vurgulanabilecek ve kilo alımının önüne geçebilmek adına gereğinde immunsupresif tedavi değişikliği yapılabilecektir.

Kan basıncı kontrolü kardiyovasküler olay sıklığının azaltılmasında genel populasyon için önemli olduğu kadar renal transplant hastaları için de önemlidir. United States National Data System verilerinde post-transplant hipertansiyon sıklığı %90'a yakın verilmekte ve bu hastaların kan basıncı kontrolünün oldukça kötü olduğu belirtilmektedir [3]. Başka bir yayında ise daha olumlu olarak hipertansiyon sıklığı %50-60 olarak verilmiştir. Montanaro ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise böbrek transplantasyonu alıcılarında sol ventriküler hipertrofi prevalansı 2 yıllık takip sonrasında %78'den %44'e ($p<0.03$) gerilemiş ve bu gerileme ile en önemli korelasyonun 24 saat ambulatuar kan basıncı değerlendirmesi olduğu ortaya konmuştur [35]. Aoki ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise sistolik kan basıncı arttıkça NDH'nın arttığı gösterilmiştir [36]. Çalışmamızda transplantasyon sonrası nabız dalga hızı düşen grubun kan basıncı kontrolünün daha iyi olduğunu gördük. Düşen gruptaki vakaların transplantasyon sonrası sistolik ($120,0\pm14,3$, $p=0.02$) ve diyastolik ($76,6\pm9,9$, $p=0.046$) kan basıncı daha düşük izlendi. JNC 7'ye göre transplantasyon sonrası hedeflenen kan basıncı $<130/80$ mmHg altında olmalıdır. Rutin takiplerde gereğinde yapılacak tedavi değişikliği ile kan basıncı kontrolünün sağlanması mortalite ve morbiditenin azalmasına katkıda bulunacaktır.

Renal transplant hastaları ile yapılan randomize, çift-kör, plasebo kontrollü ALERT çalışmasında, 5.1 yıllık takipte fluvastatin verilen vakalarda LDL kolesterol düzeyinde %32'lik azalma sağlanmıştır. Fluvastatin tedavisi ile kardiyak ölüm ve nonkardiyak myokardiyal enfarkt riski %35 azaldığı görülmüştür [37]. ATP III'e göre renal transplant hastaları yüksek riskli grup kabul edilmekte ve National Kidney Foundation Group tarafından yüksek riskli hastalarda LDL kolesterol düzeyinin 100 mg/dl'nin altında tutulması önerilmektedir. Çalışmamızda renal transplantasyon sonrası NDH düşen vakalarda LDL kolesterol düzeyi daha düşük idi ($94,4 \pm 33,8$, $p=0.028$). Kolesterol düzeyi kontrolünün daha iyi sağlanması, kardiyovasküler

hastalık patogeneğinde belirgin rolü olan aterosklerozun gerilemesine ve arteriyel sertliğin göstergesi olan NDH'nın düşmesine yardımcı olacaktır.

Son yıllarda uzun dönem kalsinörin inhibitörlerinin kullanımı ile hem greft üzerinde olumsuz etki hem de kardiyovasküler komplikasyonlarda artış bildirilirken, alternatif olarak sirolimus ve everolimus (mTOR inhibitörleri) kullanımının risk grubunda öncelikli tercih edilmesi öne sürülmektedir [38]. Ancak bizim çalışmamızda mTOR inhibitörü kullanan hasta olmadığından, bu ilaçların kalsinörin inhibitörleri ile karşılaştırılması mümkün olmamıştır.

Çalışmamızda hemodiyaliz süresi ile nabız dalga hızı arasında ilişki bulunamamıştır. Aoki ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada diyaliz süresi ile NDH'nda artış görülmüştür [36]. Fakat çalışmalarında ortalama diyaliz süresi $5,6 \pm 3$ yıl iken, bizim çalışmamızda ortalama süre $22 \pm 24,2$ ay, ortanca değer 16 [minimum 0 - maksimum 160 ay] aydır. Hastaların diyaliz süreleri kısa olduğu için olguların çoğunda damar duvarlarında değişiklik izlenmemiş olabilir.

Çalışmamızda vakaların transplantasyon öncesi Framingham risk skorlaması hesaplandı fakat NDH üzerinde alıcı ve verici risk değerlerinin etkili olmadığını gördük. Genel popülasyonda kardiyovasküler mortalite riski hesaplamasında kullanılan Framingham risk skorlaması transplant hastaları için yetersiz kalmakta ve son yıllarda transplantasyon alıcılarında da değerlendirmeye alınması, buna göre risk grubu oluşturularak hastaların etkin tedavi edilmesi gerekliliği belirtilmektedir [39].

