



T.C.

ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

NEFROLOJİ BİLİM DALI

**BÖBREK NAKLİ HASTALARINDA KALSİNÖRİN İNHİBİTÖRLERİNİN
KARDİYOVASKÜLER RİSK FAKTÖRLERİ VE KARDİYOVASKÜLER
OLAYLAR ÜZERİNE ETKİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Emel İŞIKTAŞ SAYILAR

YAN DAL UZMANLIK TEZİ

BURSA – 2015



T.C.

ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

NEFROLOJİ BİLİM DALI

**BÖBREK NAKLİ HASTALARINDA KALSİNÖRİN İNHİBİTÖRLERİNİN
KARDİYOVASKÜLER RİSK FAKTÖRLERİ VE KARDİYOVASKÜLER
OLAYLAR ÜZERİNE ETKİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Emel İŞIKTAŞ SAYILAR

YAN DAL UZMANLIK TEZİ

Danışman: Prof. Dr. Alparslan ERSOY

BURSA – 2015

İÇİNDEKİLER

Türkçe Özet	ii
İngilizce Özet	iv
Giriş	1
Gereç ve Yöntem	8
Bulgular	12
Tartışma ve Sonuç	31
Kaynaklar	44
Teşekkür	56
Özgeçmiş	57

ÖZET

Bu çalışmada, böbrek nakli (Tx) hastalarında takrolimus (Tac) ve siklosporin-A (CsA) tedavilerinin nakil sonrası dönemde gelişen kardiyovasküler risk faktörleri ve hastalıklar üzerine etkisinin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Çalışmaya 133 Tx hastası dahil edildi. 62 hasta CsA ve 71 hasta Tac kullanıyordu. Tüm hastalarda nakil öncesi ve sonrası 1. ay, 3. ay, 6. ay, 1. yıl, 2. yıl, 3. yıl ve 4. yılda kan basınçları (KB), vücut ağırlığı, vücut yağ yüzdesi, bel çevresi, kalça çevresi, el bileği çevresi ve ense çevresi ölçüldü. Böbrek fonksiyon testleri, glukoz ve lipid profili değerlendirildi.

CsA ve Tac grubunda vücut ağırlığı, beden kitle indeksi (BKİ), vücut yağ yüzdesi, bel ve kalça çevresi değerleri 24. aya kadar anlamlı artış gösterdi. Ancak her iki grubun vücut ağırlığı, BKİ, yağ yüzdesi, bel çevresi ve bel-kalça oranı değerlerindeki değişiklikler arasında anlamlı fark saptanmadı. El bileği çevresi değerleri; CsA grubunda sadece 48. ayda preoperatif değerlere göre anlamlı olarak azalırken, Tac grubunda 3. ve 12. ayda istatistiksel olarak anlamlı arttı. Her iki gruptaki değişiklikler arasında sadece 48. ayda CsA grubunda Tac grubuna kıyasla anlamlı fark bulundu. CsA ve Tac grubunda ense çevresi değerleri sadece 24. aya kadar anlamlı artış gösterdi. Her iki gruptaki değişiklikler benzerdi. Her iki grubun sistolik ve diyastolik KB değişiklikleri arasında fark yoktu. Bacak sistolik KB ölçümleri, CsA grubunda 36. ayda ve Tac grubunda 6. ayda anlamlı arttı. Bacak diyastolik KB ölçümleri CsA grubunda anlamlı değişmedi. Tac grubunda 3., 6. ve 12. aylarda anlamlı arttı. Bilek brakiyal indeks (ABI: ankle/brachial index); bazale göre CsA grubunda 1. ayda anlamlı azalırken, Tac grubunda 6. ve 24. aylarda anlamlı arttı. Her iki grubun bacak sistolik ve diyastolik KB ölçümlerinde 36. ayda, ABI değerlerinde 3. ayda anlamlı fark vardı. CsA grubunda serum kreatinin 1. aya göre anlamlı değişmezken, Tac grubunda 6. ve 12. aylarda anlamlı arttı. Serum ürik asit değerleri 1. ay değerlerine göre; CsA grubunda 36. aya, Tac grubunda ise 12. aya kadar anlamlı arttı. Her iki

gruptaki serum kreatinin ve ürik asit değerlerindeki değişiklikler benzerdi. Gruplararası karşılaştırmada serum glukoz değerlerinde 6. ve 12. aylarda anlamlı fark bulundu.

Sonuç olarak, Tx hastalarında CsA daha fazla kilo, vücut yağ yüzdesi ve BKİ artışı, bel ve kalça çevresinde genişleme, aterojenik lipid profili, hiperürisemi, hipernatremi, hiperkalsemi ve daha düşük ABI değerlerine neden olurken, Tac daha fazla diyastolik KB yüksekliği, hiperglisemi ve kreatinin artışına neden oldu.

Anahtar Kelimeler: Böbrek nakli, kalsinörin inhibitörleri, kardiyovasküler risk, antropometrik ölçümler.

SUMMARY

Evaluation Effects of Calcineurin Inhibitors on Cardiovascular Risk Factors and Cardiovascular Events in Patients With Renal Transplants

The aim of this study is to compare the effects of tacrolimus (Tac) and cyclosporine-A (CsA) treatments on cardiovascular risk factors and diseases developed during post-transplantation period in patients with renal transplantation (Tx).

In this study, 133 Tx patients were included. 62 patients were receiving CsA and 71 were receiving Tac. In all patients, blood pressure (BP), body weight, body lipid percentage, waist circumference, hip circumference, wrist circumference and neck circumference were measured before transplantation and on month 1, month 3, month 6, year 1, year 2, year 3 and year 4 after transplantation. Renal function tests, glucose and lipid profile were evaluated.

Body weight, body mass index (BMI), body lipid percentage, waist and hip circumference were significantly increased up to month 24 in groups of CsA and Tac. However there were no significant differences in changes of body weight, BMI, lipid percentage, waist circumference and waist-hip ratio between both groups. Measurement of wrist circumference was significantly reduced at only month 48 compared to pre-operative values in CsA group, while it was statistically increased on months 3 and 12 in Tac group. There was significant difference in CsA group compared to Tac group only on month 48 in respect of alterations in both groups. In CsA and Tac groups, neck circumference was significantly increased only up to month 24. Alterations in both groups were similar. There was no difference in alterations of systolic and diastolic BP in both groups. Leg systolic BP was significantly increased on month 36 in CsA group and month 6 in Tac group. Leg diastolic BP was not significantly changed in CsA group. In Tac group, it was significantly increased on months 3, 6 and 12. Ankle brachial index (ABI) was

significantly reduced compared to baseline on month 1 in CsA group, while it was significantly increased on months 6 and 24 in Tac group. There was significant difference in leg systolic and diastolic BP on month 36 in both groups and ABI measurements on month 3. In CsA group, serum creatinine was not significantly changed compared to month 1, whereas it was significantly increased on months 6 and 12 in Tac group. Serum uric acid level was significantly increased up to month 36 compared to month 1 in CsA group and up to month 12 in Tac group. Alterations in serum creatinine and uric acid were similar in both groups. Serum glucose was significantly different on month 6 and 12 between groups.

Consequently, CsA led to more increase in body weight, body lipid percentage and BMI, widening in waist and hip circumference, atherogenic lipid profile, hyperuricemia, hypernatremia, hypocalcemia and lower ABI in Tx patients; Tac increased more diastolic BP increase, hyperglycemia and increased creatinine.

Key words: renal transplantation, calcineurin inhibitors, cardiovascular risk, anthropometric measurements.

GİRİŞ

Kronik Böbrek Hastalığı (KBH), altta yatan sebep ya da sebeplere ve hastalığın ciddiyetine bağlı olarak çeşitli şekillerde kendini gösteren böbrek yapı ve işlev bozukluğuna yol açan heterojen bir grup hastalık olarak tanımlanır (1). Glomerül filtrasyon hızının (GFH) 60 mL/dak/1.73 m²'den düşük olması ve/veya böbrek hasarı varlığı (mikroalbüminüri/albuminüri) ile karakterizedir. Türkiye Kronik Böbrek Hastalığı Prevalansı Araştırması (CREDIT) çalışması, ülkemizde genel yetişkin popülasyondaki KBH prevalansını %15.7 olarak saptamıştır (2). Diğer bir deyişle yetişkin yaklaşık 6 kişiden birinde KBH vardır. Ayrıca, böbrek hastalığı açısından risk oluşturan ve yüksek sıklıkta eşlik eden hastalıklardan; hipertansiyon (HT) %32.7, diabetes mellitus (DM) %12.7, obezite %20.1, abdominal obezite %32.1, metabolik sendrom (MS) %31.3 ve aktif sigara kullanımı %35.2 oranında bulunmuştur. Bu sonuçlar KBH'nın Türkiye'de önemli bir halk sağlığı sorunu olduğunu göstermektedir.

Son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) terimi, diyaliz ya da Tx gibi renal replasman tedavilerini (RRT) gerektiren KBH'yı ifade eder (3). Türk Nefroloji Derneği'nin 2012 kayıtlarında toplam 61,677 hastaya RRT uygulandığı ve uygulanan RRT tiplerinin sırasıyla hemodiyaliz (%79.2), Tx (%12.7) ve periton diyalizi (%7.7) olduğu belirtilmiştir (4). RRT seçeneklerinden biri olan Tx, tüm dünyada giderek artan sıklıkta tercih edilmektedir. Ancak nakil bekleme listesindeki hasta sayısı da hızla artmaktadır. Böbrek nakli, diyalize göre yaşam süresini uzatmakta, kaliteli bir yaşam sunmakta ve tedavi maliyetini düşürmektedir (5,6).

Böbrek nakli en uzun yaşam süresini sağlayan RRT modelidir (6-9). Buna rağmen genel popülasyon ile karşılaştırıldığında Tx hastalarının kardiyovasküler hastalık (KVH) riskleri daha yüksektir (7,10-12). KVH, Tx hastalarında mortalite ve morbiditenin en sık nedenidir (13). Kayıt sistemleri incelendiğinde Tx hastalarının %18-30 oranında KVH nedeniyle öldüğü görülmektedir (14). Nakil sonrası ilk 3 yıl içerisinde hastaların yaklaşık

%40'ında kardiyovasküler olay gelişmekte, özellikle yaşlı, diyabetik ve enfeksiyon sonrası dönemde konjestif kalp yetmezliği (KKY) ve miyokard infarktüsü (MI) sık görülmektedir (12).

Klasik risk faktörleri (yaş, cinsiyet, aile öyküsü, HT, obezite, dislipidemi, DM, sigara kullanımı) ile altta yatan böbrek hastalığı, graft reddi, proteinüri, immünsupresif ilaçlar, anemi, enfeksiyon ve enflamasyon gibi faktörler Tx sonrası KVH riskini arttırmaktadır (7,15,16). Tx hastalarında statin tedavisinin etkinliğinin araştırıldığı ALERT çalışmasında; sol ventrikül hipertrofisi, nakil öncesinde diyalizde geçen süre, KBH ve DM süresi KVH riski artışı ile ilişkili bulunmuştur (17). Tx hastalarında KVH risk faktörleri prevalansı artmıştır. MI ve DM öyküsü olan yaş 50'nin üzerindeki Tx hastalarının yaklaşık %50'sinde koroner anjiyografi ile koroner arterlerde aterom plağı tespit edilmiştir (18). Nakil sonrası 3 yıllık dönemde hastalarda %11.1 oranında MI geliştiği ve özellikle de ilk 6 ay MI riskinin çok yüksek olduğu gösterilmiştir (19). ALERT çalışmasında; Tx hastalarında total kolesterol (Tot-K) düzeyi, koroner arter hastalığı (KAH) ve akut red öyküsünün non-fatal MI gelişiminde etkili olduğu görülmüştür (18). Ancak, KKY diyaliz hastalarında %70'den fazla oranda görülmekte ve nakil ile KKY riski azalmaktadır (20). Nakil sonrası dönemde hastaların %86'sında sol ventrikül sistolik fonksiyonunda ve fonksiyonel kapasitelerinde iyileşme gözlenmektedir (21).

Tx sonrası HT %75-90 oranında görülmektedir. 2006 yılında yapılan bir çalışmaya göre hastaların %55'inde KB değerleri hedef değerlerin üzerindedir (10,22,23). İmmünsupresif tedavi, altta yatan hastalık, graft disfonksiyonu, renal arter darlığı, BKİ, donörün yaşı, nakil öncesi HT ve kadın cinsiyet gibi birçok faktör HT gelişimine neden olmaktadır (24-26). Yüksek KB'nın graft fonksiyon kaybına yol açtığı gösterilmiştir (27). Bazı çalışmalar, bu etkinin bazal kreatinin düzeylerinden ve akut red öyküsünden bağımsız olduğunu gözlemlemiştir (22,28). Retrospektif verilere göre; nakil sonrası 3 yıllık dönemde sistolik KB \leq 140 mmHg olduğu takdirde, graft fonksiyonu korunmakta ve 10 yıllık KVH'ya bağlı mortalite riski azalmaktadır (29).

3 yıllık takiplerde nakil sonrası DM (PTDM) gelişme sıklığı %24-42 oranında bildirilmiştir ve giderek artmaktadır (14,30,31). Diyabetik olmayan

Tx hastalarının yaklaşık %30'unda ilk 6 ay içerisinde glukoz metabolizma bozukluğu ortaya çıkmaktadır (32). PTDM gelişme riskini arttıran başlıca risk faktörleri; ileri yaş, obezite, aile öyküsü ve bozulmuş glukoz toleransdır. Diğerleri; immünsupresif tedavi, doku uygunluk antijenleri (HLA) uyumu, donör yaşı, altta yatan renal hastalık ve viral enfeksiyonlardır (Hepatit C virüsü-HCV ve Sitomegalovirus-CMV) (31,33). PTDM ve bozulmuş glukoz toleransı, KVH gelişme riskini arttırmaktadır. PTDM gelişen hastalar, nakil öncesi DM olan hastalara benzer şekilde yüksek KVH riski taşımaktadır (34). Diyabetik olmayan Tx hastaları ile karşılaştırıldığında, PTDM gelişen Tx hastalarda KVH'ya bağlı rölatif ölüm riski 1.5'dan 3'e çıkmaktadır (31,35). Ayrıca 37,448 Tx hastasında yapılan bir çalışmada, DM öyküsü olan hastalarda KVH ve tüm nedenlere bağlı ölüm oranı, erken dönemde PTDM gelişenlere göre daha yüksek bulunmuştur (36).

Tx hastalarında hiperkolesterolemi ve hipertrigliseridemi prevalansı %40-60 arasındadır (37). Kortikosteroidler, kalsinörin inhibitörleri (KNI) ve memelilerde rapamisin hedef (mammalian target of rapamycin, mTOR) inhibitörleri hiperlipidemiye neden olmaktadır (38). Hiperlipidemi, KVH riskini artırır ve ayrıca fonksiyone grafitın yaşam süresini de azaltır (39-41).

Obezite tüm dünyada endemik bir sağlık problemidir ve görülme sıklığı genel popülasyona benzer şekilde Tx hastalarında da artmaktadır (42). Nakil sonrası 6 yıllık dönemde hastaların yaklaşık %60'ında obezite mevcuttur (43). Kayıt sistemindeki veriler incelendiğinde, obezitenin artan KV olaylar (KKY, atriyal fibrilasyon, kardiyak ölüm) ile ilişkili olduğu görülmüştür (44-46). Ayrıca obezite geç dönem graft fonksiyon kaybı için ciddi risk oluşturmakta, hiperfiltrasyona yol açarak proteinüriyi arttırmaktadır (45,47-52). Proteinürisi olan Tx hastalarında olmayanlara kıyasla rölatif KVH gelişme riski 2.45 kat artmıştır (53).

Böbrek fonksiyonunda kötüleşme de KVH gelişimi için bir risk faktörüdür (54, 55). GFH'da ılımlı azalma bile tek başına akut koroner sendrom ve KVH riskini arttırmaktadır. Ayrıca, GFH'daki her 5 mL/dk/1.73m² düşüş, KVH ve ölüm riskinde %15 artışa neden olmaktadır (44,56).

MS, küresel bir epidemi olarak kabul edilen, insülin direnci zemininde gelişen, abdominal obezite, aterojenik dislipidemi, glukoz intoleransı ve KB yüksekliği gibi kardiyometabolik risk faktörlerinin bir arada bulunması ile karakterize bir tablodur (57). Patofizyolojisi net anlaşılamamış olsa da, santral obezite, yaş, proinflamatuvar durum ve hormonal değişiklikler gibi bağımsız faktörler MS'in en olası nedenleridir (58). İlk olarak 1923 yılında tarif edilmiş, 1998 yılında Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından MS olarak isimlendirilmiştir. MS, genel popülasyonda KVVH riskini arttırdığı gibi, hali hazırda KVVH riski yüksek Tx hastalarında da kardiyak nedenli morbidite ve mortalite riskini arttırmaktadır (59-63). PORT (64) ve ALERT (65) çalışmalarında Tx hastalarında MS ile KVVH arasındaki yakın ilişki gösterilmiştir. Ayrıca MS'nin Tx hastalarında zamanla GFH'da azalmaya neden olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur (43,66).

Böbrek naklinde organ reddini önlemek için geliştirilen yeni immünsupresif ilaçlar, graft fonksiyonunu arttırmış ve sağkalımı uzatmıştır. İndüksiyon tedavisinde erken dönemde reddi engellemek için anti-CD3 monoklonal antikor (muromonab-CD3, OKT3), poliklonal ve monoklonal anti-lenfosit antikorlar (timoglobulin, ATGAM, ATG, alemtuzumab), interlökin-2 (IL-2) reseptör antagonisti (basiliximab ve daclizumab) kullanılmaktadır (67,68). Kortikosteroidler uzun yıllardır indüksiyon tedavisi, idame tedavi ve akut red tedavisinde kullanılan güçlü immünsupresiflerdir. Yan etkilerinin çok olması nedeniyle düşük idame dozlarda diğer grup ilaçlarla kombine edilerek kullanımı yaygındır. Son yıllarda kortikosteroidler ile birlikte kullanılan başlıca immünsupresif ilaçlar; KNI (siklosporin-A-CsA ve takrolimus-Tac), anti-proliferatif ajanlar (mikofenolat mofetil-MMF) ve m-TOR inhibitörleridir (sirolimus ve everolimus).

KNI nakil sonrası idame tedavide kullanılan en potent ilaçlardır. 1983'de CsA ve 1994'de Tac (FK506) tedavide kullanılmaya başlanmış, graft yaşam süresini belirgin uzatarak ana immünsupresif ilaçlar olmuşlardır. CsA lipofilik, siklik peptid yapıda, Tac ise *Streptomyces tsukubaensis* mantarından üretilen makrolid yapıda bir antibiyotiktir. CsA ve Tac, T hücre aktivasyon ve proliferasyonunda rol alan IL-2, IL-4, interferon- γ (IFN- γ), tümör nekrozis

faktör- α (TNF- α), transforming growth factor- β (TGF- β) ve diğ er lenfokinler dahil birçok genin ekspresyonunu inhibe ederler. Ayrıca, siklofilin ve FK-bağlayıcı protein (FKBP) adlı sitoplazmik immünofilinlere bağlanarak kalsiyum ile kalmoduline duyarlı fosfatazı ve kalsinörini inhibe eden kompleksi oluştururlar, gen transkripsiyonunu indükleyen transkripsiyon faktörlerini defosforilize ederler (69,70).

KNİ'nin en sık görülen ve klinik olarak önem taşıyan yan etkileri nefrotoksitedir. Doza bağlı olarak akut ve/veya kronik böbrek yetmezliğine yol açarlar (71). Ayrıca tübüler disfonksiyon yaratarak hiperkalemi, hipomagnezemi, hiperürisemi ve nadiren hemolitik üremik sendroma neden olurlar. Kronik nefrotoksiteleri uzun dönemde graft fonksiyonunu olumsuz etkileyebilir. İmmünsupresif etkinliklerine rağmen bu potansiyel yan etkileri nedeniyle son yıllarda düşük doz KNİ kullanımının graft sağ kalımı açısından avantaj sağlayabileceği düşünülmüştür. Düşük doz Tac, MMF ve prednizolon kombinasyonunun graft ve hasta sağ kalımı, graft fonksiyonu ve red açısından en etkin rejim olduğu Elite-SYMPHONY çalışması ile gösterilmiştir (72). KVH risk profili açısından değerlendirildiklerinde, Tac daha fazla PTDM gelişimine neden olurken, CsA daha fazla oranda HT, hiperlipidemi ve böbrek fonksiyon bozukluğuna neden olmaktadır. Ayrıca Tac ile nörotoksite daha fazla oranda görülürken CsA ile hirsutizm ve diğ eti hiperplazisi gibi kozmetik yan etkiler daha sık görülmektedir (68,73-75).

Bu iki KNİ'nin yan etki profilleri Tx hastalarında KV risk faktörlerini ve KVH gelişimini, dolayısıyla hasta morbidite ve mortalitesini olumsuz yönde etkileyebilir. KNİ'leri arteriyoler vazokonstrüksiyon yaparak renin-anjiyotensin sistemini uyarır, jukstaglomerüler hücrelere doğrudan etki ederek ve tübüler sodyum (Na) reabsorpsiyonunu arttırarak HT gelişimine neden olurlar (76-78). CsA, transmembran kalsiyum (Ca) akışını uyarıp vasküler düz kas hücrelerinde kontraksiyona ve vazokontraksiyonda artışa yol açarak Tac'a göre daha yüksek oranda HT'ye neden olmaktadır (79). Ayrıca CsA endotelin-1 (ET-1), TGF- β ve renin salınımını uyarır, süperoksit üretimini ve sempatik sinir uyarımını arttırır, nitrik oksit üretimini inhibe eder ve endotel fonksiyon bozukluğuna yol açarak HT gelişmesine neden olur (80-83). Tac'ın

endotel fonksiyonu üzerine etkisi zayıftır ve CsA ile karşılaştırıldığında daha az HT'ye yol açtığını gösteren çalışmalar mevcuttur (84-87).

Tac, CsA'ya göre daha diyabetojeniktir. Çünkü, pankreas β hücrelerinden insülin sekresyonu kalsinörin/NFAT (nuclear factor of activated T cells) aktivasyonuna bağlıdır (88) ve Tac, bu hücrelerde yoğun bulunan hücre içi yerleşimli FKBP'ye bağlanarak kalsinörini inhibe ederek insülin sekresyonunu azaltır (89,90). Ayrıca Tac ve CsA pankreas α hücrelerinden glukagon salınımını uyararak da DM gelişimine neden olurlar (91-97).