Aterosklerotik sürecin göstergesi olan vasküler kalsifikasyon patogeneğine yönelik olarak en çok mineral metabolizmasıyla ilgili çalışma mevcuttur. Singrist ve arkadaşları, vasküler kalsifikasyon progresyon hızını inceledikleri bir çalışmada vasküler kalsifikasyon ve PTH arasında ilişki bulamamışlardır [40]. Sumida ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada karotis arterlerinde izlenen plakların erkek cinsiyet, diyabet varlığı, PTH ve vasküler kalsifikasyonla anlamlı derecede korele olduğunu göstermişlerdir. Vasküler kalsifikasyonu ise kalsiyum-fosfor çarpımıyla ilişkili bulmuşlardır [41]. Bizim çalışmamızda da Singrist ve arkadaşlarınıninkine benzer olarak mineral metabolizmasıyla ilişki bulunamamıştır.

Kardiyovasküler mortalite değerlendirmesinde alıcının risk faktörlerini ortaya koyan çalışmalar bulunmasına rağmen verici özelliklerini inceleyen çalışma sayısı azdır. Delahousse ve arkadaşları donör yaşının alıcının özelliklerinden (yaş, cinsiyet, ortalama kan basıncı) ve allograft fonksiyonundan bağımsız olarak, transplant sonrası 12.ayda arter sertliği ile pozitif ilişkili olduğunu göstermişlerdir. Çalışmada transplant sonrası 1. yıl tahmini nabız dalga hızı donör yaşı yüksek olan alıcılarda >1 m/s yüksek bulunmuştur [9]. Bu artış, vericinin yaş ile birlikte artan aterosklerotik değişikliklerinin renin-anjiyotensin sistemi üzerine etkisi ile ilişkili olabileceği gibi yaşlı böbreğin endokrin ve metabolik özellikleri ve erken immun yanıtı neden olması ile de ilişkilendirilebilir. Çalışmamızda verici özellikleri ile nabız dalga hızı arasında ilişki görülmemiştir. Kneifel ve arkadaşlarının 48 renal transplant alıcısında arteriyel sertliği değerlendirdikleri çalışmada da erkek cinsiyet, azalmış glomerüler filtrasyon hızı ve donör yaşı arteriyel sertliğin bağımsız belirleyicisi olarak bulunmuştur [42]. Çalışmamız verici özelliklerinin etkisini araştıran ender çalışmalardan biri, verici aterosklerozunu histopatolojik olarak değerlendiren ilk çalışmadır. Bizim çalışmamızda verici özellikleri ile nabız dalga hızı arasında ilişki ortaya konulamamıştır.

Vakalarımız arasında 16 vakanın preemptif nakil yapıldığını gördük ve bu vakaların NDH değerlendirildiğinde, diyaliz uygulanmış gruptan belirgin daha düşük idi (7.5 ± 1.1 ve 8.3 ± 1.5 cm/sn, $p=0.049$). Otuz yaşından önce hemodiyaliz tedavisine başlayan genç hastalarda yapılan bir kohort çalışmasında koroner arter hastalığı riskinin diyaliz süresi uzadıkça arttığı gösterilmiştir [43]. Shorff ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada damar duvarında kalsiyumun prediyaliz döneminde birikmeye başladığını ve diyalize başladıktan sonra vasküler kalsifikasyonun arttığını göstermişlerdir [44].

Çalışmamızda alıcı ve verici toplam 37 (%44) vakada aterosklerotik değişiklik izlenmedi. Tip 5 ve tip 6 değişiklik alıcılarda birer vakada izlendi. Schwarz ve arkadaşlarının çalışmasında da benzer şekilde vakaların %54'ünde değişiklik izlenmemiş ve tip 5 değişiklik 1 vakada izlenirken tip 6 değişiklik izlenmemiştir. Aterosklerotik değişiklikler çalışmaya alınan hastaların genç olması,

diyaliz sürelerinin kısa olması nedeniyle izlenmemiş olabilir. Aterosklerotik değişiklikler ile NDH arasında çalışmamızda ilişki görülmemiştir [45].

Çalışmamızda bir takım sınırlayıcı noktalar mevcuttu. Vaka sayımız nispeten azdı ve bu az sayıda vaka içerisinde nabız dalga hızında düşme olan grup ile değişmeyen grup arasında sayı bakımından eşitlik bulunmamakta idi. NDH transplantasyon sonrası herhangi bir zamanda ölçülmüş, sabit bir sürede bakılmamıştı.

Sonuç olarak renal transplantasyon sonrası olguların %63.8'inde NDH'ında düzelme görülmektedir. Olguların %36.2'sinde ise NDH'da belirgin bir düzelme görülmemektedir. Bunun nedeni ve NDH'ında düzelme gözlenmeyen hastaların uzun dönem prognozu çok önemli klinik bilgiler verecektir. Bu çalışmada NDH'ında düşme gözlenen hastalarda lipid düzeyinin, kan basıncının ve beden kitle indeksinin düşme gözlenmeyenlere göre daha düşük olması klasik KVVH risk faktörlerinin önemini vurgularken, bu farklılıkta etkisi olabilecek başka faktörlerinde ortaya konulması gelecek araştırmaların konusu olacaktır.

ÖZET

Renal Transplant Alıcılarında Arteriyel Sertliği Etkileyen Faktörler

Renal transplantasyon sonrasında en önemli ölüm nedeni halen kardiyovasküler hastalıklardır. Bunda böbrek nakli öncesinde gelişen geri dönüşsüz vasküler değişiklikler ve ko-morbid hastalıklar önemli rol oynar. Son yıllarda renal transplantasyon sonrasında arteriyel sertlikte gözlenen değişiklikleri belirleyen faktörler incelendiğinde donör özelliklerinin önemi ileri sürülmektedir. Biz bu çalışmamızda RTx sonrasında arteriyel sertlikte gözlenen değişiklikleri alıcı özellikleri olduğu kadar donör renal arter histolojisi, donör arteriyel sertlik ve diğer demografik özelliklerle ilişkilendirmeyi amaçladık.

Bu çalışmaya Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde canlıdan böbrek nakli yapılan Nefroloji Bili Dalı Poliklinik takibinde olan hastalar alındı. Hastalara nakil öncesi ve nakilden sonra arteriyel sertlik ölçümleri nabız dalga hızı (NDH) ile yapıldı. Hastaların tümüne 3'lü immünsupresyon uygulanmaktaydı. Çalışmadan; diyalize dönen hastalar, takipte kaybolan hastalar, çalışmaya katılmak istemeyen hastalar, serum kreatinin düzeyi 2.0 mg/dl üzerinde olan hastalar çıkarıldı. Alıcıların ve vericilerin demografik özellikleri yanı sıra arteriyel sertlik ve verici renal arter örneklerinden intima-media kalınlıkları ölçüldü.

Toplam 47 (33E, 14K) canlı vericili RTx hastası analize alındı. Hastaların diyaliz süreleri ortalama 22 ± 24 ay olup post-transplant takip süreleri ortalama $18,5 \pm 5,7$ ay idi. Tüm olguların RTx öncesinde ortalama NDH 8.1 ± 1.4 m/sn iken, RTx sonrasında 7.5 ± 2.0 m/sn olarak ölçümlendi ($p=0.014$). Hastalar NDH azalan ve (30 hasta) ve azalmayan olarak (17 hasta) 2 gruba ayrıldığında; alıcı yaş, cinsiyet, serum kalsiyum, P, CRP, PTH, lipid düzeyleri, kan basınçları, 6. ve 12. ay glomerüler filtrasyon oranları arasında anlamlı farklılık saptanmadı. NDH düşmeyen olgularda alıcı vücut kitle indeksi (25 ± 6 kg/ m² ve 22 ± 3 kg/m², $p=0.039$) daha yüksekti. Verici yaş, cinsiyet, renal arter intima-media kalınlığı, Franningham risk skoru, ve NDH yine her iki grupta anlamlı farklılık göstermiyordu. Hastalarımız

arasında 16 olguya preemtif böbrek nakli yapılmış olup bu hastalar değerdendirildiğinde nakil öncesi NDH ölçümleri diyaliz uygulanmış olan gruptan anlamli olarak daha düşük idi (7.5 ± 1.1 m/sn ve 8.3 ± 1.5 m/sn, $p=0.049$).

Sonuç olarak renal transplantasyon sonrasında NDH’da düşme gözlenirken bu tüm olguları kapsamamaktadır. Donör kaynaklı faktörlerin bu olayda belirgin bir rol oynadığı mevcut çalışma ile desteklenmemiştir. Ek olarak preemtif böbrek nakil alıcılarında bazal NDH düzeyi diyaliz uygulanmakta olan alıcılardan daha düşük olarak saptanmıştır.