CsA, Tac'a göre daha fazla hiperlipidemiye neden olur (73, 95). CsA lipoprotein lipaz (LPL) aktivitesini ve düşük dansiteli lipoprotein-kolesterol (LDL-K) reseptör sentezini azaltarak hipertrigliseridemi ve LDL-K artışına neden olur (74,98,99). Ayrıca mitokondriyal sitokrom p450 enzim sistemini bloke ederek hücre içi serbest kolesterol konsantrasyonunu, Tot-K ve lipoprotein-a (Lp-a) düzeyini artırır (100).

KNİ bu iki ilacın etkinlikleri ve yan etkileri ile ilgili oldukça fazla sayıda araştırma yapılmıştır. Özellikle KV riski arttıran HT, DM, hiperlipidemi, obezite ve MS gibi eşlik eden durumlar farklı araştırmalara konu olmuştur. Tx hastalarında nakilden sonraki ilk yılda %20 oranında kilo artışı görülür. Kilo almanın nedenleri çeşitlidir. Üremi ile birlikte iştah, bulantı, kusma ve ağızdaki tat değişikliği de düzelir. Kortikosteroidler iştahı arttırarak kilo alımına yol açabilir. Merkezimizde yapılan retrospektif bir analiz KNİ'nin kilo alımı üzerinde etkilerinin farklı olabileceğini göstermiştir (101). Bu çalışmada nakil öncesi BKİ, GFH, CsA kullanımı, hipertansif ve dislipidemik olmak 12. ayda kilo almanın bağımsız belirleyicileri olarak saptanmıştır. Obezite HT, hiperlipidemi ve DM gelişiminde de etkilidir. Bu durumların hepsi sonuçta graft sağkalımını olumsuz etkileyebilir.

Abdominal obezite, bel ve kalça çevresi ile değerlendirilmektedir. Bel-kalça oranı (BKO) ise santral obezite ve viseral yağ hakkında daha sağlıklı bir belirteçtir. Son yıllarda yapılan çalışmalar, BKİ değerinin obezite için iyi bir belirteç olmadığı ve bel çevresi ölçümünün daha iyi bir parametre olabileceği yönündedir (102-104). Tx hastalarında bel çevresi ölçümü ile ilgili ilk çalışma 2010 yılında yapılmıştır (105). Bu popülasyonda daha yüksek BKİ ve bel

evresi değerlerinin mortalite üzerine etkileri farklıdır. Bu anlamda bel evresinin BKİ'den daha iyi bir prognostik belirteç olduğu görülmüştür. KNI'lerinin bel-kalça çevresine etkilerini inceleyen ve karşılaştıran bir çalışma henüz yapılmamıştır. Bu alışmada Tac ve CsA kullanan Tx hastalarında nakil sonrası dönemde gelişen KVH'ların (DM, HT, hiperlipidemi, obezite ve MS) sıklığı, ölümcül ve ölümcül olmayan KV olaylar ve graft sağkalımının incelenmesi amaçlanmıştır. Ayrıca hastaların bel-kalça çevresi ve BKO değerlerindeki değişiklikler de değerlendirilmiştir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma 12 Ağustos 2014 tarih ve 2014-15/20 numaralı etik kurul onayı ile Mayıs 2010 ve Aralık 2013 tarihleri arasında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji Bilim Dalı Böbrek Nakli Ünitesi'nde yapıldı. Çalışmaya canlı ve kadaverik donörden böbrek nakli yapılan hastalar dahil edildi.

Çalışmaya kabul edilme kriterleri;

- 18 yaşın üzerinde olmak
- 6 aydan daha uzun süredir Tx yapılmış olmak
- Başarılı Tx yapılmış olmak
- İmmünesupresif tedavi olarak KNİ kullanıyor olmak
- Çalışmaya katılmayı kabul etmek

Dışlanma kriterleri;

- 18 yaşın altında olmak
- 6 aydan daha kısa süredir Tx yapılmış olmak
- Başarısız Tx sonrası erken dönemde graft kaybı yaşamış olmak
- Çalışmaya katılmayı kabul etmemek

Çalışmamıza kriterleri karşılayan 160 Tx hastası katıldı. Hastaların 15'inde takip süresi içerisinde CsA kesilerek Tac başlanmış ve 12 hastada KNİ kesilerek everolimus tedavisine geçilmişti. Kalan 133 hastada CsA veya Tac kullanımına devam edilmişti. 62 hasta CsA ve 71 hasta Tac kullanıyordu. Hastaların demografik özellikleri, eşlik eden kronik hastalıkları (DM, HT, obezite ve hiperlipidemi), böbrek yetmezliği etiyolojisi ile donör tipi anamnez bilgilerinden ve elektronik kayıtlardan elde edildi. Ayrıca hepatit ve CMV enfeksiyonu gelişimi açısından da veriler değerlendirildi.

Nakil sonrası KV olay sıklığı için hasta kayıtlarında aritmi (ventriküler taşikardi, atriyal fibrilasyon, pace-maker), non-fatal MI, koroner revaskülarizasyon (anjiyoplasti veya bypass cerrahisi), ani kardiyak ölüm, beyin damar hastalığı (inme ve geçici iskemik atak) ve periferik arter hastalığı (PAH: intermittant kladikasyon, amputasyon gerektirecek iskemik olay, revaskülarizasyon cerrahisi) gibi bir olay varlığı incelendi.

Tüm hastalarda nakil öncesi ve sonrası 1.ay, 3.ay, 6.ay, 1.yıl, 2.yıl, 3.yıl ve 4.yılda sistemik fizik muayene ve ek olarak bacak kan basıncı ölçümü,

boy, kilo, vücut yağ yüzdesi ölçümü, bel çevresi, kalça çevresi, el bileği çevresi, ense çevresi ve aşağıda belirtilen laboratuvar ölçümleri yapıldı.

Antropometrik ölçümler

Ayakta oda giysisileri içinde, aç karnına ve normal bir ekspiryumdan sonra yapıldı. Bel çevresi arkus kostarium ile spina iliaca anterior superior arasındaki en dar çap esas alınarak ölçüldü. Kalça çevresi ise yandan en yüksek nokta belirlenerek yere paralel şekilde ölçüldü. BKO kadınlarda <0.8 ve erkeklerde <0.9 normal kabul edildi. BKİ vücut ağırlığının (kg), boy uzunluğunun metre cinsinden karesine bölünmesiyle (kg/m^2) hesaplandı ve 18-24.9 kg/m^2 normal, 25-29.9 kg/m^2 fazla kilolu, $\geq 30 \text{ kg}/\text{m}^2$ obezite kabul edildi.

Vücut ağırlığı ve vücut yağ yüzdesi *Tanita TBF-622* (Tanita Corporation, Tokyo) cihazı ile ölçüldü.

Kan Basıncı ölçümü

KB ölçümleri *Erka* sfingomanometresi ile en az 5 dakikalık istirahattan sonra oturur durumda sağ koldan ve ayağa kaldırarak sağ bacadan ölçüldü. Sistolik KB ≥ 140 mmHg veya diyastolik KB ≥ 90 mmHg veya antihipertansif ilaç kullanımı olması halinde hasta HT hastası kabul edildi. Posterior tibial arter ve brakial arter sistolik KB oranlanarak ABI hesaplandı. 0.91-1.3 normal, 0.41-0.9 hafif-orta PAH ve 0-0.4 ciddi PAH ile uyumlu olarak değerlendirildi.

Laboratuvar ölçümleri

Hastalardan 12 saatlik açlığı takiben saat 08:00-10:00 arasında kübital venden kan örneği alındı. Açlık plazma glukozu (APG), üre, kreatinin, ürik asit, albümin, Tot-K yüksek dansiteli lipoprotein-kolesterol (HDL-K), trigliserid (TG), LDL-K, aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), elektrolitler (Na, potasyum-K, klor-Cl, Ca, fosfor-P), alkalın fosfataz (ALP), tam kan sayımı, idrar analizi ve 24 saatlik idrarda protein atılımı Uludağ Üniversitesi Biyokimya Laboratuvarında rutin tekniklerle bakıldı. GFH, Modification of Diet in Renal Disease (MDRD, $\text{mL}/\text{dak}/1.73\text{m}^2$) formülü ile hesaplandı. Serum Tac ve CsA düzeyleri *Architect i1000 SR* cihazı kullanılarak ölçüldü.

Amerikan Diyabet Birliği (ADA) tanı kriterlerine uygun olarak, APG \geq 126 mg/dL veya oral glukoz tolerans testi (OGTT) 2. saatinde plazma glukozu \geq 200 mg/dL veya rastgele PG \geq 200 mg/dL ve diyabet semptomları olması veya HgA1c \geq %6.5 ölçülmesi halinde PTDM tanısı konuldu (106).

2001 yılında kullanılmaya başlanan National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (NCEP ATP III) tanı kriterleri ile KVH riskleri değerlendirilmiştir (Tablo–1) (107). Ayrıca Tx hastaları ile yapılan çalışmaların çoğunda NCEP-ATP III kriterleri kullanılmıştır (61,64,65). Çalışmamızda hiperlipidemi tanısı bu kriterlere göre konuldu.

Tablo–1: National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (NCEP ATP III) 2001 hiperlipidemi tanı kriterleri.

- Total kolesterol >200 mg/dL
- Trigliserid >150 mg/dL
- LDL-K: >130 mg/dL
- HDL-K: erkeklerde <40 mg/dL, kadınlarda <50 mg/dL

İmmünsupresif tedavi protokolleri

İmmünsupresif tedavide tüm hastalar, KNİ (CsA-Sandimmune® ve Tacrolimus- Prograf®) ile birlikte prednizolon ve anti-proliferatif ajan MMF'i (mikofenolik asit–Myfortic® ve mikofenolat mofetil–CellCept®) kullandılar. CsA grubundaki hastaların 23'ü Myfortic®, 39'u CellCept® ve Tac grubundaki hastaların 23'ü Myfortic®, 48'iCellCept® kullanıyordu.

Tüm hastalar operasyon sırasında 500 mg intravenöz metil-prednizolon aldı. Daha sonra idame prednizolon (1–2 mg/kg/gün, oral) tedavisi başlandı. Prednizolon dozu 1. ayda 30 mg/gün, 2. ayda 20 mg/gün, sonraki aylarda 10 mg/gün ve 6. aydan sonra 5 mg/gün olarak verildi. İndüksiyon tedavisinde IL-2 reseptör antagonisti basiliximab (0. ve 4. günlerde 20 mg intravenöz) kullanıldı. KNİ'leri bu nedenle düşük doz kullanıldı. KNİ tipine karar verilirken alıcının immünolojik riski dikkate alındı. İmmünolojik risk düşük ise hastalar ardışık olarak ya CsA ya da Tac koluna randomize edildi. Sadece önceden DM öyküsü olan bazı düşük riskli alıcılarda CsA, yüksek immünolojik riskli

alıcılarda Tac tercih edildi. CsA (6 mg/kg/gün, günde 2 doz olarak oral) ve Tac (0.1 mg/kg/gün, günde 2 doz olarak oral) dozlarında kullanıldı ve dozlar hedef düzeylere ulaşmak için gerektiğinde titre edildi. CsA hedef düzeyi ilk 3 ay için 200-300 ng/mL, 3-12 ay 100-200 ng/mL ve 12. aydan sonra 50-100 ng/mL, Tac için ilk 3 ay 8-12 ng/mL, 3-12 ay 5-8 ng/mL ve 12. aydan sonra 3-5 ng/mL olarak belirlendi.

Akut organ reddi tedavisinde ardışık 3 gün 1 g metil-prednizolon uygulandı. Tedaviye yanıt alınamayan hastalara graft biyopsisi yapıldı. Red tipine uygun olarak, hastalara 2-3 mg/kg/gün dozunda ATG tedavisi, plazmaferez veya intravenöz immünglobulin tedavileri tek başına veya birlikte uygulandı. Tedavi sonrası kreatinin değeri bazal düzeyine düşen hastalar tam yanıtı, bazal değere düşmeyen ancak red öncesi kreatinin değerinin %50 altına inen hastalar parsiyel yanıtı olarak kabul edildi.

İstatistiksel Analiz;

Verilerin normal dağılıma uygun olup olmadığı Shapiro-Wilk testi ile test edildi. Bağımsız iki grup karşılaştırmasında Mann-Whitney U testi, bağımlı iki grup karşılaştırmasında ise verilerin dağılım yapısına göre eşleştirilmiş t testi veya Wilcoxon testi kullanıldı. Normal dağılan değişkenler ortalama \pm standart sapma olarak, normal dağılıma uymayan değişkenler ise medyan (minimum-maksimum) olarak verildi. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Pearson ki-kare testi ve Fisher-Freeman-Halton testi kullanıldı ve kategorik değişkenler n ve yüzde değerleri ile verildi. Anlamlılık düzeyi 0.05 olarak kabul edildi. İstatistiksel analizler IBM SPSS Statistics 22 paket programı kullanılarak yapıldı.

BULGULAR

Toplam 160 böbrek nakil hastası değerlendirildi. CsA kullanan 27 hastada nefrotoksisite ve kozmetik (hipertrikozis ve dişeti hiperplazisi) yan etkiler gelişmesi nedeniyle tedavi değişikliği yapıldı. Kozmetik yan etki görülen 15 hastada Tac başlandı. 12 hastada ise nefrotoksisite nedeniyle KNİ kesilerek everolimus tedavisine geçildi. Tedavi değişiklikleri yapılan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Kalan 133 hasta çalışmaya dahil edildi.

62 hasta CsA ve 71 hasta Tac kullanıyordu. CsA kullanan hasta grubunda 30 (%48.4) erkek ve 32 (%51.6) kadın, Tac kullanan grupta ise 32 (%45.1) erkek, 39 (%54.9) kadın hasta vardı. Cinsiyet açısından grupların dağılımı benzerdi ($p=0.702$). Hastaların böbrek yetmezliği etiyojilerinin dağılımı arasında anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0.05$) (Tablo–2). Tac grubundaki hastalar içerisinde sadece DM tanısı olan hasta yoktu.

Tablo–2: Hastaların böbrek yetmezliği etiyojilerinin dağılımı.

Etiyoloji n(%)	CsA grubu (n=62)	Tac grubu (n=71)
Hipertansiyon	23(37.1)	34(42.9)
Diyabetes mellitus	4(6.5)	-
Hipertansiyon + Diyabet	10(16.1)	1(1.4)
İdiyopatik	10(16.1)	12(16.9)
Polikistik böbrek hastalığı	5(8.1)	3(4.2)
Nefrolitiazis	4(6.5)	1(1.4)
Glomerülonefrit	3(4.8)	12(16.9)
Vezikoüretal reflü	2(3.2)	6(8.5)
Amiloidoz	1(1.6)	2(2.8)

CsA grubundaki hastaların 29'u (%46.8) canlı, 33'ü (%53.2) kadaverik vericiden, Tac grubundakilerin ise 34'ü (%47.9) canlı, 37'si (%52.1) kadaverik vericiden nakil olmuştu. Her iki grubun donör dağılımları arasında anlamlı fark bulunmadı ($p=0.898$). Grupların yaş dağılımı incelendiğinde; CsA grubunun yaş medyan değeri [45 yıl (24-66)] ve Tac grubununkine [39 (19-64)] göre anlamlı yüksekti ($p=0.009$).

CsA grubundaki hastaların 23'ü (%37.1) Myfortic® ve 39'u (%62.9) CellCept® kullanırken Tac grubundaki hastaların 23'ü (%32.4) Myfortic® ve 48'i (%67.6) CellCept® kullanmaktaydı. İki grubun antiproliferatif ilaç kullanım oranları benzerdi (p=0.570).

Hastalar viral enfeksiyonlar açısından değerlendirildiğinde; CsA grubunda 3 (%4.8) hastada HBsAg (+) ve 6 (%9.7) hastada Anti-HCV (+), Tac grubunda ise 6 (%8.5) hastada HBsAg (+) ve 4 (%5.6) hastada Anti-HCV (+) idi (p=0.534). Hastaların hiçbirinde kronik aktif hepatit ve/veya kronik karaciğer hastalığı (siroz) yoktu. Ayrıca CsA grubunda 10 (%16.1) hasta ve Tac grubunda da 7 (%9.9) hasta nakilden sonra CMV enfeksiyonu nedeniyle gansiklovir tedavisi aldılar. Grupların viral enfeksiyon dağılım oranları arasında fark bulunmadı (p=0.280).

Nakil öncesi eşlik eden kronik hastalık öyküleri incelendiğinde; CsA grubunda DM insidensi (n=14, %22.6), Tac grubundan (n=1, %1.4) anlamlı yüksekti (p<0.001). Her iki grupta HT sıklığı (CsA grubu: 33 kişi, %53.2 karşılık Tac grubu: 35 kişi, %49.3) benzer bulundu (p=0.651). PTDM CsA grubunda 2 (%3.2) hastada gelişirken, Tac grubunda 9 (%12.7) hastada gelişti. Ancak aradaki fark istatistiksel anlamlılığa ulaşmadı (p=0.097). Nakil sonrası yeni HT ise CsA grubunda 17 (%27.4) hastada ortaya çıkarken, Tac grubunda 14 (%19.7) hastada ortaya çıktı (p=0.400).

Grupların antropometrik ölçüm değerleri

Her iki gruptaki hastaların nakil öncesi bazal antropometrik ölçüm değerleri; 1. ay, 3. ay, 6. ay, 12. ay, 24. ay, 36. ay ve 48. ay değerleri ile karşılaştırıldı.

Vücut ağırlığına bakıldığında; her iki grupta 1. ay değerlerde anlamlı değişiklik olmadı. Fakat CsA grubundaki hastaların 3. ay (p=0.003), 6. ay (p<0.001), 12. ay (p<0.001), 24. ay (p<0.001), 36. ay (p=0.001) ve 48. aydaki (p=0.043) kilo ölçümlerindeki artış preoperatif değerlere göre istatistiksel olarak anlamlı artmış bulundu. Tac grubundaki hastalarda da 3. ay (p=0.002), 6. ay (p<0.001), 12. ay (p=0.001) ve 24. ay (p=0.001) kilo ölçümleri istatistiksel olarak daha fazla bulunurken 36. ay ve 48. ay vücut ağırlıkları

preoperatif değerlere göre anlamlı değişiklik göstermedi (Tablo–3). Her iki grubun vücut ağırlığındaki değişim yüzdeleri birbirleriyle karşılaştırıldığında değişiklikler arasında anlamlı fark saptanmadı (Tablo–4).

Her iki grubun 1. ay BKİ değişimi anlamlı değildi. CsA grubunda BKİ değerlerinde 3. ay ($p=0.004$), 6. ay ($p<0.001$), 12. ay ($p<0.001$), 24. ay ($p<0.001$), 36. ayda ($p=0.001$) ve 48. ayda ($p=0.043$) preoperatif değerlere göre anlamlı artış oldu. Tac grubunda ise 3. ay ($p=0.002$), 6. ay ($p<0.001$), 12. ay ($p<0.001$) ve 24. ayda ($p=0.001$) anlamlı artış olurken, 36. ay ve 48. ayda anlamlı değişiklik olmadı (Tablo–3). Gruplar arasında BKİ yüzde değişiklikleri arasında da anlamlı fark bulunmadı (Tablo–4).

CsA grubunda yağ yüzdeleri 3. ay ($p=0.003$), 6. ay ($p=0.015$), 12. ay ($p=0.021$) ve 24. ayda ($p=0.001$) preoperatif değerlere göre anlamlı artış gösterirken, Tac grubunda sadece 24. ayda ($p=0.037$) anlamlı artış oldu (Tablo–3). Yağ yüzde değişimleri açısından gruplar birbiriyle karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi (Tablo–4).

Bel çevresi değerleri; CsA grubunda 1. ay ($p<0.001$), 3. ay ($p<0.001$), 6. ay ($p<0.001$), 12. ay ($p<0.001$), 24. ay ($p<0.001$), 36. ay ($p=0.003$) ve 48. aylarda ($p=0.042$) ve Tac grubunda ise 1. ay ($p=0.015$), 3. ay ($p<0.001$), 6. ay ($p<0.001$), 12. ay ($p<0.001$) ve 24. ay ($p=0.001$) ölçümlerinde preoperatif değerlere göre anlamlı artış gösterdi. Kalça çevresi değerleri, CsA grubunda bel çevresine benzer şekilde tüm ölçümlerde preoperatif değerlere göre anlamlı artarken (1. ay: $p=0.010$, 3. ay: $p<0.001$, 6. ay: $p<0.001$, 12. ay: $p<0.001$, 24. ay: $p<0.001$, 36. ay: $p=0.003$ ve 48. ay: $p=0.043$), Tac grubunda sadece 3. ay ($p=0.001$), 6. ay ($p<0.001$), 12. ay ($p<0.001$) ve 24. ayda ($p=0.007$) anlamlı arttı. BKO değerleri, CsA grubunda 1. ay ($p=0.012$) ve 3. ayda ($p=0.007$), Tac grubunda ise 1. ay ($p=0.029$), 3. ay ($p=0.006$) ve 6. ayda ($p=0.050$) preoperatif değerlere göre anlamlı arttı (Tablo–3). Her iki grubun bel çevresi ve BKO değerlerindeki yüzde değişiklikler birbirleri ile karşılaştırıldığında anlamlı bir farklılık yoktu ($p>0.05$). Kalça çevresi değerlerindeki yüzde değişiklikler karşılaştırıldığında ise 1. ayda CsA grubundaki artış, Tac grubundaki artışa göre istatistiksel olarak anlamlı

yüksekti ($p=0.021$). 3. ay ($p=0.051$) ve 12. aydaki ($p=0.051$) değişim yüzdeleri de sınırda anlamlıydı (Tablo–4).

El bileği çevresi değerleri; CsA grubunda sadece 48. ayda ($p=0.034$) preoperatif değerlere göre anlamlı olarak azalırken, Tac grubunda 3. ($p=0.026$) ve 12. ($p=0.029$) ayda istatistiksel olarak anlamlı arttı (Tablo–3). Her iki gruptaki yüzde değişiklikler karşılaştırıldığında, 48. ayda CsA grubunda Tac grubuna kıyasla anlamlı fark bulundu ($p=0.016$) (Tablo–4).

Ense çevresi değerleri; CsA grubunda 1. ay ($p<0.001$), 3. ay ($p<0.001$), 6. ay ($p<0.001$), 12. ay ($p=0.001$) ve 24. ayda ($p=0.005$), Tac grubunda da 1. ay ($p<0.001$), 3. ay ($p<0.001$), 6. ay ($p<0.001$), 12. ay ($p<0.001$) ve 24. ayda ($p=0.011$) preoperatif değerlere göre anlamlı arttı (Tablo–3). Her iki gruptaki yüzde değişiklikler birbiriyle karşılaştırıldığında ise anlamlı farklılık görülmedi (Tablo–4).

Tablo-3: Siklosporin-A ve takrolimusun antropometrik ölçümler üzerine etkileri.

Değişken		Preop	1.ay	3.ay	6.ay	12.ay	24.ay	36.ay	48.ay
	CsA (n)	62	62	62	60	52	33	18	5
	Tac (n)	71	71	70	69	50	23	6	4
Vücut ağırlığı (kg)	CsA	63,62±11,86	63,34±12,29	65,66±11,98	67,12±12,88	66,77±13,49	66,45±14,47	64,5(47-94)	66,9(48-96)
	Tac	62,93±15,15	62,32±14,17	64,78±14,02	65,94±14,94	65,83±15,81	67,83±15,77	62,6(52-110)	67(55-111)
BKİ (kg/m ²)	CsA	24,01±4,36	23,89±4,36	24,76±4,16	25,39±4,48	25,18±4,54	25,51±4,93	24,9(19,5-32,4)	28,2(21,2-33,1)
	Tac	23,76±4,73	23,54±4,30	24,54±4,28	24,97±4,51	25,15±4,44	26,05±4,20	27,3(20,8-33,9)	29,6(27-32,4)
Yağ yüzdesi (%)	CsA	23,28±7,78	23,12±8,26	24,75±8,62	25,00±8,72	24,3(9-49)	25,01±9,36	21,4(9-43)	31,5(9-38)
	Tac	23,92±9,85	23,48±10,06	24,79±9,78	25,12±9,41	24,4(4-47)	25,49±9,83	30,8(11-40)	32,5(24-26)
Bel çevresi (cm)	CsA	85,43±10,84	89,11±11,23	90,69±11,38	91,80±12,41	90,31±13,81	91,03±13,87	88(64-119)	93(76-121)
	Tac	85,24±12,94	86,90±11,85	88,64±11,93	89,61±12,19	88,86±12,93	91,22±13,40	84(73-113)	91(83-106)
Kalça çevresi (cm)	CsA	93,77±9,86	95,69±9,03	97,48±8,99	98,91±9,32	99,77±10,09	100,91±10,65	96,5(85-114)	102(86-111)
	Tac	94,97±9,53	95,25±9,03	97,01±9,01	98,64±9,38	99,02±10,36	100,91±10,02	104(89-115)	108,5(96-113)
Bel-kalça oranı	CsA	0,91±0,07	0,93±0,07	0,93±0,07	0,93±0,07	0,90±0,08	0,90±0,07	0,90 (0,74-1,17)	0,95 (0,88-1,09)
	Tac	0,90±0,08	0,91±0,07	0,91±0,07	0,91±0,06	0,90±0,07	0,90±0,07	0,84 (0,79-0,98)	0,86 (0,81-0,94)
El bileği çevresi (cm)	CsA	17(14-20)	17(13-20)	17(14-21)	17(14-20)	17(13-22)	17(14-21)	16,7(13-19)	16,5(16-17)
	Tac	16(13-21)	16,5(13-22)	17(12-20)	17(12-21)	16,5(12-21)	17(14-20)	17(15-20)	15,7(14-17)
Ense çevresi (cm)	CsA	36(31-41)	37(32-42)	37,7(31-45)	38(30-44)	37(30-44)	37(31-45)	37(31-43)	36(33-41)
	Tac	35(28-45)	36(29-44)	37(29-44)	36(29-44)	36(29-45)	36(30-44)	38(32-42)	35(31-40)

CsA: siklosporin-A, Tac: takrolimus, BKİ: beden kitle indeksi. *Veriler ortalama±standart sapma veya medyan (minimum-maksimum) olarak verilmiştir.

Vücut ağırlığı: preop ile karşılaştırıldığında CsA için 1.ay p=0.604, 3.ay p=0.003, 6.ay p<0.001, 12.ay p<0.001, 24.ay p<0.001, 36.ay p=0.001, 48.ay p=0.043 ve Tac için 1.ay p=0.249, 3.ay p=0.002, 6.ay p<0.001, 12.ay p=0.001, 24.ay p=0.001, 36.ay p=0.074, 48.ay p=0.068. **BKİ:** preop ile karşılaştırıldığında CsA için 1.ay p=0.554, 3.ay p=0.004, 6.ay p<0.001, 12.ay p<0.001, 24.ay p<0.001, 36.ay p=0.001, 48.ay p=0.043 ve Tac için 1.ay p=0.274, 3.ay p=0.002, 6.ay p<0.001, 12.ay p<0.001, 24.ay p=0.001, 36.ay p=0.075, 48.ay p=0.068. **Yağ yüzdesi:** preop ile karşılaştırıldığında CsA için 1.ay p=0.664, 3.ay p=0.003, 6.ay p=0.015, 12.ay p=0.021, 24.ay p=0.001, 36.ay p=0.107, 48.ay p=0.345 ve Tac için 1.ay p=0.343, 3.ay p=0.182, 6.ay p=0.093, 12.ay p=0.154, 24.ay p=0.037, 36.ay p=0.345, 48.ay p=0.068. **Bel çevresi:** preop ile karşılaştırıldığında CsA için 1.ay p<0.001, 3.ay p<0.001, 6.ay p<0.001, 12.ay p<0.001, 24.ay p<0.001, 36.ay p=0.003, 48.ay p=0.042 ve Tac için 1.ay p=0.015, 3.ay p<0.001, 6.ay p<0.001, 12.ay p<0.001, 24.ay p=0.001, 36.ay p=0.093, 48.ay p=0.068. **Kalça çevresi:** preop ile karşılaştırıldığında CsA için 1.ay p=0.01, 3.ay p<0.001, 6.ay p<0.001, 12.ay p<0.001, 24.ay p<0.001, 36.ay p=0.001, 48.ay p=0.043 ve Tac için 1.ay p=0.350, 3.ay p=0.001, 6.ay p<0.001, 12.ay p<0.001, 24.ay p=0.007, 36.ay p=0.075, 48.ay p=0.144. **Bel-kalça oranı:** preop ile karşılaştırıldığında CsA için 1.ay p=0.012, 3.ay p=0.007, 6.ay p=0.082, 12.ay p=0.581, 24.ay p=0.859, 36.ay p=0.616, 48.ay p=0.138 ve Tac için 1.ay p=0.029, 3.ay p=0.006, 6.ay p=0.050, 12.ay p=0.492, 24.ay p=0.34, 36.ay p=0.753, 48.ay p=0.715. **El bileği çevresi:** preop ile karşılaştırıldığında CsA için 1.ay p=0.185, 3.ay p=0.864, 6.ay p=0.347, 12.ay p=0.44, 24.ay p=0.693, 36.ay p=0.972, 48.ay p=0.034 ve Tac için 1.ay p=0.928, 3.ay p=0.026, 6.ay p=0.53, 12.ay p=0.029, 24.ay p=0.216, 36.ay p=0.157, 48.ay p=0.317. **Ense çevresi:** preop ile karşılaştırıldığında CsA için 1.ay p<0.001, 3.ay p<0.001, 6.ay p<0.001, 12.ay p=0.001, 24.ay p=0.005, 36.ay p=0.313, 48.ay p=0.223 ve Tac için 1.ay p<0.001, 3.ay p<0.001, 6.ay p<0.001, 12.ay p<0.001, 24.ay p=0.011, 36.ay p=0.236, 48.ay p=0.705.

Tablo-4: Siklosporin-A ve takrolimus gruplarında preoperatif değerlere göre antropometrik parametrelerdeki değişikliklerin karşılaştırılması.

	Zaman	Değişiklik (%)		p değeri		Değişiklik (%)		p değeri
		CsA	Tac			CsA	Tac	
Vücut ağırlığı	1.ay	0,26 (-14,9/23,88)	-0,52 (-14,87/26,92)	0,763	Kalça çevresi	2,80 (-13,27/15,66)	1,05 (-10,53/16,0)	0,021
	3.ay	3,69 (-13,25/27,05)	3,53 (-15,92/27,21)	0,715		4,79 (-9,80/20,73)	2,84 (18,18/18,67)	0,051
	6.ay	5,23 (-13,69/34,04)	5,59 (-18,05/30,84)	0,810		7,06(- 10,89/25,61)	5,10(- 11,36/25,33)	0,170
	12.ay	6,70 (-15,61/35,36)	4,81 (-10,70/36,78)	0,578		8,38 (-12,87/24,44)	5,52 (-6,82/21,33)	0,051
	24.ay	11,31 (-12,18/33,18)	7,86 (-10,67/43,68)	0,796		11,62 (-9,90/26,83)	3,33 (-9,09/32,50)	0,110
	36.ay	9,69 (-10,52/21,07)	13,76 (-11,11/32,56)	0,378		9,56 (-13,86/23,68)	7,81 (-2,20/30,0)	0,820
	48.ay	17,36 (0,21/23,01)	26,90 (13,27-39,74)	0,413		5,71 (4,88/28,05)	10,78 (-0,88/36,25)	0,730
	Beden kitle indeksi	1.ay	0,26 (-14,90/23,88)	-0,52 (-14,87/26,92)		0,763	Bel kalça oranı	1,45 (-20,0/16,99)
3.ay		3,69 (-13,24/27,05)	3,53 (-15,92/27,20)	0,715	1,57 (-15,88/13,59)	2,81 (13,52/29,0)		0,975
6.ay		5,23 (-13,69/34,03)	5,59 (-18,04/30,84)	0,810	1,95 (-14,47/15,29)	1,95 (-12,95/23,91)		0,917
12.ay		6,70 (-15,60/35,35)	4,81 (-10,69/36,78)	0,578	0,24 (-19,79/12,53)	-0,08 (-14,37/24,19)		0,718
24.ay		11,31 (-12,17/33,18)	7,86 (-10,66/43,67)	0,796	2,98 (-17,39/14,21)	0,11 (-14,24/24,46)		0,683
36.ay		9,69 (-10,51/21,06)	13,76 (-11,11/32,56)	0,378	1,29 (-17,29/21,09)	-1,41 (-10,60/26,98)		0,673
48.ay		17,36 (0,20/23,0)	26,90 (13,26/39,74)	0,413	1,89 (-1,14/14,45)	1,0 (-6,76/29,68)		0,730
Yağ yüzdesi		1.ay	2,21 (-51,46/29,48)	-0,90 (-68,48/57,95)	0,790	El bileği çevresi		0,00 (-17,65/14,29)
	3.ay	5,24 (-31,07/48,57)	4,34 (-37,66/75,41)	0,879	0,00 (-20,0/13,33)		0,00 (-17,65/26,67)	0,153
	6.ay	0,08 (-0,32/0,76)	0,09 (-0,64/1,22)	0,709	0,00 (-20,59/16,13)		0,00 (-11,76/14,29)	0,646
	12.ay	5,80 (-50,0/95,91)	4,23 (-49,35/168,25)	0,776	0,00 (-17,65/17,65)		0,00 (-11,76/20,0)	0,388
	24.ay	15,78 (-34,59/81,29)	8,87 (-30,71/157,14)	0,861	0,00 (-14,71/16,67)		0,00 (-11,76/14,29)	0,412
	36.ay	14,25 (-40,88/53,28)	13,81 (-39,66/93,24)	0,871	0,00 (-16,67/11,76)		6,06 (-5,56/11,43)	0,378
	48.ay	23,76 (-46,54/37,55)	14,64 (1,56/72,46)	0,905	6,25 (3,33/6,67)		0,00 (0,00/3,13)	0,016
	Bel çevresi	1.ay	4,24 (-9,72/22,50)	2,46 (-14,56/36,67)	0,114		Ense çevresi	3,03 (-10,53/12,50)
3.ay		7,18 (-9,52/25,58)	4,90 (-11,65/33,33)	0,245	5,33 (-5,26/25,81)	5,06 (-9,38/22,58)		0,918
6.ay		8,03 (-11,9/26,74)	5,23 (-10,0/26,67)	0,444	2,85 (-13,51/22,58)	3,12 (-9,38/22,58)		0,607
12.ay		6,35 (-14,29/29,07)	3,88 (-8,74/28,57)	0,464	4,11 (-18,92/20,59)	3,34 (-7,89/25,81)		0,987
24.ay		11,39 (-19,05/29,17)	7,0 (-8,74/33,33)	0,479	2,85 (-10,81/19,35)	5,55 (-10,53/18,75)		0,532
36.ay		10,99 (-23,81/32,91)	9,06 (-5,19/33,33)	0,923	1,31 (-13,15/22,58)	2,69 (-3,03/18,75)		0,820
48.ay		17,72 (5,56/26,58)	19,92 (2,91/38,33)	0,730	3,12 (-5,26/8,06)	1,72 (-6,06/6,25)		0,556

CsA: siklosporin-A, Tac: takrolimus

Grupların kan basıncı ölçüm değerleri

Her iki gruptaki hastaların nakil öncesi bazal kan basıncı ölçüm değerleri; 1. ay, 3. ay, 6. ay, 12. ay, 24. ay, 36. ay ve 48. ay değerleri ile karşılaştırıldı.

CsA ve Tac grubunda sistolik KB değerleri, preoperatif değerlere göre hiçbir ölçümde anlamlı değişiklik göstermedi (Tablo-5), fakat gruplar arası karşılaştırma yapıldığında sadece 36. aydaki yüzde değişiklikler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı ($p=0.033$) (Tablo-6). Diyastolik KB ölçümleri de CsA grubunda, preoperatif değerlere göre hiçbir ölçümde anlamlı değişiklik göstermedi. Tac grubunda ise 1. ayda ($p=0.002$) anlamlı düzeyde artma ve 48. ayda ($p=0.046$) anlamlı azalma saptandı (Tablo-5). Her iki gruptaki diyastolik KB yüzde değişiklikleri birbiriyle karşılaştırıldığında ise anlamlı farklılık görülmedi (Tablo-6).

Bacak sistolik KB ölçümlerinde, CsA grubunda 36. ayda ($p=0.040$) ve Tac grubunda 6. ayda ($p=0.030$) preoperatif değerlere göre artış izlendi (Tablo-5). Gruplar birbiriyle karşılaştırıldığında, 36. ayda ($p=0.027$) anlamlı fark vardı (Tablo-6). Bacak diyastolik KB ölçümlerine bakıldığında; CsA grubunda anlamlı farklılık yokken, Tac grubunda 3. ay ($p=0.021$), 6. ay ($p=0.013$) ve 12. ay ($p=0.034$) ölçümlerinde preoperatif değerlere göre anlamlı artış görüldü (Tablo-5). Gruplar karşılaştırıldığında da 36. ay ölçümlerinde anlamlı fark bulundu ($p=0.033$) (Tablo-6). ABI değerleri preoperatif değerler ile karşılaştırıldığında CsA grubunda 1. ayda ($p=0.045$) anlamlı azalma, Tac grubunda 6. ay ($p=0.016$) ve 24. ayda ($p=0.028$) anlamlı artış görüldü (Tablo-5). Gruplar birbiriyle karşılaştırıldığında ise, 3. ay ABI değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p=0.048$) (Tablo-6).

Tablo-5: Siklosporin-A ve takrolimusun kan basıncı üzerine etkileri.

Değişken		Preop	1.ay	3.ay	6.ay	12.ay	24.ay	36.ay	48.ay
	CsA (n)	62	62	62	60	52	33	18	5
	Tac (n)	71	71	70	69	50	23	6	4
Sistolik KB (mmHg)	CsA	130(80-190)	130(100-160)	130(90-160)	130(90-170)	130(90-160)	120(90-160)	120(100-150)	130(110-150)
	Tac	120(90-160)	120(90-160)	120(100-160)	120(90-160)	120(90-160)	120(90-150)	135(110-150)	130(120-150)
Diastolik KB (mmHg)	CsA	80(60-120)	80(60-100)	80(60-110)	80(60-100)	80(60-100)	80(60-90)	80(60-90)	80(60-90)
	Tac	80(50-100)	80(60-110)	80(60-100)	80(60-100)	80(60-100)	80(60-80)	80(60-90)	80(80-90)
Bacak Sistolik KB (mmHg)	CsA	140(90-220)	140(110-170)	140(100-180)	140(90-200)	140(100-180)	130(110-170)	140(100-160)	150(130-170)
	Tac	140(90-170)	140(100-180)	140(110-180)	140(100-180)	140(110-180)	140(120-170)	140(120-160)	155(150-160)
Bacak Diastolik KB (mmHg)	CsA	90(60-140)	90(60-110)	90(60-140)	90(60-120)	90(60-110)	90(60-120)	90(70-100)	90(80-100)
	Tac	90(60-100)	90(60-140)	90(70-120)	90(60-120)	90(80-120)	90(70-100)	90(80-100)	95(90-100)
ABI	CsA	1,09 (0,83-1,56)	1,08 (0,87-1,33)	1,08 (0,79-1,38)	1,08 (1,00-1,50)	1,08 (0,97-1,30)	1,08 (1,00-1,44)	1,08 (1,00-1,30)	1,18 (1,07-1,23)
	Tac	1,08 (0,90-1,44)	1,08 (0,91-1,42)	1,08 (0,93-1,42)	1,09 (0,93-1,60)	1,09 (1,00-1,33)	1,17 (1,00-1,56)	1,08 (0,93-1,27)	1,19 (1,00-1,33)

CsA: siklosporin-A, Tac: takrolimus, KB: kan basıncı, ABI: ayak bileği brakiyal indeks.

Sistolik KB: preop ile karşılaştırıldığında CsA için 1.ay p=0.40, 3.ay p=0.661, 6.ay p=0.529, 12.ay p=0.972, 24.ay p=0.206, 36.ay p=0.095, 48.ay p=0.416 ve Tac için 1.ay p=0.059, 3.ay p=0.403, 6.ay p=0.608, 12.ay p=0.22, 24.ay p=0.357, 36.ay p=0.078, 48.ay p=0.066. **Diastolik KB:** preop ile karşılaştırıldığında CsA için 1.ay p=0.446, 3.ay p=0.694, 6.ay p=0.687, 12.ay p=0.731, 24.ay p=0.719, 36.ay p=0.393, 48.ay p=0.498 ve Tac için 1.ay p=0.02, 3.ay p=0.148, 6.ay p=0.107, 12.ay p=0.096, 24.ay p=0.655, 36.ay p=0.518, 48.ay p=0.046. **Bacak Sistolik KB:** preop ile karşılaştırıldığında CsA için 1.ay p=0.969, 3.ay p=0.895, 6.ay p=0.562, 12.ay p=0.559, 24.ay p=0.241, 36.ay p=0.04, 48.ay p=0.336 ve Tac için 1.ay p=0.097, 3.ay p=0.063, 6.ay p=0.03, 12.ay p=0.052, 24.ay p=0.40, 36.ay p=0.114, 48.ay p=0.066. **Bacak Diastolik KB:** preop ile karşılaştırıldığında CsA için 1.ay p=0.237, 3.ay p=0.096, 6.ay p=0.133, 12.ay p=0.62, 24.ay p=0.923, 36.ay p=0.434, 48.ay p=0.336 ve Tac için 1.ay p=0.057, 3.ay p=0.021, 6.ay p=0.013, 12.ay p=0.034, 24.ay p=0.658, 36.ay p=0.059, 48.ay p=0.063. **ABI KB:** preop ile karşılaştırıldığında CsA için 1.ay p=0.045, 3.ay p=0.224, 6.ay p=0.94, 12.ay p=0.323, 24.ay p=0.985, 36.ay p=0.332, 48.ay p=0.893 ve Tac için 1.ay p=1,0 3.ay p=0.166, 6.ay p=0.016, 12.ay p=0.113, 24.ay p=0.028, 36.ay p=0.752, 48.ay p=0.109.

Tablo-6: Siklosporin-A ve takrolimus gruplarında preoperatif değerlere göre kan basıncı değişikliklerin karşılaştırılması.

	Zaman	Değişiklik (%)		P değeri		Değişiklik (%)		p değeri
		CsA	Tac			CsA	Tac	
Sistolik kan basıncı	1.ay	0,00 (-44,44/40,0)	6,66 (-35,71/50,0)	0,636	Bacak sistolik kan basıncı	0,00 (-40,91/27,27)	0,00 (-28,57/70,0)	0,442
	3.ay	0,00 (-36,84/55,56)	0,00 (-28,57/50,0)	0,731		0,00 (-36,36/36,36)	0,00 (-26,67/60,0)	0,433
	6.ay	0,00 (-41,18/55,56)	0,00 (-35,71/36,36)	0,957		0,00 (-35,71/45,45)	6,66 (-28,57/60,0)	0,442
	12.ay	-3,33 (-29,41/60,0)	7,69 (-30,77/40,0)	0,522		-3,33 (-45,0/45,45)	7,41 (-26,67/77,78)	0,094
	24.ay	-7,69 (-40,0/50,0)	0,00 (-26,67/27,27)	0,603		-6,66 (-35,0/45,45)	0,00 (-18,75/40,0)	0,213
	36.ay	-7,69 (-33,33/33,33)	21,32 (-8,33/44,44)	0,033		-9,40 (-36,36/27,27)	15,38 (-14,29/40,0)	0,027
	48.ay	-15,38 (-38,89/40,0)	12,23 (9,09/27,27)	0,190		-13,33 (-22,73/36,36)	24,03 (15,38/60,0)	0,111
Diastolik kan basıncı	1.ay	0,00 (-50,0/50,0)	0,00 (-30,0/42,86)	0,208	Bacak diastolik kan basıncı	0,00 (-35,71/66,67)	0,00 (-33,33/55,56)	0,572
	3.ay	0,00 (-33,33/66,67)	0,00 (-25,0/50,0)	0,603		0,00 (-35,71/55,56)	0,00 (-22,22/50,0)	0,900
	6.ay	0,00 (-33,33/66,67)	0,00 (-33,33/40,00)	0,424		0,00 (-35,71/50,0)	0,00 (-33,33/83,33)	0,874
	12.ay	0,00 (-33,33/50,0)	0,00 (-25,0/40,0)	0,257		0,00 (-35,71/37,50)	0,00 (-20,0/66,67)	0,138
	24.ay	0,00 (-33,33/50,0)	0,00 (-40,0/60,0)	0,885		0,00 (-40,0/42,86)	0,00 (-22,22/28,57)	0,747
	36.ay	-5,0 (-33,33/50,0)	13,39 (-25,0/60,0)	0,415		0,00 (-35,71/66,67)	11,11 (0,0/28,57)	0,033
	48.ay	-11,11 (-41,67/28,57)	14,28 (12,50/14,29)	0,730		-11,11 (-28,57/42,86)	18,75 (11,11/28,57)	0,190
Ayak bileği brakıyal indeks	1.ay	-1,09 (-27,77/56,0)	0,00 (-27,47/30,76)	0,138				
	3.ay	-0,82 (-30,76/29,23)	0,25 (-23,84/31,54)	0,048				
	6.ay	0,25 (-31,12/41,66)	0,51 (-26,66/44,0)	0,129				
	12.ay	-0,59 (-30,35/29,23)	0,71 (-21,42/26,98)	0,065				
	24.ay	0,00 (-30,76/40,0)	6,06 (-24,47/29,62)	0,167				
	36.ay	-1,04 (-25,0/40,0)	-4,13 (-14,79/10,0)	0,923				
	48.ay	-2,12 (-17,94/41,81)	13,70 (0,0/25,71)	0,286				

CsA: siklosporin-A, Tac: takrolimus

Grupların böbrek fonksiyonları

Böbrek fonksiyon testleri diyaliz tedavisi ile düzeyi değişen parametrelerdir. Beklendiği gibi preoperatif değerler ile karşılaştırıldığında her iki grupta da başarılı bir nakil sonrası tüm zaman aralıklarında istatistiksel olarak anlamlı azalma oldu. Her iki ilacın böbrek fonksiyonları üzerine etkisini değerlendirmek amacıyla, böbrek fonksiyon parametrelerinin grup içi ve gruplararası karşılaştırmalarında nakil öncesi değerler yerine 1. ay değerler bazal değerler olarak kullanıldı.