Anahtar Kelime: Renal transplantasyon, arteriyel sertlik, nabız dalga hızı, kardiyovasküler risk

SUMMARY

Arterial Stiffness in Living Related Kidney Transplant Recipients and Affecting Factors

Cardiovascular mortality and morbidity remains to be the most common cause of death after kidney transplantation. It might be related with permanent vascular dysfunction and co-morbid diseases during the end stage renal disease period. However, there is a growing evidence that donor associated factors can also be an important risk factors for recipients. In this study, we aimed to evaluate arterial stiffness in living related kidney transplant recipients before and after transplantation. Moreover, we aimed to assess whether donor related factors including arterial stiffness and renal arterial intima-media thickness may have a role in change of arterial stiffness in recipients.

We enrolled 47 living related kidney recipients and pulse wave velocity (PWV) was determined before and after transplantation. The patients; reluctant to study, failed allograft, serum creatinine >2.0 mg/dl were excluded. All patients were on triple immunosuppressive treatment. Donor renal arterial biopsy was taken during the operation and it was evaluated by pathology. PWV was also determined for donors.

47 (33M, 14F) patients were completed the study. Mean dialysis duration were 22±24 months and post-transplantation follow up were 18,5±5,7 months. Before RTx, the mean PWV 8.1±1.4 m/sec and it was 7.5±2.0 m/sec after the transplantation (p=0.014). The patients were divided into two groups including PWV decreasing (30 patients) or not decreasing (17 patients). Recipient age, gender, serum calcium, phosphorus, CRP, PTH, lipids, blood pressures, 6 and 12. months glomerular filtration rate were not significantly different in both groups. In patients with PWV decreasing, recipient body mass index were (25±6 kg/ m² and 22±3 kg/ m², p=0.039) higher. Donor age, gender, renal artery intima-media thickness, Framingham risk score, and PWV were not different in both groups. In our group, 16

patients were preemptive kidney recipients and their PWV were lower than those dialysis group. (7.5 ± 1.1 m/sec ve 8.3 ± 1.5 m/sec, $p=0.049$).

In conclusion, arterial stiffness does not decrease in all kidney recipients. Donor related factors seems not to have an impact on arterial stiffness in recipients. In additon, basal PWV is lower in preemptive kidney allograft recipients than those patients on dialysis.

Key Words: Renal transplantation, arterial stiffness, pulse wave velocity, cardiovascular risk factors

KAYNAKLAR

1. Foley RN, Parfrey PS, and Sarnak MJ, Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am J Kidney Dis.* 1998; 32(5 Suppl 3): S112-9.
2. Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL. Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. *N Engl J Med.* 1999; 341(23): 1725-30.
3. Meier-Kriesche HU, Schold JD, Srinivas T, Reed A, Kaplan B. Kidney transplantation halts cardiovascular disease progression in patients with end-stage renal disease. *Am J Transplant.* 2004; 4(10): 1662-8.
4. Ojo AO, Cardiovascular complications after renal transplantation and their prevention. *Transplantation.* 2006; 82(5): 603-11.
5. Ducloux D, Kazory A, and Chalopin JM, Predicting coronary heart disease in renal transplant recipients: a prospective study. *Kidney Int.* 2004; 66(1): 441-7
6. Blacher J, Safar ME, Pannier B, Guerin AP, Marchais SJ, London GM, Prognostic significance of arterial stiffness measurements in end-stage renal disease patients. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2002;11(6):629-34.
7. Covic A, Goldsmith DJ, Buhaescu I, Covic M, Successful renal transplantation decreases aortic stiffness and increases vascular reactivity in dialysis patients. *Transplantation.* 2003; 76(11): 1573-7.
8. Zoungas S, Kerr PG, Chadban S, Muske C, Ristevski S, Atkins RC, McNeil JJ, McGrath BP, Arterial function after successful renal transplantation. *Kidney Int.* 2004; 65(5): 1882-9.
9. Delahousse M, Chaignon M, Mesnard L, Boutouyrie P, Safar ME, Lebreton T, pastural-Thaumat M, Tricot L, Kolko-Labadens A, Karras A, Haymann JP, Aortic stiffness of kidney transplant recipients correlates with donor age. *J Am Soc Nephrol.* 2008; 19(4): 798-805.
10. Reutzel-Selke A, Jurisch A, Denecke C, Pascher A, Martins P N, Kessler H, Tamura A, Utku N, Pratschke J, Neuhaus P, Tullius S G, Donor age intensifies the early immune response after transplantation. *Kidney Int.* 2007; 71(7): 629-36.