Serum üre değerine bakıldığında; CsA grubunda 3. ay ($p<0.001$), 6. ay ($p<0.001$), 12. ay ($p<0.001$), 24. ay ($p<0.001$) ve 36. ayda ($p=0.003$) 1. ay değerlerine göre anlamlı düzelme görüldü. Tac grubunda da 3. ay ($p<0.001$), 6. ay ($p<0.001$), 12. ay ($p<0.001$) ve 24. ay ($p=0.022$) ölçümlerinde 1.ay değerleri ile karşılaştırıldığında anlamlı fark saptandı (Tablo–7). Her iki grubun yüzde değerleri karşılaştırılmasında ise 36. ay serum üre değerlerinde anlamlı fark bulundu ($p=0.043$) (Tablo–8). Serum kreatinin değeri açısından, CsA grubunda 1. ay ile yapılan karşılaştırmaların hiçbirinde anlamlı fark bulunmadı. Tac grubunda ise 6. ay ($p=0.003$) ve 12. ayda ($p=0.014$) serum kreatinin değerlerinde artış görüldü (Tablo–7). GFH değerlerine bakıldığında, CsA grubunda hiçbir ölçümde fark bulunmazken, Tac grubunda 6. ayda ($p=0.020$) istatistiksel açıdan anlamlı azalma oldu (Tablo–7). Serum ürik asit değerleri incelendiğinde, CsA grubunda 3. ay ($p=0.023$), 6. ay ($p=0.053$), 12. ay ($p=0.014$) ve 36. ayda ($p=0.018$), Tac grubunda ise 3. ay ($p=0.002$), 6. ay ($p=0.001$) ve 12. ayda ($p=0.020$) 1. ay değerlerine göre anlamlı artış görüldü (Tablo–7). Her iki gruptaki GFH, serum kreatinin ve ürik asit değerlerindeki yüzde değişiklikler birbiriyle karşılaştırıldığında anlamlı farklılık görülmedi (Tablo–8).

Serum albümin düzeyine bakıldığında; CsA grubunda 1. ayda ($p=0.014$) preoperatif değerlere göre anlamlı azalma olurken, 12. ay ($p=0.021$) ve 24. ayda ($p=0.021$) anlamlı artış oldu. Tac grubunda ise 3. ay ($p=0.008$), 6. ay ($p=0.008$) ve 12. ayda ($p=0.014$) preoperatif değerlere göre albümin düzeyinin arttığı görüldü (Tablo–7). Gruplararası karşılaştırma yapıldığında 1. ay albümin düzeyleri arasında anlamlı farklılık bulundu ($p=0.002$) (Tablo–8).

Hastaların önemli bir kısmı nakil öncesi oligo-anürik olduğu için tam idrar tetkikinde protein pozitifliği ve 24 saatlik idrarda protein atılımı 1. ay sonuçlar ile karşılaştırılarak değerlendirildi. CsA ve Tac gruplarında idrarda protein pozitifliği, hiçbir karşılaştırmada anlamlı farklılık göstermedi (Tablo–7), ayrıca gruplararası karşılaştırmada da farklılık bulunmadı (Tablo–8). 24 saatlik idrarda protein atılımı için yeterli sayıda hasta katılımı olmadığından karşılaştırma yapılamadı (Tablo–7).

Grupların metabolik parametreleri

Serum glukoz değerleri açısından, CsA grubunda 12. ayda ($p=0.021$) preoperatif değerlere göre anlamlı azalma saptanırken, Tac grubunda 1. ayda ($p=0.003$) anlamlı düzeyde artış görüldü (Tablo–9). Gruplarası karşılaştırmada ise 6. ay ($p=0.039$) ve 12. ayda ($p=0.022$) anlamlı fark bulundu (Tablo–10).

Serum lipid profil değerleri incelendiğinde, her iki grupta 36. ay ve 48. ayda yeterli veri sayısına ulaşılamadığı için karşılaştırma yapılamadı. Tot-K düzeyleri; CsA grubunda 3. ay ($p=0.046$) ve 6. ayda ($p=0.046$), Tac grubunda 3. ay ($p=0.012$) ve 12. ayda ($p=0.050$) preoperatif değerlere göre anlamlı arttı. HDL-K düzeyleri, CsA grubunda anlamlı değişmezken, Tac grubunda 1. ay ($p=0.043$), 3. ay ($p=0.051$) ve 12. ayda ($p=0.018$) preoperatif değerlere göre anlamlı arttı. TG düzeylerinde, her iki grupta hiçbir limde preoperatif değerlere göre anlamlı değişiklik olmadı. LDL-K düzeyleri, CsA grubunda 3. ayda ($p=0.046$) preoperatif değerlere göre anlamlı artarken, Tac grubunda hiçbir karşılaştırmada anlamlı değişmedi (Tablo–9). Her iki grupta tüm lipid parametrelerindeki yüzde değişiklikler birbiriyle karşılaştırıldığında anlamlı farklılık görülmedi (Tablo–10).

Tablo-7: Siklosporin-A ve takrolimusun böbrek fonksiyon testleri, hemoglobin ve idrar protein atılımı üzerine etkileri.

Değişken		Preop	1.ay	3.ay	6.ay	12.ay	24.ay	36.ay	48.ay
	CsA (n)	62	62	62	60	52	33	18	5
	Tac (n)	71	71	70	69	50	23	6	4
Üre (mg/dL)	CsA	127,5(53-268)	69(26-272)	55,5(26-176)	48(24-129)	43(22-103)	46(24-151)	39(29-80)	38,5(35-65)
	Tac	139(15-268)	59(25-255)	51(24-129)	48(21-95)	45(20-103)	48,5(25-102)	70(50-87)	60(38-81)
Kreatinin (mg/dL)	CsA	8,5(4-19)	1,2(1-4)	1,25(1-3)	1,3(1-7)	1,2(1-3)	1,2(1-4)	1,1(1-2)	1,15(1-1)
	Tac	8,4(1-15)	1,1(1-6)	1,1(1-4)	1,3(1-4)	1,3(1-5)	1,2(1-3)	1,45(1-3)	1,4(1-2)
GFH (mL/dak)	CsA	10.81±4.13	70.15±25.9	74.19±26.26	68.23±21.16	72.22±17.43	73.90±20.98	66.0(118.1-41.7)	86.87(109.6-52.6)
	Tac	10.57±3.51	75.21±28.78	78.44±27.16	71.59±26.17	74.42±29.01	79.53±27.64	63.30(79.4-50.4)	75.14(80.6-48.8)
Ürik asit (mg/dL)	CsA	5,4(2-9)	5,35(2-11)	6,3(4-11)	5,9(4-11)	6,5(4-9)	6,95(4-9)	6,65(3-9)	5,6(4-8)
	Tac	5,25(1-9)	5,6(3-9)	6,3(3-11)	6,4(4-9)	6,3(4-9)	6(3-11)	6,95(5-9)	7,7(5-9)
Albumin (g/dL)	CsA	3,8(3-5)	3,5(2,2-4,8)	3,9(2,4-4,9)	4(2,8-5)	4,1(3,1-4,7)	4,15(3-6)	4(3-5)	4(4-4)
	Tac	3,6(2-5)	3,8(2,7-4,5)	4,1(2,5-6,7)	4,2(2,4-5,1)	4,2(3,1-4,6)	4,30(3-5)	4,1(4-5)	4(4-5)
Hemoglobin (g/dL)	CsA	11,9(8-17)	12(8-18)	12,5(8-19)	12,5(8-19)	12,9(8-18)	13,1(8-16)	13,2(9-16)	12(12-14)
	Tac	10,8(8-18)	11,6(7-15)	12,7(9-18)	12,7(8-18)	13(8-17)	13,7(11-17)	14,3(13-17)	14,7(11-15)
İdrarda protein (+)	CsA	2(0-3)	0(0-3)	0(0-4)	0(0-3)	0(0-3)	0(0-2)	0(0-2)	0(0-1)
	Tac	2(0-3)	0(0-3)	0(0-3)	0(0-4)	0(0-4)	0,5(0-3)	0,5(0-2)	0(0-1)
İdrar protein atılımı (g/gün)	CsA	1,05(0,6-2,6)	1,4(1,1-19,9)	3,5(1-15)	0,4(0-1)	0,8(0-13)	0,6(1-1)	---	--
	Tac	1,95(0,3-4,1)	3,9(3,9-3,9)	3,4(1-4)	0,2(0-0)	0,3(0-1)	3(1-5)	1,8(2-2)	1(1-1)

CsA: siklosporin-A, Tac: takrolimus, GFH: glomerül filtrasyon hızı. *Veriler ortalama±standart sapma veya medyan (minimum-maksimum) olarak verilmiştir.

#veri sayısı yeterli olmadığı için karşılaştırma yapılamamıştır.

Üre: 1.ay ile karşılaştırıldığında CsA için 3.ay p<0.001, 6.ay p<0.001, 12.ay p<0.001, 24.ay p<0.001, 36.ay p=0.003, 48.ay p=0.068 ve Tac için 3.ay p<0.001, 6.ay p<0.001, 12.ay p<0.001, 24.ay p=0.022, 36.ay p=0.6, 48.ay p=0.109. **Kreatinin:** 1.ay ile karşılaştırıldığında CsA için 3.ay p=0.6, 6.ay p=0.054, 12.ay p=0.791, 24.ay p=0.626, 36.ay p=0.292, 48.ay p=0.066 ve Tac için 3.ay p=0.797, 6.ay p=0.003, 12.ay p=0.014, 24.ay p=0.149, 36.ay p=0.34, 48.ay p=0.593. **GFH:** 1.ay ile karşılaştırıldığında CsA için, 3.ay p=0.224, 6.ay p=0.574, 12.ay p=0.249, 24.ay p=0.20, 36.ay p=0.687, 48.ay p=# ve Tac için, 3.ay p=0.190, 6.ay p=0.020, 12.ay p=0.386, 24.ay p=0.654, 36.ay p=0.715, 48.ay p=#. **Ürik Asit:** 1.ay ile karşılaştırıldığında CsA için 3.ay p=0.023, 6.ay p=0.053, 12.ay p=0.014, 24.ay p=0.272, 36.ay p=0.018, 48.ay p=# ve Tac için 3.ay p=0.002, 6.ay p=0.001, 12.ay p=0.02, 24.ay p=0.123, 36.ay p=0.285, 48.ay p=#. **Albumin:** preop ile karşılaştırıldığında CsA için 1.ay p=0.014, 3.ay p=0.694, 6.ay p=0.204, 12.ay p=0.021, 24.ay p=0.021, 36.ay p=0.246, 48.ay p=0.655 ve Tac için 1.ay p=0.077, 3.ay p=0.008, 6.ay p=0.008, 12.ay p=0.014, 24.ay p=0.766, 36.ay p=0.18, 48.ay p=#. **Hemoglobin:** preop ile karşılaştırıldığında CsA için 1.ay p=0.15, 3.ay p<0.001, 6.ay p=0.001, 12.ay p<0.001, 24.ay p<0.001, 36.ay p=0.022, 48.ay p=0.068 ve Tac için 1.ay p=0.162, 3.ay p<0.001, 6.ay p<0.001, 12.ay p<0.001, 24.ay p=0.002, 36.ay p=0.028, 48.ay p=0.109. **İdrarda protein pozitifliği:** 1.ay ile karşılaştırıldığında CsA için 3.ay p=0.6, 6.ay p=0.616, 12.ay p=0.43, 24.ay p=0.642, 36.ay p=0.705, 48.ay p=0.317 ve Tac için 3.ay p=0.317, 6.ay p=0.242, 12.ay p=0.75, 24.ay p=0.378, 36.ay p=0.414, 48.ay p=0.317, **İdrar protein atılımı:** 1.ay ile karşılaştırıldığında CsA için 3.ay p=#, 6.ay p=#, 12.ay p=#, 24.ay p=#, 36.ay p=#, 48.ay p=# ve Tac için 3.ay p=#, 6.ay p=#, 12.ay p=#, 24.ay p=#, 36.ay p=#, 48.ay p=#.

Tablo-8: Siklosporin-A ve takrolimus gruplarında preoperatif değerlere göre böbrek fonksiyon testleri, hemoglobin ve idrar protein atılımındaki değişikliklerin karşılaştırılması.

	Zaman	Değişiklik (%)		p değeri		Değişiklik (%)		p değeri
		CsA	Tac			CsA	Tac	
Üre	1.ay				Albumin	-8,10 (-42,11/35,48)	5,88 (-30,77/110,0)	0,002
	3.ay	-15,53 (-86,39/146,51)	-15,10 (-62,74/74,32)	0,925		0,00 (-24,32/29,03)	10,81 (-20,93/139,29)	0,080
	6.ay	-25,84 (-84,55/71,79)	-22,58 (-73,33/100,0)	0,856		5,40 (-19,51/35,48)	9,10 (-38,46/135,0)	0,188
	12.ay	-31,48 (-84,92/48,83)	-27,14 (-71,15/92,45)	0,077		10,66 (-12,77/46,88)	12,82 (-20,51/84,0)	0,789
	24.ay	-28,81 (-84,55/25,67)	-24,70 (-70,23/57,50)	0,265		8,82 (-14,63/35,48)	-2,38 (-17,39/40,62)	0,263
	36.ay	-34,0 (-59,61/50,94)	-10,40 (-32,32/40,38)	0,043		5,26 (-14,89/29,03)	18,46 (2,56/34,37)	#
	48.ay	-27,31 (-48,05/-2,98)	-18,18 (-42,42/-6,25)	#		-10,38 (-23,4/2,63)	25,0 (25,0/25,0)	#
	Cr	1.ay					Hb	4,04 (-45,23/50,0)
3.ay		-4,77 (-80,55/114,28)	0,00 (-68,33/131,25)	0,603	11,68 (-49,40/76,76)	13,63 (-48,87/110,0)		0,347
6.ay		9,54 (-72,22/192,0)	13,33 (-73,33/141,66)	0,688	6,97 (-35,48/75,75)	11,34 (-29,21/93,66)		0,345
12.ay		10,0 (-77,77/100,0)	11,8 (-51,51/475,0)	0,227	16,64 (-33,06/82,82)	16,08 (-32,58/93,66)		0,869
24.ay		0,00 (-75,0/88,88)	1,25 (-33,33/162,50)	0,219	13,55 (-37,09/57,89)	19,86 (-16,77/55,91)		0,367
36.ay		10,0 (-40,0/87,50)	16,66 (-33,33/45,45)	0,899	10,16 (-21,25/42,42)	15,12 (3,49/28,24)		0,437
48.ay		15,0 (7,69/57,14)	16,66 (-26,66/38,46)	0,603	17,83 (11,65/20,38)	6,60 (2,79/22,13)		#
GFH		1.ay				İdrarda protein pozitifliği		
	3.ay	9,50 (464,21/-53,63)	5,26 (215,02/-55,33)	0,616	0,00 (-3,00/2,00)		0,00 (-2,00/2,00)	0,332
	6.ay	4,55 (263,49/-55,35)	-8,13 (290,83/-54,97)	0,252	0,00 (-3,00/2,00)		0,00 (-2,00/2,00)	0,860
	12.ay	1,14 (370,09/-43,00)	-6,63 (108,58/-80,41)	0,149	0,00 (-2,00/2,00)		0,00 (-2,00/2,00)	0,860
	24.ay	10,99 (330,29/-42,19)	9,75 (48,30/-62,83)	0,275	0,00 (-2,00/2,00)		0,00 (-2,00/3,00)	0,403
	36.ay	1,75 (84,92/-42,18)	-2,85 (53,38/-3,71)	0,829	0,00 (-1,00/2,00)		0,00 (-1,00/2,00)	0,598
	48.ay	#	#	#	0,00 (0,00/1,00)		0,00 (-1,00/0,00)	0,400
	Ürik Asit	1.ay						
3.ay		16,98 (-44,73/77,27)	17,25 (-35,95/85,71)	0,979				
6.ay		25,72 (-44,11/185,0)	26,31 (-32,58/148,27)	0,670				
12.ay		28,07 (-28,23/55,55)	19,77 (-28,76/186,20)	0,831				
24.ay		24,56 (-32,40/215,0)	44,0 (-49,20/163,41)	0,624				
36.ay		29,62 (8,33/315,0)	46,66 (-16,36/134,48)	#				
48.ay		34,48 (34,48/34,48)	4,34 (4,34/4,34)	#				

CsA: siklosporin-A, Tac:takrolimus, Cr: kreatinin, GFH: glomerüler filtrasyon hızı, Hb: hemoglobin.
#veri sayısı yeterli olmadığı için karşılaştırma yapılamamıştır.

Tablo-9: Siklosporin-A ve takrolimusun glukoz ve lipid profili üzerine etkileri.

Değişken	Preop	1.ay	3.ay	6.ay	12.ay	24.ay	36.ay	48.ay	
	CsA (n)	62	62	62	60	52	33	18	5
	Tac (n)	71	71	70	69	50	23	6	4
Glukoz (mg/dL)	CsA	94,5(50-288)	102,5(70-275)	96,5(65-254)	88,5(59-397)	84(63-164)	86,5(67-201)	88(70-260)	106,5(68-267)
	Tac	86(57-180)	96(67-189)	91(57-186)	88(65-175)	89(61-138)	89(70-116)	86(72-136)	85(65-87)
Tot-K (mg/dL)	CsA	176(122-250)	235(128-409)	240(148-339)	218,5(140-379)	217(137-383)	214,5(130-358)	200(119-269)	189,5(157-277)
	Tac	153(111-294)	196(120-356)	206,5(148-337)	196,5(120-336)	178(119-291)	187(151-295)	212(192-226)	244(205-252)
HDL-K (mg/dL)	CsA	46(22-86)	62(26-98)	51(26-76)	46(20-76)	49(29-77)	45(24-75)	49,5(31-77)	50(25-66)
	Tac	31(17-54)	47(28-96)	44,5(20-94)	39(11-82)	40(21-79)	39,5(23-77)	47,5(26-72)	53(41-82)
Trigliserid (mg/dL)	CsA	129(94-262)	151,5(60-302)	174(88-335)	158(79-453)	155(52-534)	129,5(61-314)	114(60-262)	123(59-140)
	Tac	153,5(56-475)	157(45-412)	158(45-557)	158(75-578)	135(43-469)	136(70-339)	210,5(125-321)	201,5(176-227)
LDL-K (mg/dL)	CsA	94,5(81-169)	137(71-288)	159,1(83-264)	133,5(73-281)	143(72-288)	128(70-264)	122,7(56-181)	126,2(89-192)
	Tac	90,5(35-328)	110(62-232)	124(80-400)	121(69-204)	100,4(68-192)	110,8(65-212)	121(94-152)	126,3(119-134)

CsA: siklosporin-A, Tac:takrolimus, Tot-K: Total kolesterol, HDL-K: Yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol, LDL-K: Düşük dansiteli lipoprotein kolesterol.

#veri sayısı yeterli olmadığı için karşılaştırma yapılamamıştır.

Glukoz: preop ile karşılaştırıldığında CsA için 1.ay p=0.321, 3.ay p=0.804, 6.ay p=0.083, 12.ay p=0.021, 24.ay p=0.297, 36.ay p=0.747, 48.ay p=0.465 ve Tac için 1.ay p=0.003, 3.ay p=0.061, 6.ay p=0.186, 12.ay p=0.351, 24.ay p=0.363, 36.ay p=0.345, 48.ay p=0.109. **Tot-K:** preop ile karşılaştırıldığında CsA için 1.ay p=0.18, 3.ay p=0.046, 6.ay p=0.046, 12.ay p=0.093, 24.ay p=0.655, 36.ay p=#, 48.ay p=# ve Tac için 1.ay p=0.463, 3.ay p=0.012, 6.ay p=0.155, 12.ay p=0.05, 24.ay p=0.715, 36.ay p=# 48.ay p=# **HDL-K:** preop ile karşılaştırıldığında CsA için 1.ay p=0.18, 3.ay p=0.074, 6.ay p=0.074, 12.ay p=0.068, 24.ay p=0.414, 36.ay p=#, 48.ay p=# ve Tac için 1.ay p=0.043, 3.ay p=0.051, 6.ay p=0.068, 12.ay p=0.018, 24.ay p=0.144, 36.ay p=#, 48.ay p=# **Trigliserid:** preop ile karşılaştırıldığında CsA için 1.ay p=0.18, 3.ay p=0.116, 6.ay p=0.345, 12.ay p=0.779, 24.ay p=0.285, 36.ay p=#, 48.ay p=# ve Tac için 1.ay p=0.293, 3.ay p=0.674, 6.ay p=0.26, 12.ay p=0.916, 24.ay p=0.249, 36.ay p=0.18, 48.ay p=# **LDL-K:** preop ile karşılaştırıldığında CsA için 1.ay p=0.18, 3.ay p=0.046, 6.ay p=0.075, 12.ay p=0.208, 24.ay p=0.465, 36.ay p=#, 48.ay p=# ve Tac için 1.ay p=0.345, 3.ay p=0.499, 6.ay p=0.575, 12.ay p=0.937, 24.ay p=0.686, 36.ay p=0.18, 48.ay p=#.

Tablo-10: Siklosporin-A ve takrolimus gruplarında preoperatif değerlere göre glukoz ve lipid değerlerindeki değişikliklerin karşılaştırılması.

	Zaman	Değişiklik (%)		p değeri		Değişiklik (%)		p değeri
		CsA	Tac			CsA	Tac	
Glukoz	1.ay	11,79 (-67,21/166,99)	12,67 (-39,38/133,33)	0,476	TG	-10,56 (-19,21/-1,92)	-12,42 (-47,55/65,84)	#
	3.ay	6,06 (-57,14/97,85)	8,10 (-49,38/111,36)	0,541		43,84 (-30,86/82,54)	13,22 (-50,0/162,69)	0,491
	6.ay	-10,52 (-63,54/228,10)	6,74 (-58,89/146,48)	0,039		19,23 (-37,30/178,72)	4,09 (-65,26/307,04)	0,689
	12.ay	-9,70 (-65,99/74,0)	4,41 (-45,56/70,37)	0,022		1,89 (-50,28/129,79)	-2,86 (-52,22/102,99)	0,804
	24.ay	-8,94 (-61,58/109,38)	13,56 (-58,33/84,13)	0,205		-6,94 (-26,04/8,85)	-18,30 (-64,82/16,80)	#
	36.ay	-3,22 (-38,35/114,88)	-10,18 (-53,89/6,45)	0,246		-66,10 (-66,10/-66,10)	73,58 (21,12/126,06)	#
	48.ay	31,04 (-35,85/120,66)	-32,03 (-52,78/-30,85)	#		---	59,85 (59,86/59,86)	#
	Tot-K	1.ay	100,87 (82,95/118,79)	15,92 (-30,99/61,98)		#	LDL-K	154,94 (151,06/158,82)
3.ay		55,65 (-3,60/133,61)	33,90 (2,72/121,21)	0,755	73,05 (-23,08/130,37)	17,56 (-50,91/142,96)		0,445
6.ay		41,07 (-18,72/86,07)	39,83 (-34,51/90,91)	1,0	44,01 (-22,83/66,27)	32,01 (-55,18/202,70)		1,0
12.ay		9,02 (-8,52/92,62)	19,60 (-55,99/79,34)	0,571	12,74 (-20,88/87,41)	5,36 (-63,56/167,57)		0,792
24.ay		0,00 (-10,0/24,43)	11,31 (-26,34/38,22)	#	16,41 (-11,65/79,59)	-11,68 (-29,93/200,57)		0,556
36.ay		14,77 (14,77/14,77)	15,34 (15,34/15,34)	#	39,36 (39,36/39,36)	-11,80 (-22,31/-1,30)		#
48.ay		---	16,47 (16,48/16,48)	#	---	-1,98 (-1,98/-1,98)		#
HDL-K		1.ay	60,63 (21,28/100,0)	52,38 (-15,15/173,68)	#			
	3.ay	51,43 (-43,48/209,09)	47,61 (-27,78/144,83)	0,955				
	6.ay	61,18 (-24,56/104,55)	14,63 (-18,52/84,21)	0,216				
	12.ay	21,50 (-13,95/81,82)	32,18 (-36,36/84,21)	0,571				
	24.ay	22,80 (-12,79/34,38)	19,35 (-4,17/111,76)	#				
	36.ay	25,53 (25,53/25,53)	66,66 (66,67/66,67)	#				
	48.ay	---	51,85 (51,85/51,85)	#				

CsA: siklosporin-A, Tac:takrolimus, Tot-K: Total kolesterol, HDL-K: Yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol, TG: Trigliserid, LDL-K: Düşük dansiteli lipoprotein kolesterol.
#veri sayısı yeterli olmadığı için karşılaştırma yapılamamıştır.

Grupların diğer laboratuvar ölçüm sonuçları

Hemoglobin değerleri; CsA grubunda 3. ay (p<0.001), 6. ay (p=0.001), 12. ay (p<0.001), 24. ay (p<0.001) ve 36. ayda (p=0.022), Tac grubunda da 3. ay (p<0.001), 6. ay (p=0.001), 12. ay (p<0.001), 24. ay (p=0.002) ve 36. ayda (p=0.028) preoperatif değerlere göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde arttı (Tablo-7). Her iki grupta hemoglobin değerlerindeki yüzde değişiklikler birbiriyle karşılaştırıldığında anlamlı farklılık yoktu (Tablo-8).

Serum elektrolit düzeyleri karşılaştırmalarında da, böbrek fonksiyon testleri gibi aynı nedenlerle nakil öncesi değerler yerine 1. ay değerler bazal değerler olarak kullanıldı.

Serum sodyum değeri CsA grubunda 3. ay ($p=0.001$), 6. ay ($p<0.001$), 12. ay ($p<0.001$), 24. ay ($p<0.001$) ve 36. ayda ($p=0.044$), Tac grubunda ise 3. ay ($p=0.019$), 6. ay ($p=0.005$) ve 24. ayda ($p=0.01$) 1. ay değerleri ile karşılaştırıldığında anlamlı arttı (Tablo–11). Gruplararası karşılaştırmada 6. ay ($p=0.054$) ve 12. ayda ($p=0.001$) anlamlı kabul edilecek düzeyde artış görüldü (Tablo–12). Serum potasyum değerine bakıldığında CsA grubunda 3. ay ($p=0.024$), 6. ay ($p=0.006$), 12. ay ($p<0.001$), 24. ay ($p=0.005$) ve 36. ayda ($p=0.001$), Tac grubunda 3. ay ($p=0.034$), 6. ay ($p<0.001$), 12. ay ($p<0.001$) ve 24. ayda ($p=0.01$) 1. ay değerleri ile karşılaştırıldığında anlamlı düşüş oldu. Serum klor değeri CsA grubunda 6. ay ($p=0.006$), 12. ay ($p=0.002$), 24. ay ($p=0.001$) ve 36. ayda ($p=0.009$), Tac grubunda 6. ay ($p=0.001$) ve 24. ayda ($p=0.002$) 1. ay değerleri ile karşılaştırıldığında anlamlı arttı (Tablo–11). Her iki grupta serum potasyum ve klor değerlerindeki yüzde değişiklikler birbiriyle karşılaştırıldığında anlamlı farklılık görülmedi (Tablo–12).

Serum Ca düzeyleri; CsA grubunda 3. ay ($p=0.001$), 6. ay ($p<0.001$), 12. ay ($p=0.001$) ve 24. ayda ($p=0.036$) 1. ay değerleri ile karşılaştırıldığında anlamlı artarken, Tac grubunda sadece 3. ay ($p<0.001$) ve 6. ayda ($p=0.002$) anlamlı arttı (Tablo–11). Gruplararası karşılaştırmada sadece 12. ayda ($p=0.043$) anlamlı düzeyde fark görüldü (Tablo–12). Serum fosfor düzeyleri; CsA grubunda anlamlı değişmezken, Tac grubunda 6. ay ($p=0.009$) ve 12. ayda ($p=0.013$) 1. ay değerleri ile karşılaştırıldığında anlamlı arttı (Tablo–11). Gruplararası karşılaştırmada anlamlı değişiklik yoktu (Tablo–12).

Her iki grupta da yeterli sayıda ALP düzeyi verisine ulaşılamadığından grup içi ve gruplararası karşılaştırma yapılamadı (Tablo–11 ve Tablo–12).

Serum AST değerleri; CsA grubunda 3. ay ($p=0.011$) ve 36. ayda ($p=0.017$), Tac grubunda 3. ay ($p=0.006$) ve 12. ayda ($p=0.023$) preoperatif değerlere göre anlamlı artış gösterdi. Serum ALT değerleri; CsA grubunda 1. ay ($p<0.001$), 3. ay ($p<0.001$) ve 6. ayda ($p=0.01$), Tac grubunda da 1. ay ($p<0.001$), 3. ay ($p<0.001$) ve 6. ayda ($p=0.013$) preoperatif değerlere göre

istatistiksel olarak anlamlı arttı (Tablo–11). Her iki gruptaki serum AST ve ALT değerlerindeki yüzde değişiklikler birbiriyle karşılaştırıldığında anlamlı farklılık bulunmadı (Tablo–12).

CsA ve Tac gruplarında nakil sonrası KV olay sıklığı değerlendirildi. Tac grubunda 64 yaşında, hipertansif nefropati nedeniyle Tx yapılmış ve Tac kullanılan bir kadın hastada nakil sonrası 2. ayda PTDM ve 5. ayda tıkaçıcı tipte serebrovasküler olay gelişti. Diğer hastalarda KV olay kaydı saptanamadı.

Tablo-12: Siklosporin-A ve takrolimusun elektrolitler ve karaciğer fonksiyon testleri üzerine etkileri.

Değişken		Preop	1.ay	3.ay	6.ay	12.ay	24.ay	36.ay	48.ay
	CsA (n)	62	62	62	60	52	33	18	5
	Tac (n)	71	71	70	69	50	23	6	4
Sodyum (mmol/L)	CsA	138(129-146)	135(123-145)	137(120-147)	138(129-143)	138(126-143)	137(127-142)	138(130-141)	136(131-141)
	Tac	136(103-143)	136(124-142)	138(124-143)	138(126-145)	137(127-143)	139(132-141)	138,5(132-142)	136(130-141)
Potasyum (mmol/L)	CsA	5(3-6)	4,6(3-6)	4,4(3-6)	4,4(3-6)	4,4(3-6)	4,4(3-6)	4,3(4-5)	4,7(5-5)
	Tac	4,9(3-8)	4,5(3-6)	4,4(3-6)	4,2(3-6)	4,2(3-6)	4,4(3-5)	4,5(3-5)	4(3-5)
Klor (mmol/L)	CsA	102(92-111)	102(88-118)	103(82-114)	105(95-118)	104(96-118)	104(92-115)	105(98-110)	104,5(99-109)
	Tac	101(91-118)	104(78-118)	104(90-117)	105(90-117)	106(91-118)	106(101-117)	105(97-107)	103(100-108)
Kalsiyum (mg/dL)	CsA	9,1(7-12)	9,3(7-12)	9,65(8-12)	9,7(8-12)	9,6(9-12)	9,5(9-12)	9,4(9-11)	9,8(9-11)
	Tac	9(7-12)	9,5(5-11)	9,7(7-12)	9,8(8-12)	9,5(7-11)	9,4(7-8-11)	9,6(9-11)	9,3(9-10)
Fosfor (mg/dL)	CsA	3,8(3-7)	2,5(1-5)	3,3(2-5)	3,2(2-5)	3,6(2-5)	3,4(2-4)	2,9(2-4)	3,1(2-4)
	Tac	4,6(3-8)	2,5(1-5)	2,6(2-4)	3,1(2-8)	3,2(2-7)	3,2(2-4)	3,5(3-5)	3(3-4)
ALP (IU/L)	CsA	97(53-519)	71(37-136)	102(56-184)	97(63-183)	---	---	---	---
	Tac	116,5(46-681)	108(40-148)	56(46-146)	83(42-120)	120(61-198)	---	---	---
AST (IU/L)	CsA	15(6-54)	15(7-96)	17(8-143)	16(9-75)	17(10-54)	16(9-69)	15(8-23)	17(12-20)
	Tac	14(5-42)	15(6-85)	18(7-101)	17(6-61)	15(8-216)	15(11-65)	26(13-43)	20(18-23)
ALT (IU/L)	CsA	14(6-111)	20(7-129)	23(7-229)	18(6-157)	15(6-81)	15(6-115)	12(6-38)	16,5(15-23)
	Tac	14(6-111)	23(8-221)	22(6-185)	18(7-167)	16,5(6-189)	19,5(7-46)	31,5(15-68)	21(16-27)

CsA: siklosporin A, Tac: takrolimus, ALP: alkalen fosfataz, AST: aspartat transaminaz, ALT: alanin transaminaz.

Sodyum: 1.ay ile karşılaştırıldığında CsA için 3.ay p=0.001, 6.ay p<0.001, 12.ay p<0.001, 24.ay p<0.001, 36.ay p=0.044, 48.ay p=0.593 ve Tac için 3.ay p=0.019, 6.ay p=0.005, 12.ay p=0.082, 24.ay p=0.01, 36.ay p=0.207, 48.ay p=1.0 **Potasyum:** 1.ay ile karşılaştırıldığında CsA için 3.ay p=0.024, 6.ay p=0.006, 12.ay p<0.001, 24.ay p=0.005, 36.ay p=0.001, 48.ay p=0.285 ve Tac için 3.ay p=0.034, 6.ay p<0.001, 12.ay p<0.001, 24.ay p=0.01, 36.ay p=0.463, 48.ay p=0.102, **Klor:** 1.ay ile karşılaştırıldığında CsA için 3.ay p=0.183, 6.ay p=0.006, 12.ay p=0.002, 24.ay p=0.001, 36.ay p=0.009, 48.ay p=# ve Tac için 3.ay p=0.873, 6.ay p=0.001, 12.ay p=0.114, 24.ay p=0.002, 36.ay p=1, 48.ay p=0.655, **Kalsiyum:** 1.ay ile karşılaştırıldığında CsA için 3.ay p=0.001, 6.ay p<0.001, 12.ay p=0.001, 24.ay p=0.036, 36.ay p=0.285, 48.ay p=0.068 ve Tac için 3.ay p<0.001, 6.ay p=0.002, 12.ay p=0.47, 24.ay p=0.876, 36.ay p=0.686, 48.ay p=1, **Fosfor:** 1.ay ile karşılaştırıldığında CsA için 3.ay p=0.088, 6.ay p=0.776, 12.ay p=0.514, 24.ay p=0.346, 36.ay p=0.093, 48.ay p=# ve Tac için 3.ay p=0.078, 6.ay p=0.009, 12.ay p=0.013, 24.ay p=0.465, 36.ay p=0.18, 48.ay p=# **ALP:** 1.ay ile karşılaştırıldığında CsA için 3.ay p=0.18, 6.ay p=#, 12.ay p=#, 24.ay p=#, 36.ay p=# 48.ay p=# ve Tac için 3.ay p=0.285, 6.ay p=0.655, 12.ay p=#, 24.ay p=#, 36.ay p=#, 48.ay p=#. **AST:** preop ile karşılaştırıldığında CsA için 1.ay p=0.667, 3.ay p=0.011, 6.ay p=0.17, 12.ay p=0.706, 24.ay p=0.099, 36.ay p=0.017, 48.ay p=0.059 ve Tac için 1.ay p=0.387, 3.ay p=0.006, 6.ay p=0.06, 12.ay p=0.023, 24.ay p=0.858, 36.ay p=0.916, 48.ay p=0.285. **ALT:** preop ile karşılaştırıldığında CsA için 1.ay p<0.001, 3.ay p<0.001, 6.ay p=0.01, 12.ay p=0.87, 24.ay p=0.583, 36.ay p=0.347, 48.ay p=0.854 ve Tac için 1.ay p<0.001, 3.ay p<0.001, 6.ay p=0.013, 12.ay p=0.228, 24.ay p=0.664, 36.ay p=0.753, 48.ay p=0.285.

Tablo-13: Siklosporin-A ve takrolimus gruplarında preoperatif değerlere göre elektrolitler ve karaciğer fonksiyon testlerindeki değişikliklerin karşılaştırılması.

	Zaman	Değişiklik (%)		p değeri		Değişiklik (%)		p değeri
		CsA	Tac			CsA	Tac	
Na	1.ay				P			
	3.ay	1,47 (-10,44/9,52)	0,76 (-6,61/8,52)	0,253		10,54 (-30,61/127,27)	2,38 (-21,73/120,0)	0,491
	6.ay	2,19 (-5,51/10,40)	0,74 (-7,35/10,07)	0,054		-2,70 (-40,90/166,66)	12,85 (-16,66/182,75)	0,165
	12.ay	2,96 (-13,10/11,20)	1,44 (-6,61/9,67)	0,001		2,63 (-25,0/105,0)	34,61 (-18,18/200,0)	0,428
	24.ay	2,18 (-6,61/10,23)	1,47 (-3,64/6,06)	0,305		42,26 (-55,55/105,26)	8,82 (-12,82/81,25)	0,721
	36.ay	2,23 (-4,41/2,57)	2,57 (-3,64/5,30)	0,926		51,66 (-22,85/115,78)	68,26 (11,53/125,0)	#
	48.ay	0,74 (-2,23/3,67)	1,43 (-3,70/1,49)	#		---	---	#
	K	1.ay					ALP	
3.ay		-4,13 (-45,28/41,93)	-2,38 (-41,26/37,50)	0,827	36,59 (19,85/53,33)	-22,95 (-25,80/23,80)		#
6.ay		-4,44 (-29,16/45,16)	-7,14 (-33,33/28,12)	0,534	---	4,82 (-1,63/11,29)		#
12.ay		-5,88 (-24,13/13,95)	-7,57 (-30,18/36,58)	0,945	---	-28,34 (-28,34/-28,34)		#
24.ay		-7,84 (-29,78/26,08)	-6,74 (-25,0/12,19)	0,496	---	---		#
36.ay		-9,30 (-28,07/4,65)	-9,03 (-26,66/18,60)	0,877	---	---		#
48.ay		-6,60 (-19,29/14,28)	-13,04 (-21,95/-11,53)	#	---	---		#
Cl		1.ay				AST		0,00 (-70,0/585,71)
	3.ay	0,93 (-11,82/17,04)	-0,90 (-14,54/34,61)	0,335	14,58 (-62,50/921,0)		28,57 (-68,97/360,0)	0,678
	6.ay	0,00 (-0,06/0,13)	0,01 (-0,14/0,37)	0,992	12,91 (-60,0/435,71)		18,18 (-69,05/333,33)	0,614
	12.ay	-0,90 (-0,92/-0,87)	-0,90 (-0,93/-0,89)	0,060	7,69 (-71,11/750,0)		15,38 (-61,90/644,83)	0,334
	24.ay	-0,90 (-0,91/-0,88)	-0,90 (-0,92/0,88)	0,329	21,42 (-73,33/392,86)		0,12 (-61,90/214,29)	0,276
	36.ay	-0,90 (-0,91/-0,88)	-0,90 (-0,91/-0,89)	0,823	21,05 (-27,27/183,33)		7,19 (-28,13/85,71)	0,333
	48.ay	-0,90 (-0,90/-0,90)	-0,90 (-0,91/-0,90)	#	7,87 (5,88/81,82)		-28,0 (-37,50/4,55)	#
	Ca	1.ay					ALT	50,80 (-66,67/1200,0)
3.ay		0,02 (-0,11/0,40)	0,03 (-0,22/0,37)	0,982	80,03 (-76,34/1957,14)	42,85 (-72,97/1355,56)		0,740
6.ay		0,03 (-0,15/0,38)	0,02 (-0,19/0,90)	0,277	15,90 (-78,49/726,32)	28,57 (-73,87/1092,86)		0,877
12.ay		0,04 (-0,15/0,38)	0,00 (-0,12/0,33)	0,043	7,69 (-87,10/1250,0)	12,14 (-80,18/2262,50)		0,429
24.ay		0,01 (-0,16/0,28)	0,00 (-0,15/0,20)	0,235	0,00 (-83,87/505,26)	2,63 (-81,98/171,43)		0,456
36.ay		0,01 (-0,07/0,18)	-0,01 (-0,09/0,15)	0,642	4,76 (-42,86/150,0)	12,74 (-58,54/87,50)		1,0
48.ay		0,05 (0,01/0,09)	0,03 (-0,07/0,05)	#	-1,12 (-23,81/70,0)	-28,94 (-50,0/50,0)		#

CsA: siklosporin A, Tac: takrolimus, Na: sodyum, K: potasyum, Cl: klor, Ca: kalsiyum, P: fosfor.
#veri sayısı yeterli olmadığı için karşılaştırma yapılamamıştır.

Tartışma

Günümüzde böbrek nakli hastalarında uygulanan yeni takip ve tedavi stratejileri, red sıklığının azalmasını ve fonksiyone greft ile yaşam süresinin uzamasını sağlamıştır (108). Nakil sonrası en sık görülen komplikasyon KVH'dır. Son yıllarda KVH'ya bağlı ölümler azalsa da hala en önemli ölüm nedenidir (109,110). Klasik risk faktörlerinin (obezite, DM, HT, hiperlipidemi, sigara) dışında, hastaların nakil öncesi diyaliz süresi, nakil sonrası greft fonksiyonu, proteinüri, akut red atakları, PTDM, hiperhomosisteinemi ve immünsupresif ilaçlar da KVH gelişiminde önemli faktörlerdir (111-116). KV olay açısından hastaların taşıdığı riskleri belirlemek amacıyla Framingham kalp çalışması (Framingham Heart Study, FHS) (117), Avrupa sistematik koroner risk değerlendirmesi (The European Systematic Coronary Risk Evaluation, SCORE) (118) ve dislipidemi, obezite ve KV risk (Dyslipidemia, Obesity and Cardiovascular Risk, DORICA) (119) skora sistemleri kullanılmıştır. Bu risk skora sistemlerinde, yaş, cinsiyet, sistolik KB, Tot-K, HDL-K, DM ve sigara alışkanlığı bilgileri kullanılır. Hastaların FHS'ye göre \geq %20 veya SCORE'e göre \geq %5 puan almaları 10 yıllık koroner kalp hastalığı gelişim açısından yüksek risk taşıdıklarını ifade eder (117,120). FHS skora sistemi ile fatal ve non-fatal koroner kalp hastalıkları riski hesaplanırken SCORE ile inme, kalp yetmezliği, PAH ve anevrizma gibi tüm aterosklerotik olaylar açısından da risk hesaplanmaktadır. Tx hastalarında FHS skora sistemi kullanılarak yapılmış birçok çalışma vardır. Fakat son yıllarda bu skora sisteminin riski öngörme açısından yetersiz kaldığını gösteren çalışmalar da yayınlanmıştır. 2008 yılında yapılan bir çalışma 540 Tx hastasında FHS risk skora sisteminin yeterli olmadığını bildirmiştir (121).

Yapılmış çalışmaların büyük bir bölümü nakil zamanından başlayarak nakil sonrası süreyi içeren retrospektif özellikteki çalışmalardır. Hastaların nakil öncesi taşıdıkları riskler yeteri kadar göz önünde bulundurulmamış ve verilere ulaşılamadığı belirtilmiştir. Retrospektif olan çalışmamızda da

hastaların nakil öncesi döneme ait KVH ile ilişkili taşıdıkları riskler hakkında bilgilerimiz sınırlı kalmıştır. Ayrıca hastaların yaşam tarzları, alışkanlıkları, sosyoekonomik durumları, eğitim seviyeleri ve fiziksel aktivitelerine dair veriler yetersizdir. Bu nedenle skorlama sistemleri üzerinden risk hesaplanamamıştır.

Tx öncesi DM ve HT gibi kronik hastalıklar açısından bakıldığında; Tac grubunda %1.4 hastada DM tanısı varken CsA grubunda bu oran %22.6'ydı. Tac, diyabetojenik etkisinin fazla olması nedeniyle diyabetik hastalarda mümkün olduğunca tercih edilmemiştir. Takip süresince CsA grubunda 2 hastada, Tac grubunda ise 9 hastada PTDM gelişmiştir. Gruplararası karşılaştırmanın istatistiksel olarak anlamlı bulunmaması, CsA grubunda daha fazla sayıda diyabetik hastanın bulunmasına bağlanabilir. HT her iki grupta böbrek yetmezliğinin en sık nedeniydi ve Tx öncesi HT görülme oranları benzerdi. Tx sonrası takipte CsA grubunda 17 hastada, Tac grubunda 14 hastada HT gelişti, fakat bu fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmadı.