11. Manjunath G, Tighiouart H, Coresh J, Macleod B, Salem D N, Griffith J L, Levey A S, Sarnak MJ, Level of kidney function as a risk factor for atherosclerotic cardiovascular outcomes in the community. *J Am Coll Cardiol*. 2003; 41(1): 47-55.
12. Covic A, Gusbeth-Tatomir P, and Goldsmith D.J, Arterial stiffness in renal patients: an update. *Am J Kidney Dis*. 2005; 45(6): 965-77.
13. Briggs JD, Causes of death after renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant*. 2001; 16(8): 1545-9.
14. Silkensen R, Long-term complications in renal transplantation. *J Am Soc Nephrol*. 2000; 11(3): 582-8.
15. Kasiske BL, Risk factors for accelerated atherosclerosis in renal transplant recipients. *Am J Med*. 1988; 84(6): 985-92.
16. Baum CL, Thielke K, Westin E, Kogan E, Cicalese L, Benedetti E, Predictors of weight gain and cardiovascular risk in a cohort of racially diverse kidney transplant recipients. *Nutrition*. 2002; 18(2): 139-46.
17. Kasiske BL, Anjum S, Shah R, Skogen J, Kandaswamy C, Danielson B, O'Shaughnessy E A, Dahl D C, Silkensen J R, Sahadevan M, Snyder JJ, Hypertension after kidney transplantation. *Am J Kidney Dis*. 2004; 43(6): 1071-81.
18. Rigatto C and Parfrey P, Therapy insight: management of cardiovascular disease in the renal transplant recipient. *Nat Clin Pract Nephrol*. 2006; 2(9):514-26.
19. Heisel O, Heisel R, Balshaw R, Keown P, New onset diabetes mellitus in patients receiving calcineurin inhibitors: a systematic review and meta-analysis. *Am J Transplant*. 2004; 4(4): 583-95.
20. Boots JM, Christiaans MH, and Van Hooff JP, Effect of immunosuppressive agents on long-term survival of renal transplant recipients: focus on the cardiovascular risk. *Drugs*. 2004; 64(18): 2047-73.
21. Humar A, Gillingham K, Payne WD, Sutherland D E, Matas AJ, Increased incidence of cardiac complications in kidney transplant recipients with cytomegalovirus disease. *Transplantation*. 2000; 70(2): 310-3.

22. Ismail A, Khosravi H, and Olson H, The role of infection in atherosclerosis and coronary artery disease: a new therapeutic target. *Heart Dis.* 1999; 1(4):233-40.
23. Kasiske BL, Guijarro C, Massy Z A, Wiederkehr M R, Ma JZ, Cardiovascular disease after renal transplantation. *J Am Soc Nephrol.* 1996; 7(1): 158-65.
24. Opelz G, and Dohler B, Improved long-term outcomes after renal transplantation associated with blood pressure control. *Am J Transplant.* 2005; 5(11): 2725-31.
25. Fellstrom B, Jardine A G, Soveri I, Cole E, Gronhagen-Riska C, Neumayer, HH, Maes B, Gimpelewicz C, Holdaas H, Renal dysfunction as a risk factor for mortality and cardiovascular disease in renal transplantation: experience from the Assessment of Lescol in Renal Transplantation trial. *Transplantation.* 2005; 79(9): 1160-3.
26. Mehrotra R, Disordered mineral metabolism and vascular calcification in nondialyzed chronic kidney disease patients. *J Ren Nutr.* 2006; 16(2): 100-18.
27. Oliver JJ and Webb DJ, Noninvasive assessment of arterial stiffness and risk of atherosclerotic events. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2003; 23(4): 554-66.
28. Guerin AP, Pannier B, Metivier F, Marchais S J, London GM, Assessment and significance of arterial stiffness in patients with chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2008; 17(6): 635-41.
29. Sengstock D, Sands RL, Gillespie B W, Zhang X, Kiser M, Eisele G, Vaitkevicius P, Kuhlmann M, Levin NW, Hinderliter A, Rajagopalan S, Saran R, Dominance of traditional cardiovascular risk factors over renal function in predicting arterial stiffness in subjects with chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2010; 25(3): 853-61.
30. Gusbeth-Tatomir P and Covic A, Causes and consequences of increased arterial stiffness in chronic kidney disease patients. *Kidney Blood Press Res.* 2007; 30(2): 97-107.
31. O'Rourke MF, Staessen J A, Vlachopoulos C, Duprez D, Plante GE, Clinical applications of arterial stiffness; definitions and reference values. *Am J Hypertens.* 2002; 15(5): 426-44.