Kilo artışı nakil sonrası dönemde sık görülmektedir (122). Nakil sonrası üremik toksinlerin kaybolması, diyetteki kısıtlamaların azalması ve iştah artışı gibi faktörler ve immünsupresif tedaviler kilo artışının başlıca nedenleridir (123). Çalışmamızda her iki grupta nakil sonrası dönemde vücut ağırlığı anlamlı artış göstermiştir. Grup içi karşılaştırmalarda CsA grubunda başlangıca göre 36. ve 48. aylarda da kilo artışının devam ettiği, Tac grubunda ise anlamlı artış olmadığı görüldü. Bu durum öncelikle CsA'nın daha fazla su ve sodyum tutulumuna yol açması, hiperlipidemi nedeniyle adipoz dokudaki artışın devam ediyor olması, hastaların steroid tedavi dozu ve süresinde değişiklik yapılmış olması, diyet önerilerine gösterdikleri uyumun yetersizliği ile açıklanabilir.

Vücut yağ yüzdesi, biyoelektriksel impedans analizi yapılarak ölçülen, ucuz ve kolay bir yöntemdir. Genel popülasyonda yağ yüzdesi artışı ile DM gelişme riski arasında yakın bir ilişki vardır (124,125). Tx hastalarında yapılan bir çalışmada, glukokortikoid ve Tac kullanan hastalarda yağ yüzdesi artışı ile beraber PTDM daha sık görülmüştür (126). Çalışmamızda preop yağ

yüzdesi; CsA grubunda 23.2 ± 7.78 , Tac grubunda 23.9 ± 9.85 'ti. Yağ yüzdesi; CsA grubunda erken dönemde başlayıp 24. aya kadar anlamlı artarken, Tac grubunda sadece 24. ayda anlamlı arttı. Bu sonuç CsA'nın hiperlipidemik etkisinin daha belirgin olması, bu gruptaki diyabetik hasta sayısının fazla olmasına bağlanabilir. Gruplararası karşılaştırmada fark bulunmaması nakil sonrası dönemde hastaların diyet ve yaşam tarzı değişiklikleri hakkında yeterli bilgi olmaması nedeniyle sınırlı yorumlanmıştır.

Obezite tüm dünya için ciddi bir sağlık sorunu haline gelmiştir. HT, DM ve KVH riskini arttırmakla beraber böbrek nakli hastalarında graft fonksiyonunu bozmaktadır. Birçok çalışmada obezite değerlendirmesinde BKİ referans olarak kullanılmaktadır. Çalışmamızda her iki grupta ilk 24 ay BKİ artışı belirgin olmuş, 36. ve 48. aylarda Tac grubunda anlamlı değişiklik olmazken CsA grubunda artış devam etmiştir. Bu sonuç, kilo artışı nedenlerine benzer gerekçelerle açıklanabilir.

BKİ kas ve yağ dokusu ayırımını yapamamakta, viseral ve subkutanöz yağlanma, periferik ve santral adipozite hakkında yeterli fikir vermemektedir. Bu nedenlerle son yıllarda bel ve kalça çevresi ölçümü ve BKO kullanılmaya başlanmıştır (127). Bir çalışmada 122 KBH hastasında bel çevresi ölçümü ile viseral yağlanma arasında güçlü korelasyon olduğu gösterilirken (104), bir başka çalışmada da KVH risk değerlendirmesinde BKO'nun bel çevresi veya BKİ'ye göre daha iyi bir belirteç olduğunu bulunmuştur (128). Çalışmamızda BKİ ile beraber bel ve kalça çevresi ile BKO hesaplanmış ayrıca antropometrik ölçümlerden el bileği ve ense çevresi ölçümleri de yapılmıştır. CsA grubunda tüm süreçte bel ve kalça çevresindeki artış devam ederken, Tac grubunda sadece ilk 24 ay artış olmuş, sonrasında anlamlı değişiklik olmamıştır. Gruplararası karşılaştırma yapıldığında ilk 1 yıllık takiplerde CsA grubunda bel ve kalça çevresinin daha fazla arttığı görülmüştür. Bu farklılık CsA'nın Tac'a göre daha fazla oranda santral tipte yağlanmayı arttırması ile ilişkili olabilir. BKO'ya bakıldığında her iki grupta ilk 3 ay BKO artmış, sonraki takiplerde anlamlı değişiklik olmamıştır. Nakil nedeniyle erken dönemde karın ve bel bölgesinde özellikle cilt ve cilt altı alandaki ödem bel çevresinin geçici olarak normalden geniş ölçümüne yol açarak erken dönemde BKO artışına

yol açmış olabilir. Devam eden süreçte ödemin azalması ve başta hiperlipidemi olmak üzere yağlanmanın başlaması, BKO değişmese de bel ve kalça ölçümlerinin artışına neden olabilir.

Çalışmamızda ayrıca el bileği çevresi ve ense çevresi ölçümleri de yapılmıştır; CsA grubunda 48. ayda el bileği çevresi ölçümü azalırken Tac grubunda erken dönemde artış olmuştur. CsA grubundaki hastaların 48 ay boyunca kilo artışının olması göz önünde bulundurulduğunda; bu sonuç CsA'nın periferik yağlanmaya kıyasla santral yağlanmaya neden olmasıyla açıklanabilir. Tac grubunda ise erken dönemde kilo artışına ve CsA'ya göre daha homojen yağlanmaya neden olmasına bağlanabilir. Ense çevresi ölçümlerinde ise her iki grupta sadece ilk 24 ay istatistiksel olarak anlamlı artış olduğu ve gruplararası karşılaştırmada fark olmadığı görülmüştür. Ölçümlerdeki bu benzerlik KNI'den ziyade, beraberlerinde kullanılan steroid tedavisine bağlanabilir. Cushing hastalarında olduğu gibi hiperkortizolemiye bağlı trunkal obezitenin (buffalo hump) etkisiyle ense çevresinde artış olabilir. Yüksek dozlarda başlanan steroid tedavisi azaltıldıkça trunkal obezite ve ense çevresindeki genişlemenin azalması bu düşüncüyü desteklemektedir.

KNI kullanılan Tx hastalarda HT %40-85 oranında görülmektedir (129,130). KB ölçümlerinde her iki grupta başlangıca göre anlamlı değişiklik görülmemesi, hastaların antihipertansif tedavilerinde yapılan doz artışı veya yeni ilaç eklenmesi gibi değişikliklerle ilişkili olabilir. Bu müdahalelere ilişkin bilgilerimiz çalışmamız retrospektif özellikte olduğu için yeterli değildir. Gruplararası karşılaştırmalarda brakiyal ve bacak sistolik KB değerleri, 36. ayda Tac grubunda CsA grubuna göre daha yüksekti. Tac, vazodilatör nitrik oksit sentezini azaltarak ve tiyazid sensitif sodyum-klor kotransporter kanallarını aktive ederek HT'ye neden olur (78,131). CsA ise apikal sodyum transporter kanallarını uyararak, sodyum potasyum-2 klor kotransporter (NaK2CC) aktivite ederek sodyum reabsorpsiyonunu artırır ve HT'ye neden olur (132,133). Hipertansif etki açısından CsA'nın daha fazla HT'ye neden olduğunu gösteren çalışmalar olduğu gibi, çok merkezli, geniş katılımlı, randomize yapılmış ve hipertansif etki açısından iki ilaç arasında fark olmadığı gösteren çalışmalar da vardır (95,134). Diastolik KB'de Tac

grubunda erken dönemde görülen artışın uzun dönemde olmaması, öncelikle başlangıçtaki yüksek doz immünsupresif tedavi ve kilo artışı ile açıklanabilir.

Tx hastalar için antihipertansif tedavi ve hedef KB değerleri ile ilgili farklı öneriler vardır. Dihidropiridin grubu Ca kanal antagonistlerinin antihipertansif etki yanında KNİ'nin nefrotoksik etkilerini ve sol ventrikül hipertrofini azalttığını, ACE inhibitörü (ACEİ) veya anjiyotensin resptör blokerlerinin (ARB) hasta ve fonksiyone graft yaşam süresini uzattığını gösteren çalışmalar vardır (135,136). Diğer taraftan bazı araştırmalar da özellikle ACEİ veya ARB'lerle ilgili beklenen olumlu etki görülmemiştir (23). Collaborative Transplant çalışmasında sistolik KB hedefi <120 mmHg ve Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) kılavuzunda ise 130/80 mmHg olarak belirlenmiştir (29,137).

Tx hastalarında PAH %6.8-15 oranında görülür (138,139). Özellikle diyabetik, yaşlı ve hiperlipidemik hastalarda görülme riski fazladır (140,141). ABI, PAH tanısında dolaylı olarak kullanılan bir parametredir ve aterosjenik olaylar hakkında bilgi verir. Çalışmamızdaki gruplara bakıldığında 3. ayda ABI değerinin CsA grubunda, Tac grubuna kıyasla anlamlı ölçüde azaldığı görülmüştür. Bu sonuç, CsA grubunda bulunan hastaların daha yaşlı (medyan yaş 45, oran. 24-66) ve diyabetik hasta sayısının fazla olması ile hiperlipideminin daha belirgin olmasına bağlanabilir.

KNİ en önemli yan etkileri nefrotoksisitedir. Doz bağımlı olarak renal vazokonstrüksiyon ve kronik süreçte tubüler atrofi ile interstisyel fibrozise yol açarak graft fonksiyonunu bozarlar. Böbrekteki en belirgin histopatolojik değişiklikler epitelyal vakuolizasyon, mikrokalsifikasyon, arteriyolar düz kaslarda nekroz ve fokal segmental glomerülosklerozistir (71). Çalışmamızda böbrek fonksiyon testlerinden serum üre düzeyleri 1. ay değerlere göre her iki grupta da belirgin düzelme göstermiştir. Takip süresince serum üre düzeyini etkileyen steroid tedavisinin de azaltılması, serum üre değerlerindeki anlamlı derecede olan gerilemeye katkı sağlamıştır. Serum kreatinin değeri 1. ay değeri ile karşılaştırıldığında Tac grubunda 6. ve 12. aylarda anlamlı artış göstermiştir. Ancak gruplararası karşılaştırmada 4 yıllık süreçte anlamlı fark bulunmamıştır. Alghamdi ve ark. (142) çalışmalarında CsA ve Tac kullanan

hastalarda 2 yıllık takipte serum kreatinin değerlerinde benzer şekilde fark bulamamıştır. Diğer taraftan literatürde CsA'nın daha nefrotoksik olduğu gösteren çalışmalar da vardır. Vincenti ve ark. (73) ve Kaplan ve ark. (143) yapmış olduğu iki ayrı çalışmada KNİ kullanan hastaların 5 yıllık takiplerinde Tac kullananlarda GFH daha yüksek bulunmuştur. Çalışmamızda Tac kullanan hastalarda 1. yılda görülen serum kreatinin artışı başta KNİ toksisitesi, idrar yolu enfeksiyonu ve oral alım yetersizliği ile açıklanabilir. Serum üre ve kreatinin ölçümlerinin belirli tarihlerde bir kez yapılmış olması çalışmanın kısıtlılıklarından birisidir. Çünkü hastaların ölçüm tarihleri arasında serum üre ve kreatinin değerlerindeki dalgalanma veya akut böbrek yetmezliği atağı gibi graft fonksiyonunu etkileyen olaylar gözardı edilmiştir.

Serum ürik asit değerleri, her iki grupta ilk 1 yıllık dönemde bazal değere göre anlamlı artış gösterdi. CsA grubunda 3. yılda da artışın devam etmesi, Tac'a göre daha fazla hiperürisemiye yol açmasına bağlanabilir. Malheiro ve ark.(144) ve Armstrong ve ark.(145) yapmış olduğu çalışmalarda CsA kullanan böbrek nakil hastalarında Tac kullananlara kıyasla daha fazla hiperürisemi gelişmiştir. Çalışmamızda gruplararası karşılaştırmada ilk 2 yıl için anlamlı fark görülmedi. 3. ve 4. yılda yeterli sayıya ulaşamadığı için karşılaştırma yapılamadı. Kanbay ve ark.'nın (146) çalışmalarında benzer şekilde hiperürisemi açısından iki KNİ arasında fark görülmemiştir. Ayrıca hastaların diüretik veya ürikozürik etkili losartan kullanımına dair bilgilerimiz sınırlı olduğu için yeterli yorum yapılamamıştır.

Albümin düzeyi her iki grupta 1. yılda başlangıca göre anlamlı artış gösterdi. Hastaların iştahlarının düzelmesi, oral alımlarının artması, proteinden zengin beslenmeleri, diyalizden ayrılmaları, altta yatan hastalığa bağlı kronik inflamasyonun ortadan kalkması ve proteinürinin azalması gibi birçok faktör albümin düzeyinde artış sağlamış olabilir. Uzun dönemde yeterli hasta sayısı olmadığı için gruplararası karşılaştırma yapılamadı. İdrarda protein pozitifliği açısından grup içi ve gruplararası karşılaştırmada farklılık olmadı. 24 saatlik idrarda protein atılımı ise veri yetersizliği nedeniyle sağlıklı değerlendirilemedi.

Hemoglobin düzeyi her iki grupta da başlangıca göre artış gösterdi. Bu sonuç, öncelikle eritropoietin üretiminin artması, demir ve vitamin desteğinin artması, diyaliz gibi kan kaybına neden olan bir faktörün ortadan kalkması ve kronik hastalık anemisinin düzelmesi ile açıklanabilir. Ayrıca hastaların cinsiyeti, ırkı, graft fonksiyonu, asit-baz dengesi, tedavilerinde ACEİ/ARB, eritropoezi uyaran ajanlar, sirolimus, MMF ve steroid olması da hemoglobin düzeyini etkileyebilir (147).

Diyabet, Tx hastalarında KV morbidite ve mortalitenin yanısıra, koroner kalp hastalığı riskini kadınlarda 5 kat, erkeklerde 3 kat arttıran ve graft fonksiyonlarını kötüleştiren bir hastalıktır (15,148). PTDM, böbrek nakli yapılmış hastalarda %4-25 oranında görülen ve çoğunlukla ilk 3 ayda orta çıkan multifaktöriyel bir durumdur (149,150). PTDM uzun dönemde graft disfonksiyonu, KVH risk ve enfeksiyöz komplikasyon artışına yol açar (151). Obezite, bozulmuş glukoz toleransı, ileri yaş, erkek cinsiyet, siyah ırk, diyabetik aile öyküsü, HLA A30, B27 ve B42 pozitifliği, erkek verici, kadaverik nakil, HLA uyumsuzluğunun fazla olması, akut red atakları, HCV ve CMV enfeksiyonları ve immünsupresif tedavi PTDM gelişimi için risk faktörleridir (152). Çalışmamızda CsA grubundaki hastaların serum glukoz düzeyleri 1. yılda başlangıca göre gerilemiştir. Bu gruptaki diyabetik hastaların antidiyabetik tedavilerinin başarılı yönetimi, diyabet nedeniyle daha düşük doz steroid tedavisi verilmesi ve daha hızlı steroid dozunun azaltılması kan şekeriindeki artışı engellemiştir. Gruplararası karşılaştırma yapıldığında da 6. ve 12. ayda Tac grubunda kan şekeri daha yüksek bulunmuştur. Bu sonuç, Tac'ın diyabetojenik etkilerinin daha fazla olmasıyla açıklanabilir. DIRECT çalışmasında 6 ay süreyle prospektif olarak takip edilmiş Tx hastalarından, CsA kullananların %9'unda, Tac kullananların ise %17'sinde DM geliştiği görülmüştür (153). First ve ark. (154) yapmış olduğu çalışmada nakil sonrası ilk 6 ay içerisinde, Tac kullanan hastalarda PTDM gelişme insidensi %5.7 bulunmuştur. 980 Tx hastasının katıldığı üç büyük çalışmanın metaanalizi, Tac kullanan hastalarda PTDM gelişme riskinin 5.03 kat daha fazla olduğunu göstermiştir (155).

Serum lipid profili değerlendirildiğinde; her iki grupta da ilk 3 ay Tot-K değerleri artış gösterse de CsA grubunda bu durum 6. ayda da devam etmiştir. LDL-K, CsA grubunda ilk 3 ayda belirgin artarken, HDL-K Tac grubunda ilk 1 yıl artış göstermiştir. Fazal ve ark. (156) CsA ve Tac kullanan hastaların nakil öncesi değerleri ile nakil sonrası 3. ay lipid profillerini karşılaştırdıklarında çalışmamıza benzer şekilde iki grup arasında 3. ayda fark olmadığını göstermişlerdir. Sanchez ve ark. (157) da CsA ve Tac kullanan hastalarının 5 yıllık takibinde hiperkolesterolemi ve hipertrigliseridemi açısından benzer değerlere sahip olduklarını raporlamışlardır. Pirsch ve ark. (95) yapmış olduğu çalışmalarında nakil sonrası 1. yılda ortalama Tot-K değerlerini, CsA kullanan hastalarda 230 mg/dL ve Tac kullanan hastalarda 194 mg/dL olarak anlamlı farklı bulmuşlardır. Çalışmamızda ise 1. yıl ortalama Tot-K değerlerine bakıldığında CsA grubunda 217 mg/dL ve Tac grubunda 178 mg/dL bulunmuştur. Grupların 3. yıl ve 4. yıl veri sayısı yeterli olmadığından kısıtlı değerlendirme yapılmış ve gruplararası karşılaştırmada fark bulunmasa da NCEP ATP III kriterlerine göre, CsA grubunda hiperlipideminin daha belirgin olduğu görülmüştür. Liu ve ark. (158) 6137 hastayı içeren 27 randomize çalışmanın metaanalizinde CsA'nın daha fazla hiperkolesterolemiye neden olduğunu göstermişlerdir. CsA lipofilik olmasının sağladığı kolaylıkla LDL reseptörlerine kolayca bağlanır ve kolesterol feedback mekanizmasını bozarak LDL-K üretimini artırır, katabolizmasını azaltır. Tac kullanan hastalarda Tot-K, LDL-K ve Lp-a düzeylerinin daha düşük, fakat LDL oksidasyonunun daha iyi olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (159-161). Tx hastalarında hedef LDL-K düzeyinin <100 mg/dL olması, fakat DM veya KVH öyküsü varsa hedef LDL-K'nin <70 mg/dL olması önerilmektedir (162). ALERT çalışmasında (163) Tx hastalarında fluvastatin (40-80 mg) kullanılmış ve LDL-K'de %32 düşüş sağlandığı ve hastaların ortalama 5.1 yıllık takiplerinde toplamda kardiyak ölüm veya ilk non-fatal MI gelişim riskinin %35 azaldığı gösterilmiştir. Ayrıca 3465 Tx hastasının katıldığı 22 çalışmanın metaanalizinde KVH gelişimini önleme açısından statin tedavisinin faydalı olduğu anlaşılmıştır (164).

Elektrolitlere bakıldığında, sodyum ve klor değerlerinin CsA grubunda bazal değere göre 3 yıl süreyle artış gösterdiği, Tac grubunda ise bu artışın ilk 2 yıla sınırlı kaldığı, ayrıca gruplararası karşılaştırma yapıldığında 6. ay ve 12. ayda CsA grubunda sodyum değerindeki artışın belirgin olduğu görülmektedir. Bu sonuç, CsA'nın NaK2CC'yi aktive ederek sodyum tutulumunu arttırmasına bağlanabilir (165).

Hiperkalemi (>5.5 mEq/L), Tx hastalarında en sık görülen elektrolit bozukluğudur (166). KNI renin-aldosteron aksının inhibisyonu, renal tubular Na/K ATPaz kanallarının inhibisyonu ve doğrudan toplayıcı tubüllerdeki potasyum kanallarının inhibisyonuna neden olarak hiperkalemiye yol açarlar (167,168). Çalışmamızda potasyum değeri her iki grupta takip süresince giderek azalmış, gruplararası karşılaştırmada ise fark görülmemiştir. Woo ve ark. (169) çalışmalarında Tac kullanan hastalarda CsA kullananlara kıyasla daha fazla hiperkalemi görmüş, ama gruplararası karşılaştırmada çalışmamıza benzer şekilde istatistiksel olarak anlamlı fark bulamamıştır. Hastaların özellikle ilk 1 yıl ilave olarak trimetoprim sulfametaksazol, ACEİ veya ARB, potasyum tutucu diüretik, nonsteroid antiinflamatuvar ilaç, heparin ve beta bloker kullanımına dair bilgilerimiz sınırlı olduğu için hiperpotasemi hakkında yorumlarımız sınırlı kalmıştır.

Tx hastalarında Ca düzeyi çoğunlukla yüksektir. Normal fonksiyon gören greftlerde 1.25-dihidroksivitamin D sentezi artar, fibroblast büyüme faktör-23 (FGF-23) etkisiyle üriner fosfor atılımı artar ve devam eden hiperparatiroidi etkisiyle çoğu zaman hiperkalsemi görülür (170). Çalışmamızda Ca değeri CsA grubunda ilk 2 yıl, Tac grubunda ise ilk 6 ay artış gösterdi. Gruplararası karşılaştırma yapıldığında Tac grubunda 1. yılda serum Ca düzeyi CsA grubuna göre anlamlı derecede daha düşüktü. KNI'nin üriner Ca ekskresyonunu arttırdığını gösteren birçok çalışma vardır. Özellikle Tac kullanan hastalarda distal segmentte Ca transporter ekspresyonunun azaldığı, bu nedenle Tac kullanan hastalarda idrar Ca atılımında artış, negatif Ca dengesi ve hipokalsemi görülebilmektedir (171,172). Ayrıca hastalara nakil sonrası osteoporoz riskini azaltmak amacıyla Ca ve D vitamini desteği

verilmesi veya paratiroid adenomu, tersiyer hiperparatiroidi gelişmesi Ca değerlerini etkilemektedir.

Hastaların ALT değerleri her iki grupta da ilk 6 ay artış göstermiştir. KNİ ve beraberlerinde kullanılan antiproliferatif ajanlara bağlı veya hiperlipidemiye sekonder gelişen hepatosteatoza bağlı enzim yüksekliği oluşabilir. Ayrıca hastaların bazılarında bulunan kronik viral hepatit immünsupresif tedaviyle aktive olarak karaciğer hasarına yol açabilir. AST ve ALT açısından gruplararası karşılaştırma yapıldığında fark bulunmadı. Stief ve ark. (173) kalp nakli yapılmış ve KNİ kullanan hastalarla yaptıkları çalışmada da iki ilaç arasında AST-ALT yüksekliği açısından fark olmadığını göstermişlerdir.

Sonuç

CsA ve Tac grubunda vücut ağırlığı, BKİ, bel ve kalça çevresi değerleri 24. aya kadar anlamlı artış gösterdi. Tac grubunda 24. aydan sonraki değişiklikler anlamlı değilken, CsA grubundaki anlamlı artış devam etti. CsA grubunda yağ yüzdeleri 24. aya kadar preoperatif değerlere göre anlamlı artış gösterirken, Tac grubunda sadece 24. ayda anlamlı artış oldu. BKO değerleri, CsA grubunda 1. ay ve 3. ayda, Tac grubunda ise 1. ay, 3. ay ve 6. ayda preoperatif değerlere göre anlamlı arttı.

Ancak her iki grubun vücut ağırlığı, BKİ, yağ yüzdesi, bel çevresi ve BKO değerlerindeki değişiklikler arasında anlamlı fark saptanmadı. Kalça çevresi değerlerindeki yüzde değişiklikler karşılaştırıldığında ise 1. ayda CsA grubundaki artış, Tac grubundaki artışa göre istatistiksel olarak anlamlı yüksekti. 3. ay ve 12. aydaki değişim yüzdeleri de sınırda anlamlıydı.

El bileği çevresi değerleri; CsA grubunda sadece 48. ayda preoperatif değerlere göre anlamlı olarak azalırken, Tac grubunda 3. ve 12. ayda istatistiksel olarak anlamlı arttı. Her iki gruptaki yüzde değişiklikler karşılaştırıldığında, 48. ayda CsA grubunda Tac grubuna kıyasla anlamlı fark bulundu.

CsA ve Tac grubunda ense çevresi değerleri sadece 24. aya kadar anlamlı artış gösterdi. Her iki gruptaki yüzde değişiklikler birbiriyle karşılaştırıldığında ise anlamlı farklılık görülmedi.

CsA ve Tac grubunda sistolik KB değerleri, preoperatif değerlere göre hiçbir ölçümde anlamlı değişiklik göstermedi. Diyastolik KB ölçümleri de CsA grubunda, preoperatif değerlere göre hiçbir ölçümde anlamlı değişmezken, Tac grubunda 1. ayda anlamlı düzeyde artma ve 48. ayda anlamlı azalma gösterdi. Her iki gruptaki diyastolik KB yüzde değişiklikleri birbiriyle karşılaştırıldığında ise anlamlı farklılık görülmedi.

Bacak sistolik KB ölçümleri, CsA grubunda 36. ayda ve Tac grubunda 6. ayda preoperatif değerlere göre arttı. Bacak diyastolik KB ölçümleri CsA grubunda anlamlı değişmedi. Tac grubunda ise 3., 6. ve 12. aylarda anlamlı

arttı. ABI değerleri preoperatif değerler ile karşılaştırıldığında CsA grubunda 1. ayda anlamlı azalma, Tac grubunda 6. ve 24. aylarda anlamlı artış yaptı. Gruplar birbiriyle karşılaştırıldığında, bacak sistolik ve diyastolik KB ölçümlerinde 36. ayda, ABI değerlerinde ise 3. ayda istatistiksel olarak anlamlı fark vardı.

Serum üre değerleri; CsA grubunda 36. aya, Tac grubunda da 24. aya kadar, 1. ay değerlerine göre anlamlı düzeldi. Her iki grubun 36. ay serum üre değerleri arasında anlamlı fark vardı. Serum kreatinin değerleri ve GFH açısından, CsA grubunda 1. ay ile yapılan karşılaştırmaların tümünde anlamlı değişiklik görülmedi. Tac grubunda ise 6. ve 12. aylarda serum kreatinin değerlerinde artış ve 6. ayda GFH'nda azalma görüldü. Serum ürik asit değerleri 1. ay değerlerine göre; CsA grubunda 36. aya, Tac grubunda ise 12. aya kadar anlamlı arttı.

Serum glukoz değerleri; CsA grubunda 12. ayda preoperatif değerlere göre anlamlı azalırken, Tac grubunda ise 1. ayda anlamlı düzeyde arttı. Gruplararası karşılaştırmada ise 6. ve 12. aylarda anlamlı fark bulundu. Tot-K düzeyleri; CsA grubunda 3. ve 6. aylarda, Tac grubunda 3. ve 12. aylarda preoperatif değerlere göre anlamlı arttı. HDL-K düzeyleri, CsA grubunda anlamlı değişmezken, Tac grubunda 1., 3. ve 12. aylarda preoperatif değerlere göre anlamlı arttı. LDL-K düzeyleri, CsA grubunda 3. ayda preoperatif değerlere göre anlamlı artarken, Tac grubunda hiçbir karşılaştırmada anlamlı değişmedi. TG düzeylerinde, her iki grupta hiçbir ölçümde preoperatif değerlere göre anlamlı değişiklik olmadı. Her iki gruptaki tüm lipid parametreleri, hemoglobin, serum AST ve ALT değerlerindeki değişiklikler arasında anlamlı farklılık yoktu.

1. ay değerleri ile karşılaştırıldığında serum potasyum değerleri; CsA grubunda 36. aya, Tac grubunda 24. aya kadar anlamlı düştü. Her iki gruptaki serum potasyum değerlerindeki değişiklikler arasında anlamlı farklılık görülmedi.

Nakil sonrası KV olay sıklığına bakıldığında, sadece Tac grubunda 1 hastada serebrovasküler olay gelişti. CsA grubunda takip süresi içerisinde KV olay görülmedi.

Çalışmamızın kısıtlılıklarından biri düşük hasta sayısı ve nispeten kısa takip süresidir. Toplam 160 hastanın verilerine ulaşılmış ve çalışmaya 133 hasta ile devam edilmiştir. Takip süresi uzadıkça verilerine ulaşılan takipteki hasta sayısı azalmış ve bazı laboratuvar sonuçlarına her hastada ulaşılamamıştır. Ayrıca birçok bölgeden hasta kabul edildiği için çalışma popülasyonu heterojen olmuştur.

Bir diğer kısıtlılık yaş dağılımı açısından Tac grubunun daha genç hastalardan oluşmasıdır. Bu durum, CsA ilişkili yüksek kozmetik yan etkiler (hirsutizm ve diş eti hipertrofisi gibi) nedeniyle hekimin tercihinden kaynaklanmış olabilir.

Sonuç olarak; kilo ve yağ dağılımı ile ilgili ilk 24 ayda her iki ilaç için gözlenen değişimler aynıdır, fakat 36. ve 48. ay takiplerinde başlangıca göre CsA daha fazla kilo, yağ yüzdesi ve BKİ artışı ile bel ve kalça çevresinde genişlemeye neden olmuştur. Ense çevresi ölçümleri ilk 24 ayda benzer şekilde artmıştır. Kol ve bacadan yapılan KB ölçümleri değerlendirildiğinde; CsA grubunda sistolik ve diyastolik KB değerlerinde anlamlı değişiklik olmazken, Tac grubunda özellikle bacak diyastolik KB ölçümlerinde ilk 1 yıllık takipte artış olmuştur. ABI değerleri CsA grubunda daha düşük hesaplanmış ve bu grubun PAH riski daha yüksek bulunmuştur. Serum kreatinin düzeyleri 6. ve 12. ayda Tac grubunda artış göstermiştir. CsA grubunda hiperürisemi, hipernatremi ve hiperkalsemi, Tac grubunda hiperglisemi daha belirgin görülmüştür. İdrarda protein pozitifliği her iki grupta benzer bulunmuştur. 2 yıllık takipte grupların lipid profili farklı olmasa da, CsA grubundaki sonuçlar daha aterojenik bir profil ile uyumlu bulunmuştur.

Bu konuda daha fazla Tx hastasının, mümkünse nakil öncesi dönemden başlayarak daha uzun süre takip edildiği prospektif bir çalışmanın yapılmasının yararlı olacağı kanısındayız.

KAYNAKLAR

1. National Kidney F. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *American Journal of Kidney Diseases* 2002;39(2/1):1-266.
2. Suleymanlar G, Utas C, Arinsoy T, et al. A population-based survey of Chronic REnal Disease In Turkey- the CREDIT study. *Nephrology, Dialysis, Transplantation: NDT* 2011;26(6):1862-71.
3. Hsu CY, Ordonez JD, Chertow GM, et al. The risk of acute renal failure in patients with chronic kidney disease. *Kidney International* 2008;74(1):101-7.
4. <http://www.tsn.org.tr/folders/file/REGISTRYNEFROLOJI/2013.pdf>.(10/2014)
5. Neipp M, Karavul B, Jackobs S, et al. Quality of life in adult transplant recipients more than 15 years after kidney transplantation. *Transplantation* 2006;81(12):1640-4.
6. Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL, et al. Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. *The New England Journal of Medicine* 1999;341(23):1725-30.
7. Stoumpos S, Jardine AG, Mark PB. Cardiovascular morbidity and mortality after kidney transplantation. *Transplant International* 2015 Jan;28(1):10-21.
8. Ojo AO, Port FK, Wolfe RA, et al. Comparative mortality risks of chronic dialysis and cadaveric transplantation in black end-stage renal disease patients. *American Journal of Kidney Diseases* 1994;24(1):59-64.
9. Oniscu GC, Brown H, Forsythe JL. Impact of cadaveric renal transplantation on survival in patients listed for transplantation. *Journal of the American Society of Nephrology: JASN* 2005;16(6):1859-65.
10. Ojo AO. Cardiovascular complications after renal transplantation and their prevention. *Transplantation* 2006;82(5):603-11.
11. Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, et al. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. *Circulation* 2003;108(17):2154-69.
12. Shirali AC, Bia MJ. Management of cardiovascular disease in renal transplant recipients. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology: CJASN* 2008;3(2):491-504.
13. Wheeler DC, Steiger J. Evolution and etiology of cardiovascular diseases in renal transplant recipients. *Transplantation* 2000;70(11):41-5.
14. Collins AJ, Foley RN, Herzog C, et al. US Renal Data System 2012 Annual Data Report. *American Journal of Kidney Diseases* 2013;61(1/1):1-476.

15. Kasiske BL, Chakkera HA, Roel J. Explained and unexplained ischemic heart disease risk after renal transplantation. *Journal of the American Society of Nephrology*:JASN 2000;11(9):1735-43.
16. Kasiske BL, Guijarro C, Massy ZA, Wiederkehr MR, Ma JZ. Cardiovascular disease after renal transplantation. *Journal of the American Society of Nephrology*:JASN 1996;7(1):158-65.
17. Jardine AG, Fellstrom B, Logan JO, et al. Cardiovascular risk and renal transplantation: post hoc analyses of the Assessment of Lescol in Renal Transplantation (ALERT) Study. *American Journal of Kidney Diseases* 2005;46(3):529-36.
18. Kumar N, Baker CS, Chan K, et al. Cardiac survival after pre-emptive coronary angiography in transplant patients and those awaiting transplantation. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*:CJASN 2011;6(8):1912-9.
19. Lentine KL, Brennan DC, Schnitzler MA. Incidence and predictors of myocardial infarction after kidney transplantation. *Journal of the American Society of Nephrology*:JASN 2005;16(2):496-506.
20. Meier-Kriesche HU, Schold JD, Srinivas TR, Reed A, Kaplan B. Kidney transplantation halts cardiovascular disease progression in patients with end-stage renal disease. *American Journal of Transplantation* 2004;4(10):1662-8.
21. Wali RK, Wang GS, Gottlieb SS, et al. Effect of kidney transplantation on left ventricular systolic dysfunction and congestive heart failure in patients with end-stage renal disease. *Journal of the American College of Cardiology* 2005;45(7):1051-60.
22. Kasiske BL, Anjum S, Shah R, et al. Hypertension after kidney transplantation. *American Journal of Kidney Diseases* 2004;43(6):1071-81.
23. Opelz G, Zeier M, Laux G, Morath C, Dohler B. No improvement of patient or graft survival in transplant recipients treated with angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin II type 1 receptor blockers: a collaborative transplant study report. *Journal of the American Society of Nephrology*:JASN 2006;17(11):3257-62.
24. Mangray M, Vella JP. Hypertension after kidney transplant. *American Journal of Kidney Diseases* 2011;57(2):331-41.
25. Perez Fontan M, Rodriguez-Carmona A, Garcia Falcon T, Fernandez Rivera C, Valdes F. Early immunologic and nonimmunologic predictors of arterial hypertension after renal transplantation. *American Journal of Kidney Diseases* 1999;33(1):21-8.
26. Midtvedt K, Hartmann A. Hypertension after kidney transplantation: are treatment guidelines emerging? *Nephrology, Dialysis, Transplantation* 2002;17(7):1166-9.
27. Opelz G, Wujciak T, Ritz E. Association of chronic kidney graft failure with recipient blood pressure. *Collaborative Transplant Study. Kidney International* 1998;53(1):217-22.
28. Mange KC, Cizman B, Joffe M, Feldman HI. Arterial hypertension and renal allograft survival. *JAMA* 2000;283(5):633-8.

29. Opelz G, Dohler B, Collaborative Transplant S. Improved long-term outcomes after renal transplantation associated with blood pressure control. *American Journal of Transplantation* 2005;5(11):2725-31.
30. Cosio FG, Pesavento TE, Osei K, Henry ML, Ferguson RM. Post-transplant diabetes mellitus: increasing incidence in renal allograft recipients transplanted in recent years. *Kidney International* 2001;59(2):732-7.
31. Kasiske BL, Snyder JJ, Gilbertson D, Matas AJ. Diabetes mellitus after kidney transplantation in the United States. *American Journal of Transplantation* 2003;3(2):178-85.
32. Valderhaug TG, Jenssen T, Hartmann A, et al. Fasting plasma glucose and glycosylated hemoglobin in the screening for diabetes mellitus after renal transplantation. *Transplantation* 2009;88(3):429-34.
33. Gaston RS, Basadonna G, Cosio FG, et al. Transplantation in the diabetic patient with advanced chronic kidney disease: a task force report. *American Journal of Kidney Diseases* 2004;44(3):529-42.
34. Cosio FG, Kudva Y, van der Velde M, et al. New onset hyperglycemia and diabetes are associated with increased cardiovascular risk after kidney transplantation. *Kidney International* 2005;67(6):2415-21.
35. Ducloux D, Kazory A, Chalopin JM. Posttransplant diabetes mellitus and atherosclerotic events in renal transplant recipients: a prospective study. *Transplantation* 2005;79(4):438-43.
36. Kuo HT, Sampaio MS, Vincenti F, Bunnapradist S. Associations of pretransplant diabetes mellitus, new-onset diabetes after transplant, and acute rejection with transplant outcomes: an analysis of the Organ Procurement and Transplant Network/United Network for Organ Sharing (OPTN/UNOS) database. *American Journal of Kidney Diseases* 2010;56(6):1127-39.
37. Kasiske B, Cosio FG, Beto J, et al. Clinical practice guidelines for managing dyslipidemias in kidney transplant patients: a report from the Managing Dyslipidemias in Chronic Kidney Disease Work Group of the National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative. *American Journal of Transplantation* 2004;4 Suppl 7:13-53.
38. Gaston RS, Kasiske BL, Fieberg AM, et al. Use of cardioprotective medications in kidney transplant recipients. *American Journal of Transplantation* 2009;9(8):1811-5.
39. Wissing KM, Abramowicz D, Broeders N, Vereerstraeten P. Hypercholesterolemia is associated with increased kidney graft loss caused by chronic rejection in male patients with previous acute rejection. *Transplantation* 2000;70(3):464-72.
40. Roodnat JI, Mulder PG, Zietse R, et al. Cholesterol as an independent predictor of outcome after renal transplantation. *Transplantation* 2000;69(8):1704-10.
41. Dimeny E, Wahlberg J, Lithell H, Fellstrom B. Hyperlipidaemia in renal transplantation--risk factor for long-term graft outcome. *European Journal of Clinical Investigation* 1995;25(8):574-83.

42. Friedman AN, Miskulin DC, Rosenberg IH, Levey AS. Demographics and trends in overweight and obesity in patients at time of kidney transplantation. *American Journal of Kidney Diseases* 2003;41(2):480-7.
43. De Vries AP, Bakker SJ, Van Son WJ, et al. Metabolic syndrome is associated with impaired long-term renal allograft function; not all component criteria contribute equally. *American Journal of Transplantation* 2004;4(10):1675-83.
44. Abbott KC, Yuan CM, Taylor AJ, Cruess DF, Agodoa LY. Early renal insufficiency and hospitalized heart disease after renal transplantation in the era of modern immunosuppression. *Journal of the American Society of Nephrology:JASN* 2003;14(9):2358-65.
45. Meier-Kriesche HU, Arndorfer JA, Kaplan B. The impact of body mass index on renal transplant outcomes: a significant independent risk factor for graft failure and patient death. *Transplantation* 2002;73(1):70-4.
46. Abbott KC, Reynolds JC, Taylor AJ, Agodoa LY. Hospitalized atrial fibrillation after renal transplantation in the United States. *American Journal of Transplantation* 2003;3(4):471-6.
47. Ducloux D, Kazory A, Simula-Faivre D, Chalopin JM. One-year post-transplant weight gain is a risk factor for graft loss. *American Journal of Transplantation* 2005;5(12):2922-8.
48. Gore JL, Pham PT, Danovitch GM, et al. Obesity and outcome following renal transplantation. *American Journal of Transplantation* 2006;6(2):357-63.
49. Bosma RJ, Kwakernaak AJ, van der Heide JJ, de Jong PE, Navis GJ. Body mass index and glomerular hyperfiltration in renal transplant recipients: cross-sectional analysis and long-term impact. *American Journal of Transplantation* 2007;7(3):645-52.
50. Jindal RM, Zawada ET, Jr. Obesity and kidney transplantation. *American Journal of Kidney Diseases* 2004;43(6):943-52.
51. Pischon T, Sharma AM. Obesity as a risk factor in renal transplant patients. *Nephrology, Dialysis, Transplantation:NDT* 2001;16(1):14-7.
52. Ghahramani N, Reeves WB, Hollenbeak C. Association between increased body mass index, calcineurin inhibitor use, and renal graft survival. *Experimental and Clinical Transplantation* 2008;6(3):199-202.
53. Fernandez-Fresnedo G, Escallada R, Rodrigo E, et al. The risk of cardiovascular disease associated with proteinuria in renal transplant patients. *Transplantation* 2002;73(8):1345-8.
54. Fellstrom B, Jardine AG, Soveri I, et al. Renal dysfunction is a strong and independent risk factor for mortality and cardiovascular complications in renal transplantation. *American Journal of Transplantation* 2005;5(8):1986-91.
55. Meier-Kriesche HU, Baliga R, Kaplan B. Decreased renal function is a strong risk factor for cardiovascular death after renal transplantation. *Transplantation* 2003;75(8):1291-5.
56. Weiner DE, Carpenter MA, Levey AS, et al. Kidney function and risk of cardiovascular disease and mortality in kidney transplant recipients: the FAVORIT trial. *American Journal of Transplantation* 2012;12(9):2437-45.

57. Zimmet P, Magliano D, Matsuzawa Y, Alberti G, Shaw J. The metabolic syndrome: a global public health problem and a new definition. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis* 2005;12(6):295-300.
58. Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *Lancet* 2005;365(9468):1415-28.
59. Prasad GV, Huang M, Silver SA, et al. Metabolic syndrome definitions and components in predicting major adverse cardiovascular events after kidney transplantation. *Transplant International* 2015Jan;28(1)79-88.
60. Gami AS, Witt BJ, Howard DE, et al. Metabolic syndrome and risk of incident cardiovascular events and death: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *Journal of the American College of Cardiology* 2007;49(4):403-14.
61. Courivaud C, Kazory A, Simula-Faivre D, Chalopin JM, Ducloux D. Metabolic syndrome and atherosclerotic events in renal transplant recipients. *Transplantation* 2007;83(12):1577-81.
62. Wissing KM, Pipeleers L. Obesity, metabolic syndrome and diabetes mellitus after renal transplantation: prevention and treatment. *Transplantation Reviews* 2014;28(2):37-46.
63. Schold JD, Srinivas TR, Guerra G, et al. A "weight-listing" paradox for candidates of renal transplantation? *American Journal of Transplantation* 2007;7(3):550-9.
64. Israni AK, Snyder JJ, Skeans MA, Kasiske BL, Investigators P. Clinical diagnosis of metabolic syndrome: predicting new-onset diabetes, coronary heart disease, and allograft failure late after kidney transplant. *Transplant International* 2012;25(7):748-57.
65. Soveri I, Abedini S, Holdaas H, et al. Metabolic syndrome and cardiovascular risk in renal transplant recipients: effects of statin treatment. *Clinical Transplantation* 2009;23(6):914-20.
66. Porrini E, Delgado P, Bigo C, et al. Impact of metabolic syndrome on graft function and survival after cadaveric renal transplantation. *American Journal of Kidney Diseases* 2006;48(1):134-42.
67. Hong JC, Kahan BD. Immunosuppressive agents in organ transplantation: past, present, and future. *Seminars in Nephrology* 2000;20(2):108-25.
68. Boots JM, Christiaans MH, 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.
69. Wiederrecht G, Lam E, Hung S, Martin M, Sigal N. The mechanism of action of FK-506 and cyclosporin A. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1993;696:9-19.
70. Schreiber SL, Crabtree GR. The mechanism of action of cyclosporin A and FK506. *Immunology Today* 1992;13(4):136-42.
71. Mihatsch MJ, Kyo M, Morozumi K, et al. The side-effects of ciclosporine-A and tacrolimus. *Clinical Nephrology* 1998;49(6):356-63.
72. Ekberg H, Tedesco-Silva H, Demirbas A, et al. Reduced exposure to calcineurin inhibitors in renal transplantation. *The New England Journal of Medicine* 2007;357(25):2562-75.