32. Khoshdel AR, Thakkestian A, Carney SL, Attia J, Estimation of an age-specific reference interval for pulse wave velocity: a meta-analysis. *J Hypertens.* 2006; 24(7): 1231-7.
33. Blacher J, Safar ME, Guerin AP, Pannier B, Marchais SJ, London GM, Aortic pulse wave velocity index and mortality in end-stage renal disease. *Kidney Int.* 2003; 63(5): 1852-60.
34. Keven K, Calayoglu R, Sengul S, Dincer I, Kutlay S, Erturk S, Erbay B, Nergizoglu G, Comparative effects of renal transplantation and maintenance dialysis on arterial stiffness and left ventricular mass index. *Clin Transplant.* 2008; 22(3): 360-5.
35. Montanaro D, Gropuzzo M, Tulissi P, Vallone C, Boscutti G, Mioni R, Risaliti A, Baccarani U, Adani GL, Sainz M, Lorenzin D, Bresadola F, Mioni G, Effects of successful renal transplantation on left ventricular mass. *Transplant Proc.* 2005; 37(6): 2485-7.
36. Aoki A, Kojima F, Uchida K, Tanaka Y, Nitta K, Associations between vascular calcification, arterial stiffness and bone mineral density in chronic hemodialysis patients. *Geriatr Gerontol Int.* 2009; 9(3): 246-52.
37. Holdaas H, Fellstrom B, Jardine AG, Holme I, Nyberg G, Fauchald P, Gronhagen-Riska C, Madsen S, Neumayer HH, Cole E, Maes B, Ambuhl P, Olsson AG, Hartmann A, Solbu DO, Pedersen TR, Effect of fluvastatin on cardiac outcomes in renal transplant recipients: a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2003; 361(9374): 2024-31.
38. Andres V, Castro C, and Campistol JM, Potential role of proliferation signal inhibitors on atherosclerosis in renal transplant patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2006; 21 Suppl 3: iii14-7.
39. Israni AK, Snyder JJ, Skeans MA, Peng Y, Maclean JR, Weinhandl ED, Kasiske BL, Predicting coronary heart disease after kidney transplantation: Patient Outcomes in Renal Transplantation (PORT) Study. *Am J Transplant.* 2010; 10(2): 338-53.

40. Sigrist K, Taal MW, Bungay P, McIntyre CWM, Progressive vascular calcification over 2 years is associated with arterial stiffening and increased mortality in patients with stages 4 and 5 chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2007; 2(6): 1241-8.
41. Sumida Y, Nakayama M, Nagata M, Nakashita S, Suehiro T, Kaizu Y, Ikeda H, Izumaru K, Carotid artery calcification and atherosclerosis at the initiation of hemodialysis in patients with end-stage renal disease. *Clin Nephrol*. 2010; 73(5): 360-9.
42. Kneifel M, Scholze A, Burkert A, Offermann G, Rothermund L, Zidek W, Tepel M, Impaired renal allograft function is associated with increased arterial stiffness in renal transplant recipients. *Am J Transplant*. 2006; 6(7): 1624-30.
43. Bhan I and Thadhani R, Vascular calcification and ESRD: a hard target. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009; 4 Suppl 1: S102-5.
44. Shroff RC, McNair R, Figg N, Skepper JN, Schurgers L, Gupta A, Hiorns M, Donald A E, Deanfield J, Rees L, Shanahan CM, Dialysis accelerates medial vascular calcification in part by triggering smooth muscle cell apoptosis. *Circulation*. 2008; 118(17): 1748-57.
45. Schwarz U, Buzello M, Ritz E, Stein G, Raabe G, Wiest G, Mall G, Amann K, Morphology of coronary atherosclerotic lesions in patients with end-stage renal failure. *Nephrol Dial Transplant*. 2000; 15(2): 218-23.
46. Krane V, Wanner C. Cardiovascular disease and predisposing factors in chronic renal failure. *J Clin Basic Cardiol*. 2001; 4: 97-100
47. Bryce A, Kiberd MD. Cardiovascular disease in kidney transplant recipients. *Adv Stud Med*. 2007; 7(6): 169-178