73. Vincenti F, Jensik SC, Filo RS, Miller J, Pirsch J. A long-term comparison of tacrolimus (FK506) and cyclosporine in kidney transplantation: evidence for improved allograft survival at five years. *Transplantation* 2002;73(5):775-82.
74. Artz MA, Boots JM, Ligtenberg G, et al. Improved cardiovascular risk profile and renal function in renal transplant patients after randomized conversion from cyclosporine to tacrolimus. *Journal of the American Society of Nephrology:JASN* 2003;14(7):1880-8.
75. Mayer AD. Chronic rejection and graft half-life: five-year follow-up of the European Tacrolimus Multicenter Renal Study. *Transplantation Proceedings* 2002;34(5):1491-2.
76. Kurtz A, Della Bruna R, Kuhn K. Cyclosporine A enhances renin secretion and production in isolated juxtaglomerular cells. *Kidney International* 1988;33(5):947-53.
77. Mason J, Muller-Schweinitzer E, Dupont M, et al. Cyclosporine and the renin-angiotensin system. *Kidney International* 1991;(32)28-32.
78. Hoorn EJ, Walsh SB, McCormick JA, et al. The calcineurin inhibitor tacrolimus activates the renal sodium chloride cotransporter to cause hypertension. *Nature Medicine* 2011;17(10):1304-9.
79. Ruggenenti P, Perico N, Mosconi L, et al. Calcium channel blockers protect transplant patients from cyclosporine-induced daily renal hypoperfusion. *Kidney International* 1993;43(3):706-11.
80. Morris ST, McMurray JJ, Rodger RS, Farmer R, Jardine AG. Endothelial dysfunction in renal transplant recipients maintained on cyclosporine. *Kidney International* 2000;57(3):1100-6.
81. Galle J, Lehmann-Bodem C, Hubner U, Heinloth A, Wanner C. CyA and OxLDL cause endothelial dysfunction in isolated arteries through endothelin-mediated stimulation of O₂ formation. *Nephrology, Dialysis, Transplantation:NDT* 2000;15(3):339-46.
82. Kirk AD, Jacobson LM, Heisey DM, et al. Posttransplant diastolic hypertension: associations with intragraft transforming growth factor-beta, endothelin, and renin transcription. *Transplantation* 1997;64(12):1716-20.
83. Sturrock ND, Struthers AD. Hormonal and other mechanisms involved in the pathogenesis of cyclosporin-induced nephrotoxicity and hypertension in man. *Clinical Science* 1994;86(1):1-9.
84. Oflaz H, Turkmen A, Kazancioglu R, et al. The effect of calcineurin inhibitors on endothelial function in renal transplant recipients. *Clinical Transplantation* 2003;17(3):212-6.
85. Radermacher J, Meiners M, Bramlage C, et al. Pronounced renal vasoconstriction and systemic hypertension in renal transplant patients treated with cyclosporin A versus FK 506. *Transplant International* 1998;11(1):3-10.
86. Hohage H, Bruckner D, Arlt M, et al. Influence of cyclosporine A and FK506 on 24 h blood pressure monitoring in kidney transplant recipients. *Clinical Nephrology* 1996;45(5):342-4.
87. Margreiter R, European Tacrolimus vs Cyclosporin Microemulsion Renal Transplantation Study G. Efficacy and safety of tacrolimus compared with

- ciclosporin microemulsion in renal transplantation: a randomised multicentre study. *Lancet* 2002;359(9308):741-6.
88. Heit JJ, Apelqvist AA, Gu X, et al. Calcineurin/NFAT signalling regulates pancreatic beta-cell growth and function. *Nature* 2006;443(7109):345-9.
 89. Tamura K, Fujimura T, Tsutsumi T, et al. Transcriptional inhibition of insulin by FK506 and possible involvement of FK506 binding protein-12 in pancreatic beta-cell. *Transplantation* 1995;59(11):1606-13.
 90. Filler G, Neuschulz I, Vollmer I, Amendt P, Hoher B. Tacrolimus reversibly reduces insulin secretion in paediatric renal transplant recipients. *Nephrology, Dialysis, Transplantation:NDT* 2000;15(6):867-71.
 91. Fernandez LA, Lehmann R, Luzi L, et al. The effects of maintenance doses of FK506 versus cyclosporin A on glucose and lipid metabolism after orthotopic liver transplantation. *Transplantation* 1999;68(10):1532-41.
 92. Nam JH, Mun JI, Kim SI, et al. beta-Cell dysfunction rather than insulin resistance is the main contributing factor for the development of postrenal transplantation diabetes mellitus. *Transplantation* 2001;71(10):1417-23.
 93. Robertson RP. Cyclosporin-induced inhibition of insulin secretion in isolated rat islets and HIT cells. *Diabetes* 1986;35(9):1016-9.
 94. Gillison SL, Bartlett ST, Curry DL. Inhibition by cyclosporine of insulin secretion--a beta cell-specific alteration of islet tissue function. *Transplantation* 1991;52(5):890-5.
 95. Pirsch JD, Miller J, Deierhoi MH, Vincenti F, Filo RS. A comparison of tacrolimus (FK506) and cyclosporine for immunosuppression after cadaveric renal transplantation. *Transplantation* 1997;63(7):977-83.
 96. Neylan JF. Racial differences in renal transplantation after immunosuppression with tacrolimus versus cyclosporine. *Transplantation* 1998;65(4):515-23.
 97. Weir MR, Fink JC. Risk for posttransplant Diabetes mellitus with current immunosuppressive medications. *American Journal of Kidney Diseases* 1999;34(1):1-13.
 98. Ligtenberg G, Hene RJ, Blankestijn PJ, Koomans HA. Cardiovascular risk factors in renal transplant patients: cyclosporin A versus tacrolimus. *Journal of the American Society of Nephrology:JASN* 2001;12(2):368-73.
 99. Vaziri ND, Liang K, Azad H. Effect of cyclosporine on HMG-CoA reductase, cholesterol 7alpha-hydroxylase, LDL receptor, HDL receptor, VLDL receptor, and lipoprotein lipase expressions. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 2000;294(2):778-83.
 100. Winegar DA, Salisbury JA, Sundseth SS, Hawke RL. Effects of cyclosporin on cholesterol 27-hydroxylation and LDL receptor activity in HepG2 cells. *Journal of Lipid Research* 1996;37(1):179-91.
 101. Ersoy A, Baran B, Ersoy C, Kahvecioglu S, Akdag I. Calcineurin inhibitors and post-transplant weight gain. *Nephrology* 2008;13(5):433-9.
 102. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, et al. Obesity and the risk of myocardial infarction in 27,000 participants from 52 countries: a case-control study. *Lancet* 2005;366(9497):1640-9.

103. Guallar-Castillon P, Balboa-Castillo T, Lopez-Garcia E, et al. BMI, waist circumference, and mortality according to health status in the older adult population of Spain. *Obesity* 2009;17(12):2232-8.
104. Sanches FM, Avesani CM, Kamimura MA, et al. Waist circumference and visceral fat in CKD: a cross-sectional study. *American Journal of Kidney Diseases* 2008;52(1):66-73.
105. Kovesdy CP, Czira ME, Rudas A, et al. Body mass index, waist circumference and mortality in kidney transplant recipients. *American Journal of Transplantation* 2010;10(12):2644-51.
106. American Diabetes A. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2011;34 Suppl 1:S62-9.
107. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA* 2002;287(3):356-9.
108. Marcen R, Fernandez-Rodriguez A, Rodriguez-Mendiola N, et al. Evolution of rejection rates and kidney graft survival: a historical analysis. *Transplantation Proceedings* 2009;41(6):2357-9.
109. Pita-Fernandez S, Pertega-Diaz S, Valdes-Canedo F, et al. Incidence of cardiovascular events after kidney transplantation and cardiovascular risk scores: study protocol. *BMC cardiovascular disorders*. 2011;11:2-9.
110. Pilmore H, Dent H, Chang S, McDonald SP, Chadban SJ. Reduction in cardiovascular death after kidney transplantation. *Transplantation* 2010;89(7):851-7.
111. Aalten J, Hoogeveen EK, Roodnat JL, et al. Associations between pre-kidney-transplant risk factors and post-transplant cardiovascular events and death. *Transplant international : official journal of the European Society for Organ Transplantation* 2008;21(10):985-91.
112. Fellstrom B, Jardine AG, Soveri I, et al. Renal dysfunction as a risk factor for mortality and cardiovascular disease in renal transplantation: experience from the Assessment of Lescol in Renal Transplantation trial. *Transplantation* 2005;79(9):1160-3.
113. Ducloux D, Kazory A, Chalopin JM. Predicting coronary heart disease in renal transplant recipients: a prospective study. *Kidney International* 2004;66(1):441-7.
114. Fernandez-Fresnedo G, Plaza JJ, Sanchez-Plumed J, et al. Proteinuria: a new marker of long-term graft and patient survival in kidney transplantation. *Nephrology, Dialysis, Transplantation* 2004;19(3):47-51.
115. De Mattos AM, Prather J, Olyaei AJ, et al. Cardiovascular events following renal transplantation: role of traditional and transplant-specific risk factors. *Kidney International* 2006;70(4):757-64.
116. Chuang P, Gibney EM, Chan L, Ho PM, Parikh CR. Predictors of cardiovascular events and associated mortality within two years of kidney transplantation. *Transplantation Proceedings* 2004;36(5):1387-91.
117. Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, et al. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation* 1998;97(18):1837-47.
118. Conroy RM, Pyorala K, Fitzgerald AP, et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *European Heart Journal* 2003;24(11):987-1003.

119. Aranceta J, Perez Rodrigo C, Foz Sala M, et al. [Tables of coronary risk evaluation adapted to the Spanish population: the DORICA study]. *Medicina Clinica* 2004;123(18):686-91.
120. De Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Third Joint Task Force of European and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. *European Heart Journal* 2003;24(17):1601-10.
121. Kiberd B, Panek R. Cardiovascular outcomes in the outpatient kidney transplant clinic: the Framingham risk score revisited. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* 2008;3(3):822-8.
122. Clunk JM, Lin CY, Curtis JJ. Variables affecting weight gain in renal transplant recipients. *American Journal of Kidney Diseases* 2001;38(2):349-53.
123. Malgorzewicz S, Debska-Slizien A, Czajka B, Rutkowski B. Adipokines and nutritional status in kidney transplant recipients. *Transplantation Proceedings* 2014;46(8):2622-6.
124. Unno M, Furusyo N, Mukae H, et al. The utility of visceral fat level by bioelectrical impedance analysis in the screening of metabolic syndrome - the results of the Kyushu and Okinawa Population Study (KOPS). *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis* 2012;19(5):462-70.
125. Fox CS, Massaro JM, Hoffmann U, et al. Abdominal visceral and subcutaneous adipose tissue compartments: association with metabolic risk factors in the Framingham Heart Study. *Circulation* 2007;116(1):39-48.
126. Tokodai K, Amada N, Kikuchi H, et al. Body fat percentage as a marker of new-onset diabetes mellitus after kidney transplantation. *Transplantation Proceedings* 2013;45(4):1544-7.
127. Elsayed EF, Sarnak MJ, Tighiouart H, et al. Waist-to-hip ratio, body mass index, and subsequent kidney disease and death. *American Journal of Kidney Diseases* 2008;52(1):29-38.
128. Canoy D, Boekholdt SM, Wareham N, et al. Body fat distribution and risk of coronary heart disease in men and women in the European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition in Norfolk cohort: a population-based prospective study. *Circulation* 2007;116(25):2933-43.
129. Campistol JM, Romero R, Paul J, Gutierrez-Dalmau A. Epidemiology of arterial hypertension in renal transplant patients: changes over the last decade. *Nephrology, Dialysis, Transplantation* 2004;19(3):62-6.
130. Castillo-Lugo JA, Vergne-Marini P. Hypertension in kidney transplantation. *Seminars in Nephrology* 2005;25(4):252-60.
131. Long C, Cook LG, Hamilton SL, Wu GY, Mitchell BM. FK506 binding protein 12/12.6 depletion increases endothelial nitric oxide synthase threonine 495 phosphorylation and blood pressure. *Hypertension* 2007;49(3):569-76.
132. Ciresi DL, Lloyd MA, Sandberg SM, Heublein DM, Edwards BS. The sodium retaining effects of cyclosporine. *Kidney International*. 1992;41(6):1599-605.

133. Damiano S, Scanni R, Ciarcia R, Florio S, Capasso G. Regulation of sodium transporters in the kidney during cyclosporine treatment. *Journal of Nephrology* 2010;23(16):191-8.
134. Mayer AD, Dmitrewski J, Squifflet JP, et al. Multicenter randomized trial comparing tacrolimus (FK506) and cyclosporine in the prevention of renal allograft rejection: a report of the European Tacrolimus Multicenter Renal Study Group. *Transplantation* 1997;64(3):436-43.
135. Midtvedt K, Ihlen H, Hartmann A, et al. Reduction of left ventricular mass by lisinopril and nifedipine in hypertensive renal transplant recipients: a prospective randomized double-blind study. *Transplantation* 2001;72(1):107-11.
136. Heinze G, Mitterbauer C, Regele H, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitor or angiotensin II type 1 receptor antagonist therapy is associated with prolonged patient and graft survival after renal transplantation. *Journal of the American Society of Nephrology:JASN* 2006;17(3):889-99.
137. Kidney Disease: Improving Global Outcomes Transplant Work G. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *American Journal of Transplantation* 2009;9(3):1-15.
138. Ott U, Busch M, Steiner T, Wolf G. Presence of cardiovascular disease in patients on a waiting list for renal transplantation and in patients after kidney transplantation in a single center. *Transplantation Proceedings* 2010;42(9):3450-4.
139. Barrionuevo JD, Vargas-Machuca MF, Pulido FG, et al. Prevalence of cardiovascular disease in kidney transplant candidates: outpatient cardiac evaluation. *Transplantation Proceedings* 2010;42(8):3126-7.
140. Ferreira AC, Macedo FY. A review of simple, non-invasive means of assessing peripheral arterial disease and implications for medical management. *Annals of Medicine* 2010;42(2):139-50.
141. Ho GJ, Chen YC, Yin WY, et al. Fasting serum long-acting natriuretic peptide correlates with the ankle brachial index in renal transplant recipients. *Experimental and Clinical Transplantation* 2013;11(4):303-9.
142. Alghamdi S, Nabi Z, Skolnik E, Alkorbi L, Albaqumi M. Cyclosporine versus tacrolimus maintenance therapy in renal transplant. *Experimental and Clinical Transplantation* 2011;9(3):170-4.
143. Kaplan B, Schold JD, Meier-Kriesche HU. Long-term graft survival with neoral and tacrolimus: a paired kidney analysis. *Journal of the American Society of Nephrology:JASN* 2003;14(11):2980-4.
144. Malheiro J, Almeida M, Fonseca I, et al. Hyperuricemia in adult renal allograft recipients: prevalence and predictors. *Transplantation Proceedings* 2012;44(8):2369-72.
145. Armstrong KA, Johnson DW, Campbell SB, Isbel NM, Hawley CM. Does uric acid have a pathogenetic role in graft dysfunction and hypertension in renal transplant recipients? *Transplantation* 2005;80(11):1565-71.
146. Kanbay M, Akcay A, Huddam B, et al. Influence of cyclosporine and tacrolimus on serum uric acid levels in stable kidney transplant recipients. *Transplantation Proceedings* 2005;37(7):3119-20.

147. Jones H, Talwar M, Nogueira JM, et al. Anemia after kidney transplantation; its prevalence, risk factors, and independent association with graft and patient survival: a time-varying analysis. *Transplantation* 2012;93(9):923-8.
148. Roth D, Milgrom M, Esquenazi V, et al. Posttransplant hyperglycemia. Increased incidence in cyclosporine-treated renal allograft recipients. *Transplantation* 1989;47(2):278-81.
149. Pham PT, Pham PM, Pham SV, Pham PA, Pham PC. New onset diabetes after transplantation (NODAT): an overview. *Diabetes, metabolic syndrome and obesity : targets and therapy*. 2011;4:175-86.
150. Allamani M, Sennesael J, Vendemeulenbroucke E. Posttransplantation diabetes mellitus: a long-term retrospective cohort study. *Transplantation Proceedings* 2010;42(10):4378-83.
151. Kaposztas Z, Gyurus E, Kahan BD. New-onset diabetes after renal transplantation: diagnosis, incidence, risk factors, impact on outcomes, and novel implications. *Transplantation Proceedings* 2011;43(5):1375-94.
152. Cotovio P, Neves M, Rodrigues L, et al. New-onset diabetes after transplantation: assessment of risk factors and clinical outcomes. *Transplantation Proceedings* 2013;45(3):1079-83.
153. Vincenti F, Friman S, Scheuermann E, et al. Results of an international, randomized trial comparing glucose metabolism disorders and outcome with cyclosporine versus tacrolimus. *American Journal of Transplantation* 2007;7(6):1506-14.
154. First MR, Gerber DA, Hariharan S, Kaufman DB, Shapiro R. Posttransplant diabetes mellitus in kidney allograft recipients: incidence, risk factors, and management. *Transplantation* 2002;73(3):379-86.
155. Knoll GA, Bell RC. Tacrolimus versus cyclosporin for immunosuppression in renal transplantation: meta-analysis of randomised trials. *Bmj* 1999;318(7191):1104-7.
156. Fazal MA, Idrees MK, Akhtar SF. Dyslipidaemia among renal transplant recipients: cyclosporine versus tacrolimus. *JPMA The Journal of the Pakistan Medical Association* 2014;64(5):496-9.
157. Sanchez Perez B, Aranda Narvaez JM, Suarez Munoz MA, et al. Adverse effects on the lipid profile of immunosuppressive regimens: tacrolimus versus cyclosporin measured using C2 levels. *Transplantation Proceedings* 2009;41(3):1028-9.
158. Liu JY, You RX, Guo M, et al. Tacrolimus Versus Cyclosporine as Primary Immunosuppressant After Renal Transplantation: A Meta-Analysis and Economics Evaluation. *American Journal of Therapeutics* 2014 Oct(8):124-33.
159. Claesson K, Mayer AD, Squifflet JP, et al. Lipoprotein patterns in renal transplant patients: a comparison between FK 506 and cyclosporine A patients. *Transplantation Proceedings* 1998;30(4):1292-4.
160. Hohage H, Arlt M, Bruckner D, et al. Effects of cyclosporin A and FK 506 on lipid metabolism and fibrinogen in kidney transplant recipients. *Clinical Transplantation* 1997;11(3):225-30.

161. Venkiteswaran K, Sgoutas DS, Santanam N, Neylan JF. Tacrolimus, cyclosporine and plasma lipoproteins in renal transplant recipients. *Transplant International* 2001;14(6):405-10.
162. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation* 2004;110(2):227-39.
163. Holdaas H, Fellstrom B, Jardine AG, et al. Effect of fluvastatin on cardiac outcomes in renal transplant recipients: a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2003;361(9374):2024-31.
164. Palmer SC, Navaneethan SD, Craig JC, et al. HMG CoA reductase inhibitors (statins) for kidney transplant recipients. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2014;1:50-79.
165. Esteva-Font C, Guillen-Gomez E, Diaz JM, et al. Renal sodium transporters are increased in urinary exosomes of cyclosporine-treated kidney transplant patients. *American Journal of Nephrology* 2014;39(6):528-35.
166. Adu D, Turney J, Michael J, McMaster P. Hyperkalaemia in cyclosporin-treated renal allograft recipients. *Lancet* 1983;2(8346):370-2.
167. Jones JW, Gruessner RW, Gores PF, Matas AJ. Hypoaldosteronemic hyporeninemic hyperkalemia after renal transplantation. *Transplantation* 1993;56(4):1013-5.
168. Kaplan B, Wang Z, Abecassis MM, et al. Frequency of hyperkalemia in recipients of simultaneous pancreas and kidney transplants with bladder drainage. *Transplantation* 1996;62(8):1174-5.
169. Woo M, Przepiorka D, Ippoliti C, et al. Toxicities of tacrolimus and cyclosporin A after allogeneic blood stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplantation* 1997;20(12):1095-8.
170. Nobata H, Tominaga Y, Imai H, Uchida K. Hypocalcemia immediately after renal transplantation. *Clinical Transplantation* 2013;27(6):E644-8.
171. Hoenderop JG, Nilius B, Bindels RJ. Calcium absorption across epithelia. *Physiological reviews*. 2005;85(1):373-422.
172. Nijenhuis T, Hoenderop JG, Bindels RJ. Downregulation of Ca and Mg transport proteins in the kidney explains tacrolimus (FK506)-induced hypercalciuria and hypomagnesemia. *Journal of the American Society of Nephrology* 2004;15(3):549-57.
173. Stief J, Stempfle HU, Gotzberger M, et al. Biliary diseases in heart transplanted patients: a comparison between cyclosporine A versus tacrolimus-based immunosuppression. *European Journal of Medical Research* 2009;14(5):206-9.

TEŞEKKÜR

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı – Nefroloji Bilim Dalı'ndaki yan dal uzmanlık eğitimimi tamamlarken;

Tüm süreç boyunca destek ve yardımlarını her zaman hissettiğim, bana cesaret veren kıymetli hocam İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Rıdvan ALİ'ye, bilgi ve deneyimleriyle yoluma ışık olan saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. Mustafa YURTKURAN, Prof. Dr. Mahmut YAVUZ, Prof. Dr. Kamil DİLEK ve Prof. Dr. Mustafa GÜLLÜLÜ'ye,

Eğitimim boyunca ve tezimin oluşum aşamasında bilimsel katkılarıyla bana büyük emeği geçen değerli hocam Prof. Dr. Alparslan ERSOY'a

Tezimin istatistik analizinde yardımcı olan Uzm. Dr. Deniz SİĞİRLİ'ya

İlk günden itibaren beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum ve birçoğu ile güçlü bağlar kurduğumuz araştırma görevlisi arkadaşlarıma, ekip olarak büyük keyifle çalıştığım tüm hemşire, sekreter ve personel arkadaşlarıma,

Hayatımda duyduğum en içten "Günaydın!" ın sahibi Ebru ARZU'ya, her konuda yardımını ve desteğini benden esirgemeyen Yavuz AYAR'a, kahveyi daha da çok sevdiren İlkay CEYLAN ve H. Erdem GÖZDEN'e

Yaşamımın her aşamasında olduğu gibi uzmanlık sürecimde de sevgi ve desteklerini her zaman hissettiğim annem Ayten IŞIKTAŞ, babam Zekeriya IŞIKTAŞ ve canım kardeşim Mehmet IŞIKTAŞ'a

Hayatıma eşlik etmesinden büyük mutluluk duyduğum, aradaki mesafeye inat her an yanımda olduğunu hissettiren sevgili eşim Ercan SAYILAR'a içtenlikle teşekkürlerimi sunarım.

Emel IŞIKTAŞ SAYILAR

ÖZGEÇMİŞ

21 Ocak 1981 yılında Ankara'da doğdum ve eğitim hayatıma Ankara'da başladım. 1998 tarihinde Çankaya Lisesi'nden mezun olduktan sonra 1999-2005 yılları arasında yılında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde devam ettim. 2006-2011 yılları arasında Gazi Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda araştırma görevlisi olarak çalıştıktan sonra mecburi hizmetimi 2011-2012 yılları arasında Şırnak Devlet Hastanesi'nde yaptım. 12 Aralık 2012 tarihinde Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji Bilim Dalı'nda yan dal araştırma görevlisi olarak göreve başladım.